

令和 6 年 6 月 1 日現在

機関番号：24405
研究種目：基盤研究(C) (一般)
研究期間：2019～2023
課題番号：19K10579
研究課題名(和文) 人間ドックコホートバンクを用いたがん自然史理論の基づく肺がん発症リスクの定量化

研究課題名(英文) the identification of lung cancer risk marker based on the natural history theory of cancer development using the human health cohort bank

研究代表者
木村 達郎 (Kimura, Tatsuo)
大阪公立大学・大学院医学研究科・准教授

研究者番号：50382049
交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：胸部単純X線検査は肺疾患、特に肺癌のスクリーニングとして大変重要な検査である。本研究は本格的に精度管理をした胸部X線検査と生体サンプルと組み合わせ肺がん発症リスクマーカーを開発することを目的とした。胸部X線検査において同一施設をリピートすることが肺がんの除外診断に有用であり健診受診者のメリットになることを報告した。胸部X線写真からAI診断にて年齢が推定できることを報告した。人間ドックバイオバンクの血漿検体を用い肺がん手術前後に変化するmiRNAを網羅的解析し、最終、4遺伝子(hsa-miR-744-5p, 24-3p, 11181-3p, let-7a-5p)が候補遺伝子として同定した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

肺癌は他の癌と比し進行が速く1回の見落としが治癒の機会を奪うこともありえる。検診において同一施設をリピートすることが肺がんの除外診断に有用であり健診受診者のメリットになる。AI診断にて胸部X線写真から推定した年齢と実年齢に乖離がある場合、慢性疾患があると推察できる。これにより定期健診を受診する必要があると勧告できる。また、早期肺がんマーカーとして4つのmiRNAを同定した。これら遺伝子は、がん抑制作用、血管新生抑制作用、TGF- β 1制御作用が報告されている。悪性腫瘍存在時には早期がんにおいてもこのような正常防御反応が抑えられている可能性が示唆された。以上より早期診断マーカーが開発できると考える。

研究成果の概要(英文)：Chest radiographs is a very important screening test for lung disease, especially lung cancer. The aim of this study was to develop a risk marker for the early lung cancer by combining a chest X-ray examination with a biological sample. We reported that Repeat lung cancer screenings by chest X ray have a profit for the avoidance of further examinations. We reported that age can be estimated from chest radiographs using AI diagnostics. Next, using plasma samples from the MedCity BioBank, miRNAs that changed before and after lung cancer surgery were investigated by miRNA comprehensive analysis, and finally four genes (hsa-miR-744-5p, 24-3p, 11181-3p, let-7a-5p) were identified as candidate genes.

研究分野：がん予防

キーワード：肺がん スクリーニング miRNA リポーター 早期予防 胸部X線写真

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

胸部 X 線検査は肺疾患、特に肺癌のスクリーニングとして人間ドック、検診において大変重要な検査である。肺癌は他の癌と比し進行が速く 1 回の見落としが治療の機会を奪うこともある。その一方で、胸部単純 X 線検査には診断の限界があり、陳旧性肺結核などの病変がある場合、肺癌の指摘が困難となる。また、すりガラス結節は良悪の鑑別は大変難しい。

患者が医療機関を受診する契機となるのは検診発見、他疾患にて治療中の偶然発見、あるいは、咳、痰、胸痛、息切れなど自覚症状の出現時である。外来診療において自覚症状がある場合は概して手術適応がない場合が多く、たとえ EGFR 遺伝子変異等の分子標的薬剤が適応であっても再発を繰り返し完治が望めず大変歯がゆい思いをしている。したがって、早期発見肺がん検診の役割は今後ますます重要と考える。

初回検診異常を放置した患者が大学病院受診時にはすでに 72% が進行期の状態であったと報告された。(日呼吸誌 2013:85-91) 本邦の 2013 年統計では肺がん罹患率は 10 万対 87.9 であり USA では 2004-13 年において都会は 10 万対 57.5、田舎地方では 10 万対 59.7 と報告がある。(J Thorac Oncol.2018 Vol.13, 497-509) 厚生労働省の「平成 27 年度地域保健・健康増進事業報告」によると平成 26 年度肺がん検診 4,033,976 人のうち肺がん発見は 1,515 人(10 万対 37.5) と示されている。しかし、本格的に精度管理を実施した新潟市では 10 万対 121 と良好な結果を報告している。(肺癌 2007:707-715)

低線量 CT 検診の有用性を示す論文が海外から報告された。NLST 試験は 55-74 歳の重喫煙者 53,454 人を対象に低線量 CT 群と胸部 X 線群との成績を比較、肺がん診断例は CT 検診群：10 万対 645、胸部 X 線群：10 万対 572 であり CT 検診群では胸部 X 線群に比べ肺がん死亡率を 20.0%($p=0.004$) 総死亡率を 6.7%($p=0.02$) 減少したことが示された。(N Engl J Med 2011; 365:395-409) 2018 年 9 月に世界肺癌学会議 (トロント) で発表され、2020 年に出版された NELSON 試験では 50-74 歳の喫煙者か、やめて 10 年以内の住民を対象に CT 検診群と経過観察群とを比較、CT 検診群の肺がん死亡率の有意な低下を証明された。肺がん診断例は CT 群で 5.58/1000 例/年、対象群で 4.91/1000 例/年であり、肺がん死亡の累積率比は 0.76 (95%CI, 0.61 ~ 0.94; $p=0.01$) と報告された。(WCLC 2018, abstract PL02.05, N Engl J Med 2020;382:503-513)

これら海外の報告は労働力人口、肺がんハイリスク症例を対象にしているとはいえ肺がん診断率が信じられないくらい高い。実際の臨床現場の診断率と乖離がある。本邦でも任意型検診において CT 検診はますます増加する傾向にある。MedCity21 人間ドックでも CT 検診を行っている。実際の CT 検診では小さなすりガラス陰影を認める症例が多くあり、肺異型腺腫様過形成や上皮内癌を疑いつつ増悪するのか予測がつかない。ガイドラインにのっとり半年から 1 年ごとに CT 検査が必要である。

2. 研究の目的

55-74 歳という労働力人口における肺がん発症率の抑制が大変重要であり、健診の主である胸部 X 線検査において本格的に精度管理を含むケアが必要と考える。本研究は本格的に精度管理をした胸部 X 線検査と生体サンプルと組み合わせ肺がん発症リスクマーカーを開発することを目的とした。まず本格的に精度管理をした胸部 X 線検査を行った。次に、人間ドックコホートバンクを用いコホート研究として肺がん発症症例の未病段階での検体から蓄積された遺伝子異常を定量的に評価し「crisis」を検出することを試みた。最終目的としては、個体の発がんまでの過程を正確に判定し、より効果的な予防方法、治療選択について考察した。

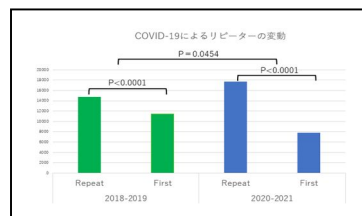
3. 研究の方法

我々は、MedCity21 人間ドックにて呼び出しシステムと名付けた本格的に精度管理を行っている。胸部 X 線検査、CT 検査にて要精密検査と判定されれば受診勧告し翌週には専門外来受診、即日 CT 検査を施行し迅速な診断を行っている。MedCity21 では「多目的研究のための包括同意」の下で健診受診者から受診ごとに同意を得て、遺伝子情報や血漿・血清、臨床データを蓄積するバイオバンクを構築している。

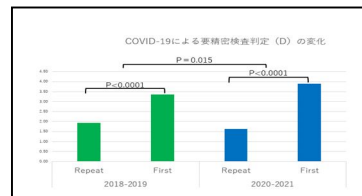
4. 研究成果

COVID-19 関連

本研究期間に COVID-19 パンデミックが発生、緊急事態宣言とその後の医療体制の変化により、健診中止や人数制限、また、多くの人々が健康診断の受診を控えたこと等、多大な影響を受けた。大学において研究室使用禁止等の指示があり研究が一時ストップした。この社会状況の変化について対応が必要と考え、まず、下記報告を行った。

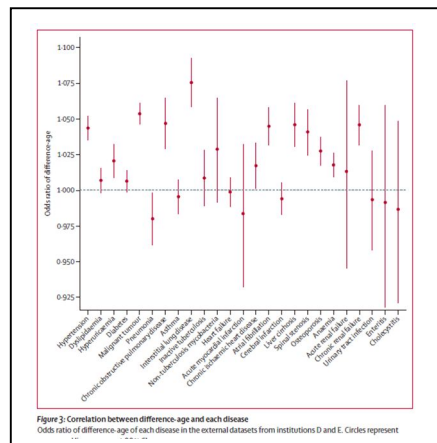


COVID-19 期間中において初回受診者の有意な減少、および、肺がん発見率が有意に低下したことを 2022 年、2023 年に日本人間ドック学会、及び、米国癌学会で報告した。また、その期間には、胸部 X 線写真にて多彩な陰影を認め鑑別が難しかったことを 2024 年米国癌学会で報告した。



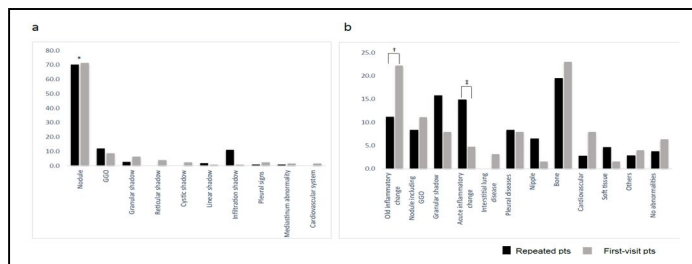
AI 診断

2018 年 1 月 1 日から 2021 年 12 月 31 日の胸部 X 線データを当院放射線診断科と AI Deep Learning 手法にて胸部 X 線写真から年齢の推定を試みた。その結果、健診受診者のうち、健常人は AI モデルでの年齢と実年齢は強い相関を認めた。慢性疾患症例においてはオッズ比が、高血圧：1.04、高尿酸血症：1.02、COPD：1.05、肺線維症：1.08、慢性腎臓病：1.05、心房細動：1.04、骨粗しょう症：1.03、肝硬変：1.05 であった。AI 手法により胸部 X 線写真が年齢を予測する強いバイオマーカーであると考えられた。また、AI 手法による予測年齢が実年齢と離れているときは、慢性疾患があることが示唆されると判断できた。(Mitsuyama Y, kimura T, *et al.* Lancet Healthy Longev 2023;4:e478-86)



リピーター解析

2018 年から 2021 年まで 1 年間で、胸部 X 線検査を施行した健診者は、順に 12540、13690、12070、13409 人であり、胸部 X 線検査にて要精密検査は、順に 2.7% (リピーター/初回受診者 2.1/3.4%)、2.4% (1.8/3.2%)、2.4% (1.8/3.8%)、2.3% (1.5/4.0%) でした。胸部 X 線検査は 10 項目、CT 検査は 12 項目に分類した。リピーター、初回受診者とも (70.4%、71.4%) と結節性陰影が最も多く認められた (* $p < 0.01$)。リピーターは初回受診者に比べ、陳旧性炎症性変化の割合が 11.1 / 22.2% ($\dagger p = 0.02$) と有意に低く、急性炎症性陰影の割合が 14.8 / 4.8% ($\ddagger p = 0.02$) と高かった。以上より同一施設をリピーターすることが肺がんの除外診断に有用であり健診受診者のメリットになることを 2019 年日本人間ドック学会、2020 年米国癌学会、2020 年第 27 回国際健診学会で報告、論文化した。(Kimura T, *et al.* Health Prim Car. Volume 5: 1-5, 2021)



肺がん発症リスクマーカー

人間ドックコホートバンクの血漿検体を用い、肺がん手術前後に変化する miRNA を確認することによる早期発見マーカーの開発に着手した。後ろ向きコホート研究として肺がん手術前後の血漿から miRNA 網羅的解析 (3D-Gene miRNA Oligo chip) にて 2632 遺伝子を評価した。最小変動係数 (CV) の遺伝子を内部コントロールとして候補遺伝子を絞り、RT-PCR (TaqMan Advanced miRNA Assays) にてバリデーションを行った。バイオバンクに登録された症例のうち、2020 年までに 17 例が早期肺がんと診断されており、手術後約 1 年で定期健診受診された症例は 4 例あった。miRNA 網羅的解析では、すべてに有効なシグナル強度を認めた miRNA は 289 遺伝子、2 例以上に手術前後で 2 倍以上増加を認めた遺伝子として 8 遺伝子を同定した。次に RT-PCR を行い、2 症例において、発現上昇がみられた遺伝子として Case1 では 5 遺伝子、Case3 でも 5 遺伝子、重なった 4 遺伝子を候補遺伝子として同定した。これら遺伝子は、データベースによるとがん抑制作用、血管新生抑制作用、TGF- β 1 制御作用が報告されている。悪性腫瘍存在時には早期がんにおいて、このような正常防御反応が抑えられている可能性が示唆された。本結果は、2024 年 3 月に開催された文部科学省「次世代のがんプロフェッショナル養成プラン」主催の国際シンポジウム「The 1st International Symposium on Cancer Prevention using Big Data」にて口演発表を行った。今後、この候補遺伝子の組み合わせを検討し早期肺がんマーカーの開発につなげたい。

Case	Sample	Relative Quantity				
		hsa-let-7a-5p	hsa-let-7b-5p	hsa-miR-24-3p	hsa-miR-744-5p	hsa-miR-11181-3p
1	1	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000
	2	3.560	2.556	4.433	6.782	1.156
3	Sample	Relative Quantity				
		hsa-let-7a-5p	hsa-miR-24-3p	hsa-miR-122-5p	hsa-miR-744-5p	hsa-miR-11181-3p
3	5	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000
	6	3.672	55.221	4.741	19.048	8.078

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 2件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Mitsuyama Yasuhito, Matsumoto Toshimasa, Tatekawa Hiroyuki, Walston Shannon L, Kimura Tatsuo, Yamamoto Akira, Watanabe Toshio, Miki Yukio, Ueda Daiju	4. 巻 4
2. 論文標題 Chest radiography as a biomarker of ageing: artificial intelligence-based, multi-institutional model development and validation in Japan	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 The Lancet Healthy Longevity	6. 最初と最後の頁 e478 ~ e486
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/S2666-7568(23)00133-2	査読の有無 無
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 該当する

1. 著者名 Tatsuo Kimura, Shinya Fukumoto, Akemi Nakano, Hideki Fujii, Yuji Nadatani, Yukie Tauchi, Shingo Takashima, Yuko Nishii, Koji, Otani, Naomi Agheshio, Tomohiro Suzumura and Norifumi Kawada	4. 巻 5
2. 論文標題 Repeat lung cancer screenings reveal less CXR abnormalities with different variations than first-time screening	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Health and Primary Care	6. 最初と最後の頁 1-5
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.15761/HPC.1000210	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 該当する

〔学会発表〕 計10件（うち招待講演 0件/うち国際学会 6件）

1. 発表者名 Tatsuo Kimura, Shinya Fukumoto, Akemi Nakano, Sawako Uchida, Yuji Nadatani, Hiroyuki Motoyama, Yukie Tauchi, Shingo Takashima, Atsushi Kanamori, Kenji Sawa, Naomi Agheshio, Toshio Watanabe
2. 発表標題 A variety of inflammatory shadows caused by COVID-19 on chest CT that closely resembled lung cancer in annual lung cancer screening.
3. 学会等名 ASCO annual meeting 2024 (国際学会)
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 木村 達郎, 福本 真也, 打田 佐和子, 中野 朱美, 瀧谷 祐二, 田内 幸枝, 高嶋 信吾, 金森 厚志, 揚塩 直美, 渡邊 俊雄
2. 発表標題 COVID-19の大流行が及ぼす当院の肺がん検診への影響
3. 学会等名 第64回日本人間ドック学会学術大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Tatsuo Kimura, Shinya Fukumoto, Akemi Nakano, Sawako Uchida, Yuji Nadatani, Yukie Tauchi, Shingo Takashima, Yuko Nishii, Shigeki Mitsuoka, Koichi Ogawa, Naomi Agheshio, Toshio Watanabe
2. 発表標題 Effect of the large waves of COVID-19 on false-positive results in annual lung cancer screening
3. 学会等名 ASCO annual meeting 2023 (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Tatsuo Kimura, Shinya Fukumoto, Akemi Nakano, Hideki Fujii, Yuji Nadatani, Shingo Takashima, Yuko Nishii, Tomohiro Suzumura, Naomi Agheshio, Toshio Watanabe
2. 発表標題 COVID-19 reduced the detection of lung cancer in first-time visitors, but not in repeated visitors in annual lung cancer screening.
3. 学会等名 2022 American Society of Clinical Oncology (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 木村 達郎、福本 真也、中野 朱美、藤井 英樹、灘谷 祐二、田内 幸枝、高嶋 信吾、西居由布子、揚塩直美、鈴村倫弘、渡邊 俊雄
2. 発表標題 当院における肺がん検診におけるCOVID-19の影響について
3. 学会等名 第63回 日本人間ドック学会学術大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 木村 達郎、福本 真也、中野 朱美、藤井 英樹、灘谷 祐二、田内 幸枝、高嶋 信吾、西居由布子、河田 則文、渡邊 俊雄
2. 発表標題 胸部単純X線検査における要精密検査判定の経年変化について
3. 学会等名 第62回 日本人間ドック学会学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Tatsuo Kimura, Shinya Fukumoto, Hideki Fujii, Akemi Nakano, Yuji Nadatani, Yukie Tauchi, Tomohiro Suzumura, Koichi Ogawa, Tomoya Kawaguchi, Norifumi Kawada
2. 発表標題 Annual lung cancer screening by chest X ray to avoid further examinations.
3. 学会等名 2020 ASCO Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Kimura Tatsuo, Fukumoto Shinya, Nakano Akemi, Fujii Hideki, Nadatani Yuji, Tauchi Yukie, Takashima Shingo, Uemura Risa, Kawada Norifumi
2. 発表標題 Repeat lung cancer screenings by chest X ray have a profit for the avoidance of further examinations
3. 学会等名 The 27th International Health Evaluation and Promotion Association The 4th World Congress on Ningen Dock (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 木村 達郎, 福本 真也, 森川 浩安, 中野 朱美, 大谷 恒史, 田内 幸枝, 上村 理沙, 河田 則文
2. 発表標題 胸部要精密検査判定と呼び出しシステムの活用 リピーター解析
3. 学会等名 第60回日本人間ドック学会学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 T Kimura, S Fukumoto, H Morikawa, A Nakano, K Otani, Y Tauchi, R Uemura, T Suzumura, K Ogawa, T Kawaguchi, N Kawada
2. 発表標題 Annual lung cancer screening by chest x-ray results in higher profits for the exclusion of lung cancer.
3. 学会等名 2019 ASCO Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2019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1件

国際研究集会 The 1st International Symposium on Cancer Prevention using Big Data	開催年 2024年～2024年
---	--------------------

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