

**厚生労働科学研究費補助金**  
**(政策科学総合研究事業 (臨床研究等 ICT 基盤構築・人工知能実装研究事業))**  
**分担研究報告書**

課題名 : 「新薬創出を加速する症例データベースの構築」に関する研究

研究分担者名 : 小倉 高志

神奈川県立循環器呼吸器病センター 所長 兼 臨床研究所所長 兼 間質性肺炎センター室長

**研究要旨**

(1) 患者の臨床情報及び検体の収集 :

指定難病の一つである特発性肺線維症を主体とした間質性肺炎患者に関する診療情報と患者サンプル(血液、肺組織)の収集を行う。さらに収集した患者サンプルのオミックス解析を実施する。それにより得られた臨床情報(診療情報及び患者サンプルから得たオミックスデータ)を格納した疾患統合データベースを構築する。さらに得られた臨床情報を医薬基盤研にて解析することにより、創薬ターゲット分子の発見・同定を行う。

(2) 病理画像診断 :

間質性肺炎の病型分類は生命予後に相関するため、治療方針の決定に重要である。一方で、間質性肺炎を専門とする病理医は少なく、非特異的に所見に基づいた分類のため、客観性・再現性に乏しいことが問題となってきた。この研究では、人工知能を用いて従来の問題点の解決を試みる。

(3) ビジウム解析 :

クライオ生検・切除肺生検材料を用いてビジウム解析を行い、①各検体の mRNA の標準化、mRNA 発現プロファイルに基づいたクラスターの二次元分布パターンの相違に基づいた分類法の確立を目指した。②これまでの別の解析から間質性肺炎病巣で特異的に発現する候補分子を得ている、候補分子の発現示すスポットの空間的分布と発現プロファイルから、間質性肺炎の病態の一端に迫る。

(4) テロメア :

間質性肺疾患患者のテロメア長を測定し、間質性肺疾患の疾患毎の比較及びテロメア長と生存期間、疾患進行度及び治療に対する反応性等との関連について調べる。近年の研究では、IPF の予後因子としてテロメア長が関連しているといわれている。

**A. 研究目的**

(1) 患者の臨床情報及び検体の収集 : 特発性肺線維症(IPF)及び間質性肺炎(疑いを含む)患者に関する診療情報及び患者サンプルの収集を行い、臨床情報(診療情報及び患者サンプルから得たオミックスデータ)を統合し格納した疾患統合データベースを完成させる。

(2) 病理画像診断 : ディープラーニングによる間質性肺炎の組織分類システムの構築

(3) ビジウム解析 : 空間的発現プロファイル解析(ビジウム解析)を行う目的は次の2つである。①間質性肺炎の分類の新しい方向性を見いだす、また、②間質性肺炎で特異的・特徴的に発現している分子の探索・同定の試み、である。

(4) テロメア : 間質性肺疾患患者の血液検体からテロメア長を測定し、間質性肺疾患の疾患毎の比較及びテロメア長と生存期間、疾患進行度及び治療に対する反応性等との関連について調べ、疾患毎の特徴を明らかにすることにより、テロメア長が予後予測や治療法の決定に有用となり得るかを検討する。

**B. 研究方法**

(1) 患者の臨床情報及び検体の収集 : IPF を含む間質性肺炎(疑いを含む)と診断した患者から臨床情報、各種検査結果の抽出、及び研究用に血液 10mL を採取する。また、研究同意を得られた患者からの気管支鏡検査、外科的肺生検からの肺組織採取を行う。臨床情報は、初診時間診票の記載データと電子カルテ日常診療医師入力記録から抽出を行う。各種検査結果は、胸部CT、X線画像、血液検査データ(血算、肝機能、腎機能、炎症マーカーなど)、呼吸機能検査及び生理機能検査データ、画像読影所見(CT画像、X線画像に付随の読影所見)、病理所見から得られた結果を抽出する。さらに、外科生検とクライオ生検による得られた肺組織からDNA、RNAの同時抽出を行い、オミックス解析を行う。

(2) 病理画像診断：間質性肺炎切除肺生検（及びクライオ生検）の HE 染色組織切片のバーチャルスライド画像を、病型分類名を「解」としてディープラーニングで学習させる。得られた人口知能を用いて、客観性・再現性のある、予後予測システムを構築する。

(3) ビジウム解析：切除肺生検もしくはクライオ生検パラフィン切片検体で、ビジウム解析を行う。

(4) テロメア：2019年10月から2022年1月まで当院に受診され PRISM 研究に対して同意得ている患者のうち、研究同意の得られた 348 名中、サルコイドーシス、肺胞蛋白症、急性過敏性肺炎、間質性肺炎と診断されなかった 7 名を除いた 341 名を対象に、テロメア長を測定し、間質性肺炎の診断名、間質性肺炎の家族歴、brinkman index、KL-6、SP-D、%FVC、%DLCO、胸部 CT 所見(上葉優位、PPFE 所見、末梢有意分布、気管支血管優位分布、浸潤影、すりガラス影、蜂巣肺、のう胞、気腫性変化%)との関連性を検討した。血液検体は、免疫分析研究センター株式会社に匿名化して送り、定量 PCR 法で結果をえた。

(倫理面への配慮)

課題名「新薬創出を加速する人工知能の開発」について、当院の倫理委員会の承認を得て研究開始。同意説明文書を用いて医師が患者へ説明を行い、同意を取得した患者に研究協力をして頂いている。また、同意撤回の機会を保障している。

## C. 研究結果

(1) 患者の臨床情報及び検体の収集：

今年度実績：

同意取得 170 例（うち同意撤回 2 例）

組織採取：血液 178 例、クライオ生検 77 例、VATS 33 例、手術肺 6 例

コロナ禍の影響により組織採取例が少ない傾向が続いたが、順調に症例数が増加した。

研究開始後の全実績：

同意取得 1045 例（うち同意撤回 7 例）

組織採取：血液 1032 例、クライオ生検 237 例、VATS 78 例、手術肺 15 例

これまでに収集した症例の MDD 診断結果によると、IPF が全体の 32%、UCIP が 15%、HP が 17%、NSIP が 10%であった。IPF が少ないことが課題であったが、分類不能型(UCIP)や未診断の症例の中に含まれていた IPF の診断をつけたことで、比率が増えた。

(2) 病理画像診断：

すでに診断目的に生検されている 370 症例の組織像を上葉・下葉に分けてそれぞれ学習させ、おなじ 370 症例について上葉・下葉それぞれの病型分類の組成を求め、その組成値（比）に基づいた階層分析（ワード法）から樹形図を描き、上葉・下葉それぞれで 4 個のクラスタを得た。

その組み合わせ（16 通り）の生存分析（カプランマイヤー・ログランクテスト）を行い、予後不良群（5 年生存率 28% ;  $P < 0.001$ ）を選別の可能な分類システムの構築を達成した。

(3) ビジウム解析：

ビジウム解析を完了し、現在結果の解析中。

(4) テロメア：

350 症例すべてを提出し、結果は得られている。（うち、1 例は同意撤回）。現在解析中である。

## D. 考察

MDD 診断結果によると、IPF が全体の 32%、330 例であった。その他、UCIP が 15%、161 例、HP が 17%、182 例、NSIP が 10%、106 例であった。典型的な IPF は組織採取の対象とならないことから、血液についても解析の対象とすることとしたが、上記のような分布となった。

しかしながらコホート内の疾患分布、特に UCIP の分布が問題になることが多い。UCIP の疾患頻度は、報告により様々であるが、本邦における外科的肺生検を実施した検討では、中央判定の MDD によっても 36% であり<sup>1)</sup>、Guler によるメタアナリシスでは、11.9%と報告されており<sup>2)</sup>、今回のコホートにおける UCIP は適切と考えられる。

今コホートには、肺組織採取例が、300 症例入っており、大変貴重なコホートであると考えられる。

## Reference

- 1) Fujisawa T, et al. Eur Respir J 2019;53:1802243
- 2) Guler SA, et al. Ann Am Thorac Soc 2018; 15: 854-863

## E. 結論

(1) 患者情報の収集：令和3年度末までに目標としている1000例を超える症例収集が完了し、その中で肺組織採取症例が300例であった。医薬基盤研との協力によりこれらの症例の臨床情報と検査結果を格納した新薬創出に資する世界に類をみない疾患統合データベースの構築を引き続き推進する予定である。

(2) 病理画像診断：分類システムの有用性を確認するため、現在のコホートを用いた同様の解析を行う。今コホートで肺組織にある症例は300例であり、その症例を目標とする。また、HE染色の不安定性（劣化、施設間の色調の違い）などが再現性に影響する可能性があり、多施設の染色、染色時期による解析結果への影響について検討したい。

## F. 研究発表

1. 論文発表  
なし
2. 学会発表  
なし

## G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし