

日本医療研究開発機構 官民による若手研究者発掘支援事業
事後評価報告書



I 基本情報

補助事業課題名: (日本語) 免疫染色と AI 診断の融合による新規病理診断機器開発に関する研究
(プログラム名) (英語) Development of novel diagnostic device combining immunohistochemistry and deep learning algorithm

実施期間: 令和2年9月4日～令和4年3月31日(予定)

補助事業担当者 氏名: (日本語) 寺田 かおり
(英語) Kaori Terata

補助事業担当者 所属機関・部署・役職:
(日本語) 秋田大学医学部附属病院 乳腺・内分泌外科 講師
(英語) Affiliation: Akita University Hospital
Department: Breast and Endocrine Surgery
Position title: Lecturer

II 補助事業の概要

補助事業の成果およびその意義等

和文: 2 ページ以上

英文: 1 ページ程度

【和文】

乳癌は世界的にも女性が最も罹患する悪性疾患であり、本邦においても年間9万人超が罹患している。乳癌の良好な予後・患者のQOLのためにも、正確な診断による適切な治療方針決定が非常に重要である。病理学的診断、特に免疫染色は、良悪性の鑑別、乳癌の存在診断、生物学的特徴を評価する遺伝子プロファイルの代替法として多用されている。近年、分子標的薬や免疫チェックポイント阻害剤といった新規薬物療法の有効性も報告され適応が拡大する一方、新規治療薬は高価であり、適正使用のために複数の病理学的検査等が必要となる場合もあり、結果がそろいうまに日数を要し、病理医の労働量も膨大となっている。実際に、がんの治療薬の適応を決定するために多数切片の鏡検やコンパニオン病理診断が必要となっていることも影響して、免疫染色件数は2015年において42万件超、10年前に比べて2.8倍に増加する一方で、病理専門医は約2500人と、診断における負担は急増しているのが現状である。そうした問題の解決策として近年、Artificial Intelligence

(以下 AI)診断の研究も進められている。他方で我々は、従来2時間を要した免疫染色を16分で可能にする電界攪拌技術を応用した迅速免疫染色装置の開発として病理診断における独創的かつ革新的な技術開発を行い、診断能の向上に貢献してきた。それはAI診断開発をも飛躍的に前進させる可能性がある。そこで今回、免疫染色とAI診断の融合による病理診断機器開発を研究課題とした。

本研究では目標を以下に設定する。

- 1) 乳癌のセンチネルリンパ節術中迅速転移診断に迅速免疫染色法を追加し、AI診断を融合させることにより、高精度かつ迅速な新規病理診断機器を開発する
- 2) 乳癌の治療選択に必要な腫瘍の評価のための免疫染色法の診断をAIで行い、診断の自動化が可能な診断機器を開発する

各目標に対するねらいは以下の通りである。

1) に関して、乳癌の術中センチネルリンパ節転移診断においては従来のHE染色での病変検出感度の低さが指摘されているが、我々が開発した術中迅速免疫染色を加えることで95%を超える高感度の診断が実現した。これまでHE染色を判定するAI診断の開発も行われてきたが、今回の迅速免疫染色を評価するAI診断は、HE染色で評価が難しい病変をも正確にとらえることができる点で今後有用性を示す可能性が大きい。これを実現できるのは、迅速免疫染色技術の要素技術(第8回ものづくり日本大賞、経済産業省大臣賞受賞)を有しているからであり、我々が開発した日本発の革新的な技術といえる。診断においては、現状では病理医が術中に病理学的に術中診断することが求められるが、病理医が不在の施設も多数あり、遠隔診断を行う場合もある。限られた通信環境で、HE染色のみの診断を行うと、診断に難渋し、時間を要する場面もある。本研究で迅速免疫染色技術を融合したセンチネルリンパ節のAI診断が可能となれば、高精度で迅速な診断が日本のどの施設でも可能となり、医療過疎をも解決し得るといふねらいがある。

2) に関しては、乳癌において治療方針決定のために、各種免疫染色が行われる。罹患数の多い乳癌の診断において、複雑な判定作業を複数行うことは膨大な労力を要するだけでなく、これらの診断によって決定する治療方針は予後に直結するという点で高精度な判定が望まれる。新規治療薬の有効性が多数報告され、その適応にも更なる新規免疫染色作業が求められ、ますます仕事量は増加している。ルーチンで行われている乳癌の腫瘍の評価に関する診断は、機械学習が得意とする分野であり、病理医がAIに任せたい分野といえる。本研究が達成されれば、ハイボリュームセンターでの高度で効率化された診断が確立するとともに、医療過疎地域でも高い水準の医療を展開することにつながり、医療全体を支える技術となるねらいがある。

方法としては、当院が保有する病理組織プレパラート(センチネルリンパ節は260名632リンパ節、腫瘍の評価は各236名)を抽出し、スライドスキャナでWhole slide imageとしてデジタル化し、AI搭載のマシンへ転送した。biomyが教師画像をもとにAI診断システムを構築し、性能評価を行った。

得られた成果を以下に示す。

① 乳癌のセンチネルリンパ節迅速転移診断に迅速免疫染色法を活用し、AI診断システムを構築した。教師画像と性能評価に用いた画像は分割データとして合計1122であり、これをもとに、転移あり、転移なしにおいて感度100%、特異度99%、正診率92%の結果が得られた。実際に転移がある場合を転移なしと誤判断することがなく、転移診断において転移を見逃さない有用なツールとなりうるということが明らかとなった。HE染色のみの場合の感度76.2%より優れ、病理専門医が術中迅速免疫染色プレパラートを診断した際と同等に高精度であった。診断に要する時間は、病理医の診断より大幅に短縮可能であった。

② 包括的な診断のため、乳癌の治療選択に必要な各種免疫染色に関してAI診断システムを構築した。教師画像と性能評価のための画像は分割データで計4000~5000を用いた(免疫染色の内容によって異なる)。これをもとに、感度82~96%、特異度87~93%、正診率71~95%、AUC 0.79~0.99と高精度な結果が得られた。

診断に要する時間は、センチネルリンパ節同様、病理医の診断より大幅に短縮可能であった。煩雑で、場合によっては結果にばらつきが生じ得る乳癌の病理診断において、マンパワーを削減し高精度な診断が可能になることが示唆された。

③ 全自動免疫染色機器(2022年4月に上市)の染色性の検討として各種免疫染色のパラフィン切片における免疫染色を実施。染色性が良好で再現性を有し、用手法、従来の自動染色に比べ短時間で染色可能なプロトコルを作成した。

上記より、乳癌の診断に必要なセンチネルリンパ節転移診断、腫瘍のAI病理診断のための初期段階の研究結果が得られた。実際の乳癌診断において、迅速で高精度、労働力負担に貢献し得る診断システムのコンセプトが確定し、今後予定している多施設共同研究の基礎データとなった。

他方、病理診断において、HE染色、免疫染色は施設間での染色性の違いに関してばらつきが大きく、AI診断機器開発を行う際の問題となっている。本研究では、全自動迅速免疫染色装置により、安定した染色結果が得られたが、これは施設間での染色性の違いを是正し、免疫染色の標準化に有用となる可能性を示唆する。AI診断ソフトと電解攪拌技術の応用による迅速免疫染色装置により、染色から診断まで一気通貫の診断システムを実現する可能性があり、さらなるマンパワー不足への対応、高精度な診断の実現に貢献する可能性が示された。

また、本研究開発がニーズに対応するものとなるように、ニーズヒアリングを行った。そこで得られた結果を以下に示す。

- ・病理医の診断全体の中で乳癌の診断に関する労力の割合は大きく、術中センチネルリンパ節転移診断、温存手術時の断端検索、腫瘍の免疫染色評価などに負担を感じるという答えが多く聞かれた。解決策としてAI診断に求めることは、

- ・時間に追われ、重要な判断を迫られるため、特に1人で診断しなくてはいけない場面ではディスカッションに代わるような環境を提供してほしい(術中迅速診断)

- ・ダブルチェック体制の1人分に近い役割を果たしてほしい(診断加算へもつながる)

- ・業務が多く疲労のある状況で診断すると重要な判断を間違えてしまう恐れがあるため、AIによって診断の労力を削減して労働環境を改善してほしい

- ・限られた病理専門医で専攻医の指導をすることもまた業務を圧迫する一因となり得るため、教育のツールとしても機能してくれることを望む

等であった。これらの調査結果は、今後も医療機器開発を進めていくうえでの重要な情報となった。

今回、研究期間を通して開発サポートの支援を受け、医療機器開発に必要なチームビルディング、ものづくり、研究の早期から事業化・社会実装を見据えた特許、薬事、QMS、保険承認に関する戦略、ニーズドリブンのバイオデザインによる医療機器開発の手法など多岐にわたり学んだ。また、メドテックサロンで成功事例の紹介、研究の各段階における重要なポイントなどに関する講義を受け、ケースメソッドでは模擬症例を通じて医療機器開発で出会うカウンターパートとの役割分担の重要性を学んだ。ニーズ評価、事業性評価では、競合する他の医療機器とのギャップ分析を行い、研究を進める際に必要な要件を見直した。特許・薬事戦略、PMDAへの相談の進め方も個別にメンタリングが行われ、PMDAへの相談を想定した資料作成も早期から行った。市場規模推計、ビジネスモデルも具体的に構築し、今後の開発における各戦略のロードマップも作成した。開発が進むために必要な企業とのマッチングを目的としたマッチングイベント、ピッチなどでの発表を行った。

研究開始時より、AI開発をbiomyと共同で行なっているが、現在、製造・販売を担う企業とのマッチングを継続している。

以上より、医療機器開発サポートの支援により、研究の遂行に加え、ビジネス人材としての成果、成長も得られた。

【英文】

Breast cancer is the most frequently diagnosed malignancy in Japanese women, affecting approximately 90,000 individuals per year, making appropriate diagnosis and treatment essential. Pathological diagnosis plays an important role in breast cancer therapy. We have developed a novel device using an alternating current (AC) electric field allowing complete rapid immunohistochemical staining (R-IHC), in just 16 min, rather than the 2 hours required for the conventional procedure. In principle, antibodies are mixed within microdroplets as the voltage is switched on and off in a time series, thereby increasing contacts between the antibody and antigen because the shape of microdroplets is transformed. This technique is not only rapid but also yields stable dying and the amount of antibody can be reduced. Using this technique for intraoperative diagnosis of sentinel lymph nodes (SN) in breast cancer, sensitivity was confirmed to be higher than that of HE staining.

In addition, immunohistochemistry (IHC) facilitates detection of metastatic lesions, thereby decreasing the workload of pathologists. On the other hand, although a pathological diagnosis system using deep learning has recently been validated, no research has focused on utilizing the R-IHC method for breast cancer. We aim to develop technology combining the advantages of R-IHC with deep learning algorithms. Another goal is deep learning algorithms for IHC, which is necessary for determining the optimal breast cancer treatment strategy, and for developing a comprehensive pathological diagnostic device.

1) Sentinel lymph node biopsy (SNB) of breast cancer: we will develop deep learning algorithms allowing calculation of the metastatic area using R-IHC datasets of SNB in our institution (632 lymph nodes from 260 patients). When the system has been established, diagnosis based on deep learning and the knowledge of pathologists will be performed prospectively in our institute, and a concordance rate is to be determined. AI with R-IHC offered 100% sensitivity, 99% specificity, and 92% accuracy. 2) R-IHC of breast cancer: We will develop a deep learning algorithm that calculates the score of each IHC procedures from 236 datasets at our institute. Diagnosis by deep learning and pathologists will be performed on these 4000~5000 pathological data samples, and the diagnostic concordance rate between the algorithm and the pathologists will also be determined. Highly accurate results were obtained with a sensitivity of 82 to 96%, a specificity of 87 to 93%, accuracy of 71 to 95%, and an AUC of 0.79 to 0.99.

We believe that the combination of R-IHC technology and AI diagnosis, which is rapid, accurate, and cost effective, will lead to dramatic improvements in diagnostic technology.