

胃がんの病理組織から診断・治療に応用できる新しいターゲットを発見する



広島大学大学院 医歯薬保健学研究院 分子病理学研究室

安井 弥

私たちは、実際のがん組織片や培養がん細胞を研究対象として、そこで機能している遺伝子を網羅的に解析し、正常の組織や細胞と比較することによって、がんがどのように発生し広がっていくかの詳しい仕組みを明らかにするとともに、新しい診断や治療のターゲットを見つけ、それを日常臨床に還元する先進医療開発の基礎的研究を行なっています。ここでは、特に胃がんについての研究のアプローチと得られた成果の一部をご紹介します。

● はじめに

胃がんは減少してきているとは言え、わが国ではがん死亡の第2位、世界で4番目に頻度の高いがんです。診断学・治療学の進歩により、早期がんの治癒率は格段に向上していますが、進行がんで見つかった症例では満足できるものではありません。従って、早期発見のための新しい診断標的、進行がんに対する有効な治療標的を見いだす必要があります。

● がん特異的遺伝子をSAGE法によって探索する

私たちは、世界でもユニークな serial analysis of gene expression (SAGE) 法という方法を用いて、がんにおいてどのような遺伝子が機能しているかを網羅的に解析してきました。詳しい説明は省略しますが、がん細胞・がん組織および正常の組織の中にあるメッセンジャーRNAの一部の塩基配列を数万個のオーダーで解析するもので、そこで機能している遺伝子（以下、発現遺伝子という）を殆ど全て知ることができます。この方法で胃がんの発現遺伝子リストを明らかにし、米国立生物工学情報センター（NCBI）を通じて全世界にその情報を公開しています。web サイト SAGEmap で、GEO accession number: GSE545 を入力すると誰でも見るすることができます。そのデータを基盤に解析することにより、胃がんの発生・進展のメカニズムの解明と新しい診断・治療標的の探索を行なうことができるのです。

● 胃がんの浸潤・転移に関連する新しい遺伝子が見つかった

胃がんと正常胃粘膜の発現遺伝子リストを比較して、がんの発生や周囲組織への浸潤あるいは転移に関わっている可能性のある遺伝子を抽出し、多くの臨床症例についての発現レベルを解析しました。その結果、新たに浸潤・転移に関連する可能性のある遺伝子として FUS、SCAND1、RGS5、RNPC2 などがリストアップできました。さらに、発現遺伝子情報と臨床情報との関連解析から、SEC11A という遺伝子のがんの進行と関連することを見つけました。これは、タンパク質の細胞外への分泌に関与する酵素 SPC18 を作る遺伝子です。遺伝子操作によって SPC18 の産生を高めてみると、がん細胞の増殖と浸潤が促進されました。SPC18 陽性の胃がん患者さんは予後不良であることが分かっています。SPC18 をターゲットにすれば、新しい治療の道が拓けると考えられます。

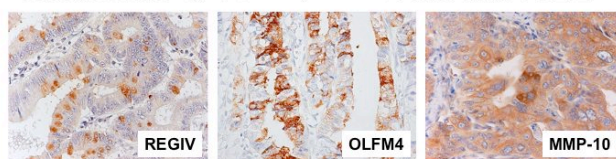
● 新しく見つけたがん特異的発現遺伝子をどのように臨床に応用するか

がんで発現している（働いている）が色々な正常の細胞や臓器には全く発現していない遺伝子は、特異性の高い診断のマーカーになるだけでなく、それを標的とした治療に応用できると予想されます。胃がんには発現し、生体にとって大切な臓器（心臓、肺、肝臓、脳など）には発現しない遺伝子をリストアップし、詳しく解析した結果、REGIV、OLFM4、MMP-10 など 9 遺伝子のがんに特異的に発現していることを見つけました。REGIV タンパク質の機能を調べてみると、EGF という増殖因子のレセプターの活性化を介して細胞増殖を高めること、アポトーシス（細胞死）を抑制すること、マウスモデルでは転移を促進すること、5-FU という抗癌剤に対して抵抗性になること、などが分かりました。したがって、REGIV を標的とした治療の可能性が考えられます。

● REGIV、OLFM4、MMP10は胃がんの血清診断マーカーとして有用である

さらに、REGIV と OLFM4 は共にがん細胞から血液中に分泌されることが分かりました。血液検査でがんの可能性を判定するマーカー（腫瘍マーカー）になります。ELISA という方法で、血液中の REGIV と OLFM4 を同時に測定したところ、胃がん患者での陽性率（診断感度）は 57% であり、既存のマーカーである CEA や CA19-9 に比べて 4 倍近くの感度を示しました。一方、MMP-10 は、健康な人や慢性胃炎患者でも 15% は陽性になりますが、胃がん患者での陽性率は約 90% ときわめて高く、胃がんのスクリーニングのための優れたマーカーであると考えられます。これらの日常臨床への導入が期待されます。

免疫染色で見たRegIV, OLFM4, MMP-10の胃がん細胞での産生



特異抗体を用いて染色しそれぞれの蛋白が茶色に見える

血液中のマーカー測定による胃がん診断の可能性（ELISA法）

血清診断マーカー	診断感度	特異度
Reg IV	37%	97%
OLFM4	31%	98%
CA19-9	15%	100%
CEA	14%	100%
Reg IV+OLFM4	57%	95%
MMP-10	94%	85%

● 同じストラテジーを用いて食道がんや前立腺がんも解析する

全く同じストラテジーで、食道がんの SAGE 法と機能解析を行ない、ADAMTS16 という遺伝子が食道扁平上皮がんの新しい診断・治療のターゲットとして有望であることをを見つけました（特許第 5055543 号）。また、私たちは数年前より、細胞膜に存在するあるいは細胞外に分泌されるタンパク質をコードする遺伝子を簡便に解析できる CAST 法という方法を用いた解析を行なっています。これまでに、胃がんや前立腺がんにおいて、たくさんの新しい診断・治療の標的候補を見つけており、臨床応用の可能性を検討しています。

● これから

病理は、主に顕微鏡で細胞の形を見てその異常を発見する組織形態学的な病理診断を通じて、地域医療・先進医療の中核を担っています。私たちが目指す病理的研究は、「遺伝子・形態・臨床の架け橋」の担い手として、得られたシーズを診断治療開発の形で日常臨床に還元することであり、今後も、この方向性を信じて進んでいきたいと思っています。

第 97 回日本病理学会 宿題報告（平成 20 年度日本病理学賞）

「胃がんの Transcriptome dissection –組織からのシーズの発見とその診断・治療への展開」