

脳画像とバイオマーカーを用いた認知症をきたす脳神経外科疾患の研究（22-13）

主任研究者 百田 洋之 国立長寿医療研究センター 脳神経外科部（医長）

研究要旨

脳神経外科疾患には、正常圧水頭症、脳腫瘍、慢性硬膜下血腫など、治療可能な認知症をきたす疾患が複数ある。それらの疾患に対し、脳画像の特徴やバイオマーカーを探索することにより、疾患の治療効果予測因子や予後因子を見つけ、患者の治療法や診断方法の開発に寄与することを目標に、本研究を計画する。脳画像の解析は、2020年度から行っている研究の継続であり、脳画像データを収集し、機械学習のプログラミングを行い、画像解析ソフトの開発を外部の専門家や企業からの助言や協力を得て行う。バイオマーカーの探索は、当センターのバイオバンクに保存してある脳脊髄液、脳腫瘍組織などの試料を用いて、蛋白質や核酸などを抽出・解析し、疾患の診断や治療に役立つバイオマーカーの同定を目指す。究補助員を1人雇用して臨床データを収集し、生体分子の解析は、研究所の分担研究者に依頼する。研究期間は3年間を予定し、初年度は、機材や試薬等の準備、臨床データや試料の収集に注力する。2年目以降は、プログラミング、データの解析、発表を行う。本研究により、脳腫瘍や水頭症などの脳神経外科疾患において、AIを用いた客観的な画像診断や予後予測ができるようになること、疾患特異的なバイオマーカーが見つかり治療や診断に役立つことが期待される。比較的少ない資金で大きな成果を期待できる研究であり、他の臓器や疾患へ広く応用できる可能性もある。

主任研究者

百田 洋之 国立長寿医療研究センター 脳神経外科部（医長）

分担研究者

里 直行 国立長寿医療研究センター 分子基盤研究部（部長）

篠原 充 国立長寿医療研究センター 分子基盤研究部（副部長）

A. 研究目的

本研究は、認知症をきたす脳神経外科疾患を対象に、脳画像の特徴やバイオマーカーを見つけ、患者の診断と治療に役立てることを目的とする。3年間の研究期間内に、脳画像では機械学習による画像解析ソフトの開発を、バイオマーカーは疾患特異的な生体分子の同定を目指す。

B. 研究方法

脳画像解析については、正常 300 名、脳腫瘍 200 名、水頭症 200 名、頭蓋内出血 200 名程度を収集し、機械学習のプログラミングコードを作成して、AI 画像解析ソフトの開発を目指す。プログラミング環境は、Google Colaboratory を利用し、ブラウザ上でプログラミング言語の Python を実行することにより行う。脳画像データは、当センター脳神経外科を受診した患者の画像を使用できるよう申請済みだが、不足する場合は、他施設などの画像を使用するための新たな申請や、学術団体などが提供するオープンデータの利用により、各疾患 500 症例程度の収集を目指す。CT 画像から収集を開始しているが、MRI、PET、SPECT などの脳画像データの使用も幅広く検討する。過去 10 年分の画像データと前向きに得られるデータを用いて、画像診断アルゴリズムのバリデーションを行っていく予定である。機械学習のプログラミングは専門性の高い分野であるため、外部の専門家からの助言や企業との共同研究、既製の画像解析ソフトの使用なども検討する。

バイオマーカーの探索については、バイオバンクに保存してある生体試料を使用予定であり、現在まで、正常圧水頭症の脳脊髄液が 300 人分、脳腫瘍の腫瘍組織が 50 人分、慢性硬膜下血腫の血腫液が 15 人分ほど保存されている。これらのサンプルから、蛋白質、核酸、エクソソームなどの疾患特異的なバイオマーカーを探索する。質量分析、PCR、超高感度 ELISA などの方法を検討しており、分担研究者として当センター研究所分子基盤研究部の 2 名の研究者（里・篠原）に協力を依頼した。分子基盤研究部で開発した超高感度 ELISA には、A β 1-40、A β 1-42、A β x-40、A β x-42、GFAP、PSD95、CD11b、SYT1 があり、タウ、p-tau、NFL については、通常の ELISA として開発されている。最初に脳脊髄液の蛋白質で、正常圧水頭症のバイオマーカーにつき網羅的な調査を行う。臨床データの収集のため、研究補助員を 1 人雇用する。

研究の年次計画は下図の通り

	2022年	2023年	2024年
機材・試薬等の購入	→		
画像データ・生体試料の収集	→		
機械学習のプログラミング	→		
画像データ・生体試料の解析	→		
共同研究・新規研究への拡大	→		
研究成果発表	→		

(倫理面への配慮)

本研究は、「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」を遵守して行われる。被験者のプライバシーは個人情報保護法に則って守秘され、個人情報は暗号化とアクセス制限により、当センターの規定の場所・方法において厳密に管理される。被験者登録後の同意撤回は任意であり、インフォームドコンセントは「研究実施についての情報公開」により行われる。本研究での患者データの使用に関わる倫理審査は、当センターの倫理・利益相反委員会において、2019年6月24日に承認済みである(受付番号№1252)。生体試料は、当センターのバイオバンクに保存されているものを、所定の申請・承認を経て使用する。研究成果を学会・論文等で発表する際は、個人を特定できるような内容を含めない。

C. 研究結果

脳画像解析ソフトの開発については、研究協力者の協力のもと、病院の画像サーバーから DICOM 形式で画像データの出力を行い、脳画像 300 症例分のデータを入手した。機械学習のプログラミングは、Google Colaboratory をプログラミング環境とし、ブラウザ上で Python を実行することで行ったが、簡単なコードの入力や実行は行えたものの、実用面で課題が多かった。そこで、FUJIFILM が開発した既製の画像解析システム (SYNAPSE Creative Space) の使用に切り替え、担当者と共に脳腫瘍 100 例での病変抽出モデルを作成したが、想定していたほどの機械学習効果は得られなかった。

バイオマーカーの探索については、バイオバンクから髄液 114 検体を入手し、分子基盤研究部の協力を得て、ELISA での髄液蛋白の解析を行った。YKL-40、TREM-2、LYVE1 など、炎症系マーカー 6 種類で測定に成功し、超高感度 ELISA を用いた髄液蛋白の測定でも結果を出すことができた。これらの測定値と、収集した臨床データの結果について相関性を調べているところであり、臨床診断や脳画像所見、治療効果などと髄液マーカーとの相関が明らかになりつつある。

D. 考察と結論

3 年を予定した研究の 2 年目であり、必要物品の購入と研究環境の構築、バイオマーカーの測定などは、ほぼ予定通りに進めることができた。

一方で、画像解析や機械学習については、簡単な機械学習の実施は可能となったものの、単独での高度な機械学習のプログラミングは困難であった。そのため、外部企業の既製の画像解析システム (SYNAPSE Creative Space) を使用しての開発へ変更したが、システムのスペックの問題や、こちらの教師データの特性などから、十分な学習精度が出ず、研究費との兼ね合いからも、今後の機械学習継続は困難と判断した。しかし、収集した画像データは今後の研究に活かせるよう、データ分析を続けていく予定である。

バイオマーカーの探索は、ELISA による髄液タンパクの測定に焦点を絞りと、検体の確保

と測定システムの構築に成功した。研究 2 年目には 114 検体で 6 種類の髄液マーカーの測定を行い、臨床データと合わせることで、興味深い結果が得られている。今後は得られたデータの解析を進め、測定するマーカーも増やして、治療効果予測因子など臨床に役立つ指標の発見に繋げていきたい。

E. 健康危険情報

なし

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

- 1) 百田 洋之, 齋藤 剛. 正常圧水頭症における髄液シャント術後の長期予後. 第 82 回日本脳神経外科学会学術総会, 一般口演 68, 水頭症・髄液循環 1. 2023 年 10 月 26 日, 横浜市
- 2) Hiroyuki Momota, Tsuyoshi Saito. Growth speed of meningioma in older patients. 2024 the Japanese Society of Medical Oncology Annual Meeting, Mini Oral Session 27, Rare Cancer. 2023.3.16 Fukuoka, Japan

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし