

課題名： 癌の再発・転移に関する non-coding RNA の同定とその機序解明

氏名： 三森功士

機関名： 九州大学

1. 研究の背景

根治術後の固形癌患者の循環血液・骨髄中にはEMTまたは癌幹細胞様性質を示す遊離癌細胞が存在し、転移再発に密接に関連することが報告されている。一方、Vogelsteinらは膀胱癌の原発巣と転移巣におけるクローンを調べたところ、遠隔転移クローン集団は原発巣内にすべて見られ、この集団は元の非転移性の親クローンから遺伝的に進化したものであることを示した(Nature 2010)。したがって、原発巣から転移再発をきたす際に癌細胞は何らかのゲノムレベルの変異を獲得する、あるいは転移再発を来すクローン集団のみに認められる変異が存在することが考えられる。

2. 研究の目標

担癌患者の骨髄中には遊離癌細胞が存在するが、遊離癌細胞のすべてが転移を成立するわけではない。われわれは転移再発陰性例にくらべて陽性例の骨髄中癌細胞のみに認められるゲノムレベルの変異を同定し、その発現量と共に別のサブグループを用いて転移陽性例と陰性例間で比較し、真の転移再発マーカーとしての意義を示す。また、原発巣-骨髄-転移巣における癌細胞の全ての塩基変異を解析することにより転移再発機構を明らかにする。また、骨髄中の癌細胞のみならずニッチとなる細胞群についても細胞分画をsortingして転移再発陰性例にくらべて陽性例特異的な変異を同定する。

3. 研究の特色

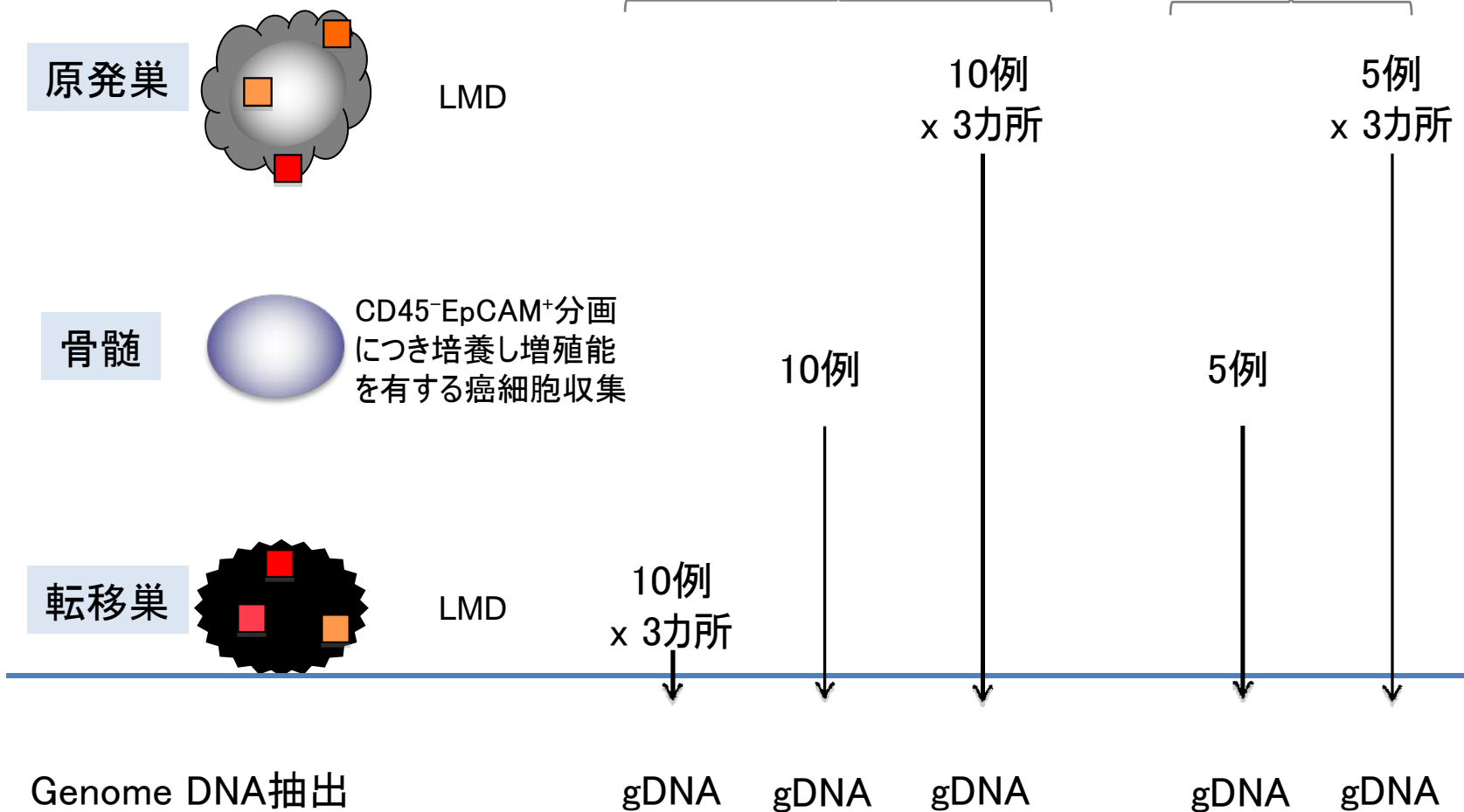
消化器癌症例の骨髄中遊離癌細胞を細胞分離した後に培養増殖可能な癌細胞を解析する点。遺伝子のみならずnon-coding RNAの解析も視野にいれて次世代シーケンサーを用いて解析を行うことが特色である。また、さらに転移再発機構を明らかにするために、原発巣から転移巣にいたるまで全変異についてスパコンを用いて包括的に解析を行うこと。さらに、重要な変異を伴う遺伝子・non-coding RNAについては発現量を調べ、再発転移の予測マーカーとしての意義を示すことも特色である。

4. 将来的に期待される効果や応用分野

本研究により、単に発現変異を捉えるのではなく、DNA変異を伴う重要な転移再発関連の遺伝子・ncRNAをとらえることができ、転移再発機構の解明のみならず予測マーカーの同定が可能となる。また宿主側細胞の変異の捕捉は根治術後の転移再発の予防を実現可能にする。転移再発の高リスク者をスクリーニングすることが可能となれば医療費の無駄を抑制できる。このように新規分子標的は新たなビジネスチャンスであり、わが国発のライフ・イノベーションの推進が期待される。

転移再発 陽性症例

転移再発 陰性症例



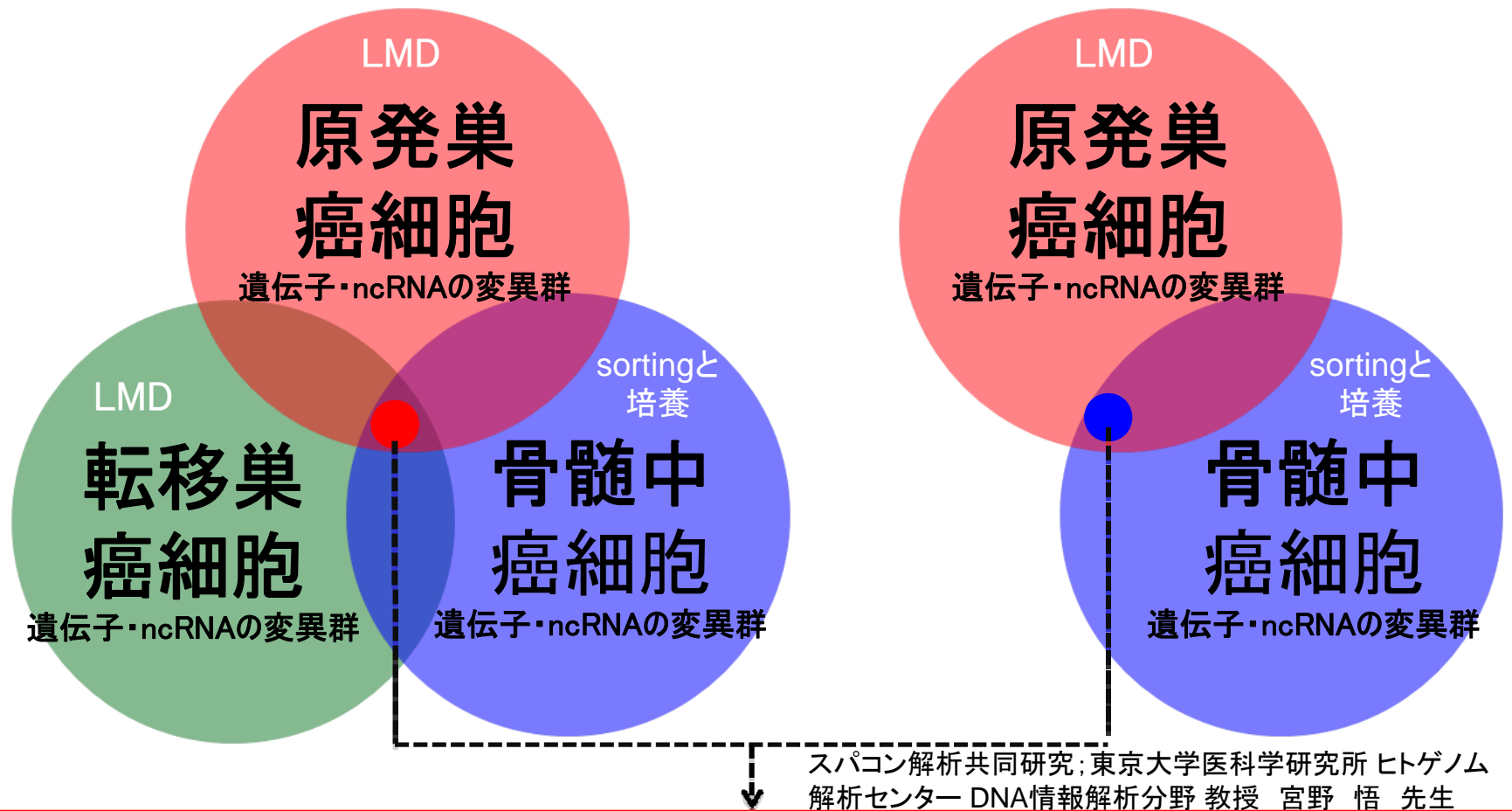
次世代シーケンサー

エキソーム解析による全exonおよび lincRNA 解析

(共同研究; 東京大学大学院新領域創成化学研究科メディカルゲノム専攻ゲノム制御学分野 准教授 鈴木 穰先生)

転移再発
陽性症例

転移再発
陰性症例



転移関連候補遺伝子・ncRNA 突然変異を同定後の研究

1) 臨床的意義の確認

- ・胃癌 1000例 骨髄・末血
- ・大腸癌 800例 骨髄・末血

2) 癌転移機構の解明

原発巣→骨髄→転移巣にいたるまで、全変異を包括的にスパコン解析し、どの変異を有するクローンが再発転移に優位かを明らかにする