

2021年9月21日

皮脂 RNA 中发现帕金森病患者特有的信息 ~ 探索皮脂 RNA 信息与机器学习模型结合的新型检查方法的可能性 ~

花王株式会社
順天堂大学
株式会社 Preferred Networks

順天堂大学大学院医学研究科神经学齐木臣二前任准教授、服部信孝教授、花王株式会社生物科学研究所、株式会社 Preferred Networks 的共同研究团队在帕金森病^{※1}患者的皮脂 RNA（核糖核酸）^{※2}中发现了与该病症相关的特有的信息，进而阐明结合皮脂 RNA 信息的机器学习模型^{※3}，可能可以用于对帕金森病的诊断。上述研究结果的革新性意义在于，提示了使用通过非侵袭性的方式即可采样的皮脂 RNA 生物成分来诊断帕金森病的新方法的可能性，并提示了根据病状作出早期诊断的前景。研究成果发表于英国科学杂志“Scientific Reports”的网络版。

本研究成果的要点

- 帕金森病患者具有其特有的皮脂 RNA 信息
- 帕金森病患者的与线粒体机能相关的皮脂 RNA 会发生变化
- 运用皮脂 RNA 信息构建机器学习模型分析有望成为帕金森病早期诊断方法

■背景

在日本，帕金森病罹患率上升到每 10 万人中约 140 人，成为第二大神经变性疾病，该病会引起运动相关的症状以及自律神经障碍、认知能力降低的缓慢进行性恶化。目前帕金森病尚无根治方法，但是通过早期确诊、不断地合理治疗，可以使症状得到控制。然而帕金森病的诊断需要进行专业且复杂的检查，因此迫切需要更为简便的检查方法。

皮脂增加而导致的脂溢性皮炎等若干皮肤症状与帕金森病具有高频率的并发性。順天堂大学的研究团队因此先假设了“皮脂中含有与帕金森病相关的信息”，为探查能正确反映帕金森病患者的症状的生物标志物，与拥有皮脂 RNA^{※4} 全面分析技术的花王、拥有机器学习和深度学习等人工智能关联技术的 Preferred Networks 一起，展开了共同的研究验证。

■内容

研究团队针对轻症帕金森病患者^{※5}展开了 2 次独立的实验。对第一组（未经治疗的帕金森病患者 7 名、正常健康者 13 名）、第二组（未经治疗患者及内服药治疗中患者共 46 名、正常健康者 50 名）的皮脂 RNA 信息进行比对。用 1 枚吸油膜在全脸部采集皮脂并提取皮脂 RNA，并通过下一代基因测序仪对 RNA 量进行全面分析后，将所包含的信息提取后构建机器学习的模型(图 1)。

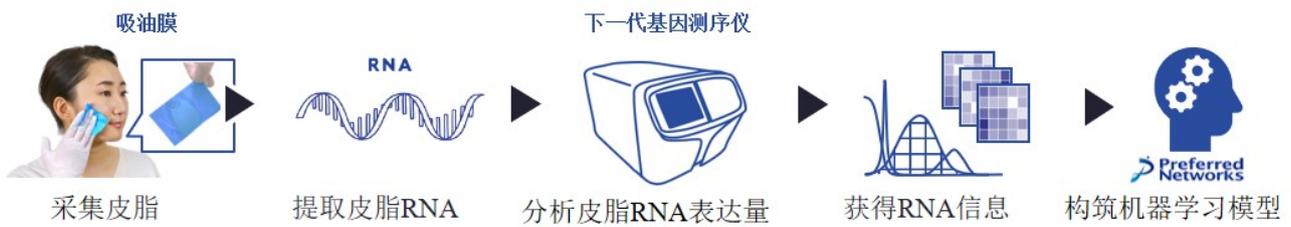


图1： 皮脂RNA信息的取得和机器学习模型的构筑方法

用1枚吸油膜从整个面部采集皮脂。提取皮脂样本中的RNA，并用下一代基因测序仪进行全面的RNA表达量测定。在帕金森病患者和正常健康者之间，就确定的RNA表达量进行对比，以获得身体状况和细胞状态的信息，并构筑机器学习模型。

通过对皮脂 RNA 分析，在第一组和第二组中分别获得了约 4000 种 RNA 信息，在观察帕金森病患者中变化较大的约 200-400 种 RNA 时发现，与帕金森病病变有密切关系的、与线粒体^{※6}相关的多种 RNA 有增加的倾向（图 2）。由此得知，帕金森病患者的皮脂 RNA 中含有与正常健康者不同的信息，进而确认了从这些皮脂 RNA 中获得的信息与已知的帕金森病病变导致的变化相一致。

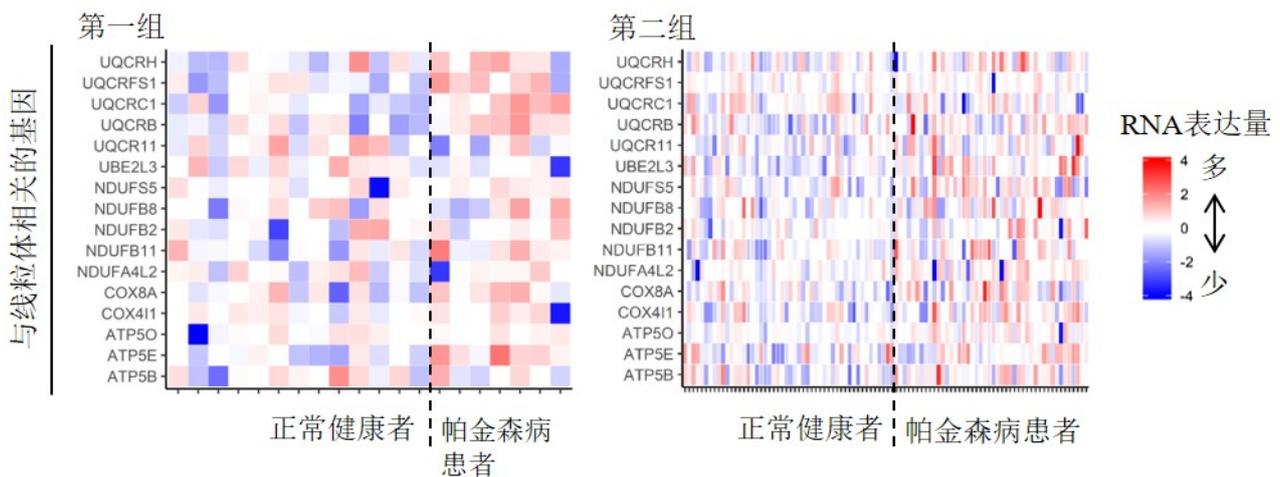


图2： 与线粒体机能相关的皮脂RNA表达量的变化

图中标示了第一组（帕金森病患者7名、正常健康者13名）和第二组（帕金森病患者46名、正常健康者50名）的与线粒体机能相关的皮脂RNA的变化值。RNA表达量的中间值以白色标示，RNA表达量越多则标示更偏向红色，反之则标示更偏向于蓝色。

接着，对将皮脂 RNA 信息与名为 Extremely Randomized Trees^{※7}的机器学习模型结合能否鉴别帕金森病进行验证。将上述两组数据进行综合分析得到的结果显示，该模型能够通过对皮脂 RNA、年龄、性别信息进行分析后鉴别出帕金森病（图 3、橙色线）。此外，运用同样方法，还能预测帕金森病的病情严重程度^{※5}，而这一病情严重程度数值与皮脂 RNA、年龄、性别信息进行组合所构建的机器学习模型，可以更加精确地鉴别出帕金森病（图 3、蓝色线）。

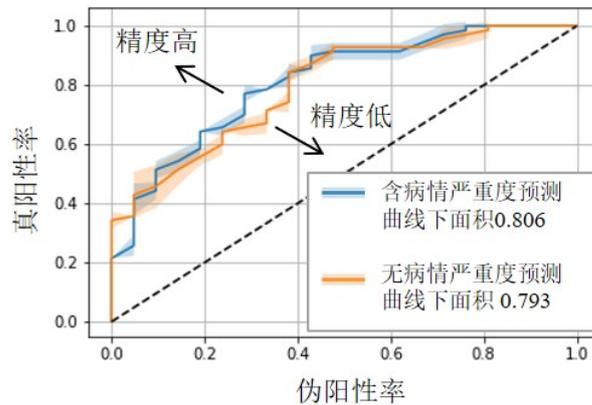


图3： 运用皮脂RNA和机器学习鉴别帕金森病

用Receiver Operating Characteristic (ROC)曲线^{※8}标示帕金森病患者与正常健康者的鉴别结果。图表中曲线越接近左上则表示鉴别性能越高，越接近虚线对角线则鉴别性能越低。代表鉴别性能的曲线下面积在结合皮脂RNA、年龄、性别信息时为0.793，而进一步结合病情严重程度预测结果后为0.806，表示具有更高的性能。

■未来的推进

本研究成果证实了皮脂 RNA 信息与机器学习模型的结合可以对帕金森病进行早期诊断，令人瞩目。只需 1 枚吸油膜、毫无侵袭性且人人皆可轻松采集的皮脂 RNA 用于实验，如果如此简便的帕金森病检查方法能够实现，无疑将有助于早期诊断及先期干预式医疗的开发。

帕金森病诊断的难点在于，不仅必须鉴别与之类似的其他疾患是否存在，即便是与皮脂 RNA 变化有关联，也还要排除日常生活等其他外在因素的影响。研究团队今后将考虑通过构建能够对其他类似疾患进行鉴别的机器学习模型，和控制基本日常生活的影响以提高数据精度等手段，开发全新的帕金森病检查方法。

<用语解说>

※1 帕金森病：

以进行性中的脑黑质神经细胞脱落为特征的神经变性疾病，在日本患者有 14 万人。发病率随年龄增高，2030 年，预测全世界将有 1400 万人罹患此疾病。

※2 RNA（核糖核酸）：

RNA 是基于 DNA 信息，在活体内合成的分子。相较于 DNA 所含信息的基本一生不变，RNA 信息则随着体内状态和外部环境的变化而不断变化，是能够提供动态的体内信息的分子。驱动体内的酶和肌肉等的蛋白质，即是基于 RNA 信息合成的。

※3 机器学习：

机器学习是通过将大量数据进行统计学上的处理，找出数据所包含的规律和法则的方法，是一般被称作“人工智能”的技术的一种，而作为机器学习手段之一的“深度学习”近年来颇受注目。

※4 皮脂 RNA:

指皮脂中所含有的 RNA。皮脂是由存在于皮脂腺中脂腺细胞通过被称为全分泌的特殊机制分泌的。脂腺细胞通过全分泌将细胞中全部的成分释放，分泌出的皮脂中不仅含有脂质，还有作为细胞成分之一的 RNA。并且，皮脂具有抑制 RNA 分解酶活性的作用，因此其中可以保有具备用于分析的品质未分解的 RNA。

※5 帕金森病的重症度:

帕金森病的病情严重程度以“Hoehn & Yahr 分级 (I~V 级)”为指标。I 级是最轻症、V 级是最重症。有时将 I 级及 II 级统称为轻症。

※6 线粒体:

线粒体是有关细胞的能量产生的细胞内小器官。帕金森病患者的脑内因线粒体的蛋白质机能不全而导致了神经细胞的坏死。

※7 Extremely Randomized Trees:

Extremely Randomized Trees 是机器学习的方法之一，是机器学习中频繁使用的 Random Forest 方法中衍生出来的算法，具有能够构建较 Random Forest 更高效的模型的优点。

※8 Receiver Operating Characteristic (ROC)曲线:

以纵轴标示真阳性率，横轴标示伪阳性率，图像随分断值改变的曲线图，用于评价一种检查方法的是否有效，在 0.5-1.0 之间的数值形成的曲线下面积越接近 1.0，表示其诊断有效性越高。

该研究及其 JSPS 科研费(研究代表者:齐木臣二: JP15H04843, JP18H02744, JP18KT0027, JP18KK0242)得到了国立研究开发法人日本医疗研究开发机构 (AMED)的革新尖端研究开发支援事业 (AMED-CREST)「基于疾病代谢产物分析及代谢控制的革新性医疗基础技术的开创」这一研究开发领域* (研究开发统括: 清水孝雄) 的研究开发课题「同一基准下的帕金森病代谢物生物标志的创出及基于分子标的机构的种子药物研究」(研究开发代表: 服部信孝) 的支持。

衷心感谢全力支持本研究的患者。

※本研究开发领域在日本医疗研究开发机构下于平成 27 年 4 月启动，后由国立研究开发法人科学技术振兴机构接管。

[原著论文]

该研究成果在英国科学杂志“*Scientific Reports*”网络版 (日本时间 2021 年 9 月 20 日公开)

英文标题: Non-invasive diagnostic tool for Parkinson's disease by sebum RNA profile with machine learning

中文译文: 运用皮脂 RNA 信息和机器学习的帕金森病的非侵袭性诊断方法

著者: Yuya Uehara^{1,2,5}, Shin-Ichi Ueno^{3,5}, Haruka Amano-Takeshige^{3,5}, Shuji Suzuki⁴, Yoko Imamichi³, Motoki Fujimaki³, Noriyasu Ota¹, Takatoshi Murase¹, Takayoshi Inoue¹, Shinji Saiki³, Nobutaka Hattori³ (5: Joint 1st authors)

著者（日语表示）： 上原裕也^{1,2,5}、上野真一^{3,5}、竹重遥香^{3,5}、鈴木脩司⁴、今道洋子³、藤巻基紀³、太田宣康¹、村瀬孝利¹、井上高良¹、斉木臣二³、服部信孝³（5: 共同执笔者）

所属： ¹花王株式会社生物科学研究所、²顺天堂大学大学院医学研究科皮肤科学・过敏学、³顺天堂大学大学院医学研究科神经学、⁴株式会社 Preferred Networks

DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-98423-9>

（完）