

すぐれた論文



肝臓がん 300 例の全ゲノムを解読 —ゲノム構造異常や非コード領域の変異を多数同定—

茶山 一彰 医歯薬保健学研究院 応用生命科学部門 医学分野 消化器・代謝内科学 教授

がんはゲノム異常が蓄積することによって発症し進行する病気であり、ゲノム変異を包括的に解析する事は疾患の理解、治療法の開発において非常に重要です。近年のDNA解読技術の飛躍的な進歩に伴い、現在世界中でがんの網羅的ゲノム解析やゲノム情報に基づく薬の開発・個別化医療が精力的に行われています。

今回、私たちと、理化学研究所（理研）統合生命医科学研究センターゲノムシーケンス解析研究チーム、国立がん研究センター、東京大学医科学研究所附属ヒトゲノム解析センターとの共同研究グループは、日本人300例の肝臓がんの全ゲノムシーケンス解析を実施し、それらのゲノム情報を全て解読しました。この研究は、国際がんゲノムコンソーシアム（ICGC）のプロジェクトの一環として行われ、単独のがん種の全ゲノムシーケンス解析数としては世界最大規模となりました。その成果が、国際科学雑誌『Nature Genetics』に掲載されましたので報告させていただきます。

論文タイトル：「Whole-genome mutational landscape and characterization of noncoding and structural mutations in liver cancer」

D O I 番号：10.1038/ng.3547

日本では、年間約4万人が肝臓がんと診断され、3万人以上が亡くなっています。特に、日本を含むアジアで発症頻度が高く、主な原因は肝炎ウイルスの持続感染です。B型（HBV）やC型肝炎ウイルス（HCV）の感染に伴う慢性肝炎から、肝硬変を経て、高い確率で肝臓がんを発症します。治療法にはさまざまな方法がありますが、その効果は十分ではなく、ゲノム情報に基づく発がん分子メカニズムの解明と新たな治療法や予防法の開発が求められています。

今回、私たちは、日本人300例の肝臓がんの腫瘍組織から抽出したDNAと、血球から抽出した正常DNAの全ゲノムの塩基配列情報を次世代シーケンサー（NGS）と東京大学医科学研究所附属ヒトゲノム解析センターのスーパーコンピュータ「SHIROKANE」で解読し、肝臓がんのゲノム変異の網羅的な解析を行いました。データの総量は、約70兆個もの塩基配列情報に上りました。その結果、ゲノム異常は1つの腫瘍あたり平均で約10,000カ所でした。既知のがん関連遺伝子（p16、APC、TERT、CCND1、RB1など）のゲノム構造異常に加え、新規のがん遺伝子（ASH1L、NCOR1、MACROD2、TTC28など）のゲノム構造異常、HBVとアデノ随伴ウイルス（AAV）の肝臓がんゲノムへの組み込み、遺伝子発現に影響を及ぼす可能性のある非コード領域や非コードRNA（NEAT1、MALAT1）の変異も多数検出されました（図1）。

また、臨床背景と相関する新たな変異的特徴（シグネチャー）も同定しました。これらは、肝臓がんの発生や進行に深く関与すると考えられます。また、これらのゲノム情報によって肝臓がんは6つに大きく分類され、肝臓がん術後生存率はこの分子分類によって異なることが分かりました。特に、MACROD2遺伝子の異常を特徴とするシグネチャーのグループは術後無病生存率が有意に良好ということが分かりました（図2）。

本成果は今後、がんのゲノム配列情報に基づいた肝臓がん治療の個別化や新規の治療法・予防法開発への応用が期待されます。

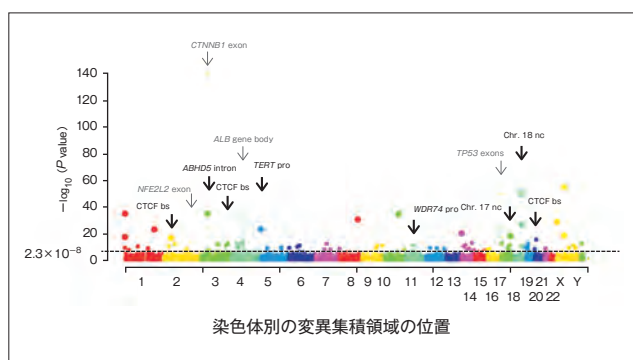


図1 肝臓がんの非コード領域のゲノム変異

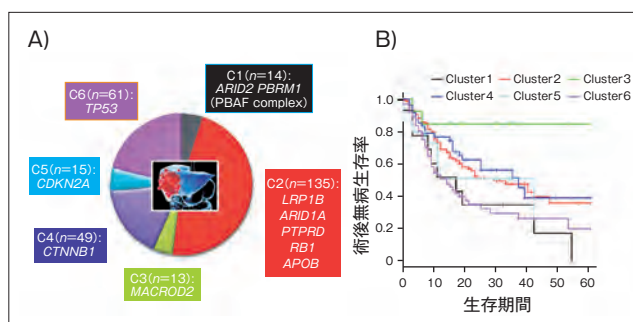


図2

A) 変異的特徴（シグネチャー）による6グループへの分類
B) 変異的特徴（シグネチャー）別の予後