

腫瘍最前線レポート - 第 69 回

～筆者から一言～

今回は、血中ヌクレオソームの検出によるリンパ腫の診断に関する報告です。ヌクレオソームはクロマチンの構成単位であり、細胞死などによってヌクレオソームを含む細胞の内容物が血中に放出され、セルフリーDNAと共に循環します。重症の外傷患者やガン患者などでは、血中ヌクレオソーム濃度が上昇することが知られています。従って、血中のヌクレオソーム濃度やヒストン濃度を測定することで、健常犬とがん罹患犬を見分けることが理論的には可能となります。今回報告する論文では、調査対象が少数であるものの、リンパ腫の犬でヌクレオソーム濃度が優位に上昇していることが明らかとなりました。アメリカではこの検査は商業化されており、血漿をラボに送ることによりリンパ腫かどうかの診断を行うことができます。リンパ腫の診断では細胞診および病理組織検査が通常行われ、この検査が従来の検査に取って変わるものであるとは思いません。しかし、細胞診および病理組織検査が常に可能であるとは限りません。中枢神経のリンパ腫など、リンパ腫を強く疑うが確定診断が難しい場合などには、有効であると思います。

健康犬とがん罹患犬のヌクレオソーム濃度の評価

PLoS One. 2020 Aug 31;15(8):e0236228. doi: 10.1371/journal.pone.0236228.

eCollection 2020.

Evaluation of nucleosome concentrations in healthy dogs and dogs with cancer

Heather Wilson-Robles, Tasha Miller, Jill Jarvis, Jason Terrell, Nathan Dewsbury, Terry Kelly, Marielle Herzog, Thomas Bygott, Nathalie Hardat, Gaetan Michel

背景：ヌクレオソームはヒストン8量体とそのまわりに巻きついた小さいDNAの断片から構成されている。ガンなどの疾患や、炎症などによる細胞死は、ヌクレオソームの断片化と血中への遊離を引き起こす。Nu.Q™テクノロジーは、循環するヌクレオソームの濃度を測定し、がん細胞より遊離された血中のヌクレオソームのがん特定のパターンを検出することにより、がんの早期発見と診断につながる。この研究の目的は、Nu.Q™ H3.1 アッセイに最も適したサンプルタイプを同定することと、健康犬およびがん罹患犬の血中のヌクレオソームを正確に検出できるかどうかを調べることである。

材料と方法：ボランティアの健康犬と新規でリンパ腫と診断された犬から得た血液サンプルを使用した。検体は、最適な検体のタイプとその状態を見極め、信頼できる正確な結果を得るための適切な処理方法を開発するため、あらゆる時間とさまざまなコンディションで処理した。

結果：ヌクレオソームは、いずれのサンプル回収方法と処理プロトコルを用いても検出可能であった。ヌクレオソームのシグナルはEDTA血漿と血清で最も高く、血漿サンプルで最も安定していた。サンプルは、回収1時間以内に処理するべきである。実験により、サンプルはなんどかの冷凍解凍サイクルを耐えうることがわかった。処理時間とサンプル回収用チューブのタイプが検出レベルに影響を与えた。最後に、新規でリンパ腫と診断された少数の症例群から、有意なヌクレオソーム濃度の上昇が認められた。

結論：血液サンプルを適切な方法で回収と処理した場合、Nu.Q™プラットフォームは犬の血漿中のヌクレオソームを正確に検出した。Nu.Q™プラットフォームの獣医領域での使用に向け、検査の正確性と最適化を図るため、さらなる実験が行われている。

Introduction: Nucleosomes consist of small fragments of DNA wrapped around a histone octamer core. Diseases such as cancer or inflammation lead to cell death, which causes fragmentation and release of nucleosomes into the blood. The Nu.Q™ technology measures circulating nucleosome levels and exploits the different compositions of cancer derived nucleosomes in blood to detect and identify cancer even at early stages. The objectives of this study are to identify the optimal sample type for the Nu.Q™ H3.1 assay and to determine if it can accurately detect nucleosomes in the blood of healthy canines as well as those with cancer.

Materials and methods: Blood samples from healthy canine volunteers as well as dogs newly diagnosed with lymphoma were used. The blood was processed at a variety

of times under a variety of conditions to determine the most reliable sample type and conditions, and to develop an appropriate processing strategy to ensure reliably accurate results.

Results: Nucleosomes could be detected using a variety of sample collection and processing protocols. Nucleosome signals were highest in EDTA plasma and serum samples and most consistent in plasma. Samples should be processed within an hour of collection. Experiments showed that samples were able to withstand several freeze thaw cycles. Processing time and collection tube type did affect nucleosome detection levels. Finally, significantly elevated concentrations of nucleosomes were seen in a small cohort of dogs that had been newly diagnosed with lymphoma.

Conclusions: When samples are collected and processed appropriately, the Nu.Q™ platform can reliably detect nucleosomes in the plasma of dogs. Further testing is underway to validate and optimize the Nu.Q™ platform for veterinary use.