

令和 6 年 5 月 30 日現在

機関番号：17301

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K07916

研究課題名（和文）デジタルパソロジーによる病因に基づく非アルコール性脂肪性肝疾患の病理像の探索

研究課題名（英文）Exploring Pathology of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease Based on Etiology Using Digital Pathology

研究代表者

宮明 寿光 (MIYAAKI, hisamitsu)

長崎大学・医歯薬学総合研究科（医学系）・准教授

研究者番号：20437891

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）：本研究はデジタルパソロジーの技術を用いてNASH患者の病理パターンの網羅的解析を行う研究である。NASH肝硬変にて肝移植患者の線維化パターンが肝癌群と非肝癌群で、線維の形態学な変化に有意差を認めた。コラーゲン線維の形態的特徴を数値化したスコアを比較したところ、高精度で鑑別可能であった。NASH肝生検症例でも同様の手法で線維化パターンを比較検討した。同様に形態学スコアで有意差を認めた。総合スコアでは高精度で発癌予測が可能であった。ALD肝硬変とNASH肝硬変においても線維の形態学的特徴の違いを見出した。またMetALD群でALDに線維化パターンは類似していたが、一部NASH類似の特徴を認めた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

NASH由来肝癌のHCCの発生はウイルス肝炎由来の発癌と比較すると低く、絞り込みが難しい。今回我々が見出した病理学的因子によりMASH発癌を高精度で予測できる可能性がある。またALD肝硬変とMASH肝硬変の病理学的違いは従来判別不能であったが今回線維パターンのにより判別可能となった。今回見出した形態学的変化が生じるメカニズムを解明すれば、ALDやMASHの新たな対策が判明する可能性がある。

研究成果の概要（英文）：This study is a comprehensive analysis of pathological patterns in MASH patients using digital pathology techniques. Study 1 found significant differences in fibrosis patterns between hepatocellular carcinoma and nonhepatocellular carcinoma groups in liver transplant recipients with NASH cirrhosis in terms of morphological changes of fibers. The same approach was used to compare fibrosis patterns in NASH liver biopsy cases. Similarly, significant differences were found in morphology scores. The overall score was able to predict carcinogenesis with high accuracy. Study 2 also found differences in ALD and NASH cirrhosis. The fibrosis pattern was similar to ALD in the MetALD group, but some NASH-like features were observed.

研究分野：消化器内科学

キーワード：デジタルパソロジー 線維化 人工知能

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

肝癌、肝硬変の最大の原因であった C 型肝炎ウイルスは抗ウイルス療法の登場により減少し、非ウイルス性の非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD) を原因とした肝硬変、肝癌が増加している。NAFLD は肝におけるメタボリックシンドロームの表現型であり、わが国でも肥満者の増加につれ、今後も増加するとされている (Estes C, et al. J Hepatol. 2018 Oct;69(4):896-904)。NAFLD は遺伝子、メタボリック、環境といった原因因子が複雑に相互に作用して発症する病態である (Eslam M, et al, Gastroenterology 2020;158:1999-2014)。NAFLD の病態は多様な原因であり、このことが薬剤の治療反応性、臨床経過の多様性となり治療選択や予後予測を難しくしている。

現在、NAFLD の病理評価は脂肪化、炎症、肝細胞変性、線維化の病理所見の項目を病理医が半定量法で評価している。人の目では肝病理像により NAFLD とウイルス性肝疾患や自己免疫性肝疾患の組織像を判別することは可能であるが、NAFLD の原因を肝病理像にて判別することは不可能である。

近年、病理標本をデジタル情報として取り込み whole sliding image (WSI) として解析可能となった。WSI データを用いて脂肪化とコラーゲンの量や質、線維の形態学的特徴、構造パターンといった 350 の病理パラメータの網羅的な病理像の解析を行うことが可能となった (PharmaNest 社)。このデジタルパソロジーの技術を用いれば、NAFLD の原因や臨床経過に基づく特徴的な病理パターンを見出せるのではないかと考え本研究計画を立案した。

2. 研究の目的

本研究はデジタルパソロジーにより、NAFLD の肝生検コホート、経時的コホートの病理所見の網羅的な解析を行う。遺伝子、メタボリックシンドローム、環境因子といった NAFLD の原因と臨床経過との関連を検討し、病因に特徴的な病理パターンを見出し、新たな NASH の病理パターン分類、その血清のバイオマーカーを見出すことを目的とする。

3. 研究の方法

本研究では PharmaNest 社が提供する FibroNest を用いて解析を行った。肝組織の SiriusRed 染色を行い、WSI として Web 上へ取り込み、FibroNest により線維量、線維形態学的特徴、構造パターンの定量化や分布等の 350 の病理パラメータの評価を行った。

研究 (1) として NAFLD 肝硬変にて肝移植を行った 17 症例の非癌部の線維化パターンの網羅的解析を行い、NAFLD の発癌に特徴的な線維化パターンを検討した。8 例の肝細胞癌症例と 9 例肝細胞癌なしの解析を行った。

研究 (2) として NAFLD にて肝生検を行い線維化進行 (F3₊) でその後 HCC が発生した 7 例と年齢と性別をマッチした 6 例を対象とし、研究 1 と同様の手法で線維化パターンを比較検討した。

研究 (3) としてアルコール性 (ALD) 肝硬変 36 例と MASH 肝硬変 17 例のレシピエント移植肝の線維パターンを検討した。ALD 患者において代謝異常のいずれかを併存している MASH 併存症例 24 例を ALD/MASH、併存のない 12 症例を ALD/non-MASH と 2 群に分けた。

4. 研究成果

研究(1) 肝癌群と非肝癌群でコラーゲンの量や質、構造に有意差は認めなかったが、線維の形態学な変化(線維の幅、線維の屈曲度の尖度)に有意差を認めた。コラーゲン線維の形態的特徴をAIにより数値化しスコアを比較したところ、有意差を認めた。また、このスコアによりHCC群と非HCC群を区別したところ、感度75%、特異度100%という結果で判別可能であった。

研究(2) NAFLD 肝生検症例のうち、発癌症例では非発癌症例と比較しコラーゲン量は多かったが、コラーゲンの一般的な定量化のみでは、発癌症例と非発癌症例の判別は不能であった。線維形態では、発癌症例は線維の捻れの尖度・歪度が有意差をもって小さいという特徴があり、複合スコアでは線維の幅・密度の尖度が大きく、長さの尖度が小さいという特徴を見出した。また線維構造では、発癌症例での複合スコアにて線維の歪度が小さかった。研究(1)と同様にスコア化すると、感度85%、特異度100%で今後の発癌症例を予測可能であった。

研究(3) ALDとNASHの検討ではコラーゲン量や構想に関しては有意差を認めなかったが、線維の形態学特徴において線維の領域、長さ、幅が有意に大きかった。研究(1),(2)と同様にスコア化すると感度86%、特異度94%でASH/NASHが鑑別可能であった。

ALD/non-MASHとALD/MASHの検討ではコラーゲン面積や線維1本1本の長さ、幅、屈曲度ねじれのような線維形態の面では類似していたが、線維化の分布・構造に関してはALD/MASH症例は線維化面積の分布に均一性があり、線維の分布は乱雑に配置されるという傾向がMASH症例に近い構造の特徴を呈していた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計14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 3件）

1. 著者名 Miuma Satoshi, Miyaaki Hisamitsu, Ichikawa Tatsuki, Matsuzaki Toshihisa, Goto Takashi, Kamo Yasuhiro, Nakashiki Suguru, Hamasaki Keisuke, Shibata Hidetaka, Takahashi Kosuke, Nakao Yasuhiko, Fukushima Masanori, Haraguchi Masafumi, Sasaki Ryu, Ozawa Eisuke, Taura Naota, Nakao Kazuhiko	4. 巻 96
2. 論文標題 Non liver related mortality in the DAA era: Insights from post SVR patients with and without previous HCC history	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Journal of Medical Virology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jmv.29432	査読の有無 無
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 Nakao Yasuhiko, Nishihara Takahito, Sasaki Ryu, Fukushima Masanori, Miuma Satoshi, Miyaaki Hisamitsu, Akazawa Yuko, Nakao Kazuhiko	4. 巻 14
2. 論文標題 Investigation of deep learning model for predicting immune checkpoint inhibitor treatment efficacy on contrast-enhanced computed tomography images of hepatocellular carcinoma	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-024-57078-y	査読の有無 無
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 Nagakawa Kantoku, Soyama Akihiko, Hara Takanobu, Matsushima Hajime, Imamura Hajime, Tanaka Takayuki, Morita Michi, Kuba Sakaya, Adachi Tomohiko, Hidaka Masaaki, Miyaaki Hisamitsu, Akazawa Satoru, Horie Ichiro, Sekino Motohiro, Hara Tetsuya, Okano Shinji, Nakao Kazuhiko, Eguchi Susumu	4. 巻 9
2. 論文標題 Living donor liver transplantation for a patient with acute liver failure following thyroid storm: a case report	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Surgical Case Reports	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s40792-023-01786-6	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 Sasaki Ryu, Taura Naota, Nakao Yasuhiko, Fukushima Masanori, Haraguchi Masafumi, Miuma Satoshi, Miyaaki Hisamitsu, Nakao Kazuhiko	4. 巻 13
2. 論文標題 Hypoglycemia measured by flash glucose monitoring system predicts liver-related events in chronic liver disease patients	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-023-40910-2	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 Haraguchi Masafumi, Nakao Yasuhiko, Narita Syouhei, Matsumoto Kousuke, Fukushima Masanori, Sasaki Ryu, Honda Takuya, Miura Satoshi, Miyaaki Hisamitsu, Nakao Kazuhiko	4. 巻 12
2. 論文標題 Peripheral lymphocyte fluctuation as an indicator of severe immune related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitors	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Cancer Medicine	6. 最初と最後の頁 10636 ~ 10646
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cam4.5816	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 Narita Shohei, Miura Satoshi, Okudaira Sadayuki, Koga Yoshito, Fukushima Masanori, Sasaki Ryu, Haraguchi Masafumi, Soyama Akihiko, Hidaka Masaaki, Miyaaki Hisamitsu, Futakuchi Mitsuru, Nagai Kazuhiro, Ichikawa Tatsuki, Eguchi Susumu, Nakao Kazuhiko	4. 巻 37
2. 論文標題 Regular protocol liver biopsy is useful to adjust immunosuppressant dose after adult liver transplantation	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Clinical Transplantation	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ctr.14873	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 Fukushima Masanori, Miyaaki Hisamitsu, Sasaki Ryu, Haraguchi Masafumi, Miura Satoshi, Hara Takanobu, Soyama Akihiko, Hidaka Masaaki, Eguchi Susumu, Nakao Kazuhiko	4. 巻 -
2. 論文標題 Most Cases of Cryptogenic Cirrhosis May be Nonobese Nonalcoholic Steatohepatitis-Risk Factors of Liver Steatosis After Liver Transplantation for Cryptogenic Cirrhosis: A Retrospective Study	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Internal Medicine	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2169/internalmedicine.0514-22	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 Nakamura Yutaka, Miyaaki Hisamitsu, Miura Satoshi, Akazawa Yuko, Fukushima Masanori, Sasaki Ryu, Haraguchi Masafumi, Soyama Akihiko, Hidaka Masaaki, Eguchi Susumu, Nakao Kazuhiko	4. 巻 16
2. 論文標題 Automated fibrosis phenotyping of liver tissue from non-tumor lesions of patients with and without hepatocellular carcinoma after liver transplantation for non-alcoholic fatty liver disease	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Hepatology International	6. 最初と最後の頁 555 ~ 561
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12072-022-10340-9	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 Sasaki Ryu, Nagata Kazuyoshi, Fukushima Masanori, Haraguchi Masafumi, Miuma Satoshi, Miyaaki Hisamitsu, Soyama Akihiko, Hidaka Masaaki, Eguchi Susumu, Shigeno Masaya, Yamashima Mio, Yamamichi Shinobu, Ichikawa Tatsuki, Kugiyama Yuki, Yatsunashi Hiroshi, Nakao Kazuhiko	4. 巻 14
2. 論文標題 Evaluating the Role of Hepatobiliary Phase of Gadoteric Acid-Enhanced Magnetic Resonance Imaging in Predicting Treatment Impact of Lenvatinib and Atezolizumab plus Bevacizumab on Unresectable Hepatocellular Carcinoma	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cancers	6. 最初と最後の頁 827 ~ 827
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cancers14030827	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 Miyaaki Hisamitsu, Hiraoka Atsuhiko, Haraguchi Masafumi, Uojima Haruki, Kawaratani Hideto, Hiramatsu Akira, Hanai Tatsunori, Hiasa Yoichi, Yoshiji Hitoshi, Okita Kiwamu, Nakao Kazuhiko, Koike Kazuhiko	4. 巻 52
2. 論文標題 Proposal for new sleep disorder criteria in patients with chronic liver disease: Influence of liver related complications	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Hepatology Research	6. 最初と最後の頁 364 ~ 370
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/hepr.13731	査読の有無 無
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 Matsumoto Kosuke, Miyaaki Hisamitsu, Fukushima Masanori, Sasaki Ryu, Haraguchi Masafumi, Miuma Satoshi, Nakao Kazuhiko	4. 巻 16
2. 論文標題 The impact of single-nucleotide polymorphisms on liver stiffness and controlled attenuation parameter in patients treated with direct-acting antiviral drugs for hepatitis C infection	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biomedical Reports	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/br.2021.1492	査読の有無 無
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 MAWATARI Fumihiro, SHIMIZU Tadashi, MIYAAKI Hisamitsu, ARIMA Tetsuhiko, FUKUDA Sachiko, KITA Yoshiko, FUKAHORI Aiko, ITO Hiroyuki, MATSUKI Kei, IKEMATSU Yoshito, RYU Nobutoshi, NAKAO Kazuhiko	4. 巻 61
2. 論文標題 Survival Rate and Shunt Infection Incidence Following Gastrotomy in Adult Patients with an Existing Ventriculoperitoneal Shunt	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Neurologia medico-chirurgica	6. 最初と最後の頁 758 ~ 765
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2176/nmc.oa.2021-0165	査読の有無 無
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 Haraguchi Masafumi, Miura Satoshi, Yamamoto Kazuo, Nakao Yasuhiko, Ichikawa Tatsuki, Kanda Yasuko, Sasaki Ryu, Fukushima Masanori, Akazawa Yuko, Miyaaki Hisamitsu, Nakao Kazuhiko	4. 巻 36
2. 論文標題 Geranylgeranylacetone decreases the production of hepatitis B virus related antigen by comprehensive downregulation of mRNA transcription activity	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Gastroenterology and Hepatology	6. 最初と最後の頁 1979 ~ 1987
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jgh.15394	査読の有無 無
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 Nakashiki Suguru, Miura Satoshi, Mishima Hiroyuki, Masumoto Hiroshi, Hidaka Masaaki, Soyama Akihiko, Kanda Yasuko, Fukushima Masanori, Haraguchi Masafumi, Sasaki Ryu, Miyaaki Hisamitsu, Ichikawa Tatsuki, Takatsuki Mitsuhiisa, Eguchi Susumu, Yoshiura Koh-ichiro, Nakao Kazuhiko	4. 巻 15
2. 論文標題 Bile extracellular vesicles from end-stage liver disease patients show altered microRNA content	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Hepatology International	6. 最初と最後の頁 821 ~ 830
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12072-021-10196-5	査読の有無 無
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 -

〔学会発表〕 計8件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 宮明寿光、中尾康彦、福島真典、佐々木 龍、三馬 聡、中尾一彦
2. 発表標題 NASH 肝生検組織を利用した線維パターンの網羅的解析によるHCC予測
3. 学会等名 第55回日本臨床分子形態学会総会・学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Fukushima M, Miyaaki H, Nakao Y, Sasaki R, Miura S, Okano S, Nakao K
2. 発表標題 Evaluation of histological differences between cirrhosis due to alcoholic-related liver disease and non-alcoholic steatohepatitis using automated fibrosis phenotyping of liver histology
3. 学会等名 EASL The International Liver Congress (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 宮明寿光、福島真典、佐々木 龍、三馬 聡、中尾一彦
2. 発表標題 デジタルパソロジーによるNAFLD肝移植レシピエント肝臓におけるHCCに特徴的な線維化パターンの解析.
3. 学会等名 日本臨床分子形態学会総会・学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 赤澤祐子、宮明寿光、中島正洋、中尾一彦
2. 発表標題 NAFLDにおけるアポトーシスシグナル解明の進歩.
3. 学会等名 日本アルコール・アディクション医学会学術総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 福島真典
2. 発表標題 デジタルパソロジーによる線維化パターン解析を用いたASH・NASH診断
3. 学会等名 肝類洞壁細胞研究会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 宮明寿光、江口 晋、中尾一彦
2. 発表標題 肝移植組織を利用した非アルコール性脂肪肝炎 (NASH) の病態解析
3. 学会等名 日本消化器病学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 宮明寿光、福島真典、佐々木 龍、 三馬 聡、中尾一彦
2. 発表標題 NAFLD肝硬変におけるコラーゲン量と病態のデジタルパソロジーによる解析 .
3. 学会等名 日本肝臓学会大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 中村 裕、宮明寿光、中尾一彦
2. 発表標題 デジタルパソロジーによるNAFLD肝移植レシピエント肝臓におけるHCCに特徴的な線維化パターンの解析 .
3. 学会等名 日本肝臓学会
4. 発表年 2021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
研究 分 担 者	福島 真典 (FUKUSHIMA masanori) (80835596)	長崎大学・病院(医学系)・助教 (17301)	

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