

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和元年6月17日現在

機関番号：15501

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K08969

研究課題名(和文) 超高感度メチル化解析法を用いた便DNA検査による大腸腫瘍スクリーニング精度の検証

研究課題名(英文) Highly sensitive fecal DNA testing in combination with fecal immunochemical test for hemoglobin is a promising marker for detection of colorectal neoplasia

研究代表者

末廣 寛 (SUEHIRO, Yutaka)

山口大学・大学院医学系研究科・准教授

研究者番号：40290978

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：便潜血検査は大腸がんのスクリーニング検査として広く用いられているが前がん病変や早期がんの検出率が低いという問題があるため、異なるアプローチによる大腸がんスクリーニング法の開発が必要である。この一つが大腸腫瘍特異的マーカー遺伝子を検出する「便DNA検査」である。我々が開発した便DNA検査と従来の便潜血検査との併用で、ステージ0大腸がんの検査感度66%、検査特異度80%であった。すなわち、検査感度は便潜血検査単独では38%だったのに対して、便DNA検査併用により28%の上乗せ効果を認め、便潜血検査陰性のステージ0大腸がんの拾い上げに、便DNA検査の併用が有効であることを確認した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

従来の便潜血検査よりも、大腸前がん病変や早期がんに対する検出精度が高い検査法を開発した。大腸がんは腺腫段階(ステージ0大腸がんも含む)までの切除により、将来の大腸がん発生が最大90%抑制され、また大腸がん死亡率も50%低減することが報告されていることから、便潜血検査と便DNA検査の組み合わせにより大腸がんの早期発見・早期治療が実現でき、その結果として、大腸がん死亡率減少の実現が大いに期待出来る。

研究成果の概要(英文)：The main approach to colorectal cancer screening worldwide is the fecal immunochemical test for hemoglobin (FIT). Although the sensitivity of the FIT for the diagnosis of colorectal neoplasia is about 90% for colorectal cancer, it falls to about 30% for the detection of advanced adenoma. To avoid this disadvantage, more sensitive methods are required. Therefore, we developed a new fecal DNA test. Sensitivity of the FIT alone was 38% for advanced adenoma, whereas sensitivity of the fecal DNA test and fecal DNA test combined was 66% for advanced adenoma, and specificity was 80%. Combination of the fecal DNA test with FIT may provide an alternative screening strategy for colorectal neoplasia, especially for potentially precancerous lesions.

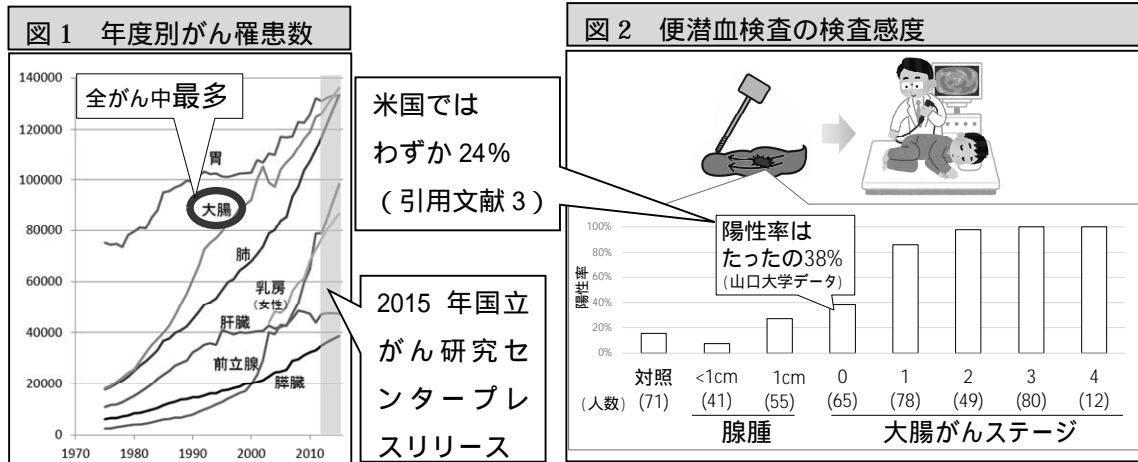
研究分野：臨床腫瘍学

キーワード：便DNA検査 大腸がん

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

(1) 我が国において、がん罹患数で最も多いのは大腸がんであり(図1) 大腸がんによる死亡数第2位と上位を占める。大腸がんは腺腫段階(ステージ0大腸がんも含む)までの切除により、将来の大腸がん発生が最大90%抑制され¹、また大腸がん死亡率も50%低減することが報告²されていることから、早期発見・早期治療が非常に重要である。スクリーニング検査である便潜血検査は進行がんの検査感度は優れているが(図2) ステージ0早期大腸がんについては検査感度が自施設データでは38%(未発表データ)、欧米の報告では24%³と非常に低いという問題がある(図2)。

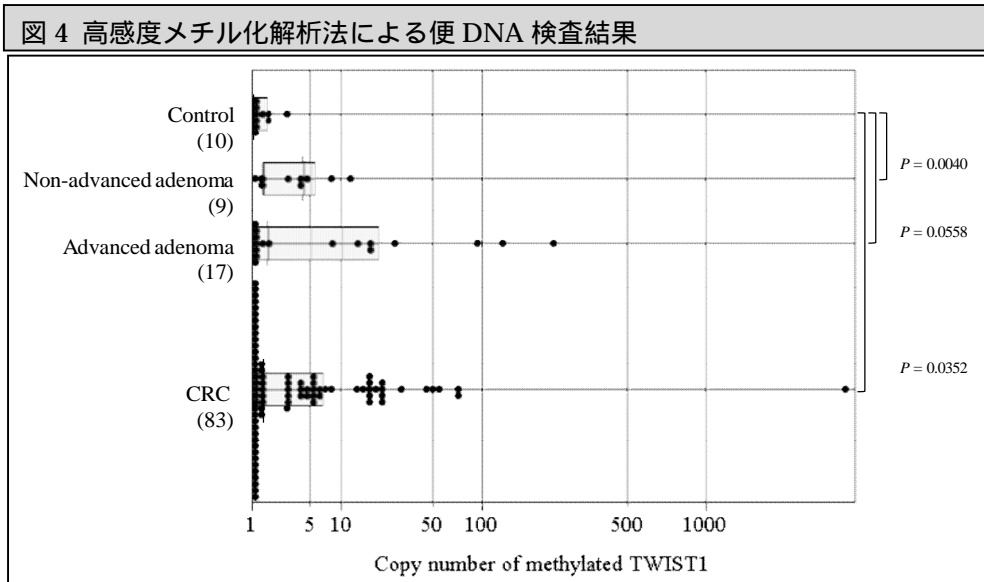
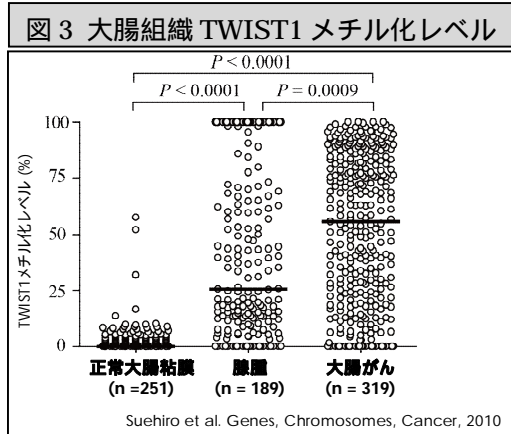


(2) 進行大腸がんに対する便潜血検査の有用性を保ちながら、便潜血検査で「陰性(偽陰性)」と判定されてしまう症例を拾い上げるためには、便潜血検査単独ではなく、便潜血検査に「何らかの検査」を組み合わせる必要がある。その一つが便DNA検査である。

2. 研究の目的

(1) 我々は大腸がんマーカーのメチル化TWIST1を世界で初めて発見⁴している(図3) デジタルPCRベースの超高感度TWIST1メチル解析法を開発し、便DNA検査に成功⁵している(図4)。

(2) 本技術による便DNA検査と便潜血の併用検査により、進行腺腫の検査感度57%、特異度80%という予備データを得ており、前述の課題を解決できる可能性が極めて高い。そこで、さらに症例数を増やして、「便DNA検査」と「便潜血検査」併用による大腸がんスクリーニング性能を検証するために本研究を実施した。



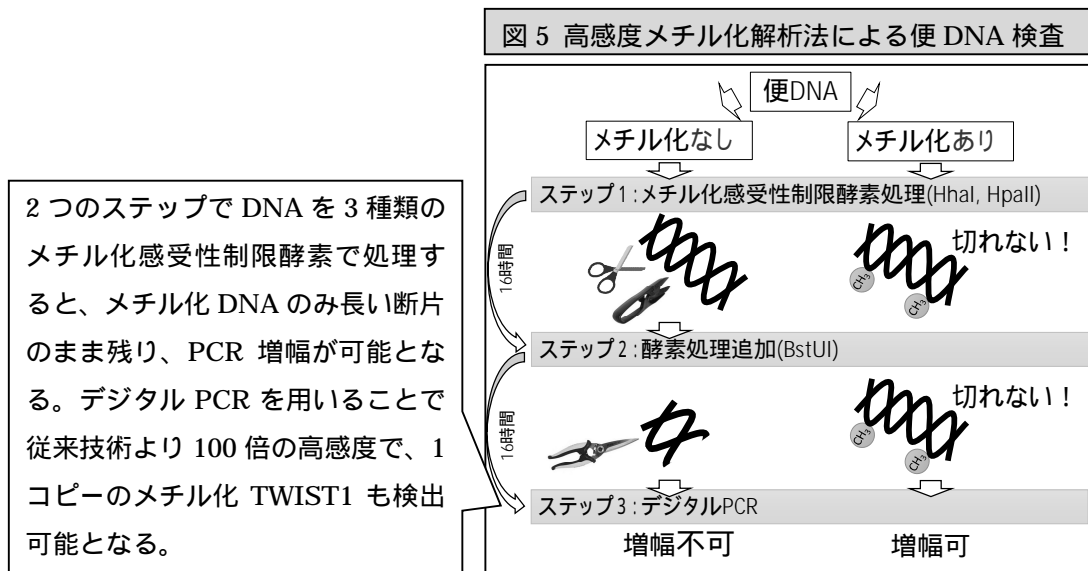
3. 研究の方法

(1) 便 DNA 検査

被験者の便検体から DNA を抽出した。

DNA を酵素処理し、デジタル PCR により TWIST1 メチル化レベルを測定した (図 5)。

便 DNA 検査、便潜血検査および大腸内視鏡検査の結果を比較した。



4. 研究成果

(1) 便 DNA 検査

便 DNA 検査単独でのステージ 0 大腸がんの検査感度 40%ならびに検査特異度 94% (偽陽性 6%)であった。

(2) 便 DNA 検査と便潜血検査の併用

便 DNA 検査と便潜血検査との併用ではステージ 0 大腸がんの検査感度 66%、検査特異度 80%であった。すなわち、検査感度は便潜血検査単独では 38%だったのに対して、便 DNA 検査併用により 28%の上乗せ効果を認めており、便潜血検査陰性のステージ 0 大腸がんの拾い上げに、便 DNA 検査の併用が有効であることを確認した。

<引用文献>

1. Winawer SJ, et al. Prevention of Colorectal Cancer by Colonoscopic Polypectomy. NEJM. 1993; 329:1977-1981.
2. Zauber AG, et al. Colonoscopic Polypectomy and Long-Term Prevention of Colorectal-Cancer Deaths. NEJM. 2012; 366:687-696.
3. Imperiale TF, et al. Multitarget Stool DNA Testing for Colorectal-Cancer Screening. NEJM 2014;
4. Okada T, Suehiro Y (corresponding author), et al. TWIST1 hypermethylation is observed frequently in colorectal tumors and its overexpression is associated with unfavorable outcomes in patients with colorectal cancer. Genes Chromosomes Cancer. 2010; 49:452-462.
5. Suehiro Y, et al. Highly sensitive faecal DNA testing of TWIST1 methylation in combination with faecal immunochemical test for haemoglobin is a promising marker for detection of colorectal neoplasia. Ann Clin Biochem. 2018; 55:59-68.

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 4 件)

1. Suehiro Y, Yamasaki T, et al (他 9 名). Blood free-circulating DNA testing by highly sensitive methylation assay to diagnose colorectal neoplasias. Oncotarget. 2018;9:16974-16987. DOI: 10.18632/oncotarget.24768
2. Yamaoka Y, Suehiro Y, Yamasaki T, et al (他 13 名). Fusobacterium nucleatum as a prognostic marker of colorectal cancer in a Japanese population. J Gastroenterol. 2018;53:517-524. DOI: 10.1007/s00535-017-1382-6
3. Suehiro Y, Yamasaki T, et al (他 10 名). Highly sensitive faecal DNA testing of TWIST1 methylation in combination with faecal immunochemical test for haemoglobin is a promising marker for detection of colorectal neoplasia. Ann Clin Biochem. 2018; 55: 59-68. DOI: 10.1177/0004563217691064
4. Suehiro Y, Yamasaki T, et al (他 10 名). Highly sensitive stool DNA testing of

Fusobacterium nucleatum as a marker for detection of colorectal tumours in a Japanese population. Ann Clin Biochem. 2017; 54: 86-91. DOI: 10.1177/0004563216643970

〔学会発表〕(計1件)

末廣 寛、Stool DNA test of methylated TWIST1 for detection of colorectal tumors、JDDW、2017

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計1件)

名称：採便シート

発明者：末廣 寛、星田 朋美、山崎 隆弘

権利者：国立大学法人 山口大学

種類：特許

番号：PCT/JP2017/026993

出願年：2017

国内外の別：国内・国外

取得状況(計0件)

名称：

発明者：

権利者：

種類：

番号：

取得年：

国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：山崎 隆弘

ローマ字氏名：(YAMASAKI, Takahiro)

所属研究機関名：山口大学

部局名：大学院医学系研究科

職名：教授

研究者番号(8桁)：00304478

(2)研究協力者 なし

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。