

## がん遺伝子発見の研究新拠点開設

分子病態治療研究センター（ゲノム機能研究部） 教授 間野 博行

### 1. これまでの経緯

がんは我が国の成人死因の第一位を占めるに至っており、がんによる死亡率は残念ながら今も増え続けているのが現状です。我々の研究室では「発がん」の原因となっている遺伝子（がん遺伝子）を効率よく見つけるために、レトロウィルスを用いた新しい cDNA 発現ライブラリーシステムを開発しました。これを用いることで極めて微量な臨床検体からも、その検体の中で発現している遺伝子をほぼ全て取り出して機能アッセイを行うことができます。実際このスクリーニング法を肺がん外科切除検体に適用し cDNA 発現用組換えレトロウィルスライブラリーを構築し、マウス 3T3 繊維芽細胞によるフォーカスフォーメーションアッセイを行うことで新しい肺がんの原因遺伝子 EML4-ALK を発見することに成功しました（Nature 448:561-566, 2007）。この遺伝子陽性の肺がんは PCR 法を用いて高感度に検出することが可能ですし（Cancer Res 68:4971-4976, 2008; Clin Cancer Res 14:6618-6624, 2008）、また ALK キナーゼ酵素の活性を押さえる薬は EML4-ALK 陽性肺がんの全く新しい分子標的療法となると期待されます。実際同遺伝子を肺特異的に発現するトランスジェニックマウスを作ると両肺に数百個の肺腺がんが生じることが確認されましたし、またこのマウスに ALK 阻害剤を経口投与するだけで肺がんは速やかに消失しました（PNAS 105:19893-19897, 2008）。我々の発見に基づく治療薬が現在複数の製薬会社で開発されており、臨床試験が始まっているものもあります。

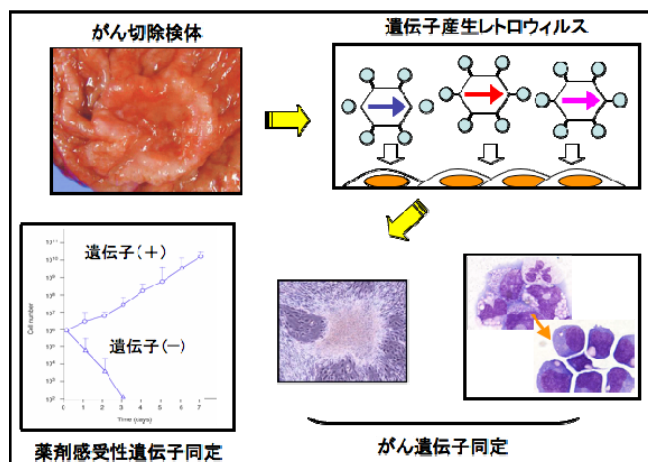


### 2. がん遺伝子探索のための研究拠点開設

我々が開発したスクリーニング法は肺がんだけでなく全てのがん腫に適用可能です。そこで科学技術振興機構は我々のプロジェクトをサポートすることを決定し、「現在有効な治療法が存在しないがん種の原因遺伝子を集中的に同定する」ことを目的とした研究拠点を開設することにしました（研究期間5年の予定）。科学技術振興機構がこの様な特別研究サポートを行うのは「iPS 細胞」、「高温超伝導」について我が国で3番目の例になります。具体的には、都内にこの目的のための研究拠点を開設し、自治医科大学、癌研有明病院、千葉大学と共に有機的なネットワークを構築して研究を行います。本プロジェクトのコア技術となるのは我々が開発した遺伝子機能スクリーニング法です。実際の患者さんから外科切除した検体の一部を用いて cDNA を発現するためのレトロウィルスライブラリーを作成し（下図）、これを様々なアッセイ細胞に感染させて、本来がん検体の中で発現していた遺伝子の機能をアッセイします。例えば、EML4-ALK 発見の時と同じようにフォーカスフォーメーションアッセイを用いてがん遺伝子の探索も行いますし、さらに培養条件下で細胞が分化する系に適用して、分化を抑制する様な遺伝子を取り出すこともできます。さらには抗がん剤耐性になる原因遺伝子の探索も可能です。

我々はこのプロジェクトを通して、乳がん、胃がん、膵臓がんなど現在なお予後不良ながん種の原因を突き止めたいと考えています。

21世紀の医療の中心の一つがゲノム医療にあるのは間違いないところですが、がんの分野において我々の研究が少しでも日本の医療の発展に役立つ様努力したいと思っています。



## 社会人大学院進捗状況審査会

2008年度の社会人大学院進捗状況審査会が地域医療オープン・ラボにおいて下記の日程で行われました。社会人大学院生15人のうち長期履修制度を利用して現在休学している2人を除く13人を対象に研究の進捗状況が審査されました。担当指導教員である加藤敏教授、中村好一教授、渡辺英寿教授、梶井英治教授、遠藤俊輔教授、星野雄一教授、丹波嘉一郎准教授および指導協力教員の矢田俊彦教授が学生を伴い出席して下さいました。また、医学研究科委員会幹事会幹事長の小澤敬也教授と医学研究科教育委員会委員長の古川雄祐教授にご協力頂きました。



【表1 社会人大学院進捗状況審査会の日程と参加者】

	開催日	大学院生	出席者
2/19 (木)	13:00~13:30	K・M	◎加藤教授、○矢田教授、岩花、亀崎
	17:30~18:00	K・A	◎中村教授、古川教授、岩花、亀崎
	18:00~18:30	H・F	◎渡辺教授、古川教授、岩花、亀崎
	18:30~19:00	Y・K	◎渡辺教授、古川教授、岩花、亀崎
	19:00~19:30	T・K	◎渡辺教授、古川教授、岩花、亀崎
2/20 (金)	14:00~14:30	T・S	◎梶井教授、古川教授、岩花、亀崎
	14:30~15:00	K・T	◎遠藤教授、古川教授、岩花、亀崎
	15:00~15:30	S・O	◎遠藤教授、古川教授、岩花、亀崎
	16:30~17:00	H・S	◎星野教授、岩花、亀崎
	17:00~17:30	Y・N	◎星野教授、岩花、亀崎
	17:30~18:00	Y・A	◎丹波准教授、小澤教授、岩花、亀崎
	18:00~18:30	A・E	◎渡辺教授、小澤教授、岩花、亀崎
18:30~19:00	K・T	◎渡辺教授、小澤教授、岩花、亀崎	

◎は担当指導教員、○は研究指導協力教員

岩花と亀崎が参加致しました(表1)。

審査方法は大学院生にパワーポイントによるスライドで15~20分間研究内容について発表をして頂き、その後、問題点や今後の方針について話し合われました。発表された研究テーマは臨床医学研究、基礎医学研究、疫学研究、臨床疫学研究など多岐にわたるものでした(表2)。多くの大学院生の進捗状況は順調と思われましたが、2~3名の学生は研究計画や研究方法について活発に議論されました。この審査会は社会人大学院生にとって、担当指導教員から研究している分野の重要性を改めて聞いたり、研究全般について再考したりする良い機会になったと思われま

す。古川教授から「各先生(大学院生)共、臨床の合間によく研究されていると思います」とのコメントを頂きました。

表2. 社会人大学院進捗状況審査会で発表された研究テーマ

- ・バルプロ酸とインスリン分泌
- ・総合的喫煙対策が医療機関職員および受信者の喫煙行動・意識に及ぼす影響に関する研究
- ・ヒト脳内における視放線の走行の臨床診断画像による解析
- ・光トポグラフィーによるパーキンソン病 STN-DBS 術後高次脳機能評価
- ・Acetazolamide 負荷光トポグラフィーによる脳虚血診断法の開発
- ・地域一般住民を対象とした高感度 C-reactive protein と脳卒中(または心血管疾患)発症に関する検討
- ・Vital obserbation of the pulmonary microcirculation with a soft x-ray system
- ・ラット急性肺障害モデルにおける antithrombin III の肺微小循環への効果の検討
- ・視床下部を介した骨代謝の研究 - レプチンの骨代謝経路について -
- ・発育性脊柱管狭窄における病態の解明
- ・緩和ケア病棟における予後予測因子の検討 - 血液検査データは予後に影響するか -
- ・光トポグラフィーによる脳虚血診断 - 酸素吸入法の開発 -
- ・標準解剖データを用いたトレーニング用コンピューター解剖シミュレーションシステムの開発

自治医科大学大学院医学研究科

### 地域医療オープン・ラボ運営委員会

事務局 大学事務部学事課 〒329-0498 栃木県下野市薬師寺 3311-1  
 TEL 0285-58-7477 / FAX 0285-44-3625 / e-mail openlabo@jichi.ac.jp  
<http://www.jichi.ac.jp/graduate/index.html>