

令和 2 年 11 月 30 日現在

機関番号：82606

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2018

課題番号：17K16497

研究課題名(和文)放射線治療における標的内部の放射線感受性の不均一性を検出するための方法論の確立

研究課題名(英文) Establishing the methodology for detecting heterogeneous intra-organ sensitivity for radiotherapy

研究代表者

小林 和馬 (Kobayashi, Kazuma)

国立研究開発法人国立がん研究センター・がん分子修飾制御学分野・連携大学院生

研究者番号：00747610

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)：人工知能技術により駆動される個別化・精密化された放射線腫瘍学を確立する目的に、各種の要素技術およびソフトウェアの開発を行った。初めに、三次元的な広がりを持つ放射線画像から意味のある空間的なパターンを抽出する機械学習の手法を考案し、前立腺がんに対する放射線治療後の感受性部位の同定を行った。続いて、深層学習に代表される人工知能技術において重要な役割を果たす教師データを効率的に作成するためのソフトウェアを開発した。現在、本ソフトウェアを利用した大規模な医用画像解析プロジェクトを継続中である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

従来の放射線治療における有害事象評価は、本来あるべき臓器内部の位置により異なる放射線感受性を考慮することが出来なかった。我々の三次元統計解析法は機械学習のモデリングを駆使することによって、患者の集団データから臓器内部の不均一な放射線感受性を推定することを可能にし、これは個別化・精密化された放射線腫瘍学の確立に有用である。また、近年発達が著しい深層学習の医用画像応用を加速するための基盤的ソフトウェアとなり得るツールを開発し、現在これに基づいた研究開発を活発に行っている。これにより、医用画像診断や放射線治療計画の効率化・自動化に貢献することが出来る見込みである。

研究成果の概要(英文)：To establish precision radiation oncology driven by artificial intelligence, we developed some fundamental technologies and software. First, we developed a three-dimensional statistical analysis to extract meaningful spatial pattern associated with clinical outcomes based on machine learning techniques and proved its efficiency in the prediction of sensitive regions inside the prostate after radiotherapy. Second, we invented annotation software to make label data from medical images in an efficient manner supported by pre-trained deep learning models. Currently, a project on a large number of medical images is ongoing to develop various kinds of clinical decision support software.

研究分野：放射線腫瘍学

キーワード：放射線腫瘍学 がん 医用画像 人工知能 機械学習

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

1. 研究開始当初の背景

がんは発生や進展の過程でその遺伝的変異を蓄積していくため、診断がついたときの腫瘍塊は、既に異なる性質を持った複数のがん細胞クローンや正常細胞の集合体と化している。こうしたがん組織の不均一性 (heterogeneity) は、様々なタイプのがんにおいて観察されており、がんの治療を困難にする大きな障壁の一つである。近年の医工学の進歩によって、最新の高精度放射線治療では腫瘍形状に合わせた「ピンポイント」な線量分布を作成することが可能となった。しかしながら、その線量分布は標的内でなるべく均一になるように最適化されており、本来あるべき腫瘍内部の不均一性に関する情報が捨象されてしまっている。そのため、放射線治療後に大多数の治療感受性のクローンが縮小しても、一部の治療抵抗性のクローンが残存することによって、再発に至る可能性がある。また、放射線治療において回避すべき正常組織においても、その臓器内部の放射線感受性には部位ごとに相違がある。すなわち、がん放射線治療の個別化・精密化された医療体系を確立するためには、腫瘍や正常組織の内部の不均一な放射線感受性を定量評価し、標的の放射線感受性に合わせたきめ細かな線量分布の調整が必要不可欠である。

2. 研究の目的

腫瘍や臓器内部の不均一な放射線感受性を検出するための汎用的なフレームワークはまだ確立されていない。従来から広く用いられている線量評価法として DVH (dose-volume histogram) が挙げられる。しかし、DVH では標的の放射線感受性は空間的に均一であるという前提の下で、本来は空間的な広がりを持つ線量分布を体積と線量の二次元の情報に縮約してしまう。そのため、こうした不均一性を検出することが原理的に不可能である。また、線量分布の空間的なパターンと臨床情報を関連付けることを目的とした先行研究として dose-surface map (Buettner et al. Phys Med Biol, 2009) や、vectorized DVH (Buettner et al. Phys Med Biol, 2011) が知られている。しかしながら、以上の手法では対象臓器に合わせてパラメータ化を試行錯誤する必要があり、一般化することが困難であるという限界があった。

3. 研究の方法

このような技術的な課題を克服するために、申請者らは二つのアプローチの可能性を探索した。一つは、非剛体レジストレーションおよびテンソル回帰を利用した三次元統計解析法である。レジストレーションとは、二つの対象物間の位置を合わせる処理であり、それぞれの類似度が最も良く一致する変換関数を求める。我々は、混合ガウス分布に基づいて点群間の対応を推定するアルゴリズムを応用し、腫瘍や臓器の放射線治療中の移動、変形に応じた時空間的な線量合算を、優れた精度で計算する方法論を確立した (Kobayashi et al. Radiother Oncol, 2015)。これを応用することで、複数の患者間で異なる画像情報や線量分布を共通座標上で表現し、互いに数学的な演算を実行することができるようになった。そこで、前立腺がんに対する小線源治療後の合計 75 症例に対して、前立腺の形状をランドマークとした非剛体レジストレーションを当てはめ、共通座標系上にマッピングするための解剖学的標準化を行った。その後、治療後急性期の尿道症状の発現の強さと関連する前立腺内の感受性部位を同定する目的で、一般化 LASSO 制約を加えたテンソル回帰による予測モデルの性能を評価した。

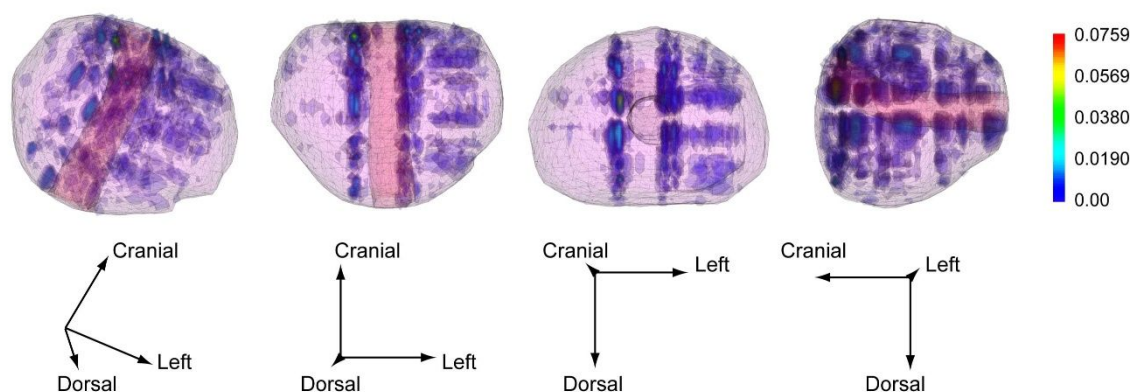
二つ目の手法は、画像処理技術によって医用画像から大量の特徴量を抽出し、臨床データとの関連を系統的に推論するためのアプローチである Radiomics の利用である。Radiomics は、医用画像を単なる「写真」ではなく、コンピュータによる解析、学習、推論の対象となるようなビッグデータとして蘇らせるための取り組みである。膨大な画像特徴量を計算することで、従来の人間の識別能力

では困難であった、治療効果予測や予後推定、病理や遺伝的因子などを医用画像から推定することが出来る可能性が示され、近年急速に注目を集めている。申請者らは、一つの画像から400を超える画像特徴量（ボクセル値の強弱、形状、テクスチャ、周波数成分など）を抽出し、線量分布に関する様々なパラメータや臨床情報との関連を統計学的に推論するためのソフトウェアを構築した。更に、Radiomics 解析において一般的に問題となりうる、人の手による関心領域の入力に伴う主観性・再現不良性を解決するために、深層ニューラルネットワークを用いた病変セグメンテーションに取り組んだ。特に、深層学習を用いた大規模な解析においては大量の教師データを効率的に収集する仕組みが必要であるという問題認識に立ち、データに対して効率的にラベル付けを行うことを可能にするアノテーション・ソフトウェアの開発にも取り組んだ。

4. 研究成果

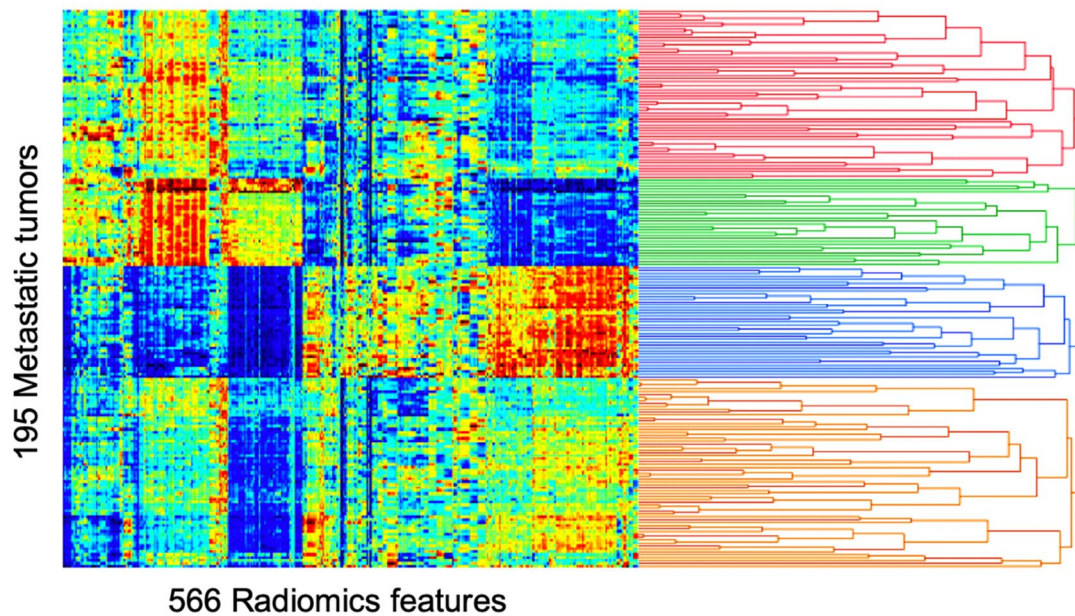
(1) 解剖学的標準化とテンソル回帰に基づく三次元統計解析手法

合計 75 の前立腺がんに対する小線源治療施行例に対して、非剛体レジストレーションによる解剖学的標準化を行った後、一般化 LASSO 制約を施したテンソル回帰を行うことによって、治療後の放射線性尿道炎に対する脆弱性部位をパラメータとして求めた。結果、下図のように尿道周囲および膀胱頸部に高感受性を示唆するパラメータの分布が求めたが、これは臨床的な観点からも妥当な予測部位であった。本手法により、臓器内部の不均質な放射線感受性を考慮した、より精密な有害事象予測手法を確立できる可能性が示された。この検討を含めたより一般的な観点からの画像処理手法について、書籍 Brachytherapy: Techniques and Evidences (Springer) に執筆した。



(2) Radiomics 解析

続いて、放射線治療後の効果予測因子となりうる Radiomics 特徴量を同定する目的で、合計 195 の転移性脳腫瘍に対する定位放射線治療後の症例を対象に、GTV (Gross tumor volume) として定義された関心領域中の Radiomics 特徴量 (合計 566 個の画像特徴量) を計算した。Radiomics 特徴量に基づいた教師なしクラスタリングにより分類した 4 つのクラスタ毎に治療後の局所制御率を評価したところ、特定のクラスタにおいて有意に治療成績の低下が認められた。これにより、Radiomics 特徴量が放射線治療後の効果を予測するための画像マーカーとなりうる可能性が示唆されたため、この有用性を示すためのより大規模なデータセットによる検討を行っている。



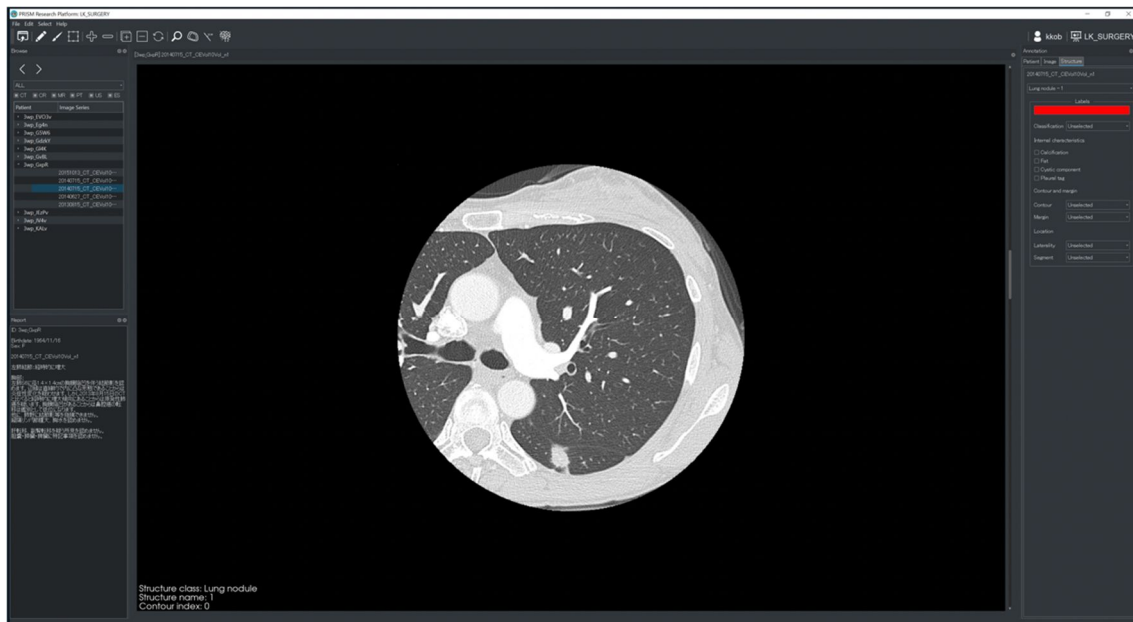
(3) 人工知能技術と融合したアノテーションソフトウェアの開発

Radiomics 特徴量の計算では多くの場合、人の手によって関心領域を定義し、その内部の画像特徴量の計算を行う。しかしながら、人の手による輪郭入力には検者間で一定のばらつきが指摘されており、画像特徴量の算出における誤差の発生源となってしまう。そこで、深層ニューラルネットワークを用いたセグメンテーションを行うことで、関心領域の定義における客観性を担保できる可能性があると考え、これを検討した。

初期の検討として、転移性脳腫瘍に対して定位放射線治療ないし定位手術的照射が施行された治療計画用のステルス造影 T1 強調 MRI に対するセグメンテーションのタスクにおいて、合計 15 の解剖学的領域（体内、頭蓋内、小脳、白質、脳脊髄液、脳幹、下垂体、右眼球、左眼球、右水晶体、左水晶体、右視神経、左視神経、視交叉、腫瘍）の予測を行った。3D-UNet と呼ばれるモデルをトレーニングすることにより、学習に用いていないテスト用データセットにおいて精度 93.4%、Dice 係数 0.87 という高い性能を持って実現する学習モデルの開発に成功した。

深層ニューラルネットワークの学習は、教師あり学習と教師なし学習に大別することができる。教師あり学習では、入力データに対して正解ラベルが一对一に与えられたデータセットを用いて、深層ニューラルネットワークに入力データが与えられた際に、その出力が正解ラベルに近づくようにパラメータの調整が行われる。一方、教師なし学習では、入力データに対となるべき正解ラベルが与えられず、学習の目的は入力データそのものの存在様式のパターンや分布を推定することとなる。一般的に、特定のタスクに対する高性能な機械学習モデルを実現するためには、大量のデータに基づいた教師あり学習が有効である。このためには、医用画像に対して対になるように定義されたラベル情報を用意する必要があるが、このラベル付けをアノテーションという。

アノテーション情報を細かくすればするほど、より細かい粒度のタスクを解きやすくなる一方で、これを付与するための作業の負担が増大する。また、こうしたアノテーションの作業と日常的な臨床業務が、その内容として大きく乖離していることは、医師の判断を再現するためのアルゴリズム開発における大きな障壁であると言える。そこで、人工知能技術を上手く組み合わせることによって、臨床業務への支援とできるかぎり両輪となった、臨床データを構造化するためのプラットフォームを開発するべきであると考え、これを開発した。



5. 主な発表論文等

(雑誌論文) (計 2 件)

Kazuma Kobayashi, Naoya Murakami, Kana Takahashi, Koji Inaba, Hiroshi Igaki, Ryuji Hamamoto, Jun Itami. A Population-based Statistical Model for Investigating Heterogeneous Intraprostatic Sensitivity to Radiation Toxicity After 125I Seed Implantation. *In Vivo*. 2019 Nov-Dec; 33(6): 2103-2111.

Kazuma Kobayashi, Naoya Murakami, Kana Takahashi, Koji Inaba, Hiroshi Igaki, Ryuji Hamamoto, Jun Itami. Tensor regression-based model to investigate heterogeneous spatial radiosensitivity after I-125 seed implantation for prostate cancer. *In Vivo* (accepted)

(学会発表) (計 4 件)

小林和馬、三宅基隆、渡辺裕一、菅原洋平、向井まさみ、中島典昭、栗原宏明、中山優子、楠本昌彦、三原直樹、浜本隆二: Integrating Artificial Intelligent System with Clinical Workflow of Radiologist in the Hospital. 第 77 回日本癌学会学術総会, 2018

小林和馬: 人工知能技術により変革される放射線医学. 第 1 回日本メディカル AI 学会学術集会(招待講演), 2019

小林和馬: 人工知能技術により変革される放射線医学. 第 32 回日本放射線腫瘍学会高精度放射線外部照射部会学術大会(招待講演), 2019

浜本隆二、小林和馬: 臨床応用を志向した人工知能技術を活用した統合的ながん医療システムの開発. 第 78 回日本医学放射線学会総会(招待講演), 2019

(図書) (計 1 件)

Kazuma Kobayashi 'Modern Computational Technologies for Establishing Precision Brachytherapy: From Non-rigid Image Registration to Deep Learning', in Yasuo Yoshioka, Jun Itami, Masahiko Oguchi, Takashi Nakano (ed.) *Brachytherapy: Techniques and Evidences* (Springer), Pages 23-34. 2019

〔産業財産権〕

出願状況(計 1 件)

名称: アノテーション支援装置、アノテーション支援方法及びアノテーション支援プログラム

発明者: 小林和馬、三宅基隆、浜本隆二

権利者: 小林和馬、三宅基隆、浜本隆二

種類: 特許

番号: 特願 2019-010287

出願年: 2019 年

国内外の別: 国内

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

なし

6. 研究組織

(1)研究分担者

該当なし

(2)研究協力者

該当なし

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。