

令和 4 年 5 月 1 日現在

機関番号：13501

研究種目：挑戦的研究（萌芽）

研究期間：2020～2021

課題番号：20K21884

研究課題名（和文）病理組織切片デジタル画像を用いた機械学習と口腔癌の浸潤能予測ツールの開発

研究課題名（英文）Construction of a tool to predict the invasive potential of oral cancer by machine learning using digital images of histopathological sections

研究代表者

上木 耕一郎（Ueki, Kochiro）

山梨大学・大学院総合研究部・教授

研究者番号：40313663

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 4,500,000円

研究成果の概要（和文）： 口腔癌の浸潤能および予後を推測するために、病理組織標本の浸潤形態に着目した山本・小浜分類（YK分類）が国内では頻用されている。そこで、我々はYK分類の判別を自動化する浸潤予測ツールを機械学習を用いて開発した。その結果、YK分類を予測する分類精度は87%であり、良好な結果を示した。また、がん細胞間にある細胞間橋の分布状態が生命予後と関連していることも示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

口腔扁平上皮癌のデジタル病理画像から得られた画像特徴を機械学習化することで、浸潤様式を自動的に判別することが可能であった。さらに画像解析と遺伝子解析を融合し、生命予後に関連する臨床病理学的因子を生物学的だけでなく数理的にも解明し、臨床応用する可能性も見出された。

本研究は、他のがん種にも応用可能であり、がんの診断・治療の均質化を図ることにつながるため、その学術的・社会的意義は大きいと考える。

研究成果の概要（英文）： The Yamamoto-Kohama classification (YK classification), which focuses on the invasive front of histopathological specimens, is frequently used in Japan to estimate the invasive potential and prognosis of oral cancer. We developed an invasion prediction tool using machine learning to discriminate the YK classification automatically, and the classification accuracy for determining the YK classification was 87%, which is a good result.

In addition, the distribution state of intercellular bridges between cancer cells was associated with prognosis.

研究分野：口腔腫瘍

キーワード：口腔扁平上皮癌 浸潤様式 機械学習 上皮間葉移行 病理組織切片 デジタル画像

1. 研究開始当初の背景

口腔扁平上皮癌の浸潤様式分類(山本・小浜分類)は、悪性度の判定に有用であり、生命予後との高い関連性が示されているが、病理組織の判定はその定義の曖昧さから個々の観察者によってばらつきが生じることが指摘されている。一方で浸潤能を解明するために分子生物学的アプローチから様々な因子の解析が行われているが、現在のところ要素還元型の説明が山本・小浜分類(YK分類)よりも高い予後と関連を示すものは見出されていない。そこで口腔扁平上皮癌浸潤先端部のデジタル画像と生命予後関連遺伝子群との関連性をコンピューター処理によって解析し、自動的に浸潤様式を判別し、さらに生命予後関連遺伝子群により画像と生命予後関連遺伝子との関連性を調べていくことに着目した。画像解析については、浸潤先端部の形状特徴を抽出し、臨床医の判断によって付与された浸潤様式と共に機械学習アルゴリズムである Random Forest によって分類器を作成する(図1)。作成された分類器に複数のテスト画像を入力した結果、臨床医の判断と極めて近い判断を出力することが想定される。つまり主観的な分類から機械学習による客観的な分類へ改善させ、さらには生命予後の予測を行うことを目指した。

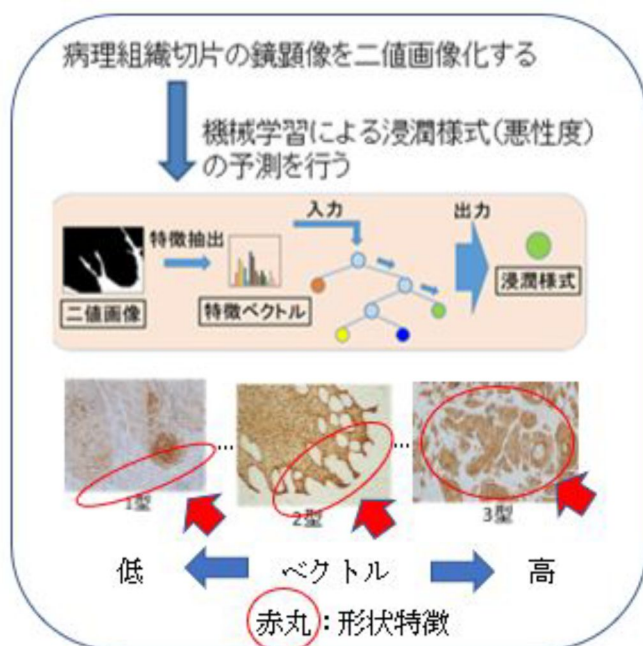


図1. デジタル病理画像の画像特徴量の抽出とがん浸潤様式 YK 分類の自動分類化

2. 研究の目的

本研究は、先行研究において製作された「機械学習による口腔癌の浸潤能予測ツール」を用いて、YK 分類の浸潤先端部の形状特徴を変化させうる責任遺伝子情報を補足することで、予後予測の精度を上げることが目的とする。

その理由としては、第一に現在広く用いられている腫瘍の大きさや転移有無で予後を判断する TNM 病期分類システムは、がん浸潤形態を考慮しないため、予後予測に限界があるため、新しい予後予測ツールが必要であること。第二に、がん浸潤様式で分類する YK 分類は、浸潤先端部の形状特徴を捉え、浸潤・転移と生命予後との関連性があるが、特に予後が悪いとされるびまん性浸潤型である 4D 型のドライバー遺伝子群を突き止めることができれば、治療診断・応用へ貢献できると考えたからである。

そこで、我々はこれまでに予後判定に有用とされるがん浸潤様式(YK 分類)の判別方法を自動化する機械学習による口腔癌の浸潤予測ツールを開発した。

3. 研究の方法

(1). 口腔癌の浸潤能予測ツールを用いて病理組織切片を浸潤様式の特徴のベクトルの低いものから高いものへ並べる。

- (2). デジタル病理画像の二値化から得られる形状特徴の機械学習を行い、浸潤様式の自動分類化を行う。
- (3). 病理切片からゲノムと mRNA を抽出し、サンプルの解析・比較を行う。
- (4). 病理切片の遺伝子の変異有無・発現量の変化について機械学習（主成分分析など）を実施し、病理切片の形状の変化に寄与する遺伝子を特定する。

4. 研究成果

複数のテスト画像を入力した結果、分類精度は全体で 87%と良好であり、とくに浸潤様式 1 型と 4D 型ではそれぞれの分類精度が 93%、94%と高く、臨床医の判断と極めて近い判断を出力することが確認された。そのことから、デジタル画像からの浸潤様式の自動判別が高い精度で実現可能であることを示した。また、画像解析を進めていく過程で、がん細胞間にある細胞間橋の分布状態が浸潤様式や生命予後と関連していることも判明した。さらに、浸潤様式が高度化するにつれて、チロシンタンパク質キナーゼである PTK7 の発現が亢進することも見出した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Ichikawa Mai Koizumi, Endo Kaori, Itoh Yuka, Osada Asami Hotta, Kimura Yujiro, Ueki Koichiro, Yoshizawa Kunio, Miyazawa Keiji, Saitoh Masao	4. 巻 -
2. 論文標題 Ets family proteins regulate the EMT transcription factors Snail and ZEB in cancer cells	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 FEBS Open Bio	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） 10.1002/2211-5463.13415	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 Kimura Yujiro, Yoshizawa Kunio, Hotta Osada Asami, Moroi Akinori, Ishii Hiroki, Sakurai Daiju, Saitoh Masao, Oishi Naoki, Kondo Tetsuo, Ueki Koichiro	4. 巻 8
2. 論文標題 High expression of protein tyrosine kinase 7 in oral squamous cell carcinoma: Clinicopathological correlation and prognosis relevance	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Clinical and Experimental Dental Research	6. 最初と最後の頁 506～512
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/cre2.553	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 Yoshizawa Kunio, Ando Hidetoshi, Kimura Yujiro, Kawashiri Shuichi, Yokomichi Hiroshi, Moroi Akinori, Ueki Koichiro	4. 巻 133
2. 論文標題 Automatic discrimination of Yamamoto-Kohama classification by machine learning approach for invasive pattern of oral squamous cell carcinoma using digital microscopic images: a retrospective study	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology	6. 最初と最後の頁 441～452
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.joooo.2021.10.004	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 Sakamoto Kaname, Endo Kaori, Sakamoto Kei, Kayamori Kou, Ehata Shogo, Ichikawa Jiro, Ando Takashi, Nakamura Ryosuke, Kimura Yujiro, Yoshizawa Kunio, Masuyama Keisuke, Kawataki Tomoyuki, Miyake Kunio, Ishii Hiroki, Kawasaki Tomonori, Miyazawa Keiji, Saitoh Masao	4. 巻 10
2. 論文標題 EHF suppresses cancer progression by inhibiting ETS1-mediated ZEB expression	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Oncogenesis	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） 10.1038/s41389-021-00313-2	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 Yoshizawa Kunio, Kimura Yujiro, Moroi Akinori, Ishii Hiroki, Sakurai Daiju, Saitoh Masao, Oishi Naoki, Kondo Tetsuo, Toyoura Masahiro, Ueki Koichiro	4. 巻 -
2. 論文標題 Loss of intercellular bridges in the depth of invasion measurement area is a novel negative prognostic factor for oral squamous cell carcinoma: A retrospective study	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology	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) 10.1016/j.oooo.2022.02.017	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4件(うち招待講演 0件/うち国際学会 0件)

1. 発表者名 吉澤邦夫、木村裕二郎、長田麻美、諸井明憲、上木耕一郎
2. 発表標題 口腔扁平上皮癌病理組織切片のデジタル画像を用いた機械学習におけるがん浸潤様式と分化度の自動判別方法の検討
3. 学会等名 第34回日本口腔診断学会総会・学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 吉澤邦夫、木村裕二郎、長田麻美、諸井明德、上木耕一郎
2. 発表標題 口腔扁平上皮癌における浸潤深さ(DOI)と細胞間橋の関連について
3. 学会等名 第40回日本口腔腫瘍学会総会・学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 木村裕二郎、長田麻美、諸井明德、吉澤邦夫、上木耕一郎
2. 発表標題 口腔扁平上皮癌の浸潤様式分類に関するPTK7の免疫組織化学的検討
3. 学会等名 第39回日本口腔腫瘍学会総会・学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 堀田麻美、吉澤邦夫、木村裕二郎、諸井明德、上木耕一郎
2. 発表標題 口腔扁平上皮細胞の運動における繊維芽細胞増殖因子受容体阻害剤の細胞増殖抑制効果
3. 学会等名 第39回日本口腔腫瘍学会総会・学術大会
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	安藤 英俊 (Ando Hidetoshi) (50221742)	山梨大学・大学院総合研究部・教授 (13501)	
研究分担者	吉澤 邦夫 (Yoshizawa Kunio) (60452108)	山梨大学・大学院総合研究部・准教授 (13501)	

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