

令和 4 年 6 月 15 日現在

機関番号：16101

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2021

課題番号：20K17052

研究課題名(和文)人工知能機械学習を用いた食道腺癌の血中エクソソームmiRNA新規診断モデルの構築

研究課題名(英文) Machine learning identified exosomal microRNA signature for early diagnosis of esophageal adenocarcinoma

研究代表者

三好 人正(MIYOSHI, Jinsei)

徳島大学・病院・診療支援医師

研究者番号：00814625

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)：TCGAからEAC組織(n=89)と正常食道組織(n=13)をRNA-Seq解析して得られた1046種類のmiRNA発現データをAIに機械学習させ、癌診断に最適なmiRNAパネルを選択した。このパネルの診断能をROC解析によりほぼ100%(AUC=0.97)の精度で癌を診断できた。さらにTCGAから得た他の様々な癌腫(大腸癌、胃癌、膵癌、腎癌、卵巣癌、脳腫瘍)のデータを用い、このパネルの診断能を他の癌腫でも比較検討すると、14-miRNAパネルはEAC診断に最も特異性が高いことが検証できた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

近年、AIによるビッグデータ活用に関し、世界規模でのパラダイムシフトが起きており、我が国でもAI、IoT、ビッグデータを日本再興戦略の鍵として官民戦略Projectが進められている。医療分野においても蓄積された医療情報や大量のゲノム情報をAIで処理する医療ビッグデータ解析技術の開発が進められているが未だ開発段階である。

本研究は次世代RNA-Seq、エクソソーム、人工知能などに着目し、これまでにない数多くの独自性を有する革新的なマーカー探索アプローチであり、近年の世界的なAIビッグデータ活用のニーズにも合致し、学術的にも社会的にも意義が極めて大きい研究であると言える。

研究成果の概要(英文)：We confirmed the overexpression of 14 miRNAs and developed a circulating miRNA signature (AUC:0.97).

To investigate whether our 14-miRNA panel has a diagnostic specificity for EAC and not other cancer types, we evaluated the diagnostic performance of our 14-miRNA panel in other major malignancies including colorectal, gastric, pancreatic, kidney, ovarian and brain cancer using public TCGA miRNA datasets.

研究分野：消化器内科

キーワード：人工知能 AI 食道腺癌 エクソソーム miRNA バイオマーカー

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

(1) 食道癌は我が国で年間1万人以上が死亡し、世界的にも死亡率が6番目に高い癌である。特にEACは近年世界で急増しており、我が国でも食生活の欧米化や肥満の増加、ピロリ菌感染率の低下などに伴い、EACの更なる増加が危惧される。しかしEACは早期の自覚症状が乏しい上に、内視鏡検査でも早期発見が極めて困難な事が問題である。従って低侵襲かつ低コストでEACを早期発見出来るリキッドバイオプシーの開発が急務である。

(2) 我が国でもこれまでゲノム情報を利用した個別化医療を目指し、医療情報や遺伝子情報が集積されてきたが、飛躍的に増大・蓄積する大量情報を人手で処置するには限界があり、効率的に大量情報処理が可能な新たなデータ解析技術が求められていた。近年、様々な分野でAIを活用した技術革新が起きており、医療分野においてもAI技術とビッグデータの融合による医療革新が大いに期待できる。

(3) miRNAは様々な癌により特有の発現パターンを示すため、新たな腫瘍マーカー候補として注目されていた。しかし、miRNAは癌が進行、脈管侵襲して初めて血中に現れるため、早期癌マーカーとしては不向きであった。我々はこの問題を解決するため、エクソソームと呼ばれるmiRNAを内包し癌細胞の情報伝達に重要な役割を果たす小胞体に注目した。癌は進展の過程で周辺細胞との密接な情報伝達を行い、エクソソームは早期癌でも血中に放出されることが報告され、エクソソームは早期癌マーカー候補として脚光を浴びている。

2. 研究の目的

EACは切除により治癒可能な疾患であるが、早期発見が困難なため死亡率が高い。よって早期診断マーカーの早急な開発がEAC治療の最良の戦略である事は疑いの余地がない。しかし現在、有用なEACスクリーニングマーカーは存在しない。そこで我々は以下の目的1-3を血中EAC早期診断マーカー構築へのアプローチとする。

目的 1: miRNAビッグデータとAI機械学習によるEAC早期診断miRNAパネルの同定

目的 2: 教師データ(イタリアコホート)と機械学習によるEAC早期診断モデル式の構築

目的 3: Validationコホート(イギリス)による早期診断モデル式の検証

3. 研究の方法

(1) miRNAビッグデータとAI機械学習によるEAC早期診断miRNAパネルの同定

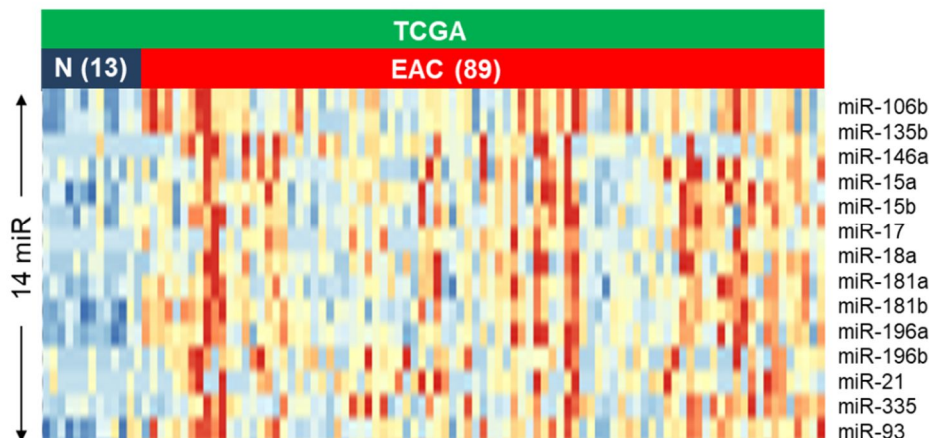
(2) 教師データ(イタリアコホート)と機械学習によるEAC早期診断モデル式の構築

(3) Validationコホート(イギリス)による早期診断モデル式の検証

4. 研究成果

(1) TCGA public databaseからEAC組織(n=89)と正常食道組織(n=13)をRNA-Seq解析して得られた1046種類のmiRNA発現データを入手し、AIに機械学習させた。1046種類のmiRNAから癌診断に最適なmiRNAパネルを選択した。機械学習は、Filter Method(F-score)、Wrapper Method(SVM-RFE)の2つのアルゴリズムを順に用いる2段階式の選択手法を行い、14種類のmiRNAを同定した。このパネルの診断能をROC解析により検証すると、ほぼ100%(AUC=0.97)の精度で癌を診断できた(図1)。

A



B

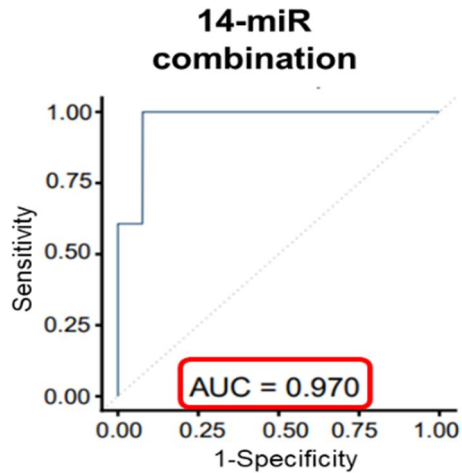


図 1: EAC 組織データベースと AI 解析による候補 miRNA の同定 (A) 同定された 14 種類の miRNA 発現を示したヒートマップ(癌組織 vs. 正常組織)。 (B) 同定された 14 種の miRNA により癌と正常をほぼ 100% (AUC=0.97) の精度で診断できた。

(2) TCGA から得た他の様々な癌腫(大腸癌、胃癌、膵癌、腎癌、卵巣癌、脳腫瘍)のデータを用い、このパネルの診断能を他の癌腫でも比較検討すると、14-miR パネルは EAC 診断に最も特異性が高いことが検証できた(図 2)。

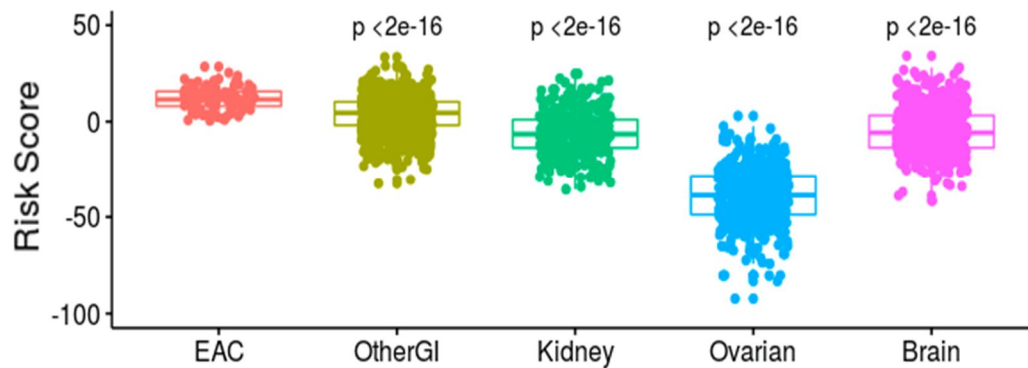


図 2: 14-miR の癌腫別の癌診断能の比較

(3) 我々は超遠心法での血清エクソソーム抽出に成功し、精製分離されたエクソソームを電子顕微鏡(図 3)とナノ粒子マルチアナライザー(図 4)で共に確認した。

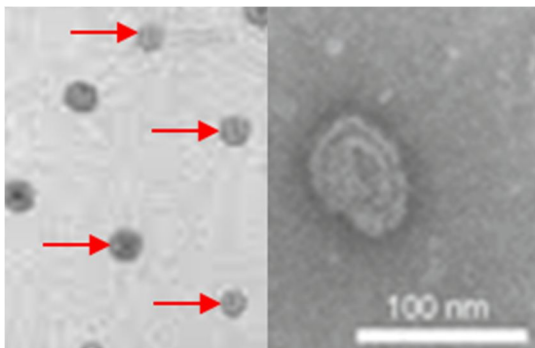


図 3: エクソソームの電子顕微鏡像

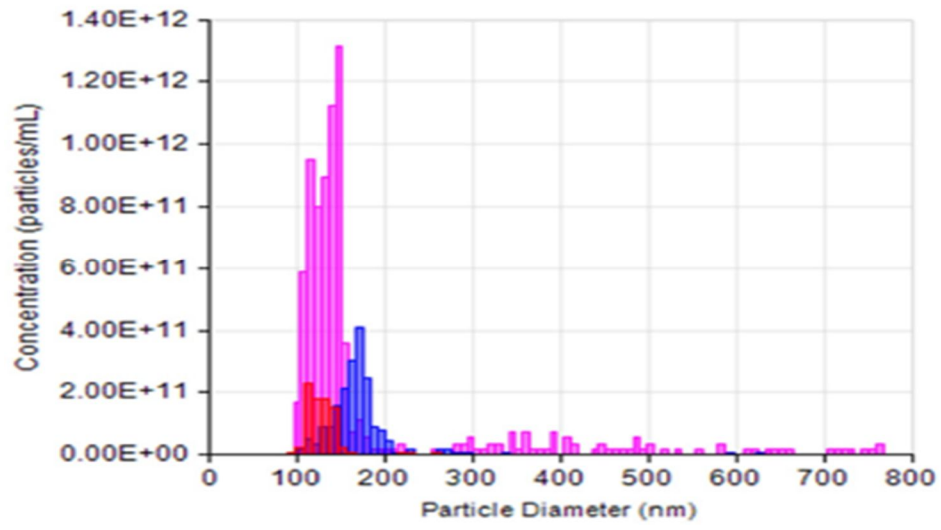


図 4: ナノ粒子マルチアナライザーでのエクソソームの測定

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔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
---------	---------