

令和 6 年 5 月 16 日現在

機関番号：13101

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21H02998

研究課題名(和文) 消化器癌のゲノム高次元データ解析システムを基盤とした深層学習による人工知能の開発

研究課題名(英文) Development of Artificial Intelligence by Deep Learning Based on Genomic High-Dimensional Data Analysis System for Gastrointestinal Cancer

研究代表者

若井 俊文(WAKAI, TOSHIFUMI)

新潟大学・医歯学系・教授

研究者番号：50372470

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,400,000円

研究成果の概要(和文)：本研究の目的は、「消化器癌のゲノム高次元データ解析システムを基盤とした深層学習によりゲノム医療用人工知能AIを開発すること」である。消化器癌におけるゲノム解析データ、臨床情報、病理組織画像データを収集し、統合データベース化した。ゲノム解析データ、病理画像データをリンクさせて深層学習セットを作成し、高性能コンピュータで高次元データ解析できるシステムを構築した。大腸癌における腫瘍変異負荷量における癌腫側・宿主側の病理組織学的特徴を解明し、深層学習による人工知能AIの開発に取り組み、病理組織画像から腫瘍変異負荷量を予測可能な人工知能AIを開発し、国内特許および国際特許を取得した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

研究成果の学術的意義、社会的意義としては、深層学習によるゲノム医療用人工知能を開発した点にある。消化器癌におけるゲノム解析データ、病理画像データをリンクさせて深層学習セットを作成し、ノイマン型PCでプログラミングを行い、Interfaceによりノイマン型PCから高性能コンピュータで高次元データ解析できるシステムを構築した。大腸癌における腫瘍変異負荷量における癌腫側・宿主側の病理組織学的特徴を解明し、深層学習による人工知能AIの開発に取り組み、病理組織画像から腫瘍変異負荷量を予測可能な人工知能AIを開発し、国内特許および国際特許を取得した。

研究成果の概要(英文)：The objective of this study was to develop an artificial intelligence AI for genomic medicine by deep learning based on a genomic high-dimensional data analysis system for digestive cancer. Genome analysis data, clinical information, and histopathological image data in gastrointestinal cancer were collected and integrated into an integrated database. A deep learning set was created by linking genome analysis data and pathological image data, and a system that can analyze high-dimensional data on a high-performance computer was constructed. We elucidated histopathological characteristics of carcinoma side and host side in tumor mutation load in colorectal cancer, and worked on the development of artificial intelligence AI by deep learning, and developed an artificial intelligence AI that can predict tumor mutation load from histopathological images, for which we obtained domestic and international patents.

研究分野：消化器外科

キーワード：消化器癌 深層学習 人工知能 ゲノム高次元データ解析 腫瘍変異負荷 マイクロサテライト不安定性

1. 研究開始当初の背景

消化器癌領域においては、ゲノム創薬の急速な進歩により癌遺伝子変異を同定して、治療効果の見込める薬剤を選択する取り組みが始まっている (Precision Medicine: 精密医療)。次世代シーケンサー (NGS) を用いたがん遺伝子パネル検査の実用化によって、個々のがんの特性に応じて治療法および予防法の確立を目指した、いわゆる「がんゲノム医療」が本格的に始動した。しかし、癌遺伝子変異情報と分子標的薬・免疫療法の治療効果との関連性に関しては未解明な点が多い。

NGS 解析では、癌遺伝子変異に対応した分子標的薬による薬物療法の効果予測が可能となり、マイクロサテライト不安定性 MSI 950 markers を用いて数理統計学的手法によりミスマッチ修復機構 (MMR) の破綻を評価可能であり、Tumor Mutation Burden (TMB) も全エクソームシーケンス (約 22,500 遺伝子) と同等に算出可能である。

「がんゲノム医療」では、遺伝子変異に基づいたサブグループ化が重要であり、サブグループ分類に基づいて個々の患者における治療が展開される。がん遺伝子パネル検査では、1 回の検査で多くの体細胞変異を検出することが可能であり、多くの体細胞変異を有するサブグループである「腫瘍変異負荷」(Hypermutation) を同定することができる。

MMR には MLH1、PMS2、MSH2、MSH6 といった複数の遺伝子が関与しており、これらの異常により MMR が破綻することで、遺伝子変異の蓄積が生じる (Hypermutation)。消化器癌では、食道・胃・小腸・大腸・胆道等の各癌腫において、それぞれ約 5~10% 程度の Hypermutation が存在する。Hypermutation の成因は、癌腫によって異なり、ミスマッチ修復異常・POLE 変異・紫外線・喫煙・EB ウイルス感染等、多岐にわたる。現在、ミスマッチ修復異常による MSI-H は、免疫チェックポイント阻害剤の効果予測バイオマーカーとして臨床応用されている。しかし、MSI-H は、非小細胞性肺癌や食道癌等では検出されることが極めて稀であるため、臓器横断的なバイオマーカーとしては不十分である。一方、Hypermutation は、MSI-H を含む各種の成因から構成され、免疫チェックポイント阻害剤の効果が期待される臓器横断的なサブグループとして注目されている。近年、遺伝子変異解析技術が飛躍的に進歩したことによって、固形癌における病理組織学的特徴を分子生物学的に説明できるようになってきた。例えば、EB ウイルス感染を背景とした胃癌では、古くから特徴的な病理組織像 (著明なリンパ球浸潤を伴う低分化腺癌) を呈することが知られてきた。現在では、EB ウイルス感染を背景とした胃癌は、EB ウイルス感染によって体細胞変異が蓄積した Hypermutation であり、遺伝子変異に基づく異常な蛋白質をネオアンチゲンとして、腫瘍浸潤リンパ球 (Tumor infiltrating lymphocyte: TIL) が誘導されている、と考えられている。

申請者は、固形癌において病理組織標本に現れる病理組織学的特徴の一部は、癌の遺伝子変異の結果として生じた表現型である、と考えている。

人工知能に 50 年来の大きな技術的ブレークスルー (自ら特徴を捉え進化する人工知能の開発 例え、米国グーグル社) が起こっている。欧米を発信源として、NGS によるゲノム医療・癌遺伝子変異検査の開発・普及が飛躍的に進んでいる。消化器領域では、内視鏡像から病理診断、病理組織画像から遺伝子変異を予測する人工知能は開発されつつある。

2. 研究の目的

「消化器癌のゲノム高次元データ解析システムを基盤とした深層学習によりゲノム医療用人工知能 AI を開発すること」である。

3. 研究の方法

研究課題 A: 消化器癌の臨床検体におけるゲノム高次元データ解析システムを用いた pathway 解析によるシグナル伝達系の遺伝子異常の解明を目指す。シグナル伝達系の癌関連パスウェイの情報を文献より収集し、データベース化する。消化器癌 660 例の遺伝子異常とパスウェイとの関連を明らかにし、機能破綻を引き起こす遺伝子異常を特定し、治療標的となる遺伝子異常を網羅的に探索する。医療情報・ゲノム解析データを収集し、ゲノム医療導入により消化器癌に対する薬物療法の効果が向上するか検証する。

研究課題 B: 培養細胞株に対する抗腫瘍効果: 薬力学的評価による有効性の検証を行う。抽出した腫瘍検体を用いて免疫組織化学・プロテオーム解析を行い、患者固有の腫瘍細胞を培養、継代し、培養細胞株の樹立を作製し NGS 解析する。同定された標的遺伝子異常に対して、培養細胞株に対して有効性が見込まれる治療薬を使った cocktail 療法を行い、in vitro での抗腫瘍効果を薬力学的評価により有効性を検証する。細胞培養株を NGS 解析することで治療標的遺伝子異常のシグナル伝達系パスウェイを解明する。

研究課題 C: 消化器癌 Hypermutation における癌腫側・宿主側の病理組織学的特徴を解明する。がん遺伝子パネル検査 (> 400 遺伝子) を施行した散発性大腸癌 200 例と潰瘍性大腸炎に併し

た大腸癌 10 例の中で、Hypermutation および non-Hypermutation を同定する。癌腫側の病理組織学的因子として、組織型（粘液癌および髄様癌）発育先進部における 簇出（Budding: BD）および低分化胞巣（Poorly differentiated cluster: PDC）を評価する。また、PD-L1 免疫組織化学（PD-L1 IHC）（抗体：SP142）、ミスマッチ修復異常関連の MLH1、MSH2、MSH6、PMS2 免疫組織化学（MMR-IHC）、ベゼスタパ ネル MSI 検査を行う。

研究課題 D：深層学習による消化器癌ゲノム医療に特化した人工知能 AI の開発を目指す。本研究では、研究課題 A～C の情報をデータベース化し、高次元データ解析システムを用いて、病理組織画像から腫瘍変異負荷(Hypermutation)や分子標的薬の抗腫瘍効果を予測可能な消化器癌に特化した人工知能 AI を開発することを目指す。

4 . 研究成果

学術的独自性は、臨床検体・細胞培養実験のゲノム情報を基盤とした pathway 解析によりシグナル伝達系の遺伝子異常と治療効果との関連性を解明する点である。創造性は、深層学習によるゲノム医療用人工知能を開発する点である。大腸癌、肝癌、胆管癌における pathway 解析によるシグナル伝達系の遺伝子異常、抗酸化蛋白質の機能を明らかにし、薬剤耐性機序を解明した。肝癌の培養細胞株 in vitro での実験により抗腫瘍効果を薬理的評価により有効性を検証した。消化器癌（食道癌、胃癌、大腸癌、小腸癌、胆道癌）におけるゲノム解析データ、臨床情報（治療、薬物療法効果判定結果、治療成績）病理組織画像データおよび細胞培養実験データを収集し、統合データベース化した。ゲノム解析データ、病理画像データをリンクさせて深層学習セットを作成し、ノイマン型 PC でプログラミングを行い、Interface によりノイマン型 PC から高性能コンピュータで高次元データ解析できるシステムを構築した。大腸癌における腫瘍変異負荷量における癌腫側・宿主側の病理組織学的 特徴を解明し、深層学習による人工知能 AI の開発に取り組み、病理組織画像から腫瘍変異負荷量を予測可能な人工知能 AI を開発し、国内特許および国際特許を取得した。腫瘍変異負荷量を予測可能な人工知能 AI に関する研究成果を英文論文として発表した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 7件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 7件）

1. 著者名 Osawa M, Matsuda Y, Sakata J, Wakai T.	4. 巻 42(2)
2. 論文標題 Exosomal p38 Mitogen-activated Protein Kinase Promotes Tumour Repopulation in TP53-mutated Bile Duct Cancer Cells.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Anticancer Res.	6. 最初と最後の頁 745-757.
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.21873/anticancerres.15533.	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 Shimada Y, Okuda S, Watanabe Y, Tajima Y, Nagahashi M, Ichikawa H, Nakano M, Sakata J, Takii Y, Kawasaki T, Homma KI, Kamori T, Oki E, Ling Y, Takeuchi S, Wakai T	4. 巻 56
2. 論文標題 Histopathological characteristics and artificial intelligence for predicting tumor mutational burden-high colorectal cancer	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Gastroenterol	6. 最初と最後の頁 547-559
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s00535-021-01789-w.	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 Hirose Y, Sakata J, Kobayashi T, Miura K, Yuza K, Nakano M, Ichikawa H, Nagahashi M, Shimada Y, Kameyama H, Wakai T	4. 巻 41
2. 論文標題 NQO1 as a Marker of Chemosensitivity and Prognosis for Colorectal Liver Metastasis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Anticancer Res	6. 最初と最後の頁 1563-1570
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.21873/anticancerres.14916.	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 Osawa M, Matsuda Y, Kinoshita Y, Wakai T	4. 巻 41
2. 論文標題 Urokinase-type Plasminogen Activator Is a Therapeutic Target for Overcoming Sorafenib Resistance in Hepatoma Cells	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Anticancer Res	6. 最初と最後の頁 645-660
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.21873/anticancerres.14816.	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 Kurusu R, Fujimoto Y, Morishita H, Noshiro D, Takada S, Yamano K, Tanaka H, Arai R, Kageyama S, Funakoshi T, Komatsu-Hirota S, Taka H, Kazuno S, Miura Y, Koike M, Wakai T, Waguri S, Noda NN, Komatsu M	4. 巻 58
2. 論文標題 Integrated proteomics identifies p62-dependent selective autophagy of the supramolecular vault complex	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Dev Cell	6. 最初と最後の頁 1189-1205
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.devcel.2023.04.015.	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 Nagaro H, Ichikawa H, Takizawa K, Nagahashi M, Abe S, Hirose Y, Moro K, Miura K, Nakano M, Shimada Y, Sakata J, Wakai T	4. 巻 43
2. 論文標題 Clinical Significance of Phosphorylated Sphingosine Kinase 1 Expression in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Anticancer Res	6. 最初と最後の頁 3969-3977
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/anticancerres.16584.	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 Yamai D, Shimada Y, Ozeki H, Matsumoto A, Abe K, Tajima Y, Nakano M, Ichikawa H, Sakata J, Wakai T	4. 巻 9
2. 論文標題 Axillary cutaneous metastasis of colon cancer with microsatellite instability-high and BRAF V600E mutation treated with curative-intent surgery: a case report	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Surg Case Rep	6. 最初と最後の頁 196
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s40792-023-01780-y	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6件 (うち招待講演 5件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 若井俊文
2. 発表標題 肝内胆管癌におけるゲノム医療：腫瘍外科と融合したPrecision Cancer Medicineへの取り組み
3. 学会等名 第30回日本消化器関連学会週間 (JDDW2022) (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名	鳥田能史、奥田修二郎、中野麻恵、松本瑛生、田島陽介、中野雅人、石川博補、臼井賢司、加納陽介、三浦宏平、市川寛、羽入隆晃、滝沢一泰、石川卓、坂田純、小林隆、野上仁、丸山聡、瀧井康公、若井俊文
2. 発表標題	Tumor mutational burden-High大腸癌を予測する人工知能の開発
3. 学会等名	第122回日本外科学会定期学術集会
4. 発表年	2022年

1. 発表者名	若井俊文
2. 発表標題	NES-06-1 外科学再興シンポジウム06「ゲノム解析による外科治療の進歩」 固形癌におけるゲノム解析に基づく外科治療の現況と将来展望
3. 学会等名	第121回日本外科学会定期学術集会（招待講演）
4. 発表年	2021年

1. 発表者名	若井俊文
2. 発表標題	固形癌におけるゲノム医療：腫瘍外科と融合したPrecision Cancer Medicineへの取り組み
3. 学会等名	第30回大腸 c研究会（招待講演）
4. 発表年	2021年

1. 発表者名	若井俊文、鳥田能史、中野麻恵、田島陽介、中野雅人、宗岡悠介、臼井賢司、加納陽介、市川 寛、石川 卓、諸 和樹、土田純子、安部舜、安藤拓也、石川博補、廣瀬雄己、三浦宏平、滝沢一泰、坂田 純、小林 隆
2. 発表標題	シンポジウム4（SY-04-2）固形癌におけるゲノム医療：腫瘍外科と融合したPrecision Cancer Medicine
3. 学会等名	第123回日本外科学会学術集会（招待講演）（招待講演）
4. 発表年	2023年

1. 発表者名 若井俊文
2. 発表標題 指導医養成講座1 胆道癌における遺伝子異常
3. 学会等名 第59回日本胆道学会学術集会（招待講演）（招待講演）
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計0件

〔取得〕 計4件

産業財産権の名称 SYSTEM, PROGRAM, AND METHOD FOR DETERMINING HYPERMUTATED	発明者 若井俊文、奥田修二郎、島田能史、井筒浩、兒玉啓輔	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、US 11,295,447 B2	取得年 2022年	国内・外国の別 外国

産業財産権の名称 高頻度変異型癌の判別システム、プログラム及び方法	発明者 若井俊文、奥田修二郎、島田能史、井筒浩、兒玉啓輔	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、Z L 2 0 1 9 8 0 0 1 3 6 5 7 . 2	取得年 2022年	国内・外国の別 外国

産業財産権の名称 SYSTEM, PROGRAM, AND METHOD FOR DETERMINING HYPERMUTATED TUMOR	発明者 若井俊文、奥田修二郎、島田能史、井筒浩、兒玉啓輔	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、US 11,869,190 B2	取得年 2024年	国内・外国の別 外国

産業財産権の名称 変異型ヒトDNAポリメラーゼ	発明者 若井俊文、亀山仁史、永橋昌幸、島田能史、市川 寛	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特許第7420335号	取得年 2024年	国内・外国の別 国内

〔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	奥田 修二郎 (Okuda Shujiro) (00512310)	新潟大学・医歯学系・教授 (13101)	
研究分担者	諸 和樹 (Moro Kazuki) (10745566)	新潟大学・医歯学総合病院・助教 (13101)	

6. 研究組織（つづき）

	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	島田 能史 (Shimada Yoshifumi) (20706460)	新潟大学・医歯学系・講師 (13101)	
研究分担者	永橋 昌幸 (Nagahashi Masayuki) (30743918)	新潟大学・医歯学総合研究科・客員研究員 (13101)	
研究分担者	松田 康伸 (Matsuda Yasunobu) (40334669)	新潟大学・医歯学系・准教授 (13101)	
研究分担者	市川 寛 (Ichikawa Hiroshi) (50721875)	新潟大学・医歯学系・助教 (13101)	
研究分担者	坂田 純 (Sakata Jun) (70447605)	新潟大学・医歯学系・准教授 (13101)	
研究分担者	宗岡 悠介 (Muneoka Yusuke) (00769391)	新潟大学・医歯学総合病院・助教 (13101)	

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