



プレスリリース

日時: 令和2年1月14日(火) 15:00~16:00

場所: 総合研究棟Ⅱ2階 第1会議室

潰瘍性大腸炎癌化リスク診断法の開発

三重大学大学院医学系研究科 消化管・小児外科学

教授: 楠 正人

准教授: 問山 裕二

EAファーマ株式会社

取締役専務執行役員: 進士 晃

研究開発企画部 研究開発プラットフォーム構築グループ

専任部長: 竹鼻 健司



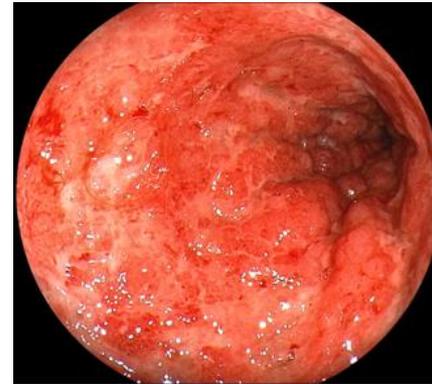
GIPS and DIS

Gastrointestinal and Pediatric Surgery,
Innovative Surgery and Surgical Techniques Development

潰瘍性大腸炎とは？

- 大腸粘膜のみに**びらん**や**潰瘍**を生じる原因不明の腸炎
根治不能のため**難病指定**されている疾患

大腸内視鏡所見

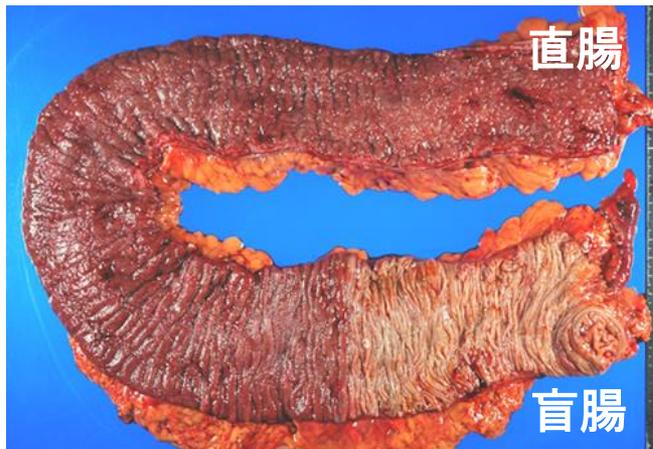


潰瘍性大腸炎

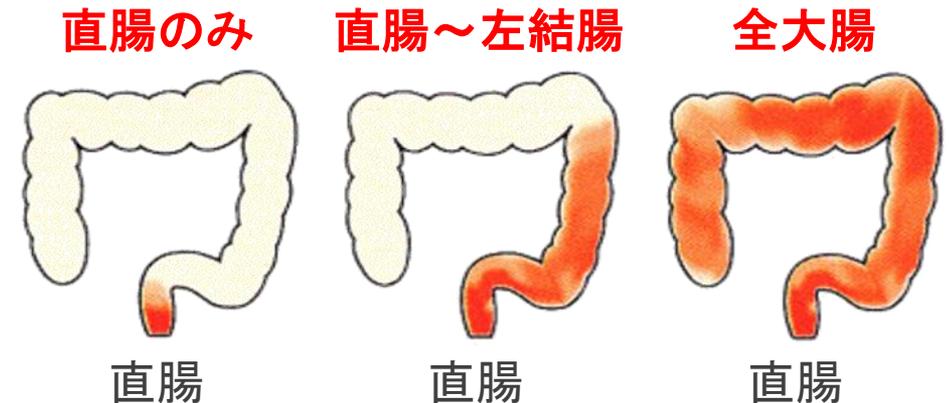


正常大腸

- 特徴として、炎症は**直腸から連続的に口側方向にびまん性**に広がる

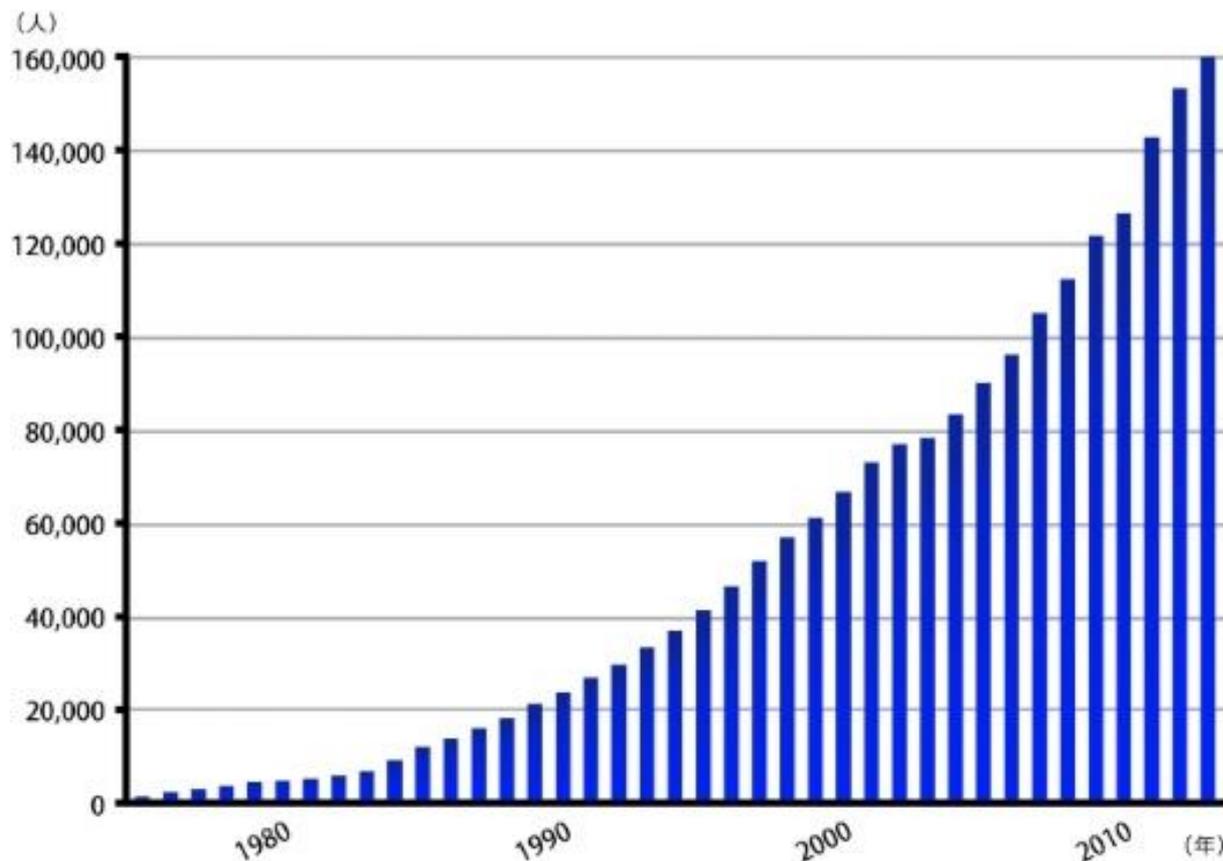


手術標本



潰瘍性大腸炎登録患者数の推移

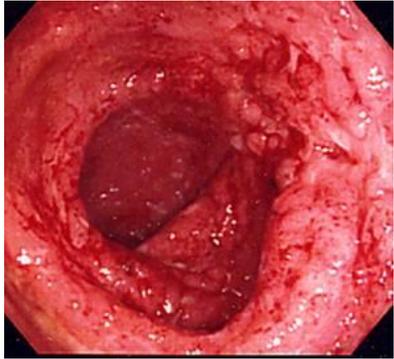
厚生労働省に登録されている潰瘍性大腸炎患者数



- 本邦でも、西欧の食事が中心となり、患者数は右肩上がりに増加
- 最近では 患者数は約20万人
- 発病から8年以上経過する患者数は10万人

潰瘍性大腸炎の治療

重症（腸の炎症が重度）

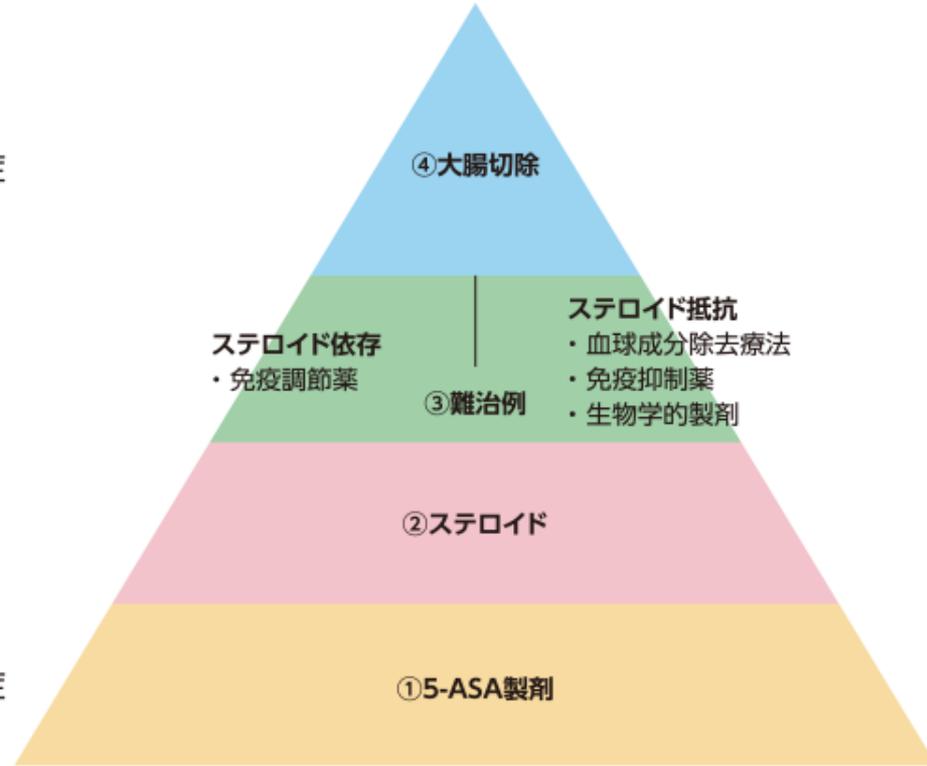


軽症（腸の炎症が軽度）



重症

軽症



潰瘍性大腸炎の手術適応の変遷

内科的治療の進歩が手術適応に与えた影響？

- ① 前期 (1999年以前) : 5-ASA製剤やステロイド
- ② 中期 (2000年～2008年) : 5-ASA製剤やステロイド+血球成分除去療法 (保険適用)
- ③ 後期 (2009年～2013年) : タクロリムスや抗TNFα抗体 (レミケード) (保険適用)

	前期群 (n=333)	中期手術適応群 (n=766)	後期群 (n=401)
重症・劇症	91 (27.3%)	147 (19.2%)	93 (23.2%)
難治	232 (69.7%)	540 (70.5%)	232 (57.8%)
緊急	91 (27.3%)	147 (19.2%)	94 (23.4%)
癌/異型性	10 (3.0%)	79 (10.3%)	76 (19.0%)

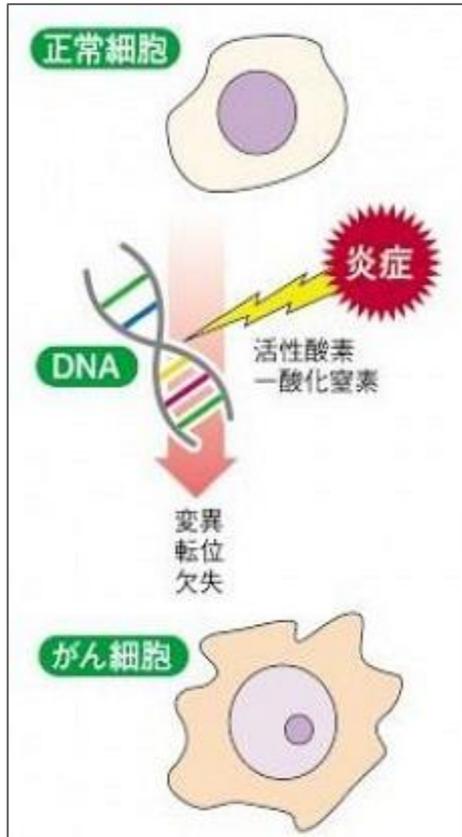
池内ら : 日本外科学会雑誌 2015

特徴 :

- 難治、重症、劇症での手術適応が減少
- 穿孔、出血、中毒性巨大結腸症などの緊急症例の割合が増加。
- 慢性炎症の持続症例が増え、**癌/異型性**で手術適応となる症例の割合が増加。

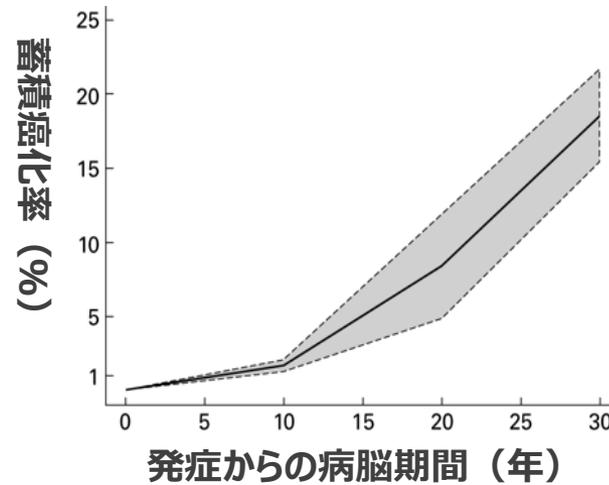
潰瘍性大腸炎には大腸癌が高率に発生

腸管の炎症は癌化を誘発



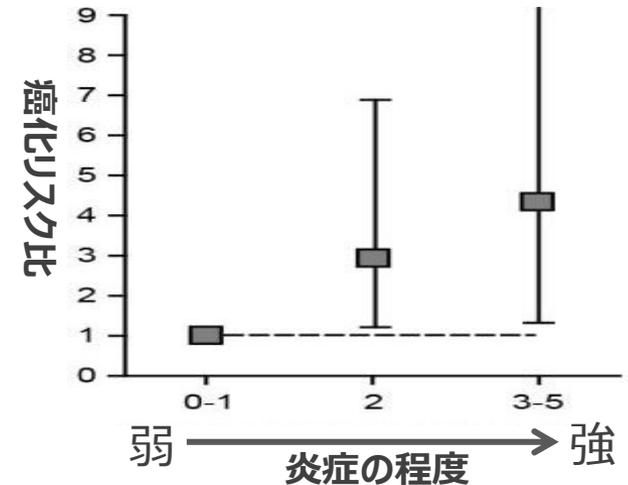
潰瘍性大腸炎患者において大腸癌発生を誘発する因子

1. 病脳期間



Eaden JA, et al. *Gut*. 2001;48(4):526-535.

2. 炎症の程度



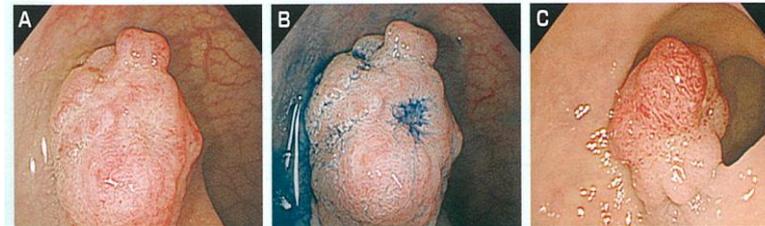
Rubin DT, et al. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11(12):1601-8.e1-4.

3. 罹患範囲

癌化リスク比(健常者に比べて)

直腸炎型: 1.7、左側結腸炎型: 2.8、全結腸型: 14.8

大腸内視鏡像：診断の困難さ



通常の大腸がん（孤発性）の内視鏡所見



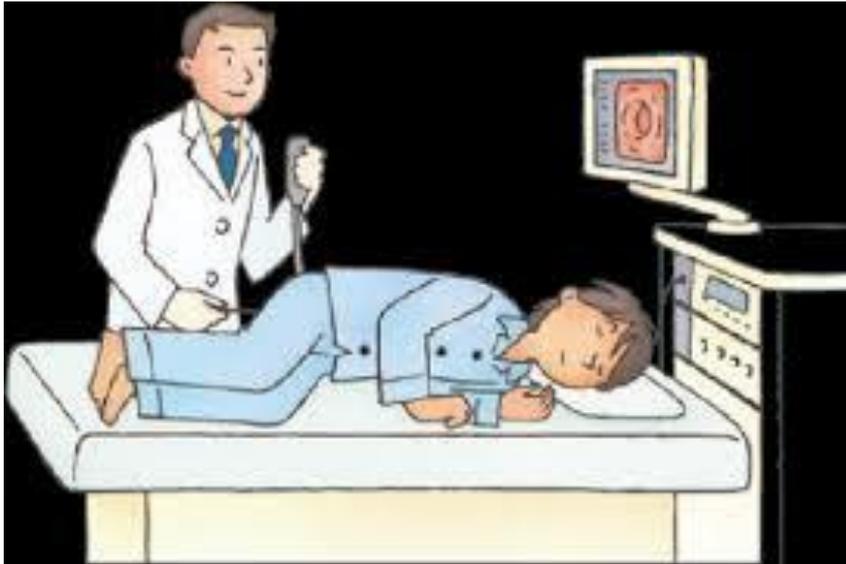
潰瘍性大腸炎の炎症像
の内視鏡所見



潰瘍性大腸炎に合併したがん
の内視鏡所見

大腸内視鏡検査によるサーベイランスが推奨

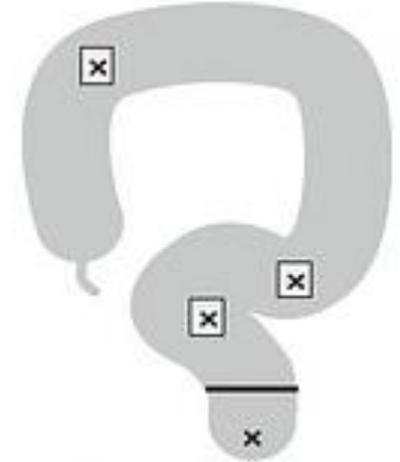
大腸内視鏡検査



ランダム生検



狙撃生検



☒ : 狙撃生検 x : ランダム生検

発症後約8年以上経過した全大腸炎型、左側大腸炎型に癌化のリスクにあわせて年に1回の全大腸内視鏡を推奨。

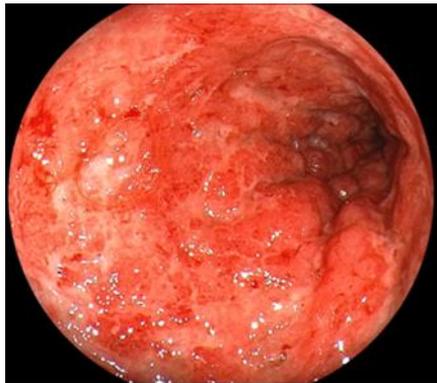
生検方法

- 狙撃生検: 癌、dysplasiaが疑われるところの生検
- ランダム生検: 高解像度の内視鏡を用い、10cmごとに4個ランダム生検

サーベイランス内視鏡の問題点と、 バイオマーカーを用いた新たなサーベイランス戦略

サーベイランス内視鏡の問題点

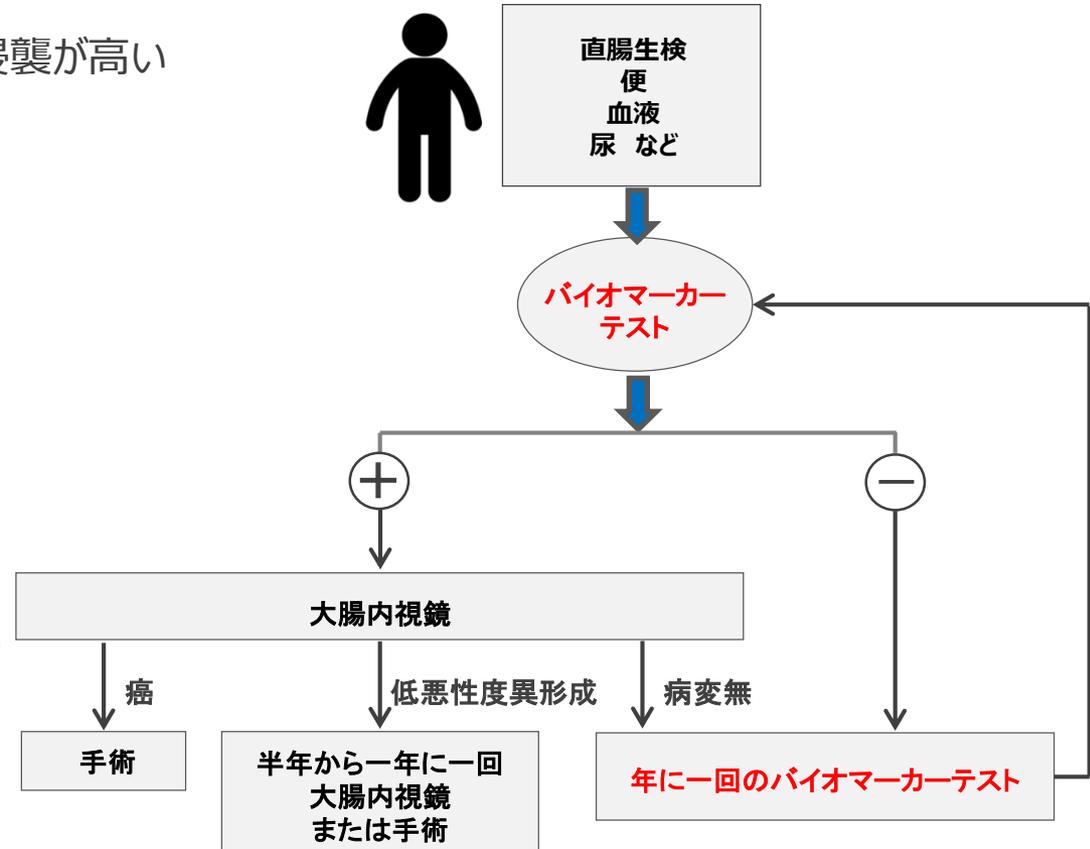
- 出血も多く、処置に時間が必要なため侵襲が高い
- 医療経済的観点からも非効率的
(発症8年以降の患者全員に、
狙撃またはランダム生検を一年に一回)
- 内視鏡的に生検部位の同定が困難



どこを生検しよう?



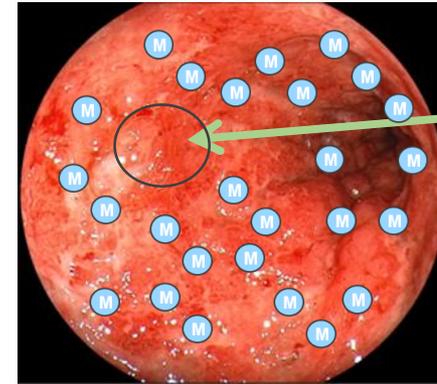
新たなサーベイランス戦略



DNAメチル化の特性 “フィールド効果”と“エピゲノム偏位”

- “フィールド効果”は、口腔癌から提唱された概念で、癌周囲の正常粘膜において “発癌の素地”として微小なDNAメチル化異常をきたすことが明らかにされた。

Slaughter DP et al. Cancer. 1953; 6:963-968
 Maekita T et al. Clin Cancer Res 2006; 12:989-995
 Ushijima T. J Biochem Mol Biol. 2007 Mar 31;40(2):142-50



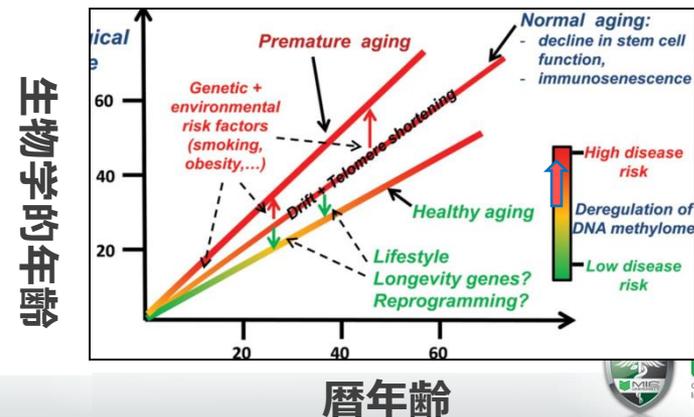
大腸癌

M 微小なDNAメチル化

潰瘍性大腸炎内視鏡像

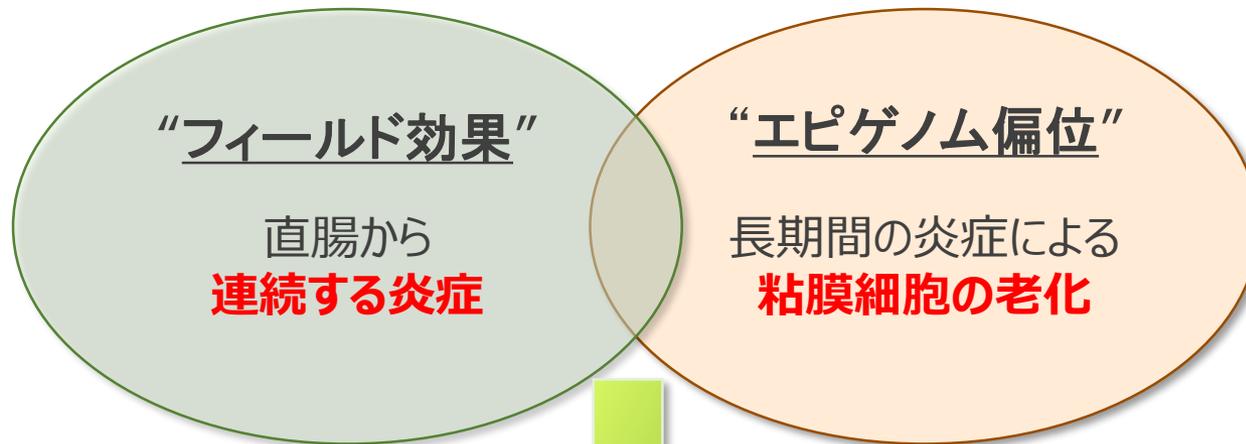
- “エピゲノム偏位とは、慢性の外的因子刺激(炎症も含む)により、細胞老化を来すエピゲノム異常の蓄積(DNAメチル化異常も含む)であり、発癌リスクに深く関わる可能性が示唆されている。

Issa JP. J Clin Invest. 2014; 124:24-29.
 Teschendorff AE et al. Hum Mol Genet. 2013 22:R7-15



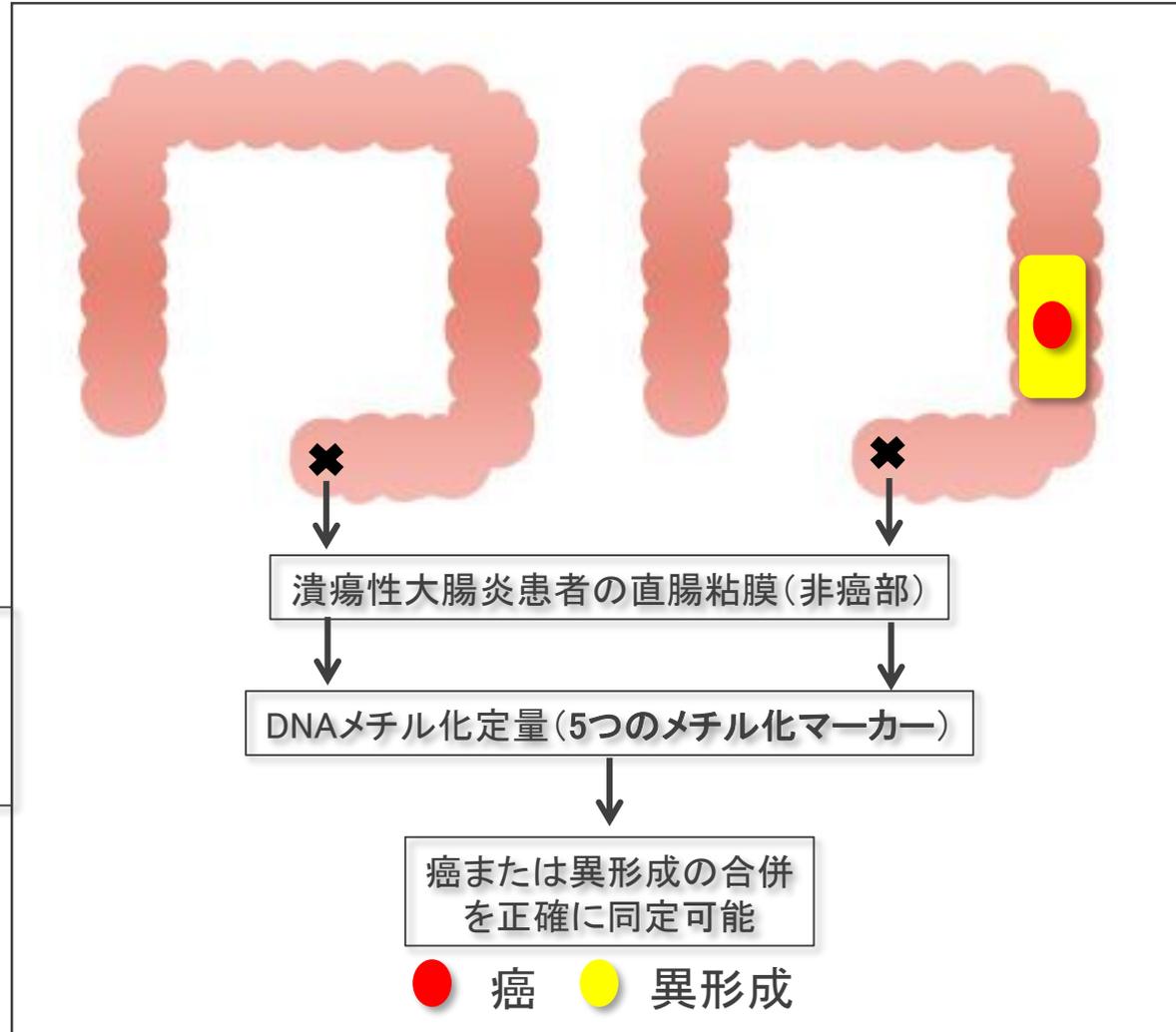
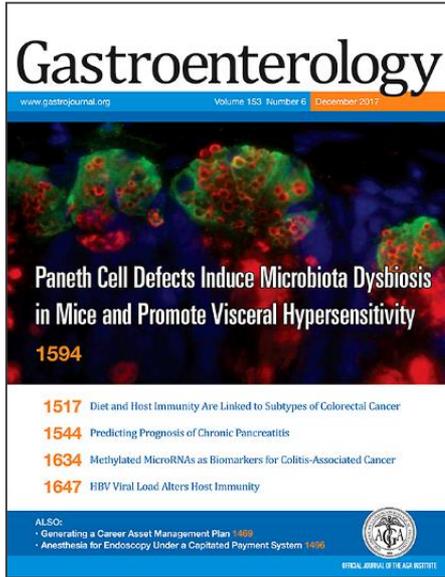
潰瘍性大腸炎における 炎症発癌リスクマーカーの同定

“フィールド効果” と “エピゲノム偏位” がオーバーラップしている
DNAメチル化マーカーを探索



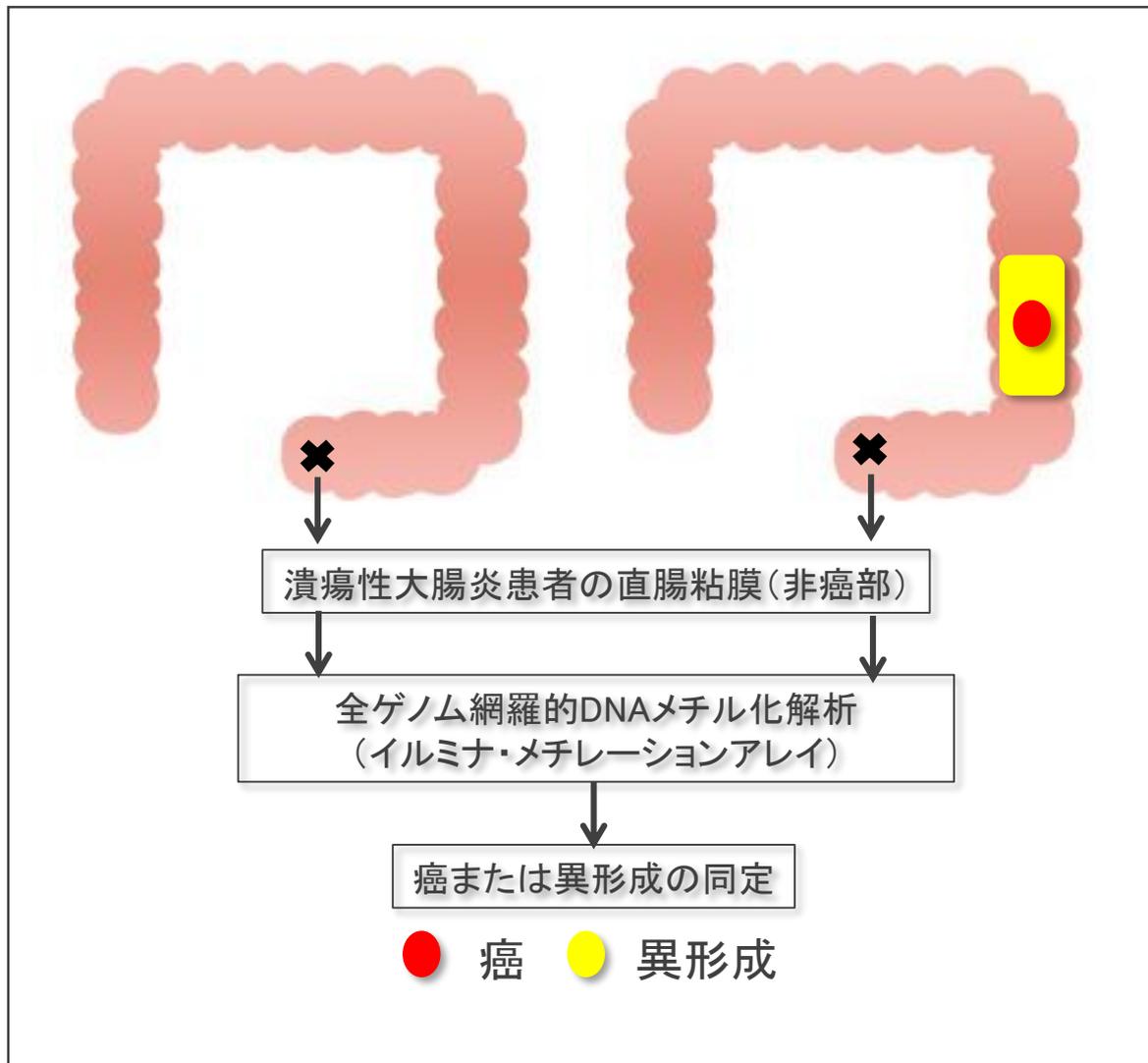
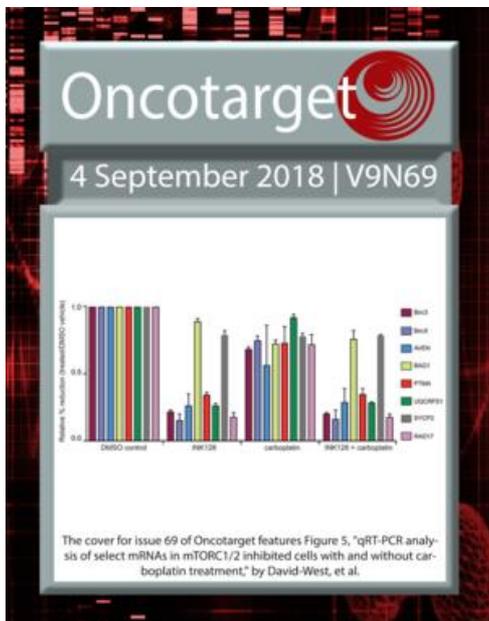
癌合併している潰瘍性大腸炎患者を選択できる
バイオマーカーが探索できる？

先行研究 1



“フィールド効果”
と“エピゲノム偏位”
がオーバーラップしている既知の
5つのDNAメチル化マーカーを使用

先行研究 2



先行研究1よりも優れたマーカーを探るために、**全ゲノム網羅的DNAメチル化解析**にて検索を先行研究2で行い論文化しました。そのデータを用いて次に示す**プロトタイプ**となる**診断アルゴリズム**を構築しました。

事業化用の診断法の構築 —プロトタイプ・アルゴリズム—

2コホート、計64症例（癌32・非癌32）のメチレーションアレイ・データ

2つのコホートにおいて癌でメチル化率に変化のあるDNA領域
(2,549DMR) を汎用法（ChAMP）により選別、その中から2つのコホート間での再現性が高く、検体間でのバラツキの小さなマーカー
112DMRを選択した（特許出願）。

485,577 CpG

候補マーカーの選択

112 DMR

任意の複数DMRのメチル化率を変数指標として、独自にロジスティック回帰やランダムフォレストなどの機械学習を活用して、3つのリスク群
(ABC判定) に判別するプロトタイプの診断アルゴリズムを構築した。

プロトタイプ・
アルゴリズムの構築

ABC判定

プロトタイプ・アルゴリズムの性能

2つのコホート（計64症例）の結果から想定して、一般化し、仮に検査対象100名の癌有病率が10%とした場合に予測されるプロトタイプ・アルゴリズムの性能は下記となる。

分布	潰瘍性大腸炎患者		合計
	癌の合併あり	癌の合併なし	
A判定	0	70	70
B判定	1	20	21
C判定	9	0	9
合計	10	90	100

A：癌の可能性が低い

B：AとC以外の患者

C：癌がある可能性が高い

「**見逃し**」や「**過剰な診断**」が極めて少ない良好な検査
生検検査が不要な70人を選択できるため、医療の効率化が可能に。



この性能を前向き研究で検証することを目的にさらに研究を進めた

前向き臨床研究の概要

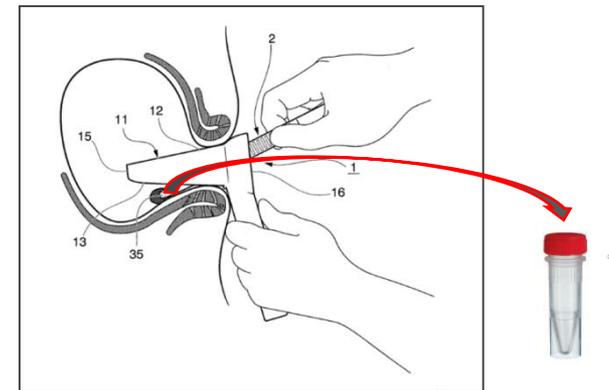
- 目的：前向き試験により先行研究のアルゴリズムの性能を評価する
 - 対象：罹病8年以上の潰瘍性大腸炎患者で大腸癌サーベイランス検査を受診する患者
 - 目標症例数：200例（うち異形成含む大腸癌患者50例）
 - 方法：
 - 大腸癌、大腸腺腫が認められた患者に関しては、その非病変直腸粘膜を生検する。
 - 病変が認められなかった患者に関しては直腸粘膜生検する。
 - すでに先行研究にて作成したアルゴリズムの有効性を評価するために、アルゴリズムデータと三重大に保存してある臨床データを用いて、その性能を検証する。
 - 実施施設：10施設（三重大学病院を中心とした全国炎症性腸疾患主要施設）
- 三重大学、東京大学、広島大学、福岡大学、福岡大学筑紫病院、北里大学、藤田医科大学、兵庫医科大学、東京山手メディカルセンター、弘前市立病院
- スケジュール（サンプル集積状況2019/12/31）：測定・解析終了見込み：2020年3月

約40例の異形成を含むがん症例を含む、総計167例の集積を完了し、測定・解析に進む。

記者会見内容のまとめ

- 潰瘍性大腸炎に発生する大腸癌に特化した診断法で、世界初となります。
- 炎症性発癌の特徴である「フィールド効果」のメカニズムに基づく検査法も前例がない。

- 肛門鏡を用いて、直腸粘膜1mm角程度の採取により、
全大腸いたるところの大腸癌発生リスクを評価できる
検査法です。



- 一割しか癌が発見できない患者に一律毎年繰り返し行われる大腸内視鏡検査の負担軽減、さらには高騰する医療費の削減にも効果が発揮されるものと考えています。
- 今後は、世界的に発生数、死亡者数ともに高く推移している一般集団の大腸癌の検診システムにこの診断法を応用すべく開発中であり、その恩恵は計り知れないと考えています。

用語集

- エピゲノム

ゲノム自体に変化(変異等)が起こり癌化するゲノム異常とゲノム自体には変化を認めないが修飾が起こり癌化するエピゲノム異常(DNAメチル化、ヒストン修飾等)があります。

- DNAメチル化

エピゲノム異常の一つで、環境要因(喫煙、飲酒、ストレス等)によりシトシンあるいはアデニンにメチル基の付加反応です。この修飾は細胞分裂を経ても受け継がれます。細菌感染、炎症、agingにおいてもこの修飾が起こり、永久的にDNA上に記憶されます。

- 一般集団の大腸癌(通常の大腸癌)

遺伝学的リスク(例えば家族性大腸腺腫症、リンチ症候群)ならびに疾患的リスク(例えば潰瘍性大腸炎)の無い一般集団に発生する大腸癌です。

世界で毎年100万人以上が罹患、大腸癌の死者は世界で毎年70万人以上といわれています。

