

## “Liquid Biopsy”：がんのリアルタイム診断

遊佐亜希子

“治療用カプセルの中で、マイクロロボットが手術を行う”。あるSFで登場する近未来の治療イメージだ。他にも、どのような病気にでも効く万能薬、呼吸やわずかな血液から病気がわかる検査など、従来SFの中だけで登場していた技術は、近年一部で実現可能性が見えてきた。“Liquid biopsy（液体細胞診）”という発想のCTC検査も、まさに採血だけでがんを診断する夢の検査法となる可能性を秘めている。CTCとは、文字通り血液中を循環しているがん細胞（Circulating tumor cell）のことである。

がんを診断するには、直接腫瘍を切除するか、吸引針などで組織を採取して病理検査を行う組織生検が確定診断法として必須である。CTC検査は、生検用に組織採取が困難な患者からCTCを回収し、病理診断に用いるという新たな手法である。がん（Carcinoma）は、組織の最表面に位置する上皮組織から発生し、上皮と結合組織を区切っている基底膜を分解しながら組織浸潤を起こす。そして血管やリンパ管に侵入し、周辺や他の臓器へ生着して転移が生じる。こうした転移の過程で血管内に侵入したがん細胞がCTCである。

CTCの発見は、今から150年ほど前に遡る。これはがんの転移仮説のヒントとなった貴重な発見であるが、その後CTCは大きな注目を受けることはなかった。なぜならCTCは非常に希少な細胞であるからだ。CTCは血液1 mlあたりに含まれる約数十億個の血球に対して、数個から数十個程度しか存在しない。そのため、検出には精密で高感度な技術が必要で、医学的重要性は認識されていたものの、解決すべき技術的な課題は多く、研究は困難を極めてきた。

そのような中でも、CTCの単離は比較的古くから試みられている。おもな濃縮法では、がん細胞と正常の血液細胞との細胞物性の差に着目した手法が知られている。たとえば、細胞の大きさの差によるろ過分離法、密度の差による遠心分離法、細胞表面マーカーの差によるセルソーター分離法、磁気分離法やアフィニティー分離法などである。現在、各手法の要素を改良し、高感度化したさまざまなデバイスが開発されている。最新のCTC関連技術に関しては、豊富な事例を紹介している各総説を参考にして頂きたい<sup>1-3)</sup>。

2002年に上皮細胞接着分子（Epithelial cell adhesion molecule, EpCAM）に対する抗体を用いてCTCを選択的に分離・計数する装置CELLSEARCHシステム（Veridex

社）が発表された。そして、2004年にCristofanilliらによって、CTCの数と患者の予後不良との間に相関があることが報告されて以降<sup>3)</sup>、世界各地でCTCに関する多くの臨床研究が実施されている。現在CELLSEARCHは、アメリカのFood and Drug Administration（FDA）で承認されている唯一のCTC検査装置である。CELLSEARCHは、世界に先駆けてCTC計数法を提供したが、一方で新たな課題も指摘されている。

がんは本来、発生元である上皮細胞の特徴を有しているが、浸潤能を獲得した悪性度の高いがんでは、しばしば上皮間葉転換（Epithelial-mesenchymal transition, EMT）と呼ばれる現象が生じ、上皮細胞の特徴が失われる。その場合EpCAMの発現が低下もしくは消失する。EMTを起こしたCTCは、抗EpCAM抗体との結合力が弱まるため、CELLSEARCH法では検出できず、感度が低い原因となっている。こうした問題点を解決するため、抗EpCAM抗体などの上皮特異抗体を使わないCTC単離法の開発がこれからの課題である。

CTC検出技術の進展に伴い、CTCの生物学的研究も急速に発展しつつある。Harberらのグループはherringbone-Chipと呼ばれる、抗体捕捉型のマイクロ流体デバイスを独自に開発し、CTCに関する研究を進めている。彼らは、流路内部を複数の抗体でコーティングし、化学療法治療中の乳癌患者のCTCがどのように質的变化するかを解析した<sup>5)</sup>。そして、化学療法の進行に従い、CTCは転移を起こしやすい形質に変化し、乳癌患者に多い骨転移をよく説明できる状態変化が生じていることを明らかにした。

冒頭でも述べたが、“Liquid biopsy（液体細胞診）”という発想からなるCTC検査は、従来の検査法よりも患者への負担が少なく、時々刻々と変化するがんの様子をいち早く知ることができるなど、臨床的有用性は高い。しかし、今はまだ臨床試験段階の検査法である。CTC検査法を実用化するために、医師、基礎研究者および開発技術者のなお一層の連携が必要不可欠であろう。

- 1) Lianidou, E. S. and Markou, A.: *Clin. Chem.*, **57**, 1242 (2011).
- 2) Arya, S. K. *et al.*: *Lab Chip*, **13**, 1995 (2013).
- 3) 岡本, 馬場: *現代化学*, **504**, 32 (2013).
- 4) Cristofanilli, M. *et al.*: *N. Engl. J. Med.*, **351**, 781 (2004).
- 5) Yu, M. *et al.*: *Science*, **339**, 580 (2013).