

平成 30 年 6 月 5 日現在

機関番号：16101

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2017

課題番号：16K16148

研究課題名(和文) Phenotype・Genotypeによる超早期COPD検診法の研究開発

研究課題名(英文) Research and development of screening method using phenotype and genotype in early stage COPD

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) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：本研究課題は画像・臨床情報から得るPhenotypeとゲノム情報から得るGenotypeを融合した超早期COPD検診法を研究開発し、COPD患者のQOLの向上に貢献することを目的とする。喫煙者・過去喫煙者・非喫煙者のCT画像を用いて、肺気腫の進展度の指標であるLAV(low-attenuation volume)を自動計測した。約5年間のLAVの経年増加量を算出し、これに基づいてCOPD増大群・非増大群を分類した。COPD増大群に関連する候補SNP(Single Nucleotide Polymorphism)を発掘し、早期COPD検診法の可能性を見出した。

研究成果の概要(英文)：This research project aims to contribute to improvement of QOL for COPD patients by researching and developing screening method using phenotype and genotype at early stage of COPD. LAV (low-attenuation volume), which is an index of the emphysema progression, was automatically measured using CT images of smokers, past smokers, and nonsmokers. We calculated the annual increment of LAV for about 5 years and classified the participants into two groups, COPD risk group / non-risk group. We found candidate SNPs (Single Nucleotide Polymorphism) related to the COPD risk group and found the possibility of a new screening method in early stage COPD.

研究分野：医用画像処理

キーワード：慢性閉塞性肺疾患 医用画像 ゲノム 検診法 イメージングバイオマーカー

### 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)。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 (厚生労働省, 2014)。低線量 CT 画像を用いた COPD 診断の有効性が示されている。しかし、その感度は 63%、特異度は 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 [1]。近年、疾患の画像・臨床情報から得る Phenotype (表現型) とゲノム情報から得る Genotype (遺伝子型) を融合した Imaging-genomics 分野の研究が活発化している [2][3]。COPD の早期診断法の創出に期待が高まっている。

### 2. 研究の目的

長期経年低線量 CT 画像・臨床情報を数理統計解析して COPD の発症から増悪の過程を体系的に明らかにし、罹患・増悪の高リスク群を層別化する。高リスク群の経年ゲノム情報を用いて COPD の原因遺伝子・遺伝子変異を発掘する。Phenotype (表現型) ・Genotype (遺伝子型) による超早期 COPD 検診システムを研究開発し、COPD 患者の QOL (Quality of life) の向上に貢献する。

### 3. 研究の方法

(1) 長期経年低線量 CT 画像・臨床・ゲノム情報データベースの構築: CT 検診でインフォームド・コンセントを得た受診者の唾液・口腔粘膜を採取してゲノム情報を抽出する。CT 画像解析によって得た胸部臓器・病変の 3 次元形態・病態情報と臨床・ゲノム情報を関連付けたデータベースを構築する。

(2) 長期経年低線量 CT 画像・臨床情報を用いた COPD 罹患・増悪の高リスク群の層別化: CT 画像から抽出した臓器・病変の 3 次元形態・病態情報と臨床情報を用いて喫煙者・過去喫煙者・非喫煙者の COPD の発症から軽度・中等度・高度へ至る増悪の過程を体系的に明らかにする。COPD 罹患・増悪の高リスク群を層別化する。

(3) 経年ゲノム情報を用いた COPD の原因遺伝子・遺伝子変異の発掘: COPD 罹患・増悪の高リスク群の経年ゲノム情報を用いる。先行研究で明らかになっている COPD の原因遺伝子・遺伝子変異の再現性を調べるとともに新たな原因遺伝子・遺伝子変異を発掘する。

### 4. 研究成果

(1) 低線量肺がん CT 検診の受診者 187 名の唾液を採取した。徳島大学医歯薬学研究部人類遺伝学分野の協力を得て、採取した唾液の Single Nucleotide Polymorphism (SNP) を調査した。これは インキュベート、DNA 精製、DNA 濃度測定・調査、リアルタイム

PCR 解析からなる。この実験の様子を図 1、図 2 に示す。解析対象の SNP は rs7671167、rs13180、rs3923564、rs7937、rs13118928、rs1051730、rs7733088、rs401681、rs2736100、rs3117582、rs1333040、rs10849605 である。これらは過去の文献情報に基づいて選出した。

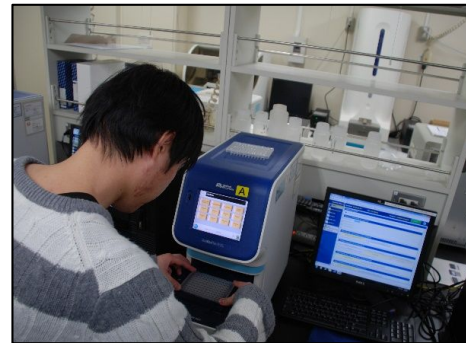


図 1 DNA の精製

図 2 リアルタイム PCR 解析

(2) 187 名の経年 CT 画像の撮影装置は東芝社製 Aquilion である。撮影条件は管電圧 120kV、管電流 30mA、スライス厚 2.0mm、画素サイズ 0.625mm、再構成間隔 1.0mm、再構成関数 FC01、画像サイズ 512×512pixel である。これらの CT 画像に対して胸部臓器 (体、骨、気管・気管支、肺・肺葉) の抽出、肺気腫候補領域 (Low attenuation volume, LAV) の抽出を実施した。本研究グループで研究開発している CT 画像のコンピュータ診断支援システムを用いた [4]-[6]。骨・肺領域および LAV の自動抽出結果を図 3 に示す。

(3) 経年 CT 画像解析結果に基づいて症例選択を実施した。選出条件は肺容積の経年変動が 3% 以内であること、肺内の最頻 CT 値の標準偏差が 5 未満であること、検診回数が 3 回以上であること、LAV の経年増加の線形近似において残差分散が 0.3 以下であることとした。選出された 100 例 (喫煙者 71 名、過去喫煙者 23 名、非喫煙者 6 名) の喫煙情報を表 1 に示す。

(4) LAV% (肺容積を LAV が占める割合) が 3% 以上の群を COPD 進展群、3% 未満の群を COPD 非進展群に分類して統計解析を実施した。遺伝子型頻度のフィッシャーの正確確率検定

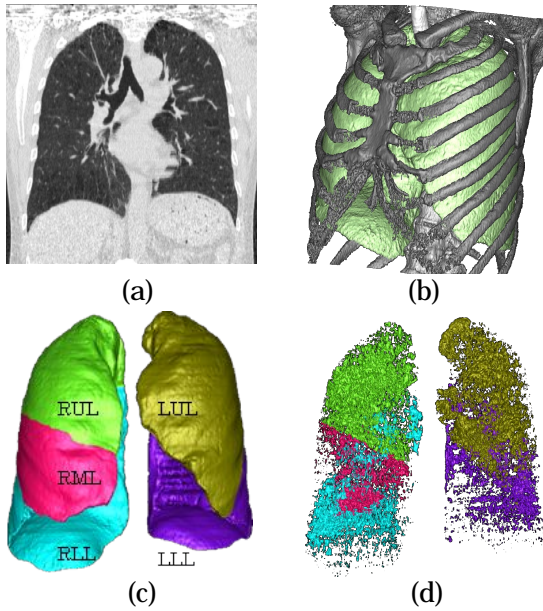


図 3 胸部臓器・LAV 抽出結果。(a)CT 画像、(b)胸部臓器抽出結果、(c)肺葉分割結果、(d)肺用別 LAV 抽出結果。

表 1 受診者の喫煙情報

	喫煙	過去喫煙	非喫煙
データ数[例]	71	23	6
喫煙年数[年]	45.4±8	37.4±9.3	-
pack-year	64.7±30.5	61±19.3	-
禁煙年数[年]	-	9.3±8	-
経過年数[年]	4.3±1.6	3.4±1.3	4.4±0.9
検診回数[回]	6±2	5.2±1.6	5.7±0.9

結果を表 2 に示し、優性・劣性モデルのロジスティック回帰分析結果を表 3 に示す。rs13180 の遺伝子型に差が見られ、COPD 進展群は TT であり、COPD 非進展群は AG または GG である傾向が見られた。

(5) LAV%の経年増加量が 0.2%以上の群を LAV 増大群、0.2%未満の群を LAV 非増大群に分類して統計解析を実施した。遺伝子型頻度のフィッシャーの正確確率検定の結果、rs7937 と rs1333040 の遺伝子型に差が見られた。優性・劣性モデルのロジスティック回帰分析の結果、rs7937、rs2736100、rs1333040、rs3923564 において差が見られた。

<引用文献>

[1] Mets OM et al., Identification of Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Lung Cancer Screening Computed Tomographic Scans, JAMA, 2011;306(16)  
 [2] Colen R, et al., NCI Workshop Report: Clinical and Computational Requirements for Correlating Imaging

表 2 COPD 進展群・非進展群の遺伝子型頻度のフィッシャーの正確確率検定結果

SNP	Group	Genotype			p-value
rs7733088	3%未満	AA	AG	GG	0.935
	3%以上	10	26	12	
rs7671167	3%未満	CC	CT	TT	1.000
	3%以上	4	9	6	
rs13118928	3%未満	AA	AG	GG	0.926
	3%以上	5	26	16	
rs13180	3%未満	CC	CT	TT	0.041
	3%以上	2	10	6	
rs3923564	3%未満	AA	AG	GG	0.098
	3%以上	23	18	6	
rs7937	3%未満	CC	CT	TT	0.818
	3%以上	8	8	2	
rs1051730	3%未満	AA	AG	GG	1.000
	3%以上	15	26	6	
rs2736100	3%未満	AA	AC	CC	0.579
	3%以上	4	7	6	
rs401681	3%未満	CC	CT	TT	1.000
	3%以上	21	19	8	
rs3117582	3%未満	TT	TG	GG	0.766
	3%以上	9	7	3	
rs1333040	3%未満	CC	CT	TT	0.766
	3%以上	49	0	0	
rs10849605	3%未満	CC	CT	TT	0.704
	3%以上	20	0	0	

表 3 LAV 増大群・非増大群の優性・劣性モデルのロジスティック回帰分析結果

SNP	Genetic model	p-value	OR
rs7733088	Dominant (AA+AG)vs.GG	0.585	0.72
	Recessive AAvs.(AG+GG)	0.984	1.01
rs7671167	Dominant (CC+CT)vs.TT	0.957	1.03
	Recessive CC vs.(CT+TT)	0.956	1.05
rs13118928	Dominant (AG+GG)vs.AA	0.746	1.20
	Recessive GG vs.(AG+AA)	0.856	0.85
rs13180	Dominant (CT+TT)vs.CC	0.381	1.76
	Recessive TTvs.(CT+CC)	0.012	4.97
rs3923564	Dominant (AG+GG)vs.AA	0.028	0.29
	Recessive GGvs.(AG+AA)	0.440	0.58
rs7937	Dominant (CC+CT)vs.TT	0.599	0.74
	Recessive CCvs.(CT+TT)	0.939	1.06
rs1051730	Dominant (AA+AG)vs.GG	0.907	1.16
	Recessive AA vs.(AG+GG)		
rs2736100	Dominant (AC+CC)vs.AA	0.307	1.90
	Recessive CCvs.(AC+AA)	0.565	1.50
rs401681	Dominant (CT+TT)vs.CC	0.788	0.86
	Recessive TTvs.(CT+CC)	0.930	0.94
rs3117582	Dominant (TG+GG)vs.TT		
	Recessive GG vs.(TG+TT)		
rs1333040	Dominant (CC+CT)vs.TT	0.939	1.04
	Recessive CC vs.(CT+TT)	0.502	0.57
rs10849605	Dominant (CC+CT)vs.TT	0.632	1.31
	Recessive CC vs.(CT+TT)	0.584	0.54

Phenotypes with Genomics Signatures, Transl. Oncol., 2014;7(5)

[3] Cho MH, et al., Am. J. Respir. Crit. Care Med., A Genome-Wide Association Study of Emphysema and Airway Quantitative Imaging Phenotypes, 2015;192(5)  
 [4] 松廣幹雄、鈴木秀宣、他、胸部マルチスライス CT 画像における葉間裂抽出法、電子情報通信学会論文誌, 2013;J.96-D(4):pp.834-843  
 [5] 高橋英治、鈴木秀宣、他、胸部マルチス

ライス CT 画像を用いた骨粗鬆症診断支援システム、電子情報通信学会論文誌、2013;J.96-D(4):892-900

- [6] H.Suzuki, et al., Quantitative assessment of smoking-induced emphysema progression in longitudinal CT screening for lung cancer, Proc. SPIE Medical Imaging, 2015;9414:941420-1-6

## 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計3件)

K.Goto, E.Ogawa, K.Shimizu, H.Makita, H.Suzuki, Y.Kawata, N.Niki, M.Nishimura, Y.Nakano, Relationship of annual change in bone mineral density with extent of emphysematous lesions and pulmonary function in patients with COPD, International Journal of COPD, 査読有, Vol.13, 2018, pp.639-644, DOI:10.2147/COPD.S153750  
H.Suzuki, Y.Kawata, N.Niki, T.Sugiura, N.Tanabe, M.Kusumoto, K.Eguchi, M.Kaneko, Automated assessment of aortic and main pulmonary arterial diameters using model-based blood vessel segmentation for predicting chronic thromboembolic pulmonary hypertension in low-dose CT lung screening, Proc.SPIE Medical Imaging, 査読有, Vol.10575, 2018, pp.105750X-1-6, DOI: 10.1117/12.2293295

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、査読有、100-D 巻、2 号、2017、pp.277-284, DOI: 10.14923/transinfj.2016JDP7078

[学会発表](計9件)

出井達也、野崎元貴、鈴木秀宣、河田佳樹、仁木登、金子昌弘、増田清士、井本逸勢、CT 画像情報・SNP を用いた早期 COPD 検診法の検討、電子情報通信学会技術研究報告医用画像、117 巻、518 号、2018、pp.17-18

鈴木秀宣、松廣幹雄、河田佳樹、仁木登、杉浦寿彦、田邊信宏、中野恭幸、楠本昌彦、江口研二、金子昌弘、非造影胸部 CT 画像による肺血栓塞栓症診断支援システム、第 10 回呼吸機能イメージング研究会学術集会、2018、P6-4

鈴木秀宣、河田佳樹、仁木登、中野恭幸、楠本昌彦、土田敬明、江口研二、金子昌弘、低線量 3 次元 CT 画像を用いた骨粗鬆症診断支援システム、電子情報通信学会技術研究報告医用画像、117 巻、281 号、

2017、pp.67-68

鈴木秀宣、河田佳樹、仁木登、杉浦寿彦、田邊信宏、中野恭幸、楠本昌彦、土田敬明、江口研二、金子昌弘、非造影胸部 CT 画像による肺血栓塞栓症診断支援システム、第 24 回日本 CT 検診学会学術集会、2017

松廣幹雄、鈴木秀宣、河田佳樹、仁木登、中野恭幸、楠本昌彦、土田敬明、江口研二、金子昌弘、3 次元マルチスライス CT 画像を用いた肺動静脈分類法、第 24 回日本 CT 検診学会学術集会、2017

鈴木秀宣、松廣幹雄、河田佳樹、仁木登、楠本昌彦、土田敬明、江口研二、金子昌弘、中野恭幸、杉浦寿彦、田邊信宏、非造影胸部 CT 画像による肺血栓塞栓症診断支援システム、第 9 回呼吸機能イメージング研究会学術集会、2017、P-37

松廣幹雄、鈴木秀宣、河田佳樹、仁木登、中野恭幸、大松広伸、楠本昌彦、土田敬明、江口研二、金子昌弘、マルチスライス CT 画像を用いた気管支・肺動静脈抽出法、第 9 回呼吸機能イメージング研究会学術集会、2017、P-41

今吉隼、松廣幹雄、鈴木秀宣、河田佳樹、仁木登、中野恭幸、大松広伸、楠本昌彦、土田敬明、江口研二、金子昌弘、呼吸・吸気時の肺 CT 画像解析、日本医用画像工学会大会、2016、PP-30

芦田健人、松廣幹雄、鈴木秀宣、河田佳樹、仁木登、中野恭幸、大松広伸、青景圭樹、楠本昌彦、土田敬明、江口研二、金子昌弘、低線量 CT 画像における肺門部の肺動静脈解析、日本医用画像工学会大会、2016、PP-3

[図書](計2件)

仁木登、鈴木秀宣、誠文堂新光社、4.1 画像診断学への臨床応用、多元計算解剖学の基礎と臨床への応用、2018、303(pp.216-221)

H.Suzuki, et al., Springer, 3.8 Cardiac, Computational Anatomy Based on Whole Body Imaging, 2017, 354(pp.230-237)

## 6. 研究組織

(1)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