



Title	Deep Learning Analysis of Histologic Images from Intestinal Specimen Reveals Adipocyte Shrinkage and Mast Cell Infiltration to Predict Postoperative Crohn Disease
Author(s)	清川, 博貴
Citation	大阪大学, 2023, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/92021
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed 大阪大学の博士論文について https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed をご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

論文内容の要旨
Synopsis of Thesis

氏名 Name	清川 博貴
論文題名 Title	Deep Learning Analysis of Histologic Images from Intestinal Specimen Reveals Adipocyte Shrinkage and Mast Cell Infiltration to Predict Postoperative Crohn Disease (Deep learningモデルを用いた腸管組織学的画像からのクローン病術後再発の予測と、“Adipocyte shrinkage”現象およびMast cellの浸潤との関連)
<p>論文内容の用紙</p> <p>〔目的(Purpose)〕</p> <p>クローン病は若年に多く発症する炎症性腸疾患であり、生物学的製剤を含めた内科的治療が奏功せず、合併症に対して外科的腸切除を必要とする例も多い。また外科的治療後にも術後再発をきたす例が多く、その割合は術後10年で40%程度に及ぶとされる。しかし、術後再発を高精度で予測する検査やアルゴリズムは確立されていない。</p> <p>本研究では、クローン病症例の腸管切除手術検体のWhole slide image (WSI)を用いて、機械学習による画像解析を行うことで、疾患の術後再発予測を試みた。同時に、術後再発に関連する組織学的特徴の抽出を行うことも目的とした。</p> <p>〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕</p> <p>大阪大学医学部附属病院で手術を行った68例の患者を解析対象とし、術後2年以内の疾患の再発の有無により、患者を2群に層別化した。術後再発の有無の判断には、クローン病の疾患活動性の指標として用いられるCrohn's disease activity index (CDAI)、および術後再発の内視鏡的指標であるRutgeerts scoreを用いた。手術検体のWSIはタイルイメージに分割し、非再発群は0、再発群は1のラベルを付与した。解析にはDeep learningによる画像認識モデルであるEfficientNet-b5を用いた。</p> <p>その結果、機械学習モデルはArea under the curve = 0.995の非常に高い精度で、組織画像から2年以内の術後再発を予測することに成功した。さらに、予測値をもとの組織画像に再構成してヒートマップを作成すると、主に漿膜下脂肪組織の画像において、非常に高い精度での予測が可能となることを見出した。</p> <p>続いて、再発群と非再発群との2群間で、漿膜下脂肪組織の脂肪細胞の形態に着目した。機械学習モデルで良好な再発予測成績を得た組織画像を用いて、脂肪細胞のセグメンテーションを行い、各々の細胞の面積、扁平率、細胞間距離を機械的に計測した。その結果、再発群は非再発群に比して有意に脂肪細胞の面積と細胞間距離が小さく、更に扁平率が大きい結果を得た。これらの結果から、我々は“adipocyte shrinkage”と形容できる脂肪細胞の形態的な変化が、クローン病の術後再発と関連することを結論付けた。</p> <p>さらに“adipocyte shrinkage”を惹起するメカニズムを検討するため、漿膜下脂肪組織における種々の炎症細胞浸潤の程度について解析を行った。その結果、CD3(+)を示すT細胞とCD68(+)を示すマクロファージについては、非再発群と再発群で浸潤の程度に差は見られなかったが、トルイジンブルー染色で異染性を示す肥満細胞が、再発群で有意に浸潤の程度が大きいことが示された。以上の結果から、“adipocyte shrinkage”が肥満細胞の浸潤と関連している可能性が示唆された。</p> <p>〔総括(Conclusion)〕</p> <p>今回の研究から、臨床的に予測アルゴリズムの確立されていないクローン病の術後再発リスクについて、人工知能を用いた病理組織画像解析が役立つ可能性が示唆された。さらに、術後非再発群と再発群の組織画像の形態的特徴を抽出することに成功し、これらの知見はクローン病の病態生理の解明に寄与することが期待される。</p>	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 清川 博貴				
論文審査担当者	(職)	氏 名		
	主 査	大阪大学教授	荻井 真一	署 名
	副 査	大阪大学教授	江口 英利	署 名
	副 査	大阪大学教授	野々村 祝夫	署 名

論文審査の結果の要旨

本論文は、クローン病腸管切除手術検体の組織画像を用いて、機械学習による画像解析を行い、疾患の術後再発予測を試み、再発に関連する組織学的特徴の抽出を行ったものである。

申請者らが構築した機械学習モデルは非常に高い精度で、2年以内の疾患再発を予測することに成功した。また漿膜下脂肪組織の画像において、非常に高い精度での予測が可能となることを見出した。

続いて漿膜下脂肪細胞の形態に着目し、再発群・非再発群各々の脂肪細胞の形態特徴量を計測した。その結果、再発群は有意に脂肪細胞の面積と細胞間距離が小さく、扁平率が大きい結果を得た。この結果から、“adipocyte shrinkage” としての脂肪細胞の形態変化が疾患再発と関連することを結論付けた。

更に申請者らは漿膜下脂肪組織における炎症細胞浸潤の程度について解析した。その結果、再発群で有意に肥満細胞の浸潤の程度が大きいことが示され、“adipocyte shrinkage” が肥満細胞の浸潤と関連する可能性が示唆された。

上記の研究業績は、学位に値するものと認める。