

令和 5 年 6 月 22 日現在

機関番号：32666

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2016～2022

課題番号：16K11031

研究課題名（和文）組織中および尿中ビッグデータに基づいたBCG注入後膀胱癌再発予測システムの開発

研究課題名（英文）Development of a Bladder Cancer Recurrence Prediction System after BCG Injection Based on Medical Big Data

研究代表者

木村 剛（KIMURA, GO）

日本医科大学・医学部・教授

研究者番号：20234354

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,600,000円

研究成果の概要（和文）：BCG 膀胱内注入療法は、早期膀胱癌を治療するために最も成功した泌尿器科の免疫療法と考えられており、膀胱癌の筋層非浸潤症例の場合、経尿道的膀胱腫瘍切除術およびBCG 膀胱内注入療法が現在の第一選択となっている。しかしながら膀胱癌再発は約50%と多くその腫瘍免疫メカニズムの詳細も未だ明らかになっていない。本研究では高精度な膀胱癌再発予測システムの開発と腫瘍免疫メカニズム解明の一端を目指した。その結果、臨床ビッグデータのデータベース構築とAttention機構を組み込んだ病理画像機械学習システムの開発、そして予測因子の医学的な検討および医学的探索を通じた特徴量選択と有意な成果を残すことができた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

20世紀初頭には結核患者は癌に罹患しにくいことが知られていた。そして現在、BCG 膀胱内注入療法は早期膀胱癌を治療するために最も成功した泌尿器科の免疫療法と考えられているが、膀胱癌再発は約50%と多く、その腫瘍免疫メカニズムの詳細は未だ明らかになっていなかった。本研究では新たな機械学習システムの構築に成功した。また膀胱癌再発予測システムの特徴量に対する医学的な検討を行うことで、システムの改良およびその医学面での理解の深化につなげることができた。

研究成果の概要（英文）：木村 剛

BCG intravesical instillation therapy is considered the most successful urologic immunotherapy for treating early stage bladder cancer. Transurethral resection of bladder tumor and BCG intravesical instillation therapy are currently the first-line treatment for non-muscle invasive bladder cancer. However, bladder cancer recurrence is frequent (approximately 50%), and the details of the tumor immune mechanism have not yet been clarified. In this study, we aimed to develop a highly accurate predictive system for bladder cancer recurrence and to elucidate the tumor immune mechanism. As a result, we were able to construct a database of clinical big data, develop a pathological image machine learning system with an attention mechanism, and select features through medical exploration of predictive factors.

研究分野：泌尿器科

キーワード：表在性膀胱癌 BCG 機械学習 予後因子 再発

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

20世紀初頭には結核患者は癌に罹患しにくいことがすでに知られていた。1929年のジョーンズ・ホプキンス大学のレイモンド・パールによる死体解剖報告書には、結核患者では膀胱癌の頻度が低いことが記載されている。そして現在、弱毒化した結核菌を用いたBCG膀胱内注入療法は、早期膀胱癌を治療するために最も成功した泌尿器科の免疫療法と考えられており、膀胱癌の筋層非浸潤症例の場合、経尿道的膀胱腫瘍切除術(TURBT)およびBCG膀胱内注入療法が現在の第一選択となっている。しかしながら膀胱癌再発は約50%と多く、BCG抵抗症例も少なくない。そして、その腫瘍免疫メカニズムの詳細は未だ明らかになっていない。

2. 研究の目的

本研究では、病理組織標本内の腫瘍内浸潤リンパ球の定量化された情報を含むビッグデータを、最新の機械学習技術を用いて解析することにより、高精度な再発予測システムの開発と腫瘍免疫メカニズム解明の一端を目指す。特に予測システムは膀胱癌に限定されず、将来的に幅広い臓器に応用可能な汎用性が高いシステムの構築を行う。

3. 研究の方法

対象：

日本医科大学附属病院において、経尿道的膀胱腫瘍切除術を行い組織診が行われた症例で、かつ、BCGの膀胱内注入療法が施行された各症例を対象とした。

方法：

・データベース化と各種データの構築：各因子として、年齢、全身状態、症候や再発の有無などの臨床情報、画像(骨盤部MRI、全身CT、骨シンチなど)による臨床的病期診断、病理学的因子として、腫瘍肉眼像や組織像そして各種血中および尿中検査データを含む、ビッグデータのデータベース化を行った。特に、BCG膀胱内注入後膀胱癌再発に関連すると考えられる免疫組織化学的解析(CD8、CD4、PD-L1、CD20、Ki67、p53など)を行うことで、本研究で構築する機械学習による解析精度を向上させた。

・機械学習技術の構築と解析：最新の機械学習技術を取り入れた病理画像解析技術の構築および腫瘍内リンパ球の解析を行った。特に機械学習技術の進歩は非常に速いため、研究提案時にはまだ有用性が確立されていない機械学習技術についても、研究課題施行中に有用性が明確になったものがあれば、積極的に本研究の解析手法に取り込むようにした。また、医学的因子の探索および疾患に対する医学的な検討を進めることで、機械学習アルゴリズムの医学面における改良と、予測精度向上を行った。さらに統合手法の汎用性を確認するために、膀胱癌以外の臓器の癌(前立腺癌など)においてもその効果を検討した。

4. 研究成果

経尿道的膀胱腫瘍切除術を行い組織診が行われた症例で、かつ、BCGの膀胱内注入療法が施行された各症例において詳細な調査・データ取得を行い、膀胱癌症例のデータベースを構築した。このデータ検討において、脂肪細胞亜型を含む尿路腫瘍で希な組織亜型が極めて予後が悪いことが判明したため、本機械学習解析において組織分類を事前処理として加えることにより、より再現性の高い解析を行うことにした。さらに、機械学習結果と比較するための腫瘍マーカーの検討を行った。その結果、血清CYFRAが治療効果(抗癌剤、免疫チェックポイント阻害薬)予後と関連することを明らかにした。また腫瘍免疫メカニズムの検討については、腎癌や前立腺癌などの腫瘍を合わせて検討した。一方で、平行して本研究独自の機械学習システムの構築を進めた。

まず、染色条件を調整した CD8 による免疫組織化学の標本をスライドスキャナー (Nanozoomer) にて病理標本のデジタル化を行い網羅的定量的な形態情報解析を行った。特に腫瘍内浸潤リンパ球の細胞核に対し Area、Perimeter、Compactness、Eccentricity、FormFactor 等の数学的に定義された核形態特徴量と、Gray-Level Co-Occurrence Matrix 等の核内テクスチャーを含む約 30 項目の解析などを行った。一方で予測精度向上を目的として、BCG 膀胱内注入後膀胱癌再発に関連すると考えられる腫瘍、腫瘍周囲組織、間質因子に分けて免疫染色を行った。Tumor infiltrating lymphocyte に対し、CD8、CD4、CD20、PD-L1 などを、腫瘍および周囲組織に対し、Ki67、p16、p53、cytokeratin 20、PD-L1 などを染色し解析を行った。

一方で、同時期に機械学習の画像解析分野において大きな技術進歩が生じた。今までの画像解析では畳み込みニューラルネットワークが主流であったが、Attention 機構を用いた「Transformer」の画像への有効性が明らかとなったため、本研究では新たに Vision Transformer をベースとした画像解析システムを構築した。これらを病理画像に適用し比較したところ、Vision Transformer ではデータ量が十分に確保できる場合は、畳み込みニューラルネットワークをしばしば上回る予測精度を示すことがわかった。一方で、データ量の確保が不十分な場合は必ずしも Vision Transformer だけに偏らず、適切な機械学習モデルを使いこなすことが重要だと考えられた。またデータの統合手法は膀胱癌だけに限らない汎用的な手法である。そこで、その汎用性を確認するため、前立腺癌等に應用することでその汎用性を確認した。今後さらに、Vision Transformer ベースおよび畳み込みニューラルネットワークベースの病理機械学習技術の比較検討を進めていく予定である。また機械学習精度向上のための医学的因子の探索を目的として、疾患に対する医学的な検討を進めた。2ndTURBT に加えてメンテナンス BCG 療法まで施行できた筋層非浸潤性膀胱がん症例について、BCG 投与時間の長短は再発リスクにならず、腫瘍径 3cm 以上が再発リスクとなることがわかった。即ち、BCG 注入療法の再発予防効果に疑う余地はないが、今回の報告は BCG 注入療法の有無に言及するのではなく、患者毎に確実な TURBT と最大限の BCG 膀胱内注入を行うことができれば注入時間の長短は再発へ影響しないことがわかった。この結果から機械学習モデルにおいて BCG 投与時間を削減することを行った。また、筋層非浸潤性膀胱がんの再発リスクが、腫瘍の完全切除を目指した腫瘍周囲切除や 2ndTURBT などの術式とも関連することがわかり、さらに、筋層浸潤性非転移性膀胱がんにおいては、膀胱全摘除術が標準的治療であるが、complete TURBT+拡大リンパ節郭清+全身化学療法による膀胱温存療法が有望であることがわかった。そこで今回の機械学習モデルに、術式の違いを特徴量として取り入れるように改良した。また、極めて予後不良な尿路腫瘍の一連の組織亜型について、尿細胞診や尿中マーカーによる診断能の検討を行った。尿中マーカーを病理組織学的な予測因子と統合的に解析することで、今後さらに機械学習モデルの改良を行う予定である。さらに医療画像面として、筋層浸潤がんか否か MRI で判定する方法として広く用いられている VI-RADS での偽陽性や偽陰性がどのような腫瘍で生じやすいか明らかにし、機械学習モデルとの比較を行った。

これらの他、一般や専門家へのアウトリーチとして、腫瘍免疫に関連した総説を執筆等も行った。本研究は、医療における機械学習技術の発展と、腫瘍免疫メカニズム解明への一端を目指したものであり、非常に有意義な結果を残すことができた。今後引き続き研究を推進していくことで、医療のさらなる発展に貢献したい。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 2件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Akatsuka Jun, Numata Yasushi, Morikawa Hiromu, Sekine Tetsuro, Kayama Shigenori, Mikami Hikaru, Yanagi Masato, Endo Yuki, Takeda Hayato, Toyama Yuka, Yamaguchi Ruri, Kimura Go, Kondo Yukihiko, Yamamoto Yoichiro	4. 巻 12
2. 論文標題 A data-driven ultrasound approach discriminates pathological high grade prostate cancer	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 860
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-022-04951-3	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 木村 剛	4. 巻 45
2. 論文標題 話題の抗PD-1抗体薬の膀胱癌治療における役割とは？	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 癌と化学療法	6. 最初と最後の頁 38-43
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 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 Yamamoto Y, Offord C, Kimura G, Kuribayashi S, Takeda H, Tsuchiya S, Shimojo H, Kanno H, Bozic I, Nowak M, Bajzer Z, Dingli D.	4. 巻 115
2. 論文標題 Tumor and immune cell dynamics explain the PSA bounce after prostate cancer brachytherapy.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Br J Cancer	6. 最初と最後の頁 195-202
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/bjc.2016.171.	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 該当する

1. 著者名 遠藤勇気, 木村 剛, 近藤幸尋.	4. 巻 18
2. 論文標題 膀胱癌に対する分子標的薬. 特集「婦人科がん・泌尿器癌に対する新治療」.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 腫瘍内科	6. 最初と最後の頁 145-153
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 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 木村 剛.	4. 巻 257
2. 論文標題 進行性腎がんに対する免疫チェックポイント阻害薬. 特集 ここまで進歩した腎がん診療.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 医学のあゆみ	6. 最初と最後の頁 931-937
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 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 木村 剛.	4. 巻 29
2. 論文標題 ハイリスク腎癌に対する術後アジュバント治療. 特集 進行性腎細胞癌に対する治療の最前線.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 泌尿器外科	6. 最初と最後の頁 959-967
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 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 木村 剛.	4. 巻 30
2. 論文標題 進行性腎細胞癌に対するニボルマブ -ASCO 2016のデータを踏まえて. - 泌尿器癌における免疫治療の新展開-免疫チェックポイント阻害薬による治療	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 泌尿器外科	6. 最初と最後の頁 9-16
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 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16件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 7件)

1. 発表者名 Endo Y, Kimura G, Akatsuka J, Takeda H, Yanagi M, Mikami H, Hasegawa H, Taniuchi M, Katsu A, Funato R, Toyama Y, Kondo Y
2. 発表標題 Early switching to pembrolizumab (Pe) during 1st -line platinum-based chemotherapy (PCT) in patients (pts) with metastatic urothelial carcinoma (mUC)
3. 学会等名 ASCO Genitourinary Cancers Symposium (国際学会)
4. 発表年 2023年

1 . 発表者名 Endo Y, Kimura G, Akatsuka J, Takeda H, Yanagi M, Mikami H, Ikuma S, Toyama Y, Kondo Y
2 . 発表標題 Prognostic impact of serum cytokeratin 19 fragments in patient with metastatic urothelial cancer treated with immune checkpoint inhibitors.
3 . 学会等名 ASCO Genitourinary Cancers Symposium (国際学会)
4 . 発表年 2022年

1 . 発表者名 Ikuma S, Kimura G, Mikami H, Yanagi M, Endo Y, Takeda H, Akatsuka J, Toyama Y, Kondo Y.
2 . 発表標題 Diagnostic performance and identification of factors for misdiagnosis in Vesical Imaging-Reporting and Data System (VI-RADS).
3 . 学会等名 ASCO Genitourinary Cancers Symposium (国際学会)
4 . 発表年 2022年

1 . 発表者名 Yanagi M, Kimura G, Honda Y, Katsu A, Funato R, Nishikawa Y, Ikuma S, Mikami H, Endo Y, Akatsuka J, Takeda H, Toyama Y, Kondo Y
2 . 発表標題 How can we reduce the rate of incomplete resection in patients with non-muscle-invasive bladder cancer (NMIBC) undergoing first transurethral resection of bladder tumor (TURBT)? -Impact of two-loop wide resection of surrounding tumor tissue-.
3 . 学会等名 European Multidisciplinary Congress on Urological Cancers (国際学会)
4 . 発表年 2021年

1 . 発表者名 Hayashi T, Kimura G, Shibasaki M, Hasegawa H, Hodotsuka N, Amakawa R, Endo Y, Akatsuka J, Takeda H, Kondo Y.
2 . 発表標題 Lipid cell variant of urothelial carcinoma - Evaluation of tumor aggressiveness and demonstration of lipid component.
3 . 学会等名 Amriacan Urological association, Annual Meeting (国際学会)
4 . 発表年 2020年 ~ 2021年

1. 発表者名 林 達郎, 木村 剛, 高崎 水仙, 西川 佳宏, 井熊 俊介, 長谷川 裕, 香山 重軌, 三神 晃, 柳 雅人, 赤塚 純, 武田 隼人, 遠藤 勇気, 近藤 幸尋.
2. 発表標題 BCG膀胱内注入療法で投与時間の長短は膀胱内再発と関係するか
3. 学会等名 第58回日本癌治療学会学術集会
4. 発表年 2020年～2021年

1. 発表者名 三神 晃, 木村 剛, 渡會 泰彦, 林 達郎, 井熊 俊介, 長谷川 裕, 香山 重軌, 柳 雅人, 赤塚 純, 遠藤 勇気, 武田 隼人, 石井 英昭, 近藤 幸尋.
2. 発表標題 尿細胞診による術前膀胱癌亜型予測に関する検討
3. 学会等名 第58回日本癌治療学会学術集会
4. 発表年 2020年～2021年

1. 発表者名 遠藤 勇気, 木村 剛, 赤塚 純, 井熊 俊介, 西川 佳宏, 高崎 水仙, 長谷川 裕, 香山 重軌, 三神 晃, 柳 雅人, 林 達郎, 武田 隼人, 近藤 幸尋
2. 発表標題 治療前の血清cytokeratin 19 fragment levelは転移性尿路上皮癌の予後を規定する
3. 学会等名 第58回日本癌治療学会学術集会
4. 発表年 2020年～2021年

1. 発表者名 Endo Y, Kimura G, Akatsuka J, Yanagi M, Mikami H, Takeda H, Hasegawa H, Toyama Y, Ikuma S, Nishikawa Y, Takasaki S, Hayashi T, Kondo Y.
2. 発表標題 Prognostic impact of serum cytokeratin 19 fragments in patient with metastatic urothelial cancer (mUC) treated with first-line chemotherapy.
3. 学会等名 ASCO Genitourinary Cancers Symposium (国際学会)
4. 発表年 2020年～2021年

1. 発表者名 天河 亮, 林 達郎, 遠藤 勇気, 赤塚 純, 濱崎 務, 木村 剛, 近藤 幸尋
2. 発表標題 筋層非浸潤性膀胱癌Ta腫瘍に対する2nd TURBTの必要性の検討
3. 学会等名 日本泌尿器科学会総会 2019年4月
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 三神 晃, 木村 剛, 林 達郎, 上田 貴之, 柴崎 幹生, 長谷川 裕也, 天河 亮, 大林 康太郎, 佐野 雅之, 赤塚 純, 遠藤 勇気, 武田 隼人, 近藤 幸尋
2. 発表標題 当科におけるTURBT+拡大リンパ節郭清+全身化学療法による膀胱温存療法の治療成績
3. 学会等名 日本泌尿器科学会総会 2019年4月
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hayashi T, Kimura G, Nozaki S, Shibasaki M, Hasegawa H, Hodotsuka N, Amakawa R, Minaguchi S, Mikami H, Yanagi M, Akatsuka J, Takeda H, Endo Y, Ishi H, Kondo Y
2. 発表標題 Lipid cell change of urothelial carcinoma is a sign of tumor aggressiveness and worst prognosis.
3. 学会等名 European Multidisciplinary Congress on Urological Cancers 2019年11月 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yuki Endo, Go Kimura, Hiroya Hasegawa, Mikio Shibasaki, Ryo Amakawa, Naoto Hodotsuka, Jun Akatsuka, Hayato Takeda, Tatsuro Hayashi, Hikaru Mikami, Masato Yanagi, Yukihiro Kondo
2. 発表標題 Evaluation of perioperative serum cytokeratine 19 fragment levels to predict prognosis in patients with upper tract urothelial carcinoma (UTUC) who received nephroureterectomy (NU)
3. 学会等名 日本癌治療学会 2019年10月
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Mikami H, Kimura G, Watarai Y, Hayashi T, Yanagi M, Akatsuka J, Endo Y, Takeda H, Kondo Y
2. 発表標題 Can urine cytology predict bladder cancer subtypes?
3. 学会等名 日本癌治療学会 2019年10月
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 遠藤 勇気, 木村 剛, 上田 貴之, 柴崎 幹雄, 長谷川 裕也, 三神 晃, 天河 亮, 佐野 雅之, 武田 隼人, 林 達郎, 赤塚 純, 濱崎 務, 近藤 幸尋
2. 発表標題 進行性尿路上皮癌に対するペンプロリズマブの初期治療成績
3. 学会等名 日本泌尿器科学会総会 2019年4月
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 木村 剛.
2. 発表標題 高齢者腎癌の薬物療法. 「高齢者泌尿器がんの薬物療法と看護ケア」.
3. 学会等名 第29回日本老年泌尿器科学会
4. 発表年 2016年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 木村 剛	4. 発行年 2016年
2. 出版社 南江堂	5. 総ページ数 7
3. 書名 2章 11. 腎がん, がん薬物療法の現場のルール, 一般臨床で役立つ薬物療法マニュアル	

〔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	山本 陽一郎 (Yamamoto Yoichiro) (00573247)	信州大学・医学部・特任准教授 (13601)	
研究分担者	齋藤 彰 (Saito Akira) (10504615)	東京医科大学・医学部・教授 (32645)	

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