

令和 5 年 10 月 23 日現在

機関番号：14501

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2018～2022

課題番号：18K12032

研究課題名（和文）MR計測・シミュレーション融合による腫瘍内状態変化予測技術開発と治療戦略への応用

研究課題名（英文）Development of intratumor state prediction technology combining MR measurement and simulation and its application to treatment strategy

研究代表者

國領 大介（Kokuryo, Daisuke）

神戸大学・システム情報学研究科・准教授

研究者番号：20508543

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,400,000円

研究成果の概要（和文）：計測した多角的磁気共鳴（Magnetic Resonance, MR）画像や組織染色情報より腫瘍内状態の経時変化を捉えるための特徴量並びに数理モデルを検討するとともに、計算機シミュレーション技術と融合し、腫瘍形状並びに腫瘍内状態変化の予測技術の開発を目的として、多角的MR画像における腫瘍領域抽出法の検討、ならびに経時的な腫瘍状態の変化を捉えるための特徴量について検討した、さらにMR画像と計算機シミュレーション技術を組合わせた経時変化予測に関する検討を行った。得られた成果より腫瘍の状態を捉えるための特徴量の評価ならびに状態変化を予測するための一つの方法を示すことができた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究で開発した手法ならびに得られた知見により、様々な指標を確認しながら腫瘍領域を適切に抽出可能になることが期待できるとともに、抽出領域から腫瘍状態の変化を捉えるための特徴量を検討・評価できることで、腫瘍の特徴を捉える新たな方法につながる可能性があるという点において、学術的意義があると考えられる。さらにシミュレーション技術を組合わせることで今後の予後予測に寄与することができるという点で社会的な意義もあると考えられる。

研究成果の概要（英文）：We investigated feature quantities and mathematical models to capture the temporal changes in the intratumoral state based on measured multi-parametric Magnetic Resonance (MR) images and tissue staining information. In addition, we developed a technology to predict the shape of the tumor and changes in the state of the tumor by combining it with computer simulation technology. We developed a method for extracting tumor regions from multi-parametric MR images, investigated feature values that capture temporal changes in tumor conditions, and developed temporal change prediction technology that combines MR images and computer simulation technology. Based on the obtained results, we were able to present a method for predicting feature values and state changes for capturing the state of tumors.

研究分野：医用システム

キーワード：MRI 領域抽出 多目的最適化 定量値推定 状態予測

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

日本人の死亡原因の 3 割を超える悪性腫瘍に対する治療効果の向上ならびに予後延長のためには、治療技術の発展・改良とともに、早期検出や腫瘍内状態の鑑別など、診断技術の向上が重要である。腫瘍内状態の鑑別に関しては、磁気共鳴画像化法 (Magnetic Resonance Imaging, MRI) や陽電子放出断層画像化法 (Positron Emission Tomography, PET) などの生体イメージング技術を用いることにより、形態情報に加え、代謝情報や低酸素領域など治療効果に直結する機能情報が取得できるようになってきた[1, 2]。一方、腫瘍サイズの増大時や治療による縮小時における連続的な変化、特に腫瘍内部の血管構造や拡散情報・造影効果といった機能情報の変化を如何に捉えるかが予後予測において重要になると考えた。

2. 研究の目的

本研究課題では、計測した多角的データより腫瘍内状態の経時変化を捉えるための特徴量や数理モデルを検討するとともに、計算機シミュレーション技術と融合することで、腫瘍形状並びに腫瘍内状態変化の予測技術の開発に取り組んだ。具体的には、腫瘍モデルマウスを用いた前臨床実験において、生体イメージングの一種である MRI より得られた多角的 MR 計測データにおける特徴量抽出、取得した MR 画像や計算機シミュレーション技術を用いた腫瘍形状や腫瘍状態の変化予測技術の開発・評価の検討を行った。

3. 研究の方法

上記の目的の達成に向けて、以下の項目について、検討した。

(1) 多角的 MR 画像情報における腫瘍領域抽出法の検討

腫瘍モデルマウスに対し、腫瘍状態ならびに状態変化の特徴を正確に捉えるため、経時的に取得した多角的 MR 画像に対し、腫瘍領域を正確に抽出するための腫瘍領域抽出法を検討した。本研究開発では、脳に腫瘍細胞を移植した脳腫瘍モデルマウスを作成し、前臨床 7.0 テスラ MR 装置により MR 画像を取得した。

開発した腫瘍領域抽出法では、まず画像取得時に MR 装置の磁場の影響から生じた信号ムラを補正するため、磁場不均一補正手法である N4 bias correction [3]を適用した。次に磁場補正後の画像に対し、背景領域を取り除き、脳領域を抽出するために、大津の二値化処理[4]、並びにモルフロジー処理を適用した。抽出した脳領域に含まれる腫瘍領域の抽出に向け、メディアンフィルタによるノイズ除去、コントラスト制限付適応ヒストグラム平坦化法を用いたコントラスト強調ならびに先鋭化フィルタを用いたエッジ強調を適用し、腫瘍領域とそれ以外の領域を区別しやすくした。最後に、個体ごとに変化する MR 画像の状況に対応しつつ、適切な範囲を抽出するために、輝度値のばらつきを反映するエントロピーと原画像と補正画像の類似性を評価する SSIM (Structural SIMilarity) の二指標を目的関数とした多目的最適化手法を適用し、腫瘍領域を抽出した。多目的最適化手法として、鳥の群れの行動を模倣し準最適な解を見つけるアルゴリズムである粒子群最適化法 (Particle Swarm Optimization) を多目的に拡張した SMPSO (Speed constrained Multi objective PSO) [5]を適用した。提案手法の評価は、多目的最適化手法のパレートフロントの状況ならびに提案手法における抽出領域と手動で抽出した領域の適合率と再現率の調和平均である F 値を用いた。

(2) 経時的な腫瘍状態の変化を捉える特徴量の検討

抽出した腫瘍領域において、腫瘍状態の変化を捉え予後予測を行うために必要となる特徴量解析を実施した。特徴量解析には形態情報を捉えるための T2 強調画像ならびに組織内の水分子の拡散現象を捉えることで腫瘍の質的診断にも有効であると考えられている拡散強調画像を用いた。特徴量解析を行う領域は T2 強調画像に対し、提案した腫瘍領域抽出法を適用して抽出した領域とした。経時的な特徴量を捉えるために数日おきに撮像した画像に対し、医用画像から抽出した定量的な特徴量を網羅的に解析し、病変において個体が持つ遺伝子構造や遺伝子構造に基づいて発現する形質を読み解くことを目的とした Radiomics 研究において用いられる画像特徴量計算ツールの Pyradiomics[6]を適用した。腫瘍領域内の特徴量を抽出し、経時的な変化を捉えるために有用な特徴量を検討した。またこれらの関係性と用いて変化を捉えるための数理モデルを検討した。

(3) 計算機シミュレーション技術を用いた経時変化予測の検討

腫瘍内状態を捉えるとともに、経時的な変化を予測するため、MR 装置を模擬したシミュレーション環境、ならびに腫瘍細胞の増殖を模擬したシミュレーション環境を構築し、腫瘍の状態を反映する特徴量のさらなる検討を行うとともに、セルオートマトンモデルを用いた細胞増殖シミュレーションと MR 画像から取得した経時的な形状変化を組合わせた経時変化予測方法を検討した。

4. 研究成果

(1) 多角的 MR 画像情報における腫瘍領域抽出法の検討

脳に腫瘍細胞を移植した脳腫瘍モデルマウス(7匹)を腫瘍移植後4週間に渡り経時的に撮像したMR画像(3次元T2強調画像)に対して、提案手法を適用し得られたパレートフロントと評価値として用いたF値の変化(図1)ならびに異なるエントロピー並びにSSIMの値におけるパレート解の時に得られた補正画像(図2)の一例を示す。提案手法を用いることにより様々なパレート解を得ることができたこと、ならびに様々なコントラストを持つ補正画像を得ることができたことが確認された。腫瘍が存在している位置や大きさ、また周囲の組織との関係で腫瘍領域の抽出のしやすさが異なるため、さまざまな状況を得られることは有用であると考えられる。一方、提案手法と手動で抽出した腫瘍領域の一致度を比較するための使用であるF値は探索したエントロピーが0.70~1.00までの範囲において90%以上の値であり、高い抽出精度であったものの、パレート解ごとに大きく変動していることが確認できた(図1・橙色)。また個体ごとによっても変動があることを確認した。今回用いた7匹分のMR画像においては、エントロピーが0.875~0.975の範囲でF値が90%以上となったことが確認できており、提案手法は様々な状況を考慮した上で適切な腫瘍領域の抽出に有効である手法であると考えられた。また、より精度を向上させるためには、F値のばらつきが抑えられるような目的関数値の導入も必要であると考えられた。

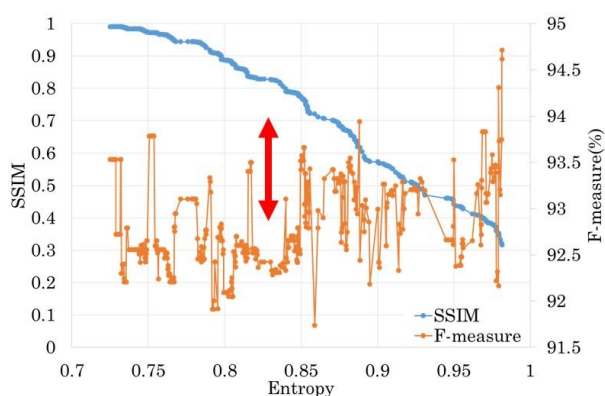


図1: パレートフロントとF値

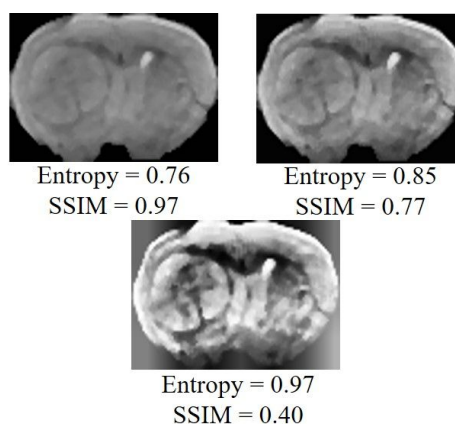


図2: 探索により得られた画像例

(2) 経時的な腫瘍状態の変化を捉える特徴量の検討

(1)で提案した抽出手法で抽出した腫瘍領域に対し、Radiomics 研究で用いられている画像特徴量に対し、形状や腫瘍内状態の変化を捉えることができる特徴量を検討した。3次元T2強調画像において形状の変化に関する特徴量を検討したところ、腫瘍の経時変化が50%以上である場合、50%未満である場合に比べ、腫瘍領域の短軸の長さには有意な差があるなど形状に関する特徴量1個、信号の輝度値に関する特徴量5個、連続する領域の情報を変換して得られる特徴量5個に有意な差があることが確認できた。また拡散強調画像において腫瘍内の状態変化に関する特徴量を検討したところ、信号の輝度値に関する特徴量1個、ならびに連続する領域の情報を変換して得られる特徴量10個に有意な差があることが確認できた。これらの特徴量ならびに関連する画像情報を数理モデルに導入し経時的な変化を捉えることで、予後予測に有用であると考えられた。また組織染色の情報などを組み込むことでさらにその精度が向上できる可能性があると考えられた。またこれらの特徴量を用い腫瘍状態を捉えるための数理モデルを検討した。一方、今回経時変化の違いにより有意な差があった特徴量は腫瘍の種類によって異なると考えられた。今後様々な腫瘍の種類に適用することで、腫瘍の種類の違いによる特徴の鑑別にも使用できる可能性があると考えられた。

(3) 計算機シミュレーション技術を用いた経時変化予測の検討

腫瘍状態の変化を捉えるための特徴量を得るために、MR装置を模擬した撮像シミュレータを用いて対象組織が持つMRI固有の特徴量を推定するための方法を開発し、組織固有の定量的な特徴量を取得できることを確認した。またMR画像から得られる形状の変化と細胞レベルで増殖を模擬した細胞増殖シミュレーションを組合せたところ、シミュレーションにおける増殖確率を変動させることで、MR画像として得られた形状変化を捉えるための増殖確率を得ることができた。今後数理モデルと組み合わせることで予後予測の推定に寄与できると考えられる。

< 引用文献 >

[1] Nedergaard MK, Michaelsen SR, Urup T, et al. 18F-FET MicroPET and MicroMRI for Anti-VEGF and Anti-PlGF Response Assessment in an Orthotopic Murine Model of Human Glioblastoma. PLoS ONE

10(2): e0115315 (2015).

[2] Mi P., Kokuryo D., Cabral H. et al. A pH-activatable nanoparticle with signal-amplification capabilities for non-invasive imaging of tumour malignancy. *Nature Nanotech* 11, 724–730 (2016).

[3] Tustison N.J., Avants B. B., Cook P. A., et al. N4ITK: Improved N3 Bias Correction. *IEEE Trans. Med. Imaging*, 29 (6), pp. 1310-1320 (2010).

[4] Otsu N. A threshold selection method from gray-level histograms. *IEEE Transactions on Systems, Man, and Cybernetics*, 9 (1), pp. 62-66 (1979).

[5] Nebro A. J., Durillo J. J., Garcia-Nieto J., et al. SMPSO: A new PSO-based metaheuristic for multi-objective optimization. In *2009 IEEE Symposium on Computational Intelligence in Multi-Criteria Decision-Making(MCDM)*, pp. 66-73 (2009).

[6] van Griethuysen J. J. M., Fedorov A., Parmar C., et al. Computational Radiomics System to Decode the Radiographic Phenotype. *Cancer Res.* 77(21), pp. e104-e107 (2017).

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計13件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 田中喜大, 國領大介, 貝原俊也, 藤井信忠, 熊本悦子
2. 発表標題 前臨床MR画像における予後予測実現に向けた腫瘍の特徴量解析
3. 学会等名 第65回システム制御情報学会研究発表講演会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 國領 大介, 仲川 侑介, 貝原 俊也, 藤井 信忠, 熊本 悦子
2. 発表標題 集束超音波治療における信号収集領域を限局したMR信号を用いた照射位置追従精度の検討
3. 学会等名 第49回日本磁気共鳴医学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 田中喜大, 國領大介, 貝原俊也, 藤井信忠, 熊本悦子
2. 発表標題 磁場不均一の影響を考慮した対話型腫瘍領域抽出手法の一提案
3. 学会等名 第64回システム制御情報学会研究発表講演会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 田中喜大, 國領大介, 貝原俊也, 藤井信忠, 熊本悦子
2. 発表標題 腫瘍領域抽出精度向上のための多目的最適化技術を用いたコントラスト強調手法の開発
3. 学会等名 生体医工学シンポジウム2020
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 田中喜大, 國領大介, 貝原俊也, 藤井信忠, 熊本悦子
2. 発表標題 腫瘍領域抽出精度向上のための多目的最適化技術を用いた画像強調手法の提案
3. 学会等名 第63回自動制御連合講演会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Yusuke Nakagawa, Daisuke Kokuryo, Toshiya Kaihara, Nobutada Fujii and Etsuko Kumamoto
2. 発表標題 Image reconstruction method with compressed sensing for high-speed MR temperature measurement of abdominal organs
3. 学会等名 Proc. 41st Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 仲川侑介, 國領大介, 貝原俊也, 藤井信忠, 熊本悦子
2. 発表標題 腹腔臓器を対象とした高速MR温度計測のための圧縮センシングを用いた画像再構成手法の検討
3. 学会等名 第63回システム制御情報学会研究発表講演会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 仲川侑介, 國領大介, 貝原俊也, 藤井信忠, 熊本悦子
2. 発表標題 腹腔臓器を対象としたMRガイド下集束超音波治療のための高速照射位置同定手法の提案
3. 学会等名 生体医工学シンポジウム2019
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 仲川侑介, 國領大介, 貝原俊也, 藤井信忠, 熊本悦子
2. 発表標題 腹腔臓器に対するMRガイド下集束超音波治療適用に向けた高速照射位置追従手法の提案
3. 学会等名 第62回自動制御連合講演会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 田中喜大, 國領大介, 貝原俊也, 藤井信忠, 熊本悦子
2. 発表標題 磁場不均一を考慮した磁気共鳴画像からの腫瘍領域抽出手法の一提案
3. 学会等名 第62回自動制御連合講演会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 仲川侑介, 國領大介, 貝原俊也, 藤井信忠, 熊本悦子
2. 発表標題 高速MR温度計測のための圧縮センシングを用いた画像再構成手法の検討
3. 学会等名 第61回自動制御連合講演会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 作田隼樹, 國領大介, 貝原俊也, 藤井信忠, 熊本悦子
2. 発表標題 磁気共鳴シミュレーションを用いた定量値推定法の提案
3. 学会等名 第50回日本磁気共鳴医学会大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 作田隼樹, 國領大介, 貝原俊也, 藤井信忠, 渡邊るりこ, 熊本悦子
2. 発表標題 磁気共鳴シミュレーションを用いたMR画像に対する定量値推定法の高速度化とその有効性評価
3. 学会等名 第65回自動制御連合講演会
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔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
研究協力者	青木 伊知男 (Aoki Ichio) (10319519)	国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構・量子医科学研究所・上席研究員 (82502)	
研究協力者	熊本 悦子 (Kumamoto Etsuko) (00221383)	神戸大学・DX・情報統括本部・教授 (14501)	

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
---------	---------