

総括研究報告書

1. 研究開発課題名： 「分子プロファイリングによる新規標的の同定を通じた難治がん治療法開発」
(食道扁平上皮がんの新規治療標的分子と診断バイオマーカーの同定)

2. 研究開発代表者： 稲澤譲治 (国立大学法人東京医科歯科大学難治疾患研究所)

3. 研究開発の成果

本研究では、食道扁平上皮がん(ESCC)を対象に、がん部・非がん部が揃うペア検体を用いて、統合的オミックス解析を実施することにより、ESCC の標的治療分子やリンパ節転移予測バイオマーカーの候補を見出し、新規治療薬開発への応用を図ることを目的に研究を行った。平成 27 年度の本研究では、東京医科歯科大学 医学部附属病院にて外科切除を受け、術後 4 年以上経過した ESCC ペア検体 計 57 例のうちⅢ期 ESCC 計 29 例と (公財) がん研有明病院で収集されたⅢ期 ESCC の 20 例を合わせた総計 49 例のペア検体について全エクソンシーケンス解析が実施された。得られた結果をもとにゲノム情報解析を行った。全エクソンシーケンスデータを用いた Focal Amplification 解析の結果、11q13 領域の増幅が 49 例中 29 例(59%) と高頻度に検出されることが改めて示された。11q13 領域は CCND1 や、FGF3、FGF4、FGF19 などの FGF ファミリー遺伝子群が座位し、これらの共増幅と活性化が ESCC 病態に寄与している可能性が強く示唆された。また、公共データベース TCGA のデータとの比較から、当該 11q13 増幅は食道腺がんよりも ESCC で有意に確認された。以上より、11q13 増幅内遺伝子群の複数分子を標的にした ESCC 治療薬剤の開発の重要性が示唆された。

ESCC をはじめ扁平上皮がん抗 PD-1 抗体などの免疫チェックポイント阻害薬の著効が知られてきている。現在、効果群の層別化バイオマーカーの開発は喫緊の課題となっており、一部のがん種でマイクロサテライト不安定性 (microsatellite instability, MSI) 陽性の腫瘍において免疫チェックポイント阻害薬の有効性が示唆されている。このような背景のもと、MSI に関して腫瘍部 (T)、非腫瘍部 (N) の全エクソンシーケンスデータを比較解析した。その結果、MSI の反復回数の低頻度 (MSI-low) 症例から高頻度 (MSI-high) 症例が広汎に分布して検出された。反復回数と SNV/Indel 数との相関は認められず、MSI と SNV/Indel のゲノム構造異常は異なる機構で惹起されることが示唆された。

ESCC ではリンパ節転移の有無が予後を大きく左右する。このためにリンパ節転移予測マーカーの開発を目指した。67 例を対象に外科切除の ESCC 腫瘍/非腫瘍組織由来 DNA を用いてビーズアレイ法によって網羅的 DNA メチル化解析を実施した。その結果、ESCC のリンパ節転移の有無と有意に相関する DNA メチル化マーカー候補として計 10 個の遺伝子(座)が統計学的に選出された。先の 67 例とは異なる ESCC 57 症例の検証コホートの N/T ペア検体を用いて候補 10 遺伝子を対象にパイロシーケンスによる DNA メチル化検出の再現性の確認とリンパ節転移の関連性について統計学的に解析した。その結果、分担研究者の小崎健一博士 (岡山大学) と共同で、新規の ESCC リンパ節転移予測 DNA メチル化マーカーとして最終的に 2 遺伝子(Gene-1、Gene-9)を絞り込むことができた。今回の研究において見出された 2 種類の ESCC リンパ節転移予測マーカーの臨床応用に期待がかかる。また、本案件は特許申請準備中である。