

令和 3 年 6 月 2 日現在

機関番号：12601

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2020

課題番号：19K16825

研究課題名(和文) AI画像診断と網羅的遺伝子解析に基づく早期胃癌の深達度診断・リンパ節転移予測の確立

研究課題名(英文) Prediction of invasion depth and lymph node metastasis in early gastric cancer by artificial intelligence and Gene expression profiling

研究代表者

片岡 陽佑 (Kataoka, Yosuke)

東京大学・医学部附属病院・届出研究員

研究者番号：80800896

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：AIによる胃癌深達度診断は、粘膜内癌1207枚、粘膜下層軽度浸潤癌1048枚、粘膜下層深部浸潤癌1260枚、進行癌716枚の内視鏡画像にアノテーションを行い、75%を訓練用、25%を評価用に用いた。AIの正診率は67%、AUC 0.76であった。網羅的遺伝子解析は、粘膜内癌8症例、粘膜下層深部浸潤癌8症例のRNAを抽出しマイクロアレイ解析を行った。両群で変動の大きかった遺伝子Aに着目した。免疫組織学的検証で、遺伝子Aの400倍の視野中の平均陽性細胞数は粘膜内癌で3.8、粘膜下層深部浸潤癌で0.4であった($p < 0.001$)。遺伝子Aを用いた深達度診断のROC曲線でAUCは0.71であった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

早期胃癌の深達度及びリンパ節転移リスクに関する術前診断は内視鏡的粘膜下層剥離術の適応判定および追加外科切除を減らす上で重要である。これまで胃癌深達度診断は、内視鏡医が肉眼所見をもとに主観的評価によって行われてきたが、本研究ではAIおよび網羅的遺伝子発現解析による新たな予測法の可能性を示した。

研究成果の概要(英文)：As for the diagnosis of gastric cancer invasion depth by AI, 1207 endoscopic images of intramucosal cancer, 1048 images of submucosal slight invasive cancer ($<500 \mu\text{m}$), 1260 images of submucosal massive invasive cancer ($>500 \mu\text{m}$), and 716 images of advanced cancer were annotated. 75% of the dataset was used for training and 25% for evaluation. AI showed that the positive detection rate was 67% with the AUC value of 0.76. For the gene expression profiling, RNA from 8 cases of intramucosal cancer and 8 cases of submucosal massive invasive cancer were extracted for microarray analysis. We focused on gene A with large variation among the two groups. Through the immunohistological examination, the mean number of positive cells in a 400-fold field of view for gene A was 3.8 for intramucosal cancer and 0.4 for submucosal massive invasive cancer with a significant difference ($p < 0.001$). The ROC curve for the diagnosis of invasion depth using gene A showed that the AUC value was 0.71.

研究分野：消化器内科

キーワード：早期胃癌 深達度 リンパ節転移リスク AI 網羅的遺伝子解析

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、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

早期胃癌に対する内視鏡的粘膜下層剥離術 (ESD) は、内視鏡的粘膜切除術 (EMR) を改良した先進的技術として開発され、病変を一括で根治的切除することにより、正確な病理評価および良好な長期予後が得られる。ESD の適応についても、適応拡大基準の妥当性が証明され、2cm を越える病変や癒痕病変、未分化癌、PT1b 癌 (SM 500 μ m) も対象となっている。術前の深達度診断は ESD 適応に影響する重要な因子であるが、内視鏡肉眼所見から判定が行われ、主観的評価となることから内視鏡施行医によって診断が異なるという問題があり、解決すべき課題である。

一方で、早期胃癌 ESD 症例の 12 ~ 20% が術後の病理評価で非治癒切除と判定され、こうした症例ではリンパ節転移リスクの観点から、胃癌ガイドラインで追加外科手術が推奨されている。しかし早期胃癌 ESD 非治癒切除症例に対する追加外科手術検体の検討では、リンパ節転移陽性率は約 9% (Hatta W, et al. J Gastroenterol 2017.) と報告されており、必要性の低い追加外科手術が施行されている可能性が指摘されている。実際の胃癌患者の多くは高齢者であり、加齢に加えて重篤な併存疾患を有するハイリスク症例も少なくないため、追加外科手術のリスクは高く、正確な術前診断により追加外科手術を減らすことは、実臨床において極めて重要である。現行の術前の生検病理と内視鏡肉眼所見のみに基いた術前の深達度・リンパ節リスクの予測に限界があることは明らかである。正確な ESD 適応判定を行いさらに追加外科手術を減らすためにも、深達度およびリンパ節転移リスクに関する高精度の術前診断システムの確立が強く望まれている。

2. 研究の目的

本研究の目的は、第一に AI による高精度の胃癌深達度システムを構築すること、第二に網羅的遺伝子発現により粘膜下層浸潤・リンパ節転移リスクを術前に判定する診断基準を樹立することである。

3. 研究の方法

・胃癌深達度に関する AI 解析

粘膜内癌、粘膜下層軽度浸潤および粘膜下層深部浸潤癌、進行癌の内視鏡画像についてアノテーションを行い、AI に深層学習させることで、高精度の AI による術前深達度診断システムの構築を目指し、正診率を評価する。

・早期胃癌に対する網羅的遺伝子解析

ESD 適応症例である粘膜内癌および非治癒切除である粘膜下層深部浸潤癌について、コード遺伝子・非コード遺伝子の網羅的な発現解析を行う。粘膜下層浸潤・リンパ節転移の特異的マーカーを探索する。

4. 研究成果

AI による胃癌深達度診断に関しては、当院での倫理委員会で承認を得て、画像抽出を行い、粘膜内癌 1207 枚、粘膜下層軽度浸潤癌 (<500 μ m) 1048 枚、粘膜下層深部浸潤癌 (500 μ m) 1260 枚、進行癌 716 枚の通常光・インジゴカルミン散布画像・狭帯域光観察画像に対して匿名化後、さらにそれぞれの画像にアノテーションを行い、解析を行った。データセットの 75% を

訓練用・25%を評価用に用いて、通常光においては正診率 67%、AUC 0.76 であった。

網羅的遺伝子発現に関しては術後病理診断により高分化型腺癌優位であったもののうち、粘膜内癌 8 症例、粘膜下層深部浸潤癌 8 症例の RNA を抽出した。これらに対してマイクロアレイ解析を行った。クラスター解析を行ったところ、粘膜内癌と粘膜下層深部浸潤癌は明瞭に分かれることが確認できた。粘膜内癌と粘膜下層深部浸潤癌で変動の大きかったもののうち遺伝子 A に着目した。免疫組織学的検証で、遺伝子 A の 400 倍の視野中の平均陽性細胞数は粘膜内癌で 3.8、粘膜下層深部浸潤癌で 0.4 であり、有意差を認めた ($p < 0.001$)。遺伝子 A を用いて深達度診断の ROC 曲線を描くと、AUC は 0.71 であった。

これまで肉眼所見により内視鏡医が主観的に行っていた胃癌深達度診断に関して、AI および網羅的遺伝子発現解析によって、新たな予測法の可能性を示した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔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 永尾清香
2. 発表標題 術前生検検体を用いた胃癌深達度診断に有用なマーカー遺伝子の検索
3. 学会等名 106回消化器病学会総会
4. 発表年 2020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
---------	---------