

令和元年5月28日現在

機関番号：12601

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2018

課題番号：17K16429

研究課題名(和文) ラディオミクスによる神経膠腫のバイオマーカー同定法の開発

研究課題名(英文) Prediction of the biomarkers of gliomas based on a radiomics analysis

研究代表者

高橋 渉 (Takahashi, Wataru)

東京大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：50755668

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)：WHOグレードIIおよびIIIの神経膠腫について、単施設のデータベースを構築した。初回治療症例で、かつIDH変異や1p/19q共欠失の有無が特定されていた症例を対象とした。術前MRIのT2強調画像から複数の画像特徴量を抽出し、L1ノルムロジスティック回帰分析を用いて遺伝子変異を特定するモデルを作成した。Leave-one-out cross validation法を用いて予測モデルを評価した。AUC値は0.736であり、本研究で得られた非侵襲1p/19q共欠失予測モデルの精度が保証された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究で基盤が確立されたラディオミクスによる遺伝子変異同定モデルを礎に、追加の侵襲なしに多様な予後予測因子を同定するシステムが将来構築されることが期待できる。これによって個々の症例の予後や治療反応性が把握しやすくなるため、治療成績の向上につながる。また、治療非奏功群への不必要な治療介入を回避できるため、副作用の低減および医療費の削減が可能となる。このことはがん治療全体の発展に寄与すると考えられ、本研究の役割は大きい。

研究成果の概要(英文)：We analyzed our institutional database for cases of World Health Organization grade II and III gliomas. Previously untreated cases with available isocitrate dehydrogenase (IDH) and 1p/19q status based on multiplex ligation-dependent probe amplification or microsatellite analysis were selected for analysis. Pretreatment T2 weighted-images of all cases were retrospectively evaluated. Radiogenomic features were identified in the Gross tumor volumes. Data were analyzed using L1-norm regularized logistic regression. A leave-one-out cross validation was employed to evaluate the performance of the prediction model. Accuracy, sensitivity, specificity, and area under the receiver operating characteristics curve (AUC) values were calculated as evaluation indices. As a result, the proposed framework was moderately predictive of the 1p/19q codeletion (AUC 0.736). Therefore, we developed a radiogenomics-based framework for non-invasively predicting the 1p/19q codeletion in gliomas.

研究分野：放射線治療

キーワード：ラディオミクス

## 1. 研究開始当初の背景

神経膠腫は原発性脳腫瘍の約 30%を占める浸潤性の悪性腫瘍である。画一的な標準治療として、重大な副作用のない範囲での可及的切除の後、化学療法や放射線治療が行われる。病理診断に基づいて悪性度が分類されるが、同じ分類であっても治療への反応は様々で正確な予後予測には限界がある。近年、神経膠腫の持つ分子生物学的な多様性が、治療効果や生命予後に密接に関わっていることが明らかとなった。例えば、経口抗がん剤 テモゾロミドが奏功するかは DNA 修復酵素である O6-methylguanine-DNA methyltransferase(MGMT)遺伝子のプロモーター領域メチル化の有無による。また、染色体 1 番短腕、19 番長腕の同時欠失(1p/19q codeletion)や、isocitrate dehydrogenase (IDH)遺伝子の変異も重要な予後因子であると報告されている。このように神経膠腫に対する分子生物学な解析の有用性は確立しており、各症例のバイオマーカーを考慮した個別化医療が予後を改善する可能性がある。しかし、遺伝子変異の特定には手術検体の凍結処理や保険適応ではない解析費用がかかるため、全例実施には程遠いのが現状である。

近年の放射線科学とコンピューター科学の目覚ましい進歩により、膨大な医用画像から定量的な画像的特徴量を抽出し解析するラディオミクスの技術が開発されつつある。先行研究では 1,000 例以上の肺癌、頭頸部癌の CT 画像をコンピューター解析し、画像特徴量から診断および予後に関わる遺伝子変異や表現型が特定できることが示された。これらは予後との相関があり、特定の治療への反応性にも密接な関連性があるため、今後、個々の症例に最適な治療を行うオーダーメイド医療につながることを期待されている。

## 2. 研究の目的

本研究では、脳の神経膠腫に対する個別化医療の実現に向けて、ラディオミクス技術を用いた非侵襲的な遺伝子型および予後予測因子の同定法を開発することを目的とする。過去に撮像された多くの 3 次元画像を用いて、個々の腫瘍がもつ複数の画像的特徴量と多様な遺伝子変異との相関を調べ、データベース化する。これにより新規症例については画像情報のみから治療の奏効率や予後の予測が可能となるため、非侵襲的に最適な治療法の選択が可能となる。この革新的な技術の臨床応用は、神経膠腫の治療成績の向上に直結し、不必要な治療介入を避けることによって副作用の低減も期待できるため、本研究の役割は大きい。

## 3. 研究の方法

### (1) 遺伝子変異が同定された過去症例の集積

研究の第一段階として、過去の神経膠腫症例について集積を行う。凍結病理検体から遺伝子変異が同定された症例について、治療への反応性、その後の転帰を調べる。

### (2) 治療経過中の 3 次元画像、機能画像からの様々な画像的特徴量の抽出

(1)で集積した症例について、治療経過中に撮像された CT, MRI, PET 画像を用いて、腫瘍の局在・腫瘍径・壊死などの範囲や形状を同定する。このセグメンテーションと呼ばれる作業は、放射線治療で用いられる治療計画装置上で行われる。これにより、個々の症例のさまざまな定量的な画像的特徴量が抽出される。これらは以降の解析の際に有用な情報となる。

### (3) ラディオミクスの吟味、最適な手法の導入

(1)(2)と並行して、欧米からの先行研究を参考に、本研究に最適なラディオミクスの手法を選択し導入する。

### (4) 導入したラディオミクスの精度検証

(3)で吟味・導入した手法を用いて、画像的特徴量から推測されるバイオマーカーが、凍結検体から得られた既知のバイオマーカーと合致することを確認する。もし両者に関連性がみられなかった場合には原因の追求も行う。この段階で本研究のシステムにある一定の精度が保証されれば、以降は医用画像のみから治療後の転帰・予後が予測可能となる。

### (5) 新規症例の画像情報からバイオマーカーを同定、個別化医療への応用

上記手法を用いて、新規症例のバイオマーカーを同定し実臨床の治療選択に生かす。たとえば、テモゾロミド奏功が予想される症例には術後化学療法を行い、非奏功が予想される群には放射線治療を行うといった治療戦略も可能となる。このようなラディオミクス技術による非侵襲的な個別化医療を展開する仕組みの基盤づくりを本研究の最終目標とする。

## 4. 研究成果

まず東京大学医学部附属病院で加療された神経膠腫の症例について、症例背景、治療内容、予後、遺伝子変異などの情報を含んだ匿名化済みデータベースを構築した。

この中から 1p/19q 共欠失の有無がわかっている Grade II, III 神経膠腫について、解析をおこなった。術前 MRI の T2 強調画像から画像特徴量を抽出し、目的とする遺伝子変異との相関をしらべ医用画像のみから非侵襲的に遺伝子変異を予測できるモデルを作成した。このモデルについて、その頑健性を評価し一定の割合で遺伝子変異が特定できることを証明した。この内容は日本医学放射線腫瘍学会で報告され、Under-40 セッションで優秀演題賞として表彰された。

また、東京大学医学部附属病院にくわえて、国立がんセンター中央病院と連携することで多施設神経膠腫データベースの作成に着手した。すでに両施設での倫理委員会での審査を終え、症例集積とそれに伴う解析作業が現在進行中である。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 1 件)

1. Classification of early stage non-small cell lung cancers on computed tomographic images into histological types using radiomic features: interobserver delineation variability analysis.

Haga A, Takahashi W, Aoki S, Nawa K, Yamashita H, Abe O, Nakagawa K.  
Radiol Phys Technol. 2018 Mar;11(1):27-35.

〔学会発表〕(計 11 件)

### 2019 年度

1. 日本医学放射線学会 2019 年度総会

**Prognostic significance of 1p/19q codeletion in grade II and III gliomas: A retrospective study**

**W. Takahashi, et al.**

2. メディカル AI 学会 2019

拡散画像を使った **convolutional neural network** による神経膠腫の悪性度診断

高橋 慧, **高橋 渉**, et al.

### 2018 年度

3. 日本放射線腫瘍学会 2018 年度総会

**MRI-based radiogenomics analysis of 1p/19q codeletion in glioma**

**W. Takahashi, et al.**

4. 2018 年 日本分子脳神経外科学会総会

拡散画像の **Radiomics** 解析と機械学習モデルによる **IDH-1** 遺伝子変異の同定

高橋 慧, **高橋 渉**, et al.

5. 2018 年 日本脳神経外科学会総会

拡散画像を使った **convolutional neural network** による神経膠腫の悪性度診断

高橋 慧, **高橋 渉**, et al.

6. SNO 2018 Annual Meeting

**Radiomics analysis for detection of IDH mutation of glioma using diffusion tensor and kurtosis images**

**S. Takahashi, W. Takahashi, et al.**

7. ICN2018

**Radiomics analysis for detection of IDH mutation of glioma using diffusion weighted sequence images**

**S. Takahashi, W. Takahashi, et al.**

### 2017 年度

8. 2017 年 日本脳神経外科学会総会

拡散画像の **Radiomics** 解析と機械学習による神経膠腫の悪性度評価と病理型診断

高橋 慧, **高橋 渉**, et al.

JSNO 2017

**9.Radiomics analysis for evaluation of malignancy and pathology type of glioma using diffusion imaging**

高橋 慧, 高橋 涉, et al.

10. 米国放射線腫瘍学会 ASTRO 2017

CT-based Radiomics Histology Analysis of Stereotactic Ablative Radiotherapy Patients with Early-Stage Non-Small-Cell Lung Cancer

W. Takahashi, et al.

11. 第 30 回 日本放射線腫瘍学会 (JASTRO) 学術大会

CT 画像に基づくラディオミクスによる早期非小細胞肺癌の組織型の解析

高橋 涉、青木秀梨、山下英臣、扇田真美、中川恵一、芳賀昭弘

〔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

東京大学医学部附属病院 放射線治療部門 <http://u-tokyo-rad.jp/>

## 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：

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。