

令和 6 年 5 月 24 日現在

機関番号：10101

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K07558

研究課題名（和文）頭頸部癌の個別化医療に向けた腫瘍特性の非侵襲的画像化と人工知能解析の融合

研究課題名（英文）The integration of non-invasive imaging of tumor characteristics with deep learning analysis for personalized decision making in patients with head and neck cancer

研究代表者

藤間 憲幸 (Fujima, Noriyuki)

北海道大学・大学病院・講師

研究者番号：80431360

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,300,000円

研究成果の概要（和文）：本検討は頭頸部癌の機能的情報の画像化を、MRIのみで非侵襲的に達成することを試みた。具体的には病変内のタンパク質代謝を画像化する手法、および病変のミクロ構造および微細構造内の内部性状を画像化する手法の開発を行った。これらの画像化にはより高精細な情報を取得するために深層学習下画像再構成を用いて、日常診療で実現可能な範囲内の撮像時間にて画像情報を取得することに成功した。また、機械学習を応用した手法を用いて、画像化された情報が患者の予後予測因子と関連性があることを解明した。これらをもとに、画像情報を予後予測因子として臨床的に使用可能にするためのモデル構築を行い、今後臨床的に使用できる準備を整えた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

頭頸部癌は病理組織学的に同一の組織型であっても生物学的性状が異なる場合が多く、根治治療を達成するためにそれらに応じた個別化医療が求められる。本研究にて得られた画像撮像法により腫瘍の生物学的性状の一部の画像化が達成されたため、腫瘍のより詳細な細分化が可能となった。また、これらの画像情報を機械学習による解析にて、予後予測因子と深く関連することが示唆され、治療反応性の予測を介した個別化医療に向けたバイオマーカーのひとつとなりえると考えられる。これらを今後、臨床的に活用することで、患者予後の改善、および必要ないし不要な治療の判別などで医療費抑制にも有効であることが予想される。

研究成果の概要（英文）：Our investigation tried to non-invasively achieve the imaging of functional information in head and neck cancers using MRI. Specifically, we developed imaging methods to visualize protein metabolism within the tumor and to image the microstructure and microarchitecture within the tumor. For these imaging processes, deep learning-based image reconstruction was utilized to obtain higher resolution information within the imaging durations feasible in routine clinical practice. Furthermore, using machine learning-based methods, we elucidated the association between the imaged information and prognostic factors for patients. Based on these findings, we constructed a model to use the imaging information as a prognostic factor clinically, preparing it for future clinical use.

研究分野：放射線医学

キーワード：MRI 人工知能 頭頸部癌

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

進行期の頭頸部扁平上皮癌には全身化学放射線併用療法が標準治療として選択されることが多い。しかし、同じ扁平上皮癌であっても個々の腫瘍における生物学的な差異が存在する。そのため標準治療のみで全ての患者に局所制御、長期生存が得られるわけではない。それゆえ、患者ごとにカスタマイズされた治療計画の最適化(いわゆる個別化医療)が求められている。治療前に腫瘍の生物学的特性を画像化し、その情報により高精度の予後予測が可能であれば、その予測結果に応じて各患者への治療計画の最適化を行える可能性があり、個別化医療の促進における重要な判断材料になりえると考えられる。

2. 研究の目的

本研究は、頭頸部扁平上皮癌の予後規定において重要とされる腫瘍の生物学的特性、機能情報を Magnetic resonance imaging (MRI)により非侵襲的に画像化する手法を開発する。さらにこれらの画像情報に機械学習を用いた解析を施すことで、精度の高い予後予測法を開発することを目的とした。

3. 研究の方法

(1)

本研究では頭頸部扁平上皮癌の重要な生物学的/機能的情報として腫瘍のミクロレベルの微細構造の情報および腫瘍のタンパク質代謝を標的とした。これらを高精度に画像化する手法を開発するため MRI による以下の画像取得法をそれぞれ用いた。

腫瘍の微細構造の情報に関しては、細胞密度および微細構造の複雑性、微細構造の組織性状をより明確に画像化することを試みた。具体的には複数の b 値を用いた拡散強調像を撮像し、微細構造に影響された水分子の拡散の程度を画像化することで間接的に微細構造の画像化(特に細胞密度、微細構造の複雑性)を試みた。さらにひとつひとつの b 値での信号計測の際にエコー時間を分割した上で信号取得を行い、 T_2 値計測も同時に施行することで、微細構造の組織性状の画像化を試みた。また、一般的に拡散強調像は信号雑音比が低いため、精度の高い信号取得および定量解析を目指すため、深層学習下画像再構成を組み合わせ、どの程度、信号雑音比が上昇するかを探索し、正確性の向上に努めた。

タンパク質の代謝情報として Chemical exchange saturation transfer (CEST) の手法のひとつである amido proton transfer (APT) イメージングから得られる信号情報を用いた。頭頸部領域では APT イメージングは磁場不均一の影響を受け信号取得が難しい場合が多いが、独自の磁場補正技術の最適化を行いより高精度の信号取得法の構築を試みた。

(2)

取得したそれぞれの画像情報がどの程度、実際の腫瘍の機能的特性を反映しているかを探索するため、腫瘍の機能特性をあらゆる指標と比較した。特に微細構造の情報としては、腫瘍の病理学的情報(組織学的分化度、Ki-67 index)と比較を行った。病理学的因子と相関のあった画像情報および APT イメージングから得られたタンパク質代謝をそれぞれ、予後予測因子として確立されている項目と比較することで、画像情報から予後予測能を測りうる因子として拾い上げを行った。それらの選択された項目をさらに機械学習の手法を応用させることで、画像情報から作成された予後予測モデルの構築を行った。

4. 研究成果

(1)

腫瘍の微細構造の画像化において、病理学的な組織学的情報との相関を探索したが、多 b 値を用いた拡散強調像において、拡散傾斜磁場印可時の信号を複数回取得することによって計算された拡散傾斜磁場下 T_2 値が腫瘍の組織学的分化度と有意な相関を示した。具体的には拡散傾斜磁場下 T_2 値と非拡散傾斜磁場下 T_2 値の差分値が高くなるにつれ、組織学的分化度が高い傾向となった。この結果の理由として以下のような考察が予想される。まず、低分化型腫瘍はその高い細胞密度によって、細胞内の低い T_2 値が反映されている領域の割合が大きく、拡散傾斜磁場下でも T_2 値は大きく変動しないと予想される。それに対して、中分化あるいは高分化型の腫瘍は細胞密度が低分化型腫瘍ほど高くはなく、間質などの細胞成分以外の領域をそれなりに含んでいると考えられる。ゆえに、拡散傾斜磁場下の T_2 値はそれらの複数の成分が混在していることを反映させ、非拡散傾斜磁場下の T_2 値と比較して、より変動が大きかったことが予想された。

このように組織学的な特徴に伴い、拡散傾斜磁場下 T2 値が腫瘍の分化度を反映した結果をもたらしたものと考えられた。また、もうひとつの重要な結果として、多 b 値の拡散強調像の信号において高い b 値のみで計算された拡散係数である slow diffusion coefficient が Ki-67 index と有意な相関を示した。より高い b 値は強く制限された水の拡散を反映することから、細胞密度や細胞の形態などのより微細なレベルの組織学的情報に左右すると考えられる。ゆえに高い b 値で計算された拡散係数 (slow diffusion coefficient) はより細胞レベルの形態情報を反映させ、それが間接的に細胞増殖能と結びついた結果、両者に有意な相関が得られたもの予想された。以上のように、これらの拡散強調像をベースとした信号解析によって、腫瘍の微細構造を含んだ病理学的特性を反映させ、それらを画像化、定量化できる可能性が示唆された。

また、これらの拡散強調像の撮像に、深層学習下画像再構成を組み合わせることによって、従来の撮像法より有意に信号雑音比が高い画像が得られることが示された。具体的には、撮像時間を延長することなく、信号雑音比が 1.5 倍程度に上昇させることが可能であった。特に g-factor ノイズと呼ばれる画像中央に出現するノイズを効率的に除去することが可能であり、拡散強調像の信号解析において、より詳細な数値解析が出来る可能性が示唆された。特に上述のように高い b 値の画像は細胞密度や細胞形態など含んだ情報を反映させることができる可能性があるものの、一般的に高い b 値の画像は信号低下と画質劣化が著しいことから、特にこの技術の併用が詳細な評価のために有効であると予想される。

APT イメージングにおいては、従来の 3 次元的な信号取得方法では、画像ノイズが多く背景ノイズと比べ、有意な信号が得られなかった。これはおそらくは頸部のような磁場が不均一な領域では、局所的な磁場制御が難しく、領域によって大きく信号雑音比が低下するためと考えられた。そこで、撮像法の最適化のため、2 次元的な信号収集と信号雑音比を高めるために厚めのスライス厚を用いることで信号情報が大幅に上昇し、画質も明瞭化した。さらに、局所シミングを併用することで、2 次元の信号収集というフォーカスを絞った状況下で、かつシミングも局所だけに精度を集中させることで良好な磁場不均一の制御を行うことが可能となり、高精度の信号収集が可能となった。これらの最適化手法を用いることで腫瘍のタンパク質代謝の良好な信号取得、画像化が可能となった。

(2)

MRI にて取得した腫瘍の機能的特性を反映した画像情報を、患者データの予後に関連した因子と比較を行った。具体的には中咽頭癌患者におけるヒトパピローマウイルスの感染の有無の情報、および短期的経過観察によって得られた局所制御率および生存率との相関を解析した。APT イメージングより得られた腫瘍のタンパク質代謝の情報の一部がヒトパピローマウイルスの陽性/陰性と有意な相関を示した。特に腫瘍内のタンパク質代謝の定量的な数値情報の不均一性が高ければ高いほど、ヒトパピローマウイルスの非感染性の中咽頭癌の組織型である可能性が高い (ゆえに予後不良である可能性が高い) という結果となった。この理由は予測段階であるが、腫瘍内のタンパク質代謝の不均一性は、腫瘍の生物学的不均一性のある程度、反映している結果であろうと考えられた。

また、拡散強調像の解析によって得られた腫瘍の Ki-67 index を反映した画像情報は、短期的な局所制御率と相関を示した。これは拡散強調像によって得られた細胞密度、細胞形態に関する情報は腫瘍の細胞増殖能を間接的に反映させていることが予想され、このような情報が腫瘍の局所制御をさらに間接的に反映させていることが予想された。

機械学習のアルゴリズムを用いて、上述した MRI より得られた複数の予後と関連する数値情報の統合を行った後に、前述の予後と関連した因子の識別能を算出した。手法は support vector machine および決定木モデル、重回帰分析モデルをそれぞれ探索的に試した。結果としては support vector machine による解析が最も高い診断能を有していた。以上より、短期的な局所制御の有無を、単パラメータの解析と比べて、さらに高い識別能を有した診断モデルを機械学習の手法を応用することで構築することが出来る可能性が示唆された。

(総括)

本研究により判明した以上の結果はいずれも造影剤を用いない完全に非侵襲的な MRI から得られた画像情報のみで達成されている。

今後の頭頸部癌患者における臨床的な応用、特に腫瘍特性を反映させた個別化医療というテーマにおいて有用となりうる可能性が示唆された。今後は、機械学習の中でもさらに分別能が高いといわれている深層学習を用いることでより高い精度の解析手法を構築することが可能であると予想している。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計9件（うち査読付論文 9件/うち国際共著 4件/うちオープンアクセス 6件）

1. 著者名 Fujima N*, Shimizu Y, Yoneyama M, Nakagawa J, Kameda H, Harada T, Hamada S, Suzuki T, Tsushima N, Kano S, Homma A, Kudo K.	4. 巻 101(28)
2. 論文標題 Amide proton transfer imaging for the determination of human papillomavirus status in patients with oropharyngeal squamous cell carcinoma	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Medicine (Baltimore)	6. 最初と最後の頁 e29457
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/MD.0000000000029457	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 Fujima N*, Shimizu Y, Yoneyama M, Nakagawa J, Kameda H, Harada T, Hamada S, Suzuki T, Tsushima N, Kano S, Homma A, Kudo K.	4. 巻 12(8)
2. 論文標題 The utility of diffusion-weighted T2 mapping for the prediction of histological tumor grade in patients with head and neck squamous cell carcinoma	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Quant Imaging Med Surg	6. 最初と最後の頁 4024-4032
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21037/qims-22-136	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 Nakagawa J, Fujima N*, Hirata K, Tang M, Tsuneta S, Suzuki J, Harada T, Ikebe Y, Homma A, Kano S, Minowa K, Kudo K.	4. 巻 22(1)
2. 論文標題 Utility of the deep learning technique for the diagnosis of orbital invasion on CT in patients with a nasal or sinonasal tumor	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cancer Imaging	6. 最初と最後の頁 52
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s40644-022-00492-0	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 Hayashi T, Fujima N*, Harada T, Hamaguchi A, Kodera S	4. 巻 -
2. 論文標題 MR vessel-encoded arterial spin labeling with the placement of metallic items to visualize the territorial blood flow after extracranial-intracranial bypass surgery: a proof-of-concept study	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Acta Radiologica	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/02841851221151144	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 Fujima N, Andreu-Arasa VC, Meibom SK, Mercier GA, Salama AR, Truong MT, Sakai O	4. 巻 76
2. 論文標題 Prediction of the treatment outcome using machine learning with FDG-PET image-based multiparametric approach in patients with oral cavity squamous cell carcinoma	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Clinical Radiology	6. 最初と最後の頁 711.e1-711.e7
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.crad.2021.03.017	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Fujima N, Andreu-Arasa VC, Meibom SK, Mercier GA, Truong MT, Hirata K, Yasuda K, Kano S, Homma A, Kudo K, Sakai O	4. 巻 21
2. 論文標題 Prediction of the local treatment outcome in patients with oropharyngeal squamous cell carcinoma using deep learning analysis of pretreatment FDG-PET images	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 BMC Cancer	6. 最初と最後の頁 900
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12885-021-08599-6	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 該当する

1. 著者名 Fujima N, Shimizu Y, Yoshida D, Kano S, Mizumachi T, Homma A, Yasuda K, Onimaru R, Sakai O, Kudo K, Shirato H	4. 巻 68
2. 論文標題 Multiparametric Analysis of Tumor Morphological and Functional MR Parameters Potentially Predicts Local Failure in Pharynx Squamous Cell Carcinoma Patients	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Medical Investigation	6. 最初と最後の頁 354-361
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2152/jmi.68.354	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 該当する

1. 著者名 Onoue K, Fujima N, Andreu-Arasa VC, Setty BN, Sakai O	4. 巻 42
2. 論文標題 Cystic cervical lymph nodes of papillary thyroid carcinoma, tuberculosis and human papillomavirus positive oropharyngeal squamous cell carcinoma: utility of deep learning in their differentiation on CT	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 American Journal of Otolaryngology	6. 最初と最後の頁 103026
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.amjoto.2021.103026	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Fujima Noriyuki, Nakagawa Junichi, Kameda Hiroyuki, Ikebe Yohei, Harada Taisuke, Shimizu Yukie, Tsushima Nayuta, Kano Satoshi, Homma Akihiro, Kwon Jihun, Yoneyama Masami, Kudo Kohsuke	4. 巻 -
2. 論文標題 Improvement of image quality in diffusion-weighted imaging with model-based deep learning reconstruction for evaluations of the head and neck	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Magnetic Resonance Materials in Physics, Biology and Medicine	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10334-023-01129-4	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計2件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 2件)

1. 発表者名 Hirano Y, Fujima N, Yoneyama M, Kudo k
2. 発表標題 Utility of Echo Planar Imaging with Compressed SENSE (EPICS) for Evaluation of the Head and Neck Region
3. 学会等名 RSNA 108th Scientific Assembly and Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Nakagawa J, Fujima N, Hirata k, Tang M, Tsuneta S, Suzuki J, Homma A, Minowa K, Kudo K
2. 発表標題 Deep learning assistance for CT diagnosis of orbital invasion by nasal or sinonasal tumors; Like a specialist giving you the answers
3. 学会等名 ECR (European Congress of Radiology) 2023 (国際学会)
4. 発表年 2023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	本間 明宏 (Homma Akihiro) (30312359)	北海道大学・医学研究院・教授 (10101)	

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