

令和 3 年 6 月 7 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K08617

研究課題名(和文)がん化学療法の精密医療の実現化

研究課題名(英文)Realization of precision medicine for cancer chemotherapy

研究代表者

坂井 大介(SAKAI, Daisuke)

大阪大学・医学部附属病院・特任講師(常勤)

研究者番号：10621071

交付決定額(研究期間全体):(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文):手術により摘出したがん細胞から抗がん剤の組み合わせを決定することができれば、術後化学療法の効果は飛躍的に上昇し結果としてがんの予後改善につながると考えられる。しかし現状ではがん細胞から取得したシーケンスデータを人が解析し、効果のある抗癌剤を判断するのは相当な時間と労力を要し、患者個人にとって最適な抗がん剤の組み合わせを導き出すは無理である。そこで本研究では約200種のがん細胞のシーケンスデータおよび各々の細胞の265種の抗がん剤への感受性データから人工知能(AI)を用いて深層学習を行いシーケンスデータから最適な抗がん剤の組み合わせを導き出す治療支援システムの構築を目指した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

実装した畳み込みニューラルネットワーク(Convolutional Neural Network:CNN)を用いて最適な抗がん剤の組み合わせの決定を行うことにより、同臨床検体を用いてマウス移植モデル(patient-derived xenograft:PDXモデル)を作成し、人工知能により導き出された効果的抗がん剤の組み合わせで精密医療を目指した基盤を構築することができた。

研究成果の概要(英文):If a sequence of cancer cells removed by surgery can be performed and the combination of effective anticancer drugs can be determined based on the data, the effect of postoperative chemotherapeutic treatment will increase dramatically. As a result, it is thought that this will lead to improved prognosis. However, at present, it takes a considerable amount of time and effort for humans to analyze sequence data obtained from cancer cells and determine effective anticancer agents, and it is difficult to derive the optimal combination of anticancer agents for individual patients. It's impossible. Therefore, in this study, deep learning was performed using artificial intelligence (AI) from sequence data of about 200 types of cancer cells and susceptibility data of each cell to 265 types of anticancer drugs, and the optimum resistance was obtained from the sequence data. We aimed to build a treatment support system that derives a combination of drugs.

研究分野：医学

キーワード：化学療法 消化器がん 人工知能

1. 研究開始当初の背景

(1) 抗がん剤治療

現状における抗がん剤治療は、がんの種類や病気のステージに基づいて治療ガイドラインに沿って画一的な方法で行われている。すなわち、A がんの手術後には B の抗がん剤を用いてそれが奏功しなければ D、といった形で進められている。一方でがん組織の中には非常に多様性に富んだ個々のがん細胞が混在していることが知られており、抗がん剤耐性をもつ治療抵抗性のクローンが含まれている。したがって、既存の治療法として使用されている抗がん剤に耐性を示す細胞が含まれていない場合には抗がん剤は奏功してがん細胞を殲滅することができるが、抗がん剤に耐性のがん細胞をもつ患者は再発や転移を起こしてしまうことになる。このように、患者一人ひとりのがん細胞の性質を考慮して薬物療法の組み合わせを検討することががんの治療成績の向上に必須の課題となっている。

(2)がん細胞 200 種類の DNA 及び RNA のシークエンスデータとそれに対応する抗がん剤感受性データ

私たちは英国のサンガー研究所との MTA 締結により、本研究において十分な量の DNA 及び RNA のシークエンスデータとそれに対応する抗がん剤感受性データをすでに取得した状態から研究を開始した。そのままの状態では通常のシークエンスデータの構造は深層学習には適していないことが多い。すなわち、1 サンプルに対して 24000 遺伝子のエクソンレベルでの発現データの集合体という形になっているため、単純にエクソンを考慮すると 1×24000 という非常に横長の行列になってしまう。そこで本研究ではこのデータ構造に工夫を加えて正方形に近い方での行列形式に変換するシステムを採用することにした。この方法により、DNA 及び RNA のシークエンスデータの変換をうまく行うことができるようになり、がん細胞だけでなく様々な細胞の DNA 及び RNA のシークエンスデータの深層学習が行えるようになり、これまで人類が見つけることができなかった疾患の特徴や治療法を発見することに綱がると期待される。

2. 研究の目的

最新の深層学習に適した形のデータ構造を構築するために、サンガー研究所との協働でがん細胞の DNA 及び RNA のシークエンスデータを研究し、画期的な医療を創出するための基盤を構築する。特に、DNA 及び RNA のシークエンスデータから細胞の形態にフィードバックさせることにより、形質と遺伝情報のマッチングを最適化察せていくことを狙い目としている。

3. 研究の方法

(1)DNA 及び RNA のシークエンスデータの 2 次元バーコード化

英国のサンガー研究所のがん細胞の DNA 及び RNA のシークエンスデータを用いて、データ構造の 2 次元バーコード化を行う。これらのデータからは遺伝子のスプライシング情報を読み取ることが可能である。DNA 情報の中には遺伝子のミューテーションの情報も含まれている。これからか深層学習を行いやすいように以下のように二次元バーコード化のメリットを生かす。

- ・ DNA 上に存在するエクソン領域を染色体ごとに横一列に並べる
- ・ 並べたエクソン領域の位置に遺伝子発言情報を量的情報に基づいて線の長さで表現する
- ・ エクソン領域の中にミューテーションの位置をプロットする

これらの作業を自動化するソフトウェアを開発し、上記 200 種類のがん細胞のシークエン

ス情報の2次元バーコード化を行う。

(2) 2次元バーコードを用いた最適な抗がん剤選択システムの開発

作成した各がん細胞に対する2次元バーコードデータと、それに対する265種類の既存の抗がん剤への感受性のデータ、放射線への感受性のデータを用いて深層学習を行う。畳み込みニューラルネットワーク(Convolutional Neural Network :CNN)を用いて最適な抗がん剤の組み合わせの決定を行う。CNNの学習には初期値(Convolution 層数、学習係数など)の設定が重要であり、初期値の改変により認識の制度の向上を測る。

(3)臨床検体情報を用いた治療法決定の最適化

手術により摘出したがん細胞を用いてCNNの効果検討をおこなう。実装したCNNを用いて最適な抗がん剤の組み合わせの決定を行う。マウス移植モデル(patient-derived xenograft:PDX モデル)を作成し、人工知能により導き出された効果的抗がん剤の組み合わせで精密医療を目指した基盤を構築する。

4 . 研究成果 (図 1、 図 2)

(1)DNA 及び RNA のシーケンスデータの2次元バーコード化の情報と、細胞形態情報を結びつけて検討することにより、治療の抵抗性を予測する画期的な技術を開発することができた。図に示すごとくに、細胞の形態と形質とDNA及びRNAの情報を統合的に解析することが可能となった。

(2)治療の感受性の評価として、まずは放射線感受性及び数種類の抗がん剤(フッ化ピリミジン系薬剤)に対する効果から検討を開始し、範囲を広げて解析を進めているところである。学習効果の正解率は過学習に陥ることなく向上していく傾向を示したので、確立された方法として大阪大学の知的財産として整備した。

図1 DNA及びRNAシーケンスデータの二次元バーコード化

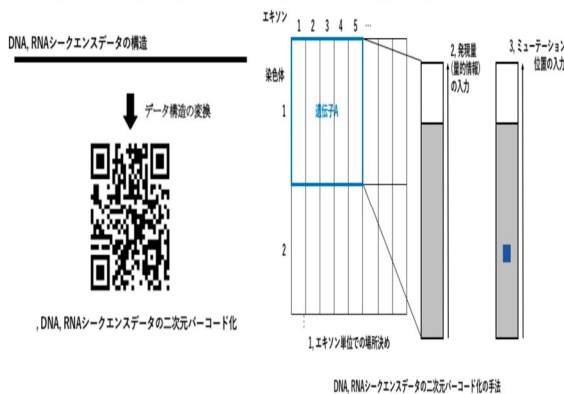
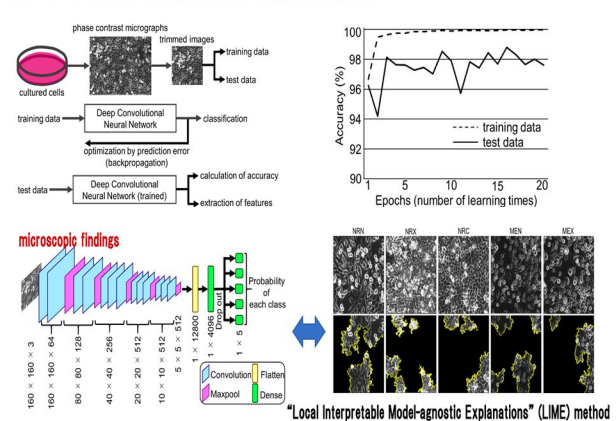


図2 ゲノムの暗号情報と形態の画像情報を統合



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Konno Masamitsu, Koseki Jun, Asai Ayumu, Yamagata Akira, Shimamura Teppei, Motooka Daisuke, Okuzaki Daisuke, Kawamoto Koichi, Mizushima Tsunekazu, Eguchi Hidetoshi, Takiguchi Shuji, Satoh Taroh, Mimori Koshi, Ochiya Takahiro, Doki Yuichiro, Ofusa Ken, Mori Masaki, Ishii Hideshi	4. 巻 10
2. 論文標題 Distinct methylation levels of mature microRNAs in gastrointestinal cancers	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 3888
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-019-11826-1	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 Ueda Yuji, Kawamoto Koichi, Konno Masamitsu, Noguchi Kozo, Kaifuchi Satoru, Satoh Taroh, Eguchi Hidetoshi, Doki Yuichiro, Hirotsu Takaaki, Mori Masaki, Ishii Hideshi	4. 巻 10
2. 論文標題 Application of C. elegans cancer screening test for the detection of pancreatic tumor in genetically engineered mice	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Oncotarget	6. 最初と最後の頁 5412 ~ 5418
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18632/oncotarget.27124	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 Toratani Masayasu, Konno Masamitsu, Asai Ayumu, Koseki Jun, Kawamoto Koichi, Tamari Keisuke, Li Zhihao, Sakai Daisuke, Kudo Toshihiro, Satoh Taroh, Sato Katsutoshi, Motooka Daisuke, Okuzaki Daisuke, Doki Yuichiro, Mori Masaki, Ogawa Kazuhiko, Ishii Hideshi	4. 巻 78
2. 論文標題 A Convolutional Neural Network Uses Microscopic Images to Differentiate between Mouse and Human Cell Lines and Their Radioresistant Clones	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cancer Research	6. 最初と最後の頁 6703 ~ 6707
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1158/0008-5472.CAN-18-0653	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 Kawamoto Koichi, Ohashi Tomofumi, Konno Masamitsu, Nishida Naohiro, Koseki Jun, Matsui Hidetoshi, Sakai Daisuke, Kudo Toshihiro, Eguchi Hidetoshi, Satoh Taroh, Doki Yuichiro, Mori Masaki, Ishii Hideshi	4. 巻 16
2. 論文標題 Cell-free culture conditioned medium elicits pancreatic cell lineage-specific epigenetic reprogramming in mice	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Oncology Letters	6. 最初と最後の頁 3255 ~ 3259
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/ol.2018.9008	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0件

〔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	石井 秀始 (ISHII Hideshi) (10280736)	大阪大学・医学系研究科・特任教授(常勤) (14401)	
研究 分 担 者	今野 雅允 (Konno Masamitsu) (80618207)	大阪大学・医学系研究科・寄附講座講師 (14401)	

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