

分野： 生命科学・医学系

キーワード： 膵がん、胃カメラ、早期発見、遺伝子解析、リキッドバイオプシー

# 胃カメラをもちいた膵がんの早期発見

## ～早期膵がん発見可能にする診断法の開発～

【記者発表: 2/26(水)14時～@大阪大学中之島センターおよびオンライン】

### 【研究成果のポイント】

- ◆ 胃カメラの際に通常の胃がん検診でも観察する十二指腸乳頭部※1を洗浄しその回収液を遺伝子検査することで「早期膵がん」を高精度に診断できることを明らかに
- ◆ これまで、膵がんの早期発見可能なスクリーニング法はなかったが、「胃がん検診の胃カメラ」の際に早期膵がんを発見可能に
- ◆ 膵がん克服において最も有益な早期発見・早期治療（手術）に貢献し、膵がん克服に向けた大きな一歩

### ❖ 概要

大阪大学大学院医学系研究科の谷内田真一 教授（がんゲノム情報学）らの研究グループは、胃カメラの際に追加検査として、十二指腸乳頭部を洗浄して回収液中の KRAS（ケーラス）遺伝子変異を検出する「リキッドバイオプシー（液性生検）」により、高い診断精度で早期膵がんを診断できることを明らかにしました（図1）。

膵がんには効果の高い抗がん剤が少ないことから、膵がん克服には早期発見・早期治療（根治手術）が最も重要です。しかしこれまでに膵がんを早期発見する高精度な検査法はありませんでした。

本検査により難治性がんである膵がん克服への道が開けるものと期待されます。

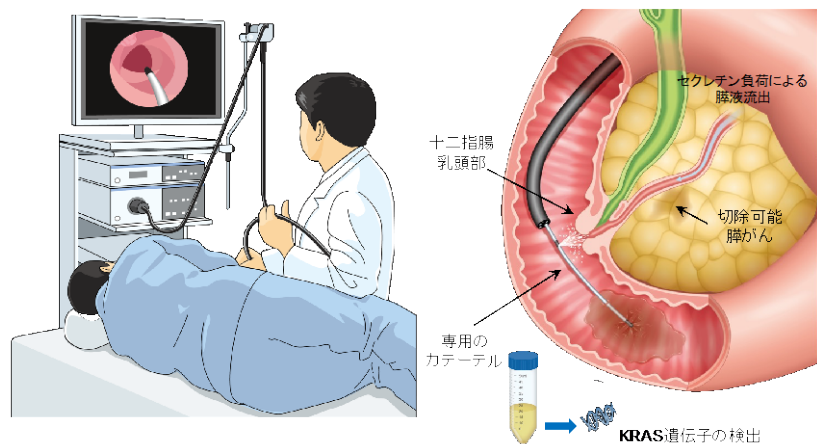


図1. 胃カメラしながら膵がん診断

膵液の分泌を促すセクレチンを投与し、膵管の出口である十二指腸乳頭部に胃カメラを留置する。胃カメラを介して専用のカテーテルを挿入しカテーテルの側孔から生理食塩水 20mL で十二指腸乳頭部を洗浄する。十二指腸内に溜まった洗浄液をカテーテルの先端の6個の孔から回収する。回収液中の KRAS 遺伝子変異を検出する。

## Press Release

本研究結果は、米国外科学会誌「Annals of Surgery」に、2月4日オープンアクセスとして先行公開されました。

本研究結果について、2月26日(水)14時から大阪大学中之島センターにて記者発表(オンサイトとオンライン)を行います。是非ともご取材くださいますよう、よろしくお願いいたします。記者発表で内視鏡検査中のビデオを供覧いたします。ぜひご覧いただければと思います。

## ❖ 研究の背景

膵がんは難治性がん(5年生存率:約13%※<sup>2</sup>)として知られ、日本でも患者数の増加が社会問題となっています。難治性の理由として、早期発見が難しいため診断時にすでに他の臓器やリンパ節に転移があり、手術適応とならないことが挙げられます。一方、膵がんを早期に発見し手術を行い、手術後に抗がん剤治療を行った患者さんの5年生存率は約53%となっています。つまり膵がんにおいて、早期発見・早期治療(手術)が最も有効な治療法です。

ほぼ全ての膵がんにおいて、最初の遺伝子異常はKRAS(ケラス)遺伝子の変異です。したがって、全ての膵がん細胞はKRAS遺伝子変異を有しており、「KRAS遺伝子変異という最高のバイオマーカー」があることが、他のがんと異なります。しかし、このKRAS遺伝子変異は血液中(血液を用いたリキッドバイオプシー)には、全身に転移があるような膵がん患者さんでしか検出できず、別のアプローチからの検査法の開発が期待されていました。

これまでに研究グループは膵がんの自然史※<sup>3</sup>は約15年から20年と実は長いということを発見しており(Yachida S et al. Nature. 2010)、早期発見できるタイムフレームは十分にあることを踏まえて、有効な診断法の開発を試みました。

## ❖ 研究の内容

研究グループは全国の10施設と協力して、健康者(75人)と初診時手術適応膵がん患者さん(89人)を対象に、通常の胃カメラ検査の際に合成ヒトセクレチン※<sup>4</sup>を静脈投与し、十二指腸乳頭部を専用のカテーテル※<sup>5</sup>で洗浄し、それを回収しました。検査時間は通常の胃カメラ検査に1~2分の追加でできる簡易で身体的に負担の少ない検査です。回収液からDNAを抽出し、PCR法でKRAS遺伝子の変異量を測定しました。

その結果、手術適応膵がん患者さん(手術した早期膵がんだった患者さん)と健康者(健常者として登録され検査の結果、膵臓に病気のなかった人)を比較すると、統計学的に有意にKRAS遺伝子変異が、手術適応膵がん患者さんに非常に多いことが分かりました(図2)。

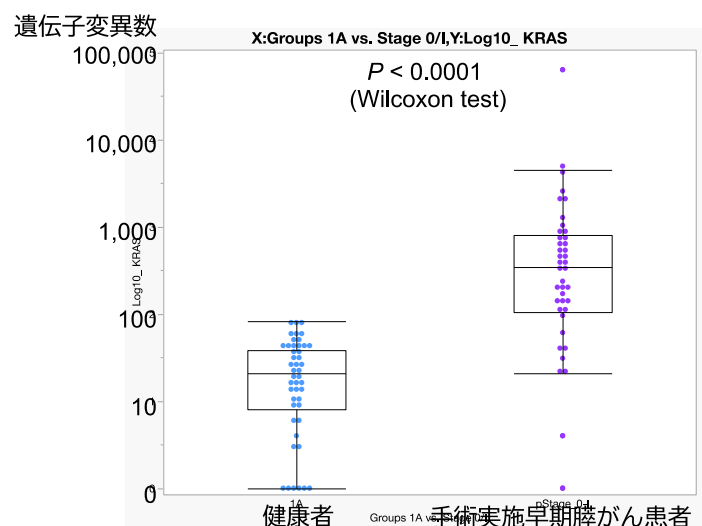


図2. 十二指腸洗浄回収液中のKRAS遺伝子変異  
KRAS遺伝子100,000個あたりの遺伝子変異数を示す。  
(縦軸は対数(10倍ごと目盛)を示していることに注意)

Press Release

さらに、特異度<sup>※6</sup>は 100%、感度<sup>※7</sup>は 80.9%で健康者と手術適応膵がん患者を分けることができました。検査法の目安となる AUC<sup>※8</sup>は 0.912 で極めて精度の高い検査法であることが分かります (図3)。

これまでの膵がんの腫瘍マーカー (CEA や CA19-9) では手術適応膵がんを発見することは困難とされ、米国では膵がんのスクリーニング検査として推奨されていません。偽陽性<sup>※9</sup>があり、その場合は身体的な負担が大きい検査が必要となるためです。本研究でも CEA (図4) と CA19-9 (図5) では偽陽性があり、感度や特異度は本検査を下回ることが明らかになりました。

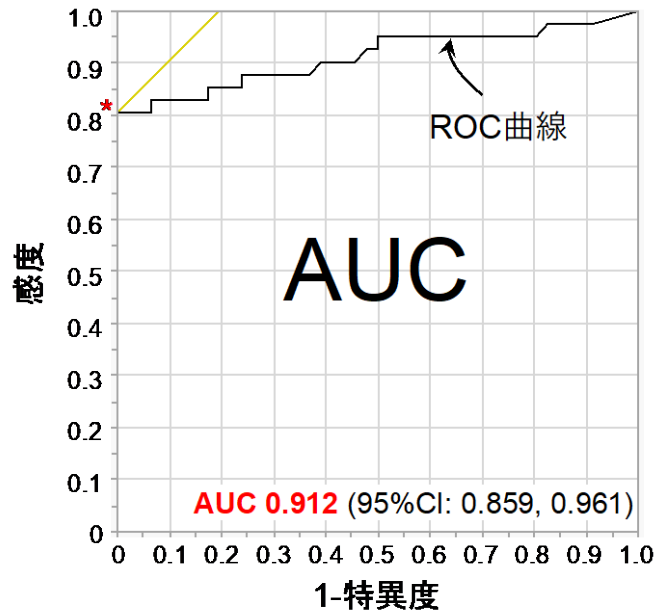


図3. KRAS 変異の ROC 曲線

健康者と早期膵がんを判別する ROC (Receiver Operating Characteristic) 曲線とその曲線下面積 (Area Under the Curve : AUC) を示す。AUC は 0 から 1 までの値をとり、値が 1 に近いほど二つの群の判別能が高いことを示す。

\*は統計学的に適切なカットオフ値

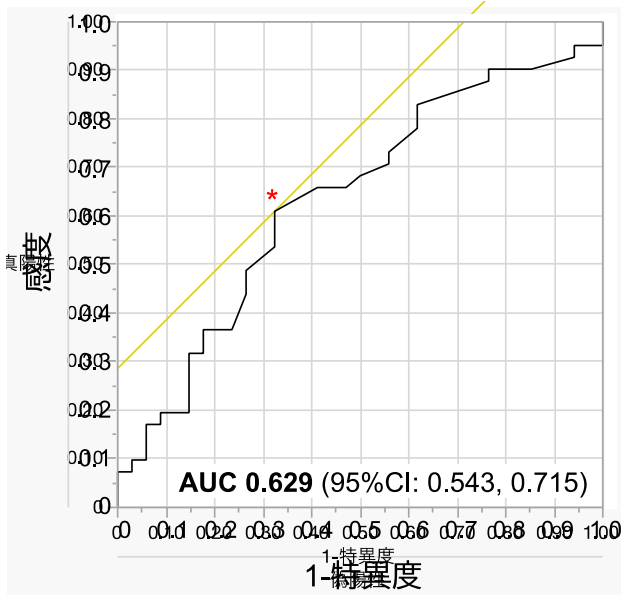


図4. CEA の ROC 曲線

\*は統計学的に適切なカットオフ値

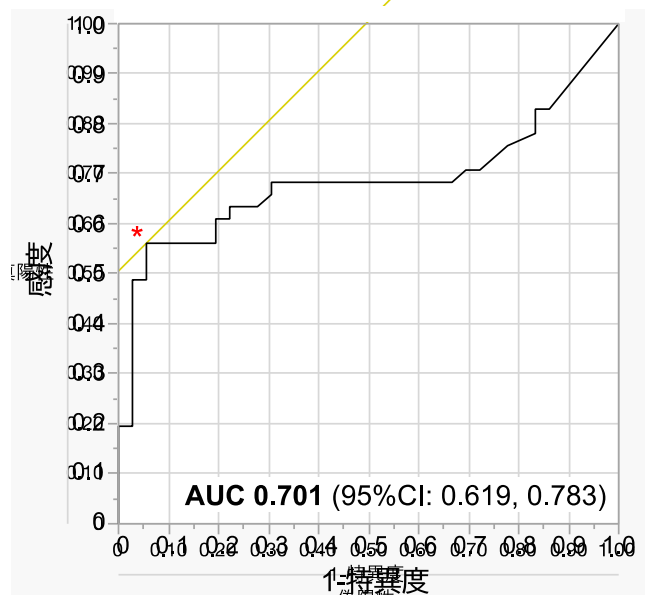


図5. CA19-9 の ROC 曲線

\*は統計学的に適切なカットオフ値

❖ 本研究成果が社会に与える影響(本研究成果の意義)

これまでに膵がんを早期診断可能なスクリーニング法はありませんでした。本検査は、腫瘍マーカー(CEA や CA19-9)のような間接的なバイオマーカーではなく、膵がん細胞由来の遺伝子変異をとらえる「直接的なバイオマーカー」で検出できます。

日本においては2年に1回の胃がん検診、特に胃カメラが推奨されています。その際に膵がんハイリスク者<sup>※10</sup>を対象に、スクリーニング検査として本検査を追加することで、膵がんの早期発見・早期治療が期待されます。本検査は膵がん克服に向けた大きな一歩といえます。

❖ 特記事項

本研究成果は、2025年2月4日に米国外科学会誌「Annals of Surgery」にオンライン版のみ、先行公開されています。

タイトル：“[KRAS mutations in duodenal lavage fluid after secretin stimulation for detection of pancreatic cancer](#)”

著者名：Shinichi Yachida<sup>1,2</sup> (責任著者), Shigetaka Yoshinaga<sup>3</sup>, Satoshi Shiba<sup>4</sup>, Makiko Urabe<sup>5</sup>, Hidenori Tanaka<sup>1</sup>, Yohei Takeda<sup>6</sup>, Akinori Shimizu<sup>7</sup>, Yuri Sakamoto<sup>6</sup>, Susumu Hijioka<sup>8</sup>, Shin Haba<sup>9</sup>, Reiko Ashida<sup>10</sup>, Yoshinori Kushiya<sup>11</sup>, Kento Asano<sup>12</sup>, Makiko Kobayashi<sup>12</sup>, Yoshiyuki Murawaki<sup>13</sup>, Kouji Onishi<sup>14</sup>, Taro Yamashita<sup>6</sup>, Hirokazu Kimura<sup>1</sup>, Totoki Yasushi<sup>1</sup>, Hideki Kamada<sup>15</sup>, Hajime Isomoto<sup>6</sup>, Satoshi Hattori<sup>2,16</sup>, Chigusa Morizane<sup>8</sup>, Kazuyoshi Ohkawa<sup>5</sup>, Masayuki Kitano<sup>10</sup>, Kazuo Hara<sup>9</sup>, Kenji Ikezawa<sup>5</sup>, Keiji Hanada<sup>7</sup>, Kazuya Matsumoto<sup>6</sup>

所属：

1. 大阪大学 大学院医学系研究科 ゲノム生物学講座 がんゲノム情報学
2. 大阪大学先導的研究機構 (OTRI)
3. 国立がん研究センター中央病院 内視鏡科
4. 国立がん研究センター研究所 がんゲノミクス研究分野
5. 大阪国際がんセンター 肝胆膵内科
6. 鳥取大学医学部統合内科医学講座 消化器腎臓内科学分野
7. JA 尾道総合病院 消化器内科
8. 国立がん研究センター中央病院 肝胆膵内科
9. 愛知県がんセンター 消化器内科部
10. 和歌山県立医科大学 消化器内科 (内科学第二講座)
11. 松江赤十字病院 消化器内科部 (松江市膵がんプロジェクト)
12. 大阪大学医学部附属病院 未来医療開発部 臨床研究センター
13. 松江市立病院 消化器内科 (松江市膵がんプロジェクト)
14. 松江生協病院 消化器内科 (松江市膵がんプロジェクト)
15. 香川大学医学部 内科学講座 消化器・神経内科学
16. 大阪大学 大学院医学系研究科 情報統合医学講座 医学統計学

DOI : <https://doi.org/10.1097/sla.0000000000006645>

本研究は、AMED 革新的がん医療実用化研究事業（JP17ck0106274h、JP20ck0106546h、JP24ck0106808h）、国立がん研究センター研究開発費（2022-A-05）、公益財団法人武田科学振興財団、公益財団法人安田記念医学財団、公益財団法人三菱財団、公益財団法人高松宮妃癌研究基金の一環として行われ、シスメックス株式会社とSBカワスミ株式会社の協力を得て行われました。

## ❖ 用語説明

### ※1 十二指腸乳頭部

別名 Vater（ファーター）乳頭とも呼ばれる。乳頭部とは十二指腸の中心付近に位置し、肝臓で作られる「胆汁」の通り道である「胆管」と、膵臓で作られる「膵液」の通り道である「膵管」が合流し十二指腸に開口する場所である。Vater（ファーター）とは、発見したドイツ人解剖学者 Abraham Vater（アブラハム・ファーター）（1684 年-1751 年）から名付けられた。

### ※2 出典：国立がん研究センター「院内がん登録 2014-2015 年生存率集計」5 年ネット・サバイバル

### ※3 膵がんの自然史

膵がんは「末梢（目に見えないレベルの）膵管細胞由来」とされている。末梢膵管細胞に KRAS 遺伝子に変異が入ることで「前がん病変」ができ、さらに CDKN2A や TP53 遺伝子の異常が蓄積され膵がんとなる。谷内田教授らは、膵管細胞分裂速度と遺伝子変異の数などから、膵がんにおいては、最初に KRAS 変異が入ってから肉眼的に観察され、転移をきたすまでのタイムラインは「約 15~20 年」と見積り、2010 年に Nature 誌に報告した（Yachida S et al. Nature. 2010, 467:1114, Campbell PJ, Yachida S et al. Nature. 2010, 467:1109）。この二つの論文は、これまでに計 4,600 以上の雑誌に引用されている。

### ※4 合成ヒトセクレチン

セクレチン（Secretin）は小腸粘膜で合成され、膵臓から重炭酸、水分、電解質などを含む「膵液」の分泌を大量に亢進させる消化管ホルモンである。27 個のアミノ酸からなるペプチドホルモンであり、そのうち 14 個はグルカゴンと同じである。セクレチンを投与することで末梢膵管から主膵管を経由して膵がん由来細胞や DNA が十二指腸乳頭部への流出を促進する。

ブタ由来セクレチン（セクレパン®、イーザイ株式会社：当時は約 250 円）は 50 年以上前からセクレチン負荷試験として静脈投与され、慢性膵炎やガストリノーマの診断に使用され、その有用性は確立されていた。しかし、BSE（Bovine Spongiform Encephalopathy、いわゆる狂牛病）問題をきっかけに生物由来製品が敬遠されるようになり、ほとんどの国でブタセクレチンが使われなくなり、日本でもセクレパン®が 2004 年に製造・販売を中止した。

米国では直ちに合成ヒトセクレチン（ChiRhoStim®）が製造され、2004 年に FDA（アメリカ食品医薬品局：日本の厚生労働省に似た役割）の承認を受け、10 万人以上に使用されている。合成ヒトセクレチンのクリアランスは  $580.9 \pm 51.3$  mL/分、分布容積は 2.7 L である。

日本膵臓学会は厚生労働省に要望書を提出し、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」で医療上の必要性が高いと評価を得て、厚生労働省は開発企業の募集（又は企業に開発要請）を現在もやっている。

本研究は臨床研究法のもと合成ヒトセクレチン（ChiRhoStim®）を米国 ChiRhoChin 社から輸入し、本邦未承認薬であることから臨床研究法のもと「特定臨床研究」として実施した。

すなわち日本においてドラッグラグ・ロスの状態が 2004 年から続いており、大きな社会問題

## Press Release

となっている。一方、同じ消化管ホルモンであるグルカゴンについては、動物豚由来グルカゴン製剤からグルカゴン G ノボ（遺伝子組換え、ノボ ノルディスク ファーマ株式会社、2,427 円）が製造販売され、日本において健康保険で使用できる薬となっている。

## ※5 専用のカテーテル

通常使用されている造影などに使われるカテーテルは先端に孔が 1 個だけのために、十二指腸乳頭部の洗浄と回収を同時にすることは出来ない。さらに吸引の際に先端の圧が高く、十二指腸粘膜を吸着してしまい、十分な回収量が得られなかった（図 6A）。

専用のカテーテルは二層になっており、図 6B の上層で十二指腸乳頭部を生理食塩水で洗浄する（水色）。カテーテルの先端から 30mm のところに黒色でマーキングされた部位に側孔がある。胃カメラに専用のカテーテルを挿入し、先端を進めて黒色に部位（側孔があるところ）を十二指腸乳頭部を留置する。側孔から生理食塩水で十二指腸乳頭部を洗浄する（水色）。

下層は洗浄液を吸引するために設計されており、先端に 6 つの孔があり、圧を分散させて効率よく洗浄液を回収できる（オレンジ色）。

SBカワスミ株式会社と共同で開発し、既に製造販売承認を受けている。特許出願中である。

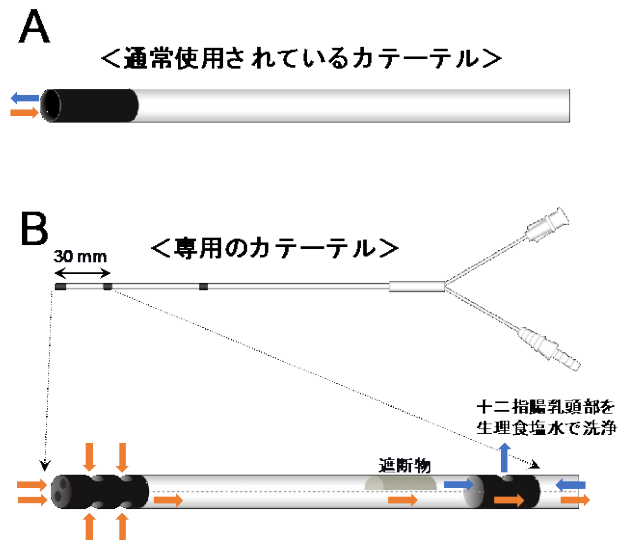


図 6. 専用のカテーテル

## ※6 特異度

検査で病气（本研究の場合は膵がん）を有さない人のうち、検査が正しく陰性と判断した人の割合。膵がんのスクリーニング検査としては「特異度」が最も重要とされる。検査で膵がんを有さない人が、検査で陽性と判断された場合は、身体的負担の大きい検査（ERCP（Endoscopic retrograde cholangiopancreatography）など）が必要となったり、「膵がんかもしれない」という精神的な負担が生じたりするためである。

## ※7 感度

病气（本研究の場合は膵がん）を有する人において、検査で正しく陽性と判断した割合。

## ※8 AUC

ROC（Receiver Operating Characteristic）曲線は、診断法がどのくらい有用なのかを解析する統計学的方法で、特定のカットオフ値を設定したときの感度・特異度をそれぞれ縦軸・横軸（1-特異度）にプロットし、折れ線で結んだ曲線になる。曲線下の面積（AUC：Area Under the Curve）によって定量化される。0 から 1 の間の値を取り、1 に近いほど陽性率と疑陽性（以下、参照）率をバランスできている、すなわち精度が良いことを示す。0.9 以上が非常に良い検査とされ、0.8 以上が良い検査とされる。

※9 偽陽性

実際には病気（本研究の場合は膵がん）ではないのに、検査結果が陽性に出ること。

※10 膵がんハイリスク者

膵がん家族歴、遺伝性膵がん症候群、遺伝性膵炎、糖尿病の新規発症／増悪、腫瘍マーカーの上昇、膵嚢胞、膵管異常、膵酵素異常などが膵がんのハイリスクとされている。

【谷内田真一 教授のコメント】

本研究成果は胃カメラを受ける多くの方のご協力によって成し遂げることができました。本研究に参加していただいた皆様に心より感謝申し上げます。アメリカ留学時代（2007年～2010年）に構想し、試行錯誤をしながらようやく確固たる検査法が約15年間をかけて出来上がりつつあります。

本検査法の開発は私のライフワークです。内視鏡先進国（内視鏡の世界シェアは日本企業でほぼ100%）である日本オリジナルの検査です。「潜在する膵がん」を見つけることが膵がん克服において最も早道です。また、日本の製薬企業による合成ヒトセクレチンの製造・販売を祈念しています。

❖ 参考 URL

谷内田真一 教授

研究者総覧 URL

<https://rd.iai.osaka-u.ac.jp/ja/53eb285b6d44a82a.html?k=谷内田真一>

❖ 本件に関する問い合わせ先

<研究に関すること>

谷内田 真一（やちだ しんいち）

大阪大学 大学院医学系研究科 ゲノム生物学講座 がんゲノム情報学 教授

TEL: 06-6879-3360 FAX: 06-6879-3369

E-mail: syachida@cgi.med.osaka-u.ac.jp

<報道に関すること>

大阪大学大学院医学系研究科 広報室

TEL: 06-6879-3387

Email: medpr@office.med.osaka-u.ac.jp

愛知県がんセンター 運用部経営戦略課企画・経営グループ

Email: k.murakami@aichi-cc.jp

JA 尾道総合病院 当院情報企画課

Email: h.nomura@hirokouren.or.jp

和歌山県立医科大学 事務局広報室

Email: kouhou@wakayama-med.ac.jp

香川大学医学部 総務課広報法規・国際係

TEL: 087-891-2008

Email: kouhou-m@kagawa-u.ac.jp

## Press Release

鳥取大学米子地区事務部総務課広報係

Email: me-kouhou@ml.adm.tottori-u.ac.jp

### ❖ 記者発表のお知らせ

本件に関して、2月26日(水) 14時から大阪大学中之島センターにて記者発表(オンサイトとオンライン)を行います。

是非ともご取材のほどよろしくお願い申し上げます。

※2月25日(火) 17時まで下記登録フォームに申請願います。

発表者 : 医学系研究科 がんゲノム情報学 谷内田 真一 教授

スケジュール: 14時00分~14時20分 研究内容報告(スライドを用いてご説明します。)

14時20分~15時00分 質疑応答

### ❖ Zoom Invitation

<https://zoom.us/j/97190281438?pwd=3dNbBmCyEyAVr338L8BgRxUdQftz7D.1>

ミーティング ID: 971 9028 1438

パスコード: 134727

### ❖ 申込先のリンクとQRコード

<https://forms.office.com/r/nJK5LhKZFj>



### ❖ 大阪大学中之島センター 6階セミナー室 (Rm# 6E)

<https://www.onc.osaka-u.ac.jp/access/>

