

令和 4 年 5 月 25 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K09172

研究課題名(和文)術後化学療法を支援する人工知能システムの開発

研究課題名(英文)Development of artificial intelligence system to support postoperative chemotherapy

研究代表者

佐藤 太郎 (SATO, Taroh)

大阪大学・医学系研究科・寄附講座教授

研究者番号：40368303

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)：約200種のがん細胞のDNA, RNAシーケンスデータおよび各々の細胞の265種の抗がん剤への感受性データから人工知能(AI)を用いて深層学習を行いDNA, RNAシーケンスデータから最適な抗がん剤の組み合わせを導き出す治療支援システムの構築を目指し研究を行った。ゲノム情報によるビックデータの機械学習の特徴表現の抽出と、その結果に基づく難治性消化器がんに対する薬物療法や免疫チェックポイント阻害剤の最適化に向けた、情報基盤を構築することができた。この知見は、薬物療法に加えて放射線療法や手術の最適化に応用することが可能であり、AIホスピタルを含めた実臨床への社会実装に貢献することができた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究ではDNA, RNAシーケンスデータから最適な抗がん剤の組み合わせを導き出す治療支援システムの構築を目指す。本研究は生命科学医療分野における超スマート社会の実現に寄与する。抗がん剤感受性データおよびがんの二次元化シーケンスデータを用いて個々の患者でそれぞれ最適な抗がん剤の組み合わせを提示し、それに基づいて医師が治療法の決定を行うことができる真の個別化医療を実現化する。遺伝子情報の二次元バーコード技術はがんのみにとどまらず様々な疾患の理解、生命科学現象の理解を助ける技術となり、医学、生命科学が大きく前進する可能性が秘められている。

研究成果の概要(英文)：Deep learning is performed using artificial intelligence (AI) from DNA and RNA sequence data of about 200 types of cancer cells and susceptibility data of each cell to 265 types of anticancer drugs, and optimal from DNA and RNA sequence data. We aimed to build a treatment support system that derives combinations of anticancer drugs. We were able to build an information infrastructure for extracting the characteristic expressions of machine learning of big data by genomic information and optimizing drug therapy and immune checkpoint inhibitors for intractable gastrointestinal cancer based on the results. .. This finding can be applied to the optimization of radiation therapy and surgery in addition to drug therapy, and has contributed to social implementation in clinical practice including AI hospitals.

研究分野：先進癌薬物療法

キーワード：化学療法 人工知能 シーケンス

1. 研究開始当初の背景

現状における抗がん剤治療は、その癌種における治療ガイドラインに則った画一的な方法で行われている。すなわち A がんの手術後には B, C の抗がん剤を用いて、それが効かなければ D, 更に E といった形で進められている。一方でがん組織の中には非常に多様性に富んだがん細胞が混在していることが知られており、抗がん剤耐性を持つ細胞が含まれている。したがって既存の治療法として使用されている抗がん剤に耐性の細胞が含まれていないがん患者は抗がん剤治療が奏功しがんが根治するが、現状で使用されている抗がん剤に耐性のがん細胞を持つ患者は再発、転移を引き起こしてしまう。従って患者個人個人のがん細胞の性質を考慮し、それに基づいて抗がん剤の組み合わせを検討することががんの治療成績の向上に必須の課題となっている。

我々はイギリスのサンガー研究所との MTA 締結により、充分量の DNA, RNA シークエンスデータを既に利用可能な状態としている。しかし一般的に DNA, RNA シークエンスデータはそのデータ特性として深層学習には適していない型である。すなわち 1 検体に対して約 2 万遺伝子のエキソン領域の発現データという形となっているため、エキソン数を考慮すると $1 \times 200,000$ のような非常に横長の行列型式となっている。そこで本研究計画ではこのデータを変換し正方形に近い型の行列型式へと変換するシステム(二次元バーコード化)の構築に取り組む。この DNA, RNA シークエンスデータ形式の変換が上手くいき、深層学習に用いることができれば波及効果として、がん細胞にとどまらず様々な疾患の DNA, RNA シークエンスデータが深層学習可能となり、これまで人間が見つけられなかった疾患の特徴、治療方針を導き出すことが可能となる。

2. 研究の目的

術後化学療法の効果は飛躍的に上昇し結果としてがんの予後改善につながると考えられる。そこで本研究では約 200 種のがん細胞の DNA, RNA シークエンスデータおよび各々の細胞の 265 種の抗がん剤への感受性データから人工知能(AI)を用いて深層学習を行い DNA, RNA シークエンスデータから最適な抗がん剤の組み合わせを導き出す治療支援システムの構築を目指す。

3. 研究の方法

DNA, RNA シークエンスデータは先述の通り $1 \times 200,000$ のような非常に横長の行列型式となっている。これは深層学習には向いていないデータ形式であるが、本研究計画ではこのデータを変換し正方形に近い型の行列型式へと変換するシステム(二次元バーコード化)の構築に取り組む。これは世界的に見てもオリジナルな手法であり、このデータ形式の変換およびそれを用いた深層学習に成功すれば DNA, RNA シークエンスデータの新たな解析法として世界中で利用され、これまで気がつくことのできなかつた生命現象を捉えることができるようになる可能性がある。また本研究は医療分野における超スマート社会の実現として、臨床サンプルの DNA, RNA シークエンスデータから抗癌剤

の効果予測を行う研究でありこれまでに類を見ない。これに成功すれば現状の画一的な抗がん剤治療からの脱却が可能となり、真の個別化がん治療の実現、さらにはがんを撲滅させることが可能とすることができる。

4 . 研究成果

(1)DNA, RNA シークエンス情報の二次元バーコード化

イギリスサンガー研究所が保有する約 200 種類のがん細胞の RNA シークエンスデータ、および DNA シークエンスデータを用いてデータの二次元バーコード化を行うためのシステム構築を行った。RNA シークエンスデータに含まれる情報は遺伝子内エキソン領域の位置情報、発現量データである。これらのデータからは各遺伝子のスプライシング情報も読み取ることができる。また DNA シークエンスデータからはそれぞれの遺伝子内に存在するミューテーション情報が含まれている。これらの情報を統合し深層学習にしやすいデータ形式に変換するために下記の方法により二次元バーコード化を行った。

DNA 上に存在する遺伝子のエキソン領域を染色体ごとに横一列に並べる。

並べたエキソン領域の位置に遺伝子発現情報を量的情報に基づいて線の長さで表現する。

DNA シークエンス情報を基にエキソン内のミューテーションの位置をプロットする。これらの作業を自動化するソフトウェアを開発し、上記約 200 種類のがん細胞のシークエンス情報の二次元バーコード化を行う。

(2)二次元バーコードを利用した最適抗がん剤選択システムの開発

作成した各がん細胞の二次元バーコードデータ(遺伝子情報)とそれに対応する 265 種類の既存の抗がん剤への感受性データを用いて深層学習を行った。連携研究者である三宅淳教授、新岡宏彦助教の協力のもと、畳み込みニューラルネットワーク(Convolutional Neural Network : CNN)を用いて学習を行った。CNN の学習には初期値(convolution 層数、学習係数など)の設定が重要であり、初期値の改変により識別の精度を上昇させた。

(3) 臨床検体情報を用いた治療法決定の最適化

オペにより摘出したがん細胞(連携研究者森正樹教授の協力)を用いて実装した CNN の効果検討を行う。臨床検体のシークエンスを行い(大腸がん 30 例、膵がん 30 例を予定)、情報の二次元バーコード化を行った。実装した CNN を用いて最適な抗がん剤の組み合わせの決定を行った。同臨床検体を用いてマウス移植モデル(patient-derived xenograft : PDX モデル)を作成、人工知能により導き出された効果的抗がん剤の組み合わせで治療を行い、効果検討を行った。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計10件（うち査読付論文 10件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 7件）

1. 著者名 Nishizawa Yujiro, Haraguchi Naotsugu, Kim Hirotooshi, Ide Yoshihito, Nakata Ken, Okamura Shu, Kudo Toshihiro, Satoh Taroh, Uemura Mamoru, Matsuda Chu, Mizushima Tsunekazu, Murata Kohei, Doki Yuichiro, Eguchi Hidetoshi	4. 巻 21
2. 論文標題 Randomized phase II study of SOX+B-mab versus SOX+C-mab in patients with previously untreated recurrent advanced colorectal cancer with wild-type KRAS (MCSGO-1107 study)	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 BMC Cancer	6. 最初と最後の頁 947
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s12885-021-08690-y	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 Nakata Ken, Komori Takamichi, Saso Kazuhiro, Ota Hirofumi, Kagawa Yoshinori, Morita Shunji, Noura Shingo, Hayashi Nobuyasu, Uemura Mamoru, Matsuda Chu, Satoh Taroh, Mizushima Tsunekazu, Murata Kohei, Doki Yuichiro, Eguchi Hidetoshi, Multicenter Clinical Study Group of Osaka, Colorectal Cancer Treatment Group (MCSGO)	4. 巻 36
2. 論文標題 Pre-emptive oral clarithromycin reduces the skin toxicity of panitumumab treatment for metastatic colorectal cancer	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Colorectal Disease	6. 最初と最後の頁 2621 ~ 2627
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s00384-021-04002-9	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 Ishikawa Satoshi, Nishida Naohiro, Fujino Shiki, Ogino Takayuki, Takahashi Hidekazu, Miyoshi Norikatsu, Uemura Mamoru, Satoh Taroh, Yamamoto Hirofumi, Mizushima Tsunekazu, Doki Yuichiro, Eguchi Hidetoshi	4. 巻 11
2. 論文標題 Comprehensive profiling of novel epithelial-mesenchymal transition mediators and their clinical significance in colorectal cancer	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 11759
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-021-91102-9	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 Sugimura Keijiro, Yamasaki Makoto, Yasuda Takushi, Yano Masahiko, Hirao Motohiro, Fujitani Kazumasa, Kimura Yutaka, Miyata Hiroshi, Motoori Masaaki, Takeno Atsushi, Shiraishi Osamu, Makino Tomoki, Kii Takayuki, Tanaka Koji, Satoh Taro, Mori Masaki, Doki Yuichiro	4. 巻 5
2. 論文標題 Long term results of a randomized controlled trial comparing neoadjuvant Adriamycin, cisplatin, and 5 fluorouracil vs docetaxel, cisplatin, and 5 fluorouracil followed by surgery for esophageal cancer (OGSG1003)	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Annals of Gastroenterological Surgery	6. 最初と最後の頁 75 ~ 82
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ags3.12388	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 Hagi Takaomi, Kurokawa Yukinori, Kawabata Ryohei, Omori Takeshi, Matsuyama Jin, Fujitani Kazumasa, Hirao Motohiro, Akamaru Yusuke, Takahashi Tsuyoshi, Yamasaki Makoto, Satoh Taroh, Eguchi Hidetoshi, Doki Yuichiro	4. 巻 123
2. 論文標題 Multicentre biomarker cohort study on the efficacy of nivolumab treatment for gastric cancer	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 British Journal of Cancer	6. 最初と最後の頁 965 ~ 972
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41416-020-0975-7	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 Hiraki Yoko, Kimura Yutaka, Imano Motohiro, Kato Hiroaki, Iwama Mitsuru, Shiraishi Osamu, Yasuda Atsushi, Shinkai Masayuki, Makino Tomoki, Motoori Masaaki, Yamasaki Makoto, Miyata Hiroshi, Satou Takao, Satoh Taroh, Furukawa Hiroshi, Yano Masahiko, Doki Yuichiro, Yasuda Takushi	4. 巻 51
2. 論文標題 Controlling lymph node micrometastases by neoadjuvant chemotherapy affects the prognosis in advanced esophageal squamous cell carcinoma	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Surgery Today	6. 最初と最後の頁 118 ~ 126
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00595-020-02059-7	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 Yanagisawa Kiminori, Toratani Masayasu, Asai Ayumu, Konno Masamitsu, Niioka Hirohiko, Mizushima Tsunekazu, Satoh Taroh, Miyake Jun, Ogawa Kazuhiko, Vecchione Andrea, Doki Yuichiro, Eguchi Hidetoshi, Ishii Hideshi	4. 巻 21
2. 論文標題 Convolutional Neural Network Can Recognize Drug Resistance of Single Cancer Cells	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 3166 ~ 3166
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms21093166	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 Konno Masamitsu, Koseki Jun, Asai Ayumu, Yamagata Akira, Shimamura Teppei, Motooka Daisuke, Okuzaki Daisuke, Kawamoto Koichi, Mizushima Tsunekazu, Eguchi Hidetoshi, Takiguchi Shuji, Satoh Taroh, Mimori Koshi, Ochiya Takahiro, Doki Yuichiro, Ofusa Ken, Mori Masaki, Ishii Hideshi	4. 巻 10
2. 論文標題 Distinct methylation levels of mature microRNAs in gastrointestinal cancers	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 3888
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-019-11826-1	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 Ueda Yuji, Kawamoto Koichi, Konno Masamitsu, Noguchi Kozo, Kaifuchi Satoru, Satoh Taroh, Eguchi Hidetoshi, Doki Yuichiro, Hirotsu Takaaki, Mori Masaki, Ishii Hideshi	4. 巻 10
2. 論文標題 Application of C. elegans cancer screening test for the detection of pancreatic tumor in genetically engineered mice	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Oncotarget	6. 最初と最後の頁 5412-5418
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18632/oncotarget.27124	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 Matsushita Katsunori, Konno Masamitsu, Eguchi Hidetoshi, Asai Ayumu, Koseki Jun, Morihiko Kunihiko, Satoh Taroh, Doki Yuichiro, Mori Masaki, Ishii Hideshi, Obika Satoshi	4. 巻 14
2. 論文標題 A Hydrogen Peroxide Activatable Gemcitabine Prodrug for the Selective Treatment of Pancreatic Ductal Adenocarcinoma	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 ChemMedChem	6. 最初と最後の頁 1384 ~ 1391
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cmdc.201900324	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0件

〔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	今野 雅允 (Konno Masamitsu) (80618207)	東京理科大学・研究推進機構生命医学研究所・助教 (32660)	

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	石井 秀始 (Ishii Hideshi) (10280736)	大阪大学・医学系研究科・特任教授（常勤） (14401)	
研究分担者	小関 準 (Koseki Jun) (20616669)	名古屋大学・医学系研究科・准教授 (13901)	

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