

研究テーマ： 非喫煙者肺癌の生物学的事象の解明

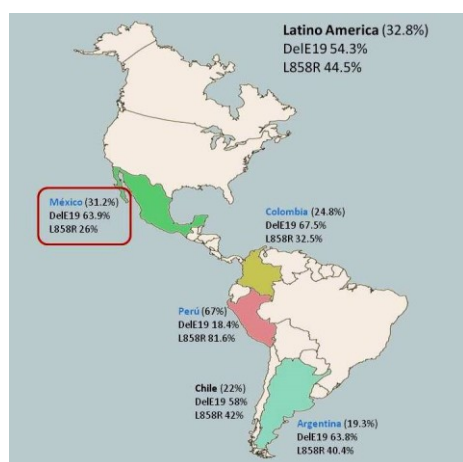
本研究は、非喫煙者肺腺癌に集積する EGFR(epidermal growth factor receptor; 上皮成長因子受容体)変異の感受性の解析を通じて、非喫煙者肺癌の発癌機序を解明していく目的で計画された。数年前までは、肺腺癌の EGFR 変異は東アジア人のみに集積すると考えられていた。しかし申請者の現在所属する Meyerson 研究室とメキシコ・ペルーなどの研究施設との共同研究で、この活性型変異は南米の肺腺癌患者にも多く集積することが最近になってわかってきた(1,2,図)。日本人と北米人の EGFR 変異陽性肺腺癌と EGFR 変異陰性肺腺癌患者の germline DNA を用いて SNP array を行うことで、EGFR 変異が特定の人種の肺胞上皮細胞に集積する機序、さらに非喫煙者肺癌の発症の機序を解明する目的の研究だが、主目的は変わらないものの、用いる検体と手法に関して変更と改善があり、その経過をご報告させていただきます。

[サンプルの現状]

留学開始後に共同研究者と共に検討を重ねた結果、tumor sample の EGFR 遺伝子を含む腫瘍関連遺伝子群の target sequence と normal (germline) sample の SNP array を比較することになった。日本からのサンプルは germline sample のみであったため、使用するのは困難となった。南米(メキシコ・コロンビア・ペルー・チリ・アルゼンチン・コスタリカ)の共同研究施設から、tumor sample と normal sample の DNA を集める方針となった。2016 年 3 月現在の課題として、①検体の多くはホルマリン固定パラフィン包埋(FFPE)組織由来の DNA であること、②各国の共同研究施設から集まる tumor-normal の paired sample が必ずしも多くないこと、が挙げられる。①に関して、現在、FFPE 由来の DNA での target sequence と genotyping が高精度で得られるかの検討を重ねている。②に関して、現在、tumor sample に含まれるわずかな normal sample からゲノム情報を得られるか、tumor sample で target sequence と genotyping を行い、同一個体の normal sample での genotyping の結果との比較を行っている。Tumor sample から normal sample のゲノム情報も高精度で得ることができれば、解析に必要な 1200-1500 例の検体は 2-3 年で集まることを予想している。

[各国治験審査委員会の状況]

2016 年 3 月現在、Broad 研究所・Dana-Farber 癌研究所での治験審査委員会での審査中であり、南米の共同研究施設それぞれの治験審査委員会の審査結果を待っている状況である。審査結果を待って前向きにサンプルの収集と前向きな解析を開始する予定であるが、それまでは既存の約 300 検体のサンプルの解析を上記のように進めていく計画である。



(図) 南米から米国までの肺腺癌の EGFR 変異陽性率
4605 例の解析の結果、ペルーで 67%を筆頭に、メキシコ 31%、コロンビア 24%、米国で 10-15%と徐々に低下していく。

(参考文献)

1 Genotyping non-small cell lung cancer (NSCLC) in Latin America. J Thorac Oncol. 2011 Nov;6(11):1955-9.

2 Updated Frequency of EGFR and KRAS Mutations in NonSmall-Cell Lung Cancer in Latin America: The Latin-American Consortium for the Investigation of Lung Cancer (CLICaP). *J Thorac Oncol*. 2015 May;10(5):838-43.