

令和 6 年 5 月 5 日現在

機関番号：33920

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K06933

研究課題名（和文）前立腺導管癌の分子生物学的特徴及び治療予測への人工知能の応用

研究課題名（英文）Application of artificial intelligence to molecular biological characteristics of prostate ductal carcinoma and treatment prediction

研究代表者

都築 豊徳 (Tsuzuki, Toyonori)

愛知医科大学・医学部・教授

研究者番号：70627645

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：PTEN欠失は予後不良で、intraductal carcinoma of the prostate (IDC-P)との相関が欧米中心に報告されている。本研究では、欧米に比して、IDC-Pの有無にかかわらず日本人のPTEN欠失の頻度は低頻度であること、予後因子ではないことを示した。HE染色からPTEN欠失を予測するモデルを開発中である。空間的トランスクリプトームによるIDC-P成分と浸潤癌成分との遺伝子学的差異の解析が終了し、現在投稿準備中である。本研究で、放射線治療における存在は予後不良因子であることを示した。現在人工知能を組み合わせた予後予測モデルを開発が終了し、投稿準備中である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

日本人では、PTEN欠失の頻度及びIDC-Pとの関連が欧米人と異なること、PTEN欠失は予後不良因子でないことを示した。この結果は日本人と欧米人の前立腺癌には分子生物学的に異なる病態であり、両者が異なる治療結果を示す理由と考える。また、空間的トランスクリプトーム解析を用いたIDC-P解析も最終段階であり、前立腺癌治療および病態解明に重要な情報が提供できた。放射線治療でも、IDC-Pの存在が予後不良因子であることが示され、今後の前立腺癌治療戦略に影響を与えることが期待される。科研費の研究期間内での発表ができなかったが、人工知能を用いて前立腺放射線治療奏効性予

研究成果の概要（英文）：PTEN loss has been identified as a prognostic factor in prostate cancer cases in Western populations. However, our study reveals a contrasting scenario among Japanese individuals, where the frequency of PTEN loss remains low regardless of IDC-P status, indicating that it is not a prognostic factor in this context. Furthermore, we are developing a predictive model for PTEN loss using data from HE staining. Additionally, our research has successfully concluded the elucidation of genetic variances between IDC-P components and invasive cancer components through spatial transcriptomics analysis. We are in the phase of preparing our findings for submission. We have demonstrated that the presence of intraductal carcinoma of the prostate (IDC-P) is a significant prognostic indicator in the context of radiation therapy. We are engaged in developing a prognostic prediction model that incorporates artificial intelligence and is in the process of preparing it for submission.

研究分野：腫瘍病理学

キーワード：prostate cancer IDC-P pathology radiation PTEN loss Japanese patient

1. 研究開始当初の背景

前立腺癌の臨床経過は、進行が緩徐で予後良好な症例から治療早期より去勢抵抗性となり腫瘍死に至る症例まで非常に多彩である。Gleason score が最も汎用されている病理学的予後因子であるが、超高悪性度前立腺癌に対しては不十分との指摘が出ている。これらに対応する予後因子として導管内前立腺癌：intraductal carcinoma of the prostate (IDC-P)の重要性が近年注目されており、術後早期再発や内分泌療法不応性の指標であることを多数報告されている。近年では IDC-P の存在は DNA 修復遺伝子や PTEN 遺伝子欠失との高い相関性が示され、その内容は欧米の主要なガイドラインに記載されている。その基礎論文のほとんどは欧米人が対象で、日本人を含めアジア人に対する検討が極めて少ない。日本人と欧米人との前立腺癌治療奏効性には違いがあることが知られているが、その分子生物学的な根拠は乏しい。

前立腺癌治療において放射線治療が占める割合は大きい。しかしながら、放射線治療予測に関しては IDC-P を予後不良因子としてリスク評価した検討は世界的にも極めて少なく、その重要性の検討が必要とされている。

2. 研究の目的

(1) IDC-P は間質に浸潤した腫瘍細胞が、前立腺の既存組織である腺房及び導管内に逆流・増殖する病態と考えられている。その存在は前立腺癌の独立予後不良因子である。日本人と欧米人の前立腺癌は遺伝子学的に異なる病態を示す。例えば欧米人の前立腺癌では約 60%に TMPRSS2-ERG 遺伝子融合が存在するが、日本人ではその頻度は約 20~30%程度である。TMPRSS2-ERG 遺伝子融合と関連する PTEN 欠失は予後不良因子で、欧米人の前立腺癌では 40%前後と高頻度に見られ、特に IDC-P を有する患者の 70~90%に PTEN 欠失を認める。その一方で、日本人患者における PTEN 欠失率の検討はほとんどない。通常型並びに IDC-P における日本人の PTEN 欠失頻度を明らかにするとともに、その予後に与える影響を解明する。

(2) IDC-P と通常型前立腺癌の分子生物学的な差異は不明な点が多い。その理由として、IDC-P と通常型前立腺癌が隣接しており、両者を区別して解析することが困難であったことが挙げられる。近年では従来法と比較して解析精度が高い空間的トランスクリプトーム解析方法が利用可能となった。この手法を用いることにより、近接した細胞同士であっても両者の差異を同定することが可能になった。今回の検討により両者の遺伝子学的な相違点を解明し、IDC-P が予後不良である理由を探索する。

(3) IDC-P の予後因子としての検討は前立腺全摘除術、抗アンドロゲン療法、化学療法について行われているが、世界的にも放射線外照射治療における予後因子としての検討はほとんどない。従って、日本人患者に対する治療法選択に必要な最適な情報提供が十分でない状況である。放射線治療における IDC-P の正確なリスク評価が可能となる情報を提供する。更には IDC-P の有無の情報と人工知能を組み合わせることで、従来の予測能を凌駕する、前立腺癌放射線治療に対する予後予測モデルを確立する。

3. 研究の方法

(1) 愛知医科大学にて前立腺全摘術を受けた患者が対象。IDC-P を有する患者群 59 名及び IDC-P を有しない患者群 45 名を選択後、各々の腫瘍病変に PTEN 染色を行う。IDC-P の存在と PTEN 欠失の関係並びに PTEN 欠失の heterogeneity を検討した。同時に TMPRSS2-ERG 遺伝子融合と関連性が極めて高い ERG タンパクに対する免疫染色を行い、TMPRSS2-ERG 遺伝子融合の頻度も観察した。グループで保有する病理組織標本と臨床データ、予後データを用いて日本人における IDC-P の頻度及びその分子生物学的特徴(特に PTEN 欠失)を検討した。そのデータを用いて、人工知能を用いた HE 標本のみで PTEN 欠失を予測するシステムの開発を行った。

(2) IDC-P を有する 8 名の患者の標本を用いて、10xGenomics 社の Visium による空間的トランスクリプトーム解析を行い、IDC-P と通常型前立腺癌成分との遺伝子学的な差異の検討を行った。更には、IDC-P に特異的に発現する遺伝子の有無の検討を行った。

(3) 京都大学病院にて局所限局性前立腺癌に対して放射線外照射療法を受けた 154 名の患者の前立腺生検標本を用いて、血清 PSA 値、臨床病期、針生検 Gleason score 値に加え、IDC-P の有無が予後に及ぼす影響を検討した。対象は中リスクから高リスクの前立腺癌患者のみを検討対象とした。検討対象の前立腺癌針生検標本の全 HE 標本をバーチャルスライド化し、標本検討を行った。その検査及び画像データを用いて、IDC-P の有無に加え人工知能を用いた放射線外照射予後予測ツールの開発を行った。

4. 研究成果

(1) 日本人前立腺患者においては、IDC-Pの有無にかかわらず、PTEN欠失は20%程度と、欧米人に比較して低頻度であった。ERGタンパク陽性率は10%程度であり、TMPRSS2-ERG遺伝子融合の頻度は欧米人のみならず、日本人データとしても非常に低かった(表)。

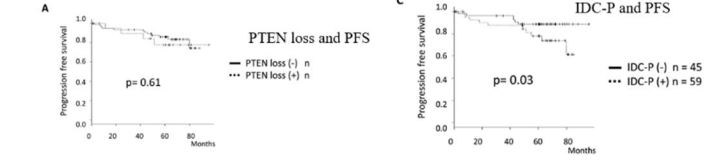
従来のTMPRSS2-ERG遺伝子融合の頻度は全ての悪性度での検索に基づいている。今回は高悪性度症例に限定してその頻度が評価されており、このバイアスが頻度差に影響した可能性がある。欧米ではPTEN欠失は予後不良因子であることが報告されているが、今回の検討ではその傾向は全く認められなかった。今回の検討は日本人と欧米人の前立腺癌の予後の相違が生じる原因の一つであると考えられた。現在HE染色からPTEN欠失を予測する人工知能モデルを開発中であり、今年度中にその結果を提示できる段階にある。

(2) 報告書作成時点で全ての症例に対する空間的トランスクリプトーム解析並びにそのデータ解析が終了している。しかしながら、本内容は研究途上で追加した検討項目であり、検討自体が1年であったため、研究報告時まで論文として提示することが困難であった。現在論文作成を行っており、2024年の早い段階で本内容を投稿する予定である。

表: PTEN欠失頻度及び予後

	IDC-P (n = 45)	non IDC-P (n = 59)	P-value
PTEN loss	10/45 (22%)	9/54 (17%)	0.81
ERG expression	7/45 (16%)	6/54 (11%)	0.36
PTEN loss and ERG expression	4/45 (9%)	1/59 (2%)	0.16

IDC-P, intraductal carcinoma of prostate



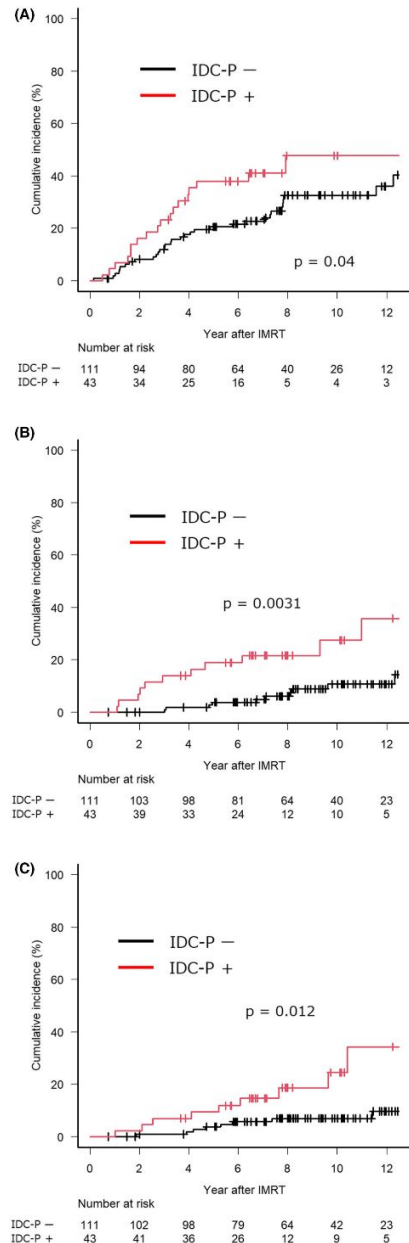
(3) 放射線外照射治療においても、IDC-Pの存在が生化学的再発(A)、臨床再発(B)、去勢抵抗性前立腺癌への移行(C)に関する予後不良因子であることが判明した(図)。このことは放射線外照射前にIDC-P入手することにより、早期の再発予測並びに再発後の早期の逐次治療を迅速に進めることが可能になると考えられた。

その一方で癌特異的生存率及び全生存率の予後差は認められなかった。その主たる理由として対象症例数が限られていたこと、前立腺癌患者を対象とするには経過観察期間が比較的短期間であったこと、研究対象期間が比較的長期に及んだことなどが挙げられる。今後は症例数を増やすとともに経過観察期間の延長により、IDC-Pを診断する有用性の検討を行いたいと考えている。

今回の検討にて、前立腺癌針生検標本の全HE標本のバーチャルスライド化を行なっている。その画像データを利用して、人工知能による前立腺癌外照射の予後予測モデルを開発した。このモデルにIDC-Pの結果を加えることにより、更に精緻な予後予測が可能になった。本予後予測モデルは既に作成済みであるが、作成に時間を要したことから、本科研費の期間内にその内容を論文として投稿する及び学会に発表することができなかった。近日中にその内容を投稿する予定である。

本研究は単施設の検討であることから、外部検証が行われておらず、その汎用性については不明な点が多い。今後は京都大学と同様の放射線外照射療法を行っている施設を探し、共同研究を行うことで、本研究の外部検証を行っていきいたいと考えている。

図: 放射線外照射治療におけるIDC-Pと予後



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 1件）

1. 著者名 Ito Takanori, Takahara Taishi, Taniguchi Natsuki, Yamamoto Yuki, Satou Akira, Ohashi Akiko, Takahashi Emiko, Sassa Naoto, Tsuzuki Toyonori	4. 巻 73
2. 論文標題 PTEN loss in intraductal carcinoma of the prostate has low incidence in Japanese patients	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Pathology International	6. 最初と最後の頁 542 ~ 548
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/pin.13369	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 Takeshita Nobushige, Sakamoto Shinichi, Yamada Yasutaka, Sazuka Tomokazu, Imamura Yusuke, Komiya Akira, Akakura Koichiro, Sato Nobuo, Nakatsu Hiroomi, Kato Takuma, Sugimoto Mikio, Tsuzuki Toyonori, Ichikawa Tomohiko	4. 巻 83
2. 論文標題 Detection of intraductal carcinoma in prostate cancer patients with small tumor volume	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 The Prostate	6. 最初と最後の頁 580 ~ 589
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/pros.24492	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 Aizawa Rihito, Tsuzuki Toyonori, Haga Hironori, Nakamura Kiyonao, Ogata Takashi, Inoue Takahiro, Kobayashi Takashi, Akamatsu Shusuke, Goto Takayuki, Ogawa Osamu, Mizowaki Takashi	4. 巻 113
2. 論文標題 Clinical significance of <scp>IDC P</scp> as predictive factor after intensity modulated radiation therapy	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 2425 ~ 2433
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.15392	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4件（うち招待講演 1件/うち国際学会 2件）

1. 発表者名 Toyonori Tsuzuki
2. 発表標題 Recent Advances in Prostate Cancer Pathology in Japan
3. 学会等名 The Annual meeting of the Pathological Society of Great Britain and Ireland 2024 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Toyonori Tsuzuki, Taishi Takahara, Takanori Ito, Natsuki, Taniguchi, Yuuki Yamamoto
2. 発表標題 PTEN loss in intraductal carcinoma of the prostate has low incidence in Japanese patients
3. 学会等名 35th European Congress of Pathology (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 伊藤貴至
2. 発表標題 前立腺導管内癌におけるPTEN蛋白発現低下は日本人患者では発生率が低い
3. 学会等名 第 113 回 日本病理学会総会
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 高原大志、都築豊徳
2. 発表標題 前立腺導管内癌を対象とした空間トランスクリプトーム解析
3. 学会等名 第 113 回 日本病理学会総会
4. 発表年 2024年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 日本泌尿器科学会、日本放射線腫瘍学会	4. 発行年 2023年
2. 出版社 メディカルレビュー社	5. 総ページ数 241
3. 書名 前立腺癌診療ガイドライン 2023年版	

1. 著者名 渡邊 昌俊、都築 豊徳	4. 発行年 2023年
2. 出版社 文光堂	5. 総ページ数 186
3. 書名 前立腺癌 第2版(腫瘍病理鑑別診断アトラス)	

〔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	山本 陽一郎 (Yamamoto Yoichiro) (00573247)	国立研究開発法人理化学研究所・革新知能統合研究センター・チームリーダー (82401)	
研究分担者	小林 恭 (Kobayashi Takashi) (00642406)	京都大学・医学研究科・教授 (14301)	
研究分担者	羽賀 博典 (Haga Hironori) (10252462)	京都大学・医学研究科・教授 (14301)	
研究分担者	佐々 直人 (Sassa Naoto) (50437026)	愛知医科大学・医学部・教授 (33920)	
研究分担者	高原 大志 (Takahara Taishi) (50790317)	愛知医科大学・医学部・助教 (33920)	

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	溝脇 尚志 (Mizowaki Takashi) (90314210)	京都大学・医学研究科・教授 (14301)	

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