

令和元年5月30日現在

機関番号：16101

研究種目：新学術領域研究(研究領域提案型)

研究期間：2014～2018

課題番号：26108007

研究課題名(和文) 多元計算解剖モデルを利用した腫瘍診断支援システム

研究課題名(英文) Cancer Diagnosis and Prognosis Assistance Based on Multidisciplinary Computational Anatomy

研究代表者

仁木 登 (Niki, Noboru)

徳島大学・大学院社会産業理工学研究部(理工学域)・非常勤講師

研究者番号：80116847

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 81,100,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は、1. マルチスケール・マルチモダリティ画像データベース構築(3次元ミクロ・マクロ画像情報、臨床・病理・遺伝子情報の集積)、2. 基礎研究(マクロからミクロレベルの画像による病態の解明、画像情報と遺伝子情報の統合解析)、3. 開発研究(罹患ハイリスクグループの層別化、悪性腫瘍の進化の定量化、鑑別・予後予測技術の創出とそれを利活用したシステムの構築)、4. 実用化研究(腫瘍診断・治療支援システム開発と臨床現場での評価)を実施した。多元計算解剖モデルによる肺・大腸・腎臓に発生する悪性腫瘍の本態解明に挑み、これに基づいて高度知能化した腫瘍診断支援システムの技術基盤として期待できる成果を得た。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は、大規模なマルチスケールCT画像・臨床・病理・遺伝子情報データベースの構築とミクロからマクロのマルチスケール臓器構造と臨床・病理・遺伝子情報を関連付けて臓器の成長過程や病態の発症・進展機序を時空間において定量的に捉えて表現する手法の確立に寄与した。空間分解能100 μ mを越える次世代CTの実用化が加速している今日、本研究の成果は次世代イメージング画像を利活用して悪性腫瘍に罹患しやすい人を精密に層別化し、重点的に検診を行い、悪性腫瘍の進化を予測して重篤化前に最適な治療を可能にする「個の医療」の実現に繋がること期待され、国民の「健康寿命」の延伸への貢献は大きい。

研究成果の概要(英文)：This project applied the multidisciplinary computational anatomy models to the discovery of imaging biomarkers that capture multi-dimensional complexity of tumors to predict the tumor behavior before treatment begins. The main goal of this project was to develop cancer CADe/CADx systems based on the multidisciplinary computational anatomy models which support clinicians to detect early-stage cancers and to determine risk-adaptive treatments. This project contributed to constructing fundamentals of multidisciplinary computational anatomy research area through the organically-combined research progress with A01 group which performs fundamental research of multidisciplinary computational anatomy and A03 group which aims at clinical and scientific applications of multidisciplinary computational anatomy. Our achievements may accelerate the identification of reliable and meaningful quantitative imaging biomarkers for the tumor to develop the core technologies of cancer CADe/CADx systems.

研究分野：医用画像に基づく計算解剖の多元化と高度知能化診断・治療への展開

キーワード：多元計算解剖モデル 腫瘍診断支援システム マルチスケール・マルチモダリティ画像データベース

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

21世紀の日本社会は疾病及び加齢による経済負担が極めて大きい。活力ある社会の実現には健康寿命を短縮する危険度の高い悪性腫瘍（肺がん、大腸がん、腎臓がん）の早期発見とライフステージに応じた適切な治療管理による重症化予防の実現は必須である。近年の先端医療研究の進展により遺伝子変異による疾患に対する個体感受性が明らかにされ、悪性腫瘍のかかりやすさは環境要因と遺伝要因（遺伝子の個人差）が関係することが確認されつつあり、多元計算学によってもたらされた人体総合的理解を通して悪性腫瘍の発病を精密に予測することで病態の発生や進化のメカニズムに合わせた個別化治療が可能になると期待されている。このために、悪性腫瘍の検診・診断・治療において中心的情報源となるマルチスケール・マルチモダリティ画像情報と臨床・病理・遺伝子情報の効果的な統合解析を基にした以下の開発が求められている。

- (1)悪性腫瘍の罹患ハイリスクグループを把握して発病・進化に関わる画像因子を解明し、悪性腫瘍にかかりやすい人を精密に層別化して重点的に検診を行う個別化予防法。
- (2)悪性腫瘍の進化を高精度に予測して患者に適した個別化治療を導く診断法。

2. 研究の目的

本研究は、健康寿命を短縮する危険度の高い悪性腫瘍（肺、大腸、腎臓）の早期発見とライフステージに応じた適切な治療管理による重症化予防を実現するために、多元計算解剖モデルによる肺・大腸・腎臓に発生する悪性腫瘍の本態解明に挑み、これに基づいて高度知能化した腫瘍診断支援システムを研究開発することを目指す。4次元CT、広視野 μ CT、PET、MRIの最先端イメージングの画像情報を中心にして臨床・病理・遺伝子情報と効果的に融合して悪性腫瘍の本態解明を導く。特に、肺の3次元ミクロからマクロの病態を明らかにし、これらの悪性腫瘍発病・進化過程をマルチスケール・マルチモダリティ画像と臨床・病理・遺伝子情報を用いてA01で実現される多元計算解剖モデルの基礎数理に基づいて数理統計的に統合解析する。この中で悪性腫瘍発病や進化過程に強く相関するイメージングバイオマーカーを発掘して悪性腫瘍罹患ハイリスクグループの層別化、悪性腫瘍進化の定量化、鑑別・予後予測技術を創出して早期発見と治療管理に導入し、協力医療機関との共同研究によって有効性を検証する。

3. 研究の方法

本研究は、(1)マルチスケール・マルチモダリティ画像データベース構築（3次元ミクロ・マクロ画像情報、臨床・病理・遺伝子情報の集積）、(2)基礎研究（マクロからミクロレベルの画像による病態の解明、画像情報と遺伝子情報の統合解析）、(3)開発研究（罹患ハイリスクグループの層別化、悪性腫瘍の進化の定量化、鑑別・予後予測技術の創出とそれを利活用したシステムの構築）、(4)実用化研究（腫瘍診断・治療支援システム開発と臨床現場での評価）を計画し、実施した。

研究組織は、肺ミクロ形態を専門とする医学者、放射光CTを専門とするSPring-8主幹研究員、胸腹部悪性腫瘍の診断・治療を専門とする医学者、遺伝子情報解析を専門とする医学者、マルチスケール・マルチモダリティ3次元画像解析を専門とする工学者、研究協力者と連携して実施した。多元計算解剖モデルの基礎数理を行うA01班、多元計算解剖モデルの臨床展開を担うA03班と連携を密にし、マルチスケール・マルチモダリティ画像情報、臨床・病理情報、遺伝子情報との統合解析にもとづいた腫瘍診断支援システムの研究開発を実施した。

海外研究協力者として米国Cleveland Clinic岡本俊宏博士に肺標本作製、米国Harvard Medical School幡生寛人教授、吉田広行教授に多元計算解剖モデルの診断・治療支援への応用について助言を得て推進した。

4. 研究成果

(1)マルチスケール・マルチモダリティ画像データベース構築： 摘出標本の広視野 μ CT画像のマルチスケール3次元画像と臨床・病理・遺伝子情報のデータ収集、経時的に撮影された拡大CT画像、臨床・病理情報、予後追跡で得られる時空間データベースの構築。画像と臨床・病理情報からなるデータベース構築を継続して実施した。ヒトゲノム・遺伝子解析研究倫理審査委員会の承認のもと、画像・臨床情報に加えた遺伝子情報の収集及び解析法の開発を加速させた。

(2)基礎研究：3次元ミクロからマクロの構造を高精度に抽出して時空間的な変化を定量的に捉える手法と病態の特性を定量的に表現する手法の開発し、その有用性を評価した(図1)。3次元ミクロからマクロの病態を明らかにし、これらの悪性腫瘍発病・進化過程を画像と臨床・病理・遺伝子情報を用いて数理統計的に解析する手法の開発を推進した。

(3)開発研究：気管支系、血管・リンパ系、膜構造に焦点を当てた胸腹部臓器の構造解析法の開発を推進し、画像に展開して高精度に胸腹部臓器構造の精密解析法を進めた。また、喫煙・過去喫煙・非喫煙者のCOPDの長期の進展、脊椎・骨構造を解析し、長期経年低線量CT画像・臨床情報からCOPD罹患・増悪の高リスク群、骨粗鬆の高リスク群を層別化のための手法の開発を進めた。検診現場において画像・臨床情報に加えてゲノム情報抽出して多元化し、COPDとの関連を統計的に評価する手法を開発し、COPD罹患・増悪の高リスク群を層別化する因子検出に期待できる結果を得た。

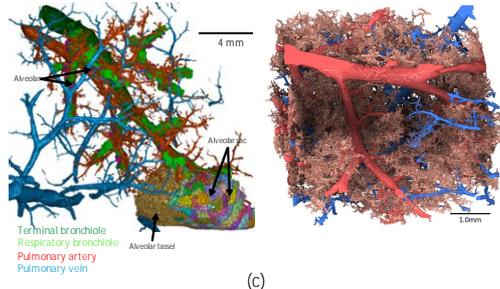
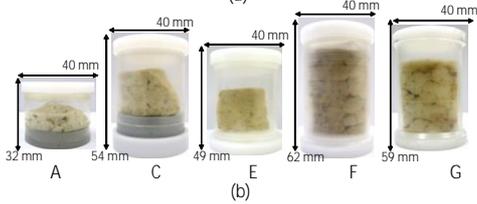
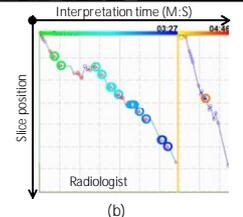
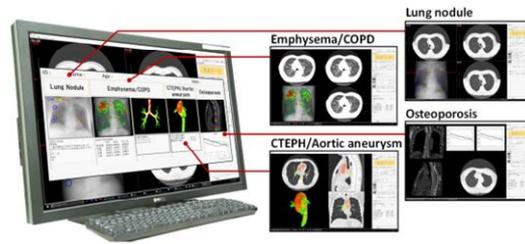


図1 放射光大視野顕微 CT による肺 3次元ミクロ構造解析。(a) 放射光大視野顕微 CT の概観。(b) ヒト肺標本。(c) 肺 3次元ミクロ構造解析結果。



SNP	Genetic model	p-value	OR
rs13180	Dominant (CT+TT)vs.CC	0.0945	4
	Recessive TTvs.(CT+CC)	0.04437	3.9454545
rs3923564	Dominant (AG+GG)vs.AA	0.00875	0.200627
	Recessive GGvs.(A+AA)	0.5246	1.5306122
rs7937	Dominant (CC+CT)vs.TT	1	1
	Recessive CCvs.(CT+TT)	0.0374	6.4285714
rs13118928	Dominant (AG+GG)vs.AA	0.63	0.7555556
	Recessive GG vs.(AG+AA)	0.9724	0.96875

図2 胸部3次元構造の定量解析。(a) CADe/CADx システムの概観。(b) 肺がん検診のワークフロー解析。(c) 3次元CT画像特徴と遺伝子情報による COPD 進展度解析。

(4) 実用化研究: 早期肺がんおよび COPD の総合検診プロトタイプシステムを用いて読影医が診断を行うワークフローの情報を収集する機能の開発を行った(図2)。ワークフロー解析に基づくシステムインターフェイス機能のブラッシュアップを図り、システム機能の有用性を示した。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計 69 件)

K. Saito, S. Ohnishi, S. Fuketa, Y. Kawata, N. Niki, K. Umetani, H. Sakai, Y. Nakano, T. Okamoto, H. Itoh, "Pulmonary blood vessels extraction from dual-energy CT images using a synchrotron radiation micro-CT," Proc.SPIE Medical Imaging, Vol.10953, pp.109530G, 2019. 査読有, doi:10.1117/12.2512369

Aokage K, Miyoshi T, Ishii G, Kusumoto M, Nomura S, Katsumata S, Sekihara K, Tane K, Tsuboi M., "Influence of Ground Glass Opacity and the Corresponding Pathological Findings on Survival in Patients with Clinical Stage I Non-Small Cell Lung Cancer," J Thorac Oncol., Vol. 13(4), pp.533-542, 2018. 査読有, doi:10.1016/j.jtho.2017.11.129.

Kenichi Goto, Emiko Ogawa, Kaoruko Shimizu, Hironi Makita, Hidenobu Suzuki, Yoshiaki Kawata, Noboru Niki, Masaharu Nishimura and Yasutaka Nakano, "Relationship of annual change in bone mineral density with extent of emphysematous lesions and pulmonary function in patients with COPD," International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Vol.13, 639-644, 2018. 査読有, doi: 10.2147/COPD.S153750.

A.S. Maklad, Mikio Matsuhira, Hidenobu Suzuki, Yoshiaki Kawata, Noboru Niki, Mitsuo Shimada, Gen Iinuma, "Automatic blood vessel based-liver segmentation using the portal phase abdominal CT," Proceedings of SPIE, Vol.10575, pp.1057527-1-7, 2018. 査読有, doi:org/10.1117/12.2293581

M.Yanagawa, M.Kusumoto, T.Johkoh, M.Noguchi, Y.Minami, F.Sakai, H.Asamura, N.Tomiyama, "Radiologic-pathologic correlation of solid portions on thin-section CT images in lung adenocarcinoma: A multicenter study," Clinical Lung Cancer, 2018. 査読有, doi: 10.1016/j.clcc.2017.12.005.

K.Aokage, T.Miyoshi, G.Ishii, M.Kusumoto, S.Nomura, S.Katsumata, K.Sekihara, T.Hishida, M.Tsuboi, "Clinical and pathological staging validation in the eighth edition of the TNM classification for lung cancer: Correlation between solid size on thin-section computed tomography and invasive size in pathological findings in

the new T classification," *Journal of Thoracic Oncology*, Vol.12, pp. 1403-1412, 2017. 査読有, doi: 10.1016/j.jtho.2017.06.003.

S.Imura, S.Yamada, Y.U.Saito, S.Iwahashi, Y.Arakawa, T.Ikemoto, Y.Morine, T.Utsunomiya, M.Shimada, "MiR-223 and stathmin-1 expression in non-tumor liver tissue of patients with hepatocellular carcinoma," *Anticancer Research*, Vol.37, pp.5877-5883, 2017. 査読有, doi: 10.21873/anticancer.12033.

K.Kajiura, K.Masuda, T.Naruto, T.Kohmoto, M.Watanabe, M.Tsuboi, H.Takizawa, K.Kondo, A.Tangoku, I.Imoto, "Frequent silencing of the candidate tumor suppressor TRIM58 by promoter methylation in early-stage lung adenocarcinoma," *Oncotarget*, Vol.8, pp.2890-2905, 2017. 査読有, doi: 10.18632/oncotarget.13761.

石垣 陸太, 森 正人, 田畑 慶人, 仁木 登, 河田 佳樹, 鈴木 秀宣, 村松 禎久, 花井 耕造, 遠藤 啓吾, "低線量肺がん CT 検診の被曝・画質管理システム," *電子情報通信学会論文誌(D)*, Vol.J100-D(2), pp.277-284, 2017. 査読有, doi:10.14923/transinfj.2016JDP7078

S.Miyoshi, S.Sasada, T.Izumo, Y.Matsumoto, T.Tsuchida, "Diagnostic utility of pleural fluid cell block versus pleural biopsy collected by flex-rigid pleuroscopy for malignant pleural disease: A single center retrospective analysis," *PLoS One*, Vol.11, 2016. 査読有, doi: org/10.1371/journal.pone.0167186

K.Saruwatari, S.Ikemura, K.Sekihara, T.Kuwata, S.Fujii, S.Umemura, K.Kirita, S.Matsumoto, K.Yoh, S.Niho, H.Ohmatsu, A.Ochiai, H.Kohrogi, M.Tsuboi, K.Goto, G.Ishij, "Aggressive tumor microenvironment of solid predominant lung adenocarcinoma subtype harboring with epidermal growth factor receptor mutations," *Lung Cancer*, Vol.91, pp.7-14, 2016. 査読有, doi:10.1016/j.lungcan.2015.11.012

Y.Morine, M.Shimada, "The value of systematic lymph node dissection for intrahepatic cholangiocarcinoma from the viewpoint of liver lymphatics," *Journal of gastroenterology*, Vol.50, pp.913-927, 2015. 査読有, doi:10.1007/s00535-015-1071-2

S.Honda, P.Loher, M.Shigematsu, JP.Palazzo, R.Suzuki, I.Imoto, I.Rigoutsos, Y.Kirino, "Sex hormone-dependent tRNA halves enhance cell proliferation in breast and prostate cancers," *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, Vol.112, pp.3816-3825, 2015. 査読有, doi:10.1073/pnas.1510077112

NV.Tho, E.Ogawa, LTH.Trang, Y.Ryujin, R.Kanda, H.Nakagawa, K.Goto, K.Fukunaga, Y.Higami, R.Seto, H.Wada, M.Yamaguchi, T.Nagao, LLT.Lan, Y.Nakano, "A Mixed Phenotype of Airway Wall Thickening and Emphysema Is Associated with Dyspnea and Hospitalization for COPD," *Annals of the American Thoracic Society*, Vol.12, pp.988-996, 2015. 査読有, doi: 10.1513/AnnalsATS.201411-5010C

C. Zhu, T. Utsunomiya, T. Ikemoto, S. Yamada, Y. Morine, S. Imura, Y. Arakawa, C. Takasu, D. Ishikawa, I. Imoto, M. Shimada, "Hypomethylation of long interspersed nuclear element-1 (LINE-1) is associated with poor prognosis via activation of c-MET in hepatocellular carcinoma," *Ann Surg Oncol*, Vol. 21, pp.729-735, 2014. 査読有, doi:10.1245/s10434-014-3874-4

〔学会発表〕(計 88 件)

仁木登, "肺 3 次元構造をマルチスケールで診る," *日本機械学会中国四国支部シニア会 (招待講演)*, 2018.

仁木登, "医用画像に基づく計算解剖学の多元化と高度知能化診断・治療への展開," *第 49 回日本臨床分子形態大会総会・学術大会 (招待講演)*, 2017.

仁木登, "肺 3 次元構造をマルチスケールで定量的に診る," *日本 CT 検診学会夏期セミナー (招待講演)*, 2017.

N.Niki, "Lung CAD," *1st Asia Oceania Workshop of Pulmonary Functional Imaging combined with 8th Japanese Society of Pulmonary Functional Imaging (招待講演)*, 2016.

仁木登, "肺がん・COPD・骨粗鬆症のコンピュータ支援 CT 画像診断システムの開発," *第 89 回閉塞性肺疾患研究会 (招待講演)*, 2015.

仁木登, "胸部疾患のコンピュータ支援 CT 画像診断システム," *第 54 回日本生体医工学会大会 (招待講演)*, 2015.

仁木登, "CAD 工学的課題解決から臨床応用に向けて," *日本医用画像工学会大会 (招待講演)*, 2014.

〔図書〕(計 5 件)

仁木登, 河田佳樹, 誠文堂新光社, "多元計算解剖学の基礎と臨床への応用「2.3 ミクロ 3次元画像化技術」," 2018

仁木登, 鈴木秀宣, 誠文堂新光社, "多元計算解剖学の基礎と臨床への応用「4.1 画像診断学への臨床応用」," 2018

H.Suzuki, Y.Kawata, N.Niki, R.Haraguchi, T.Katsuda, Springer, Japan, "Computational Anatomy Based on Whole Body Imaging," 2017

〔産業財産権〕

出願状況(計1件)

名称:非造影CT画像からの3次元メディアリアルアクシスモデルに基づく関心臓器画像自動セグメンテーション装置、及び自動セグメンテーション方法

発明者:仁木登

権利者:仁木登

種類:特許

番号:2018-214635

出願年月日:平成30年11月15日

国内外の別:国内

6. 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名:河田 佳樹

ローマ字氏名:KAWATA, YOSHIKI

所属研究機関名:徳島大学

部局名:大学院社会産業理工学研究部(理工学域)

職名:教授

研究者番号(8桁):70274264

研究分担者氏名:鈴木 秀宣

ローマ字氏名:SUZUKI, HIDENOBU

所属研究機関名:徳島大学

部局名:大学院社会産業理工学研究部(理工学域)

職名:助教

研究者番号(8桁):50546710

研究分担者氏名:島田 光生

ローマ字氏名:SHIMADA, MITSUO

所属研究機関名:徳島大学

部局名:大学院医歯薬学研究部(医学域)

職名:教授

研究者番号(8桁):10216070

研究分担者氏名:原田 雅史

ローマ字氏名:HARADA, MASAFUMI

所属研究機関名:徳島大学

部局名:大学院医歯薬学研究部(医学域)

職名:教授

研究者番号(8桁):20228654

研究分担者氏名:安倍 正博

ローマ字氏名:ABE, MASAHIRO

所属研究機関名:徳島大学

部局名:大学院医歯薬学研究部(医学域)

職名:教授

研究者番号(8桁):80263812

研究分担者氏名:井本 逸勢

ローマ字氏名:IMOTO, ISSEI

所属研究機関名:愛知県がんセンター(研究所)

部局名:分子遺伝学分野

職名:分野長

研究者番号(8桁):30258610

研究分担者氏名:梅谷 啓二

ローマ字氏名:UMETANI, KEIJI

所属研究機関名:公益財団法人高輝度光科学研究センター

部局名:利用研究促進部門

職名：特別嘱託研究職員
研究者番号(8桁): 50344396
研究分担者氏名：大松 広伸
ローマ字氏名：OHMATSU, HIRONOBU
所属研究機関名：独立行政法人国立がん研究センター
部局名：東病院
職名：副科長
研究者番号(8桁): 40415518
研究分担者氏名：石井 源一郎
ローマ字氏名：ISHII, GENICHIRO
所属研究機関名：国立研究開発法人国立がん研究センター
部局名：先端医療開発センター
職名：分野長
研究者番号(8桁): 00270869
研究分担者氏名：飯沼 元
ローマ字氏名：IINUMA, GEN
所属研究機関名：国立研究開発法人国立がん研究センター
部局名：中央病院
職名：医長
研究者番号(8桁): 60222824
研究分担者氏名：青景 圭樹
ローマ字氏名：AOKAGE, KEIJU
所属研究機関名：国立研究開発法人国立がん研究センター
部局名：東病院
職名：医員
研究者番号(8桁): 20544753
研究分担者氏名：松元 祐司
ローマ字氏名：MATSUMOTO, YUJI
所属研究機関名：国立研究開発法人国立がん研究センター
部局名：中央病院
職名：医員
研究者番号(8桁): 00600579
研究分担者氏名：中野 恭幸
ローマ字氏名：NAKANO, YASUTAKA
所属研究機関名：滋賀医科大学
部局名：医学部
職名：教授
研究者番号(8桁): 00362377
研究分担者氏名：三嶋 理晃
ローマ字氏名：MISHIMA, MICHIAKI
所属研究機関名：京都大学
部局名：医学研究科
職名：教授
研究者番号(8桁): 60190625
研究分担者氏名：阪井 宏彰
ローマ字氏名：SAKAI, HIROAKI
所属研究機関名：京都大学
部局名：医学研究科
職名：非常勤講師
研究者番号(8桁): 50362489
研究分担者氏名：楠本 昌彦
ローマ字氏名：KUSUMOTO, MASAHIKO
所属研究機関名：国立研究開発法人国立がん研究センター
部局名：中央病院
職名：科長
研究者番号(8桁): 90252767

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。