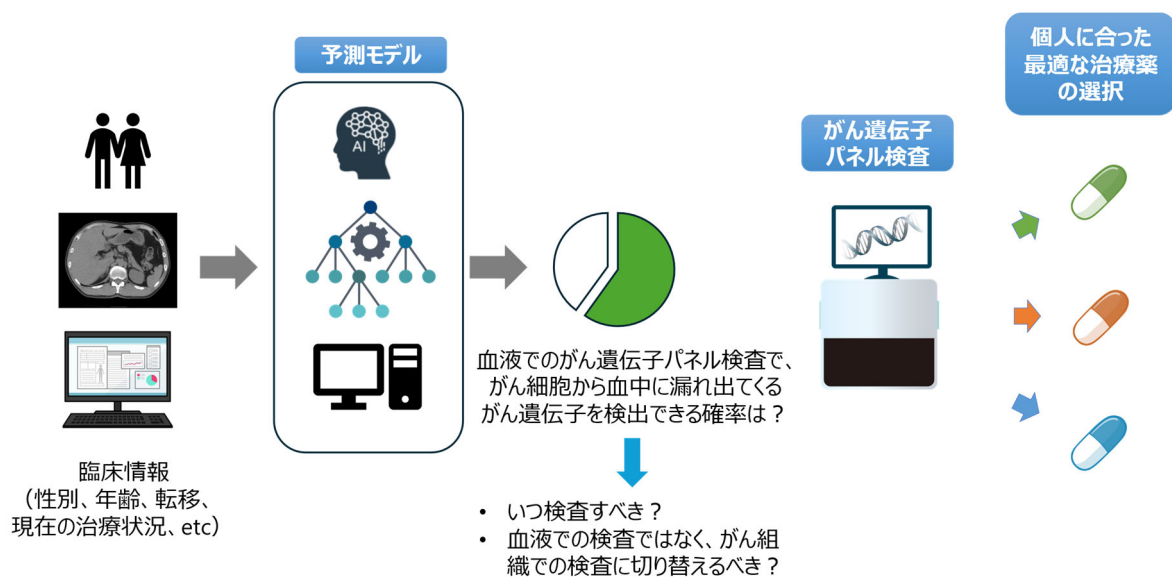


血液を使ったがん遺伝子パネル検査の成功確率の予測モデル ——より副作用の少ない治療をより多くの患者さんに届けるために——

発表のポイント

- ◆がん細胞から血中に漏れ出てくるがん遺伝子を血液検査で検出できる可能性を、膵がん患者さんのがん遺伝子パネル検査実施前に、個人ごとに推定する機械学習モデルを開発しました。
- ◆がん細胞の中のがん遺伝子を血液検査で検出できる可能性（確率）を、臨床情報のみをもとに簡便に推定する初めての予測モデルです。
- ◆個人個人に最適ながん治療を提案するために必要ながん遺伝子パネル検査は、現在の日本の保険制度では生涯に1回しかできません。本モデルをもとに、その「1回」をいつにするか、血液とがん組織のどちらを用いて検査すべきかを検討することで、より副作用が少なく効果の高い膵がん治療をこれまで以上に患者さんに届けられるようになることが期待されます。



臨床情報をもとに、がん細胞の中のがん遺伝子を血液検査で検出できる確率を予測

概要

東京大学大学院医学系研究科の鹿毛秀宣教授と、同大学医学部附属病院の生島弘彬助教らによる研究グループは、日本全国のがん患者さんの臨床情報（注1）・がん遺伝子情報（注2）を用い、がん遺伝子パネル検査を受けた2,220名のがん患者さんの臨床情報から、膵がんのがん細胞から血中に漏れ出てくるがん遺伝子を血液検査で検出できる確率を個別に推定する機械学習モデルを開発し、Webアプリケーションとして実装・公開しました（URL：<https://pancreasliquidcgp.streamlit.app/>）（図1）。本モデルを活用することで、より効果的に遺伝子パネル検査を実施できるようになり、より副作用の少ない個人個人に最適な膵がん治療を患者さんに提供できる機会が増えることが期待されます。

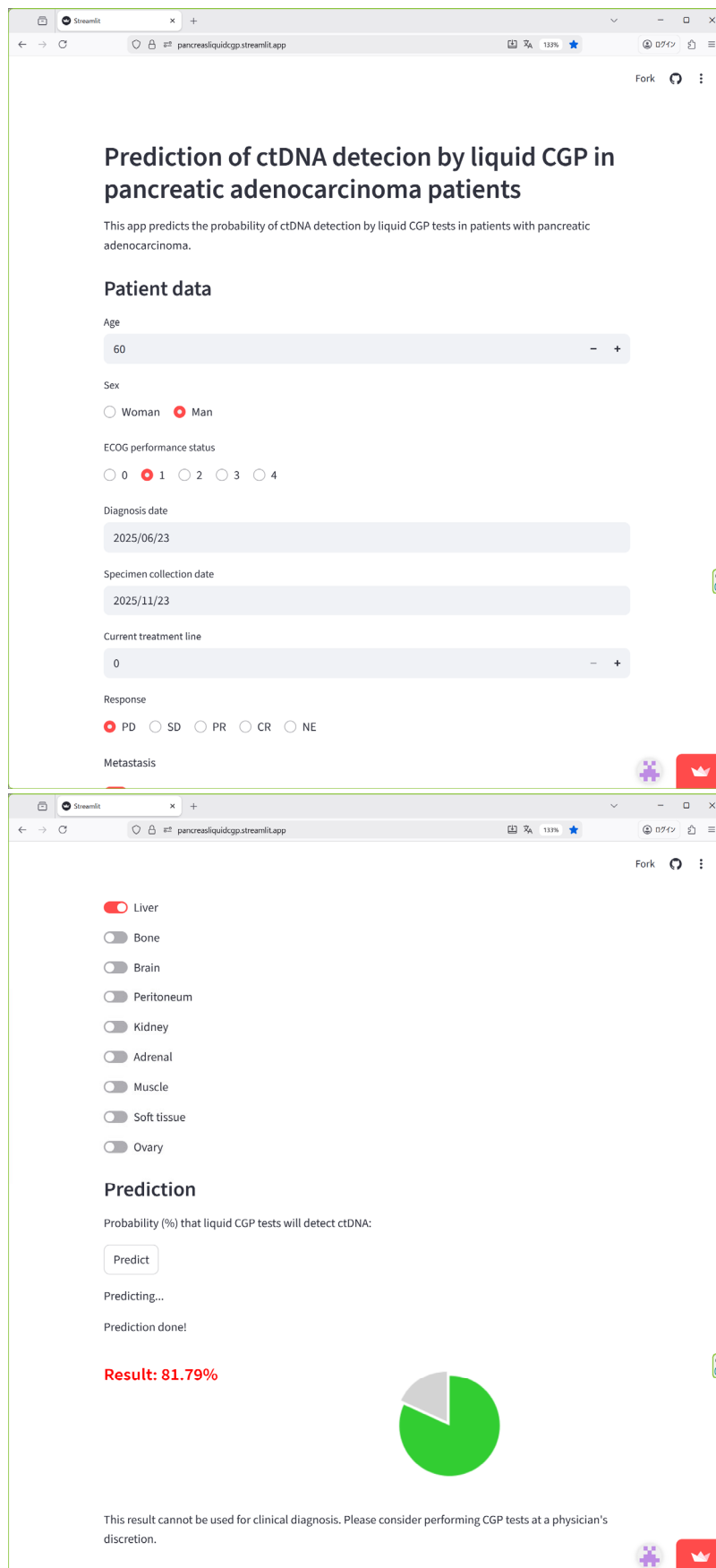


図 1 : Web アプリケーションの一部

発表内容

膵がんは、数多くの種類のがんの中でも特に進行が速く、抗がん剤も効きにくいことが知られています。そのような膵がんの治療において、旧来からの細胞障害性抗がん剤（注 3）に比べて副作用が少ない分子標的治療薬（注 4）が多く用いられるようになってきました。しかし、分子標的治療薬の多くは、特定の遺伝子の異常を持っている患者さんでしか効果が発揮されないことが知られており、分子標的治療薬の使用にあたっては、そのような遺伝子異常の有無を検査する必要があります。ただ、その検査のうちがん遺伝子パネル検査（注 5）は、現状の日本の保険制度では生涯に 1 回しか実施できないという制約があります。

がん遺伝子パネル検査には、膵臓（もしくは転移した臓器）から直接がん組織を採取して、その中のがん遺伝子の情報を調べる方法と、がん細胞から血中に漏れ出てくるがん遺伝子を血液検査で調べる方法（リキッドバイオプシー）とがあります（両者合わせて「1 回」まで）。前者はがん組織を採取するために内視鏡などを用いる必要がありますが、後者は採血をするだけでよいというメリットがあります。しかし、後者の検査方法の場合、がん細胞から十分な量のがん遺伝子が漏れ出てきていないタイミングで採血を行うと、その患者さんが分子標的治療薬を使えるかどうかの情報を、結果として知ることができず、貴重な「1 回」の機会が十分に活かされずに終わってしまう、という問題があります。また、がん細胞から十分な量のがん遺伝子が漏れ出ているかどうかは、実際にごん遺伝子パネル検査を行ってみないと分かりませんでした。

研究グループは、2021 年 8 月～2023 年 12 月の間にがん遺伝子パネル検査を受けた 2,220 名の膵がん患者さんの臨床情報を用い、がん細胞から血中に漏れ出てくるがん遺伝子を血液によるがん遺伝子パネル検査で検出できる可能性を推定する機械学習モデル（注 6）の構築・学習を行いました。臨床情報・がんゲノム情報は、日本全国のがん患者さんの臨床情報・がんゲノム情報を収集した国立がん研究センターがんゲノム情報管理センター（C-CAT、注 7）のデータを用いました。この予測モデルの精度は、血液によるがん遺伝子パネル検査を受けた 2 つの独立した患者集団（2024 年 1 月～12 月の間に検査を受けた 629 名と 2023 年 7 月～2024 年 12 月の間に前者とは別の種類の検査を受けた 539 名）のデータを用いて検証しました。確率予測の精度を評価するための指標である Brier スコアを用いて評価したところ、良好な精度を示しました。開発した予測モデルは、広く一般に使用可能な Web アプリケーションとして公開しています（URL：<https://pancreasliquidcgp.streamlit.app/>）。

この予測モデルの結果を活用し、貴重な「1 回」をいつにするか、また、血液とがん組織のどちらを用いて遺伝子パネル検査を行うべきかを検討することによって、より副作用が少なく効果の高い個人個人に最適な膵がん治療を患者さんに提供できる機会が増えることが期待されます。

なお、本研究は東京大学大学院医学系研究科・医学部倫理委員会と国立がん研究センターがんゲノム情報管理センター情報利活用審査会の承認のもと実施されました。

発表者・研究者等情報

東京大学

医学部附属病院

呼吸器内科

生島 弘彬 助教

循環器内科

小寺 聡 助教 [特任講師 (病院)]

大学院医学系研究科

呼吸器内科学

鹿毛 秀宣 教授

統合ゲノム学

織田 克利 教授

牛久 綾 准教授

次世代プレジジョンメディシン開発講座

渡邊 広祐 特任准教授

消化器内科学

藤城 光弘 教授

循環器内科学

武田 憲彦 教授

医学部（消化器内科学）

石垣 和祥 特任講師

論文情報

雑誌名：ESMO Open

題名：Prediction model for ctDNA detectability in liquid comprehensive genomic profiling of advanced pancreatic cancer based on Japanese real-world data

著者名：Hiroaki Ikushima, Kousuke Watanabe, Aya Shinozaki-Ushiku, Kazunaga Ishigaki, Satoshi Kodera, Norihiko Takeda, Mitsuhiro Fujishiro, Katsutoshi Oda, Hidenori Kage

DOI：10.1016/j.esmoop.2026.106069

URL：<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2059702926000116>

研究助成

本研究は、科研費（課題番号：21K08173）、戦略的イノベーション創造プログラム（SIP、課題番号：JPJ012425）、武田科学振興財団、持田記念医学薬学振興財団の支援により実施されました。

用語解説

（注1）臨床情報

患者さんの診察や治療の過程で得られる、カルテなどに記録される医療情報のことを指します。年齢や性別といった基本情報に加えて、タバコをどれぐらい吸っていたか、どんな種類のがんなのか、身体のどこにがんが転移しているのか、など様々な情報が含まれます。

（注2）がん遺伝子情報

個人個人が生まれながらに持つ遺伝子に、様々な理由（タバコ、紫外線、加齢等）で異常が生じることがあります。がんの発生や悪化に直接関わる遺伝子のうち、どの遺伝子にどのような異常が生じているのかを示すものががん遺伝子情報です。

私たちの体は、細胞の増殖をコントロールするために、例えるなら「アクセル」と「ブレーキ」の両方の仕組みを持っています。普段は、これらの遺伝子がうまく働き、細胞は必要な時だけ増え、不要になれば増殖は止まります。しかし、遺伝子に異常（変異）が生じると、アクセル

が壊れて踏みっぱなしの状態になったり、ブレーキが効かなくなったりします。その結果、細胞が指令を無視して無秩序に増え続けてしまい、がん細胞に変わってしまいます。

（注3）細胞障害性抗がん剤

細胞、特に活発に分裂・増殖する細胞を攻撃して壊す、昔からあるタイプの抗がん剤です。がん細胞は、正常な細胞よりも非常に速いスピードで分裂・増殖するという特徴があります。この薬は、細胞が分裂する仕組みそのものを妨害することで、がん細胞を死滅させます。がん細胞を強力に叩くことができる一方、がん細胞だけでなく、私たちの体の中で正常であっても活発に分裂している細胞（例：髪の毛の元の細胞、血液を作る細胞、口や腸の粘膜の細胞など）も区別なく攻撃してしまいます。そのため、脱毛、吐き気、白血球の減少（感染しやすくなる）といった副作用が出やすいのが特徴です。

（注4）分子標的治療薬

がん細胞だけが持つ特有の「目印」や「弱点」を狙い撃ちする薬のことを指します。従来の抗がん剤（上の「細胞障害性抗がん剤」を参照してください）は、がん細胞だけでなく、活発に増殖している正常な細胞（髪の毛や口の中の粘膜など）にもダメージを与えてしまうという問題があり、それが副作用となって表れていました。分子標的治療薬は、がん細胞が「がん遺伝子」などによって異常な「アクセル」を踏みっぱなしにしている場合、その「異常なアクセル（特定の分子）」だけをピンポイントで止めるように設計されています。この「目印（分子標的）」を持っているがん細胞にだけ強く作用するため、正常な細胞への影響を比較的少なく抑えながら、がんの増殖を抑える効果が期待できます。

（注5）がん遺伝子パネル検査

患者さんのがんに関連する多数の遺伝子の異常の有無を、一度にまとめて調べる検査のことです。「パネル」とは「（複数のものを並べた）一覧表」のような意味です。従来は「遺伝子 A」「遺伝子 B」と一つずつ調べていたのに対し、この検査では、患者さんのがん組織（や時には血液）を使って、がんに関連する数十から数百個の遺伝子の異常を同時にチェックします。この検査により、その患者さんのがんが「なぜ、がんになったのか」「どんな弱点を持っているのか」といった、がんの「個性」や「設計図」が詳しく分かります。その結果、「分子標的治療薬」のような、特定の遺伝子異常に合わせた最適な治療薬（個人にピッタリ合う薬）を見つけ出すために役立てることが出来ます。

（注6）機械学習モデル

コンピューターが、大量のデータから「パターンやルール」を自動で学び取り、賢くなったものであり、「予測」のための AI（人工知能）の核となる技術の一つです。ネット通販の「おすすめ商品」（過去の購買データから「A を買った人は B も買いやすい」というパターンを学び、A を買ったあなたに B を推薦するモデル）、スマホの写真フォルダの「自動分類」（大量の犬の写真を学び、「犬」の特徴を覚えたモデルが、あなたの写真から犬を自動で見つける）、天気予報（過去の膨大な気象データから「こういう雲の動きや気圧配置の時は、雨が降りやすい」というパターンを学んだモデルが、未来の天気を予測する）、など、身の回りの様々な場面で活用されてきています。

(注7) C-CAT

国立がん研究センターにある「がんゲノム情報管理センター (Center for Cancer Genomics and Advanced Therapeutics)」の略称であり、日本全国の「がん遺伝子パネル検査」の情報を集約し、分析している司令塔 (データセンター) です。「がん遺伝子パネル検査」が病院で行われると、その膨大な遺伝子データと、患者さんの「臨床情報 (カルテ情報)」が、C-CAT に集められます。C-CAT では、集まったデータを専門家チーム (がんの専門家や遺伝子の専門家など) が詳しく分析しています。個々の患者さんの治療選択を助けるだけでなく、日本中のがんの遺伝子情報を集めてデータベース化することで、将来の新しい治療薬や診断方法の研究開発にも役立っています。

問合せ先

<研究内容について>

東京大学医学部附属病院 呼吸器内科
助教 生島 弘彬 (いくしま ひろあき)

<機関窓口>

東京大学医学部附属病院 パブリック・リレーションセンター
担当：渡部、小岩井
Tel : 03-5800-9188 (直通) E-mail : pr@adm.h.u-tokyo.ac.jp