

# 2021 年度 医学研究活動助成 結果報告書

2023 年 3 月 3 日提出

公益財団法人 西川医療振興財団

代表理事 西川 猛 殿

研究題目：マイクロコントローラーデバイスを用いた膵臓癌への時間的抗癌剤投与プログラムの創出	
研究代表者：平塚 徹	所属施設名：大阪国際がんセンター
<p><u>1. 研究成果（600 字以上 1,000 字以内に纏めて下さい）</u></p> <p>本研究は、難治性の癌である膵臓癌に対し、ライブイメージングとマイクロコントローラーデバイスを用い、基礎医学的な見地から既存の抗癌剤投与のあり方を見直し、時間的にプログラムされた新たな癌シグナル制御法を提示することを目標に行った。</p> <p>まず、膵臓癌患者由来のオルガノイド培養において、ERK 活性をモニターする蛍光バイオセンサーを導入し、観察を行った。使用した癌細胞には全て KRAS 遺伝子に活性化変異が存在するにも関わらず、細胞間およびオルガノイド間において高い不均一性が認められた。本研究では、観察可能な全てのオルガノイドを包括的に観察し、これを画像解析プログラムによって自動解析し、個々の癌患者由来のオルガノイド群が持つ癌シグナル不均一性を定量的に評価した。</p> <p>さらに、マイクロコントローラーデバイスを用い、時間的な抗癌剤投与プログラムについて詳細に検討した。ERK 活性を抑制する PD0325901 を様々なタイミングおよび期間で投与し、ERK 活性および細胞増殖活性への影響を検討した。その結果、膵臓癌細胞の増殖は、基本的に抑制剤が投与されている時間のみで細胞増殖が抑制されているが、それを取り除いた時に再び増殖活性を獲得することが明らかになった。しかし、培養より長期経過（およそ 10 日）した状態では例外的に PD0325901 による細胞抑制が不可逆に起こることが明らかになり、抗癌剤投与には効果的なタイミングが存在することが示唆された。</p> <p>また、生体マウスにおけるヒト膵臓癌細胞の担癌および生体ライブイメージングについても計画通りに行い、およそ 1 ヶ月にわたって断続的に経時観察することを可能にした。興味深いことに、癌細胞の ERK 活性シグナルは担癌後およそ 1 週間以内では均一性が高いが、その後、徐々に不均一となり、抗癌剤への反応も不均一になることが複数のマウスで明らかになった。</p> <p>これらの結果は、「いつ、どこで、どの細胞が薬剤耐性を獲得するのか」という臨床的な課題に直接的に寄与しているものと考えており、今後、学会および論文などにおいて広く成果を広めていきたいと考えている。</p>	
<p><u>2. 研究成果を発表した学会名、又は学会誌名（予定の場合はその旨を明記して下さい）</u></p> <p>2022 年 第 80 回日本癌学会学術総会 2022 年 The 7<sup>th</sup> JCA-AACR Special Joint Conference</p>	

※結果報告書は、当財団ホームページにて公開いたします。

※助成期間終了後 1 か月以内に提出してください。（助成期間：2022 年 3 月～2023 年 2 月末、提出期限：2023 年 3 月末まで）

※報告書の提出は PDF に変換、メールへの添付をお願いします。郵送による提出は不要です。

# 2021 年度 医学研究活動助成 結果報告書

(西暦) 2023 年 3 月 2 日提出

公益財団法人 西川医療振興財団

代表理事 西川 猛 殿

研究題目：機械学習法を用いた、心房細動患者における心不全発症リスクモデルの構築	
研究代表者氏名：濱谷康弘	所属機関名：京都医療センター
<p><b>1. 研究成果 (600 字以上 1,000 字以内に纏めて下さい)</b></p> <p>&lt;研究の背景&gt;：心房細動は人口の高齢化に伴い増加の一途を辿っている。心房細動患者は高頻度で心不全を合併し、ひとたび心不全を発症すると予後は不良である。しかしながら、心房細動患者における心不全発症のリスク層別化と予防に関する報告は乏しいのが現状である。本研究では、心房細動患者における心不全入院の機械学習モデルを構築し、検証することを目的とした。</p> <p>&lt;研究方法&gt;：伏見 AF レジストリは、京都市伏見区心房細動患者を対象とした地域密着型の前向き調査である。このレジストリのデータセットを、derivation コホート (n=2,383) と validation コホート (n=2,011) に分けた。Derivation コホートを用いて、心不全入院の発生を予測する機械学習モデルを構築し、検証コホートを用いて予測能力を検討した。</p> <p>&lt;研究結果&gt;：伏見 AF レジストリに登録されている患者において、追跡期間中央値 4.4 年の間に 606 例 (14%) に心不全入院が発生した。経胸壁心臓超音波検査とバイオマーカーのデータが、6 つの機械学習モデルすべてにおいて重要な予測変数としてあげられた。7 つの変数 (年齢、心不全既往、クレアチニンクリアランス、胸部レントゲンでの心胸郭比、左室駆出率、左室収縮末期径、左室壁運動異常) を用いた random forest アルゴリズムに基づく機械学習モデルは、高い予測性能 (AUC : 0.75) を有し、フラミンガム心不全リスクモデル (AUC : 0.67; P&lt;0.001) と比較して有意に優れていた。機械学習モデルを用いて患者を 3 分位に層別化し Kaplan-Meier 曲線を描くと、機械学習モデルは追跡期間中の心不全入院のリスクを層別化できた (log-rank ; P&lt;0.001) .</p> <p>&lt;考察と展望&gt;：今回の結果から、心臓超音波検査やバイオマーカーが心房細動患者における心不全発症リスク層別化に有用である事が示唆された。また、予測モデル構築にあたって、機械学習が一定の役割を果たす可能性がある事が分かった。今後、BNP などの重要なバイオマーカーを含むより精度の高い予測モデルの構築と、心不全発症の予防戦略の構築が必要と考えられる。</p> <p><b>2. 研究成果を発表した学会名、又は学会誌名 (予定の場合はその旨を明記して下さい)</b></p> <p>上記の研究成果に関して、2022 年 9 月に行われた日本心臓病学会学術集会で発表を行った。また、本研究成果に関しては英語原著論文としてまとめ、JACC Asia 誌に受理された (Hamatani Y, et al. JACC Asia. 2022 Nov 1;2(6):706-716.)</p>	

※結果報告書は、当財団ホームページにて公開いたします。

※助成期間終了後 1 か月以内に提出してください。(助成期間：2022 年 3 月～2023 年 2 月末、報告書提出期限：2023 年 3 月末まで)

※報告書は PDF に変換し、当財団宛て (foundation@nishikawa-iryuu.org) メールへの添付で提出してください。郵送による提出は不要です。

# 2021 年度 医学研究活動助成 結果報告書

2023 年 3 月 23 日提出

公益財団法人 西川医療振興財団

代表理事 西川 猛 殿

研究題目：画像認識 AI を活用した、てんかん発作の動態解析および自動検知技術の開発

研究代表者氏名：内田 大貴

所属機関名：独立行政法人国立病院機構  
長崎医療センター

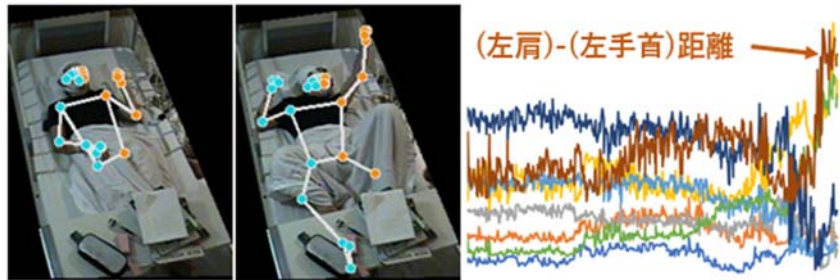
## 1. 研究成果（600 字以上 1,000 字以内に纏めて下さい）

本研究の目的はモーショントレースプログラムを利用し、映像によるてんかん患者の発作検知に取り組むことであった。今回は診療目的に事前に撮影された、既存の録画映像を用いて解析した。出力として、プログラム算出による 3 次元座標が得られた。

### <結果>

患者の映像から骨格および関節座標を取得した。モーショントレース処理は合計 13 人、49 場面について行った。布団を被っていて全身が見えない状態や側臥位などプログラムが判定できない姿勢の場合、また暗視野の条件下では骨格の捕捉が機能しなかった。体の一部が布団を被っている場合には、推定計算できる部位のみを捕捉した。てんかん発作が起きる前から発作の状態まで比較的安定して骨格が捕捉できたのは 4 例あり、これらに対しては関節座標を取得して検証した。各関節間の距離を算出し、安静状態から発作開始、発生終了に至るまでの過程を時系列で表示した。

その結果、各関節間の距離は映像の動作に追従して変化をしていた。脳波データから同定した発作開始時と関節間距離の時系列データを比較したところ、3 例で発作開始時の拳動変化点がほぼ同じタイミングを示した。



### <結論>

モーショントレースプログラムはてんかん発作検知において有効な手段となりうる可能性がある。ただし、現状では患者姿勢が映像から十分に認識可能で、発作開始時に特徴的な姿勢変化を伴うことが条件として必要である。今後はカメラの取り付け位置の見直しや深度測定が可能な 3D カメラを用いることにより、骨格の認識精度のさらなる向上が期待できると考えられた。

## 2. 研究成果を発表した学会名、又は学会誌名（予定の場合はその旨を明記して下さい）

第 57 回日本てんかん学会学術集会（2024 年 9 月 12 日-14 日開催予定）

※結果報告書は、当財団ホームページにて公開いたします。

※助成期間終了後 1 か月以内に提出してください。（助成期間：2022 年 3 月～2023 年 2 月末、報告書提出期限：2023 年 3 月末まで）

※報告書は PDF に変換し、当財団宛て（foundation@nishikawa-iryuu.org）メールへの添付で提出してください。郵送による提出は不要です。

# 2021年度 医学研究活動助成 結果報告書

(西暦) 2023年3月1日提出

公益財団法人 西川医療振興財団

代表理事 西川 猛 殿

研究題目：機械学習アルゴリズムを活用した加齢・変性疾患早期発見および診断指標の開発

研究代表者氏名：山下 孝二

所属機関名：九州大学 放射線科

## 1. 研究成果 (600字以上 1,000字以内に纏めて下さい)

MRI 形態・機能画像より灰白質・白質容積および比率、皮質厚や深部灰白容積などのパラメータを抽出し、臨床的に得られた認知症スケールとの有意な相関因子を明らかにしようとする研究です。臨床病期と画像から得られるパラメータ間の関連性については未だ確立しておらず、原因の一つとして、画像処理法や解析法が一定していないことが挙げられます。そのため、MRI 撮像パルスシーケンスの開発および最適化による、再現性の高い画像解析アルゴリズム確立を行いました。撮像パラメータ確立後に画像データ収集を行い、嗅内野皮質厚が MMSE (ミニメンタルステート) 検査と改訂版長谷川式認知症スケールと相関する唯一の因子である事を確認しました。また多国間データを用いて MMSE スコアと嗅内野皮質厚が唯一の相関因子である事を発見し、報告しました。これらの研究から得られた知識を基にして、脳血管障害患者における画像特徴量の違いについて報告・論文化を行いました。また、MR 画像から得られる定量値を変性疾患などの早期発見に応用するため、スライス厚を薄くした拡散強調像および synthetic MR 画像から定量マップを作成し、構造画像に重ね合わせる事により健常者において脳皮質領域の T1 値、T2 値、ADC 値取得が可能となったため、学会発表を行いました。脳 MRI は非侵襲的に繰り返し検査を施行する事が出来、本研究により得られた結果は、変性疾患等の評価において、侵襲的な検査低減および客観的診断による疾患の進行予防や早期の治療戦略の策定につながる事が期待されます。

## 2. 研究成果を発表した学会名、又は学会誌名 (予定の場合はその旨を明記して下さい)

### ○学会発表

・ASNR 60th Annual Meeting & NER Foundation Symposium 2022: May 16-18, 2022 New York, USA Clinical application of intravoxel incoherent motion (IVIM) imaging in patients with acute ischemic stroke

・第 50 回断層映像研究会 令和 4 年 9 月 30 日、10 月 1 日 東京都

EPICS-DWI および synthetic MR 画像を用いた全脳皮質領域の ADC、T1 および T2 値の再現性

### ○原著

・**Yamashita K**, Kamei R, Sugimori H, et al. Interobserver reliability on intravoxel incoherent motion imaging in patients with acute ischemic stroke. AJNR Am J Neuroradiol. May;43(5):696-700. doi: 10.3174/ajnr.A7486

・**Yamashita K**, Sugimori H, Nakamizo A, et al. Different hemodynamics of basal ganglia between moyamoya and non-moyamoya diseases using intravoxel incoherent motion imaging and single-photon emission computed tomography. Acta Radiol. 2023 Feb;64(2):769-775.

※結果報告書は、当財団ホームページにて公開いたします。

※助成期間終了後 1 か月以内に提出してください。(助成期間：2022年3月～2023年2月末、報告書提出期限：2023年3月末まで)

※報告書は PDF に変換し、当財団宛て (foundation@nishikawa-iryuu.org) メールへの添付で提出してください。郵送による提出は不要です。

# 2021 年度 医学研究活動助成 結果報告書

(西暦) 2023 年 3 月 31 日提出

公益財団法人 西川医療振興財団

代表理事 西川 猛 殿

研究題目：新世代顕微鏡を用いた癌診断・治療感受性予測の AI アルゴリズム構築

研究代表者氏名：田中 晃司

所属機関名：大阪大学

## 1. 研究成果 (600 字以上 1,000 字以内に纏めて下さい)

日常臨床において、採取した検体の癌と非癌の判定が困難な場面に遭遇する。特に、術中迅速診断など診断結果が治療方針や術式に大きな影響を与えるが、時間的制約および検体の状態などの制限があり、正確な診断を下すことが難しい場面がある。従来の顕微鏡では、レンズにより対象物を拡大しており、拡大率と視野は反比例する状態であった。新規マイクロイメージングデバイス (MID) を用い、観察対象物を直接デジタルデータ化することで、広い視野を保ちつつ、任意の工学分解能の設定が可能となるとともに、1 細胞ごとの分光スペクトルデータの測定が可能となった。我々は、この新規顕微鏡デバイスを用い、対象物のデジタルデータおよび分光スペクトルデータを収集し、癌診断および治療感受性予測の AI アルゴリズムを構築することを目的とし研究を開始した。

まず、食道扁平上皮癌細胞株 TE8 を 2 次元で培養し、MID を用いて至適な撮影条件の検討を行った。専用のプレートおよびプレートのコーティング等を調整、至適な細胞密度で培養期間を調整、Exposure time, Gain を調整し、2 次元での細胞の撮影に成功した。

次に、食道扁平上皮癌細胞株 TE8 から作成した 3 次元培養のオルガノイドの MID を撮影条件の検討を行った。2 次元培養と同様に培養条件および撮影条件を調整することで、3 次元培養のオルガノイドの撮影に成功した (図 1)。さらに、切除検体から採取した食道癌部と正常部から作成した 3 次元オルガノイドの撮影にも成功した (図 2)。

図1

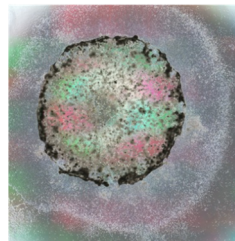
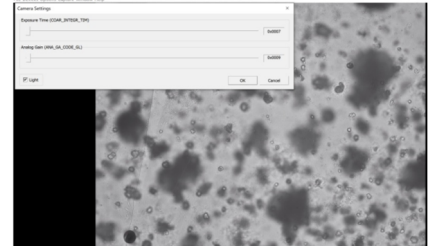


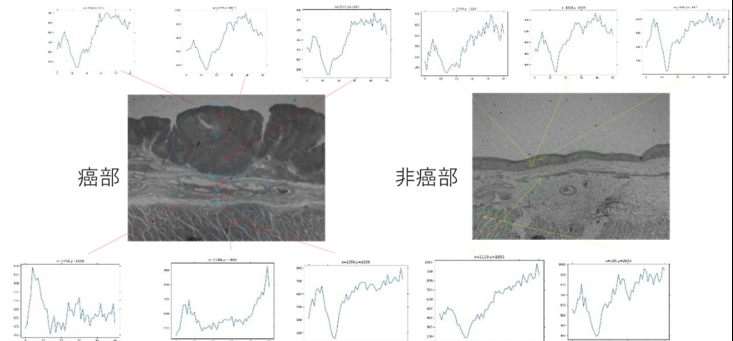
図2



次に、食道癌および正常食道の切除標本の HE 染色のプレパラートを用いてハイパースペクトル MID の撮影条件を調整した。その結果、癌部と非癌部で異なるハイパースペクトルデータを取得することができた (図 3)。

現在、300 例の撮影に向け、検体の選出を進め、撮影準備を行っている。50 例の撮影が完了した時点で機械学習による癌部と非癌部の鑑別アルゴリズムの構築および、治療感受性予測アルゴリズムの構築に着手する予定である。

図3



## 2. 研究成果を発表した学会名、又は学会誌名 (予定の場合はその旨を明記して下さい)

日本癌学会 (2023 年投稿予定)

Cancer Science (2023 年投稿予定)

※結果報告書は、当財団ホームページにて公開いたします。

※助成期間終了後 1 か月以内に提出してください。(助成期間：2022 年 3 月～2023 年 2 月末、報告書提出期限：2023 年 3 月末まで)

※報告書は PDF に変換し、当財団宛て (foundation@nishikawa-iryu.org) メールへの添付で提出してください。郵送による提出は不要です。