

第4回病態生化学セミナーのご案内

日時：平成19年11月27日（火曜日）午後6時

場所：臨床小講堂

演題：ゲノミクス・プロテオミクス解析による肺癌の分子病態の個性描出と
テーラーメイド医療への応用

演者：名古屋大学 大学院医歯薬学総合研究科

高橋 隆 教授

今回は、臨床小講堂において午後6時より行われます愛知県がんセンター研究所部長 瀬戸加大先生のセミナー「悪性リンパ腫の分子病態」の後、引き続き本セミナーを行っていただきます。

網羅的な発現解析手法としての成熟期に入ったマイクロアレーを用いた遺伝子発現解析は、種々の癌腫の個性を鮮やかに浮き彫りにしつつある。一方、蛋白レベルにおける網羅的発現解析には未だ技術的改良の余地が相当に残されているが、すでにかなり網羅性の高い解析を十分な再現性を持って進めることが可能となりつつある。

多様性に富むことが知られている肺癌の中でも、肺腺癌はもっとも顕著な多様性を示すが、WHO分類に従うとその約70%は adenocarcinoma with mixed subtypes という、ある種 waste basket 的なサブタイプに分類され、その顕著な多様性が治療には勿論のこと病理形態学的分類にさえも十分に有用に反映されていないのが現状である。一方で、肺腺癌は日本や米国を含む先進諸国において増加傾向にあつて、また非喫煙者の女性にも多く発症することが問題視されている。このような状況にあつて私たちの149例の肺非小細胞癌の外科切除例を用いて進めたゲノミクス解析は、肺腺癌の発癌に密接に関わる EGFR などの遺伝子の異常の頻度や、喫煙歴などの発癌関連要因或いは外科切除後の予後などの臨床病態に特徴的な差異を示す、恐らくは発生母地が異なると考えられる2群に、肺腺癌を大別できることを明らかにしている。さらに、私たちはこれらの解析を通じて終末気道上皮に由来すると考えられる肺腺癌細胞の生存に、末梢肺の発生・分化を司るマスターレギュレーターである TTF-1 遺伝子が密接に関わっていることを示す知見も得ているのであわせて紹介する。

このような癌の本質的な個性の描出を通じ、その分子病態を解明することを目指した解析と対比的な、テーラーメイド医療へ直接的に応用することを目指した肺癌のプロテオミクス研究は、肺非小細胞癌の再発関連死亡リスクと極めて密接な関連を示す蛋白発現シグネチャーの存在を明らかとしている。116例の外科切除例からマススペクトロメトリーを用いて採取したトレーニングデータセットを用いて樹立した、私たちの再発・死亡の個別的予測モデルは極めて高い予後予測精度を持っており、さらに全く独立した58症例からなるバリデーションデータセットを用いた検証においても同様に高い予後予測精度を示し、高い汎用性が示されている。さらに、私たちが同定した再発関連死亡シグネチャーは、病期と独立した予後因子であり、I期の肺癌外科切除例の再発・死亡も極めて正確且つ個別的に予測可能であることを確認している。

一方、上記のゲノミクス或いはプロテオミクス解析が対象としている、蛋白を規定する通常の遺伝子とは全く異なった種類のマイクロRNAとよばれる一群の遺伝子が、肺癌の発生と進展に深く関わっている可能性を近年明らかとしてきているので、とくに私たちがヒト癌における異常を初めてみいだした癌抑制遺伝子として機能しえるlet-7マイクロRNAファミリーと、逆に癌遺伝子として働きえるmiR-17-92マイクロRNAクラスターを取り上げて紹介したい。【高橋 隆】

連絡先：

浦野 健

島根大学 医学部病態生化学

TEL 0853-20-2126

E-mail turano@med.shimane-u.ac.jp