

プロテオーム解析を用いたがん個別化医療のためのバイオマーカー開発

(国立がん研究センター 希少がん研究分野)
近藤格

Cancer biomarker development toward personalized medicine using proteomic approach

(Division of Rare Cancer Research, National Cancer Center Research Institute)
Tadashi Kondo

Short Abstract: Proteomic modalities were employed to develop cancer biomarkers for personalized medicine. Using surgically resected tumor tissue, intriguing biomarker candidate proteins were identified, and their utilities and functional roles were investigated for clinical applications. Fundamental research tools including patient-derived cancer models and a biobank were constructed to promote biomarker study. Proteogenomic approach will be the next step for proteomic biomarker study, and the software to integrate genome and proteome data was created. The biomarker development is such a multidisciplinary study, and proteomics will remain a powerful approach for biomarker discovery.

Keywords: Cancer, Proteomics, Biomarker

がんは分子生物学的にも臨床的にも多様な疾患であり、同じ種類のがんであっても治療への応答性が異なることが知られている。多くの抗がん剤が短期間に開発されるようになった今日においては、がんの個性をみきわめて個々の症例に的確な治療方針を立てるための分子診断技術が求められている。また、近年開発される抗がん剤はどれもきわめて高額であることが医療経済的に問題になっている。すなわち、抗がん剤な抗がん剤が奏効する確率の高い症例を選択することが、医療費を効率よく使う観点から求められている。このような高度な診断技術の鍵となるのはバイオマーカーである。転移、再発、治療抵抗性といった臨床的に重要な事象に連関する分子を同定し、それらのバイオマーカーとしての有用性を検討するという研究を行ってきた。具体的には、腫瘍組織からレーザーマイクロダイセクションを用いて腫瘍細胞を回収し、そこから抽出したタンパク質を超高感度の蛍光色素で標識して大型の二次元電気泳動法で分離する手法(2D-DIGE)である¹⁾。希少がん・肉腫に集中してバイオマーカーの開発を行い、バイオマーカー候補のタンパク質を数多く同定した²⁾。同定したバイオマーカーと臨床的事象の関連性を機能的に立証するためにはがんモデルが必要だが、希少がんにおいては、がんモデルの入手は困難である。この問題を解決するために、腫瘍組織から細胞株やゼノグラフィトを効率よく樹立する系を開発し、400症例の肉腫症例を対象にモデル系の構築を行った³⁾。また、バイオマーカーの開発に使用する臨床検体の多くはバイオバンクから入手するのだが、希少がんについてはバイオバンクに保管されている臨床検体は、数・量ともに十分ではない。この問題を解決するために、バイオバンクの構築に携わった。がんはゲノムに発生した異常が原因で発生する疾患であり、プロテオームの異常の背景にはゲノムの異常が控えている。プロテオームだけ調べていたのでは、全体像をとらえることはできない。このアイデアを基本として、個々のサンプルのゲノム情報を元にバーチャルなプロテオームを構築し、質量分析を用いたタンパク質同定に使用するソフトウェアを開発した。

バイオマーカーの開発には、学際的な取り組みが必要である。プロテオーム解析の技術は候補タンパク質の発見において中心的な役割を果たしうるが、それだけでは臨床に役立つバイオマーカーを開発することはできない。私自身の個人的な経験としては、小さな二次元電気泳動から大学院時代の実験を始め、2D-DIGEを用いた解析からバイオマーカーの開発に入り、バイオマーカーの検証実験や機能解析を通じてバイオバンクや患者由来がんモデル・レポジトリに代表される研究基盤が、とりわけ希少がんにおいて、あまりにも貧弱であることに気づかされた。研究の内容は当初の予想を超えて多岐にわたり、プロテオゲノミクスも取り入れるようになった。研究者としての意識も大きく変わり、社会に役立つ研究、歴史に残る成果を目指すようになった。このような研究者人生のきっかけとなったプロテオーム解析が、これからもますます発展していくことを願っている。

参考文献

- 1) Kondo T et al. Nat Protoc. 2006;1(6):2940-56.
- 2) Suehara Y and Kondo T et al. Clin Cancer Res. 2008 Mar 15;14(6):1707-17.
- 3) Kondo T. Cancer Sci. 2021 Mar;112(3):953-961.