

● 乳がん検診におけるリキッドバイオプシーの展望

東京医科大学 医学総合研究所

落谷孝広

最近、non-coding RNAの一種であるマイクロRNA(miRNA)が血清中に安定して存在し、がんの診断に役立つ可能性があることが報告された。miRNAが血液などの体液中で安定に存在するのは、細胞外小胞に封入されてがん細胞などから分泌され、体液を循環しているからである。我々は、NEDOやAMEDの支援を得て、国立がん研究センターのバイオバンクの患者血清を用いることで、早期乳がんと健康なコントロール群とを判別することができる診断用血液中miRNAマーカーを新たに発見した。また乳がんの早期発見のみならず、乳がんのリンパ節転移の有無や副作用の出現、予後予測に関わる血液マイクロRNAを用いた早期診断の可能性をすでに報告されており、現在、スクリーニングコホートによる前向き観察で感度と特異度を検証中である。このような非侵襲的リキッドバイオプシーは、今後の乳がんの治療体系にとっても不可欠な存在である。

It is recently reported that microRNAs(miRNAs)are stably present in serum and potentially useful in the diagnosis of cancer. These miRNAs are carried by extracellular vesicles(EVs)and therefore, they are highly stable in the circulation. We newly found diagnostic circulating miRNA markers, which distinguish early breast cancers from healthy controls. The possibility of early diagnosis using blood microRNA has already been reported, and the sensitivity and specificity are currently being verified in a prospective observational with a screening cohort. The non-invasive liquid biopsy such as microRNAs and EVs will be essential for future breast cancer treatment.

● はじめに

我が国の「がん」における死亡者数は全体の死亡原因の第1位を占めており、生涯を通じて2人に一人はがんと診断される時代に我々は生きている。しかし昨今の診断と治療の進歩により、一部のがんでは早期発見、早期治療が可能となり、がん患者に多くの希望が与えられる様になった。がん検診はこうした医療技術の進歩に基づき、がん死亡率を減少させることができる確実な方策であると考えられているものの、対策型検診が実施され

ているがんは、胃がん、大腸がん、肺がん、乳がんなどごく一部に限られているのが現状で、日本対がん協会などのがん検診でも、いずれのがん種における検診も受診率は先進国の中では非常に低いのが現状だ。特にCOVIDの感染状況から、がん検診を受診する人が急激に減少している。がん検診による最大のメリットは、早期発見によりがん死亡率の減少が達成されることで、その他の恩恵としては、対象となるがんの罹患率の減少、QOLの改善、相対的な医療費の抑制などが挙げられる。一方、確かに、がん検診にはこうした利益だけでなく、重大な不利益を被る事例も存在する。どのような

がん検診にも共通した問題としてあげられるのは「偽陰性」と「偽陽性」、そして「過剰診断」の問題だ。こうした不利益は、検査用のマーカーの信頼度が十分でなく、がんをがん、正常を正常と判別する性能が低いことから生じており、精度の高いマーカーが求められている。さらに、がんと診断された場合でも、その実情が良性疾患であったり、あるいはがんとして成長する前に、自然消滅する場合などもあり、これらを「がん」として過剰診断してしまう危険性は常につきまとことからも、やはり正確な診断バイオマーカーが必要だ。また、集団検診などで一回の採血で複数のがんや疾患を検



図1 血液中マイクロRNAによる乳がんの早期発見：被験者にとって痛みや不安の少ない非侵襲的なリキッドバイオプシーによるがんの診断はますます重要になってくる(Copyright: 123rf.com)

出できる簡便な検査法の開発は、がん検診の受診率の向上につながるものと期待される。

リキッドバイオプシーの概念

こうした現行の腫瘍マーカーの問題点を克服すべく、国内外で注目されているのが新しい体液診断(Liquid biopsy)である。リキッドバイオプシーは侵襲度も低く、患者への負担が少なく、医療費も軽減できる等の複数の利点がある。リキッドバイオプシーのツールとして有望なのは、①CTC(circulating tumor cells)：「血中循環腫瘍細胞」または「末梢血循環腫瘍細胞」)、②Cell-free DNA(血液中に存在するがん細胞から遊離したと考えられるDNA断片、特にがんを特徴づける遺伝子変異を有する断片が存在している)、③Cell-free microRNA、いわゆる分泌型micro RNAであり、がん細胞のみならず、正常組織、細胞から多くの種類のmicroRNAが分泌され、血液等の体液を循環している、④エクソソームに代表される細胞外小胞(extracellular vesicles)、⑤代謝産物、がん細胞は正常細胞とは異なる代謝経路

を使用するため、患者の血液中にはがん特有の代謝産物が循環している、等が挙げられるが、本稿では、この中で最も注目を集めている、血液一滴でがんを早期に発見する、分泌型マイクロRNAと細胞外小胞の一種であるエクソソームについて概説する。

マイクロRNAとがんとの関係

NEDO/AMEDが支援する産官学の連携で、国立がん研究センターおよび国立長寿医療研究センターのバイオバンクをフル活用し、日本人の13種以上の主要ながんにおける血液マイクロRNAの網羅的解析を、各がんごとに大規模に研究したプロジェクトがある。その成果は、国内の3つの企業が、現在、日本対がん協会の協力を得るなどして臨床性能を見極める段階に入り、もう近く最初のがん早期発見のマイクロRNA診断が実用化されようとしている。マイクロRNAが早期診断に向いているのは、初期のがん細胞や、その周辺の細胞が、がんがまだ小さい段階であっても、能動的に分泌され、がんの微小環境の制御に役立っているからだと考

えられている。我々の身体には2,600種類のマイクロRNAが存在するが、人工知能などの助けを借りて、がんと正常の血液中のそれぞれのプロファイルを機械学習させてみると、およそ500種類くらいのマイクロRNAが、がんになると変化し、さらにその変化の中身のマイクロRNAの種類や組み合わせが、がんの種類ごとに異なることもわかってきた。それぞれのマイクロRNAは、その配列が認識するmRNAを制御することで、タンパク質の翻訳をオフにしたり時にはオンにしたりする微細な調整役を果たしているが、このマイクロRNAのトータルの発現バランスに狂いが生じることが、がんの原因だったり、あるいは生活習慣病や慢性疾患、認知症の発症などにも関係している。

血液マイクロRNAによる乳がんの早期発見

前述の国家プロジェクトでは、5種類の血液中のマイクロRNAを用いて乳がんの早期発見が可能なことを証明した。この研究に携わった下村明彦博士(現・国立国際医療研究センター)らは、早期の癌であるステージI、IIを中心とした1,280名の乳がん患者の保存血清と、およそ2,000名の健康成人(年齢層を揃えた、主に女性)の保存血清のマイクロRNAのプロファイルをアレイ解析することで、乳がんの早期に特異的に見つかるマイクロRNAを数百種類同定し、それらをフィッシャーの線形判別と組合せ最適化を用いた統計処理で、乳がん患者をAUC=0.971という高度な2群間判別能力で健康成人と見分けうる能力を有した5種類のマイクロRNAの組み合わせを同定した¹⁾。これらのマイクロRNAは、乳がんのサブタイプやステージなどとは関係なく、乳がんを90%以上の感度で見分けることが可能であった。しかし、こうした乳がん特異的と思われたマイクロRNAは、乳房の良性疾患でもがんと判別してしまう例もあり(特異度は83%程度)、さらなる精度の向上が必要だ。こうした血液中のマイクロRNAは乳がんの早期発見ばかりではなく、リンパ節転移や脳転移などの有無の判定に貢献するばかりか^{2,3)}、薬剤の治療有効性の予測⁴⁾、また乳がん治療の