

Title	糞便中のmRNAを標的にした大腸癌診断法の確立
Author(s)	金岡, 繁
Citation	癌と人. 33 P.32-P.33
Issue Date	2006-05-10
Text Version	publisher
URL	http://hdl.handle.net/11094/23671
DOI	
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

糞便中の mRNA を標的にした大腸癌診断法の確立

金 岡 繁*

大腸癌が急増しています。2015 年にはがんに罹患する 89 万人のうち 19 万人が大腸がんで、男女とも第 1 位と推計されています。原因としてライフスタイル、とりわけ食事の西欧化によるものと考えられています。がん死を減少させるには、がんそのものの発生を減少させる 1 次予防と早期発見による適切な治療の 2 次予防（検診）が重要です。但し、1 次予防の効果発現には長い時間を要することを考えると、急増する大腸がんの場合 2 次予防が非常に重要であり、その対策は国家的急務を要します。

現在、2 次予防として免疫学的便潜血検査（IFOBT）による大腸がん検診が行われています。便潜血検査は簡便・非侵襲的な特徴を有したマススクリーニングに適した検査法で、死亡率減少効

果を示すエビデンスの高い検診として世界的に認知されている。しかし少なからぬ偽陰性（進行癌で 20%、早期癌で 50%）と偽陽性（5%）が存在し、その効果は充分満足できるものではありません。現在、さらなる効果（感度・特異度の高い）をもつ非侵襲的検査法の開発競争が世界中で行なわれています。これらには DNA-based stool assay, Methylation assay, そして RNA-based stool assay が含まれます。これらは糞便（または血液）を用い、前 2 者はがん細胞でおこっている遺伝子の変異と epigenetic な変化であるメチル化を、そして RNA-based stool assay は遺伝子発現変化を捉える検査法です。

RNA-based stool assay とは糞便中の解析の対象を RNA とするものの総称ですが、DNA-based

stool assay の研究が着々と進むのに比し足踏みの状態にあり、理由として以下の2点が考えられました。第1に、DNAが糞便中で比較的安定であるのに対し、RNAは大量に存在する酵素 RNaseにより分解され抽出が困難であることでした。第2に癌患者と正常者の糞便由来 RNA で明らかな差を示す標的分子が存在するかという点です。そこで我々は、従来法に比し RNA を短時間で抽出することを可能とする新たな方法を考案し、大腸癌で高発現しているシクロオキシゲナーゼ 2 (COX-2) をバイオマーカーとし、その mRNA を糞便中より nested RT-PCR を用いて検出する Fecal COX-2 assay を開発しその有用性を報告しました。

具体的には大腸癌患者 54 例、正常者 27 例を対象に検診に用いられる免疫学的便潜血検査 (IFOBT) 1 回法と Fecal COX-2 assay の比較を行いました。大腸癌患者での陽性率 (感度) は Fecal COX-2 assay が 91% に対し、IFOBT は 75%、正常者で陰性である特異度は前者が 100%、後者は 85% と感度、特異度とも Fecal COX-2 assay が優れていました。しかし、統計学的には明らかに優れているとはいえないことが判明したため、COX-2 以外の適当なバイオマーカー (正常細胞より癌細胞で明らかに高発現している分子) を検索したところ、新たに 1 つのバイオマーカーが有用であることが判明しました。それはマトリックスメタロプロテアーゼ 7 (MMP-7) で、Fecal COX-2 assay が陰性であった癌患者 2 例で陽性でした。これにより統計学的にも COX-2 または MMP-7 を標的にした RNA-based stool assay が便潜血検査よりも優れていることが証明され、現在実用化に向け次の

ステップに進んでいるところです。

私は一線で働く臨床医として 20 年、消化器内科医を専攻してからは 17 年の月日が経とうとしています。この間胃癌の緩やかな減少と大腸癌の急増を肌で感じていました。検診で便潜血検査陽性となり大腸内視鏡検査で問題ない人 (偽陽性) が比較的多く存在することや、最近の便潜血検査で陰性ながら大腸内視鏡検査で進行癌が発見される (偽陰性) ことが少なからず存在することに限界を感じ、この研究に入りました。「癌を癌、正常を正常」と間違えることのない検査はおそらく存在しないけれど、便潜血検査を超える非侵襲的検査法で、米国で開発の進む DNA-based stool assay や Methylation assay とは違う独自の検査法を開発するのだという気概のもと試行錯誤を繰り返しました。あれは患者さんの診療後の夜半に、アガロースゲルの電気泳動の結果を見たときのことでした。正常者のサンプルにはバンドがなく癌患者のサンプルにはクリアな 1 本のバンドが確認されたとき、高鳴る心臓の鼓動と大声を發したい衝動にかられたことを今でも鮮明に覚えています。この研究に賛同し糞便を提供してくださった患者さん達の想いをいつかフィードバックできるように、一日も早くこの検査法を日常臨床に活用できるよう日々精進と思いを強くする今日この頃です。

最後になりましたが、(財)大阪癌研究会より一般学術研究助成をいただきましたことを心より御礼申し上げます。

* 浜松医科大学 第一内科 助手
平成 16 年度一般学術研究助成金交付者