

人工知能を用いた造血幹細胞移植の最適化

—急性リンパ芽球性白血病に対する強化型前処置の効果予測—

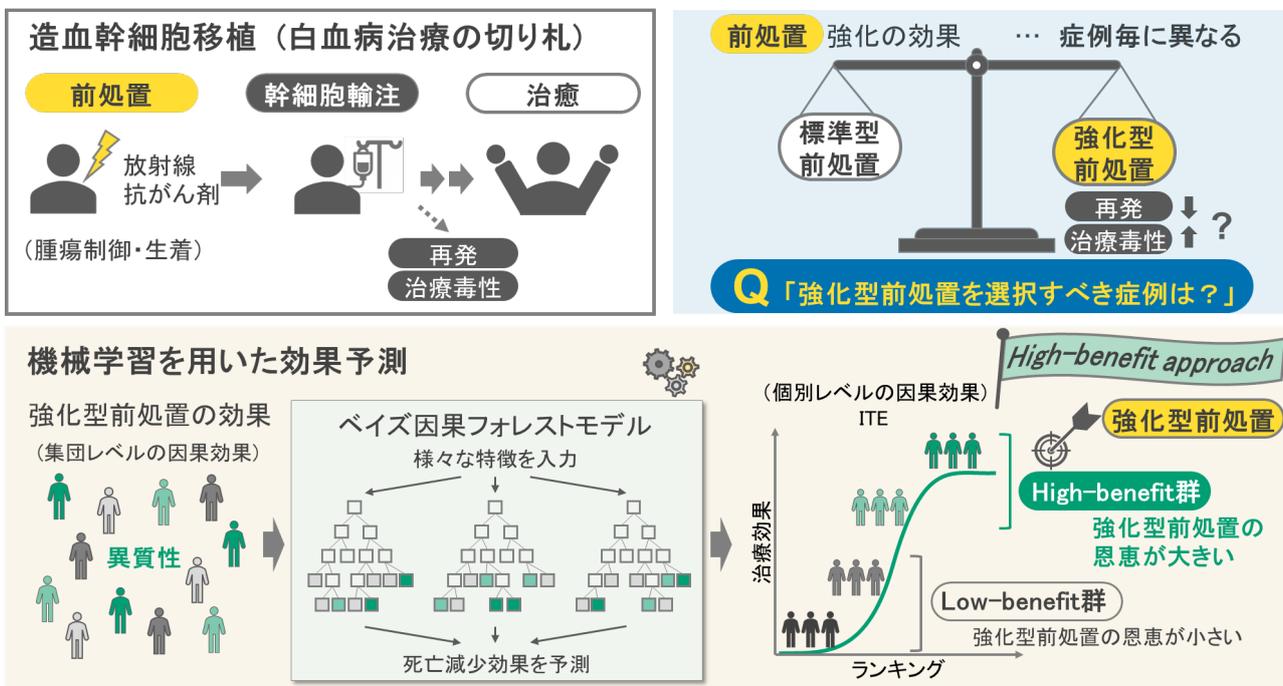
概要

同種造血幹細胞移植（HSCT）は、急性リンパ芽球性白血病（ALL）の切り札とも言える治療ですが、移植後再発が依然として課題です。移植前に実施する前処置の強度を高める手法（強化型前処置）によって、再発率を低下させる試みが行われてきましたが、逆に治療に関連した合併症による死亡の増加につながる可能性もあることから、どの症例に強化型前処置を用いるかを判断する根拠が求められています。しかし、強化型前処置を用いる効果は様々な背景因子の影響を受けることから、従来の統計学的手法では、複雑な因子の交互作用を同時に評価できず、強化型前処置の恩恵を真に受けられる集団の特定は困難でした。

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、新井康之同講師、京都大学白眉センター・社会疫学の井上浩輔特定准教授、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）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4,652人のデータを用いて、人工知能に基づいたベイズ因果フォレスト（BCF）アルゴリズムを活用して、ALLに対するHSCTにおいて前処置強化によって恩恵を受けられる患者集団（High-benefit群）を同定して、これらの集団に強化型前処置を適用するアプローチ（High-benefit approach）によって、ALL患者さんの移植後予後を改善できる可能性を示しました。

本成果は、2024年11月25日に、英国科学誌「*Communications Medicine*」にオンライン掲載されました。

急性リンパ芽球性白血病に対する同種造血幹細胞移植の最適化 「機械学習を用いた強化型前処置の効果予測」



1. 背景

同種造血幹細胞移植 (HSCT) ^{※1} は、大量の抗がん剤投与や全身放射線照射による前処置を行った後に、ドナー造血幹細胞を移植する治療で、急性リンパ芽球性白血病 (ALL) ^{※2} などの血液疾患の患者さんに治癒をもたらし得る治療法ですが、原疾患の再発と、治療に関連した合併症による死亡 (TRM) が課題です。移植成績の改善を目指して、移植法の工夫が行われています。なかでも、前処置強度を高める手法 (強化型前処置) ^{※3} は再発リスクを低減することを目的に開発されましたが、標準型前処置と比べて諸臓器への影響が多く、TRM の増加が懸念されます。そのため、症例毎に強化型前処置を慎重に選択する必要があります。強化型前処置の効果を評価した過去の検討では、統計解析を容易に行うための様々な仮定条件を設けるなど恣意性が避けられないことや、多数の因子が強化型前処置の効果に影響するため因子間の複雑な交互作用を十分に処理できず、強化型前処置の恩恵を受けられる群の同定は困難でした。

2. 研究手法・成果

我々の研究グループは、機械学習 ^{※4} に基づく ベイズ因果フォレスト (BCF) ^{※5} を用いて、標準型前処置と比べて、強化型前処置を選択することの効果症例レベルで評価しました。BCF は、介入 (ここでは、強化型前処置を選択すること) の効果を症例レベルで予測して、効果の症例間の「異質性」を評価できる手法です。

まず、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 ALL に対する HSCT 後の患者さん 4,652 人のデータから、強化型前処置あるいは標準型前処置を用いて移植された患者を、各 1,220 例 (計 2,440 例) ずつを、背景を適合させて抽出しました。ここに BCF を適用して、強化型前処置を選択することで各症例が得られる 1 年全生存 (OS) の改善効果 (=個別治療効果 [Individualized treatment effect; ITE]) を算出しました。

その結果、ITE 値は広い分布を示し、症例毎に強化型前処置を選択することによって得られる効果が異なる「異質性」が認められました。ITE 値が高い症例 (=high-benefit 群「強化型前処置の恩恵を受けられると予測される症例」) は、そうでない症例 (=low-benefit 群) と比べて、若年、男性、T 細胞性、疾患リスクが高いなどの特徴がありました。また、実際に high-benefit 群では、強化型前処置を受けた症例の方が、標準型前処置を受けた症例よりも、無病生存 (DFS) が有意に良好で (HR, 0.839; 95% CI, 0.717-0.983; p = 0.030)、OS も良好な傾向を認め、TRM が増えることなく、再発が減る傾向が認められました。一方、low-benefit 群では、強化型前処置による移植成績の改善効果は認められませんでした。

次に、high-benefit 群を対象を絞って強化型前処置を選択するアプローチ (high-benefit approach) の有用性を評価したところ、症例全体の 1 年死亡を 5.9% 減少させる可能性が示されました。一方、従来から実臨床で行われてきた再発リスクが高い集団に強化型前処置を選択するアプローチ (High-risk approach) は 1 年死亡を有意に減少させることは出来ませんでした。これらの検討結果から、BCF モデルに基づいて、high-benefit 群を対象に強化型前処置を選択することによって、ALL の移植後予後を向上できる可能性が示唆されました。

3. 波及効果、今後の予定

本研究によって、強化型前処置の効果は、症例ごとに大きく異なることが明らかになりました。様々な因子が強化型前処置の効果に与える影響を総合的に評価できる BCF モデルを応用して、恩恵を受けられる集団に強化型前処置を選択するアプローチ (high-benefit approach) の有用性が示されました。また本研究は、機械学習を活用して造血幹細胞移植領域における個別化治療を実現する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)」、JSPS 科研費 24K19198、国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (AMED) 23ek0510034h0003 より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を移植する治療で、難治性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、免疫療法としての効果も期待されるが、原疾患再発と治療に関連する合併症が課題である。

※2 **急性リンパ芽球性白血病 (ALL)** : 造血器腫瘍の一つで、未熟なリンパ球 (リンパ芽球) が異常に増殖する。多剤併用化学療法で治癒する症例もあるが、高リスク症例や再発難治例では同種造血幹細胞移植が必要になる。

※3 **強化型前処置** : 造血幹細胞移植に先立って、腫瘍細胞の減少と造血幹細胞の生着を目的に前処置が実施される。標準的な前処置に、抗がん剤の種類や量を増やすことで、強度を高めた強化型前処置が開発されている。一般に前処置強度を高めると、再発率の減少が期待されるが、治療毒性は増加する可能性がある。

※4 **機械学習** : 人工知能の一種で、大量のデータを学習することで、パターンや規則を自動的に抽出して、予測や分類を行う技術。

※5 **ベイズ因果フォレスト (BCF)** : 機械学習モデルの一種であるランダムフォレストとベイズ推定を組み合わせる因果推論の手法で、各症例が有する特徴 (年齢、性別など患者と疾患や移植法に関わる様々なパラメーター) に基づいて、介入の効果を予測して、効果の異質性を評価することができる。

<研究者のコメント>

同種造血幹細胞移植において、前処置を強化することで再発リスクを低減できる可能性はあるものの、合併症リスクの増大と背中合わせであり、どの症例に前処置を強化するのが良いかの判断基準が必要です。今回の検討では、介入効果を個別症例レベルで評価できる機械学習モデルを用いることで、high-benefit 群の同定と、それに基づいて強化型前処置を選択する high-benefit approach の有用性が示されました。本研究を基に、移植に関わる様々な介入の効果を検討して、個別化治療に生かす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 : Machine learning evaluation of intensified conditioning on haematopoietic stem cell transplantation in adult acute lymphoblastic leukemia patients. (急性リンパ芽球性白血病に対する同種造血幹細胞移植における強化型前処置の機械学習による効果検証)

著者 : 城友泰^{1,2}, 井上浩輔^{3,4}, 上田智朗⁵, 岩崎惇¹, 赤星佑⁶, 西脇聡史⁷, 初澤紘生⁸, 西田徹也⁹, 内田直之¹⁰, 伊藤歩¹¹, 田中正嗣¹², 高田覚¹³, 河北敏郎¹⁴, 太田秀一¹⁵, 片山雄太¹⁶, 高橋聡¹⁷, 鬼塚真仁¹⁸, 長谷川

祐太¹⁹, 片岡圭亮²⁰, 神田善伸⁶, 福田隆浩¹¹, 田淵 健²¹, 熱田由子^{21,22}, 新井康之^{1,2}

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 京都大学 大学院医学研究科 社会疫学

⁴ 京都大学 白眉センター

⁵ 大阪大学医学部附属病院 血液・腫瘍内科

⁶ 自治医科大学附属さいたま医療センター 血液科

⁷ 名古屋大学医学部附属病院 先端医療開発部

⁸ 地方独立行政法人 東京都立病院機構 がん・感染症センター 都立駒込病院 血液内科

⁹ 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

¹⁰ 国家公務員共済組合連合会 虎の門病院

¹¹ 国立がん研究センター中央病院 造血幹細胞移植科

¹² 神奈川県立がんセンター 血液・腫瘍内科

¹³ 自治医科大学附属さいたま医療センター 血液科

¹⁴ 独立行政法人国立病院機構 熊本医療センター 血液内科

¹⁵ 札幌北楡病院 血液内科

¹⁶ 日本赤十字社広島赤十字・原爆病院 血液内科

¹⁷ 東京大学医科学研究所附属病院 造血細胞移植チーム

¹⁸ 東海大学医学部 血液腫瘍内科

¹⁹ 北海道大学病院 血液内科

²⁰ 慶應義塾大学病院 血液内科

²¹ 日本造血細胞移植データセンター

²² 愛知医科大学 造血細胞移植・細胞治療情報管理学

掲 載 誌 : *Communications Medicine* DOI: 10.1038/s43856-024-00680-y.