

令和 3 年 5 月 31 日現在

機関番号：17102

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2020

課題番号：19K20403

研究課題名（和文）胃がん・大腸がんのユニバーサル予後予測法の開発とその治療応用

研究課題名（英文）Development and clinical application of universal prognostic score for gastrointestinal tumors

研究代表者

清水 秀幸 (Hideyuki, Shimizu)

九州大学・生体防御医学研究所・学術研究員

研究者番号：70826263

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）：がんは日本人の死因のトップであり、中でも大腸がん・胃がんはたくさんの患者さんがいる。これまで行われてきた治療法では、より大きな視点から患者をいくつかのグループに分け、それぞれのグループ内であれば概ね同じ治療をしてきたが、個別化医療の観点からはより精密な層別化が望ましい。そのため我々は数千人の患者さんの予後と遺伝子発現の間に見られる関係性を統計学や機械学習を使って解き明かし、mPS_colonというスコアを作成した。このスコアの有用性はいくつもの患者コホートで検証され、既存の層別化方法を上回るものであった。遠くないうちに実際の診療への応用が望まれる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

これまで大腸がん・胃がんにおいてさまざまな予後規定遺伝子が報告されてきたが、いずれもごく限られた患者データや実験データから得られた報告であった。今回我々は数千人という大規模の患者データを統合し、具体的な予後層別化スコアを提唱したところに大きな学術的な意義がある。また社会的にも、このシステムを使えば本来は化学療法をしなくてもいい患者さんを同定できるため、過剰な治療を避けることにつながる。

研究成果の概要（英文）：Cancer is the leading cause of death among Japanese people, and among them, there are many patients with colorectal and gastric cancer. In the treatment methods that have been used so far, patients have been divided into several groups, and treatment within each group has been generally the same. However, from the perspective of personalized medicine, more precise stratification is desirable. Therefore, we used statistics and machine learning to unravel the relationship between prognosis and gene expression in thousands of patients, and created a score called mPS_colon. The usefulness of this score was validated in a number of patient cohorts, and it outperformed existing stratification methods. We hope that it will be applied to clinical practice in the future.

研究分野：人工知能，がん，分子生物学，システム生物学

キーワード：個別化医療 層別化 人工知能 消化器がん

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

がんは日本人の死因のトップであり、その中でも大腸がん・胃がんはたくさんの患者さんがいる。それぞれの患者にはそれぞれ望ましい治療法があるはずであるが、その層別化については十分な研究がされているとは言いがたい。

それゆえ、腫瘍の大きさ (T)、リンパ節転移 (N)、全身転移 (M) といった臨床的なマクロな指標を組み合わせた TNM 分類で病期を決め、同じ病期に入る患者には概ね同じ治療が行われている。

しかし、同じ病期・同じ治療であっても、その患者の予後は人それぞれであり、事前に精密に予測するのは困難である。

2. 研究の目的

近年の技術開発により、腫瘍のよりミクロレベルの情報が取得できるようになった。今回の研究では、そのうちがん検体の遺伝子発現 (トランスクリプトーム) をベースとした、予後や治療法の層別化法を確立するというのが研究の目的である。

3. 研究の方法

まず大腸がんの臨床患者検体と患者の予後データがある公開遺伝子発現データを網羅的に探索し、複数の異なるプラットフォームで得られたそれらのデータを統合的に解析 (メタアナリシス) するためのパイプラインを構築した。

このパイプラインを使って解析をすることで、さまざまなコホートに共通する大腸がんの予後規定遺伝子を網羅的に見出した。

さらに、TCGA の大腸がんデータを使ってがん部と正常部で発現変動する遺伝子を網羅的に探索し、これら 2 つの基準 (正常と腫瘍で発現変動する大腸がん予後規定遺伝子) を満たす 77 の遺伝子を網羅的に同定することに成功した。

次に、これらの遺伝子発現データを使って大腸がんの 10 年生存率・再発率を予測するような機械学習モデル (lasso 回帰) を構築し、推定された係数を使って 10 年後の再発率に連動するスコア mPS_colon を構築した。

mPS_colon は未知のテストデータに関しても効果的に患者を複数に層別化できることを確認した。

これまでも同様の予後予測法は提案されているが、今回我々が開発した mPS_colon がそれらと根本的に異なるのは、この層別化法がほとんど全ての大腸がんサブセットに適用できるということである。例えば (既存の手法では層別化できない) より進行した TNM ステージ III の患者にも適用可能であるし、高齢の患者さんでも比較的若年患者でも同じ手法で予後の層別化ができる。大腸がん患者の半数には TP53 遺伝子の突然変異が観察され、この変異がある患者さんは既存の方法では層別化できないという問題があるが、mPS_colon はこの p53 に突然変異がある患者さんであっても層別化することができる。

これまでに提唱された多数の予後指標や遺伝子マーカーによる交絡因子の影響を加味した上で提案手法のパワーを調べるため Cox 比例ハザードモデルによる多変量解析を実行した。我々が提案する mPS_colon は既存の交絡因子とは独立に予後に寄与し、mPS_colon による層別化はステージ分類とほぼ同等の層別化寄与があることが明らかとなった。この結果は、従来の (マクロなレベルでの) ステージ分類による分類法だけでは片手落ちであり、よりミクロな遺伝子発現をベースにした mPS_colon も加味することが望ましいことを示している。

大腸がんの顕微鏡画像は胃がんの画像と類似しており、ともに腺上皮を主な由来とする。我々は、大腸がんについてアンバイアスに構築したこの層別化手法が、ミクロレベルで類似形態をとっている胃がんについても同様に適用できるのではないかと考えた。

そこで TCGA の胃がんデータについて mPS_colon を適用したところ、大腸がんデータで作成した mPS_colon が胃がん患者の層別化にも有効であることがわかった。この事実は、大腸がんとうがんに共通する遺伝子発現パターンを機械学習モデルが捉えられていることを意味している。

さらに、遺伝子発現の人種による影響を探索することにした。mPS_colon を構築する際に使われたのは欧米の主に白人患者を中心とするデータだが、この層別化手法が人種を超えて有効なのかを調べるために、胃がんの発生率が高いアジア人 (韓国人) 患者を対象とした。韓国の胃がん患者のデータセットに対しても、同様に高い層別化能を発揮することがわかった。

つまりデータ科学で構築した mPS_colon は、大腸がん・胃がんユニバーサルに使える、人種を超えた予後層別化手法であり、個別化医療への手がかりとなる手法である。

4 . 研究成果

査読済み学術論文

- 1) Loss of Fbxw7 Impairs Development of and Induces Heterogeneous Tumor Formation in the Mouse Mammary Gland. Onoyama I, Nakayama S, Shimizu H, Nakayama KI. Cancer Res. 2020, 80(24), 5515-5530
- 2) A universal molecular prognostic score for gastrointestinal tumors. Shimizu H, Nakayama KI. NPJ. Genom. Med. 2021, 6(1), 6

査読済み総説

- 1) Artificial intelligence in oncology. Shimizu H, Nakayama KI. Cancer Sci. 2020, 111(5), 1452-1460

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 2件）

1. 著者名 Shimizu H, Nakayama KI	4. 巻 46
2. 論文標題 A 23 gene-based molecular prognostic score precisely predicts overall survival of breast cancer patients	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 EBioMedicine	6. 最初と最後の頁 150-159
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.ebiom.2019.07.046	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 Onoyama I, Nakayama S, Shimizu H, Nakayama KI.	4. 巻 80
2. 論文標題 Loss of Fbxw7 Impairs Development of and Induces Heterogeneous Tumor Formation in the Mouse Mammary Gland.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancer Research	6. 最初と最後の頁 5515-5530
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1158/0008-5472.CAN-20-0271	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 -
1. 著者名 Shimizu H, Nakayama KI.	4. 巻 111
2. 論文標題 Artificial intelligence in oncology	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 1452-1460
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/cas.14377	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 -
1. 著者名 Shimizu H, Nakayama KI.	4. 巻 6
2. 論文標題 A universal molecular prognostic score for gastrointestinal tumors	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 npj Genomic Medicine	6. 最初と最後の頁 6
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41525-021-00172-1	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 -

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 2件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 清水秀幸
2. 発表標題 Machine learning uncovers novel aspects in healthcare and life science
3. 学会等名 第42回 日本分子生物学会年会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 清水秀幸
2. 発表標題 An AI-based Scoring System Precisely Predicts Overall Survival of Breast Cancer Patients
3. 学会等名 第14回研究所ネットワーク国際シンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2019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
---------------------------	-----------------------	----

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