

尿

一滴で

線虫が

早期がんを

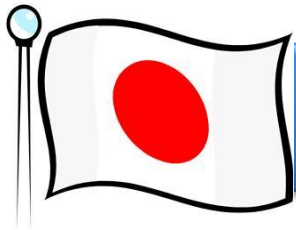
嗅ぎ分ける！



世界のがんの現状と将来



- がんによる死亡者数は2012年に**820万人**(毎日2万人)、発展途上国での生活が豊かになり平均寿命が延びて、2030年には**1300万人**(毎日3万人)に増加すると予想されている。 (*World Health Statistics 2014*)
- がん医療費、がんによる早期死亡や障害の経済的影響は全世界で年間**約9,000億ドル** (100兆円) 。 (*Cancer assuring quality to improve survival OECD 2013*)



日本のがんの現状

- がんは1981年から日本人の死因**第1位**
- 日本人の**2人に1人**はがんを**経験**し、**3人に1人**ががんが原因で**死亡**している。
- 2012年度の悪性新生物に関する医療費は**3.8兆円**（国民医療費の**13.5%**）
- **65歳未満**では悪性新生物に**1.5兆円**（**13.1%**）を支出しており**医療費の中で最も多い支出**である。

がんの解決には早期発見・早期治療が最重要

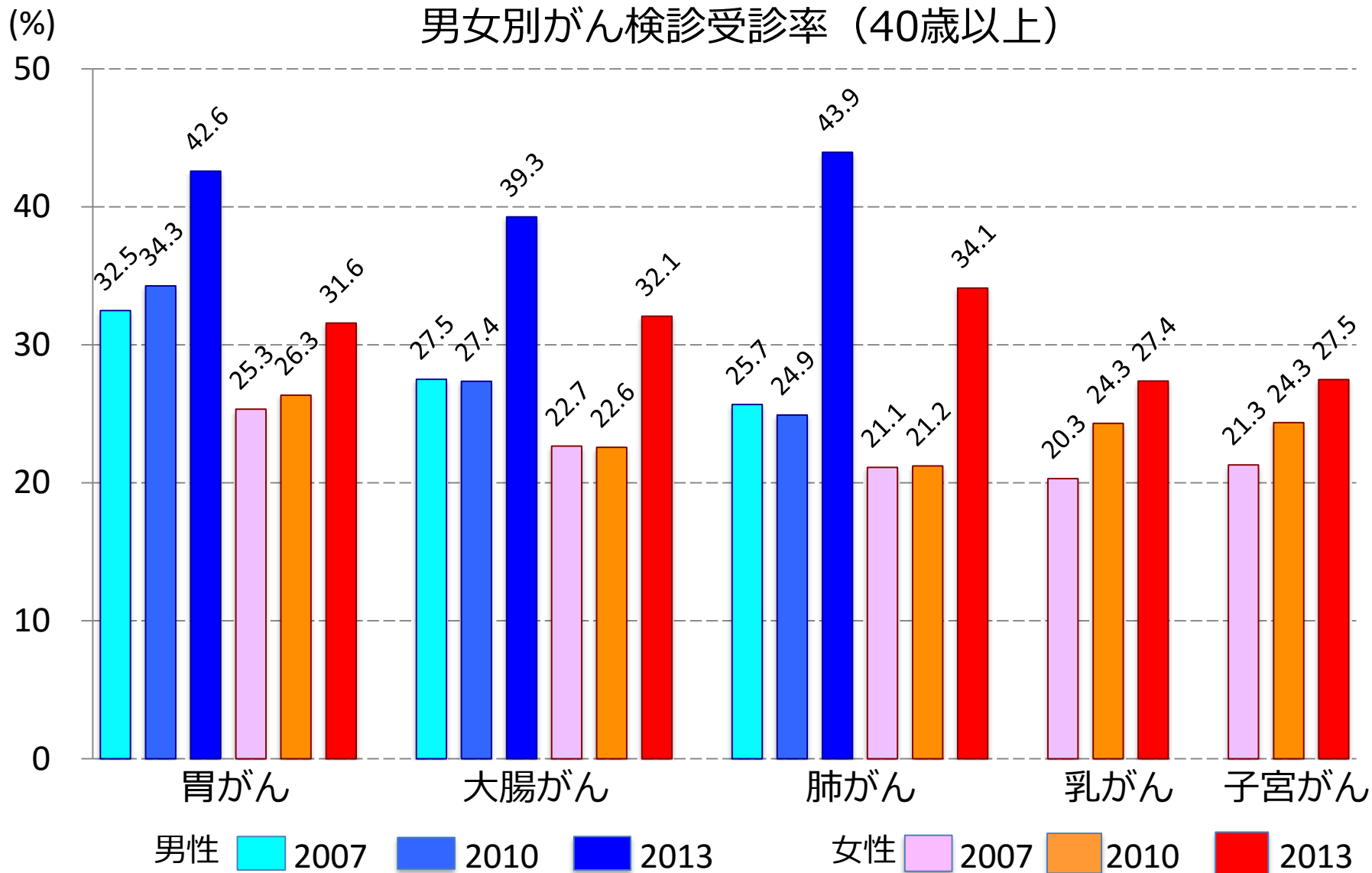
胃がん、大腸がんの5年生存率

早期
↓
進行

| | 胃 | | 結腸 | 直腸 |
|------|------|------|------|------|
| ステージ | (%) | ステージ | (%) | (%) |
| IA | 93.4 | 0 | 94.8 | 92.9 |
| IB | 87.0 | I | 90.6 | 89.3 |
| II | 68.3 | II | 83.6 | 76.4 |
| IIIA | 50.1 | IIla | 76.1 | 64.7 |
| IIIB | 30.8 | IIlb | 62.1 | 47.1 |
| IV | 16.6 | IV | 14.3 | 11.1 |

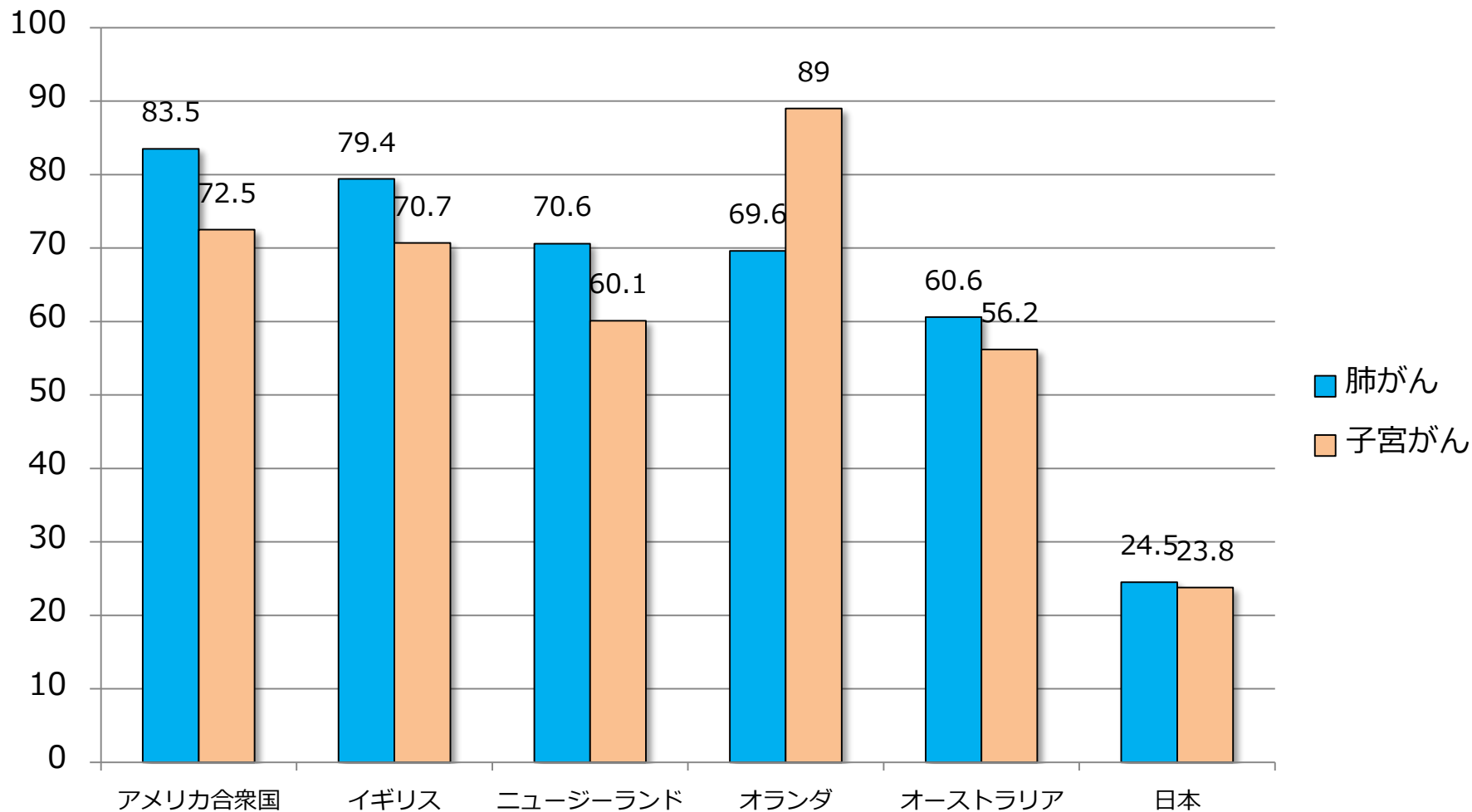
(日本胃癌学会、大腸癌研究会)

日本のがん検診受診率(5大がん)



(国立がん研究センターHPデータより作成)

日本のがん検診受診率は圧倒的に低い



がん検診受診率が低い理由

面倒

受ける時間がない
医療機関に行くのが面倒
がん種ごとに異なる検査を受ける必要がある

モチベーション

現在何の症状もない
がんと診断されるのが怖い

時間

診断まで時間がかかる

費用

費用が高い

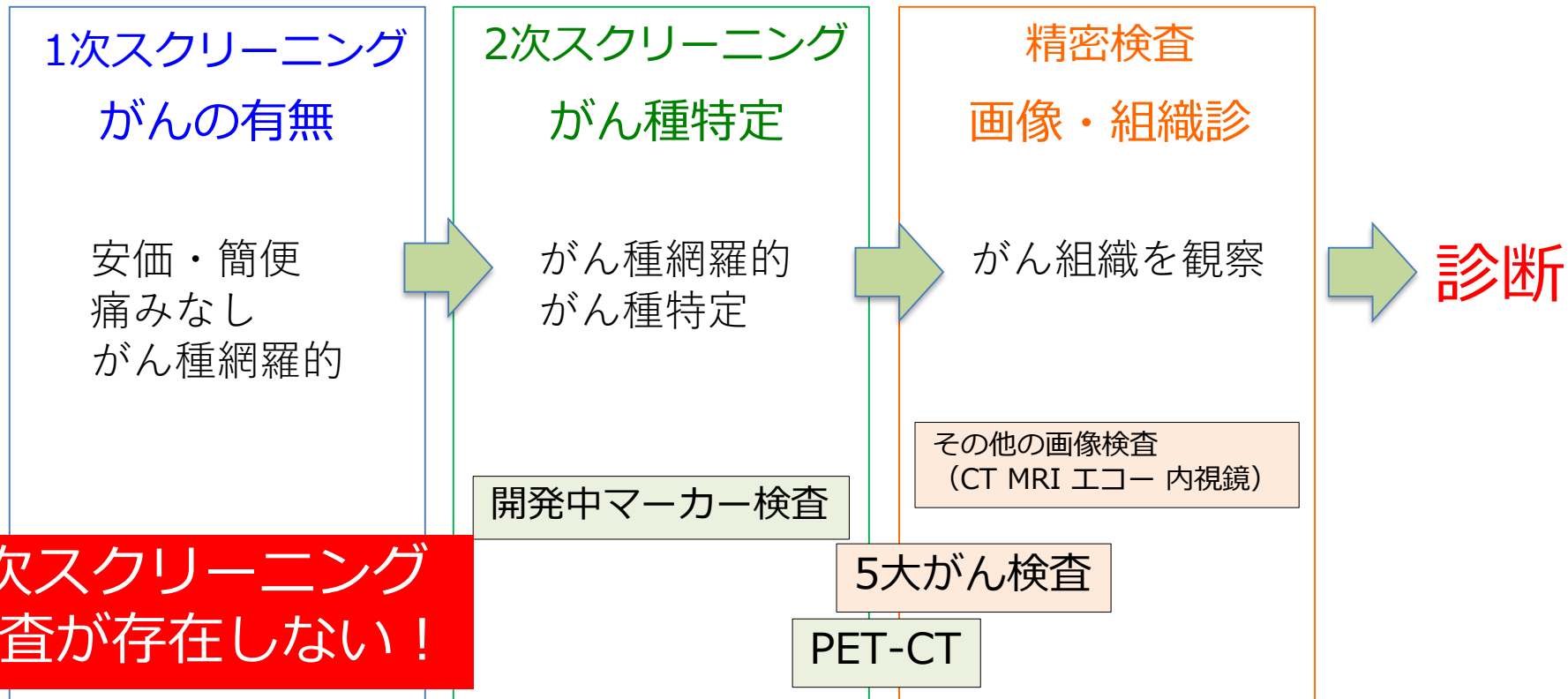
苦痛

痛みを伴う

精度

精度があまり高くない

がん検査の流れ



共通して求められる：高精度・早期発見

腫瘍マーカー

既存の検査にない特長を持つ1次スクリーニング検査の開発が急務！

未来のがん診断に求められるもの

手軽、低コスト、痛みのない
高精度な網羅的がんスクリーニング法

未来のがん診断

未来の1次がんスクリーニング

便潜血検査、レントゲン検査、エコー、
内視鏡検査

CT MRI PET

がん探知犬での癌検診・研究が困難な理由

- がん探知犬の能力は、個体差と集中力により精度が変化する。（1日5検体程度しか調べられない）
- 若いうちには教育・訓練が必要であり、老いては介護が必要になる（高コスト）。
- 正解が分からないテストでは、がん探知犬の精度が低下する可能性がある。

がん探知犬の実用化は現実的には不可能

線虫とは？

線形動物門に属する動物の総称

- ・ 寄生性のものが有名だが（悪名）、
土壌や海洋中で自活しているものも多い
- ・ 1億種？・・・昆虫を抜いて最大
- ・ 地球上のバイオマスの15%？



世の中線虫だらけ！

線虫 *C. elegans* について

1. 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
ノーベル賞科学者6名

2. 飼育が容易

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る

3. 生理学的、分子生物学的な解析が可能

様々な実験手法が開発されている
がんの匂いの同定、匂いの受容体の同定ができる

4. 嗅覚が優れている

人間の約3倍、犬より多い（1200個）嗅覚受容体を持っている
化学走性を利用して、簡便に匂いに対する応答を調べることができる



2ndテーマが生涯のテーマに・・・

もともとは線虫の交尾行動を解析していた（修士論文）



就職（サントリーで日本茶の商品開発）



博士課程に再入学（線虫の交尾行動のテーマ）

「やばい・・・3年で学位が取れるだろうか・・・」

指導教官：「線虫の嗅覚のテーマで、
ちよろっと論文書いて学位を安定させとくか？」

独自のアイデア 発想の転換

“ゼロから1を生み出すこと”

→線虫の嗅覚を社会に生かせないだろうか？

相手の視線に立って、
どうすれば面白いと思ってもらえるかを考える

→研究論文にも、ビジネスにも重要

証明するための行動、努力

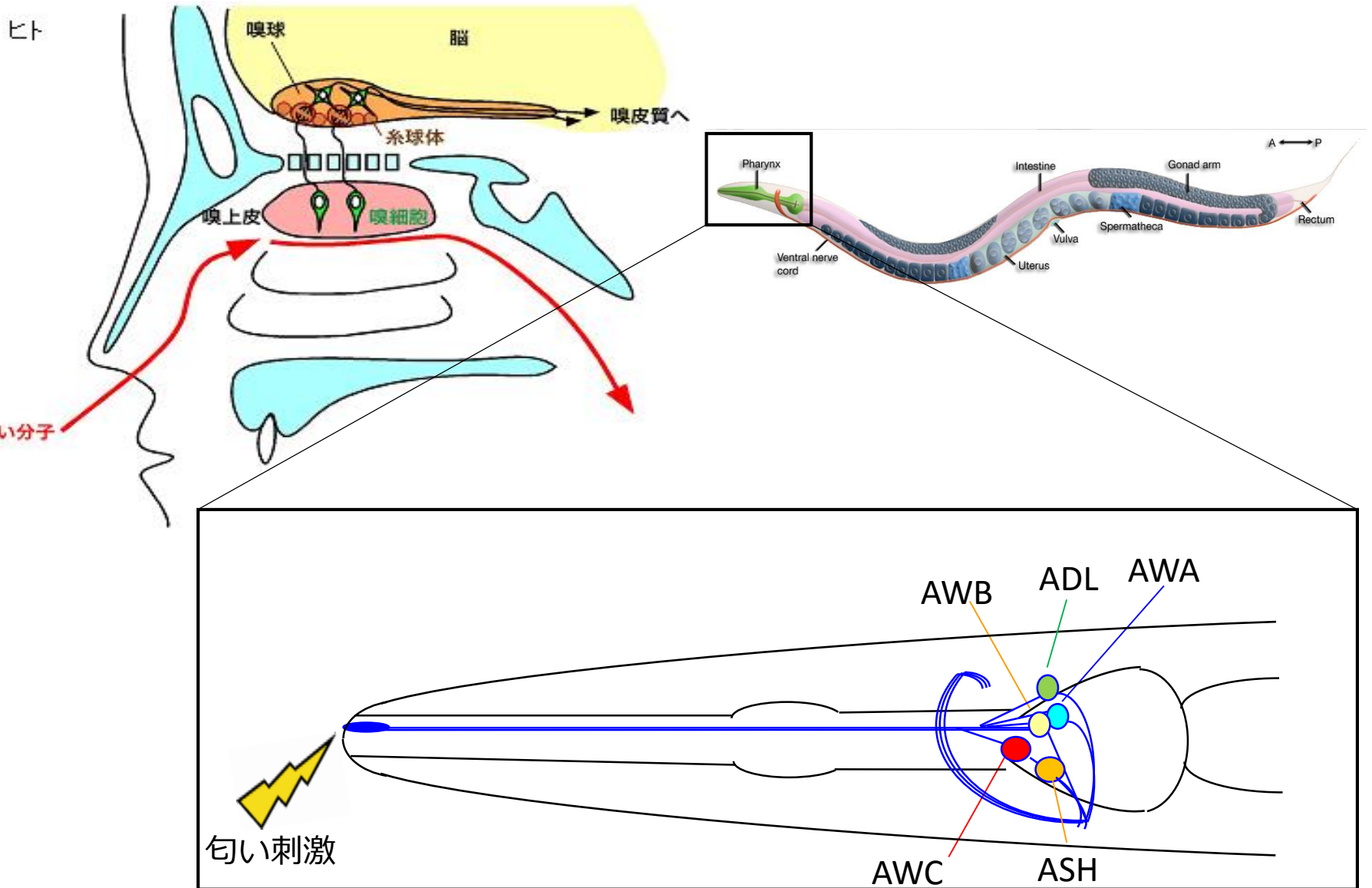
→世界で一番線虫の嗅覚解析をした→ノウハウ

研究スタートして1年半で論文掲載



嗅覚神経

匂いを受容する感覚神経



嗅覚神経数の比較

嗅覚神経数

| ヒト | 犬 | マウス | ハエ | 線虫 |
|------|----|-------|------|----|
| 500万 | 数億 | 1000万 | 1300 | 10 |

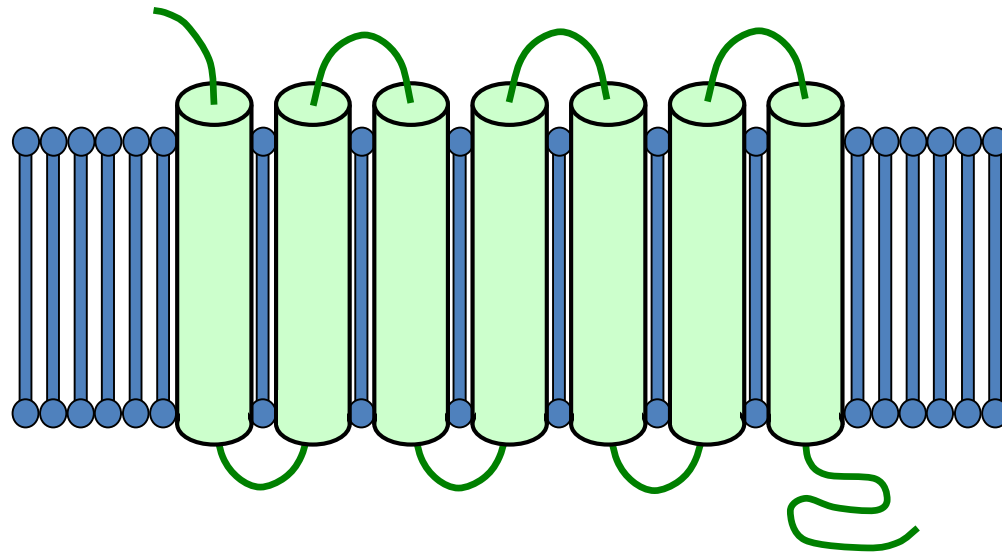
解析が容易

嗅覚受容体

匂いを受け取る分子

線虫の嗅覚受容体

= 7回膜貫通型Gタンパク質共役型タンパク質 (哺乳類と同じ)



細胞膜

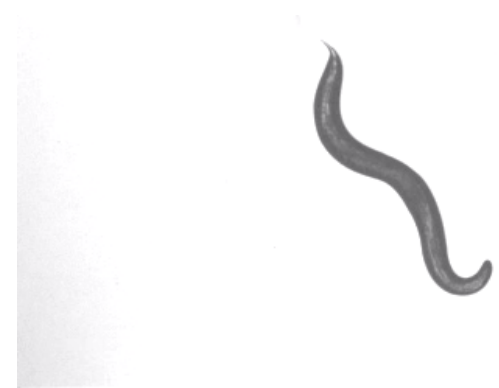
嗅覚受容体数の比較

| 嗅覚受容体数 | | | | |
|--------|-----|------|----|------|
| ヒト | 犬 | マウス | ハエ | 線虫 |
| 400 | 800 | 1100 | 60 | 1200 |

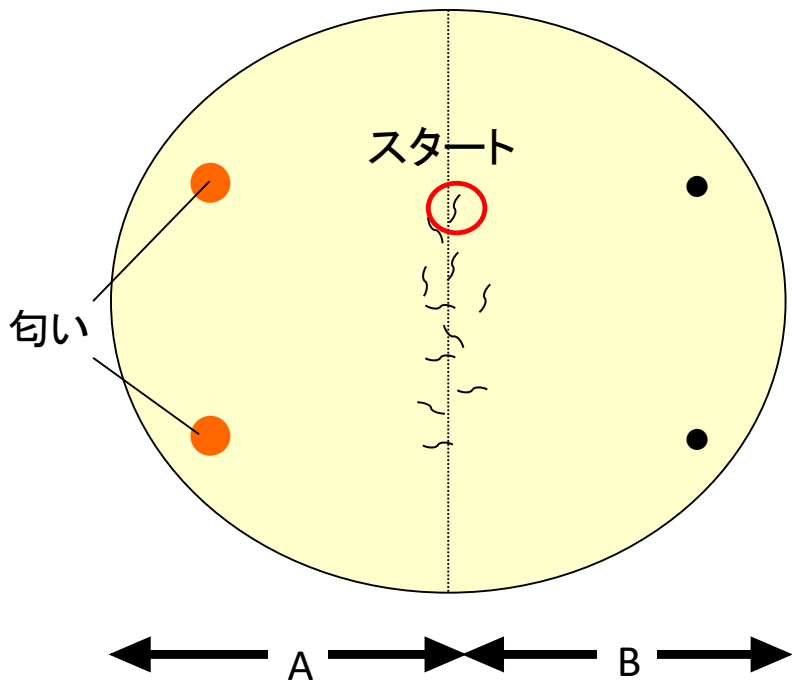
線虫は犬以上に嗅覚が優れている？

線虫 *C. elegans* の行動

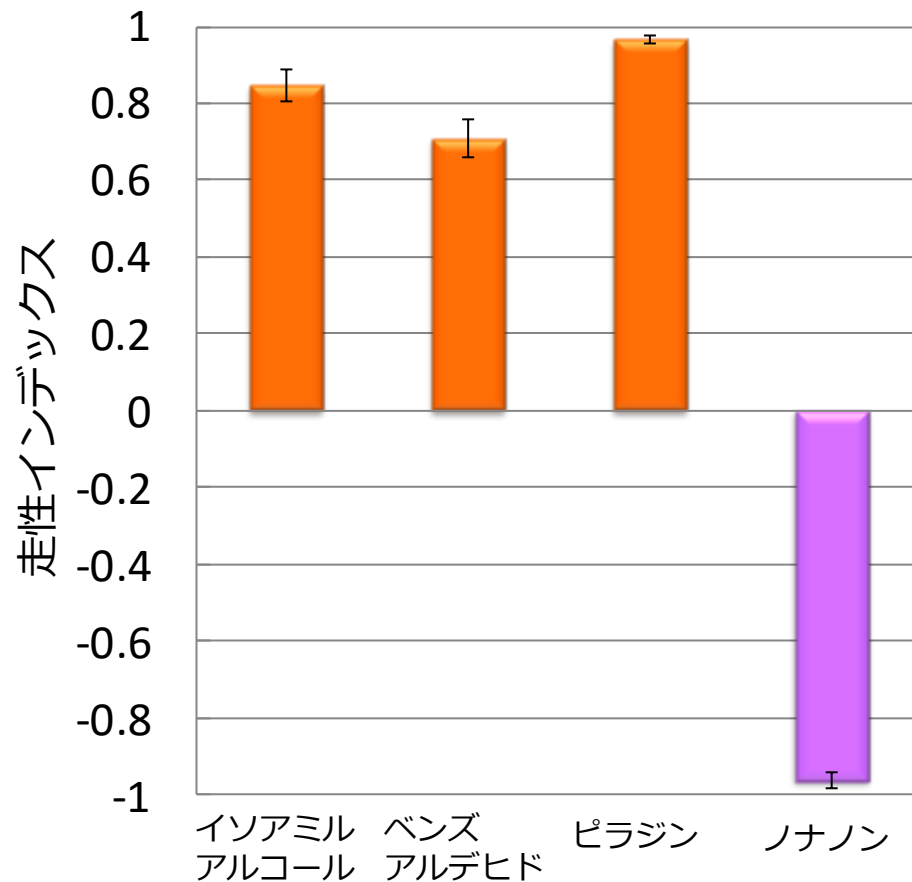
サインカーブを描きつつ行動する



線虫は匂いに対して走性行動を示す

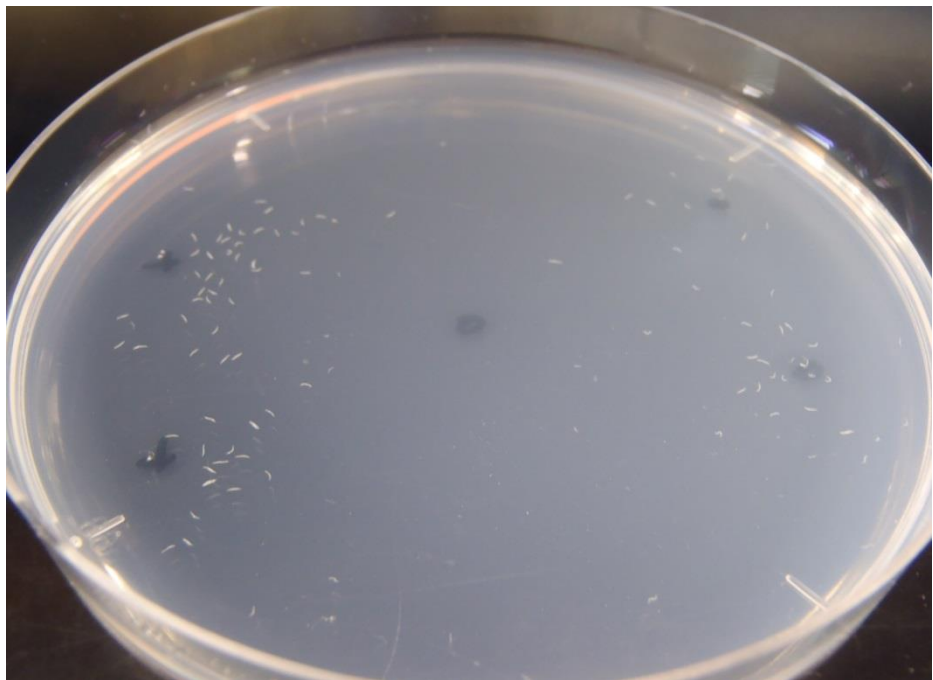


$$\text{走性インデックス} = \frac{N(A) - N(B)}{\text{all}}$$

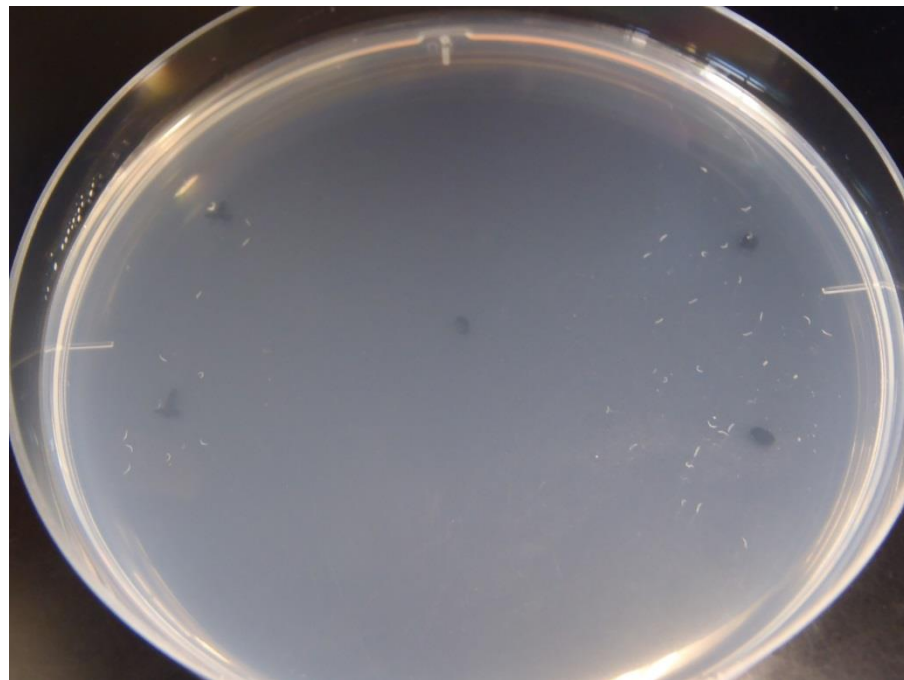


線虫の匂いに対する走性

がん患者の尿



健常者の尿



Question

人間の分泌物、体内物質で計測することは可能か？

尿に注目した！

簡便、痛くない
家庭で採取できる



尿でがんの匂いが識別できるか？

尿原液ではうまく行かなかった

基礎研究の成果が生きた

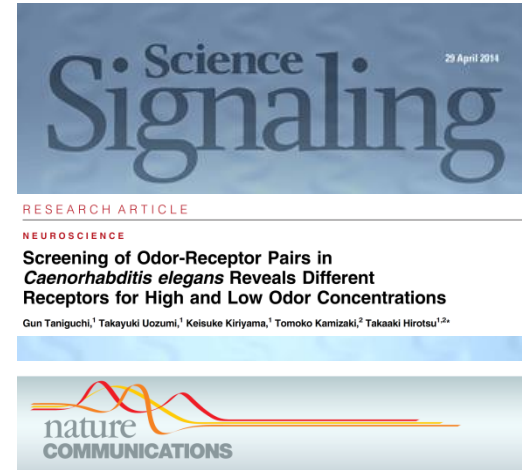


Science Reprint

Olfactory Plasticity Is Regulated by Pheromonal Signaling in *Caenorhabditis elegans*

Koji Yamada, Takaaki Hirotsu, Masahiro Matsuki, Rebecca A. Butcher, Masahiro Tomioka, Takeshi Ishihara, Jon Clardy, Hirofumi Kunitomo, Yuichi Iino

24 September 2010
Volume 329, pp.1647-1650



ARTICLE

Received 20 Dec 2011 | Accepted 14 Feb 2012 | Published 13 Mar 2012

DOI: 10.1038/ncomms1750

Odour concentration-dependent olfactory preference change in *C. elegans*

Kazushi Yoshida^{1,2}, Takaaki Hirotsu^{1,2}, Takanobu Tagawa¹, Shigekazu Oda¹, Tokumitsu Wakabayashi³, Yuichi Iino^{1,*} & Takeshi Ishihara^{2,*}

nature neuroscience

A trophic role for Wnt-Ror kinase signaling during developmental pruning in *Caenorhabditis elegans*

Yu Hayashi^{1,4}, Takaaki Hirotsu^{2,5}, Ryo Iwata^{3,5}, Eriko Kage-Nakadai^{1,4}, Hirofumi Kunitomo³, Takeshi Ishihara¹ & Takeo Kubo¹



Temporally-regulated quick activation and inactivation of Ras is important for olfactory behaviour

SUBJECT AREAS:
NEUROIMAGING
BEHAVIOUR
SENSORY SYSTEMS
MATHS

Takayuki Uozumi^{1,*}, Takaaki Hirotsu^{1,*}, Kazushi Yoshida¹, Ryuji Yamada¹, Akiyo Suzuki¹, Gun Taniguchi¹, Yuichi Iino² & Takeshi Ishihara²

Hamakawa et al. *BMC Biology* (2015) 13:6
DOI: 10.1186/s12915-015-0114-8



RESEARCH ARTICLE

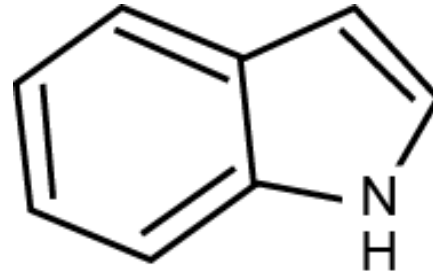
Open Access

A role for Ras in inhibiting circular foraging behavior as revealed by a new method for time and cell-specific RNAi

Masayuki Hamakawa¹, Takayuki Uozumi¹, Naoko Ueda², Yuichi Iino³ and Takaaki Hirotsu^{1,2,4,5*}

匂いの好みは濃度によって変化する

インドール



低濃度（希釈率が $\frac{1}{10000}$ 以下）

高濃度（希釈率が $\frac{1}{10}$ 以上）



ジャスミンのような香り



大便のような臭い

どのような仕組みで「匂いの好みは濃度によって変わる」のかはよく分かっていない！！

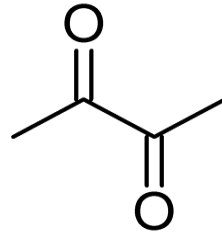
匂いに対する好き嫌いは濃度によって変わる

高濃度



嫌い

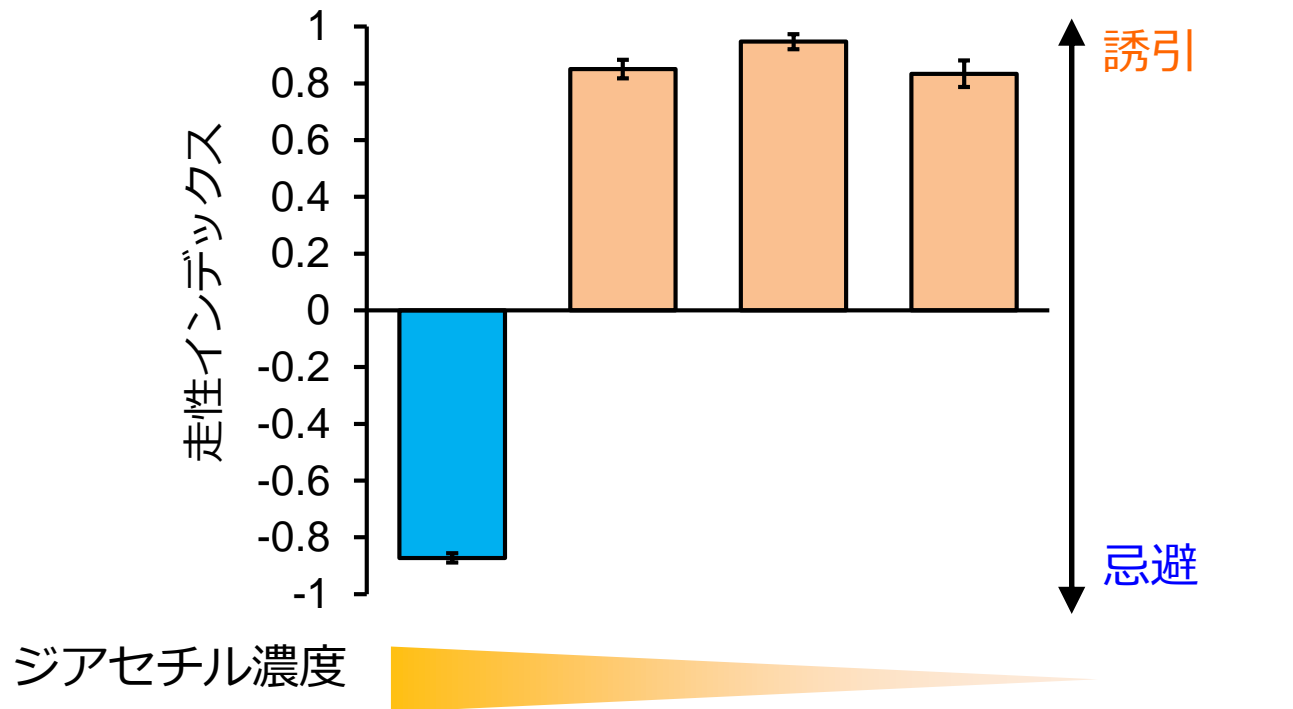
ジアセチル



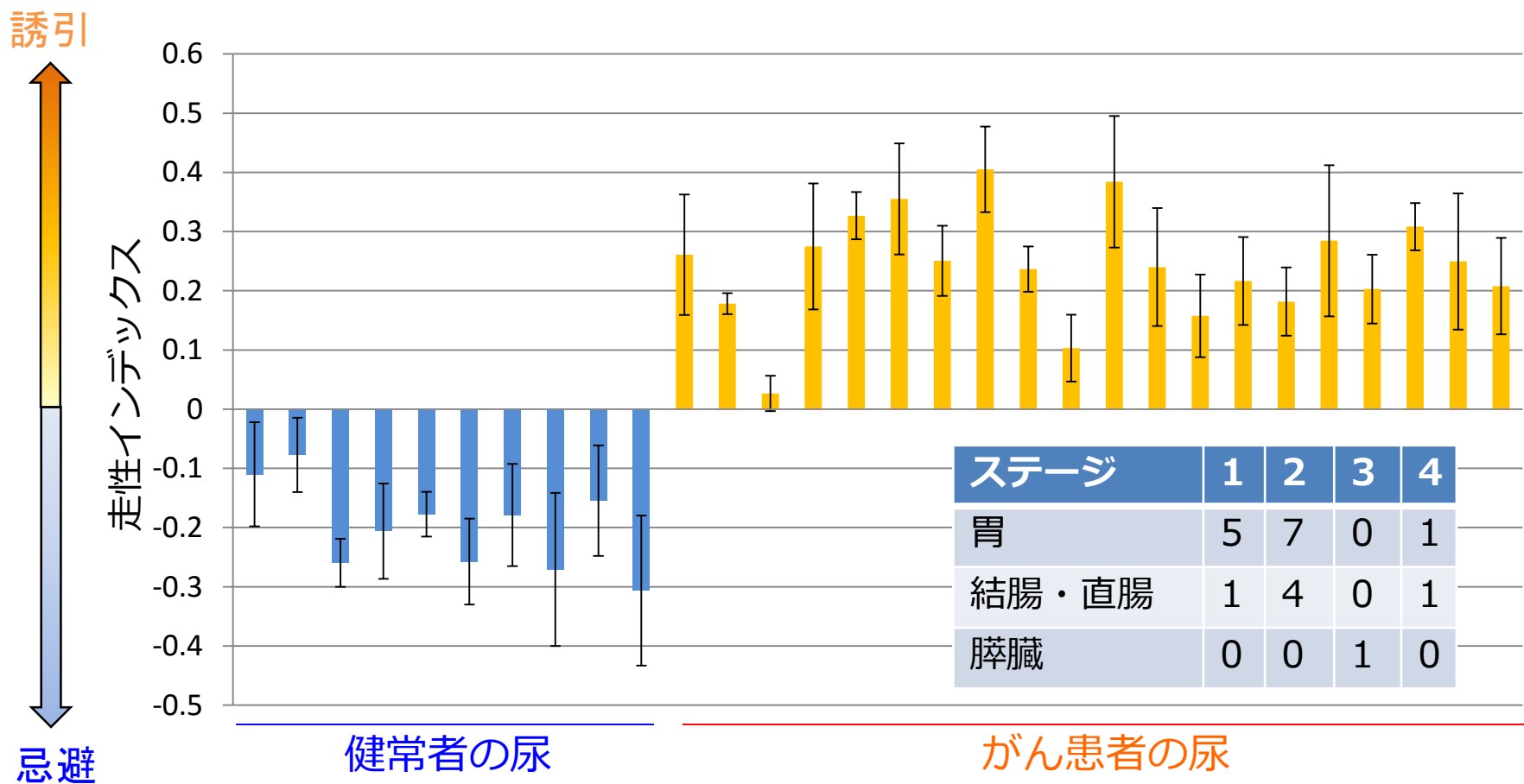
低濃度



好き

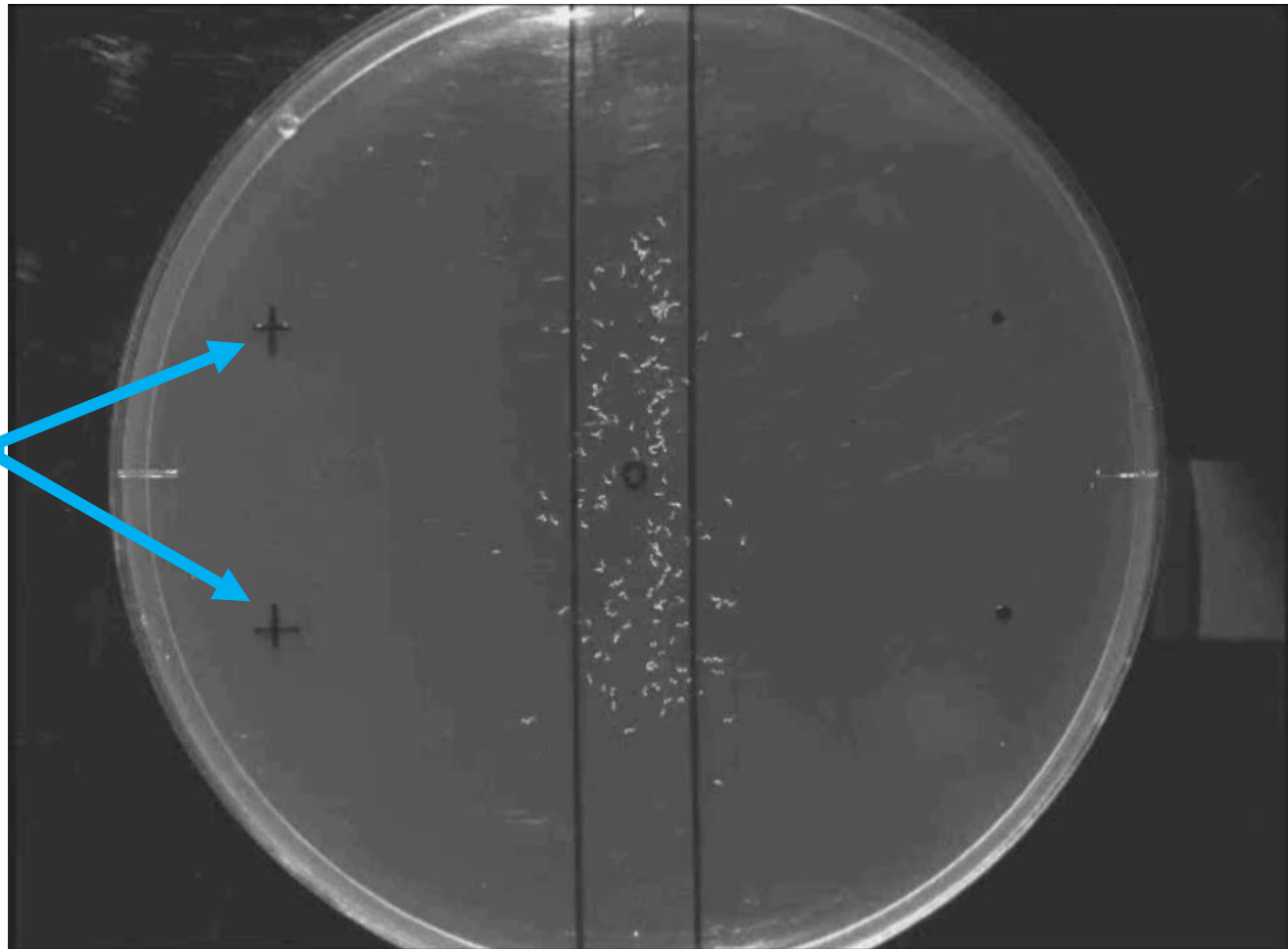


線虫はがん患者の尿を識別することができるか？



- 健常者の尿には忌避を、がん患者の尿には誘引を示した
- **精度100%**
- ステージ1の患者の尿にも反応⇒**早期発見**できる
- 胃、結腸・直腸、膵臓がんについて調べ、全ての種類のがんに反応した

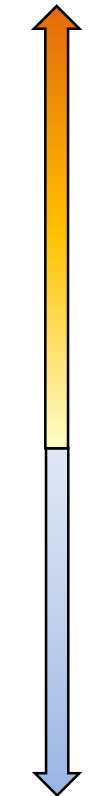
線虫はがん患者の尿に寄って行く



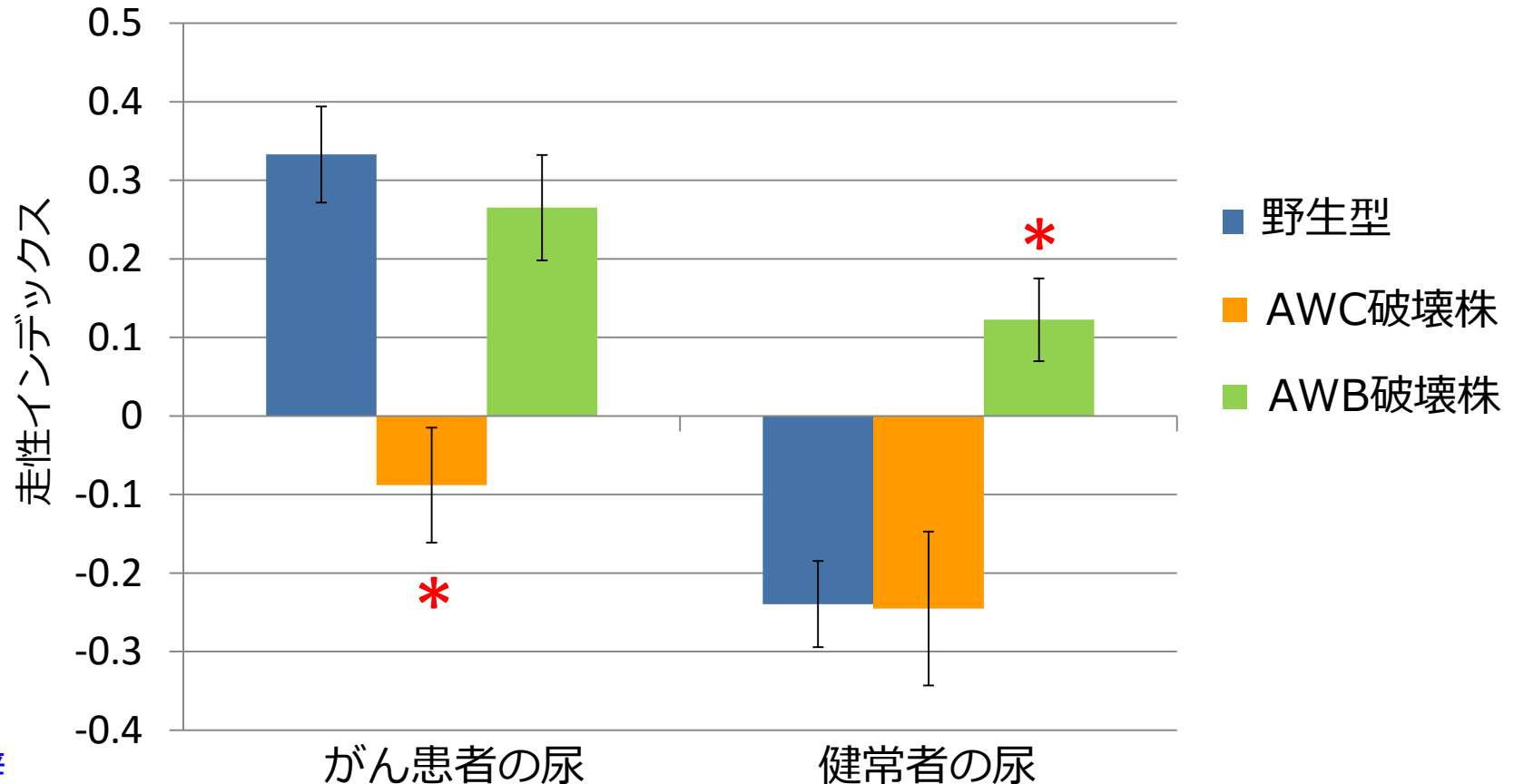
線虫の好む匂い
がん患者の尿

線虫は尿中のがんの匂いを嗅覚神経で感じている

誘引



忌避

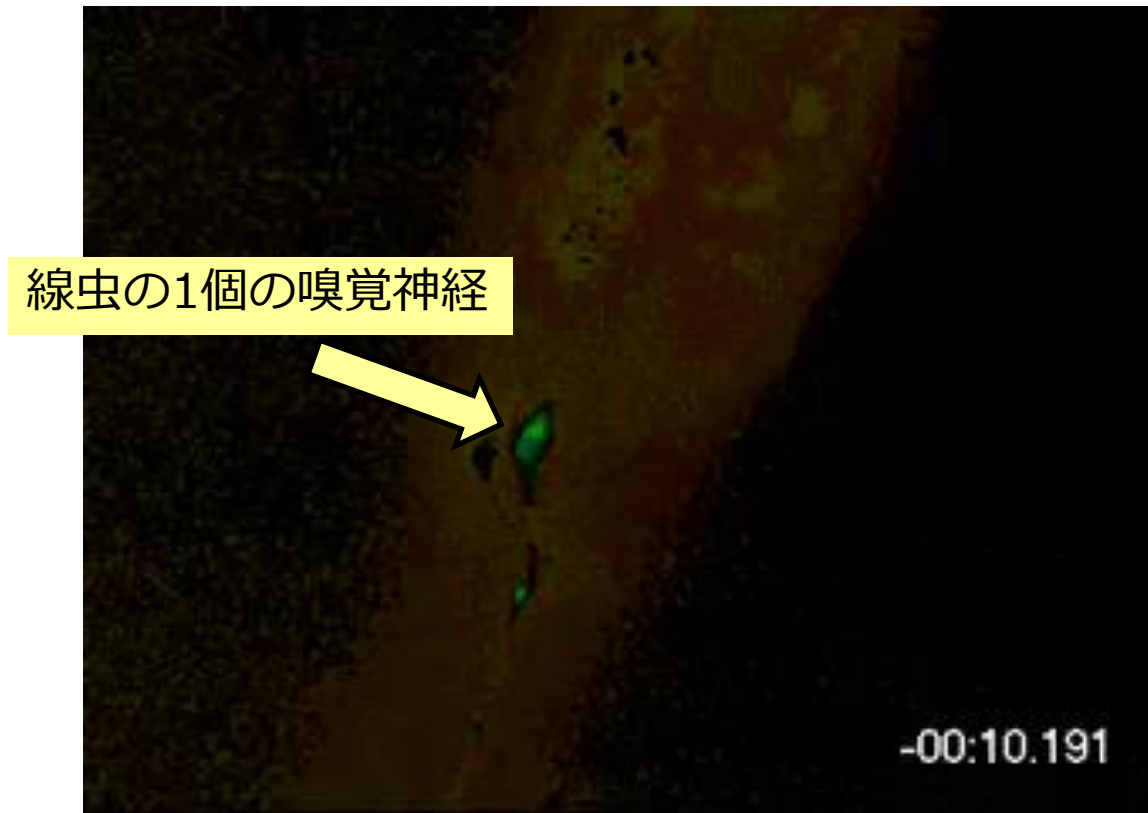


AWC嗅覚神経 = 誘引性 (好きな) 匂いを受容
AWB嗅覚神経 = 忌避性 (嫌いな) 匂いを受容

線虫の嗅覚神経は、 がん患者の尿の匂いに強く反応する

カルシウムイメージング

=カルシウム濃度を計測することにより神経の活性を可視化



不活性化  活性化

線虫嗅覚によるがん診断テスト(n-nose)の精度

242検体（がん患者24、健常者218）について解析

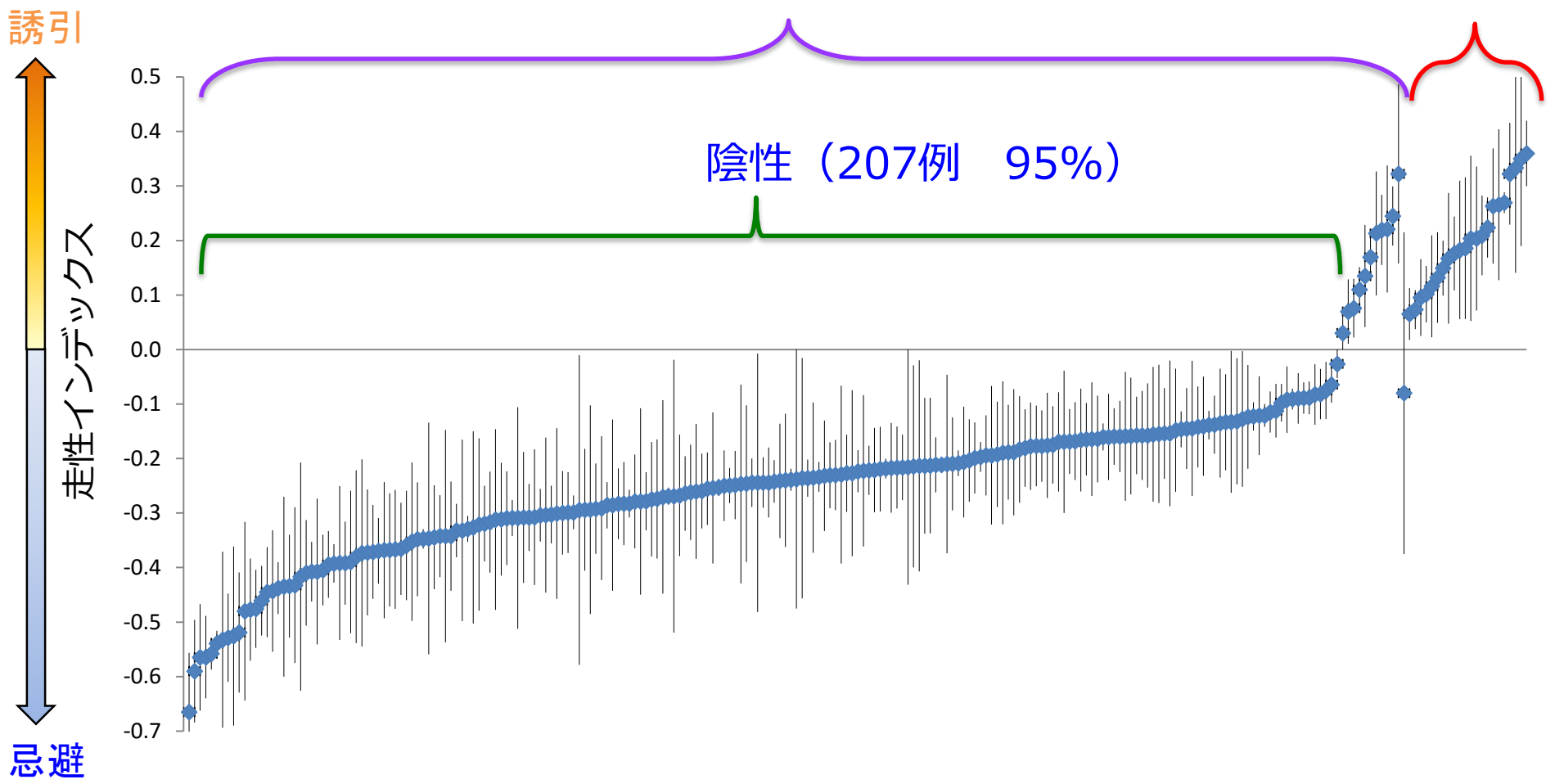
がん患者の内訳

| ステージ | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | total |
|-------|---|---|---|---|---|-------|
| 食道 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| 胃 | - | 4 | 0 | 0 | 1 | 5 |
| 結腸・直腸 | 2 | 1 | 2 | 4 | 1 | 10 |
| 膵臓 | - | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 |
| 胆管 | - | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| 前立腺 | - | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| 乳腺 | 0 | 2 | 3 | 0 | 0 | 5 |
| total | 3 | 9 | 5 | 4 | 3 | 24 |

N-NOSEは高精度である！

がん (24例)
23例 = 陽性
95.8%

健常者 (218例)



がん陽性23例・尿収集時がん判明者18例
・尿収集時判明せず、2年経過中に判明5例

➡ 早期がん発見の可能性

N-NOSEの感度は他の腫瘍マーカーと比べて圧倒的

| | 感度(%) | 特異度(%) |
|---------------------------|-------------|-------------|
| N-NOSE | 95.8 | 95.0 |
| 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 (DiAcSpm) | 16.7 | 95.4 |

N-NOSEは糖尿病、妊娠、食事条件などの影響を受けない

n-noseは下記によって影響を受けない

- ・ 性別
- ・ 妊娠
- ・ 飲酒習慣、喫煙習慣
- ・ 糖尿病、潰瘍性大腸炎などの病気
- ・ 頭痛、食欲不振などの体調不良
- ・ 薬

N-NOSEは以下の利点を合わせ持った 従来にない画期的技術

- ①苦痛がない
- ②簡便
- ③迅速
- ④安価
- ⑤対象とするがん種が広い
- ⑥早期がんを検出できる
- ⑦高感度

苦痛がない

尿サンプルを解析するため、苦痛を伴わない

必要な尿の量は1滴！



簡便

- ・尿の採取には特別な条件を定めていない（食事など）
- ・現在施行されている尿検査と同時にサンプル採取が可能
- ・家庭で採取可能

医療機関に行く必要がない
= 地域間格差がない

- ・線虫の飼育は容易
- ・線虫には訓練、学習が必要ない。通常飼育した線虫でOK

迅速

- 約1.5時間で結果が出る
- 多検体の解析が可能
検査技師1人当たり1日150回の解析ができる
- 全自動化が可能

安価

- 材料費だけなら1検体数百円程度
- 自動化すればさらに安価に
- 導入コストが安価
線虫培養インキュベーター、実体顕微鏡 があればよい
特別な部屋は必要としない



先進国だけでなく全世界に導入可能

対象とするがん種が広い

- ・ 調べた全てのがんについて検出可能だった

胃がん、大腸がん、肺がん、乳がん、膵臓がん、
食道がん、前立腺がん、胆管がん、胆のうがん
盲腸がん

- ・ マルチスクリーニングに向いている

早期がんを検出できる

- ・ ステージ0、1のがん患者の尿についても高感度であった
- ・ 尿を採取した時点で従来のがん検診により陰性と判断された被験者5例について、n-noseでは陽性を示した。
この被験者は、2年経過中にがんが判明。

高感度

従来の腫瘍マーカーは早期がんに対して感度が低い欠点があった

n-noseは早期がんでも感度が変わらない

感度

| ステージ | CEA | 抗p53抗体 | 尿中ジアセチル スペルミン (DiAcSpm) | N-NOSE |
|-------|--------|--------|-------------------------------|--------|
| 0 | 33.3% | 0.0% | 0.0% | 100.0% |
| I | 0.0% | 22.2% | 11.1% | 88.9% |
| II | 20.0% | 20.0% | 0.0% | 100.0% |
| III | 25.0% | 0.0% | 25.0% | 100.0% |
| IV | 100.0% | 33.3% | 66.7% | 100.0% |
| Total | 25.0% | 16.7% | 16.7% | 95.8% |

“生物診断”

高感度と低コストを両立できる新コンセプト

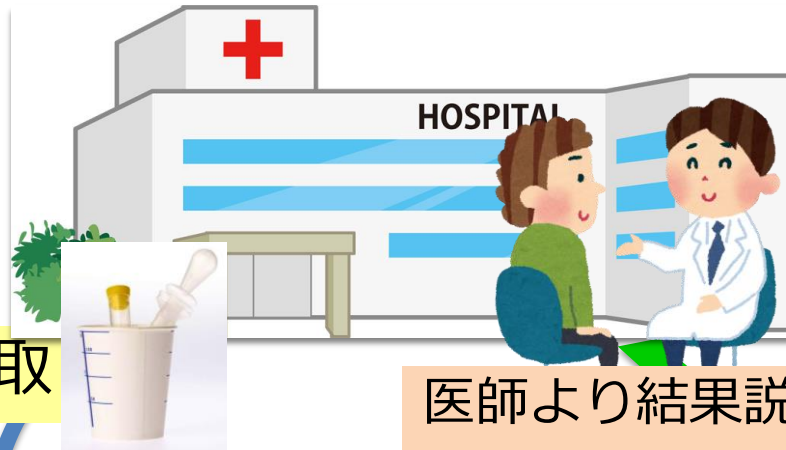
他のがん診断新技術との違い

人工機器か 生物か

人工機器を遥かに上回る
生物の能力を利用する！

N-NOSEが実用化されたら

病院



尿採取

医師より結果説明

尿



検査センター



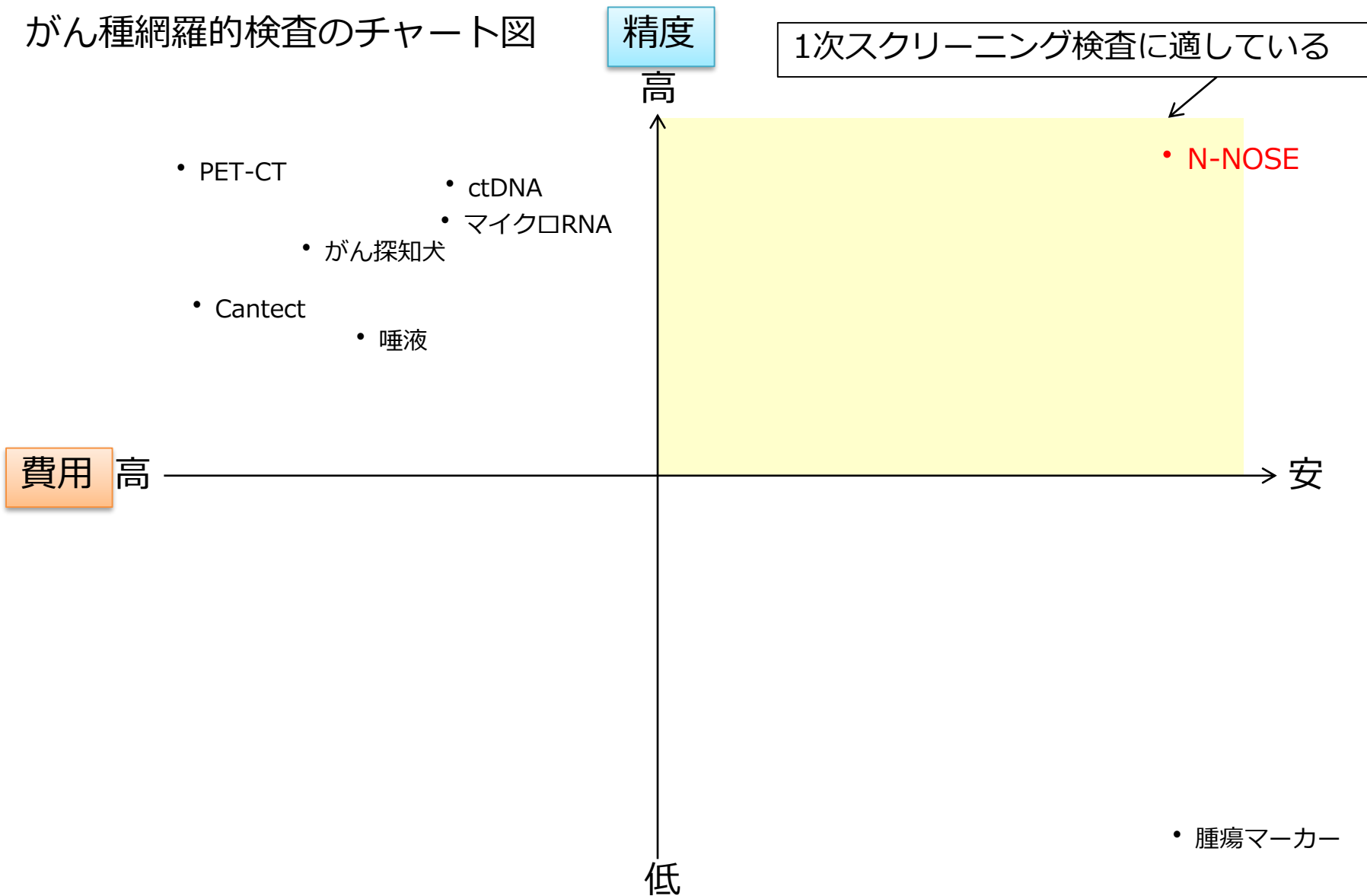
線虫走性キットを送付



自宅で診断

1次スクリーニング検査に必要な特長 ＝がん種網羅的、簡便、安価、高精度

がん種網羅的検査のチャート図



最初のがん検査はN-NOSE

第一選択がん検査

尿採取のみ
安価で高精度の手軽ながん検査

N-NOSEがん検査

様々ながん種に反応するN-NOSE検査は
第一選択検査として有効

陽性

精密検査へ

CT検査
PET検査
マンモグラフィ検査
MRI検査
エコー（超音波検査）
生化学検査
内視鏡検査

陰性

定期的にN-NOSE（尿検査）

尿検査だから年に何度でも
検査を受けられる

- がん患者：再発モニタリングとして
- 健常者：通常の尿検査と同時に

N-NOSEが社会実装されたら

安価に、高精度に、簡便に、早期がんを発見！



がんによる死亡者数の激減

医療費の大幅削減（国内数兆円、世界数十兆円レベル）

医療費を削減する方向の新技術はほとんどない

がんが早期に見つかって良かった！

N-NOSEを使えば、

尿1滴で

がんの有無だけでなく、

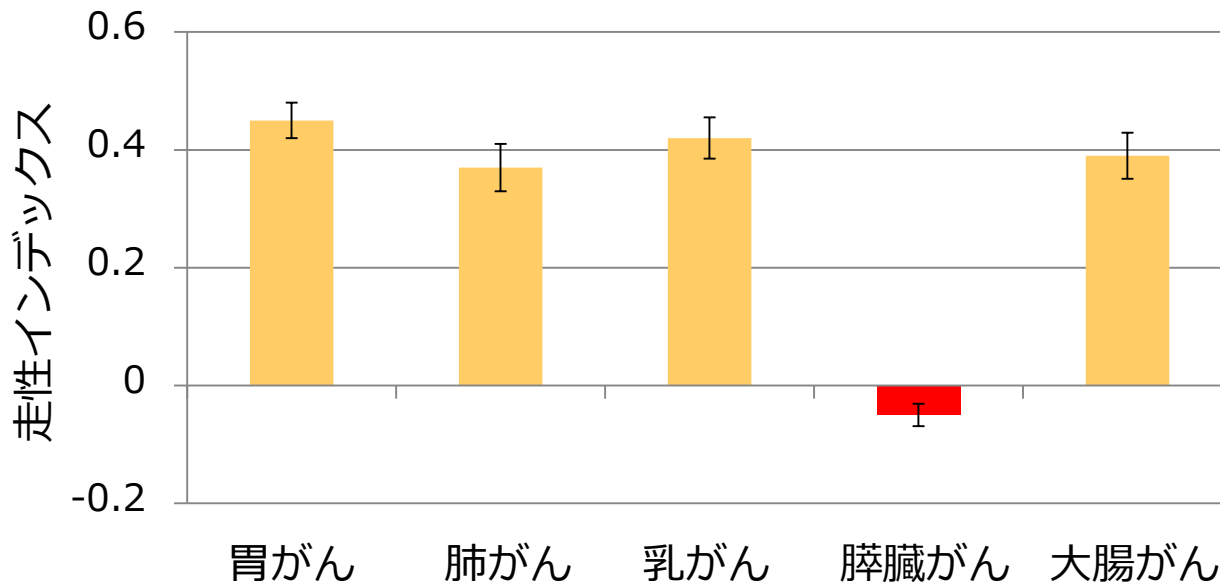
がん種の特特定もできる！

尿1滴でがん種を特定

がん探知犬の研究結果より、
がんの種類によって匂いが異なる可能性が示唆されている

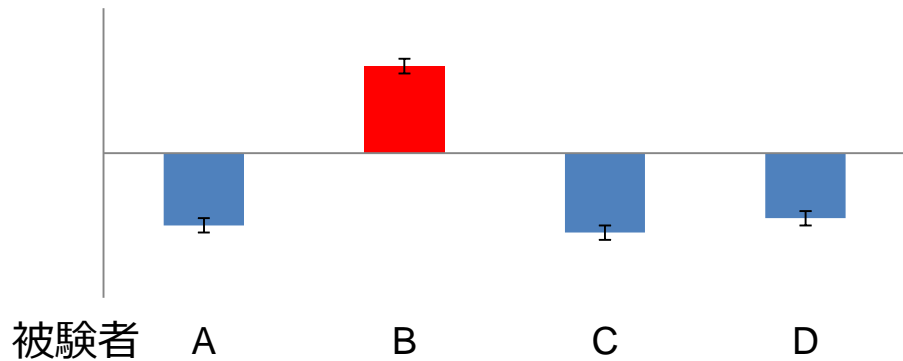


特定のがん種の匂いにだけ反応しない線虫株を作製
(例：特定のがん種の匂いの受容体を欠損した変異体)

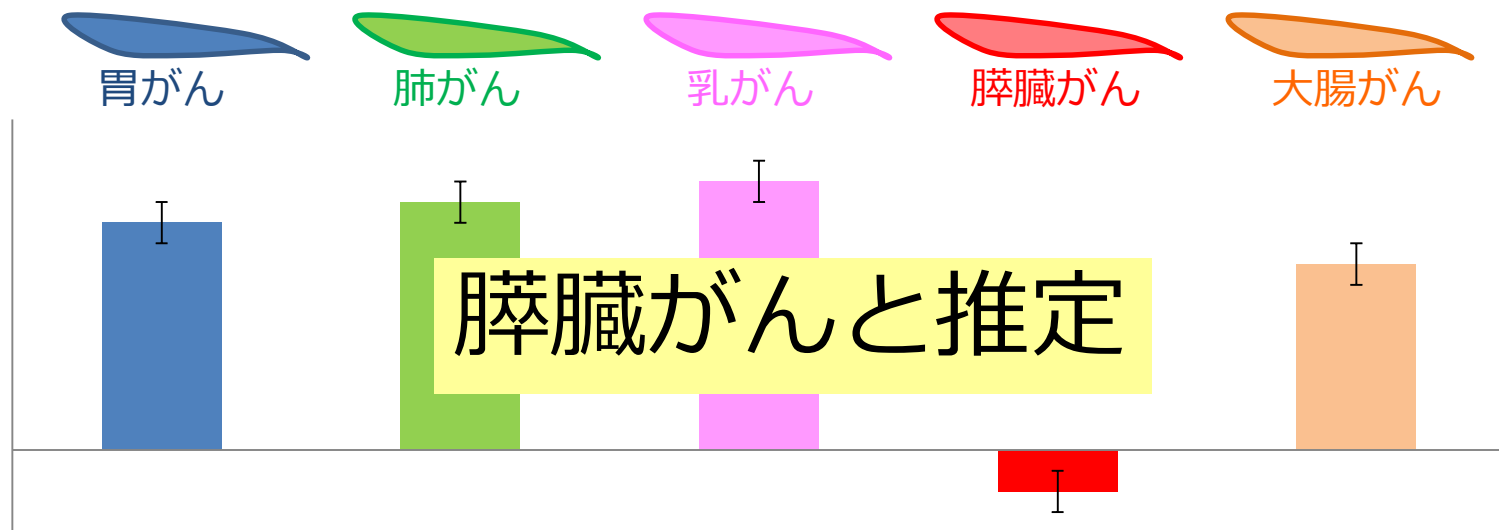


尿1滴でがん種を特定

①野生型線虫で、すべてのがんについて有無を調べる



②特定のがん種の匂いによりのみ反応しない線虫株シリーズで解析



N-NOSEの目指す実用化

- がんマルチスクリーニング（2020年）
- がん種特定システム（2022年）
- がん再発モニタリング（2020年）

「理学部」の科学者

発想の転換！

実用化する上での足かせ

- ・ 企業とのつながり・・・
- ・ 医師、病院とのつながり・・・

他者（社）に任せると、

- ・ 実用化が遅くなってしまう
- ・ 理念が変わってしまう

会社設立 社長就任

<http://hbio.jp/>



✉ メールフォーム

NEWS

研究プロジェクト

研究実績

メディア

会社概要



HIROTSU
BIO SCIENCE

研究プロジェクト



研究実績



会社概要



研究開発スケジュール

研究開発ステージ

実用化

2017

2018

2019

2020

2021

臨床研究（症例数を増やす）
病院、がんセンターとの連携
各がん種100例以上

自動解析装置の開発

メカニズムの解析
がんの匂い
受容体

マルチスクリーニング
再発モニタリング

がん種特定
①膵臓がん

各位

最新臨床研究結果

線虫がん検査『N-NOSE』の 新規臨床研究・中間結果のご報告

| | 陽性/試験数 | 感 度 |
|--------|--------|-------|
| N-NOSE | 57/63 | 90.5% |
| CEA | 13/63 | 20.6% |
| CA19-9 | 18/63 | 28.6% |

本試験では、消化器がん（胃癌、膵がん、大腸がん）、骨がん、食道がん、食道がん、胆のうがん、胆管がんと診断された患者の尿検体 63 サンプルについて『N-NOSE』検査を行いました。その結果、57 サンプルが陽性を示し、感度は 90.5%でした。特に発見が難しいとされている胆膵がんについても、N-NOSE は 90.0%の高感度を示しました。同じ患者で調べた腫瘍マーカーCEA、CA19-9 は感度がそれぞれ 20.6%、28.6%でした。

| | 陽性/試験数 | 感 度 |
|--------|--------|-------|
| N-NOSE | 57/63 | 90.5% |
| CEA | 13/63 | 20.6% |
| CA19-9 | 18/63 | 28.6% |

線虫がん検査『N-NOSE』のこれまでの臨床研究データを合計すると、がん患者尿検体 112 サンプルについて、陽性だったのが 105 サンプルで、感度は 93.8%。

また、本試験では、PET-CT、腫瘍マーカー、その他の検査項目、医師による総合判定、その全てで陰性と診断された被験者を「健常者」とみなしております。これまでに健常者と診断された被験者 14 検体については『N-NOSE』検査でいずれも陰性でした（特異度 = 100%）。

手術評価、再発モニタリング

2017年6月〇〇日

株式会社HIROTSUバイオサイエンス
東京都港区赤坂5-4-9 赤坂五丁目ビル3F

がん治療と再発へのN-NOSE評価

線虫がん検査『N-NOSE』によるがん治療評価および
転移・再発モニタリング評価の有効性についての中間報告

株式会社HIROTSUバイオサイエンス（本社：東京都港区、代表取締役社長：広津崇亮）と公益社団法人鹿児島共済会南風病院（鹿児島県鹿児島市）が共同で行っている線虫がん検査『N-NOSE』臨床研究における、がん治療評価、転移・再発モニタリングの有効性についての中間結果を報告いたします。

<がん治療評価>

がん治療前のN-NOSE検査で陽性を示した41例のがん患者（すい臓がん、大腸がん、胃がん、食道がん、胆のうがん、胆管がん）について、治療約1か月後におけるN-NOSE検査で29例（70.7%）に陰転化が認められました。このことから、N-NOSEががん治療評価に有効である可能性が示され、さらに「がん」の治療により、線虫の反応が変化したことから、線虫が「がん」の匂いに反応していることが示唆されました。

<転移・再発モニタリング>

本試験で対象とした41例のうち、150日の経過観察中に3例の再発（転移）が認められ、その3例全てにN-NOSE検査は陽性を示しました（2例は一度陰転化した後に陽性に变化、1例は手術直後から陽性を示した）。N-NOSE検査は、繰り返しの使用が可能であり、転移・再発モニタリング技術としての実用化が期待されます。

世界展開

