

人工知能を用いた造血幹細胞移植後の合併症発症予測

—畳み込みニューラルネットワークによる移植片対宿主病発症予測—

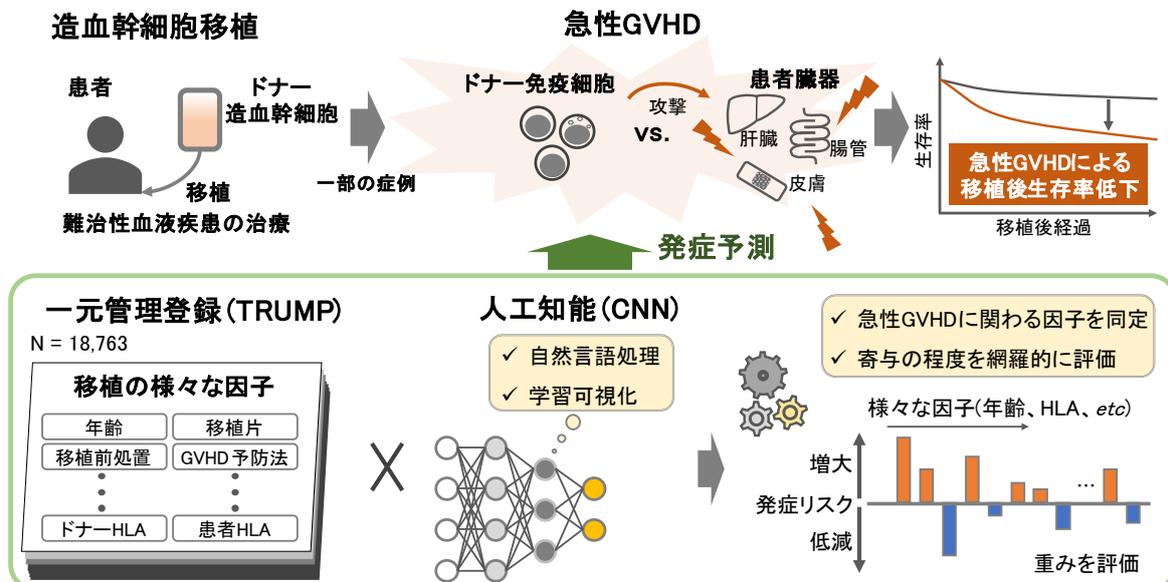
概要

同種造血幹細胞移植（HSCT）は、難治性の血液疾患を治癒に導き得る治療ですが、治療合併症が多いことが問題です。その中でも、急性移植片対宿主病（GVHD）は、移植されたドナー由来の免疫が移植を受けた患者（宿主）の組織を攻撃することで生じる、移植後早期に高頻度にみられる合併症で、しばしば難治性です。そのため急性 GVHD 発症を予測して、発症リスクを低減することが求められていましたが、これまでのところ精度良く急性 GVHD 発症を予測することは困難でした。

京都大学医学部附属病院検査部・細胞療法センターの城友泰 助教、新井康之 同助教（院内講師・副センター長）、血液内科の諫田淳也 講師、近藤忠一 同非常勤講師、日本造血細胞移植データセンター 熱田由子センター長（愛知医科大学教授）、名古屋大学 寺倉精太郎 講師らの研究グループは、日本全国で実施された造血幹細胞移植の一元管理プログラム（TRUMP）に登録された 18,763 人のデータを用いて、人工知能の一種である畳み込みニューラルネットワーク（CNN）を活用して、HSCT 後の急性 GVHD 発症リスクを予測するモデルを開発しました。自然言語処理アルゴリズムを併用することで、従来の解析手法で行われてきたモデル簡略化や条件仮定を最小限にして、ヒト白血球抗原（HLA）のアレル情報を含め、複雑な移植情報を生データとして解析することが可能になりました。また人工知能の課題とされてきた学習過程の可視化を実現しました。CNN を活用した今回の検討により、急性 GVHD 発症への HLA 適合/不適合以外の様々な因子の影響の重みが患者毎に評価できるようになりました。

本成果は、2023 年 5 月 16 日に、国際学術誌「*Communications Medicine*」にオンライン掲載されました。

人工知能を用いた造血幹細胞移植後の予後予測



1. 背景

同種造血幹細胞移植 (HSCT) ^{※1} は、難治性白血病などの血液疾患の患者さんに治癒をもたらす治療法ですが、治療に関連した合併症により命に関わる場合があります。中でも、急性移植片対宿主病 (急性 GVHD) ^{※2} は移植後早期に高頻度に発生する合併症で、移植されたドナー由来の免疫が移植を受けた患者さん (宿主) の体組織を攻撃することで臓器障害をきたすことで発症します。その発症には免疫が深く関わっており、ドナーと患者さんの ヒト白血球抗原 (HLA) ^{※3} を適合させることや、免疫抑制剤投与によって予防が計られますが、完全には発症を防ぐことはできず、一旦発症するとしばしば重症化します (重症度グレード I~IV に分類され、IV が最重症)。そのため、移植する前に急性 GVHD 発症を正確に予測することによって、免疫抑制剤やドナー選択など移植の内容を最適化して、急性 GVHD 発症リスクを低減することが必要です。過去に行われてきた急性 GVHD 発症リスク評価の検討では、統計解析を容易に行うために様々な条件を仮定することや、グループ分けなど人為的な操作が必要であったため、恣意性が避けられず、生データを解析することや、複数の要因が組み合わせで及ぼす影響を評価することが困難でした。また、人工知能を用いた検討が始まっていますが、最適なアルゴリズムは不明で、学習過程が black box であるという難点がありました。

2. 研究手法・成果

我々は、日本全国の HSCT 実施施設から一元管理プログラム (TRUMP) に登録された HSCT 後の患者さん 18,763 人のデータを用いて、急性 GVHD の発症リスク因子を検討し、各因子の寄与度を検討しました。まず全コホートからランダムに抽出した訓練コホートを 畳み込みニューラルネットワーク (CNN) ^{※4} を用いた人工知能に学習させて急性 GVHD 発症予測モデルを作成しました。様々な情報を学習させるにあたり、特に HLA 情報は 自然言語処理 ^{※5} アルゴリズムを用いることで HLA アレルや抗原の生データを、モデルに取り込みました。訓練された CNN モデルの性能を、訓練コホートとは独立したテストコホートで確認しました。

全体で、グレード III~IV の重症急性 GVHD が 15.6% の患者さんで観察されました。CNN モデルにより、個々の症例に対する急性 GVHD 発症のリスクを予測するスコアを計算することが可能となりました。開発した CNN モデルの予測能をテストコホートで確認すると、HSCT 後 100 日目のグレード III~IV の急性 GVHD の累積発生率は、CNN モデルによって高リスクと判断された患者さんの群では 28.8% であったのに対し、低リスクと判断された群では 8.4% (ハザード比、4.02; $p < 0.01$) で、CNN モデルによるリスクの層別化が一般化可能で、広く適用可能であることが示唆されました。また、個々の症例について人工知能がどのような根拠で急性 GVHD のリスクが高いと判断したかを、人間が理解可能な形で出力させることが出来ました。さらに今回の検討により、急性 GVHD のリスクに対する HLA 情報以外の移植前要因の重要性が明らかになりました。CNN を用いることは、HSCT 後の急性 GVHD 予測に有用であり、将来的には日常臨床における意思決定のための貴重なツールとして役立つことが示唆されました。

3. 波及効果、今後の予定

本研究によって、個々の症例において HLA 情報と様々な移植前要因が組み合わさって急性 GVHD 発症リスクが決まることが明らかになりました。事前に急性 GVHD 発症リスクが高いと判定された場合には、より急性 GVHD リスクが低くなる移植法を選択するとともに、事前に移植法を変更することが困難な際には、移植後に急性 GVHD の前兆がみられた際に早期に診断に必要な検査や治療を開始することで重症化を防ぐことにつながられる可能性があります。また本研究は、人工知能を造血幹細胞移植領域の実臨床に応用するための足掛かりになることが期待されます。

4. 研究プロジェクトについて

本研究は、医学部附属病院 血液内科、検査部・細胞療法センターが、日本造血細胞移植データセンター、日本造血・免疫細胞療学会、日本全国の HSCT 実施機関との共同研究として、文部科学省「世界視力を備えた次世代トップ研究者育成プログラム (L-INSIGHT)」、ノバルティスファーマ、および国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (AMED) の移植医療技術開発研究事業「造血細胞移植レジストリデータを用いた、造血細胞移植後重急性期合併症の予防・治療の最適化に資する機械学習研究」の資金的支援を受けて実施されました。

<用語解説>

※1 **同種造血幹細胞移植 (HSCT)** : 大量の抗がん剤投与や全身放射線照射による前処置後に、ドナーの造血幹細胞 (骨髄、末梢血幹細胞、臍帯血) を移植する治療で、難治性の造血器疾患の治療目的に実施されている。前処置による抗腫瘍効果に加えて、ドナーの細胞が腫瘍細胞を攻撃する免疫療法としての効果 (GVL 効果) も期待されるが、一方で急性移植片対宿主病などの合併症が多いことが課題である。

※2 **急性移植片対宿主病 (急性 GVHD)** : 移植片対宿主病は同種造血幹細胞移植後の代表的な合併症で、移植されたドナーの免疫細胞が、移植を受けた宿主 (レシピエント) の細胞を攻撃することで生じる。このうち急性型は通常移植後 100 日以内に生じて皮膚、腸管、肝臓が標的となり、重症化すると致命的になり得る。

※3 **ヒト白血球抗原型 (HLA)** : ヒトの主要組織適合遺伝子複合体 (MHC) を指し、この分子を介して抗原提示が行われて免疫応答が誘導される。HLA 分子は個体間で非常に多様性に富んでおり、臓器移植や HSCT において HLA が一致しないと非自己と見做され、拒絶反応や移植片対宿主病の原因となる。

※4 **畳み込みニューラルネットワーク (CNN)** : 機械学習の中でもニューラルネットワークは人間の脳の神経回路を模した深層学習の手法で、入力層と出力層の間に隠れ層を持つことが特徴で、隠れ層を増やすことで、複雑な出力が可能になる。ニューラルネットワークの中で、CNN では畳み込み層を有し、情報の位置情報を維持して特徴抽出を実施できる利点がある。画像処理や暗号解読などの分野で応用が進んでいる。

※5 **自然言語処理** : ヒトが用いているテキストや文字列をコンピュータに処理させて、意味解析を行う手法で、人工知能と組み合わせることで機械翻訳や音声認識、対話システムなどの領域で広く応用されている。

<研究者のコメント>

同種造血幹細胞移植は難治性血液疾患に対して有効な治療法ですが、合併症が多いことが課題です。特に急性 GVHD は移植後早期に高頻度に発生する合併症であり、重症化すると致死的で、その発症を精度よく予測することが望まれます。今回の検討では、人工知能のなかでも CNN アルゴリズムを用いることで、新しい急性 GVHD 発症予測システムを作成しました。その結果、HLA の違い以外の要因も急性 GVHD 発症に重要であることが明らかになりました。また人工知能のデータ学習過程や予測の根拠の可視化にも取り組みました。人工知能を実臨床に導入するために、今回の実証研究を基に、さらに高精度な予測能と使いやすさを両立したモデルの作成を目指します (城友泰、新井康之)。

<論文タイトルと著者>

タイトル：A convolutional neural network-based model that predicts acute graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. (畳み込みニューラルネットワークは同種移植後の急性移植片対宿主病の発症を予測する)

著者：城友泰^{1,2}，新井康之^{1,2}，諫田淳也¹，近藤忠一¹，池亀和博³，内田直之⁴，土岐典子⁵，福田隆浩⁶，小澤幸泰⁷，田中正嗣⁸，荒隆英⁹，栗山拓郎¹⁰，片山雄太¹¹，河北敏郎¹²，神田善伸¹³，鬼塚真仁¹⁴，一戸辰夫¹⁵，熱田由子^{16,17}，寺倉精太郎¹⁸

¹ 京都大学医学部附属病院 血液内科

² 同 細胞療法センター

³ 兵庫医科大学病院 血液内科

⁴ 国家公務員共済組合連合会 虎の門病院 血液内科

⁵ がん・感染症センター 都立駒込病院 血液内科

⁶ 国立がん研究センター中央病院 造血幹細胞移植科

⁷ 日本赤十字社愛知医療センター名古屋第一病院 血液内科

⁸ 神奈川県立がんセンター 血液・腫瘍内科

⁹ 北海道大学病院 血液内科

¹⁰ 国家公務員共済組合連合会 浜の町病院 血液内科

¹¹ 日本赤十字社広島赤十字・原爆病院 血液内科

¹² 国立病院機構熊本医療センター 血液内科

¹³ 自治医科大学附属さいたま医療センター 血液科

¹⁴ 東海大学医学部 血液・腫瘍内科

¹⁵ 広島大学原爆放射線医科学研究所 血液・腫瘍内科

¹⁶ 日本造血細胞移植データセンター

¹⁷ 愛知医科大学 造血細胞移植・細胞治療情報管理学

¹⁸ 名古屋大学大学院医学系研究科 血液・腫瘍内科学

掲載誌： *Communications Medicine*

DOI： <https://doi.org/10.1038/s43856-023-00299-5>