

令和 5 年 6 月 8 日現在

機関番号：32409

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2022

課題番号：20K18486

研究課題名（和文）口腔潜在的悪性疾患に対するバイオマーカーとなるリン脂質の探索

研究課題名（英文）Exploration of phospholipids as biomarkers for oral Potentially Malignant Disorders

研究代表者

川田 由美子（Kawata, Yumiko）

埼玉医科大学・医学部・客員講師

研究者番号：10348211

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,200,000円

研究成果の概要（和文）：口腔潜在的悪性疾患（Oral Potentially Malignant Disorders；OPMD）の悪性化リスクの評価には、病理組織学的な上皮異形成の有無および程度（グレード）を用いることがゴールドスタンダードであるが、有効なバイオマーカーは同定されていない。本研究では、質量分析イメージングを用いてOPMDの各グレードにおけるリン脂質の組成変化と分布を明らかにし、OPMDのグレードを評価する新規手法を確立することを目的とした。症例収集していたが保存冷凍庫の故障などの事情により目標症例数に達することが困難となり、残念ながら解析に至っていない。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、質量分析イメージング（mass spectrometry imaging；MSI）を用いて口腔潜在的悪性疾患（Oral Potentially Malignant Disorders；OPMD）の各グレードにおけるリン脂質の組成変化と分布を明らかにし、OPMDのグレードを評価する新規手法を確立することを目的とした。本研究によりOPMDのグレードを評価する新規手法が確立されれば、悪性化リスクをより正確に評価することが可能となり、個々の患者さんに合った適切な治療を行うことが可能となると考えられる。

研究成果の概要（英文）：The presence and degree (grade) of histopathological epithelial dysplasia are the criterion standard used to valuating the risk of malignant transformation of oral potentially malignant disorders (OPMD), but no valid biomarkers have been identified. The purpose of this study was to clarify the composition and distribution of phospholipids in each grade of OPMD using Mass spectrometry imaging, and to establish a new method for evaluating the grade of OPMD. Although we tried to collect cases, it was difficult to reach the target number of cases due to circumstances such as the failure of the storage freezer. Unfortunately, the analysis has not been completed.

研究分野：口腔外科

キーワード：口腔潜在的悪性疾患 質量分析イメージング

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

#### (1) 口腔前がん病変のリスク評価方法の現状

口腔前がん病変とは正常なものに比べて明らかに癌が発生しやすい形態的な変化を伴う組織とされ、臨床的には白板症や紅板症、扁平苔癬などが挙げられる。口腔白板症の癌化率はわが国では3.1~16.3%と報告されており、適切な診断・管理を要する。前がん病変の悪性化リスクの評価には、病理組織学的な上皮異形成の有無および程度（グレード）を用いることがゴールドスタンダードである。補助診断手技として、免疫染色や fluorescence in situ hybridization (FISH) などマーカー分子を用いた分子病理検査が併用される。

#### (2) 質量分析イメージングの応用分野

質量分析イメージング (mass spectrometry imaging; MSI) は、組織学的観察と質量分析による網羅的な分子計測を組み合わせた手法であり、組織切片上のタンパク質や脂質、各種低質量低分子、代謝産物などの位置および存在量を超高解像度で取得することが可能である。MSI による分子量測定は、病理組織学的診断分野においては特にヒトがん組織での探索が行われ、腫瘍の分類や悪性度の評価、腫瘍マージンの評価、予後バイオマーカーの同定に用いられている (Kriegsmann, et al., 2018, Pathol. Res Pract. )

#### (3) 口腔前がん病変のリスク評価における問題点

口腔前がん病変のリスク評価における問題点は、WHO が提唱する上皮異形成の評価項目が多岐にわたり、診断に観察者の主観が入ることが避けられず、また、補助的に用いられる少数のマーカー分子のみでは情報に乏しいことである。

そこで、MSI 計測から得られた病理組織切片の質量データを情報学解析と組み合わせることで、客観的かつ精度の高い口腔前がん病変のグレード評価が可能になるとの着想に至った。

### 2. 研究の目的

本研究の目的は、質量分析イメージング (MSI) を用いた客観的かつ精度の高い、口腔前がん病変のグレード評価法の確立である。上記の目的に達するため、本研究は以下の3つの段階からなる。

#### (1) 健常部および前がん病変を含むヒト検体の MSI 解析

#### (2) 前がん病変のグレードごとの質量データの特徴抽出

#### (3) 機械学習を用いた前がん病変のグレード評価モデルの構築

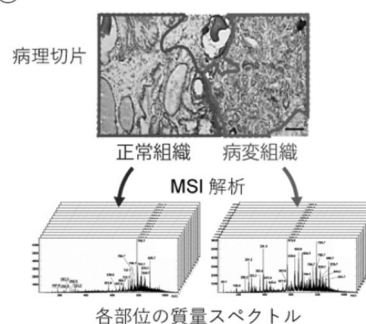
上記を行うことで、前がん病変のグレードごとの MSI 質量データの特徴の違いを明らかにし、前がん病変のグレード評価モデルを構築する。

### 3. 研究の方法

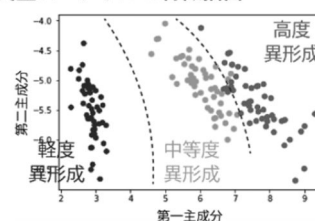
(1) 健常部および前がん病変部を含むヒト検体の MSI 解析  
当院で得た約 20 検体の病理切片から、MSI を用いて質量データを取得する (図)。サンプルとして同一個体の病変組織およびその近傍の正常組織を採取し、病理切片を作成する。

(2) 異形成のグレードごとの質量スペクトルの特徴抽出  
様々なグレードを示す病理切片より得た MSI データの情報学解析を行い、各グレードにおける質量データの特徴を抽出する。切片の一点における MSI データは質量電荷比 (m/z) に従う多次元スペクトルである。従って主成分分析 (PCA) や多次元尺度構成法 (MDS) などの次元圧縮アルゴリズムを用いて各部位におけるスペクトルを低次元に圧縮する。圧縮された低次元の MSI データを病理切片上に投影し、事前診断と照合することで、事前診断の結果を最も反映するスペクトルの特徴データを抽出する (図)。さらに抽出された特徴データを再度復元することで、特徴データに強い影響を及ぼす分子を同定する。

#### ① ヒト検体を用いた MSI 解析



#### ② 質量スペクトルの特徴抽出

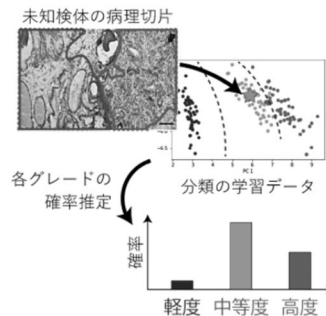


### (3) 機械学習を用いた前がん病変のグレード評価モデルの構築

機械学習を用いて、抽出された特徴データから前がん病変のグレードを評価するモデルを構築する(図)。モデルの構築には“Cloud AutoML”などのクラウド型AIツール構築サービスを利用する。事前知識として、あらかじめ各病理切片の前がん病変のグレードを評価する。特徴データの学習には交差検定を用いる。すなわち、一つの検体を除いた残りの検体によりグレードの学習を行い、取り除いた検体をテストデータとして評価する。これを全検体に対して行うことで、悪性化リスクの予測精度向上を図る。

以上の3段階により、MSI計測データを用いた客観的かつ精度の高い口腔前がん病変のグレード評価を可能とする。

### ③ グレード評価モデルの構築



## 4. 研究成果

研究計画に基づき症例収集を行っていたが保存冷凍庫の故障などの事情により目標症例数に達することが困難となり、残念ながら解析に至っていない。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔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
--	---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------