

随分お休みをいただいておりますが、このたび、再開することになりました。今回から担当筆者が変わりましたが、前担当者同様にご愛顧賜りますよう、よろしく願いいたします。

今回のテーマは、「がんの個別化医療」です。

個別化医療とは、患者本人にとって最適な病気の予防法や治療法の確立を目指した医療のことです。同じような意味で、テーラーメイド医療やオーダーメイド医療と言われることもあります。いずれの言葉にしても、随分と社会に定着してきた感があります。

2003年のヒトゲノム計画完了以後、個人の遺伝子型の違いを踏まえて、病気の原因を探したり、治療法を考えたりすることが、現実的な目標になりました。それはこの10年で、DNA=ゲノム、mRNA=トランスクリプトーム、タンパク質=プロテオーム、代謝産物=メタボロームといった、大規模解析が可能な環境ができたことと大きく関係しています。遺伝子情報を元に、個人の特徴を分類したり、定義づけたりできるようになってきているのです（余談ですが、10年前は大学院生だった筆者から見ると、最新のDNAシーケンサーのスペックの凄さには思わずため息が出ます。そもそも仕組みからして違ってはいますし）。

現在進められている個別化医療では、個人の遺伝子型として、一塩基多型（Single Nucleotide Polymorphisms: SNP、スニップ）が重要視されています。ある人のゲノムDNAの塩基配列を別人と比較したとしましょう。ほとんどの塩基は双方で一致しますが、まれに一塩基だけ違いが生じていることがあります。これをSNPと言います（本当はもっと厳密な定義があるのですが、ここでは省略します）。繰り返しになりますが、DNAシーケンサー、マイクロアレイなどの技術発展によって、個人のSNPを特定することは随分容易になりました。遺伝子制御領域や翻訳領域に存在するSNPは、タンパク質の質や量を変化させることで、個人差を生み出す可能性があると考えられています。日本では、文部科学省が主導して標本収集と研究のプロジェクトが進んでいます（1）。特定の病気へのなりやすさ、病気の予後、治療法や薬の効果と副作用の程度といった因子とSNPの種類との関連を知って、病気の予防・診断・治療や薬の開発に役立てましょうというわけです。

こういったアプローチによる個別化医療への取り組みは、これからの私たちに必ず大きな恩恵をもたらすことでしょう。あのiPS細胞も強力なツールとなりますし、どんどん研究を進めていただければと思います。一方で、話の規模が大き過ぎて、必要なものも高価で

あるために、筆者などはこういった取り組みについて、ハードルが高いと感じてしまいます。何か他に、少人数でも手軽にできる個別化医療の話がないのでしょうか。そこで、手前味噌ではありますが、AntiCancer 社が関わった最近の研究 (2) をご紹介させていただきます。

この研究論文で、著者の Metildi らは、FGS (Fluorescence-Guided Surgery : 蛍光ガイド手術) を行っています。FGS とは、AntiCancer Letter No. 16 で紹介した Urano らの研究 (3) のように、蛍光分子を使ってがん組織を可視化して行う手術のことです。FGS を行うことにより、がん組織の摘出効率が上がることが期待されます。大腸がんを可視化するために、Metildi らは、蛍光発色団 AlexaFluor シリーズを結合したヒトがん胎児性抗原 (CEA) に対するキメラ抗体 (Fab 領域 : マウス抗体由来、Fc 領域 : ヒト抗体由来) を用いました。Metildi らの行った免疫組織化学的解析では、同じ抗原を認識するマウス抗体に比べて、キメラ抗体を用いた方がヒトがん組織における CEA の検出感度が高まり、ヒト正常組織でのバックグラウンドが減少したということです。そして、AntiCancer 社の技術である PDOX (Patient-Derived Orthotopic Xenograft) モデル (4) を使用して検証した結果、抗 CEA キメラ抗体を用いた FGS では、通常の手術方法に比べて、がん組織の摘出効率が上昇したと報告しています。

この論文で使用された PDOX モデルは、個別化医療での活用が期待できるモデルです。PDOX モデルの作製法を簡単に説明します (図 1)。がん患者から採取したがん組織をマウスの皮下に移植します (図 1、①)。そのがん組織を成長させた後、一部を別のマウスへと外科的に同所移植します (図 1、②)。このようにして作製されたマウスを、PDOX モデルと呼びます。PDOX モデルは、臨床的意義を追求し、患者由来のがん組織が持つ個性とがんの移植先の微小環境の影響を反映したモデルです。PDOX モデルマウスを「小さながん患者」として活用することで、現在用いられている治療法から、患者本人にとって最適な方法を選ぶのに役立つかも知れません。

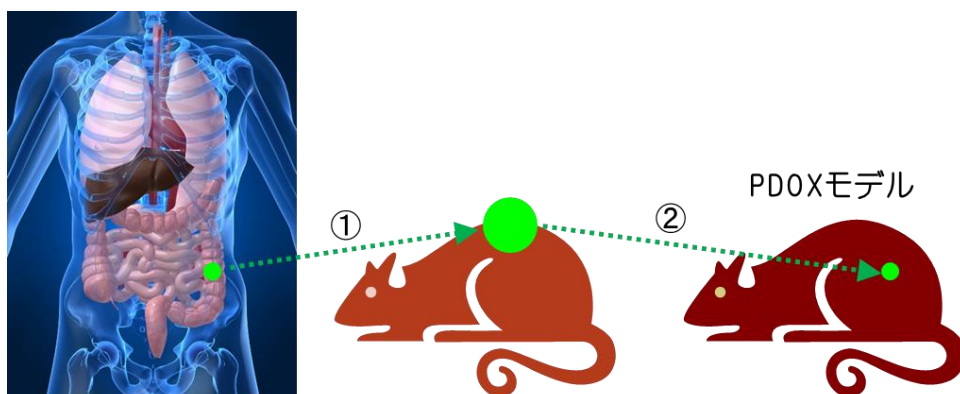


図 1 PDOX モデルの作製法

<PDOX モデルの詳細については、AntiCancer 社による解説 (英文サイト) がございます。  
<http://www.anticancer.com/acpx.htm> も併せてご参照ください。 >

標準的ながんの薬物療法では、一定期間で薬剤を変えながら投与し、効果が確認された薬剤を継続治療に用いることが行われています。時には、全く効果を示さない薬剤を投与することになるため、患者に身体的・時間的・経済的負担を強いてしまうことが課題とされてきました。多方面からの取り組みによって、がんの個別化医療が発展することを願っております。

(文責：後藤)

#### 参考資料

1. オーダーメイド医療実現化プロジェクト <http://www.biobankjp.org/index.html>
2. Metildi CA *et al.*, Fluorescently labeled chimeric anti-CEA antibody improves detection and resection of human colon cancer in a patient-derived orthotopic xenograft (PDOX) nude mouse model. *J. Surg. Oncol.* 2013 Nov 19.
3. Urano Y *et al.*, Rapid cancer detection by topically spraying a  $\gamma$ -glutamyltranspeptidase-activated fluorescent probe. *Science* 3(110), 110-118,2011.
4. Fu XY *et al.*, Models of human metastatic colon cancer in nude mice orthotopically constructed by using histologically intact patient specimens. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 88, 9345-9349, 1991.