

令和 7 年 6 月 17 日現在

機関番号：82504

研究種目：若手研究

研究期間：2021～2024

課題番号：21K16436

研究課題名（和文）AIを応用した膵癌患者体液中miRNA診断パネルの作製および体液間移行の解析

研究課題名（英文）Development of a miRNA Diagnostic Panel Using AI and Analysis of Interfluidic Transfer in Body Fluids of Patients with Pancreatic Cancer

研究代表者

石毛 文隆（Ishige, Fumitaka）

千葉県がんセンター（研究所）・肝胆膵外科・医長

研究者番号：60815801

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,500,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では膵癌患者の血液・尿・唾液中miRNAを対象に網羅的解析を試みた。尿・唾液中のsmall RNAは収量や再現性の問題から、次世代シーケンサー（NGS）による網羅的解析には不向きであることが明らかとなった。一方、血漿中miRNAについてはNGSにより膵癌に特異的かつ病勢を反映するmiRNAを複数同定することに成功した。これらのmiRNAは、膵癌の診断やステージ分類、さらには早期発見への応用が期待される。今後は、同定したmiRNAをリアルタイムPCRなど他のモダリティで検証し、簡便で非侵襲的な診断法として実用化を目指す。AI解析は今後の課題であり、診断支援ツールの開発への応用も期待される。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、膵癌患者の血液・尿・唾液中miRNAの網羅的解析を試みた。尿・唾液中small RNAは収量が少なく再現性も低いため、NGSによる解析には適さないことが判明し、媒体選択の重要性と技術的課題が示された。一方、血漿中miRNAでは膵癌に特異的なOncomir群を同定し、診断や病勢評価に応用可能な候補を得た。これらの成果は腫瘍バイオマーカー研究への新たな貢献となる。今後、同定されたOncomirを用いた非侵襲的診断法の確立が期待される。AI解析は未実施だが、将来的に診断パネル構築やデータ統合解析への応用が見込まれる。本研究は膵癌の早期診断と予後改善に資する意義を有する。

研究成果の概要（英文）：In this study, we attempted a comprehensive analysis of microRNAs (miRNAs) in the blood, urine, and saliva of patients with pancreatic cancer. We found that small RNAs in urine and saliva were not suitable for next-generation sequencing (NGS) due to low yield and poor reproducibility. On the other hand, using NGS, we successfully identified multiple miRNAs in plasma that were specific to pancreatic cancer and reflected disease progression. These miRNAs are expected to be useful for diagnosis, staging, and early detection of pancreatic cancer. In the future, we plan to validate these miRNAs using other modalities such as real-time PCR and aim to develop a simple, non-invasive diagnostic method. Although AI-based analysis was not performed in this study, it remains a future direction with potential applications in developing diagnostic support tools.

研究分野：腫瘍ゲノム

キーワード：膵癌 マイクロRNA 次世代シーケンサー バイオマーカー 診断ツール

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

膵癌は極めて予後不良な悪性腫瘍であり、診断時には進行癌であることが多く、早期発見が極めて困難である。従来の画像診断や腫瘍マーカーでは早期診断に限界があり、より感度・特異度に優れたバイオマーカーの開発が求められている。近年、体液中に含まれる microRNA (miRNA) が、癌に特異的な発現変動を示し、安定性にも優れることから、非侵襲的な診断マーカーとして注目されている。また、AI を用いたデータ解析による miRNA の診断パネル化も新たな技術的展開として期待されており、本研究はその基盤構築を目的としてスタートした。

2. 研究の目的

膵癌患者の血液・尿・唾液といった複数の体液中に含まれる miRNA を網羅的に解析し、それぞれの体液における発現特性および体液間の miRNA 移行に関するメカニズムを検討することを目的とした。また、複数の miRNA をパネル化することで、早期膵癌のみならず高リスク群や前癌状態のスクリーニングにも応用可能な簡便かつ高感度な診断法の開発に資する基礎データを収集する。

3. 研究の方法

研究対象は膵癌患者および健常対照とし、血漿・尿・唾液の3種類の体液を収集した。各体液から miRNA を抽出し、次世代シーケンサー (NGS) による網羅的プロファイリングを試みた。しかし尿サンプルは small RNA の収量が極めて少なく、唾液サンプルでは RNA 品質や再現性にもばらつきが認められたため、NGS による解析は実施困難であると判断した。結果的に血漿サンプルに絞って解析を行い、膵癌特異的 miRNA の同定を進めた。加えて、疾患ステージ間や病理診断 (IPMC、IPMA、浸潤性膵管癌など) との比較解析も行った。リアルタイム PCR による検証は計画に含まれていたが、NGS 解析と症例収集に注力したため、現時点では未実施であり、今後の課題とする。AI による診断パネル構築は今後の展開と位置づけ、現時点では NGS データによる候補選定と病勢評価を中心に進めた。

4. 研究成果

2022年6月から2024年12月までの間に、膵癌患者 (浸潤性膵管癌および IPMC) 42例および健常者 22例から採取した血漿サンプルを用い、NGS 解析を行った。その結果、FDR P-value < 0.05 かつ Fold change > 2.0 の条件を満たす 14 種類の高発現 miRNA を同定した。これらはいずれも腫瘍関連と報告されている miRNA; Oncomir であった (Figure 1,2)。この中には、以前に我々が膵癌との関連を報告した miR-1246 も含まれていた。また、Oncomir Y ファミリー (Y1~Y5) といったクラスター発現を示す群も確認された。

IPMC と浸潤性膵管癌の比較、および IPMA と IPMC の比較においても、いずれも有意な発現差を示す複数の miRNA を同定できた。さらに、Stage 0~II (n=27) と Stage III~IV (n=15) との比較では、OncomirX および Y1 の 2 種類が同条件での有意差を示した。加えて、Stage 0~II の症例と健常者との比較では、Oncomir01, 02, P, Q, V, W などを含む 9 種類が同条件で有意に高発現を示していた。

これらの成果により、血漿中 miRNA の発現パターンが膵癌の存在や進行度と関連することが示唆され、早期診断や予後予測への応用可能性が示された。

Figure1

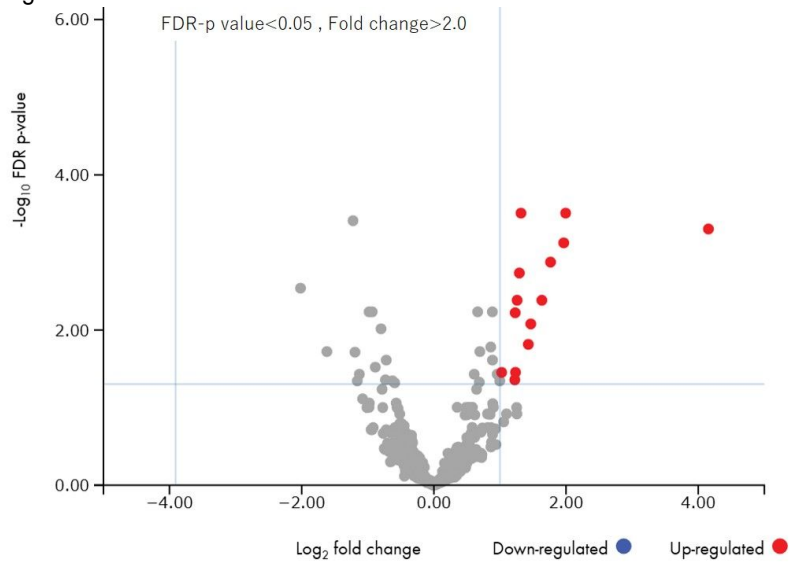
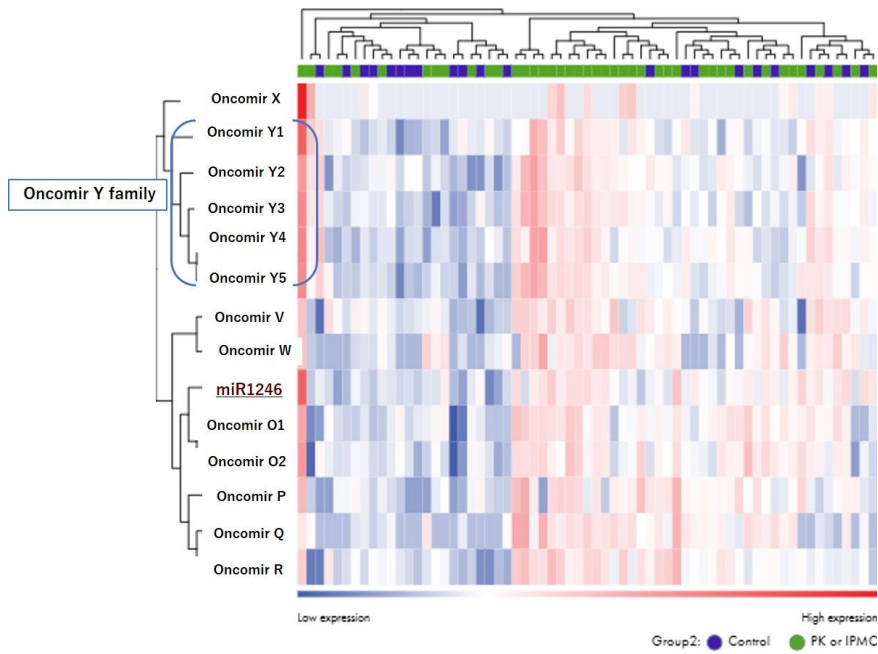


Figure2



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Hoshino Isamu, Ishige Fumitaka, Iwatate Yosuke, Gunji Hisashi, Kuwayama Naoki, Nabeya Yoshihiro, Yokota Hajime, Takeshita Nobuyoshi, Iida Keiko, Nagase Hiroki, Matsubara Hisahiro	4. 巻 16
2. 論文標題 Cell-free microRNA-1246 in different body fluids as a diagnostic biomarker for esophageal squamous cell carcinoma	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e248016 ~ e248016
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1371/journal.pone.0248016	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 -

1. 著者名 Mori Yasukuni, Yokota Hajime, Hoshino Isamu, Iwatate Yosuke, Wakamatsu Kohei, Uno Takashi, Suyari Hiroki	4. 巻 11
2. 論文標題 Deep learning-based gene selection in comprehensive gene analysis in pancreatic cancer	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-021-95969-6	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 -

1. 著者名 Hoshino Isamu	4. 巻 26
2. 論文標題 The usefulness of microRNA in urine and saliva as a biomarker of gastroenterological cancer	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Clinical Oncology	6. 最初と最後の頁 1431 ~ 1440
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s10147-021-01911-1	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 石毛文隆
2. 発表標題 膵癌を対象とした血漿中microRNAのNext-generation sequence解析とバイオマーカー探索
3. 学会等名 第125回日本外科学会定期学術集会
4. 発表年 2025年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔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
--	---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------