

NewsLetter

自治医科大学地域医療オープン・ラボ

Vol.98,Oct,2015



がんと匂いの研究について

☆自治医科大学医動物学 松岡裕之教授から地域医療オープンラボへの推薦文☆

糞線虫という寄生虫をご存知かと思う。ヒトの腸の中で単為生殖をして次々に産卵し、腸内で孵化した幼虫は便へ出るだけでなく、腸粘膜から侵入して全身に拡がる（自家感染）。*Caenorhabditis elegans* はそんな糞線虫の類縁である。ヒトに寄生しない自由生活線虫だが、雌雄同体で次々に次世代を残す。いち早く全ゲノムが解明され、産生される蛋白質の役割も次々解明されており、特に神経の研究に大いに役立っている。この線虫が反応するがん細胞の匂い物質とは何か、それを解明することでがんの検診方法が大いに変貌する可能性がある。すごいインパクトのある仕事が出て来たものだ。
医動物学 松岡裕之

九州大学大学院医学研究院 消化器・総合外科 園田英人（佐賀県 18 期）

私が、がんと匂いの関係について知りたいと思ったのは、2006年に「犬の嗅覚を用いて早期を含む肺がん、乳がん患者を高い精度で見分けることができた」という論文¹⁾を読んだのがきっかけであった。私は自分で犬を飼っていた経験から、読んだ論文の内容を素直に受け入れることができた。私はネットで検索し、がん探知犬を育成している佐藤悠二さんに電話した。そして、がん探知犬の能力を科学的に検証・発表することを提案し、共同研究がはじまった。2008年6月、はじめて野島崎灯台近くのセントシュガー犬舎を訪れた。そこで私が持参したサンプルをテストし、探知犬の能力が本物であることを目の当たりにして大きな感動を覚えた。研究結果をまとめ2011年探知犬が感度91%以上特異度99%で大腸癌の存在を判別できることと、がんには確かに特異的な匂いが存在することを証明し報告した²⁾。



しかし、最終的に匂いに着目してがんを早期発見できるようにするという目標にたどり着くためには、がん探知犬の能力に頼っているだけでは難しい状況があることも分かってきた。探知犬の能力は、個体差、気温・湿度に起因する犬の嗅覚能力や集中力により精度が大きく変化する。若いうちには教育が必要であり、老いては介護が必要になる。検診のように答えが分からないテストでは、間違っても探知犬に仕事の報酬としてのボール遊びを提供するため、検査を行えば行うほど探知犬が間違っても褒美をもらえることを学習してしまい、精度が下がるリスクがある。つまり、犬が知能を持った動物であるおかげで、犬が認識したがんの匂いの情報をその行動を通して人間が認識することができる一方、育成過程やその時の感情に行動が左右されるといった問題点も知能に起因していると考えられた。

そんな時に以前経験した、「胃がんに1匹のアニサキスが喰いついて早期癌の発見・治療に至った患者さん」がいたことを思い出した。過去の論文を調べてみると、我々が経験した症例を合わせて29例の消化器癌とアニサキス症の合併例が報告されており、うち23例（79%）が癌の近傍にアニサキスが喰いついたものであった³⁾。アニサキスの行動には必然性があり、アニサキスが癌にたどり着く方法として嗅覚を利用しているのではないかと想像した。

線虫の嗅覚について検索すると、九州大学理学部の広津崇亮先生が研究していることがわかり、早速連絡した。連絡して数週間で線虫 *C. elegans* を用いて実験が始まった。アニサキスは海洋哺乳類に寄生して世代交代する線虫

であり、人工継代法は確立していない。一方 *C. elegans* は生物研究のモデル生物で、世界中で広く飼育、研究されているポピュラーな生物である。この線虫を用いた知見で6名がノーベル賞を受賞している。*C. elegans* は、寒天培地上で大腸菌を餌として飼育、世代交代は約4日、雌雄同体のためかけ合わせが必要ない、凍結保存により半永久的に株を保持でき、すでに様々な実験手法が開発されている。線虫の嗅覚受容体は1200個でイヌとほぼ同じ数、ヒトの350個の約4倍である。化学走性をみることによって匂いに対する応答を調べることができる。

匂いに対する反応として、好ましい匂いでも濃すぎると不快に感じることもある。よく引き合いに出されるのがジャスミンの香りである。ヒトは低濃度であれば良い香りとして認識するが、濃すぎると成分中のインドールが際立ち糞の匂いに近い感覚となってしまう。線虫の化学走性試験でも線虫が至適とする濃度がある。がん細胞株と線維芽細胞(正常細胞)の培養液に対する反応では、 10^{-6} ~ 10^{-7} 希釈でがん細胞株培養液に誘引行動を示し、線維芽細胞培養液に忌避行動を示した。至適濃度以外ではがん細胞株培養液に対しても忌避行動をとる。この線虫走性行動が嗅覚によることを明らかにするために、誘引行動に関わる嗅覚神経である AWC 神経に異常がある *odr-3* 変異体を用いて実験した。*odr-3* 変異体はがん細胞株培養液に対する誘引行動を示さず、線虫が嗅覚を頼りにがんを判断し行動していることが明らかになった。

続いて、検診を想定しヒトの尿を用いて次の実験を行った。ヒトの尿に対しては 10^{-1} 希釈が至適濃度であることがわかり、242例(24例のがん患者、218例のコントロール)の尿の線虫検査が行われた。尿は線虫検査の2年前に収集し凍結保存されていたものであり、がん患者24例中5例は収集時点で癌が判明しておらず2年経過中に癌の存在が明らかになったものであった。検査の結果、尿の線虫検査は感度95.8%特異度95.0%と極めて高いものであった。同時に他の腫瘍マーカーを測定し、それぞれの感度・特異度はCEA:25.0%・96.3%、抗P53抗体:16.2%・86.2%、尿中ジアセチルスペルミン16.7%・95.4%であった。また早期癌に対して従来のマーカーは有効性が低いのに比べ、がん探知犬でもそうであったように、線虫検査の感度は早期癌であっても高く、がんの匂い検査はがんの早期発見に有効に働くことが推察された⁴⁾。現在、医学部、工学部、農学部、および産学連携の共同研究として、癌の匂い物質の同定、匂い検査を検診で行うためのシステムに関する検討などの研究が進んでいる。

もともと、この世の中で起こっているすべての現象に境界線は無い。人がそれらを理解しやすいように勝手に線引きして分類してきただけのことである。自分だけでは解決できない問題にはまり込んでしまうのは、人が勝手に線引きした境界線に惑わされているからかもしれない。いろいろな人と関わって、いろんな話を聞いてみる、自分の目の前に現れたことに積極的に関わってみる。一時的に無駄とも思えるこの時間が、何処かで繋がっている。この世で自分一人ができることには限りがあり、時間や空間を超えてのいろいろな人や生き物とのつながりを持つことができれば、自分の存在がより意味を持つてくるのではないかと思う。

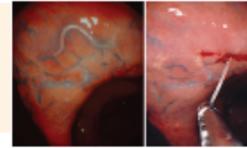
- 1) Diagnostic accuracy of canine scent detection in early- and late-stage lung and breast cancers. McCulloch M, Jezierski T, Broffman M, Hubbard A, et al. *Integr Cancer Ther.* 2006; 5(1):30-9.
- 2) Colorectal cancer screening with odour material by canine scent detection. Sonoda H, Kohnoe S, Yamazato T, Satoh Y, et al. *Gut.* 2011;60(6):814-9.
- 3) An anisakis larva attached to early gastric cancer: report of a case. Sonoda H, Yamamoto K, Ozeki K, Inoye H, et al. *Surg Today.* 2015;45(10):1321-5.
- 4) A highly accurate inclusive cancer screening test using *Caenorhabditis elegans* scent detection. Hirotsu T, Sonoda H, Uozumi T, Shinden Y, et al. *PLoS One.* 2015;10(3):e0118699. doi: 10.1371/journal.pone.0118699. eCollection 2015.

疾患と匂い

様々な疾病の匂いについて記載されているものがあるが、具体的に特定され実用化されているものはない。

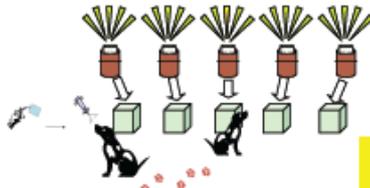


がん探知犬マリーンは、大腸がん患者を感度91%以上、特異度99%で検出した。
がんには特異的な匂いが存在する。



早期胃がんに食いついたアニサキス

がん探知犬の嗅覚を用いた解析



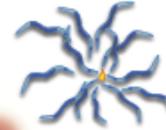
匂い物質の特徴の解析

実験・開発物の精度管理

行動解析

線虫 *C. elegans* を用いた嗅覚解析

走性解析



分子生物学的解析

神経活性イメージング

*C. elegans*の走性解析によって感度95.8%特異度95.0%でがん患者尿を識別できた。

匂い物質の絞り込み

がん網羅的がん種特異的匂い物質の同定

7回膜貫通型G蛋白受容体



匂い技術を用いた未来の1次疾患(がん)スクリーニング法の開発

手軽で低コスト

高精度で網羅的

精密検査の効率化

世界的な高齢化社会の到来

多種・多様な疾患(がん)への対応の必要性 医療資源の不足

!! 地域医療オープン・ラボNews Letter原稿募集!!

地域医療オープン・ラボでは、自治医大の教員や卒業生の研究活動を学内外へ発信するために、「自治医科大学地域医療オープン・ラボNews Letter」を定期的に発行しています。

<http://www.jichi.ac.jp/openlab/newsletter/newsletter.html>

- ☆ 自治医大の教員や卒業生の研究活動をご紹介ください
- ☆ 自薦・他薦を問いません
- ☆ 連絡先：地域医療オープン・ラボ openlabo@jichi.ac.jp