

マイクロ流体チップを用いた大腸癌での血中循環癌細胞の機能解析

材料技術課 大永 崇 順天堂大学大学院下部消化管外科学 富木裕一

1. はじめに

大腸がんは、日本のがん死亡者数統計において第3位（女性1位、男性3位）を占めており、一貫して増加傾向にある。この原因については、昨今の食生活の欧米化によることが大きいと考えられており、また一方では、現状において大腸がん検診等では早期発見が難しいことも影響している。そこで近年、大腸がんをより容易かつ確実に発見するシステムの確立が早急に求められており、様々な努力がなされている。その一つとして血液中の腫瘍マーカーによる方法が検討されてきており、大腸がんに関係する複数のマーカーを特定し、それらの値から判定する方法が知られている。しかし現状では、同時に3種類（例えばCEA, CA19-9, 抗p53抗体）のマーカーを検査した場合でも、陽性率は50~60%前後と低く、十分なレベルには達していない。そこでさらなる検出率の向上を目指した研究が進められており、大腸がんの有望なバイオマーカーとして血中循環腫瘍細胞（CTC）が注目されている。

2. 大腸がんにおける CTC 検査

CTC は、癌の原発巣から血管に侵入し体内を循環する癌細胞であり、大腸がんにおいても確認されている。CTC のバイオマーカーとしての特徴は、癌の存在を示すに止まらず、化学療法などに対する反応が明確で早いことが知られている。腫瘍マーカーでは効果判定までに数カ月を要するが、CTC では1~3週間程度である。既に CTC の血中濃度を測定する装置が開発されており、米国 Veridex 社から CellSearch システムとして市販されるに至っている。この装置によれば、転移性大腸がんにおいて抗がん剤治療前後の CTC 濃度の変化を求めることができ、

その値を予後予測に使用することが米国食品医薬品局（FDA）により承認されている¹⁾。これまでに CellSearch システムは、承認を得た唯一の装置として、それを用いた臨床研究が多数なされてきた。その結果、主に承認範囲での使用においては有効性が確認された一方で、不十分な点も明らかになってきた。性能的には

- ・ CTC を検出する癌患者さんの割合が不十分
- ・ 癌細胞の捕捉・解析の自由度が低い
- ・ 生きた細胞の回収ができない

などの課題が指摘されており、さらに装置や消耗品のコストが高いことは、汎用的な検診として実現することを困難にしている。このように CellSearch システムは、大腸がんの検診に十分とは言い難いため、現在でも検査方法の研究開発が進められている。

3. CTC チップによる検査

近年、“CTC チップ”を使用した CTC 検査が注目されている。CTC チップは、マイクロ流体デバイス技術を用いて作製したチップ状デバイスであり、数mL の血液から高感度に CTC を検出できる。転移性大腸がん等の患者さん116人のうち115人から CTC を検出したとの報告がなされている²⁾。しかし CTC チップはコスト等のため、長い間実用化されていない。そこで筆者らは、従来の CTC チップの課題を解決したポリマー製 CTC チップを開発した³⁾。このチップは表1のように非常に実用的であるため、これまでに消化器癌、乳癌、肺癌、中皮腫などで臨床テストを進めている。大腸癌についても順天堂大学医学部においてテストすることとなり準備を開始した。今年度は捕捉装置を導入し、捕捉条件等に関する情報を収集した。

表1) 新規開発マイクロ流体チップ(CTCチップ)の概要

| | CellSearch System | 新規CTCチップ |
|----------|-------------------|-----------------------|
| 新規性 | 2004~ | 2011~ |
| 発展性 | × なし (独自開発不可) | ○ 抗体の自由な選択 臨床応用性高い |
| 開発国 | 米国 | 日本(当研究グループ) |
| 機械値段 | 数千万円(4千万~) | 100~200万円 |
| ランニングコスト | 200~500万(年間) | チップ代のみ(5000~1万円/枚) |
| 捕捉率 | × 悪い | ○ 90%以上 |
| 利用 | 世界中 | 国内4カ所にて試験準備中 |

参考文献

- 1) 医学のあゆみ「CTC」228巻、11号、2009
- 2) S.Nagrath et al. *Nature* 450:1235,2007
- 3) T.Ohnaga et al. *Biomedical Microdevices*, 15:611-616, 2013

謝辞：本研究は科研費（基盤研究(C)：25460700）の助成を受けたものである。