

令和 5 年 6 月 2 日現在

機関番号：10101

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2020～2022

課題番号：20K07385

研究課題名（和文）脳腫瘍の不均一性に対する遺伝子解析および人工知能画像解析の統合的検索の開発

研究課題名（英文）Development of integrated diagnosis for genetic analysis and artificial intelligence image analysis for heterogeneity of brain tumors

研究代表者

石田 雄介（Ishida, Yusuke）

北海道大学・医学研究院・客員研究員

研究者番号：80649088

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）：人工知能画像解析にて既存の遺伝子情報が既知である毛様細胞性星細胞腫（PA）および多形黄色星細胞腫（PXA）を学習データに用いて組織像の学習を行うことで、領域がPAまたはPXAにいずれに近いかを予想するモデルを開発した。実際の遺伝子情報が未知である腫瘍についてはPAのKIAA1549-BRAF融合遺伝子あるいはPXAのBRAF V600E変異のいずれかを検出したものについてモデルを適用して良好な結果を得たが、症例数が少ないため有意な結果あるいは実用に資するには至らなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

PAおよびPXAはいずれか特徴的な所見を有していることが知られているが、実際の病理組織診断において類似した組織像で特徴が認識しにくいことも多く、遺伝子情報なしには診断に苦慮することも多いが、これらを人工知能画像解析を用いて画像情報から診断しうるモデルを開発したことで、実際の臨床へのフィードバックあるいは開発経験を生かしてそれ以外の種類の組織像にも対応するモデルを改めて開発するなどの広がりが期待できる結果だった。

研究成果の概要（英文）：We developed a model to predict whether the region is closer to pilocytic astrocytoma (PA) or xanthoastrocytoma multiforme (PXA) by learning the histologic images of PA and PXA, for which existing genetic information is known by artificial intelligence image analysis. For tumors for which actual genetic information is unknown, the model was applied to detect either the KIAA1549-BRAF fusion gene in PA or the BRAF V600E mutation in PXA, but the small number of cases did not provide significant results or contribution to practical use.

研究分野：病理診断学

キーワード：人体病理 病理診断 がん遺伝子診断 人工知能 画像解析 機械学習

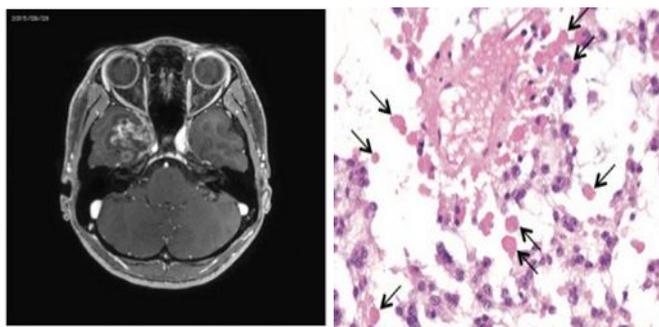
1. 研究開始当初の背景

人工知能を脳腫瘍の総合的な診断に応用して結論を導く研究は、諸外国で始まっており、分類器を用いて組織画像データから腫瘍全体に対して診断を試みた報告が散見されるが、脳腫瘍の内部を領域ごとに組織学的あるいは遺伝子学的に解析した報告はない。

毛様細胞性星細胞腫 (pilocytic astrocytoma: PA) と多型黄色星細胞腫 (pleomorphic xanthoastrocytoma: PXA) はともに大脳表層近くに生じることが多いが、一方の PA は、KIAA1549-BRAF 融合遺伝子の発現率が高いことが知られており、WHO Grade I にて完全切除可能であれば追加治療を要さない。他方、PXA は BRAF-V600E 変異を有し WHO Grade II に相当、あるいはより増殖能の高い退形成多型黄色星細胞腫 (Anaplastic PXA) は WHO Grade III と分類され追加治療を要することが多いことが知られている。

しかし、病理組織学的解析では、両者で類似する画像所見あるいは切除組織の病理学的検索にても類似する組織像を呈し、さらに遺伝子検索においても確実な変異を特定しえない症例が存在することも、また知られている。

図 1 PA/PXA の鑑別困難な症例の例



左: 20 代女性の右側頭葉腫瘍 (MRIGd enh)

右: 組織像 (HE), 矢印 () 好酸性顆粒小体

2. 研究の目的

本研究では、PA の特徴である "pilocytic"、および PXA の特徴である "xanthoastro" を、画像解析的に抽出し、それらを特徴づける遺伝子を特定しうるか、を目的としている。

特に PA および PXA について人工知能画像解析により組織像の差異から領域を細分し、その双方の領域の遺伝子解析により組織像や性状の違いの裏付けとなる変異との関連を特定することで、組織像の特徴をより明確として、形態学的診断に寄与しうるモデルを作成することを目的とした。

本研究により、人工知能画像解析による形態と遺伝子変異を関連付ける方法が応用可能となり、遺伝子情報と形態的な像の相関を得られることとなれば、腫瘍の悪性度の指標である浸潤あるいは転移に関わる組織像の違いについても同様の手法で検索し、現実の脳腫瘍に対する脳神経外科あるいは病理組織診断の現場において、さまざまな遺伝子の異なりや発現の異なりの関連を解析する道が開かれることが見込まれる。

3. 研究の方法

本研究の対象となった腫瘍について、それぞれ次世代シーケンサーによる解析で PA については KIAA1549-BRAF 融合遺伝子の発現、あるいは PXA については BRAF-V600E 変異が存在することを確認し、それらの腫瘍の組織像を GPU サーバあるいはスーパーコンピュータに実装したセマンティックセグメンテーションモデルにより解析することで、腫瘍のうち、特徴的な組織像の領域を抽出しその組織像にしめる割合と、遺伝子解析から得られた遺伝子変異の相関する遺伝子を絞り込むことで、組織型の差異に関わる遺伝子変異を抽出し同定する。

過去多数の脳腫瘍症例の切除組織から作成された組織標本の組織像画像データおよび本研究にて検索する遺伝子解析結果を用い、画像解析モデル (Semantic segmentation model) および畳み込み機械学習を実装した人工知能モデルを備える GPU サーバまたはスーパーコンピュータにより解析し、本研究の対象とした腫瘍について転移学習にて既存のモデルを用いて新たなモデルを確立する。

その上で、本研究により作成した新たなモデルが、多彩な組織像を内包する脳腫瘍において、領域ごとの形態的な差異と遺伝子変異との相関を抽出する。

そして、それらに共通する遺伝子異常について予言可能なモデルであることを遺伝子情報が未知である PA あるいは PXA を含むそのほかの腫瘍についても遺伝子変異を含む情報が予言可能であることを実際の症例を用いて検証する。

4. 研究成果

人工知能画像解析にて既存の遺伝子情報が既知である PA および PXA を学習データに用い

て組織像の学習を行うことで、領域が PA または PXA にいずれに近いかを予想するモデルを開発した。

実際の遺伝子情報が未知である腫瘍については PA の KIAA1549-BRAF 融合遺伝子あるいは PXA の BRAF-V600E 変異のいずれかを検出したものについてモデルを適用して良好な結果を得たが、症例数が少ないため有意な結果あるいは実用に資するには至らなかった。

引き続き継続して症例の集積を行うことでモデルの検証を継続する基盤は確立したので、症例を集積して実臨床に応用可能なモデル作製を本研究終了後も継続して実施していく見込みである。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3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 Habiba Umma, Sugino Hirokazu, Yordanova Roumyana, Ise Koki, Tanei Zen-ichi, Ishida Yusuke, Tanikawa Satoshi, Terasaka Shunsuke, Sato Ken-ichi, Kamoshima Yuuta, Katoh Masahiko, Nagane Motoo, Shibahara Junji, Tsuda Masumi, Tanaka Shinya	4. 巻 9
2. 論文標題 Loss of H3K27 trimethylation is frequent in IDH1-R132H but not in non-canonical IDH1/2 mutated and 1p/19q codeleted oligodendroglioma: a Japanese cohort study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Acta Neuropathologica Communications	6. 最初と最後の頁 95-95
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s40478-021-01194-7	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 Tsuda Masumi, Noguchi Misa, Kurai Tsuyoshi, Ichihashi Yuji, Ise Koki, Wang Lei, Ishida Yusuke, Tanino Mishie, Hirano Satoshi, Asaka Masahiro, Tanaka Shinya	4. 巻 112
2. 論文標題 Aberrant expression of MYD88 via RNA controlling CNOT4 and EXOSC3 in colonic mucosa impacts generation of colonic cancer	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 5100 ~ 5113
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.15157	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 Ishi Yukitomo, Takamiya Soichiro, Seki Toshitaka, Yamazaki Kazuyoshi, Hida Kazutoshi, Hatanaka Kanako C., Ishida Yusuke, Oda Yoshitaka, Tanaka Shinya, Yamaguchi Shigeru	4. 巻 37
2. 論文標題 Prognostic role of H3K27M mutation, histone H3K27 methylation status, and EZH2 expression in diffuse spinal cord gliomas	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Brain Tumor Pathology	6. 最初と最後の頁 81 ~ 88
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10014-020-00369-9	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 -

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 石田 雄介、武井 英博、田中 伸哉
2. 発表標題 前立腺癌に対する生検組織画像に関する機械学習モデルの構築およびPSAあるいは炎症マーカー検査との連携
3. 学会等名 第67回日本臨床検査医学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 石田 雄介
2. 発表標題 ワークショップ1-3 病理組織診断と人工知能：腫瘍組織画像とゲノム情報に基づく annotation の統合と実践
3. 学会等名 第52回日本臨床分子形態学会総会・学術集会（招待講演）
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