



# 難治性がんの個別化医療を実現する 倍数性診断技術の創出

生命機能研究科 倍数性病態学研究室

准教授 松本 知訓

Researchmap [https://researchmap.jp/tomo\\_matsumoto](https://researchmap.jp/tomo_matsumoto)

## 研究の概要

人は2倍体のゲノムを持つが、がんでは多倍体化が高頻度に生じ、染色体不安定性を介して悪性進化や薬剤耐性化を促進することが知られている。腫瘍細胞の倍数性は予後不良と関連する新しいマーカーとなることが近年明らかとなってきたが、ゲノムシーケンスやフローサイトメトリーなど、従来の倍数性の判定手法は煩雑で高額な上、解釈も難しく臨床現場での利用は困難であった。我々はヒト肝細胞がんを対象に、多倍体肝がんを高発現する分子マーカーUBE2Cなど特徴的な指標を同定し、腫瘍倍数性が予後を予測する重要なマーカーとなることを示した。さらに、AIを用いた深層学習により、HE染色画像から腫瘍の倍数性を簡便に判定する技術も開発した。公共データベースでの検証でも、同モデルによる肝がんの倍数性判定が、精度よく予後を予測することが確認できている。

## 研究の背景と結果

腫瘍の予後や抗がん剤の治療効果を予測するため、病理所見や遺伝子情報を予測マーカーとして活用する研究が進んでいるが、がん治療が多様化する中で、未だ十分な予後予測は達成されていない。腫瘍細胞では原発臓器を問わず、多倍体化(=ゲノムの倍加)が高頻度に生じていることが知られている。そして、腫瘍細胞の多倍体化は、がんの転移や薬剤耐性化の原因となる染色体不安定性につながるため、予後不良と関連する新しいマーカーとなることが明らかになりつつある。しかし、腫瘍の倍数性判定には煩雑で高額な手技が必要であり、医療現場で倍数性の判定を日常的に行うことは困難であった。

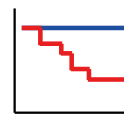
本研究ではまず、ヒト肝細胞癌を対象に染色体FISHを用いて倍数性を判定し、2倍体がん和多倍体がんを分類した。そして多倍体肝がんの特徴的な病理形態や、多倍体がんを示唆する分子マーカーとしてUBE2Cを同定した。さらに、2倍体肝がん和多倍体肝がんのHE染色画像をAIによる深層学習で解析することで、画像からがんの倍数性を簡便に判定するモデルを開発した。同モデルの有用性は複数の症例コホートを用いた検証で確認されており、公共データベースの検討においても、AIを使った倍数性の判定が肝がんの予後予測に有用であることが確認できた。この手法は肝がん以外にも応用可能であり、様々ながんの倍数性を迅速かつ簡便に判定し、がん医療に活用できるようになることが期待される。

がんゲノム異常に基づく個別化医療が進展する中、多倍体化やそれと密接に関連する染色体不安定性はあらゆるがんにおいて治療抵抗性や予後不良の要因となるにも関わらず、未だ有効な治療法が確立されていない難治性がんの特徴である。現在、これらのがんに対する新たな医療開発が活発に進められており、本技術はその臨床応用においてコンビオン診断として重要な役割を果たすと期待される。また現医療体制においても、新たな観点から予後不良ながんを判別する新技術として活用できる。

## 研究の意義と将来展望

本技術は、多倍体がんを迅速に検出し治療効果や予後予測に活用できると見込まれる。特に、近年開発が進められている、多倍体化や染色体不安定性を示すがんに対する治療において、重要なコンビオン診断法として活用できる。さらに研究の場においても、多倍体化・染色体不安定性に着目した病態解明や創薬研究を進める有用なツールとなり、我々も独自の観点から、多倍体がん・染色体不安定性を示すがんの創薬研究に取り組んでいる。

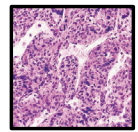
## 多倍体肝がんの特徴



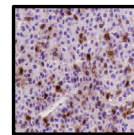
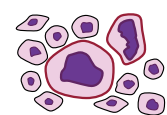
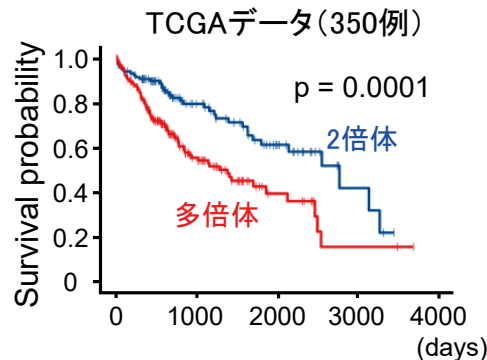
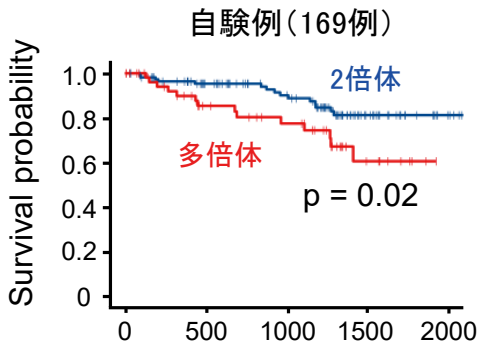
予後不良



血清AFP高値



Macrotrabecular-massive構造

多倍体肝がんのマーカー  
UBE2Cの高発現多倍体巨大がん細胞  
(PGCC)

特許 特願2024-26830、PCT/JP2024/044155

論文 Abe, Masatoshi; Niio, Hirohiko; Matsumoto, Tomonori et al. Selective identification of polyploid hepatocellular carcinomas with poor prognosis by artificial intelligence-based pathological image recognition. *Commun Med (Lond)*. 2025. 5(1), 270. doi: 10.1038/s43856-025-00967-8

Matsuura, Takanori; Harada, Yoshihide; Matsumoto, Tomonori et al. Histological diagnosis of polyploidy discriminates an aggressive subset of hepatocellular carcinomas with poor prognosis. *Br J Cancer*. 2023. 129(8), 1251-1260. doi: 10.1038/s41416-023-02408-6

参考URL <https://www.matsumoto-ploidy.com/>

キーワード 倍数性、ゲノム倍加、多倍体化、染色体不安定性、がん