

最近のトピックス

末梢血中がん細胞の存在から口腔がん治療の予後を予測する Predict the prognosis of oral cancer by the detection of circulating cancer cells

新潟大学大学院医歯学総合研究科口腔生命科学専攻
顎顔面再建学講座組織再建口腔外科学分野

中里 隆之, 新垣 晋, 齊藤 力

Division of Reconstructive Surgery for Oral and Maxillofacial
Region, Department of tissue Regeneration and Reconstruction,
Course for Oral Life Sciences, Niigata University Graduate School
of Medical and Dental Sciences

Takayuki Nakazato, Susumu Shingaki, Chikara Saito

【目 的】

口腔がんにおいて遠隔転移は生命予後を大きく左右する。遠隔転移は原発巣から遊離したがん細胞が血中に入り込み、それらの細胞が肺などの遠隔臓器に生着することによって成立することから、血中がん細胞の量や増殖活性が遠隔転移形成に大きくかかわっていると思われる。血中がん細胞の検出方法に関する検討はいくつかなされている^{1) - 8)}がその検出感度は様々であり、また血中がん細胞を分離して培養したという報告はない。血中がん細胞の存在意義を明らかにすることは、治療方針の選択および治療効果の評価などの有用な指標になると考えられる。すなわち血中に存在するがん細胞の数によって遠隔転移の危険性が高まるのであれば、血中がん細胞の量は遠隔転移予測のマーカーになりうるであろうし、

図 1

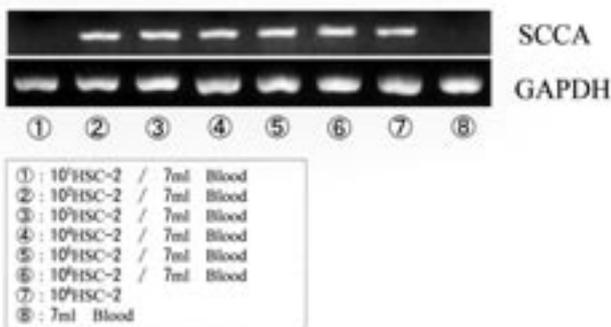
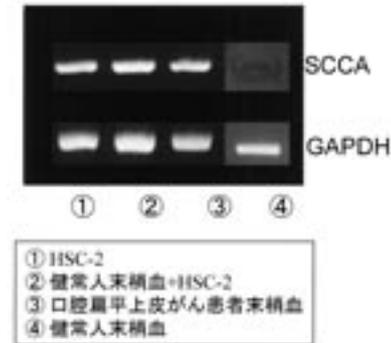


図 2



化学療法（抗がん剤治療）を行うことによって血中がん細胞が減少するあるいは増殖活性が落ちるのであれば、遠隔転移を予防する意味での化学療法という概念も生まれるであろう。われわれは、血中がん細胞が存在しなければ遠隔転移は起こりえないという点に着目して研究を進めてきた。

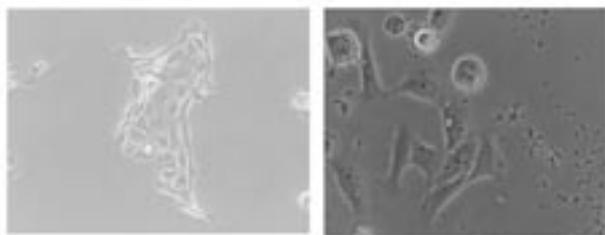
これまでの研究成果

健康人の末梢血に口腔扁平上皮がん細胞（HSC-2）を混入させたサンプルを作製し、血中がん細胞を Ficoll 法を用いた簡便な方法で分離することに成功し、SCCA（扁平上皮がん関連抗原）をターゲットとした RT-PCR 法によって血液 1 ml 中に 15 個程度のがん細胞が検出可能であることを確認した（図 1）。この検出感度は他の検出方法に比べて高い結果であり、簡便で安定した結果が得られることから将来の臨床応用にも十分耐えうるものと思われた。この方法を用いて、口腔がん患者の末梢血中にがん細胞が存在することが確認できた（図 2）。また現在まで報告が無かった分離した血中がん細胞の細胞培養にも成功している（図 3）。

【今後の課題】

Ficoll 法を用いたがん細胞の分離、培養まで成功した報告はわれわれの研究他には見当たらない。血中がん細胞が存在しなければ遠隔転移は起こりえないが、血中に存在するがん細胞が実際に腫瘍を形成することを確認した報告はないのである。血中がん細胞の安定した検出方法を開発し、分離した血中がん細胞の腫瘍形成を実際に確認することが今後の課題となるであろう。現在の口腔がん治療では血中がん細胞をターゲットとした化学療法、すなわち遠隔転移予防のための化学療法という概念はない。血中がん細胞の量によって遠隔転移の危険性

図3



【健康人末梢血 + HSC-2】

【口腔扁平上皮がん患者末梢血】

が高まり、手術後の患者の血中にも多くのがん細胞が存在しているとするならば、遠隔転移予防の化学療法という概念が生まれる可能性がある。血中がん細胞の定量によって遠隔転移の予測ができるのならば、治療法を選択する際の新たな手段になる。これは医療者のみならず、治療を受ける患者自身が治療方法を選択する際にも有用な情報となるであろう。

【参考文献】

1. Kaganoi J, Shimada Y, Kano M, Okumura T, Watanabe G, Imamura M. Detection of circulating oesophageal squamous cancer cells in peripheral blood and its impact on prognosis. *Br J Surg*, 91:1055-60, 2004.
2. Noguchi T, Shibata T, Fumoto S, Sato T, Uchida Y, Daa T et al. Detection of disseminated cancer cells in rib marrow of patients with esophageal cancer. *Oncol Rep*, 10: 623-627, 2003.
3. Kahn HJ, Yang LY, Blondal J, Lickley L, Holloway C, Hanna W et al. RT-PCR amplification of CK19 mRNA in the blood of breast cancer patients: correlation with established prognostic parameters. *Breast Cancer Res Treat*, 60: 143-151, 2000.
4. Wyld DK, Selby P, Perren TJ, Jonas SK, Allen-Mersh TG, Wheeldon J et al. Detection of colorectal cancer cells in peripheral blood by reverse-transcriptase polymerase chain reaction for cytokeratin 20. *Int J Cancer*, 79: 288-293, 1998.
5. Nakashima S, Natsugoe S, Matsumoto M, Miyazono F, Nakajo A, Uchikura K et al. Clinical significance of circulating tumor cells in blood by molecular detection and tumor markers in esophageal cancer. *Surgery*, 133: 162-169, 2003.
6. Miyazono F, Takao S, Natsugoe S, Uchikura K, Kijima F, Aridome K et al. Molecular detection of circulating cancer cells during surgery in patients with biliary-pancreatic cancer. *Am J Surg*, 177: 475-479, 1999.
7. Stenman J, Lintula S, Hotakainen K, Vartiainen J, Lehvaslaiho H, Stenman UH: Detection of squamous-cell carcinoma antigen-expressing tumour cells in blood by reverse transcriptase-polymerase chain reaction in cancer of the uterine cervix. *Int J Cancer*, 74: 75-80, 1997.
8. Zen H, Nakashiro K, Shintani S, Sumida T, Aramoto T, Hamakawa H. Detection of circulating cancer cells in human oral squamous cell carcinoma. *Int J Oncol*, 23: 605-10, 2003.