

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 5 年 5 月 15 日現在

機関番号：14501

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2021～2022

課題番号：21K20919

研究課題名（和文）膵癌の化学療法感受性・予後予測のためのAI画像診断技術の開発

研究課題名（英文）AI diagnostic imaging for prognosis and chemosensitivity of pancreatic cancer

研究代表者

山田 恭孝（Yamada, Yasutaka）

神戸大学・医学研究科・医学研究員

研究者番号：10910002

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）：膵癌は全ての癌種の中で最も予後が悪いが、近年腫瘍内の線維化の多寡が膵癌の予後に関連する事が報告されている。本研究の目的は、AI画像診断技術により腫瘍内の線維化の程度を予測し、化学療法選択に寄与する画像診断法を開発する事である。膵癌切除検体を用いた検討で、腫瘍内線維化高度群は軽度群と比較して有意に予後が良好で術後化学療法の感受性が高いことが判明した。次に、膵癌の線維化予測のために、まずは膵癌を自動で同定するAI診断システムを開発した。膵癌を検出する腫瘍検出AI、膵癌の間接所見を検出する膵管拡張・膵萎縮検出AIを作成し、良好な感度、特異度が得られた。今後は線維化予測AIの開発に取り組む予定である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

膵癌は未だ予後が悪く、5年生存率は10%に満たない。予後改善のためには治療前に化学療法の感受性を予測することが重要であるが、未だ予測する手段は存在しない。本研究により、腫瘍内部の線維化を測定することは予後予測に有用であり、術後化学療法感受性予測マーカーとして有用である可能性が示唆された。また、線維化予測AIができれば手術例のみならず非手術例においても化学療法感受性予測、予後予測が可能となり、膵癌診療に大いに役立つことが期待される。

研究成果の概要（英文）：Pancreatic cancer is the most aggressive in all cancer types; however, recent reports have indicated a correlation between the fibrosis within the tumor and the prognosis.

The objective of this study is to develop an imaging diagnostic method using AI to predict the extent of fibrosis within the tumor and contribute to the selection of chemotherapy treatments. In an examination using resected pancreatic cancer specimens, it was revealed that the group with a high degree of fibrosis had significantly better prognosis, and they showed high sensitivity to postoperative chemotherapy. Next, an AI diagnostic system was first developed to automatically identify pancreatic cancer. Tumor detection AI was created to detect pancreatic tumors, along with pancreatic duct extension detection to identify indirect signs of pancreatic cancer, and pancreatic atrophy detection AI, which achieved good sensitivity and specificity. The future plan is to focus on developing fibrosis prediction AI.

研究分野：消化器内科学分野

キーワード：膵癌 線維化 AI画像診断技術

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

膵癌は全ての癌種の中で最も予後が悪い悪性腫瘍であるが、近年、腫瘍内の線維化の多寡が膵癌の予後に関連する事が報告され注目を集めている。申請者らも線維化の多い膵癌は予後良好で、特定の化学療法に対する感受性が高い事を明らかにしている。本研究の目的は、膵癌の診断目的に撮影された造影 CT 画像を用いて、AI 画像診断技術により腫瘍内部の線維化の程度を予測し、有効な化学療法選択に寄与する画像診断法を開発する事である。

具体的には、膵癌切除例の病理検体を用いて、腫瘍内部の線維化の程度を定量的に測定し、膵癌の化学療法感受性や予後との関連を確認、すでに研究を開始している膵癌の AI 画像診断技術を用いて、造影 CT により腫瘍内部の線維化が予測可能かどうかを検討、手術例のみならず、非手術例においても化学療法感受性や予後の予測が可能かどうかを検討する。本研究により、一般普及可能、かつ、非放射線科専門医であっても使用可能な膵癌の予後予測や治療選択のための画像診断法の開発を目指す。

### 2. 研究の目的

本研究の目的は、AI 診断技術を用いて腫瘍内部の線維化の程度を予測し、抗がん剤感受性や予後予測に有用な画像診断法を開発することである。

### 3. 研究の方法

研究目的 1) 膵癌切除例を使用して膵癌腫瘍内の線維化を定量的に測定し、膵癌の化学療法感受性や予後との関連性を検討

膵癌の手術検体を用いて、膵癌の腫瘍内の線維化を定量的に測定する。EVG 染色を用いて膠原線維を染色し、photoshop を用いて単位面積あたりの膠原線維の占める面積比を算出する。得られた面積比のデータを二分位または三分位で群分けし、線維化の程度と予後や個々の化学療法の感受性との関連性を Kaplan Meier 法、あるいは、腫瘍因子等で調整した多変量 Cox Hazard モデルを用いて検討する。腫瘍因子としては、線維化に関わる SMA 陽性細胞数や免疫担当細胞数(CD4, CD8, FoxP3 陽性 T 細胞)、膵癌の主要な遺伝子変異である *KRAS*, *TP53*, *CDKN2A/p16*, *SMAD4* を、免疫染色と次世代シーケンサーを用いて解析する。

研究目的 2) 膵癌の線維化予測のための AI 画像診断技術の開発

膵癌術前症例の造影 CT の画像データを収集し、学習・検証セットに分類する。AI 診断のプラットフォームに、学習セットと 1) で得られた線維化情報を入力して Deep Learning を行い、膵癌の線維化予測のアルゴリズムを開発する。次に、検証セットを用いて線維化予測を行い、診断値と実際の線維化情報を照合し、ROC 曲線の AUC 値により精度評価を行い、感度・特異度からカットオフ値を決定し、診断アルゴリズムを確立する。

### 4. 研究成果

研究目的 1) 膵癌切除例を使用して膵癌腫瘍内の線維化を定量的に測定し、膵癌の化学療法感受性や予後との関連性を検討

膵癌切除例 169 例の手術検体を用いて、腫瘍内の線維化を定量的に測定した。具体的には、EVG

染色を行う事で膵癌の腫瘍内部のコラーゲン線維を染色し、photoshop を用いて腫瘍内コラーゲン線維量の定量化（腫瘍内コラーゲン陽性面積/腫瘍全体面積の比率で算出）を行った。腫瘍内コラーゲン線維量を中央値で高値群、低値群に分類すると腫瘍内コラーゲン線維高値群は低値群と比較して、有意に予後が良好であった。また、腫瘍内コラーゲン線維低値に関連する患者背景因子、腫瘍因子を多変量解析で解析すると低分化であること、膵癌に CDKN2A の変異があることが抽出された。また、化学療法感受性についても検討し、腫瘍内コラーゲン線維高値群は術後化学療法（TS-1、ゲムシタピン）の感受性が高いことが判明し、その理由として腫瘍内に浸潤する T リンパ球（CD4、CD8 陽性 T 細胞）が高度であることが判明した。上記の結果より、腫瘍内部のコラーゲン線維量を測定することは予後予測に有用であり、術後化学療法感受性予測マーカーとして有用である可能性が示唆された。

## 研究目的 2) 膵癌の線維化予測のための AI 画像診断技術の開発

膵癌の線維化予測のために、まずは富士フイルム株式会社と共同で膵癌を自動で同定する AI 診断システムを開発した。具体的には、膵癌の術前に撮影した造影 CT の画像を用いて、膵癌そのものを検出する腫瘍検出 AI、膵癌の間接所見を検出する膵管拡張検出 AI、膵萎縮検出 AI を作成したところ、良好な感度、特異度が得られた。このように膵癌を自動で高精度に検出する AI アルゴリズムの構築に成功したため、研究目的 で得られた結果と合わせて今後は線維化予測 AI の開発に取り組む予定である。線維化予測 AI ができれば手術例のみならず非手術例においても化学療法感受性予測、予後予測が可能となり、膵癌診療に大いに役立つことが期待される。

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

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