

PRESS RELEASE

岡山大学記者クラブ

文部科学記者会

科学記者会

御中

令和 6 年 3 月 25 日

岡 山 大 学

広 島 市 民 病 院

唾液を用いて下咽頭がんを早期に発見可能！ ～唾液中 DNA メチル化評価による早期下咽頭がんの 低侵襲で簡便なスクリーニング方法～

◆発表のポイント

- ・下咽頭がんは頭頸部がんの中でも高頻度かつ予後不良とされていますが、簡便な早期の診断手法がないことが課題となっています。
- ・唾液を用いて DNA メチル化解析することで、早期の下咽頭がん患者さんの唾液中 DNA において *Deleted in Colorectal Cancer (DCC)* 遺伝子の異常メチル化が高頻度に見られることが確認されました。
- ・唾液は簡単に採取可能であり、この技術を応用することで咽頭がんハイリスクの患者さんの早期診断に有用なツールとなることが期待されます。

岡山大学病院消化器内科の平井亮佑医員（岡山大学大学院医歯薬総合研究科博士課程 3 年在学中）、衣笠秀明助教（研究責任者）、広島市立広島市民病院内科 中川昌浩部長、岡山大学学術研究院医歯薬学域（医）消化器・肝臓内科学の大塚基之教授らの研究グループは、早期下咽頭がん患者さんの唾液における *DCC* 遺伝子の DNA メチル化が、がんのない方の唾液と比較して高頻度で発生しており、この手法を用いることで高い精度で下咽頭がんを診断可能であることを明らかにしました。

この研究成果は、2024 年 3 月 27 日 0 時（GMT）に英国 Cancer Research UK と Springer Nature による学術雑誌「*British Journal of Cancer*」のオンライン版で公開されます。

これまで上部消化管内視鏡以外の早期診断の手法が存在しなかった口腔内、特に咽頭領域において、唾液という簡便かつ非侵襲的に採取可能な検体を用いることでリスクとなる患者さんを拾い上げることが可能になれば、内視鏡での局所切除による根治治療へとつながる可能性を秘めています。本研究成果の技術を製品化・がん検診に応用し、内視鏡技術と組み合わせることで、全く新しい内視鏡がん診療を構築することが期待されます。

◆研究者からのひとこと

体液の中に含まれるがんの細胞を検出し、診断や治療後のモニタリングに活用する技術は“リキッドバイオプシー”と呼ばれ、低侵襲ながん検出手法として注目されています。唾液は極めて容易に、多量に、かつ非侵襲的に採取可能であるため、実用化されればこれまで有用な血液腫瘍マーカーの存在しなかった咽頭領域において、必ず患者さんのお役に立てる技術であると確信しています。



平井医員

PRESS RELEASE

岡山大学病院消化器内科では、内視鏡による咽頭がんの早期診断と治療を積極的に実施していますが、咽頭観察は苦痛を伴うため麻酔が必要であり、胃カメラを受けるすべての患者さんに咽頭の詳細観察を行うことは困難です。今回私たちが検証した手法を用いて、内視鏡による咽頭精密検査が必要なハイリスクの患者さんを事前に判定し、内視鏡による早期発見治療につなげることで、患者さんの生活の質の改善に大きく寄与する技術であると考えています。臨床応用に向け、さらに研究を進めてまいります。



衣笠助教

■発表内容

<現状>

咽頭がんを含めた頭頸部がんは世界で6番目に頻度の高い悪性腫瘍であり、その問題点は症状が出にくいいため進行期で発見される頻度が高く、進行期で見つかった際には根治できたとしても手術や放射線化学療法による機能的・整容的喪失が大きく生活の質（QOL）の低下が著しい点にあります。その中でも、特に下咽頭がんは頻度も悪性度も高いとされ、進行期での5年生存率は40%以下と予後不良です。

近年では消化器内視鏡技術の発展により、下咽頭がんでも早期の段階で発見されれば当院も含め内視鏡による局所切除が積極的に実施されるようになってきています。しかしながら、内視鏡による咽頭の詳細観察には患者さんの苦痛を伴うため鎮静剤使用下での検査が必須になりますが、安全面や時間的な懸念からも内視鏡検査を行う患者さん全例に咽頭詳細観察を実施することは現実的ではありません。内視鏡検査に先立って、下咽頭がんのハイリスクとなる患者さんを判断する簡便かつ侵襲の少ない検査法の確立が望まれています。

<研究成果の内容>

我々は、岡山大学病院にて早期下咽頭がんに対して内視鏡治療を行う患者さんと下咽頭がんのない患者さんの唾液中のDNAを抽出し、4つの候補遺伝子についてその発現に影響を与える「メチル化」の頻度を、メチル化特異的PCRという手法を用いて比較検討しました。その結果、下咽頭がんのない患者さんと比較して早期下咽頭がん治療前の患者さんの唾液中DNAではDCC遺伝子のメチル化頻度が極めて高く、DCC遺伝子のメチル化を調べることで感度82.8%、特異度90.2%と高い性能で下咽頭がんの診断が可能であることを明らかにしました。

さらに、岡山大学病院の関連病院である広島市民病院で早期下咽頭がんの治療を受けられた患者さんの唾液に同様の手法でDCC遺伝子のメチル化頻度を評価したところ、85%の下咽頭がんの患者さんで高いメチル化が検出されました。以上より、唾液中のDCC遺伝子異常メチル化の評価は、下咽頭がんの患者さんを局所切除可能な早期の段階で診断する非常に有用な手法であることが判明しました。

PRESS RELEASE

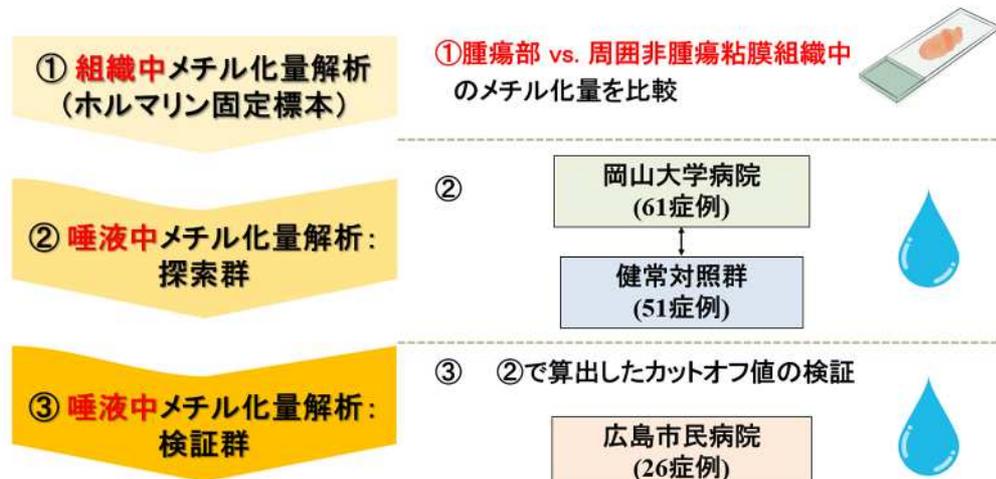


図 1 :

本研究のフローチャート。4つの候補遺伝子について、まず岡山大学病院にて内視鏡切除されたがん組織と正常粘膜部分のメチル化量を比較した。組織でメチル化によるがん識別が可能であった3遺伝子について、岡山大学病院で治療された61人の早期下咽頭がん患者さんと、51人のがんのない患者さんの唾液中のメチル化量を比較した。最もメチル化量に差を認めた *DCC* 遺伝子について、広島市民病院で治療された早期下咽頭がん患者さんの唾液中のメチル化量で検証を行った。

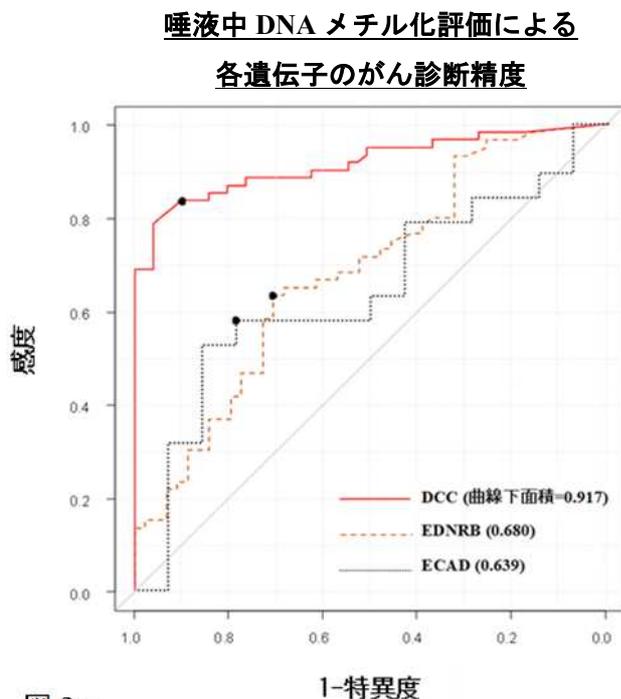


図 2 :

岡山大学病院にて治療された患者さんの唾液 (探索群) による各遺伝子のメチル化量評価のがん診断性能の比較。*DCC* 遺伝子で感度 82.8%、特異度 90.2%と他遺伝子と比較し極めて高い精度で診断可能であった。

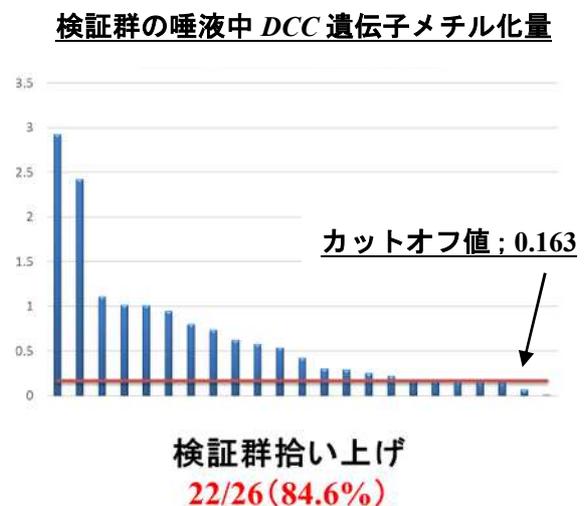


図 3 :

広島市民病院にて治療された患者さんの唾液 (検証群) による *DCC* 遺伝子メチル化評価のがん診断性能。26 例中 22 例で設定したカットオフ値を上回るメチル化が検出された。



PRESS RELEASE

<社会的な意義>

下咽頭がんは予後不良であるものの、診断に有用な血液腫瘍マーカーも存在せず、非侵襲的かつ簡便に早期の段階でハイリスクとなる患者さんを拾い上げる手法は確立されていませんでした。本研究により、唾液中 DNA 異常メチル化の評価を行うことで、特定の遺伝子のメチル化が早期の下咽頭がん患者さんでも高頻度に見られることが明らかになりました。この手法では内視鏡での精密検査を行う必要のある患者さんを唾液という容易に採取可能な検体を用いて判断が可能であり、局所切除による根治を目指すことが可能になります。さらに多くの遺伝子で検証を行い、最終的にはキット化やがん検診へとつなげることで、咽頭がん患者さんの早期診断治療を可能にする新たながん診療体制の確立を目指して研究を進めてまいります。

■論文情報

論文名 : Methylation analysis of *DCC* gene in saliva samples is an efficient method for non-invasive detection of superficial hypopharyngeal cancer

掲載紙 : *British Journal of Cancer*

著者 : Ryosuke Hirai, Hideaki Kinugasa*, Shumpei Yamamoto, Soichiro Ako, Koichiro Tsutsumi, Makoto Abe, Koji Miyahara, Masahiro Nakagawa, and Motoyuki Otsuka * : 責任著者

DOI : 10.1038/s41416-024-02654-2

URL : <https://www.nature.com/articles/s41416-024-02654-2>

■研究資金

本研究は、内視鏡医学研究振興財団（JFE）の支援を受けて実施しました。

<お問い合わせ>

岡山大学病院 消化器内科

助教 衣笠 秀明

(電話番号) 086-235-7219

(FAX) 086-225-5991



岡山大学は持続可能な開発目標 (SDGs) を支援しています。