

REG 遺伝子発現によるがんの予後診断法の実用化

育成研究：JSTイノベーションプラザ宮城 平成17年度採択課題
「REG 遺伝子発現によるがんの予後診断法の実用化と治療薬のグランドデザインの確立」

代表研究者：奈良県立医科大学・医学科 教授 高沢 伸
(平成18年度東北大学・大学院医学系研究科 教授)



■ 研究概要

REG ファミリー遺伝子発現のリアルタイム RT-PCR 法による定量法、REG ファミリー蛋白質の免疫組織染色法による判別法を開発し、がん組織中の REG 遺伝子発現、REG 蛋白質発現に基づく予後診断法の実用化を可能にした。また、REG 蛋白質に対する抗体のがん治療薬としての可能性を追求した。

■ 研究内容、研究成果

REG (Regenerating gene)ファミリー遺伝子は、REG I α , REG I β , REG III, HIP/PAP, REG IV の構造の似た5つの遺伝子から構成されており、我々が見出した再生増殖因子である REG 蛋白質 (REG I α , REG I β , REG III, HIP/PAP, REG IV) をコードしている。REG ファミリー遺伝子のがん細胞で発現すると自らや周辺のがん細胞の増殖を活性化して、がんの再発率の上昇やがん患者の生存率(生命予後)の低下をもたらすことが予想される。

本プロジェクトでは、少量のがん組織から RNA を抽出し、5種類のヒト REG ファミリー遺伝子の発現を区別して定量するリアルタイム RT-PCR 検出法を完成させ、実用化に向けて図1に示すプロトタイプを完成した。図1のプロトタイプ商品を用いて奈良県立医科大学附属病院で手術をした肺がん(腺がん)患者の切除組織を用いて REG ファミリー遺伝子の発現を定量解析した。その結果、図2に示すように進行が同程度の肺がんであっても、REG ファミリー遺伝子のうち REG I α 遺伝子発現のある場合は、発現の無い場合に比べて患者の生命予後が悪いことが明らかになった。

がんの有無やその広がりを知るために、がん組織(またはがんと疑わしき組織)を内視鏡検査や手術で取り出して検査する病理組織学的検査が日常的に行われている。本プロジェクトでは、REG 蛋白質に対するモノクローナル抗体を作製し、病理組織学的検査のために取り出したがん組織を、抗体を用いて染色する免疫組織学検査を行うことで、がん組織における REG 蛋白質の発現を定性的に判別する検査法を完成させた。この技術を用いて大腸がん患者の切除組織を染色すると、REG 蛋白質が発現しているがん組織を図3(この場合は REG IV 蛋白質)のように褐色に染め出すことが可能である。この免疫組織学検査で、東北大学附属病院で手術をした大腸がん患者について調べてみると、図4のようにがんの進行は同程度であっても、REG 蛋白質のうち REG IV 蛋白質発現のある場合は、発現の無い場合に比べて、患者の生命予後が悪いことが明らかになった。

更に、抗 REG 抗体による治療薬(抗体医薬)をも目指し、抗原獲得、抗原・抗体評価系、中和活性評価系を確立した。

■ 今後の展開、将来の展望

REG 遺伝子発現検査としてのリアルタイム RT-PCR 検査は、臨床症例数をさらに増やして予測精度(限界)、適用できるがんの種類の見極めを行い、受託検査事業としての実用化を進める予定である。また、その後は検査キット製品についての安定性や品質管理テストを経て検査キット販売へと実用化を進めたい。免疫組織学検査についても臨床症例解析数を増やし、予測精度と適用可能ながんの種類の見極めを行い、受託検査事業としての実用化を進める予定である。開発した抗体については試薬販売会社と連携してキット化し販売するビジネスモデルと他検査会社へ抗体のライセンス販売のみを行うビジネスモデルについて調査・検討が必要と考えている。将来的には REG 遺伝子、REG 蛋白質発現検査に基づく抗体医薬を含む新しいがん治療法(およびその選択)に道が拓かれるものと期待し、開発努力の継続を行う予定である。



図1 REG遺伝子発現を定量するリアルタイムRT-PCRキット(プロトタイプ)

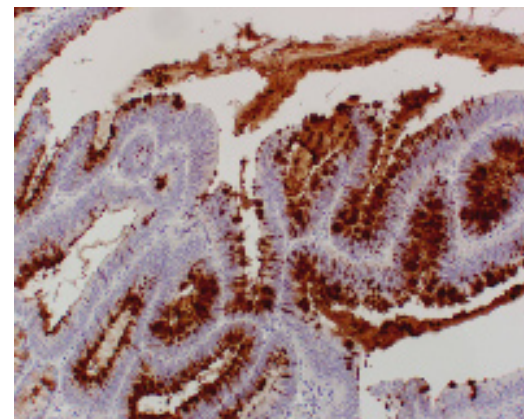


図3 大腸がん組織の抗REG IV抗体による免疫組織染色

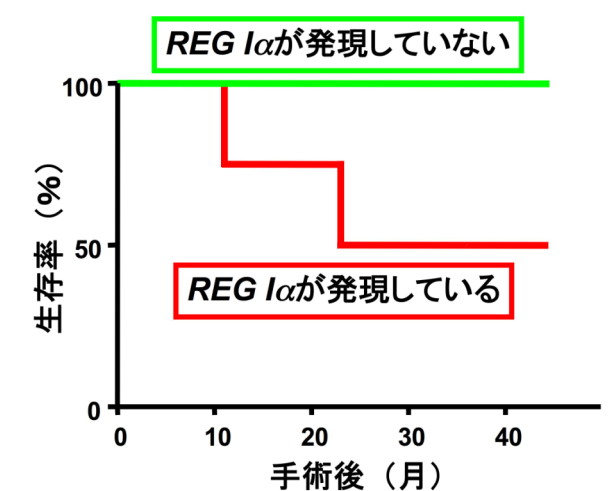


図2 Stage Iの肺がんではREG I α mRNAが発現している患者の生命予後が悪い(P<0.001)

Kaplan-Meier法による生存分析 全28症例

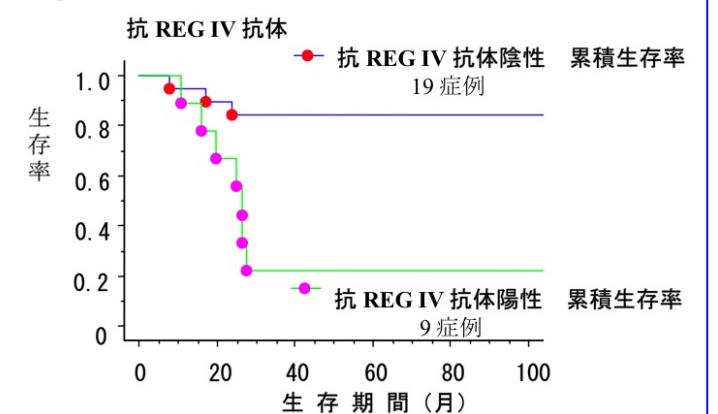


図4 Stage II, IIIの大腸がんではREG IVが染まる患者の生命予後は不良(P=0.0024)

■ 研究体制

- ◆ 代表研究者
奈良県立医科大学・医学科 教授(平成18年度東北大学・大学院医学系研究科 教授) 高沢 伸
- ◆ 研究者
池田崇之、吉川雄朗(以上科学技術振興機構)、菅原 明、海野倫明、野口直哉、小野川 徹(以上東北大学)、那谷耕司(岩手医科大学)、広中安佐子、山内晶世(以上奈良県立医科大学)、中川原寛一、酒井栄一(以上日本遺伝子研究所)、嶋田裕之、藤原雅彦、城光寺邦信(以上江東微生物研究所)、宇津木照洋、山田雄次、寺田忠史、三好和久、宮寺和孝、青柳芳美、坂井和子、野口和春、松尾憲一、江村智博(以上大鵬薬品工業)
- ◆ 共同研究機関
株式会社 日本遺伝子研究所、株式会社 江東微生物研究所、大鵬薬品工業株式会社、東北大学、奈良県立医科大学

■ 研究期間

平成18年4月 ～ 平成21年3月