

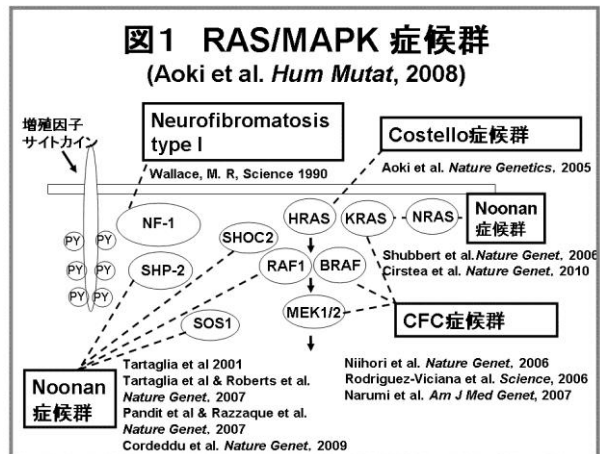
最先端・次世代研究開発支援プログラム
事後評価書

| | |
|------------|-----------------------------------|
| 研究課題名 | RAS/MAPKシグナル伝達異常症の原因・病態の解明とその治療戦略 |
| 研究機関・部局・職名 | 東北大学・大学院医学系研究科・准教授 |
| 氏名 | 青木 洋子 |

【研究目的】

① 研究の背景

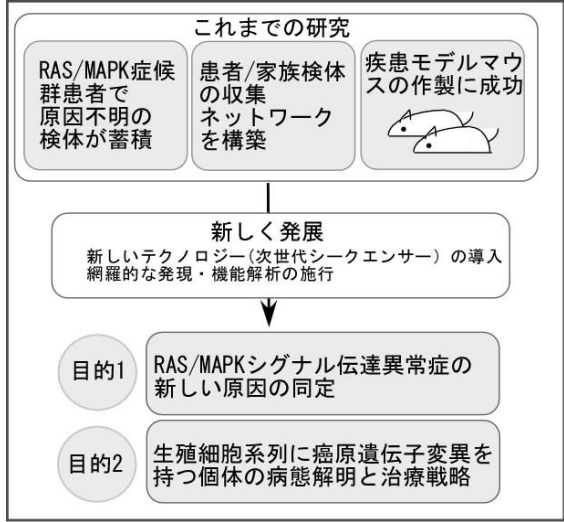
本研究補助事業者らは2005年、易発癌性を示す先天奇形症候群である Costello 症候群が、癌原遺伝子 HRAS の生殖細胞系列の変異が原因であることを世界で初めて同定した (Aoki Y, et al. *Nature Genetics*, 2005) (図1)。翌年、類縁疾患である cardio-facio-cutaneous (CFC) 症候群の原因が KRAS、B 型 RAF キナーゼ (BRAF) の遺伝子変異であることを報告した (Niihori T, Aoki Y, et al. *Nature Genetics*, 2006)。補助事業者らの発見がブレークスルーとなり、RAS/MAPK (mitogen-activated protein kinase) シグナル伝達経路の構成分子 (MEK1/2, SOS1, RAF1, SHOC2, NRAS) に次々と遺伝子異常が同定され、類縁疾患の原因が同じシグナル伝達経路の複数の分子であるという、新規の疾患概念を構築するに到った。補助事業者らは類縁疾患に関する Review 論文を執筆し、これらの疾患を RAS/MAPK 症候群と呼ぶことを初めて提唱した (Aoki Y, et al. *Hum Mutat.*, 2008)。補助事業者は一連の研究の着想と実施に中心的役割を果たし、2つの *Nature Genetics* 論文を中心に関連論文の corresponding author となっており、その後も類縁疾患の遺伝子解析と生化学的解析を行い、論文として報告している (図1)。



②研究期間内に何をどこまで明らかにし、達成しようとするのか。

1) 次世代シーケンサーと高密度マイクロアレイを駆使して、RAS/MAPK シグナル伝達異常症に属すると考えられる疾患の新しい原因を明らかにする。次世代シーケンサーを用いたエクソームシーケンシング(全遺伝子のエクソンのみを濃縮して解析する方法)による原因遺伝子単離のプラットフォームを構築し、これまでの解析にて原因が不明である患者の原因を明らかにする。ゲノムの増幅・欠失を同定する高密度マイクロアレイも解析手法として導入する。既知の10遺伝子の診断+候補遺伝子解析のために、新しく解析のプラットフォームを確立する。

2) 生殖細胞系列に癌原遺伝子変異を持つ個体において、発癌メカニズムを含めた病態の解明とその治療の開発・検討を行う。遺伝子変異を有する患者の白血球やモデルマウスの組織を用いて遺伝子・蛋白発現やエピジェネティックな変化を網羅的に解析し、原因遺伝子・あるいは変異ごとの差異があるかどうかを検討する。また患者の生殖細胞系列でのサンプルと癌組織でのサンプルを比較することにより、その発癌メカニズムに迫る。これらの疾患には RAS/MAPK シグナル伝達経路に作用する種々の薬剤が理論的には効果があると考えられるため、補助事業者らの作製したモデルマウスを用いて治療研究を行う。将来的には患者への治療（特に合併腫瘍や肥大型心筋症に対する治療）を目指すことを目的とする。



| 【総合評価】 | |
|--------------------------|----------------|
| <input type="radio"/> | 特に優れた成果が得られている |
| <input type="checkbox"/> | 優れた成果が得られている |
| <input type="checkbox"/> | 一定の成果が得られている |
| <input type="checkbox"/> | 十分な成果が得られていない |

| 【所見】 |
|--|
| ① 総合所見 |
| 病原遺伝子 HRAS の生殖細胞系列の変異が易発癌性を示す先天奇形症候群 (Costello 症候群) を発症するとの仮説に基づき、類縁疾患における RAS/MAPK 異常の新規遺伝子変異の同定及び癌原遺伝子変異による発癌を含めた病態の解析を行った。その結果、古典的な癌原遺伝子 (HRAS, KRAS, NRAS) とは異なり、RAS/MAPK シグナル異常症の新規原因遺伝子 RIT1 (RAS サブファミリー) を同定し、既知の原因遺伝子についても、集積した症例データベースを基に変異・症状関連解析が出来ており、優れた成果が得られている。生殖細胞系列の遺伝子変異を有する個体を用いた病態解明については、遺伝子改変マウスの作成に成功し、治療薬候補薬剤の同定にまで進んでおり、優れた成果が得られている。 |

| ② 目的の達成状況 |
|---|
| <input type="checkbox"/> 所期の目的が (<input checked="" type="checkbox"/> 全て達成された <input type="checkbox"/> 一部達成された <input type="checkbox"/> 達成されなかった) |

RAS/MAPK シグナル異常症の新規原因遺伝子の同定については、RIT1 の同定で所期の目的は十分に達成している。生殖細胞系列の遺伝子変異を有する個体を用いた病態解明と治療法の開発についても、RAS/MAPK 症候群 2 系統の作出に成功し、そのうち BRAF 遺伝子変異ノックインマウスでは、1 系統では病態解明と情報伝達機構の解明が進み、治療薬候補スクリーニングから 3 種の候補薬剤を同定しており、ほぼ所期の目標が達成できている。

③ 研究の成果

・これまでの研究成果により判明した事実や開発した技術等に先進性・優位性が
(ある ・ ない)

・ブレークスルーと呼べるような特筆すべき研究成果が
(創出された ・ 創出されなかった)

・当初の目的の他に得られた成果が (ある ・ ない)

RAS/MAPK 異常症という新しい疾患概念を確立し、世界的にみても多くの症例を蓄積している。新規の遺伝子異常 (RIT1 遺伝子異常) も同定しており、この分野での優位性を示している。RAS/MAPK 症候群モデルマウスで、病態解明と情報伝達機構の解析が進み、3 種の治療薬候補化合物を同定しており、ブレークスルー成果といえる。

④ 研究成果の効果

・研究成果は、関連する研究分野への波及効果が
(見込まれる ・ 見込まれない)

・社会的・経済的な課題の解決への波及効果が
(見込まれる ・ 見込まれない)

RAS/MAPK 異常症の解析で先進的な成果を得ているが、同様のストラテジーで、新しい候補遺伝子が同定される可能性を示唆しており、波及効果は十分に期待できる。また、各種遺伝子改変モデルマウスは病態解明のみならず治療候補薬のスクリーニングなど治療戦略に有用なツールとなることは確かで、創薬につながればその波及効果は大きい。

⑤ 研究実施マネジメントの状況

・適切なマネジメントが (行われた ・ 行われなかった)

本研究の特色は、RAS/MAPK 異常症という新しい疾患概念を確立し、自ら新規の原因遺伝子 (RIT1) を同定すると共に、世界的にみても多くの症例を蓄積し、次世代シーケンサーを活用してその遺伝子解析を実行している点にある。東日本大震災で患者試料の凍結サンプルが全て融解し実験に使用できなくなったためモデルマウスの解析にシフトさせたのは妥当な選択であったといえる。予算規模と研究成果は適切な

マネジメントが行われていることを意味しているが、今後、臨床家、発生工学者、病理学研究者、システムバイオロジストなど多職種の研究者和の共同研究を推進する必要があり、高度な研究体制マネジメントが求められるものとする。次世代シーケンサーは有効に活用されており、論文・学会発表も適切である。一般市民への情報公開も積極的に行われている。