

令和元年5月21日現在

機関番号：10101

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2017～2018

課題番号：17H06488

研究課題名(和文) 機械学習を用いた脳腫瘍低酸素領域の予測

研究課題名(英文) Machine-learning aided prediction of hypoxia in brain tumor

研究代表者

豊永 拓哉 (Toyonaga, Takuya)

北海道大学・医学研究院・客員研究員

研究者番号：20804149

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,100,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は、日常臨床で用いられている既存の設備や装置で撮像可能な画像検査から、脳腫瘍の低酸素状態を予測することを目的とした。

腫瘍内の低酸素状態は¹⁸F-fluoromisonidazole (FMISO)と呼ばれる低酸素ポジトロン断層撮影法(PET)製剤を用いて評価し、低酸素を予測するための広く利用可能な画像モダリティには¹⁸F-FDG PET(FDG：悪性腫瘍の診断で一般的に用いられる糖代謝を評価可能なPET製剤)および造影、非造影MRIを使用した。機械学習の手法を用いてこれらの日常臨床で使用可能な画像モダリティを解析したところ、腫瘍内の低酸素を比較的高い精度で予測可能であった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

悪性腫瘍における低酸素状態は腫瘍悪性度との関係性が示唆されており、脳腫瘍において低酸素状態を評価することは、術前に悪性度を予測可能にするだけでなく、手術範囲の決定に重要な情報を与える。一方で、低酸素状態の評価に用いる¹⁸F-FMISOなどのPET製剤は、ごく限られた施設でしか使用できず、日常的に使用可能な画像検査で低酸素状態を予測できれば臨床的なインパクトは大きい。今回の検討で¹⁸F-FDG PETやMRI画像を用いると、高い精度で低酸素状態が予測可能であることが示せた。今後は本研究を発展させ、より高い精度を示す腫瘍低酸素の予測モデルの開発を目指す。

研究成果の概要(英文)：We designed a study to predict hypoxia in brain tumors using imaging modalities that can be taken with existing equipment and devices used in daily clinical practice. ¹⁸F-fluoromisonidazole (FMISO) (PET tracer designed to detect hypoxia region) were used to evaluate in vivo hypoxia in the brain tumors. widely available imaging modalities were used to predict the FMISO uptake, including ¹⁸F-FDG PET (FDG: PET tracer commonly used to estimate the glucose metabolism and in the diagnosis of malignancies), MRI and contrast-enhanced MRI. When these image results were analyzed by machine learning algorithm, hypoxia (FMISO uptake) could be predicted with high accuracy.

研究分野：画像解析

キーワード：脳腫瘍 低酸素 ポジトロン断層撮影法 PET ダイナミック造影MRI

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

1. 研究開始当初の背景

悪性腫瘍における低酸素状態はその悪性度との関係性が強く示唆されており、放射線抵抗性や薬剤抵抗性、低酸素応答性領域下流の様々な系の活性化、エピジェネティクスの変化などが原因と考えられている。実際、様々な腫瘍において低酸素領域の大きな患者群は、そうでない患者群と比べて優位に予後が短いことが知られている。これまで我々は PET 製剤である ^{18}F -fluoromisonidazole (FMISO) を用いて、脳腫瘍内の低酸素状態を評価してきた。その結果、術前の FMISO PET で強い低酸素を示す原発性脳腫瘍のほぼ全ては、最も悪性度の高い glioblastoma と術後に病理診断されることが分かった (Hirata K, et al. EJNMMI 2012;39(5):760-70, Toyonaga T, et al. EJNMMI 2016;43(8):1469-76)。また、glioblastoma を対象に FMISO と ^{18}F -fludeoxyglucose (FDG) を組み合わせた検討では、低酸素でかつ糖代謝が活発に行われている領域が大きいほど予後不良である可能性が示唆された (Toyonaga T, et al. EJNMMI 2017;44(4):611-19)。さらに、転移性脳腫瘍を対象とした検討では、同じ患者においても病変によって低酸素の程度は異なり、低酸素状態にあると思われる病変はそうでない病変に比べ、放射線照射後の再発頻度が高いことが見いだされた (Toyonaga T, et al. 第 63 回米国核医学会, 2016)。このように、低酸素状態は腫瘍の悪性度を反映していると考えられており、治療方針を決定するのに役立つと考えられるが、一方で、FMISO 等の低酸素イメージング製剤の合成には特別な設備や、高度な技術を持つ専門家が不可欠であり、臨床使用が可能な施設は世界的に見ても少ないのが欠点であった。

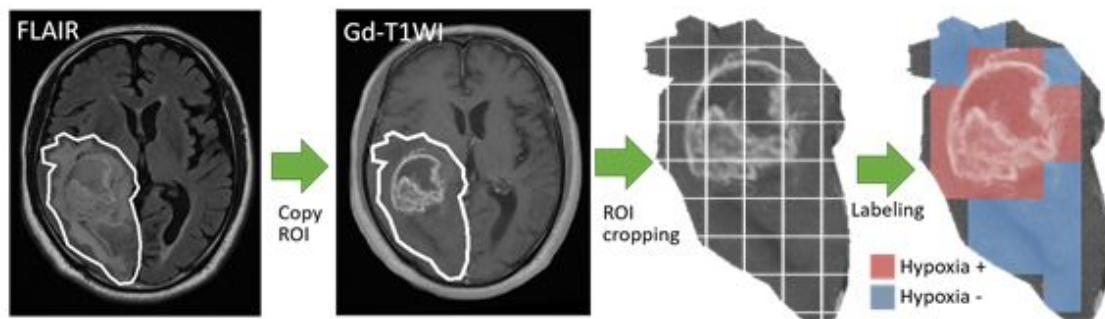
2. 研究の目的

そこで今回我々は、日常臨床で用いられている既存の設備、既存の装置で撮像可能な画像検査から、低酸素状態を予測する研究を計画した。特に脳の画像検査においては、日常臨床で使用可能な核磁気共鳴画像 (MRI) の種類も多く、例えば Fluid Attenuated Inversion Recovery (FLAIR) 画像で **脳腫瘍の浸潤範囲や浮腫** を、ガドリニウム造影後 T1 強調画像 (Gd-T1WI) で **脳腫瘍内の異常血管** を、ダイナミック造影 (DCE) で **血管透過性** を、Arterial Spin Labeling (ASL) 法などで **腫瘍内血流量** を評価することが可能である。また、核医学的画像検査としては、FDG PET があり、**脳腫瘍内の糖代謝** を反映した画像が得られる。本研究では機械学習でこれらのモダリティを解析し、腫瘍低酸素状態を予測することを目的とした。

3. 研究の方法

(1) 区域ごとの低酸素状態の評価

この検討では、外科的介入前に画像検査を受けた合計 32 人の glioblastoma の患者を対象とし、区域ごとの低酸素予測を試みた。すべての患者は FMISO PET に加え、FDG PET、非造影 T1 強調画像 (T1WI)、Gd-T1WI、FLAIR、および拡散強調画像 (DWI) が施行された。全ての画像は T1WI に位置合わせされ、対側前頭皮質と頭頂皮質の平均値によって正規化した。全ての画像の位置情報が一致しているという仮定のもと、以下の解析を行った。まず、多角形の関心領域 (ROI) を FLAIR 画像の異常高信号を囲むように全てのスライス上に描き、各 ROI を 30×30 の正方形領域に区別した。FMISO PET で、正方形領域内の 25% 以上のボクセルが閾値 (腫瘍対正常比 > 1.3) より高い集積を示す場合『低酸素あり』として標識し、そうでない正方形領域は『低酸素なし』と標識した。そして、FDG-PET、Gd-T1WI、DWI の 3 種類の画像を Convolutional neural network (CNN) で解析し、その低酸素あり、なしを予想した。



図：正方形区域の作成と低酸素状態評価の手順

(2) ボクセルごとの低酸素状態の評価

この検討では FMISO PET が陽性を示した 15 症例の脳腫瘍患者 (glioblastoma $n=13$ 、リンパ腫 $n=1$ 、胚細胞腫 $n=1$) の画像を対象とし、画像ボクセル単位での低酸素予測も試みた。予測するための画像モダリティとして、FDG-PET 画像に加え、FLAIR 画像、ダイナミック造影 MRI の解析から算出される体積移動係数 (K_{trans}) 画像、血流量 (V_p) 画像、および、動脈スピララベル標識法を用いた MRI から得られる脳血流画像 (ASL) を用いた。低酸素の有無

の標識には、FMISO 画像を用い、対正常比で 1.3 より高い FMISO 集積を示すボクセルを低酸素ありと標識した。すべての画像は上記の検討と同様に、T1WI と位置合わせされ、ボクセルごとに各モダリティが示す値をロジスティック回帰分析して低酸素の有無を予測した。

4. 研究成果

- (1) 腫瘍を含む多角形の ROI から、合計 3453 個の正方形領域が作成された。そのうち、993 は低酸素陽性、2460 は低酸素陰性と標識された。

CNN は FDG-PET、Gd-T1WI、DWI の 3 種類の画像から、精度 88.4% で低酸素領域を同定することができた。それぞれの画像単独での精度は Gd-T1WI で 86.4%、FDG で 81.6%、DWI で 76.2% と、Gd-T1WI が低酸素予測への寄与度が最も大きいことが示唆された。

- (2) ボクセルごとの低酸素状態の評価では、FDG PET、FLAIR、Vp、ASL を用いた場合、AUC = 0.892 の精度で低酸素予測可能であった。FDG を除いた MRI の各モダリティのみでの予測精度は AUC = 0.844 だった。ロジスティック回帰分析以外にも、3 層の全結合ニューラルネットワークや K means 法、ランダムフォレストといった機械学習を用いた低酸素状態の予測を試したが、いずれもロジスティック回帰より精度が劣る結果となった。現段階ではサンプル数が少なく、ボクセル単位での低酸素予測にどの機械学習の手法が適切かどうかについては、今後の検討が必要である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 0 件)

〔学会発表〕(計 1 件)

2017 Annual Meeting, Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, Denver, CO, Oral Session on Data Analysis: "Convolutional neural network (CNN) of MRI and FDG-PET images may predict hypoxia in glioblastoma." Takuya Toyonaga, Tohru Shiga, Kenji Hirata, Shigeru Yamaguchi, Wataru Takeuchi, Kohsuke Kudo, Keiichi Magota, Osamu Manabe, Kentaro Kobayashi, Shiro Watanabe, Yuji Kuge and Nagara Tamaki

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

出願年:

国内外の別:

取得状況 (計 0 件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

取得年:

国内外の別:

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

- (1) 研究分担者

研究分担者氏名：

ローマ字氏名：

所属研究機関名：

部局名：

職名：

研究者番号（8桁）：

(2)研究協力者

研究協力者氏名：

ローマ字氏名：

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。