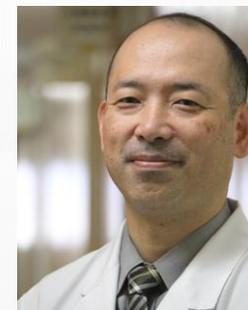


# リキッドバイオプシー

愛知県がんセンター研究所  
分子遺伝学分野

# 分子遺伝学分野は2018年に新しく開設されました



## 【新しい治療をめざした研究】

がんのゲノムに起こった変化を目印にして、  
がんにとってなくてはならない遺伝子を探し出します

## 【正しい診断をめざした研究】

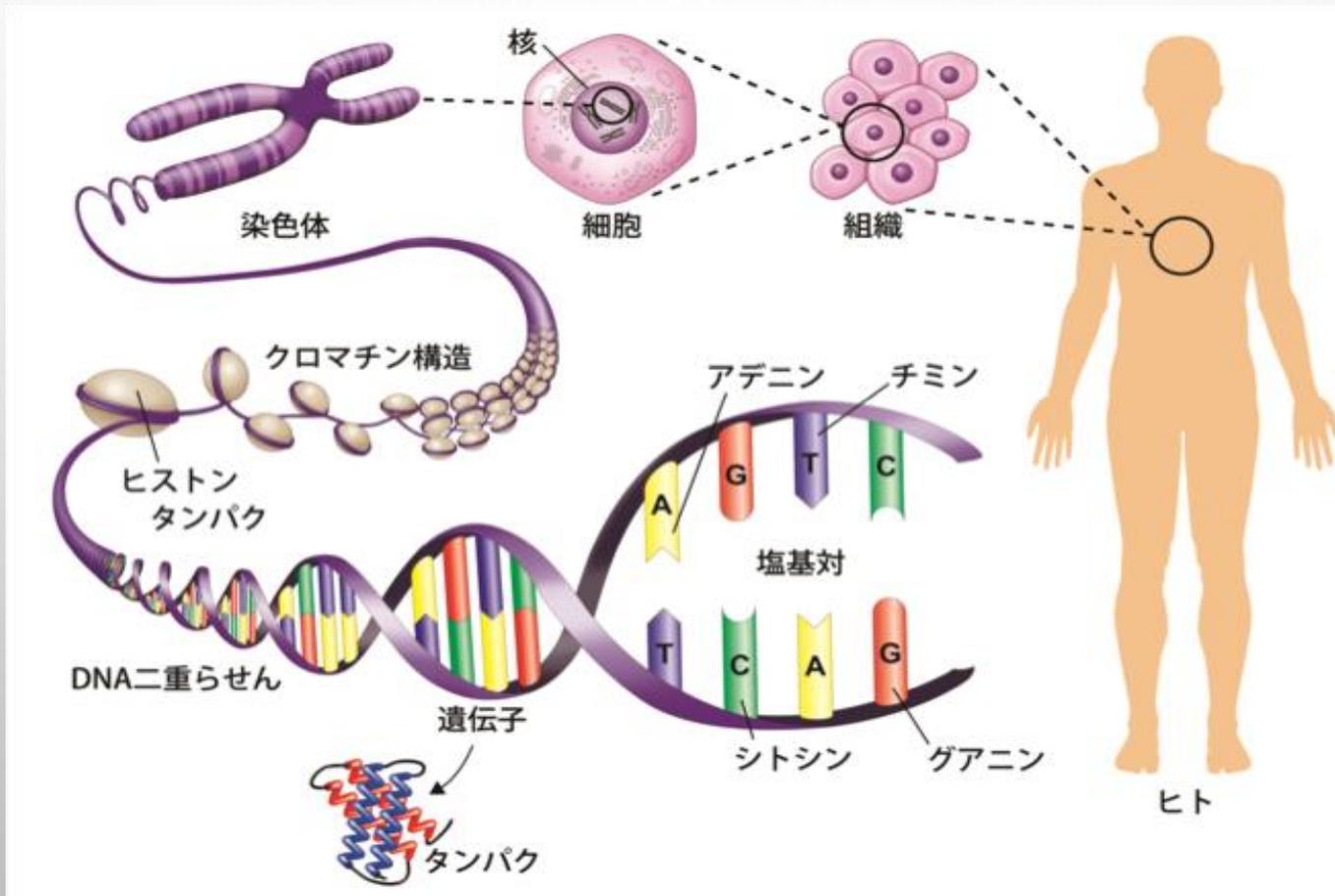
がんの遺伝子の変化を目印にした  
新しい診断法を開発します

## 【予防や早期発見をめざした研究】

遺伝性のがんの原因になる遺伝子の変化が  
どのようにがんを引き起こすかを明らかにします

がんは遺伝子の病気です

- 私たちの体を作る細胞1つ1つに、DNAという物質に文字で書かれたヒトの設計図(ゲノムとよびます)が入っています
- ヒト一人分の設計図は、約2万種類の遺伝子の情報からできています



- がんは、いくつもの遺伝子に起こった変化が蓄積した結果細胞の性質が変化して起こる病気です
- 特定の遺伝子の数が増えたり(増幅)、減ったり(欠失)、文字が書き換わったり(点変異)することで、働きが変化します

正常細胞



1番目の  
遺伝子異常

形質変化



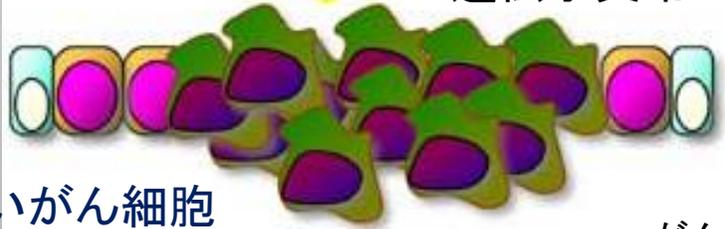
いくつもの  
遺伝子異常

がん細胞化

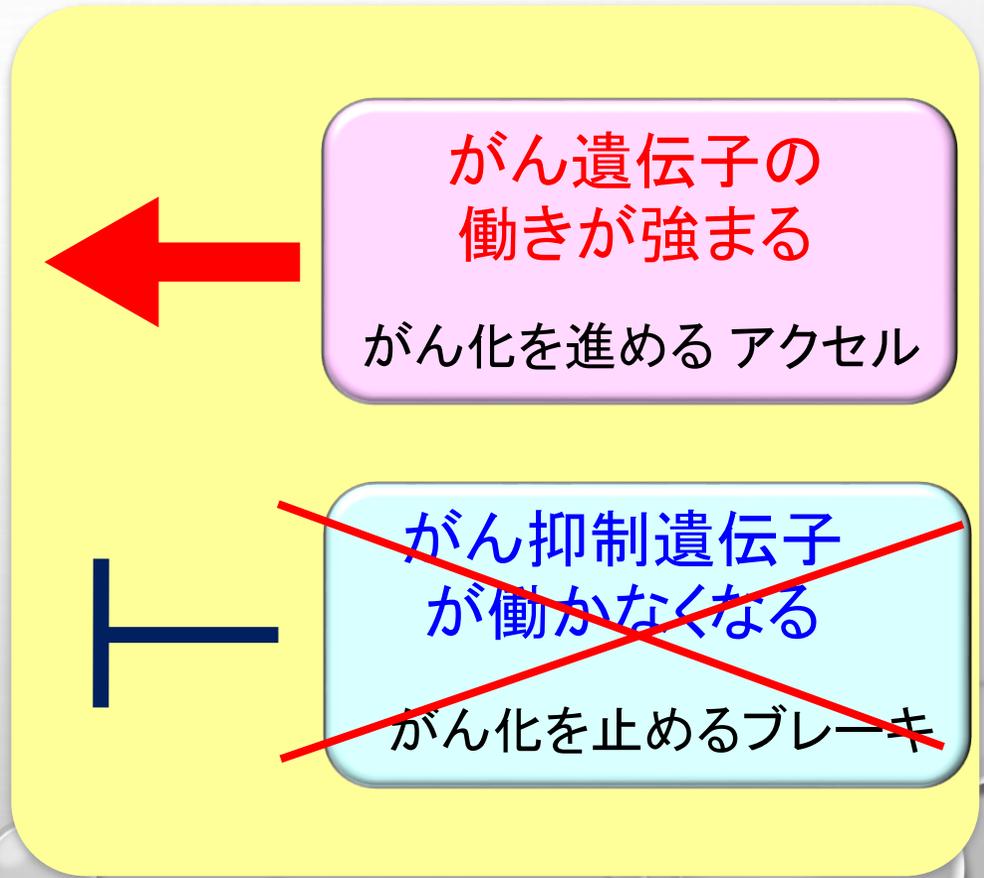


いくつもの  
遺伝子異常

異常増殖



悪性度の高いがん細胞



- がんの遺伝子(DNA)に起こっている変化を探すことで、

① 新しいがんに必要な遺伝子が見つかります



【新しい治療をめざした研究】

がんのゲノムに起こった変化を目印にして、  
がんにとってなくてはならない遺伝子を探し出します

② がんの診断に役立てられます

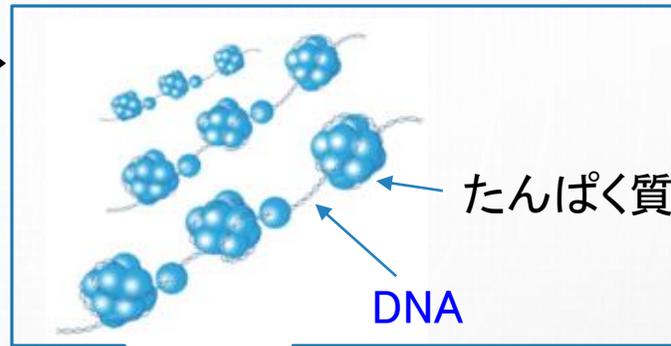
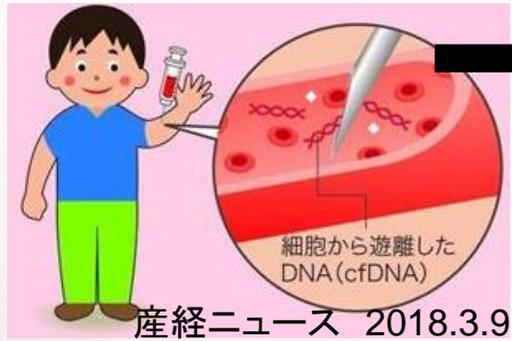


【正しい診断をめざした研究】

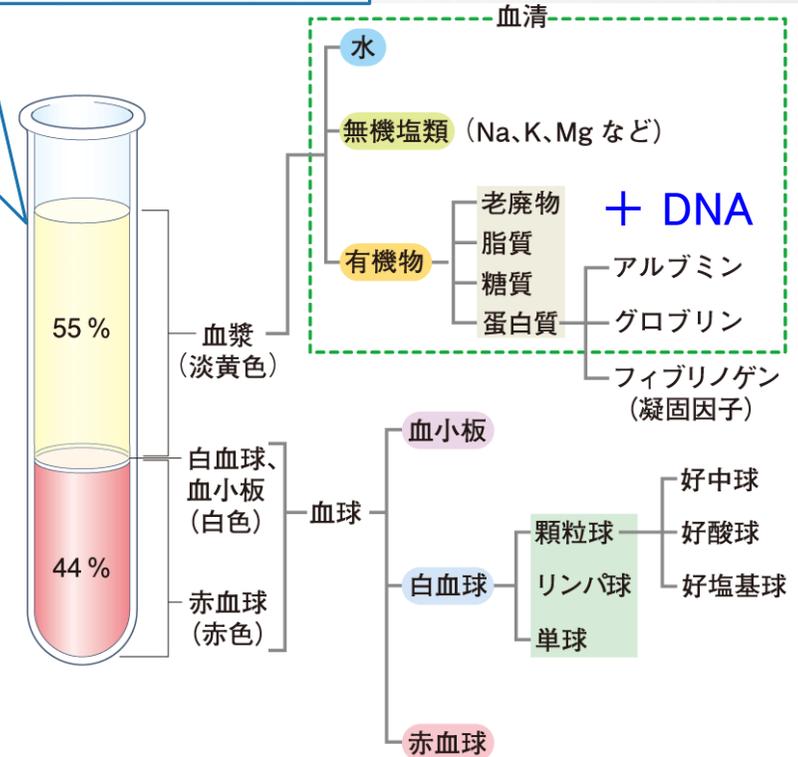
がんの遺伝子の変化を目印にした  
新しい診断法を開発します

血液を調べてなぜがんのことがわかるのでしょうか？

# 血液の液体成分にはDNAが含まれています

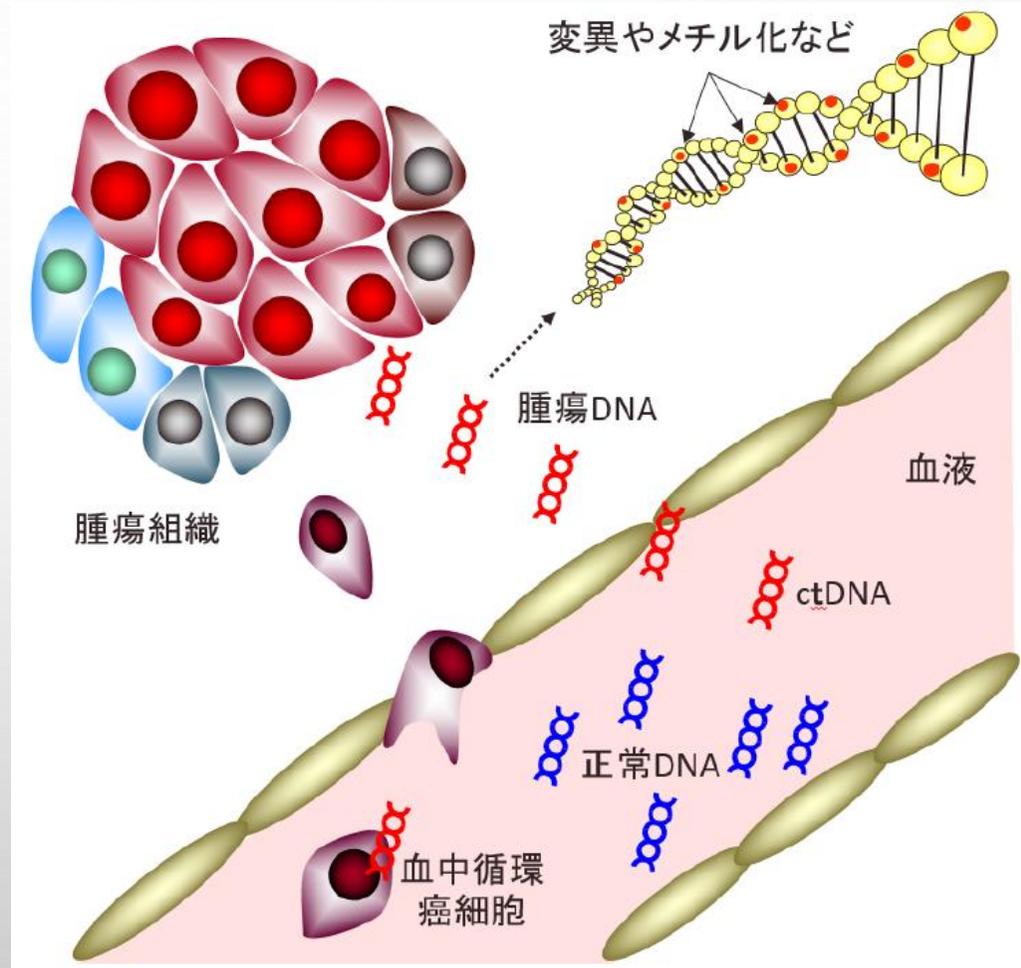


- ヒトの血液の液体の成分（血漿、けっしょう）中には、DNAがごく少量混じっており、循環セリフリーDNA (cfDNA) と呼びます
- リキッドバイオプシーは、cfDNAなど液体成分（尿なども含みます）の中のDNAを主に調べます



# がん細胞のDNAも血液に混じります

- cfDNAのうち、がん（腫瘍）細胞由来のものを**循環腫瘍DNA（ctDNA）**と呼びます
- ctDNAは、通常は全cfDNA中の**~0.4%**程度とわずかです
- ctDNAは、がんが大きくなるのに比例して増えていきます
- ctDNAは、数時間で体の外に排出されます
- ctDNAには、**現在のがん細胞で起こっている遺伝子変化が刻まれています**



# 遺伝子の変化とその量からがんの情報を得ます

- わずかなctDNAの中にある、遺伝子の配列の変化（点変異）、遺伝子の数の変化（増幅や欠失）、別々の遺伝子が合体してできる新しい遺伝子（融合遺伝子）などを、最新の機械を使った「高感度な方法で検出します
- ctDNAの中にどんな遺伝子の変化があるかだけでなく、その変化がctDNAの中にどのくらいあるか（量）も測定します

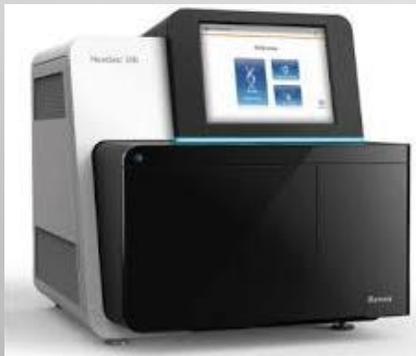
## 遺伝子点変異



## 遺伝子増幅・欠失



## 融合遺伝子



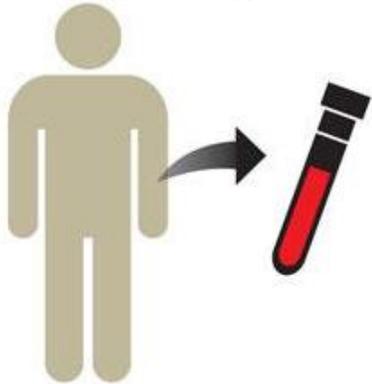
次世代シーケンサー



デジタルPCR

# リキッドバイオプシーは、体への負担を最小限に、 がんの「今」の状態を判定する検査方法です

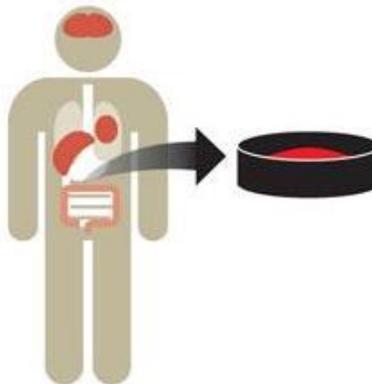
## リキッドバイオプシー



血液など**体液**の情報から、診断や治療法の選択、治療効果予測を行う手法のこと

- 患者の負担が小さい
- 腫瘍の遺伝子情報を踏まえた治療を選択できる
- 治療の各プロセスで治療薬を適切に選ぶことが可能になる

## 生検(通常のバイオプシー)



内視鏡や針を使って**腫瘍組織**の一部を採り、顕微鏡で詳しく調べる検査のこと

- 患者の負担が大きい
- 病変の部位によっては実施が難しい
- 病状によってはできないこともある

ちがいを示す矢印

- がんの組織が取りにくい臓器でも、いつでも**採血**でそのがんの状態を知ることができます
- がんの大きさや性質などの状態を、**リアルタイム**で知ることができます
- 転移などで体内にがんが複数ある時でも、体内の**がん全体の情報**をまとめて知ることができます
- 遺伝子の変化の種類によっては、**効果が期待できる治療薬の選択**に役立つ場合があります

# 胃がんでctDNA中のマーカー遺伝子検出ができるとー

- 胃がん症例の10%にみられるがん細胞だけが持つマーカー遺伝子をリキッドバイオプシーで調べることで、手術の効果判定や再発の早期診断ができます

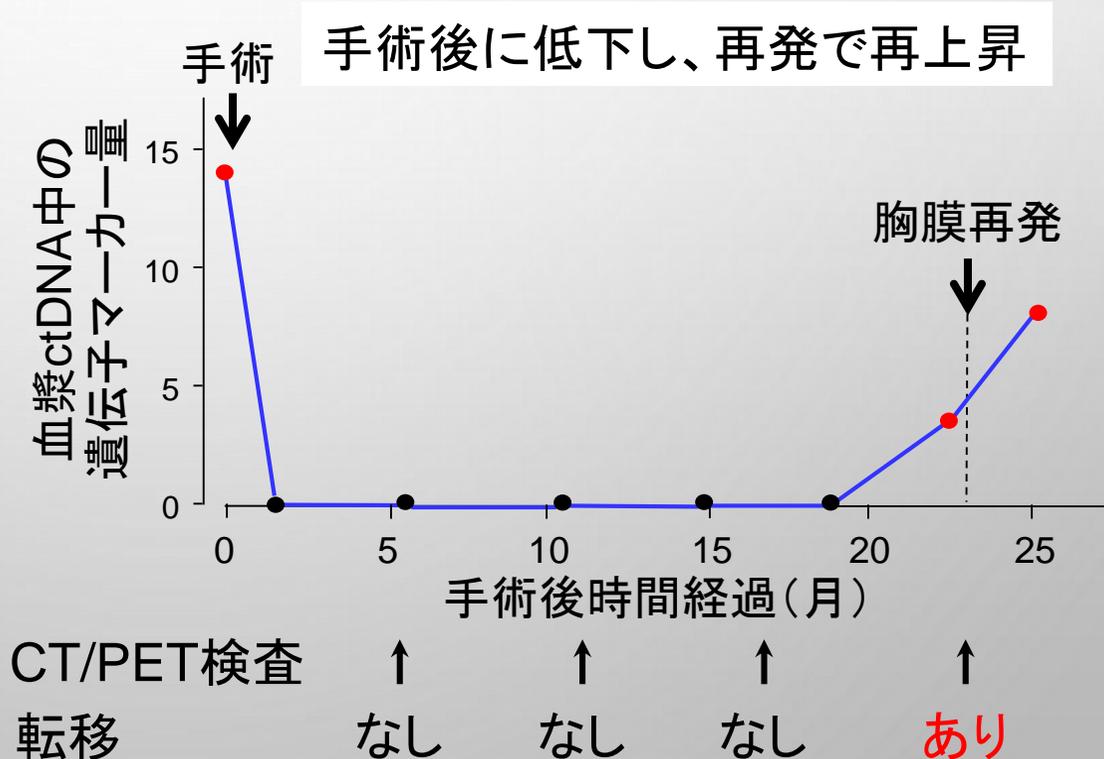
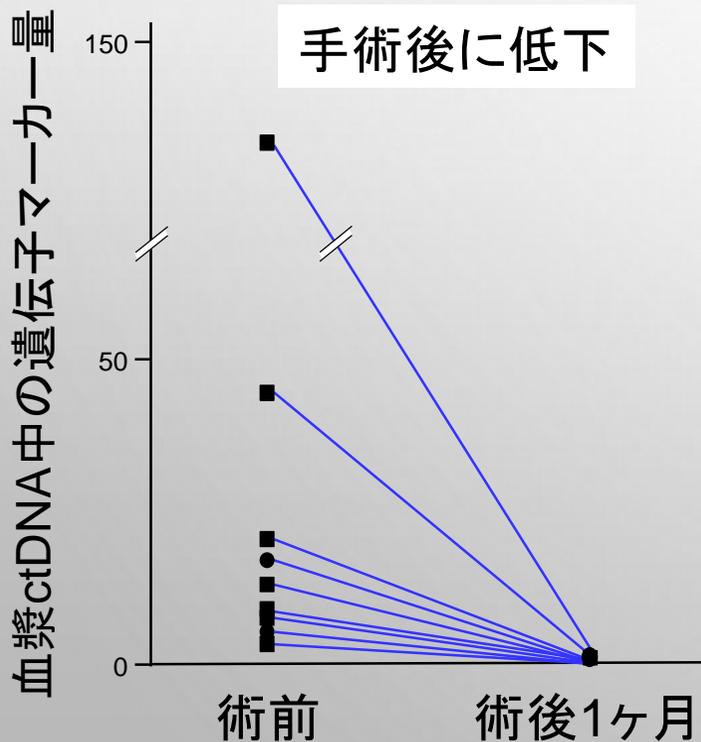
www.impactjournals.com/oncotarget/

Oncotarget, 2017, Vol. 8, (No. 17), pp: 28796-28804

Research Paper

## Clinical utility of circulating cell-free Epstein-Barr virus DNA in patients with gastric cancer

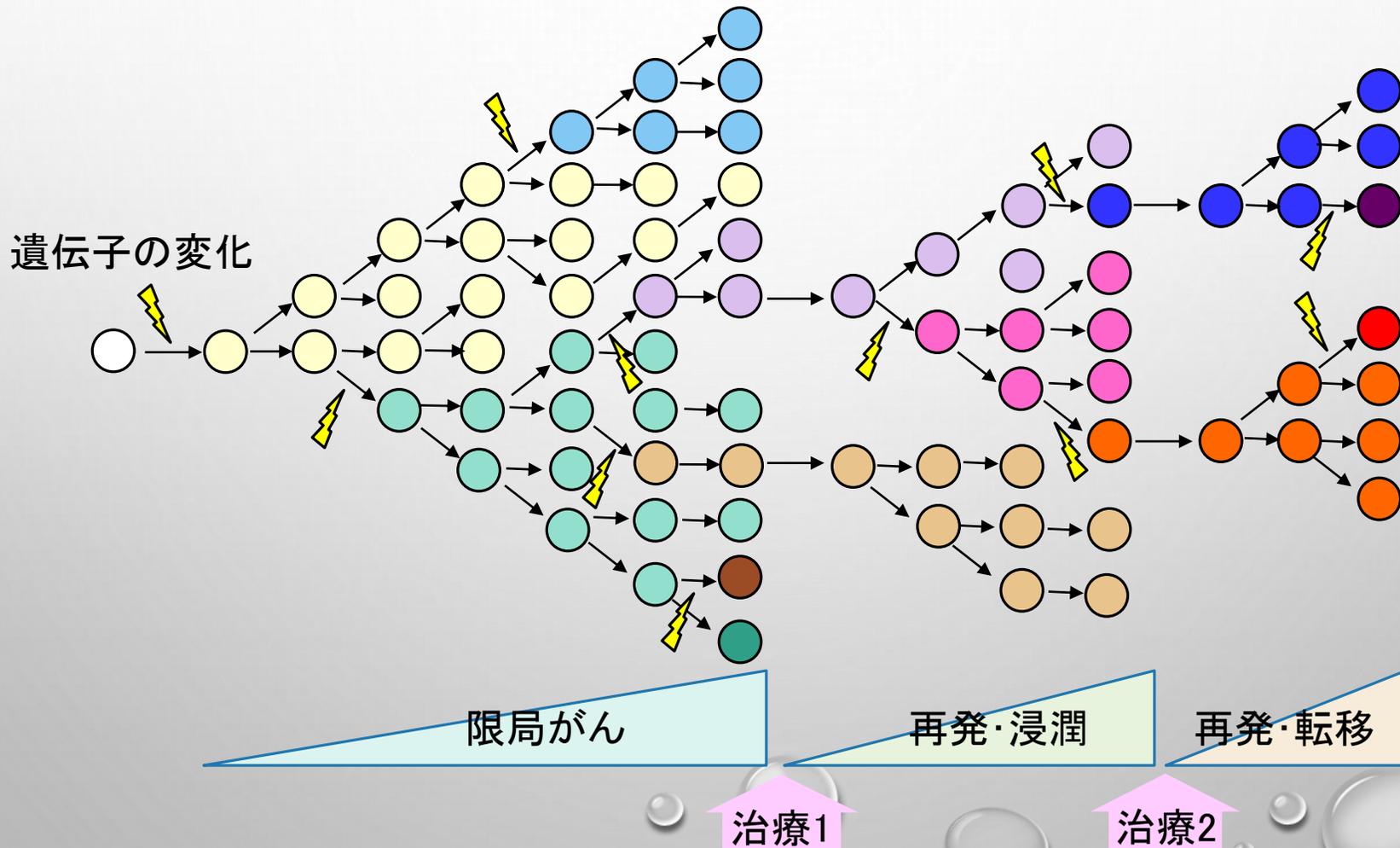
Katsutoshi Shoda<sup>1</sup>, Daisuke Ichikawa<sup>1</sup>, Yuji Fujita<sup>1,2</sup>, Kiyoshi Masuda<sup>2</sup>, Hidekazu Hiramoto<sup>1</sup>, Junichi Hamada<sup>1</sup>, Tomohiro Arita<sup>1</sup>, Hiroataka Konishi<sup>1</sup>, Toshiyuki Kosuga<sup>1</sup>, Shuhei Komatsu<sup>1</sup>, Atsushi Shiozaki<sup>1</sup>, Kazuma Okamoto<sup>1</sup>, Issei Imoto<sup>2</sup>, Eigo Otsuji<sup>1</sup>



なぜがんの今の状態を知ることが  
重要なのでしょうか？

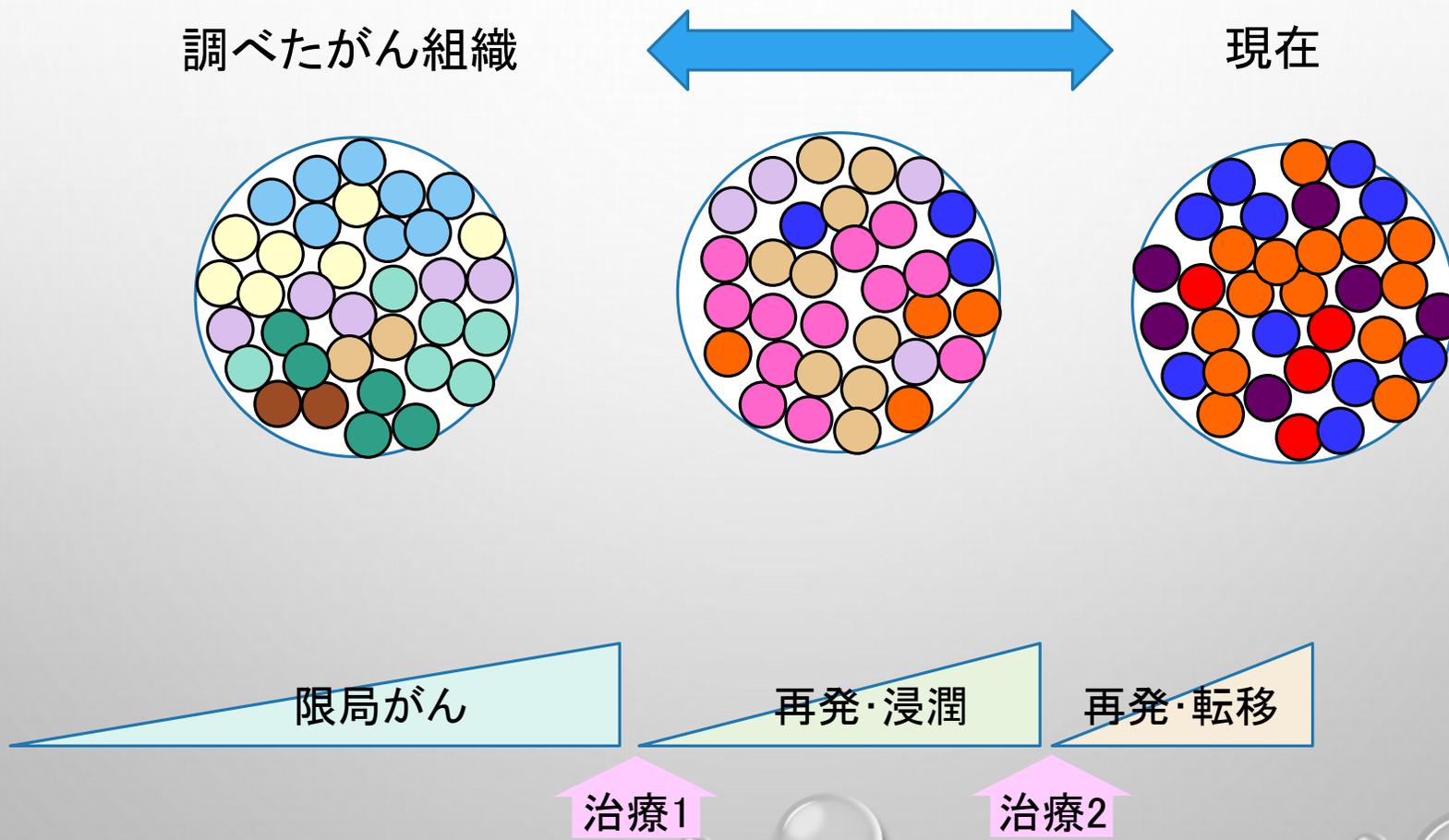
# がん細胞は遺伝子の変化によって進化します

- がん細胞中の遺伝子には変化が次々起こっていきます
- 遺伝子変化によってがん細胞は新しい性質を獲得していきます

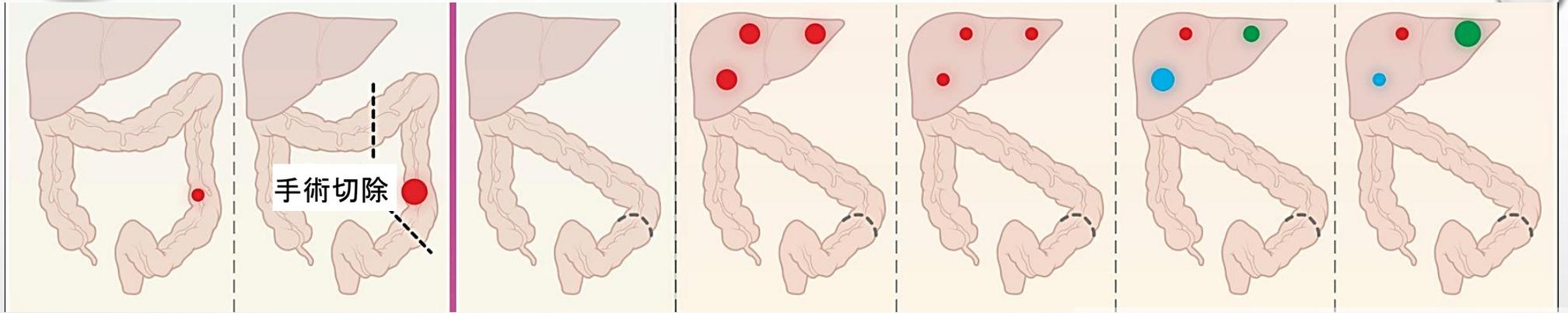


# がんの性質も時間と共に変わっていきます

- 過去の遺伝子変化の情報は現在と異なる可能性があります



# ctDNA中の遺伝子変化からがんの進化がみえます



早期 進行で発見

転移再発 抗がん剤治療

新しい遺伝子変化で抗がん剤が効かないがんに進化

外科的切除

抗がん剤A

抗がん剤B

がんの状態

ctDNA中の遺伝子変化の量

がんが始めに持っていた遺伝子の変化

効果があると遺伝子の変化の量は減る

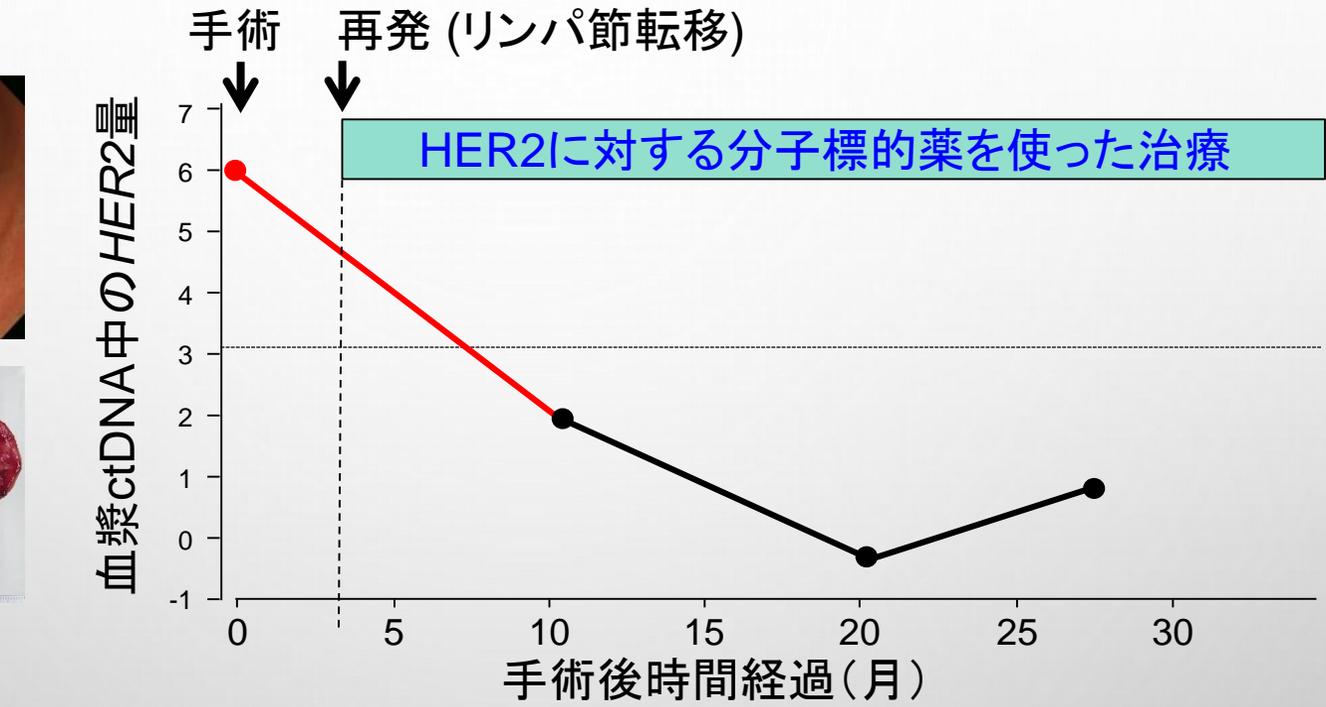
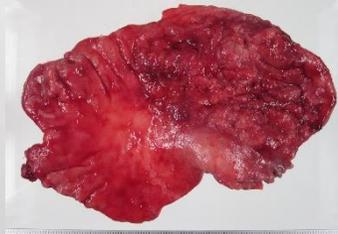
一部のがんが新しく持った遺伝子の変化

抗がん剤AもBも効かないがん細胞が持つ遺伝子の変化

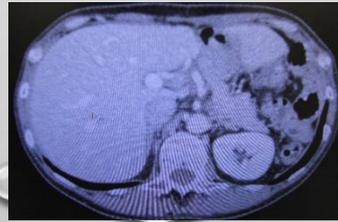
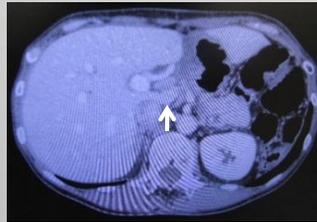
時間

# リキッドバイオプシーで胃がんのHER2増幅を捉えた例1

胃がん再発後にHER2遺伝子増幅のあるがんに効く薬剤を使った治療を開始すると、転移巣が縮小し、血漿中のHER2量は低下しています

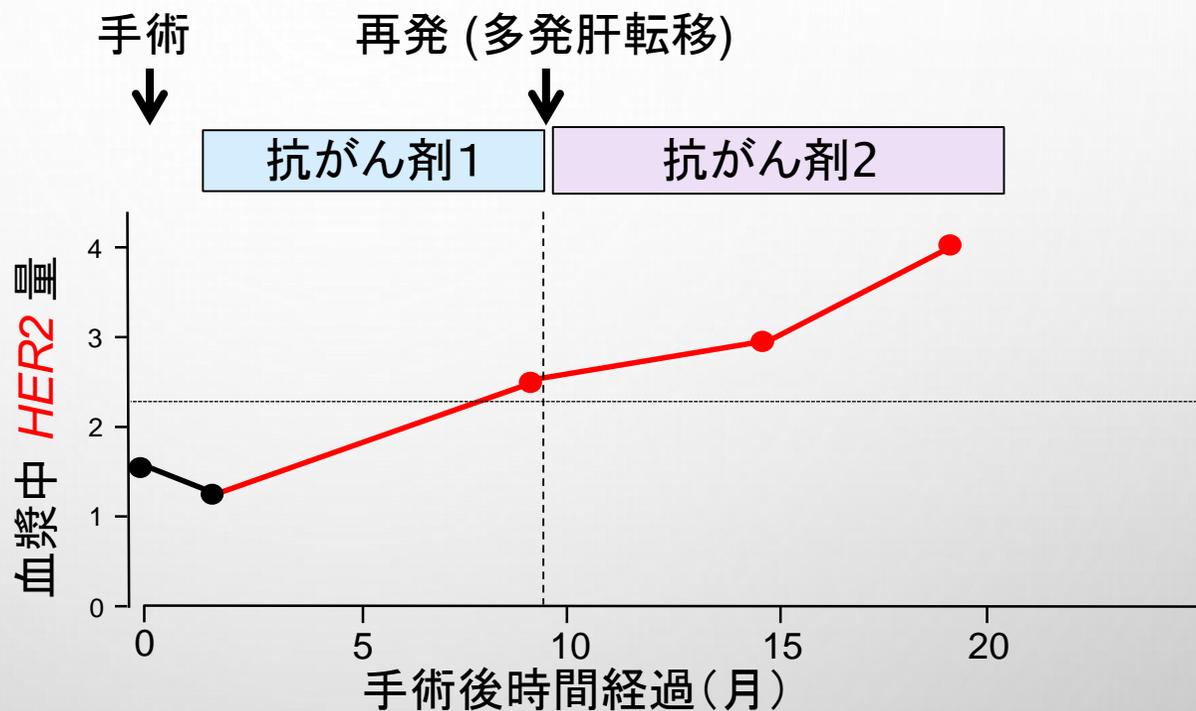
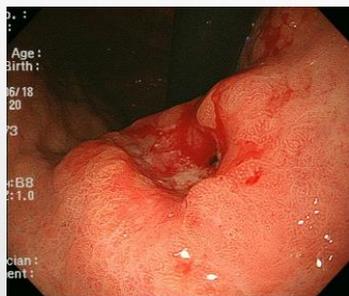


CT ↑ ↑ ↑ ↑ ↑ ↑ ↑  
リンパ節転移 **あり** 縮小 縮小 縮小 縮小 縮小



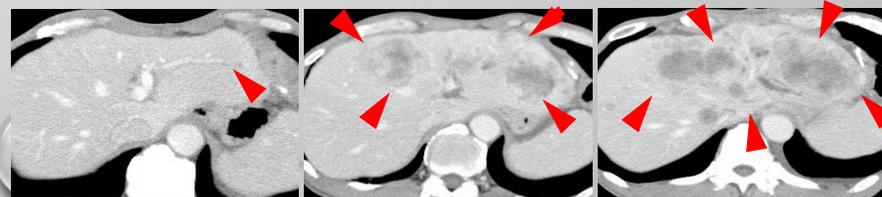
# リキッドバイオプシーで胃がんのHER2増幅を捉えた例2

胃がん再発後に血漿中のHER2量が増加し、もとはがん組織になかったHER2遺伝子増幅が新しく出現している可能性があります



CT検査  
転移

↑ なし      ↑ あり      ↑ あり      ↑ あり



# まとめ

リキッドバイオプシー（液体生検）は、

主に血液などの液体（リキッド）を使って、がんで起こっている遺伝子（DNA）の変化の有無やその量を調べます。

- がんができてきているかかどうか
- 治療でがんがなくなったかどうか
- がんが再発してきていないか
- 効果の期待できる治療法（治療薬）がないかどうか

などがわかる可能性のあるがんゲノム検査法の一つとして期待されています

# ご注意ください

リキッドバイオプシー（液体生検）は、

今後、日本でもがん診療で用いられる検査ですが、

現在、愛知県がんセンターでは、

- 基礎研究
- 臨床研究

としてのみ行なっており、

だれもが一般に受けられる検査ではありません