UTokyo

PRESS RELEASE

東京大学

肺がん診療における超高感度リキッドバイオプシーの有用性を確認

――英国 TRACERx 試験の解析結果から――

発表のポイント

- 肺がんの術後再発リスク予測における超高感度リキッドバイオプシーの有用性を明らかにしました。
- 肺がんの手術後、血液中から腫瘍由来の遺伝子（循環腫瘍 DNA;ctDNA）が検出された場合、たとえそれが極めて微量であったとしても、その後に再発するリスクが高いことを確認しました。また、術後の ctDNA の検出量や増え方と、肺がんの再発するタイミングや部位についての関連性を明らかにしました。
- これらの研究成果によって、肺がんの手術後、再発リスクに応じて、これまで以上に適切な治療を提供し、より多くの肺がん患者さんの治療成績が改善することが期待されます。

概要

英国 UCL がん研究所およびフランシス・クリック研究所の James Black 研究員、Charles Swanton 教授と、東京大学医学部附属病院呼吸器外科の唐﨑隆弘 助教らによる研究グループは、肺がんの術後再発リスク予測における高感度リキッドバイオプシー（注 1）の有用性を明らかにしました。

研究チームは、英国で実施されている TRACERx 臨床試験（注 2）に参加した 431 人の非小細胞肺がん患者から得られたデータを解析しました。本研究では、現在多くの臨床試験で利用されている「第一世代」と呼ばれるアッセイではなく、さらに微量の血液中の腫瘍由来の DNA（循環腫瘍 DNA：ctDNA）（注 3）まで検出することが可能な「第二世代」と呼ばれる最新のアッセイを利用しました。その結果、第一世代では検出困難な微量の ctDNA が検出された場合でも、肺がんが再発するリスクが高いことが確認されました。また、術後の ctDNA の検出量や増え方と、肺がんの再発するタイミングや部位についての関連性を明らかにしました。

これらの研究成果によって、肺がんの手術後、再発リスクに応じて、これまで以上に適切な治療を提供し、より多くの肺がん患者さんの治療成績が改善することが期待されます。

発表内容

〈研究の背景〉

非小細胞肺がん（NSCLC）は、手術で完全にがんを切除した後でも、再発する患者さんが多い病気です。手術後の再発リスクをより正確に予測できるバイオマーカーがあれば、リスクの高い患者を同定して適切に手術後の追加治療を行うことができます。また、逆に再発リスクの低い患者には、不要な治療を避けることも可能となります。

そこで、血液中の腫瘍由来の DNA（循環腫瘍 DNA;ctDNA）を検出することで、体内に残った腫瘍を評価するリキッドバイオプシーが、近年注目されています。現在、多くの臨床試験でリキッドバイオプシーが用いられていますが、その多くは、検出感度限界が 80～100 PPM（注 4）といわれています（通称、第一世代のアッセイ）。一方で、肺がんの手術後に体内に残った腫瘍を評

価する上では、従来の第一世代のアッセイでは検出の感度が不十分ではないか、という懸念も広まりつつあります。これに対して、もっと微量な ctDNA を検出する方法が開発されており、第二世代のアッセイといわれています。第二世代のアッセイを用いた大規模な臨床試験の結果はまだほとんど発表されておらず、その有用性についての検証が待たれていました。

〈研究の内容〉

こうした課題をふまえ、本研究では、英国で行われている TRACERx 試験に登録された 431 人の患者さんから採取された 2,994 の血液検体を用いて、過去最大規模の解析を実施しました。検出限界 1～3 PPM という第二世代の超高感度 ctDNA アッセイ（米国 Personalis 社が提供）によって得られた膨大なデータの解析を行いました。

その結果、第一世代では検出困難な 80 PPM 未満という極めて微量の ctDNA が検出された場合でも、肺がんが再発するリスクが高いことが確認されました（図１）。

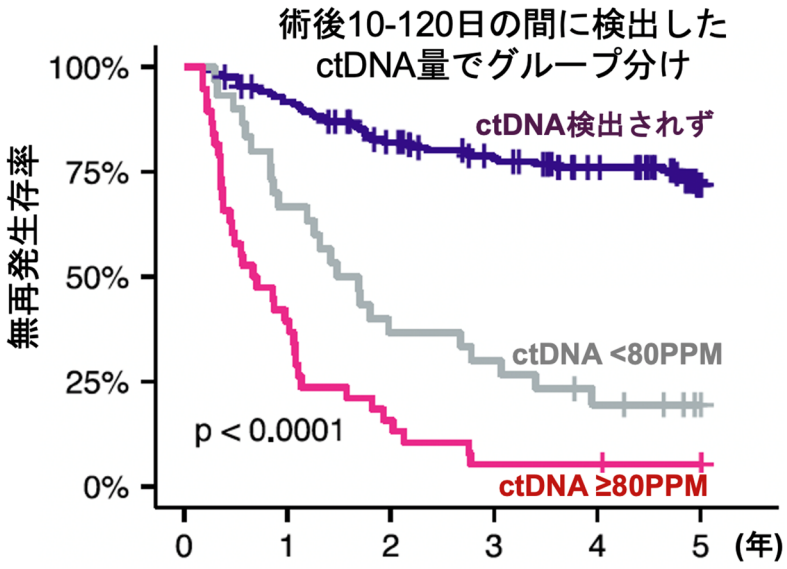

図１：術後の無再発生存率

ctDNA が検出されなかった患者と比較し、ctDNA が検出された症例はいずれも高い割合で再発を認めた。

また、術後の ctDNA の検出量が多い症例は 1 年以内に再発する確率が高く、特に遠隔転移（肺から離れた臓器における再発）が多いことが分かりました。一方、術後の早期には ctDNA を検出しなかった症例でその後に再発を認めた場合、肺または肺に近い臓器における再発を多く認めました。このように、術後の ctDNA の検出量や増え方と、肺がんの再発するタイミングや部位が関連することが明らかになりました。

〈社会的な意義〉

たとえば、本研究で用いたような第二世代の超高感度アッセイを用いて、手術後に ctDNA が検出されなかった場合、特に遠隔転移によって再発するリスクは低いため、遠隔転移を見つけるための画像検査や、補助的な化学療法は控えめにしても良い可能性があります。逆に、第一世代のアッセイでも検出可能な量の ctDNA が手術後すぐに検出された場合は、早期に再発する

リスクが高く、従来よりも強い追加治療が望ましい可能性があります。これらをふまえて、術後治療に関する新たな臨床試験を実施することも推奨されます。

このように、本研究の成果によって、肺がんの手術後、再発リスクに応じて、これまで以上に適切な治療を提供できれば、より多くの肺がん患者さんの治療成績が改善することが期待されます。

発表者・研究者等情報

東京大学　医学部附属病院　呼吸器外科
　唐崎　隆弘　助教
　　兼：フランシス・クリック研究所/ UCL がん研究所　客員研究員

論文情報

雑誌名：Cell
題　名：Longitudinal ultrasensitive ctDNA monitoring for high-resolution lung cancer risk prediction
著者名：James R. M. Black#, Takahiro Karasaki#, Charles W. Abbott#, Bailiang Li#, Selvaraju Veeriah, Maise Al Bakir, Wing Kin Liu, Ariana Huebner, Carlos Martínez-Ruiz, Piotr Pawlik, David A. Moore, Daniele Marinelli, Oliver G. Shutkever, Cian Murphy, Lydia Y. Liu, Charlotte Grieco, Karen Grimes, Fabio C.P. Navarro, Rachel Marty Pyke, Gabor Bartha, Kathleen C. Keough, Steven Dea, Neeraja Ravi4, John Lyle4, Jason Harris4, Katherine D. Brown10,11, Fiona H. Blackhall10,11, Fatemah Hassani, Dean A. Fennell, Nicholas McGranahan, Jacqui A. Shaw, Christopher Abbosh, TRACERx Consortium, Allan Hackshaw, Mariam Jamal-Hanjani, Alexander M. Frankell,, Sean M. Boyle, Richard O. Chen, Charles Swanton*（*：責任著者）
本論文は James R. M. Black, Takahiro Karasaki, Charles W. Abbott, Bailiang Li が同等に貢献した成果として論文発表しています。
DOI： 10.1016/j.cell.2025.10.020
URL： https://doi.org/10.1016/j.cell.2025.10.020

研究助成

本研究は、Cancer Research UK (C11496/A17786) のほか、UK Medical Research Council、Wellcome Trust、NIHR、Rosetrees Trust、UKI NETs、Royal Society 等の研究助成、および Personalis 社の支援により実施されました。

用語解説

（注 1）リキッドバイオプシー
患者から、がん組織そのものではなく、血液などの体液を採取し、その中に含まれているがん細胞や、がん細胞由来の物質を解析する検査法

（注 2）TRACERx（TRAcking non-small cell lung Cancer Evolution through therapy [Rx]）
英国で行われている切除可能なステージⅠからⅢの非小細胞肺がんの患者を対象とした多施設共同前向き観察研究。これまでにも多くの研究成果が *Nature* 誌や *The New England Journal of Medicine* 誌に発表されてきた。

（注 3）循環腫瘍 DNA（circulating tumour DNA；ctDNA）
血液中に放出された腫瘍由来の DNA。血液中には、正常細胞由来の DNA 断片が多く存在し、腫瘍由来の DNA の割合はごくわずかであるため、循環腫瘍 DNA を検出するためには感度の高いアッセイが必要となる。

（注 4）PPM（parts per million）
100 万分の 1 の割合で腫瘍由来の遺伝子が混ざっていることを表す単位

問合せ先

〈研究内容については発表者にお問い合わせください〉

東京大学医学部附属病院　呼吸器外科
助教　唐﨑　隆弘（からさき　たかひろ）

〈機関窓口〉
東京大学医学部附属病院　パブリック・リレーションセンター
担当：渡部、小岩井
Tel：03-5800-9188（直通）　E-mail：pr@adm.h.u-tokyo.ac.jp