

令和 4 年 6 月 8 日現在

機関番号：12102

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2021

課題番号：18K07318

研究課題名(和文)超小型膜表面応力センサー(MSS)を用いた呼気によるがんの早期発見法の探索

研究課題名(英文)Exploration of the cancer screening method analyzing the exhaled breath through the membrane-type surface stress sensor (MSS)

研究代表者

小島 寛(KOJIMA, HIROSHI)

筑波大学・医学医療系・教授

研究者番号：10225435

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)：人工嗅覚センサー(膜型表面応力センサー：MSS)を用いて、呼気によるがんのスクリーニング法確立を試みた。同一人物の呼気の繰り返し測定、アルコール含有呼気の測定によって、MSSを用いた呼気測定法の信頼性を確認した後に、MSSががん患者と健常人を判別できるか検証した。担がん患者100人、健常人70人の呼気を機械学習を用いて解析した結果、診断精度は約8割であった。さらなる精度向上を意図し、濃縮装置付ガスクロマトグラフ質量分析計を用いてがん患者呼気60検体と非がん者呼気40検体を測定した。両者間で有意に含有量が異なる呼気成分を複数同定したので、今後はMSSの感応膜を最適化することにより実用化を目指す。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究によって、人工嗅覚センサー(膜型表面応力センサー：MSS)を用いた呼気測定が将来のがんスクリーニング法の選択肢になり得ることが示された。呼気測定によって複数のがん種が同時にスクリーニングできるようになれば、簡便かつ安価ながん検診が可能になることより、高齢化が進みがん発生数が増加しつつある我が国において、きわめて有望ながんスクリーニング手法になることが期待できる。実用化に向けては診断精度の向上が必要であるが、ガスクロマトグラフ質量分析計を用いた解析でがん呼気で有意に濃度の異なる物質が特定されつつあるので、今後MSSに内蔵する感応膜組成を最適化することによって達成可能であると考えている。

研究成果の概要(英文)：We attempted to establish the cancer screening method by measuring the exhaled breath using an artificial odor sensor, MSS. Reliability of the analytical method was confirmed by both repetitive measurement of the samples obtained from a same individual and analysis of the alcohol-containing samples. We then asked whether MSS can discriminate between cancer and healthy breath. Measurement of samples obtained from 100 cancer patients and 70 healthy individuals and analysis through machine learning theory revealed diagnostic accuracy of around 80%. To improve the accuracy, exhaled breath samples obtained from 60 cancer and 40 non-cancer patients were analyzed by a gas chromatograph mass spectrometer equipped with a concentrator. Based on the information of several components whose concentration is significantly different between cancer and non-cancer samples, sensitive membranes equipped in the MSS will be optimized in view of its future application for cancer screening.

研究分野：臨床腫瘍学

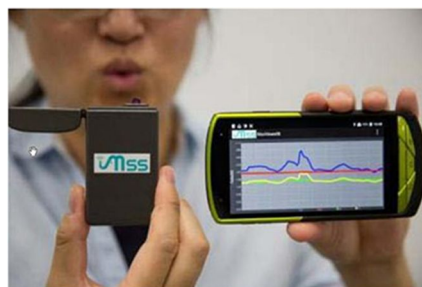
キーワード：人工嗅覚センサー 膜型表面応力センサー 呼気 がん 機械学習 ガスクロマトグラフ質量分析計 がん検診

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

1. 研究開始当初の背景

がんによる死亡が増加し続ける我が国においては、がん死を抑制するためがんを早期に発見することは極めて重要な社会的課題である。国の第2期がん対策推進基本計画(～平成28年)においては、がんの早期発見を目指して「検診受診率50%」が目標に掲げられたが、残念ながら達成することが出来ず、本研究開始時においてもそして現在も我が国のがん死は増加傾向にある。従来からのがん種別の検診受診を促進していくことは、費用対効果の面で疑問があるのみならず、生産年齢に相当する比較的多忙な年齢層の検診受診率を向上させることには困難な点も少なくない。このような問題を解決し、がんの早期発見率を飛躍的に向上させるためには、多くのがん種に共通するユニバーサル・バイオマーカーの発見、そしてバイオマーカーとなる物質を簡便かつ安価に検出することが出来る診断技術の確率が必要である。

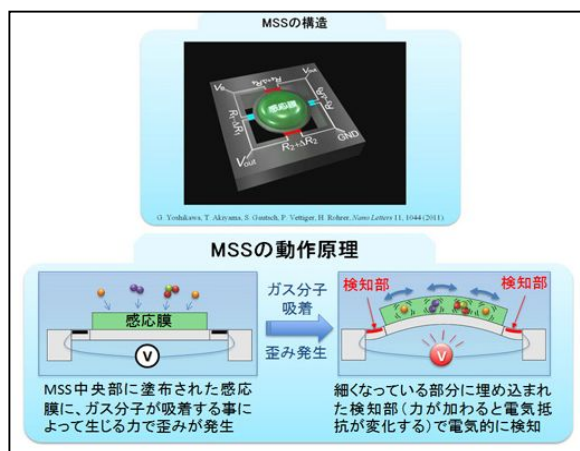
本研究開始前の数年間においては、がん探知犬や線虫によるがんの早期発見の可能性が報告され、研究者のみならずマスコミ等ひろく社会に注目されることとなった。これらの研究は、担がん患者が特有のにおいを放っていることを示唆するが、におい成分を高精度で鋭敏に感知することが出来る信頼するに足る嗅覚センサは、本研究開始時点においては開発されていなかった。従来から呼気分析にはガスクロマトグラフ質量分析計(GC-MS)が用いられてきたが、同機器は高価かつ大型であり検診での使用には適していない。多くのがん種に共通する呼気中のユニバーサル・バイオマーカーが特定され、簡便なセンサによる呼気測定が可能になれば、がんの早期発見に大きく貢献できるものと考え本研究に着手した。



2. 研究の目的

本研究は、物質材料研究機構の吉川元起博士が開発した人工嗅覚センサ(膜型表面応力センサ: **membrane-type surface stress sensor (MSS)** (<https://mss-forum.com/about/>))を用いて、呼気による

がんのスクリーニング法確立のための基礎的検証を行うことを目的とした。MSSは小型かつ簡便な人工嗅覚センサであり(右上図および右図参照)、工業分野、農業分野での応用が先行していたが、ヒトの呼気解析の可能性が検討されたことはなかった。本研究においては、1) MSSによる呼気測定・解析法を確立すること、2) MSSによる呼気解析ががんスクリーニング法として有用であることを証明すること、の2点を目的とした。即ち、研究終了時において、MSS嗅覚センサの検診利用の可否が判断できることを、本研究の到達目標とした。

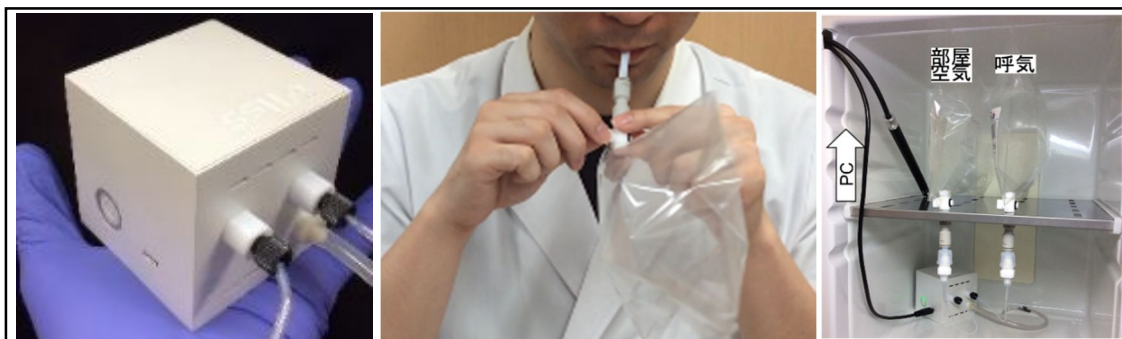


3. 研究の方法

1) MSSによる呼気測定法の確立

MSSによる呼気測定の安定性、再現性を検証し、呼気測定法を確立するために、健康人ボランティア呼気を1年以上にわたって繰り返し採取し、MSS内蔵モジュールを用いて測定・解析した。また、呼気中の標識物質の検出可能性を証明するために、アルコール摂取前後の健康人ボランティア呼気を採取し、同様に測定・解析を行った。

下図に、使用したMSS内蔵モジュール(左)と実際の呼気採取(中央)および呼気測定中の状況(右)を示す。



2) がん患者呼気の測定

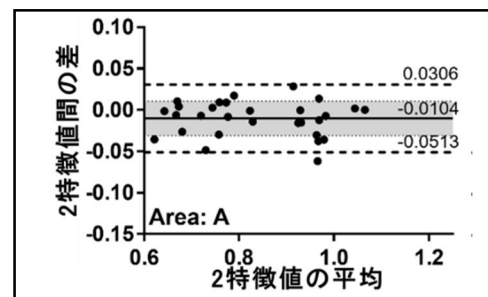
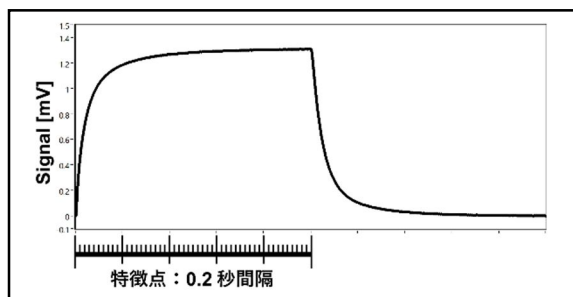
新たに確立した **MSS** による呼気測定法を用いることによって、がん患者呼気を判別することが可能か検証するために、がん患者 **111** 名 (**21** 種類のがん種) と非がんボランティア (がんが否定された検診受診者) **74** 名の呼気を採取し、**MSS** 内蔵モジュールを用いて測定した。出力信号の解析は機械学習モデルを駆使して行われた。また、呼気中に含まれるがん特異的バイオマーカーの特定を目指して、がん患者 **59** 名と非がんボランティア **36** 名の呼気を採取し、濃縮装置付 **GC-MS** を用いて成分分析を行った。

4. 研究成果

1) **MSS** による呼気測定法の信頼性評価

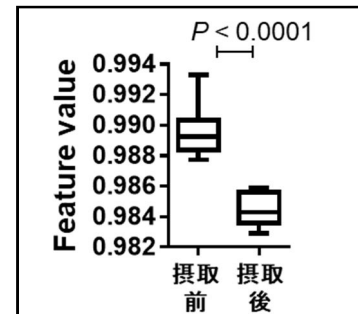
MSS 内蔵モジュールを用いて測定した呼気データ出力信号の一例を左下図に示す。得られたシグナル波形から網羅的に特徴点を抽出し、再現性および検出性能を評価した。

1 年以上にわたり様々な条件下で採取した呼気の測定データを用いて **Bland-Altman plots** 法による再現性評価解析を行った結果、右下図に示すとおり、グレーで示された誤差の許容範囲内に縦軸の **0** が含まれた。このことは、同一個体の呼気を様々な異なる条件下で測定・解析しても、特徴点の測定結果の変動が許容範囲であることを意味する。即ち、本手法による呼気分析では、異なる日に採取・測定した同一人物の呼気のデータに再現性があることが確認された。



次にアルコールを標識物質として、アルコール摂取前後の呼気測定データを用いて、**Mann-Whitney U** 検定による検出性能評価解析を行った。右図にアルコール摂取前後の特徴点の解析結果を示す。アルコール摂取前後の呼気で **MSS** 出力信号の特徴量に有意差を認め、**MSS** によって異なる匂い成分を明確に検出できることが証明された。

以上の実験により、**MSS** 内蔵モジュールを用いた呼気測定法の再現性および検出性能が担保され、本測定法の信頼性が証明された。これらの結果は学術雑誌 (**Sensors (Basel) 2021; 21(14):4742.**) に報告された。



2) がん患者呼気の測定・解析

次に、確立された呼気採取・測定法を用いて、**MSS** 内蔵モジュールによってがん患者と非がんボランティアの呼気を判別することが可能であるか検証した。がん患者と非がんボランティアから得られた呼気測定データを用いて機械学習分析を行った結果、判別精度はおよそ **80%** であることが明らかになった。これにより **MSS** 内蔵モジュールはがん患者呼気を判別できる可能性が示された。

MSS は出力信号の機械学習によって得られる情報を分析して、がん患者と非がんボランティアの呼気の違いを認識することが出来るが、がん特有な臭い成分を検出できるわけではない。そこで、がん特有な臭い成分、即ち呼気中のがん特異的バイオマーカーの同定を目指して、濃縮装置付 **GC-MS** で測定した呼気成分の詳細な解析を現在進めている。既に複数の成分でがん患者と非がんボランティアの呼気濃度が有意に異なることを見出しており、解析に相当な時間を要するものの、近い将来いくつかの呼気中がん特異的バイオマーカーを特定することが可能であると考えている。

3) 今後の方向性

以上の結果より、**MSS** は呼気によるがんスクリーニングのための簡便かつ信頼性のあるセンサであることが証明された。ただし検診利用ということを考えた場合に、**80%** は必ずしも十分な判別制度とは言えない。現在進めている **GC-MS** の膨大なデータの解析によって、がん特異的なバイオマーカーをいくつか特定できる可能性が高く、この解析結果に基づき臭い成分が直接付着する **MSS** 感応膜をがん成分検出に適した材質へと改良することによって、より精度の高い検出力が得られることが期待できる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Inada K, Kojima H, Cho-Isoda Y, Tamura R, Imamura G, Minami K, Nemoto T, Yoshikawa G	4. 巻 21(14)
2. 論文標題 Statistical evaluation of total expiratory breath samples collected throughout a year: reproducibility and applicability toward olfactory sensor-based breath diagnostics.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Sensors (Basel)	6. 最初と最後の頁 4742
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/s21144742	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0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

<ul style="list-style-type: none"> ・ DG Lab Haus (Web記事) https://media.dglab.com/2018/11/01-mss-01/ ・ NHK：おはよう日本（2021.3.26）、Web特集https://www3.nhk.or.jp/news/html/20210420/k10012984261000.html

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 分 担 者	大越 靖 (Okoshi Yasushi) (10400673)	筑波大学・医学医療系・准教授 (12102)	

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