

平成 30 年 5 月 31 日現在

機関番号：82401

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K18428

研究課題名(和文) 乳癌浸潤の超早期診断を目的とした次世代形態情報ビッグデータの解析

研究課題名(英文) Quantitative morphometric analysis of breast cancer invasion using a machine learning approach

研究代表者

山本 陽一郎 (Yamamoto, Yoichiro)

国立研究開発法人理化学研究所・革新知能統合研究センター・ユニットリーダー

研究者番号：00573247

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)：癌細胞を用いずとも、その周囲に存在する筋上皮細胞の形態情報だけで、正常、良性病変、2種類のDCISの4つの組織型が90.9%の精度で分類できることがわかった。また癌周囲に存在する可能性が高い細胞の特徴から、新しい乳癌浸潤メカニズムを提唱した(Yamamoto et al. Sci Rep. 7, 46732, 2017.)。癌と周囲の正常組織の画像解析を組み合わせることで、よりきめ細かく癌の悪性度を判別できる可能性があることがわかった。今後、病理分野における診断補助システムへの応用につなげていく予定である。

研究成果の概要(英文)：We found that histological types of breast tumors could be classified using subtle morphological differences of microenvironmental myoepithelial cell nuclei without any direct information about neoplastic tumor cells. We quantitatively measured 11661 nuclei on the four histological types: normal cases, usual ductal hyperplasia and low/high grade ductal carcinoma in situ (DCIS). Using a machine learning system, we succeeded in classifying the four histological types with 90.9% accuracy. Electron microscopy observations suggested that the activity of typical myoepithelial cells in DCIS was lowered. Through these observations as well as meta-analytic database analyses, we developed a paracrine cross-talk-based biological mechanism of DCIS progressing to invasive cancer. Our observations support novel approaches in clinical computational diagnostics as well as in therapy development against progression.

研究分野：病理学、情報学

キーワード：人工知能 機械学習 乳癌 浸潤 形態情報

1. 研究開始当初の背景

現在、乳癌は大きな注目を集めている。その最大の要因として症例数の著しい増加があげられる。乳癌罹患率は女性癌の中で第一位を占め、我が国では1年当り約1万人以上が乳癌によって亡くなっている。

乳癌は浸潤の有無によって、「非浸潤癌(DCIS)」と「浸潤癌」に大きく分けることができる。乳癌患者全体の死亡率は約20%であるが、DCISに限定すると死亡率は2%以下であり、乳癌は浸潤の有無で治療方針が異なっている。しかし手術前予測は難しく、術前に浸潤無し(DCIS)と診断されたにも拘わらず術後に浸潤部が判明し、診断が変わる例は珍しくないため、患者および医療従事者双方にとって大きな問題となっている。

2. 研究の目的

乳癌は浸潤の有無で予後および治療方針が大きく異なる。しかし浸潤開始時期を予測しうる所見は未だ解明されていない。本研究では、病理標本上数万の細胞について形態特徴量を網羅的に測定した形態情報ビッグデータに対し機械学習を用いることで、乳癌浸潤の超早期変化の解析と、癌浸潤メカニズム解明の一端を目指す。

3. 研究の方法

(1) 不均一性(Heterogeneity)の定量化

病理標本上の病変を解析していく上では、不均一性(Heterogeneity)の評価が重要となる。そこで、まず最初に病理画像に特化した不均一性(Heterogeneity)の定量化手法であるCFLCM (Cell Feature Level Co-Occurrence Matrix)法を開発した(Saito A et al. *J Pathol Inform.* 7, 36, 2016.)。CFLCM法により個々は全く同内容の細胞集団であっても、その分布形式が異なると、その程度を数値として表現することが可能となった。

(2) 筋上皮細胞の機械学習による解析

手術前の針生検で非浸潤癌および良性病変と診断された症例を対象として、HE標本と免疫組織化学的解析(p63)を行い、whole slide scannerにてデジタル化した。そのデジタル化した各種病理標本のROI上の筋上皮細胞核から形態特徴量を抽出し、約1万個の細胞から形態情報マイクロアレイを作成した。その後、機械学習法と統計処理を適用し、各症例毎のクラス分類を行うと共に、パブリックデータベースを用いた解析を行った。

4. 研究成果

癌細胞を用いずとも、その周囲に存在する筋上皮細胞の形態情報だけで、正常、良性病変、2種類のDCISの4つの組織型が90.9%の精度で分類できることがわかった。また悪性細胞(癌)の周囲に存在する可能性が高い細胞の特徴は、核が平らで、核内のコントラストが強いことがわかった。またこれらの結果

から、新しい乳癌浸潤メカニズムを提唱した(Yamamoto et al. *Sci Rep.* 7, 46732, 2017.)。

癌と周囲の正常組織の画像解析を組み合わせることで、よりきめ細かく癌の悪性度を判別できる可能性があることがわかった。今後、病理分野における診断補助システムへの応用につなげていく予定である。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計4件)

Yoichiro Yamamoto, Akira Saito, Ayako

Tateishi, Hisashi Shimojo, Hiroyuki Kanno,

Shinichi Tsuchiya, Ken-ichi Ito, Eric Cosatto,

Hans Peter Graf, Rodrigo R. Moraleda, Roland

Eils and Niels Grabe. Quantitative diagnosis of

breast tumors by morphometric classification of

microenvironmental myoepithelial cells using a

machine learning approach. *Scientific Reports.* 7,

46732, 2017. [査読有]

Akira Saito, Yasushi Numata, Takuya Hamada,

Tomoyoshi Horisawa, Eric Cosatto, Hans-Peter

Graf, Masahiko Kuroda, Yoichiro Yamamoto.

A novel method for morphological pleomorphism

and heterogeneity quantitative measurement:

Named cell feature level co-occurrence matrix.

Journal of Pathology Informatics 1;7:36, 2016.

[査読有]

山本陽一朗, 「人工知能が医療にもたらす

もの～人工知能の医療応用への取り組み」医

学のみらい, 医歯薬出版株式会社, 東京 第

263巻, 第8号, pp636-640, 2017年[査読無]

山本陽一朗, 福本学: 「人工知能と病理」,

病理と臨床, 文光堂, 東京 35巻, 1号, pp18

-25, 2017年[査読無]

[学会発表](計20件)

[招待講演]

山本陽一朗 「人工知能が医療にもたらすも

の～現状と展望～」第38回東北眼疾患病態

研究会, 仙台, 宮城, 2018年1月24日

山本陽一朗「がん医療に AI がもたらすもの～現状と展望」第 21 回血液細胞療法フォーラム, ホテル阪急インターナショナル, 大阪 2017 年 12 月 2 日

山本陽一朗「人工知能の医療応用～現状と展望～」第 71 回 Marianna Research Council, 聖マリアンナ医科大学, 川崎市, 神奈川 2017 年 11 月 28 日

山本陽一朗「人工知能の医療応用への取り組み～現状と展望～」第 6 回ゲノム・オミックス連携推進セミナー, 東北メディカル・メガバンク棟 3 階 大会議室, 仙台, 宮城 2017 年 11 月 16 日

山本陽一朗「人工知能という道具～ 病理分野における人工知能とは～」第 16 回日本デジタルパソロジー研究会総会, サクラファインテックジャパン株式会社, 日本橋, 東京, 2017 年 9 月 22 日

山本陽一朗「がん医療に人工知能を役立てる ―情報から判断する未来の医療とは―」国際モダンホスピタルショウ 2017, 東京ビッグサイト, 有明, 東京, 2017 年 7 月 25 日

山本陽一朗「人工知能からみた細胞の姿」第 58 回臨床細胞学会春季大会要望講演, 大阪国際会議場, 大阪, 2017 年 6 月 27 日

山本陽一朗「人工知能がみた癌細胞～ AI の医療応用の実例と可能性」第 116 回日本皮膚科学会総会, 仙台国際会議場, 仙台, 宮城 2017 年 6 月 3 日

山本陽一朗「人工知能からみた乳癌細胞」第 26 回日本乳癌画像研究会, パシフィコ横浜, 横浜, 2017 年 2 月 5 日

山本陽一朗「人工知能からみた癌」第 13 回 前立腺癌小線源治療カンファレンス, 橋桜会館, 東京, 2017 年 2 月 3 日

山本陽一朗「人工知能からみた細胞像」第 54 回長野県検査技師学会, 信州大学医学部附属病院, 松本 2016 年 6 月 26 日

Yoichiro Yamamoto「The microscopic scenery through a computer vision: New cytological morphometric approach to DCIS」The 19th International Congress of Cytology, Pacifico Yokohama, Yokohama, 5.29.2016

山本陽一朗「人工知能がみた細胞像: DCIS における筋上皮細胞」第 28 回大阪病理研究会, 大阪, 2015 年 12 月 19 日

山本陽一朗「形態情報マイクロアレイ: 形態情報のビッグデータ化とその使用例」第 12 回日本病理学会カンファレンス, 神戸, 2015 年 7 月 24 日

[シンポジスト]

山本陽一朗「細胞をみる人工知能～ AI 技術の医療応用～」AIP センター シンポジウム 兼 成果報告会、JP タワーホール&カンファレンス、東京、2018 年 3 月 16 日

山本陽一朗「人工知能・ビッグデータ (若手シンポジウム 皆で激論! ドーする? 近未来のがん研究)」第 76 回日本癌学会学術総会, パシフィコ横浜, 横浜 2017 年 9 月 28 日

山本陽一朗「乳癌ネオアジュバンド療法に対する人工知能を用いたコンパニオン診断」第 58 回臨床細胞学会春季大会, 大阪国際会議場, 大阪, 2017 年 6 月 28 日

山本陽一郎「病理学における人工知能研究の現状と可能性」第 106 回日本病理学会総会, 京王プラザホテル, 東京 2017 年 4 月 28 日

山本陽一郎「人工知能がみた細胞像」第 3 回松島シンポジウム, 松島, 宮城 2016 年 3 月 4 日

山本陽一郎「形態情報マイクロアレイ：乳管内増殖性病変における筋上皮細胞の定量的評価と臨床応用」第 54 回日本臨床細胞学会, 名古屋, 2015 年 11 月 21 日

〔その他〕(計 1 件)

山本陽一郎「がん細胞 AI で画像判定」日本経済新聞朝刊 2016 年 9 月 19 日

6. 研究組織

(1)研究代表者

山本陽一郎 (YAMAMOTO, Yoichiro)

国立研究開発法人理化学研究所・革新知能統合研究センター・ユニットリーダー

研究者番号：00573247