

3

膵癌の早期診断を目指したバイオマーカーの今

光永修一

国立がん研究センター先端医療開発センター バイオマーカー探索トランスレーショナルリサーチ分野 分野長 / 国立がん研究センター東病院 肝胆膵内科 医長

膵癌診療では、既存腫瘍マーカーであるCA19-9のがん検出能を超えるリキッド診断の確立が求められている。細胞より血中へ放出されると考えられている血中マイクロRNAは安定して測定可能とされ、さまざまながん存在診断への展開が期待されている。臨床応用に資する頑健な検査の確立に向けた課題も明らかになってきた。本稿では、これまでの報告を踏まえた上で、今後の展望を紹介したい。

膵癌の概要

日本における膵癌の死亡数は年々増加し、2019年では36,356人となり、臓器別がん死因では、膵癌は第4位である¹⁾。外科的切除術のみが根治を期待できる治療法であるが、初発膵癌の切除割合は15～20%²⁾、高性能な診断ツールによる早期発見により切除割合の向上が望まれている。

膵癌の腫瘍マーカー

膵癌診断のファーストステップは、低侵襲かつ簡便な検査である血液検査が診療ガイドラインでは推奨されており^{3,4)}、腫瘍マーカーであるCA19-9 (Carbohydrate

Antigen 19-9) は有用とされる。腫瘍マーカーは、がんの存在や病勢（転移能や治療反応性など）の情報を与える分子と定義され⁵⁾、早期な段階の診断は最も有用な用途である。CA19-9の膵癌診断感度は56～81%であり^{6,9)} (表1)、切除可能例に限るとUICC (Union for International Cancer Control) ステージIでは40～47%、ステージIIでは58～78%であり、十分な性能を有しているとは言えない^{10,11)}。

血中マイクロRNAを用いたがん検出検査

マイクロRNAは、塩基対の長さが22塩基程度の小さいRNAであり、タンパク質をコードしていないが抑制

表1 膵癌腫瘍マーカーの診断能

対象	患者数	感度	特異度	著者	年	文献番号
非膵癌 vs. 膵癌	1,011/1,305	80%	80%	Huang Z.	2014	6
膵炎 vs. 膵癌	2,065/1,064	81%	81%	Su SB.	2015	7
健常 vs. 膵癌	107/160	57%	90%	Brand RE.	2010	8
良性膵疾患 vs. 膵癌	74/160	56%	90%	Brand RE.	2010	8
健常 vs. 膵癌 + 胆道癌	150/198	67%	93%	Kojima M.	2014	9

的に遺伝子発現を制御する¹²⁾。マイクロRNAは、血液を含む生体内の体液に存在し¹³⁾、タンパクと結合した状態で、あるいは組織損傷を契機に細胞よりmicrovesicleに包含されて血中へ放出されると考えられている¹⁴⁾。血中マイクロRNAは、室温で8時間以上安定であり、凍結融解を繰り返しても測定誤差が少ない¹⁵⁾。健康人と比較してがん患者の血中マイクロRNA量は増加しており¹⁶⁾、がん存在診断に有用なマーカーとされている¹⁷⁾。

一方、再現性のあるマイクロRNA検査の構築は難しいことがわかってきた。前立腺がん切除検体の病理学的悪性度評価を血中マイクロRNAで術前診断する血中マイクロRNAパネル検査は、独立検証群で性能が大きく低下した¹⁸⁾。血中マイクロRNAは、がん細胞由来の他、非腫瘍細胞や血小板由来の成分が多く含まれる¹⁶⁾。さらに、血清や血漿を採取する遠心分離等の条件によりコンタミする血小板等の影響があるため含有マイクロRNA成分の量や分布が大きく異なること¹⁶⁾、溶血により発現変動するマイクロRNAが報告されている¹⁹⁾。血中マイクロRNA検査の研究開発は、血清や血漿の採取条件等の質に配慮し、独立検証群を設け、再現性を得ることへの慎重な対応が必要であろう。

血中マイクロRNAを用いた膵癌診断の現状

miR-21等特定のマイクロRNAは、膵発がん過程で発現が亢進し²⁰⁾、血中発現量との関連性があることから²¹⁾、膵癌存在診断に有用とされる。また、抗がん剤感受性²²⁾、放射線感受性²³⁾、がん悪液質²⁴⁾との関連も報告され、血中マイクロRNAはがん存在診断のみならずさ

まざまな臨床ニーズへの展開が期待できる。

近年は、診断性能を向上させるため、複数のマイクロRNAが用いられ、健康人や慢性膵炎患者を陰性対象とした膵癌診断感度は83～95%、特異度は42～89%とCA19-9に匹敵する性能が検証群、あるいは独立検証群で示され²⁵⁻³⁰⁾ (表2)、上市に資する検査の構築が期待されている。

血清マイクロRNA検査による膵癌診断開発への取り組み

国立がん研究センター東病院を中心とした研究グループは、膵・胆道がん検出血清マイクロRNAマーカーを見出した成果を基に⁹⁾、「高精度膵・胆道がんマイクロRNAパネルの構築と疾患検出性能の研究」(JRCT1030200410)を行っている。国内11施設が参加する多施設前向き研究であり、体外診断医薬品としての薬事承認申請に向けた臨床性能試験の基盤となる研究と位置付けられている。主要な結果は2022年中に判明する予定である。

まとめ

血中マイクロRNA検査は、膵癌早期発見を可能にする性能が期待されているが、再現性に配慮した慎重な研究開発が必要である。