

IV 乳がん画像診断の最新技術動向

8. リキッドバイオプシーの技術と研究の動向

橋本 一樹
下村 昭彦

国立国際医療研究センター病院乳腺内分泌外科

国立国際医療研究センター病院がん総合診療センター乳腺・腫瘍内科

がん生物学、がん治療の発展とともに、治療方針を決定する際に組織型などの基本的な情報のみならず、腫瘍の特徴を表すバイオマーカーを検索することが重要になっている。乳がんではホルモン受容体発現、*HER2*過剰発現が代表的である。

従来は治療方針決定の際に、手術検体など初回治療前の組織を用いてバイオマーカー検索をしていた。バイオマーカーは治療や病勢の経過とともに変化し、転移病変間でもバイオマーカーが異なるため、単回、単一の生検では正確なバイオマーカーを把握できない欠点がある。しかし、再生検や頻回の生検は再発巣の部位などによって侵襲や要求される技術レベルが異なるため、リスクが高く行えないこともあり、低侵襲で簡便な検査方法が模索されてきた。その中で、血液中を循環する腫瘍由来の物質をとらえることで、がんの診断や

バイオマーカーの検索、治療経過のモニタリングなどを行う試みがリキッドバイオプシーである。血液中には、循環腫瘍細胞 (circulating tumor cells : CTCs) や腫瘍から遊離した DNA (circulating tumor DNA : ctDNA)、エクソソームや cell free RNA (以下, cfRNA) などが存在し (表1)、腫瘍の状態をリアルタイムに反映していると考えられる。リキッドバイオプシーは、従来の組織生検と比較して侵襲が少なく採取が簡便であり (表2)、早期乳がん診断や予後予測・治療モニタリング、微小残存病変 (minimal residual disease : MRD) の評価と再発予想、薬剤耐性予測などができると期待されている。本稿では、乳がんにおけるリキッドバイオプシーの技術と研究の動向について概説する。

リキッドバイオプシーで測定する物質

1. CTCs

CTCsは、原発巣や転移巣からがん細胞の血管内侵入や遊離により末梢血中に存在するもので、1869年に初めて報告された。CTCsは腫瘍の微小転移の時から腫瘍の形成、増殖中までいずれのタイミングでも放出される。

CTCsの検出方法は、乳がん細胞表面に発現している分子 (epithelial cell adhesion molecule : EpCAM) を標的とする方法が主に行われていたが、乳がん組織からCTCsが放出されるには上皮間葉転換が必要で、その際に上皮マーカーであるEpCAMの発現も低下するために偽陰性が問題となった。そこで、CTCsは好中球より大きいという特徴を利用した方法や、EpCAM以外のマーカーの研究も進んでいる。

2. ctDNA

ctDNAは cell free DNA (以下, cfDNA) の一部で、がん細胞由来の血中遊離DNAのことを指し、正常細胞から放出されたDNAと比較するとサイズが小さい。ctDNAはCTCsより血中濃度が高く、リキッドバイオプシーの解析対象として多く利用されている。ctDNAの半減期は約16分と短く、最新の腫瘍遺伝子変異をモニタリングするのに有用