

シンポジウム 1 : 前立腺癌 : Next 10 years ~ どうなる, どうする, 前立腺癌 ~

New imaging fusion PBx vs. Liquid biopsy ~ Will liquid biopsy replace traditional tissue biopsy? ~ Current challenges and future perspectives

愛媛大学大学院医学系研究科泌尿器科学分野

三浦徳宣*・雑賀隆史

(受付日 : 2022 年 12 月 29 日)

抄録 :

今後の 10 年で, 前立腺癌診断において, 前立腺生検から Liquid biopsy に置き換わる可能性を考察した。Liquid biopsy の利点は, 低侵襲であること, 不均一性を評価できること, そして個別化治療につながることである。ただ, 現状では前立腺癌診断においては感度が低く, 従来の生検に取って代わることは困難である。しかし, Exosomes, Multi-Omics, AI 技術の開発により, 診断感度は向上している。今後 10 年で, 病理情報と Omics データが正確にリンクされれば, Liquid biopsy による診断が可能となり, 将来的には前立腺生検が省略できるかもしれない。
(西日泌尿. 85 : 102-105, 2023)

キーワード : 前立腺癌, Liquid biopsy, Exosomes, Multi-Omics

はじめに

近代医学以降, 癌診断は最終的には採取した組織の病理診断により決定されてきた。一方で, 腫瘍内は不均一であるため, ある局所領域のみの組織生検から得られた情報では腫瘍全容の悪性度を正しく評価できない可能性があることも指摘されている。

ここ数年, 新しい diagnostic prognostic tool として Liquid biopsy が報告されてきている。Liquid biopsy では, cell-free tumor DNA (ctDNA), circulating tumor cells (CTCs), extracellular vesicles (EVs) などが得られ, これらから腫瘍の genomic, epigenomic, transcriptomic, proteomic の情報を知ることができ, 早期診断や治療効果のモニタリング, 腫瘍の不均一性の評価, 新規がんドライバー変異の検出など, 低侵襲な診断ツールとして, 有効性が多く報告されてきている。現時点では, 腫瘍生検を Liquid biopsy に普遍的に置き換えることは難しいとされているが, 次の 10 年の研究・技術の

進歩により, 組織生検がいつか不要になるのではないかと, 期待が膨らむ。本稿では, Liquid biopsy の臨床応用に向けてのレビューを行い, 10 年後の前立腺癌診断の未来像について考察した。

Liquid biopsy とは, 低侵襲または非侵襲的に血液や体液を採取して得た腫瘍検体から得られた情報を利用した検査である。検体としては, 血液, 尿, 精液, 唾液, その他, 胸水や髄液などの体液でも検査可能である。主な長所として①リアルタイムでの病状を反映, ②低侵襲で繰り返し採取可能, ③Heterogeneity に対応可能であることが挙げられる¹⁾。Table 1 に Tumor biopsy と Liquid biopsy の比較についてまとめた。実臨床においては, 2021 年, 血液を用いた FoundationOne Liquid CDx[®] が保険承認され, 去勢抵抗性前立腺癌症例において, 獲得遺伝子異常, そしてそれに関する治療薬の探索に利用されているが, 前立腺癌診断にはまだ用いられていない。cell-free DNA (cfDNA) を用いた前立腺癌診断の感度・特異度に関するメタアナリシスでは, 特異度は 0.89 (95 %CI : 0.80-0.95) と比較的高値ではあったが, 感度は 0.56 (95 %CI : 0.43-0.68) と低いことが報告されていた²⁾。この理由としては, 初期の限局癌では,

* 〒791-0295 愛媛県東温市志津川
TEL 089-960-5356, FAX 089-960-5358

cfDNA のうち腫瘍由来の DNA である circulating tumor DNA (ctDNA) の放出量が少なく、感度が非常に低いことが挙げられている (Fig. 1)。このような中、Liquid biopsy の感度、特異度を上げるような手法が開発されてきている。

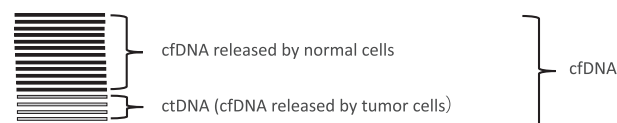
まず1つ目が、“Exosomes”である。Exosomes とは、二重脂質膜で、DNA, mRNA, microRNA 等を包み込

んだ 40–160 nm 程度の vesicle で、細胞間情報伝達の役割を担っている。近年、この Exosomes を分離 / 検出し、診断 / 予後 / モニタリングに臨床応用することが試みられている³⁾ (Table 2)。前立腺癌の診断に関しては、尿中の Exosomes から得られた miR-196a が、AUC 0.92 と高い数値を示しており、診断の biomarker として期待されている⁴⁾。

Table 1 Comparison of the advantages and limitations of tissue versus Liquid biopsy⁷⁾.

	Pros	Cons
Tumor biopsy	• Gold standard • High sensitivity	• Invasive • Unable to represent PCa heterogeneity • Strictly dependent on time and site
Liquid biopsy	• Novel strategy to perform diagnosis and follow-up • Getting real time information • Non invasive • Depict PCa heterogeneity	• Lacking of standardization methods • Highly sensitive techniques equipment • Needs high-level tools and expertise • High cost

Difference between ctDNA and cfDNA



Different proportions of ctDNA between early stage and advanced stage cancer

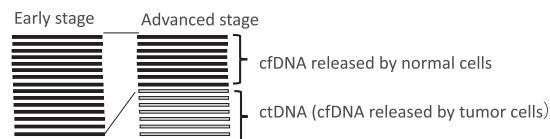


Fig. 1 DNA released by tumor cells represents a small fraction of cfDNA, called ctDNA, which shows a smaller size than the cfDNA released by normal cells. In early localized cancer, the amount of ctDNA is small and its sensitivity is very low.

Table 2 Exosomes as biomarkers for prostate cancer detection.

Exosome sources	Sample volume	Exosomal biomarker	Clinical samples	Diagnostic performance	Clinical significance	Ref.
Urine	50–150 mL	miR-196a ; miR-143-3p ; miR-196-5p ; miR-501-3p	28 PCa pts ; 19 healthy donors	AUC _{miR196a} =0.92 AUC _{miR143-3p} =0.72 AUC _{miR196-5p} =0.73 AUC _{miR501-3p} =0.69	Early diagnosis	4
Plasma	750 μ L	miR-217 ; miR-23b-3p	10 pts ; 10 healthy donors	Higher in PCa pts	Early diagnosis	8
Serum	400 μ L	EphrinA2	50 PCa pts ; 21 BPH pts ; 20 healthy donors	AUC = 0.7666	Early diagnosis	9
Serum	25 μ L	EpCAM and PSMA	10 PCa pts ; 5 healthy donors	Higher in PCa pts	Early diagnosis	10

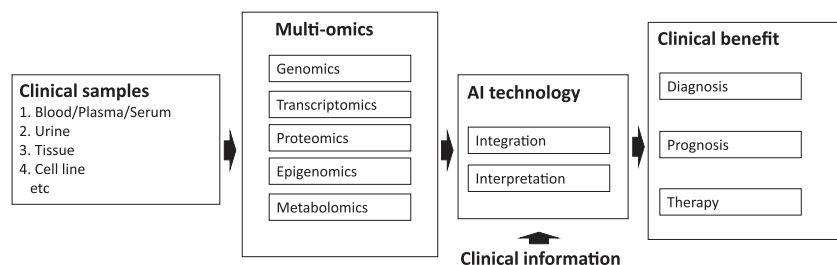


Fig. 2 Multi-Omics strategy in prostate cancer study⁵⁾.

Omics investigations: Integration of multiple Omics provides a more comprehensive view of PCa, leading to cancer detection, screening, patient classification, and assessment of treatment response.

もう1つは，“Multi-Omics”である。生体内に存在している分子を網羅的にまとめた情報を解析することを「Omics 解析」といい、さらに、様々な Omics 情報を用い、複数の Omics にまたがるようにして行われる解析を「Multi-Omics 解析」という。Genomics, Transcriptomics, Proteomics, Epigenomics, Metabolomics などの各分野の網羅的情報を統合し AI を用いて解析することで、癌の特性解明や個別化医療、早期診断、予防的治療にかかわる新しい知見が得られることが期待されている⁵⁾ (Fig. 2)。前立腺癌の診断/治療に関して、Multi-Omics 解析をおこなうことで、Indolent cancer と Significant cancer, Aggressive cancer を高い AUC で区別可能であったことが報告されている⁶⁾。

これらの研究はまだ研究途上であり、実臨床ではまだ利用できない。現在、SCRUM-Japan という、大規模ながんの遺伝子解析プロジェクトが進行中である。SCRUM-Japan では、全 Exosomes 解析、全 Transcriptome 解析、Multi-Omics 解析が開始されている。実臨床の3～5年先の開発研究を行っているといわれており、順調に進めば、近いうちに実臨床での使用が可能になるかもしれない。

結 語

Liquid biopsy のメリットは、低侵襲、Heterogeneity に対応できること、個別化治療につながることである。感度については Exosomes, Multi-Omics, AI 技術の発展により、診断能力が向上してきている。次の10年で、病理情報と Omics データが正確にリンクすれば、Liquid biopsy による診断が可能になり、将来的に前立腺生検を省略できるかもしれない。

文 献

- 1) Lone, S. N. et al.: Liquid biopsy: a step closer to transform diagnosis, prognosis and future of cancer treatments. *Mol. Cancer*. **21**: 79, 2022.
- 2) Zhang, C. et al.: Cell-free DNA as a promising diagnostic biomarker in prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *J. Oncol.* **27**, 2022. doi: 10.1155/2022/1505087
- 3) Yu, D. et al.: Exosomes as a new frontier of cancer liquid biopsy. *Mol. Cancer*. **21**: 56, 2022.
- 4) Rodríguez, M. et al.: Identification of non-invasive miRNAs biomarkers for prostate cancer by deep sequencing analysis of urinary exosomes. *Mol. Cancer*. **16**: 156, 2017.
- 5) Gholami, N. et al.: Prostate cancer in omics era. *Cancer Cell Int.* **22**: 274, 2022.
- 6) Murphy, K. et al.: Integrating biomarkers across omic platforms: an approach to improve stratification of patients with indolent and aggressive prostate cancer. *Mol. Oncol.* **12**: 1513-1525, 2018.
- 7) Crocetto, F. et al.: Liquid biopsy in prostate cancer management-current challenges and future perspectives. *Cancers (Basel)*. **14**: 3272, 2022
- 8) Zhou, C. et al.: Functional implication of exosomal miR-217 and miR-23b-3p in the progression of prostate cancer. *Onco Targets Ther.* **13**: 11595-11606, 2020.
- 9) Li, S. et al.: Exosomal ephrinA2 derived from serum as a potential biomarker for prostate cancer. *J. Cancer*. **9**: 2659-2665, 2018.
- 10) Zhou, Y-G. et al.: Interrogating circulating microvesicles and exosomes using metal nanoparticles. *Small*. **12**: 727-732, 2016.

- 1) Lone, S. N. et al.: Liquid biopsy: a step closer

NEW IMAGING FUSION PBx VS. LIQUID BIOPSY
～ WILL LIQUID BIOPSY REPLACE TRADITIONAL TISSUE BIOPSY ? ～
CURRENT CHALLENGES AND FUTURE PERSPECTIVES

NORIYOSHI MIURA AND TAKASHI SAIKA

Department of Urology, Ehime University Graduate School of Medicine, Toon, Japan

Abstract :

Is it possible to predict whether liquid biopsy will replace prostate biopsy in the diagnosis of prostate cancer within the next 10 years? The potential for liquid biopsy to replace prostate biopsy in the diagnosis of prostate cancer within the next decade is herein discussed. The advantages of liquid biopsy are that it is minimally invasive, can assess heterogeneity, and can lead to personalized treatment. At present, it is difficult for liquid biopsy to replace conventional biopsy because of its low sensitivity. However, the capability of its diagnostic sensitivity has been improving with the development of Exosomes, Multi-Omics, and AI technology. In the next decade, if pathological information and Omics data are accurately linked, diagnosis by liquid biopsy will be possible, and prostate biopsy may be omitted in the future.

(Nishinohon J. Urol. **85**: 102-105, 2023)

key words : Prostate cancer, Liquid biopsy, Exosomes, Multi-Omics
