

平成21年6月1日現在

研究種目：基盤研究(C)
研究期間：2007-2008
課題番号：19590924
研究課題名(和文) SNP に対するジーンチップによる肺癌 EGFR 変異遺伝子関連遺伝子の発見とその解析

研究代表者 前門戸 任
(マモト マコト)

研究者番号：40344676

研究成果の概要(和文)：肺癌は日本人の年間死亡者数が5万人を超え、化学療法に抵抗性な難治性固形腫瘍の代表である。肺癌においてはこれまで幾つかの遺伝子変異が示され、発癌に関与することや治療の標的となりうることが報告されてきた。なかでも多くの悪性腫瘍で過剰発現が報告されている上皮増殖因子受容体(EGFR)については、肺癌でEGFR遺伝子に変異があることが明らかとなった。非小細胞肺癌に対する初の分子標的治療剤として世界に先駆けて日本で承認された薬剤であるゲフィチニブは、そのEGFRのチロシンキナーゼ(TK)阻害を作用機序としており、肺癌治療において重要な役割を担ってきている。このゲフィチニブの奏効例では肺癌のEGFRのTK領域において遺伝子変異が多いことが報告され、このEGFR遺伝子変異が治療効果予測因子として臨床の場で広く認識されるようになった。このEGFRの遺伝子変異に人種差が認められ日本人をはじめとした東アジア人にその遺伝子変異が多いことが報告された。本研究ではこの遺伝子変異人種差に影響を与えるEGFR遺伝子変異関連遺伝子があると予想しEGFR遺伝子変異陽性患者を研究対象とし、全ゲノムレベルのSNP解析を通してその関連遺伝子を同定することを目的とする。

すでに解析された検体では関連遺伝子の同定には不十分であり更にEGFR遺伝子変異症例を集積し関連遺伝子の同定に努め、DNAの保存は一部を鍵のついた-80℃の冷蔵庫に保管し、一部を埼玉医科大学ゲノムセンター及びDenmark AROS社に送った。その際には患者が特定できないように符号をつけて患者名、ID等では扱わない。照合表は研究代表者が管理を行った。解析結果はまだ十分量に達しておらず、引き続き検体の集積に努める。

研究成果の概要(英文)：

Lung cancer is a major cause of cancer death, and one of the most resistant cancers to treatment. Several mutations in the lung tumor were found so far, which were studied in terms of the association with oncogenicity, targets of therapy. It was demonstrated that epidermal growth factor receptor (EGFR) mutation in tumor cells exists among

the lung cancer patients but not among other organ type of cancer. Gefitinib is an orally administered tyrosine kinase inhibitor (TKI) of EGFR that was approved in Japan for the first time in the world. This drug has substantial role on treatment with non-small cell lung cancer patients, especially has characteristics that include female, never smoker, and adenocarcinoma histology. The response of treatment with gefitinib was found strongly correlated with both these patient`s characteristics and EGFR mutations. In addition, it was reported that there are more EGFR mutations in tumor cells of Asians than in Westerners. On the hypotheses of that there are associate genes with this ethnic difference in incidence of mutation in the tumor cells, we conducted the study to identify these associated genes by the analysis of SNP through the whole genome with Gene chip assay.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	1,900,000	570,000	2,470,000
2008年度	1,600,000	480,000	2,080,000
年度			
年度			
総計	3,100,000	1,050,000	4,150,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・呼吸器内科学

キーワード：非閉塞性肺疾患癌、肺線維症、呼吸器感染症、その他・肺癌 EGFR 遺伝子変異

1. 研究開始当初の背景

肺癌は日本人の年間死者数が5万人を超え、化学療法に抵抗性な難治性固形腫瘍の代表である。肺癌においてはこれまで幾つかの遺伝子変異が示され、発癌に関与することや治療の標的となりうることが報告されてきた。なかでも多くの悪性腫瘍で過剰発現が報告されている上皮増殖因子受容体(EGFR)については、肺癌でEGFR遺伝子に変異があることが明らかとなった。非小細胞肺癌に対する初の分子標的治療剤として世界に先駆けて日本で承認された薬剤であるゲフィチニブは、そのEGFRのチロシンキナーゼ(TK)阻害を作用機序としており、肺癌治療において重要な役割を担ってきている。このゲフィチニブの奏効例では肺癌のEGFRのTK領域において遺伝子変異が多いことが報告され、このEGFR遺伝子変異が治療効果予測因子として臨床の場で広く認識されるようになった。このEGFRの遺伝子変異に人種差が認められ日本

人をはじめとした東アジア人にその遺伝子変異が多いことが報告された。

2. 研究の目的

EGFR 遺伝子変異関連遺伝子があると予想し EGFR 遺伝子変異陽性患者を研究対象とし、全ゲノムレベルの SNP 解析を通してその関連遺伝子を同定することを目的とする。

3. 研究の方法

EGFR 遺伝子変異症例を集積し関連遺伝子の同定に努め、DNA の保存は一部を鍵のついた -80℃ の冷蔵庫に保管し、一部を埼玉医科大学ゲノムセンター及び Denmark AROS 社に送った。その際には患者が特定できないように符号をつけて患者名、ID 等では扱わない。照合表は研究代表者が管理を行った。解析結果はまだ十分量に達しておらず、引き続き検体の集積に努める。

4. 研究成果

解析された検体では関連遺伝子の同定には不十分であり更に EGFR 遺伝子変異症例を集積し関連遺伝子の同定に努める。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計2件)

- ① Inoue A, Sugawara S, Yamazaki k
Randomized phase II trial comparing amrubicin with topotecan in patients with previously treated small-cell lung cancer:North japan lung Cancer: Study Group Trial 0402.
J Clin Oncol
26:5401-5406, 2008
- ② Inoue A, Xin H, Suzuki T
Suppression of surfactant protein A by an epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor exacerbates lung inflammation.
Cancer Sci
99:1679-1684, 2008

[学会発表] (計0件)

[図書] (計0件)

[産業財産権]

○出願状況 (計0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

○取得状況 (計◇件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

[その他]

ホームページ等

6. 研究組織

(1)研究代表者

前門戸 任 (マメント マコト)

研究者番号：40344676

(2)研究分担者
()

研究者番号：

(3)連携研究者
萩原 弘一 (ハギワラ コウイチ)

研究者番号：240705