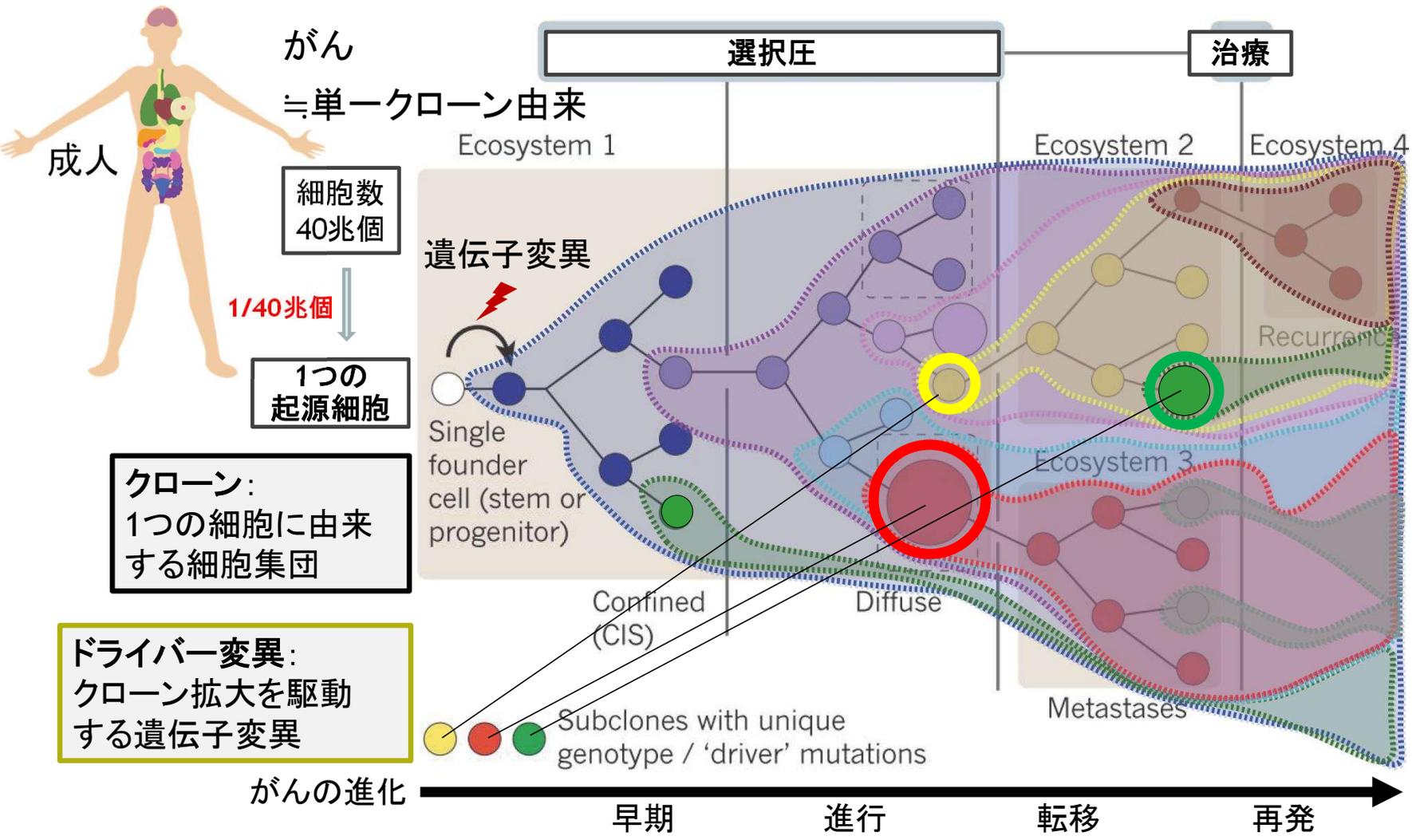


頬粘膜の体細胞モザイクを用いた 食道・咽頭がん予測モデル

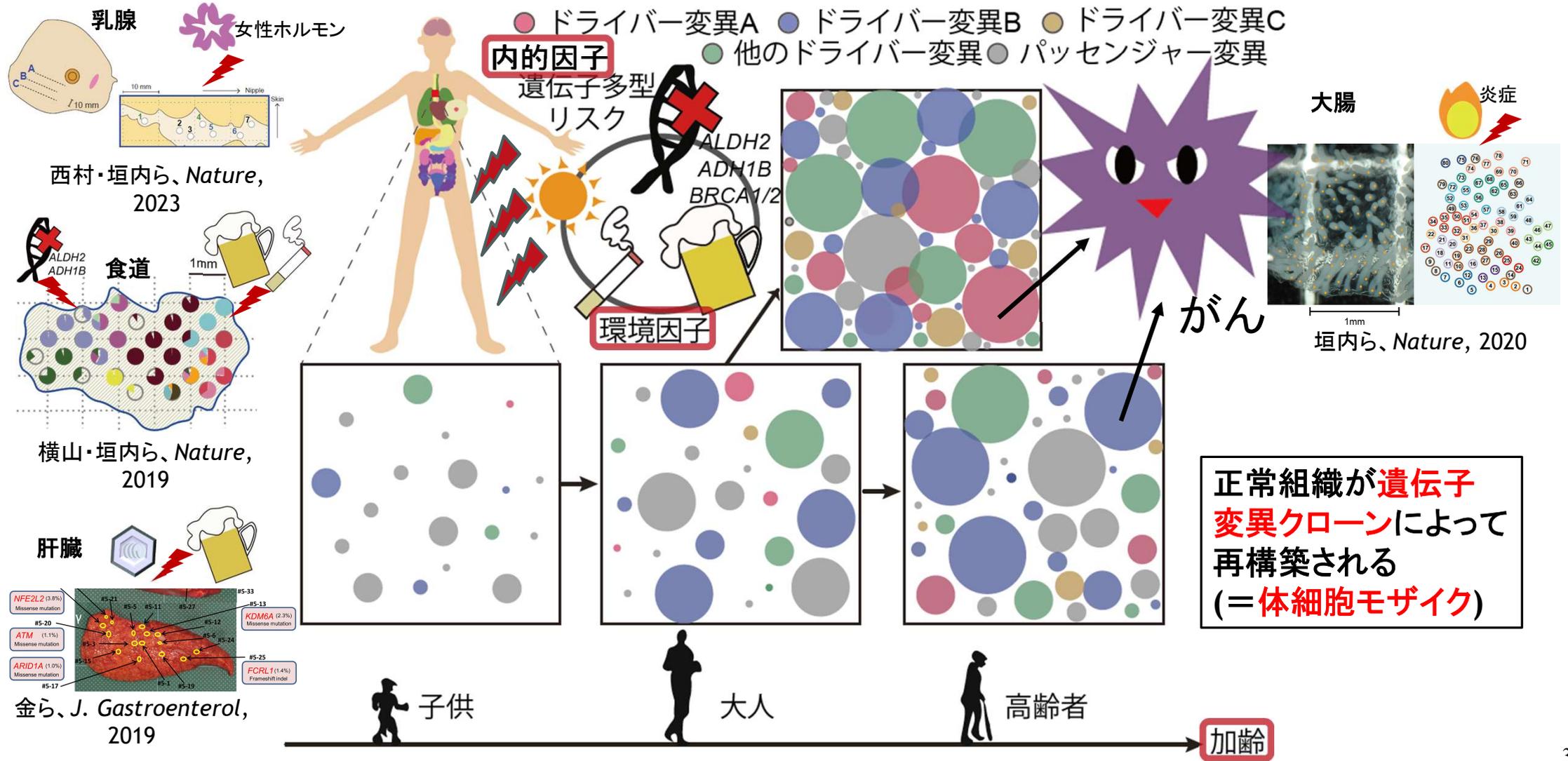
京都大学 医学部 腫瘍内科 講師 横山 顕礼
同学 同部 白眉センター 特定准教授 垣内 伸之

2025年11月20日

背景 がんのクローン進化

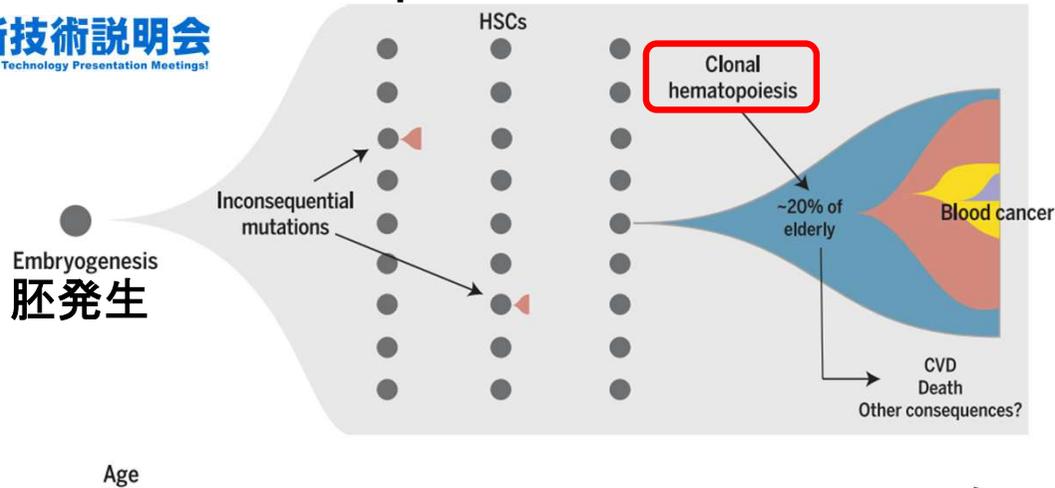


体細胞モザイクとがん化

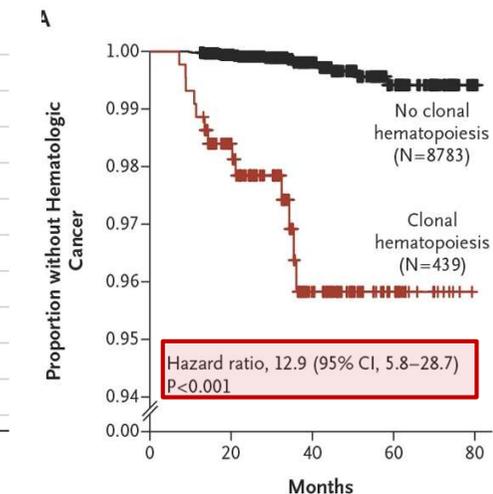
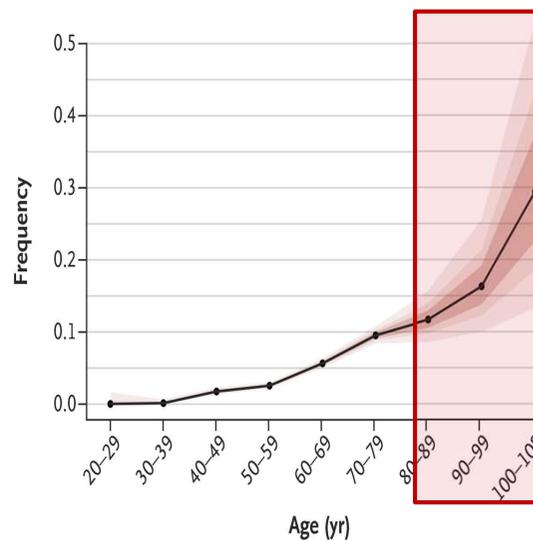


血液の体細胞モザイク: Clonal hematopoiesis (クローン性造血)

Hematopoietic Stem Cells: 造血幹細胞



Science, 2019



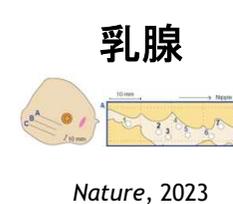
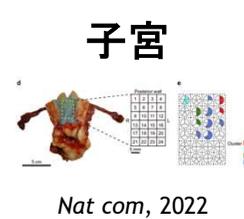
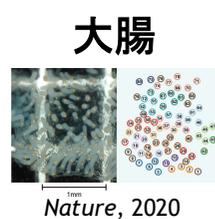
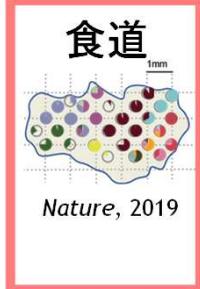
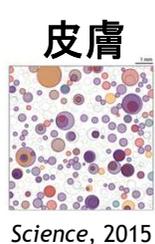
NEJM, 2014

▶ 高齢者の10-20%

▶ 白血病のリスク×12.9

▶ クローン性造血は、白血病のバイオマーカー

血液以外
≡
固形臓器



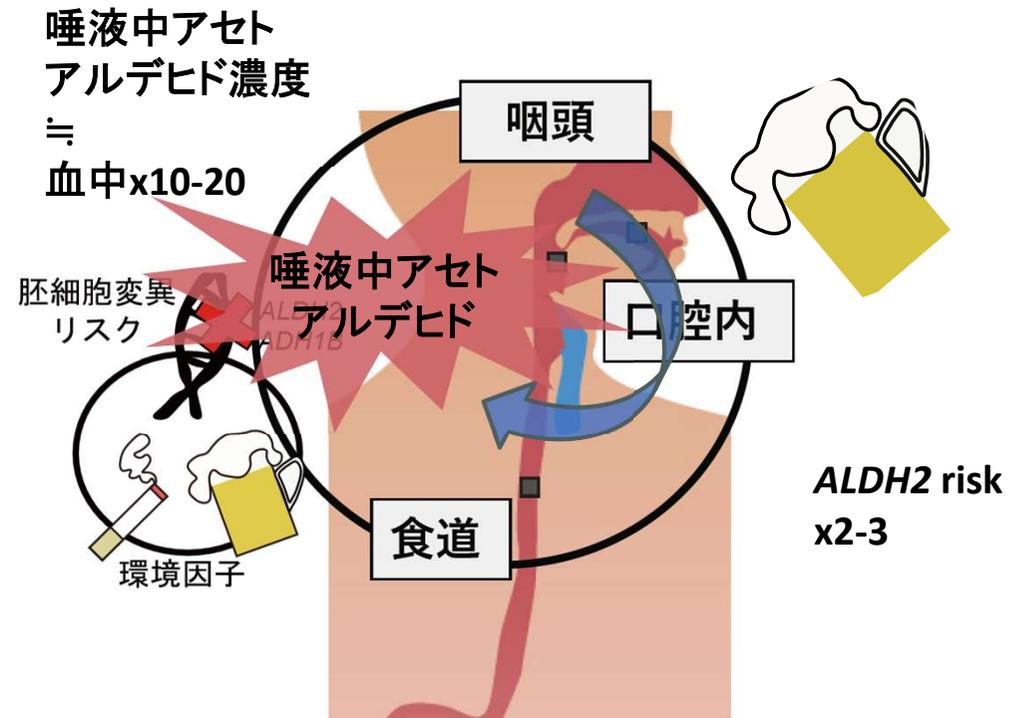
- ▶ 課題
- ・評価方法
 - ・アクセス
 - ・侵襲(体に傷)

背景 フィールドがん化

口腔

1953年にSlaughterらが口腔癌の研究から提唱した概念で、共通の癌誘発因子の長期的な暴露によって複数の領域にまたがって広く発癌する現象を指す。

上部消化管における フィールドがん化の主因



Slaughter, et al. Cancer : 6 ; 963-968,1953.

Yokoyama, A. et al. Alcohol Clin Exp Res.2008

正常頬粘膜のクローン拡大を用いた食道がん予測モデル

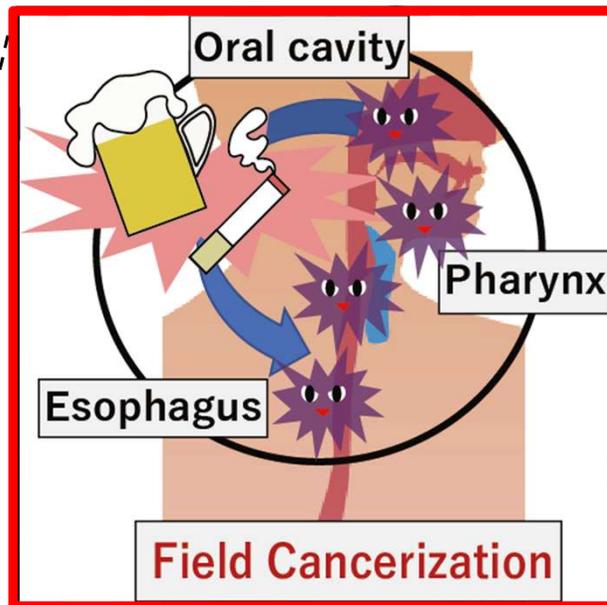
新技術説明会
New Technology Presentation Meetings

③食道がん予測モデルの構築

食道がん
予測

安全
簡便に

①正常頬粘膜の体細胞モザイクを正確に検出



②食道がんリスク因子との関係



発明の名称：食道癌、咽頭癌又は口腔癌の発症予測及び／又はリスク判定方法、並びに食道癌、咽頭癌又は口腔癌の発症予測及び／又はリスク判定用キット
特許出願番号：Japanese Patent Application No.2024-061000

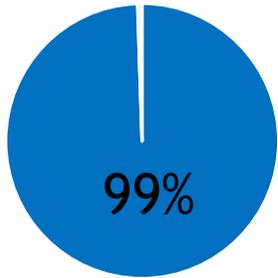
頬粘膜の体細胞モザイク

Targeted sequencing analysis:
23,537 mutations/707 サンプル

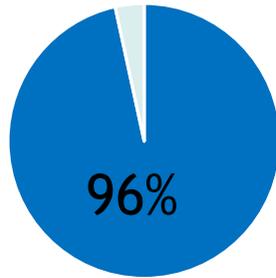
頬粘膜の体細胞モザイク模式図(日本人の平均)

変異を認めたサンプル: 98% (694 / 707)

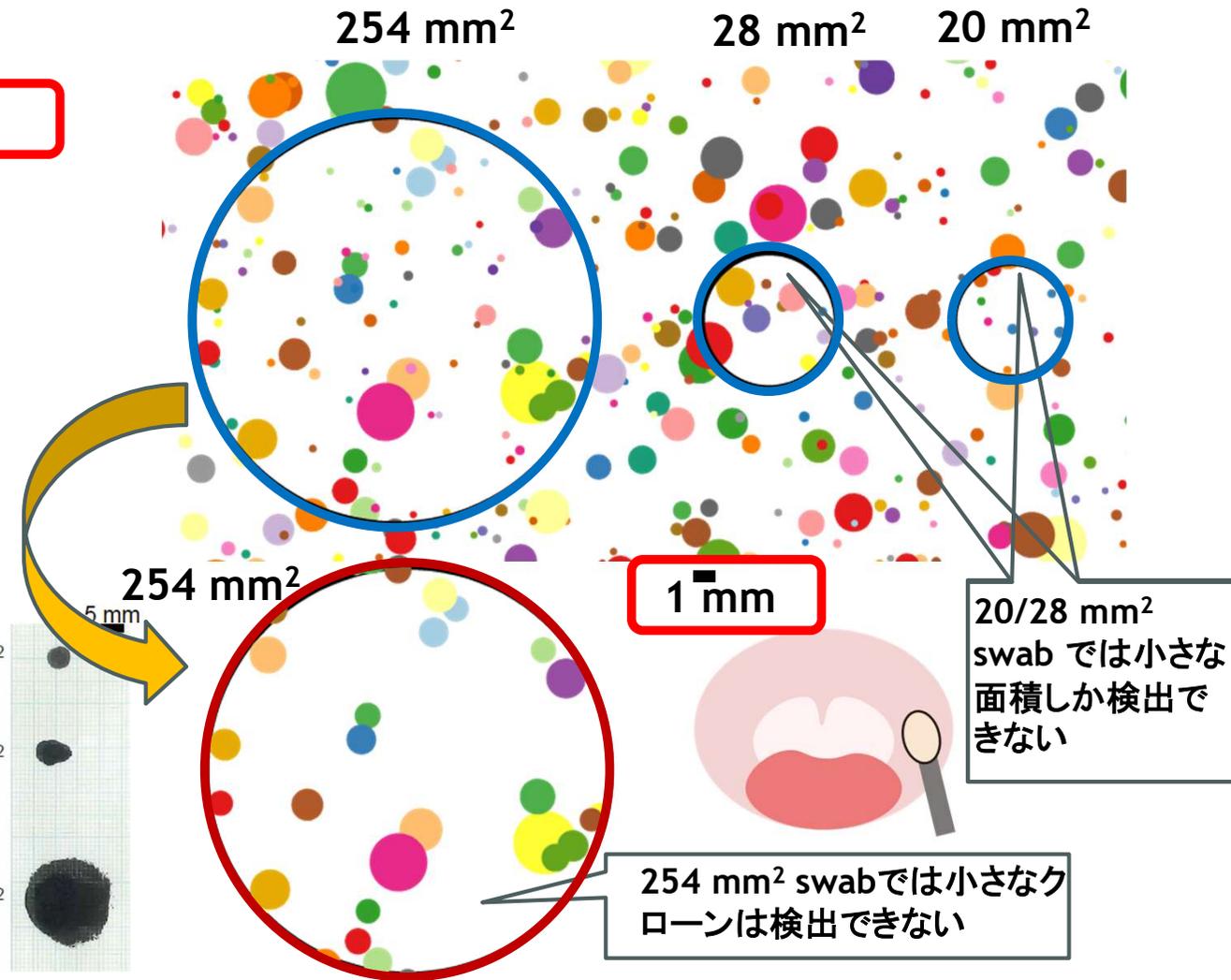
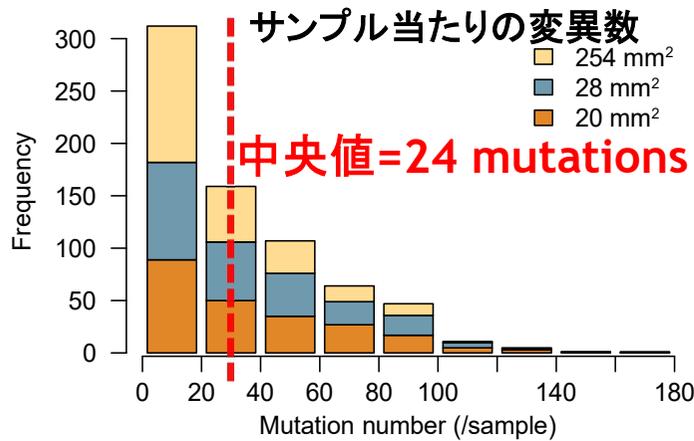
食道癌例
(n = 388)



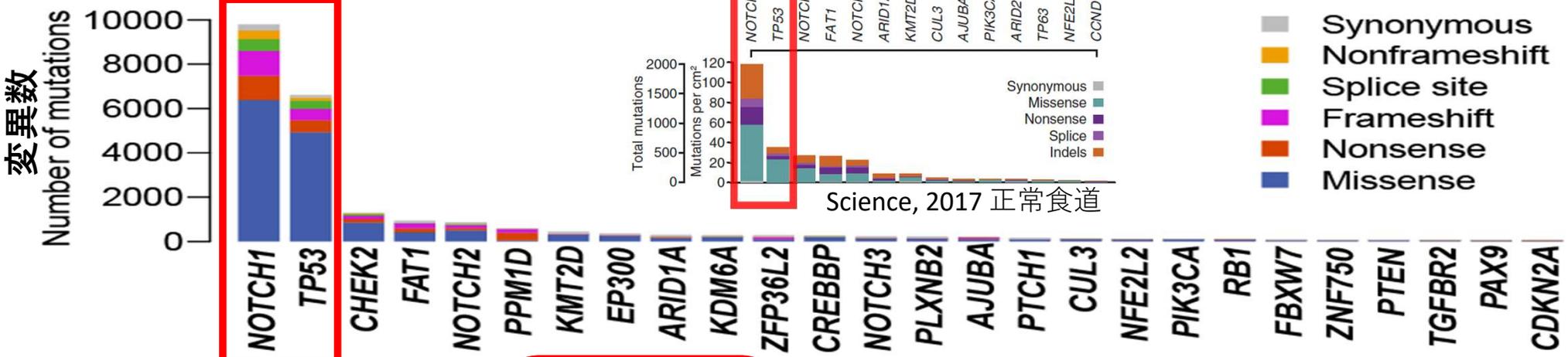
非担がん例
(n = 319)



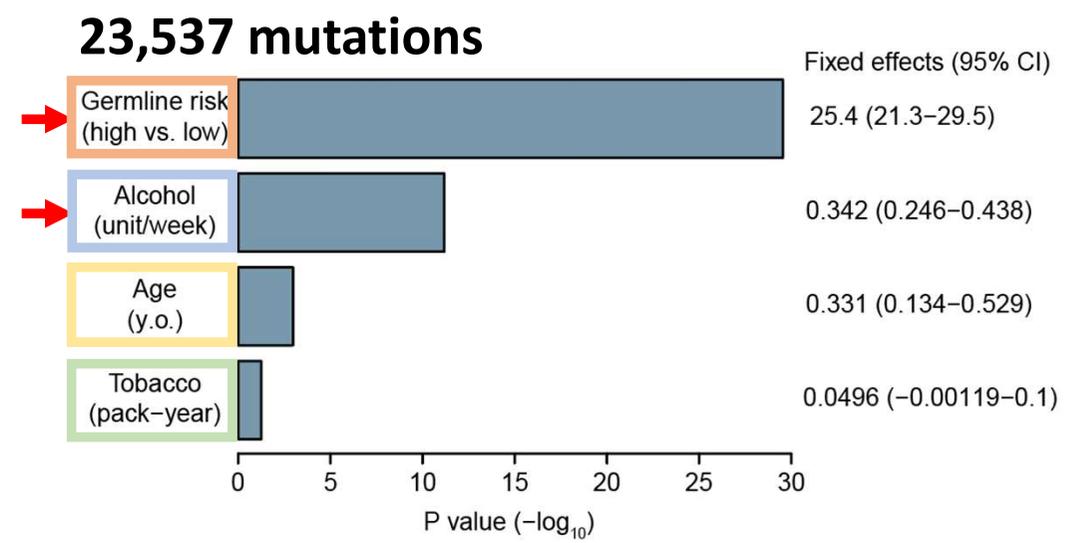
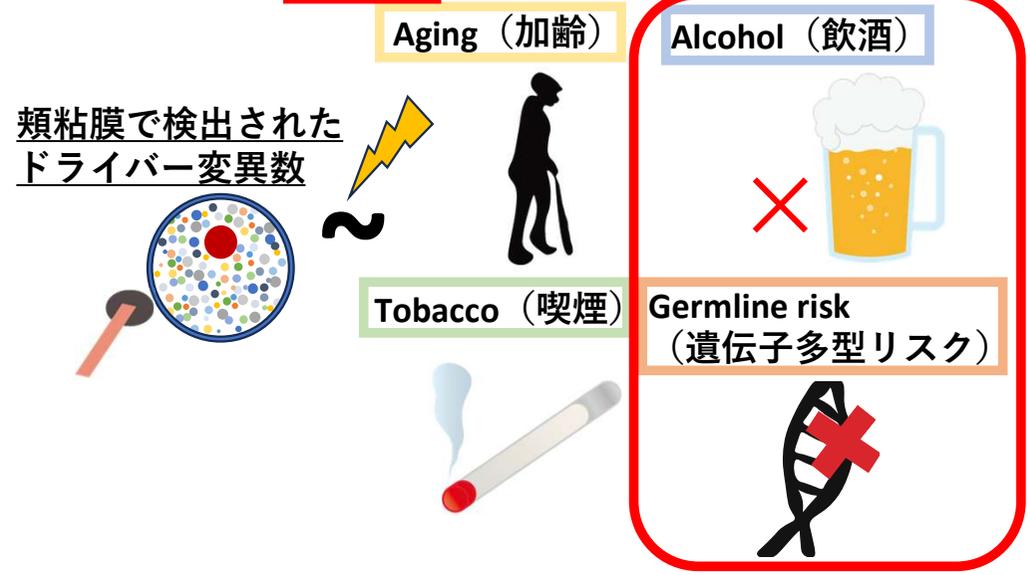
■ Mutated
■ Non-mutated



正常頬粘膜における体細胞モザイク



Science, 2017 正常食道

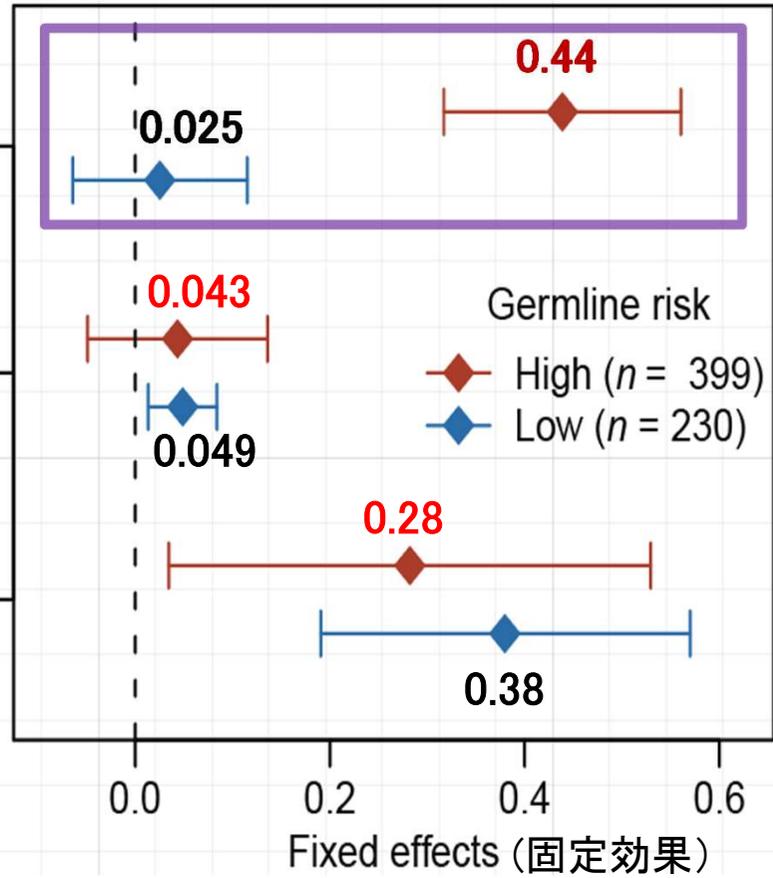
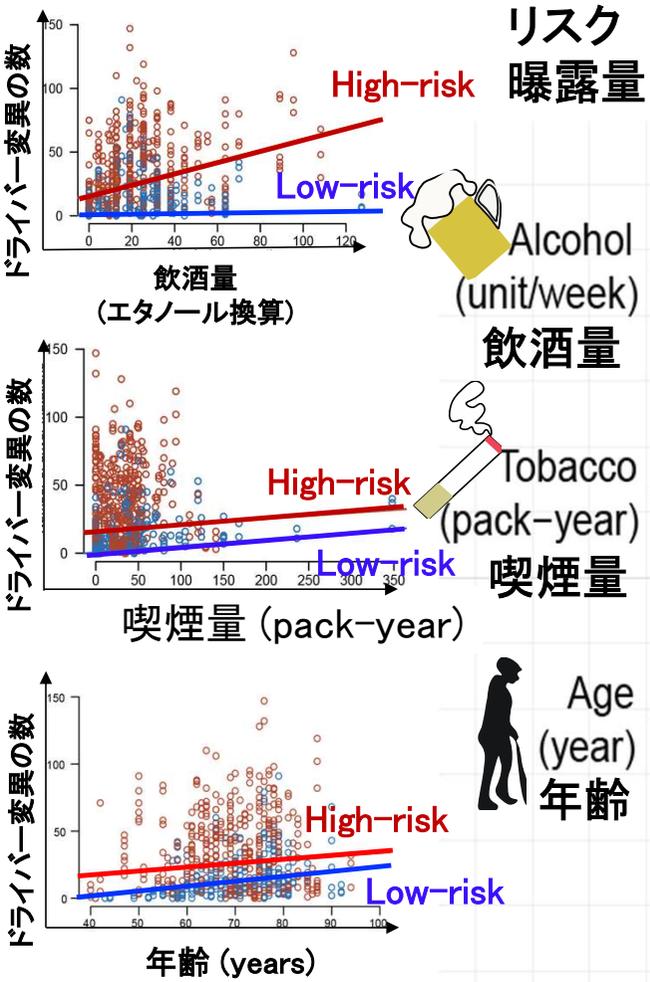


体細胞モザイクの定量



遺伝子多型リスク(+)
遺伝子多型リスク(-)

ALDH2
ADH1B



P value

7.9×10^{-12}

0.58

0.36

7.4×10^{-3}

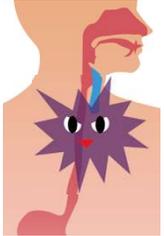
0.026

1.2×10^{-4}

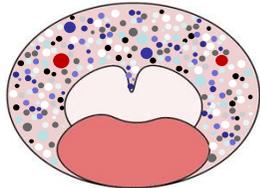
遺伝子多型リスクある人
ビール 60 ml/day
≡
遺伝子多型リスクない人
ビール 1000ml/day
≡
たばこ 1 pack/day x 7年間
≡
1歳の加齢

頬粘膜の体細胞モザイクを用いた早期発見

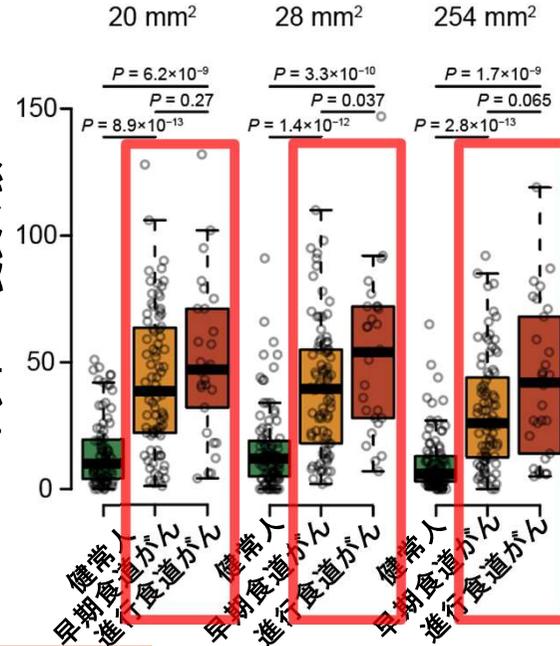
食道がん



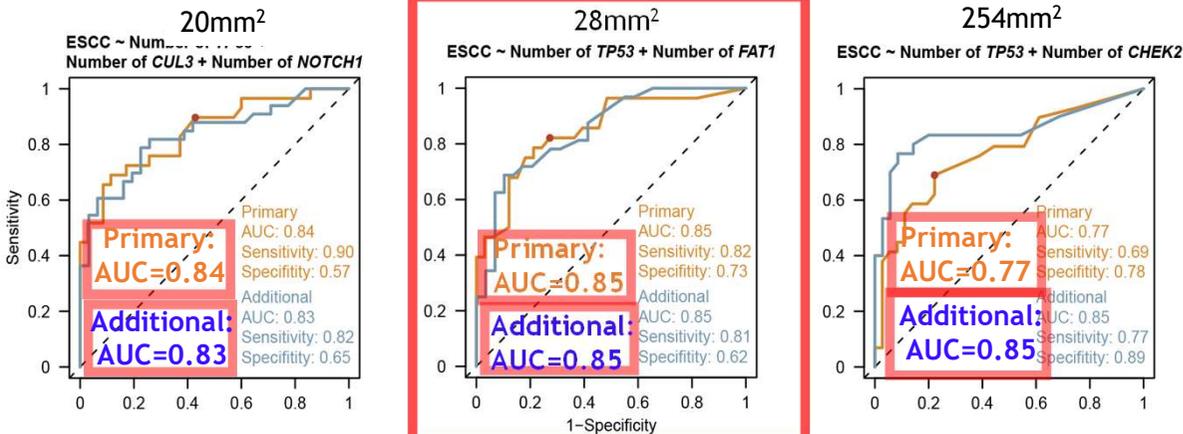
ドライバー変異の
体細胞モザイク



ドライバー変異の数

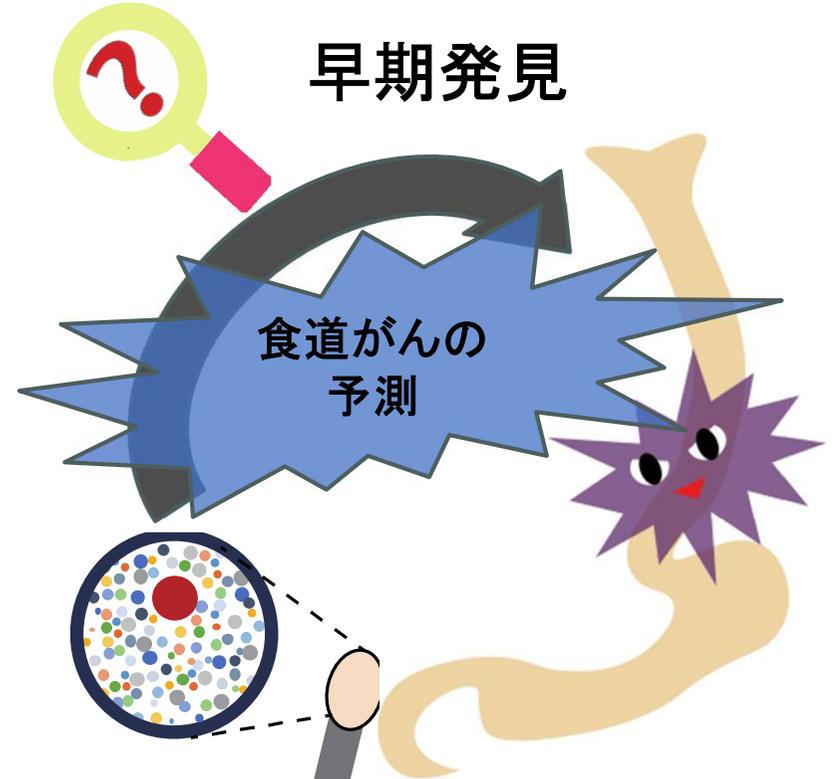


コホート別ROC曲線



横山・垣内ら, Science Translational Medicine, 2025

早期発見



安全・簡便
客観的

< Patent Applications >

発明の名称：食道癌、咽頭癌又は口腔癌の発症予測及び／又はリスク判定方法、並びに食道癌、咽頭癌又は口腔癌の発症予測及び／又はリスク判定用キット

PCT application : PCT/JP2025/010552, Taiwan Patent Application : TW114111371

頬粘膜の体細胞モザイクを用いた発がん予防



想定される用途

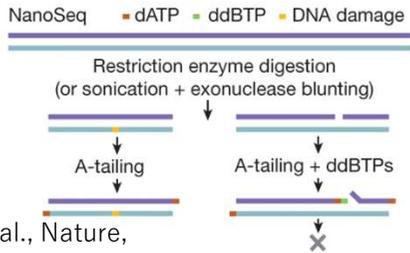
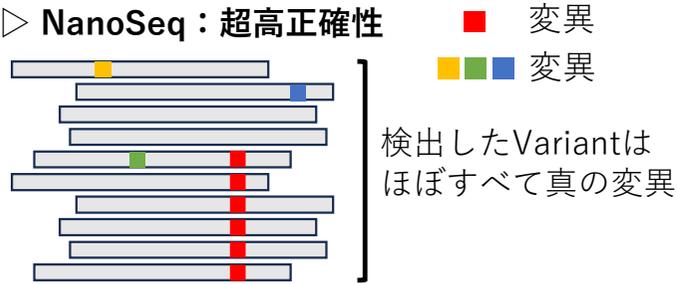
- 本技術の特徴は、早期発見のみならず、リスク層別化に適用することで予防医学への貢献が期待される点で社会貢献が大きいと考えられる。
- 上記以外に、最適な飲酒量の個別化が得られることから更なる健康増進への応用も期待される技術です。
- また、同一患者での変化に注目することで治療効果バイオマーカーとしての利用や禁酒や禁煙の効果の可視化の用途に展開することも可能と思われる。

従来技術とその問題点

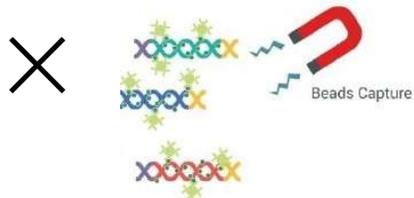
- ・ 体細胞モザイクが既に実用化されているものには、血液によるクローン性造血があるが、固形臓器での応用は進んでない
 - ・ 既に早期診断に実用化されているものには、cfDNAによるリキットバイオプシー等があるが、
 - 早期癌の発見が進行癌に比べて難しい
 - 発がんリスクの予測や予防医学への応用が原理的に不可能
- 等の問題があり、広く利用されるまでには至っていない。

食道がん存在予測モデルの精度向上

▷ NanoSeq：超高正確性



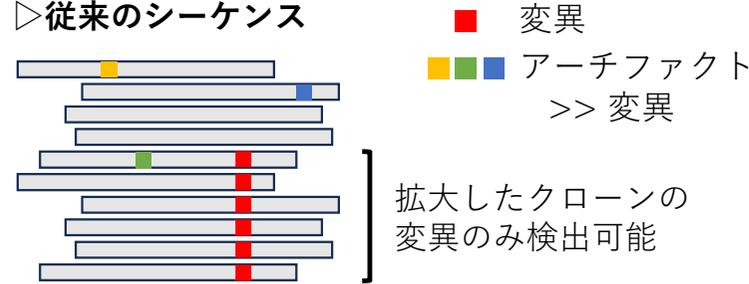
Abascal F, et al., Nature, 2021.
DNAニックや断端の修復時に導入されるエラーを除去



全エクソン解析・ターゲットシーケンスへの応用

ARJ Lawson, et al., medRxiv, 2024.

▷従来のシーケンス

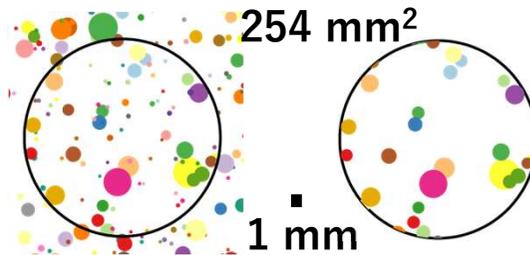


検出限界

WES; 5%
Target seq; 1%<

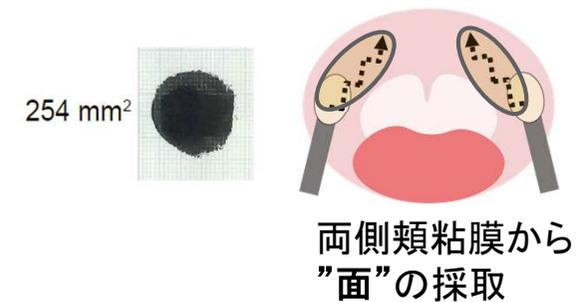
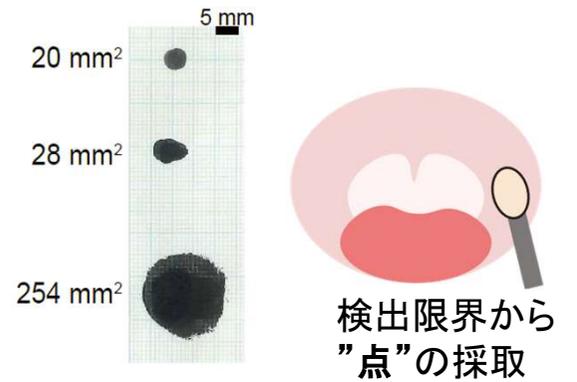
分子バーコード;
Duplex seq 0.1%<
Nano seq 10⁻⁷%<

日本人の平均の頬粘膜体細胞モザイクの模式図



真の変異 ≡ Nano seqで検出可能 Duplex seqで検出可能

▷ サンプル採取方法の変更



新技術の特徴・従来技術との比較

- 従来技術の問題点であった、検出感度を改良することに成功した。
- 従来はアクセスの点で体細胞モザイクの使用が限られていたが、頬粘膜から安全・簡便に、かつ高感度に性能が向上できたため、早期診断のみならず、リスク層別化から予防医学まで貢献できる可能性が示された。
- 本技術の適用により、実際に使用する遺伝子数を削減できるため、シーケンスコストが1/2～1/3程度まで削減されることが期待される。

実用化に向けた課題

- 現在、食道癌に関して検出感度についてAUC=0.85で検出可能なところまで開発済み。しかし、更なる検出感度向上の点が未解決である。
- 今後、新規シーケンス技術導入について実験データを取得し、早期発見の検出感度向上に適用していく場合の条件設定を行っていく。
- 実用化に向けて、食道がん発見の精度をAUC=0.95まで向上できるよう技術を確立するとともにその他のアルコール関連がんへの応用を進める必要もあり。

社会実装への道筋

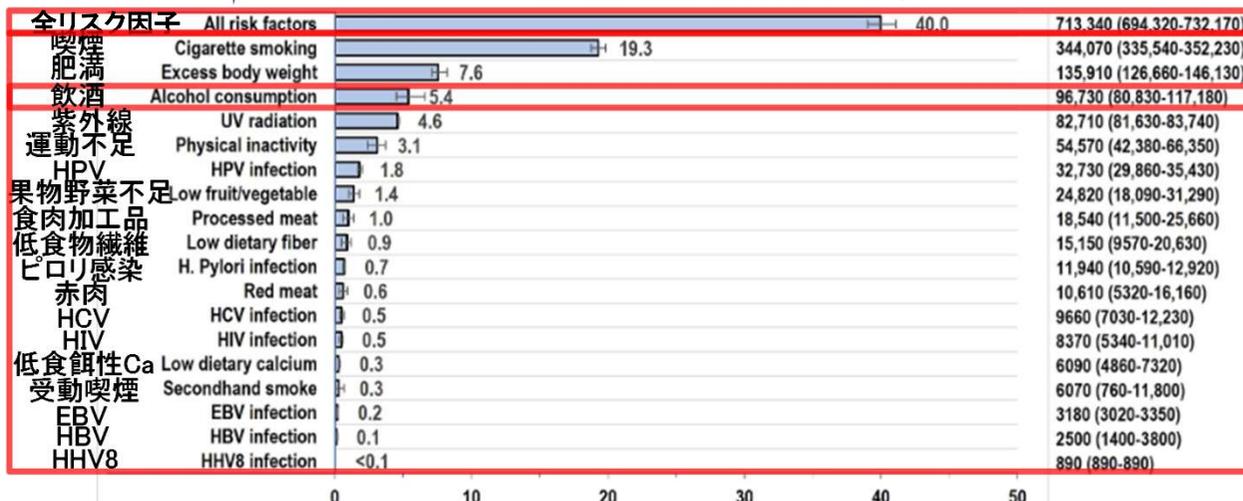
時期	取り組む課題や明らかにしたい原理等	社会実装へ取り組みについて記載
基礎研究	・従来のシーケンス方法での設計が完了	
現在	・新規シーケンス技術の利用が実現	
1年後	・新規シーケンス技術によるドライバー変異の決定 ・早期発見に関するバイオマーカーの決定が実現	例: デモンストレーション実施 : 応募したが研究資金獲得できず
3年後	・頬粘膜の体細胞モザイクについて経時的変化の評価 ・禁酒・禁煙効果の見える化を実現	例: 日常診療での利用
5年後	・リスク層別化からの「推奨飲酒量」の決定	例: 検診での利用

企業への期待

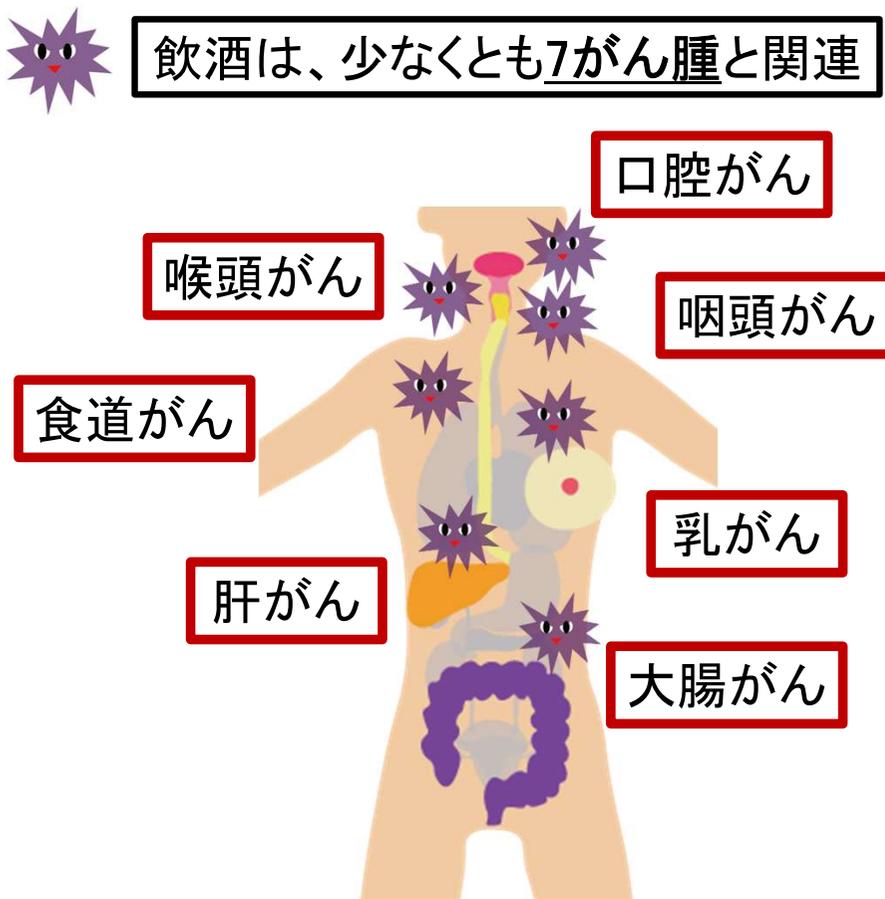
- 未解決の検出感度向上については、新規シーケンス技術の導入により克服できると考えている。
- キット開発の技術を持つ、企業との共同研究を希望。
- また、癌の早期発見を開発中の企業、予防医学分野への展開を考えている企業には、本技術の導入が有効と思われる。

がんの原因と飲酒

米国におけるがんリスク因子によるがん罹患推定割合と数



飲酒は、少なくとも7がん腫と関連



・がんの40%は、予防可能な後天的なリスク因子が関係

・飲酒は、喫煙、肥満に次いでがんの予防可能な原因の第3位(罹患5.4%, 死亡4.1%)

全世界で、年間741,300例(全体の4%)が飲酒が原因でがん罹患

日本における飲酒をめぐる現状のまとめ

in 中国

「酒は百薬の長」



in WHO勧告

「飲酒に安全な量はない!？」

Health and cancer risks associated with low levels of alcohol consumption

Lancet Public Health. 2023 ;8:e6–e7.

in 日本

飲酒量の基準

例) 健康に配慮した飲酒に関するガイドライン
by 厚生労働省

がんを含む生活習慣病のリスクを高める飲酒量

≡

男性:ビール1000ml(大酒家×2/3)/日 以上

女性:ビール 500ml(大酒家×1/3)/日 以上



企業への貢献、PRポイント

- 飲酒問題は、今、まさしく、トピックの社会問題の一つです。
- 本技術は早期発見のみならず予防医学への貢献が可能なため、社会実装することができれば大きな社会貢献になることが、企業への貢献につながると考えている。
- 本格導入にあたっての技術指導等ができます。

本技術に関する知的財産権

- 発明の名称 : 食道癌、咽頭癌又は口腔癌の発症予測及び／又はリスク判定方法、並びに食道癌、咽頭癌又は口腔癌の発症予測及び／又はリスク判定用キット出願番号 : 特願2024-061000
- 出願人 : 京都大学
- 発明者 : 横山顕礼、垣内伸之、武藤学、小川誠司

産学連携の経歴

なし

お問い合わせ先

京都大学

成長戦略本部 統括事業部 イノベーション領域

e-mail : ip-med@saci.kyoto-u.ac.jp