

LINE-1 メチル化を指標とした個別化抗がん剤治療

はじめに

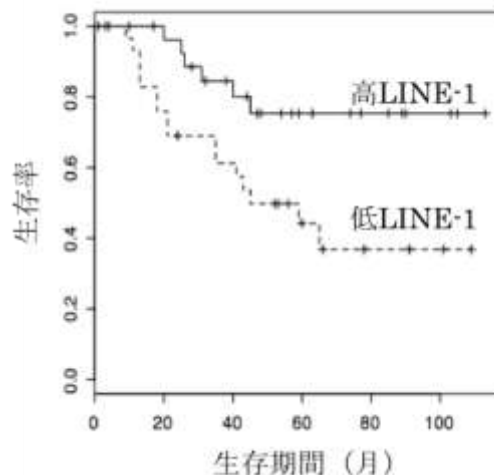
固形癌、特に大腸癌の治療では、手術により病巣を取り除くことが基本的な戦略となっています。しかし、手術により肉眼的には完全に病巣を切除できたとしても、数年後に局所再発や転移をきたし再発する例が少なからずあります。このような再発を予防する目的で、手術後に補助的な抗がん剤治療（以下、補助化学療法と呼びます）を行っているのが大腸がんの一般的な治療体系です。補助化学療法は再発の可能性が高い症例に対して行われますが、この治療法には克服すべき 2 つの問題があります。1 つは再発の可能性を正確には判定できないこと。2 つ目は使用される抗がん剤の再発予防効果が治療開始時点でわからないことです。この 2 つの問題を残したまま現時点で画一的に行われている補助化学療法では、本来必要のない患者に、あるいは、効果の無い抗がん剤を用いて治療が行われている場合が潜在的に多いと考えられます。補助化学療法において我々が目指すべきは、再発危険群を正確に判定し、かつ、その症例に有効な抗がん剤を使用することであると言えます。

臨床的には、上記の問題を克服し得る再発予測因子・抗がん剤感受性予測因子を探索することが重要な研究テーマであり、多くの研究報告がありますが、少なくとも大腸がんの術後補助療法で臨床使用できると確認された因子はありません。私どもは、大腸がん症例で、術後の再発危険性と 5-FU 系経口抗がん剤を使用した術後補助化学療法の効果を同時に予測し得る因子を発見し、昨年度特許申請を行いました。その概要を以下に紹介します。

大腸がん症例における予後予測・抗がん剤感受性予測因子としての LINE-1 メチル化

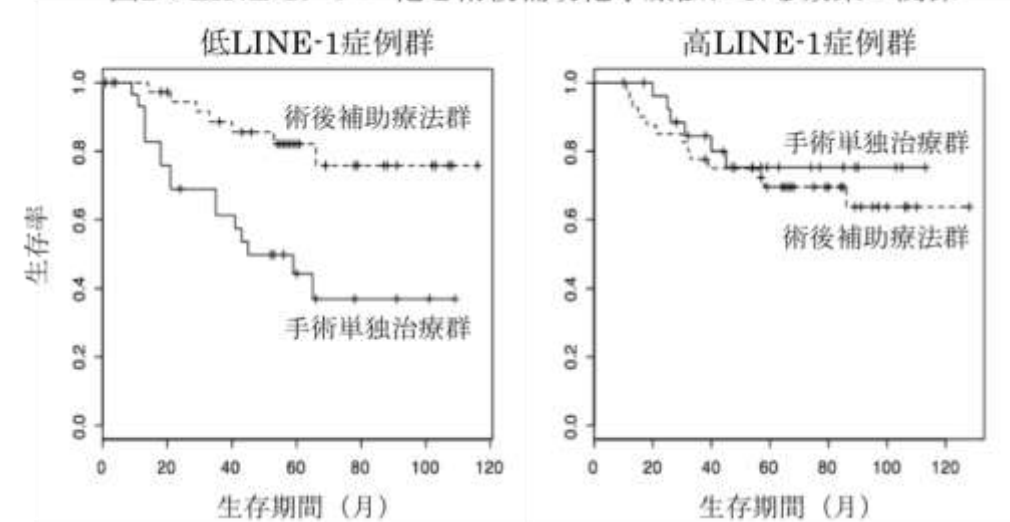
Long interspersed element 1 (LINE-1)はレトロポゾンの一種で人のゲノム内を転移する機能を持ち、ゲノムに“寄生した遺伝子”として知られています。レトロポゾンは、転移により新たな遺伝子や遺伝子機能を誘導することで、人の進化に重要な役割を果たしてきたと考えられます。一方で、体細胞におけるレトロポゾンの活性化は細胞の生存に不都合であり通常 DNA のメチル化によりその発現は抑制されています。複数の腫瘍組織でがん化に伴い LINE-1 のメチル化が低下することが観察され、LINE-1 の発現と転移の活性化は、がんの発生に中心的な役割を果たすと予想されています。このような背景から、大腸がん組織の LINE-1 メチル化を測定し、その臨床的マーカーとしての有用性を探索しました。手術で病巣を取り切った大腸がん患者の予後と切除したがん組織の LINE-1 メチル化を解析しました。その結果、手術治療だけを行った症例群においては LINE-1 メチル化が低い症例は高い症例に比較して予後不良であり、予後因子となることがわかりました (図 1)。一方、手術治療だけを行った症例群と術後補助化学療法を行った症例群を比較してみると、LINE-1 メチル化が低く予後不良な症例群では、術後補助化学療法により予後が飛躍的に改善することが観

図1：LINE-1メチル化と大腸がん患者の予後との関係



察されました (図 2 左)。このような術後補助療法の効果は LINE-1 メチル化が高く元々予後が良い症例群では認められませんでした (図 2 右)。使用した抗癌剤はすべて経口の 5-FU 系薬剤でした。これらの結果は、LINE-1 のメチル化を解析することで、大腸がん症例から手術後再発の高危険群を見つけ出し、さらにその症例群に対して感受性が高いと思われる 5-FU 系経口抗癌剤を投与するという個別化治療が可能であることを示しています。

図2 : LINE-1メチル化と術後補助化学療法による効果の関係



LINE-1 メチル化が大腸がん患者の予後と 5-FU 感受性に関与する機序

上記の結果は、大腸がん患者の臨床経過と切除したがん組織を調べてわかったことですが、なぜ LINE-1 メチル化が予後と 5-FU 感受性に関係するのかという疑問にはまだ明確に答えることができません。予後との関係において予想される機序としては、LINE-1 発現によるゲノムの不安定化があります。前述したように、LINE-1 はレトロポゾン的一种で DNA メチル化の低下によりその発現抑制が解かれると、LINE-1 の配列はゲノム内を転移して歩き、遺伝子配列などを破壊したり、異常な配列を作り出したりすると予想されます。このような異常が容易に作り出される状態をゲノムの不安定化と呼びます。つまり、LINE-1 の低メチル化はゲノム不安定化の原因になると考えられています。がん組織でのゲノムの不安定化は loss of heterozygosity (LOH) や aneuploidy として観察され、いずれもがんで観察される場合には予後不良な指標となることが古くから報告されています。したがって、LINE-1 の低メチル化もゲノム不安定性を介して予後に関係していると考えることが可能です。実際、LINE-1 のメチル化と LOH の関係を大腸がんで調べたところ、LOH が観察される大腸がんでは LINE-1 メチル化が低く、LOH を認めないがんでは LINE-1 メチル化が高いという結果を得ました (図 3)。現在、LINE-1 メチル化と 5-FU の効果が相関する機序を解析しており、そのメカニズムを明らかにすることで新たな 5-FU 効果増強法を提供できると考えています。

図3 : LINE-1メチル化と LOH の関係

