

日本医療研究開発機構 医療機器等における先進的研究開発・開発体制強化事業 事後評価報告書

I 基本情報

研究開発課題名:

(日本語) 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
(英語) Development of a simple machine analysis system for urinary microRNA for ultra-high accuracy and non-invasive early cancer diagnosis.

研究開発実施期間: 令和 2 年 9 月 24 日～令和 7 年 3 月 31 日

研究開発代表者 氏名: (日本語) 市川裕樹
(英語) Yuki Ichikawa

研究開発代表者 所属機関・部署・役職:
(日本語) Craif 株式会社 最高技術責任者
(英語) Craif inc. Chief Technology Officer

II 研究開発の概要

1. 研究開発の目的

本研究の目的は、尿中 microRNA の捕捉及び解析により、無侵襲バイオマーカーを同定し、各種がんの早期診断技術としての応用を目指すことである。

近年、疾患の診断や治療において、血液や尿などの体液を用いたリキッドバイオプシーによる低侵襲検査の研究開発が世界的に進展している。中でも、早期発見への応用が特に期待されているのが、エクソソーム（細胞外小胞体）に含まれる microRNA を利用したリキッドバイオプシーである。エクソソームは、細胞間の情報伝達に関わる小胞であり、多様なバイオマーカーを内包することから、より高精度な診断ツールとしての実用化が期待されている。

従来の血中遊離 DNA 等を用いた方法では、がんがある程度進行・再燃しないと検出感度が十分ではなく、がんの早期発見には限界があった。また、多量の血液を必要とする点で、真に「低侵襲」とは言いがたい。これに対し、尿は極めて低侵襲で、採取も容易であり、自宅での検査も可能である。さらに、血液と異なり、溶血などの複雑な前処理を要せず、安全かつ保存性にも優れている。

尿中エクソソームを活用したリキッドバイオプシーによって、高精度の早期がん診断が可能になれば、医療資源を過剰に消費することなく、患者を早期に、そして漏れなく発見することができる。

しかし、尿中のエクソソーム濃度は血中と比較して著しく低く（尿中濃度: <0.01 vol%、Ref. PLoS ONE, 8, e73798 (2013)）、その微弱なシグナルを検出するための技術的課題が、これまでの尿を用いたリキッドバイオプシーの普及を妨げてきた。

本研究開発では、こうした課題を克服し、尿中エクソソーム内 microRNA の網羅的解析を通じて、各種がんに対する高精度かつ無侵襲な診断法の実現を目指すものである。

2. 研究開発の開発目情と達成状況

(1) 多種類のがん患者尿中 microRNA バイオマーカーの網羅的探索と分類器の作成

- 高い精度でがん患者の尿中 miRNA パターンを健常者の尿中 miRNA 発現パターンと分類が可能であること（目標値 95%）【達成度 100%】
 - AUC99%という高い精度でがん患者の尿中 miRNA パターンを健常者の尿中 miRNA 発現パターンと分類が可能であった
- 高い精度でがん種を特定できること（目標値 90%）【達成度 100%】
 - がん種の特定：AUC95%という高い精度で異なるがん種を分類することを確認した【達成度 100%】
- 初期がん（ステージ I-II）についても高い精度で検出できること。（目標値 90%）【達成度 100%】
 - 検出率 100%であり、目標値を超える高い精度で検出できることを確認した。【達成度 100%】

(2) 低コスト・簡易検査系へのトランスレーション

- 尿解析コストの削減（目標値 30%削減）【達成度 100%】
 - (i)一回の作製プロセスあたりのデバイス成功率の上昇によるコストダウンによる製造歩留まり上昇、(ii)大型のプロセスで開発を推進することによる大幅なコストダウンによる製造工数約 40%減、の2点の達成により、全解析コストの 80%の低減を達成。目標値（30%）を大幅に超える達成となる。
- 尿中 miRNA の解析性能について、現行の手法と十分に高い結果の相同性を示すこと（目標値 95%）【達成度 100%】
 - 施策導入前後比較において、施策導入後の各種マイクロ RNA 捕捉能は 130-160%、非がんの分類性能は導入前 AUC0.95 に対し、施策導入後 AUC は 0.98 となり、同等以上の性能を達成。コストダウン前よりも高い性能の発揮されたことから、100%の達成している。

(3) 前向き臨床研究による診断の精度の検証

- 脳腫瘍を高い精度で検出できること（目標値 95%）【達成度 100%】
 - 尿中マイクロ RNA を基盤とする新規診断手法を開発し、臨床研究を通じて POC を確立した。
 - 具体的には、前向きに収集された患者由来の脳腫瘍検体および非脳腫瘍コホートの検体を用いて高精度な分析を行い、脳腫瘍の有無を区別する診断性能が AUC1.00 と、95%を上回ることを確認した（成果を論文発表、ACS Appl. Mater. Interfaces 2021, 13, 17316–17329、ACS nano 2023, 17.3, 2235-2244.）。
 - この成果により、脳腫瘍の早期発見に寄与する新たな非侵襲的検査技術の開発と臨床応用に大きく前進した。
- すい臓がんを高い精度で検出できること（目標値 95%）【達成度 100%】
 - 尿中マイクロ RNA を指標とした非侵襲的かつ高精度なすい臓がん診断手法を開発し、臨床研究を通じて診断法の POC を確立した（成果を論文発表、eClinicalMedicine, Volume 78, 102936）。
 - **臨床研究の実施**：すい臓がん患者と健常対照群との鑑別を目的として前向きに症例を募集し、複数施設と連携した大規模コホートを構築した。特に早期がん（UICC 分類 I 期・IIA 期）を積極的に組み入れるよう研究プロトコルを設計することで、早期診断性能を検証するための偏りの少ないデータを取得した。
 - **高い検出性能の証明**：構築したマイクロ RNA 診断モデルにおいては、全ステージを通して目標とする 95%を上回る精度を達成し、受診者全体での ROC 曲線下面積（AUC）は 0.95～0.97 を得ることができた。とりわけ早期（I 期・IIA 期）における検出率で高感度を示し、これは従来の血液バイオマーカー（例：CA19-9 など）では十分に補足できない早期症例も高精度に判定できることを示した。
 - この成果により、すい臓がんの早期発見に寄与する新たな非侵襲的検査技術の開発と臨床応用に大きく前進した。

3. 成果に関する特記事項

本開発プロジェクトの成果により、プロジェクトチームの東京科学大学 安井隆雄教授が、内閣府が主催する第7回日本医療研究開発大賞「日本医療研究開発機構（AMED）理事長賞」を受賞した。

■ 受賞のポイント

タイトル：ナノワイヤによる細胞外小胞の包括的解析とリキッドバイオプシーへの展開

- リキッドバイオプシーとは、血液や尿、唾液等の体液の採取・検査のみで腫瘍や疾病の検出をする検査法の一つであり、腫瘍組織を切り取る検査法と比べて患者負担が少なく、頻回検査が可能というメリットがある。
- 安井隆雄氏(東京科学大学)は、リキッドバイオプシーの解析対象の一つとして近年注目されている細胞外小胞体を捕捉できる「ナノワイヤ」という材料を用いて尿 1mL 採取で可能ながん早期検知技術を開発した。

4. 結語

本研究開発によって確立された尿中 microRNA 解析による高精度がん診断技術は、単なる技術的進歩に留まらず、次世代の医療提供体制における極めて重要なマイルストーンとなる。

本技術の最大の意義は、「低侵襲性」と「高い早期検出性能」の両立にあり、本研究で得られた成果は、日本発のリキッドバイオプシー技術が世界の医療標準を塗り替える可能性を有している。今後は、さらに多くのがん種への適応拡大を進めるとともに、現在進めている薬事承認に向けた多施設共同試験をはじめ、社会実装に向けた開発を加速させていく。