

2007年5月28日  
独立行政法人 理化学研究所  
シンガポール国立大学  
シンガポール国立大学病院  
株式会社ダナフォーム

## SMAP法の臨床応用に向けてシンガポール国立大学病院と共同研究が始動

- 手術中に抗がん剤の効果を診断、的確な医療の実現目指す -

### ◇ポイント◇

- ・ 国外と初の SMAP 法を活用したオーダーメイド医療の臨床応用の共同研究を開始
- ・ “ゲフィチニブ”の感受性を術中迅速診断する臨床応用でアジアに貢献
- ・ シンガポールの病院との協力で国際的な汎用化に弾み

独立行政法人理化学研究所（野依良治理事長）とシンガポール国立大学（Shih Choon Hong 学長）およびシンガポール国立大学病院（Chua Song Khim 院長）、株式会社ダナフォームは、肺がん治療のオーダーメイド化<sup>\*1</sup>を実現する迅速かつ正確な診断法（「SMAP 法<sup>\*2</sup>」）の臨床試験に向けた、実質的な共同研究を始動しました。

SMAP 法は、理研ゲノム科学総合研究センター（榊佳之センター長）の遺伝子構造・機能研究グループ（林崎良英プロジェクトディレクター）を中心とする共同研究グループが開発した診断法で、ごく少量の検体を前処理試薬と混合し加熱処理後、そのまま増幅試薬に添加し、60℃で反応させる簡便で迅速な国産の SNP<sup>\*3</sup>の診断技術です。

研究グループは、横浜市立大学医学部などと肺がんによく用いられる抗がん剤ゲフィチニブ（商品名：イレッサまたはタルセバ）の感受性を SMAP 法により迅速に調べる臨床研究を行っていますが、日本国外のパートナーとしてはシンガポール国立大学および大学病院が初の共同研究となります。

肺がんは、シンガポールでは男性の死因の第1位となっており、女性でも第3位を占めています。これまでの世界各国の研究で、上皮性増殖因子受容体（EGFR）遺伝子に変異のある肺がん患者では、EGFR をブロックするゲフィチニブが顕著に効果を示し、末期がん患者においても生存率が上がることがわかっています<sup>\*4</sup>。しかし一方では、ゲフィチニブには「間質性肺炎」という極めて重篤な副作用があります。そこで、EGFR 遺伝子の変異の有無を調べて、患者にゲフィチニブが有効かどうかを事前に調べることにより、より良い治療ができるものと考えられています。

従来は、病巣の腫瘍を外科的に切除した後で、細胞採取して検査し、ゲフィチニブが有効かどうかを調べていますが、この検査プロセスにはおよそ3週間も要します。共同研究チームでは、手術中に取り出したごく少量の組織片に SMAP 法を適用することにより、診断に要する時間を1時間以下に大幅短縮できると考えています。

シンガポール国立大学病院では、まずは、40名の肺がん患者の組織を用いた試験を行い、この中で、SMAP 法と既存の PCR 法<sup>\*5</sup>による診断の正確さと効率性を比較し、SMAP 法の有効性を確認していくことにしています。この研究は、シンガポール科学技術研究庁（A\*STAR）のサポートを受けており、1年間で約100名の患者に適用するほか、将来的には、他の疾患においても SMAP キットの試験を行なう計画です。

## 1. 背景

人間の遺伝情報は、約 30 億個の塩基対で構成されており、個人ごとにその配列は異なります。この配列の違いを「遺伝子多型 (いでんしたけい)」と呼び、特に、一塩基の違いを「SNP」(Single Nucleotide Polymorphism、一塩基多型：スニップ)と言います。この違いによって体内の酵素の働きなどが異なり、病気のかかりやすさや薬の効き方に個人差があらわれます。SNP を簡便、迅速に臨床現場で調べることができると、患者個人の体質に合った治療を行う「オーダーメイド医療」が実現でき、副作用の回避が可能になるとともに、年間数千億円といわれる副作用によって発生する医療費が軽減され、年々増大する医療費を抑制する効果が見込まれます。

通常、SNP を調べるためには、血液から DNA を精製して増幅し、その増幅した DNA を様々な方法で解析することが必要でした。そのため、作業が煩雑で、それぞれの試薬や特別に設計した高価で特殊な装置が必要となり、診断結果を出すまでに 1 時間半から数日程度かかっていました。そこで研究グループは、術中診断、外来初診診断を可能とする診断時間の短縮 (検体採取後 30 分以内)、操作の簡便化などを実現した新規遺伝子診断システム SMAP 法を開発し、2007 年 2 月『Nature Methods』誌に発表しました (平成 19 年 2 月 19 日プレス発表：血液一滴から 30 分で薬の効き目を診断：新規遺伝子診断技術「SMAP 法」を開発)。この開発した手法の特徴は、親から受け継いだ遺伝子のタイプを調べられるだけでなく、正常細胞中にごく微量に発生したがん細胞に特異的な DNA 変異をマーカーにして、リンパ節転移の有無のみならず、正常細胞中のがん細胞の含有比率まで計測することができるポテンシャルを有しています。具体的には個体組織をすりつぶして前処理試薬に加え、加熱処理した検体を用いた場合、30 分程度で正常細胞とがん細胞比が、99 : 1 程度 (がん細胞率 1%) の検出が可能です。

すでに 2007 年 3 月より、横浜市立大学医学部と協力し、肺がんに使われる抗がん剤ゲフィチニブの感受性を SMAP 法により迅速に調べる臨床研究を行っており、これまでに 45 名の患者に実施されています。

## 2. 研究内容と意義

理研とシンガポール国立大学およびシンガポール国立大学病院は、SMAP 法を用い、がん抑制効果の有効性ととも、「間質性肺炎」という副作用が社会問題となった抗がん剤 (ゲフィチニブ) について、効果及び副作用の出現に関与している上皮成長因子受容体 (EGFR) 遺伝子内の変異の手術検体の直接迅速診断による検出試薬の薬効評価検討を開始する予定です。手術中にゲフィチニブへの感受性を調べることにより、個人に合わせた術式の選択を行います。つまり、EGFR 遺伝子に変異があり、ゲフィチニブの効果期待できる患者に対しては、呼吸機能の保存のため、切除する部分をできる限り少なくして、術後のゲフィチニブによる治療を行ったほうが、良い予後が期待できます。一方、ゲフィチニブの効果期待できない患者に対しては、がん組織を残さないよう大きく切除します。SMAP 法は、迅速・簡便に診断ができるため、手術中にその診断結果を出すことができます。

シンガポール国立大学病院は、世界的な水準をもつ病院であり、国際的な臨床研究に積極的に取り組んでいます。今回の共同研究を通し、日本の技術をいち早くアジアに紹介することができ、アジアの医療の高度化に対する大きな貢献が期待されます。

### 3. 今後の期待

SMAP キットでは、必要なサンプル（組織）採取が非常に少量で検査が可能のため、外科手術の前に生体検査を行って、ゲフィチニブによる治療への感受性を診断することもできます。これにより、医師と患者が治療のごく初期段階でより良い治療の方針を話し合うことができるようになると考えられます。

将来的には、他の疾患においても SMAP キットの試験を行いたいと考えています。また、より小型で簡便な診断デバイスの開発を進めており、今回の共同研究の結果と合わせて、将来的には個人が自分自身の健康を自分で管理できるシステムの構築に弾みがつくと期待されます。

### 4. 各機関概要

#### 1) 独立行政法人理化学研究所

独立行政法人理化学研究所は、科学技術（人文科学のみに係るものを除く）に関する試験及び研究等の業務を総合的に行うことにより、科学技術の水準の向上を図ることを目的とし、日本で唯一の自然科学の総合研究所として、物理学、工学、化学、生物学、医科学などにおよぶ広い分野で研究を進めています。研究成果を社会に普及させるため、大学や企業との連携による共同研究、受託研究等を実施しているほか、知的財産権等の産業界への技術移転を積極的にすすめています。

#### 2) 株式会社ダナフォーム (<http://www.dnaform.jp/>)

株式会社ダナフォームは、理化学研究所初のベンチャー企業であり、理化学研究所で開発された特許技術の実用を目指しています。また完全長 cDNA ライブラリーの受託製造、理研マウス FANTOM<sup>®</sup>クローンの頒布、DNABook<sup>®</sup>の頒布、研究用試薬・キットの販売など、あらゆる遺伝子の機能研究をサポートしています。さらには、新規開発した SMAP 法を用いた遺伝子診断技術を提供し、研究開発から創薬研究開発までをトータルサポートします。

#### 3) シンガポール国立大学 (<http://www.nus.edu.sg/>)

シンガポール国立大学（NUS）は独自の教育法と研究、起業家精神を特色とした、国際総合大学です。88 の国々からの学部生 23,500 人と大学院生 9,000 人が、多様性と国際性を兼ね備えた大学で学んでいます。NUS は、世界中でも上位の大学に位置づけられ、特に、技術、生物医学、社会科学などの学部もその専門性で注目されています。

#### 4) シンガポール国立大学病院 (<http://www.nuh.com.sg/>)

シンガポール国立大学病院（NUH）は、1985 年に設立され、シンガポールの唯一の大学病院として、質の高い医療教育を供給し、医療研究を先導する役割を担っています。NUH の高水準の医療は、2004 年 8 月に病院認定国際委員会から、また、2004 年 7 月、シンガポールサービスクラスから公式認定されていることからわかります。

(問い合わせ先)

独立行政法人理化学研究所

ゲノム科学総合研究センター 遺伝子構造・機能研究グループ

プロジェクトディレクター 林崎 良英 (はやしざき よしひで)

Tel : 045-503-9222 / Fax : 045-503-9216

横浜研究推進部 企画課

Tel : 045-503-9117 / Fax : 045-503-9113

(報道担当)

独立行政法人理化学研究所 広報室 報道担当

Tel : 048-467-9272 / Fax : 048-462-4715

Mail : koho@riken.jp

## <補足説明>

### ※1 治療のオーダーメイド化

同じ薬でも、体質によって、効く人、効かない人、副作用が出てしまう人など、いろいろ効き方が異なることがある。その個々人の体質差に合わせて、最も効果的な治療・投薬を目指した医療のことを、オーダーメイド医療という。

### ※2 SMAP 法 (SMart Amplification Process)

理化学研究所で開発された等温 DNA 増幅法であり、新規な国産技術。複数の酵素を組み合わせて、一塩基の違い (SNP) を正確に識別しながら DNA 増幅させる。血液などの臨床検体からでも DNA を精製することなく、30 分以内と短時間で正確に増幅させることができる。

### ※3 SNP (Single Nucleotide Polymorphism、一塩基多型) : スニップ

約 1,000 塩基に 1 か所の頻度でゲノム全体に分布している DNA 配列の違い。その違いはタンパク質の機能や遺伝子発現に変化をもたらすと考えられ、疾患に対する感受性や薬剤に対する反応に違いが生じると推測されている。

### ※4 ゲフィチニブと EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor)

2004 年に抗がん剤の一種のゲフィチニブの有効性と EGFR (上皮成長因子受容体) の遺伝子の変異が関連しているという論文が『Science』に報告された。

### ※5 PCR 法

遺伝子を増幅する代表的な方法。具体的には、二本鎖 DNA を一本鎖へ分離する際、目的とする DNA 領域をはさんだプライマー (DNA を酵素的に合成する際に使用される DNA 断片) の結合、DNA 合成酵素による DNA 合成反応を繰り返すことによって、目的の DNA 断片を一反応毎に倍加する方法。SMAP 法に用いた「リアルタ

リアルタイム PCR 装置」は、増幅反応の過程で増幅量をリアルタイムで計測することができるため、標的 DNA を即時に定量することが可能。

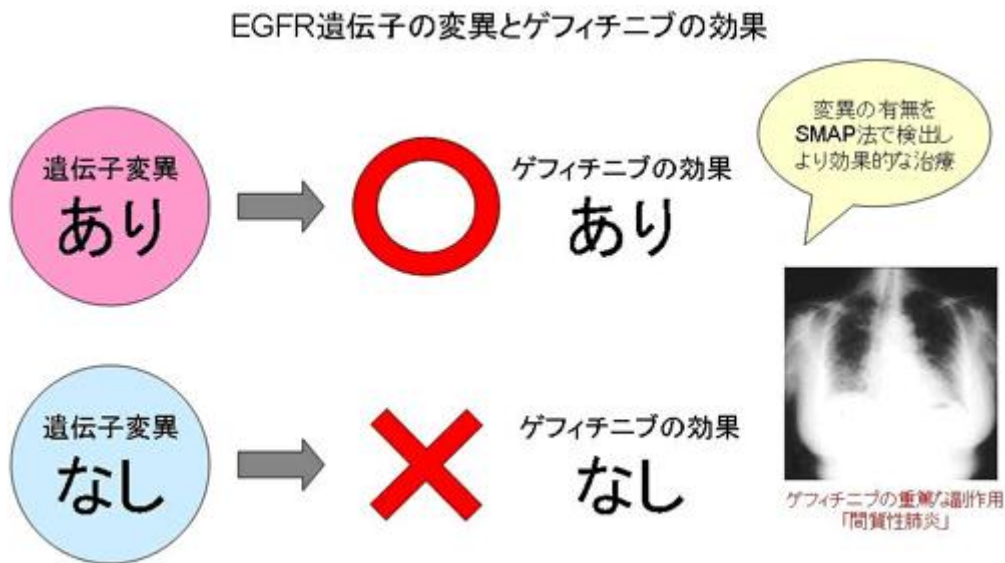


図1 ゲフィチニブの奏効率と EGFR 遺伝子変異

ゲフィチニブは治療効果が高い抗がん剤だが、副作用を生じるケースもある。近年、EGFR 遺伝子に変異をもつかどうかを診断し、患者への投薬を決めることで副作用を回避できる報告が多くある。



図2 SMAP 法による EGFR 遺伝子変異の検査キット