

膵臓がんのバイオマーカーの実状

谷内田真一

国立がん研究センター研究所がんゲノミクス研究分野

言うまでもなく膵臓がんは難治がんである。しかし我々は、献体された膵臓がん患者の解剖サンプルを用いてシーケンス解析を行ったところ、がん細胞は突然変異を繰り返しながら進化を遂げ、最終的に転移能を獲得することを最新の分子遺伝学的なテクノロジーを用いて証明してきた¹⁾。つまり、膵臓がんの病巣ではさまざまな個性のあるクローン(均一な遺伝情報を持つ細胞集団)ができ、低酸素などの厳しい環境下で適応能力がある強いクローンのみが、生存し増殖していくという、いわゆる“ダーウィンの進化”を遂げることがわかってきた。さらに膵臓がんの突然変異の頻度を数理解析することで、膵臓がんの自然史を推測したところ、正常の細胞に最初の遺伝子異常(多くはKRAS変異)が起きてから転移能を獲得するまでには10~20年以上かかり、膵臓がんは決して早期発見できないがんではないことがわかってきた²⁾。臨床実地で我々が診ている膵臓がんは、長い時間経過の中で最後の2~3年間の分子遺伝学的に完成した膵臓がんである³⁾。したがって、膵臓がんを早期に診断可能なバイオマーカーの開発が急務である。

バイオマーカー

これまで膵臓がんを早期発見可能なバイオマーカーの開発が進められているが、臨床的にその有用性が実証され、医療実装されているものはほとんどない。しかし、PubMedを検索してみると、その可能性を示唆するバイオマーカーは星の数ほど報告されている。この乖離はどのように解釈したらいいのだろうか。おそらく、早期の膵臓がん患者の数が少なく、その実証が極めて難しいというのが現実ではないかと考える。

血液バイオマーカーが、受検者の侵襲を考えると理想的である。血液バイオマーカーは大きく二つに分けることができる。一つは、がんの直接的なバイオマーカー、もう一つは間接的なバイオマーカーである。後者は、既存の腫瘍マーカーが含まれる。

1) 直接的なバイオマーカー

直接的なバイオマーカーとしては、膵臓がんのゲノム異常の検出が挙げられる。血液で直接的に膵臓がんを診断する方法として、血液循環がん細胞(Circulating tumor cells)を捉える方法と血漿中の遊離DNA(Circulating tumor DNA)を検出する方法がある⁴⁾。最近の血液循環がん細胞に関する報告では、術前の膵臓がん患者において約8割で末梢血中に上皮系マーカー(cytokeratin)陽性の細胞が捕捉され、さらにその約3分の2で間葉系マーカー(vimentin)も陽性であり、特に間葉系マーカー陽性細胞を有する患者は有意に術後再発を認めている⁵⁾。血液循環がん細胞を捕捉する技術は進歩し続けており、さらにSingle-cell sequencingの最新技術と組み合わせることで、血液循環がん細胞はがんのバイオマーカーとしてだけでなく、がんの転移機序の解明に貢献する可能性を秘めている。

膵臓がんではFounder変異としてKRAS遺伝子の変