

## 肝細胞癌のゲノム医療を目指して

### 1 liquid biopsy

広島大学病院消化器・代謝内科助教

山内 理海

広島大学病院消化器・代謝内科助教

大野 敦司

広島大学病院消化器・代謝内科診療准教授

相方 浩

広島大学病院消化器・代謝内科教授

茶山 一彰

#### KEYWORDS

ctDNA

バイオマーカー

デジタルPCR

次世代シーケンサー

遺伝子パネル

遺伝子プロファイリング

癌スクリーニング

#### Summary

次世代シーケンサーを代表とする技術革新により、固形癌のゲノム情報を血液から知ることが可能となった。このリキッドバイオブシーと呼ばれる手法は、早期診断の手がかりとして、あるいは進行症例の治療バイオマーカーとして、さまざまな癌で研究が進んでおり、一部は臨床現場に登場しはじめた。

肝癌の診断は、従来のハイリスク群(活動性のB型、C型肝炎ウイルス感染)とは異なる集団からの発癌が問題となっており、早期スクリーニング法の開発が重要である。治療は、効果の高い分子標的治療薬や免疫チェックポイント阻害薬などの登場により、大きな変革期を迎えているが、治療法の個別化・最適化に関する課題は多い。リキッドバイオブシーによる、低侵襲かつ反復可能な肝癌ゲノム解析は、これらの問題点の解決の一助となることが期待される。

#### はじめに

癌患者の血液中には、腫瘍細胞から放出されたDNA、RNA、エクソソームなどが存在する。これらに含まれる癌のゲノム情報を、診断や治療に活用するリキッドバイオブシーが注目を集めている。本稿では、研究成果が急速に集積している循環腫瘍DNA(circulating tumor DNA; ctDNA)の話題を中心に扱う。

#### 循環腫瘍DNA(ctDNA)

ctDNAは、主にアポトーシスし

た腫瘍細胞から放出され、末梢血中に浮遊している遺伝子変異情報がコードされたDNAである。正常細胞に由来するcell-free DNAと比べて量が少なく、かつ150-170塩基対に断片化している。デジタルPCR法や次世代シーケンサー(NGS)などの技術革新は、それまで解析困難な対象であったctDNAの研究を活性化した。各国の研究施設や企業において、多様な検出・解析法が開発されており<sup>1)2)</sup>、塩基置換、欠失・挿入、融合、再構成や増幅などを知ることができる(表1)。

ctDNA解析の正確性は飛躍的に

向上しており、すでにPCRベースのコンパニオン診断キットは、本邦の非小細胞肺癌の診療において保険収載された。NGSベースの遺伝子プロファイリングは、米国において、患者の分子標的治療薬を選択する参考情報として使われはじめている。

手術・生検などの組織標本から得られる分子プロファイルの重要性は、今後ますます増していく。しかし、サンプリングエラーや侵襲性の問題は避けられず、病変の部位、患者の全身状態不良や抗凝固薬服用などの要因のため、腫瘍組織を得ることが不可能な症例も存在する。時間