



## 尿 1 滴で短時間・安価・高精度に早期がんを診断！

### 概要

がんは長年の間、日本人の死因第 1 位であり、医療費や早期死亡による経済的影響は数兆円（世界では 100 兆円）にも上ります。がんの解決には早期発見が最も有効であり、手軽に安価に高精度に早期がんを診断できる技術が期待されています。

九州大学大学院理学研究院／味覚・嗅覚センサ研究開発センターの広津崇亮助教、伊万里有田共立病院の園田英人外科部長（九州大学大学院医学研究院消化器・総合外科共同研究員、九州大学味覚・嗅覚センサ研究開発センター客員准教授）と九州大学大学院医学研究院消化器・総合外科の前原喜彦教授らの研究グループは、がんの匂いに注目し、線虫が尿によって高精度にがんの有無を識別することができることをつきとめました。この技術（n-nose）が実用化されれば、尿 1 滴でさまざまな早期がんを短時間に安価に（数百円）高精度に（約 95%）検出できるようになることが期待できます。

本研究成果は、2015年3月11日（水）午後2時（米国東部時間）に、米国オンライン科学誌『PLOS ONE』に掲載されました。

### 背景

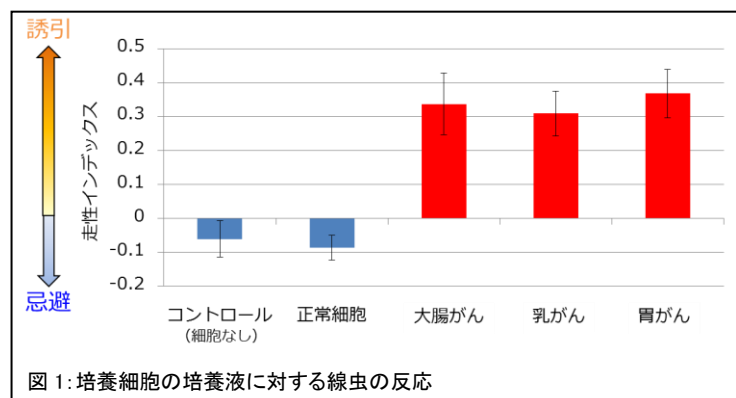
がんによる死亡者数は全世界で年間 820 万人（2012 年）、2030 年には 1300 万人に増加すると言われています（WHO）。また医療費や早期死亡、障害における経済的影響は 100 兆円にも上ると報告されています（OECD2013）。我が国ではがんの影響はより深刻であり、1981 年から死因第 1 位で、2 人に 1 人ががんを経験し、3 人に 1 人ががんにより死亡しています。がんの医療費は年間 3.6 兆円（2011 年）にも上り、がんによる経済的損失、社会的損失は莫大なものです。

がんによる死亡を防ぐ最も有効な手段は、早期発見・早期治療です。しかし、我が国のがん検診受診率は約 30%にとどまっています。その理由としては、「面倒である（医療機関に行く必要がある）」、「費用が高い」、「痛みを伴う」、「診断まで時間がかかる」、「がん種ごとに異なる検査を受ける必要がある」などが挙げられます。また、複数のがん種について調べられる検査として腫瘍マーカーが知られていますが、高価で、早期がんについては精度が低いなどの欠点があります。そこで、手軽に安価に高精度に全てのがんを早期に診断できる、がんスクリーニング技術の開発が望まれていました。

### 内容

がん患者には特有の匂いがあることが臨床現場では知られています。このがんの匂いに注目し、犬を用いてがん診断しようという試みがあります（がん探知犬）。しかし、がん探知犬の能力は集中力に左右されるため 1 日に 5 検体程度しか調べることができず、実用化は非常に困難であるのが現状です。そこで研究グループは、線虫 *C. elegans* に着目しました（2014 年 4 月 23 日プレスリリース参照）。線虫は、嗅覚受容体を約 1200 種（犬と同等）有する嗅覚の優れた生物であり、匂いに対する反応も走性行動（注1）を指標にして容易に調べることができます。その上、飼育も容易であり、様々な実験技術が開発されていることから、犬を用いた研究では不可能であった、がんの匂い及びその受容体の同定を行うことができます。

研究グループはまず、がん細胞の培養液に対する線虫の反応を調べました。するとがん細胞の培養液に誘引行動（注2）を示すことがわかりました（図 1）。この誘引行動は、正常細胞の培養液に対しては見られないこと、嗅覚異常の変異体では見られないことから、がん細胞に特有の分泌物の匂いに対して線虫が反応していると考えられました。また、がん患者のがん組織と正常組織では、がん組織の方を好むことがわかりました。



次に、人間由来の試料に対する線虫の反応を調べました。血液等に比べ、尿で診断することができれば最も簡便であることから、研究グループは尿に注目しました。がん患者の尿 20 検体、健常者の尿 10 検体について線虫の反応を調べたところ、全てのがん患者の尿には誘引行動を、反対に全ての健常者の尿には忌避行動 (注 2) を示すことがわかりました (図 2、図 3)。

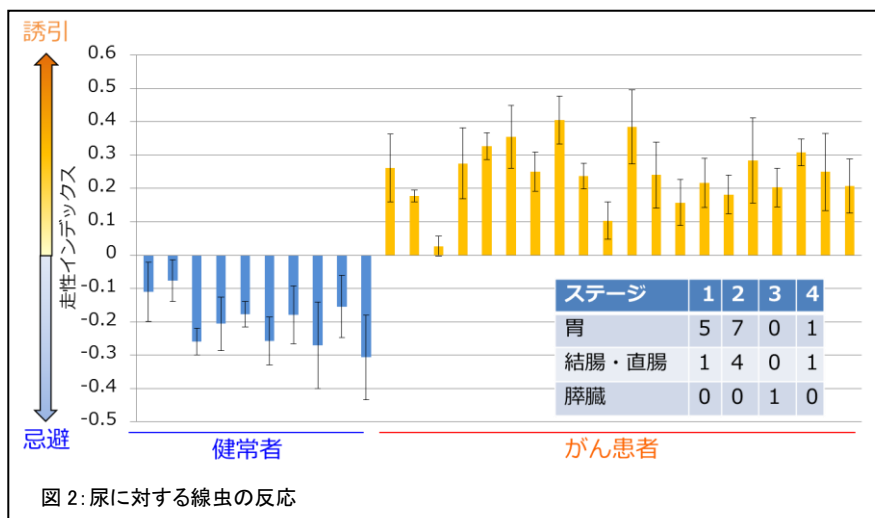


図 2: 尿に対する線虫の反応

がん患者の尿に対する誘引行動は、嗅覚神経を破壊した線虫では起こらないこと、線虫の嗅覚神経はがん患者の尿に有意に強く反応したことから、線虫は尿中におけるがんの匂いを感じていると考えられます。また、ステージ 1 の早期がんにも反応したことから、早期がんを発見できる可能性も示唆されました。

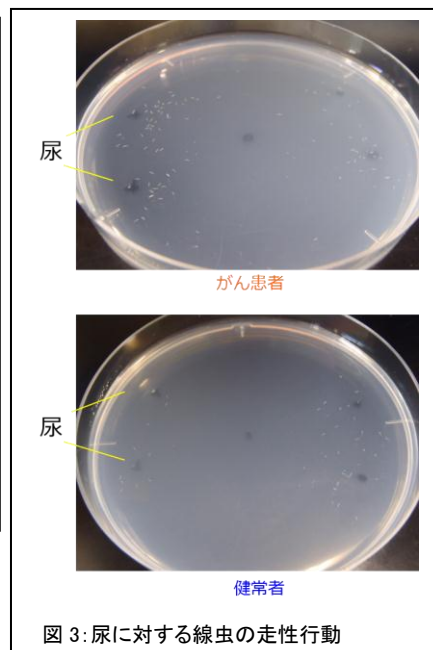


図 3: 尿に対する線虫の走性行動

線虫の嗅覚を用いたがん診断テスト (n-nose) の精度を調べるために、242 検体 (がん患者: 24、健常者: 218) の尿について線虫の反応を調べました。すると、がん患者 24 例中 23 例が陽性、健常者 218 例中 207 例が陰性を示しました。すなわち感度 (がん患者をがんと診断できる確率) は **95.8%**、特異度 (健常者を健常者と診断できる確率) は **95.0%** であり、同じ被験者について同時に検査した他の腫瘍マーカーに比べ、感度は圧倒的でした (表 1)。

腫瘍マーカー	感度 (%)	特異度 (%)
<b>n-nose</b>	<b>95.8</b>	<b>95.0</b>
CEA	25.0	96.3
抗p53抗体	16.2	86.2
尿中ジアセチルスベルミン (DiAcSpm)	16.7	95.4

表 1: 242 検体に対する各種テストの精度

腫瘍マーカーが 1 検体数千円以上かかることを考えると、数百円で行える n-nose は、コスト面でも優れています。さらに興味深いことに、がん患者 24 例中 5 例については、尿採取時点ではがんが判明しておらず、線虫嗅覚テスト時点 (2 年後) までのがんが判明したものでした。すなわち、従来のがん検診では見つけれなかった早期がんを発見できる可能性を示しています。実際、がん患者 24 例中 12 例はステージ 0、1 の早期がんでしたが、すべて陽性でした。

## ■ 効果

線虫の嗅覚を用いたがん診断テスト (n-nose) は、以下の優れた利点を全て合わせ持った、従来にない画期的な技術です。

- ① 苦痛がない: 尿サンプルを解析。必要な尿はわずか 1 滴!
- ② 簡便: 尿の採取に食事などの特別な条件は定めていません。通常健康診断などで採取した尿を使えます。また医療機関に行く必要がないため、地域間格差もありません。
- ③ 早い: 診断結果が出るまで約 1 時間半です。
- ④ 安価: 1 検体あたり数百円で検査できます。機械化されればより安価に。検査システムの立ち上げコストも安価であり、開発途上国での導入も期待できます。
- ⑤ すべてのがんを 1 度に検出可能: これまでに調べた 10 数種類のがんについてすべて検出可能でした。その中には早期発見が難しい膵臓がんも含まれています。
- ⑥ 早期がんを発見できる: ステージ 0、1 の早期がんや、従来検査では見つけれなかったがんについても検出可能でした。
- ⑦ 高感度: 感度 95.8% という結果が得られています。

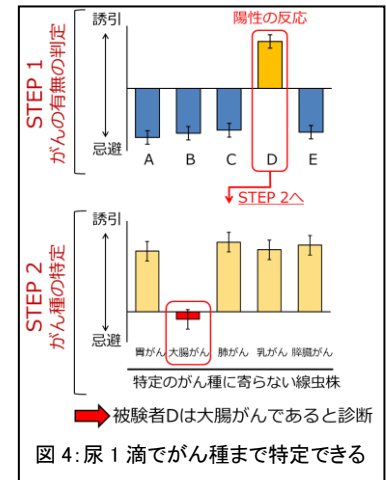
この n-nose が社会実装されれば、がん検診受診率の飛躍的向上とそれによる早期がん発見率の上昇、がんの死亡者数の激減、医療費の大幅な削減が見込まれ、人類社会全体の変革につながる可能性があります。

## ■今後の展開

n-nose は、全てのがんを検出できる反面、がん種を特定できないのが現状です。しかし、この点については、既に特定のがんにだけ反応することができない線虫株を作製することに成功しています。このような線虫株を用いれば、野生型線虫は誘引行動を示し（がんの有無の検査）、大腸がんには反応しない線虫株は誘引行動を示さない場合（がん種の特定検査）、大腸がんであると診断できます（図 4）。つまり、尿 1 滴でがんの有無だけでなく、がん種まで特定できます。

九州大学味覚・嗅覚センサ研究開発センター（センター長 都甲 潔）では、2014 年 7 月に応用医療センシング部門を設立し（[2014 年 7 月 1 日プレスリリース参照](#)）、線虫嗅覚によるがん診断テスト（n-nose）の基盤技術の開発と実用化に向けた取組を開始しています。また、センターの全部門が協力し、匂いによるがん検知のデバイス化も行います。

n-nose の自動化、システム化については、株式会社日立製作所、JOHNAN 株式会社と共同で、早期の社会実装を目指して研究開発を進めていきます。



## ■研究について

本研究は、文部科学省科学研究費補助金「22680028」「26430019」、千里ライフサイエンス振興財団岸本基金、稲盛財団、倉田記念日立科学技術財団、ひと・健康・未来研究財団、三島海雲記念財団、九州大学教育研究プログラム・研究拠点形成プログラム（P&P）の支援を受けて行いました。

## ■用語解説

1. 走性行動：生物が刺激に対して移動する行動。
2. 誘引行動、忌避行動：線虫は好きな匂いに対して寄る（誘引行動、走性インデックス=0~1）、嫌いな匂いから逃げる（忌避行動、走性インデックス=-1~0）といった走性行動を示す。

## ■論文

A highly accurate inclusive cancer screening test using *Caenorhabditis elegans* scent detection

Takaaki Hirotsu\*, Hideto Sonoda\*, Takayuki Uozumi, Yoshiaki Shinden, Koshi Mimori, Yoshihiko Maehara, Naoko Ueda, Masayuki Hamakawa (\*同等貢献)  
PLOS ONE(2015)

「線虫嗅覚を用いた高精度がん検出法」  
広津崇亮<sup>1,2,3,4</sup>、園田英人<sup>2,5,6</sup>、魚住隆行<sup>3</sup>、新田吉陽<sup>7</sup>、三森功士<sup>7</sup>、前原喜彦<sup>6</sup>、上田奈央子<sup>4</sup>、濱川昌之<sup>3</sup>

1九州大学大学院理学研究院生物科学部門

2九州大学味覚・嗅覚センサ研究開発センター

3九州大学大学院システム生命科学府

4九州大学理学部生物学科

5伊万里有田共立病院

6九州大学大学院医学研究院消化器・総合外科

7九州大学病院別府病院外科

## 【お問い合わせ】

(研究について)  
大学院理学研究院 生物科学部門  
味覚・嗅覚センサ研究開発センター  
助教 広津 崇亮 (ひろつ たかあき)  
電話： 092-802-3707、092-642-4402  
FAX： 092-642-2645  
Mail：hirotsu.takaaki.056@m.kyushu-u.ac.jp

(味覚・嗅覚センサ研究開発センターについて)  
味覚・嗅覚センサ研究開発センター  
テクニカルスタッフ  
日高 朋子 (ひだか ともこ)  
電話：092-802-3743  
Mail：hidaka@nbelab.ed.kyushu-u.ac.jp