

令和 7 年 6 月 13 日現在

機関番号：20101

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2022～2024

課題番号：22K07671

研究課題名（和文）機械学習を用いた腫瘍免疫活性化と放射線治療効果の予測モデルの確立

研究課題名（英文）Prediction Model for Tumor Immune Activation and Radiotherapy Effectiveness Using Machine Learning

研究代表者

長谷川 智一（Hasegawa, Tomokazu）

札幌医科大学・医学部・助教

研究者番号：80631168

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）：CD8/FoxP3陽性細胞数の免疫組織染色が完了し、治療成績のデータが揃っている子宮頸癌の術前照射の症例を用いて、専用のソフトを用いた解析による定量評価と従来の目視による判定とを比較して、差異がないことを証明、また、ソフトを用いた判定が優れている可能性について検討した。同様にCD8の免疫組織染色が完了し、治療成績のデータが揃っている中咽頭癌の症例を用いて、ソフトを用いた判定の妥当性について検討した。子宮頸癌、中咽頭癌いずれにおいても専用のソフトを用いた定量評価は従来の目視による判定と比較して差異がないことが確認された。また、ソフトを用いることで短時間での解析が可能になることを示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は、放射線治療を受けた子宮頸癌および中咽頭癌の症例において、CD8/FoxP3陽性細胞の免疫組織染色を専用ソフトで定量解析し、従来の目視判定と同等の妥当性を持つこと、かつ短時間での解析が可能であることを示した。これにより、放射線治療後の免疫環境の客観的評価が可能となり、病理診断の効率化や標準化に加え、免疫反応に基づく個別化放射線治療の推進にも貢献する学術的・社会的意義がある。

研究成果の概要（英文）：Immunohistochemical staining for CD8/FoxP3-positive cells was completed, and cases of preoperative radiation therapy for cervical cancer with available treatment outcome data were used to compare quantitative evaluation using specialized software with conventional visual assessment. The study demonstrated no significant differences between the two methods and explored the potential superiority of software-based assessment. Similarly, using cases of oropharyngeal cancer with completed CD8 immunohistochemical staining and available treatment outcome data, we evaluated the validity of software-based assessment. In both cervical cancer and oropharyngeal cancer, quantitative evaluation using the specialized software showed no significant differences compared to conventional visual assessment. Additionally, the software demonstrated the potential for faster analysis.

研究分野：放射線治療

キーワード：放射線治療 腫瘍免疫

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

近年、腫瘍免疫機構の理解が飛躍的に進展しており、腫瘍細胞が宿主免疫系による攻撃を回避し、増殖・進行するメカニズムが徐々に解明されつつある。特に、放射線治療が免疫応答を惹起し、腫瘍細胞に免疫原性細胞死 (Immunogenic Cell Death: ICD) を誘導することにより、治療効果に寄与している可能性が注目されている。近年の研究では、この ICD の誘導の有無が放射線治療成績に影響を与えることが示唆されており、免疫活性化の有無を予測することが、より効果的な治療戦略の構築につながると考えられる。

本研究では、人工知能 (AI) 技術を活用し、放射線治療による腫瘍免疫活性化の有無を高精度に予測するモデルの構築を試みる。これにより、個々の患者に最適化された個別化放射線治療の実現を目指す。AI の導入により、従来困難であった複雑な免疫応答のパターン解析が可能となり、臨床現場における意思決定支援への応用が期待される。

2. 研究の目的

腫瘍免疫に関与する代表的な分子として、Programmed Death Ligand-1 (PD-L1) が知られているが、実臨床においては腫瘍組織内の PD-L1 発現を適切かつ安定的に評価する方法は未だ確立されていない。PD-L1 の発現は免疫微小環境の変化に応じて動的に変動するため、評価の客観性および再現性を担保することが困難である。また、腫瘍免疫の活性化状態を示す指標としては、PD-L1 や PD-1、HLA class I 分子の発現に加え、CD8 陽性 T 細胞、CD4 陽性 T 細胞、さらには制御性 T 細胞 (FoxP3 陽性細胞) など、多数の免疫関連マーカーが存在しており、単一指標による評価は限界がある。

放射線治療が誘導する腫瘍免疫活性化の予測には、これら多数の免疫指標に加え、患者背景や照射条件など多くの因子が複雑に関与するため、従来の解析手法では対応が難しい。そこで本研究では、多重免疫染色法と画像テクスチャ解析を融合した組織蛋白発現の定量解析法を応用し、さらにリキッドバイオプシーによる血中 PD-L1 濃度や miRNA 発現の経時的変動解析を組み合わせることで、より包括的な免疫応答の評価を目指す。これらの多次元データを統合的に解析するために、機械学習を含む人工知能 (AI) 技術を導入し、放射線治療による免疫誘導の予測モデルの構築を図る。

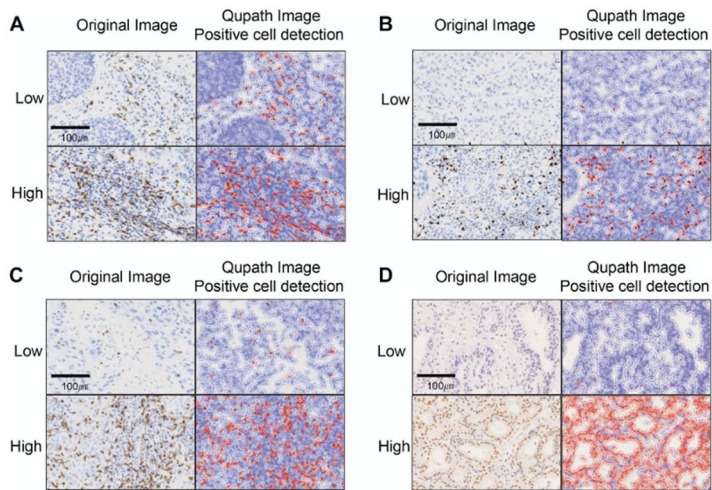
3. 研究の方法

CD8 陽性および FoxP3 陽性細胞の免疫組織染色が完了し、治療成績に関する臨床データが揃っている子宮頸癌の術前照射症例を対象として、免疫細胞の定量的評価法の確立を目的とする。具体的には、専用画像解析ソフトウェア「QuPath」を用いた画像解析による定量評価と、従来の病理医による目視判定との比較を行い、両者の一致度を検証する。さらに、ソフトウェアを用いた解析法が客観性・再現性・作業効率の面で従来法に優れる可能性についても検討を行う。これにより、免疫組織染色における標準化された定量評価手法の確立を目指す。

4. 研究成果

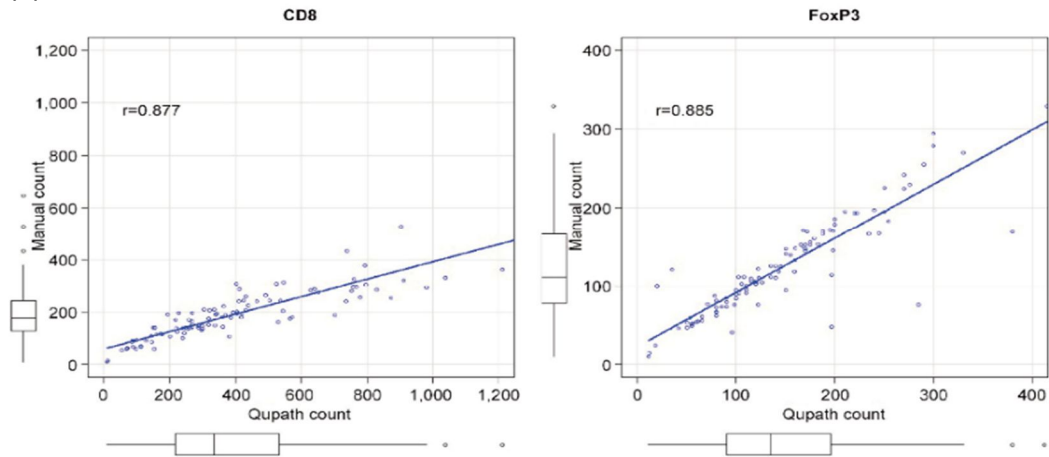
免疫組織染色 (CD8、FoxP3) が完了し、治療成績のデータが揃っている子宮頸癌症例を対象にQuPathを用いた定量評価の妥当性を検討した (図 1A, B)。CD8 陽性細胞の免疫組織染色が完了し、中咽頭癌症例においても同様にQuPathによる解析を実施した (図 1C)。

図 1



その結果、専用ソフトによる定量評価は、従来の病理医による目視判定と比較して有意な差を認めず、評価の一致性が高いことが確認された。両疾患において本解析手法の再現性と汎用性が示唆された。さらに、QuPath を用いることで、短時間かつ客観的な解析が可能であり、作業効率の向上が期待できることも示された。(図 2)

図 2



今後は、QuPath によって得られた免疫細胞の定量データをもとに、免疫スコアを算出し、これらと各症例の予後 (局所制御率、無増悪生存期間、全生存期間など) との相関解析を実施する予定である。これにより、免疫スコアを用いた予後予測モデルの構築および放射線治療効果予測の指標としての有用性を検証することを目指す。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計9件（うち査読付論文 2件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 HASEGAWA TOMOKAZU, SOMEYA MASANORI, TSUCHIYA TAKAAKI, KITAGAWA MIO, FUKUSHIMA YUKI, GOCHO TOSHIO, MAFUNE SHOH, OKUDA RYUU, KAGUCHI JUNO, OHGURO ATSUYA, KAMIYAMA RYO, ASHINA AYATO, TOSHIMA YUKA, HIROHASHI YOSHIHIKO, TORIGOE TOSHIHIKO, SAKATA KOH-ICHI	4. 巻 38
2. 論文標題 Identification and Quantification of Radiotherapy-related Protein Expression in Cancer Tissues Using the Qupath Software and Prediction of Treatment Response	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 In Vivo	6. 最初と最後の頁 1470 ~ 1476
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/invivo.13593	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 KITAGAWA MIO, KAGUCHI JUNO, SOMEYA MASANORI, FUKUSHIMA YUKI, HASEGAWA TOMOKAZU, TSUCHIYA TAKAAKI, GOCHO TOSHIO, MAFUNE SHOH, IKEUCHI YUTARO, OKUDA RYU, OHGURO ATSUYA, KAMIYAMA RYO, ASHINA AYATO, TOSHIMA YUKA, HIROHASHI YOSHIHIKO, TORIGOE TOSHIHIKO, SAKATA KOH-ICHI	4. 巻 4
2. 論文標題 Prediction of Treatment Response Based on Nutritional Status and Tumor Immunity in Oropharyngeal Cancer Patients Treated With Chemoradiotherapy	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Cancer Diagnosis & Prognosis	6. 最初と最後の頁 789 ~ 796
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/cdp.10397	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 小熊 航平、馬込 大貴、染谷 正則、長谷川 智一、坂田 耕一	4. 巻 44
2. 論文標題 RPT誌土井賞受賞論文：反復的再分布された外挿データを用いた予後予測モデリングに基づくバーチャル臨床試験	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 医学物理	6. 最初と最後の頁 52 ~ 52
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.11323/jjmp.44.3_52	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 Someya Masanori, Hasegawa Tomokazu, Nakamura Asako J, Tsuchiya Takaaki, Kitagawa Mio, Gocho Toshio, Mafune Sho, Ikeuchi Yutaro, Tauchi Hiroshi, Sakata Koh-ichi	4. 巻 64
2. 論文標題 Prediction of late adverse events in pelvic cancer patients receiving definitive radiotherapy using radiation-induced gamma-H2AX foci assay	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Radiation Research	6. 最初と最後の頁 948 ~ 953
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jrr/rrad079	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 MAFUNE SHOH, SOMEYA MASANORI, HASEGAWA TOMOKAZU, TSUCHIYA TAKAAKI, KITAGAWA MIO, GOCHO TOSHIO, OKUDA RYU, IWASAKI MASAHIRO, MATSUURA MOTOKI, KUBO TERUFUMI, HIROHASHI YOSHIHIKO, TORIGOE TOSHIHIKO, SAITO TSUYOSHI, SAKATA KOH-ICHI	4. 巻 44
2. 論文標題 Analysis of Treatment Response With Proteins Related to Tumor Immunity in Postoperative Irradiated Cervical Cancer Patients	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Anticancer Research	6. 最初と最後の頁 3077 ~ 3086
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/anticancerres.17121	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 Ikeuchi Yutaro, Someya Masanori, Hasegawa Tomokazu, Saito Masato, Mafune Shoh, Tsuchiya Takaaki, Kitagawa Mio, Gocho Toshio, Dehari Hironari, Ogi Kazuhiro, Sasaki Takanori, Hirohashi Yoshihiko, Torigoe Toshihiko, Hirokawa Naoki, Miyazaki Akihiro, Sakata Koh-ichi	4. 巻 56
2. 論文標題 Immunohistological evaluation of patients treated with intra-arterial chemoradiotherapy and surgery for oral cancer	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Medical Molecular Morphology	6. 最初と最後の頁 288 ~ 296
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00795-023-00367-8	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 Oguma Kohei, Magome Taiki, Someya Masanori, Hasegawa Tomokazu, Sakata Koh-ichi	4. 巻 16
2. 論文標題 Virtual clinical trial based on outcome modeling with iteratively redistributed extrapolation data	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Radiological Physics and Technology	6. 最初と最後の頁 262 ~ 271
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12194-023-00715-4	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 Someya Masanori, Tokita Serina, Kanaseki Takayuki, Kitagawa Mio, Hasegawa Tomokazu, Tsuchiya Takaaki, Fukushima Yuki, Gocho Toshio, Kozuka Yoh, Mafune Shoh, Ikeuchi Yutaro, Takahashi Mamoru, Moniwa Keigo, Matsuo Kazuhiko, Hasegawa Tadashi, Torigoe Toshihiko, Sakata Koh-ichi	4. 巻 113
2. 論文標題 Combined chemoradiotherapy and programmed cell death ligand 1 blockade leads to changes in the circulating T cell receptor repertoire of patients with non small cell lung cancer	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 4394 ~ 4400
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.15566	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 Someya Masanori, Hasegawa Tomokazu, Tsuchiya Takaaki, Kitagawa Mio, Fukushima Yuki, Gocho Toshio, Mafune Shoh, Ikeuchi Yutaro, Kozuka Yoh, Idogawa Masashi, Hirohashi Yoshihiko, Torigoe Toshihiko, Iwasaki Masahiro, Matsuura Motoki, Saito Tsuyoshi, Sakata Koh-ichi	4. 巻 56
2. 論文標題 Predictive value of an exosomal microRNA-based signature for tumor immunity in cervical cancer patients treated with chemoradiotherapy	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Medical Molecular Morphology	6. 最初と最後の頁 38 ~ 45
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00795-022-00338-5	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7件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 戸島有香, 眞船翔, 芦名彩斗, 上山凌央, 新田健一朗, 後町俊夫, 土屋高旭, 長谷川智一, 北川未央, 染谷正則.
2. 発表標題 頭頸部化学放射線療法中のリンパ球数予測.
3. 学会等名 第150回日本医学放射線学会北日本地方会
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 芦名彩斗, 眞船翔, 後町俊夫, 土屋高旭, 長谷川智一, 北川未央, 染谷正則.
2. 発表標題 中・下咽頭癌に対する放射線治療における急性期有害事象の検討.
3. 学会等名 第150回日本医学放射線学会北日本地方会
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 兵頭杏奈, 藤井収, 池内佑太郎, 大内敦, 長谷川智一, 土屋高旭.
2. 発表標題 頸部食道癌に対する放射線治療成績についての検討.
3. 学会等名 日本放射線腫瘍学会第37回学術大会
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 染谷正則, 池内佑太郎, 眞船翔, 長谷川智一, 土屋高旭, 北川未央, 後町俊夫, 坂田耕一
2. 発表標題 動注化学放射線療法と外科手術を行った口腔癌の免疫組織学的評価
3. 学会等名 第21回日本免疫治療学会学術集会
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 染谷 正則、長谷川 智一、北川 未央、土屋 高旭、眞船 翔、後町 俊夫、池内 佑太郎、金関 貴幸、鳥越 俊彦、坂田 耕一
2. 発表標題 化学放射線療法+免疫療法を行ったIII期切除不能非小細胞肺癌における末梢血リンパ細胞のTCRレパトア解析
3. 学会等名 第20回日本免疫治療学会学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 染谷 正則, 長谷川 智一, 北川 未央, 土屋 高旭, 後町 俊夫, 眞船 翔, 金関 貴幸, 蒔田 芹奈, 鳥越 俊彦, 坂田 耕一
2. 発表標題 化学放射線+免疫療法を行った3期NSCLCにおける、末梢血リンパ細胞のTCRレパトア解析
3. 学会等名 第61回日本癌治療学会学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 染谷正則、土屋高旭、福島悠希、長谷川智一、井戸川雅史、松浦基樹、岩崎雅宏、廣橋良彦、鳥越俊彦、齋藤豪、坂田耕一
2. 発表標題 血中エクソソーム由来miRNAを用いた子宮頸癌の治療効果予測
3. 学会等名 第60回日本癌治療学会学術集会
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
---------	---------