

# ゲノム関連技術によるがんの個性の包括的把握に基づく 医薬品開発の起動と、がん診療の革新を目指す研究

研究期間 平成17年度～平成21年度(予定)

研究体制

総括 吉田 輝彦[国立がんセンター]

※平成21年度における研究体制

## ゲノム等解析に基づくがん創薬と個別化医療

Project KeyWord  
キーワード

ゲノム等解析

本研究ではゲノム、エピゲノム、トランスクリプトーム解析を指します。がんの悪性度等、臨床的に重要な特性の根本的原因はゲノム・エピゲノム異常にあり、その情報はまずトランスクリプトームとして発現されます。

がんの分子標的治療・診断

悪性度等の重要ながんの特性の本態であるゲノム等の異常を人がんで同定できれば、その異常を標的にした効率的で強力な治療法や、がんの特異的な鋭敏な診断法が開発可能であり、分子標的診断・治療法と呼びます。

がんの個別化医療

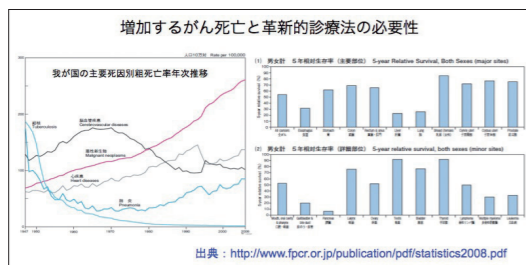
治療効果や副作用等の重要ながんの特性と相関するゲノム等の分子情報(プロファイル)を人がんで同定できれば、治療前に個々の症例に最も効果が高く、毒性が低い治療法の選択が可能になり、個別化医療と呼びます。

### 1 研究の背景・意義

#### 増加するがん死亡と革新的診療法の必要性

がんは1981年以来、我が国の死因の一位となり、その後も高齢化により死亡数は急速に増加しています。現在では国民の二人に一人ががんに罹患し、三人に一人はがんのために死亡しています。さらに重要なことに、がんは働き盛りの年齢層における最大の死因であり、患者さんとその家族を含め、国民の健康不安の最大の原因となっています。しかし残念ながら、未だに約半数のがんは治療が困難であり、死の転帰をとっています。また、現在の治療法には副作用が強く、治療が患者さんの心身の大きな負担になっているものも少なくありません。

それらの症例の多くを確実に、かつ体に優しく、治せるようにするには、現在の技術を超える、新しい診断・治療法の開発が必要です。そのためには、がんの根本的原因を突きとめ、その特性、すなわち臨床的悪性度の正体(本態)を明らかにすることから始めないとなりません。さらにがんはたとえば胃がんと肺がんは大きく異なるように、単一の疾患ではありません。日本人の主要ながんを複数、対象にした研究が必要です。本研究の意義は、現在の治療法を効果と安全性の両面において、大きく改善させるような診断・治療法の開発を最終的につなげることを目指し、実際のがんの臨床組織を、生命科学の最新の技術を駆使して解析するところにあります。

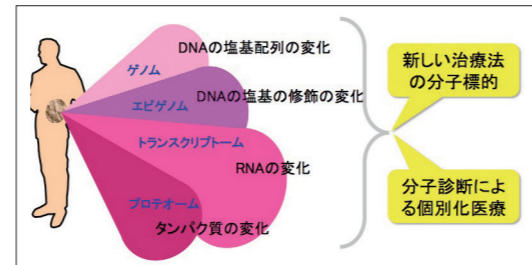


▲がんは高齢化に伴い、急速に死亡数を増やしています。がんには様々な種類がありますが、平均すると約半数がまだ治せません。

### 2 研究プロジェクトの目標

#### がんの革新的診療法のためのゲノム等解析

ヒトが持つ遺伝子(DNA)全体をまとめてゲノムと言い、メチル化など、DNA分子が化学的に変化している(修飾を受けている)部分全体をエピゲノムと呼びます。がんは一般に、ゲノムやエピゲノムの複数箇所の異常が、多段階過程を通して蓄積して発生し、さらに転移や浸潤等の悪性化が進むと考えられています。ゲノムやエピゲノム等の情報は、まずメッセンジャーRNA等の「遺伝子転写産物」として伝達されます。遺伝子転写産物の総体をトランスクリプトームと呼びますが、がん細胞から、これらのゲノム・エピゲノム・トランスクリプトーム情報を取り出し、解析することが、①がんの新しい治療法の標的となる、がん細胞の生死を決めるような重要な分子の同定と、②個々のがんの悪性度や、特定の治療への反応性を決定する分子情報を診断することにより、そのがんにも最も有効で、かつ安全性の高い治療法の選択法の開発につながります(これががんの個別化医療と呼びます)。しかしがんは単一の疾患ではないため、個々の種類のがんについては、具体的にはまだまだわかっていないことがたいへん多いのです。そこで本研究プロジェクトでは日本人の主要ながん複数種について、ゲノム・エピゲノム・トランスクリプトーム等の解析を行い、最終的に新しい治療と診断法の開発につなげることを目標としています。

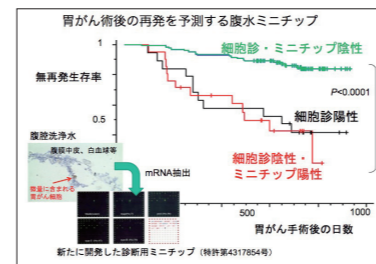


▲がんの本態はゲノム・エピゲノム異常にあり、その情報はトランスクリプトーム等へと流れ、診断・治療の標的となります。

### 3 研究プロジェクトの成果

#### 胃がん術後再発を予測診断するミニチップ

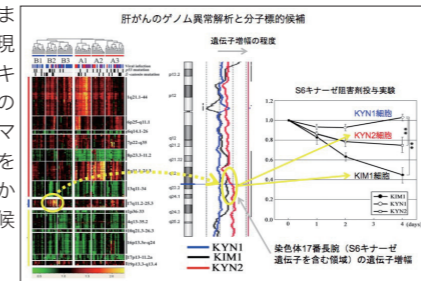
胃がんは未だに日本で最も多いがんですが、手術により完全治癒が期待できます。しかし、十分と思われる手術をしても一部の患者さんでは再発が起きます。そのような症例では、術後の補助化学療法が有効と考えられますが、どの患者さんにあらかじめ抗がん薬を処方すればよいかを正確に見極めるために、手術時等に得られる腹腔洗浄水をを用いたミニチップ検査法を開発しました。これは、胃がんのトランスクリプトーム解析に基づいて、腹腔洗浄水中に含まれる微量ながん細胞のメッセンジャーRNAを検出する技術です。臨床現場での有用性を検証する研究が進められています。



胃がん術後の再発を予測する腹水ミニチップ  
無再発生存率  
細胞診陰性  
細胞診陽性  
P<0.0001  
腹腔洗浄水  
mRNA抽出  
細胞診陰性・ミニチップ陰性  
細胞診陽性・ミニチップ陽性  
胃がん手術後の日数  
新たに開発した診断用ミニチップ(特許第4317054号)

#### 肝がんのゲノム異常解析と分子標的候補

日本に多くの保因者がいるC型肝炎等を背景にして発生する肝がんでは、現在有効な化学療法が確立していません。アレイCGHと呼ばれる方法で、肝がんのゲノム異常を網羅的に解析したところ、肝がんにも実はいくつかのサブタイプが存在することがわかりました。その中のあるタイプ(図のB2群)では、染色体17番の長腕に特徴的な増幅領域(遺伝子のコピー数の局地的な増加)があること、そこにはS6キナーゼ遺伝子が含まれていてがんが発現していること、S6キナーゼの分子経路の阻害薬であるラパマイシンが細胞増殖を抑制できることがわかり、新規治療標的候補と考えられます。



▲図左では縦に肝がん症例が並んでおり、B2群で黄色の丸の部分に特徴的な遺伝子増幅が認められ、分子標的治療候補となります。

#### 核酸医薬による薬剤耐性乳がんの治療法

乳がんは日本人女性で最も多いがんであり、高齢化の影響を調整した死亡率も増加しているがんです。進行乳がんでは化学療法が必要になりますが、抗がん薬が効かない(耐性である)がんの治療は難航します。他の抗がん薬の選択肢には制限があり、新しい発想として、抗がん薬の耐性を克服する治療法の開発に取り組みました。トランスクリプトーム解析を出発点とし、耐性の原因となるRPN2遺伝子を同定、siRNAと呼ばれる合成核酸と、独自に開発した核酸を生体内で運搬するデリバリーシステムを組み合わせた核酸医薬を開発中です。これは海外でも大きく取り上げられた成果です。

▲乳がんにおいて抗がん薬ドセタキセルに耐性になる原因となるRPN2遺伝子を発見し、その抑制法を核酸医薬として開発中です。

#### 参考文献

Mori K, Suzuki T, Uozaki H, Nakanishi H, Ueda T, Matsuno Y, Kodera Y, Sakamoto H, Yamamoto N, Sasako M, Kaminishi M, Sasaki H. Detection of minimal gastric cancer cells in peritoneal washings by focused microarray analysis with multiple markers: Clinical implications. Ann Surg Oncol. 14:1694-1702, 2007.  
Kato H, Ojima H, Kokubu A, Saito S, Kondo T, Kosuge T, Hosoda F, Imoto I, Inazawa J, Hirohashi S, Shibata T. Genetically distinct and clinically relevant classification of hepatocellular carcinoma. Gastroenterology. 133:1475-1486, 2007.  
Honma K, Iwao-Koizumi K, Takeshita F, Yamamoto Y, Yoshida T, Nishio K, Nagahara S, Kato K, Ochiya T. RPN2 gene confers docetaxel resistance in breast cancer. Nat Med. 14: 939-948, 2008.

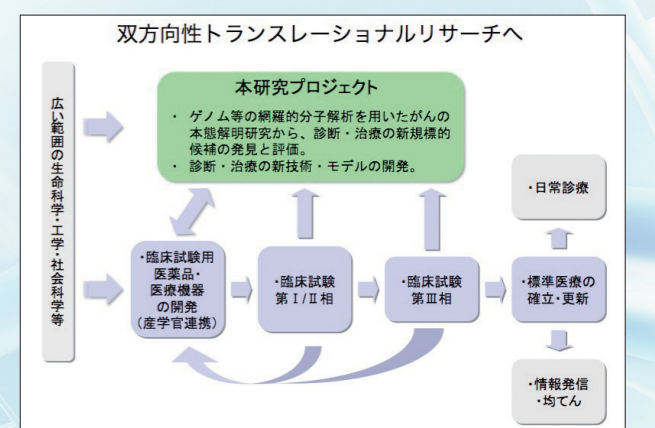
### 4 実用化にあたっての今後の課題及び研究方針

#### 双方向性トランスレーショナルリサーチへ

本研究プロジェクトでは、ここに紹介した例以外にも多くの診断・治療の分子標的候補や、個別化医療に貢献する分子情報が得られています。これらの基礎的研究の成果が、最終的に標準医療として臨床現場で広く使われるようになるには、これから多くの段階が必要です。その典型的なロードマップの概要を図に示しました。本研究プロジェクトの今後の課題・研究方針を一言で述べると、この図の矢印が示す過程を、全体的に出口に向けて押し進めること、に尽きます。しかし実際に、基礎研究から生み出される「シーズ(種)」がこの後の厳しい淘汰を生き残り、医薬品や医療機器として実用化に至る確率は決して高くありません。逆に言えば、現在我々が病院で受けることができていない医療は、それだけ多くの、長年のシーズ探索と評価の努力に支えられてきたと言えます。その過程の効率を大幅に改善し、限られた研究資源を最大限活用し、できるだけ早く、優れた医療を国民に届けたいことが求められています。図の研究開発過程の各段階で、今までの経験に基づき、様々な工夫や取り組み、見直しが行われています。その中で一つ明らかになってきたことは、基礎研究から標準医療確立に至る過程が決めて一本道の、一方向だけのstop and go(forward)ではない、ということです。

本研究プロジェクトの今後の課題・研究方針の第一は、言うまでもなく、今までの研究で得られた新しいシーズについて、産業界等の連携を得て、臨床現場での検証段階に載せていくことです。しかし本研究プロジェクトの後半にもなるとは実には不十分です。課題・方針の第二は、臨床開発を進める中で出てくる様々な問題・疑問、あるいは新たな可能性に常に注意を払い、うまく行ったときも、うまく行かなかったときも、必要に応じてそれを基礎的研究の課題に取り戻して最先端の解析等を行い、再度臨床開発に還していく循環型・双方向性の体勢を維持し、関与し続けることと考えています。

さらに第三の課題・方針は、本研究プロジェクトで可能になった本態解明と、それに基づく診断・治療の分子標的候補(シーズ)探索部分の研究も並行して継続し、さらに拡大することです。冒頭にも書きましたようにがんは単一の疾患ではなく、性質も非常に多彩です。従来は均一のグループと思われていたがんも、最新のゲノム・エピゲノム・トランスクリプトーム解析の光を当てると実は複数の亜群に分かれること、それぞれの亜群に特異的な診断・治療の標的がありそうであることもわかってきました。現在、我が国のがん臨床の現場にも続々と分子標的薬が導入されています。抗がん薬等への応答性を予知するための分子診断も少しずつ実用化されています。有効で安全な分子標的薬と、個別化医療技術を、稀少がんや小児がんなど、市場原理に乗りにくいがん種も含めて、より多くの日本人のがんに対して持続的に開発・導入していくために、本研究プロジェクトで培われたノウハウを活かし、有用であることが示された研究の継続を実現することが課題であり、今後の方針です。



▲疾患の基礎研究から生み出される革新的な診断・治療法は多くの研究開発要素を行き来しながら、最終的に標準治療となります。