

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」
(EGFR (上皮成長因子受容体) 遺伝子変異陽性肺がんの遺伝子学的発がん機構の解明)
2. 研究開発代表者： 菊地利明 (国立大学法人新潟大学 医歯学系 大学院医歯学総合研究科)
3. 研究開発の成果

チロシンキナーゼ阻害薬 (TKI) はがん分子標的治療におけるキードラッグである。しかし、現状では数多くの標的分子がまだ未知であると予測され、また TKI に対する自然耐性、獲得耐性が臨床上の大きな課題となっている。本研究においては、臨床情報と連結した試料を使って、①新たな治療標的の同定、②TKI に対する薬剤耐性機序の解明、③有効性予測を可能にするゲノムプロファイルの同定を目指す。この目的を達成するため、国立大学法人新潟大学、国立大学法人東北大学、学校法人自治医科大学、地方独立行政法人宮城県立病院機構宮城県立がんセンターは、「EGFR (上皮成長因子受容体) 遺伝子変異陽性肺がんの遺伝子学的発がん機構の解明」を具体的なテーマとして、共同で業務を行った。平成 27 年度は、家族性肺がん患者のエクソンシークエンスデータから同定された遺伝子変異について、その機能評価を行い、遺伝子産物の機能に影響を及ぼす遺伝子変異を同定することができた。

具体的には、以下①～⑧の研究開発項目を分けて、研究を行った。

①家族例のエクソーム解析

平成 26 年度に新たに見つかった家族性肺がん家系のデータも含めて解析を進めた。家族性肺がん家系の患者と家系内の健常者の末梢血 DNA から得た全エクソンシークエンスデータを解析し、家系内あるいは家系間で共通で、健常者には認めない変異の同定を行った。

②同定遺伝子変異の機能解析

新たな家族性肺がん家系を含めたエクソーム解析で同定される遺伝子変異の機能を、培養細胞レベルや動物個体レベルで調べた。エクソーム解析で同定された遺伝子変異の中から、機能的変化を呈する遺伝子変異を見つけた。

③EGFR シグナル伝達機構の解析

新たに見つかった家族性肺がん家系を含めたエクソーム解析や機能解析を補助するために、EGFR シグナル伝達機構を培養細胞や個体レベルで調べた。

④家族例のエクソンシークエンス

平成 26 年度に新たに見つかった家族性肺がん家系の患者について、その末梢血から DNA を抽出し、エクソンシークエンスを行った。

⑤遺伝学的データ解析

平成 26 年度に新たに見つかった家族性肺がん患者のエクソンシークエンスデータについて、候補遺伝子のリストアップを行った。

⑥EGFR 遺伝子変異陽性肺がん家族発症例の検索

EGFR 遺伝子変異陽性肺がん患者のデータから、家族内発症例を検索した。

⑦一塩基多型 (single nucleotide polymorphism: SNP) 解析

東北大学の東北メディカル・メガバンク機構が中心となって開発したジャポニカアレイを用いて、家族性肺がん患者と家系内健常者の末梢血 DNA の SNP 解析を行った。

⑧プログラムの総合的推進

プログラムを円滑に推進するため、参画機関との打合せ会議を開催するなど、連携・調整にあたった。特に、プログラムの推進に資するように、プログラム全体の進捗状況を確認しつつ計画の合理化を検討した。