

令和 4 年 6 月 4 日現在

機関番号：16101
研究種目：基盤研究(C) (一般)
研究期間：2019～2021
課題番号：19K12784
研究課題名(和文) 重喫煙者の低線量CT画像による肺気腫の長期にわたる進展評価と関与する遺伝子の同定

研究課題名(英文) Quantitative CT assessment of long-term progression of emphysema for heavy smokers and identification of progression-related gene

研究代表者
鈴木 秀宣 (SUZUKI, Hidenobu)

徳島大学・大学院社会産業理工学研究部(理工学域)・助教

研究者番号：50546710
交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：本研究の目的は重喫煙者の長期の低線量CT画像を用いて気腫性病変の進展を定量化し、この進展に関与する遺伝子群の候補を同定してCT画像・喫煙・遺伝子情報の統合によって進展に関与する因子を明らかにすることである。気腫性病変の分布を肺葉別に定量化するために深層畳み込みニューラルネットワークを用いた肺葉の自動分割法を開発した。この画像特徴と喫煙・遺伝子情報からなる多次元特徴空間をクラス分類し、経年撮影されたCT画像から計測した気腫性病変の進展(%/年)に関与する因子の可能性を明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義
長期経年撮影されたCT画像を用いた肺気腫の進展を評価するためのCT画像・臨床・遺伝子情報データベースを構築した。追跡期間は最長15年間、1人当たりの検診数は最大27回であり、世界に類のない貴重なデータベースを構築することができた。これを活用し、CT画像特徴・臨床・遺伝子情報の統合解析フレームワークについて研究推進し、肺気腫の進展に関与する因子群の同定に役立つことが示唆された。

研究成果の概要(英文)：The purpose of this study is to quantify the progression of emphysematous lesions using long-term low-dose CT images of heavy smokers, to identify candidate gene clusters involved in this progression, and to reveal the factors involved in the progression by integrating CT imaging features, smoking, and genetic information. To quantify the distribution of emphysematous lesions by lung lobe, we developed an automatic lung lobe segmentation method using a deep convolutional neural network. Multi-dimensional feature space consisting of the imaging features, smoking, and genetic information was constructed. The classification of the feature space would be identified the suspicious factors involved in the progression (%/year) of emphysematous lesions.

研究分野：医用画像

キーワード：慢性閉塞性肺疾患 CT画像 遺伝子 イメージングバイオマーカー 画像・ゲノム情報による層別化法

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

慢性閉塞性肺疾患 (COPD) は世界において 300 万人/年の死亡数であり, 2030 年に世界の死因第 3 位になると報告されている (WHO: World Health Statistics 2008)。日本において COPD は 1 万 6,184 人/年の死亡数であり, 日本の死因第 10 位となっている。

低線量 CT 肺がん検診の有効性が示されている (NLST, N Engl J Med, 2011;365)。米国において喫煙者の低線量 CT 肺がん検診が保険適用となり (CMS, CAG-00439N, 2014)、その受診者数は増加することが見込まれている。この低線量 CT 画像を用いた COPD 診断の有効性が示されている (Mets OM, et al., JAMA, 2011;306(16))。感度 63%、特異度 88% であり、早期の COPD を検出・診断することが課題となっている。近年、疾患の画像・臨床情報から得る Phenotype (表現型) と遺伝子情報から得る Genotype (遺伝子型) を融合した Radiogenomics 分野の研究が活発化している (Colen R, et al., Transl. Oncol., 2014;7(5))。COPD の遺伝子解析に関する 76 論文をサーベイした結果、217 種類の SNP が COPD 関連遺伝子候補として同定されていた。このうち、COPD の発症感受性遺伝子として TNF (Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2018;13)、SERPINE2 (Eur Respir J, 2011;192)、ENSA (Nat Commun, 2015; 6)、KANSL1 (Lancet Respir Med, 2015;3)、SNRPF (AJRCCM, 2014;189) 等が報告されている。また、喫煙による一秒量の急速な低下と mEPHX、MMP-1、MMP-12 の遺伝子多型との関連性が報告されている (Thorax, 2006;61)。これらは 1 回のスパイロメトリー検査や CT 検査の結果を用いた評価である。2 回の CT 画像を用いて肺気腫の進展を評価した報告がある (Soejima K, et al., AJRCCM, 1999;161, Takayanagi S, et al., Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2017;12)。受診者の吸気量にばらつきがあるため、2 回の画像検査で肺気腫の進展を正確に評価することは困難である。長期の CT 画像を用いて肺気腫の進展に関与する遺伝子群を同定した報告はない。

我々は 3 次元 CT 画像解析による胸部臓器の高精度抽出法を研究開発し、胸部多疾患の検出/予後予測法を研究開発している。この胸部臓器の 3 次元画像処理技術を用いて長期にわたる肺気腫の経年変化を定量的に評価し、喫煙者における肺気腫の高進展リスク群を層別化する手法を研究開発している。これを応用し、肺気腫の進展に関与する遺伝子群の網羅的な同定を目指す。

2. 研究の目的

本研究は喫煙者の長期の低線量 CT 画像を用いて肺気腫の高進展リスク群を層別化し、肺気腫の進展に関与する遺伝子群の候補を同定する。この遺伝子群を活用して超早期肺気腫の検診を可能にする。我々は東京都予防医学協会の協力によって世界に類のない 700 例の長期にわたる CT 検診画像データベースを構築している。これは経年低線量 CT 画像 (17 年間 (2002 年から 2018 年) 11,960 検診、管電圧 120kV、管電流 15mAs、スライス厚 1mm/2mm、再構成間隔 1mm、画素サイズ 0.625mm) と臨床情報 (年齢、性別、Pack-year (1 日の喫煙本数/20 本 × 喫煙年数) 禁煙歴) からなる。これを用いて喫煙・過去喫煙・非喫煙者の肺気腫の長期の進展過程を示し、専門医から高い評価を受けた (櫻井宏介, 鈴木秀宣, 他, 第 5 回呼吸機能イメージング研究会学術集会, 2013, 優秀演題賞)。これを発展させて長期経年低線量 CT 画像・臨床情報から肺気腫の高進展リスク群を層別化する手法を提案した (H.Suzuki, et al., SPIE Medical Imaging, 2014;90352M, 2015; 94142O)。COPD 関連遺伝子候補 (76 論文、217 種類の一塩基多型) の中から 10 種類の一塩基多型 (SNP: single nucleotide polymorphism) を選択し、肺気腫の進展の速い 1 つの SNP の候補を同定した (若手研究 B, 16K16148, 2016-2017 年度)。本申請課題はこれまでの成果を深化し、肺気腫の進展の速い遺伝子群の候補を同定する。これらの遺伝子群を活用して超早期肺気腫の検診を可能にする。

3. 研究の方法

上記の背景及びこれまでの研究成果をもとに以下の方法で推進した。

(1) 長期の経年低線量 CT 画像・臨床・遺伝子情報データベースの構築

低線量 CT 検診 (東京都予防医学協会) でインフォームド・コンセントを得た検診者 (喫煙者・過去喫煙者・非喫煙者) の唾液を採取する。DNA の精製およびリアルタイム PCR 解析は徳島大学・愛知県がんセンターの協力を得て実施する。画像・臨床・遺伝子情報を相互に関連付けてデータベースに登録して数理統計解析する。

(2) 長期経年低線量 CT 画像・臨床情報を用いた肺気腫の高進展リスク群の層別化

肺気腫の重症度の CT 画像診断は肺内で低吸収値を示す領域の体積 (Law attenuation volume: LAV) を用いる。この進展評価のために呼吸状態および撮影条件を統一したデータセットを用いる。データの選別における課題として (a) 呼吸運動による臓器形態・病態の変動、(b) 撮影条件の変動 (スライス厚 1mm/2mm) がある。課題 (a) は正常および COPD 患者の吸気・呼気 CT 画像を用いて呼吸運動に伴う臓器形態の変動モデル (Suzuki H, et al., IWAIT 2012) を構築して解決する。課題 (b) は肺実質・肺気腫領域の撮影条件による CT 値変動を PSF (Point spread function) を用いて補正する手法を開発して解決する。この画像解析結果と臨床情報 (年齢、性別、Pack-year、禁煙歴、スパイロメトリー検査結果) を数理統計解析し、肺気腫の高進展リスク群を層別化する。

(3) 肺気腫の進展に関する遺伝子群の同定

COPD 関連遺伝子候補(76 論文、217 種類の SNP)の中から文献の被引用数・日本人のアレル頻度・連鎖不平衡に基づいて 55 種類の SNP を選出した。この中から 10 種類の SNP をタイピングした。その結果、重喫煙者の肺気腫の進展の速い 1 つの SNP の候補を同定した(rs13180、 p -value=0.03)。検体数とタイピング対象 SNP を増やし、喫煙者・過去喫煙者・非喫煙者の肺気腫の長期にわたる進展に関する遺伝子群の候補を同定する。

4. 研究成果

(1) 長期の経年低線量 CT 画像・臨床・遺伝子情報データベースの構築

東京都予防医学協会の研究協力者と連携し、2017 年 1 月から 2019 年 9 月に実施された 269 名(630 検診、男性 229 名、女性 40 名、平均 71.4 歳)の低線量 CT 検診の 3 次元 CT 画像、臨床情報を収集した。撮影装置はキヤノンメディカル製 Aquilion Lightning、管電圧 120kV、管電流 30mA、スライス厚 1mm、再構成間隔 1mm、画素サイズ 0.625mm または 0.761mm である。低線量 CT 画像・臨床・遺伝子情報データベースを拡張し、最長の追跡期間は 15 年間、1 人当たりの検診数の最大値は 27 回となった。

人類遺伝学分野の研究分担者の協力を得て、新たに COPD 関連 SNP の 4 種類、肺がん関連 SNP の 6 種類をタイピングした。総計で 20 種類(COPD 関連 SNP10 種類、肺がん関連 SNP10 種類)となった。

(2) 長期経年低線量 CT 画像・臨床情報を用いた肺気腫の高進展リスク群の層別化

遺伝子型と CT 画像における表現型(発生部位、粒度、密度、テクスチャ等)との関連について調査した。肺気腫の高進展リスク群の中で rs13180 の遺伝子型が TT であり、rs3923564 の遺伝子型が AA である検診者群において、両肺上葉の肺気腫が著しく進展し、その粒度は細かい傾向が見られた。肺気腫の低進展リスク群の中で、rs13180 の遺伝子型が CC であり、rs3923564 の遺伝子型が AA である検診者群において、胸壁周辺に分布し、その粒度は荒い傾向が見られた。この成果を発展させて肺葉別の肺気腫の画像特徴解析を進めた。

肺は 5 つの肺葉(右上葉、右中葉、右下葉、左上葉、左下葉)からなる。これらの境界にある葉間裂は肺実質に比べて高い CT 値をとるが、手動または半自動分類は困難である。この肺葉分類の自動化として、深層学習を用いたセマンティックセグメンテーション法(3D U-Net)を適用した。肺葉間において血管樹が疎となる空間に着目した 3D U-Net を構築し、143 例(300 検査)で学習を行った。テストデータ 32 例に適用し、Dice 係数(最小値 0、最大値 1)は右上葉で 0.97 ± 0.01 、右中葉で 0.94 ± 0.09 、右下葉で 0.94 ± 0.17 、左上葉で 0.98 ± 0.01 、左下葉で 0.97 ± 0.01 となり、高精度かつ高速な肺葉分割法を実現した(Suzuki H, et al., SPIE Medical Imaging, 2022;120331H)。本成果を他臓器のセグメンテーションへ応用し、呼吸器・循環器の 3 次元画像特徴量を円滑に計測できる環境を構築した(Suzuki H, et al., SPIE Medical Imaging, 2022;1203325)。

(3) 肺気腫の進展に関する遺伝子群の同定

長期経年 3 次元 CT 画像から計測した LAV の経年増加量と SNP の遺伝子型にフィッシャーの正確確率検定およびロジスティック回帰分析を適用し、肺気腫の進展に関する SNP 群を同定した(Suzuki H, et al., Proc. of SPIE Medical Imaging, 2020;113142D)。IREB2 遺伝子の rs13180 の遺伝子型が TT の場合に肺気腫の進展が速い傾向があり(p -value<0.05)、SFTPD 遺伝子の rs3923564 の遺伝子型が AG または GG の場合に肺気腫の進展が緩やかな傾向があった(p -value<0.05)。この成果を発展させ、画像特徴、喫煙情報、SNP 情報の統合解析を進めた。

長期経年 3 次元 CT 画像から計測した肺気腫の進展(LAV の経年増加量)を目的変数とし、画像・臨床・SNP 情報を用いた非線形クラスタリング解析を実施して肺気腫進展に関する因子を評価した。これは t-SNE 法を用いて画像・喫煙・SNP 情報からなる多次元特徴空間を非線形次元削減した後に、混合ガウスモデルを用いて教師なしクラスタリング(3 クラス分類)することで行った。説明変数として生涯喫煙量、喫煙年数、1 日当たりの喫煙量、上葉における肺気腫のサイズ、上葉における肺気腫の密度、下葉における肺気腫のサイズ、下葉における肺気腫の密度、rs13180 の遺伝子型、rs3923564 の遺伝子型を採用した。結果として、生涯喫煙量の多いクラス(1 と 3)と少ないクラス(2)に分類され、クラス 1 はクラス 2 と 3 に比べて肺気腫進展が優位に高かった(p -values<0.05)。生涯喫煙量が同程度の重喫煙者であっても、肺気腫の進展に差があることが示され、この因子として肺気腫のサイズ・密度、および rs13180 の遺伝子型が示唆された(Suzuki H, et al., SPIE Medical Imaging, 2022;120331H)。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Hidenobu Suzuki, Mikio Matsuhiro, Yoshiki Kawata, Issei Imoto, Yasutaka Nakano, Masahiko Kusumoto, Masahiro Kaneko, Noboru Niki	4. 巻 12033
2. 論文標題 Visualization and unsupervised clustering of emphysema progression using t-SNE analysis of longitudinal CT images and SNPs	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Proceedings of SPIE Medical Imaging	6. 最初と最後の頁 1-6
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1117/12.2609296	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Hidenobu Suzuki, Mikio Matsuhiro, Yoshiki Kawata, Toshihiko Sugiura, Nobuhiro Tanabe, Masahiko Kusumoto, Masahiro Kaneko, Noboru Niki	4. 巻 12033
2. 論文標題 Segmentation of aorta and main pulmonary artery of non-contrast CT images using U-Net for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: evaluation of robustness to contacts with blood vessels	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Proceedings of SPIE Medical Imaging	6. 最初と最後の頁 1-6
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1117/12.2612705	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 仁木 登, 河田 佳樹, 鈴木 秀宣, 松廣 幹雄, 斉藤 くるみ	4. 巻 38
2. 論文標題 多元計算解剖学モデルを利用した腫瘍診断支援システム	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Medical Imaging Technology	6. 最初と最後の頁 149-154
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.11409/mit.38.149	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Hidenobu Suzuki, Mikio Matsuhiro, Yoshiki Kawata, Noboru Niki, Issei Imoto, Yasutaka Nakano, Masahiko Kusumoto, Masahiro Kaneko	4. 巻 11314
2. 論文標題 Association analysis of SNPs with CT image-based phenotype of emphysema progression in heavy smokers	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Proceedings of SPIE Medical Imaging	6. 最初と最後の頁 1-7
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1117/12.2549431	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計6件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 鈴木 秀宣, 河田 佳樹, 仁木 登, 井本 逸勢, 楠本昌彦, 中野 恭幸, 加藤 勝也, 金子 昌弘
2. 発表標題 長期経年低線量CT画像を用いた肺気腫の進展関連SNPの同定
3. 学会等名 電子情報通信学会技術研究報告医用画像
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 松廣 幹雄, 鈴木 秀宣, 河田 佳樹, 仁木 登, 小熊 毅, 田辺 直也, 中野 恭幸, 久保 武, 富樫 かおり, 松元 祐司, 土田 敬明, 楠本 昌彦
2. 発表標題 3次元CT画像による正常・COPD例の高精度気管支解析
3. 学会等名 第12回呼吸機能イメージング研究会学術集会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 Noboru Niki, Yoshiki Kawata, Hidenobu Suzuki, Mikio Matsuhira, Kurumi Saito	4. 発行年 2021年
2. 出版社 Springer, Singapore	5. 総ページ数 10
3. 書名 Cancer Diagnosis and Prognosis Assistance Based on MCA. In: Multidisciplinary Computational Anatomy	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	仁木 登 (NIKI Noboru) (80116847)	徳島大学・大学院社会産業理工学研究部(理工学域)・名誉教授 (12601)	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分担者	河田 佳樹 (KAWATA Yoshiki) (70274264)	徳島大学・大学院社会産業理工学研究部（理工学域）・教授 (16101)	
研究 分担者	井本 逸勢 (IMOTO Issei) (30258610)	愛知県がんセンター（研究所）・分子遺伝学分野・副所長兼 分野長 (83901)	
研究 分担者	楠本 昌彦 (KUSUMOTO Masahiko) (90252767)	国立研究開発法人国立がん研究センター・中央病院・科長 (82606)	
研究 分担者	中野 恭幸 (NAKANO Yasutaka) (00362377)	滋賀医科大学・医学部・教授 (14202)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関