

令和 5 年 5 月 28 日現在

機関番号：12601

研究種目：挑戦的研究（萌芽）

研究期間：2021～2022

課題番号：21K19462

研究課題名（和文）造血器腫瘍の免疫診断と治療反応性を評価するAI診断支援技術の確立

研究課題名（英文）Establishment of AI diagnostic technology for hematologic malignancy

研究代表者

加藤 元博（Kato, Motohiro）

東京大学・医学部附属病院・教授

研究者番号：40708690

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 5,000,000円

研究成果の概要（和文）：本研究は、AIに表面マーカー解析結果による診断情報を学習させることで、「精密な診断を行うAI診断支援技術の確立」を試みた。

750人の小児白血病の免疫診断情報を用い、確定した白血病の診断分類の情報を教師データとして学習させた。AIによる診断分類の正解率は99%を達成できた。また、AIによる判定時間は医師による診断より短いことが示された。

表面マーカーのパターンから白血病細胞のもつ融合遺伝子などの有無を76%～90%の一致率で推定できた。さらに、explainable AIとすべく、それぞれの免疫診断やゲノム異常の分類に、どの表面マーカーを重要としているかを確認できた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

白血病の治療には、白血病を正確に診断し、それぞれの分類に最適な治療骨格と強度を選択することが重要である。しかし、白血病の診断技術は専門性が高く、その精度が診療の内容に直結し、治療成績の向上や臨床研究の質の担保に必要である。本研究では、専門医の診断をAIで支援させることの実行可能性を確認した。開発した診断システムの性能をさらに向上させ、一般化し診療実装に向けてのために臨床研究を開始する予定である。

研究成果の概要（英文）：This study attempted to establish AI diagnostic support technology for precise diagnosis by having AI learn diagnostic information obtained by surface marker analysis results.

The AI achieved a 99% correct diagnosis classification rate. The AI's decision time was shorter than that of a physician's diagnosis.

The presence of sentinel cytogenetic abnormalities in leukemia cells could be estimated from the patterns of surface markers with a 76% to 90% agreement rate. Furthermore, we were able to confirm which surface markers are important for each immunodiagnosis and genomic aberration classification to be an explainable AI.

研究分野：小児科学

キーワード：癌 白血病

1. 研究開始当初の背景

白血病の予後は改善しつつあり、その根幹には正確な診断分類の確立がある。しかし、白血病診断の専門性は高く、研究の進歩に伴う複雑化・高度化によって診断の負担が増しているのが現状である。このような専門技術の支援に人工知能 (AI) が有用と期待され、AI 研究は医療分野を含めて急速な勢いで発展中であるが、本研究でテーマとしている「免疫診断の支援」や、「骨髓塗抹標本の評価」はまだ実用に至っていない。

表面マーカー解析の AI 診断支援

白血病の表面マーカー解析による免疫診断の技術は専門性が高く、希少疾患である小児白血病の診断においては「中央診断」の体制が構築され、研究分担者の出口に代表される診断専門医が標準化した判定法で診断することで、治療成績の向上や臨床研究の質の担保に貢献している。しかし、この免疫診断は特定の人的資源に依存しており、継続させつつ発展させるためには、AI による診断支援技術の導入は極めて有用である。AI 診断支援技術を確立することで、免疫診断を効率化するだけでなく客観化が可能になり、国内だけでなく、国外の診療支援も可能になる。加えて、AI に患者の臨床像 (予後など) やゲノム情報を合わせて学習させることで、従来の専門医でも気づけなかった「新たな診断分類」を AI が提案できる可能性にも期待できる。

骨髓塗抹標本を用いた AI 診断支援

治療中の骨髓血中にみられる白血病細胞を検出する技術は血液専門医や臨床検査技師などにより日常的に行われているが、専門技術としての経験が必要なおよび顕微鏡下に目視することが必要であり、労働負担となっている。AI による診断支援を行うことで、専門家の負担を減らせるだけでなく、より客観性の高い判定が可能となる。さらに、従来の専門家の視点でも気づけなかった診断分類を確立させられることも期待できる。

2. 研究の目的

本研究は、「AI に白血病の診断情報を学習させることで、精密な白血病細胞の判定が可能である」という仮説のもと、AI に表面マーカー解析結果や骨髓塗抹標本画像などの診断情報を学習させることで、「精密な診断分類を行う AI 診断支援技術の確立」を試みる。

3. 研究の方法

表面マーカー診断を支援する AI の開発

従来の表面マーカー診断では、白血病細胞の表面抗原の発現パターンを解析した結果を、豊富な経験を持った診断専門医がゲーティング (白血病細胞と推測される部分の抽出) したうえで、パターン認識することで、「どのような白血病なのか」の分類をするだけでなく、さらにはゲノム異常との相関や、予後との関連について推測することが可能であった。

この専門技術である「表面マーカー診断」の支援を行う AI を開発するために、解析の元データである「白血病の診断 (および鑑別) に用いた表面マーカー解析の結果」を、専門医が診断した結果である白血病診断レポートと、白血病のゲノム解析情報、実際の治療経過などとともに学習させる。その結果、表面マーカー解析のデータを input として、診断専門医が作成する診断レポート (をさらに凌駕しうるもの) を output することが可能な AI を作成する (図 1)。

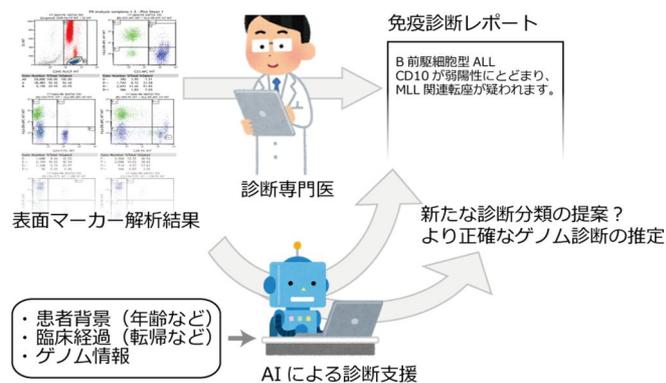


図 1. 白血病の免疫診断と人工知能による診断支援技術のイメージ

骨髓塗抹標本を用いた治療反応性評価の AI による学習

白血病の診断に用いられる骨髓塗抹標本の画像を AI に学習させ、白血病細胞の特定を行い、AI による読影支援を可能にする。さらに、治療経過中の骨髓塗抹標本を AI に読影させることで、個々の細胞が「残存する白血病細胞」か「正常な血液細胞」なのかを膨大な個数 (>10 万個) で判別させ、「白血病細胞の残存割合」を微小残存病変として実測し、精密な治療反応性を評価する技術として確立する。

4. 研究成果

表面マーカー診断を支援する AI の開発

白血病の免疫診断を学習させるために、免疫診断専門家によって診断情報を付与された急性リンパ性白血病・急性骨髄性白血病の750検体と、白血病以外の43検体の表面マーカー解析の生情報を用いた。総計で2億個以上の細胞から得られた58種類の表面マーカーの発現量とそのパターンを用いて白血病の免疫診断システムを構築した(図2)。

その結果、白血病であるか、白血病であるとしたらその病型はないか、を99%以上の精度で分類できることを明らかにした(図3)。この判定速度は医師による作業の10分の1未満であり、迅速な診断性能も達成できた。

骨髄塗抹標本を用いた治療反応性評価のAIによる学習

骨髄塗抹標本を自動に判定するAIを開発するために、白血病患者の異なる治療時期の骨髄塗抹標本写真を画像化し、白血球を抜き出す技術を開発した(図4)。AIによる判定と専門家による判定の一致度は95%に到達している。

今後、この研究により開発した判定システムを用いて性能評価を行う臨床試験を実施する。

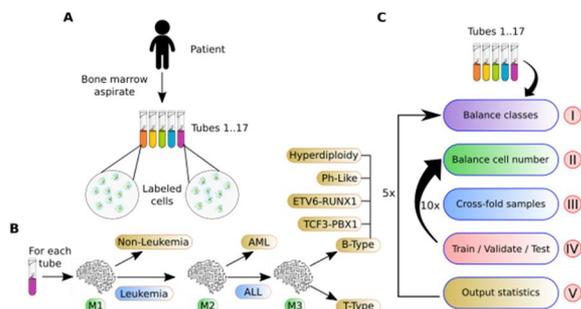


図2. 人工知能による免疫診断システム

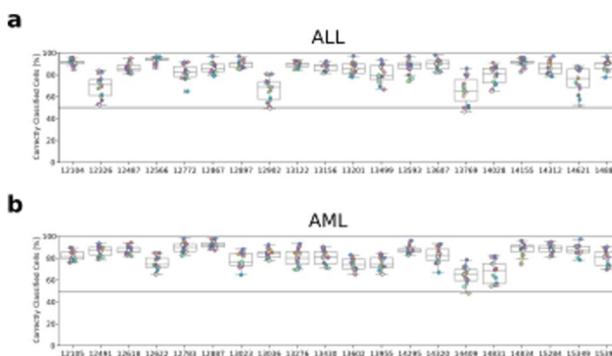
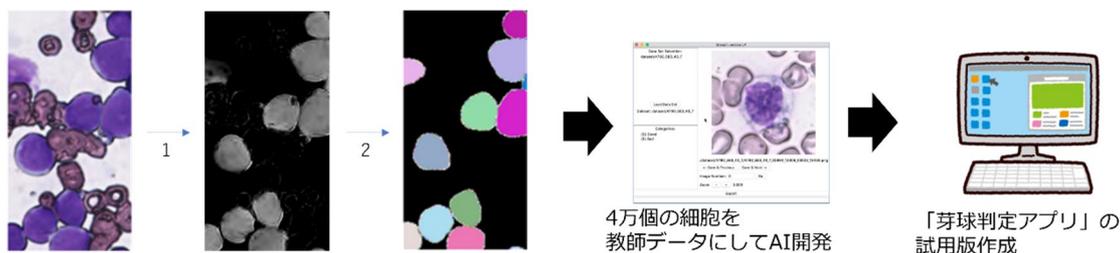


図3. 人工知能による白血病病型の推定



画像化した骨髄標本から細胞を自動取得

図4. AIによる骨髄塗抹標本判定システムの開発

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔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	出口 隆生 (Decughi Takao) (70345990)	国立研究開発法人国立成育医療研究センター・小児がんセンター・診療部長 (82612)	

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