

総括研究報告書

1. 研究開発課題名：「チロシンキナーゼ阻害剤による有効ながん治療の実用化に関する研究」（チロシンキナーゼ阻害剤治療における新たな治療標的の同定、薬剤耐性の解明及び克服、有効性予測を可能にするゲノムプロファイルの同定）
2. 研究開発代表者：学校法人慶應義塾 慶應義塾大学医学部 教授 大家 基嗣
3. 研究開発の成果

平成 27 年度は前年度に引き続いて①腎細胞がんのゲノム解析とその結果に関する確認試験と②チロシンキナーゼ阻害剤治療効果の予測システムの構築に取り組んだ。淡明細胞がんのゲノム解析データの再解析からは、スニチニブによる分子標的療法に耐性群と感受性群の原発巣でムチン 2 糖タンパク (MUC2) 遺伝子変異パターンが異なることを検出した。また、非淡明細胞がんである転座型腎がん、嫌色素性腎がん、透析腎がんの組織を用いたゲノム解析ではいずれの組織型においてもフォンヒッペルリンドウ病 (VHL) 遺伝子変異は検出されず、数例で哺乳類ラパマイシン標的蛋白 (mTOR) 関連遺伝子 (mTOR, TSC1, TSC2) の変異が検出された。特に透析腎がんは淡明細胞がんの一部として扱われていたこともあり、淡明細胞がんに準ずる治療が行われてきている。今回の研究で透析腎がんが VHL 遺伝子変異に依存しない発癌をしていることが示唆されたことで、既存のチロシンキナーゼ阻害薬による分子標的治療が適切なのかという問題提起がなされた。日本で多く見られる透析腎がんのゲノム解析では核内因子カッパービー (NF κ B) 制御遺伝子である蛋白質ホスファターゼエムワン (PPM1) や三要素モチーフ (TRIM) の遺伝子変異が検出されており、VHL 非依存の発がんをさらに強く示唆している。平成 27 年度に予定していた再解析では上記のような新規知見が得られた。さらには淡明細胞がんのゲノム解析の結果に基づいて MUC2 遺伝子変異の確認試験を行った。淡明細胞がんのパラフィン組織における MUC2 タンパク質の発現を検討し、進行例では健常腎臓組織に比較して淡明細胞がんでは MUC2 タンパク質の発現が亢進していることが示された。しかしながらスコアリング困難例も多く、薬剤抵抗性との関連性は蛋白質レベルでは十分には確認できなかった。

チロシンキナーゼ阻害剤治療効果の予測システムの構築に関しては、前年度までの淡明細胞がんゲノム解析データ解析でチロシンキナーゼ阻害薬抵抗例であっても VHL 遺伝子変異が検出されることが明らかにされていたので、より強力な臨床因子と今回の解析で検出された遺伝子異常を組み合わせた予測システムを構築することを目標とした。平成 27 年度はまず、ゲノム解析用の検体収集時に同時に作成した多施設症例臨床データベースをアップデートの上解析し、治療効果の予測因子を検討した。ベースラインのヘモグロビン値、乳酸デヒドロゲナーゼ値、補正カルシウム値、チロシンキナーゼ阻害剤投与開始までの期間、パフォーマンスステータスが独立した病勢進行までの期間を予測する因子であった。さらにはこの解析を発展させ、チロシンキナーゼ阻害剤投与開始後 1 か月での臨床因子を用いて再度リスク分類を行うとより正確に治療効果を予測できることを明らかにして論文発表した。同時に二次治療に関しても同様の検討を行い、新規予測システムの有効性を明らかにした。最終的には薬物治療開始前に MUC2 遺伝子変異によって治療効果のある程度予測し、チロシンキナーゼ阻害剤投与開始後 1 か月での臨床因子を用いてさらなる効果予測を行うモデルを作成する予定であったが、個々の症例の MUC2 遺伝子変異自体を検出するのが困難であった。代わりに MUC2 蛋白質の発現スコアリングを組み込んだシステムの構築を目指したが治療前に完全に症例を階層化することは出来なかった。MUC2 蛋白強発現群が予後不良であることは示されたので、MUC2 蛋白質の発現を参考にしたうえで臨床因子で階層化する治療効果の予測システムまでの構築となった。