

令和 5 年 6 月 24 日現在

機関番号：32206

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2022

課題番号：20K16375

研究課題名（和文）乳癌における人工知能による深層学習を用いた革新的な薬物療法効果予測ツールの開発

研究課題名（英文）Development of an innovative tool with artificial intelligence to predict the treatment response for breast cancer

研究代表者

黒住 献（Sasagu, Kurozumi）

国際医療福祉大学・医学部・准教授

研究者番号：40768735

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：近年の乳がんにおける診断・治療技術の発展は乳がんの予後を大きく改善したが、いまだに予後の悪いタイプの乳がんが、一定数で存在するのも事実である。一方で、人工知能などを用いた革新的デジタル医用技術は急速なスピードで発展を遂げており、様々な医学研究分野においても、人工知能などのデジタル技術を応用した新たな医学研究が多く進められてきている。この研究助成を基に乳がん診療のさらなる向上のために革新的デジタル技術を用いた乳がんの診断・治療に関する研究を今後どのような形で進めていくべきか、多くの若い先生方と話し合いを続けている。

研究成果の学術的意義や社会的意義

医療現場における乳がんの診断・治療には、乳がんにおける分子生物学的特徴を理解することはもちろんのこと、選択された手法に関して、そのリスクやベネフィットを含めた臨床腫瘍学に関する豊富な知識と経験が必要とされる。しかし、現実の問題としてそれを的確に行うことができる専門家は世界各国で未だ不足している状況である。われわれは、人工知能などのデジタル技術を用いた革新的医療技術の臨床的信頼性を検証し、乳癌診療におけるリソース不足を解消するための新しい医療ネットワークの構築を目指している。このことは偏在化した地域医療や発展途上国における医療の均てん化につながると考えている。

研究成果の概要（英文）：Although recent developments in diagnosis and treatment in breast cancer have improved the prognosis of breast cancer, some types of breast cancer have a poor prognosis. Recently, innovative digital medical technologies using artificial intelligence and other technologies are developing. And many new medical research projects have been carried out in various medical research fields, applying digital technologies such as artificial intelligence. Based on this research grant, we are continuing discussions with many young researchers on how research on the diagnosis and treatment of breast cancer using these innovative digital technologies in order to further improve breast cancer treatment.

研究分野：乳腺腫瘍学

キーワード：乳癌 デジタルテクノロジー 分子病理学

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

がんの進展に関わる様々な形態学的特徴はがん患者における有用な予後予測因子として確立しており、臨床の現場において世界中で広く使われている。早期乳癌においては、核異型(癌細胞個々の形態学的特徴)、管腔形成(癌組織全体の形態学的特徴)、核分裂像(癌細胞の増殖能)、lymphovascular invasion(癌のリンパ管や脈管への進展)、腫瘍内リンパ球浸潤(腫瘍の免疫応答)などの形態学的特徴が病理診断医によって評価され、それに基づいて臨床医が治療方針を検討する。また、乳癌の薬物治療の方針決定は、分子生物学的特性に応じて、1) Human epidermal growth factor receptor type 2(HER2)陽性乳癌、2) HER2陰性かつホルモン受容体陽性乳癌、3) ホルモン受容体とHER2が共に陰性(トリプルネガティブ乳癌)に分類し、内分泌療法、化学療法、抗HER2治療のいずれかを単独または組み合わせて行われている。さらに、これらのサブタイプにおいてもその形態学的特徴は、大きく異なることが分かっており、DNA修復、腫瘍免疫、細胞周期に関わる分子標的薬剤の登場により、多様化した薬物治療選択の中から、もっとも最適な治療方法を選択していかなければならなくなっている。しかしながら、がんにおける形態学的特徴と薬物効果を正確に結びつけるためには、腫瘍学に関する豊富な知識と経験が必要であり、それを行うことができる医師は世界各国で未だ不足している状況である。

一方で、近年、人工知能を用いた医学的研究は急速なスピードで発展を遂げている。病理学的診断においても、良性腫瘍と悪性腫瘍の形態学的特徴を深層学習させたアルゴリズムの作成が多く試みられている。しかしながら、良性腫瘍と悪性腫瘍の境界域の不明瞭な形態学的特徴の違いまでをしっかりと判断できるようなアルゴリズムはまだ開発されておらず、現時点では病理診断医に代わって人工知能が良性腫瘍と悪性腫瘍の鑑別をすることは難しいとされている。本研究はそのような腫瘍の良悪の病理学的鑑別を目指すのではなく、病理診断医が癌と診断した組織を用いて、その形態学的特徴と薬物治療効果との関連を深層学習させたアルゴリズムを作成し、新たな薬物効果および予後予測ツールを作成することを目標としている。同様の研究に関しては、まだ世界中でも乳癌領域においては多くは検討されていない。

### 2. 研究の目的

本研究は、早期浸潤性乳癌のヘマトキシリン・エオジン(HE)染色スライドと臨床データから、独自のフレームワークを用いて、人工知能にその形態学的特徴をConvolutional neural network(CNN)を用いて深層学習させることで、正確な薬物効果予測ツールを作成することを目的とする。本研究の学術的な意義は、乳癌の薬物効果を予測する新たな人工知能を用いたツールを作成することにより、乳癌患者における治療方針の決定のために、より正確かつ簡便に有用な情報を提供できるようにするところにある。

網羅的ゲノム解析技術の急速な発展に伴い、がんに対する新規の治療標的因子が発見され、それに基づくプレジジョン・メディシンの発展が期待されている。がんのプレジジョン・メディシンとは、がんの分子生物学的特徴からその病態を理解し、適切な治療のエスカレーションや不要な治療のデスカレーションを行うことを可能にするものである。しかし、がんのプレジジョン・メディシンの明確なガイドラインはまだ確立されていないのが現状である。また、網羅的遺伝子解析の結果を用いてがん治療におけるプレジジョン・メディシンの有用性を評価するこれまでの臨床試験では、高い臨床的有用性が示されることは少なく、課題も残されている。その理由の1つとして、腫瘍内には複雑な分子生物学的不均一性が存在し、真にがんの進行に関与する因子がマスキングされ同定が困難であることが挙げられる。

既存の研究手法では、このがんの進行に関わる複雑な分子経路を完全に解明するには限界があるのかもしれない。そこで我々は、バイオインフォマティクスや人工知能を中心とした革新的なデジタル技術をベースに、がんの形態学的特徴に関与する複雑な分子パスウェイを解析することで、新規治療標的分子バイオマーカーの発見および患者個々における最適な治療選択の実現を目指している。また、臨床医学、病理診断学、基礎医学、バイオインフォマティクスといった異なる研究フィールドを統合・共有することにより、デジタル技術を用いた臨床病理学的バイオマーカー研究における技術力の向上を目指している。

### 3. 研究の方法

乳がんの進展に関わる様々な形態学的特徴は、乳がん患者における有用な予後予測因子として確立しており、臨床の現場において世界中で広く使われている。しかしながら、その形態学的特徴を規定する分子パスウェイは、非常に複雑でありまだ明確にされていない。その問題を克服す

るためには、様々な臨床病理学的特徴や分子メカニズムが複雑に絡み合った複合的なビッグデータの中から、個々のがんの特徴を迅速かつ正確に解析することが必要である。以前に我々は、公共の網羅的遺伝子解析データベースから lymphovascular invasion に関与する遺伝子をパイオインフォマティクスの手法を用いて同定した。また同様の手法で網羅的 microRNA データから組織学的異型度に関与する microRNA を同定した。

さらに近年では、機械学習や人工知能 (AI) を用いて、腫瘍内リンパ球浸潤 (TILs) などの形態学的特徴に関与する遺伝子による複雑な機能性ネットワークの解明を進めている。その中で、腫瘍組織内に存在する多様な Cancer associated fibroblast (CAF) を含む腫瘍内微小環境を詳細に解析しうる空間遺伝子発現解析を乳癌組織で実施し、そのデータに多様な乳癌 CAF の発現プロファイルを明らかにした。また、single cell RNAseq (scRNAseq) の公共データを統合解析することで、転移再発や免疫寛容を引き起こす Transforming growth factor- (TGF-) シグナルに関連する CAF 関連分子を同定している。

その他の具体的な研究の1つとして、乳癌の病理組織学的特徴から HER2-mRNA 発現レベルを判定する AI 開発を挙げる。

2000年初めに HER2 を標的とする分子標的治療薬である trastuzumab が開発され、HER2 陽性乳癌に対して著しい抗腫瘍効果を有することが明らかになった。現在では数種類の HER2 標的治療薬が HER2 陽性乳癌患者に使用可能となり、その予後は劇的に改善した。実臨床における HER2 発現の評価方法は、簡便さと正確さから免疫染色 (IHC) 法と in situ hybridization (ISH) 法が主に行われている。実臨床の定義で HER2 陰性乳癌と診断された場合、たとえ HER2 が不均一もしくは弱く発現しているタイプ (low HER2 タイプ) でも、抗 HER2 治療を使うことができない。また、前向き臨床試験において、low HER2 タイプに対する既存の抗 HER2 治療の効果も限定的であることが示されている。しかしながら、Trastuzumab deruxtecan という新たな抗 HER2 薬剤が、HER2 陽性細胞の周囲の HER2 陰性細胞にも効果を示す (バースタンドー効果) ことが報告され、low HER2 タイプ乳癌に有効な新たな治療薬剤として着目されている。今後もしこのような薬剤が実臨床で low HER2 タイプ乳癌に使用されることとなれば、その適応を決めるために、HER2 陰性乳癌をより詳細に分類する新たな HER2 発現診断方法の確立が求められる。しかし、HER2 発現の不均一性も踏まえた詳細な病理組織学的評価は、その複雑さから時間がかかり、病理診断医に多大な労力を強いるものであり、汎用化にはまだ課題がある。近年、複合的なビッグデータからマルチモーダルに解析することを得意とする人工知能 (AI) システムを応用した HER2 発現を自動評価するツールが開発されている。このことにより、より精度の高い、均一化された HER2 評価が可能となることが期待されている。我々もヘマトキシリン・エオジン染色像から得られるがんの形態学的特徴から HER2-mRNA 発現レベルを予測する AI システムの開発を進めている。

#### 4. 研究成果

長年研究されてきた乳癌の臨床病理学および形態学的特徴と近年ビッグデータとして急速に蓄積されてきている膨大な遺伝子情報とを合わせてデジタルテクノロジーを応用した新たな研究プラットフォーム上で解析していくことは、がんの増殖や転移を制御する複雑な分子経路を解明していくための有効な一手段となりえる。さらに、早期浸潤性乳癌の形態学的特徴を基に薬物の治療効果を予測できる革新的なデジタルツールを開発することにつながる。このことは、多様化する乳癌の治療の中で、AI による治療効果予測モデルを基にした新たな薬物選択方法の一助になると考えている。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Kurozumi S, Alsaleem M, Monteiro CJ, Bhardwaj K, Joosten SEP, Fujii T, Shirabe K, Green AR, Ellis IO, Rakha EA, Mongan NP, Heery DM, Zwart W, Oesterreich S, Johnston SJ.	4. 巻 22
2. 論文標題 Targetable ERBB2 mutation status is an independent marker of adverse prognosis in estrogen receptor positive, ERBB2 non-amplified primary lobular breast carcinoma: a retrospective in silico analysis of public datasets.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Breast Cancer Res	6. 最初と最後の頁 85
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s13058-020-01324-4	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 該当する

〔学会発表〕 計4件（うち招待講演 3件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 黒住 献
2. 発表標題 デジタルテクノロジーを用いた新たな乳がん検診システム構築への挑戦
3. 学会等名 日本乳癌検診学会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 黒住 献
2. 発表標題 AI診断の新たな展望 乳がんの分子病理学的特徴の解明のためのデジタルテクノロジーを用いた新たな医学研究手法の開発
3. 学会等名 日本乳癌学会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 黒住 献
2. 発表標題 浸潤性乳癌における新規バイオマーカー研究におけるデジタルテクノロジーとOncologyの融合
3. 学会等名 日本乳腺疾患研究会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 渡辺 由佳子
2. 発表標題 乳癌における形態学的特徴から遺伝子発現レベルを 予測できる人工知能システムの開発
3. 学会等名 日本外科学会総会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

日本乳腺人工知能研究会 <a href="https://jbraic.com/">https://jbraic.com/</a>
--

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