

—千里ライフサイエンス新適塾—

「難病への挑戦」第28回会合

「肺がんの予防・診療を推進するための
基礎研究、TR研究」

講師 河野 隆志 (こうの たかし)
国立がん研究センター
研究所 ゲノム生物学研究分野 分野長
先端医療開発センター ゲノム TR 分野 分野長

日時 2016年12月12日(月) 18:00~20:00

場所 千里ライフサイエンスセンタービル
講演会 8階 801・802号室 (18:00~19:00)
懇親会 6階 603・604号室 (19:00~20:00)

講演・懇親会ともに参加費無料

コーディネーター

菊池 章(大阪大学大学院医学系研究科 分子病態生化学 教授)

山下 俊英(大阪大学大学院医学系研究科 分子神経科学 教授)

主催:公益財団法人 千里ライフサイエンス振興財団
〒 560-0082 大阪府豊中市新千里東町1丁目4番2号
千里ライフサイエンスセンタービル20階
E-mail : dsp@senri-life.or.jp Tel: 06-6873-2001
<http://www.senri-life.or.jp>

肺がんの予防・診療を推進するための基礎研究、TR研究

国立がん研究センター

研究所 ゲノム生物学研究分野

先端医療開発センター ゲノム TR 分野

分野長 河野 隆志

肺がんは、欧米・本邦においてがん死因一位を占める難治がんであり、その減少は喫緊の課題である。そのためには、1) 発症危険群を把握し、早期診断・治療を行うこと、2) 進行がんに対しては有効な治療薬を見つけること、の二つが重要である。

肺がんの約半数を占める肺腺がんは、喫煙との関連が弱いこと、そして、EGFR, ALK などの Driver がん遺伝子の活性化が起点となって発生することが特徴として知られている。我々は、新規 Driver がん遺伝子として RET 融合遺伝子を同定し、LC-SCRUM 機構による全国遺伝子スクリーニングにより、融合陽性例には RET キナーゼ阻害薬バンデタニブが有効であることを明らかにした。また、がん遺伝子異常陰性の肺がん好発するクロマチン制御遺伝子の失活を標的とした治療アイデアを提唱している。

一方で、早期肺がんの 5 年生存率は 70%以上であることから、危険群の把握は肺がん死減少の有効な手段と考えられる。欧米人に比べてアジア人では、EGFR 体細胞変異を伴う肺腺がんの発症割合が高い(10% vs 50%)ことから、肺腺がんの発症にはアジア人特有な遺伝要因があると考えられる。また、免疫チェックポイント治療薬が肺がん承認されたものの、EGFR 肺がんへの効果が低いことも報告され、EGFR 変異がんには独自の免疫回避機構が存在する可能性がある。我々は EGFR 変異陽性の肺腺がんリスク因子として HLA-class II 領域に位置する HLA-DPB1(Glu57Asp)等複数の遺伝子多型を同定している。本講演では、肺がんの予防・診療を推し進めることにおける基礎研究、TR 研究の役割について、議論させていただきたい。

【講師略歴】

1989(平成元)年	京都大学 薬学部薬学科 卒業
1991(平成 3)年	京都大学大学院 薬学研究科修士課程 修了
1995(平成 7)年	東京大学大学院 医学研究科博士課程 修了
1995(平成 7)年	国立がんセンター研究所 生物学部 研究員
2000(平成 12)年	同 生物学部 室長
2010(平成 22)年	国立がん研究センター研究所 ゲノム生物学研究分野 分野長(～現在)
2013(平成 25)年	同 先端医療開発センター ゲノムトランスレーショナル リサーチ分野 分野長 (併任、～現在)

【受賞】

2004 年 日本癌学会奨励賞

【所属学会、研究会】

日本癌学会 (評議員)、日本肺癌学会、人類遺伝学会、日本分子生物学会

【主要論文】

(*:corresponding author)

1. Kohno T*, Ichikawa H,,,, Shibata T. KIF5B-RET fusions in lung adenocarcinoma. *Nature Medicine*, 2012, 18, 375-377.
2. Shiraishi K, Kunitoh H,,,, Kubo M, Kohno T*. A genome-wide association study identifies two new susceptibility loci for lung adenocarcinoma in the Japanese population. *Nature Genetics*, 2012, 44, 900-903.
3. Oike T, Ogiwara H, Tominaga Y, Ito K, Ando O, Tsuta K, Mizukami T, Shimada Y, Isomura H, Komachi M, Furuta K, Watanabe SI, Nakano T, Yokota J, Kohno T*. A synthetic lethality-based strategy to treat cancers harboring a genetic deficiency in the chromatin remodeling factor BRG1. *Cancer Res*, 2013, 73:5508-18.
4. George J, Lim JS,,,, Kohno T,,,,Thomas RK*. Comprehensive genomic profiles of small cell lung cancer. *Nature*, 2015, 524:47-53.
5. Saito M, Shimada Y, Shiraishi K, Sakamoto H, Tsuta K, Totsuka H, Chiku S, Ichikawa H, Kato M, Watanabe S, Yoshida T, Yokota J, Kohno T*. Development of lung adenocarcinomas with exclusive dependence on oncogene fusions. *Cancer Res*, 2015, 75:2264-71.
6. Ogiwara H, Sasaki M, Mitachi T, Oike T, Higuchi S, Tominaga Y, Kohno T*.

Targeting p300 addiction in CBP-deficient cancers causes synthetic lethality by apoptotic cell death due to abrogation of MYC expression. **Cancer Discov**, 2016, 6:430-445.

7. Shiraishi K, Okada Y, Takahashi A,,,, Daigo Y, Kubo M, Kohno T*. Association of variations in HLA-class II and other loci with susceptibility to EGFR-mutated lung adenocarcinoma. **Nat Commun**. 2016, 7: 12451.
8. Yoh K, Seto T, Satouchi M, Nishio M, Ymamaoto N, Murakami H, Nogami N, Matsumoto S, Kohno T,,,, Goto K*. Vandetanib in patients with previously treated RET-rearranged advanced non-small-cell lung cancer (LURET): an open-label, multicenter phase 2 trial. **Lancet Resp Med**, 2016, in press.