

Capturing circulating tumor cells in blood samples of colorectal cancer patients with the polymeric CTC chip

メタデータ	言語: English 出版者: 公開日: 2017-03-20 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 呉, 一眞 メールアドレス: 所属:
URL	https://jair.repo.nii.ac.jp/records/2002024

授与機関名 順天堂大学

学位記番号 甲第 1855 号

Capturing circulating tumor cells in blood samples of colorectal cancer patients with the polymeric CTC chip

(ポリマー製のマイクロ流体 chip を用いた大腸癌患者の血液からの循環癌細胞の検出)

呉 一眞 (くれ かずまさ)

博士 (医学)

論文内容の要旨

近年、癌患者における微量癌細胞測定法の進歩により、circulating tumor cell (CTC)が癌の治療効果および予後予測のバイオマーカーとして注目されている。しかし、CTCを捕捉し単離することは、血中濃度が極めて低い環境下では容易なことではない。この問題を解決するためにマイクロ流体チップ (CTC-chip) による測定法が考案された。特にポリマー製 CTC-chip は既存のものと比較して、抗体固定が容易であり、安価であること、透明性が高く透過観察が可能等の利点が報告されている。

本研究では、1) 大腸癌細胞株を用いた chip による CTC 捕捉システムの確立、2) 進行大腸癌症例の末梢血液の CTC 検出、3) 既存の腫瘍マーカーとの比較検討、を行った。

はじめに、上皮細胞マーカーである epithelial cell adhesion molecule (EpCAM) を強く発現している大腸癌細胞株 HCT-116 を用いて、EpCAM 抗体による捕捉実験を行った。PBS と健常血液のそれぞれに細胞株を懸濁し、chip に捕捉された癌細胞数を計測することで捕捉率を求めた。癌細胞の捕捉率は、PBS の懸濁液において平均 90.9 %、健常血液の懸濁液において平均 65.0 % であり、EpCAM 陽性の癌細胞が chip で捕捉される事が示された。

続いて、術前の進行大腸癌症例 (stage II - IV) 13 例を対象に、末梢血液中の CTC を測定した。捕捉には EpCAM 抗体を使用し、蛍光抗体染色により DAPI(+), cytokeratin(+), CD45(-) を示す細胞を CTC と判定して計測した。結果、13 例中 12 例で CTC が検出され、stage II-III の 6 症例で捕捉された CTC 数は血液 1ml あたり平均 3.3 ± 2.3 個であり stage IV の 7 症例で捕捉された CTC 数 (7.0 ± 6.2 個) と比較して少ない傾向にあった ($p=0.092$)。

さらに、CTC と既存の腫瘍マーカーとの比較検討において、全 13 症例の内 CA19-9 の陽性率が 15% であるのに対して CTC の陽性率は 92% であり有意に高い結果となった ($p<0.001$)。特に、stage II-III 症例 (6 例) の内 3 例は CEA と CA19-9 がともに陰性、2 例は CA19-9 が陰性を示したのに対して、CTC は全例で検出された。

本研究の結果、進行大腸癌症例の CTC に対し、chip を使用した検出法を確立した。検出された CTC 数は癌の進行度に依存した変化が見られ、さらに、既存の腫瘍マーカーと比較して、CTC は早期に陽性になっており、有効な腫瘍マーカーとなる可能性が示唆された。