

CLARITY IN ONE BLOOD DRAW

# GASTROClear™

1回の採血でクリアに



## 概要

一般的に、胃がんは早期で発見された方が予後がよいことが知られています。しかし、ステージIで発見される胃がんは全体の約6割となっています。一方、進行期で発見されると、有効な治療法が限られ、がんの進行の抑制や予後の延長が困難となる場合があります。

現在のがん検診の方法では、検診の受診率を向上させ、早期発見の割合を増やすことはもはや難しくなっています。理想的な検査は、手頃な価格かつ正確で、侵襲性が低く、簡便に実施できるものでなければなりません。そのような可能性を秘めた新たな方法が、マイクロRNAを利用したリキッドバイオプシー検査です。

ミレックスは、独自に開発した最新技術を応用し、ヒトの血清から12種類の胃がん関連マイクロRNAを検出するマルチマーカー検査「GASTROClear™」を開発しました。この検査は、わずか5mLの採血で十分であり、採血前の絶食の必要もありません。

## がんと社会生活

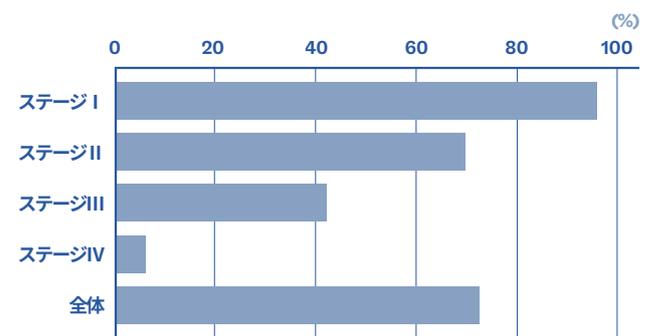
現代の医学と科学の研究は過去数十年で著しい発展を遂げ、幹細胞治療の発見<sup>[1]</sup>、化学療法剤イマチニブの使用による慢性骨髄性白血病の致死性から慢性状態への改善<sup>[2]</sup>、mRNAの治療への応用の可能性について研究し、COVID-19のワクチンなど様々なウイルスワクチンの開発へ応用<sup>[3,4]</sup>等の様々な治療法が開発されました。しかしこのような発展にもかかわらず、世界の医療制度が直面する壁は依然として存在しています。実際、多くの国で、糖尿病やがんなどの慢性疾患が増加しています。このような疾患を持つ患者は、病状が進行した場合が多く、症状の改善や治療の可能性が低い状況となっています。

このような状況には、人口の高齢化や医療コストの高騰など、多くの要因があります。特に中低所得国の医療制度は、COVID-19の流行以前から、高品質で安価、かつ恒常的に利用できる医療を提供する上で大きな課題を抱えていました。そして、このパンデミックは、

経済協力開発機構（OECD）全体で、医療費のさらなる急増につながりました。弱毒性への変化のペースと規模は、低所得国だけではなく、先進国の医療システムにも大きな課題をもたらすことが予想されます。

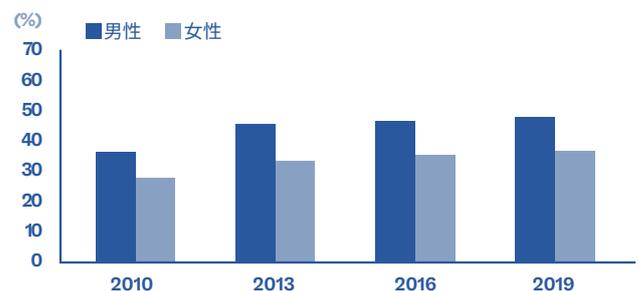
一方、がんに目を向けると、全世界では、2020年のがん患者数は1,810万人と推定されています。乳がんと肺がんが最も多く、その年に診断された新規患者数全体の12.5%、12.2%を占めています。

図1 胃がんの5年生存率



胃がんは、早期発見の場合（ステージI）の5年生存率は90%以上である一方、進行した段階で発見された場合、著しく5年生存率が減少します。（がんの統計2023より）

図2 胃がん検診受診率の推移



胃がん検診の受診率は緩やかに増加していますが、男性では50%、女性では40%程度にとどまっています。早期発見のためには更なる受診率の増加が見込まれます。（国民生活基本調査2019年 男女別がん検診受診率の推移より）

一方胃がんは、2020年の新規がん患者数は100万人を超えると推定されており、胃がんによる死亡者数も76.9万人にも上ります。男女別の罹患率では、男性が女性のほぼ2倍であり、国別の罹患率を見ると、日本、モンゴル、韓国等の東アジアの地域に胃がんの患者が多く見られるというデータが報告されています。このような胃がんの罹患率の地域差は、各地域での感染が広がっているピロリ菌の遺伝子型の違いによるものであることが明らかになってきました。

## 早期がん診断と生存率の向上

一般的に早期がん（ステージⅠ～Ⅱ）と診断された患者は、進行がん（ステージⅢ～Ⅳ）と診断された患者よりも根治回復の可能性が高いと言われています。胃がんでは、15%以上の患者が転移を伴うステージⅣと診断され、生存率が低下します。

胃がんは日本において、早期発見の場合、5年生存率が96%と言われており（図1）、胃がん患者の約7割がステージⅠおよびⅡで診断されています。胃がんによる死者数は年約41,000人で、国内のがん死亡者数の約1割を占めています。

患者と介護者の双方にとって、より早い段階で治療を受けることができれば、進行期の治療よりもQOL（生活の質）が向上することが多いため、進行がんの診断を劇的に減らすスクリーニング検査を実現することが急務であると考えられます。

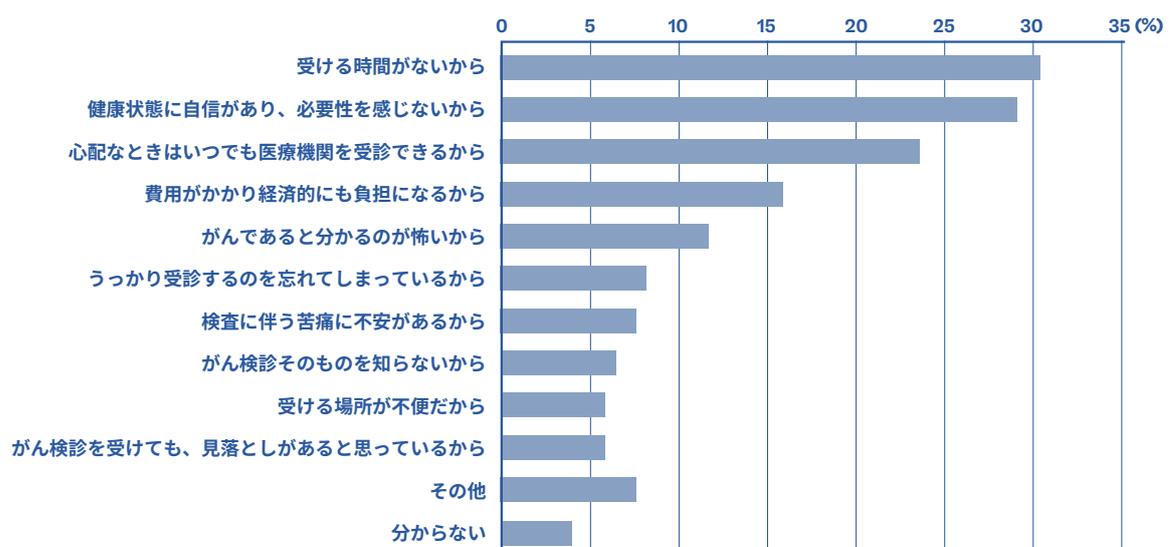
また、診断が進行期になると、高額な薬剤を長期間投与するような場合もあり、医療費の面でも負担が増大します。医療経済の面から考えても、早期発見が重要であると考えられます。

胃がんのスクリーニング検査にはいくつかの方法があり、それぞれに利点と限界があります。どのスクリーニング検査でも、最大の限界はその感度と特異度です。例えば胃X線検査は低費用で実施できますが、感度が低く、早期のがんを見逃すことがあります。

胃内視鏡は胃X線検査よりも感度が高く、現在の胃がん検査においてゴールドスタンダードとなりつつある検査方法です。しかし、胃内視鏡は検査の受診者への負担が大きいと考えられています。

図3

がん検診を受診しない理由



平成28年度11月がん対策に関する世論調査（内閣府大臣官房政府広報室）より

このようなデメリットを克服する新しい可能性を秘めた技術として、マイクロ RNA を利用したリキッドバイオプシーがあります。この技術の主な利点は、患者から組織検体を生検で採取する必要がないことです。

マイクロ RNA を用いたリキッドバイオプシー検査は、現在の胃がんスクリーニング法のデメリットの大部分を解決することができます。

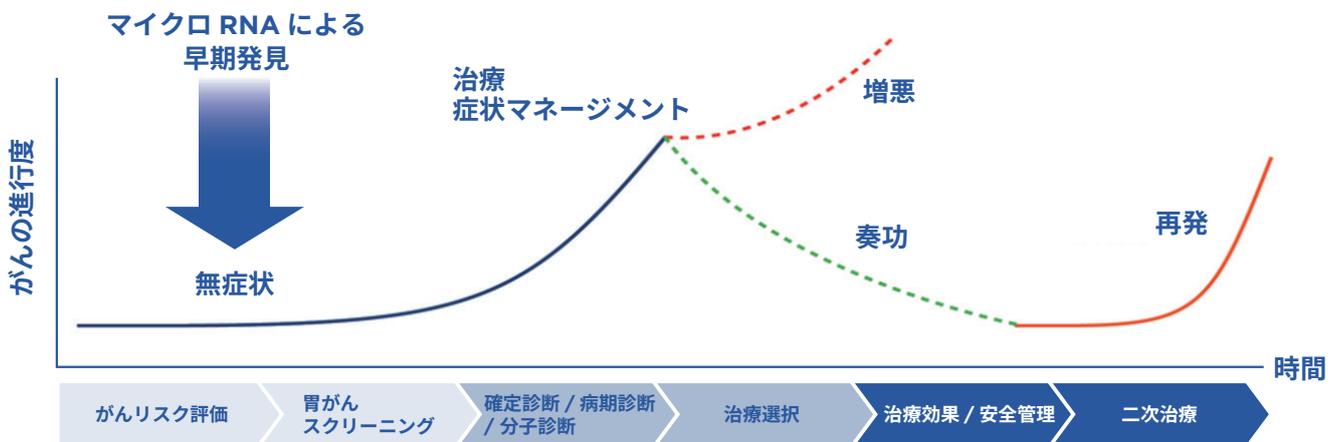
## 胃がんの早期発見の期待および課題

胃がんの早期発見には、定期的ながん検診を受診することが不可欠と考えられます。日本における胃がん検診の受診率は、最近緩やかな増加の傾向は見られますが、男性では 50%、女性では 40%程度に留まっています（図 2）。

がん検診の受診率が伸び悩む原因としては、「がん検診を受ける時間がないから」というような個人人のライフスタイルによるものや、「がん検診を受ける必要性が感じられない」などがんについての啓蒙活動の不足によるものなど、様々な要素があり、がん検診受診率向上のため、官民を含めた更なるアクションが必要と考えられます（図 3）。

図 4

がんの進行とマイクロ RNA による早期発見の可能性



血中の ctDNA（循環腫瘍由来 DNA）の量は、腫瘍の量に依存するため、早期発見のためのバイオマーカーとしての利用は難しい考えられています。一方、マイクロ RNA はがん細胞によって産生され、血中にも分泌されているため、早期のがんでも血中に多くのマイクロ RNA が存在します。このため、マイクロ RNA はがんの早期発見の理想的なバイオマーカーと考えられます。

## マイクロRNA とがん検診

マイクロRNAは、生物の様々な生命活動を制御する小さなノンコーディングRNAです。マイクロRNAは遺伝子発現の転写後メカニズムとして機能し、組織の恒常性と細胞シグナリングの制御に重要な役割を果たします。がんにおいては、マイクロRNAががん遺伝子またはがん抑制遺伝子として機能することが明らかになり、これらの分子の異常な発現は、様々ながんの発生や進行と相関することがわかってきました。

がん細胞の死滅時に放出されるctDNAとは対照的に、血中を流れるマイクロRNAは生きたがん細胞によって活発に分泌されます。したがって、マイクロRNAの発現量を測定することで、がんの量を知ることができます（図4）。また、血中のマイクロRNAは非常に安定しており、マルチプレックス逆転写一定量のPCR法やマイクロアレイなどの一般的な検査方法で解析が可能です。

つまり、マイクロRNAは組織とリキッドバイオプシーの両方で検出が可能であるため、低侵襲な方法で検体の採取が可能です。

## 早期胃がん検診のアンメットメディカルニーズ

現在、胃がん検診に関するガイドラインには下記の検査法が推奨されています。

- 胃X線検査
- 胃内視鏡検査
- ペプシノゲン単独法、ヘリコバクターピロリ抗体単独法
- ペプシノゲン検査とヘリコバクターピロリ抗体検査の併用法（ABC検査）

胃X線検査および胃内視鏡検査は対策型および任意型検診での実施が推奨されていますが、ペプシノゲン単独法、ヘリコバクターピロリ抗体単独法、ABC検査は死亡率減少効果が現時点では不明であるため、対策型検診での実施は推奨されておらず、任意型検診においても不利益等について説明した上での実施が推奨されています。

胃内視鏡検査は、胃がんの検出感度が高く、早期発見に有効である一方、検査時の嘔吐反射や苦痛に対する恐怖感から検査を避ける傾向が見られます。最近では鎮静剤を使用した内視鏡検査を実施する医療機関が増えているため、検査時の苦痛等に対する不安は緩和されてきています。

また、人間ドックや健康診断でのオプション検査として、また自治体の胃がんリスク層別化の取り組みとしてABC検査が実施されています。ABC検査はヘリコバクターピロリ抗体検査とペプシノゲン検査の結果からピロリ菌の感染歴と萎縮性胃炎の程度を判定する検査で、胃がんのリスク層別化の検査としては有効であると考えられます。検査自体は一生で一度受診して胃がんのリスクを判別し、その後のフォローアップは胃X線検査や胃内視鏡検査などの画像診断が推奨されています。しかし、本来の使用目的から逸脱し、毎年受けてしまう例や、ピロリ菌除菌後にはABC検査の対象外となりますが検査を受けてしまう例などが見られ、関連学会からは適切に検査を受けるよう注意喚起がされています。

また、これまでの研究から、ピロリ菌の除菌により胃がんのリスクが格段に減少することが示されていますが、一部の集団では除菌後も依然として萎縮が残り、胃がんへと発展する例が見受けられます。

## プライマリーケアにおける予防医療の促進と統合

2014年にシンガポールで設立されたミレックスは、マイクロRNAを活用した疾患の早期での検出技術とゲノム解析を通じて、命を救い、予後の向上および医療経済の改善を使命とする、世界有数のバイオテクノロジー企業です。疾患のリスク予測から治療方針の決定まで、実用的、かつパーソナライズされた診断を可能にします(図5)。ミレックス独自のマイクロRNA技術により、がん、心血管疾患、代謝性疾患、感染症等における新規かつ特異的なバイオマーカーを同定し、アンメットメディカルニーズを解決することが可能です。

2022年、弊社は罹患率の多い9つのがんを一度の血液検査で早期発見するためのプロジェクトCADENCE(CAnceRDetected Early caN be CurEd)という意欲的な取り組みが始まりました。

このマルチがん早期発見検査は、シンガポールの高等教育機関の臨床医と、シンガポールの公的医療機関との協力の下、ミレックスが推進するグローバルな取り組みです。

ミレックスはまた、がんの早期発見からゲノム配列決定まで、予防医療ソリューションの幅を広げています。プレジジョン・ゲノミクスは、早期発見や予防のために特定の種類のがんを発症するリスクが高い可能性のある患者や家族を特定するための集団層別化や、より良い治療効果が得られる最適な治療法を提案します。シンガポールに本社があり、東南アジアの戦略的立地であることも、データ収集に役立っています。特にがんは遺伝子の変異、ライフスタイル、環境のすべてが関与する個別化された疾患であるため、多様性に富むこの地での研究開発は重要な点であると考えられます。

## 胃がんリスクスクリーニング検査 GASTROClear™ について

GASTROClear™は、ミレックスが開発した胃がん検診のための血液検査で、5mlの血液で検査が可能です。採血前の絶食の必要がなく、シンガポールの検査所での検体受領からレポート作成までのターンアラウンドタイムは10~15営業日です。本検査は、マルチプレックス逆転写一定量のPCR法(RT-qPCR)を用い、血清中の胃がん関連マイクロRNA12種を定量的に検出するLaboratory Development Test(LDT)です(図6)。

図5

ミレックスが提供する検査サービス



ミレックスは、疾患の早期発見から治療方針の決定までの様々な検査を開発し、新たな技術により人々の生活の質の向上に貢献していきます。

図 6 GASTROClear™ が測定するリスクマーカー



5ml の血液から血清を分離した後、血清中に含まれる 12 個のマイクロ RNA を測定します。マイクロ RNA は、ミレックスが独自に開発した「ID3EAL 技術」により、高精度かつ高感度の検出法で測定されます。

図 7 GASTROClear™ の開発デザイン



開発フェーズでは中華系シンガポール人を対象としたコホートで 12 個のマイクロ RNA のパネルおよび解析アルゴリズムを開発しました。検証フェーズでは胃がんの検出能を確認しました。前向き検証フェーズでは、前向きコホートでの胃がんの検出能を確認しました。

## GASTROClear™ の感度と特異度

GASTROClear™ は、胃がんの平均的なリスクを持つ 40 歳以上の成人におすすめの検査です。

シンガポール人および韓国人を対象とした研究では、GASTROClear™ の感度は 87%、特異度は 68.4%、AUC は 0.848 でした (図 7)。注目すべき点としては、GASTROClear™ の性能が、年齢、性別、人種の影響を受けず、高い感度を示しました。

さらに GASTROClear™ はがんのステージ、腫瘍径、組織型にかかわらず高い感度を示しました (図 8)。他のがん種との交差性について解析すると、腎臓がんや大腸がんにおいて一部交差性が認められましたが、その他のがん種では交差性が低いという結果が得られました。

本試験の結果は、胃がんの早期発見における GASTROClear™ の可能性を示しています。従来のタンパク質ベースのバイオマーカーと比較して、GASTROClear™ は胃がんの検出においてより高い検出応力を示しました (図 8)。また、GASTROClear™ は、現在の画像ベースのスクリーニング方法を補完し、胃がんの検出を補助する役割もあると考えられます。

## 検査の概要

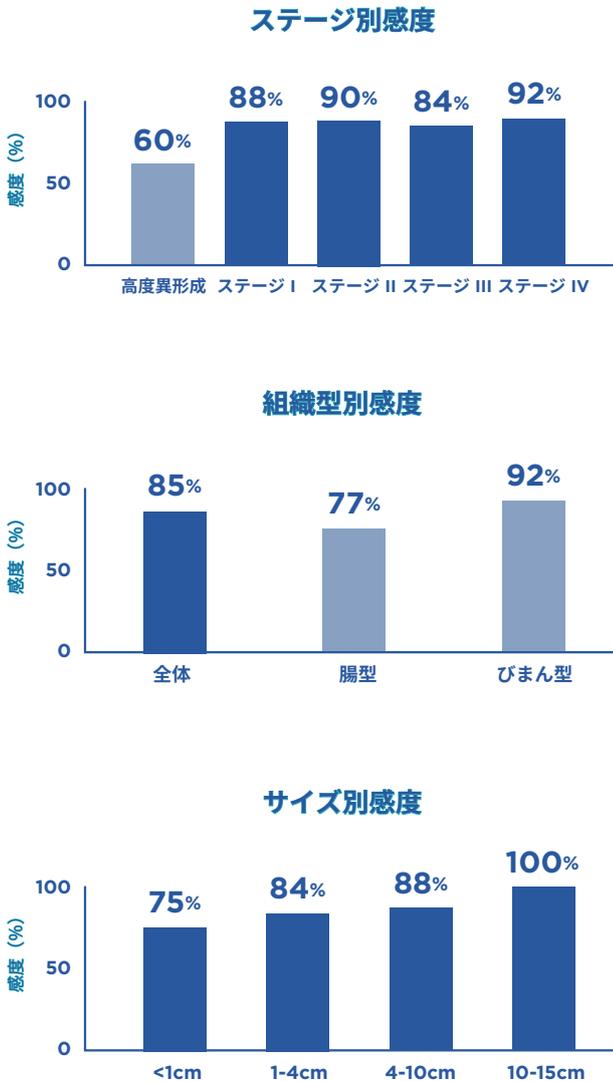
### GASTROClear™ とは？

GASTROClear™ は、胃がんの早期発見を目的とした検査で、マイクロ RNA を対象とした検査としては世界で初めて薬事承認 (シンガポール、EU) を取得しています。これは、胃がん検出のために胃内視鏡検査と組み合わせて使用することを目的とした体外診断用医薬品 (IVD) テストです。

### 想定される使用方法

GASTROClear™ は、ヒト血清中の胃がん関連マイクロ RNA の検出・定量化による胃がんリスク評価を目的としています。

**図 8** 胃がんのステージ、腫瘍径、組織型別の GASTROClear™ の感度



GASTROClear™ は胃がんのステージや腫瘍径を問わず高い感度での検出が可能です。前がん状態である高度異形成 (High grade dysplasia) も 60% の感度で検出されました。また、胃がんの組織型の感度も、腸型 (Intestinal) とびまん型 (Diffuse) において高感度で検出されました。

## 検体要件

5ml の血液を採取します。

検査前日の絶食の必要はなく、食事の 2 時間後に採血できます。ただし、採血前日には、少なくとも、アルコール摂取や喫煙をせず、漬物など塩分の高いものを控えることをお勧めします。

## 検査原理

マイクロ RNA の検出は、RT-qPCR を用いて、ヒトの血清中の胃がん関連マイクロ RNA 12 種を定量します。

## 対象者

GASTROClear™ は体外診断用検査として、胃がんリスクが中程度で、次のいずれかのリスク要因を持つ 40 歳以上の男女を対象としています：

- 胃がんの家族歴
- ピロリ菌 (H. ピロリ) 感染症の病歴
- 胃リンパ腫や胃ポリープの既往歴
- 長期にわたる胃炎 (慢性胃炎)
- 揚げ物、燻製食品、塩辛、加工肉や漬物などを多く含む食事を好む
- 塩せき肉などで一般的に使用される亜硝酸塩や硝酸塩などを含む食事を好む
- 野菜や果物の少ない食事

## ターンアラウンドタイム

シンガポールの検査所での検体受領からレポートまで 7 ~ 10 営業日

## GASTROClear™ の検査レポート

本検査の結果はリスクスコアとして報告されます。

対象となる 12 個のマイクロ RNA の検出結果から、臨床的に検証されたアルゴリズムを用いて胃がんのリスクスコアを算出します (図 9)。

テストレポートには、テスト対象者の胃がんリスクが一般集団と比較して低い、中程度、または高いかどうかを判断する胃がんリスクスコアが含まれます。胃がんリスクの各カテゴリーには、医師に向けた解釈と具体的なフォローアップの推奨事項が記載されています(表1)。

## 結論

ピロリ菌の除菌や食生活、禁煙など胃がんの発症を予防することが最終的な死亡率の減少につながりますが、発症してしまった胃がんを早期で発見することも重要です。

自治体のがん検診や職域検診、人間ドックなどでは胃X線や胃内視鏡検査が提供されていますが、受診率は男女ともに50%を下回る状況が続いており、適切な検診の受診が早期発見には必須であると考えられます。

GASTROClear™ は、血液検査のみの簡便な検査で胃がんのリスクスクリーニングを可能にし、胃がんの早期発見に貢献します。

図9 GASTROClear™ による胃がんリスク層別化

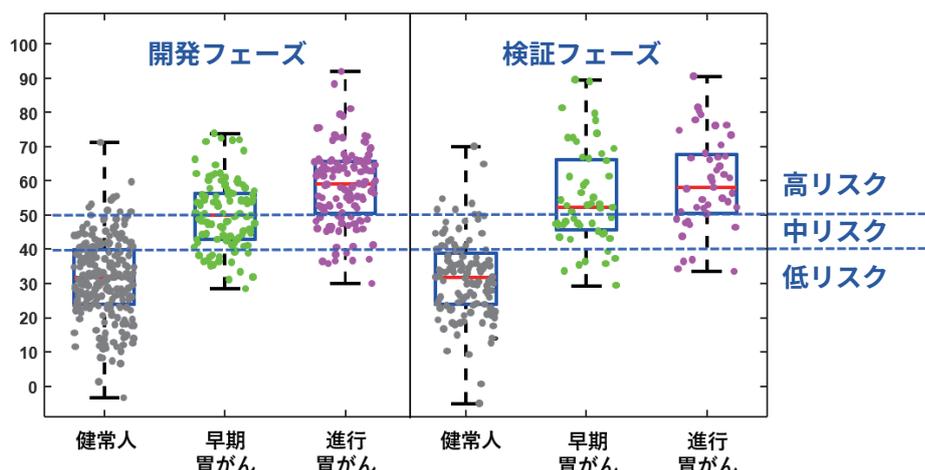


表1 GASTROClear™ による胃がんのリスク分類

<b>高リスク</b> 50.1-100.0	専門医に受診し、胃内視鏡検査等を受けることを強く推奨します。
<b>中リスク</b> 40.0-50.0	専門医に受診し、胃内視鏡検査を含めた検査についてご相談ください。
<b>低リスク</b> 0.0-39.9	1年後、または医師が推奨する間隔で、くり返し本検査または胃癌検診ガイドラインに示される検診を受けることを推奨します。

## よくある質問

Q1

### GASTROClear™ とは？

GASTROClear™ は、胃がんの早期発見を目的とした検査で、マイクロ RNA を対象とした検査として世界で初めて薬事承認（シンガポール、EU）を取得しています。これは、胃がん検出のために胃内視鏡検査と組み合わせて使用することを目的とした体外診断用医薬品（IVD）テストです。

Q2

### GASTROClear™ の胃がん検出の精度は？

GASTROClear™ は、中国人と韓国人における無症状で、かつ中程度リスクの集団における胃がん検出感度が 82%、特異度が 88% であることが確認されています。

シンガポール人の、すでに症状がある高リスク集団において、GASTROClear™ の感度は胃がんステージ I で 87.5%、ステージ II で 89.5%、特異度は 68.4% でした。

Q3

### なぜ平均的な胃がんリスクの人が血液検査による胃がんの早期診断を受けるべきなのでしょう？

胃がんは、世界で 2 番目に多い死因です。東アジア諸国は世界の胃がん発生率の約半分を占めており、死亡率は他の国や地域よりもはるかに高い状況となっています。日本と韓国は、国をあげての胃がん検診を推進し、胃がんによる死亡者数の大幅な減少を達成しました。胃がんは進行期、つまりがんを外科的に切除できない段階で診断されることが多いため、死亡率の高いがんの 1 つです。外科的に除去できたとしても、進行がんの 5 年生存率は 30% 未満です。早期胃がんは、外科的に切除することができ、予後も良好となり、手術で治療した早期胃がん患者の 5 年生存率は 90% 以上です。胃がんは、早期においては無症状やごく軽度の症状で見過ごされがちです。現にシンガポールでは、胃がんの 70% 以上が進行期に検出されています。したがって、早期の検診は胃がんの早期発見につながる可能性があり、胃がん患者の生存率を効果的に改善することができます。

Q4

### GASTROClear™ はどのようにマイクロ RNA を使用して胃がんリスクを判断するのですか？

がん患者は、健常者と比較してマイクロ RNA の組成と量に変化があります。様々な種類のがんにおいて、また同種のがんにおいても各ステージごとにおいてマイクロ RNA プロファイルの違いが観察されています。

弊社における研究開発において、胃がん患者は特有のマイクロ RNA の発現パターンを示すことが明らかになりました。この研究を基に、胃がんに関連するマイクロ RNA マーカー 12 種の GASTROClear™ パネルを開発しました。大規模前向きコホート研究を実施し、GASTROClear™ が血液検査により胃がんリスクを正確に評価できるという結果が得られています。

Q5

### GASTROClear™ の精度を証明する科学的根拠はありますか？

GASTROClear™ の開発と検証に関する臨床研究は、主要な国際医学雑誌『Gut』に掲載されています。科学論文はこちらからご覧ください：

<https://gut.bmj.com/content/early/2020/10/07/gutjnl-2020-322065>

## 参考文献

1. Zakrzewski, W., et al. (2019). Stem cells: past, present, and future. *Stem Cell Res Ther*, 10(68). doi:10.1186/s13287-019-1165-5
2. Khorashad, J.S., et al. (2016). Rapid conversion of chronic myeloid leukemia to chronic myelomonocytic leukemia in a patient on imatinib therapy. *Leukemia*, 30(11): 2275-2279. doi:10.1038/leu.2016.218
3. Dimitriadis, G.J. (1978). Translation of rabbit globin mRNA introduced by liposomes into mouse lymphocytes. *Nature*, 274, 923-924.
4. Sahin, U., et al. (2014) mRNA-based therapeutics-developing a new class of drugs. *Nat Rev Drug Discov*, 13, 759-780. doi:10.1038/nrd4278
5. OECD (2021). The territorial impact of COVID-19: Managing the crisis and recovery across levels of government. <https://www.oecd.org/coronavirus/policy-responses/the-territorial-impact-of-covid-19-managing-the-crisis-and-recovery-across-levels-of-government-a2c6abaf/>
6. WCRF (2022). Global cancer statistics for the most common cancers in the world. <https://www.wcrf.org/cancer-trends/worldwide-cancer-data/>
7. World Health Organization (WHO). Global Health Estimates 2020: Deaths by cause, age, sex by country and by region, 2000-2019. [who.int/data/gho/data/themes/mortality-and-global-health-estimates/ghe-leading-causes-of-death](http://who.int/data/gho/data/themes/mortality-and-global-health-estimates/ghe-leading-causes-of-death)
8. Sung, H. et al. (2021). Global cancer statics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.*, 71:209-249. doi:10.3322/caac.21660
9. Morgan, E. et al. (2022). The current and future incidence and mortality of gastric cancer in 185 countries, 2020-40: A population-based modelling study. *eClinicalMedicine*, 47:101404. doi: 10.1016/j.eclinm.2022.101404
10. Bakhti SZ et al. (2020). Helicobacter pylori-related risk predictors of gastric cancer: The latest models, challenges, and future prospects. *Cancer Med*, 9(13):4808-4822. doi: 10.1002/cam4.3068.
11. 国立研究開発法人国立がん研究センターがん対策情報センター (2020). 全国がん罹患モニタリング集計 2009-2011 生存率報告 独立行政法人国立がん研究センターがん研究開発費「地域がん登録精度向上と活用に関する研究」平成 22 年度報告書
12. 国立がん研究センターがん情報サービス「がん統計」(厚生労働省人口動態統計)
13. 国立がん研究センターがん情報サービス「がん登録・統計」
14. がん対策・たばこ対策に関する世論調査 (令和元年度、内閣府)
15. 国立がん研究センターがん予防・検診センター (2015). 有効性評価に基づく胃がん検診ガイドライン 2014 年度版.
16. So, JBY., et al. (2021). Development and validation of a serum microRNA biomarker panel for detecting gastric cancer in a high-risk population. *Gut*, 70(5):829-837. doi:10.1136/dutjnl-2020-322065

## 免責事項

処理前の過剰な血球溶解、治療中の採血、組織の不均一性などの要因によって、検査性能が変化する可能性があります。微量汚染、稀な技術的エラー、解析に影響するマイクロ RNA バリエーションがエラーの原因となる可能性があります。この検査は胃がんの確定診断を目的としたものではなく、胃 X 線などの画像診断や胃内視鏡検査の代替になるものではありません。高リスク分類の被検者は、医療従事者によるフォローアップを受ける必要があります。提供された解釈および臨床的注釈は、医療専門家による使用のみを目的としており、M Diagnostics 検査室による医療アドバイスを意図するものではありません。レポート内の臨床的な推奨は、医師の判断に委ねられます。臨床的推奨は、遺伝的素因、他の病状、薬物相互作用、環境およびライフスタイル要因などの他のリスク因子を考慮したものではありません。処方や治療に関する決定は、この検査および本報告書に含まれる情報のみに基づいて行われるべきではありません。胃がんリスク分類は、進行中の臨床研究および臨床試験により更新される可能性があります。本レポートに含まれる情報は、レポート作成に使用された生成日および/またはデータベースのバージョンに依存します。

