

二国間交流事業 共同研究報告書

令和6年4月1日

独立行政法人日本学術振興会理事長 殿

[日本側代表者所属機関・部局]
東北大学・大学院医工学研究科
[職・氏名]
教授・小玉哲也
[課題番号]
JPJSBP 120219903

1. 事業名 相手国: 台湾 (振興会対応機関: OP)との共同研究

2. 研究課題名

(和文) 転移リンパ節 AI 診断法の開発とリンパ行性薬物送達法への応用

(英文) Development of AI diagnosis of metastatic lymph nodes and its application to lymphatic drug delivery

3. 共同研究実施期間 2021年4月1日 ~ 2024年3月31日 (3年0ヶ月)【延長前】 2021年4月1日 ~ 2023年3月31日 (2年0ヶ月)

4. 相手国側代表者(所属機関名・職名・氏名【全て英文】)

National Taiwan University・Director・Chang Ruey-Feng

5. 委託費総額(返還額を除く)

本事業により執行した委託費総額	3,501,369 円
内訳	
1年度目執行経費	1,900,000 円
2年度目執行経費	1,601,369 円
3年度目執行経費	0 円

6. 共同研究実施期間を通じた参加者数(代表者を含む)

日本側参加者等	22 名
相手国側参加者等	7 名

* 参加者リスト(様式 B1(1))に表示される合計数を転記してください(途中で不参加となった方も含め、全ての期間で参加した通算の参加者数となります)。

7. 派遣・受入実績

	派遣		受入
	相手国	第三国	
1年度目			()
2年度目			()
3年度目	4		()

* 派遣・受入実績(様式 B1(3))に表示される合計数を転記してください。

派遣:委託費を使用した日本側参加者等の相手国及び相手国以外への渡航実績(延べ人数)。
受入:相手国側参加者等の来日実績(延べ人数)。カッコ内は委託費で滞在費等を負担した内数。

8. 研究交流の概要・成果等

(1) 研究交流概要(全期間を通じた研究交流の目的・実施状況)

臨床的リンパ節 (cN0) とは、超音波、CT、MRI などの現在の臨床用形態学的診断機器で判断が困難な短径 10mm 以下のリンパ節と定義され、約 10% に微小転移巣が発見される。申請者が提唱するリンパ節介在血行性転移理論では、センチネルリンパ節 (SLN) 表層を走行する血管を介してがん細胞が全身臓器に転移すると考えられ、それゆえ、微小転移巣を含むcN0 センチネルリンパ節 (cN0-SLN) を治療できれば SLN を介した全身転移が予防可能であると判断できる。cN0-SLN を治療できる画期的な化学療法が、申請者が提唱するリンパ行性薬物送達法 (LDDS) である。本研究では、国立台湾大学Chang Ruey-Feng 教授とともに、LDDSにともなうcN0-SLNの治療効果を評価する診断システムを構築することを目的にした。日本側においては、MXH10/Mo-Ipr/Iprリンパ節腫脹マウスの腸骨下リンパ節に腫瘍細胞を移植し、N0-SLNの作製および病理像から腫瘍巣のラベリング化をおこなった。台湾側ではN0-SLNのテクスチャーの特徴を機械学習および深層学習(畳み込みニューラルネットワーク)を使用し解析した。機械学習では、アルゴリズムに SVM (Support Vector Machine)、ライブラリーにはロジスティック回帰、実装フレームワークには勾配ブースティングXGBoostを使用した。教師データと推定データの一致率はそれぞれ 82%、96% を達成した。つぎにドセタキセルをLDDSによって処理されたN0-SLNを本解析法で評価したところ、治療効果はリンパ洞の減少で評価できることが示された。本研究成果はリンパ洞の形態学的変化からLDDSにともなうN0-SLNの治療効果を評価する新たな概念を提案するものである。

(2) 学術的価値(本研究交流により得られた新たな知見や概念の展開等、学術的成果)

リンパ洞に形態学的変化に基づいて転移リンパ節の診断法の開発した研究報告はない。従来の転移リンパ節の評価では腫瘍領域をアノテーションしていたが、腫瘍境界は腫瘍増殖形態にともなう不正確である。本研究ではリンパ管内皮細胞で発現するマーカーを LYVE1 抗体で染色することで、転移リンパ節内のリンパ洞の形態学的変化から転移リンパ節の診断を可能になる新たな方法論を提案した。口頭論文としては、以下の3件をおこなった。

高崑泰, 張瑞峰, 小玉哲也. An Innovative Pixel-wise Receiver Operating Characteristic Approach for Evaluating Uncertain Annotations of Lyve-1-stained Whole-Slide Images Lymphatic Sinus in Axillary and Subiliac Lymph Nodes of Mice. リンパ節転移初期段階におけるリンパ洞の形態学的変化に関する定量解析. 日本機械学会 第 35 回バイオエンジニアリング講演会, 2023 年 6 月 3-4 日(日立システムズホール仙台, 仙台市). [口頭発表]

前田一伎, Kao KunTai, Ariunbuyan Sukhbaatar, 小玉哲也. 人工知能を用いた転移性リンパ節の病理画像解析に関する研究. 日本機械学会 第 35 回バイオエンジニアリング講演会, 2023 年 6 月 3-4 日(日立システムズホール仙台, 仙台市). [口頭発表]

Kao K, Hsieh M, Chang R. A ConvNeXt-backbone model with multi-channel photometric distortion for malignant tumor segmentation and localization of oropharyngeal squamous cell carcinoma and esophageal squamous cell carcinoma. 19th International Conference on Flow Dynamics, Program: 21, Nov 9-11, 2022, Sendai International Center, Japan. [口頭発表]

(3)相手国との交流(両国の研究者が協力して学術交流することによって得られた成果)

日本側研究者はマウス実験を主とする研究体制を敷いており、一方で台湾側は情報科学を基盤としている。本研究では、機械学習法に基づく LDDS にともなう N0-SLN の診断・治療の評価手法の開発を目指した。このような研究基盤が異なる研究室が協力することで、今回、転移リンパ節内のリンパ洞の形態学的変化から転移リンパ節の診断を可能になる新たな方法論の提案が可能になった。

(4)社会的貢献(社会の基盤となる文化の継承と発展、社会生活の質の改善、現代的諸問題の克服と解決に資する等の社会的貢献はどのようにあったか)

本研究では日本と台湾における死因の1位はがんである。がん患者の死因の 90%は転移に起因する。そして多くのがん患者においてリンパ節への転移が確認される。本研究では転移リンパ節の早期診断法の開発を目的に機械学習による転移リンパ節の診断法の開発に取り組んだ。本研究はリンパ節転移の早期診断・治療の評価システムを提案しており、日本、台湾の二国間にとどまらず、世界のがん研究に資するものである。

(5)若手研究者養成への貢献(若手研究者養成への取組、成果)

日本側研究者は、医工学研究科の修士学生を対象にした講義として医工学概論をオムニバス形式として開講している。今回の共同研究を契機に台湾側代表者である Chang Ruey-Feng 教授に依頼して Medical image AI and Deep Learning に関する講義を 2 年度にわたり実施した。また、日本側の修士学生の修士論文の研究課題として、本研究の内容を組入れることで、修士学生の研究討議への参加・発表の機会を与えた。

(6)将来発展可能性(本事業を実施したことにより、今後どのような発展の可能性が認められるか)

LDDS に関しては、2024 年度内に特定臨床試験が実施される予定である。今後は臨床試験結果を本開発手法で評価し、実臨床の評価法として開発できものと思われる。

(7)その他(上記(2)~(6)以外に得られた成果があれば記載してください)