

令和 5 年 5 月 22 日現在

機関番号：16101

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2020～2022

課題番号：20K07698

研究課題名（和文）放射線治療効果を高精度に予測する分子イメージングレディオミクスモデルの開発

研究課題名（英文）Molecular Imaging Radiomics Model for Prediction of Radiotherapy Effect

研究代表者

生島 仁史（IKUSHIMA, Hitoshi）

徳島大学・大学院医歯薬学研究部（医学域）・教授

研究者番号：90202861

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）：ヒト肺腺癌がんモデルに放射線照射を行い、照射直前と後10日時点でMRI画像を取得し、放射線照射前後で有意な変化を示すRadiomics特徴量を網羅的に探索した。結果、有意な変化を示す多くのRadiomics特徴量が検出された。さらに、X線照射という因子のみが異なる2つの腫瘍群において、有意な変化を生じた特徴量の一致率が0～2%であることを確認した。これは、照射群に生じた特徴量の変化が放射線照射特異的にもたらされたものであることを示すものであった。以上の結果から、放射線照射後早期の時点で、従来の形態診断ではわからない治療効果をMRI Radiomicsにより検出できることを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の結果は放射線治療後早期の時点で、従来の形態診断ではわからない治療効果をMRI Radiomicsにより検出できる可能性を示した。早期治療効果の正確な診断は、それに応じた治療方針変換へとつながり、治療の個別化を実現できる。世界に広く普及している一般的な画像診断装置を用いて取得できる画像から、従来の診断方法では取得することができない情報を検出できるRadiomics解析の社会的意義は大きい。また、複数のモダリティを対象とした統合画像診断解析モデルの開発や臨床情報との統合解析モデルの開発など、新たなアイデアによりさらなる発展が期待できる点に本研究成果の学術的意義がある。

研究成果の概要（英文）：Radiomics features showing significant changes before and after irradiation were comprehensively searched for in a human lung adenocarcinoma mouse model. As a result, many Radiomics features showing significant changes were detected. Furthermore, we confirmed that the concordance rate of the features that produced significant changes in the two tumor groups, which differed only in the factor of irradiation, ranged from 0 to 2%. This indicates that the changes in the irradiated group were radiation-specific. These results indicate that MRI Radiomics can detect treatment effects that cannot be detected by conventional imaging diagnosis at an early phase after irradiation.

研究分野：Radiation Oncology

キーワード：Radiomics Radiotherapy Prediction MRI Mouse model

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

がん治療では、臨床病期と病理組織型による一律の指針に基づいた治療ではなく、個々の患者に応じて手術、化学療法、放射線療法、免疫療法を適切に組み合わせた集学的治療を行うことが重要であり、個別化治療戦略の確立が求められている。現在、術前化学放射線治療後に手術を行う tri-modality therapy が注目されており、直腸癌や外陰癌、肺癌などで臨床試験が行われている。直腸癌 T3-4 または N1-4 では術前化学放射線療法が標準的治療となっているが、術前化学放射線療法が奏効した場合でも手術が行われており、初期の治療効果に応じて治療方針を変える選択肢はない。また、局所進行外陰癌 - A 期を対象とした術前化学放射線療法の有効性を検討した 4 つの第 Ⅲ 相試験では、31-70%の症例で病理組織学的完全寛解が得られていたことが報告されている。これは、31-70%の症例では不要な手術が行われたことを意味している。局所進行性肺癌においては、術前化学放射線療法の有効性を示すエビデンスは得られなかったが、局所進行性肺癌における術前導入化学放射線療法に関して報告されている第 Ⅲ 相試験の結果をまとめると、奏効率は 39-88%、合併症の発生率は 0-67%とばらつきが大きいと報告されている。これらは、術前化学放射線療法の効果や副作用は症例ごとに大きく異なることを示している。術前導入化学放射線療法の効果を正確に予測することができれば、奏効例に対しては治療方針を根治的放射線療法に変更することで不要な手術を避けることが可能となり、治療の低侵襲化・治療成績の向上・副作用低減・医療費削減が実現できる。

画像診断は、人体組織の内部を非侵襲的に評価することができるため、腫瘍の診断や治療方針の決定に利用され、治療効果の評価に有用である。特に Magnetic resonance imaging (MRI) 画像は Computed Tomography (CT) 画像と比べて、コントラスト分解能が優れているため、腫瘍の質的診断で用いられる。病理学的診断には組織の採取が必要であり、侵襲的な生検や手術が必要となる。一方で、画像診断は、転移巣を含め腫瘍組織を非侵襲的に観察することができ、病状の進行や治療効果を継続的に繰り返し評価できるなどの利点がある。また、医用画像の取得は日常診療に取り入れられているため、容易に普及させることができる。

近年、医用画像を使用した Radiomics に注目が集まっている。Radiomics とは、肉眼では認識や定量化が困難な複雑なパターンを含む医用画像から、再現性のある情報を抽出する技術であり、自動的に抽出された多数のデータ活性化アルゴリズムを用いて画像データを高次元の特徴空間に変換できる。多くの臨床腫瘍学研究において、Radiomics を用いた画像解析の有用性が報告され始めている。Radiomics の手法を用いた ^{18}F -Fluorodeoxyglucose positron emission tomography (^{18}F -FDG-PET) や MRI の画像解析により、リンパ管侵襲や悪性度などの病理学的所見の推測、あるいは治療効果予測を検討した研究結果が報告されている。また、腫瘍の臨床データに Radiomics 解析を適用し、MRI 画像から抽出された画像特徴量が軟部腫瘍患者の全生存期間を予測するバイオマーカーとしての可能性も示されている。

2. 研究の目的

MRI Radiomics 解析が放射線治療効果を早期に捉えることが可能か否かを明らかにするため、放射線照射後早期に放射線治療効果特異的に変化する Radiomics 特徴量を探索する。

3. 研究の方法

ヒト由来非小細胞肺癌 (non-small cell lung cancer: NSCLC) 細胞株を移植したマウスがんモデルを用い、Radiomics による MRI 画像解析が、放射線治療後早期の効果を検出できるか検証した。小動物がんモデルを作成し、放射線照射前後に T2 weighted Image (T2WI) 画像を取得し、Radiomics を用いた画像解析によって有意に変化した Radiomics 特徴量を抽出した。また、同時

に免疫病理学的手法を用いた評価を行うことで生物学的な放射線治療効果を確認した。

図 1 に本研究の概要を示す。本研究では、NSCLC 細胞株であるヒト肺腺癌細胞 A549 をヌードマウスの頭部皮下に移植し、マウスモデルを作成した。移植細胞が約 1 cm の腫瘍を形成した時点で、動物用 MRI 装置にて T2WI 画像を取得した。マウスを X 線照射群と対照群に分け、X 線照射群には 20Gy/2 回/2 日の照射を行った。X 線照射群の照射後 9 日後に再度両群の T2WI 画像を取得した。画像を取得した後、Radiomics 解析を行い、X 線照射群と対照群で有意な差を示す Radiomics 特徴量の抽出を行った。また、A549 移植直後からのマウスの体重および腫瘍サイズの経時的な測定や、犠牲死させたマウスモデルから摘出した残存腫瘍に Ki-67 (MIB-1) 抗体を用いた免疫組織染色を行い染色率 (MIB-1 index) を算出することによって、A549 の X 線照射による抗腫瘍効果を評価した。

臨床で実施されている tri-modality therapy では術前導入放射線治療開始後 1 ヶ月以内の次の治療方針を決定する必要がある。よって、本研究では照射開始後 2 週間以内での特徴量変化の抽出を行った。また、動物愛護の観点から腫瘍サイズが 2cm を超えない期間で実験を終了させなければならないため、過去の実験で得られた A549 細胞移植腫瘍増大スピードを考慮して、2 回目の T2WI 画像取得を X 線照射 9 日後に決定した。

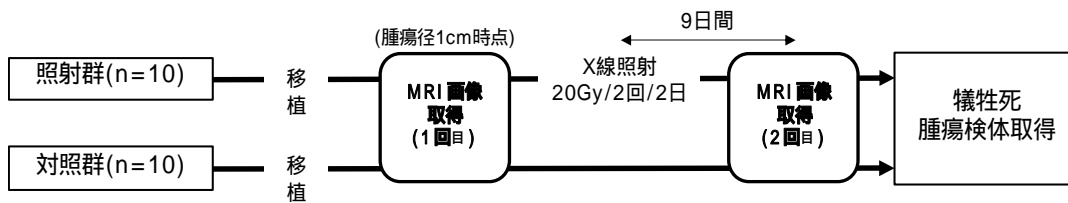


図 1: 本研究の概要

4. 研究成果

照射群・対照群の 2 回の MRI 間で有意な変化が認められた特徴量

表 1 に各条件の照射群・対照群の各群における 2 回の MRI 間で有意差が認められた Wavelet 変換後の特徴量数を示す。条件として bin 数は 64、128、256、ボクセルサイズは 0.1、0.2 mm³ の各組合せで解析した。また、照射群・対照群間で有意差が認められた特徴量数の差は bin 数 64、ボクセルサイズ 0.1mm³ で最も大きくなった。

表 1、各条件での解析結果

	照射群 / 対照群					
	64	64	128	128	256	256
bin数	64	64	128	128	256	256
ボクセルサイズ[mm ³]	0.1	0.2	0.1	0.2	0.1	0.2
2回のMRI間で有意差が認められた特徴量数	101 / 54	19 / 57	91 / 49	18 / 53	96 / 54	20 / 55
2回のMRI間で有意差が認められた特徴量数 照射群 - 対照群	47	38	42	35	42	35

また、表 2、3 に照射群・対照群の各群で 64、128、256bin で共通して有意差が認められた特徴量を示す。選択したボクセルサイズについて、各条件での解析結果より 0.2mm³ で照射群の有意差が認められた特徴量数が著しく減少しているため、0.1mm³ を用いた。共通した有意な特徴量

数は、照射群では 78、対照群では 40 となった。よって、これらの特徴量は bin 数の処理に関し

表 2. 各 bin 数で共通した有意な特徴量_照射群

Feature type	Feature name
Global	-
Histogram	ROI_Kurtosis, LLL_Variance, LLH_Skewness, LLH_Mean, LLH_Median, LHL_Skewness, LHL_Mean, LHL_Median, HLL_Variance, HLL_Entropy, HLL_Uniformity, HLH_Variance, HLH_Entropy, HHL_Mean, HHL_Median
GLCM	LHH_GCorrelation, HLL_GEnergy, HLL_GContrast, HLL_GEntropy, HLL_GHomogeneity1, HLL_GHomogeneity2, HLL_GCorrelation, HLL_GSumAverage, HLL_GVariance, HLL_GDissimilarity, HLL_GAutoCorrelation HLH_GEnergy, HLH_GContrast, HLH_GEntropy, HLH_GHomogeneity1, HLH_GHomogeneity2, HLH_GCorrelation, HLH_GSumAverage, HLH_GVariance, HLH_GDissimilarity, HLH_GAutoCorrelation
GLRLM	LHL_SRLGE, LHL_LRLGE, HLL_SRE, HLL_LRE, HLL_GLN, HLL_RLN, HLL_RP, HLL_LGRE, HLL_HGRE, HLL_SRHGE, HLL_LRHGE, HLH_SRE, HLH_LRE, HLH_GLN, HLH_RLN, HLH_RP, HLH_LGRE, HLH_HGRE, HLH_SRHGE, HLH_LRHGE, HLH_GLV
GLSZM	ROI_SZE, ROI_ZSN, HLL_SZE, HLL_zGLN, HLL_ZSN, HLL_ZP, HLL_LGZE, HLL_HGZE, HLL_SZHGE, HLH_SZE, HLH_LZE, HLH_zGLN, HLH_ZSN, HLH_ZP, HLH_LGZE, HLH_HGZE, HLH_SZHGE
NGTDM	HLL_Contrast, HLL_Complexity, HLH_Contrast, HLH_Strength

て堅牢な特徴量であるといえる。

照射群・対照群間で有意な差が認められた特徴量

表 4 に Wavelet 変換前後の照射群・対照群間における 2 回の MRI 間の変化量(2 回目-1 回目)で有意な差が認められた特徴量数を示す。各条件での解析結果より bin 数 64、ボクセルサイズ 0.1[mm³]が最も安定して特徴量を抽出できると考えられるため、この条件を用いた。このとき有意な特徴量数が 11/476 (2.3%)から 87/476 (18.3%)に増加し、Histogram、GLCM、GLRLM で有意割合の増加が認められた。よって、原画像のみの解析ではなく、画像処理を行うことの有用性が示されたといえる。

表 3. 各 bin 数で共通した有意な特徴量_対照群

Feature type	Feature name
Global	Compactness1, Max3Ddiameter, SurfaceArea, Volume
Histogram	ROI_Energy, ROI_Mean, ROI_Median, LLL_Energy, LLL_Mean, LLL_Median, LLH_Energy, LHL_Energy, LHH_Energy, HLL_Energy, HLH_Energy, HHL_Kurtosis, HHL_Energy, HHH_Energy
GLCM	LLH_GCorrelation
GLRLM	ROI_SRLGE, ROI_LRLGE, LLL_LGRE, LLL_SRLGE, LLL_LRLGE
GLSZM	ROI_LGZE, ROI_SZLGE, LLL_LGZE, LLL_SZLGE, LLL_LZLGE, LHL_LGZE, LHL_SZLGE
NGTDM	ROI_Busyness, LLL_Busyness, LLH_Busyness, LHL_Busyness, LHH_Busyness, HLL_Busyness, HLH_Busyness, HHL_Busyness, HHH_Busyness

表 4. 2 回の MRI 間の変化量で有意な差が認められた特徴量数

	Wavelet変換前			Wavelet変換後		
	有意な特徴量数	全特徴量数	有意割合[%]	有意な特徴量数	全特徴量数	有意割合[%]
Global	5	8	62.5	5	8	62.5
Histogram	1	10	10.0	18	90	20.0
GLCM	0	11	0.0	23	99	23.2
GLRLM	1	13	7.7	17	117	14.5
GLSZM	2	13	15.4	11	117	9.4
NGTDM	2	5	40.0	13	45	28.9

照射群・対照群間で有意な変化が認められた特徴量の一致率

表 5 に 2 回の MRI 間の変化量で照射群・対象群間で有意な差が認められた特徴量を示す。対照群は腫瘍増大傾向が強く、それを反映して Global 特徴量に有意差が認められた。さらに、Histogram は 18、GLCM は 24、GLRLM は 17、GLSZM は 11、NGTDM は 13 の特徴量に有意差が認められた。

表 5. 2 回の MRI 間の変化量で照射群-対象群間で有意な差が認められた特徴量

Feature type	Feature name
Global	Compactness1, Max3Ddiameter, SurfaceArea, SVratio, Volume
Histogram	ROI_Energy, LLL_Energy, LLH_Mean, LLH_Median, LHL_Variance, LHL_Skewness, LHL_Entropy, LHL_Mean, LHL_Median, LHH_Energy, HLL_Energy, HLH_Energy, HHL_Variance, HHL_Kurtosis, HHL_Energy, HHL_Mean, HHL_Median, HHH_Energy
GLCM	LLL_GEnergy, LLL_GEntropy, LLL_GHomogeneity1, LLL_GHomogeneity2, LLL_GSumAverage, LLL_GDissimilarity, LHL_GCorrelation, LHL_GSumAverage, LHL_GAutoCorrelation, LHH_GCorrelation, HLL_GContrast, HLL_GHomogeneity1, HLL_GHomogeneity2, HLL_GCorrelation, HLL_GVariance, HLL_GDissimilarity, HLL_GCorrelation1, HLH_GContrast, HLH_GCorrelation, HLH_GVariance, HLH_GDissimilarity, HLH_GCorrelation1, HHL_GCorrelation, HHH_Gcorrelation
GLRLM	ROI_LRLGE, LLL_SRE, LLL_LRE, LLL_RLN, LLL_RP, LLL_SRLGE, LLL_LRLGE, LHL_HGRE, LHL_SRHGE, LHL_LRHGE, HLL_SRE, HLL_LRE, HLL_RLN, HLL_RP, HLL_RLV, HHL_SRLGE, HHH_GLV
GLSZM	ROI_LZLGE, LLL_ZP, LLL_LZLGE, LHL_LGZE, LHL_SZLGE, LHH_SZLGE, HLL_SZE, HLL_ZSN, HLL_ZP, HLL_SZHGE, HLH_SZHGE
NGTDM	ROI_Busyness, LLL_Busyness, LLH_Busyness, LHL_Busyness, LHH_Busyness, HLL_Contrast, HLL_Busyness, HLL_Complexity, HLH_Contrast, HLH_Busyness, HLH_Complexity, HHL_Busyness, HHH_Busyness

Global 特徴量について、2 群間の一致率は 1/8 (12.5%)であった。Max 3D diameter (3 次元的最大径)では照射群・対照群ともに有意差が認められた。

Histogram 特徴量の 2 群間の一致率は 0/90 (0%)、Texture 特徴量である GLCM の 2 群間の一致率は 0/99 (0%)、GLRLM は 1/117 (0.9%)、GLSZM は 2/117 (1.7%)、NGTDM は 1/45 (2.2%)となった。これらから Histogram 特徴量と Texture 特徴量でも照射群・対照群間で異なる変化が生じているといえる。

照射群において、3 次元最大径を除く Global 特徴量に有意な変化はなかった。3 次元最大径のみ増大していたが、その変化量の有意差は $P=0.0468$ であり対照群 ($P=0.0002$)と比較して小さく、腫瘍縮小にいたらないが増大は抑制されていた状態であった。この状態で多くの Histogram 特徴量、Texture 特徴量が有意な変化を示していた。これは、従来の画像診断で放射線治療効果の指標とされる腫瘍サイズの縮小がない時点で、Histogram 特徴量、Texture 特徴量により放射線治療効果を検出していた可能性を示すものである。さらに、X 線照射という因子のみが異なる 2 つの腫瘍群において、有意な変化を生じた特徴量の一致率が Histogram で 0%、Texture で 0~2%であった結果は、照射群に生じた特徴量の変化について放射線照射特異的にもたらされたものであることを示している。また、ヒト由来非小細胞肺癌 A549 に対する 20Gy/2 回/2 日の短期大量照射が照射開始 9 日目で腫瘍増殖抑制効果をもたらすことは免疫病理学的に証明した。以上のことから、本研究の結果は放射線治療後早期の時点で、従来の形態診断ではわからない治療効果を MRI Radiomics により検出できる可能性が示されたものと考えられる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Hitoshi Ikushima, Akihiro Haga, Ken Ando, Shingo Kato, Yuko Kaneyasu, Takashi Uno, Noriyuki Okonogi, Kenji Yoshida, Takuro Ariga, Fumiaki Isohashi, Yoko Harima, Ayae Kanemoto, Noriko Ii, Masaru Wakatsuki and Tatsuya Ohno	4. 巻 63
2. 論文標題 Prediction of out-of-field recurrence after chemoradiotherapy for cervical cancer using a combination model of clinical parameters and magnetic resonance imaging radiomics: a multi-institutional study of the Japanese Radiation Oncology Study Group	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Radiation Research	6. 最初と最後の頁 98-106
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1093/jrr/rrab104	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Takaharu Kudoh, Akihiro Haga, Keiko Kudoh, Akira Takahashi, Motoharu Sasaki, Yasusei Kudo, Hitoshi Ikushima and Youji Miyamoto	4. 巻 3
2. 論文標題 Radiomics analysis of [18F]-fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography for the prediction of cervical lymph node metastasis in tongue squamous cell carcinoma	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Oral Radiology	6. 最初と最後の頁 105-120
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s11282-022-00600-7	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件／うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Hitoshi Ikushima, Akihiro Haga, Ando Ken, Kato Shingo, Kaneyasu Yuko, Uno Takashi, Okonogi Noriyuki, Yoshida Kenji, Ariga Takuro, Isohashi Fumiaki, Harima Yoko, Kanemoto Ayae, Ii Noriko, Wakatsuki Masaru and Ohno Tatsuya
2. 発表標題 Prediction of survival in cervical cancer patients treated with chemoradiotherapy by imaging analysis using artificial intelligence -A multi-institutional survey study of Japanese Radiation Oncology Study Group (JROSG)-
3. 学会等名 The 62nd annual meeting of the Japan Society of gynecologic oncology, International Session（国際学会）
4. 発表年 2021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
研究分担者	近藤 和也 (KONDOU Kazuya) (10263815)	徳島大学・大学院医歯薬学研究部(医学域)・教授 (16101)	
研究分担者	芳賀 昭弘 (HAGA Akihiro) (30448021)	徳島大学・大学院医歯薬学研究部(医学域)・教授 (16101)	
研究分担者	古谷 俊介 (FURUTANI Shunsuke) (30380041)	徳島大学・大学院医歯薬学研究部(医学域)・講師 (16101)	
研究分担者	工藤 隆治 (KUDOU Takaharu) (10263865)	徳島大学・大学院医歯薬学研究部(歯学域)・助教 (16101)	
研究分担者	大谷 環樹 (OHTANI Tamaki) (40709557)	徳島大学・放射線総合センター・助教 (16101)	
研究分担者	佐々木 幹治 (SASAKI Motoharu) (00885600)	徳島大学・大学院医歯薬学研究部(医学域)・助教 (16101)	

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