

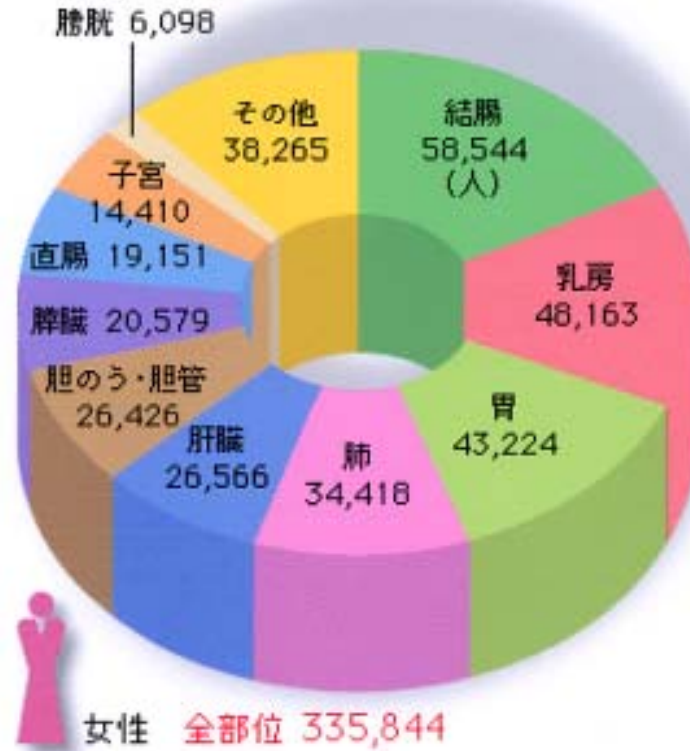
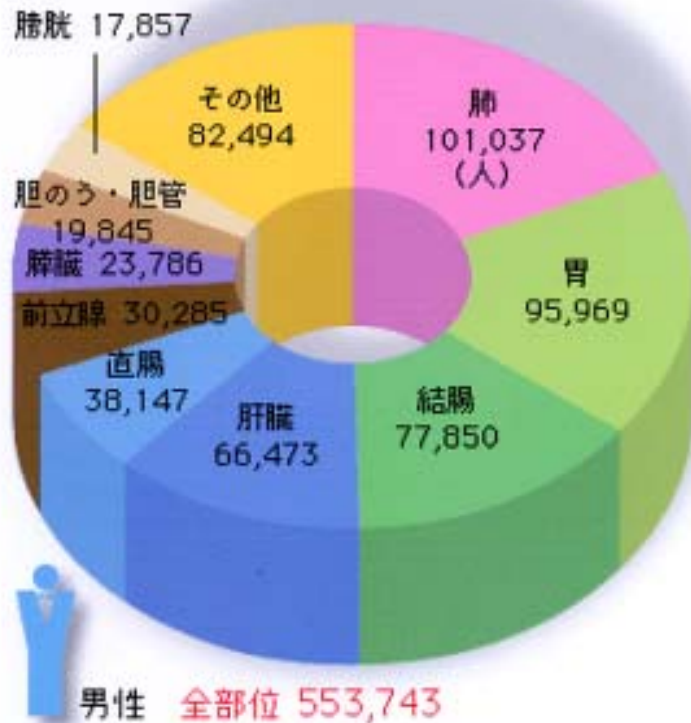
RNAによる大腸がんの検査方法

特許ビジネス市 in 大阪 2005年12月9日

浜松医科大学 第1内科
金岡 繁

2015年がん患者数推計

2. がん患者数（推計）



資料：北川貴子、津熊秀明、他：日本のがん罹患の将来予測。
富永祐民他（編）がん統計白書、篠原出版、東京、1999。

西暦2015年には、1年間に89万人ががんにかかる

平成14年度大腸がん検診全国成績

受診者数	6,052,473
要精検者数	432,191 (7.1%)
未精検受診者数	102,403 (23.7%)
精検受診数	329,788 (76.3%)
大腸がん数	9,721 <small>がん発見率 0.16 % 的中率 2.2 %</small>
大腸がん疑数	2,220
がん以外の疾患数	136,946 (41.5%)
異常なし	100,521 (30.5%)
未把握	77,780 (23.6%)

資料：統計情報部「平成14年度地域保健・老人保健事業報告」

便潜血法の特徴

< 長所 >

- ・非侵襲的
- ・簡便

< 短所 >

- ・偽陰性の存在 (進行癌で約15%、早期癌で50%以上)
- ・偽陽性が多く (約5%)、的中率が低い (2%)

「出血」という癌の間接的現象を捉えた検査であり、間欠的で、しかもその量は不安定

癌の**直接的・持続的**変化を捉えた検査法の開発！

RNA-based stool assayの開発の条件

糞便の特徴

- ・糞便中の様々な夾雑物の存在
- ・PCR 阻害物質の存在など
- ・糞便中にはRNaseが多量に存在

1) RNAを状態良く、短時間に効率的に抽出できるか？

細胞成分の分離を必要とせず、約1時間でできる抽出法を開発

2) 適当な標的分子はあるのか？

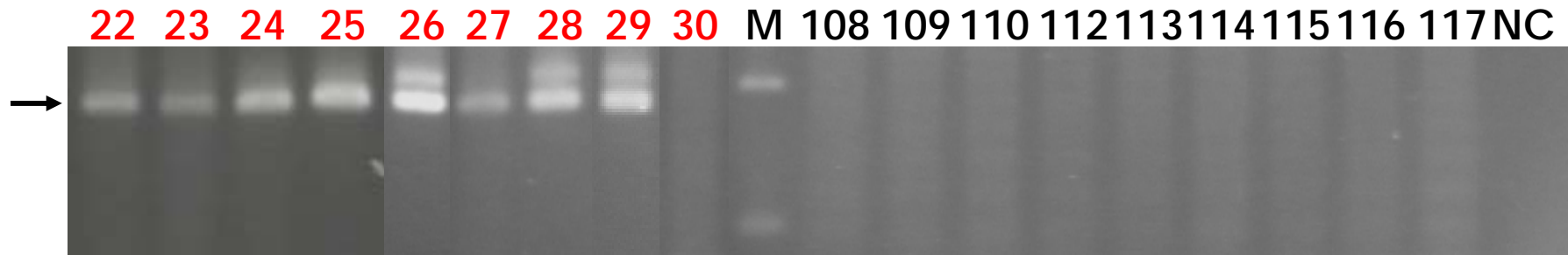
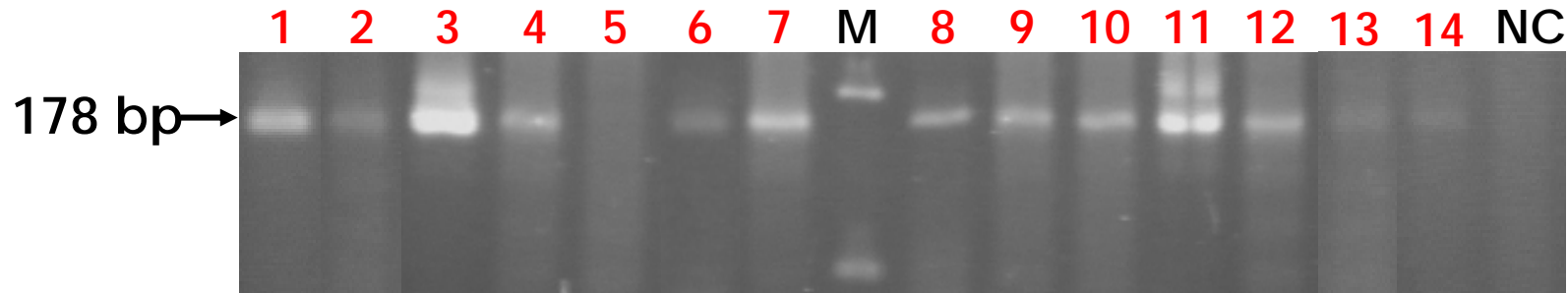
癌や腺腫に高頻度に発現する分子は (CEA, COX-2, etc)?

Cyclooxygenase 2 (COX-2)

- ・アラキドン酸からプロスタグランディンを合成する律速酵素
- ・COXには恒常的に発現しているCOX-1と何らかの刺激で誘導されるCOX-2がある
- ・1994年に大腸癌の80%以上でCOX-2の発現が正常粘膜より亢進していることが報告
- ・COX阻害剤であるNSAIDsやCOX-2阻害剤の投与で大腸腺腫が縮小する

大腸癌の診断マーカーになる可能性！

Detection of COX-2 mRNA in feces from only cancer patients



1- 30 : Cancer
108- 117: Normal

Sensitivity 90.7% (49 /54)
Specificity 100% (27 /27)

COX-2 アッセイと便潜血検査の比較

	COX-2	便潜血1回法
腺腫	58.3% (7/12) 27.7-84.9%	33.3% (4/12) 9.9-65.1%
腺腫 ~ 0 期癌	64.3% (9/14) 35.1-87.2%	28.6% (4/14) 8.4-58.1%
腺腫 ~ I 期癌	73.9% (17/23) 51.5-89.8%	36.4% (8/22) 17.2-59.4%
腺腫 ~ II 期癌	83.3% (40/48) 69.7-92.6%	58.7% (27/46) 43.2-73.0%
腺腫 + 癌	84.8% (56/66) 73.8-92.5%	67.2 (43/64) 54.1-78.5%
腺腫 + 癌全体の精度	89.2% (83/93) 81.0-94.6 *	72.5 (66/91) 62.0-80.5%

【分子A】

- 生理的には細胞分裂や形態形成、さらには癌の転移にも関与
- 大腸癌において正常粘膜に比し高頻度（～80%）に発現が上昇し、しかも腺腫においても発現レベルの上昇あり

【分子B】

- 接着因子負の転写調節因子で、癌の悪性化に関与
- Vit D受容体の発現も抑制
- 大腸癌において正常粘膜に比し高頻度（78%）に発現が上昇

COX-2同様大腸癌の診断マーカーになる可能性あり

COX-2、分子 A、分子 B 単独と便潜血検査の比較

	COX-2	分子 B	分子 A	便潜血 1 回法
感度	90.7% (49 / 54)	51.9% (28 / 54)	67.9% (36 / 53)	75.0% (39 / 52)
95% 信頼区間	79.7 - 96.9%	37.7 - 65.7%	53.6 - 80.2%	61.0 - 86.0%
特異度	100% (27 / 27)	100% (27 / 27)	100% (27 / 27)	85.1% (23 / 27)
95% 信頼区間	87.2 - 100%	87.2 - 100%	87.2 - 100%	66.3 - 95.8%
精度	93.8% (76 / 81)	67.9% (55 / 81)	78.8% (63 / 80)	78.4% (62 / 79)
95% 信頼区間	86.1 - 97.9%	56.4 - 77.9%	68.1 - 86.6%	67.7 - 87.0%
腺腫	58.3% (7/12) 27.7-84.9%	58.3% (7/12) 27.7-84.9%	33.3% (4 / 12) 9.9-65.1%	33.3% (4/12) 9.9-65.1%
腺腫 ~ 0 期癌	64.3% (9/14) 35.1-87.2%	57.1% (8/14) 28.8-82.4%	28.6% (4 / 14) 8.4-58.1%	28.6% (4/14) 8.4-58.1%
腺腫 ~ I 期癌	73.9% (17/23) 51.5-89.8%	52.2% (12/23) 30.6-73.2%	39.1% (9 / 23) 19.7-61.5%	36.4% (8/22) 17.2-59.4%
腺腫 ~ II 期癌	83.3% (40/48) 69.7-92.6%	52.1% (25/48) 37.1-66.8%	58.3% (28 / 48) 43.1-72.4%	58.7% (27/46) 43.2-73.0%
腺腫 + 癌	84.8% (56/66) 73.8-92.5%	53.0% (35/66) 40.3-65.6%	61.5% (40 / 65) 48.5-73.5%	67.2 (43/64) 54.1-78.5%
腺腫 + 癌全体の精度	89.2% (83/93) 81.0-94.6 *	66.7% (62/93) 56.0-74.7	72.8% (67 / 92) 62.4-80.8%	72.5 (66/91) 62.0-80.5%

COX-2、分子 A、分子 B の組み合わせと便潜血検査の比較

	COX-2 or 分子B	COX-2 or 分子A	COX-2 or 分子A or 分子B	便潜血1回法
感度	90.7% (49 / 54)	94.4% (51 / 54)	94.4% (51 / 54)	75.0% (39 / 52)
95% 信頼区間	79.7 - 96.9%	84.4-98.8%	84.4-98.8%	61.0 - 86.0%
特異度	100% (27 / 27)	100% (27 / 27)	100% (27 / 27)	85.1% (23 / 27)
95% 信頼区間	87.2 - 100%	87.2 - 100%	87.2 - 100%	66.3 - 95.8%
精度	93.8% (76 / 81)	96.3% (78 / 81)	96.3% (78 / 81)	78.4% (62 / 79)
95% 信頼区間	86.1 - 97.9%	89.5-99.2% *	89.5-99.2% *	67.7 - 87.0%
腺腫	75.0% (9/12) 42.8-94.5%	58.3% (7/12) 27.7-84.9%	75.0% (9/12) 42.8-94.5%	33.3% (4/12) 9.9-65.1%
腺腫 ~ 0 期癌	78.6% (11/14) 49.2-95.3%	64.3% (9/14) 35.1-87.2%	78.6% (11/14) 49.2-95.3%	28.6% (4/14) 8.4-58.1%
腺腫 ~ I 期癌	82.6% (19/23) 61.2-95.0% *	73.9% (17/23) 51.5-89.8%	87.0% (20/23) 66.4-97.2% *	36.4% (8/22) 17.2-59.4%
腺腫 ~ II 期癌	87.5% (42/48) 74.7-94.5% *	85.4% (41/48) 72.2-93.8%	89.6% (43/48) 77.3-96.5% *	58.7% (27/46) 43.2-73.0%
腺腫 + 癌	87.9% (58/66) 77.5-94.6%	87.9% (58/66) 77.5-94.6%	90.9% (60/66) 81.2-96.5% *	67.2 (43/64) 54.1-78.5%
腺腫 + 癌全体の精度	91.4% (85/93) 83.6-96.1% *	91.4% (85/93) 83.6-96.1% *	93.5% (87/93) 86.4-97.6% *	72.5 (66/91) 62.0-80.5%

*RNA-based stool assay*の特徴

- ・使用する糞便の量が 0.5 ~ 1 g と少量
 - ・所用時間は約 7 時間（1.5 時間以内は可能！）
 - ・癌、腺腫に対する感度は **94.4 %**、**75.0 %**、特異度 **100 %**
と高感度・高特異度
 - ・治癒可能な癌の検出率 **94.4%**、右側大腸癌の検出 **94.4%**
と**早期の癌や右側癌の検出に優れている**
- 便潜血検査に勝る検査法である！！**

事業展開の方向性

RNA-based stool assay がキット化され大腸がん検診に採用されたなら・・・。

- ・ 日本だけでも検診分として年間最低605万件の需要。
- ・ 検診以外（腹痛患者のスクリーニングなど）にも！
- ・ 世界的に展開されたなら・・・年間最低億単位の件数！？

Related Topics for Cancer News from Reuters

- Types of Cancer
- Treatment Options
- Coping
- OncoTips
- Make Treatment Decisions with Cancer NexProfiler™ Tools
- RxReview™



OncoLink Art Gallery

Confronting Cancer Through
Art is an exhibition by people
whose lives have been
touched by cancer.



Today's featured work:
Rainbow Prayer Flag
by Maggie Marceau

■ Cancer Resources

Cancer Resources > Cancer News > Cancer News from Reuters > Reuters Cancer News > 2004 > September



Fecal COX-2 mRNA assay may spot colorectal cancer

Reuters Health

Posting Date: September 6, 2004

Last Updated: 2004-09-06 6:00:24 -0400 (Reuters Health)

NEW YORK (Reuters Health) - The presence of cyclooxygenase 2 (COX-2) mRNA in feces may be indicative of colorectal cancer (CRC), irrespective of clinical stage, according to results of a pilot study conducted in Japan and reported in the August issue of *Gastroenterology*.

COX-2 is overexpressed in upwards of 80% of CRCs, Dr. Shigeru Kanaoka and colleagues from Hamamatsu University School of Medicine observe. He told Reuters Health that "our results strongly suggest that the fecal COX-2 assay is a strong candidate" test for CRC screening.

To evaluate the discriminatory power of the assay, the researchers studied 29 patients with CRC and 22 healthy controls. The team used nested reverse-transcription polymerase chain reaction to determine expression levels of both COX-2 and carcinoembryonic antigen (CEA).

The fecal COX-2 assay was highly sensitive (90%) and specific (100%) in detection of CRC, and there was no significant difference between levels of COX-2 mRNA and Dukes' stage, location, or size of tumors.

The team observed COX-2 mRNA in 3 of 4 Dukes' stage A tumors, 13 of 14 Dukes' stage B tumors, and 10 of 11 Dukes' stage C or D tumors, as well as in 5 of 7 patients with proximal cancer and 21 of 22 with distal cancer.

The fecal CEA assay had a sensitivity of 100% but a specificity of only 5% in the detection of CRC.

With further refinement and confirmatory studies, the investigators conclude that the fecal COX-2 assay "would be attractive for CRC screening." Dr. Kanaoka added that the team will now "add other molecules to this assay to further improve sensitivity."

Gastroenterology 2004;127:422-427.

大腸がんが作るRNA(リボ核酸)を便から直接検出してがんを効率よく発見する新しい大腸がん診断法を、浜松医科大学第一内科の金岡繁助手らが開発した。大腸がんの集団検診は現在、便潜血検査が広く行われているが、がんを見逃したり、異



金岡繁助手

常がないのに陽性となったりするケースもあり、新しい検査法が世界各地で研究されている。金岡助手らの方法は、感度は90%以上で特に早期がんの検出に優れることから、新しいがん集団検診のスクリーニング法として実用化を目指す。

浜松医大 金岡助手らが新検査法

いよまでに出血をともなう「隠血」的な「間接的」な方法だが、間欠的な出血ではとらえきれないケースもある。金岡助手らはがんの「直接的」な証拠としてCOX-2を標的に選り、便から細胞成分を分離するなど面倒な手順なしで検出する方法を確立した。検査に必要な量は〇・五センチ程度で、診断にかかる時間は約七時間という。

RNA調べ 大腸がん発見

金岡助手らの大腸がん診断法は、受診者から便を提供してもらい、増殖中のがんが作り出す酵素シクロオキシゲナーゼ2(COX-2)のRNAがあるかないかを調べ、診断する。現在行われている便潜血検査は、大腸がんや五十例中四十九人が陽性となり、正常者千七例のうち約33%に陽性反応を示した。その結果、大腸がんの検出率は約33%と、従来の便潜血検査に比べて約2倍に向上した。同時に、正常者千七例のうち約33%に陽性反応を示した。その結果、大腸がんの検出率は約33%と、従来の便潜血検査に比べて約2倍に向上した。

「早期」検出に威力 実用化めざす

性となり、正常者はすべて陰性だった。期待できる比較的早期のこの診断法を普及させ、がんでは、便潜血検査ががんの早期発見に役立っている結果と比較したところ、67・6%の検出率だったといきたい。

大腸がん 厚生労働省の2000年、02年度の3年の人口動態統計による大腸がん検診の受診者は約605万人と、大腸がんによる死者は約7%の約43万2000人、約3万9000人で、肺がんが約33万人が受診した。この結果、約5万人に及び、3番目。年々、実際に大腸がんであると診断されたのは約9700人。がん以外の病気だったのが約13万7000人で、約10万人は「異常なし」だった。

研究の今後の発展に期待

国立がんセンターがん予防・検診研究センターの斎藤博検診技術開発部長の話 大腸がんによる死者を減らすに

は、検診以外の対策はなく、便潜血検査が最も有効性が明らかな検診だ。金岡助手らの診断法は、患者の検体の測定でより感度が高いと示唆され、研究の今後の発展が大いに期待される。

だ、検診法としてはまだ予備的な段階にあり、今後、検診の場でも感度などが実際に高いかどうかを検証した上で、最終的に大腸がんによる死亡率が下げられることを示す必要がある。

『RNAによる大腸がん検査方法』のビジネスプラン概要

特許ビジネス市 in 大阪 (2005.12.09.)

(財)浜松科学技術研究振興会

静岡TLOやらまいか(STLO)

技術移転部長 特許流通アドバイザー 小野 義光

【 】 事業の概要

§ 下記の本発明は、【 】に示すような特徴から、「大腸癌マーカー検出システム（検出装置）」及び「大腸癌マーカー検出キット」の製造・販売等の事業に係るものであり、国内外の医療行政において大腸癌の検査システムなどが新しく変わる可能性を秘めている。

1 発明の名称 大腸癌マーカー検出方法

2 出願 (12/9時点)

出願番号：特願2003-75552 (出願日2003年3月19日)

PCT/JP2003/011972(出願日2003年9月19日)

出願人 (財)浜松科学技術研究振興会

審査請求有無 未請求

3 公開・登録情報 公開番号 W02004/083856 (PCT出願)

登録番号 無し

4 権利者 (財)浜松科学技術研究振興会

5 関連特許 特願2005- 231972 (出願日：平成17年8月10日) 出願中

【 】 大腸癌マーカー検出方法の特徴

- * 糞便中のmRNAを標的とする検出方法
- * 大腸癌マーカーとしてCOXなどを使用
- * 従来の便潜血法と比較 **高感度（80～95%）・特異度（100%）**
- * 従来の便潜血法と比較 **早期癌に対しても高感度・特異度**

【 】 対象市場

§ 大腸癌の検査キット、その検査装置、大腸癌の検査システムなどに
係わる業界・・・医療機器・検査機器、検査システムなど

糞便中のmRNAの増幅技術などを有する遺伝子
検査技術の分野

大腸癌などの集団検査システムに関心を有して
いる業界

大腸癌などの検査システムを海外へ紹介できる技術移
転関係の業界

【 】 開発投資の必要性

§ 本発明においては、目標を大腸癌のスクリーニングとして用いることにすれば、更なる共同研究・共同開発などを医工連携して行う必要性がある。

mRNAなどの遺伝子増幅の高速化技術

大腸癌マーカーの探索

データの信頼性の確立(臨床データの蓄積)

大腸癌の集団検査システム化

(糞便の保存、検査試薬のキット化、検査装置)

【 】 事業化の問題点

*** 大腸癌の集団検査システムの確立(共同研究などで長期化)**

*** 遺伝子関係の検査の低コスト化**

*** 厚生労働省の認可申請関係**

*** 特許戦略(海外出願などの費用)・ライセンス条件**

【 】 予想売上計画

商品・サービス名:RNAによる大腸がん検査方法

	第1期(2010年)	第2期(2015年)	第3期(2020年)
1市場規模	360億	600億	1000億
2予想シェア	10%	20%	30%
3販売平均単価	6000円 / 1件		
4販売数量	60万件	120万件	180万件
5 予想売上(注) 1*2で計算	36億円		
5 予想売上(注) 3*4で計算	36億円		

注) 便潜血検査市場:厚労省発表2002年度の大腸がん検診の受診者605万人

終了です

ご質問をどうぞ

