

胸部悪性腫瘍（肺癌、中皮腫）のトランスレーショナルな研究グループ

（近藤 征史 准教授、佐藤 光夫 講師、森瀬 昌宏 病院助教、長谷 哲成 病院助教）

肺癌を含む多くの固形癌は、種々の遺伝子異常が積み重なることにより生じると考えられている（多段階発癌説）。我々は、これまで約 15 年に渡り肺癌の発生、伸展に関与する遺伝子異常などの分子生物学的な解析を行い論文発表してきた。さらに、現在は以下の科学研究助成金を獲得し、がん幹細胞、上皮間葉細胞転換（epithelial-to-mesenchymal transition, EMT）、マイクロ RNA に関する研究も行っている。

【基盤研究 B】

- ・ アノキス抵抗性に基づいた網羅的な肺癌ドライバー遺伝子特定の研究（平成 26 年～28 年度 代表：佐藤光夫）

【基盤研究 C】

治療標的検索のための肺がん細胞におけるメカニカルストレスの解析（平成 27 年～29 年度 代表：近藤征史）

高齢者悪性胸膜中皮腫に対する治療選択の最適化をめざした基盤構築（平成 27 年～29 年度 代表：森瀬昌宏）

【若手研究 B】

癌幹細胞性を有する循環腫瘍細胞を標的とした個別化医療の開発（平成 27 年～28 年度 代表：長谷哲成）

研究手法としては、まず、肺癌および悪性胸膜中皮種の細胞株および臨床検体を対象とし癌化に関与する遺伝子の発現や変異を検索することによって有望な治療標的候補となり得る遺伝子を同定する。次に、細胞株においてこれらの遺伝子を過剰発現または、発現抑制し、増殖能や浸潤能などのがん細胞の悪性形質に与える影響を検討する。近年は、肺癌細胞の増殖に必須な治療標的候補遺伝子の同定を目的として、プール shRNA ウイルスライブラリーの肺癌細胞への導入と次世代シーケンスによる個々の shRNA の定量を併用した機能的な遺伝子スクリーニングも行っている。最終的にはこれらのアプローチにより、癌治療の革新的な治療標的を見いだすことを目的とする。

名古屋大学工学部（馬場教授）、医学部分子腫瘍（高橋教授、柳澤講師）等と、尿および呼気中に含まれるがん早期診断マーカーの検索、がんの血液中循環腫瘍細胞の検出方法の確立、血液検体による抗癌剤感受性の予測方法の確立、癌細胞株の樹立などの共同研究を行なっている。

【発表英文論文 (過去 5 年)】

1. Growth inhibitory effects of miR-221 and miR-222 in non-small cell lung cancer cells. Yamashita R, Sato M, Kakumu T, Hase T, Yogo N, Maruyama E, Sekido Y, Kondo M, Hasegawa Y. *Cancer Med.* 2015 Apr;4(4):551-64.
2. Phase II study of erlotinib for previously treated patients with EGFR wild-type non-small-cell lung cancer, following EGFR mutation status reevaluation with the Scorpion Amplified Refractory Mutation System. Morise M, Taniguchi H, Saka H, Shindoh J, Suzuki R, Kojima E, Hase T, Ando M, Kondo M, Saito H, Hasegawa Y. *Mol Clin Oncol.* 2014 Nov;2(6):991-996
3. TIMELESS is overexpressed in lung cancer and its expression correlates with poor patient survival. Yoshida K, Sato M, Hase T, Elshazley M, Yamashita R, Usami N, Taniguchi T, Yokoi K, Nakamura S, Kondo M, Girard L, Minna JD, Hasegawa Y. *Cancer Sci.* 2013 Feb;104(2):171-7
4. Genetic polymorphisms of the adenosine triphosphate-binding cassette transporters (ABCG2, ABCB1) and gefitinib toxicity. Tamura M, Kondo M, Horio M, Ando M, Saito H, Yamamoto M, Horio Y, Hasegawa Y. *Nagoya J Med Sci.* 2012 Feb;74(1-2):133-40
5. The circadian clock gene BMAL1 is a novel therapeutic target for malignant pleural mesothelioma. Elshazley M, Sato M, Hase T, Yamashita R, Yoshida K, Toyokuni S, Ishiguro F, Osada H, Sekido Y, Yokoi K, Usami N, Shames DS, Kondo M, Gazdar AF, Minna JD, Hasegawa Y. *Int J Cancer.* 2012 Dec 15;131(12):2820-31
6. Emerging evidence of epithelial-to-mesenchymal transition in lung carcinogenesis. Sato M, Shames DS, Hasegawa Y. *Respirology.* 2012 Oct;17(7):1048-59
7. Transient but not stable ZEB1 knockdown dramatically inhibits growth of malignant pleural mesothelioma cells. Horio M, Sato M, Takeyama Y, Elshazley M, Yamashita R, Hase T, Yoshida K, Usami N, Yokoi K, Sekido Y, Kondo M, Toyokuni S, Gazdar AF, Minna JD, Hasegawa Y. *Ann Surg Oncol.* 2012 Jul;19 Suppl 3:S634-45

名古屋大学医学部呼吸器内科 肺がん研究グループ

