



橋渡し研究の歴史と今後の展望

Doroshov JH, Kummar S :

Translational research in oncology—10 years of progress and future prospects.

Nature Reviews Clinical Oncology 11 : 649-662, 2014

解説

今井 源¹ / 石岡 千加史²

東北大学病院臨床研究推進センター特任助教¹

東北大学加齢医学研究所臨床腫瘍学分野教授²

はじめに

橋渡し研究(translational research ; TR)は、臨床で得られた知見や課題をもとに基礎的かつ探索的な研究を行いその成果を再び臨床に還元するという研究の一領域と定義される¹⁾。この10年間、がん研究領域においてTRは目覚ましい発展を遂げた。このTRの発展の端緒としてヒトゲノム情報の解読と遺伝子発現解析のデータの蓄積が挙げられる。臨床検体を用いたDNA シークエンスや網羅的遺伝子発現解析により、がん細胞と周囲微小環境の相互作用や、発がんやがん進展における遺伝子のドライバー変異の関与、がんの不均一性(genetic heterogeneity)などが明らかになってきた。また、発がんやがん進展機構の解明や治療標的の探索のために、実臨床に即した動物実験モデルの確立や分子画像診断ならびにその解析技術の向上などが、近年のTRの進歩に寄与していると考えられる。

本総説では、過去10年のTRで得られた結果および最近成果を上げつつあるTRの具体例を挙げながら概説し、若干の考察を加えたい。

過去10年のTRにおける成果

1. がん生物学

1) 動物実験モデル

Genetically-engineered mouse model(GEM)に膵がんが発生するマウスモデルが約10年前に開発された²⁾。作製時間およびコストの問題から、GEMs由来のがん組織を切り分け、免疫応答性マウスに移植するGEM-derived allograft(GDA)が考えられ³⁾、多くのマウスを同時に用いた研究が可能となった。しかし、GDAを用いた薬剤反応性の検証はあくまでもマウスに生じた腫瘍の評価であるため、ヒトの腫瘍に関する評価目的にヒト由来の腫瘍をNOD/SCID/IL2R γ_{null} (NSG)マウスに異種移植するpatient-derived tumour xenografts(PDXs)が2012年に報告された⁴⁾。

2) 炎症機序と発がんの関係

慢性的な炎症が発がんに関与することは、炎症性腸疾患、慢性膵炎およびウイルス性肝炎の臨床像に鑑みれば明らかである。

慢性炎症が上皮内NADPH酸化酵素(NADPH oxidase ; Nox)を誘導し、その結果活性酸素が生成され発がんにつながることで2014年に報告された⁵⁾。また、共生微生物により生じる炎症環境が発がんに対する免疫療法および抗がん剤の効果を低下させることも報告されている⁶⁾。腫瘍周囲の微小環境を調節する薬剤の開発に成功すれば、発がんの抑制およびがん治療の感受性の改善につながる可能性がある。

3) がんの代謝

腫瘍細胞内の代謝改変は、がん遺伝子の細胞分裂促進シグナルやがん抑制遺伝子の機能喪失と密接に関係している。近年、腫瘍細胞の代謝改変がDNAやヒストンのエピジェネティックな変化に関与していることが解明され、2013年に報告された⁷⁾。すなわち、代謝の経路に関わる小分子が発がん治療の標的となりうるといえる。神経膠腫(グリオーマ)などにおいては、代謝酵素であるイソクエン酸脱水素酵素阻害薬による抗腫瘍効果が報告されている⁸⁾。

2. がんの診断と治療

1) 遺伝子解析による効果予測

上皮成長因子受容体(*EGFR*)変異を有する非小細胞肺がん(non-small-cell lung cancer ; NSCLC)に対するゲフィチニブ⁹⁾、*BRCA*変異を有する卵巣がんに対するpoly[ADP-ribose]polymerase(PARP)阻害薬の効果の発見¹⁰⁾などが過去10年のTRにおける大きな成果といえる。現在、肺扁平上皮がん患者を遺伝子プロファイルごとに分類し、分子標的薬を用いた臨床試験に割り付けるというLung-MAP studyが行われている。遺伝子変異と分子標的薬の効果の関係性がより明確に判明することが期待される。

2) 薬力学の解析法

臨床試験における薬力学の解析はきわめて重要である。2012年に、DNA障害を受けた細胞の核内pNbs1および γ H2AX蓄積を蛍光染色にて描出する薬力学解析法が開発され報告された¹¹⁾。薬剤投与された個体の原発巣および転移巣の蛍光染色を繰り返すことにより、経時的および空間的な薬力学の評価が可能となり、今後の治療方針決定に寄与すると考えられる。