



2018年3月8日

報道関係各位

慶應義塾大学先端生命科学研究所

## 尿中の代謝物を測定し人工知能（AI）で解析することで 大腸がんを従来よりも高精度で検出できる方法を開発

慶應義塾大学先端生命科学研究所（山形県鶴岡市、所長 富田勝）の杉本昌弘特任教授らの研究チームは、東京医科大学の研究チームとともに、尿のメタボローム解析と人工知能を使って、従来より高精度で大腸がんを検出する方法を開発しました。本研究成果は2018年3月7日（日本時間）に国際雑誌 *International Journal of Molecular Sciences* に発表されました。

### 【研究の背景】

大腸がんは年々増加傾向にあります。一般的には予後の良いがんとして知られていますが、日本国内におけるステージが進行した大腸がんの治療成績は欧米より優れた成績を示しています。しかし肝臓への転移など進行した状態で大腸がんが発見される患者の率も高いことも事実です。日本におけるがんの部位別年齢調整死亡率では大腸がんは男性・女性ともに非常に高い傾向にあります。多くの症例は大腸ポリープからがんになるといわれ、大腸ポリープで発見された場合には内視鏡的切除で根治が可能で、早期がんであれば高い確率で根治が望めます。したがって、早期発見・早期治療が極めて重要です。

大腸ポリープおよびがんの発見を目的として、検診で便潜血反応を行うことが現時点での早期発見の可能性を高める唯一の方法です。血中の蛋白マーカーの CEA (carcinomatosa embryo antigen) をはじめとして、他の腫瘍抗原は感度、特異度共に一般の大腸がん発見のスクリーニングテストとして精度に限界があり、このため侵襲性が低く、感度・特異性が高く、簡便かつ安価な測定方法の確立が急務とされています。

### 【本研究の概要と意義】

杉本らは生体内の数百種類の代謝物を一斉に測定するメタボローム解析<sup>1)</sup>を行い、がん患者に特有の代謝物が血液などで検出できないか研究してきました。今回、大腸がん患者、ポリープ患者、健常者（合計 242）から尿検体を集め、液体クロマトグラフィー・質量分析装置を用いて、イオン性の強い尿中代謝物を測定した結果、がん患者において、代謝物の一種であるポリアミン類<sup>2)</sup>が、健常者やポリープを持つ患者に比べて濃度が高くなっていることを突き止めました。

大腸がんの発症にはいくつかの遺伝子の変異が関わっていることが知られていますが、これらの変異によってオルニチンと呼ばれる代謝物からプトレシンという代謝物が合成される経路が活性化されます。更にプトレシンは様々なポリアミン類に代謝され、その中でも特に  $M_1$ ,  $M_2$ -diacetylspermine と呼ばれる物質は、がん細胞から血液に移行し、尿中で濃度が高くなることは知られていました。しかし本物質による検査だけでは、精度（がん患者を非がん患者から見分ける感度や特異度）が不十分でした。

今回、この物質以外にも患者ごとに異なる濃度パターンを示す別のポリアミン類の分子が観測できたために、これらの組み合わせを AI に学習させ<sup>3)</sup>、高精度に識別を行うことに成功しました。

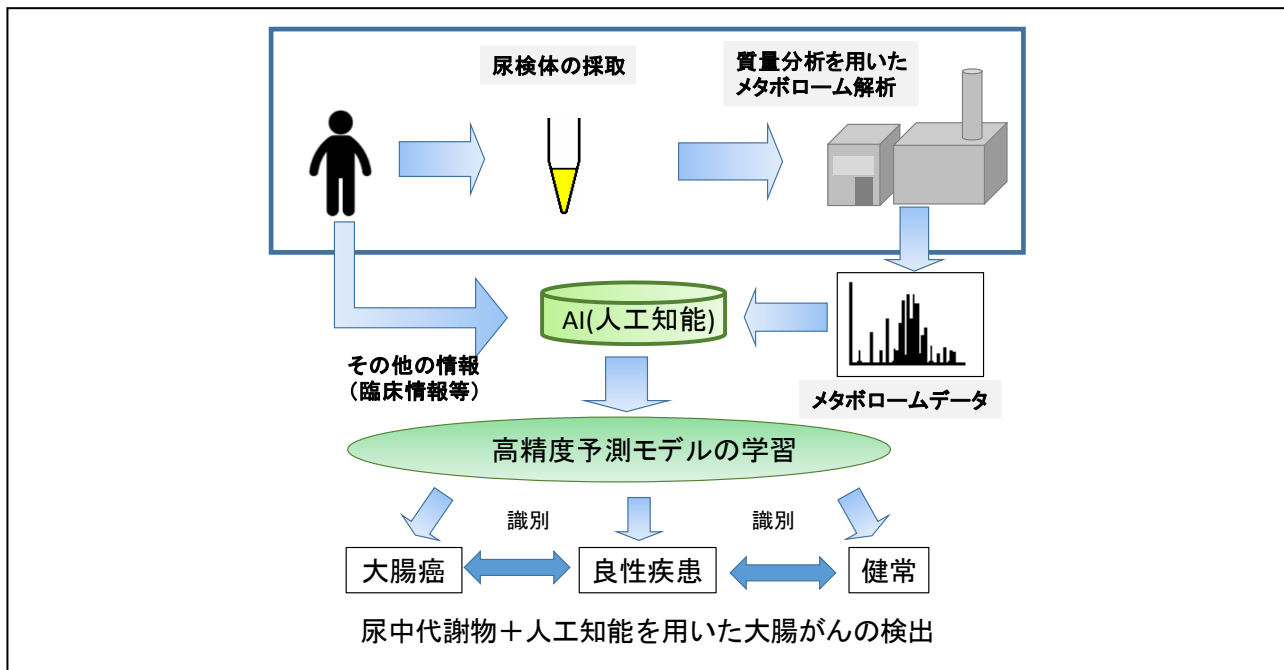
一方、このように患者の心身に負担をかけないで低侵襲に検体を採取し扱う研究では、以下のような課題があります。

- 1) 尿の代謝物は採取時間などの影響を受けて変動する。
- 2) 他の良性疾患と区別がつかない等、特異性が低い。
- 3) 単独の分子マーカーでは感度・特異度が低い。

このような問題を解決するために、以下のようなアプローチでこれらの課題を解決しました。

- 1) 本研究では同一被験者から3日間、朝、昼、夕方等、複数回検体を採取し、そのばらつきを基礎データとする。
- 2) 非がん患者に健常者だけでなくポリープ症例を含める。
- 3) 高感度な分子の測定方法の活用と、複数分子を人工知能で高度に組み合わせる。

これらのような方法によって、痛みをとまわずに採取可能な尿検体で大腸がんのスクリーニングができる可能性を示すことができました。今後は、大規模な症例データでの精度検証の実施、高精度で簡便な測定方法とシステムの開発など実用化に向けた研究開発を進めます。



#### 【用語の解説】

注1) メタボローム解析

代謝物と呼ばれる小さな分子を一斉に測定する技術。

注2) ポリアミン類

スペルミン、スペルミジンなどの一連の物質。細胞増殖等に係る。

注3) 人工知能

パターン認識などで様々なアルゴリズムのうち、alternative decision tree (Adtree)という決定木を改良した高精度な方法を用いました。

本成果は以下の国際雑誌に掲載されました。

Tetsushi Nakajima, Kenji Katsumata, Hiroshi Kuwabara, Ryoko Soya, Masanobu Enomoto, Tetsuo Ishizakia, Akihiko Tsuchida, Masayo Mori, Kana, Hiwatari, Tomoyoshi Soga, Masaru Tomita, Masahiro Sugimoto, “Urinary polyamine biomarker panels with machine-learning differentiated colorectal cancers, benign disease and healthy controls” **International Journal of Molecular Sciences**

掲載日：2018年3月7日（日本時間）、オンラインで掲載

<http://www.mdpi.com/1422-0067/19/3/756>

杉本特任教授のコメント：

「本研究成果はメタボローム解析と人工知能の組み合わせにより、早期発見が重要な疾患を検査できる可能性を示すことができました。今後、大規模な症例での検証や、簡便化、低コスト化等も必要ですが、スピード感をもって実用化に取り組みたいと考えております。」

先端生命科学研究所・富田所長のコメント：

「尿のメタボローム解析によるがん検査の新たな可能性を示した成果です。この技術はかねてより研究している唾液や血液による検査技術と競合するものではなく、これらを組み合わせることでより高い検査精度を実現することができます。人類共通の敵であるがんには、あらゆる手法を総動員して攻略する必要があるのです。」

※本リリースは、山形県政記者クラブ、鶴岡市記者会に配信しております。

また、東京医科大学からも文部科学記者会、科学記者会に配信されております。

---

本発表資料のお問い合わせ先

慶應義塾大学先端生命科学研究所 渉外担当

TEL 0235-29-0802 FAX 0235-29-0809

Email [pr@iab.keio.ac.jp](mailto:pr@iab.keio.ac.jp)

<http://www.iab.keio.ac.jp/>