

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 5 年 6 月 11 日現在

機関番号：32645

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2021～2022

課題番号：21K20881

研究課題名（和文）人工知能を用いた大腸腫瘍における新規診断学と急速発育癌の遺伝学的本質の解明

研究課題名（英文）Novel Diagnostics in Colorectal Tumors Using Artificial Intelligence and the Genetic Nature of Rapidly Developing Cancer

研究代表者

山口 隼（Yamaguchi, Hayato）

東京医科大学・医学部・助教

研究者番号：90617721

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,400,000円

研究成果の概要（和文）：AIを用いた自動病変検出支援ソフトウェアを用いた大腸内視鏡検査では術者の平均ADRは31.3%、PDRは68.3%、SDRは12.5%であった。AI自動診断システムにて内視鏡画像から多種類の特徴量を自動抽出し、病理診断をリアルタイムで行った結果、腫瘍存在確率の出力結果は平均91.6%であった。Interval cancerのうちT1癌はTis癌と比較しNPGtypeがPG typeより有意に多かった。右側結腸のSSA/Pから急速発育した症例も散見された。本研究から、AIにて内視鏡的切除をすべき真の前駆病変の同定が可能であれば、急速発育癌の新たな知見と治療の波及効果が得られると予想された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

国際的に内視鏡検査精度が向上する一方で、短期間での検査間隔における急速発育癌の発生に関わる分子学的背景は未だ不透明である。人工知能（AI）を用いた大腸内視鏡診断支援システムは高精度かつリアルタイムでの病理診断予測を可能とした革新的な新規ツールの位置づけにあるが、遺伝子分野への応用例はない。本研究では、前癌病変に対するAI診断の基礎的研究を完成し、急速発育癌のバイオマーカー、遺伝子解析の全貌を解明する。この成果で、AIを基軸とした内視鏡診断、遺伝子診断を融合させた新規診断学を確立し、さらなる大腸癌減少への新たな波及効果を得たい。

研究成果の概要（英文）：The average ADR, PDR, and SDR of the endoscopists were 31.3%, 68.3%, and 12.5%, respectively, for colonoscopy using automatic lesion detection support software based on artificial intelligence. Among patients with interval cancer, the >T1 cancers group had significantly more non-polypoid growth (NPG)-type cases than PG-type colorectal cancer cases, and some interval cancers grew rapidly from SSA/P in the right colon. This study suggests that if AI can identify true precursor lesions that should be endoscopically resected, it will provide new insights into rapidly growing cancer and have a ripple effect beyond the treatment of colorectal cancer.

研究分野：消化器内科学分野

キーワード：Interval cancer 大腸癌 人工知能 AI

1. 研究開始当初の背景

本邦における大腸癌罹患患者数、死亡者数は年々増加傾向であり、定期的な大腸内視鏡スクリーニングの重要性が今まで以上に注目されている。その現状に伴い、近年検診と検診の間に診断される癌、いわゆる Interval cancer について様々な議論が挙げられている。しかし Interval cancer は検査期間の不統一、検査精度、腫瘍の発育速度等未だ不透明な点も多い。中でも特に注目したいのが急速発育癌であり、短期間での検査期間でも発症するリスクが高く、Interval cancer の本質を解明するにあたって非常に重要な因子と応募者は考えている。急速発育癌はどのような生物学的特徴を有しているか。その遺伝子背景を解析することができれば今後の大腸癌死亡率減少につながることを大きいと考える。

代表的な分子学的要因の一つとしてマイクロサテライト不安定性 (microsatellite instability: MSI) が挙げられる。細胞分裂における DNA 複製時に塩基のミスマッチ修復機構の機能低下により MSI が発症し様々な遺伝子異常が蓄積し発癌に至る可能性がある。また CpG island methylator phenotype (CIMP) も他の因子に挙げられる。多くの遺伝子プロモーター領域で DNA メチル化が認められる腫瘍群を CIMP と定義される。通常型腺腫に比べ鋸歯状ポリープを介した発癌過程では CIMP 陽性病変を高率に認める。これらを含むバイオマーカーが急速発育癌発症の因子と判明すれば、これまでのスクリーニング検査とは異なる視点でのアプローチが可能となる。

大腸癌の組織発生には、腺腫を前駆病変として発癌する adenoma-carcinoma sequence (conventional pathway) と、腺腫を経ずに正常粘膜から直接発癌する de novo carcinoma が大腸癌発生の主経路とされていた。一方、近年では、上記ルート以外に hyperplastic polyp (HP)、sessile serrated adenoma/polyp (SSA/P)、traditional serrated adenoma (TSA) の3つの鋸歯状病変を前駆病変として発癌するルートが注目されている。鋸歯状病変における癌化の pathway はさらに serrated pathway (BRAF 変異、CIMP-high、MSI-high、右側結腸) と、alternate pathway (KRAS 変異、CIMP-low、左側結腸) の2通りに分かれる。(Leggett B, et al: Gastroenterology 138; 2088-2100: 2010)。

本研究では、急速発育癌のきっかけの一つである前駆病変についていかに正確な診断を実現するかを着目した。近年、革新的 AI といわれるディープラーニングの登場を背景に、産業界における AI 技術の応用が日常化している。大腸領域における内視鏡 AI も例外ではなく、病変の「検出」「内視鏡診断」において術者の内視鏡診断を手助けする画期的なツールとして応募者は注目している。特に後者の内視鏡診断はエキスパートと初学者との技術的な差が生まれやすい。大腸腫瘍に対する治療法を検討する上で、病変を切除することなく病理診断を内視鏡で正確に予測することは重要となる。

2. 研究の目的

検診の受診が義務化される一方で短いスクリーニング間にも関わらず、進行した癌が認められる Case は少なくない。内視鏡医の今後の大きな課題として Interval cancer の存在を挙げられるが、非熟練医でも高精度かつリアルタイムで病理診断を可能とする超拡大内視鏡と AI の融合精査に着目することで消化器癌の撲滅を目指せる可能性がある。

近年、本邦では大腸癌の罹患数は年々増加しており、大腸癌に対する国民の注目度も高い。大腸癌の前駆病変としては、通常型腺腫 (conventional adenoma) が知られているが、大腸鋸歯状病変からの癌化も注目を集めている。これらの大腸癌の前駆病変を AI による診断が可能となれば、今後の大腸癌死亡率の減少に貢献できると考えられる。

本研究の目的は AI 診断による新規診断学を証明すると共に、急速発育癌の生物学的要因を解明し臨床応用へと展開するための研究基盤を確立することである。AI による「病変の検出」が脚光を浴びる中、従来の診断学を覆すポテンシャルを秘める「内視鏡診断」についてはまだ発展途上であり、今後の遺伝子分野にも応用できないかと応募者は着想した。大腸の急速発育癌における分子学的研究、いわゆる遺伝子分野での AI に関連した報告は応募者が検索した限り、国内外共に少なく、本研究の新規性は高いと考える。

3. 研究の方法

国際的に内視鏡検査精度が向上する一方で、短期間での検査間隔における急速発育癌の発生に関わる分子学的背景は未だ不透明である。人工知能 (AI) を用いた大腸内視鏡診断支援システムは高精度かつリアルタイムでの病理診断予測を可能とした革新的な新規ツールの位置づけにあるが、急速発育癌への応用例はない。

今回、大腸内視鏡検査を施行し病理組織学的に adenocarcinoma と診断し得た症例のうち前回の検査から半年~5 年以内に発見された大腸癌を Interval cancer として解析を行った。評価項目として各病変の部位、形態、検査期間、病理像等に加え、バイオマーカーに関連した生物学的要因を検討した。

さらに大腸腫瘍診断としてコンピューター自動診断システムにて内視鏡画像から 300 種類の特微量を自動抽出し、病理診断を含めリアルタイムで行った。AI 診断による病理との対比を行うことで多方面に Interval cancer の実態を調査した。また、AI を用いることで大腸内視鏡検査の質(Quality Indicator)の向上につながる可能性があり、AI による前癌病変の自動検出能を調査した。

4 . 研究成果

人工知能を用いた自動病変検出支援ソフトウェアを用いた大腸内視鏡検査では術者の平均 ADR(adenoma detection rate)は 31.3%、PDR(polyp detection rate)は 68.3%、SDR(Serrated adenoma Detection Rate)は 12.5%であった。また、大腸腫瘍診断としてコンピューター自動診断システムにて内視鏡画像から多種類の特微量を自動抽出し、病理診断を含めリアルタイムで行った結果、大腸腺腫に対する腫瘍存在確率の出力結果は平均 91.6%であった。

大腸内視鏡検査にて指摘された大腸癌の中で Interval cancer の頻度は 5.0%であり、Interval cancer の内訳は年齢:73.2±7.9 歳、男/女:72.4%/27.6%、右側結腸/左側結腸:38.2%/61.8%、検査間隔:792.3±454.8 日であった。大腸癌の病理学的所見に関しては Interval cancer : tub1/tub2/pap/por/sig/muc/nec ; 67.1%/26.3%/1.3%/3.9%/0.0%/1/3%/0.0% ; 通常発見癌 : tub1/tub2/pap/por/sig/muc/nec ; 56.3%/35.3%/2.9%/2.6%/0.2%/1.9%/0.1%であった。

Interval cancer のうち粘膜下層まで浸潤している癌(≥T1 癌)は 51.3%、粘膜内癌(Tis 癌)は 48.7%認め、通常発見癌と比較し深達度は有意に浅かった(通常発見癌:Tis 癌/≥T1 癌,28.9%/71.1%,p<0.001)Interval cancer のうち、Tis 癌の内訳は年齢;72.1±6.3 歳、男/女;75.7%/24.3% 左側結腸/右側結腸;64.9%/35.1%、前回内視鏡時のポリープ数;3.0±3.2 であった。また、≥T1 癌の内訳は年齢;74.3±9.2 歳、男/女;69.2%/30.8%、左側結腸/右側結腸;59.0%/41.0%、前回内視鏡時のポリープ数は 2.4±2.4 であった。Interval cancer のうち≥T1 癌は Tis 癌と比較し NPG(non-polypoid growth)type が PG type (polypoid growth) 有意に多い傾向であった(Tis 癌 :PG/NPG,67.6%/32.4%、≥T1 癌:PG/NPG,29.4%/70.6%,p<0.009)。

Interval cancer の中には右側結腸の SSA/P から急速発育した症例も散見されていた。本研究から、仮に AI にて内視鏡的切除をすべき真の前駆病変の同定が可能であれば、急速発育癌の新たな知見と共に、大腸癌の治療以上の波及効果が得られると予想された。今後の課題として、急速発育癌発症の因子となるバイオマーカーの新たな解明が必要と考えられた。AI 技術を併用し、急速大腸癌の発生に関わるバイオマーカーを探索することでこれまでのスクリーニング検査とは異なる視点でのアプローチが可能となり、新たな治療戦略が展開されることが予想される。今後、更なる症例の蓄積を行い、AI 診断した大腸癌の前駆病変と Interval cancer に関わる生物学的要因を解析し、急速発育癌の新たな分子学的本質を模索したい。

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 3件）

1. 著者名 Yamaguchi H, Fukuzawa M, Kawai T, Muramatsu T, Matsumoto T, Uchida K, Koyama Y, Madarame A, Morise T, Sugimoto A, Kono S, Naito S, Nagata N, Sugimoto M, Itoi T	4. 巻 -
2. 論文標題 Significance Of Rescue Hybrid Endoscopic Submucosal Dissection In Difficult Colorectal Cases	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Clinical endoscopy	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） なし	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 Koyama Y, Sugimoto M, Kawai T, Mizumachi M, Yamanishi F, Matsumoto S, Suzuki Y, Nemoto D, Shinohara H, Ichimiya T, Muramatsu T, Kagawa Y, Matsumoto T, Madarame A, Morise T, Uchida K, Yamaguchi H, Kono S, Naito S, Fukuzawa M, Itoi T	4. 巻 13(1)
2. 論文標題 Visibility of early gastric cancers by texture and color enhancement imaging using a high-definition ultrathin transnasal endoscope	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 1994
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-023-29284-7	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 Matsumoto T, Fukuzawa M, Itoi T, Sugimoto M, Aizawa Y, Sunamura M, Kawai T, Nemoto D, Shinohara H, Muramatsu T, Suzuki Y, Kagawa Y, Suguro M, Uchida K, Koyama Y, Madarame A, Morise T, Yamaguchi H, Sugimoto A, Yamauchi Y, Kono S, Naito S	4. 巻 104(2)
2. 論文標題 Targeted Metabolomic Profiling of Plasma Samples in Gastric Cancer by Liquid Chromatography-Mass Spectrometry	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Digestion	6. 最初と最後の頁 97-108
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1159/000526864	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 Yamaguchi H, Kawai T, Fukuzawa M, Nemoto D, Kagawa Y, Kono S, Naito S, Sato H, Nagata N, Sugimoto M, Tsukahara K, Itoi T	4. 巻 3(1)
2. 論文標題 Prediction of depth of invasion and lymph node metastasis in superficial pharyngeal cancer by magnifying endoscopy using the Japan Esophageal Society classification	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 DEN Open	6. 最初と最後の頁 e151
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/deo2.151	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 Yamaguchi H, Fukuzawa M, Kawai T, Uchida K, Koyama Y, Madarame A, Morise T, Sugimoto A, Kono S, Naito S, Itoi T	4. 巻 35(10)
2. 論文標題 Efficacy of endoscopic clip closure for nonperforated muscle layer exposure during esophageal endoscopic submucosal dissection	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Dis Esophagus	6. 最初と最後の頁 doac009
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/dote/doac009	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 Kagawa Y, Fukuzawa M, Sugimoto M, Nemoto D, Muramatsu T, Shinohara H, Matsumoto T, Madarame A, Yamaguchi H, Uchida K, Morise T, Koyama Y, Sugimoto A, Yamauchi Y, Kono S, Naito S, Yamamoto K, Kishimoto Y, Inuyama M, Kawai T, Itoi T.	4. 巻 36(10)
2. 論文標題 Validation of the BEST-J score, a prediction model for bleeding after endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer: a multicenter retrospective observational study	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Surgical endoscopy	6. 最初と最後の頁 7240-7249
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00464-022-09096-y	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 Koyama Y, Fukuzawa M, Kono S, Madarame A, Morise T, Uchida K, Yamaguchi H, Sugimoto A, Nagata N, Kawai T, Takamaru H, Sekiguchi M, Yamada M, Sakamoto T, Matsuda T, Saito Y, Itoi T	4. 巻 36(7)
2. 論文標題 Diagnostic efficacy of the Japan NBI Expert Team classification with dual-focus magnification for colorectal tumors	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Surgical endoscopy	6. 最初と最後の頁 5032-5040
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00464-021-08863-7	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 -

〔学会発表〕 計2件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 山口 隼
2. 発表標題 AYA世代大腸癌における医療対策の現状と課題
3. 学会等名 第98回 大腸癌研究会学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 山口 隼
2. 発表標題 AYA(Adolescents and Young Adults)世代の大腸癌における臨床的特徴と医療対策
3. 学会等名 第115回 日本消化器内視鏡学会関東支部例会
4. 発表年 2022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
---------	---------