様　式　Ｃ－１９、Ｆ－１９－１、Ｚ－１９　（共通）

科学研究費助成事業　　研究成果報告書

令和　７ 年　 ５ 月 ２４ 日現在

機関番号：１３１０１
研究種目：基盤研究(C)（一般）
研究期間：2022～2024
課題番号：２２Ｋ０７２７４

研究課題名（和文）不均一性の強い胃癌のHER2関連遺伝子異常を高精度に同定可能とする人工知能の開発

研究課題名（英文）Development of Artificial Intelligence for the High-Precision Identification of HER2-Related Genetic Alterations in Highly Heterogeneous Gastric Cancer

研究代表者
臼井　賢司（Usui, Kenji）

新潟大学・医歯学総合研究科・客員研究員

研究者番号：７０７６９４１３

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）：HER2陽性胃癌に対する抗HER2療法の効果は高いため、HER2陽性胃癌を容易かつ正確に診断する検査技術が必要である。本研究では病理組織像からHER2陽性胃癌を判別する人工知能（AI）開発の科学的基盤の確立を目的として現在も研究を継続中である。また、癌遺伝子パネル検査で評価されたHER2をコードする遺伝子であるERBB2のコピー数変化と免疫組織化学（IHC）や蛍光in situハイブリダイゼーション（FISH）法によるHER2検査結果との一致率が高いこと、抗HER2療法の効果にはERBB2増幅やERBB2下流の遺伝子異常の有無が関連していることを証明し、学術論文として発表した。

研究成果の学術的意義や社会的意義
HER2検査は、IHCやFISH法という煩雑な手技が必要であり、腫瘍内不均一性が強いという胃癌の特徴がHER2診断をより複雑なものとしている。HE画像からHER2陽性を同定するAIが開発できれば、癌のドライバー遺伝子異常が病理学的特徴に反映されていることの証明となる点で学術的意義があり、病理医の負担軽減に寄与するという点で社会的な意義もある。このような観点で現在もAI開発を進めている。また、癌遺伝子パネル検査はERBB2とその下流の遺伝子異常を評価できるため、抗HER2抗体薬の治療効果予測に有用であることを証明し、胃癌ゲノム医療の発展に寄与できる知見を得られた点で意義のある研究である。

研究成果の概要（英文）：Given the high efficacy of anti-HER2 therapy in HER2-positive gastric cancer, the development of diagnostic technologies that enable accurate and efficient identification of HER2-positive cases is of critical importance. In this study, we are currently engaged in ongoing research aimed at establishing a scientific foundation for the development of artificial intelligence (AI) capable of distinguishing HER2-positive gastric cancer from histopathological images. Furthermore, we have demonstrated that the concordance rate between HER2 test results obtained via immunohistochemistry (IHC) or fluorescence in situ hybridization (FISH) and ERBB2 copy number alterations evaluated through comprehensive cancer gene panel testing is high. We also provided evidence that the therapeutic efficacy of anti-HER2 treatment is influenced by ERBB2 amplification and the presence of genetic aberrations in downstream signaling pathways, which we have published in a peer-reviewed scientific journal.

研究分野：腫瘍外科学

キーワード：胃癌　HER2　ERBB2　trastuzumab　人工知能　Whole slide imaging

※科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

様　式　C－１９、F－１９－１（共通）

１．研究開始当初の背景

切除不能進行再発胃癌患者の予後は不良であるが、近年の多剤併用抗癌剤治療や分子標的治療薬の開発により、着実に患者の予後は改善している。特に、HER2 タンパク質過剰発現を呈する胃癌（HER2 陽性胃癌）に対する抗 HER2 抗体薬 trastuzumab の治療効果は高く、大規模臨床試験の結果では治療開始からの生存期間中央値は 16 か月に達した（*Lancet* 2010）。そのため、切除不能進行再発胃癌に対する治療選択の際には、腫瘍組織における HER2 発現や *ERBB2* 増幅を評価することが必須とされている。

胃癌に対する抗 HER2 療法が明らかとなった一方で、HER2 判定にはいくつかの問題が存在する。一般的に胃癌や乳癌における HER2 過剰発現や *ERBB2* 増幅は、免疫組織化学（IHC）や蛍光 in situ ハイブリダイゼーション法（FISH）といった煩雑な検査が必要となる。さらに胃癌 HER2 の特徴として腫瘍内不均一性（heterogeneity）が強いことが知られている。IHC や FISH の遺伝子増幅が異なる部分が同一組織内に分布しており、正確な HER2 診断の妨げとなる。そのため、胃癌では複数箇所の組織検体を用いた HER2 診断が推奨されている。

人工知能（Artificial Intelligence: AI）技術の進歩は目覚ましく、医療分野においても実用化が進みつつある。AI 技術のなかでも深層学習、特に生物の脳の神経細胞（ニューロン）をモデルとした畳み込みニューラルネットワーク（CNN: convolutional neural network）は画像認識、識別に威力を発揮するため、放射線画像診断や病理診断での応用が期待できる。AI 技術を応用することで胃癌 HER2 診断にまつわる諸問題を解決し、抗 HER2 療法の最適化につながる可能性がある。

上述した学術的背景から考えられる学術的「問い」は以下の 2 点である。

- HE画像により胃癌HER2増幅を同定する人工知能開発：
  「AI の深層学習により、HE 画像から不均一性の強い胃癌の HER2 増幅を判定することができるのではないか」
- 抗HER2療法（Trastuzumab）症例における治療効果予測：
  「不均一性の強い胃癌の HER2 増幅を同定する AI 開発により、HE 画像からより精度の高い抗 HER2 療法の治療効果予測が可能になるのではないか」

申請者らはこれらの「問い」を明らかにするため「AI の深層学習により、HER2（*ERBB2*）増幅の特徴を捉える AI 開発が可能であり、既存の検査結果と一致する。その結果、IHC や FISH といった煩雑な検査や高額な癌遺伝子パネル検査を行わずに HE 画像からより精度の高い抗 HER2 療法の治療効果予測モデルの確立が可能になるのではないか」という仮説を立て、本研究を企画した。

２．研究の目的

本研究の目的は、「不均一性の強い胃癌の病理組織画像の形態学的特徴から、HER2 陽性胃癌と関連する遺伝子異常の発現を予測する人工知能を開発し、胃癌薬物療法発展に AI 技術を応用するための科学的基盤を確立すること」である。

３．研究の方法

胃癌手術検体の腫瘍最大割面の FFPE ブロックを選択し、HE 染色画像の WSI（Whole slide imaging）を作製した。Inception-V3 などのニューラルネットワークを用いた深層学習により胃癌腫瘍非腫瘍を判定する AI を開発した。さらに、癌遺伝子パネルによる遺伝子解析を実施した 130 例の FFPE 検体を用いた免疫組織化学および FISH による HER2 検査を実施した。同症例の HE 染色スライド HER2-IHC スライドを用いて WSI を作製した。HE と HER2-IHC 画像の座標軸を合わせることで HE 画像と HER2-IHC 画像の対応を得た。胃癌腫瘍非腫瘍を判定する AI を用い、HE 画像を 100×100 pixels に分割して抽出した。IHC 3+の HE 画像を HER2 陽性画像とし、ERBB2 増幅陰性かつ IHC 0 の HE 画像を HER2 陰性画像とした。深層学習により HER2 陽性画像を同定する AI を開発した。

胃癌 152 例のホルマリン固定後パラフィン包埋検体の腫瘍組織を用いた癌遺伝子パネルによる遺伝子解析により、ERBB2 コピー数変化（CNV）を含む遺伝子変化を評価した。遺伝子解析の検体と同一の FFPE ブロックを用いて HER2 検査を実施し、ERBB2 CNV と HER2 検査の結果を比較した。また、切除不能進行・再発胃癌に対して抗 HER2 療法を実施した 11 例の遺伝子変化と治療経過との関連を検討した。

４．研究成果

課題研究 A として、胃癌組織中の腫瘍と非腫瘍を判別する AI 開発のための学習セット作製を実施した。各種の組織型が含まれるように胃癌手術症例 84 例を選択した。HE 染色スライドの WSI（Whole slide imaging ）を作製した。さらに、癌遺伝子パネルによる遺伝子解析を実施した 130 例の FFPE 検体を用いた免疫組織化学および FISH による HER2 検査を実施した。同症例の HE 染色スライドの WSI を作製した。現在は課題研究 B として、HE 画像から HER2 検査結果を予測する AI 開発を進めている途中である。

課題研究 C として、ERBB2 CNV と IHC/FISH による HER2 検査の一致度、および HER2 シグナルの下流における遺伝子変化の抗 HER2 療法における意義を検討した。ERBB2 増幅 (倍数変化 2.5 倍以上) は 15 例 (9.9%) に、HER2 陽性 (IHC 3+ または IHC 2+/FISH 陽性) は 21 例 (13.8%) に認められた。ERBB2 CNV と HER2 検査との全一致率、陽性一致率、陰性一致率、Cohen’s カッパは、各々94.7%、66.7%、99.2%、および 0.75 であった。trastuzumab 併用化学療法を受けた患者において、ERBB2 増幅陽性の患者は陰性の患者と比較して無増悪生存が有意に良好であった（中央値 14 か月 vs. 4 か月、P = 0.007)。HER2 シグナル下流の遺伝子に CNV を認めた ERBB2 増幅陽性の患者では、trastuzumab 併用化学療法の治療効果が低下していた。一方、HER2 シグナル下流の遺伝子に CNV を認めた ERBB2 増幅陽性の症例において、4 次治療としての trastuzumab deruxtecan（T-Dxd）療法が奏効し長期の治療継続が可能であった症例や、T-Dxd 療法が奏効しコンバージョン手術による根治切除を達成できた症例を経験した。

癌遺伝子パネルによる遺伝子解析は、HER2 陽性胃癌を同定するための信頼性の高い手法であり、ERBB2 増幅および HER2 シグナル下流の遺伝子変化は trastuzumab 併用化学療法の治療効果の予測に有用である。癌遺伝子パネルは、がんゲノム医療の時代において HER2 陽性胃癌の治療戦略を立てるために有用な情報を提供すること、癌の遺伝子異常の有無を予測する AI 開発が胃癌薬物療法発展に寄与する可能性があることが示された。

５．主な発表論文等

〔雑誌論文〕　計1件（うち査読付論文　1件／うち国際共著　0件／うちオープンアクセス　1件）

１．著者名 Ichikawa Hiroshi、Usui Kenji、Aizawa Masaki、Shimada Yoshifumi、Muneoka Yusuke、Kano Yosuke、Sugai Mika、Moro Kazuki、Hirose Yuki、Miura Kohei、Sakata Jun、Yabusaki Hiroshi、Nakagawa Satoru、Kawasaki Takashi、Umezu Hajime、Okuda Shujiro、Wakai Toshifumi	４．巻 24
２．論文標題 Clinical application of targeted tumour sequencing tests for detecting ERBB2 amplification and optimizing anti-HER2 therapy in gastric cancer	５．発行年 2024年
３．雑誌名 BMC Cancer	６．最初と最後の頁 719
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s12885-024-12482-5	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1件（うち招待講演　0件／うち国際学会　0件）

１．発表者名 市川　寛，加納陽介，會澤雅樹，宗岡悠介，廣井　颯，廣瀬雄己，島田能史，坂田　純，小林　隆，若井俊文
２．発表標題 腫瘍ターゲットシークエンスによるERBB2増幅胃癌の同定と抗H ER2療法の最適化
３．学会等名 第80回日本消化器外科学会総会
４．発表年 2025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	宗岡　悠介 (Muneoka Yusuke) (00769391)	新潟大学・医歯学総合病院・助教 (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	梅津　哉 (Umezu Hajime) (50251799)	新潟大学・医歯学総合病院・准教授 (13101)	
研究分担者	市川　寛 (Hiroshi Ichikawa) (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	加納　陽介 (Kano Yosuke) (90745580)	新潟大学・医歯学総合病院・助教 (13101)	
研究分担者	須貝　美佳 (Sugai Mika) (10772030)	新潟大学・医歯学系・准教授 (13101)	
研究分担者	奥田　修二郎 (Okuda Shujiro) (00512310)	新潟大学・医歯学系・教授 (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