【組織的な若手研究者海外派遣事業帰国報告書】

医学医療系　顎口腔外科学

　篠塚　啓二

施設：University of Texas MD Anderson Cancer Center

　　　（Department of Gastrointestinal Medical Oncology）

期間：平成24年11月5日～平成25年1月17日

目的：消化器癌患者における遺伝子多型（SNP）の解析

 ～テーラーメイド医療を目指して～

[研究概要]

　私は、現在までに｢口腔癌の遺伝子学的解析と臨床応用｣をテーマに口腔扁平上皮癌細胞株や臨床サンプルを使用し、マイクロアレイ解析やネットワーク解析を用いた遺伝子発現解析を行い、口腔癌における診断及び予後予測因子のバイオマーカーとしての可能性を持つ遺伝子を同定してきました。また、癌治療において、重要な治療である抗癌剤や放射線治療に関する研究に関しても研究を行ってきた。具体的には抗癌剤耐性に関連する遺伝子や放射線耐性に関連する遺伝子を同定し、その遺伝子における阻害剤を用いた耐性克服を目的とした研究を行った。これらの研究を通し、疾患治療に関して患者個人に最適な治療方法を計画する、テーラーメイド医療が重要と考え、分野は異なるが、派遣先の研究室を希望した。

　派遣先のDr. Donghui Liの研究室は、molecular epidemiologyの分野から、膵臓癌や大腸癌における大規模なケースコントロール研究やこれらの多くのサンプルによるSNP（single nucleotide polymorphism）を用いた発癌リスクや治療効果の予測因子の同定を数多く研究、発表している。これらの研究から、発癌や癌治療におけるテーラーメイド医療の実現を目指している。この手法を学ぶことにより、口腔癌への応用も期待し、研究を行った。

　今回、携わったプロジェクトは以下の二つである。

1. 膵臓癌における薬剤耐性遺伝子のSNP解析と検討

　事前に各個人のSNPを調べることにより、化学療法の効果や副作用を事前に予測し、投与量や投与方法を変更することが可能となる。この成果は「オーダーメイド医療」につながるものとして、検討を行った。

　具体的には、まずは、薬剤耐性遺伝子であるMDR1、MRP1,2,3,4,5、BCRPにおける8つのSNPを選択した。M.D. Anderson Cancer Center にて術前化学放射線療法を施行された膵臓癌患者154人を対象とし、選択したSNPをについて、1. 採血によるDNA抽出後、Taqman法にて遺伝子のSNPs解析、2. 疫学データの収集を行なった。

　その結果、*MRP5* A-2G AA、*MRP2* G40A GG genotypeがoverall survival（OS）と相関を示し、その2つを組み合わせることで、よりOSとの相関性を強く認めた。また、*MRP2* G40A GG genotypeは放射線化学療法の治療効果に関しても相関性を認めた。以上より、膵臓癌における生存率、治療効果における、SNPの影響が明らかとなった。このことは、将来、テーラーメイド医療を行う上で有用な情報となり得ることが示唆された。また、他のSNPに関して、解析が全て終わっているわけではないので、引き続き解析を行ってきたい。

1. 大腸癌における再発予測因子としてのmicroRNAの同定

　microRNAは生体内でさまざまな遺伝子のmRNAの翻訳を抑えることで，発生や分化の調節にかかわる分子として注目されており、microRNAの機能の異常がヒトの疾患、とくに癌の発生にかかわることが最近明らかになってきている。また、その機能を標的とした診断、治療法が現在模索されている。

具体的な研究内容は、AJCC分類のStageⅡとⅢにおける、術後の再発陽性症例と陰性症例の患者の組織を用いて、microRNA Microarray profilingを行い網羅的に検索する。その後、再発陽性症例と陰性症例を比較し、特異的な発現が認められるmicroRNAを選別する。その選別させたmicroRNAに関して、患者の血液サンプルを用いて、validationを行う研究計画である。また、臨床指標とmicro RNA発現状態とを比較して相関関係がみとめられる組み合わせを検討する。microRNA発現との間に正あるいは負の相関関係が認められる臨床的特徴を検索し、癌の再発の病態に関わる因子のmicroRNAを検索する。

　今回は、それらのサンプルのRNA抽出を行い、アレイまでの準備を行った。

[まとめ（感想など）]

MD Anderson Cancer Center（MDACC）はテキサス大学の 1 施設ですが、全米最大の癌センター，つまり世界最大の癌センターということになります。テキサスメディカルセンター内の中心部に位置しており、Baylor college of medicine、Methodist、Texas children's hospitalなど大小合わせて13の医療施設が隣接して立ち並ぶ全米一の巨大医療コンプレックスが構築されております。同時に、臨床・研究・疫学調査・予防医学・社会啓蒙活動の全ての領域に力を入れており、ここ5年連続して癌領域の全米ナンバーワン医療施設の評価を得ています。これだけの施設であるが故に世界中から多くの医療関係者・研究者が集まってきおり、従業員の6割は非アメリカ人で、世界約40カ国から人が集まってきているそうです。このような施設なため、臨床サンプルも集めやすく、大規模な実験を進めやすい環境にあると感じました。

留学先の研究室は、いくつかの研究棟があるのですが、病院と研究室が併設されているMain Buildingではなく、South Campus Research Buildingという研究のみ行われている研究棟で、数年前に出来たばかりで病院から研究施設だけが移転してきたそうです。隣には筑波大学にもある陽子線治療施設があります。実際の研究室は、一つのフロアのいくつものDepartmentが入っており、隣の研究室にも相談しやすい環境にあります。また、Array解析は専門の施設があり、解析をしてくれる専門のスタッフもMDACCが独自に雇用しており、研究のサポート体制は構築されていると感じました。

ただ、約2か月という短い期間であったため、実際の問題点には気づいていないことが多々あるかと思います。4月から、またこのプロジェクトを継続していくことが決まっているので、引き続きこの研究を行っていき、結果を出していきたいと思います。

今回は、研究の土台を築き、研究室の運営方法やシステムの違いも学ぶことができたので、大変有意義な経験を積むことができたと思います。今後の研究生活に役立てて、研究の発展に生かせればと思います。