

クレジット:

UTokyo Online Education 学術俯瞰講義 2019 竹田 扇

ライセンス:

利用者は、本講義資料を、教育的な目的に限ってページ単位で利用することができます。特に記載のない限り、本講義資料はページ単位でクリエイティブ・コモンズ 表示-非営利-改変禁止 ライセンスの下に提供されています。

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>

本講義資料内には、東京大学が第三者より許諾を得て利用している画像等や、各種ライセンスによって提供されている画像等が含まれています。個々の画像等を本講義資料から切り離して利用することはできません。個々の画像等の利用については、それぞれの権利者の定めるところに従ってください。

質量分析と機械学習を融合した がん診断装置の開発

学際的研究から産学官連携へ

山梨大学医学部 解剖学講座細胞生物学教室 竹田 扇

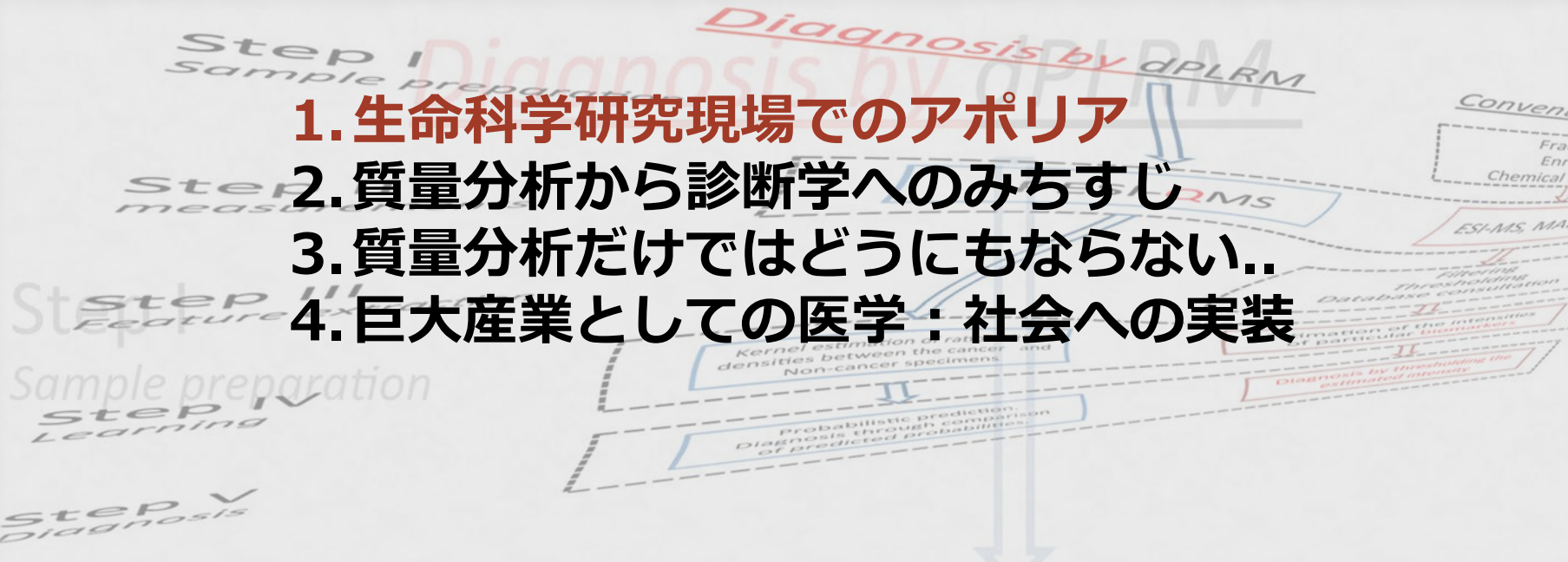
DPiMS
2020



2019.06-18 @ 東大・駒場 21 KOMCEE

本日の予定

竹田 扇 (山梨大・医) がデータサイエンスの医療への実装例を開発思想や背景知識も含めて概説し、これを受けて田邊 國士 (早大・理工) が機械学習やその概念に関して説明する. 残りの20分程度で大庭 幸治と学生を交えた総合討論を行いたい.

- 
1. 生命科学現研究現場でのアポリア
 2. 質量分析から診断学へのみちすじ
 3. 質量分析だけではどうにもならない..
 4. 巨大産業としての医学：社会への実装

2019年度Sセメスター 主題科目 学術フロンティア講義 学術俯瞰講義 (2単位)
対象: 教養学部 1, 2年 (文科 理科)

火曜日5時限 駒場キャンパス 21 KOMCEE レクチャーホール

コーディネータ: 松山 裕 (医学部) ナビゲータ: 大庭 幸治 (情報学環)

- 第1回 大庭 幸治 (情報学環)
4/9 新しい医療の開発と関連する様々な学問
- 第2回 松山 裕 (医学部)
4/16 医療におけるデータサイエンス
- 第3回 井元 清哉 (医科学研究所)
4/23 ゲノム情報と人工知能を用いた新しい時代のがん医療
- 第4回 小野 俊介 (薬学部)
5/7 「薬が効く」ことを政府が「認める」とはどういうことだろう?
- 第5回 高橋 政代 (理化学研究所)
5/14 再生医療の治療開発について
- 第6回 大橋 靖雄 (中央大学理工学部)
5/21 臨床試験の実施と解釈
- 第7回 藤原 康弘 (国立がん研究センター)
5/28 アカデミアで行う臨床研究の意義
- 第8回 小出 大介 (医学部)
6/11 医療ビッグデータを用いた医薬品等の安全性評価 (薬剤疫学) について
- 第9回 竹田 扇 (山梨大学薬学部) 田邊 國士 (早稲田大学理工学術院)
6/18 質量分析と機械学習を融合したがん診断装置の開発
: 学際的研究から産学連携へ
- 第10回 康永 秀生 (医学部)
6/25 臨床疫学—医療の不確実性に挑む科学
- 第11回 五十嵐 中 (薬学部)
7/2 命とオカネ、くすりとおカネ…くすりの費用対効果とは?
- 第12回 高山 智子 (国立がん研究センター)
7/9 新しい医療や情報をどう患者や市民に届けるか
- 第13回 松山 裕 (医学部)、大庭 幸治 (情報学環)
7/16 コースのまとめ

詳細はウェブサイトをご覧ください
www.gfk.c.u-tokyo.ac.jp

学術俯瞰講義



病理診断学、機械学習

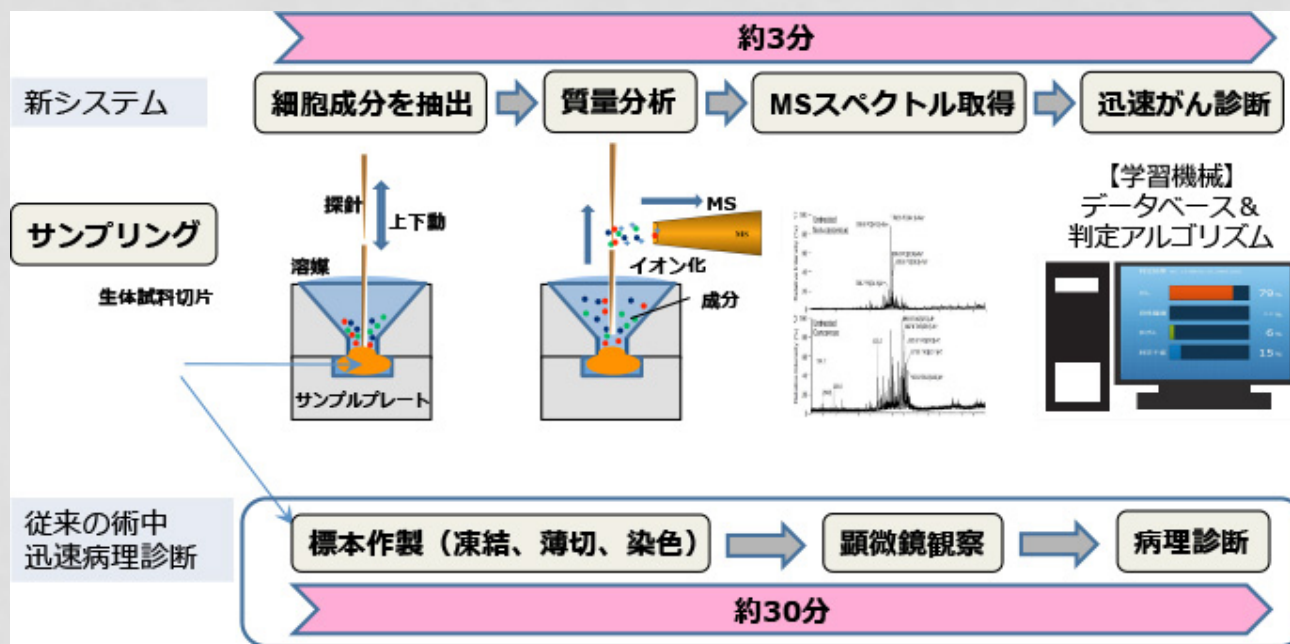
- 質量分析にもとづくがん診断に関するユニークな取り組み
 - 質量分析：タンパク質を調べるための技術として開発
2002年に田中耕一先生がノーベル賞受賞
- 従来の形式知と暗黙知に基づく病理診断学の具現化を目指したシステム開発
- 今まさに行われている質量分析と機械学習を融合した装置の開発を通して、学際的な研究の意義、データサイエンスの役割を議論する

(大庭幸治, 2019)

本日の主題：がん診断装置

質量分析とAIを実装した装置で、数分でがん診断を行うことが可能

- ・山梨大学で開発した分析技術 (探針エレクトロスプレー法) を利用した簡便な測定装置である。
- ・人工知能の一種である **学習機械** を用いて大量の情報を迅速かつ包括的に処理する。
- ・**大学主導で産学官連携**し医療機器を作ったプロジェクトである。



病理形態学の方法とは異なる、
新たな診断情報
を与える画期的な
装置である。

現在のPESI-MS



提供：株式会社島津製作所

様々なサイエンスのありかた

- 科学と個人・社会との関係性における構造 -

	サービス科学	産業化科学	アカデミズム科学
構造	市民の利益に寄り添う科学 データサイエンス 社会体制への貢献 現実主義	バイオテクノロジーなど、産業と一体となった科学。資本の意志に従う	〈科学の古典的規範〉を充分に保存している科学 機械論的発想 理想主義
評価	市民が自身の福利厚生にどの程度役立つのかを評価	組織内部の上司やスポンサーによる査定 本日のメインテーマ	ピアレビューによる科学の論理に従った審査

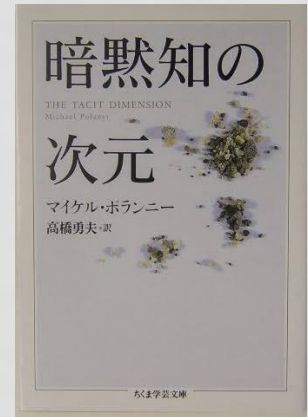
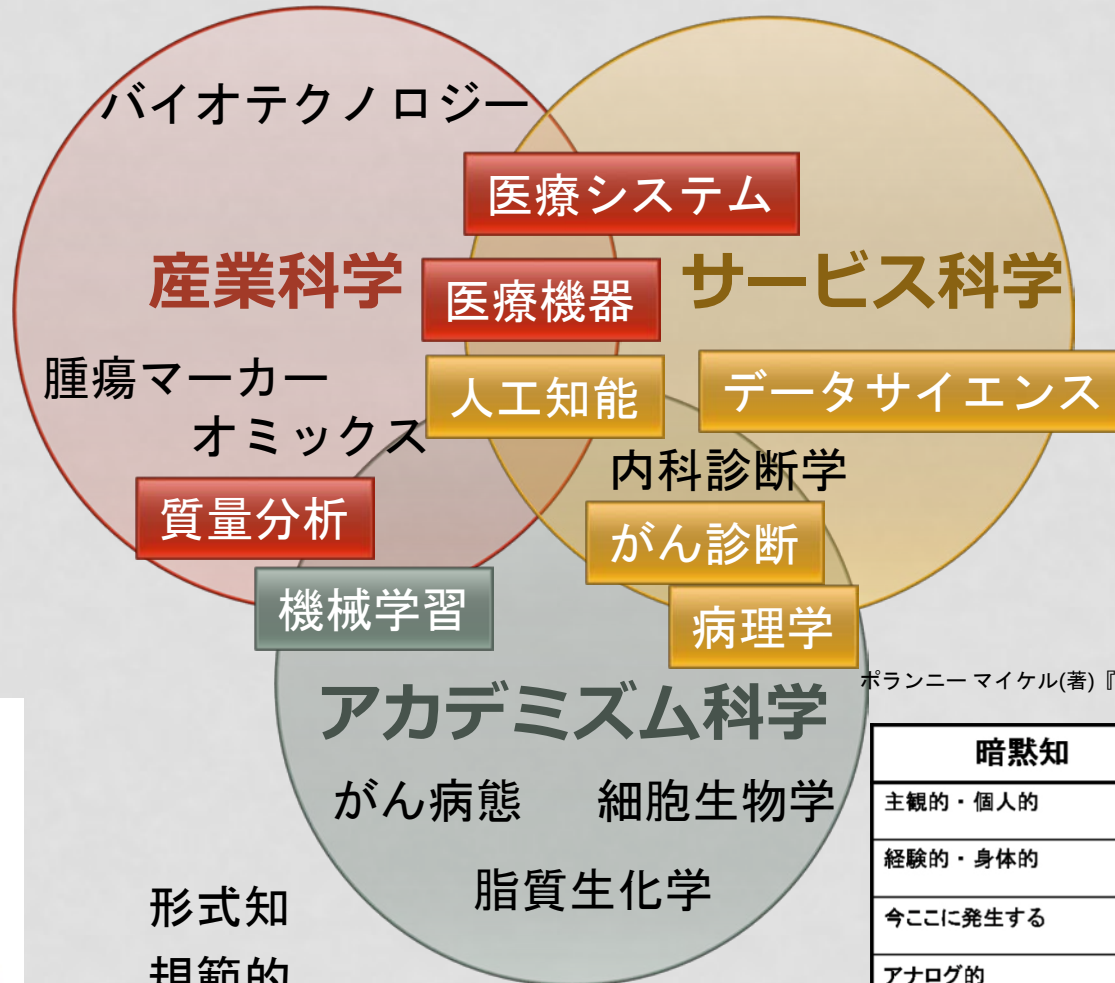


キーワードから見た装置の位置づけ

学際性と包括性

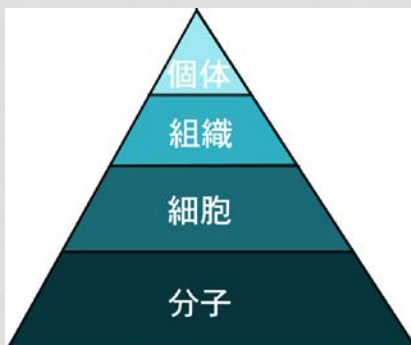
実践知
利得的

暗黙知
経験的



ポランニー マイケル(著)『暗黙知の次元』(筑摩書房、2003年)

要素還元主義



形式知
規範的

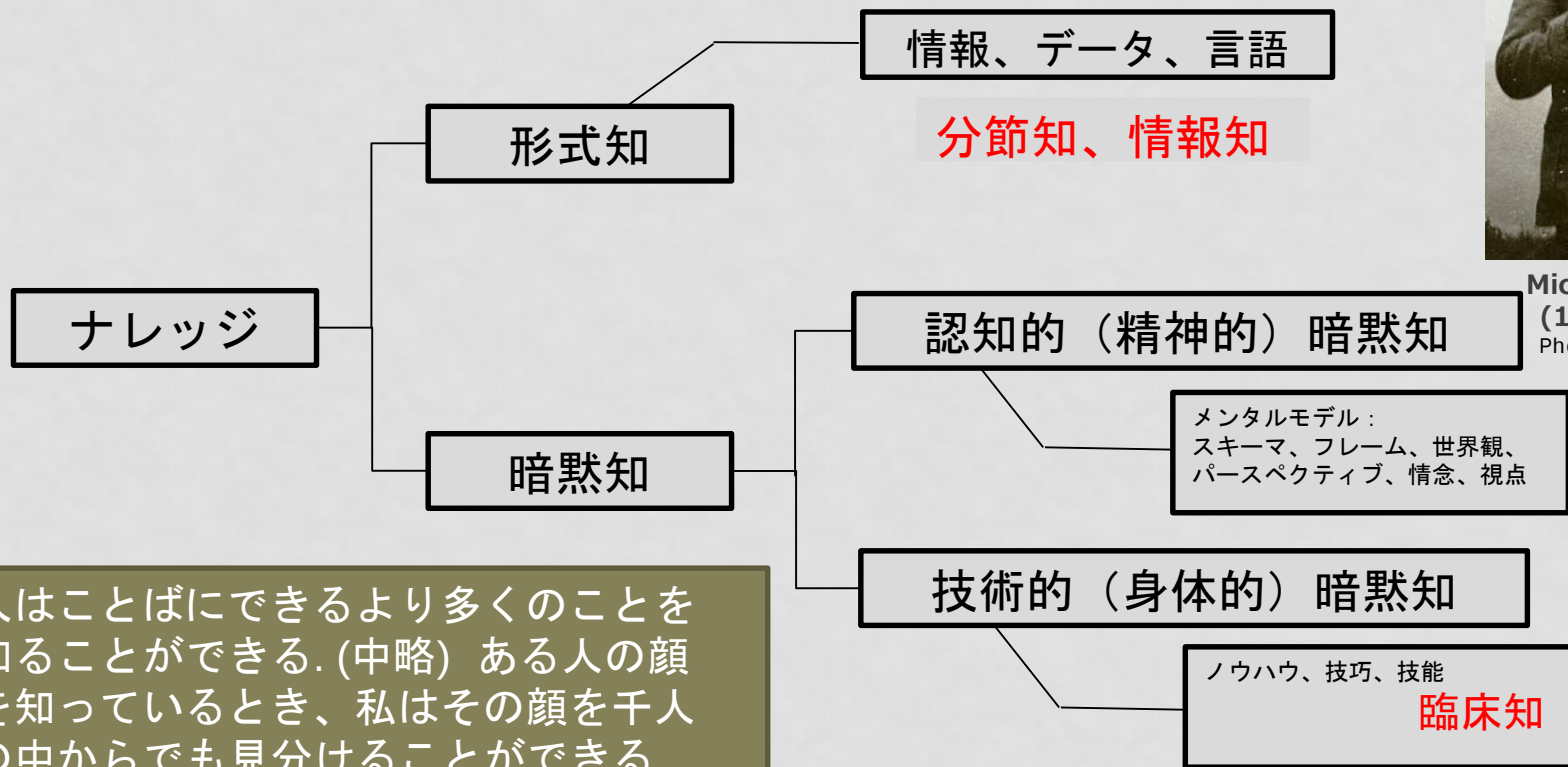
暗黙知	形式知
主観的・個人的	客観的・組織的
経験的・身体的	理性的・精神的
今ここに発生する	過去に発生した
アナログ的	デジタル的

知識の構造

マイケル・ポランニーによる形式知と暗黙知



Michael Polanyi
(1891- 1976)
Photo from Wikipedia

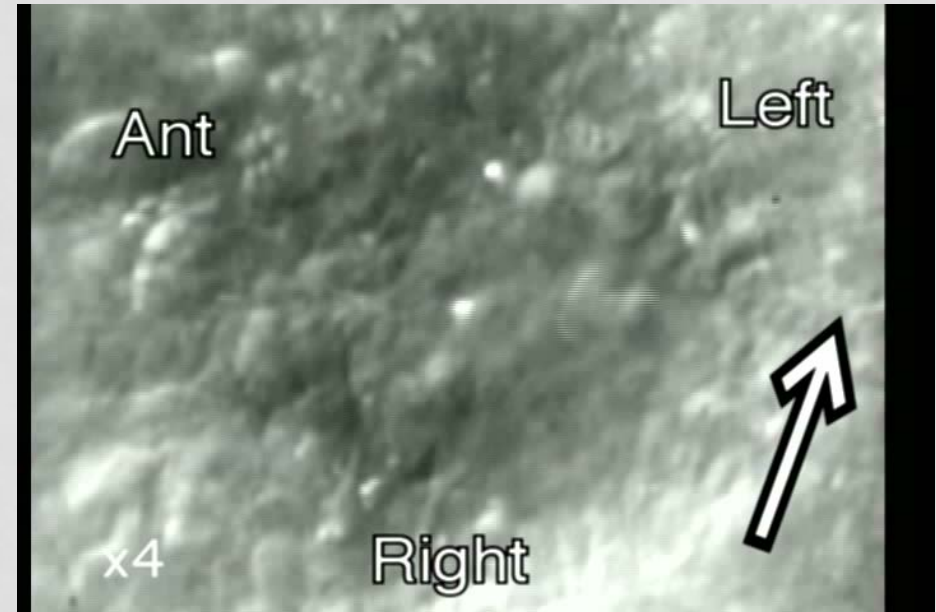
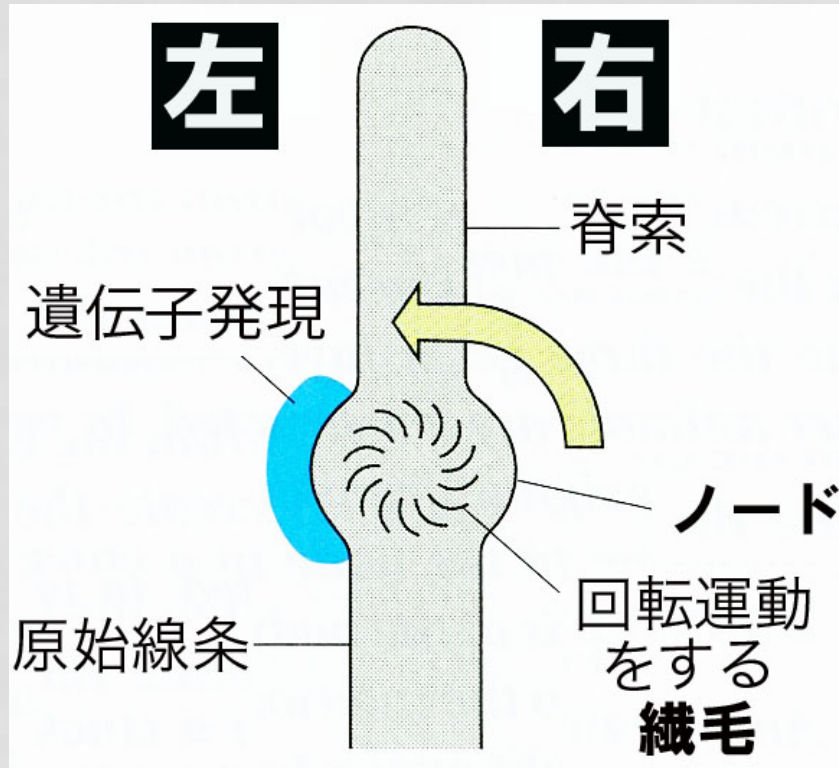


人はことばにできるより多くのことを
知ることができる。(中略) ある人の顔
を知っているとき、私はその顔を千人
の中からでも見分けることができる。
しかし、どのようにして自分が知って
いる顔を見分けられるのか分らない。
(マイケル・ポランニー『暗黙知の次元』高橋勇夫訳 2003)

アカデミズム科学の例：繊毛は何をしているのか？

ほとんど全ての細胞に存在する長さ10 μ mくらいの突起

- ・からだの左と右は繊毛が決めている. (*Cell*, 1998, 2005, 2006; *JCB* 1999)
- ・繊毛の異常はヒトの様々な疾患に関係している (多発性嚢胞腎、網膜色素変性)
- ・一次繊毛は記憶の形成にも関与している. →脳科学の新たなパラダイム



Bruce Alberts et al.
Molecular biology of the cell
4th edition 2002 p.1221のFig.21-82 (A)を元に作成

(Alberts: Molecular Biology of the Cell)

産業化科学やサービス科学との接点

- なぜがん診断装置を作ろうとしたのか -

私の所属：医学部・解剖学講座細胞生物学教室
(教育は肉眼解剖学・組織学・発生学、研究は細胞生物学)

医学科卒業後はアカデミズム科学のみだったが、次の**3つの条件**が揃って開発を進めることになった。

場

2006～

山梨大学大学院
医学工学総合研究部
(医学部)

山梨大学は
医工融合研究推進を
標榜している

人

2008～

平岡 賢三教授
堀 裕和教授
田邊 國士博士

学内外での
要素技術を持った
研究者と
リエゾンパーソン

興味

1992～

学際研究
脱還元主義
質量分析法

専門は細胞の
アカデミズム科学
であるが学際研究
にも興味はあった

アイディアをどの様に具現化するか？

ターゲットをがん診断装置にした理由

- 日本人の死因として30年以上第一位を占めている。
- 高齢化に伴ってがんによる死亡者数は増え続けている。
- **病理診断**には時間がかかり、人的リソースにも問題がある。

→ 新しい技術の性能検証の試金石となりうるのではないか

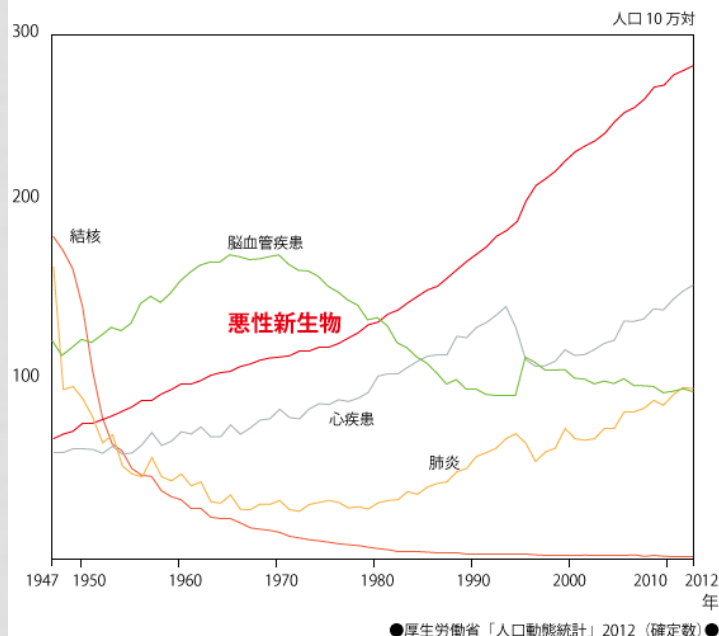
公益財団法人 日本対がん協会

1.日本人の死因

2.我が国における総死亡率の推移（主な死因別）

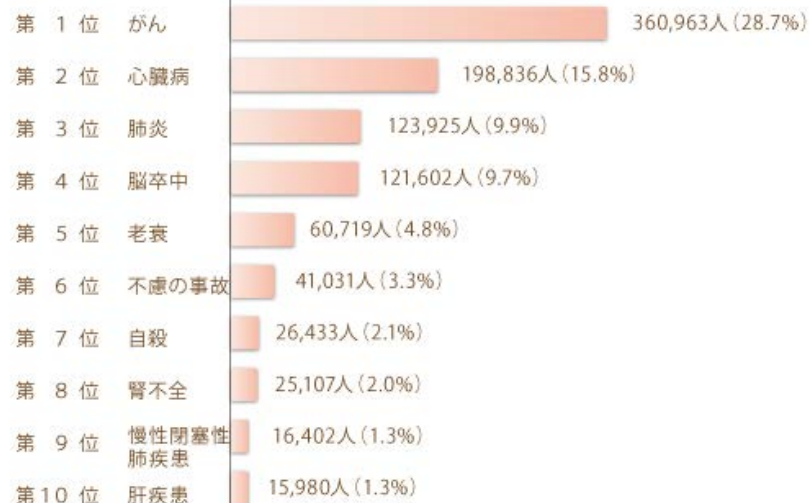
https://www.jcancer.jp/about_cancer_and_knowledge/%E3%81%8C%E3%82%93%E3%81%AE%E5%8B%95%E5%90%91

●がんは1981年から死因の第1位で、最近では総死亡の約3割を占める



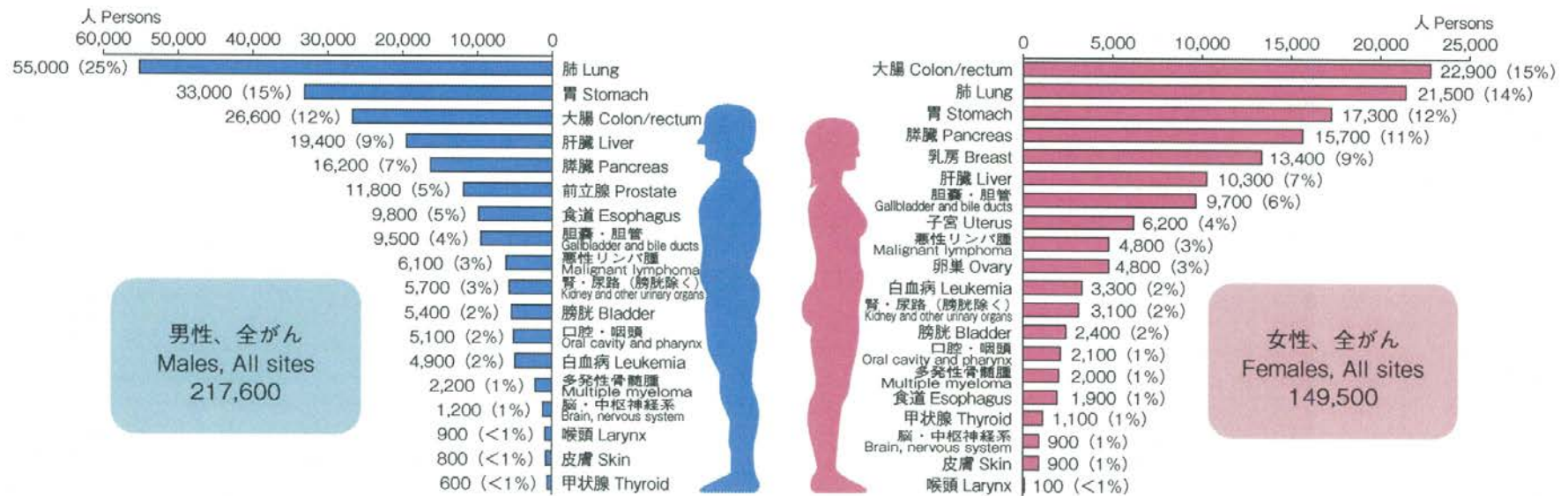
●日本人の死因

(平成24年死亡数 1,256,359人)



●資料 厚生労働省「人口動態統計」2012年●

- 男性、女性ともに、おおよそ2人に1人が一生のうちにがんと診断される。
(2010年の罹患・死亡データに基づく)。
- 男性ではおおよそ4人に1人、女性ではおおよそ6人に1人ががんで死亡する。
(2013年の死亡データに基づく)。



公益財団法人がん研究振興財団 がんの統計、2014

公益財団法人がん研究振興財団
がんの統計https://ganjoho.jp/data/reg_stat/statistics/brochure/2014/cancer_statistics_2014.pdf p14 掲載

- ・年間約37万人ががんで死亡しており、罹患者数は88万人である。
- ・現在のところ日本人の死因の第一位を占める。
- ・予防も重要であるが、早期発見・診断も重要である。

治験に至るまでの開発の経緯

対象の絞り込みと応用例の変遷

島津製作所
2014年7月9日 | 技術トピックス
迅速がん診断支援装置の実用化開発
プロトタイプの写真
https://www.shimadzu.co.jp/research_and_development/topics/20140709_2.html



- ・ 2008年にPESIを用いた共同開発を島津製作所に打診.
- ・ 2011年より本格的な共同研究を開始.
- ・ 2012年よりJST機器開発プロジェクト採択で本格的開発を開始.
- ・ 2015年プログラム終了と報告会 → 治験への軌道には乗せたが...

[開発目標の変遷]

- ・ 開発当初は様々な組織型の鑑別診断も考えていたが、治験や現場の外科医の意見も考慮して対象疾患や判別クラスを絞り込んだ.
- ・ 極端なことをいえば「がん」か「がんではないか」が判れば使えます.
- ・ 病理医が不足しているので、これを補うシステムがあれば普及します.
- ・ 治験の評価項目は出来るだけ簡潔で少ない方が目標を達成出来ます.
- ・ 対象患者の母集団を正確に決めなくてはなりません.

2011

2013

2015

2017

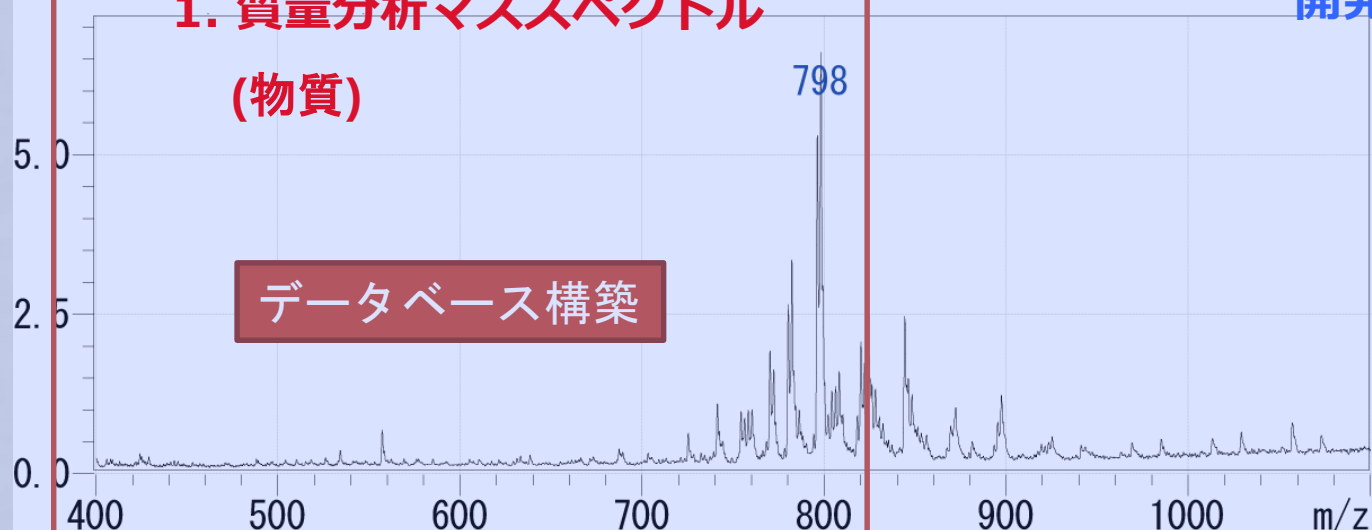
2019

以上を踏まえて、原発性肝癌で2019年4月より治験開始

何を使ってがん診断に貢献するのか？

暗黙知 (形態)と形式知 (物質) の融合 = 診断

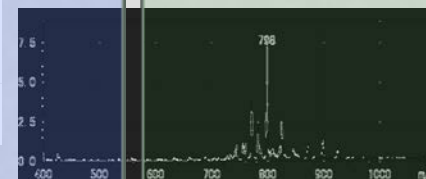
1. 質量分析マスペクトル (物質)



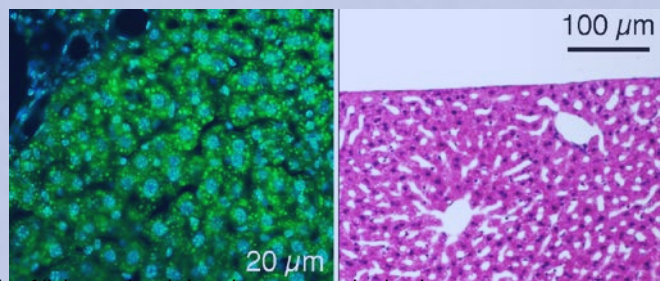
開発部分

実装部分

診断したい検体の
マスペクトル



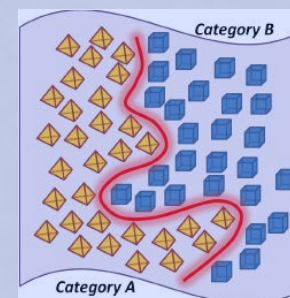
2. 病理診断 (形態)



Yoshimura et al,
Real-time analysis of living animals by electrospray ionization mass spectrometry
Analytical Biochemistry 417-2 2011 fig 2
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0003269711004040#f0005>

教師あり学習

3. 機械学習



診断

本日の話題

1. 生命科学研究現場でのアポリア
2. 質量分析から診断学へのみちすじ
3. 質量分析だけではどうにもならない..
4. 巨大産業としての医学：社会への実装

がんの診断とは？

医学の診断構造とはどのようなものか

臨床診断 << 病理診断

臨床診断

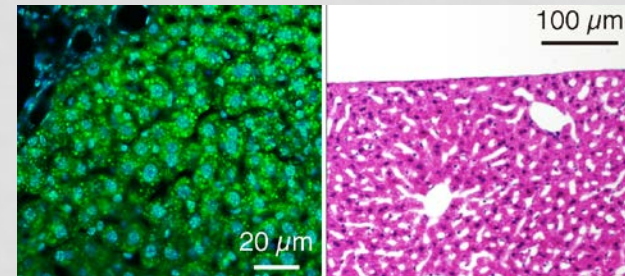
- ・ 方法は画像、血液検査など様々.
- ・ 生きたまま情報を集める.
- ・ 簡便なものから複雑なものまで.
- ・ 一般に確定診断ではない.

著作権等の都合により、
ここに挿入されていた画像を削除しました

臨床診断の画像

病理診断

- ・ 顕微鏡で形を診る方法.
- ・ 標本はホルマリン固定.
- ・ 面倒で時間がかかる.
- ・ 基本的に確定診断である.



Yoshimura et al,
Real-time analysis of living animals by electrospray ionization mass spectrometry
Analytical Biochemistry 417-2 2011 fig 2
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0003269711004040#f0005>

**医学診断のプロセスを真似ることができるような装置は開発出来ないだろうか？
出来れば臨床診断と病理診断の架け橋になる様なものがよいであろう。**

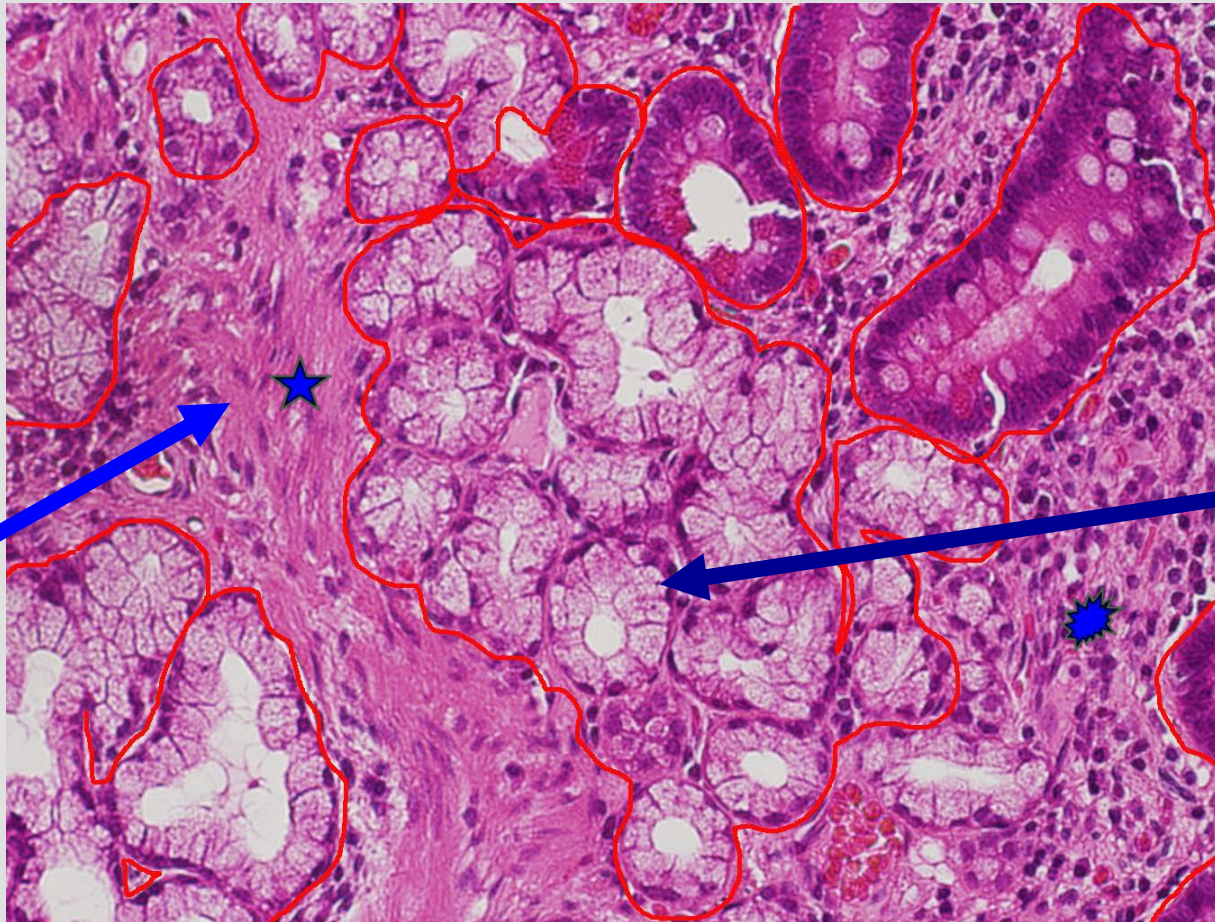
病理組織学における情報とは

細胞とその間を埋める間質 (ECM) の関係性から情報を得る学問体系

一瞥して
組織構築を
読む
(俯瞰性)

細胞の形状
・ 細胞核
・ 細胞質

細胞外基質
(ECM)



間質の性質
・ 疎か密か
・ 細胞成分

粘液腺
を構成
する細胞

像は次元縮約
されていること
に注意
3D→2D

細胞は機能的合胞体をつくり (この場合には腺)、その間を間質が埋める

術中術後の境界・断端診断の実際

量的診断と質的診断の問題

病理学による断端診断

術後診断と術中迅速診断がある。

[術後診断]

- 3から5 mm毎に切片を作成する。
- 枚数が多いので術後2週間程度かかる。

[術中凍結迅速診断]

- 結果が不安定。
- 時間は一つのブロックが約10分。

著作権等の都合により、
ここに挿入されていた画像
を削除しました

切片の図

著作権等の都合により、
ここに挿入されていた画像を削除しました

がん細胞の調査模式図

がんプラス

乳がんの「検査」と「診断」画像診断・生検・病理
検査って？

がん細胞が断端にあるかどうかを調べる

監修：昭和大学中村清吾先生

https://cancer.qlife.jp/breast/breast_feature/article55.html

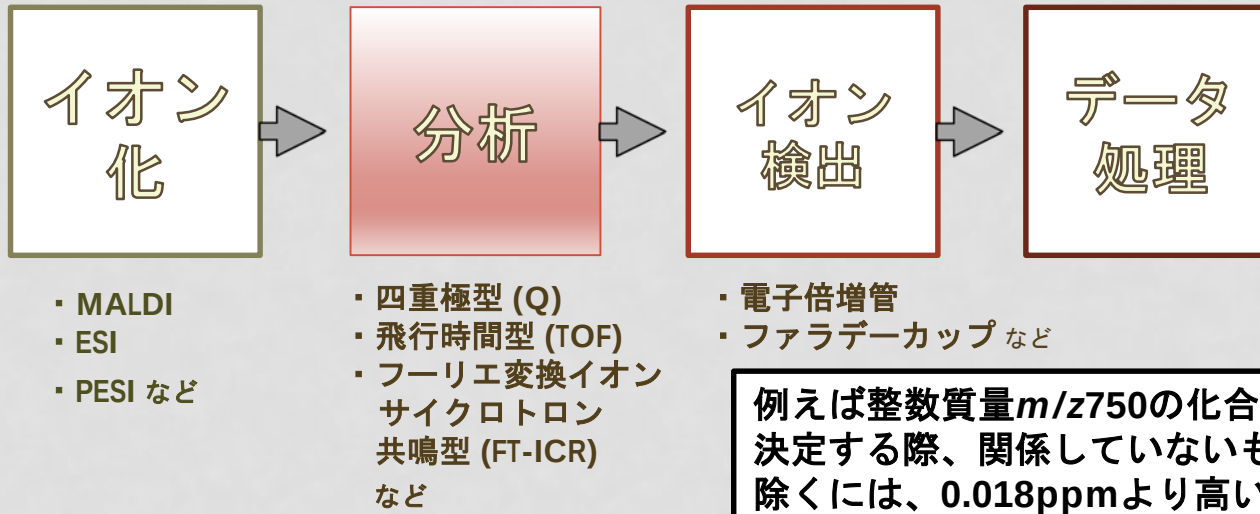
～術中迅速組織診の流れ～

(市立甲府病院・病理)



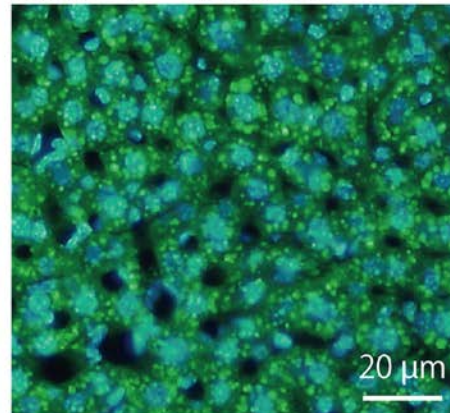
質量分析法の概要

試料の質量電荷比を求める時に使用される物理化学的な分析法



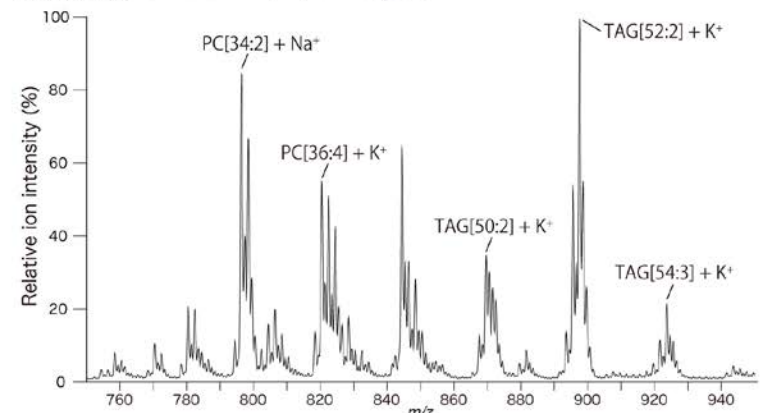
質量とは
物体の動かしにくさ、
重さの度合い、
を表す固有の
力学的基本量

脂肪肝マウスの肝臓組織



緑の粒子が中性脂肪の詰まった脂肪滴

肝臓組織のマスペクトルを取得



それぞれのピークが異なる脂質種に相当する

イオン化法は質量分析法の一次情報を得る窓口である

生物系でよく使われるものがMALDIとESI



マトリックス支援レーザー 脱離イオン化法

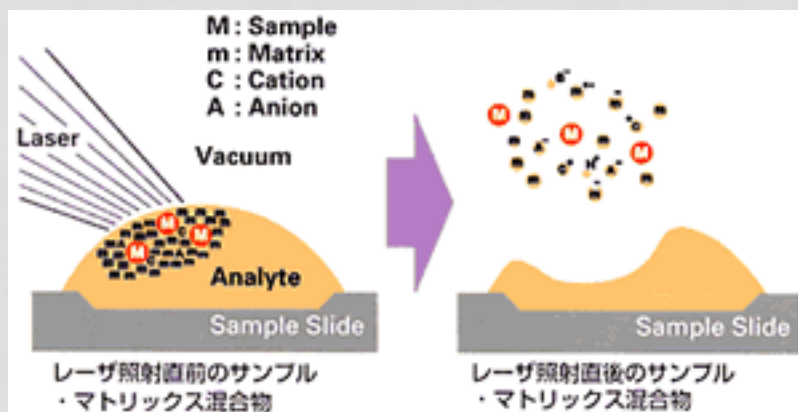
サンプルと均一に混和されたマトリックスにレーザー光が当たると急速に加熱されイオン化される。

田中耕一 (1959~)

首相官邸ホームページ
『小泉内閣メールマガジン』内閣官
房内閣広報室、2003年2月6日

MALDI

(Matrix Assisted Laser Desorption Ionization)



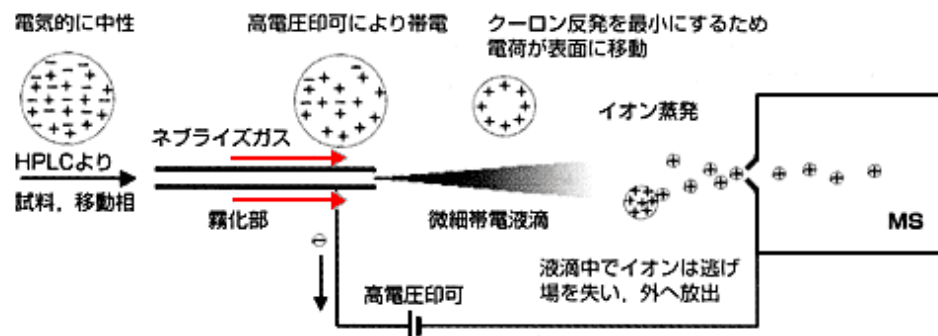
エレクトロスプレーイオン化法

キャピラリー先端に掛けた数千ボルトの高電圧によって分けられた正負イオンが窒素気流により気化しイオンを放出。



Photo from Wikipedia
John Fenn (1917-2010)

ESI (Electrospray Ionization)



島津製作所

LC-MSのはなし その2「イオン化法」

図1 エレクトロスプレーイオン化 (ESI) : イオン蒸発

<https://www.an.shimadzu.co.jp/hplc/support/lib/lctalk/47/47intro.htm>

島津製作所

MALDI-TOFMS AXIMAシリーズ MALDIとは・・・図

<https://www.an.shimadzu.co.jp/ms/axima/princpl1.htm>

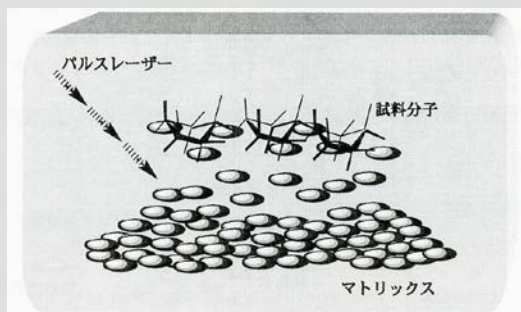
PESIはより優れているのではないかな?

生命科学研究で現在よく使われるイオン化法の比較

MALDI (Kallas & Hillenkamp)

マトリックス支援 レーザー脱離イオン化法

- ・試料は少なくて済むが、前処理は煩雑.
- ・イオン化効率はや低い.
- ・基本的に破壊検査である.
- ・マトリックスの扱いに熟練が必要.
- ・生きた動物には適用が難しい.

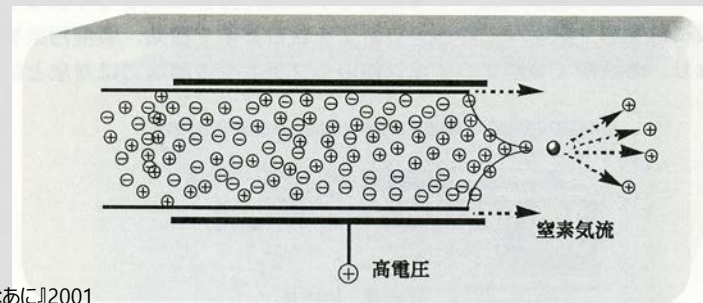


日本質量分析学会『マスペクトロメトリーってなあに』2001
p.15とp.13の図 (高山光男横浜市立大学教授作図)

ESI (Fenn)

(エレクトロスプレー イオン化法)

- ・試料はMALDIよりも必要.
- ・イオン化効率はMALDIよりもよい.
- ・これも基本的に破壊検査である.
- ・時々スプレーが詰まる.
- ・生きた動物には適用不可能.



(日本質量分析学会, 2001)

これまで質量分析法の適用が難しかった生きた生物やかたちを保ったままでの
検体の解析にPESIが使えるのではないだろうか？

新しいイオン化法：探針エレクトロスプレー法

Probe ElectroSpray Ionization (PESI)

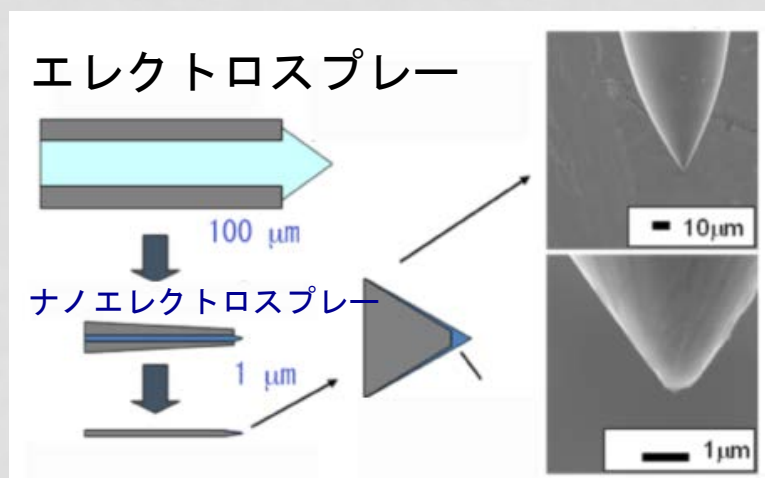
- 鍼灸針を試料に接触させ極微量を採取.
- 針先端に電圧をかけてイオン化を行なう.
- 質量分析装置としては島津製作所の四重極型を使用する.

平岡 賢三「探針エレクトロスプレーの開発と応用」

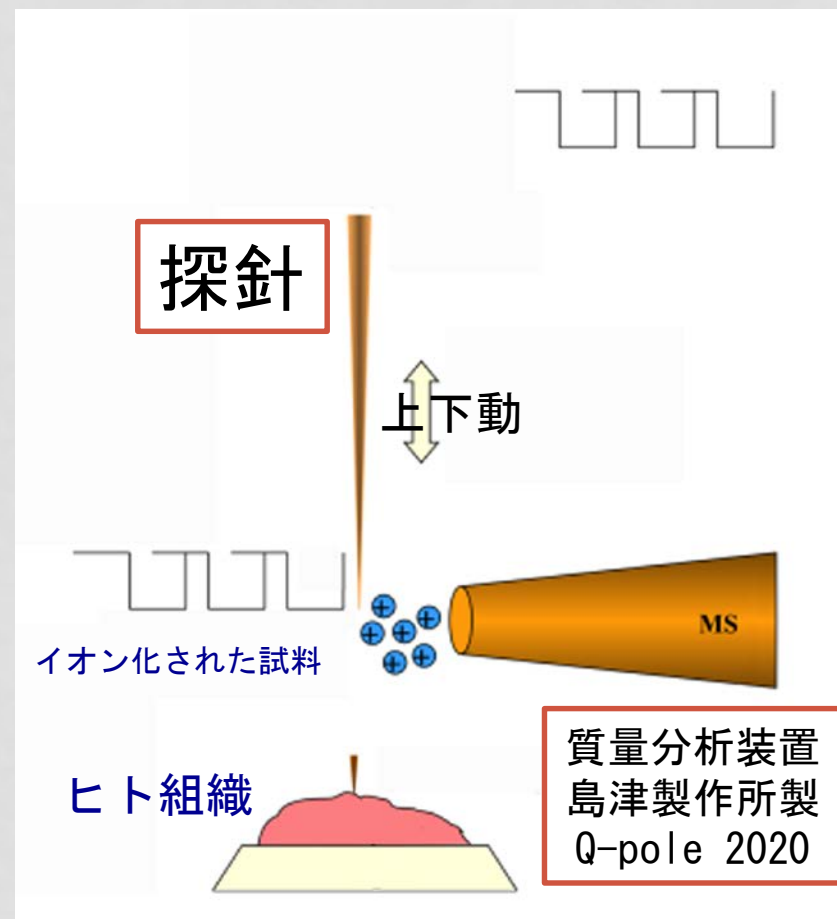
『分析化学』59 - 2、2010年、fig2

https://www.jstage.jst.go.jp/article/bunsekikagaku/59/2/59_2_95/_pdf/-char/ja

山梨大学で平岡賢三が開発 (2007)



探針エレクトロスプレー (PESI)



探針エレクトロスプレー法の特徴

- 低侵襲である：直接皮膚に刺しても痛くない
- 微量で測定可能：10兆分の1リットル で十分
- 生のまま直接測定が可能：直ぐに結果が得られる
- 大気圧下での測定：生物に適した測定法である

低侵襲、迅速、簡便、という臨床で重視される特徴が備わっている

測定の実際

化学的発癌マウス (Diethylnitrosamine) での肝腫瘍

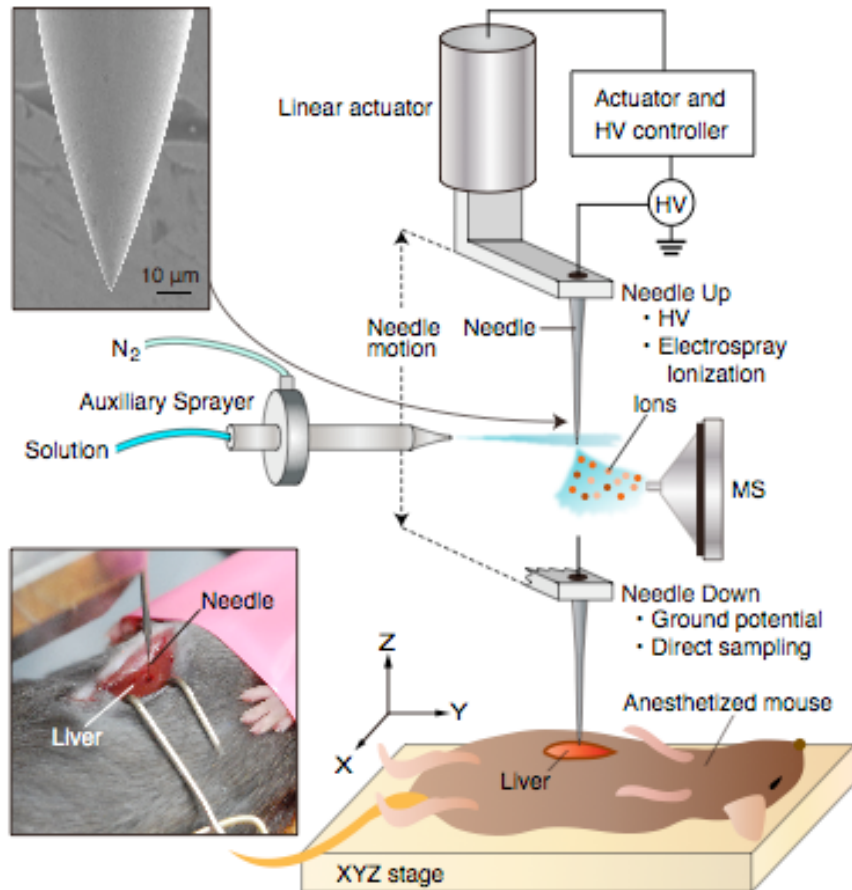


どの様に測定を行い、どんな結果が出るのか

下ごしらえを行わずにそのまま測定し、マススペクトルが得られる

Yoshimura et al,
Real-time analysis of living animals by electrospray ionization mass spectrometry
Analytical Biochemistry 417-2 2011 fig1, 4
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0003269711004040#f0005>

探針エレクトロスプレー法の測定概念図



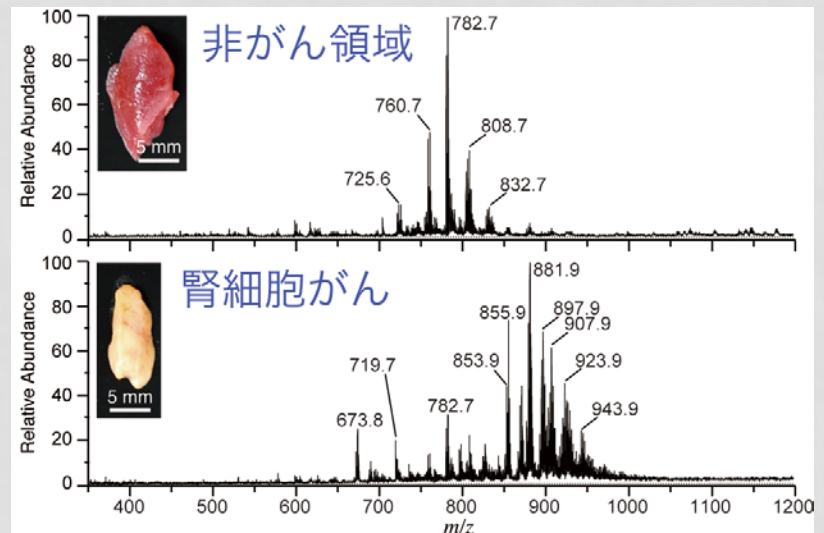
マススペクトルが得られる。

横軸：質量電荷比 (m/z) → 分子量

縦軸：各イオンの相対強度

では、これをどの様に加工して
判定に使うのか?

最も目立つもの?
あるいは、全て?

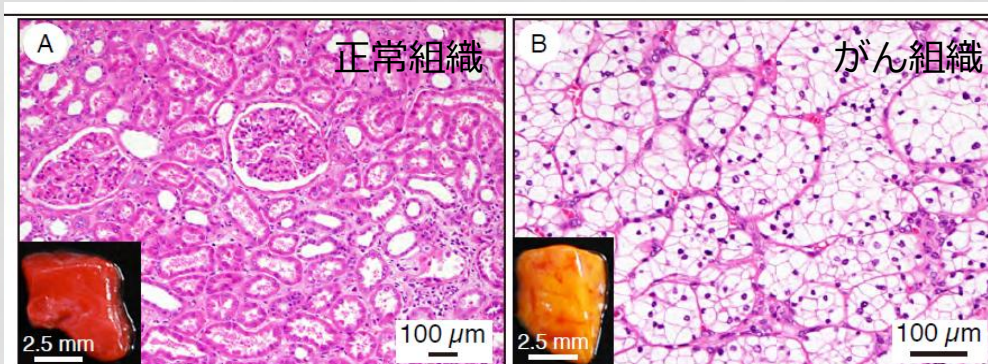


実際の測定データの一例

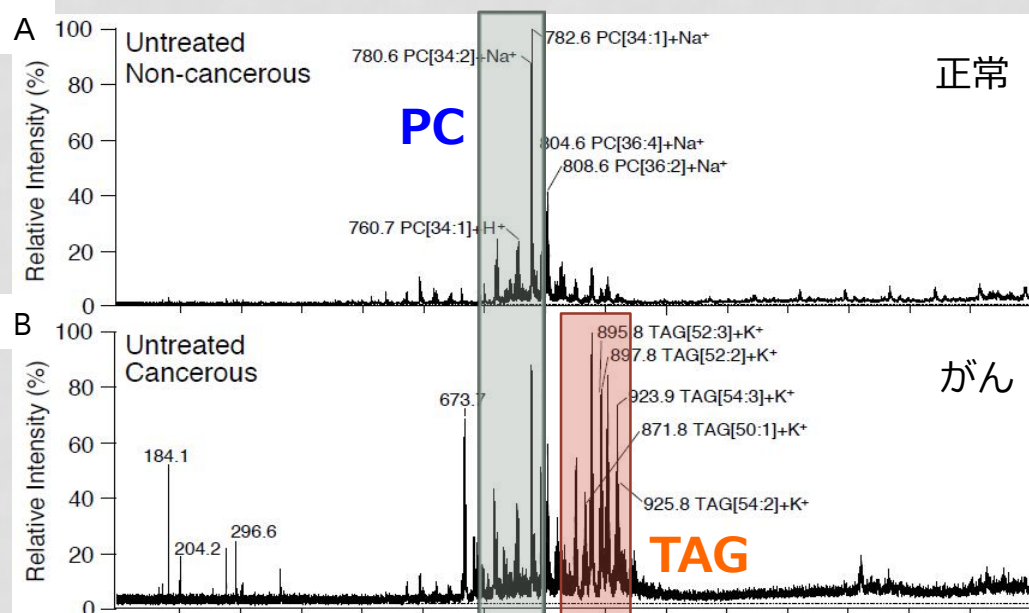
最も目立つものの一例：ヒトの腎臓がんと正常組織

病理組織顕像

(Yoshimura et al., 2011)



- 正常組織では、主に**フォスファチジルコリン**のピークが強く観察されている。これは細胞膜の成分なので正常でもがんでも出現する。



- がん組織では、**トリアシルグリセロール** (中性脂肪) が蓄積することが知られているが、確かにそのピーク群が見られている。

著作権等の都合により、
ここに挿入されていた画像を削除しました
がん細胞の図

Bruce Alberts et al.
Molecular biology of the cell p618 fig10-1

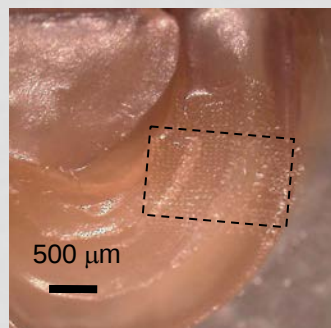
肉眼では難しいがんの境界も判定できる

がんと正常組織の間の構成成分の違いに着目

- あるスペクトル (m/z) に注目して判定.
- 特定の脂質が癌領域に集積する.
- スキャンの幅を狭めることで高分解能の領域診断が可能となる.

右図の様に肉眼的に境界が不明瞭な組織でもスペクトルパタンの違いからその境界を定める事が可能となる.

この様な方法を用いて顕微鏡の様な画像を作ることにも可能である.



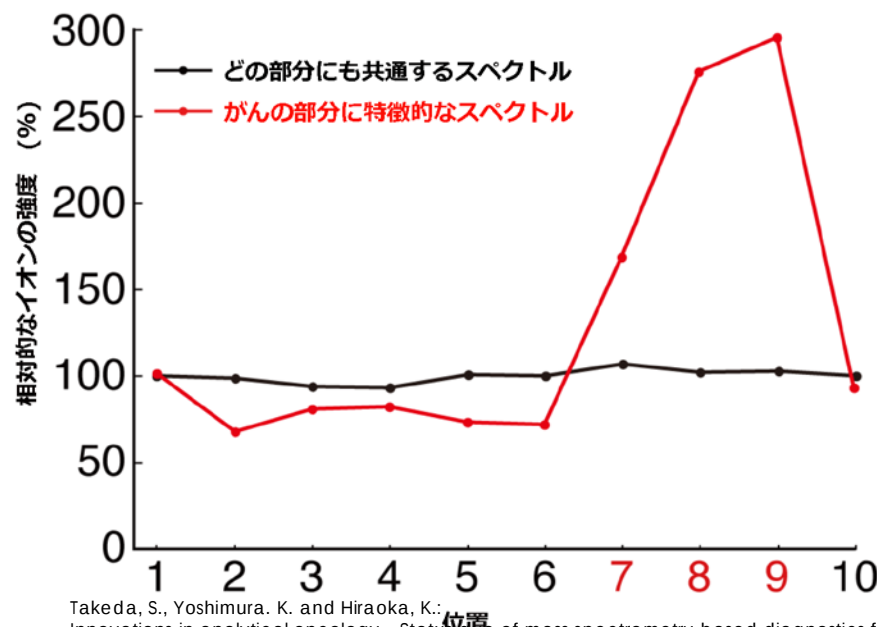
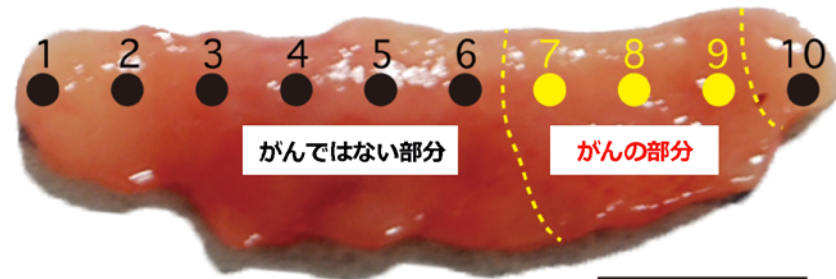
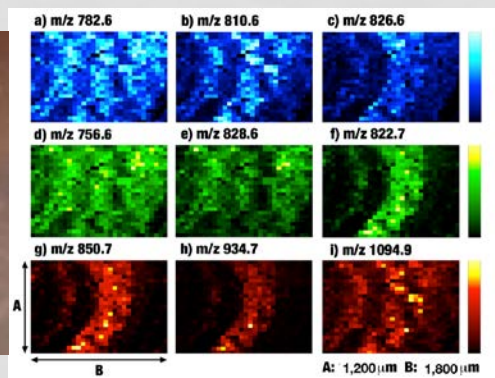
(Chen et al., 2009)

Lee Chuin Chen, Sen Takeda, et al.

Ambient imaging mass spectrometry by electrospray ionization using solid needle as sampling probe

MASS SPECTROMETRY 44-10 2009 fig3, 4

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/jms.1632>



Takeda, S., Yoshimura, K. and Hiraoka, K.:
Innovations in analytical oncology – Status quo of mass spectrometry-based diagnostics for malignant tumor-
Journal of Analytical Oncology.1-1 2012 fig3
<http://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.821.5909&rep=rep1&type=pdf>
CC BY 3.0

本日の話題

1. 生命科学研究現場でのアポリア
2. 質量分析から診断学へのみちすじ
3. 質量分析だけではどうにもならない..
4. 巨大産業としての医学：社会への実装

質量分析だけでどうにもならない

基本は仮説演繹法であるがデータ活用法に工夫

仮説演繹法

観察と問題の発見

がんは形態も代謝も正常組織とは違う

仮説の提起

特定のピークが高くなる筈だ

検定

実験的検証

実際に特定のピークががん
で最も目立つ

仮説に合わないデータの破棄

仮説の受容

特定のピークをがん診断に使う

参照

Grosseteste, R
Bacon, F
Herschel, J, Sir

経験的データから仮説(諸前提)を立てて、そこから導かれる事実によって仮説の妥当性を検証する。

学習機械を使ってシステム全体を捉えようとする試み

特定のピークだけではなく……

得られたデータを全て使って何かを言おう

目立たないピークも重要！

PHoto by Helgoh ,from Wikipedia
[https://ja.wikipedia.org/wiki/%E3%83%AB%E3%83%BC%E3%83%88%E3%83%B4%E3%82%A3%E3%83%92%E3%83%BB%E3%83%9F%E3%83%BC%E3%82%B9%E3%83%BB%E3%83%95%E3%82%A1%E3%83%B3%E3%83%BB%E3%83%87%E3%83%AB%E3%83%BB%E3%83%AD%E3%83%BC%E3%82%A8#/media/%E3%83%95%E3%82%A1%E3%82%A4%E3%83%AB:Ludwig_Mies_van_der_Rohe_\(1912\).jpg](https://ja.wikipedia.org/wiki/%E3%83%AB%E3%83%BC%E3%83%88%E3%83%B4%E3%82%A3%E3%83%92%E3%83%BB%E3%83%9F%E3%83%BC%E3%82%B9%E3%83%BB%E3%83%95%E3%82%A1%E3%83%B3%E3%83%BB%E3%83%87%E3%83%AB%E3%83%BB%E3%83%AD%E3%83%BC%E3%82%A8#/media/%E3%83%95%E3%82%A1%E3%82%A4%E3%83%AB:Ludwig_Mies_van_der_Rohe_(1912).jpg)
CC BY-SA 3.0

非線形で複雑なデータ構造を有したがん診断には仮説演繹法だけでは不十分なのでは？

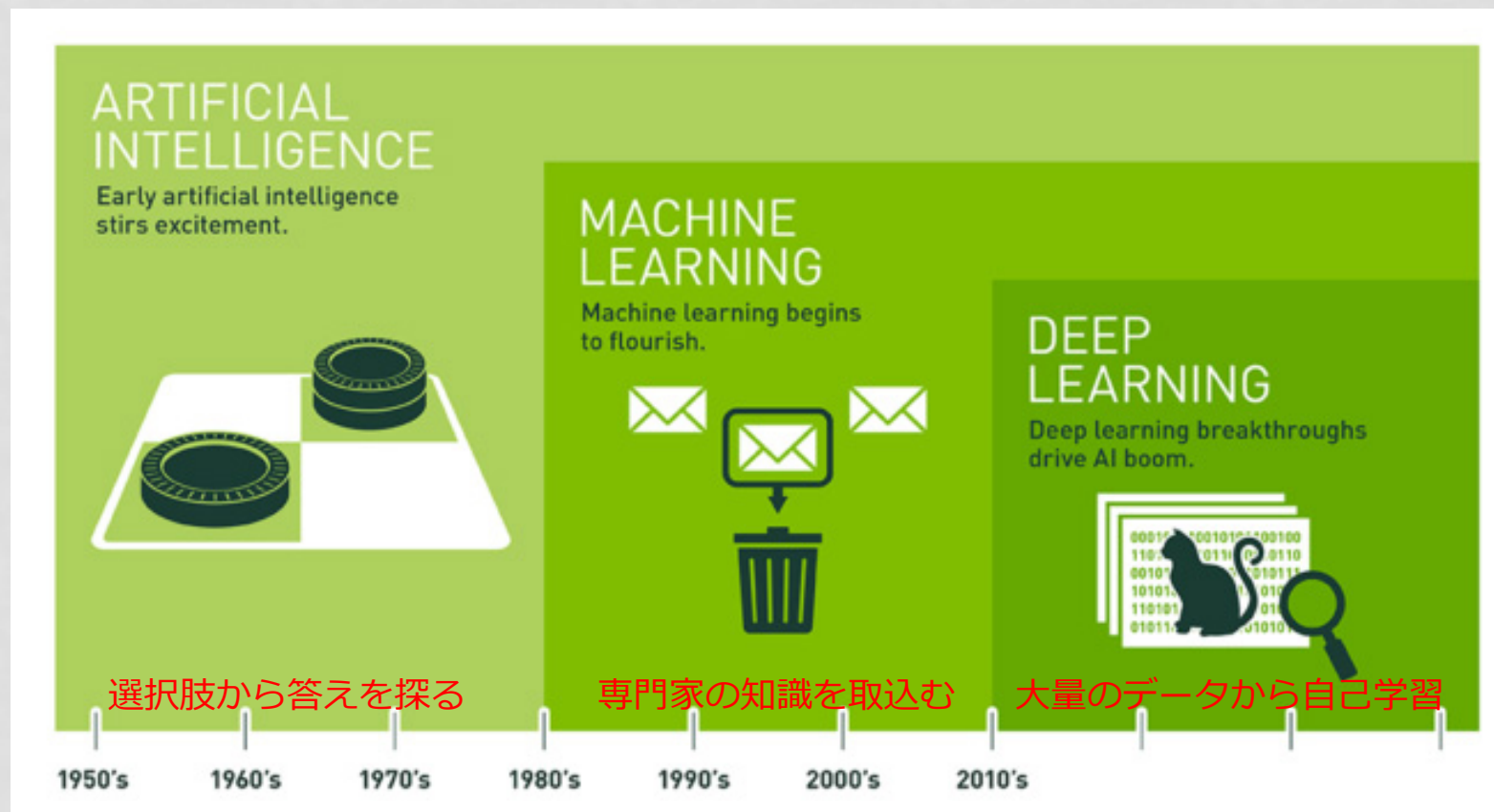
機械学習とは何か？

人工知能の一つで1980年代に産まれた

1946 世界初のコンピュータ「エニアック」登場.

2011 IBM「ワトソン」がクイズ番組で勝利.

2016「アルファ碁」が世界級の棋士を破る.



(www.datasciencecentral.com)

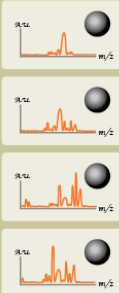
判定の背景

データベース構築と判定のイメージ

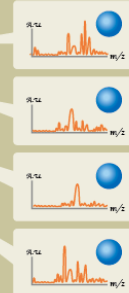
ロジスティック回帰による判定プロセスのイメージ

あらかじめ、「がん」と「がんでないもの」のデータを入れてデータベースを作成しておきます。

がん (黒丸)



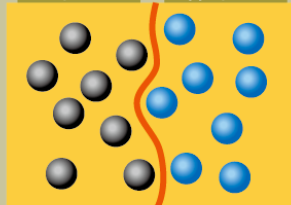
非がん (青丸)



データベースの空間を「がん」と「がんでないもの」に仕分けるルール (境界線) が決まります。

がん

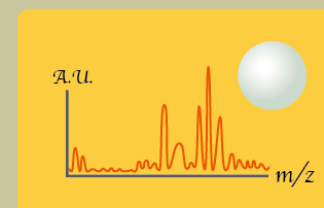
非がん



「がん」と「がんでないもの」を仕分けるのは、「大きさ」や「色」など特定の要素を基準にしているのではなく、さまざまな要素を基準に全体で判定してルール (境界線) を決めています。これを「学習」と呼んでいます。

ルール (境界線) が決まれば、判別できていない新しい細胞のデータがやってきても…

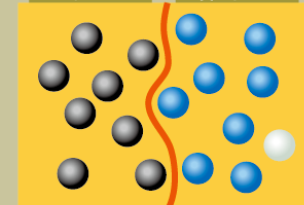
未知のスペクトル (白丸)



どちらの領域に入るのかで「がん」か「がんでない」のか、が判定できます。

がん

非がん



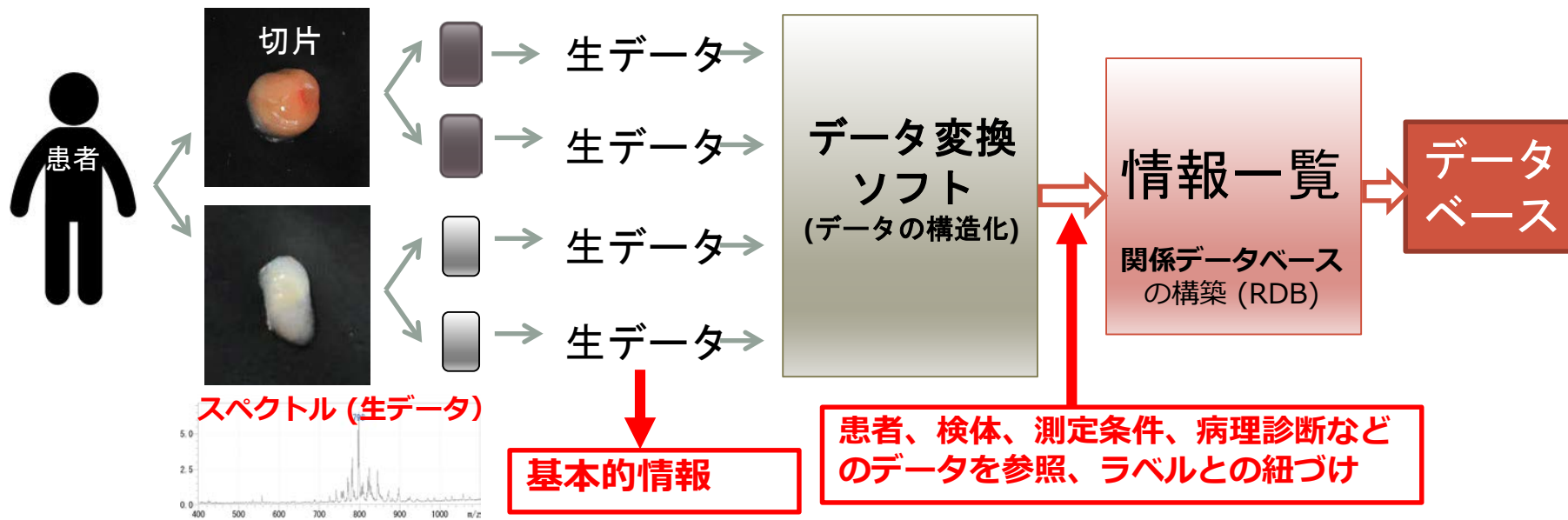
データベースは多くなればなるほど、判定の正確性 (確率) の向上が期待できます。多くの場合、未知のデータを入力して数十秒以内に判定結果が出せるようになります。

※確率によって判定しているため、実際には 100% 性格に仕分けられるものではありません。

経験と直感は侮れない:データベースの構造

- 暗黙知を形式知 (パターン認識)に変換する仕掛け -

- ・ 検体を測定して得られたスペクトルはデータベースに蓄積する必要がある。
- ・ データベースには測定スペクトル以外の患者情報も入力される (電子カルテ)。
- ・ データベースに蓄積するデータ (物質、形態共に) の品質管理が重要である。
- ・ データベースにはある意味病理学者の直感も織り込まれていると考えられる。



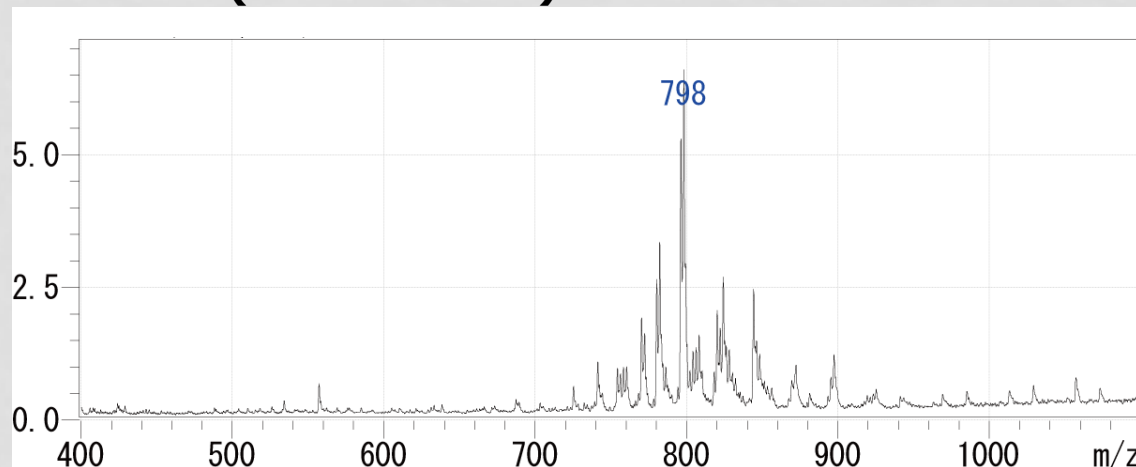
$$\sum_{k=1}^n = \text{病理学者の経験が反映されたデータベース}$$

どちらが「がん」かわかりますか？

データがよく似ていても区別することができます

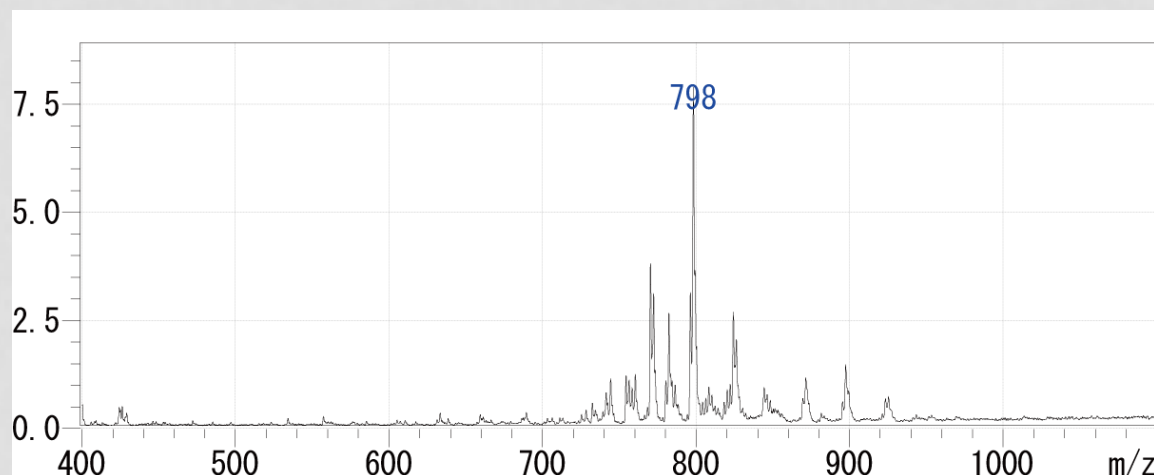
肝臓がんの患者標本 (癌部と正常部) の測定スペクトル例

顔つきは大変似ている

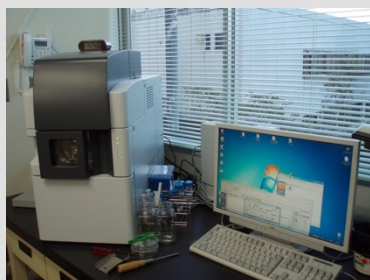


学習機械
に依る診断

非がん



がん



実績：さまざまな癌でも性能を発揮している

肝臓癌のみならず他の癌でも展開可能で、国際共同研究も進行中

1. 肝細胞癌での成績（S検体では82.3%）（現在投稿準備中）

「CLEAN-all」での交差検証結果 [学習条件：norm3, Rel=10000, Ntn=20, CG=500]										
d	Agreement rate	非がん部 診断一致率			がん部 診断一致率			診断一致率（全体）		
		切片	一致数	一致率	切片	一致数	一致率	切片	一致数	一致率
1.0E-06	95.1%	270	263	97.4%	308	294	95.5%	578	557	96.4%
2.5E-05	93.8%		265	98.1%		290	94.2%		555	96.0%
5.0E-04	87.8%		261	96.7%		285	92.5%		546	94.5%

2. 他の癌での成績

		腎がん	肝がん	胃がん	大腸がん
データベース	検体数	1823	1093	603	362
	スペクトル数(SP数)	18231	12391	7517	4368
盲検での判定精度	判定検体数 (SP数)	647 (8496SP)	527 (6715SP)	76 (958SP)	108 (1409SP)
	不一致検体数(SP数)	17 (350SP)	25 (423SP)	14 (194SP)	11 (156SP)
	診断一致率(SP平均)	97.4%(94.4%)	95.3%(93.2%)	81.6%(79.4%)	89.8%(88.9%)

3. 血清を用いた膵臓癌の判定成績（英Leicester大学、国立台湾大学との共同研究、投稿準備中）

診断一致率 **97.6 %** (感度 98.5%、特異度 96.1%、439症例)

スペクトル全体を利用することの効果

機械学習と腫瘍マーカーのそれぞれでの感度・特異度

島津製作所

2014年7月9日 | 技術トピックス
迅速がん診断支援装置の実用化開発 プロトタイプの写真
https://www.shimadzu.co.jp/research_and_development/topics/20140709_2.html



スペクトル
全体

著作権等の都合により、
ここに挿入されていた画像を削除しました

スペクトル全体と特定のスペクトルの
対比グラフ

特定の
スペクトル
に注目

著作権等の都合により、
ここに挿入されていた
画像を削除しました

血液サンプル

<https://www.istockphoto.com/jp>

簡便なユーザーインターフェース

診断結果は迅速に確率表示され、臨床医の判断を助ける



機器のサイズは
小型冷蔵庫程度

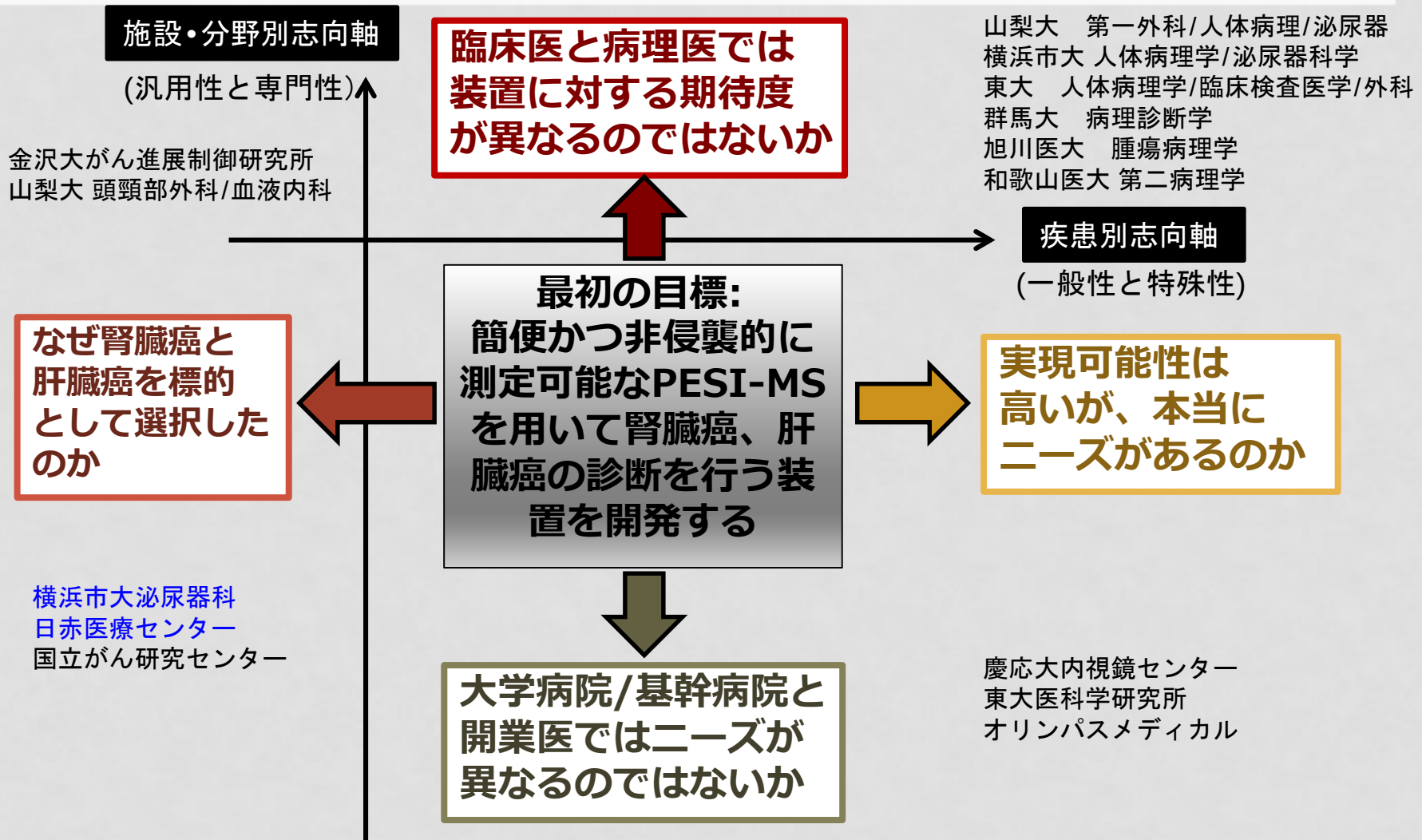
©いらすとや

本日の話題

1. 生命科学研究現場でのアポリア
2. 質量分析から診断学へのみちすじ
3. 質量分析だけではどうにもならない..
4. 巨大産業としての医学：社会への実装

現場のニーズの適切な把握

施設によってニーズと志向性に違いがある



医療機器としてはどこまで進んでいるのか

治験を行なって厚生労働省の承認をとる必要がある

(治験実施予定期間：2019年4月から概ね1年半)

薬機法：本邦での医薬品、医療機器などの運用に関して定めた法律。医療機器の製造販売にはその承認が必要である。以前は「薬事法」と呼ばれていた。

先進医療：評価療養の一つで、人体への影響が極めて小さいもの (A) と保険医療との併用が認められたもの (B) がある。

臨床性能試験：体外診断用医薬品で使用される方法で、治験よりも手続きが簡単。

治験：薬機法の承認に向けて医薬品、医療機器の性能を評価する臨床試験のこと。医師主導でも実施することが可能である。

島津製作所
2014年7月9日 | 技術トピックス
迅速がん診断支援装置の実用化開発 プロトタイプの写真
https://www.shimadzu.co.jp/research_and_development/topics/20140709_2.html



機器の整備：性能は確かで、安定しているのか、安全性は？

組織の整備：他施設との交渉、治験マネジメント、モニタリング、第三者評価 etc

書類の準備：治験プロトコル、統計プラン、治験機器概要書、CRF、患者同意書 etc

予算の準備：グラント、企業 etc

臨床研究

- ・ 試験名：病理組織比較診断試験
- ・ 試験デザイン：〇群〇〇試験
- ・ 期間：2013年10～
- ・ 被験者数：腎臓癌187例、肝臓癌95例
- ・ 結果の概要：病理組織診断の結果と本装置の診断結果を比較し、前者に対して平均90%程度の一致率をみた。

治験

- ・ 試験名：
- ・ 試験デザイン：〇群〇〇試験
- ・ 期間：2014年04月～
- ・ 主要評価項目、副次評価項目：

薬事承認申請

治験の概要

質量分析とAIを用い、病理診断が困難な原発性肝癌を判定する装置

治験主要評価項目：

「肝臓S検体に対する装置の診断が病理診断と一致する率が80%以上である」こと

S検体とは造影CT上で典型的な早期濃染像を示さない結節性病変である

1. これを約1年で下記施設から90症例を集めて検証する.

治験チームは竹田が治験調整医師を務め、下記の8機関

日赤医療センター (橋本部長)

国立国際医療研究センター (竹村医長)

東京大学医学部附属病院 (長谷川教授)

日本大学附属板橋病院 (緑川准教授)

順天堂大学医学部附属病院 (今村准教授)

帝京大学医学部附属病院 (佐野教授)

山梨大学医学部附属病院 (市川教授)

国立がん研究センター (高本医師) [10月より参加予定]

より構成されている.

2. 症例登録は既に本年4月1日から開始している.

3. S検体の症例登録期間を出来るだけ短期間にする事、
検体に多様性をもたせる事、という理由から多施設での治験を計画した.

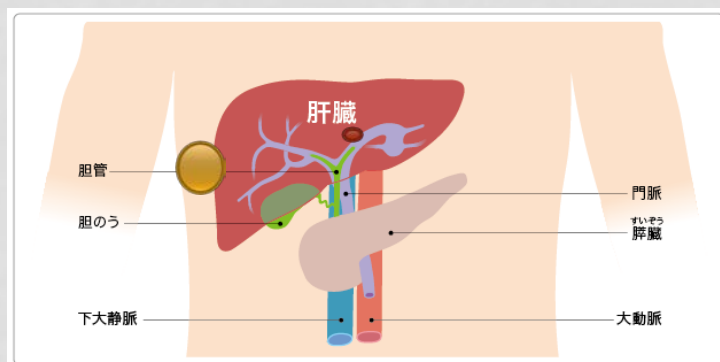
S検体とは何か？

主要評価項目の実像と臨床的意義

S検体にはラジオ波焼灼法の適応となる結節性病変を含む。
2013年には我が国で23,312 例（在院 期間11.7 日）
区域切除を行なった例は3,778例（在院期間 27.5 日）
そこで、将来的には焼かなくてもよい症例のレスキュー

肝細胞癌高リスク患者群に見られる結節性病変
造影CTやMRIなど画像診断で非定型的な所見を示す結節

S検体は病理学でも診断が難しく
新たな方法論が求められている。
また外科手術中に切除するか否
かを判断する上で本装置が極めて
有用である。



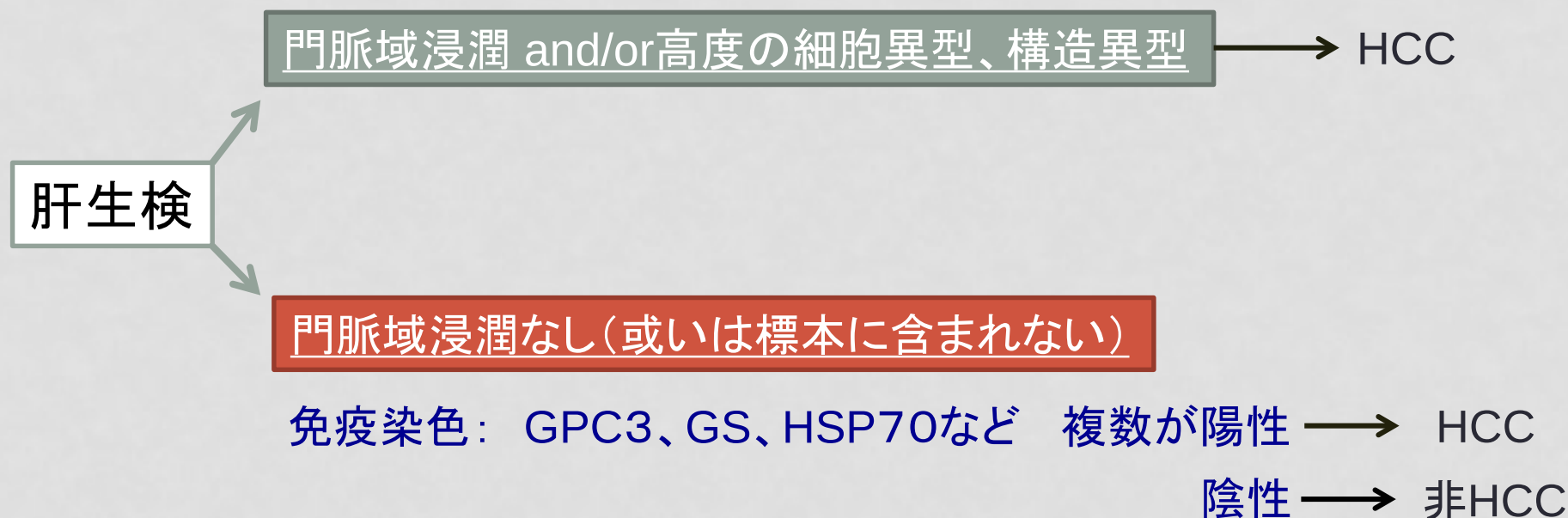
国立がん研究センター がん情報サービス
肝細胞がん 図1 肝臓と周辺の臓器の構造
<https://ganjoho.jp/public/cancer/liver/index.html>

著作権等の都合により、
ここに挿入されていた画像を削除
しました

S検体の画像

S検体の画像診断と病理診断

生検材料や迅速診断では判断に迷うことも多いがPESI-MSが助けになる



- 迅速診断では細胞異形の判断が極めて難しい.
- 免疫染色はコストがかかり、判定も曖昧なことがある.
- 脂質のprofileの変化は、癌化の際に最も早期に起こるeventの1つと考えられ、今後のPESIによる脂質網羅的解析は、S検体 (境界結節) の病理診断の強力なサポートになりうる事が期待される.

治験には種々のマネジメントが必要である

治験チームのみならず様々な外部機関との調整

治験チーム

医師（責任医師、分担医師, 病理医 etc）
看護師
CRC (Clinical Research Coordinator)
生物統計学者
データセンター
エンジニア etc

モニタリング 監査機関

千葉大学

筑波大学

治験予算 配分機関

医療機器 承認機関



国立研究開発法人 日本医療研究開発機構
Japan Agency for Medical Research and Development



独立行政法人
医薬品医療機器総合機構
Pharmaceuticals and Medical Devices Agency

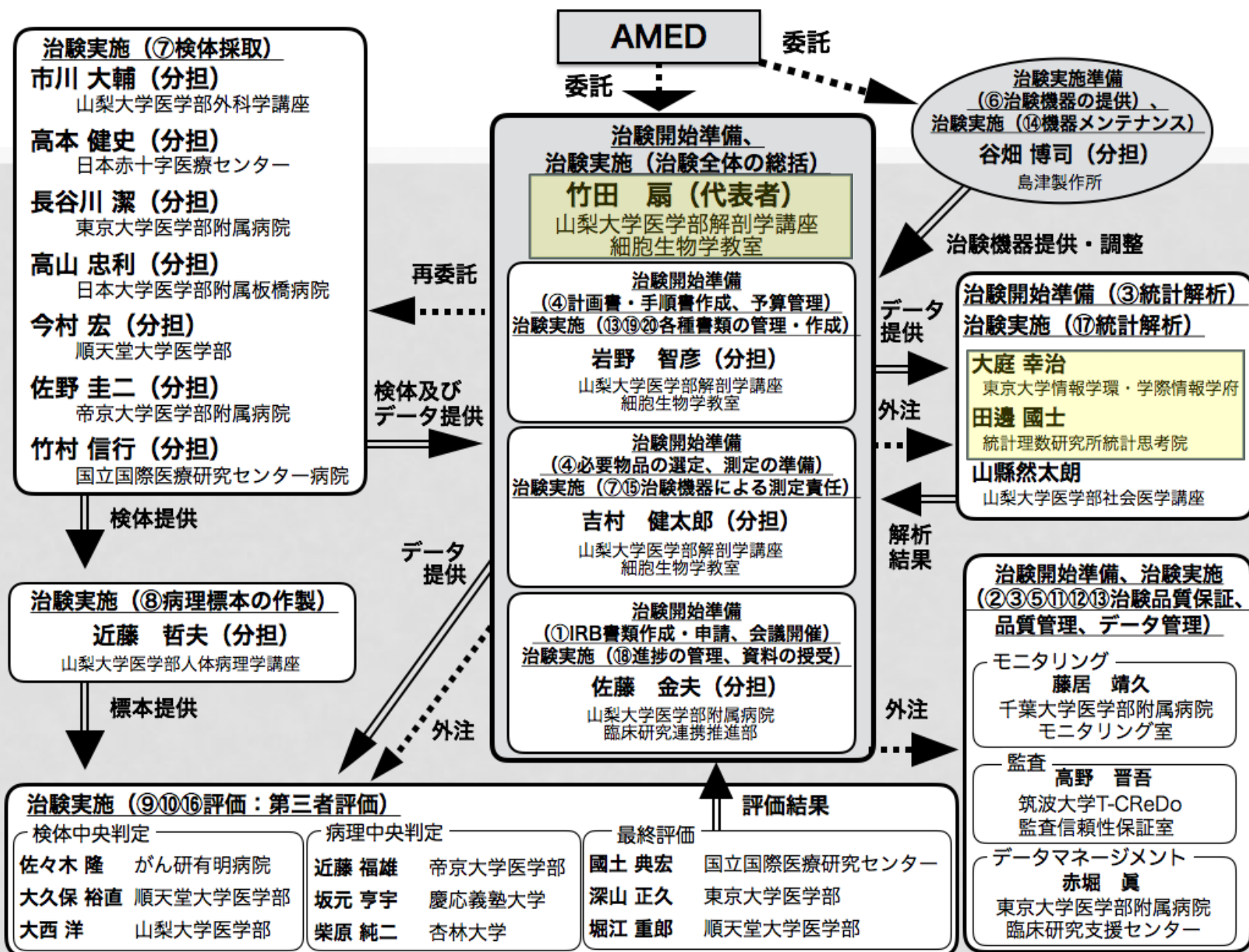
PMDA
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

実用化に向けたこれまでの歩み

企業、他施設と連携し、対面助言、予算獲得を終え、治験が進行中



治験チームの構成





第2回 PESI 研究会 2017

日時 2017年9月27日(水) 17時～21時

会場 TKP横浜ランドマークタワー セミナールーム

参加費
無料

プログラム

- 16:30～ 受付開始
- 17:00～ はじめに 岩崎 甫 (山梨大学)
- 17:10～18:50 研究セミナー 司会 竹田 扇 (山梨大学)
 - 17:10～ A rapid metabolomic profile using PESI-MS in the diagnosis of early pancreatic cancer
Wen Y Chung (Leicester General Hospital)
 - 17:45～ 大腸癌肝転移に対する外科治療とPESI-MSの臨床応用の可能性
長谷川 潔 (東京大学)
 - 18:20～ PESI-MSによる大腸がんのex vivo診断と病態研究への応用
源 利成 (金沢大学)
- 18:50～ おわりに 緒方 晴彦 (慶應義塾大学)
- 19:00～21:00 意見交換会 山梨大学大学院総合研究部 医学部解剖学講座細胞生物学教室
PESI研究会2018 (2018年10月17日)

代表世話人: 竹田 扇

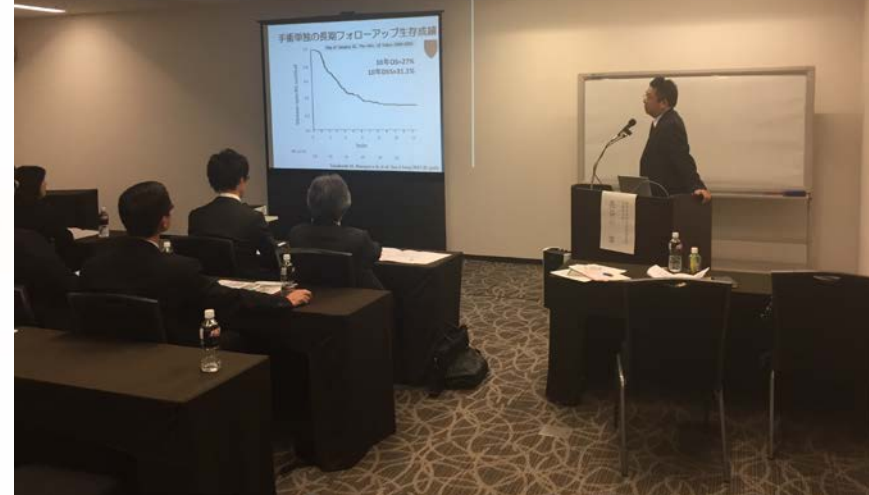
主催・問合せ先

山梨大学大学院総合研究部

〒409-3898

TEL: 055-273-9471 (事務担当: 澤登) FAX: 055-273-9473

Eメール: kashi@nashok.jp





第2回 PESI 研究会 2017

日 時 2017年9月27日(水) 17時～21時

会 場 TKP横浜ランドマークタワー セミナールーム

参加費
無料

プログラム

- | | |
|-------------|---|
| 16:30～ | 受付開始 |
| 17:00～ | はじめに 岩崎 甫 (山梨大学) |
| 17:10～18:50 | 研究セミナー 司会 竹田 扇 (山梨大学) |
| 17:10～ | A rapid metabolomic profile using PESI-MS in the diagnosis of early pancreatic cancer
Wen Y Chung (Leicester General Hospital) |
| 17:45～ | 大腸癌肝転移に対する外科治療とPESI-MSの臨床応用の可能性
長谷川 潔 (東京大学) |
| 18:20～ | PESI-MSによる大腸がんのex vivo診断と病態研究への応用
源 利成 (金沢大学) |
| 18:50～ | おわりに 緒方 晴彦 (慶應義塾大学) |
| 19:00～21:00 | 意見交換会 |
- 山梨大学大学院総合研究部 医学部解剖学講座細胞生物学教室
PESI研究会2018 (2018年10月17日)

代表世話人: 竹田 扇

主催・問合せ先

山梨大学大学院総合研究部

〒409-3898

TEL: 055-273-9471 (事務担当: 澤登) FAX: 055-273-9473

E-mail: yamanashi@yamanashi.ac.jp

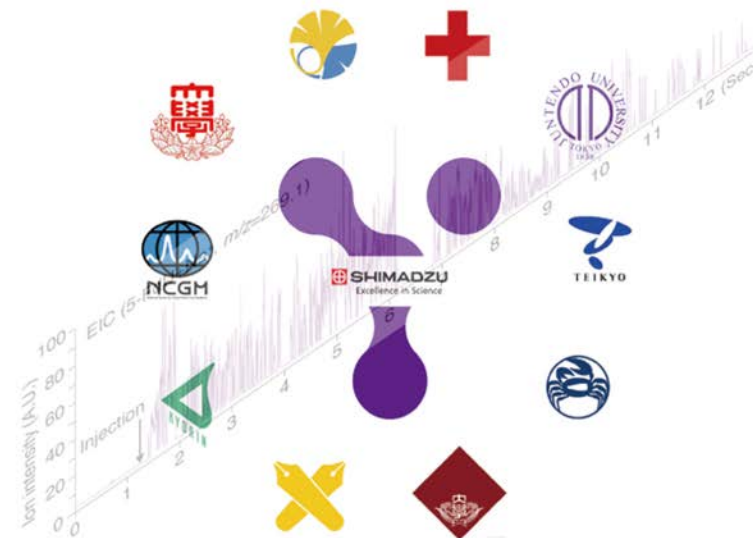
山梨大学 医学部解剖学講座細胞生物学教室 竹田 扇

平成 30 年度 AMED 医療機器開発推進事業

「肝臓癌の術後生存率を高め医療費低減を可能とする

人工知能・質量分析診断支援装置の治験」

原発性肝臓における迅速がん診断 支援装置の診断性能を検証する 多施設共同試験 キックオフミーティング



山梨大学大学院総合研究部 医学部解剖学
講座細胞生物学教室主催
原発性肝臓における迅速がん診断支援装置の
診断性能を検証する他施設共同試験キックオフ
ミーティング

日 時 2019年2月15日(金) 13時～17時

会 場 東京国際フォーラム ガラス棟 G701

研究代表者: 竹田 扇

山梨大学医学部

解剖学講座細胞生物学教室

主催・連絡先

〒409-3898

山梨県中央市下河東 1110

TEL: 055-273-9471

事務局: 大須賀 梓

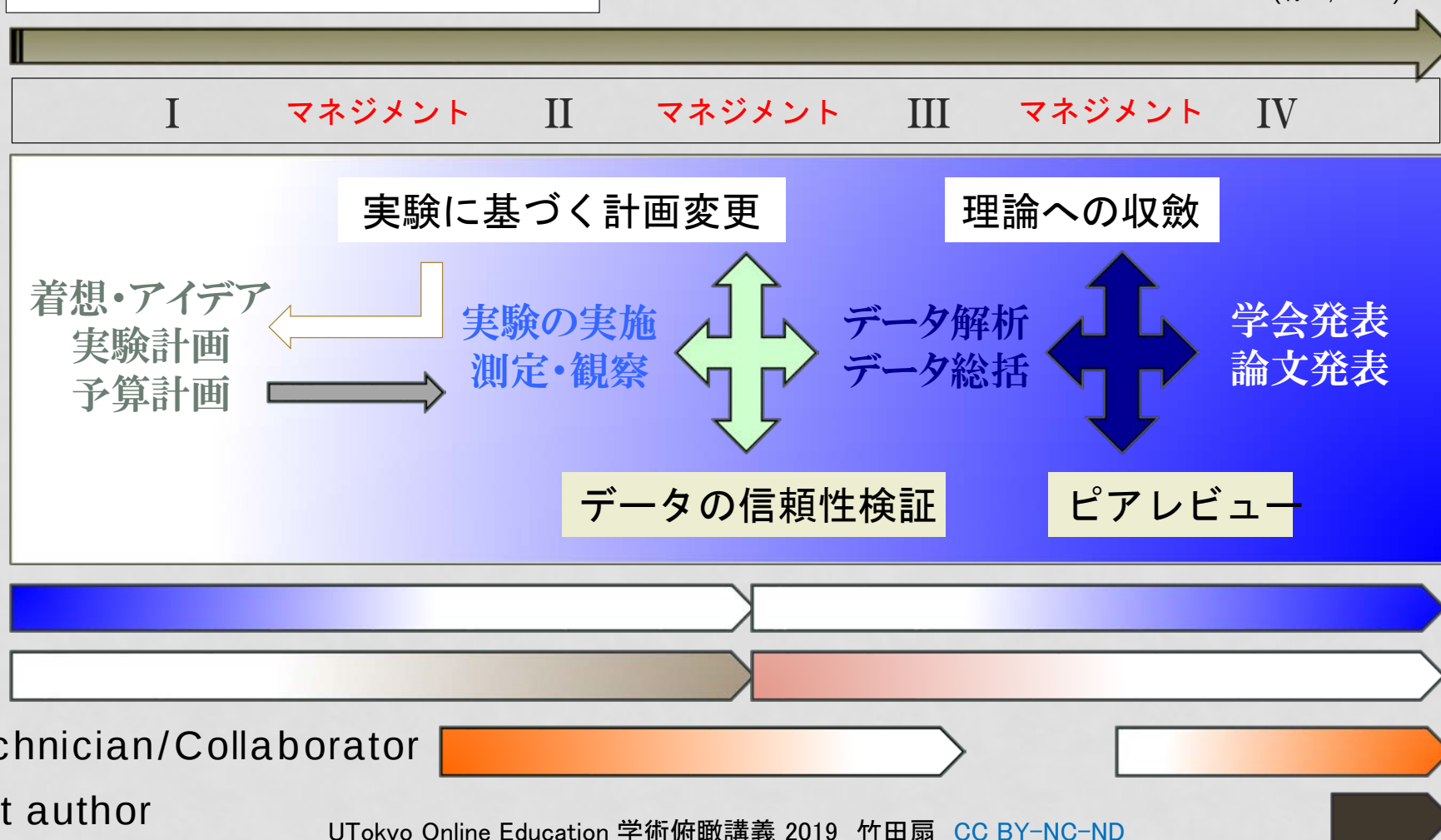
aosuga@yamanashi.ac.jp

科学研究の複雑化・巨大化に伴う諸問題

研究を行なったのは一体誰でしょうか？ ゼネコン的な立場のPI

現代の科学研究の一般的な流れ

(竹田, 2015)



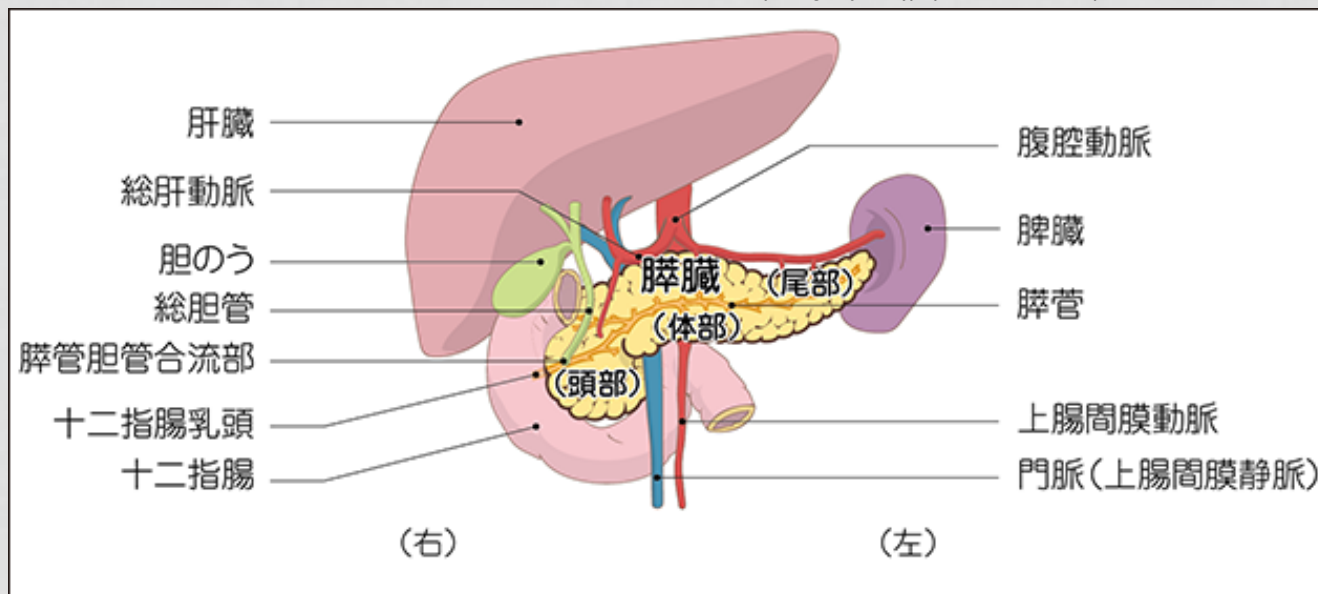
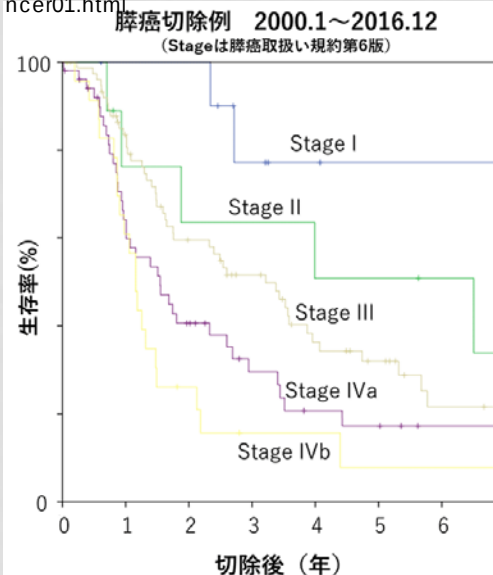
膵臓癌の治療成績

難治性癌の代表例で5年生存率も平均10%前後

- ✓ 2cm以下の膵癌 (stage IA) ではCA19—9の陽性率は50%程度に過ぎないため、早期膵癌の検出には使えない。
- ✓ StageIVで発見されるのが80%で、その5年生存率は5%以下。StageIの5年生存率は50%以上だが、そのステージの患者は1%程度。
- ✓ 早期に発見できるスクリーニング法が期待されている。

東京医科歯科大学 肝胆膵外科 膵がん
膵癌切除例 2000.1～2016.12 グラフ
<http://www.tmd.ac.jp/grad/msrg/pancreas/cancer01.html>

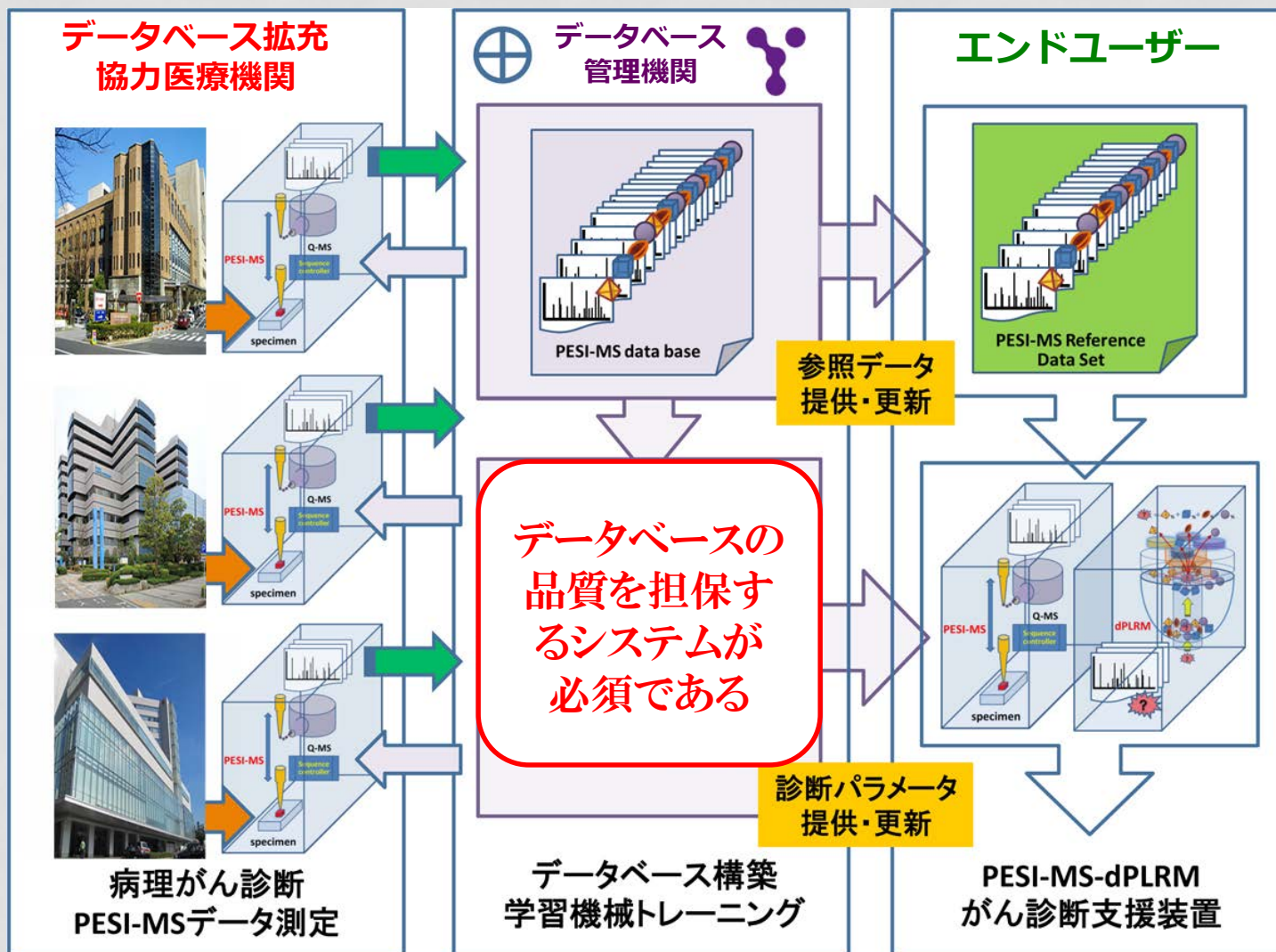
国立がん研究センター がん情報サービス
図1 膵臓の構造
<https://ganjoho.jp/public/cancer/pancreas/index.html>



将来的にどのように展開するのか

オンライン化したデータベース管理とエンドユーザ端末への提供

データベース構築は限られた機関からのみ



エンドユーザにはデータベースへのアクセス権

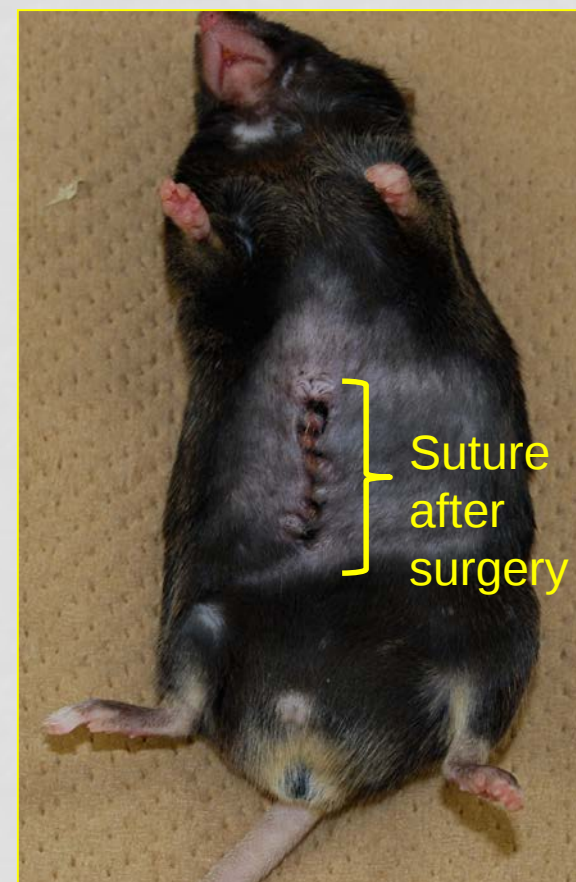
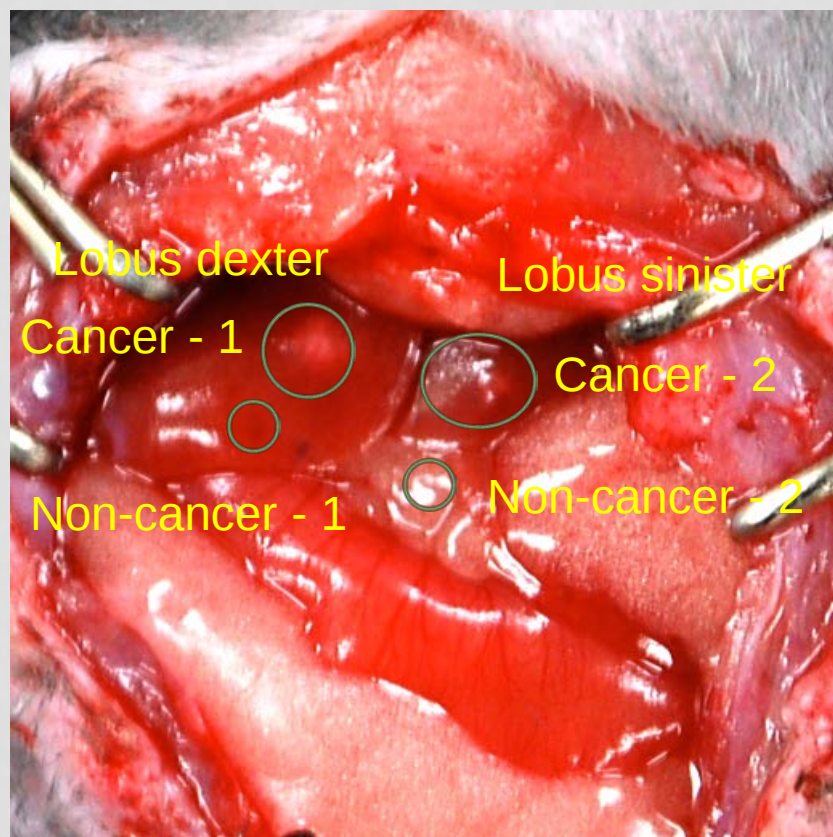
テレビ朝日『白い巨塔』で紹介された PESI-MS

著作権等の都合により、
ここに挿入されていた映像を削除しました

テレビ朝日「白い巨塔」の一場面

人工発癌マウスの開腹診断の概要

- ・ジエチルニトロサミン (diethylnitrosamine, DEN) に依る肝がんモデルマウス.
- ・生後4週間でのDENの腹腔内投与後6ヶ月で癌を発生する.
- ・生きたまま開腹してPESIで診断を行った.



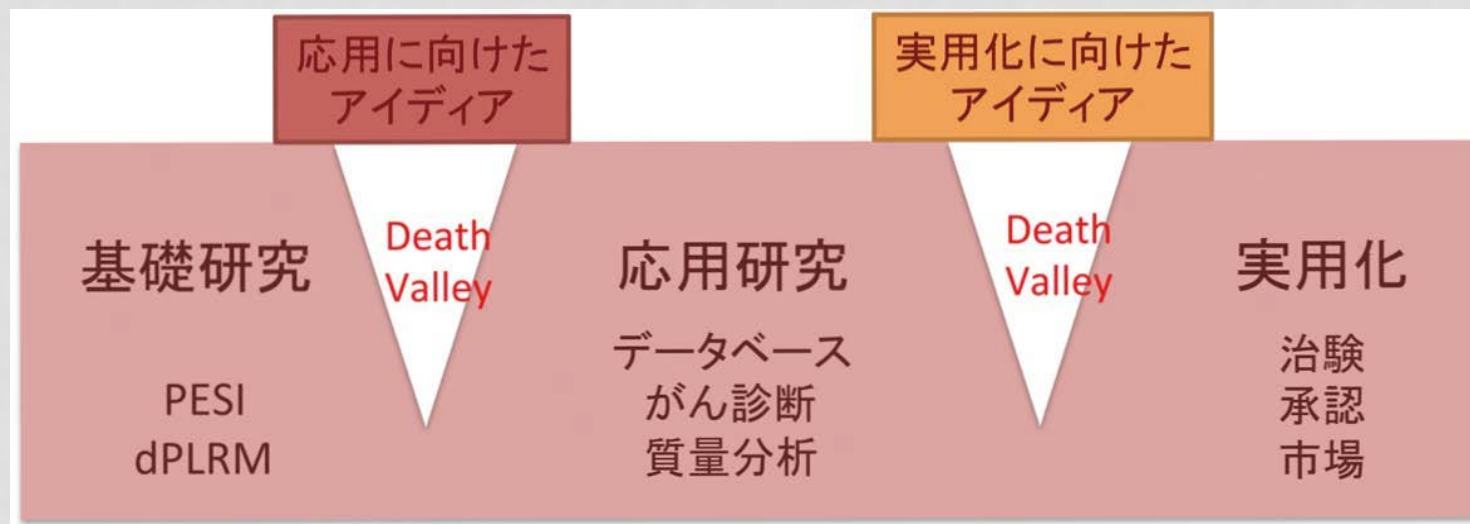
実用化に向けたアイデアと価値の転換

アカデミズム科学と産業化科学、そしてサービス科学の間にある死の谷

今は開発している装置が治験に合格しない限り
皆さん方が3年間開発してきた成果が一切世の中で
認められないのです。皆さん方、失敗した研究者なんです。
研究の成果は、市場に販売出来て初めて
皆さん方の努力が世の中で認められるのです。

2008 (竹田)

2011 (窪寺)



総括とメッセージ

- ✓ 発想は基礎研究の現場から、開発は分野横断で、実装にはアカデミアを越えた発想が必要. [分野横断]
- ✓ 基礎研究の成果を実社会に還元するには長い年月と、多方面からの協力が不可欠. [産学官連携]
- ✓ 企業との開発研究は売れるものであることが必須. 医療機器の場合には保険収載が一つの目標である. [経済原理]
- ✓ ビッグサイエンスの体制・運営には基礎研究の愉しみの一つである現場感覚が希薄になることも多い. [研究疎外感]
- ✓ 技術革新による温故知新とブレイクスルー [循環性]
- ✓ 暗黙知と形式知は相互促進的な営みである [視座の転換]