

「マイクロRNAを用いた高精度な次世代のがん検診」

～わずかな血液で12がん種及び発症の有無が判定可能～



国立大学法人 東京農工大学名誉教授
株式会社メディカル・アーク
代表取締役
伊藤 博

【ポイント】

- ① 「Ark-Test」は0.5mLの血清で12がん種の特異・がんの有無を検出する
- ② がん発症の有無を検出する「がんリスク検査」の感度は91%、特異度は92%
- ③ 各がん主に対する感度は86%から100%、特異度は75%から100%と高い
- ④ 数値により治療（手術・放射線・薬剤など）の評価などのモニタリングができる

「Ark-Test」について

わずかな血液でがんを早期に見つける

Ark-Test

2024年ノーベル生理学・医学賞受賞された「マイクロRNA」による

12がん種の特異 & がんリスク検査

がんの罹患のみを検出

がん細胞から分泌される EXOSOME

EXOSOME (エクソソーム)

マイクロRNA

EXOSOME内のマイクロRNAに着目

12がん種を検出

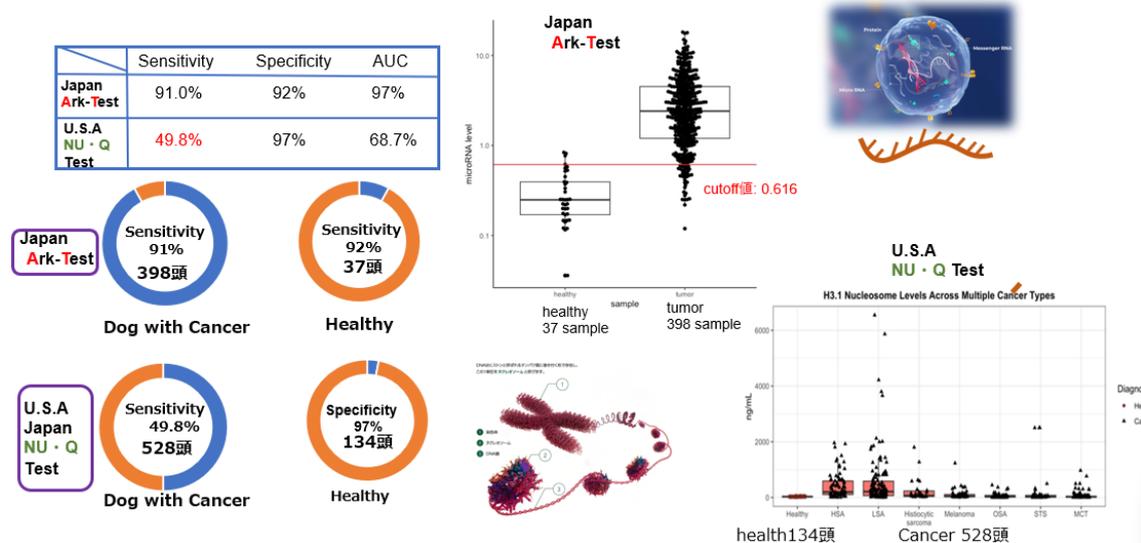
- 悪性リンパ腫
- 血管肉腫
- 骨肉腫
- 口腔内メラノーマ
- 肥満細胞腫
- 肺腺がん
- 尿路上皮がん
- 扁平上皮がん
- 肝臓がん
- 肛門嚢腺がん
- 鼻腔内腺がん
- 乳がん

+

12がん種に罹患しているか否か
がんリスク検査

「Ark-Test」は、2024年のノーベル生理学・医学賞の受賞テーマであるマイクロRNAを測定する検査です。具体的にはイヌの血清中にイヌのがんが血中に特異的に分泌しているエクソソームからマイクロRNAを取りだしてデジタルPCRで検出し、がん種を判定しています。血中にはマイクロRNA以外にもctDNA(血液循環腫瘍DNA)、CTC(血中循環腫瘍)、DNA変異などいくつかのバイオマーカー候補が存在していますが、マイクロRNA以外のバイオマーカーは、①早期検出が不可能、②がん種判定はできない、③数値化ができないなどの限界があります。一方、このマイクロRNAは、感度が高いことはもちろん、がん種及びがん発症の判定・数値化も可能な方法で、既存の手法と比較して圧倒的に優れています。例として「Ark-Test」のがんリスク検査と「Nu.Q Vet Cancer Test」(富士フィルムVETシステムズ)を比較しました。感度はArk-Testの91%に対してNu.Q Vet Cancer Testは49.8%になっています。

Exosome内のmiRNAとNucleosomesの変異によるがんリスク判定の比較



各がん種におけるArk-Testの感度と特異度

がん種	miRNA	感度(%)	特異度(%)	精度(%)
1.肝細胞がん	cfa-miR-	94	100	99
2.口腔内メラノーマ	cfa-miR-	96	100	99
3.尿路上皮がん	cfa-miR-	93	94	97
4.悪性リンパ腫	cfa-miR-	100	100	100
5.肥満細胞腫	cfa-miR-	90	90	95
6.扁平上皮がん	cfa-miR-	86	75	84
7.肺線がん	cfa-miR-	89	94	94
8.乳がん	cfa-miR-	75	75	80
9.鼻腔腺がん	cfa-miR-	95	87	97
10.肛門嚢腺がん	cfa-miR-	91	95	96
11.血管肉腫	cfa-miR-	97	97	99
12.骨肉腫	cfa-miR-	92	82	91

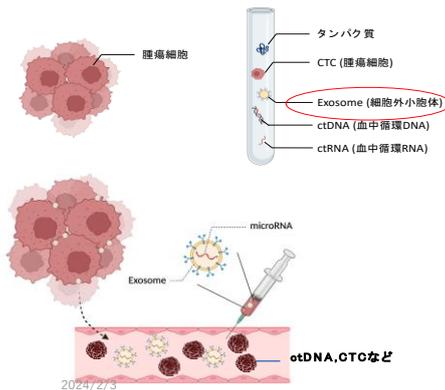
＜早期発見＞

現段階ではリンパ腫や膀胱がんの遺伝子検査があります。また尿中のアセスミンなどもがんとの相関があると言われてはいますが、この方法もまだエビデンスが少ないです。リキッドバイオプシーには大きく血液を循環しているがん細胞やその断片の DNA の Mutation(突然変異)を測定する方法とがん細胞が小さい時から分泌するエクソソーム内の microRNA を測定する 2 種類の方法があります。

臨床で最も早期に発見できるとすれば内部臓器のエコー検査がたまたま健康診断で肝臓腫瘍や膀胱腫瘍に異常が見つかることが稀にあり、次いで CT や MRI を用いてさらに詳細に診断されます。

当社の検査技術

Liquid biopsyにおける microRNA



Liquid biopsyとは症例の血液・尿・唾液・骨髄液など、liquid (液体) サンプル中に含まれる各種成分を利用した生体検査法のこと。

従来の組織生検に比べ、サンプル回収に伴う**侵襲が低い**。そのため、新たなBiopsyとして期待されている。

腫瘍ごとに分泌されるmicroRNAの組み合わせは大きく異なる。また、exosomeに内包されたmicroRNAは血中で分解されにくいことからCTC、ctDNA、ctRNAなどのリキッドバイオプシーで検出可能な他成分の中で最も高い「**安定性**」と「**組織特異性**」をもつ有用なマーカー分子であることが報告されている。

70

＜具体的な活用例＞

イヌは体調を言葉で伝えることはできません。症状が現れた時は、既にがんは臓器を蝕んでいます。深い悲しみから飼い主様を救うためにも早期にがんを見つけて、治療を施すことが重要です。イヌも高齢化でがんの発症が増えています。我々はマイクロ RAN 診断技術「Ark-Test」によって、がんを早期発見できる手法を手に入れました。多くのワンちゃんの命を救うことはもう「夢」ではありません。ヒトに先駆けて高精度で感度・特異度の高く、侵襲性の低い検査法が確立されたのです。

既存のガン治療で治すことは不可能に近いのです。がんと闘って行くためには早期治療が必要不可欠です。その治療効果や再発もマイクロ RNA でがんマーカーとして活用することができます。

- ①がんの判定ができる
- ②12 がん種の判定ができる
- ③残存病変のモニタリング
 - 寛解や進行の評価
 - 治療効果の評価
 - 手術後の評価
 - 抗がん剤治療の評価
 - 放射線治療の評価
 - 再発の評価
- ④ ステージの補助判定ができる
- ⑤ 治療の選択が可能となる

しかしながら、今後はこの測定法が 90%以上の確率で診断が可能かどうかは、各施設で実際に実施するバリデーションが重要です。臨床をしながらデータを蓄積して行くようお願いいたします。診断は 100%ではありません。既存の画像診断や時には細胞診なども必要になるときがあります。飼い主やワンちゃんに対してインフォームドする体制を構築しなければなりません。

「Ark-Test」開発の背景

ヒトは血液でがんを診断する場合は、多くの「がんマーカー」があります。例えば男性に発生する前立腺がん予測を立てられるPSAがあります。しかし、基準値を超えても、病理検査によって組織を調べても50%~80%は判定が困難であると言われております。また、全身麻酔による組織採取には、敗血症などの大きなリスクも伴います。結果的には、過剰診断などの不必要な検査として捉えられることもあります。

イヌやネコでも、麻酔による内部の臓器に太い針を刺して組織を採取したり、いずれも危険なリスクを伴います。さらに、イヌやネコは寿命が短いため、がんに罹患した場合、早くて数ヶ月で命を奪われてしまいます。また、痛みや不快感を言葉で表すことができない“物言わぬ動物”に対して、がんマーカーが存在しないため、がん診断におけるドック検診が浸透していません。長年、イヌやネコの腫瘍と向き合ってきた私の経験から早期にがんが診断できるのであれば、かなり長期に延命させることが可能と考えています。愛しいイヌやネコががんを罹患し、数ヶ月で別れなければならない辛い気持ちは、一緒に住んでいる人にしか理解できません。

今回の研究は、マイクロRNAやエクソソームの世界的な権威者である落谷孝広先生（東京医科大学医学総合研究所 分子細胞治療研究部門特任教授）が“がんから分泌されるマイクロRNA”を探し出し（測定）、体内の奥深く潜んでいるがん細胞を高感度で短時間で発見し、しかもがん細胞に太い針を刺したり、メスで切除することなく、わずかな血液で早期にがん診断が可能となる「次世代の高精度な夢のがん診断を世界に先駆けて成功させました。

<研究のきっかけ>



落谷孝広教授

私が東京農工大学で勤務している時に、当時国立がん研究センターの分野長であった落谷先生と「再生医療」やがん治療に用いる「核酸医薬」の共同研究を行っていました。

当時（約10年前）、落谷先生が「一滴の血液でがん種を判定することが可能」になるというリキッドバイオプシーにおける大型国家プロジェクトの統括責任者でありました。

その夢のような研究をぜひ進行の早い伴侶動物に生かせないかということがきっかけでした。太い針を刺さずに、しかも組織を採取することなく、血液や尿、唾液などの体液からでがん種まで判明できるという測定法は「夢」としか考えられませんでした。ちなみにリキッドとは「体液」の意味でバイオプシーとは生体の一部の組織から細胞を採取して検査することを意味します。即ちリキッドバイオプシーとは「生体の血液や唾液、尿などを採取してがん診断する」とい

う意味です。これには、血液中に存在しているがん細胞の DNA やエクソソーム内の microRNA などが含まれます。

この原動力は、ヒトでは最初のがんセンターにバンクされている約 6 万人という膨大な検体を分析して統計解析の方法を 82 億円の研究費支援を国から受けて研究されたものです。N 数（分析検体数）がヒトでは 2000 例～3000 例とわずかな n 数でも統計解析ができるように企業のチームが開発にしたものです。その研究開発した技術を伴侶動物に応用することができ、しかも動物では n 数が 40 検体の解析データは、感度、感受性が 90%以上と素晴らしいデータを弾き出したのです。

技術—背景

血液でがん種を判定できる技術の背景



開発責任者：
落谷孝広教授



国立研究開発法人 日本医療研究開発機構

Japan Agency for Medical Research and Development

プロジェクト2014~2018（82億円研究開発費用）

がん患者の血清中に含まれるマイクロRNAの網羅解析dataから「がんの種類」を高い精度で区別できることを世界に先駆けて実証した。

1. 感度・特異度の高い早期診断マーカーはヒトのがんの死亡率を改善し、医療費の削減に貢献
2. 国立がんセンターのバイオバンクの豊富な検体、臨床情報を効率的に活用することで迅速な開発が可能である（ヒトの4万検体を解析）。
3. 早期診断のみならず、治療効果の予測、新規薬剤の開発への応用も期待できる。

動物を通じた
共同研究



伊藤博教授

イヌへの臨床応用がヒトに先駆けて世界発で実証に成功した

69

今後の展望としては、がんだけではなく、自己免疫疾患、代謝性疾患や循環器などの病気に対してもマイクロ RNA によって早期診断と治療への有効性に活用できるように研究を推進します。さらに、この惑星に住んでいる伴侶動物のためにも一日も早く、ネコなどの他の動物種に対してもサービスを開始したいと考えています。

<プロフィールおよび自己紹介>



伊藤 博 ; 東京農工大学名誉教授

■専門： 獣医腫瘍学、比較腫瘍学、がん免疫療法、再生医療

■学歴： 1975年：北里大学獣医学部獣医学科卒業、1997年より同大学外科准教授
2005年：東京農工大学 動物医療センター 専任教授 2017年から名誉教授

■職歴：
2000年：USAのPurdue UniversityでDr Watersから腫瘍比較医学を学び、国内で初めて東京慈恵会医科大学と共同でがんに対するイヌのDCワクチンおよびLAK療法の免疫療法を確立。

2005年：東京農工大学の動物医療センターの専任教授として着任し、センター長として臨床改革を実施。
また、ニューヨークのSmall Animal Medical Centerと肩を並べる日本動物高度医療センター(JARMeC) を設立。

2011年：元国立がんセンター分野長の落谷先生（現東京医科大学教授）と共同研究でイヌとネコの脂肪幹細胞を樹立し、イヌの脊椎損傷および重度肝障害に対する国内発の再生医療治験を実施。

2015年：NEDOから「再生医療ロボット化事業」が採択されアニマル・ステムセル社およびデンソーウェーブ社と共同で全自動の細胞培養ロボットを完成させた。

2015年：落谷教授らが開発したヒトの核酸医薬である乳癌の治験にイヌ乳癌のデータが貢献した。次いでNEDOの支援による骨軟部肉腫の核酸医薬の臨床試験に最もヒトに類似しているイヌの自然発症である骨軟部肉腫の臨床試験が開始された。

2017年：大学退官後に高度医療を継続するため先端医療機器を備えた「動物先端医療センター」を設立。また、ヒトと動物の垣根を取り払い、生命科学の発展に寄与するため「ヒト伴侶動物の比較医学研究会」を設立。

2018年：伴侶動物とヒトの難治性疾患の懸け橋となるための社団法人「ヒトと伴侶動物の臨床研究情報センター」を設立して初代代表理事に就任。

2018年：血液によるイヌのがん診断の研究に着手

2020年：イヌの5がん種血液採取終了

2021年：イヌの8がん種血液採取終了

2021年：事業会社設立（株）メディカル・アーク

2022年：イヌの5がん種判定成功 ～Validationの開始～

2023年：イヌの8がん種・12がん種の判定成功

2024年：12がん種、がんリスク検査 事業サービス開始

＜ヒトと伴侶動物への架け橋＞

落谷先生と共に「ヒト（医学）と伴侶動物（獣医学）の垣根を取り払い、同じプラットフォームで互いに医療情報を共有し、種を超えて統合的に疾患を診ることで、これまでに無い画期的な診断・治療法の開発・発展に貢献したい」という長年の思いから、趣旨に賛同する医師と獣医師参画のもと立ち上げました。

マウスなどの齧歯類によるがん移植モデルは、ヒトの臨床とは大きく異なることから、これらの実験結果が必ずしもヒトに挿入できない事例が大きな問題となっています。そこで、実験動物により安全性や臨床効果が得られた創薬を、イヌの自然発症に用いた臨床試験及び治験の有効性評価は、従来のがん研究や治療の抱えていた問題点を克服するばかりではなく、生命科学の発展に大きく寄与するものと思われれます。この「ヒトと動物の臨床研究情報センター」はイヌの新規がん治療の実現のみならず、人類の祈願であるがん撲滅に向けても大変重要な機関であると思います。

イヌも長寿化・高齢化が進み、ヒト同様にイヌの死因の第一位はがん（死因の54%）となっており、2頭に1頭のイヌはがんで亡くなる時代に突入しています。イヌにおけるがんの増殖はヒトと比較して約7倍の速さで進行する為、ほとんどが1年以内と短期間で命を奪われてしまいます。そこで、少しでも早く、そして負担が少なくイヌのがんを血液1滴で見つけることができ、さらに新規治療の基礎データとして活用することが可能になれば、がんの研究開発は大きく飛躍するでしょう。イヌおよび人類のがん克服に向けてとても大きな貢献になるとの思いで、本プロジェクトに取り組んでいます。