



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	Imaging biomarkers of breast cancer derived from breast parenchyma [an abstract of dissertation and a summary of dissertation review]
Author(s)	WANG, Jeffrey
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(保健科学)
Dissertation Number	乙第7028号
Issue Date	2017-06-30
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/66572
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/2.1/jp/
Type	doctoral thesis
File Information	Jeffrey_WANG_review.pdf, 審査の要旨



学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称：博士（保健科学）

氏名：Jeffrey Wang

審査委員	主査 教授	伊達 広行
	副査 教授	山本 徹
	副査 教授	小笠原 克彦
	副査 教授	神島 保

学位論文題名

Imaging biomarkers of breast cancer derived from breast parenchyma

（乳腺から派生した乳がんのイメージバイオマーカー）

当審査は平成 29 年 4 月 26 日実施の公開発表にて行われた。（出席者 16 名）

近年、乳がんの予防と診断に関する研究が盛んに行われている。乳がんは女性において最も頻度の高い侵襲性がんの一つであり、X線マンモグラフィによる検診が標準として行われている他、MRI による画像診断が乳がんの診断に活用されている。一方、遺伝子やホルモン、生活様式、画像バイオマーカーに基づいた患者の階層（分類）化によって、患者個別のケアが可能となり、乳がんによる女性のがん死亡率は低下しつつある。また最近の研究では、腫瘍のミクロ環境が、がんの性質とその進行に関する情報を含んでいることが示され、線維腺組織が乳がんの発生リスクと亜類型に関係していると認識されるに至っている。

コンピュータ支援診断（CAD）システムは、長年にわたりヘルスケアに貢献してきたが、今やコンピュータ性能の向上と相まって、画像処理や生物情報を伴うシステムは、病態生理学的過程を反映する情報からの多くの定量的特徴を抽出することを可能にしている。CAD のこのような発展は、radiomics（放射線医学の多量の情報を系統的に扱う科学）として、疾病の分類や状態の監視、疾病の応答や結末を予測する態勢をもたらすこととなった。

本論文は、こうした現況の下、バイオマーカーとしての乳房軟組織（乳腺）の特性理解に基づいた乳がんの早期発見や臨床介入を念頭に、乳がんの予測に対する乳腺から派生したイメージバイオマーカーの有効性と乳がん予兆画像の検出に関する radiomics と機械学習法について研究した成果をまとめたものである。研究内容は、以下の 3 つに大別される。

(1) 乳腺組織の密度は、年齢や特定の遺伝子変異以外では、乳がんの発達を予測する最も強いリスク因子の 1 つであるため、全乳房体積、線維腺組織体積に基づく正確な乳房密度評価が重要である。しかし従来の標準的方法において、手動による乳房組織の密度測定は手間がかかり高価である一方、自動測定技術は存在したが、その精度が明らかではなかった。こうした背景を踏まえ、デジタルマンモグラフィによって乳腺組織の体積を自動的に定量化する 3 つの技術を、MRI による結果と比較し、それぞれについての精度を調べている。

(2) 次に、乳房軟組織の定量解析を可能とするマンモグラフィ校正システムに向けて、完全に自動化された機械学習アルゴリズムの研究を行っている。乳がんの代替リスクとしての乳房密度計量推定のために、人工的ニューラルネットワーク（ANN）モデルを用い、ファントムデータ、患者

データ、標準定量法、MRI 測定、古典的リスク因子といったものと比較している。

(3) 最後に、ダイナミック造影 MRI (DCE-MRI) 画像上で、腫瘍組織そのものに加え、背景軟部組織（乳腺）強調（BPE）の細密な定量解析によって、triple-negative 乳がん（エストロゲン受容体、プロゲステロン受容体、人上皮増殖因子受容体の 3 つすべてが陰性の乳がん）を識別する方法を radiomics と機械学習法によって調べている。

上記の結果、(1)では、マンモグラフィの 2 次元画像をもとに、MRI の 3 次元画像によるものとよく一致する、乳腺組織の体積を自動計測しうる技術を明らかにし、多数の被検者に対する乳がんのリスク評価と予防を可能とした。(2)では、デジタルマンモグラフィから乳腺組織体積を適切に抽出する ANN モデルを提示し、その妥当性を、ファントムや既存の乳房密度の測定結果、古典的バイオマーカーとの比較により実証した。(3)では、DCE-MRI にて乳がん周辺軟組織を考慮することによって、triple-negative 乳がんを特定する有益な情報が得られるとともに、背景軟部組織（乳腺）の不均質性が乳がん亜類型の識別モデルに有効な要素を付加することを示した。すなわち、マンモグラフィ応用技術、人工的ニューラルネットワークモデル、腫瘍のミクロ環境に関する知見などを統合して、乳がんを効果的かつ早期に識別するシステムを構築することに成功した。

以上のとおり、著者は、乳腺組織の体積を自動的に計測する技術を確立するとともに、乳がん組織そのものに加え、背景軟部組織（乳腺）の定量的画像から乳がんを識別する方法の有効性を提示している。これらは、乳がんの早期発見と予防に寄与するものであり、保健科学（あるいは予防医学）の発展に貢献するところ大なるものがある。

よって著者は、北海道大学博士（保健科学）の学位を授与される資格があるものと認める。