

分子標的の検索・同定

貫 和 敏 博

東北大学加齢医学研究所呼吸器腫瘍研究分野

野 口 雅 之

筑波大学大学院人間総合科学研究科基礎医学系病理学

本セッションでは東京大学先端科学技術研究センターの野村仁先生と名古屋大学分子腫瘍学の柳澤聖先生にそれぞれ mRNA と protein の網羅的解析から明らかになってきた肺癌の特徴や生物学的予後因子の解説、また今後の研究の展望、特に新規分子マーカーの同定の可能性などについてお話いただいた。

野村先生は 41K という広範な遺伝子をカバーできる cDNA アレイを用いたトランスクリプトーム解析について報告された。まず肺癌細胞株と肺癌臨床検体を用いて同様な解析を行い、小細胞癌と扁平上皮癌の細胞株で示される遺伝子プロファイルはこれらの細胞株と同じ組織型の臨床検体での遺伝子発現プロファイルと良く一致し、これら細胞株はそれぞれの組織型の病態モデルとして有用であることが示された。一方、腺癌では細胞株のプロファイルと臨床検体のプロファイルが一致しないことが多い点が指摘され肺腺癌の特殊性が示され興味深かった。現状で有意な知見として示されたのは神経内分泌癌についてで、神経内分泌癌がその発現遺伝子プロファイルによって high risk group と low risk group の 2 つに分類できることである。これらの発現遺伝子プロファイルのさらなる詳細な解析が小細胞性肺癌の新規治療薬開発につながる事が期待される。

柳澤先生にはマトリックス支援レーザー脱離イオン化飛行時間型質量分析計 (Matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry: MALDI-TOF-MS) を用いた組織あるいは血清中における肺癌特異的発現蛋白の網羅的解析の現状をお話いただいた。特に組織切片を用いた MALDI-TOF-MS 解析により細胞レベルで選択した部位の発現蛋白プロファイルが解析出来る点は非常に興味深い。一方その場合再現性の点で、また試料の質を保証する点でさらなる工夫も必要であることが示された。いずれにしても 150 例以上の肺癌臨床検体で 2000 種類以上の正常にないピークが検出され、予後良好群と不良群間での解析も進んでおり、これらのさらなる解析によって生物学的に意味のある分子マーカーが同定されることが望まれる。一方、臨床検体の解析ばかりでなく一定の動物モデル実験系でも同様な解析は可能であり、たとえばヒト大細胞癌株から樹立された高転移亜株と低転移亜株との間の網羅的解析でも発現差の認められる新規蛋白が同定されつつある。

お 2 人のお話は共に網羅的解析の方法論的な革新性と未来性を示される一方でこれらの解析法から生物学的に意味のある分子の同定まで絞り込んでいく難しさも同様に示されたと思われる。今後の研究の発展で 1 つでも 2 つでも実際に分子標的治療の対象になる遺伝子が同定されることが期待される。