

令和 5 年 6 月 13 日現在

機関番号：20101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2022

課題番号：17K10642

研究課題名(和文)メタボロミクス解析を用いた大腸癌末梢血スクリーニングの早期診断の検討

研究課題名(英文)Metabolomics-based Peripheral Blood Screening for Early Detection of Colorectal Cancer

研究代表者

竹政 伊知朗 (Takemasa, Ichiro)

札幌医科大学・医学部・教授

研究者番号：50379252

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：我々は、短鎖脂肪酸GTA-446が大腸がんの早期発見に有用なバイオマーカーとなる可能性を報告した。本研究では、臨床用に開発した新規測定システムにより末梢血での大腸がんスクリーニングの可能性を検討した。大腸がん患者225名と健康ボランティア916名の血清サンプルをフローインジェクション分析-質量分析法によりGTA-446濃度を測定したところ、大腸がん患者では健康者ボランティアと比較して、また女性は男性と比較して有意に低下していた。感度および特異度は83.3%および84.8%であり、GTA-446測定は、大腸がんのリスクが高い集団を特定するための一次大腸がんスクリーニングの有望なツールである。

研究成果の学術的意義や社会的意義

GTA-446は、腫瘍に内在するもしくは腫瘍から分泌されるような従来のバイオマーカーとは異なり、腫瘍の存在や腫瘍量に影響を受けず、低値であることが大腸癌発生を強く反映する大腸癌特異的なバイオマーカーである。本研究によりGTA-446の有用性を検証し、健康人を対象として大腸癌罹患の危険性の高い群を抽出することで、効率的な2次検診対象者の絞り込みと、積極的な2次検診実施が期待できる。また大腸癌の早期発見、早期治療によって大腸癌の予後改善が、さらには高価な化学療法剤や分子標的薬の使用を回避できるようになれば、大腸癌患者の薬剤有害事象からの解放と、医療費抑制による医療経済の改善も期待される。

研究成果の概要(英文)：We previously reported that the serum metabolite GTA-446 may be a useful biomarker for early detection of colorectal cancer (CRC). In this study, we confirmed the clinical feasibility of GTA-446 as a screening tool for colorectal cancer with a novel measurement system developed for clinical use. We also improved sensitivity by analysing GTA-446 levels according to gender. Serum samples from 225 CRC patients and 916 healthy volunteers were assayed for GTA-446 levels by flow injection analysis-mass spectrometry, which was significantly lower in CRC patients than in healthy volunteers and in women than in men. With sensitivity and specificity of 83.3% and 84.8%, GTA-446 is a promising tool for primary colorectal cancer screening to identify populations at a higher risk of colorectal cancer, with an emphasis on early detection.

研究分野：大腸癌

キーワード：大腸癌 早期発見 検診 メタボライト GTA-446

1. 研究開始当初の背景

われわれはこれまで大腸癌を中心として、genomics、transcriptomics、proteomics をコンバインした OMICS 研究 (厚生労働科学研究費補助金 (第3次対がん総合戦略研究事業)、文科省科学研究費助成金 (基盤研究B)、文科省科学研究費助成金 (基盤研究C)) で、新規バイオマーカーの探索とその臨床応用について取り組み、その成果を国内外の学会、論文で数多く報告してきた。

生体には DNA、RNA、高分子のたんぱく質以外にも比較的 low molecular weight であるアミノ酸、有機酸、脂質など多く含まれており、これら低分子の代謝産物=メタボライトを解析し、従来の OMICS 研究より詳細な生体内の動的変化を把握しようとする metabolomics が近年注目されている。メタボライトは癌の発育、進展においても強く関連していると考えられ、われわれは早くから metabolomics にも取り組み、国際共同研究 (カナダのグループ) の成果として、大腸癌の発症に関連して有意に血中レベルが変化する分子「水酸化多価不飽和超長鎖脂肪酸 (GTA-446)」を同定した [BMC Medicine 2010]。GTA-446 は大腸癌患者で低値を示し、また手術前後で変化を認めない [BMC Gastroenterology 2010]。また、大腸癌患者と健康人を比較した ROC 解析では、AUC=0.88 を達成する高感度なバイオマーカーとなることが示唆された。in vitro での GTA-446 の機能解析では、濃度依存的にアポトーシスと炎症に関連することを明らかにした [Int J Cancer 2011] [J Exp Clin Cancer Res 2011]。

これらのことから GTA-446 は、腫瘍の存在や腫瘍量に影響を受けず、低値であることが大腸癌発生に対する体質や抵抗力を反映すると推察され、従来の診断マーカーとは異なる特性を持つと考えられた。GTA-446 によって健常人をプレスクリーニングし、intensive な内視鏡検査を要する集団を濃縮することで、より早期での大腸癌発見が可能となると期待される。

2. 研究の目的

大腸癌に対して、逐年内視鏡検査によってその死亡率を半減させることが米国の大規模試験で示されたが、一方でさらに早期の大腸癌診断、治療の重要性も同時に示唆された。大腸癌スクリーニングの一次検査である便潜血検査は、簡便で広く施行されているが、精度にバラツキがあり、新たな検診レベルでのスクリーニング法が探索されている。われわれは、国際共同研究で血中メタボライト長鎖脂肪酸 GTA-446 の低値が大腸癌患者に特有であることを報告した。GTA-446 測定により高危険度群を対象に効果的に内視鏡検査を実施するシステムが構築されれば、大腸癌の早期発見、早期治療につながることを期待される。本研究では、血液検体から測定可能な GTA-446 を検診レベルで用いることで、日本人の新規大腸癌スクリーニングシステムを開発することが目的である。

3. 研究の方法

血液中に存在する GTA-446 に対して FIA-MS/MS という high throughput な測定系を確立する。札幌医科大学で前向きに集積した大腸癌症例集積システムでの大腸癌における GTA-446 値の分布を連続的に測定し、日本人の男女別に GTA-446 値のスクリーニング検査としての有用性を検証する。また、大規模な一定集団を対象として前向き研究を計画し、GTA-446 値に基づいて分類される大腸癌発症リスクと大腸内視鏡検査による腫瘍の存在診断との相同性について検証する。また、従来行われてきた一次スクリーニング検査である便潜血検査との比較検証を行う。

4 . 研究成果

我々は、短鎖脂肪酸 GTA-446 が大腸がんの早期発見に有用なバイオマーカーとなる可能性を報告した。本研究では、臨床用に開発した新規測定システムにより末梢血での大腸がんスクリーニングの可能性を検討した。大腸がん患者 225 名と健康ボランティア 916 名の血清サンプルをフローインジェクション分析-質量分析法により GTA-446 濃度を測定したところ、大腸がん患者では健常者ボランティアと比較して、また女性は男性と比較して有意に低下していた。感度および特異度は 83.3%および 84.8%であり、GTA-446 測定は、大腸がんのリスクが高い集団を特定するための一次大腸がんスクリーニングの有望なツールである。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 8件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Yoshida E, Kimura Y, Kyuno T, Kawagishi R, Sato K, Kono T, Chiba T, Kimura T, Yonezawa H, Funato O, Kobayashi M, Keira Y, Onuma K, Inoue H, Takagane A, Takemasa I	4. 巻 1
2. 論文標題 Gastric intramural metastasis caused by needle tract seeding after preoperative fine needle aspiration for pancreatic body cancer subsequently resected by total pancreatectomy: a case report and literature review.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 World J Surg Oncol	6. 最初と最後の頁 44
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s12957-023-02914-0	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Mlecnik B, Lugli A, Takemasa I. et all	4. 巻 2
2. 論文標題 Multicenter International Study of the Consensus Immunoscore for the Prediction of Relapse and Survival in Early-Stage Colon Cancer.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Cancers (Basel)	6. 最初と最後の頁 418
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/cancers15020418.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Kotani D, Oki E, Nakamura Y, Yukami H, Mishima S, Bando H, Shirasu H, Yamazaki K, Watanabe J, Kotaka M, Hirata K, Akazawa N, Kataoka K, Sharma S, Aushev VN, Aleshin A, Misumi T, Taniguchi H, Takemasa I, Kato T, Mori M, Yoshino T	4. 巻 1
2. 論文標題 Molecular residual disease and efficacy of adjuvant chemotherapy in patients with colorectal cancer.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Nat Med	6. 最初と最後の頁 127-134
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41591-022-02115-4	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Mlecnik B, Torigoe T, Takemasa I. et all	4. 巻 18
2. 論文標題 Clinical Performance of the Consensus Immunoscore in Colon Cancer in the Asian Population from the Multicenter International SITC Study.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cancers (Basel)	6. 最初と最後の頁 4346
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/cancers14184346	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hirama T, Tokita S, Nakatsugawa M, Murata K, Nannya Y, Matsuo K, Inoko H, Hirohashi Y, Hashimoto S, Ogawa S, Takemasa I, Sato N, Hata F, Kanaseki T, Torigoe T.	4. 巻 14
2. 論文標題 Proteogenomic identification of an immunogenic HLA class I neoantigen in mismatch repair-deficient colorectal cancer tissue.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 JCI Insight	6. 最初と最後の頁 146356
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1172/jci.insight.146356	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Mlecnik B, Bifulco C, Takemasa I. et all	4. 巻 31
2. 論文標題 Multicenter International Society for Immunotherapy of Cancer Study of the Consensus Immunoscore for the Prediction of Survival and Response to Chemotherapy in Stage III Colon Cancer.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Clin Oncol	6. 最初と最後の頁 3638-3651
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1200/JCO.19.03205	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Pages F, Mlecnik B, Takemasa I. et all	4. 巻 10135
2. 論文標題 International validation of the consensus Immunoscore for the classification of colon cancer: a prognostic and accuracy study.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Lancet	6. 最初と最後の頁 2128-2139
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/S0140-6736(18)30789-X	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hata T, Takemasa I, Takahashi H, Haraguchi N, Nishimura J, Hata T, Mizushima T, Doki Y, Mori M.	4. 巻 2
2. 論文標題 Downregulation of serum metabolite GTA-446 as a novel potential marker for early detection of colorectal cancer.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Br J Cancer	6. 最初と最後の頁 227-232
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/bjc.2017.163	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 竹政伊知朗
2. 発表標題 大腸がんリスクの早期診断への挑戦：血中GTA-446測定「Cologic」の臨床的有用性
3. 学会等名 第72回 日本大腸肛門病学会 BML ランチョンセミナー（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 竹政伊知朗
2. 発表標題 大腸癌診療の最前線 - 診断と手術の最新技術 -
3. 学会等名 第111回 日本バイオチップコンソーシアム（JMAC）定例会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 竹政伊知朗
2. 発表標題 直腸癌に対するprecision medicineの取り組み
3. 学会等名 JMAC 第131回定例会 特別講演
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	沖田 憲司 (Okita Kenji) (70517911)	札幌医科大学・医学部・助教 (20101)	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	西舘 敏彦 (NISIDATE Tshihiko) (80404606)	札幌医科大学・医学部・助教 (20101)	
研究分担者	植木 知身 (Ueki Tomoi) (00516627)	札幌医科大学・医学部・助教 (20101)	
研究分担者	秋月 恵美 (Akizuki Emi) (20404626)	札幌医科大学・医学部・研究員 (20101)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関