

令和 6 年 6 月 5 日現在

機関番号：32713

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21K07901

研究課題名(和文) ヒト・ピロリ菌分子マーカー + 内視鏡AI診断による超早期胃癌診断パネルの構築

研究課題名(英文) early gastric cancer diagnostic panel using human Helicobacter pylori molecular markers + endoscopic AI diagnosis

研究代表者

渡邊 嘉行 (Watanabe, Yoshiyuki)

聖マリアンナ医科大学・医学部・講師

研究者番号：90329243

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)：本研究では「廃液」を用いたヒト+ピロリ菌ゲノム異常分子マーカーに、AI診断を加える」ことで超早期胃癌診断を目指すものである。結果、胃癌分子マーカーにおけるAUC(MINT25:0.465, SOX17:0.554, miR34:0.490, BARHL2:0.659)に対して、AI診断におけるAUC(Area Under the ROC Curve)は0.999と非常に高く、興味深いことにNBI、拡大観察やインジゴカルミン染色よりも白色光による観察画像を基にしたAI診断の方がより優れる傾向にあった( $p=0.662$ ,  $p<0.0001$ ,  $P<0.0001$ )。

研究成果の学術的意義や社会的意義

従来からの、胃内視鏡検査による診断能の限界を、胃洗浄廃液を用いた分子診断とAI診断を組み合わせること  
で、医師が内視鏡下、肉眼診断が困難な病変も診断可能となる可能性が示唆された。医師偏在、首都圏以外の専門医不足問題に対する解説策の一つとなる可能性から、社会的な意義は高いと考えている。

研究成果の概要(英文)：This research aims to diagnose gastric cancer at an extremely early stage by adding AI diagnosis to human plus H. pylori genomic abnormality molecular markers using gastric wash fluid. As a result, compared to the AUC (MINT25:0.465, SOX17:0.554, miR34:0.490, BARHL2:0.659) for gastric cancer molecular markers, the AUC (Area Under the ROC Curve) for AI diagnosis was very high at 0.999, and interestingly, NBI, AI diagnosis based on white light observation images tended to be better than magnified observation or indigo carmine staining ( $p=0.662$ ,  $p<0.0001$ ,  $P<0.0001$ ). It was suggested that gastric cancer molecular markers may be effective for predictive diagnosis, and AI diagnosis for identification diagnosis. A paper will be submit to Journal of Clinical Laboratory Analysis soon.

研究分野：消化器

キーワード：早期胃癌 遺伝子メチル化異常 ピロリ菌遺伝子異常 胃洗浄廃液 ESD 内視鏡AI診断 診断マーカー  
- 白色光

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。

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

胃がんは「がん検診」導入後も癌部位別死因 3 位、見逃し率約 25%である。我々は、通常内視鏡検査時に廃棄される胃洗浄廃液から回収・解析した DNA 異常を、胃がん分子マーカーとすることで、従来法の弱みである「見逃し」の解消につなげることができるほか、存在・予測診断にも応用可能であることを Gastroenterology 誌に報告（特許取得）した。また、胃洗浄廃液内に混在した複数種ピロリ菌の全ゲノム解析（G-Scan 法）により「胃がん」に特異的なピロリ菌 hopL 遺伝子異常を発見し、Int. J. Cancer 誌に報告。ピロリ菌 hopL 遺伝子異常による構造変化が胃粘膜接着能増強、持続炎症を介して癌化を促し得ることを発見。更に、これらの分子マーカーに「AI 内視鏡診断能」を加えることで、感度 80.0%・特異度 82.4%の診断能となることを 2022 年 J. Clin. Lab Anal.誌に報告した。

### 2. 研究の目的

今回、胃がん症例に特徴的な胃内細菌叢を発見した。本研究は「廃液」を用いたヒトゲノム異常 + (ピロリ菌 hopL 遺伝子異常+胃内細菌叢) 解析に、AI 診断を加える」ことで、得られた高次元データから UMAP 解析を介して胃がんリスク群選定を可能とし、「超早期胃がん診断」実現につなげる。

### 3. 研究の方法

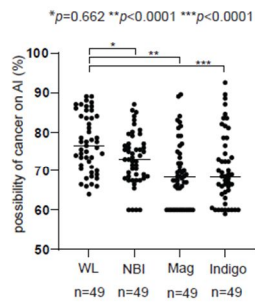
我々は既に、前向き臨床試験を行い、候補遺伝子（ヒトゲノムマーカー：miR148a、ピロリ菌ゲノムマーカー：hopL、並びに AI 診断（内視鏡診断装置（GastroAI））による結果をまとめ、論文報告済みである。今回我々は、既に得られている胃洗浄廃液検体を用い、追加で「胃内細菌叢解析」を行うことで「廃液を用いた超早期胃がん遺伝子診断（ヒトゲノム + ピロリ菌ゲノム異常 + 胃内細菌叢） + AI 内視鏡診断」による診断能の更なる向上を実現させようというものである。

### 4. 研究成果

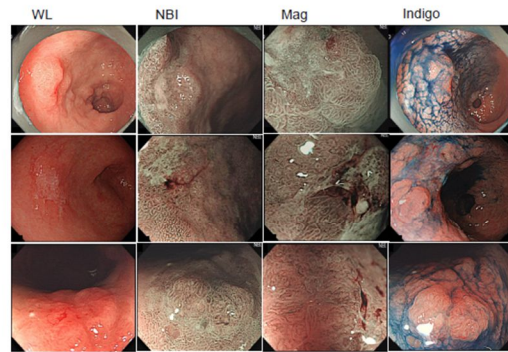
胃がんは「がん検診」導入後も癌部位別死因 3 位、見逃し率約 25%である。我々は、通常内視鏡検査時に廃棄される胃洗浄廃液から回収・解析した DNA 異常を、胃がん分子マーカーとすることで、従来法の弱みである「見逃し」の解消につなげることができるほか、存在・予測診断にも応用可能であることを 2009 年 Gastroenterology 誌に報告した。また、胃洗浄廃液内に混在した複数種ピロリ菌の全ゲノム解析により「胃がん」に特異的なピロリ菌遺伝子異常「hopL」「cag17」の同定に成功し、2020 年 Int.J.Cancer 誌に報告した。更に、これらの分子マーカーに「AI 内視鏡診断能(Artificial Intelligence endoscopic diagnosis)」を加えると、病理医でも判断の迷う高度異形細胞・早期胃がん診断にも有効な可能性を 2021 年 J.Clin.Lab.Anal.誌に報告した。本研究では「廃液」を用いたヒト + ピロリ菌ゲノム異常分子マーカーに、AI 診断を加える」ことで超早期胃がん診断を目指すものである。結果、胃がん分子マーカーにおける AUC (MINT25:0.465, SOX17:0.554, miR34:0.490, BARHL2:0.659) に対して、AI 診断における AUC(Area Under the ROC Curve)は 0.999 と非常に高く、興味深いことに NBI、拡大観察やインジゴカルミン染色よりも白色光による観察画像を基にした AI 診断の方がより優れる傾向にあった ( $p=0.662$ ,  $p<0.0001$ ,  $P<0.0001$ )。胃がん分子マーカーは予測診断に、AI 診断は同定診断に有効な可能性が示唆された。現在論文を J.Clin.Lab.Anal.誌に投稿中である。

Figure 1 Diagnostic ability of AI and molecular markers

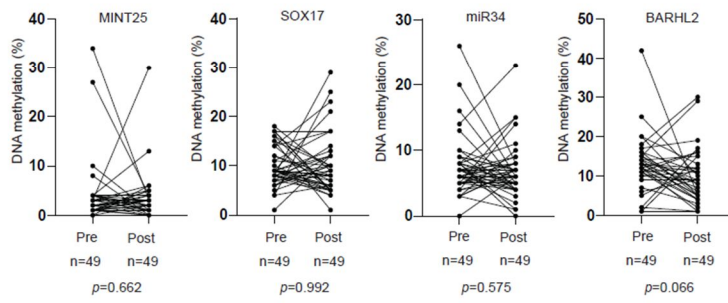
A Possibility of cancer using AI analysis



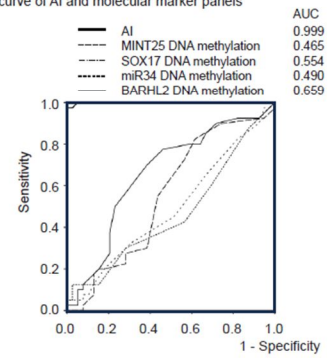
B Example endoscopic photos



C DNA methylation level changes in pre/post ESD



D ROC curve of AI and molecular marker panels



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 0件）

1. 著者名 Tsuda Momoko, Watanabe Yoshiyuki, Oikawa Ritsuko, Watanabe Ryosuke, Higashino Masayuki, Kubo Kimitoshi, Yamamoto Hiroyuki, Itoh Fumio, Kato Mototsugu	4. 巻 29
2. 論文標題 Impact of mixed infection rate of clarithromycin susceptible and clarithromycin resistant Helicobacter pylori strains on the success rate of clarithromycin based eradication treatment	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Helicobacter	6. 最初と最後の頁 e13062
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/hel.13062	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 -

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 0件/うち国際学会 2件）

1. 発表者名 渡邊嘉行
2. 発表標題 消化管関連遺伝子群に注目したコロナワクチン接種後の経時的トランスクリプトーム解析
3. 学会等名 第20回 日本消化管学会総会 ワークショップ4
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 Yoshiyuki Watanabe
2. 発表標題 Time - lapse Transcriptome Analysis after COVID - 19 Vaccination Focusing on Gut - Associated Gene Clusters
3. 学会等名 Asian Pacific Digestive Week 2023 Bangkok (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Yoshiyuki Watanabe
2. 発表標題 Combination of Artificial Intelligence - based Endoscopy and miR148a Methylation for Gastric Indefinite Dysplasia Diagnosis
3. 学会等名 GUT 2023 Malaysia (国際学会)
4. 発表年 2023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
研究 分担 者	山本 博幸  (Yamamoto Hiroyuki)  (40332910)	聖マリアンナ医科大学・医学研究科・教授   (32713)	

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