

平成 27 年度オーダーメイド医療の実現プログラム 成果報告書（公開）

研究開発代表者 (所属機関・氏名)	国立大学法人東京医科歯科大学・難治疾患研究所分子細胞遺伝学分野・ 教授・稲澤 譲治
研究開発課題名	ゲノム網羅的解析情報を基盤とするオーダーメイドがん医療実現のための 開発研究

1. 研究開発の目的

我が国において重要な食道（扁平上皮）、乳腺、肺、大腸、前立腺、胃の6がん種を対象に、独立行政法人理化学研究所及び国立大学法人東京大学医科学研究所バイオバンク・ジャパン（BBJ）との緊密な連携のもと、ゲノムワイド関連解析（GWAS）など網羅的 SNP 解析の成果を踏まえて選出された候補疾患関連遺伝子に関して、検証を行うとともに候補遺伝子の詳細な機能解析を実施し、個人のゲノム情報に基づく画期的ながんの診断、治療、予防法の開発研究を行う。

2. 研究開発の概要

研究開発代表者及び11名（9機関）の分担研究者とともに、食道扁平上皮がんの予後予測マーカーの同定と診断法の研究、食道扁平上皮がんの発生に関する遺伝子多型と環境要因解明、乳がん及び大腸がん感受性遺伝子の同定と機能解析、新規乳がん及び胃がん関連遺伝子の同定と機能解析、肺がんの病態形成関連遺伝子の機能解析、肺がん関連遺伝子の同定と機能解析、大腸発がん関連遺伝子多型に注目した進展機構の解明、遺伝子情報を用いた前立腺がん罹患リスク予測モデルの臨床応用と個別化治療法、がん関連遺伝子多型を組み合わせた前立腺がん診断法とドセタキセル投与支援法、胃がんのリスク層別化診断と予防・治療の分子標的候補同定に関する研究を行う。

3. 研究開発の成果（平成 27 年度）

(1) 食道扁平上皮がんバイオリソースの収集

平成 27 年度に新たに 35 例を収集し、累計約 198 症例の ESCC 癌部非癌部ペア検体を収集した。

(2) オミックス情報に基づく食道扁平上皮がん個別化医療バイオマーカーの探索

リンパ節転移の予測マーカー候補として同定した 2 遺伝子のメチル化異常を、平成 27 年度に別コホートで確認した（特許申請手続き中）。

(3) 食道扁平上皮がん治療標的分子の探索

NRF2 の下流遺伝子や、ミトコンドリアの恒常性維持および薬剤耐性能の獲得に寄与する遺伝子群を負に制御し抗がん剤併用で食道がん細胞死を誘導する miR-634 に加え、新規食道がん抑制候補マイクロ RNA を同定した。

(4) 食道扁平上皮がんの発生に関する遺伝子多型と環境要因の検討

平成 26 年度に作成した遺伝子多型と環境要因によるリスク予測モデルを、別コホートで高い精度で再現できることを確認した。また GWAS で得られた食道がん罹病性関連多型の再現性の検証を行った。

(5) 乳がん感受性遺伝子の同定とその個別化予防医療確立への応用

GWAS で得られた乳がん罹病性多型の分析から、新規多型に加え発症関連パスウェイを抽出した。

(6) 新規乳がん関連遺伝子の同定と機能解析を通じた個別化医療のための病態診断法の研究

発現解析と公共データの検索から特にトリプルネガティブ乳がん DNA メチル化により発現が低下する新規がん抑制遺伝子候補を同定した。

(7) 肺がんの病態形成関連遺伝子の役割の解明とその個別化医療への応用

肺腺がんのリネジ生存シグナルの伝達に必要な TTF-1/NKX2-1 発現によって転写制御される標的候補遺伝子群の探索・同定と GWAS データの統合により、TTF-1/NKX2-1 が結合して転写調節をしていると考えられる領域に存在する SNP を複数個同定できた。

(8) 肺がん関連遺伝子の同定と機能解析による個別化分子病態診断法の開発に関する研究

GWAS データをもとに臨床病理因子による遺伝統計学的手法を用いたサブセット解析の条件を探索的に検討し、肺がん関連候補遺伝子の絞り込みを行い、候補については発現解析での検証と機能評価のための条件検討を進めた。

(9) 大腸発がん機構のゲノム、エピゲノムの網羅的解析情報に関する研究

オミックスデータとミュレーションによる大腸癌の腫瘍内不均一性の検討から、がんの進化原理を解明し多剤併用療法の理論的妥当性を示した。また、低酸素状態反応性長鎖非コード RNA (lncRNA) のプロファイリングから、微小環境による lncRNA 活性化が宿主遺伝子を活性化する正の調節作用を見出した。

(10) 大腸がん発症リスクの予測を可能とする感受性遺伝子の同定とその応用研究の推進

GWAS で新規罹病性関連 SNP を検出したことから、再現性を検証するための複数の別コホートの解析データあるいは検体の準備を進めた。

(11) 遺伝子情報を用いた前立腺癌罹患リスク予測モデルの臨床応用と個別化治療法の開発

オーダーメイド医療の実現化プログラム（第 2 期）で提唱した前立腺がん罹患リスク予測モデルの妥当性検討のための前向きコホートのリクルートを進め平成 27 年度末までに 704 例が登録された。

(12) 関連遺伝子多型を組み合わせた前立腺がんの新たな診断法とドセタキセル投与支援法の開発

平成 26 年に引き続き、ドセタキセル投与患者を対象に感受性関連遺伝子多型候補の解析を行った。また、GWAS で検出した新規罹病性関連 SNP と報告のあった SNP に関して、日本人で検証を行うべく別コホートの用意ならびに解析可能なものは検証を行った。

(13) 個人の遺伝情報に基づく胃がんのリスク層別化診断技術の開発と、予防・治療の分子標的候補の探索

GWAS で検出した新規候補罹病性多型に関し平成 27 年度は異なる複数のコホートを用いた検証実験を行い、その中から再現性のある多型を同定した。

(14) 新規胃がん関連遺伝子の同定と機能解析による個別化病態診断・治療への応用研究

ピロリ菌感染（抗ピロリ菌体）と慢性胃炎（ペプシノゲン）など遺伝因子と環境因子を考慮した GWAS を行うため、BBJ 胃がん症例 1280 例の血清提供を受けてこれらを測定した。また、デジタル PCR を用いた血漿遊離核酸中の HER2 遺伝子増幅検出系を開発し胃がんでの治療反応性予測での有用性を示した。