

令和 3 年 5 月 14 日現在

機関番号：32644

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K09300

研究課題名(和文) 網羅的血清糖ペプチドピークと人工知能を用いた卵巣癌早期診断法の開発

研究課題名(英文) Development of hemodiagnosis for early detection of ovarian cancer with AI using glycopeptide peaks obtained from CSGSA (Comprehensive Serum Glycopeptide Spectra Analysis)

研究代表者

池田 仁恵 (IKEDA, Masae)

東海大学・医学部・講師

研究者番号：20365993

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：網羅的血清糖ペプチドスペクトラ解析(CSGSA)により得たピーク値(一人当たり2000ピーク)とAIを用いて初期卵巣癌の診断法の開発を試みた。EOC患者・非癌患者の血清を用いてCSGSAを施行、得られたCSGSAピーク値をすべて用いてPCA分析をもとに配置し2Dバーコードを作成し、さらにCA125とHE4の値で色付けした。この色付き2DバーコードをAIに深層学習させ、初期卵巣癌の鑑別を試みた。Training Setにて作成したアルゴリズムにTest Setを投入すると、AUCは95%であった。本診断方法はCA125、HE4単独よりも初期卵巣癌をより正確に診断可能であった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

卵巣癌は早期発見が難しくかつ予後も極めて悪い癌であり、新たな発想の新規診断技術導入が重要である。腫瘍マーカーは単一分子と認識され研究されてきたが、現状では卵巣癌早期診断は不可能であろう。そこで古い概念を打ち破り、究極のCombination Assayと考えられる網羅的血清糖ペプチドピークと人工知能を用いた卵巣癌早期診断の開発し、現在汎用されている卵巣癌マーカーであるCA125とHE4よりも有意に初期卵巣癌を判別できる診断法を開発した。

研究成果の概要(英文)：Ovarian cancer is a leading cause of deaths among gynecological cancers, and a method to detect early-stage epithelial ovarian cancer (EOC) is urgently needed. We aimed to develop an artificial intelligence (AI)-based CSGSA method (CSGSA-AI) in combination with convolutional neural network (CNN) to detect aberrant glycans in serum samples of patients with EOC. We converted serum glycopeptide expression patterns into two-dimensional (2D) barcodes to let CNN learn and distinguish between EOC and non-EOC. CNN was trained using 60% samples and validated using 40% samples. We observed that principal component analysis-based alignment of glycopeptides to generate 2D barcodes significantly increased the diagnostic accuracy (88%) of the method. When CNN was trained with 2D barcodes colored on the basis of serum levels of CA125 and HE4, a diagnostic accuracy of 95% was achieved. We believe that this simple and low-cost method will increase the detection of EOC.

研究分野：婦人科腫瘍

キーワード：卵巣癌 血清バイオマーカー 糖ペプチド 質量分析 人工知能 深層学習

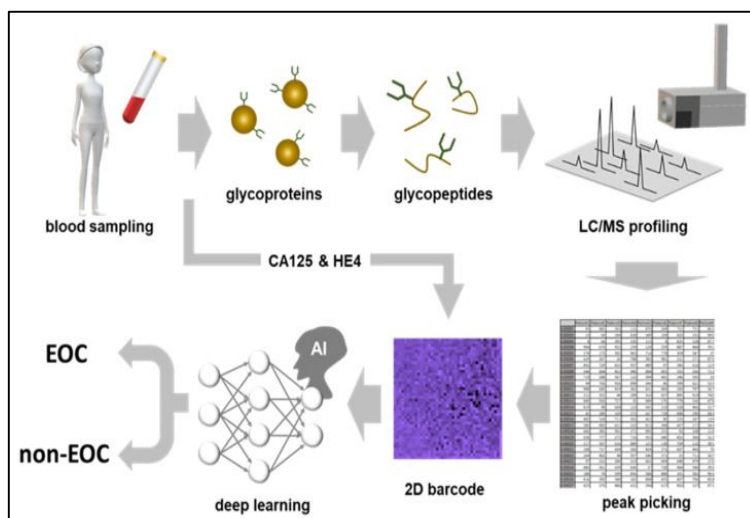
### 1. 研究開始当初の背景

申請者らは婦人科腫瘍医としての臨床で卵巣癌は進行癌が多く治療も難しいことを直に経験しており、従来の単一腫瘍マーカーではその感度特異度 100%で癌と正常を区別することはこれまでの研究からも不可能であることから、その早期発見について常にいい方法がないか議論を重ねてきた。研究室長と研究協力者は糖鎖生物学の専門家でもあり、その仕事経験から血清糖蛋白腫瘍マーカーについての造詣も深い。その環境の中で研究分担者の統計家としての力を借りて、内膜症性嚢胞と卵巣明細胞癌を既存マーカーよりも有意に鑑別しうる血清マーカーFS-C4BPを、従来とは全く異なった方法で同定した。つまり臨床医、機器分析専門家、統計専門家がそろった背景の中で網羅的血清糖ペプチドスペクトラ解析(Comprehensive Serum Glycopeptide Spectra Analysis (CSGSA))を開発した。そこでその CSGSA で得た糖ペプチドピークデータと人工知能を用いた卵巣癌検診の研究計画を着想するに至った。CSGSA とは、血液より糖蛋白を抽出、糖ペプチドとして液体クロマトグラフィー質量分析(LC/MS)に投入し、そこより得た2次元データから再現性のある約2000ピークを抽出し、そのすべてのピークデータを患者間で比較して単一腫瘍マーカーの同定、あるいはすべてのピークデータを用いて病態の判別を行う診断システムの構築を目指すものである。

### 2. 研究の目的

本研究の目的は、CSGSA、人工知能(深層学習)を用いて今までの血清マーカー検索・診断方法を根底から覆し、新たな卵巣癌早期診断を可能とするバイオマーカーシステムを開発することである。従来、腫瘍マーカーは単一分子と認識され研究されてきたが、複数分子が機能的に融合していることは生命現象では当然であり、複数の糖ペプチドを一度の質量分析で同時に解析できることは本計画の最大の利点・独創点である。現在人工知能に遺伝子情報を投入し癌の診断治療法の選択を行う試みは多く行われているが、CSGSAによる網羅的糖ペプチドピークを投入する本研究は全くの斬新なものである。

### 3. 研究の方法

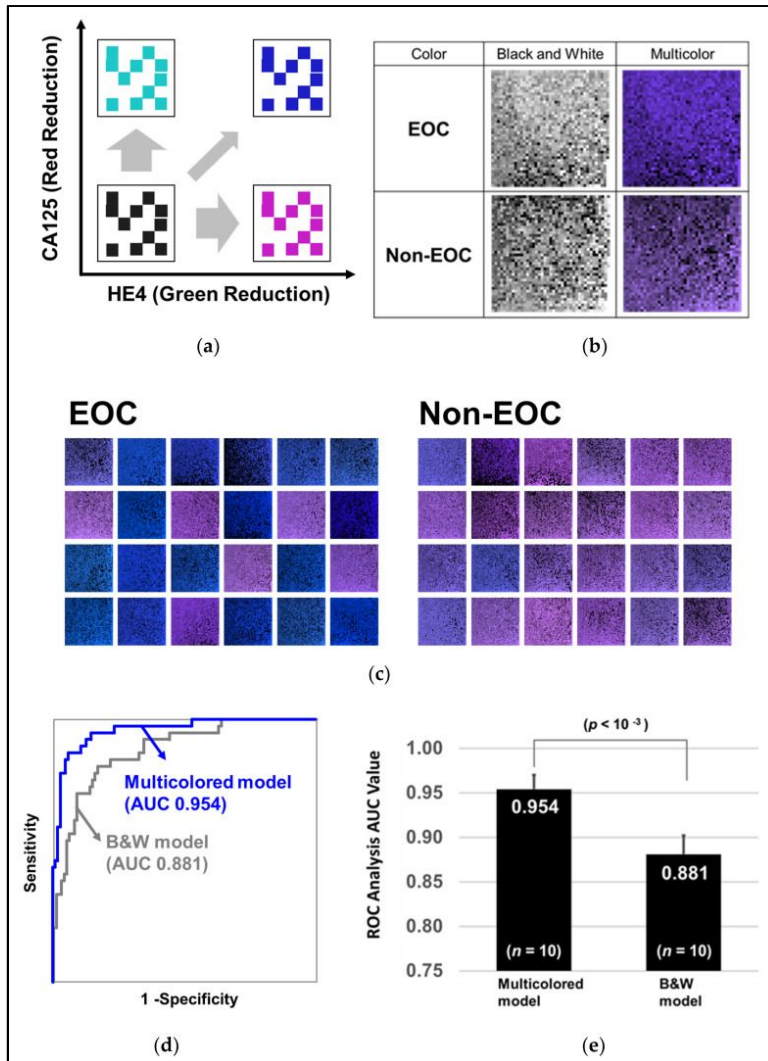


卵巣癌患者、婦人科良性腫瘍患者および健常女性より採取した血清を用いて CSGSA を行い糖ペプチドのピークデータを得る(患者一人について2000ピークデータ)。そのピーク値をすべて用いて、PCA 分析をもとにそのピークを配置して2Dバーコードを作成し、さらに CA125 と HE4 の値で色付けした。この色付き2Dバーコードを AI に読ませ深層学習させ、初期 EOC の鑑別を試みた。AI に関しては、すでにそのプログラムが完成している

Mathworks 社の MATLAB とオープンソース・フリーソフトウェア R を使用し、患者の色付き2Dバ

ーコードを入力データとし、卵巣癌の有無を出力データとした。ニューラルネットの階層を検体数に合わせて設定し、重みづけパラメータの最適化を各プログラムのアルゴリズムに従い、実行した。測定したデータは2セット(Training setとTest set)に分け、Training setを使って深層学習を実施(重みづけパラメータの最適化)した後、Test setを使い、その正答率を評価した。

#### 4. 研究成果



左図に示すように、CA125 と HE4 値による色付き2Dバーコードを用いることで、卵巣癌患者と非卵巣癌患者の鑑別は AUC88%から 95%まで上昇した。

今後、症例数を増やして前向き試験の検討を行っていく予定である。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計12件（うち査読付論文 12件／うち国際共著 3件／うちオープンアクセス 8件）

1. 著者名 Yamamoto R, Sekiyama K, Higuchi T, Ikeda M, Mikami M, Kobayashi Y, Nagase S, Yokoyama M, Enomoto T, Katabuchi H.	4. 巻 45 (12)
2. 論文標題 Value and limitation of conization as a diagnostic procedure for cervical neoplasm.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Obstet Gynaecol Res	6. 最初と最後の頁 2419-2424
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jog.14118.	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 Hayashi M, Matsuo K, Tanabe K, Ikeda M, Miyazawa M, Yasaka M, Machida H, Shida M, Imanishi T, Grubbs BH, Hirasawa T, Mikami M	4. 巻 11(5)
2. 論文標題 Comprehensive Serum Glycopeptide Spectra Analysis (CSGSA): A Potential New Tool for Early Detection of Ovarian Cancer	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cancers (Basel)	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cancers11050591	査読の有無 有
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 該当する
1. 著者名 Tsuda B, Kajiwar H, Sakota N, Amatsu S, Tanaka A, Ikeda M.	4. 巻 44(3)
2. 論文標題 Difficult Diagnosis of Peritoneal Serous Papillary Carcinoma in a 63-year-old Woman: A Case Report.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Tokai J Exp Clin Med	6. 最初と最後の頁 49-53
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 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 Iwase Haruko, Furukawa Seigi, Hirasawa Takeshi, Asai Satoshi, Ohara Tatsuru, Hosonuma Shinji, Endo Shinichi, Tazo Yuki, Sato Hidetaka, Takada Toshio, Arai Masahide, Ikeda Masae, Shida Masako, Yoshioka Norihito, Tozawa-Ono Akiko, Suzuki Nao, Mikami Mikio, Onda Takashi	4. 巻 28
2. 論文標題 The Clinical Features of Recurrent Endometrial Cancer in Japan: Chemotherapy Instead of Radiotherapy as Postoperative Adjuvant Treatment	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 International Journal of Gynecologic Cancer	6. 最初と最後の頁 1616 ~ 1623
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/IGC.0000000000001346	査読の有無 有
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 Mikami Mikio, Ikeda Masae, Sato Hidetaka, Iwase Haruko, Enomoto Takayuki, Kobayashi Yoichi, Katabuchi Hidetaka	4. 巻 29
2. 論文標題 The use of conization to identify and treat severe lesions among prediagnosed CIN1 and 2 patients in Japan	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Gynecologic Oncology	6. 最初と最後の頁 e46
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3802/jgo.2018.29.e46	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 Matsuo Koji, Tanabe Kazuhiro, Ikeda Masae, Shibata Takeo, Kajiwara Hiroshi, Miyazawa Masaki, Miyazawa Mariko, Hayashi Masaru, Shida Masako, Hirasawa Takeshi, Roman Lynda D., Mikami Mikio	4. 巻 297
2. 論文標題 Fully sialylated alpha-chain of complement 4-binding protein (A2160): a novel prognostic marker for epithelial ovarian carcinoma	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Archives of Gynecology and Obstetrics	6. 最初と最後の頁 749 ~ 756
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00404-018-4658-z	査読の有無 有
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 Tanabe Kazuhiro, Matsuo Koji, Miyazawa Masaki, Hayashi Masaru, Ikeda Masae, Shida Masako, Hirasawa Takeshi, Sho Ryuichiro, Mikami Mikio	4. 巻 32
2. 論文標題 UPLC-MS/MS based diagnostics for epithelial ovarian cancer using fully sialylated C4-binding protein	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Biomedical Chromatography	6. 最初と最後の頁 e4180
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/bmc.4180	査読の有無 有
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 Tanabe K, Ikeda M, Hayashi M, Matsuo K, Yasaka M, Machida H, Shida M, Katahira T, Imanishi T, Hirasawa T, Sato K, Yoshida H, Mikami M.	4. 巻 12(9)
2. 論文標題 Comprehensive Serum Glycopeptide Spectra Analysis Combined with Artificial Intelligence (CSGSA-AI) to Diagnose Early-Stage Ovarian Cancer.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancers (Basel)	6. 最初と最後の頁 E2373
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cancers12092373.	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 Shigeta S, Shida M, Nagase S, Ikeda M, Takahashi F, Shibata T, Yamagami W, Katabuchi H, Yaegashi N, Aoki D, Mikami M.	4. 巻 159
2. 論文標題 Epidemiological guideline influence on the therapeutic trend and patient outcome of uterine cervical cancer in Japan: Japan society of gynecologic oncology guideline evaluation committee project.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Gynecol Oncol	6. 最初と最後の頁 248-255
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ygyno.2020.07.023.	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 Matsuo K, Tanabe K, Hayashi M, Ikeda M, Yasaka M, Machida H, Shida M, Sato K, Yoshida H, Hirasawa T, Imanishi T, Mikami M.	4. 巻 12(9)
2. 論文標題 Utility of Comprehensive Serum Glycopeptide Spectra Analysis (CSGSA) for the Detection of Early Stage Epithelial Ovarian Cancer.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancers (Basel)	6. 最初と最後の頁 E2374
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cancers12092374.	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 Murakami I, Ohno A, Ikeda M, Yamashita H, Mikami M, Kobayashi Y, Nagase S, Yokoyama M, Enomoto T, Katabuchi H.	4. 巻 6(10)
2. 論文標題 Analysis of pathological and clinical characteristics of cervical conization according to age group in Japan.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Heliyon	6. 最初と最後の頁 e05193
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.heliyon.2020.e05193.	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 Yoshida H, Yamamoto M, Shigeta H, Yasaka M, Machida H, Ikeda M, Shida M, Hirasawa T, Mikami M.	4. 巻 41(6)
2. 論文標題 Usefulness of laparoscopic restaging surgery for patients diagnosed with apparent early ovarian/fallopian tubal cancer by a prior surgery, a case control observational study in a single institute in Japan.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Eur J Gynaecol Oncol	6. 最初と最後の頁 960-968
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.31083/j.ejgo.2020.06.2224	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6件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 6件）

1. 発表者名 M Mikami, K Tanabe, K Matsuo, M Ikeda, M Hayashi, M Yasaka, H Machida, M SHida, T Hirasawa, T Imanishi
2. 発表標題 Early ovarian cancer detection by deep learning: Two-dimensional comprehensive serum glycopeptide spectra analysis.
3. 学会等名 SGO 2020 Annual Meeting on Women's Cancer (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 M Ikeda, M Mikami, K Tanabe, K Matsuo, M Miyazawa, M Hayashi, H Machida,
2. 発表標題 Comprehensive Serum Glycopeptide Spectra Analysis (CSGSA) might be a new
3. 学会等名 ASGO 5th International Workshop on Gynecologic Oncology (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 M Hayashi, M Miyazawa, M Miyazawa, H Machida, M Ikeda, M Shida, THirasawa,
2. 発表標題 Diagnosis of early stage ovarian clear cell carcinoma (CCC) and endometrioid carcinoma (EMC) - the combination assay of A2160 ( Alpha-chain of Complement 4-Binding Protein with Fully-Sialylated Glycans)
3. 学会等名 ASGO 5th International Workshop on Gynecologic Oncology (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 M Yasaka, M Ikeda, M Shida, T Hirasawa, M Mikami, Y Kobayashi, S Nagase, M Yokoyama, T Enomoto, H Katabuchi
2. 発表標題 Predictors for Positive Surgical Margin of Cervical Intraepithelial Neoplasia Grade 3 After Therapeutic Cervical Conization: A Retrospective Multicenter Study
3. 学会等名 17th Biennial Meeting of the International Gynecologic Cancer Society ( IGCS2018 ) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 T Narayama, M Ikeda, M Shida, T Hirasawa, M Mikami, Y Kobayashi, S Nagase, M Yokoyama, T Enomoto, H Katabuchi
2. 発表標題 Prevention of Preterm Delivery After Cervical Conization for Cervical
3. 学会等名 17th Biennial Meeting of the International Gynecologic Cancer Society ( IGCS2018 ) ( 国際学会 )
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Fujiwara H, Oda K, Takahashi N, Sakata J, Taneichi A, Ikeda M, Tanikawa M, Kusakabe M, Mitsuhashi A, Kobayashi Y, Yamashita H, Suzuki N, Akiyama A, Tokunaga H, Tanaka N, Mikami M
2. 発表標題 NGS-based molecular profiling ( a multi-center collaborative, observation study in Japan) highlights pathogenic variants of DNA-repair genes in advanced or recurrent endometrial cancer.
3. 学会等名 ASCO 2020 The American Society of Clinical Oncology ( 国際学会 )
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
研究分担者	信田 政子  (Shida Masako)  (10338717)	東海大学・医学部・講師   (32644)	
研究分担者	三上 幹男  (Mikami Mikio)  (30190606)	東海大学・医学部・教授   (32644)	
研究分担者	柴田 健雄  (Shibata Takeo)  (30366033)	東海大学・健康学部・講師   (32644)	



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	平澤 猛  (Hirasawa Takeshi)  (70307289)	東海大学・医学部・准教授     (32644)	

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