

令和 6 年 6 月 10 日現在

機関番号：16101

研究種目：若手研究

研究期間：2022～2023

課題番号：22K16045

研究課題名（和文）AIを用いた膵癌の化学療法の治療効果を予測するmiRNAモデルの開発

研究課題名（英文）MicroRNA signature predicts response to chemotherapy in pancreatic ductal adenocarcinoma

研究代表者

岡田 泰行（OKADA, Yasuyuki）

徳島大学・病院・助教

研究者番号：60815447

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）：抗癌剤治療を行った切除不能進行膵癌13症例を対象に治療前のEUS-FNAにより採取した癌組織を用いて、miRNAマイクロアレイにより2042個のmiRNA発現データから膵癌の予後と負の相関性を有するmiR-296-5pを同定した（ $R=-0.749$ 、 $P=0.003$ ）。一次治療としてgemcitabine + nab-paclitaxel (GN)療法で治療した切除不能膵癌患者10例の治療前の血清からRNAを抽出し、候補となるmiRNA発現をReal-Time PCR法で定量化し、治療効果との関係を検討した結果、miR-296-5pはGN療法による奏功例を正確に識別した（ $AUC=0.78$ ）。

研究成果の学術的意義や社会的意義

RNA-Seqから得た膨大なビッグデータから膵癌に対する化学療法の治療効果を予測するmiRNAを同定することができた。これまでに膵癌の化学療法に対する有効な治療効果を予測するバイオマーカーの報告はなく重要な知見をもたらした。さらにmiRNAは癌の進展にかかわる遺伝子を制御する重要な役割を果たす機能を持っているとされ、この多数の遺伝子を同時に制御する特性を利用し、マルチターゲットを治療標的とした全く新たな創薬開発への応用が期待出来るため、きわめて予後の悪い膵癌の予後改善が期待でき、その臨床的意義は極めて大きいと考えられる。

研究成果の概要（英文）：The expression profiles of 2,042 miRNAs were determined using micro-cancer tissues from 13 patients with unresectable PDAC obtained by EUS-FNA. Of 2,042 miRNAs, the miR-296-5p that exhibited the lowest correlation coefficient ($R=-0.749$, $P=0.003$) between miRNA expression level and prognosis among the patients were identified. Moreover, miR-296-5p in the serum specimens expression robustly identified patients with PDAC and unresectable disease and those who responded to gemcitabine-based therapy ($AUC=0.78$).

研究分野：消化器内科学

キーワード：膵癌 miRNA バイオマーカー 化学療法

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

膵癌は米国で 2030 年までに死亡率が 2 番目に高い癌になることが予想されており、本邦でも年間 3 万 5 千人以上が死亡し、依然増加傾向である。自覚症状の出現が遅く診断時にはおよそ 80% の症例で切除不能状態であり極めて予後が不良である。現在、GEM/Nab-PTX と FOLFIRINOX の 2 レジメンが切除不能膵癌に対する第 1 選択の化学療法となっているが、医師の判断で患者の治療レジメンを選択しているのが現状である。従って、膵癌に対するこれら 2 つの治療の効果を予測できれば予後向上につながる可能性がある。

膵癌でしばしば上昇する血清 CA19-9 値は腫瘍量のモニタリングマーカーとして有用であるが、GEM/Nab-PTX や FOLFIRINOX の効果予測マーカーにはならない。また、今までに多くの膵癌に対する治療予測のバイオマーカーの研究がされてきた。しかし、臨床診療において膵癌の治療効果を予測するバイオマーカーはいまだ開発されていない。

miRNA は癌の進展にかかわる遺伝子を制御する重要な役割を果たす機能を持っているとされ、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。膵癌においても、miRNA の様々な役割が報告されてきており、組織や血中から検出されることから化学療法の効果予測やモニタリングとしてのマーカー候補として期待されている。

2. 研究の目的

本研究では、化学療法を施行した切除不能膵癌症例の血清を用いて RNA-Seq を施行する。得られたデータを AI に機械学習させ、FOLFIRINOX、GEM/Nab-PTX の治療効果を予測する miRNA パネルの同定をそれぞれ行う。次いで、それぞれの治療群のトレーニングコホート(奏効群と非奏効群)を対象に、AI を用いた解析を行い、FOLFIRINOX、GEM/Nab-PTX 療法の治療効果のモデル式を構築、最適化を行う。さらに、バリデーションコホートを用いて構築したそれぞれの AI モデルを検証する。

3. 研究の方法

- (1) 抗癌剤治療を行った切除不能進行膵癌 13 症例を対象に 治療前の EUS-FNA により採取した癌組織を用いて、miRNA マイクロアレイにより miRNA 発現を網羅的に解析した。生存期間と相関する miRNA を抽出した。
- (2) 一次治療として gemcitabine + nab-paclitaxel (GN) 療法で治療した切除不能膵癌患者 10 例の治療前の血清から RNA を抽出し、候補となる miRNA 発現を Real-Time PCR 法で定量化し、治療効果との関係を検討した。治療効果は RECIST ver. 1.1 を用いて評価した。

4. 研究成果

- (1) 2042 個の miRNA 発現データから膵癌の予後と負の相関性を有する miR-296-5p を同定した ($R=-0.749$, $P=0.003$) (図 1)。
- (2) 年齢中央値 70.5 (65-81) 歳。男女比 3:7。局所進行切除不能症例 5 例、遠隔転移症例 5 例。治療前 CA19-9 中央値 708 (34-52594) U/ml であった。GN 療法における最良総合効果は、PR3 例、SD4 例、PD1 例、評価不能 2 例であった。血液中の miR-296-5p 発現と治療効果を検討した結果、miR-296-5p は GN 療法による奏効例を正確に識別した ($AUC=0.78$)。また、miR-296-5p 発現と治療前 CA19-9 値とを組み合わせることでより高い診断能を得ることができた ($AUC=0.83$) (図 2)。さらに miR-296-5p の発現と予後との関係を検討したところ、全生存期

間中央値は miR-296-5p 低発現群は高発現群と比較して有意な生存期間の延長を認めた (P=0.02)。さらに、無増悪生存期間も miR-296-5p 低発現群は、高発現群に比べて無増悪生存期間も有意な延長を認めた (P<0.05) (図 3)。今後は FOLFIRINOX の治療効果に関わる miRNA の同定、検証を検討している。

- Discovery cohort n=13
- EUS-FNA biopsy specimens → miRNA array analysis

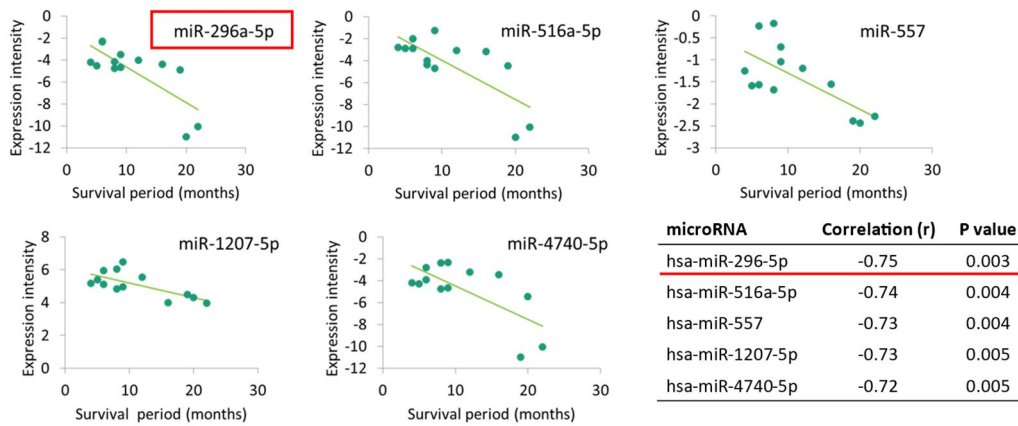


図 1: miRNA マイクロアレイによる候補 microRNA の同定

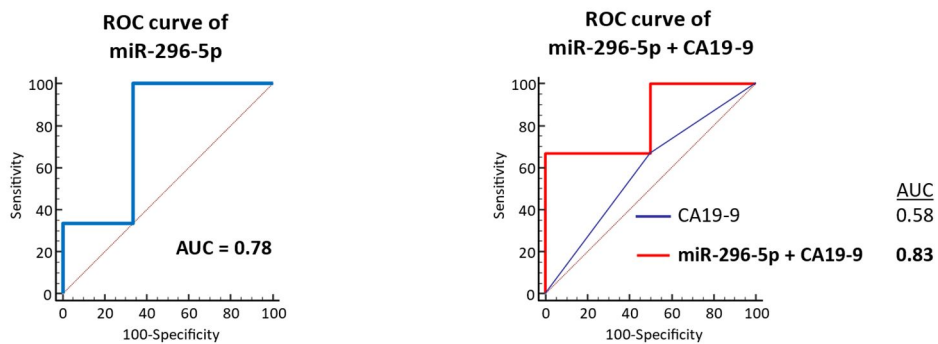


図 2: 血清 miR-296-5p 発現と治療効果の関連性

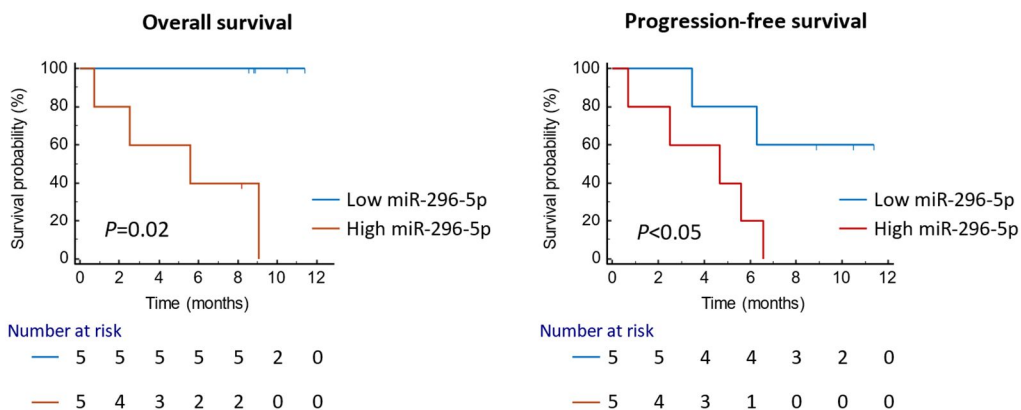


図 3: miR-296-5p 発現と生存期間の評価

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