



2025年2月17日

報道関係者各位

慶應義塾大学医学部
慶應義塾大学病院

手術前の血液中から食道癌の予後を予測できることを発見 食道癌における精緻な再発リスク予測による個別化治療の実現をめざして

慶應義塾大学医学部外科学教室（一般・消化器）の小林亮太助教、松田諭専任講師、川久保博文准教授、北川雄光教授、がんゲノム医療センターの中村康平専任講師、西原広史教授らの研究グループは、食道癌原発巣と血液中の遺伝子変異を照合する診断技術（リキッドバイオプシー）を用いて、手術前の血液中から食道癌由来の循環腫瘍 DNA を検出することにより微小残存病変（MRD）の有無を判定し、食道癌の予後を予測できることを発見しました。この発見は、手術、化学療法、放射線治療が複雑に組み合わせられる食道癌治療経過後の再発リスクを鋭敏に予測し、患者に応じた治療戦略を実現することにつながると期待されます。本研究成果は、科学誌 *European Journal of Surgical Oncology* に 2025 年 1 月 21 日付けでオンライン公開されました。なお、食道癌患者の手術後の血中循環腫瘍 DNA の有用性については、科学誌 *Annals of Surgical Oncology* に 2023 年 2 月 14 日付けで先行して報告しています。慶應義塾大学病院ではこの検査手法を用いて、切除可能な進行食道扁平上皮がんに対する評価療養（先進医療 A）を実施中です。

1. 研究の背景と概要

食道癌は、早期より広範にリンパ節転移をきたす予後不良な疾患として知られています。遠隔転移がない進行食道癌の標準治療は、術前化学療法＋手術となっているものの、一部の患者では術後再発をきたし、その後の成績は十分ではありません。微小残存病変（MRD）の有無を判定し、術後治療の選択やフォローアップ検査の方針、ひいては手術を行うかの判断に際して用いることができるバイオマーカーの開発が求められています。

血中循環腫瘍 DNA（Circulating tumor DNA, ctDNA）は、血液中に存在する癌由来の断片化された DNA として知られており、癌の診断や予後予測のバイオマーカーとして注目されています。現在、国内外から複数の手法が報告されていますが、いずれも未だ開発段階であり、がんの種類によらず、手術患者の予後予測という目的において、薬事承認、保険適応が得られた方法はありません。

2023 年に当グループは、食道癌原発巣と血液中の遺伝子変異を照合する診断技術（図 1）を用いて、食道癌患者の手術後の血中循環腫瘍 DNA が食道癌の予後を予測できることを発見しました（Morimoto Y, et al. *Ann Surg Oncol* 2023;30:3747-3756.）。この手法もちいて、今回研究グループは、食道癌患者の手術前の血中循環腫瘍 DNA による予後予測手法としての有用性を検討しました。

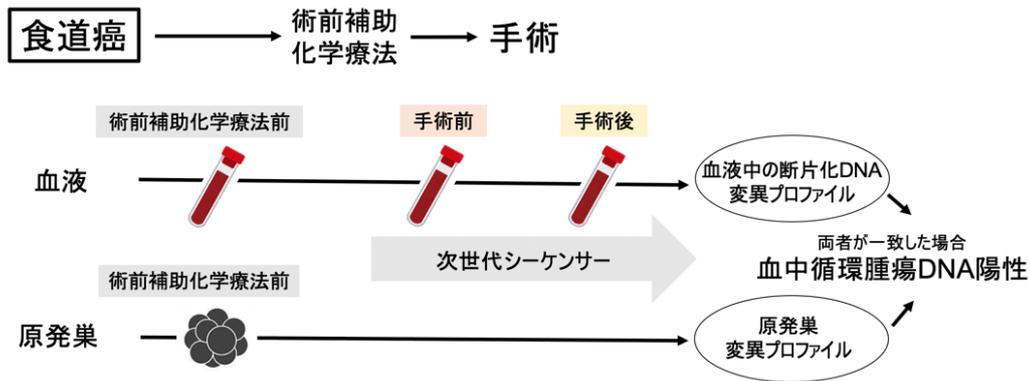
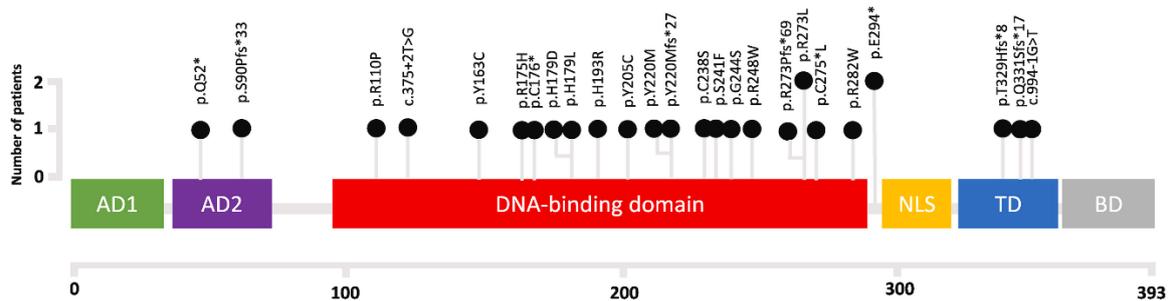


図1 食道癌原発巣と血液中の遺伝子変異を照合することによる血中循環腫瘍 DNA 評価

2. 研究の成果と意義・今後の展開

本研究では、術前化学療法＋手術を施行した食道癌患者 25 名の治療前の食道癌組織と血液サンプルを用いて手術前後の血清サンプルを解析しました。

治療前に血液中から検出された循環腫瘍 DNA の部位を検討したところ、食道癌において最も遺伝子変異が高頻度で生じる TP53 遺伝子の様々な部位が、血中から検出されていることが明らかとなりました (図 2)。これは、次世代シーケンサーという各遺伝子全体を評価対象とする研究グループの手法が重要である可能性を示唆しています。



AD: Transactivation domain, NLS: Nuclear localization signal, TD: tetramerization domain, BD: Basic domain

図2 (食道癌において高頻度に変異を生じる) TP53 遺伝子上に同定された手術前の血中循環腫瘍 DNA の場所

次に、治療前と術前化学療法後 (手術前) の血中循環腫瘍 DNA の変化を観察しました。25 名中、12 名において、術前化学療法後 (手術前) に血中循環腫瘍 DNA が検出感度以下 (陰性群) となっていました。そして、血中循環腫瘍 DNA の変化と術前化学療法の奏効を比較したところ、術前化学療法が奏効した患者において、術前化学療法後 (手術前) の血中循環腫瘍 DNA 陰性群の頻度が高いことが確認されました (図 3)。

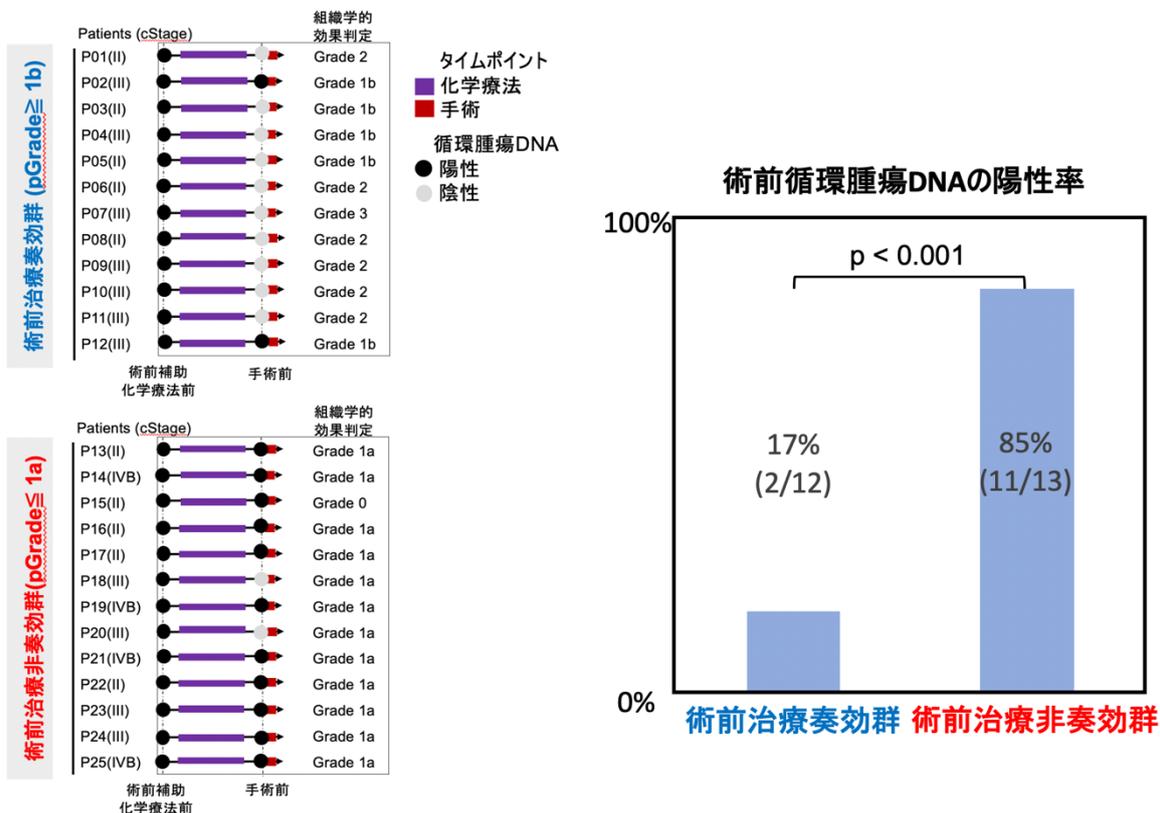


図3 手術前の血中循環腫瘍 DNA と術前化学療法の効果の比較

最後に、術前化学療法後（手術前）の血中循環腫瘍 DNA の有無と再発、生存期間の関連を検討したところ、血中循環腫瘍 DNA 陰性群と比較して、陽性群は無再発生存期間、全生存期間が有意に短いことが示されました（図4）（3年無再発生存率：92% vs 8%, p<0.001; 3年全生存率：92% vs 40%, p=0.049）。

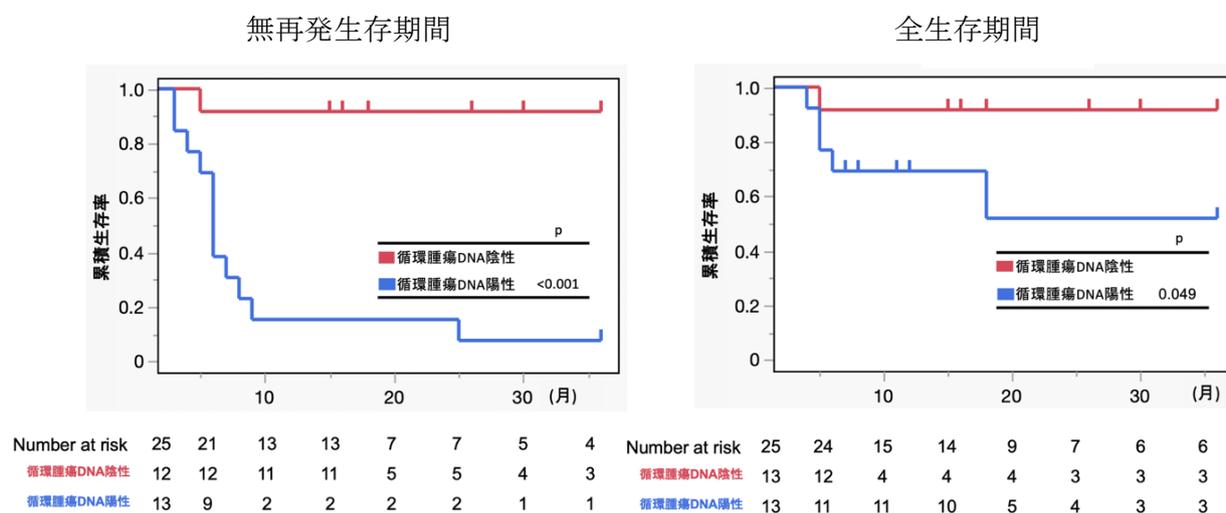


図4 手術前の血中循環腫瘍 DNA と予後との関係

これらの結果は、手術前の血中循環腫瘍 DNA が精緻に術後の再発を予測可能であることを示唆しています。

この手法をいち早く薬事承認、保険適応につなげることを目的とし、慶應義塾大学病院では、2024年6月より先進医療「血中循環腫瘍 DNA を用いた微小残存病変量の測定」を開始しました。また、全身の腫瘍量を反映する本手法と、放射線画像検査や内視鏡検査などを併用す

ることにより、さらなる精度向上を目指して研究を進めています。

3. 社会的・臨床的意義

食道癌に対する手術前後の血液中の循環腫瘍 DNA により、手術後の再発リスクが精緻に評価可能であることが示されました。術後再発リスクが高い患者を特定することで、再発防止のための追加治療や継続的なモニタリングの強化が患者ごとに適切に実施され、最終的には患者の生存率向上が期待されます。さらに今後、手術前に実施される化学療法などの効果がさらに高まることが想定されており、手術前の血中循環腫瘍 DNA の結果に応じて、手術切除範囲の縮小や手術回避が可能な患者選択にもつながる可能性があり、食道癌治療の個別化の指標となることが期待されます。

また、現在実施中の評価療養（先進医療 A；<https://www.mhlw.go.jp/content/12401000/001206607.pdf>）の結果、この検査が保険収載された場合には、より多くの食道がん患者に適応となることが期待されます。

4. 特記事項

本研究は、JSPS 科研費 JP24K11918, JP22K15563, JP20K17631 の助成を受けたものです。

また、評価療養（先進医療 A）の実施に関する詳細は、慶應義塾大学病院ホームページをご参照下さい（<https://www.hosp.keio.ac.jp/about/yakuwari/senshin/senshin28.html>）。

5. 論文

英文タイトル：Clinical value of preoperative circulating tumor DNA before surgery in patients with esophageal squamous cell carcinoma

タイトル和訳：食道扁平上皮癌における術前血中循環腫瘍 DNA の有用性

著者名：小林亮太、松田諭、中村康平、川久保博文、方宇慶蒼、森本洋輔、久岡和彦、星勇氣、竹内優志、福田和正、奥居潤、西原広史、北川雄光

掲載誌：European Journal of Surgical Oncology

DOI：10.1016/j.ejso.2025.109625

英文タイトル：Tumor Burden Monitoring with Circulating Tumor DNA During Treatment in Patients with Esophageal Squamous Cell Carcinoma

タイトル和訳：食道癌集学的治療における血中循環腫瘍 DNA を用いた腫瘍モニタリング

著者名：森本洋輔、松田諭、川久保博文、中村康平、小林亮太、久岡和彦、奥居潤、竹内優志、四十物絵里子、福田和正、中村理恵子、佐谷秀行、西原広史、北川雄光

掲載誌：Annals of Surgical Oncology

DOI：10.1245/s10434-023-13194-z

※ご取材の際には、事前に下記までご一報くださいますようお願い申し上げます。

※本リリースは文部科学記者会、科学記者会、厚生労働記者会、厚生日比谷クラブ、各社科学部等に送信しております。

【本発表資料のお問い合わせ先】

慶應義塾大学医学部 外科学（一般・消化器）

専任講師 松田 諭（まつだ さとる）

TEL : 03-3353-1211 E-mail : s.matsuda.a8@keio.jp

【本リリースの配信元】

慶應義塾大学信濃町キャンパス総務課：飯塚・岸

〒160-8582 東京都新宿区信濃町 35

TEL : 03-5363-3611 FAX : 03-5363-3612 E-mail : med-koho@adst.keio.ac.jp

<https://www.med.keio.ac.jp>