

2024 年 11 月 18 日

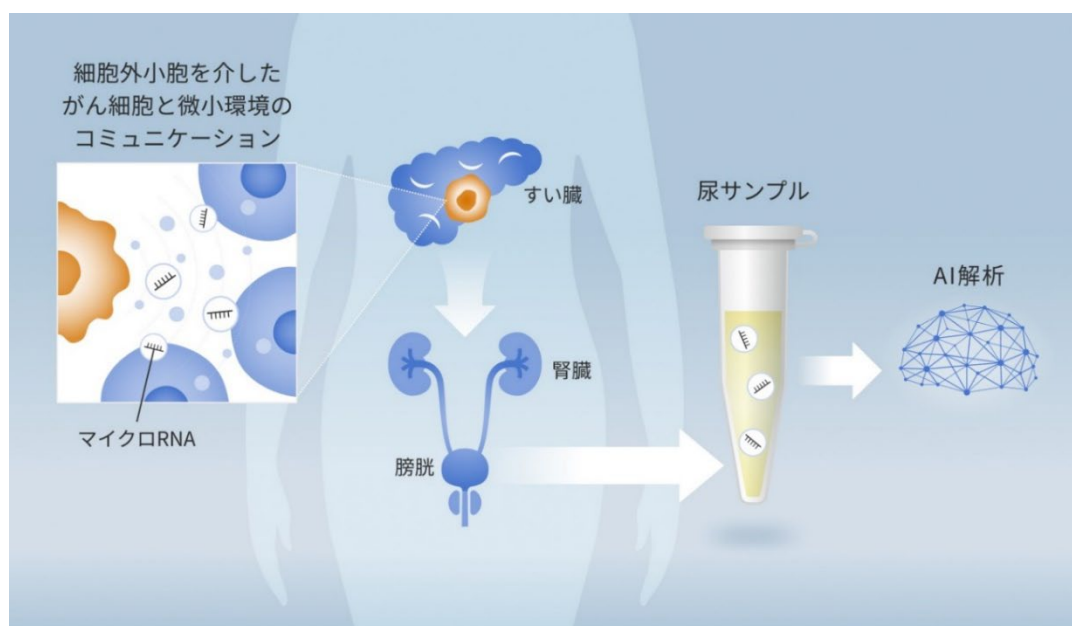
報道関係者各位

慶應義塾大学医学部
北海道大学
鹿児島大学大学院医歯学総合研究科
川崎医科大学医学部
社会医療法人 北斗 北斗病院
社会医療法人 熊谷総合病院
名古屋大学
Craif 株式会社

尿検査で膵臓がんを早期発見可能に！ ～尿中マイクロ RNA で膵臓がんを高精度に検知～

慶應義塾大学医学部がんゲノム医療センターの西原広史教授、加藤容崇特任助教、北斗病院腫瘍医学研究所・次世代医療研究科の馬場晶悟研究員（筆頭著者）、Craif 株式会社市川裕樹 CTO（名古屋大学未来社会創造機構客員准教授）、安東頼子名古屋大学未来社会創造機構特任講師（研究当時）らは、尿中に含まれるマイクロ RNA（注 1）を AI（人工知能）解析することで、従来の血液検査よりも高精度に、早期の膵臓がんを検出できることを明らかにしました。

本研究成果は、2024 年 11 月 12 日（英国時間）に *Lancet* の姉妹紙（*eClinicalMedicine*）に掲載されました。



（図 1）本研究の概要

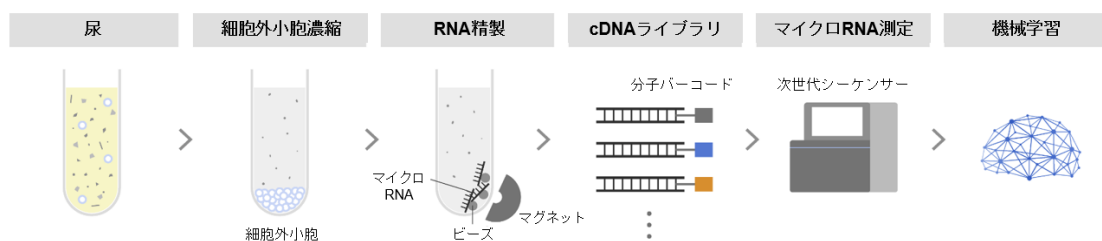
1. 発表のポイント

1. **早期発見が難しい膵臓がん**：膵臓がんは進行が早く、早期発見が難しいがんです。発見された時には手術で取り除くことが難しいくらい進行していることが多いため、5年生存率は10%程度と非常に予後が悪いことで知られています。
2. **6施設の医療機関で共同臨床研究を実施**：膵臓がん患者153名と健常者309名から尿を採取し、マイクロRNAやCA19-9を測定しました。
3. **新しい尿中マイクロRNA検査で膵臓がんを検出**：尿中細胞外小胞由来のマイクロRNAを濃縮してから解析することで、膵臓がんの高精度な検出を可能にしました。
4. **早期がんの段階から高精度に検出可能**：本検査法は、早期がんを含む膵臓がん患者検体から独自開発した機械学習モデルを用いて解析し学習させた専用AIによって、高精度に膵臓がんを検出することができました。早期段階の膵臓がんでも高い検出精度を示しました。
5. **CA19-9を上回る早期ステージの検出性能**：従来の膵臓がんマーカーであるCA19-9では十分に検出できない早期がんの段階でも、尿中マイクロRNA検査は高い検出能力を示し、より早期の診断に貢献できる可能性があります。
6. **マイクロRNAは腫瘍および腫瘍微小環境を反映**：尿中マイクロRNAの解析により、膵臓がん細胞のみならず、がん細胞を取り巻く周囲の細胞を含む腫瘍微小環境の変化も共に反映するマイクロRNAパターンを検出し高精度を実現しました。
7. **臨床応用への期待**：尿を用いる体に負担のない非侵襲的な検査法であるため、広範囲な集団スクリーニングや病院へのアクセスが限られた地域における膵臓がんの早期発見に応用できる可能性があります。

2. 本研究の概要

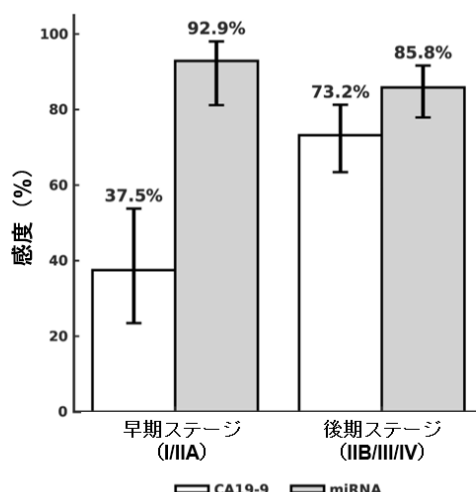
膵臓がんは非常に進行が早く、がんが発生しても小さいうちは症状が出にくく、発見が難しいがんです。発見された時には既に手術で取り除くことのできないステージに進行してしまっていることが多いために、最も予後が悪いがんの1つです。早期発見が治療の鍵となりますが、現行の検査方法では早期診断が困難であるため、非侵襲的で高精度な検査法の開発が急務となっています。そこで、誰でもいつでもどこでも簡単に採取できる尿を用いて、膵臓がんを早期発見する方法の開発を試みました。

膵臓がんの早期発見検査を開発するにあたり、研究チームはがん細胞の活動や増殖・転移に深い関わりがある細胞外小胞体（注2）とマイクロRNAに着目しました。体内の個々の細胞は細胞外小胞体に含まれるマイクロRNAという核酸物質を介して、体内の離れた細胞に情報を伝達しています。がん細胞もマイクロRNAが含まれる細胞外小胞を積極的に放出することで、周囲の環境を自らの増殖に有利になるよう整えたり、転移に利用したりすると考えられています。今回、研究チームは尿中の細胞外小胞体を濃縮することで、尿から多量のマイクロRNAを抽出し、網羅的に解析することができる新しい非侵襲的検査を開発しました。この方法で得られた尿中マイクロRNAデータを用いて機械学習モデルを構築することで、高精度に膵臓がんの検出が可能なアルゴリズムを開発することに成功しました（図2）。



(図 2) 尿中マイクロ RNA による膵臓がん早期発見検査の全体フロー

今回開発された尿マイクロ RNA 検査は、従来の血液マーカー（CA19-9（注 3）など）や他のバイオマーカーに比べて、膵臓がんの早期段階（ステージ I/IIA）においても高い感度と特異度を示す点が特徴です。今回の臨床研究では、5 つの異なる施設（北斗病院、川崎医科大学附属病院、国立がん研究センター中央病院、鹿児島大学病院、熊谷総合病院）から登録された膵臓がん患者 153 名と、2 つの異なる施設（北斗病院、大宮シティクリニック）から登録された健常者 309 名の尿サンプルを解析しました。感度と特異度（注 4）のバランスが最も良いカットオフ値を設定した場合、尿マイクロ RNA 検査の特異度は 92.9%でステージ I/IIA の感度は 92.9%、全体の感度は 88.2%でした。今回登録された膵臓がん患者のうち 140 例では従来の血液マーカーである CA19-9 を測定していましたが、CA19-9 は早期ステージほど予測能が低い傾向があり、ステージ I/IIA の感度は 37.5%、全体の感度は 63.6%でした（図 3）。早期ステージにおける膵臓がんの検出性能は、尿中マイクロ RNA がより優れていることが明らかになりました。



(図 3) ステージ別の、CA19-9 とマイクロ RNA の膵臓がん検出感度

また注目すべき点として、尿中マイクロ RNA のパターンはがん細胞から分泌されるものだけでなく、がん細胞を取り巻く特殊な周囲の細胞を含む微小環境（注 5）からの情報も反映していることが示唆されました。腫瘍が小さい早期ステージの段階では腫瘍そのものからのシグナルは少ないことが考えられますが、尿マイクロ RNA 検査では微小環境も含めた包括的な情報を活用することで、早期膵臓がんを検出できているのではないかと考えられます。

この検査は尿を用いるため、簡便かつ患者さんへの負担が少なく、自宅でのサンプル採取も可能です。これにより、広範囲な集団スクリーニングや、病院へのアクセスが難しい地域

における膵臓がんの早期発見への貢献が期待されます。慶應義塾大学は、今後麻布台ヒルズの予防医療センターにおいて本検査の導入を検討する予定です。

3. 特記事項

本研究は、先進的医療機器・システム等開発プロジェクト（国立研究開発法人日本医療研究開発機構）：課題番号 JP24he2302007「超高精度・無侵襲早期がん診断を実現する尿中 microRNA の簡易な機械解析システムの開発」の支援によって行われました。

4. 論文

英文タイトル：A noninvasive urinary microRNA-based assay for the detection of early-stage pancreatic cancer: a case control study

タイトル和訳：尿中マイクロ RNA による早期ステージからのすい臓がん検出：新規非侵襲検査法を用いた症例対照研究

著者名：馬場 晶悟、河崎 任利、平野 聡、中村 透、浅野 賢道、岡崎 遼、吉田 浩司、河瀬 智哉、蔵原 弘、大井秀之、横山 将也、北 順二、井村穰二、木下 和也、近藤 俊輔、岡田 真央、佐竹 智行、井川 由季子、吉田 達哉、山口 裕樹、安東 頼子、水沼 未雅、市川 裕樹、樋田 京子、西原 広史、加藤 容崇

掲載誌：eClinicalMedicine

DOI : 10.1016/j.eclinm.2024.102936

【用語解説】

（注 1）マイクロ RNA：生体機能を制御する小さな RNA。細胞内には多種類のマイクロ RNA が存在し、さまざまな生体機能を調節しています。

（注 2）細胞外小胞体：細胞が分泌する直径 40～5,000nm の小胞体。

（注 3）CA19-9：膵臓がんや胆道がんなどの診断や治療効果のモニタリングに使用される血液中の腫瘍マーカーです。膵臓がんの進行とともに血中濃度が上昇することが知られていますが、早期段階では感度が低く、また一部の健康な人や他の疾患でも上昇するため、膵臓がんの早期診断には限界があります。

（注 4）感度・特異度：感度とは、ある検査で疾病のある人を「陽性」と正しく判定する割合を示し、特異度とは、疾病のない人を「陰性」と正しく判定する割合を示します。

（注 5）がん微小環境：がん細胞の周囲に存在する正常な細胞、血管、免疫細胞、細胞外マトリックスなどの総称で、がん細胞の成長や転移に影響を与える環境のことです。この微小環境は、がん細胞との相互作用を通じて、がんの進行、治療抵抗性、免疫応答の制御に重要な役割を果たしています。

※本リリースは文部科学記者会、科学記者会、厚生労働記者会、厚生日比谷クラブ、名古屋教育記者会、北海道教育記者クラブ、各社科学部等に送信しております。