

推薦 講演

血中微量元素を用いた新たな 「がんリスク」スクリーニング法の開発 ーメタロバランス検査ー

株式会社レナテック特別顧問 岡本直幸

要 約

微量元素は生命維持に重要な役割を有しているが、その多寡によっては疾病の発生を促している。血中の微量元素濃度を活用した新たな「がんリスクスクリーニング法（メタロバランス〈MB〉検査法と称す）」の開発研究を行った。がん症例は神奈川県立がんセンターと千葉県がんセンターの協力により1,584件のがん患者（結腸223, 胃148, 肺203, 肝184, 膵148, 前立腺160, 子宮頸88, 子宮体138, 卵巣56, 女の乳236）の保存血清の提供を受け、コントロールは2,913件の一般集団（がんの既往歴無）から文書同意が得られた方から採血を行った。ICP-MSにより17微量元素（Na, Mg, P, S, K, Ca, Fe, Zn, Cu, Se, Rb, Sr, As, Mo, Cs, Co, Ag）を測定し、多変量判別分析によって感度、特異性、ROC曲線下面積（AUC）を計算した。がんとの関連がプラスに有意であった元素はMg, Co, Cu, およびMoで、逆にマイナスであったのはS, ZnおよびRbであった。また、判別値により4区分（ABCD判定）でがんリスクを表示するMB検査法を開発し、信頼性は1,699人の一般ボランティアを1年間の追跡調査で確認した。がんリスクが高いと判断されたC, Dグループのがん発生は、男の結腸0.048（4/84）、前立腺0.032（3/95）、女の乳0.009（2/212）、子宮体0.015（1/67）、低いと判断されたA, Bグループからは、男の結腸0.002（1/615）、女の結腸0.001（1/904）、女の乳0.003（2/798）であった。メタロバランス（MB）検査によるABCD判定法は、がんリスクスクリーニング法として有望な方法であることが示された。

KEY WORDS 微量元素, 血清, がんリスク, スクリーニング, 多変量解析

はじめに

日本人の2人に1人が“がん”になり、3人に1人が“がん”で死亡すると推測されている¹⁾。厚生労働省の死亡統計をみると、2017年に亡くなられた方は1,340,397人で、死亡原因では“がん”死亡が373,334人（27.9%）で第一位を占めている²⁾。そのため、わが国においては世界の先進各国と同様にがん対策は喫緊の課題である。とくに、早期発見と早期治療を目指すスクリーニングの導

入は重要な政策の一つであろう。

“がん”のスクリーニング法としては、直接視たり触る方法（触診、内視鏡検査等）や、体内を画像化する方法（X線撮影、CT検査、MRI検査、PET検査等）、血液や細胞を調べる方法（血液検査、細胞診、生検等）があり、その一部の手法は国が推奨する「がんスクリーニング法」として多くの市区町村で導入されている（表1）。しかし、現在導入されているスクリーニング法をみると、視診や触診は体表や消化管系の臓器に限定され、

表 1 市町村事業で実施が推奨されているがん検診

種類	検査項目	対象	受診間隔
乳がん検診	問診、視診、触診、乳房X線検査(マンモグラフィ)	40歳以上	2年に1回
子宮がん検診	問診、視診、子宮頸部の細胞診、及び内診	20歳以上	2年に1回
大腸がん検診	問診、便潜血反応	40歳以上	年1回
胃がん検診	問診、胃部X線検査	40歳以上	年1回
肺がん検診	問診、胸部X線検査、喀痰細胞診	40歳以上	年1回

表 2 開発中の体液によるがんのスクリーニング法

測定 体液	測定機器	測定物質	実用化	関連 情報
呼気	犬	呼気中臭気物質	あり	A
尿	線虫	尿中臭気物質	あり	B
尿	LC/MS	尿代謝物	研究段階	C
血液	LC/MS, MALDI-TOF/MS	マイクロRNA	あり	D
唾液	Capillary electrophoresis mass spectrometry	ポリアミン	あり	E
血漿	LC/MS	アミノ酸	あり	F
血清	ICP-MS	微量元素	あり	G

- A) <https://www.innervision.co.jp/products/release/20180601>
B) <https://hbio.jp/n-nose/>
C) <https://www.innervision.co.jp/products/release/20180601>
D) https://www.ncc.go.jp/jp/information/pr_release/2014/0613/index.html
E) <https://www.salivatech.co.jp/screening>
F) https://www.aiinomoto.com/jp/rd/our_innovation/aminoindex/
G) <https://metallo-balance.net/>

画像診断は高価であり読影が安易ではなく、受診者の放射線被曝、畏れや恐怖心からくるストレスなどの問題点があり、受診率の伸び悩みと受診者の固定化も課題となっている³⁾。一方、血液や尿、唾液などの体液を調べる方法は、受診者の負担が小さい検診として実施が容易と思われることから、種々の手法が開発されてきている。現状では、不特定部位のがんに対する腫瘍マーカー(CA125, CA19-9, CEA, SCC, etc.)、前立腺がんのPSA、胃がんのABC検診、膀胱がんの尿中

NMP22やCK8-18などの測定が行われている。しかし、精度の面で不十分な点があることから、新たに血中、尿あるいは唾液中のマイクロRNA⁴⁾、ヌクレオソーム⁵⁾、アミノ酸^{6,7)}、ポリアミン⁸⁾などの測定によるがんスクリーニング法の開発研究が積極的に行われている(表2)。

本報告では、我々が開発中の「血清中の微量元素濃度のバランスを用いた“がんリスク”スクリーニング法(メタロバランス検査)」に関する研究の内容を紹介したい。

1. 微量元素と疾病

微量元素は生体にとって不可欠であるが、過剰や不足の場合には正常な生体反応が阻害され、障害や疾病をもたらす原因となっている。鉄の欠乏による貧血⁹⁾、カルシウムの欠乏による骨粗鬆症¹⁰⁾、有機水銀の過剰による水俣病¹¹⁾、セレン欠乏による克山病¹²⁾、統合失調症患者は亜鉛が低値であること¹³⁾、心不全ではマグネシウムが低値でリンとカルシウムが高値¹⁴⁾、など多くの事例が報告されている。また、がんに関しては、乳がん患者は血清中の亜鉛が一般人と比較して低値でカルシウム、銅、鉄、マグネシウムが高く¹⁵⁾、また、銅/亜鉛比は乳がん患者¹⁶⁾や卵巣がん患者¹⁷⁾で高いという報告がある。腎がん患者ではカドミウム、鉛が高く、亜鉛、鉄、マンガンは低いと報告¹⁸⁾され、肺がん患者では銅、銅/亜鉛の比が高く、亜鉛、鉄が低という報告¹⁹⁾がなされている。筆者らは、これらの報告が示唆している「疾病を有する患者の血清中の微量元素濃度は一般人のそれとは異なっている」という点に着目し、がん患者と一般人の血清を用いてケース・コントロール手法による研究を行い、がんの「リスク」スクリーニングに繋がる新たな指標(以下、メタロバランスと称す)の導出と実用化に向けた研究を行っている。

2. 症例・対照研究

症例(ケース)は、2005年4月から2015年3月までの10年間に神奈川県立がんセンター及び千葉県がんセンターへ治療のために入院したがん患者のなかで、主治医により「医学研究への血清等試料の提供ならびに診療情報等の研究的利用」に関する説明を受け、文書による研究への参加のインフォームドコンセントが得られた患者とした。ケースの血清は入院・検査後、がん治療開始前の早朝空腹時に肘静脈より7mlの採血が行われ、採血後30～60分室温に放置の後3000rpmで10分間の遠心分離により血清が採取され、－80℃で保管されていた検体を用いた。提供された血清は

1,584検体で、胃148(男76, 女72)件、大腸223(男137, 女86)件、肺203(男120, 女83)、肝184(男123, 女61)、膵148(男79, 女69)、前立腺160、乳(女)236件、子宮頸88件、子宮体138件、卵巣56件である。

対照(コントロール)は、神奈川県内の某検診クリニックを2016年4月から2017年3月までの1年間に受診した一般人で、がんの既往歴が無く、本研究のための血液提供に文書で同意をした受診者の中から無作為に選択された2,913人(男1,092人, 女1,821人)である。血液は検診受診時に研究用として6mlを採血し、60分室温放置ののち3000rpmで10分間の遠心分離にて血清が採取され、微量元素測定まで－80℃で保管されている。

3. 微量元素濃度の測定と解析

血清中の微量元素の測定は、硝酸を用いた前処理を行った後にInductively Coupled Plasma Mass Spectrometry (ICP-MS)を用いて、ナトリウム(Na)、マグネシウム(Mg)、リン(P)、イオウ(S)、カリウム(K)、カルシウム(Ca)、鉄(Fe)、銅(Cu)、亜鉛(Zn)、セレン(Se)、ルビジウム(Rb)、ストロンチウム(Sr)、ヒ素(As)、モリブデン(Mo)、セシウム(Cs)、コバルト(Co)、銀(Ag)の17元素の濃度が測定された。測定された17元素はケース・コントロール法に従い、判別分析および二項ロジスティック回帰分析の多変量解析処理によって判別式を同定し、判別値(メタロバランス値)によってケースあるいはコントロールの判別が行われた。判別結果の信頼性は、感度(sensitivity)、特異度(specificity)ならびにAUC(ROC曲線下面積: area under the ROC〈Receiver Operating Characteristic〉curve)^{20,21)}によって判断された。統計解析にはエクセル統計(BellCurve, Japan)ならびにSPSS Ver.24 (IBM, USA)を用いて行なわれた。

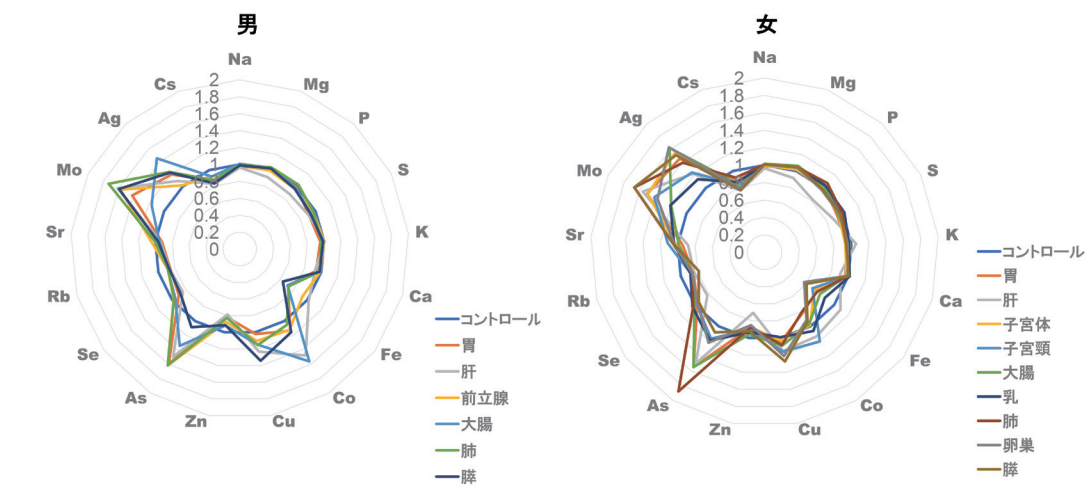


図1 がん部位別元素濃度のコントロールとの比較（コントロール＝1）

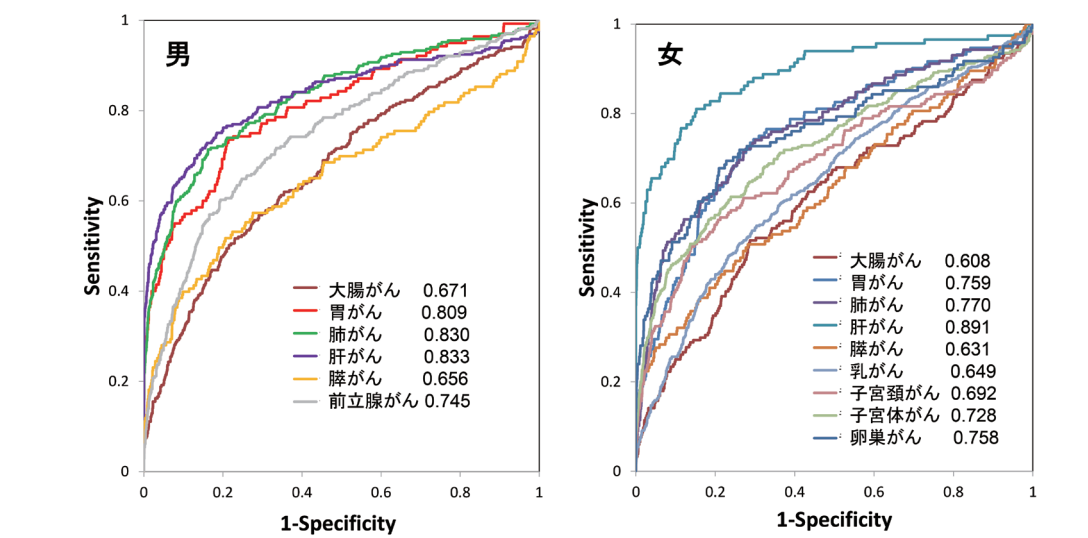


図2 Zn単独でのROC曲線とAUC

4. 単独元素での解析とくに亜鉛について

がん患者の血清中の微量元素濃度はコントロールと比較して大きな変化が観察された。図1にコントロールの各元素濃度を1にした場合のがん患者の各元素との比をがん部位別にレーダーチャートで示した。男ではがん部位に関わらず、Co、

Cu、As、Mo、Agが高く、Fe、Zn、Rb、Csが低い比率を示している。女ではCu、As、Mo、Agが高く、Fe、Zn、Rb、Csが低くなっている。また、肝がんでは男女ともにMgやPが低くなっていることも示されている。

この結果は「がん罹患によって血清中の微量元素が大きく変化すること」を明示しており、また、微量元素別に詳しく検討するとコントロールとの比ががん部位によって異なっていることがわか

表3 判別分析による特異度、感度、的中率、AUC

性	がん部位	コントロール数	ケース数	特異度	感度	的中率	AUC
男	大腸	1092	137	0.920	0.737	0.900	0.914
	胃	1092	76	0.921	0.829	0.915	0.931
	肺	1092	120	0.906	0.808	0.896	0.950
	肝	1092	123	0.973	0.821	0.958	0.967
	膵	1092	79	0.956	0.798	0.945	0.971
	前立腺	1092	160	0.847	0.775	0.838	0.892
女	大腸	1821	86	0.867	0.756	0.862	0.912
	胃	1821	72	0.906	0.833	0.903	0.939
	肺	1821	83	0.904	0.831	0.901	0.938
	肝	1821	61	0.995	0.820	0.989	0.980
	膵	1821	69	0.956	0.855	0.952	0.979
	乳	1821	236	0.796	0.750	0.791	0.842
	子宮頸	1821	88	0.890	0.761	0.884	0.896
	子宮体	1821	138	0.880	0.732	0.869	0.906
	卵巣	1821	56	0.934	0.750	0.929	0.944

る。この比の相違から、がん罹患による血清中の微量元素濃度の変化はがん部位によって異なっていることが推測される。

近年、微量元素中で最も注目されているZnについて、単独で解析した結果をROC曲線とAUCで示している（図2）。Zn単独であってもAUCが男の肝0.833、肺0.830、胃0.809、膵0.745、女の肝0.891、肺0.770、胃0.759、卵巣0.758、子宮体0.728のように0.7を超す高いAUC値が得られている。この結果から、血清中のZnの低値は幾つかのがん罹患の可能性を示唆するマーカーとなることが推測されるが、Znに限らず微量元素単独での判別ではいずれの臓器のがん罹患リスクが高いのかを特定するという可能性は低いと思われる。

5. 複数元素での解析

単独元素の解析から、幾つかの元素の濃度でがん罹患の可能性を推測することが可能であることが示されたが、がん部位を特定するまでには至っていない。そのため、測定された17元素すべてを解析データとした多変量解析（判別分析ならびに二項ロジスティック回帰分析）を行った。表3

に判別分析による特異度、感度、的中率、AUCの結果を示している。また、図3には二項ロジスティック回帰分析によるROC曲線とAUCを示している。

男女何れの部位においても0.9前後の特異度で、感度は0.75～0.85と算定され、がん部位によって差が見られている。肝の感度は男女それぞれ0.821、0.820、膵では0.798、0.855と高い値であったが、前立腺0.775、女の大腸0.753、乳0.750、子宮頸0.761、子宮体0.732、卵巣0.750と低値で、女性特有のがん部位で低いことが示された。しかし、図3に示すようにAUCは何れの部位も0.9前後を示しており、がん患者とコントロールの判別が高い確率でできていることが示されている。

17元素すべてを用いた二項ロジスティック回帰分析で導き出され判別関数の判別係数で有意となった元素を性別、部位別に表4に示した。二項ロジスティック回帰分析ではコントロールを0とし、ケースを1として判別計算が行われていることから、+、++はケース側へ、-、--はコントロール側への影響力が強いことを示している。ケースとの関連性が強い元素はMg、Co、Cu、Mo、逆にケースとの関連性が低い結果となった

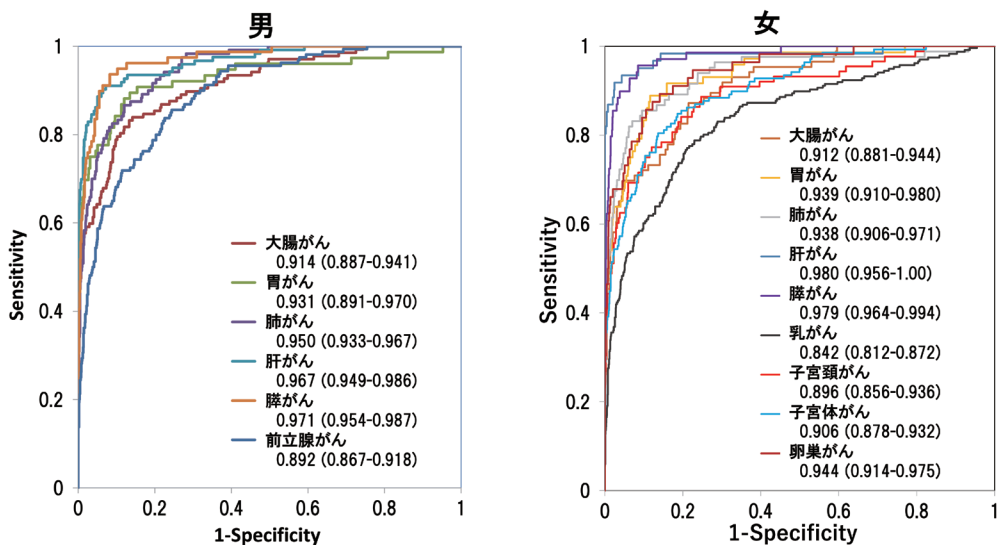


図3 二項ロジスティック回帰分析による ROC 曲線と AUC

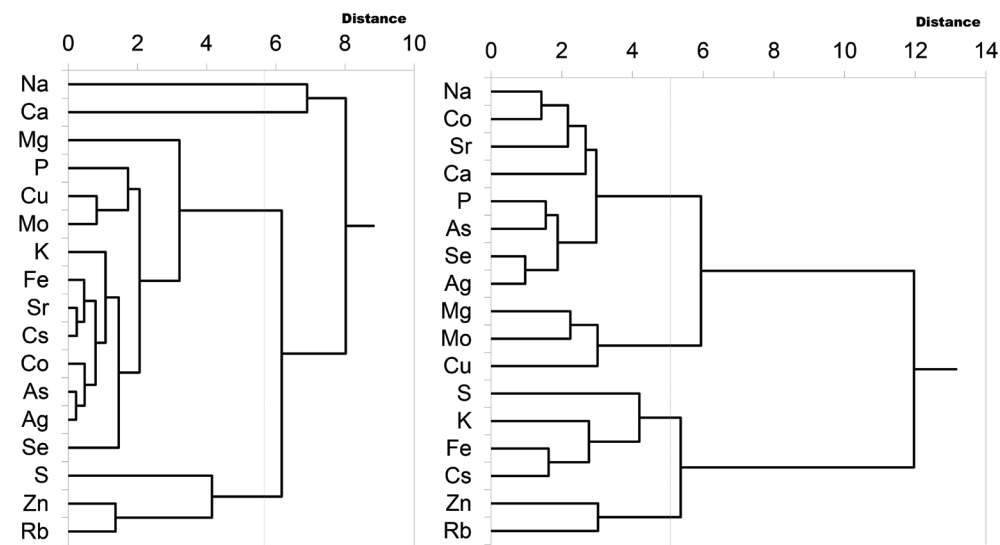


図4 二項ロジスティック回帰式の回帰係数を基準とした元素のクラスター

のは S, Zn, Rb であった。

二項ロジスティック回帰分析で示された各がん部位の回帰係数をもとに、微量元素間の関連性をクラスター分析によって行い図4の結果が得られている。男では Zn, Rb, S, 女では Zn, Rb, S, K, Fe, Cs の元素が相互に関連性が強いことが示された。

6. メタロバランス検査の 実際の応用

二項ロジスティック回帰分析によって有意となった回帰係数は (表4), 性別やがん部位別に異なっていたことから, がんの部位ごとに回帰式を作成し, それぞれの回帰式に新たな受診者の

表4 二項ロジスティック回帰係数の有意性

元 素	男						女								
	大腸	胃	肺	肝	膵	前立腺	大腸	胃	肺	肝臓	膵臓	乳	子宮頸	子宮体	卵巣
Na	++			--	--		++	-		--		+	+		
Mg	+	++	++		++	+	++	++	++		++	++	++	++	++
P		++	++						++			+			
S	--	--			--	--	--	--			--	+		--	--
K									--	++	--	--	--	--	--
Ca		--	--	--	++	++					++	++			++
Fe				++	-	+				+	-	-	-	--	--
Co	++	++		++		++	++					++	++		
Cu	++		++	++	++	++	++		++	++	++	++	++		++
Zn		--	--	--		--		--	--	--	--	--	--	--	-
As	++	+	+			++	++	+	++			++			
Se	++				--		+					++		+	
Rb	--				--	--	--	--	-	--	--	--			
Sr	-	--													
Mo		+	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++
Ag	-						++							++	
Cs					--							--	-	-	--

-, --: Decrease +, ++: Increase

17 元素の濃度を投入することによって, 各がん部位の「罹患リスク」を推定することが可能となる。この方法を「メタロバランス検査法」と名付け, 応用研究を開始している。

がんリスク判定は, 各部位の感度, 特異度を用いて A, B, C, D の4段階で判定を区分している。A はリスクが低く, BC に従って高くなり, D 判定では「がん罹患リスク」が非常に高いと判定している。実際の区分は A-B 間は特異度 0.8, B-C 間は 0.95, C-D 間は 0.99 と固定し, それぞれの特異度の場合に示される感度の値で「がん罹患リスク」の判定を行っている。実際に男の大腸がんを例にとると, CD の判定区分は特異度 0.982 で感度は 0.530 となるため, 偽陽性は 0.018 (1-0.982), 偽陰性は 0.470 (1-0.530) となる。また, BC 判定では特異度 0.945 で感度は 0.724 となるため, 偽陽性は 0.055, 偽陰性は 0.276 となり, AB 判定では特異度 0.738 で感度 0.873 となるため, 偽陽性は 0.262, 偽陰性は 0.127 となる。実際には, 1000 人の集団で 10 人の大腸がん患者が居ると仮定すれば, D 判定では 5.3 人 (10 × 0.530) のがんを発見することができているが 17.8 人

(990 × 0.018) の正常者をがんリスク有りと判定することになる。C + D 判定では 7.24 人のがんを発見すると計算できるが, 正常な 54.5 人をがんリスクありと判定することになる。このように, 厳しい D 判定であってもすべてのがん患者を“がん罹患”と指摘することは不可能に近い。この欠点はいかなるスクリーニング法においても回避できないことであることから, いかに偽陽性, 偽陰性を減らすかが重要課題の 1 つとなっている。さらに, 表5に示しているように C 判定や D 判定となった受診者全員が“がん”に罹患しているわけではない。国が集計しているがん罹患データから男の大腸ではおおよそ 600 人に 1 人が 1 年間に大腸がんと診断されるが, メタロバランス検査では A 判定から 3000 人に 1 人, B 判定から 600 人に 1 人, C 判定から 200 人に 1 人, D 判定から 20 人に 1 人のがん罹患リスクとなる。

メタロバランス検査による ABCD 判定の有効性を検証するために, 2017 年 4 月から 12 月までの間に本検査受診者の中で, 3 年間の追跡調査を文書に同意が得られた男 699 人, 女 1000 人を対象としてコホート研究を実施している。表5に

表5 メタロバランス検査の ABCD 判定別のがん罹患リスク

男性の場合										
判定基準別確率		大腸	胃	肺	肝臓	すい臓	前立腺			
1年間にがんになる人(※)		600人に1人	700人に1人	900人に1人	2,300人に1人	3,400人に1人	800人に1人			
MB検査	A判定	3,000人に1人	5,000人に1人	7,000人に1人	21,000人に1人	30,000人に1人	5,000人に1人			
	B判定	600人に1人	600人に1人	900人に1人	2,300人に1人	3,200人に1人	800人に1人			
	C判定	200人に1人	300人に1人	200人に1人	500人に1人	900人に1人	200人に1人			
	D判定	20人に1人	20人に1人	20人に1人	33人に1人	64人に1人	39人に1人			
女性の場合										
判定基準別確率		大腸	胃	肺	肝臓	すい臓	乳	子宮頸	子宮体	卵巣
1年間にがんになる人(※)		1,000人に1人	1,800人に1人	2,000人に1人	6,000人に1人	5,100人に1人	600人に1人	1,500人に1人	4,100人に1人	5,700人に1人
MB検査	A判定	8,000人に1人	16,000人に1人	16,000人に1人	156,000人に1人	55,000人に1人	3,000人に1人	7,000人に1人	21,000人に1人	46,000人に1人
	B判定	1,000人に1人	1,700人に1人	2,000人に1人	6,400人に1人	5,100人に1人	600人に1人	1,500人に1人	4,100人に1人	5,700人に1人
	C判定	300人に1人	400人に1人	400人に1人	1,100人に1人	1,000人に1人	200人に1人	500人に1人	1,000人に1人	1,500人に1人
	D判定	31人に1人	50人に1人	38人に1人	67人に1人	66人に1人	50人に1人	73人に1人	100人に1人	100人に1人

※:国立がん研究センターのがん罹患情報(20～80歳)による

表6 メタロバランス検査受診者（2017 年 2 月～ 12 月）の追跡調査結果

性別 (受診者数)	部位	A判定		B判定		C判定		D判定	
		該当者数	発見がん(率)	該当者数	発見がん(率)	該当者数	発見がん(率)	該当者数	発見がん(率)
男 (699人)	大腸	452	0 (-)	163	1 (0.006)	66	1 (0.015)	18	3 (0.167)
	胃	480	0 (-)	153	1 (0.007)	48	1 (0.021)	18	0 (-)
	前立腺	459	0 (-)	145	0 (-)	62	1 (0.016)	33	2 (0.061)
女 (1000人)	大腸	766	1 (0.001)	138	0 (-)	81	0 (-)	15	0 (-)
	乳	442	1 (0.002)	356	1 (0.003)	140	1 (0.007)	72	1 (0.014)
	子宮体	723	0 (-)	210	0 (-)	44	0 (-)	23	1 (0.043)

ABCD 判定別の人数と 2018 年 12 月末までの 1 年間の追跡調査結果によって「がん罹患」の報告があった人数を示している。メタロバランス検査受診による ABCD 判定は表 6 の該当者数に示している。男の大腸であれば A 判定 452 人、B 判定 163 人、C 判定 66 人、D 判定 18 人で、1 年の間にがんの診断を受けたのは A 判定から 0 人、B

判定から 1 人、C 判定から 1 人、D 判定から 3 人であった。発見率は ABCD 判定それぞれ、0.0、0.006、0.015、0.167 と計算され、メタロバランス検査の効果が示されている。しかし、がんリスクが低いと判断された A および B からのがん発生も観察されており、今後、精度向上を図ることが望まれる。

表7 現在実施中の 5 つのがん検診の感度と特異度

がん部位	検査方法	感度	特異度
胃	バリウムによるX線	0.7 ～ 0.8	0.9
大腸	便潜血(免疫法)	0.3 ～ 0.9	記載なし
肺	胸部X線	0.63 ～ 0.88	0.95 ～ 0.99
子宮	細胞診	0.5 ～ 0.8	0.7 ～ 0.9
乳*1	マンモグラフィー	0.77	0.91

*1: 乳がんはJ-STARTの非介入群の結果
資料：https://ganjoho.jp/med_pro/pre_scr/screening/index.html

7. まとめと課題

測定した 17 元素の中で多くの元素がケースとコントロールの間で有意な濃度差が認められたが、元素単独ではがん部位を特定することは困難である。しかし、多変量であれば、がん部位により判別式の各元素の係数が異なることから、各がん部位のリスク推定が計算可能となる。

これまでに、血中の微量元素とがんの関連性を多変量解析（判別分析あるいはロジスティック回帰分析）を用いた研究報告は幾つかなされている。Nakayama A ら²²⁾ は、慢性肝炎、肝硬変、肝がんの患者の血清中のメタロチオネイン、銅、亜鉛レベルの比較を多変量判別分析を行い、それぞれを 80 ～ 90% の感度で分類できることを示している。Wu ら²³⁾ は 25 人の乳がん患者、43 人の良性の乳腺腫瘍患者、26 人の健常者の血清中の 13 元素を調べ、Co, Ni, Al が乳がん患者で有意に高い濃度であったこと、変数増減（stepwise）法によるロジステック回帰分析によって Cd, Mn, Fe, Cr, Zn が選択され、96% 以上の感度で判別ができたことを報告している。Yasuda ら²⁴⁾ は 124 人の固形がん患者と 86 人の健常人の毛髪中の 24 種類の元素を用いてロジステック回帰分析と多変量直線回帰分析（multiple linear regression

analysis）を行い、その結果として AUC は 0.918、選択された元素は I, As, Zn, Fe, Na, Se, K, Mn と報告している。これらの研究報告はがん患者と健常人を比較してがん発生に関連する元素の同定を目的として実施されているため、微量元素のバランスの崩れに關しての言及はなされていない。本研究では測定した全元素を判別用のデータとして用い、そのバランスの相違によって“がんのリスク”推定が可能であることを示してきた。

判別の精度であるが、表 7 にわが国で現在実施されているがん検診の感度、特異度を示している。メタロバランス検査による感度、特異度（表 3 参照）を比較すると、いずれの部位も同等の感度、特異度を示していたことから、がんリスクスクリーニングとしての導入が期待される。しかし、スクリーニング法としての課題もある。表 5 に示しているように、メタロバランス検査の ABCD 判定のがん罹患リスクは大腸の D 判定であっても男では 20 人に 1 人、女では 31 人に 1 人の確率であり、逆に男 19 人、女 30 人は偽陽性者となってしまう。偽陽性者を減少させると偽陰性者が増えることとなり、いかに判別点を設定するかが重要なポイントとなっている。判別の精度や信頼性を高めるためには、受診者の増加を計り追跡調査を確実に実施し、これらのデータを収集・

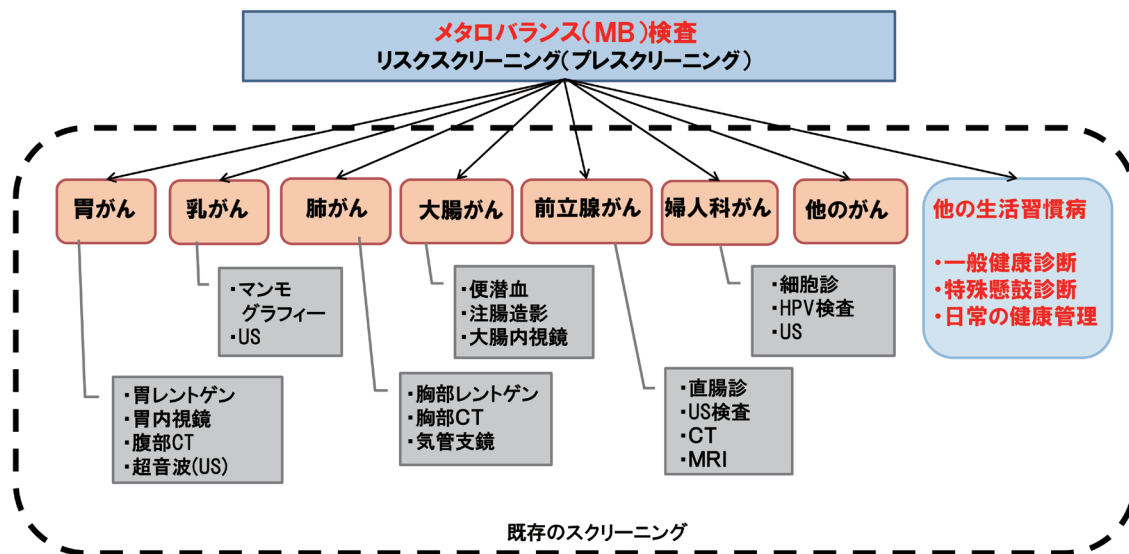


図5 スクリーニングにおけるメタロバランス (MB) 検査の位置付け

解析を通して改善を図る必要があろう。また、日内変動をする元素があるために最適な採血時間を何時に設定するのか、本検査での判定が難しい透析中の患者さんや妊産婦さんなどをどう対処するのか、など解決すべき多くの課題が残されている。

現在、他のがん部位やがん以外の生活習慣病 (lifestyle related disease) に関するリスク診断を目指した研究を通して、幾つかの課題を克服し、本格的な実用化に向けた業務を進めているところである。

本メタロバランス検査は、年に1度の採血による血中微量元素のバランスを指標とした生活習慣病の“プレ”スクリーニングとして位置付け (図

5)、C 及び D 判定のハイリスク者が積極的に現行の (がん) 検診や健診への受診の動機付けとなり、多くの人々の健康管理の支援に繋がることを期待している。

謝辞

本研究一部は、経済産業省の平成 28 ～ 30 年度「戦略的基盤技術高度化支援事業」(No. 2831412036) の支援を受けて、千葉県がんセンター、神奈川県立がんセンター、(株)レナテックの三者の共同研究として行った。ここに本研究に関与された関係各位の皆様にご感謝いたします。



◆岡本直幸略歴

1975 年	千葉大学理学部修士卒
1975 年	千葉大学附属生物活性研究所研究生
1977 年	鳥取大学医学部衛生学教室、助手・講師
1986 年	神奈川県立がんセンター研究第三科 (疫学)、主任研究員・科長
2000 年	神奈川県立がんセンターがん予防情報研究部、部長
2009 年	(株)レナテック、監査役・取締役・特別顧問 専門：がん疫学、公衆衛生学、生物統計学

◆文 献

- 1) https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/stat/summary.html
- 2) https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/kakutei17/dl/00_all.pdf
- 3) 日本医師会：がん対策推進委員会答申、平成22年3月、日本医師会、東京
- 4) Akihiko Shimomura, Sho Shiino, Junpei Kawauchi, et al : Novel combination of serum microRNA for detecting breast cancer in the early stage. Cancer science. 2016 Mar;107(3): 326-334. doi:10.1111/cas.12880
- 5) Ito H, Hasegawa K, Hasegawa Y, et al : Silver Nanoscale Hexagonal Column Chips for Detecting Cell-free DNA and Circulating Nucleosomes in Cancer Patients. Sci Rep. 2015 May 21; 5: 10455.
- 6) Okamoto N, Miyagi Y, Chiba A, et al : Diagnostic modeling with differences in plasma amino acid profiles between non-cachectic colorectal/breast cancer patients and healthy individuals, Int. J. Medicine and Medical Sciences 1 : 1-8, 2009
- 7) Miyagi Y, Higashiyama M, Gochi A, et al : Plasma free amino acid profiling of five types of cancer patients and its application for early detection. PLoS One 6(9) : e24143, 2011
- 8) Takayama T, Tsutsui H, Shimizu I, et al : Diagnostic approach to breast cancer patients based on target metabolomics in saliva by liquid chromatography with tandem mass spectrometry. Clin Chim Acta 452 : 18-26, 2016
- 9) Spivak JL : Iron and the anemia of chronic disease. Oncology 16 : 25-33, 2002
- 10) Emsrud KE, Duong T, Cauley JA, et al : Low fractional calcium absorption increases the risk for hip fracture in women with low calcium. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Ann Intern Med 2000; 132(5): 345-353.
- 11) Kurland LT, Faro SN and Siedler H: MINAMATA DISEASE 76 : 671-672, 1961
- 12) Chen J : An original discovery: selenium deficiency and Keshan disease (an endemic heart disease). Asia Pac J Clin Nutr 21(3) : 320-326, 2012
- 13) Cal L, Chen T, Yang J, et al : Serum trace element differences between Schizophrenia patients and controls in the Han Chinese population. Scientific Reports 5:15013, 2015.
- 14) Lutsey PL, Alomso A, Michos ED, et al : Serum magnesium, phosphorus, and calcium are associated with risk of incident heart failure: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. Am J Clin Nutr 100 : 756-764, 2014
- 15) Pavithra V, Sathisha TG, Kasturi K, et al : Serum Levels of Metal Ions in Female Patients with Breast Cancer, J Clin Lab Invest 9(1) : BC25-BC27, 2015
- 16) Gupta SK, Shukla VK, Vaidya MP, et al : Serum trace elements and Cu/Zn ratio in breast cancer patients. J Surg Oncol 46(3) : 178-181, 1991
- 17) Gal D, Lischinsky S, Friedman M, and Zinder O : Prediction of the presence of ovarian cancer at surgery by an immunochemical panel: CA125 and zinc ratio. Gynecol Oncol 35(2) : 246-250, 1989
- 18) Pirinççi N, Geçit I, Gunes M, et al : Levels of Serum Trace Elements in Renal Cell Carcinoma Cases, Asian Pacific J Cancer Prev 14(1) : 499-502, 2013
- 19) Diez M, Arroyo M, Cerdan FJ, et al : Serum and tissue trace metal levels in lung cancer. Oncology 46(4) : 230-234, 1989
- 20) Hanley JA and McNeil BJ : The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve. Radiology 143(1) : 29-36, 1982
- 21) Hajian-Tilaki K : Receiver Operating Characteristic (ROC) Curve Analysis for Medical Diagnostic Test Evaluation. Caspian J Intern Med 4(2) : 627-635, 2013
- 22) Nakayama A, Fukuda H, Ebara M, et al : A new diagnostic method for chronic hepatitis, liver cirrhosis, and hepatocellular carcinoma based on serum metallothionein, copper, and zinc levels. Biol Pharm Bull 25(4) : 426-431, 2002
- 23) Wu HD, Chou SY, Chen DR, et al : Differentiation of serum levels of trace elements in normal and malignant breast patients. Biol Trace Elem Res 113(1) : 9-18, 2006
- 24) Yasuda H, Yoshida K, Segawa M, et al : Metallomics study using hair mineral analysis and multiple logistic regression analysis: relationship between cancer and minerals. Environ Health Prev Med 14(5) : 261-266, 2009

Development and practical application of novel cancer risk screening system using serum trace elements: Metallo-Balance

Naoyuki Okamoto, Ph.D.

Special Advisor (Renatech Co., Ltd, Japan)

There are increasing reports that many trace elements are playing important roles for biological forms. We used ICP-MS and developed a novel method for precise measurement of serum trace elements called “Metallo-Balance (MB)” for the screening of cancer risk. One thousand three hundred forty-eight samples with cancer were collected in Kanagawa Cancer Center and Chiba Cancer Center, Japan, while 2913 controls w/o cancers were obtained from general population. Under IRB approved protocol serum samples were collected and subjected to ICP-MS analysis to measure 17 trace elements (Na, Mg, P, S, K, Ca, Fe, Zn, Cu, Se, Rb, Sr, As, Mo, Cs, Co, Ag). Cancer cases and controls were statistically measured the sensitivity, specificity and area under ROC curve (AUC). High sensitivity, specificity and AUC were confirmed by binominal logistic regression analysis. Elements that became significant in connection with cancer were Mg, Co, Cu and Mo. Conversely, S, Zn and Rb were less relevant to cancer. We investigate the reliability of the discriminant value (judged in 4 steps: A, B, C and D) calculated from the function and the way of practical application. We collected blood with the cooperation of 1,699 volunteers in general and conducted a follow-up survey for 1 year to confirm the incidence of cancer. The cancer incidence from the C and D groups judged to have high cancer risks by MB examination was 0.048 (4/84) in male colon, 0.032 (3/95) in prostate, 0.009(2/212) in female breast and 0.015(1/67) in uterine body. That from the group of A and B judged to have low cancer risk was 0.002 (1/615) in male colon, 0.001 (1/904) in female colon, 0.003 (2/798) in female breast. Metallo-Balance (MB) is a promising method for cancer detection and maybe risk assessment.

Keyword : trace elements, serum, cancer risk, screening, multi-variate analysis

Address for correspondence

Renatech Co., Ltd

4-19-15 Takamori, Isehara-shi, 259-1114 Japan

Phone : 0463-92-6114

Fax : 0463-91-3510

E-mail address

okamoto@renatech.net

URL : www.renatech.net