

血中遊離脂肪酸濃度で卵巣がんを早期発見

日本大学 医学部 医学科

助教 加藤 侑希

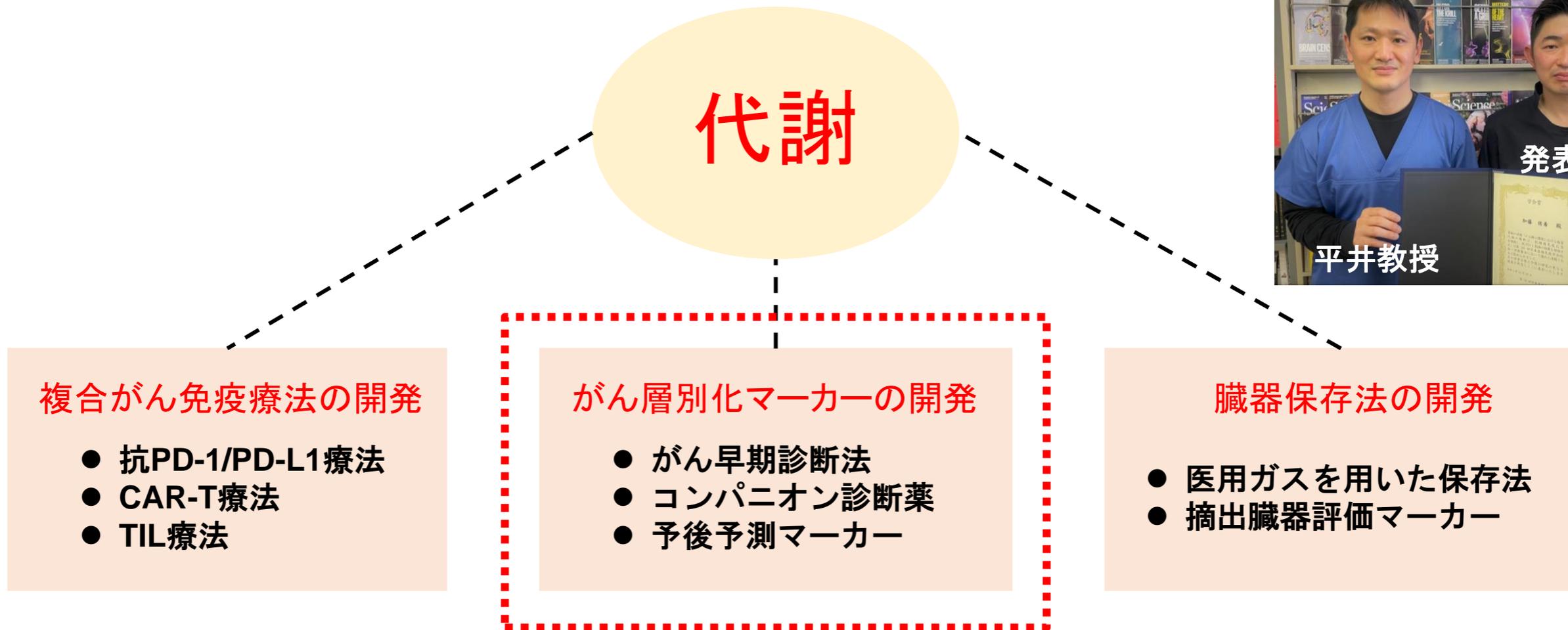
2025年12月23日

加藤 侑希(かとう ゆうき) 39歳

経歴

- 2009年 筑波大学 医学専門学群 卒業
- 2011年 筑波大学大学院 フロンティア医科学専攻 修了 修士(医科学)
- 2015年 筑波大学大学院 生命システム医学 修了 博士(医学)

- 2013-2017年 茨城県立医療大学 保健医療学部 人間科学センター 助手
- 2015-2017年 国立研究開発法人 農業生物資源研究所 招聘研究員
- 2017-2018年 慶應義塾大学医学部 先端研(細胞情報) ポスドク
- 2017-2019年 筑波大学 医学医療系 非常勤講師
- 2018-2021年 慶應義塾大学医学部 先端研(細胞情報) 特任助教
- 2020-現在 日本大学医学部 機能形態学系 生体構造医学分野 助教
- 2021-現在 慶應義塾大学医学部 産婦人科学教室 特任助教(兼任)

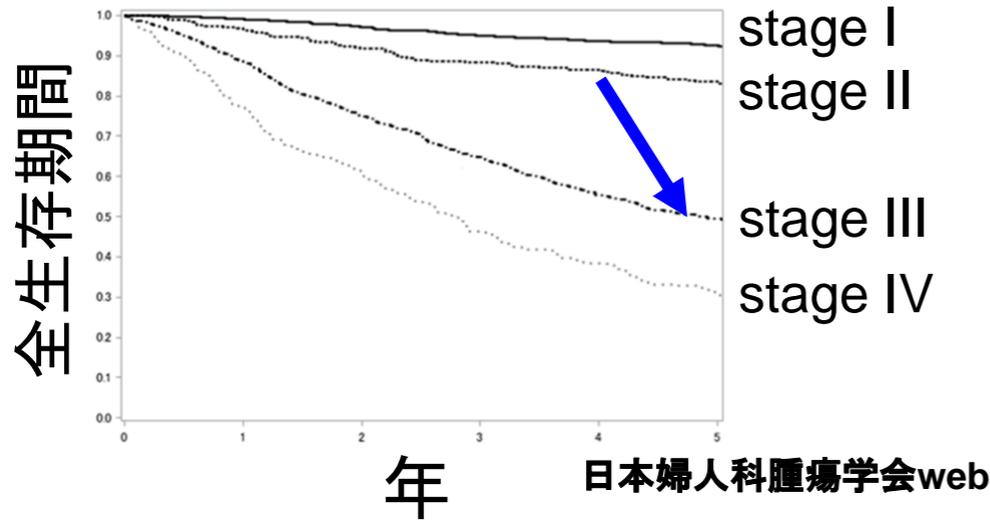


トランスレーショナルリサーチ

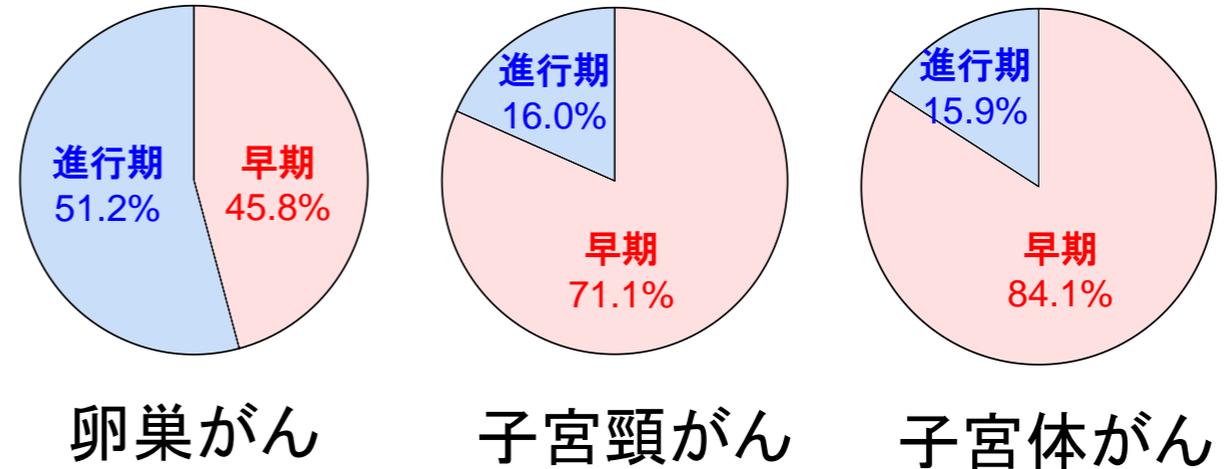
リバーstransレーショナルリサーチを念頭に研究を推進

卵巣がん＝日本および世界の婦人科がんの中で最も死亡率が高い

◆**卵巣癌患者の5年予後**



◆**がん患者分布（早期 or 進行期）**



早期	stage I	91.7%	} 早期で発見すれば 予後良好
	stage II	80.6%	
進行期	stage III	50.8%	
	stage IV	39.7%	

卵巣癌の早期診断マーカー・スクリーニングツールは確立されていない

低侵襲な卵巣がん早期診断マーカーは、 アンメットメディカルニーズである

- ▶ 臨床では、卵巣がんの腫瘍マーカーとしてCA125が使用されているが、**早期診断マーカーとしては不十分**である。→ **卵巣がんの早期診断マーカーは皆無である。**

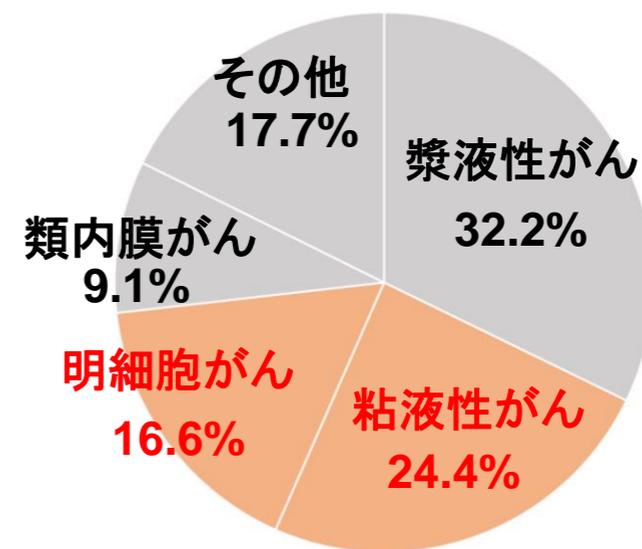
CA125の問題点

- 1) 診断マーカーとしての**感度が低い**
 - ✓ ステージ I、II の患者では60%程度しか陽性とならない
 - ✓ 粘液性がんや東洋人に多い明細胞がんでは陽性率が低い
- 2) **偽陽性率が高い**
 - ✓ 良性疾患や炎症性疾患(がんでない疾患)でも上昇

近年注目されているCA125に代わるマーカー候補

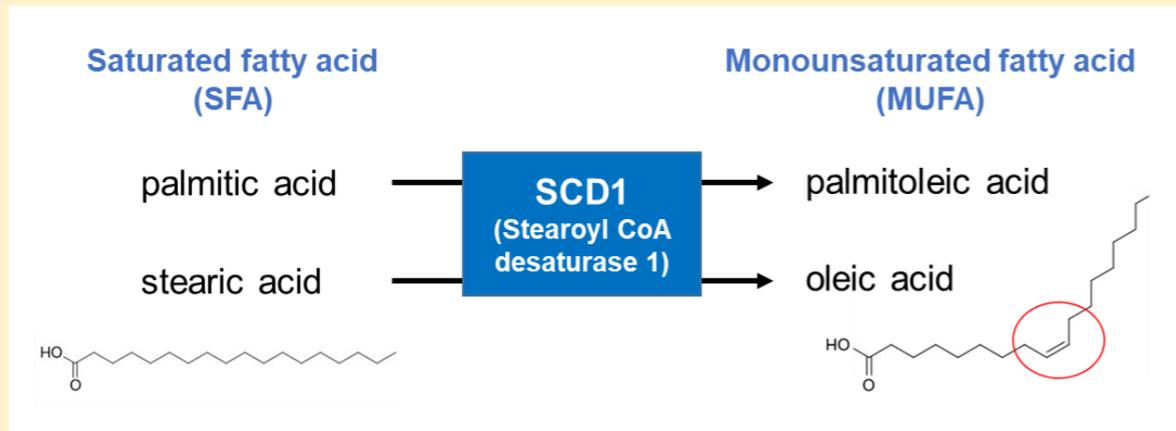
- ✓ 癌組織に発現する分子(HE4, A2160, TFPI2等)
 - ➡ 特異度や感度が低く、実用化には至っていない
- ✓ 末梢血中のエクソソームや、マイクロRNA
 - ➡ サンプルの厳格な管理が必要。検査費用が高額。

本邦における卵巣がんの
各組織型割合



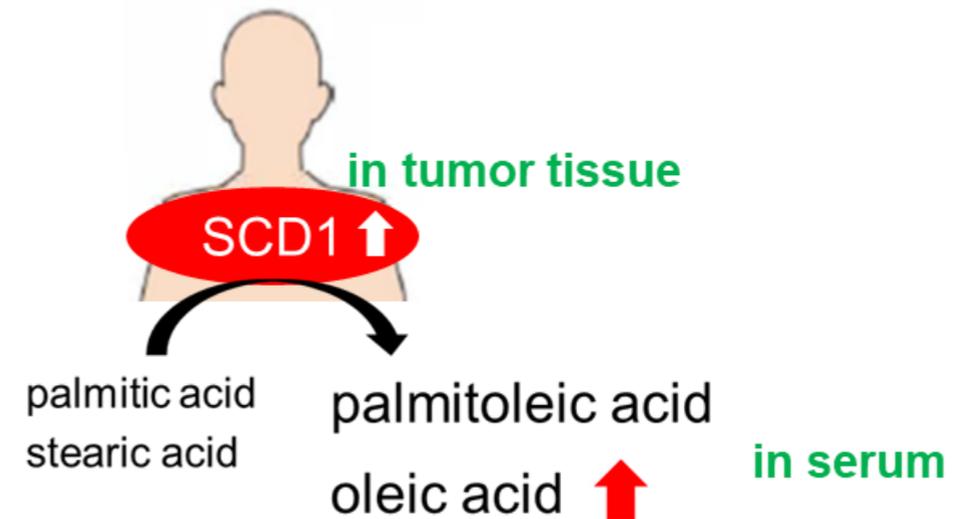
- ▶ 我々は、これまでの研究で、腫瘍組織中のSCD1の発現に相関して、血清中のSCD1関連遊離脂肪酸の濃度が劇的に変化することを見出している。

What is stearoyl-CoA desaturase 1 (SCD1) ?



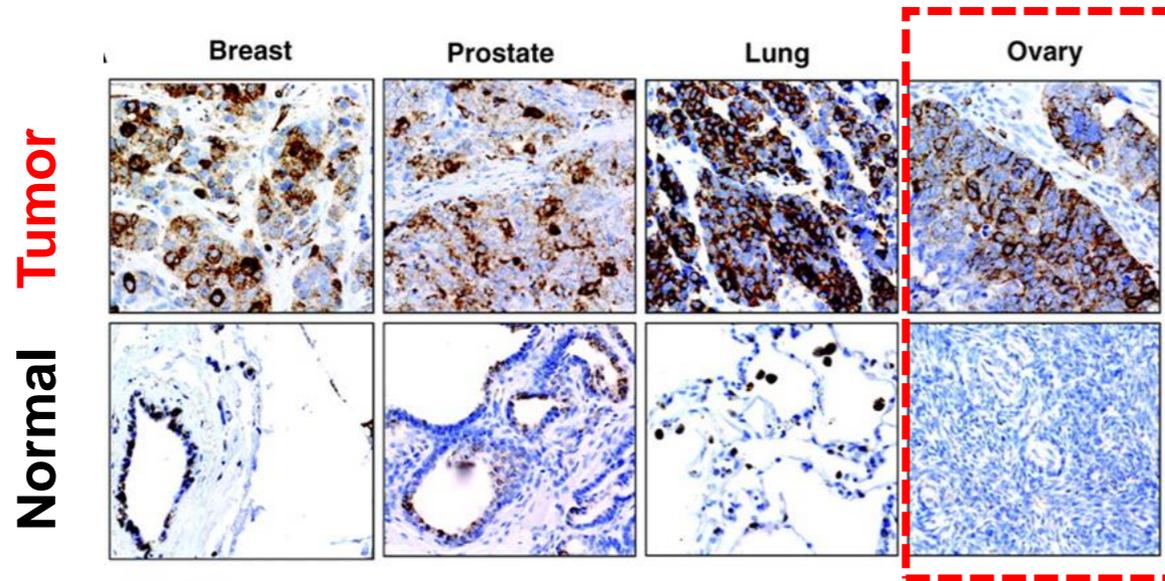
SCD1は、飽和脂肪酸である、**パルミチン酸**および**ステアリン酸**を基質として、一価不飽和脂肪酸である、**パルミトレイン酸**および**オレイン酸**を産生する、「脂肪酸不飽和化酵素」である。

大腸がん・肺がん



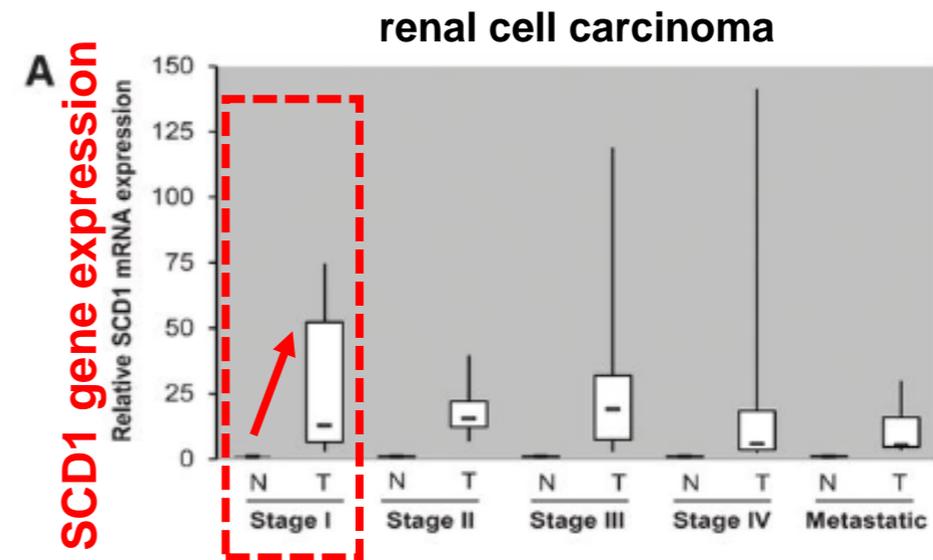
Katoh Y et al. 2022, J Immunother Cancer

- ▶ SCD1は、**卵巣がんを含む様々ながん種で高発現**しており、がん組織中の脂肪酸代謝を制御することにより、がんの悪性化に**関与**している。
- ▶ SCD1は、腎がん、前立腺がん、乳がんなど、様々なヒト腫瘍の組織において、**初期段階(ステージ I)から高発現**していることが判明している。



IHC : SCD1

Roongta UV et al, 2011, Mol Cancer Res



C.A. von Roemeling et al, 2013, Clin Cancer Res

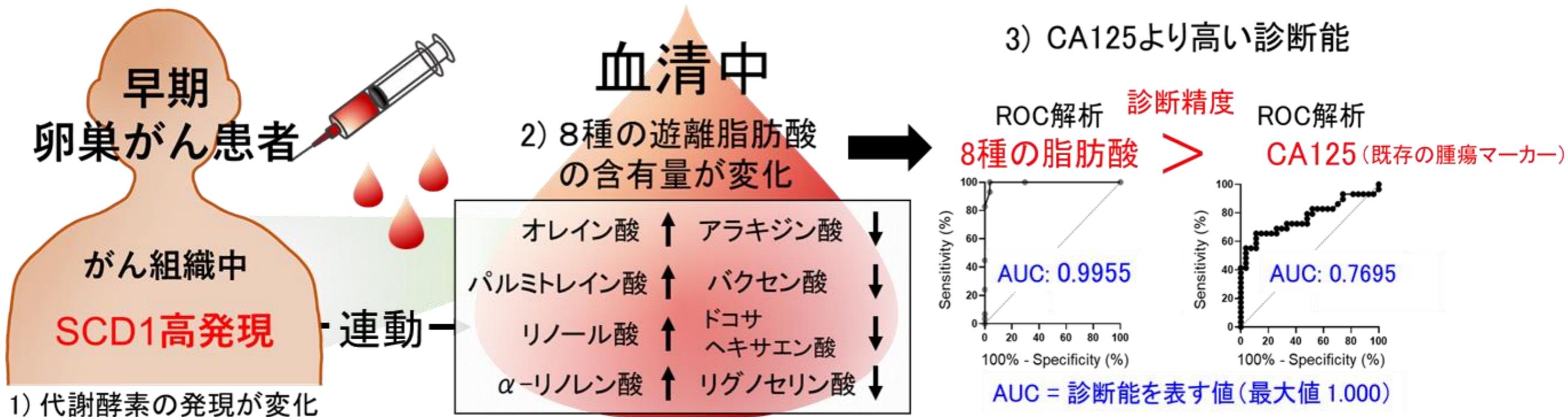
もし、卵巣がん組織でも、早期よりSCD1が高発現していれば、、、
SCD1の高発現に起因する血清遊離脂肪酸の変化を検出することで、卵巣がんの早期診断が可能ではないか？

「血清遊離脂肪酸」で卵巣がんの早期診断が可能

【知的財産権】

(JSTのPCT出願支援制度・各国移行費用支援制度 採択)

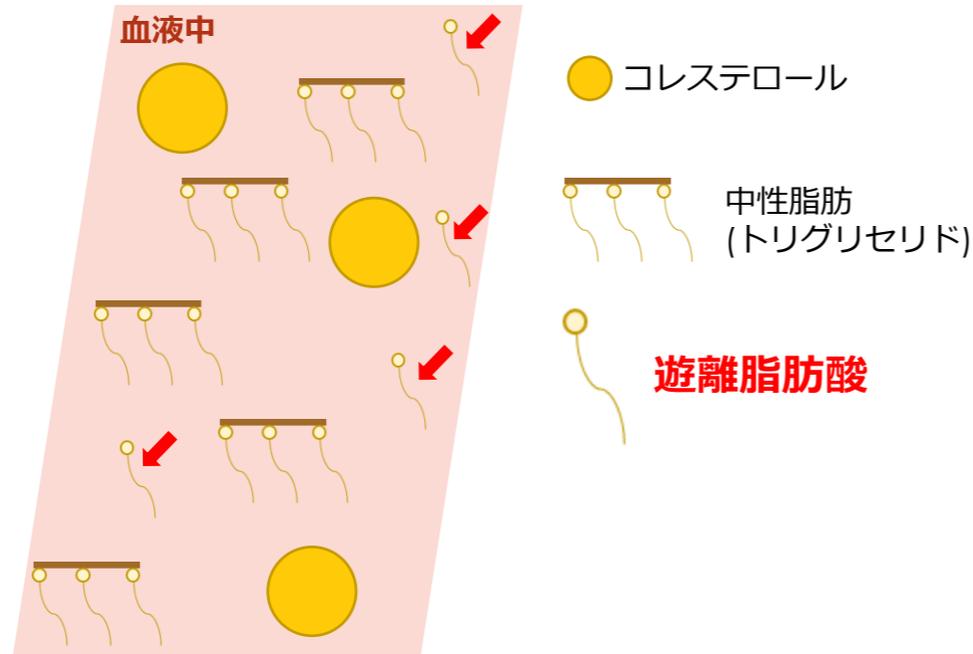
- ・ 日本 (特許第7716691号)
- ・ 中国 (202380058364.2)
- ・ 米国 (19/042569)
- ・ インド (202517009750)
- ・ インドネシア (P00202502134)
- ・ ヨーロッパ(全指定) (23852568.7)



特定の遊離脂肪酸により、
卵巣がんの早期診断が可能なることを世界に先駆けて発見

質量分析器(GC-MS/LC-MS)による測定

◆遊離脂肪酸のみを測定



◆血液 20 μ L (数滴) で測定可能

測定遊離脂肪酸リスト(19種)

サピエン酸	α -リノレン酸	ドコサヘキサエン酸
パルミトレイン酸	バクセン酸	アドレン酸
パルミチン酸	ステアリン酸	ドコサペンタエン酸
γ -リノレン酸	アラキドン酸	ネルボン酸
ステアリドン酸	エイコサペンタエン酸	リグノセリン酸
リノール酸	ジホモ- γ -リノレン酸	
オレイン酸	アラキジン酸	

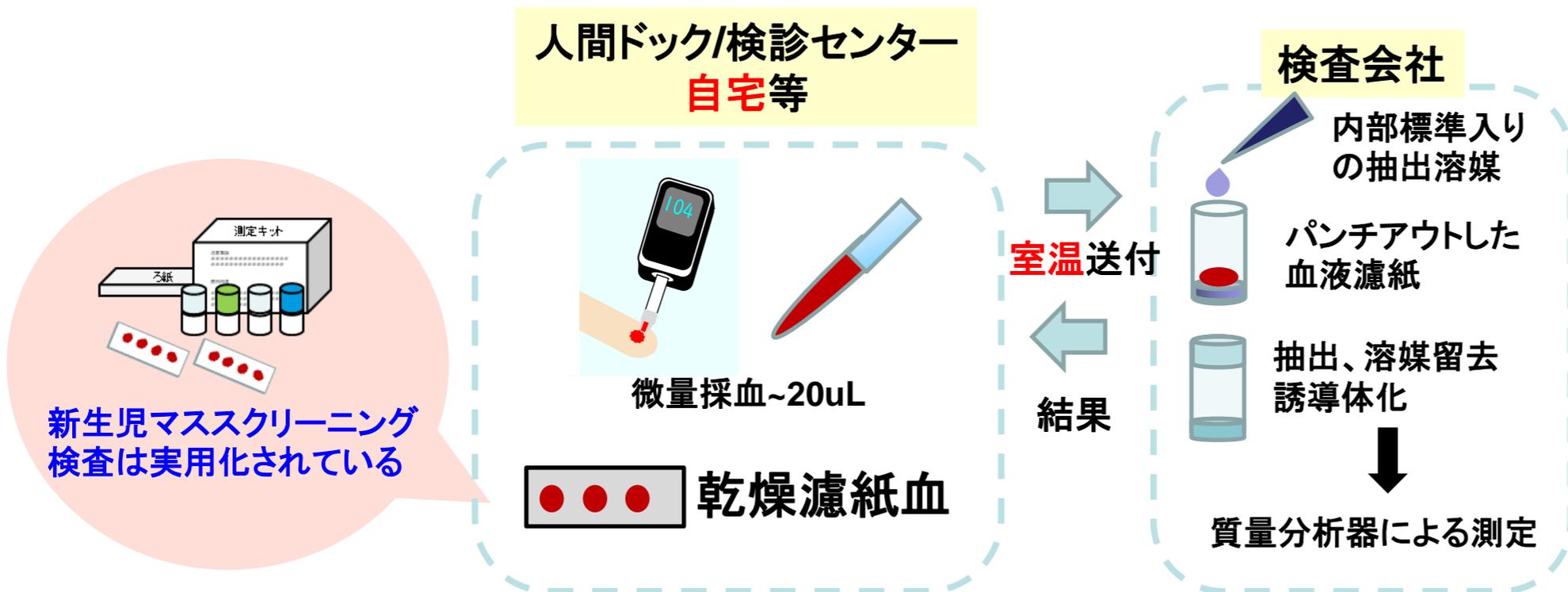
1度の測定で19種の遊離脂肪酸全て測定可能



侵襲性が極めて低い

測定法(誘導体化)を工夫することにより、
遊離脂肪酸のみを測定する系を独自に確立

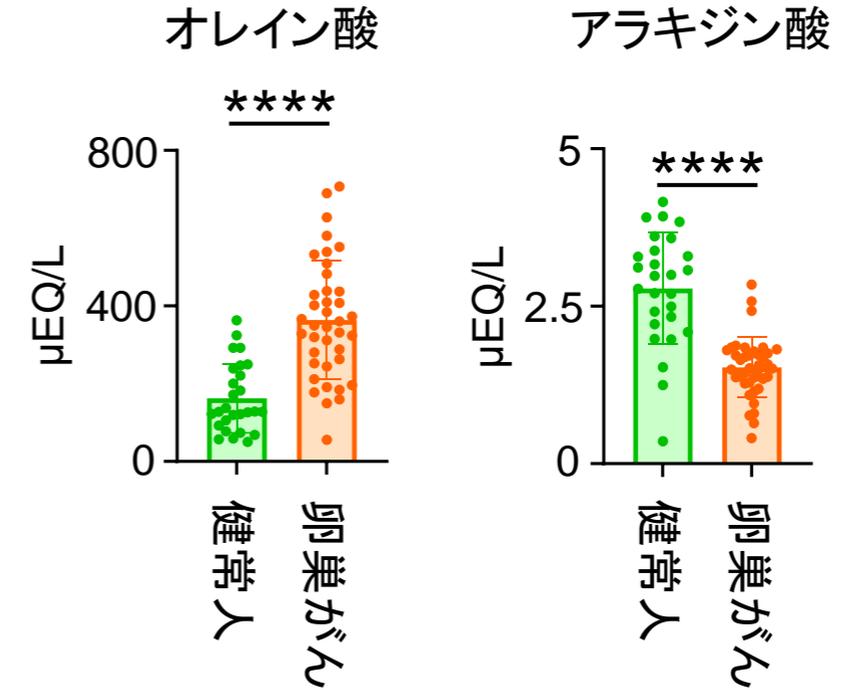
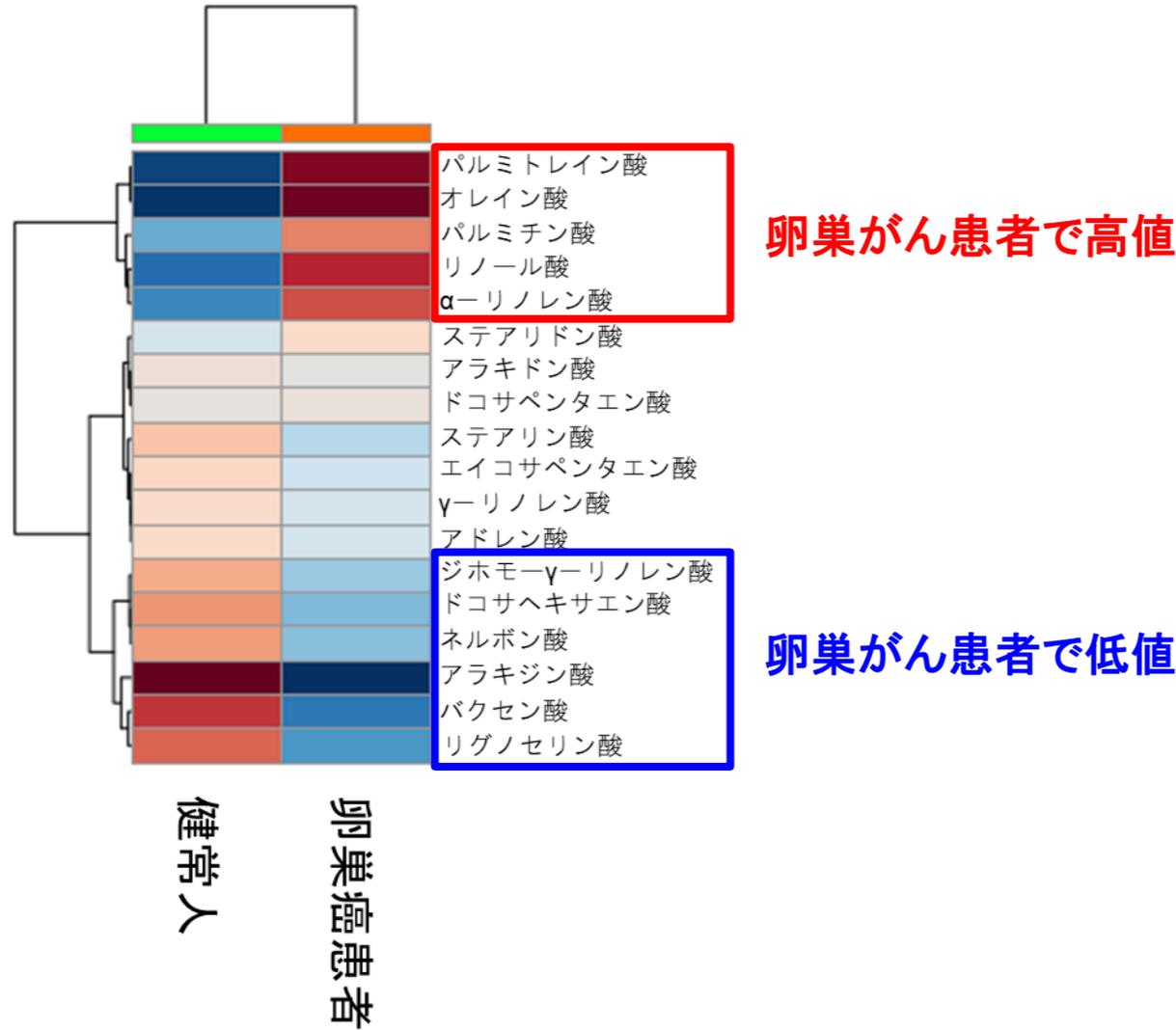
濾紙血による検査の流れ(イメージ図)



乾燥濾紙血は室温で郵送することができ(数週間OK)、検体の取り扱い、検査会社までの送付が安価で簡便。

自宅からの郵送検査に対応できるため、モニタリングを目的とした場合、1人が頻回に使用することが予想される。

健常人と卵巣がん患者における血清遊離脂肪酸値の比較

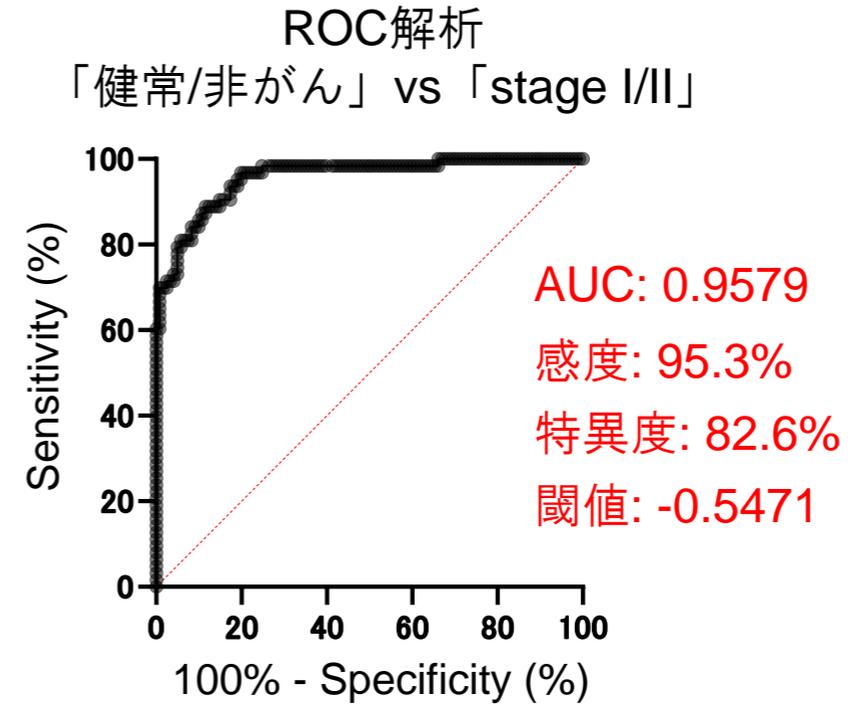
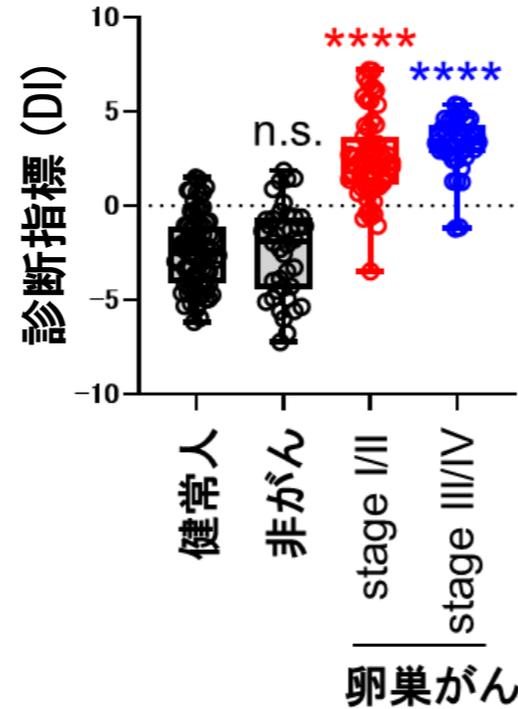


特に、**オレイン酸**と**アラキジン酸**は健常人と卵巣がん患者を明確に区別した

オレイン酸とアラキジン酸を組合せた診断モデルの構築に成功

$$\text{診断指標(DI)} = 0.9 + 0.01 \times \text{オレイン酸} + (-2.1) \times \text{アラキジン酸}$$

健常人	81例
非がん	40例
stage I/II	63例
stage III/IV	40例

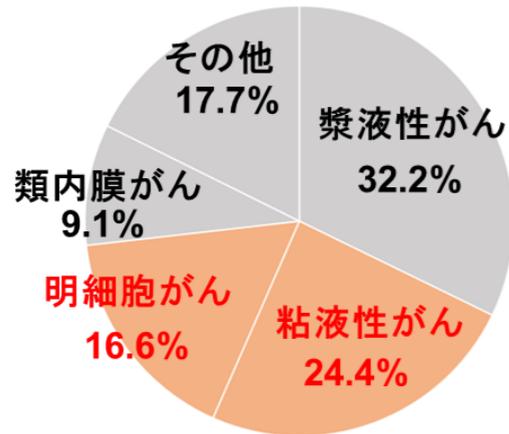


高感度かつ高特異的で、非がん疾患(子宮内膜症・子宮筋腫)との鑑別も可能である

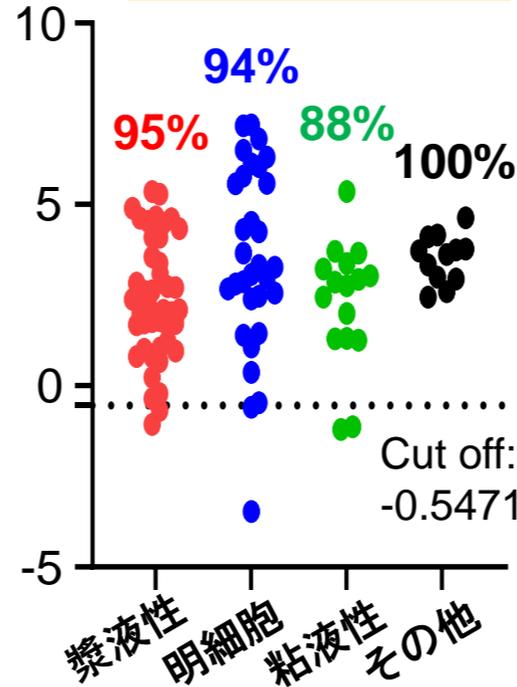
卵巣がん患者

漿液性がん	44例
明細胞がん	31例
粘液性がん	16例
その他	12例

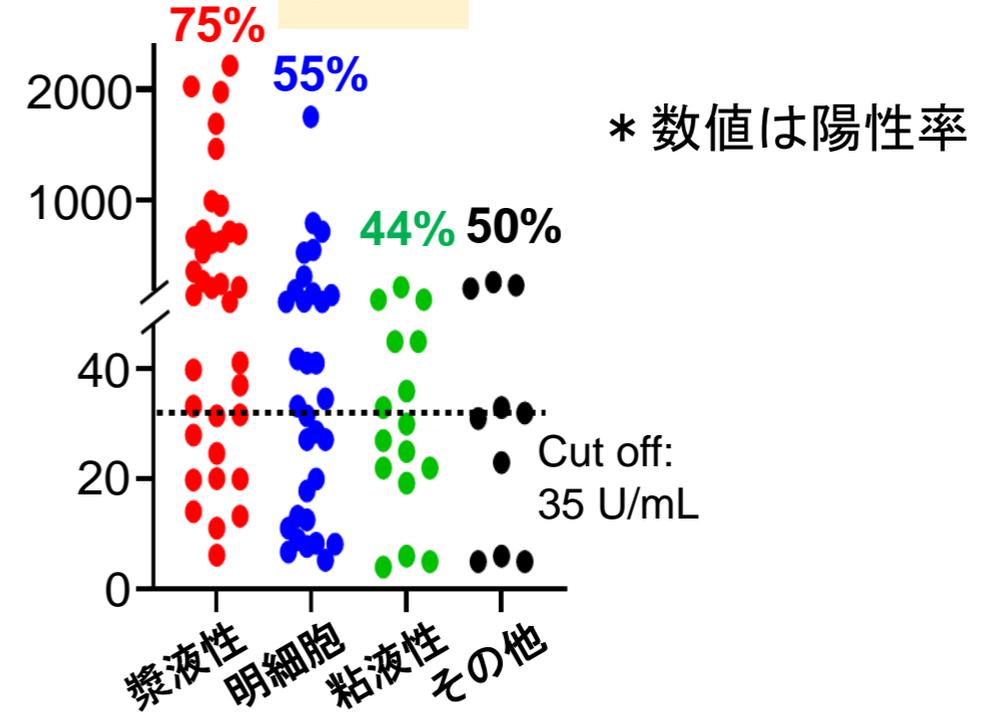
本邦における卵巣がんの
各組織型割合



脂肪酸診断指標



CA125



遊離脂肪酸診断モデルは組織型非依存性(どの組織型でも検出可能)

→CA125では検出困難な明細胞がん・粘液性がんも検出可能

◆想定する用法

本技術は、実臨床において下記の4通りの用途が想定される。

- 【1】**卵巣がんの早期診断マーカー**(がん検診・人間ドック)として用いる。
- 【2】**卵巣がんのモニタリングツール**(再発予測マーカー)として用いる。
- 【3】**術後残存病変評価**として用いる。
- 【4】**がんの種類を特定せずに、がんと非がんを早期に区別するマーカー**として用いる。

◆想定する効果

本技術により、世界的にも社会的ニーズが高い難治性の卵巣がん/子宮頸がんの早期発見が可能となり、患者の**生存率が大幅に改善**されることが期待される。更に、がんの早期発見は**治療コストの削減**にも貢献できる。

また、本技術(濾紙血検査法)は、自宅でのサンプリングも可能となるため、がん治療後の再発モニタリングマーカーとしての使用が期待され、**女性の健康寿命延伸に寄与**できる。

検診及び人間ドック等で使用するため、本技術の対象者は、健常人を含む40歳以上の女性が主である。

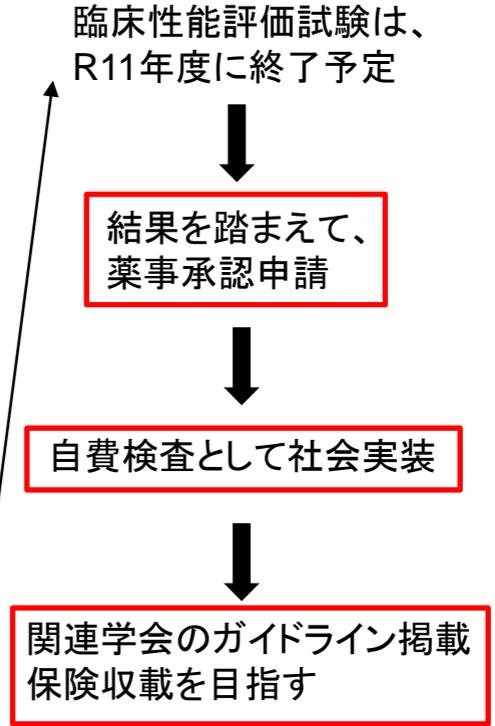
・日本

40歳以上の女性は約3800万人で、がん検診受診率は40%程度である(厚生労働省「国民生活基礎調査」/2022(令和4)年)。
従って、対象は、**約1500万人**である。

・米国

40歳以上の女性は約5000万人で、がん検診受診率は80%程度である(OECD Health Statistics 2022)。
従って、対象は、**約4000万人**である。

研究開発項目	R7年度		R8年度				R9年度				R10年度			
	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q
(1) 診断モデル確定														
・多症例での検討	←→		▼ 測定終了											
・非がん疾患測定	←→		▼ 測定終了											
・脂質代謝異常症の測定	←→		▼ 測定終了											
(2) 濾紙血検査法の確立														
・測定系の確立と濾紙血データの収集	←→		▼ 濾紙/抽出溶媒/保存条件等の決定											
・濾紙血採取キット開発														
(3) 検診センターでのテスト														
(4) 臨床性能評価試験実施														



既に、国内国際特許出願済みのため、いつでもライセンスアウトできる状況にある。
事業会社様には、主に、に関してご支援いただきたいと考えている。

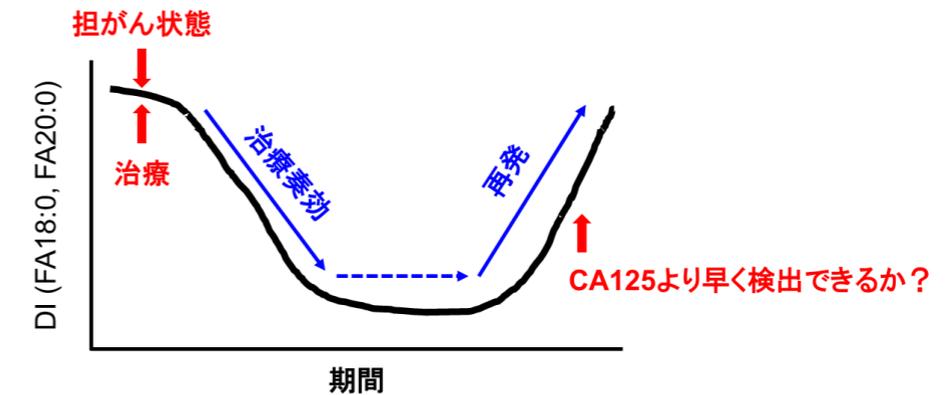
1) 他がん種への拡大

腫瘍組織中で、脂肪酸代謝関連酵素、特にSCD1の発現が変化しているがん種は多く報告されており、これらがん種への拡大が可能。がん種ごとに変動する遊離脂肪酸が異なり各がん種向けの診断アルゴリズムが構築可能。

2) 早期診断以外のバイオマーカーへの展開

腫瘍微小環境中の代謝状態は**化学療法**や**免疫療法**（免疫チェックポイント阻害療法等）の奏効にも関連することから、早期診断のみならず、各種治療の**コンパニオン診断薬**への応用、**再発リスクを予測するバイオマーカー**への応用も可能。

再発予測マーカー（イメージ）



3) ペット（イヌ・ネコ）のがん診断への展開

イヌ・ネコのがん組織においても、SCD1が高発現しているがん種は存在するため、本技術が応用可能である可能性は高い。（東京大学獣医外科との共同研究実施中、**科研費基盤A**）

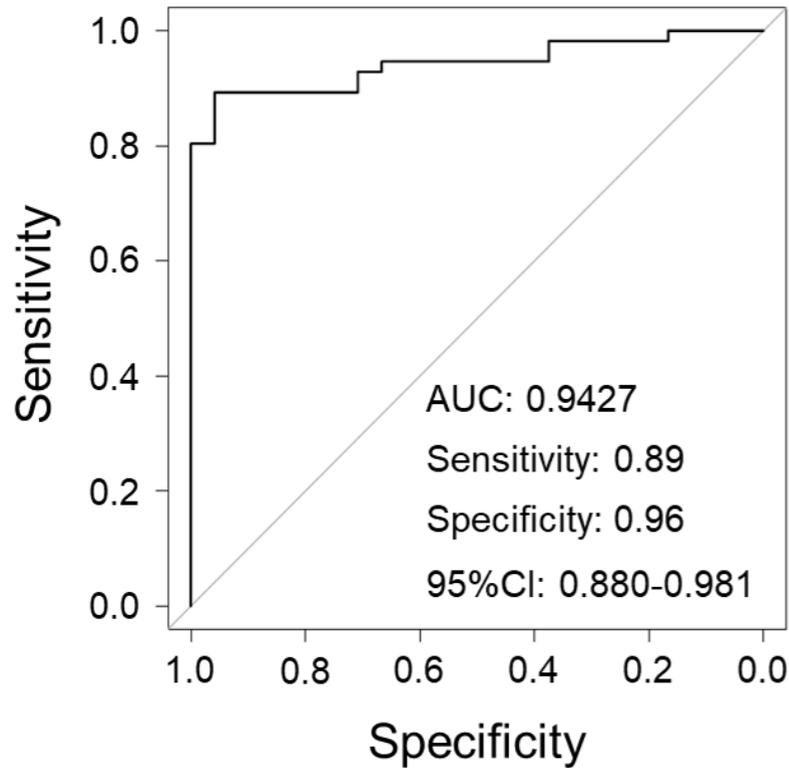
これらの開発において大きなアドバンテージを得ることができる

子宮頸がん/前がん病変(CIN)用の診断モデル(diagnostic index (DI))を構築

$$DI = -5.631 + 0.030 \times \text{ステアリン酸} + 9.188 \times \text{ジホモ-γ-リノレン酸}$$

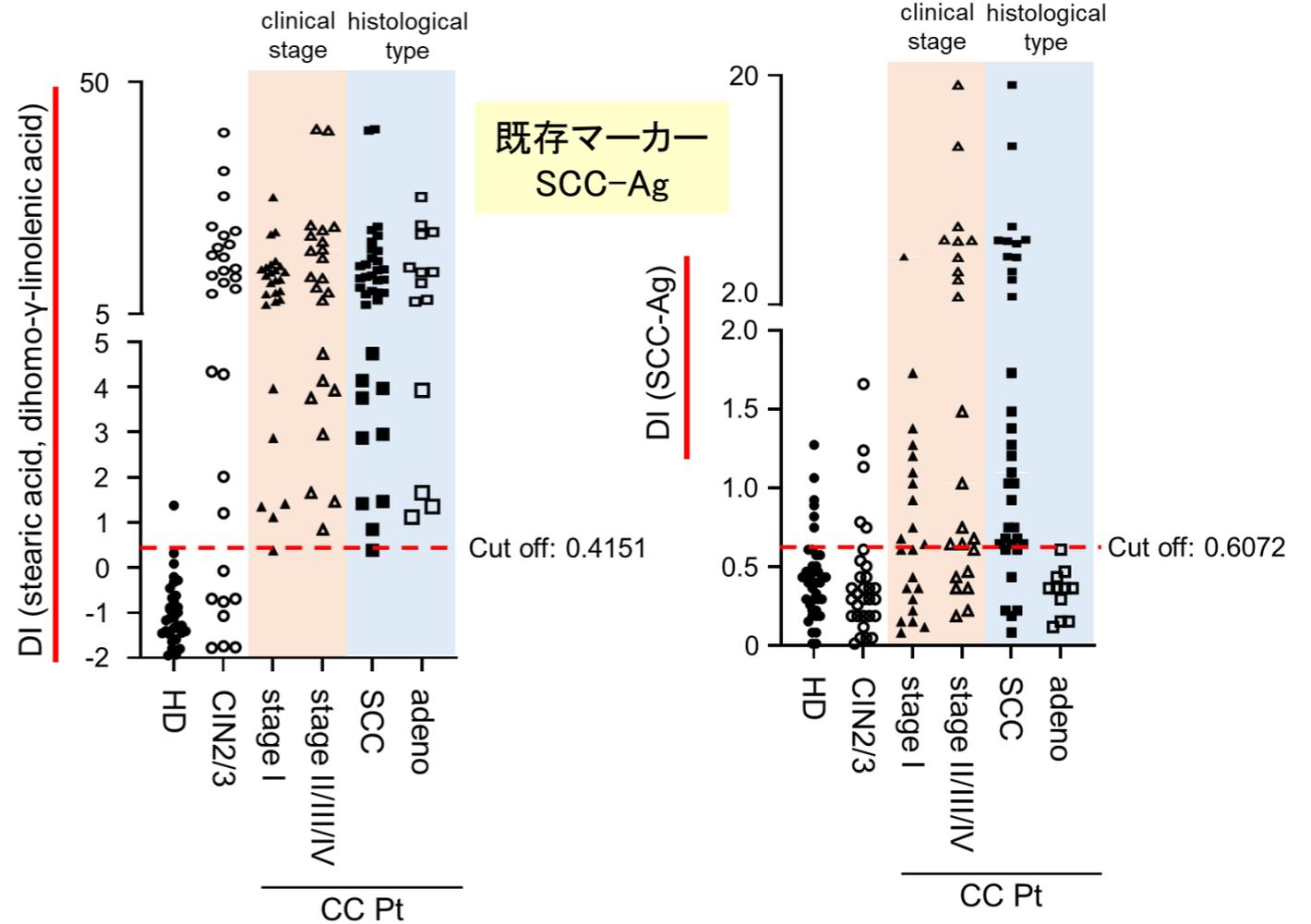
Katoh et al. Sci Rep, 2024

高い診断精度を持つ



ステージ及び組織型に関係なく検出可能

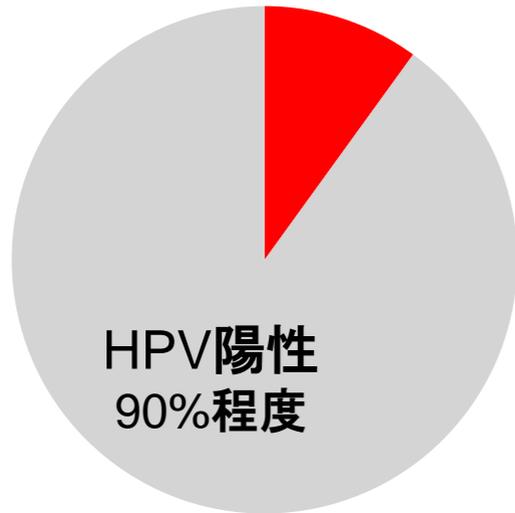
脂肪酸



◆ 『HPV陰性』子宮頸がんのスクリーニング法は皆無である

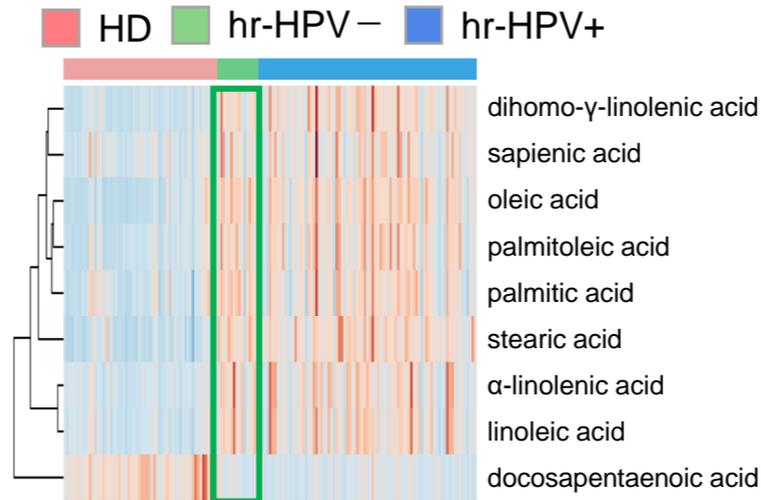
- HPV検査では**検出不可**
- 検出困難なため**予後不良**

HPV陰性
5-10%

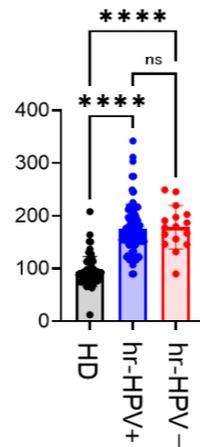


子宮頸がんにおける
HPV陽性/陰性の割合

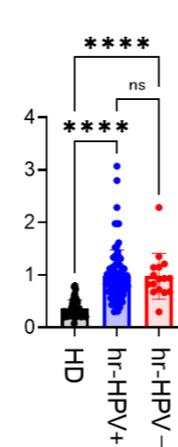
◆ 『HPV陰性』子宮頸がんでは、9種の遊離脂肪酸濃度が変動する



ステアリン酸

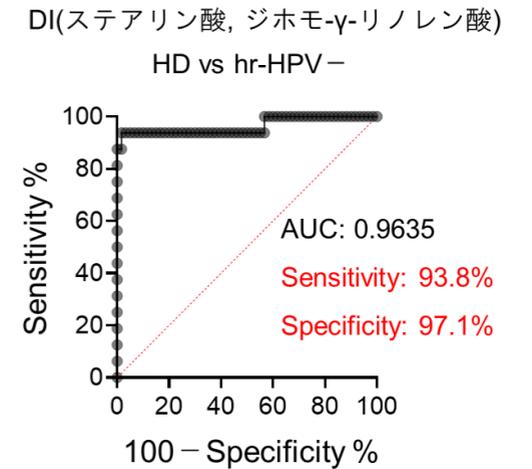
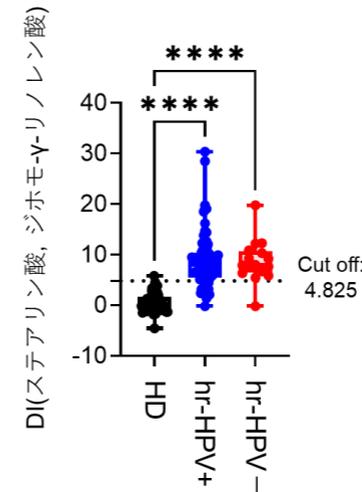


ジホモ- γ -リノレン酸



◆ ステアリン酸・ジホモ- γ -リノレン酸による診断モデルの構築に成功

Katoh et al. in Revision



HPV陰性子宮頸がんを...

- ✓ 高感度/高特異的に検出
- ✓ 非侵襲的(血液20 μ L)に検出

HPV検査を補完する診断技術として社会実装

他がん種の測定/比較を行い、特異性の検証を進めている。

がん種	症例数	変動する脂肪酸種
早期卵巣がん	63例	パルミトレイン酸↑、オレイン酸↑、リノール酸↑、α-リノレン酸↑、バクセン酸↓、アラキジン酸↓、ドコサヘキサエン酸↓、リグノセリン酸↓
早期子宮頸がん	75例	パルミトレイン酸↑、オレイン酸↑、リノール酸↑、サピエン酸↑、パルミチン酸↑、α-リノレン酸↑、ステアリン酸↑、ジホモ-γ-リノレン酸↑、アラキジン酸↑、アラキドン酸↑
子宮体がん	82例	パルミトレイン酸↑、オレイン酸↑、リノール酸↑、パルミチン酸↑、α-リノレン酸↑、バクセン酸↓、ステアリン酸↓
がん種A	70例	3種の脂肪酸
がん種B	49例	4種の脂肪酸
がん種C	35例	7種の脂肪酸
がん種D	20例	4種の脂肪酸
がん種E	22例	6種の脂肪酸
がん種F	18例	症例数が少ないため未評価
がん種G	15例	症例数が少ないため未評価

赤字: 共通して変動する脂肪酸
黄色マーカー: 特異的な変動

本技術に関する知的財産権

- 発明の名称 : 試料の検査方法、婦人科癌及びその前癌病変の検査キット及び医薬
- 登録番号 : 特許第7716691号
- 外国出願国 : 米国、中国、インド、インドネシア、EP(全指定)
- 出願人 : 学校法人日本大学、慶應義塾
- 発明者 : 加藤 侑希、川名 敬、久保 亜紀子

お問い合わせ先

日本大学産官学連携知財センター

TEL 03-5275-8139

e-mail nubic@nihon-u.ac.jp