

2022年12月7日

報道関係者各位

慶應義塾大学薬学部
東京医科大学
国立がん研究センター
国立長寿医療研究センター

血中マイクロ RNA によって 13 種のがんを高精度に区別できることを実証

ー世界最大のヒト血清マイクロ RNA データベースを公開ー

慶應義塾大学薬学部 松崎潤太郎准教授、東京医科大学医学総合研究所 落谷孝広教授らを中心とした、国立がん研究センター、国立長寿医療研究センター、東レ株式会社、株式会社 Preferred Networks などの共同研究グループは、がん患者の血清中に含まれるマイクロ RNA (注 1) の網羅的解析データから、「がんの種類」を高い精度で区別できることを世界に先駆けて実証しました。

本研究は、国立研究開発法人日本医療研究開発機構の次世代治療・診断実現のための創薬基盤技術開発事業の支援を受け、『体液中マイクロ RNA 測定技術基盤開発プロジェクト』（プロジェクトリーダー：落谷孝広教授）として国立がん研究センターを拠点に実施されたものです。国立がん研究センターバイオバンク、国立長寿医療センターバイオバンク等を活用し、膵がんや卵巣がんなどを含む 13 種類の固形がん 9,921 例と非がん対照 5,643 例、および各種良性疾患 626 例の血清マイクロ RNA プロファイルを一斉に解析しました。

全体の 5 分の 4 に相当するサンプル数で機械学習モデルにマイクロ RNA データを学習させ、残りの 5 分の 1 のデータによってがんの種類を予測したところ、診断予測精度は全ステージで 0.88 (95%信頼区間: 0.87-0.90)、特に早期診断の意義が高いステージ 0~II に限っても精度 0.90 (95%信頼区間: 0.88-0.91) と高い性能が得られました。なお、この性能は機械学習アルゴリズムによって大きなばらつきがあり、本研究で構築した機械学習アルゴリズムの優位性も明らかとなりました。

近年、新たながん検診の戦略として MCED (Multi-cancer Early Detection) 検査 (注 2) への期待が高まっていますが、本研究成果より、血中マイクロ RNA 検査がそのひとつの戦略として有望であることが示されました。またこれを期に、本研究で得られたマイクロ RNA データと、解析に用いた機械学習コードをすべて公開しており、この研究領域のさらなる活性化を促進するためのリソースとしての活用が期待されます。

本研究成果は、2022 年 11 月 25 日 (米国東部時間) に米国国立癌研究所 (NCI) の学術誌『JNCI Cancer Spectrum』 オンライン版に掲載されました。

1. 本研究のポイント

- 世界で最も大規模なヒト血清マイクロ RNA データベースを公開
- 13 種類のがん患者の血清マイクロ RNA データの機械学習によって、血液でがんの種類を予測できることを実証
- がんの種類を予測するために重要な複数のマイクロ RNA を同定
- 重要なマイクロ RNA が必ずしもがん細胞から分泌されるものではないことを示唆

2. 研究の背景

悪性新生物（がん）は本邦の死因順位の第 1 位であり、全死亡者の 25%以上を占めています。がん死亡を減少させるために、簡便ながんの早期診断技術の開発が待望されています。各臓器に特化した様々な診断技術が着実に進歩している一方、単一の低侵襲検査システムによって多種の悪性腫瘍を一度にスクリーニングできる「多がん早期検出（multi-cancer early detection: MCED）」技術の実用化が現実味を帯びつつあります。MCED の検出対象物として最も有望なのは血液であり、そこに含まれる細胞外 DNA（cell-free DNA : cfDNA）、細胞外 RNA、エクソソームなど細胞外小胞（注 3）、血小板（tumor-educated platelet）中の RNA などによる検査技術開発が進行しています。

血中の細胞外 RNA のうち、最も量が多く含まれているものがマイクロ RNA（miRNA）です。miRNA は細胞外小胞に包含されるなどの様式で細胞外へ分泌され、他の細胞に取り込まれることによって、細胞間コミュニケーションツールとしての役割を担うことがあります。腫瘍サイズが小さい段階から、腫瘍細胞やその周辺の細胞などが通常とは異なる miRNA の分泌を自律的に開始することから、従来の腫瘍マーカーよりもその変化が早く血中に現れやすく、がん早期診断に適しているのではないかと考えられています（図 1）。

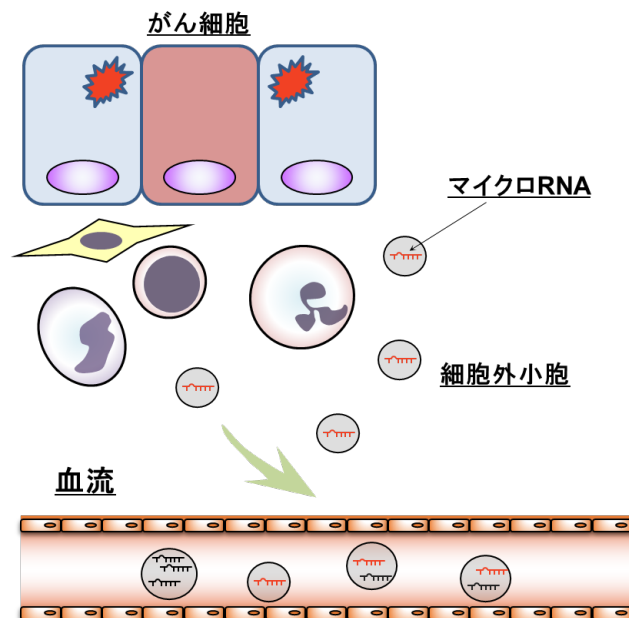


図 1. がん患者における血中 miRNA 変化の模式図

がん細胞自身や、その存在を感知した周辺細胞などが、健常時とは異なる miRNA を分泌することにより、血中 miRNA パターンに変化が生じる。

3. 研究の内容・成果

血中 miRNA 診断の実用化への取り組みを加速させるため、2014 年より国立研究開発法人日本医療研究開発機構の次世代治療・診断実現のための創薬基盤技術開発事業の支援を受け、『体液中マイクロ RNA 測定技術基盤開発プロジェクト』が実施されました。国立がん研究センターバイオバンク、国立長寿医療研究センターバイオバンク等を活用し、固形がん 9,921 例 [乳がん 675 例、膀胱がん 399 例、胆道がん 402 例、大腸がん 1,596 例、食道扁平上皮がん 566 例、肺がん 1,699 例、胃がん 1,418 例、肝細胞がん 348 例、膵がん 851 例、前立腺がん 1,027 例、卵巣がん 400 例、骨軟部肉腫 299 例、脳腫瘍 241 例] と非がん対照 5,643 例、および各種良性疾患 626 例の血清 miRNA プロファイルを一斉に解析しました。

全体の 5 分の 4 に相当するサンプル数で機械学習モデルに miRNA データを学習させ、残りの 5 分の 1 のデータによってがんの種類を予測したところ、診断予測精度は全ステージで 0.88 (95% 信頼区間 : 0.87-0.90)、特に早期診断の意義が高いステージ 0~II に限っても精度 0.90 (95% 信頼区間 : 0.88-0.91) と高い性能が得られました。(図 2)

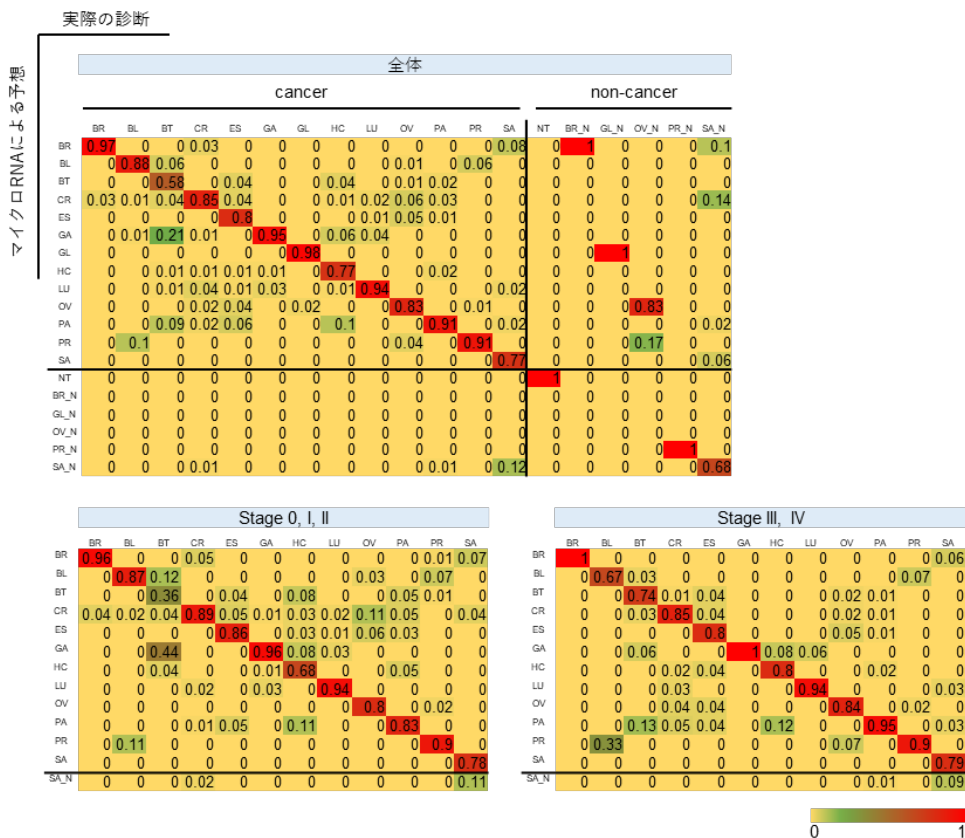


図 2. 13 種類の固形がんの診断予測精度

数字は正しく診断された割合 (%) を示す。診断ステージ 0~II においても、ステージ III~IV と同等の性能がみられ、早期診断ツールとしての活用が期待できる。胆道がんは他がんに比べて診断難易度が高いことも判明した。

(BR: 乳がん、BL: 膀胱がん、BT: 胆道がん、CR: 大腸がん、ES: 食道扁平上皮がん、GA: 胃がん、GL: 脳腫瘍、HC: 肝細胞がん、LU: 肺がん、OV: 卵巣がん、PA: 膵がん、PR: 前立腺がん、SA: 骨軟部肉腫)

なお、この性能は機械学習アルゴリズムによって大きな差異があり、機械学習の最適化の重要性も明らかとなりました。研究グループでは、血中 miRNA 診断に最適なアルゴリズムとして、深層学習を含む階層的アンサンブルアルゴリズム（the Hierarchical Ensemble Algorithm with Deep learning: HEAD モデルと命名）を構築し、上記の診断予測精度を達成しました。（図 3）

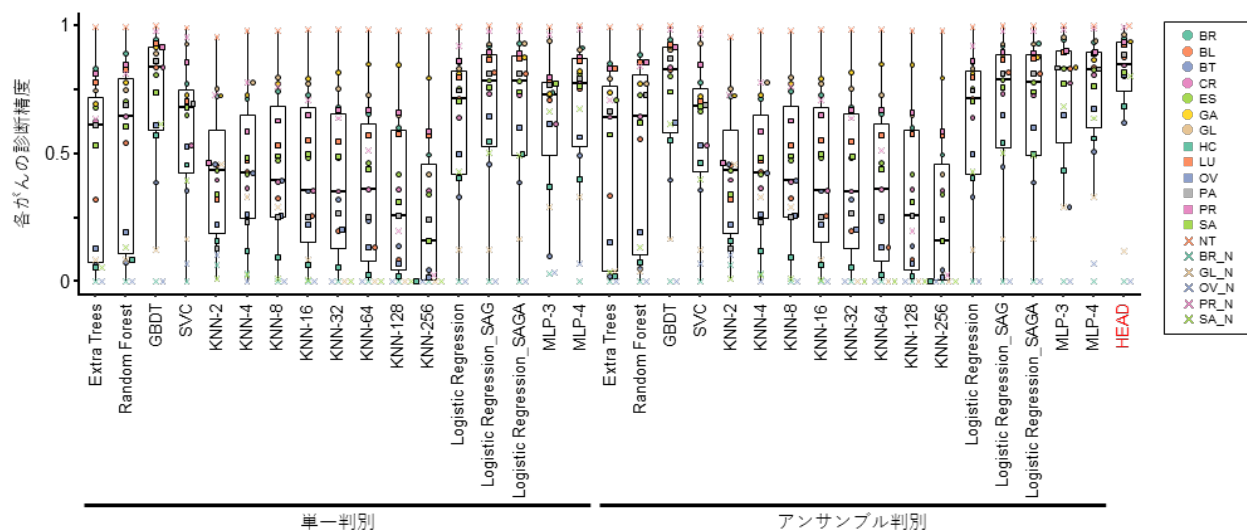


図 3. 機械学習の種類による診断精度の差異

用いる機械学習アルゴリズムによっては、HEAD モデルよりも診断性能が大きく劣っていた。

さらに本研究で作成したデータベースに加えて、公開されている miRNA 情報も活用することで予測精度を向上させる「転移学習」が活用できることや、この統合情報より、がんの種類を予測するために重要な miRNA の絞り込みを行った結果も報告しました。（図 4）

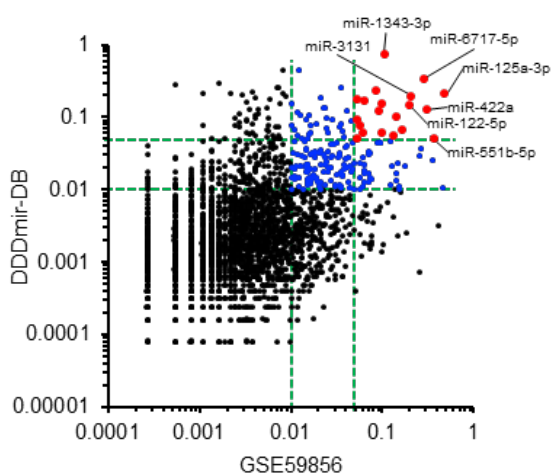


図 4. がん種診断への寄与度が高い miRNA

横軸、縦軸はそれぞれ公開データ、今回構築したデータベースでのがん種判別の寄与度を示す。

4. 今後の展開

本研究の成果は、バイオバンクに保管された血清を用いて得られたものです。新たに収集した血清検体でもこの結果が再現されるかどうか、検証を進めています。また本研究で見出した、特に注目すべき miRNA の血中での含有量が、どのようなメカニズムで調節されているのかを引き続き追究しています。本研究で得られた miRNA データと、解析に用いた機械学習コードはすべて公開しており、この研究領域のさらなる活性化を促進するためのリソースとしての活用が期待されます。

なお、研究に使用した血清は、国立がん研究センターバイオバンク、国立長寿医療研究センターバイオバンク等から提供いただきました。試料提供にご協力・ご賛同してくださった患者・家族の皆様へも深く御礼を申し上げます。引き続き、生体試料を用いた研究に対するご理解とご支援をお願いいたします。

5. 論文情報

(タイトル) Prediction of tissue-of-origin of early-stage cancers using serum miRNomes

(著者名) Juntaro Matsuzaki, Ken Kato, Kenta Oono, Naoto Tsuchiya, Kazuki Sudo, Akihiko Shimomura, Kenji Tamura, Sho Shiino, Takayuki Kinoshita, Hiroyuki Daiko, Takeyuki Wada, Hitoshi Katai, Hiroki Ochiai, Yukihide Kanemitsu, Hiroyuki Takamaru, Seiichiro Abe, Yutaka Saito, Narikazu Boku, Shunsuke Kondo, Hideki Ueno, Takuji Okusaka, Kazuaki Shimada, Yuichiro Ohe, Keisuke Asakura, Yukihiro Yoshida, Shun-ichi Watanabe, Naofumi Asano, Akira Kawai, Makoto Ohno, Yoshitaka Narita, Mitsuya Ishikawa, Tomoyasu Kato, Hiroyuki Fujimoto, Shumpei Niida, Hiromi Sakamoto, Satoko Takizawa, Takuya Akiba, Daisuke Okanohara, Kouya Shiraishi, Takashi Kohno, Fumitaka Takeshita, Hitoshi Nakagama, Nobuyuki Ota, Takahiro Ochiya, and the Project Team for Development and Diagnostic Technology for Detection of miRNA in Body Fluids

(雑誌) JNCI Cancer Spectrum

(DOI) 10.1093/jncics/pkac080

(miRNA データ) <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/query/acc.cgi?acc=GSE211692>

(機械学習コード) https://github.com/pfnet-research/head_model

6. 参考プレスリリース

2014年6月13日

「13種類のがんを1回の採血で発見できる次世代診断システム開発が始動」

https://www.ncc.go.jp/jp/information/pr_release/2014/0613/

2017年12月16日

「尿中マイクロRNAから「がん」を特定」

https://www.ncc.go.jp/jp/information/pr_release/2017/1216/

2018年10月17日

「卵巣がんを早期から検出できる血液中マイクロRNAの組み合わせ診断モデル作成」

https://www.ncc.go.jp/jp/information/pr_release/2018/1017/

2019年02月25日

「血中マイクロ RNA を用いた認知症発症リスク予測モデルの構築」

<https://www.ncgg.go.jp/ri/report/20190225.html>

2019年3月28日

「骨軟部腫瘍の良悪性を高精度に識別可能なマイクロ RNA の診断バイオマーカー同定」

https://www.ncc.go.jp/jp/information/pr_release/2019/0328/

2019年7月11日

「食道がんを早期から検出できる血液中マイクロ RNA の組み合わせ診断モデル作成」

https://www.ncc.go.jp/jp/information/pr_release/2019/0711/

2019年12月9日

「リキッドバイオプシーによる脳腫瘍診断モデル作成」

https://www.ncc.go.jp/jp/information/pr_release/2019/1209/

2020年12月14日

「血液中マイクロ RNA がんマーカー 初の大規模臨床試験 乳がんの新検診法開発目指して 4 道県で実施」

https://www.ncc.go.jp/jp/information/pr_release/2020/1214/

<用語説明>

- (注1) 血中マイクロ RNA: ヒトの細胞に存在する 22 塩基長程度の小さな RNA のことで、血液や唾液、尿などの体液にも含まれます。近年の研究で、がん等の疾患にともなって患者の血液中でその種類や量が変動することが明らかになっています。さらに、こうした血液中のマイクロ RNA 量は、抗がん剤の感受性の変化や転移、がんの消失等の病態の変化に相関するため、新しい診断マーカーとして期待されています。
- (注2) MCED 検査: 多がん早期検出検査。血液など採取が容易な単一サンプルから複数の種類のがんを発見する手法です。がん患者の血液には、特徴的な DNA や RNA、蛋白質の断片などが含まれていることが明らかになっており、これらを網羅的にチェックすることで、その人ががんにかかっているかどうか、また、どの臓器からがんが発生したかを予測可能であると示唆されています。MCED 検査が陽性であれば、診断を確定させるための画像検査など他の検査も必要になります。
- (注3) 細胞外小胞: 細胞と同様に脂質二重膜で形作られた小胞であり、膜表面やその内部に多様な蛋白質、DNA、RNA を抱合しています。全身のすべての細胞が細胞外小胞を分泌すると考えられており、放出された細胞外小胞が他の細胞に取り込まれることによって、細胞間コミュニケーションツールとしての役割を担っています。

※ご取材の際には、事前に下記までご一報くださいますようお願い申し上げます。

※本リリースは文部科学記者会、科学記者会、厚生労働記者会、厚生日比谷クラブ、各社科学部等に送信させていただいております。

<研究内容についてのお問い合わせ先>

慶應義塾大学薬学部 薬物治療学講座
准教授 松崎 潤太郎 (まつざき じゅんたろう)
TEL : 03-5400-2644
E-mail : juntaro.matsuzaki@keio.jp

東京医科大学 医学総合研究所 分子細胞治療研究部門
教授 落谷 孝広 (おちや たかひろ)
E-mail : tochiya@tokyo-med.ac.jp

国立研究開発法人 国立長寿医療研究センター
研究推進基盤センター長 新飯田 俊平 (にいだ しゅんぺい)
TEL : 0562-46-2311 (代表)
E-mail : sniida@ncgg.go.jp

<本発表資料のお問い合わせ先>

慶應義塾広報室 (澤野)
TEL : 03-5427-1541 FAX : 03-5441-7640
Email : m-pr@adst.keio.ac.jp <https://www.keio.ac.jp/>

学校法人東京医科大学 企画部 広報・社会連携推進室
TEL : 03-3351-6141 (大学代表)
E-mail : d-koho@tokyo-med.ac.jp

国立がん研究センター 企画戦略局 広報企画室
TEL : 03-3547-5201 (内線 2632) FAX : 03-3542-2545
Email : ncc-admin@ncc.go.jp <https://www.ncc.go.jp/ip/>

国立研究開発法人 国立長寿医療研究センター
総務係長 (広報係長 兼任) 伊藤 大佑 (いとう だいすけ)
TEL : 0562-46-2311 (代表)
E-mail : d-ito5963@ncgg.go.jp