

肺癌・食道癌の生命予後に寄与する 実用的病態診断バイオマーカーの開発研究

滋賀医科大学医学部 総合がん治療学講座・腫瘍内科
教授 醍醐 弥太郎

はじめに

人口の高齢化に伴い、我が国の癌死亡数は年々増加しており、現在、癌は年間 34.5 万人が死亡する死因第 1 位の疾患である。ゆえに画期的な診断・治療法の開発による癌の制圧は、国民の保健、医療、福祉の向上のみならず、少子高齢化社会を迎える我が国においては健康寿命の延長による経済産業力および社会活力の維持向上のためにも急務である。とりわけ肺癌や食道癌などの難治性癌は、早期発見が困難なこと、根治的手術による治療後も高率に再発し予後が不良であることから、あらゆる病期の分子病態に基づいた定量的な発症予防（発癌リスク診断）と早期診断（癌の存在診断）、外科治療と集学的治療（化学療法・放射線療法）の適切な選択指標となる診断法（癌の病態診断）の開発が、生活の質（QOL）を維持した生存率向上、すなわち希望の切れ目のない癌医療の実現のために切望される。申請者は、マイクロアレイ解析や質量分析技術を肺癌・食道癌組織や血清の網羅的解析に駆使して、正常臓器には存在せず、腫瘍で特異的に産生され癌の悪性化に関わる蛋白と、腫瘍から血液中に分泌される蛋白を診断バイオマーカーとして体系的に探索してきた。これまでに 6 種類の新規診断バイオマーカー（Nectin-4, LY6K, DKK1, ADAM8, TGFA, AREG）を同定して、ELISA 法による肺癌や食道癌の血清診断や抗癌剤感受性予測、組織染色による癌悪性度診断での有用性を示している。また、血清プロテオーム解析では、抗体カラムを用いたアルブミン等の血清多量蛋白の除去、レクチンカラムやプロテインチップによる目的糖蛋白の濃縮、安定同位体ラベル法、質量分析計による肺癌患者血清で蛋白の糖鎖修飾（フコシル化やシアル化率）の構造的・量的変動が健常者血清と比較し有意に認められる 20 種類の糖鎖腫瘍マーカーを同定した。本研究では、以下の 3 項目よりなる目的に向けた基礎検討を行った。(1) 肺癌・食道癌の早期診断系の開発、(2) 肺癌・食道癌の外科治療に引き続く集学的治療適用の指標となる悪性度診断系の開発、(3) 肺癌・食道癌の実用的な低侵襲迅速病態診断系による個別化医療の実現化。

結果

1. 体系的遺伝子・蛋白発現情報を用いた肺癌の新規バイオマーカーの探索

我々は肺癌、食道癌の発生機序と病態に機能的に深く関与し、分子バイオマーカーや治療薬の開発に応用可能な標的分子を同定するために以下に示す探索戦略をとっている。すなわち、(1) 肺癌組織 120 症例、食道癌組織 19 例、および正常 30 臓器のゲノムワイドの遺伝子発現情報、(2) 肺癌、食道癌 1200 症例を同時に解析可能な組織マイクロアレイ系、(3) 肺癌・食道癌患者血清 400 症例以上を備えた迅速血清 ELISA 系を用いて多様な病態を示す肺癌、食道癌における癌関連分子の発現情報

を取得している。これらの遺伝子発現情報から我々は、分泌蛋白をコードする Epstein-Barr virus-induced gene 3 (EBI3) が、肺癌で高頻度、高レベルに発現していること、この遺伝子は正常臓器では胎盤で強い発現を示すが、他の臓器での発現は極めて少ないことを確認した^(文献1)。

2. EBI3 をバイオマーカーとした血清診断法の確立

EBI3 をバイオマーカーとした血清診断法の開発に向けて、抗 EBI3 抗体を用いた ELISA 法を確立した^(文献1)。新規血清バイオマーカーの EBI3 は、分泌蛋白として血液中に放出される。ELISA による解析で肺癌患者の 46.7% で陽性であり、一方健常者での偽陽性率は 2.4% であった。さらに血清 EBI3 値は既存の血清腫瘍マーカーと有意な相関を認めず、既存の腫瘍マーカーである CEA および CYFRA21-1 と比べて感度・特異度で優れた腫瘍検出マーカーであることが ROC 曲線下面積の比較から示唆された。現在、このように同定した複数の新規バイオマーカーの redundancy の少ない組み合わせによる高感度・特異度の血清診断法の開発を進めている。

3. EBI3 をバイオマーカーとした予後予測診断

EBI3 の癌組織における発現の生物学的・臨床病理学的意義を検討するために組織マイクロアレイを用いて原発性肺癌における EBI3 蛋白の発現・相関解析を進めた。結果、EBI3 強陽性症例は、有意に予後不良であることが明らかとなった。引き続き同定した複数の予後予測バイオマーカーの組み合わせによる定量的な予後予測システムの開発を進めている。

考 察

肺癌・食道癌の遺伝子・遺伝子産物の体系的発現情報解析から分子バイオマーカーの探索、開発を進めた。本研究結果は血清 EBI3 が肺癌の存在診断のみならず癌の悪性度を評価する有用なバイオマーカーであることを示唆している。オミックス解析技術等のバイオマーカー探索法とイメージング技術の進歩は、生体における遺伝子・蛋白の量的・質的变化の体系的な把握を可能にしており、疾患の発生から進行に至る経過を正確に把握する分子病態診断とそれらの情報に基づいて患者ごとに適切な治療法を提供する個別化医療の開発研究を促進すると期待される。得られる膨大な情報を迅速に実用化につなげるには臨床応用までの道筋を常に念頭においた開発戦略が求められる。

要 約

米国食品医薬品局 (FDA) が薬剤開発におけるファーマコゲノミクスのデータの提出を推奨するガイドランスを公表したことで示されるとおり、医薬品開発の基盤資源となるバイオマーカーの重要性が認識され、その開発競争が熾烈となっている。一方で産学官が一体となったコンソーシアムの下で迅速なバイオマーカーの探索・開発・実用化が試みられている。本研究では、新規バイオマーカーである EBI3 の同定と診断法の開発に至る過程を通じて、臨床応用を念頭においた肺癌の分子バイオマーカー探索の有用性が示されたと考える。

文 献

1. Nishino R, Takano A, Oshita H, Ishikawa N, Akiyama H, Ito H, Nakayama H, Miyagi Y, Tsuchiya E, Kohno N, Nakamura Y, Daigo Y. Identification of Epstein-Barr Virus-Induced Gene 3 as a Novel Serum and Tissue Biomarker and a Therapeutic Target for Lung Cancer. *Clin Cancer Res* 17: 6272-6286, 2011.