

【目的】 進行大腸癌の病理組織画像（HE 染色）を人工知能（AI）により解析し、予後に関連する病理組織形態を示す腫瘍成分の遺伝子発現解析を組み合わせることで、腫瘍内不均一性を考慮した予後予測モデルの開発を行う。

【方法】 予後予測モデルを構築する症例群 1（モデル構築症例）は、2007 年～2009 年にかん研有明病院で手術された進行大腸癌 355 症例を対象とし、各症例の最大断面を含む組織スライドガラスをデジタル化（Whole-slide image：以下 WSI）した。症例は、転移の無い予後良好群（A、n=182）、転移が有り 5 年間生存した群（B、n=123）、転移があり 5 年以内に死亡した群（C、n=25）の 3 群にわけ、それぞれの群の WSI から 299 μ m 四方のタイル画像を切り出し、癌成分を含むタイル画像を選別するための組織型分類 AI モデルを作製した。得られたモデルにより癌画像を選択的に抽出し、それらを対象として A、B、C の各群を教師ラベルとする機械学習を行った。得られた予後分類 AI モデルを用いて、独立した症例群 2（2020 年 1 月～6 月の連続、151 症例）の予後予測マッピングを行い、A、B、C 各群に属すると予測されるタイル画像が、それぞれ集簇する症例を発現解析症例として選抜した。それぞれの群について、FFPE 切片において集簇するタイルに一致する範囲を選択的マイクロダイセクションにより回収し、RNA を抽出した。核酸デジタルカウント技術（nCounter）を用いて、各群の mRNA 発現量をパネル定量し、各群を特徴付ける発現変化のみられる遺伝子の特定を行った。

【結果】 症例群 1 のうち、A 群は 234,252 枚、B 群は 158,583 枚、C 群は 33,866 枚の癌タイル画像が得られた。予後分類 AI による症例群 2 の分類では、A、B、C 各群に属すると推定される癌タイル画像の組織形態学的な特徴が、症例群 1 の分類結果と類似性を示した。A、C 群と予測するタイルは集簇する傾向がみられたが、B 群と予測するタイルは散在する傾向がみられた。発現解析のための選択的組織ダイセクションに適する症例は、A、B、C の各群と AI が予測するタイルが集簇する、それぞれ 12 症例、6 症例、12 症例の計 30 症例となった。遺伝子発現の階層クラスタリングでは、A 群と B および C 群との間で遺伝子発現パターンに差がみられ、特にドライバー遺伝子関連では比較的明瞭に区別された。特に発現差の大きかった遺伝子は、*NOG*、*CACNA2D4*、*MYB*、*FGF1*、*FGF10* 等であり、既知の予後関連遺伝子が含まれていた。B 群と C 群の比較では、A 群との比較ほど差がみられなかったが、一部の遺伝子（*MMP3*、*LEFTY-1* 等）で有意な発現差がみられた。これらの結果により、AI の予測する組織形態は遺伝子発現パターンと相関し、大腸癌の予後を規定し得る因子であることが確認された。

予後に関連する病理組織画像と AI による予後予測マップおよびそれに関連する遺伝子発現の変化

