

令和 3 年 4 月 12 日現在

機関番号：23903

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2020

課題番号：18K15757

研究課題名（和文）尿中miRNAによる無侵襲大腸癌診断バイオマーカーの開発

研究課題名（英文）Urinary miRNA biomarker for the diagnosis of colorectal cancer

研究代表者

北川 美香（Kitagawa, Mika）

名古屋市立大学・医薬学総合研究院（医学）・助教

研究者番号：80588632

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、健常者と比較し、大腸癌症例の尿中で有意に高発現する2種類のmiRNAを同定した。独立したコホートにおいても、2種類の尿中miRNAともに健常者と比較し大腸癌症例で有意な高発現を示し、これら2つのmiRNAを用いた診断パネルによる大腸癌診断能は良好であった（AUC = 0.868）。2種類のmiRNAともに健常者と比較しStage 0/I大腸癌患者の尿中で有意に高発現を示し、その組み合わせにより健常者とStage 0/I大腸癌症例の識別もAUC = 0.845と良好に可能であり、Stage0/I大腸癌を感度：82.8%、特異度：73.4%で診断可能であった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、内視鏡的切除で治療可能な超早期の大腸癌をも診断可能な尿中バイオマーカーを同定した。尿はいつでも誰でも簡単に採取可能であることから、本研究成果のバイオマーカーを使用することにより、自宅にいながらの検診が可能となる。また尿検体は無侵襲に採取可能であり、保存容器も限定しないことからコストも安く、今後の大腸癌検診の簡易化・低コスト化に大きく貢献できるものと期待している。

研究成果の概要（英文）：We identified two urinary miRNAs that can detect colorectal cancer (CRC). The panel consisting of two miRNAs could distinguish patients with CRC from HC participants with an area under the curve (AUC) = 0.868 in the independent validation cohort. This urinary biomarker could detect even stage 0/I CRC effectively with an AUC = 0.845. This urinary miRNA biomarker panel showed 82.6% sensitivity and 73.4% specificity for stage 0/I CRC.

研究分野：消化器内科

キーワード：尿 バイオマーカー miRNA 大腸癌

1. 研究開始当初の背景

大腸癌診断のゴールドスタンダードは、内視鏡診断とそれに引き続いて行われる組織診断であるが、大腸内視鏡検査は、煩雑であり(特に女性には)敷居が高い検査である事、人件費・器材ともに高価である事、前処置ならびに検査に時間を要し偶発症のリスクもある事から、がんのスクリーニング検査としては推奨されていない。現在、大腸がん検診の現場で使用されている便潜血検査免疫法は、その感度の低さと疑陽性の多さに課題が残る状況である。さらに、臨床現場でしばしば使用される CEA や CA19-9 などの血清腫瘍マーカーは、感度が極めて低く大腸がんの診断マーカーとしての使用は推奨されていない。これらのことから、大腸癌を低侵襲に診断可能なバイオマーカーの開発が望まれている。

2. 研究の目的

いつでもどこでも誰にでも簡単に無侵襲に自己採取可能な尿検体を持ちいて、尿中の miRNA 発現を解析することにより、早期大腸癌の診断可イオマーカーを同定すること。

3. 研究の方法

本研究では、全コホート522例から、年齢・性別をランダムにマッチさせた415例を抽出、それらをランダムに 網羅的解析コホート9例(健常者:6例、大腸癌患者:3例)、 トレーニングセット280例(健常者・大腸癌患者:各140例)、 バリデーションセット126例(健常者・大腸癌患者:各63例)の3群に分類し解析を行った。追加の検討として、健常者・大腸癌患者からの血清検体を用いた検討、および、切除標本の正常組織ならびに大腸癌組織中のmiRNA発現解析も施行した。

4. 研究成果

最初に、 網羅的解析コホート9例を用いてmiRNAアレイ解析を行い、大腸癌症例の尿中で異常発現する11種類のmiRNAを同定した。次に、 トレーニングセット280例において、 で抽出した各miRNAをqPCR法で測定し、健常者と比較し大腸癌患者の尿中で高発現する2種類のmiRNAを同定し、うち多変量解析により2種類のmiRNAが、有意に独立した大腸癌診断マーカーであった。よって、これら2種類の尿中miRNAを用い、大腸癌診断パネルを構築したところ、ROC曲線におけるAUC = 0.811と良好な結果であった。次に、独立した バリデーションセット126例を用い、 で樹立した診断バイオマーカーパネルの精度を検証したところ、2種類の尿中miRNAともに健常者と比較し大腸癌症例で有意な高発現を示し、これら2つのmiRNAの組み合わせを用いた診断パネルによる大腸癌診断能は良好であった(AUC = 0.868)。

また、全コホートにおける、健常者とStage 0/I大腸癌症例の早期診断能の解析においては、2種類のmiRNAともに健常者と比較しStage 0/I大腸癌患者の尿中で有意に高発現を示し、その組みあわせにより健常者とStage 0/I大腸癌症例の識別もAUC = 0.845と良好に可能であり、Stage 0/I大腸癌を感度:82.8%、特異度:73.4%で診断可能であ

った。

さらに、これら2種類の miRNA は、健常者と比較し大腸癌患者の血清中でも有意に高発現し、正常組織と比較し大腸癌組織中でも有意に高発現していた。

結論：早期大腸癌を非侵襲に診断可能な尿中 miRNA バイオマーカーを同定した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 6件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Katano T, Shimura T, Nishie H, Iwai T, Itoh K, Ebi M, Mizuno Y, Togawa S, Shibata S, Yamada T, Mizushima T, Inagaki Y, Kitagawa M, Nojiri Y, Tanaka Y, Okamoto Y, Sugiura M, Matoya S, Nagura Y, Inagaki Y, Koguchi H, Ono S, Ozeki K, Hayashi N, Takiguchi S, Kataoka H	4. 巻 55
2. 論文標題 The first management using intubation of a nasogastric tube with Gastrografen enterography or long tube for non-strangulated acute small bowel obstruction: a multicenter, randomized controlled trial	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Gastroenterology	6. 最初と最後の頁 858-867
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00535-020-01708-5	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Shimura T, Dayde D, Wang H, Okuda Y, Iwasaki H, Ebi M, Kitagawa M, Yamada T, Yamada T, Hanash SM, Taguchi A, Kataoka H	4. 巻 123
2. 論文標題 Novel urinary protein biomarker panel for early diagnosis of gastric cancer.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 British Journal of cancer	6. 最初と最後の頁 1656-1664
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41416-020-01063-5	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する
1. 著者名 Okuda Y, Shimura T, Iwasaki H, Katano T, Kitagawa M, Nishigaki R, Fukusada S, Natsume M, Tanaka M, Nishie H, Ozeki K, Yamada T, Kataoka H.	4. 巻 Oct 13
2. 論文標題 Serum Exosomal Dicer Is a Useful Biomarker for Early Detection of Differentiated Gastric Adenocarcinoma	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Digestion	6. 最初と最後の頁 1-10
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000510993.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Iwasaki H, Shimura T, Yamada T, Okuda Y, Natsume M, Kitagawa M, Horike SI, Kataoka H.	4. 巻 54
2. 論文標題 A novel urinary microRNA biomarker panel for detecting gastric cancer.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Gastroenterol	6. 最初と最後の頁 1061-1069
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00535-019-01601-w	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Natsume M, Shimura T, Iwasaki H, Okuda Y, Kitagawa M, Okamoto Y, Hayashi K, Kataoka H.	4. 巻 83
2. 論文標題 Placental growth factor is a predictive biomarker for ramucirumab treatment in advanced gastric cancer.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cancer Chemotherapy Pharmacology	6. 最初と最後の頁 1037-1046
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00280-019-03817-2.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Shimura T, Iwasaki H, Kitagawa M, Ebi M, Yamada T, Yamada T, Katano T, Nisie H, Okamoto Y, Ozeki K, Mizoshita T, Kataoka H.	4. 巻 12
2. 論文標題 Urinary Cysteine-Rich Protein 61 and Trefoil Factor 3 as Diagnostic Biomarkers for Colorectal Cancer.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Translational Oncology	6. 最初と最後の頁 539-544
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.tranon.2018.12.006.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計1件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 北川美香、志村貴也、西垣瑠璃子、尾関貴紀、岩崎弘靖、田中守、西江裕忠、片野敬仁、尾関啓司、久保田英嗣、谷田諭史、片岡洋望
2. 発表標題 当院における肛門扁平上皮癌に対する治療成績の検討
3. 学会等名 第17回日本消化管学会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 大腸癌診断用マーカー、大腸癌の診断を補助する方法、大腸癌の診断のためにデータを収集する方法、大腸癌の診断用キット	発明者 志村貴也、岩崎弘靖、片岡洋望	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特願2019-149338	出願年 2019年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究協力者	志村 貴也 (Shimura Takaya)	名古屋市立大学・医薬学総合研究院(医学)・講師 (23903)	検体解析の補助

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関