

浜本 隆二

国立研究開発法人国立がん研究センター
分野長

人工知能を用いた統合的ながん医療システムの開発

§ 1. 研究実施体制

(1) 浜本グループ

①研究代表者: 浜本 隆二(国立がん研究センター研究所、分野長)

②研究題目

- ・本研究の中心的役割を担い、統合的推進を図る。

(2) 岡野原グループ

①研究代表者: 岡野原 大輔(株式会社 Preferred Networks、代表取締役副社長)

②研究題目

- ・深層学習技術を用いた統合的な解析を行う。特にmicroRNA データ解析及びクリニカルシーケンスデータ解析を中心に行う。

(3) 瀬々グループ

①研究代表者: 瀬々 潤(産業技術総合研究所人工知能研究センター、研究チーム長)

②研究題目

- ・機械学習全般の解析手法を用いた統合的解析を行う。特にエピジェネティクス解析及び医療画像データ解析を中心に行う。

§ 2. 研究実施の概要

本研究課題においては、1. AI 技術を用いたエピジェネティクスデータベース解析/臨床情報を用いた統合的解析、2. AI 技術による microRNA を対象とした早期がん診断システムの開発、3. AI 技術による高精度の画像診断システム及び自動放射線治療システムの開発、4. AI 技術を用いたクリニカルシーケンスデータ解析/Precision Medicine を指向したがん治療の最適化という、4つのテーマについて研究を推進させてきた。個々のテーマに関する平成 28 年度の研究実施の概要を下記に示す。

1. AI 技術を用いたエピジェネティクス解析及び創薬・診断への応用

ChIP-Seq 法により解析されたヒストン修飾データのデータベース整備という観点では九州大学大学院医学研究院の沖真弥博士と共同で ChIP-Atlas (<http://chip-atlas.org>)の機能拡充を行った。また現在新規がん抑制遺伝子の OMD と PRELP という、2つの遺伝子の機能解析に関する論文を Cell 誌に投稿しているが (Cell, *in revision*)、OMD と PRELP の遺伝子発現調節機構をヒストン修飾に着目して行った。各遺伝子の gene body 及び転写開始点前後の情報を抜き出し、遺伝子毎の情報を調べてみた結果、PRELP に関しては特に顕著な傾向は見られなかったが、OMD に関しては H3K4me2 と H3K27ac が低い傾向が見られた。さらに、OMD 及び PRELP の膀胱がん組織及び腎がん組織における定量的 PCR のデータを SVM (support vector machine)を用いて解析を行った結果、非常に高い精度で膀胱及び腎臓の腫瘍組織と正常組織を判別することに成功した (膀胱がん; Precision 0.94, Recall 0.92; 腎がん; Precision 0.91, Recall 0.91)。論文発表という観点では、今後のプロジェクトの基盤となる研究を行い原著論文としてまとめた (下記 **References** を参照)。

2. AI 技術による microRNA を対象とした早期がん診断システムの開発

近年免疫チェックポイント阻害剤が新しいがんの分子標的治療薬として注目を集めている。しかし、a. 治療効果を認める患者が限定的、b. 治療効果予測が困難、c. 特徴かつ重篤な有害事象の出現、d. 治療中止時期が不明、e. 極めて大きい経済的負担など問題点も指摘されている。そこで、我々は免疫チェックポイント阻害剤ニボルマブ投与患者血清の収集後 microRNA 解析・プロテオーム解析を行い、得られたデータを深層学習により解析することで、新規バイオマーカーの探索を行うことを試みた。今後は Precision Medicine を実現させ最適な治療法を提供することで、治療成績の向上を目指す。

3. AI 技術による高精度の画像診断システム及び自動放射線治療システムの開発

平成 28 年度においては、画像情報の構造化及び包括的放射線診断・治療データベースの整備を進めた。具体的には、1. 解剖学的標準化を可能とする非剛体レジストレーション法の確立、2. 解剖学的標準化とテンソル回帰に基づく三次元統計解析法の構築、3. 臨床的アウトカムを関連とする局所の画像特徴量の解析という 3つのテーマで推進した。3に関しては、さらに a. 系統的に定義した画像特徴量の抽出及び b. 次元削除手法を利用した画像特徴量の自動抽出に関しても取り組んだ。

4. AI技術を用いたクリニカルシーケンスデータ解析/Precision Medicineを指向したがん治療の最適化

平成28年度においては、これまで取得されている次世代シーケンスのデータに関して、AI技術を用いた解析にも対応した正規化されたデータベースの整備を行った。また、クリニカルシーケンスによるがん治療の最適化は、正確な患者データと紐づけられた次世代シーケンスデータが未だ少なく、大量データを必要とするDeep Learningのこれまでの手法では困難である。そこで、我々は少ないデータからも学習を可能とする半教師あり学習などの新手法を取り入れ、最適なアルゴリズムを開発することにも取り組んだ。

References)

- 1) Tatsuyuki Chiyoda, Peter C. Hart, Mark A. Eckert, Stephanie M. McGregor, Ricardo R. Lastra, **Ryuji Hamamoto**, Yusuke Nakamura, S. Diane Yamada, Olufunmilayo I. Olopade, Ernst Lengyel, Iris L. Romero: Loss of BRCA1 in the cells of origin of ovarian cancer induces glycolysis: A window of opportunity for ovarian cancer chemoprevention. *Cancer Prevention Research, in press* (2017)
- 2) Gouji Toyokawa, Kazuki Takada, Tatsuro Okamoto, Yuka Kozuma, Taichi Matsubara, Naoki Haratake, Takaki Akamine, Shinkichi Takamori, Masakazu Katsura, Fumihiro Shoji, **Ryuji Hamamoto**, Yoshinao Oda, Yoshihiko Maehara: Elevated metabolic activity on ¹⁸F-FDG PET/CT defines EZH2-expressing non-small cell lung cancer. *Anticancer Research, in press* (2017)
- 3) Rui Wang, Xiaolan Deng, Yuichiro Yoshioka, Jae-Hyun Park, Takehiro Suzuki, Naoshi Dohmae, **Ryuji Hamamoto**, Yusuke Nakamura: Effects of SMYD2-mediated EML4-ALK methylation on the signaling pathway and growth in non-small cell lung cancer cells. *Cancer Science, in press* (2017)