

HeKKSaGOn ファンドプログラム成果報告書

採 択 年 度：平成 30 年度

所 属 部 局 名：医学研究科

代 表 者 氏 名：鶴山 竜昭

職 名：日本語名：特定教授

代表者連絡先：〔Mail〕 tomiyama.atsumi.5m@kyoto-u.ac.jp 〔Tel〕 075-366-7694

用務先 ドイツ国 ハイデルベルグ大学

概要

前癌病変から上皮内がん、浸潤がんまで発がんの時間経過を追うことが可能な癌腫を対象に、細胞の形態・配列のゆらぎの定量的な測定変化を追って病理診断に活かす試みをごん細胞の生物物理学的な性質（接着力、細胞間の配列の極性）の測定を結びつけて進行度と相関する性質を同定することをめざす。

背景

これまで、癌細胞の多形性・構築の乱れ・ゆらぎの所見と、実際のがん細胞同士の及ぼし合う力など細胞の物理学的特性を解析することで、癌細胞の形態変化を説明できる理論的枠組を明らかにすることを目的として、鶴山は、HeKKSaGOn 加盟大学であるドイツ・ハイデルベルグ大学におけるそれぞれ生物物理学、がんゲノム研究の世界的権威である Motomu Tanaka 教授、がんゲノムの同大学 Jonathan Sleeman 教授らの助言をうけ、研究をすすめてきた。こうした病理形態診断学において定量的な分析パラメータを導入し、がん細胞組織の悪性度を評価する標準的なない手法はまだ存在しないため、多いにその研究成果が注目されることが期待されている。

成果

今回の訪問では、新たに、細胞の形態の定量化に関するさまざまな試みを、ドイツのポツダム大学での Steven Bauer 博士らとの議論（参考文献 1）を経て、個々の癌細胞組織の形態揺らぎを定量化することの重要性がより明らかとなった。実際に議論では、深層学習モデルは、病理学者が肺がんのサブタイプや遺伝子の変異を検出するのに役立つことも紹介された（2）。こうした最近の知見および Steven Bauer 博士との議論をもとに、ハイデルベルグ大学においては Motomu Tanaka 教授と、これまで鶴山グループで開発された病理形態学における定量的パラメータの診断応用（3）、形態データの統計物理学の手法による解析を用いて実際の細胞モデルと、解析技術を組み合わせて時系列的に定量化することを確認し、共同研究を推進することを確認した。実際の疾患モデルについてもうちあわせがすすみ、近く、研究の申請を行うことが確認された。このような取り組み、形態定量を画像解析プログ

ラム、深層学習機能をもつソフトな人工知能に融合することにより、癌組織の病変部の構造異型性を駆使した新たな病理診断法の開発をめざすことで一致した。

がん組織を用いた形態定量により、細胞の形態パラメータと、悪性度との相関解析を実施し進行度を予測することが可能になりつつある。とくに細胞接着力など物理的な作用が、がん細胞におよぼす影響を、細胞のサイズなど形態データを駆使することで診断プログラムが可能であることが示されつつある。Tanaka 教授は、細胞の接着力測定における世界的権威であり、HeKKSaGOn を通じて医学（病理学）領域と生物物理学という異分野融合研究が国際連携として進むその意義は非常に大きい。組織学的パラメータとしてさらに、Steven Bauer らは、がん細胞密度などの定量的パラメータを駆使して多変量解析を行うことでより正確ながん組織の形態特徴を説明することに成功しつつある。この考え方の一部は鶴山らがすでに報告し、またがん組織のみならず、物理的変形や組織傷害におけるさまざまな細胞形態変化とタンパク質発現を組み合わせることに成功している（4）。そこで近年話題となっている、細胞・組織の形態変化、バイオマーカー探索、およびゲノム変化の間の関連について、重要な示唆が与えられつつある（2）。今回、ハイデルベルグ大学の Tanaka 教授の研究室訪問の際に、これらの成果を確認し、さらには表現型解析の関係について議論がすすんだ。

展望

上記の打ち合わせの後、直ちに学内の融合研究領域の研究をすすめる山本暁久助教、鈴木量助教らと連絡をとり、以下の実習・講義を企画した。HeKKSaGOn を契機に学内で医学、理学、生命科学の異分野交流が一層すすむことが大いに期待される。

1月9日

医学研究科内修士課程講義実習

今回の成果をもとに、肺がん組織（4）を例にとり、組織の分析について大学院生と実習を実施する（鶴山研究室、講師平塚拓也担当）

1月11日

細胞形態測定自動化ソフトウェアを用いた実習とがん組織分析

本学医学研究科総合解剖センターにおいて画像解析プログラム、深層学習機能をもつソフトな人工知能に融合したがん組織イメージを用いた講習会、研究利用の実施を国際高等研究院の山本暁久助教、鈴木量助教、医学研究科の教員を迎え実施する。

ほかにも、理学研究科内での生体組織の数値モデルを用いた研究紹介が予定されている。

総括

今回の HeKKSaGOn 加盟大学ハイデルベルグ大学での研究のうちあわせは、京都大学での定期的な異分野融合勉強会、交流会をすすめていく契機となった。

参考文献

1. Marklein RA, Klinker MW, Drake KA, Polikowsky HG, Lessey-Morillon EC, Bauer SR. Morphological profiling using machine learning reveals emergent subpopulations of interferon- γ -stimulated mesenchymal stromal cells that predict immunosuppression. *Cytotherapy*. 2018 Nov 28. pii: S1465-3249(18)30646-7.
2. Coudray N, Ocampo PS, Sakellaropoulos T, Narula N, Snuderl M, Fenyö D, Moreira AL, Razavian N, Tsirigos A. Classification and mutation prediction from non-small cell lung cancer histopathology images using deep learning. *Nat Med*. 2018 Oct;24(10):1559-1567.
3. Tsuruyama T, Fujimoto Y, Yonekawa Y, Miyao M, Onodera H, Uemoto S, Haga H. Invariant NKT cells infiltrate intestinal allografts undergoing acute cellular rejection. *Transplant. Int*. 25(5): 537-44, 2012.
4. Yajima Y, Hiratsuka T, Kakimoto Y, Ogawa S, Shima K, Yamazaki Y, Yoshikawa K, Tamaki K, Tsuruyama T. Mass spectrometry imaging of mitochondrial and sarcomeric proteins in acute cardiac infarction tissue. *Sci Rep*. 2018 May 10;8(1):7493. doi: 10.1038/s41598-018-25817-7.