【基盤研究（S）】

組織空間とゲノム情報の定量的統合による胃癌多様性の新しい定義

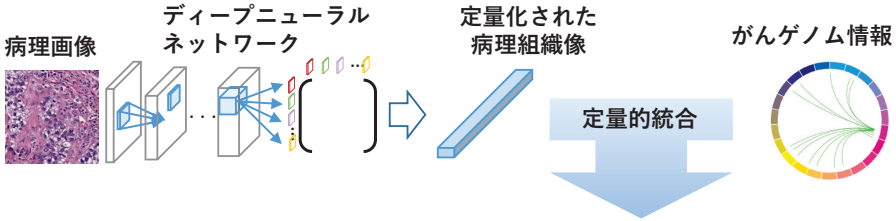
研究代表者	東京大学・大学院医学系研究科（医学部）・教授 石川　俊平（いしかわ　しゅんぺい）　研究者番号:50418638
研究課題情報	課題番号：22H04990　研究期間：2022年度～2026年度 キーワード：がん、ゲノム、病理組織、人工知能

なぜこの研究を行おうと思ったのか（研究の背景・目的）

●研究の全体像

がんの適切な診断や治療の為にはがんの分類が必要となるが、現在のがんの分類は従来の病理組織像という見た目による分類と、新しいゲノム情報による分類がバラバラに存在している。これらの新旧の分類が定量的に統合できないことで、がんの多様性の把握と分類が効果的に行われない状態となっている。

本研究では日本人に多い胃癌を代表例として、人工知能技術を用いてこれまで難しかった病理組織像の定量化を行い、多数の症例でゲノム情報と病理組織情報の定量的な統合を行うことで、多様性全体像の把握とサブクラスの新しい定義を行う。



- **ゲノム情報と病理組織情報を定量的に融合した胃癌の多様性の新しい定義**
- **臨床的に重要な新規サブタイプの同定と診断・治療に関する意義付け**
- **胃癌をモデルケースとして他の癌種への波及効果も**

図1　研究の全体のイメージ図

“がん”は”癌”とほぼ同義だが
より幅広いカテゴリーを指す。

●がんの分類とは

現在のがんの分類はWHOの出版している分類が世界標準になっている。がんには肺癌、胃癌、大腸癌のような臓器別の分類とは別に、腺癌、扁平上皮癌、小細胞癌などがん細胞の形態学的な特徴による病理組織分類があり現在1000種類以上ある。基本的には、病理組織像を顕微鏡で専門の医師が見ることにより分類が行われこれを病理診断という。

また一方で、近年ではがん細胞の持つゲノム（がんゲノム）を解読することによって、DNAの変異を明らかにして”EGFRやKRASの遺伝子の変異を持つ”がんというように遺伝子変異を基準にして分類することが行われている。

●人工知能による病理組織像の定量化

近年の人口知能技術はニューラルネットワーク技術を用いて、画像のような定量化しにくい抽象的なデータを特徴量といわれる定量的な数値として取り出すことが可能となってきている。

私たちはこれまでニューラルネットワークから取り出したディープテクスチャ情報によりがん病理組織像を適切に数値化することに成功してきた。こうした数値化により、これまでは専門の医師が判断していた抽象的な病理組織像の情報を定量化し、データの一つとしてがんゲノムなど他の臨床情報と統合することが可能となる。

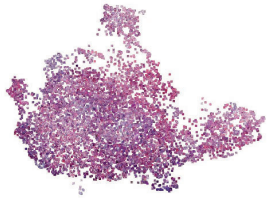


図2　人工知能によって定量化された32がん種約7200症例の病理組織像の多様性の分布を二次元マッピングで表現した。1個の小さな□が1症例の病理組織画像を表す。

Cell Reports 38(9):110424. 2022

この研究によって何をどこまで明らかにしようとしているのか

●胃癌におけるがんゲノム情報と病理組織情報の統合

胃癌は日本人のがん罹患数の第2位、がん死の3位を占め日本の保健衛生上重要な影響を及ぼしている。他のがん種と同じく胃癌についてもがんゲノムの解読が進みその多様性の概要が明らかになってきた。胃癌は極めて多様性に富み、発生部位・発癌のメカニズム・細胞系列分化・ドライバー遺伝子・間質との相互作用・がんの免疫状態等が症例ごとに大きく異なり、複雑な臨床的特質として反映されている。

本研究では胃癌の大規模なゲノム情報と病理組織情報を集積し、人工知能技術を用いてこれまで難しかった病理組織像の定量化を行いゲノム情報との定量的な統合を行うことで、多様性全体像の把握とサブタイプの新しい定義を行う。がん病理組織像の生物学的な意味を捉える人工知能技術の開発を行い、がん組織を構成するがん細胞やそれ以外の血管細胞など周囲の間質細胞との相互作用の意味の抽出を行う。

●社会生活につながるような進展・影響等

研究のなかで同定されたサブクラスは臨床情報と照らし合わせることで、診断・治療の視点で意義づけを行い、新規の予防・治療介入標的の同定も試みる。

本研究は胃癌を対象にした研究であるが、ここで得られた概念は今後他の癌種にも幅広く適応可能となる。

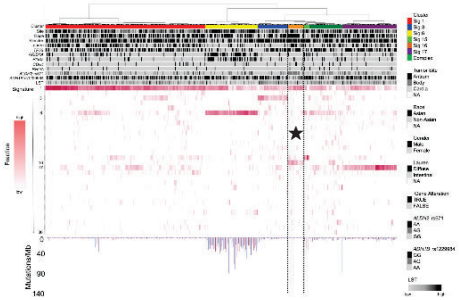


図3　がんゲノムによる胃癌の多様性
約500症例の様々な人種の胃癌ゲノム配列の変異のパターンによる分類。同じ胃癌でも非常に多くのサブタイプがあることがわかる。
★印は東アジア人に特徴的な飲酒・喫煙関連胃癌

Science Advances 6(19):eaav9778. 2020

ホームページ等	https://plaza.umin.ac.jp/prm/	（研究室HP）
	https://luigi-pathology.com/	（病理組織像検索エンジン）