



独立行政法人  
国立がん研究センター



東京大学  
THE UNIVERSITY OF TOKYO

# 日本人症例を中心とした 大規模な肝細胞がんゲノム解読

## 記者発表会

平成26年10月30日

# 研究成果の説明

ARTICLES

nature  
genetics

---

## Trans-ancestry mutational landscape of hepatocellular carcinoma genomes

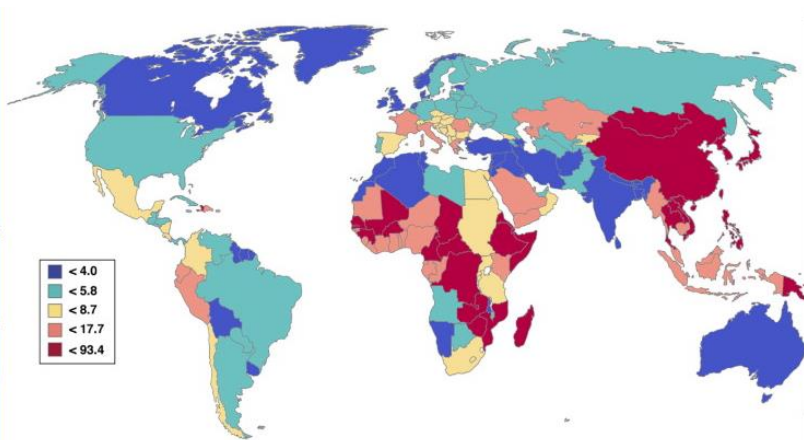
Nature Genetics, doi:10.1038/ng.3126

国立がん研究センター 研究所 がんゲノミクス研究分野 分野長  
東京大学 医科学研究所附属ヒトゲノム解析センター ゲノムシーケンス解析分野 教授  
柴田 龍弘

平成26年10月30日

# 肝細胞がんについて

- 肝細胞がんは、肝がんの90%を占めており、**日本での肝がんの死亡数は第5位**（2013年人口動態統計）で、**世界全体でも肺がんに続いて第2位**を占めています（WHO Cancer Fact Sheet update 2014）。日本を含めた東アジア・アフリカに多いが、近年欧州や米国でも患者数が増加しており、国際的にも新規治療法開発などが望まれている重要ながん。
- **肝炎ウイルス (HBV, HCV)感染が重要な発症危険因子**であり、HBVは日本を除くアジア・アフリカで多く、HCVは日本・欧米で多い。特に本邦では、血液凝固因子製剤投与によるC型肝炎（薬害肝炎）を背景とした肝がん発症も重大な問題となっている。
- 最近では、有効な肝炎ウイルス治療が開発されたため、非ウイルス性（アルコール性肝炎、肥満、糖尿病等）肝がんの割合が日本では漸増している。



肝細胞がんの罹患率

- 5年生存率は約28%と、膵がんや肺がんと並んで予後不良な難治がんの1つ。手術療法、経皮的ラジオ波焼灼療法、血管塞栓療法などが行われているが、分子標的抗がん剤ではマルチキナーゼ阻害剤ソラフェニブしか認可されておらず、**十分な治療法開発が進んでいない。**

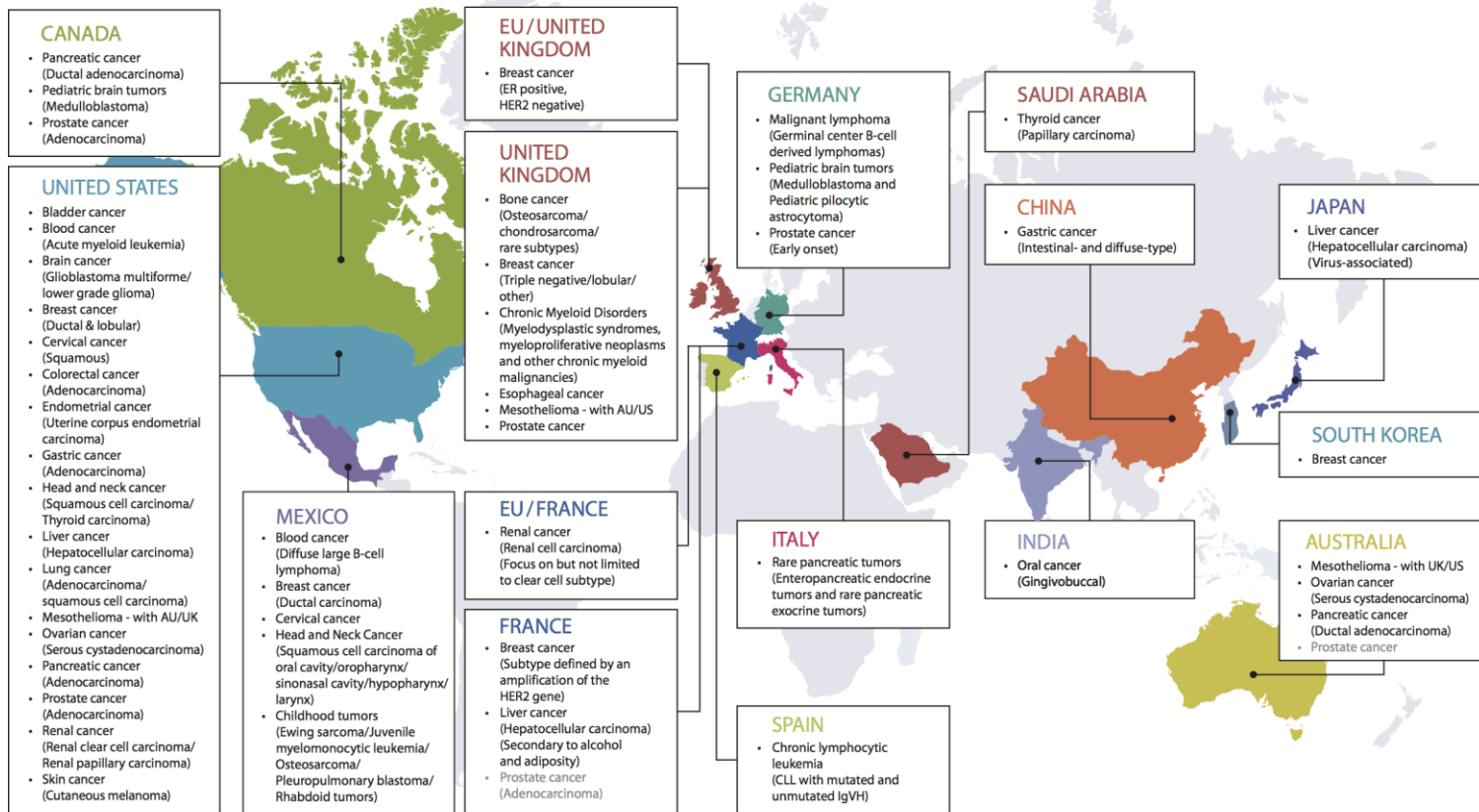
# 国際がんゲノムコンソーシアム (International Cancer Genome Consortium: ICGC)とは

- ヒトゲノムプロジェクト・HapMapプロジェクトに継ぐ第3の国際共同ゲノムプロジェクトとして、2008年4月に発足。現在17の国と地域が参加。
- 50種類のがん(亜種を含む)について各500症例の包括的かつ高解像度のゲノム解析を行い、がんのゲノム異常の包括的カタログを作成し、この網羅的がんゲノム情報を研究者間で共有および無償で公開することで、がんの研究および治療を推進することを目的とする。
- 我が国には、特に日本・アジアに特徴的ながんの解明に関して国際貢献が望まれており、国立がん研究センター・理化学研究所・東京大学が共同で、肝細胞がんを対象としたプロジェクトを開始している。



International  
Cancer Genome  
Consortium

# ICGC参加国並びに開始しているプロジェクト



右記17カ国 (European Unionを含む) が74のプロジェクトを開始している。

詳細なプロジェクト内容については、<https://icgc.org/>を参照。

	Australia (3)
	Brazil (1)
	Canada (3)
	China (15)
	European Union / France (1)
	European Union / United Kingdom (1)
	France (7)
	Germany (3)
	India (1)
	Italy (1)
	Japan (1)
	Mexico (3)
	Saudi Arabia (1)
	Singapore (1)
	South Korea (3)
	Spain (1)
	United Kingdom (5)
	United States (23)

# 国際がんゲノムコンソーシアムにおける国立がん研究センター のこれまでの研究成果と貢献

nature  
genetics

nature  
genetics

## High-resolution characterization of a hepatocellular carcinoma genome

Yasushi Totoki<sup>1</sup>, Kenji Tatsuno<sup>2</sup>, Shogo Yamamoto<sup>2</sup>, Yasuhiro Arai<sup>1</sup>, Fumie Hosoda<sup>1</sup>, Shumpei Ishikawa<sup>3</sup>, Shuichi Tsutsumi<sup>2</sup>, Kohtaro Sonoda<sup>2</sup>, Hirohiko Totsuka<sup>4</sup>, Takuya Shirakihara<sup>1</sup>, Hiromi Sakamoto<sup>4</sup>, Linghua Wang<sup>2</sup>, Hidenori Ojima<sup>5</sup>, Kazuaki Shimada<sup>6</sup>, Tomoo Kosuge<sup>6</sup>, Takuji Okusaka<sup>7</sup>, Kazuto Kato<sup>8</sup>, Jun Kusuda<sup>9</sup>, Teruhiko Yoshida<sup>4</sup>, Hiroyuki Aburatani<sup>2</sup> & Tatsuhiro Shibata<sup>1</sup>

2011年世界で最初にC型肝炎陽性肝細胞がんの全ゲノム解読を報告（国立がん研究センター・東京大学先端科学技術研究センターの共同研究）  
(Nature Genetics, 2011)

2011年7月に第5回国際会議を京都にて開催（東日本大震災のため、会場を京都に変更したが、120名を超える海外研究者が参加）。

## Whole-genome sequencing of liver cancers identifies etiological influences on mutation patterns and recurrent mutations in chromatin regulators

Akihiro Fujimoto<sup>1,16</sup>, Yasushi Totoki<sup>2,16</sup>, Tetsuo Abe<sup>1</sup>, Keith A Boroevich<sup>1</sup>, Fumie Hosoda<sup>2</sup>, Ha Hai Nguyen<sup>1</sup>, Masayuki Aoki<sup>1</sup>, Naoya Hosono<sup>1</sup>, Michiaki Kubo<sup>1</sup>, Fuyuki Miya<sup>1</sup>, Yasuhiro Arai<sup>2</sup>, Hiroyuki Takahashi<sup>2</sup>, Takuya Shirakihara<sup>2</sup>, Masao Nagasaki<sup>3</sup>, Tetsuo Shibuya<sup>3</sup>, Kaoru Nakano<sup>1</sup>, Kumiko Watanabe-Makino<sup>1</sup>, Hiroko Tanaka<sup>3</sup>, Hiromi Nakamura<sup>2</sup>, Jun Kusuda<sup>4</sup>, Hidenori Ojima<sup>5</sup>, Kazuaki Shimada<sup>6</sup>, Takuji Okusaka<sup>7</sup>, Masaki Ueno<sup>8</sup>, Yoshinobu Shigekawa<sup>8</sup>, Yoshiiku Kawakami<sup>9</sup>, Koji Arihiro<sup>10</sup>, Hideki Ohdan<sup>11</sup>, Kunihito Gotoh<sup>12</sup>, Osamu Ishikawa<sup>12</sup>, Shun-ichi Ariizumi<sup>13</sup>, Masakazu Yamamoto<sup>13</sup>, Terumasa Yamada<sup>12</sup>, Kazuaki Chayama<sup>1,9</sup>, Tomoo Kosuge<sup>6</sup>, Hiroki Yamaue<sup>8</sup>, Naoyuki Kamatani<sup>1</sup>, Satoru Miyano<sup>3</sup>, Hitoshi Nakagama<sup>5,14</sup>, Yusuke Nakamura<sup>1,15</sup>, Tatsuhiro Tsunoda<sup>1</sup>, Tatsuhiro Shibata<sup>2</sup> & Hidewaki Nakagawa<sup>1</sup>

2012年様々な臨床背景を持つ27症例の肝臓がんの全ゲノム解読を報告（国立がん研究センター・理化学研究所の共同研究）  
(Nature Genetics, 2012)

## ARTICLE

doi:10.1038/nature12477

## Signatures of mutational processes in human cancer

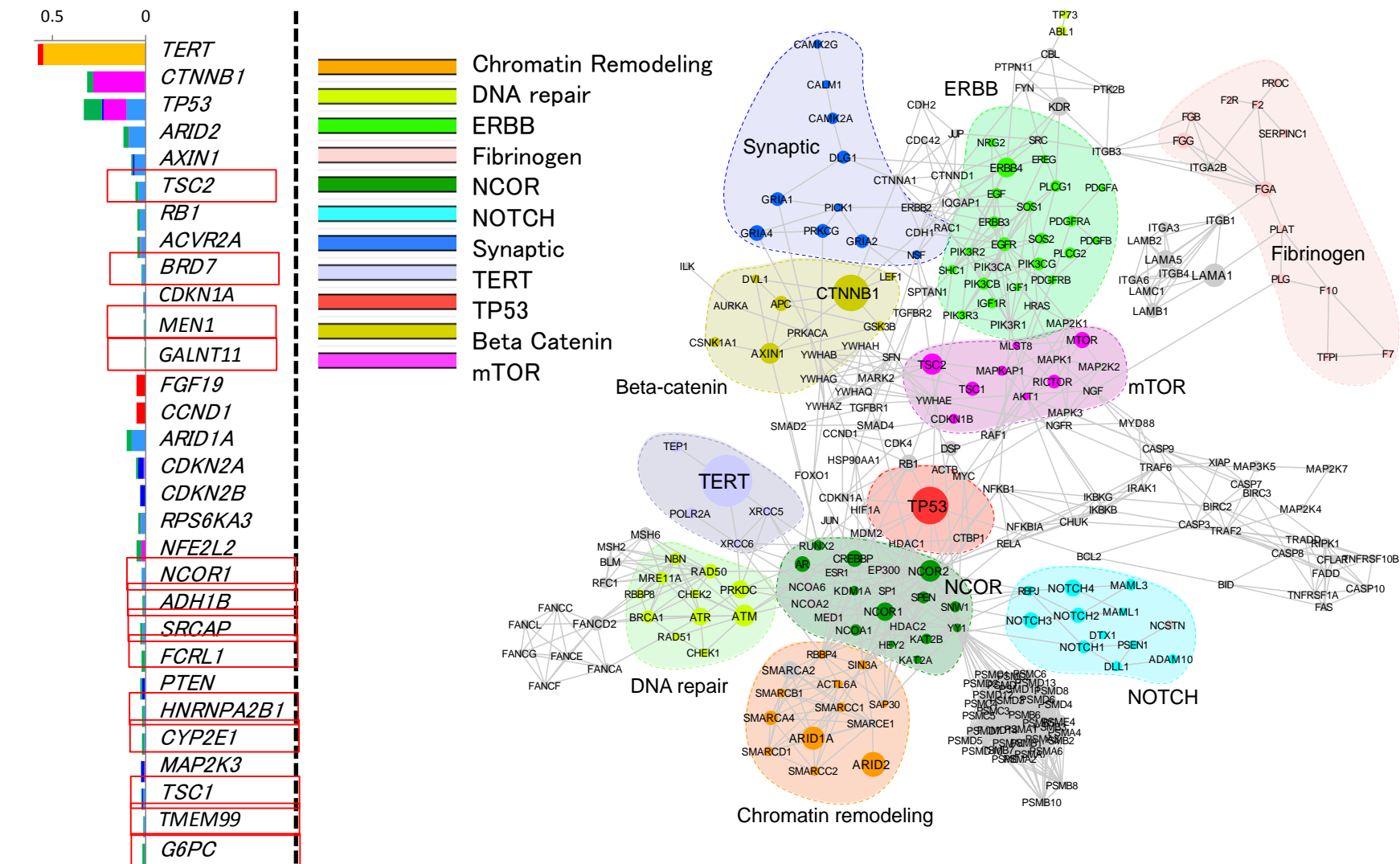
2013年国際共同研究によるがん遺伝子変異シグネチャーの同定（国立がん研究センターを含む7カ国の共同研究）  
(Nature, 2013)

# 今回の研究成果

日米共同研究として日本人症例を中心とした大規模な肝細胞がんゲノムを解読することで、

- 遺伝子異常である30個のドライバー遺伝子を同定、中でもテロメラーゼ遺伝子異常が最も高頻度(約70%)であることを発見。
- 分子標的候補の発見と既存阻害剤の有効性を示唆
- 肝炎ウイルス以外の民族特異的な発がん要因の存在を推定

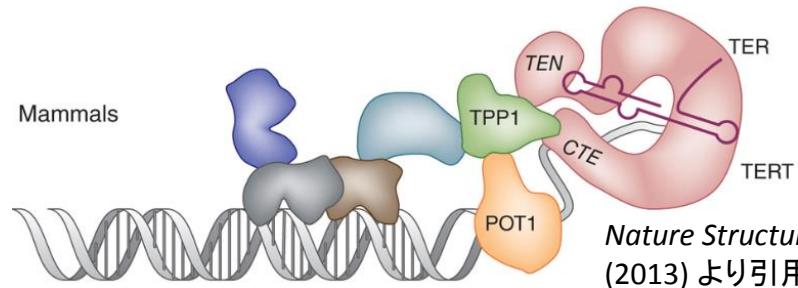
図1: 今回の研究で同定された30個のドライバー遺伝子(左)と11のがん関連分子経路(右)



今回の解析で新たに同定された13個の肝臓がんドライバー遺伝子



# 肝臓がんで最も高頻度なドライバー遺伝子としてテロメラーゼ(TERT)遺伝子を同定

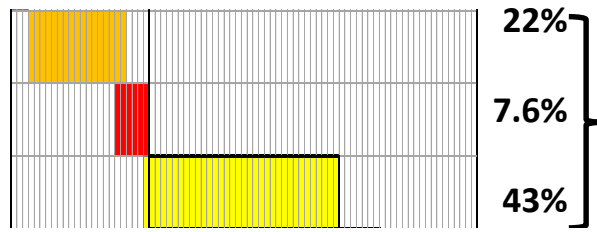


細胞の不死化、  
がん化に重要な  
働き

Nature Structural & Molecular Biology 20, 10–12 (2013) より引用

## B型肝炎陽性肝臓がん

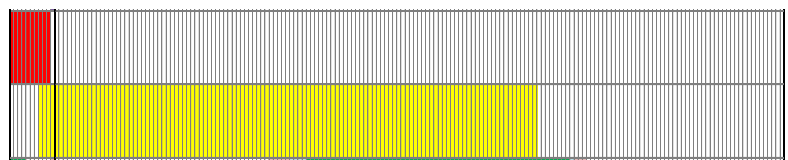
- B型肝炎ウイルスの挿入
- TERT 遺伝子のコピー数増加
- TERT 遺伝子の発現制御領域の異常



68.4%の症例でTERT遺  
伝子の異常認める

## C型肝炎陽性肝臓がん

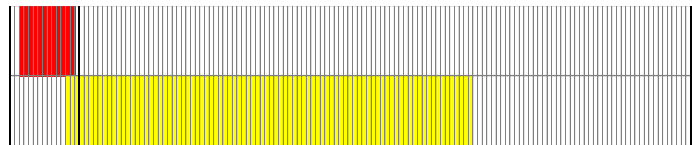
- TERT 遺伝子のコピー数増加
- TERT 遺伝子の発現制御領域の異常



68.1%の症例で  
TERT遺伝子の  
異常認める

## 非ウイルス性肝臓がん

- TERT 遺伝子のコピー数増加
- TERT 遺伝子の発現制御領域の異常



65.8%の症例で  
TERT遺伝子の  
異常認める

肝臓がん全体では、約70%(68%)の症例でTERT遺伝子のゲノム異常を認める。

註: 2種類の異常が同じ症例で起こっている重複が一部に見られるため、各異常の総和と全体の比率は一致していない。

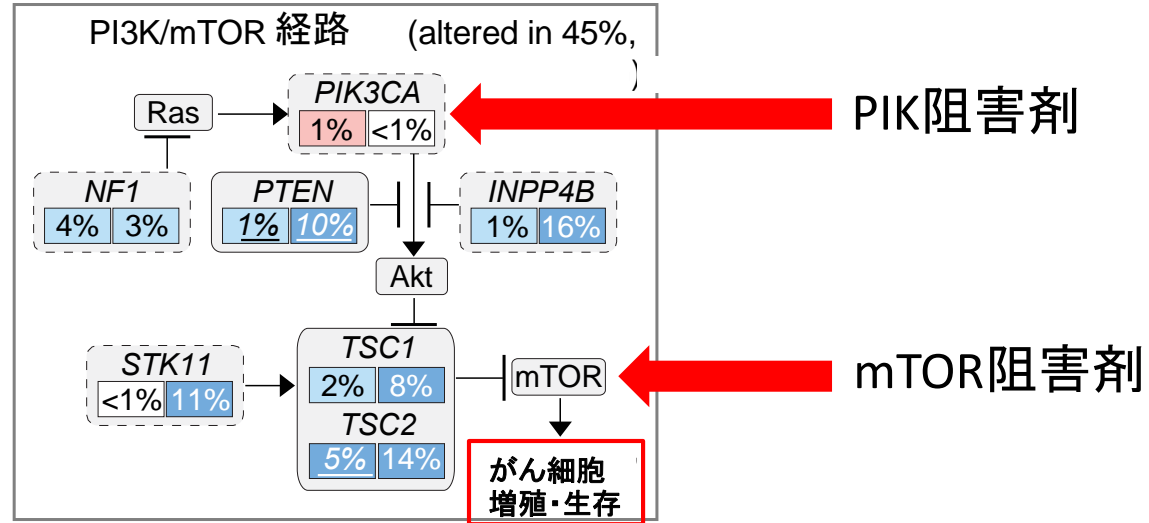
# 今回の研究成果

日米共同研究として日本人症例を中心とした大規模な肝細胞がんゲノムを解読することで、

- 遺伝子異常である30個のドライバー遺伝子を同定、中でもテロメラーゼ遺伝子異常が最も高頻度(約70%)であることを発見。
- **分子標的候補の発見と既存阻害剤の有効性を示唆**
- 肝炎ウイルス以外の民族特異的な発がん要因の存在を推定

図2 肝細胞がんにおけるPIK3CA/mTOR経路の異常

治療薬開発



全体の45%の症例で、この分子経路に何らかの異常を認める。

SG, statistically significant gene (by MutSigCV or GISTIC)

# 今回の研究成果

日米共同研究として日本人症例を中心とした大規模な肝細胞がんゲノムを解読することで、

- 遺伝子異常である30個のドライバー遺伝子を同定、中でもテロメラーゼ遺伝子異常が最も高頻度(約70%)であることを発見。
- 分子標的候補の発見と既存阻害剤の有効性を示唆
- 肝炎ウイルス以外の民族特異的な発がん要因の存在を推定

# がんにおける体細胞変異シグネチャー(=特徴)の抽出

正常 ..... CCT .....

がん ..... CAT .....

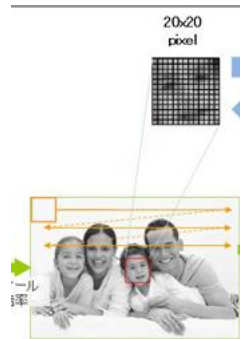
突然変異によって置換された塩基 (C→A)に加えて、その前後の配列 (5' Cと3' T)の情報を使う。

塩基置換のパターンは  ${}_4C_2$  の6通り\*、前後の配列を入れると  $4 \times 6 \times 4 = 96$  通りに分類できる。

(\* strandの区別をしないので、G→AとC→Tは同じに扱う。)

## Non-Negative Matrix Factorization (非負値行列因子分解)による解析

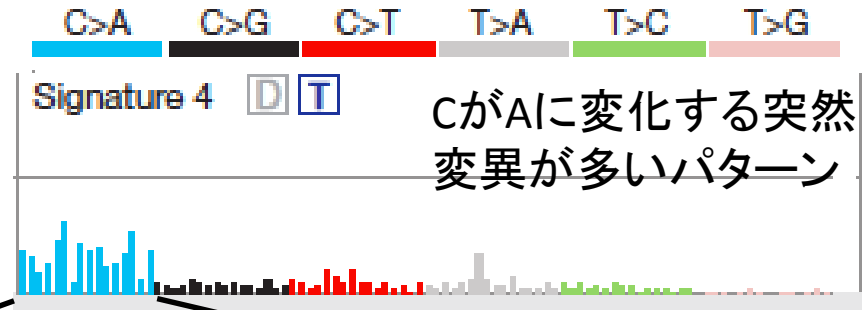
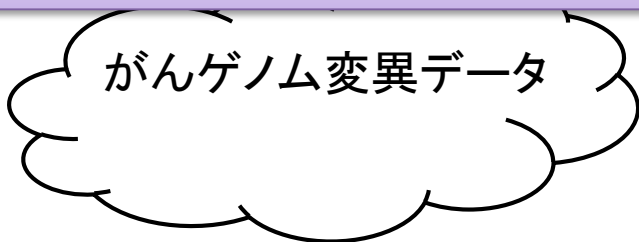
### 顔画像からの特徴(シグネチャー)抽出



と、同じ解析手法

(これまでがんゲノムの解析には用いられたことのない点で学際的な手法)

### がんゲノム変異情報から特徴となるシグネチャー抽出



CがAに変化する突然変異が多いパターン

(A, G, C, T)-A-(A, G, C, T)の16通りの変異についてそれぞれ分布を示す。

# 体細胞変異シグネチャーは特徴的な発がん要因と関連している

## 変異シグネチャー 原因となる発がん要因

Validated mutational signatures

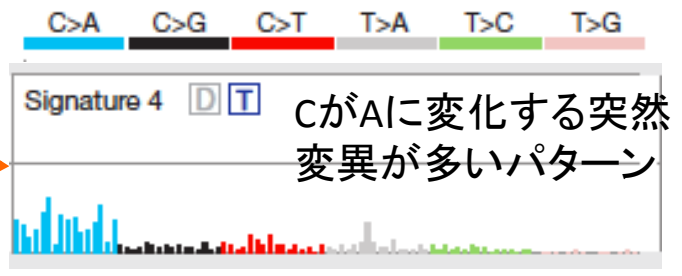
Signature 1A	7	Age
Signature 1B	19	Age
Signature 2	16	APOBEC
Signature 3	3	BRCA1/2 mutations
Signature 4	5	Smoking
Signature 5	9	
Signature 6	9	DNA MMR deficiency
Signature 7	2	Ultraviolet light
Signature 8	2	
Signature 9	2	Immunoglobulin gene hypermutation
Signature 10	2	Pol $\epsilon$ mutations
Signature 11	2	Temozolomide
Signature 12	2	
Signature 13	2	APOBEC
Signature 14	2	
Signature 15	2	
Signature 16	1	
Signature 17	4	
Signature 18	1	
Signature 19	1	
Signature 20	1	
Signature 21	1	
Other		

→ 加齢

→ BRCA遺伝子変異

→ 喫煙

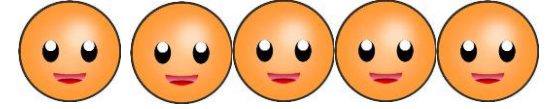
→ 紫外線



## 原因に基づくがんの分類・新たな発がん要因の探索



同じ原因で発生したがん症例

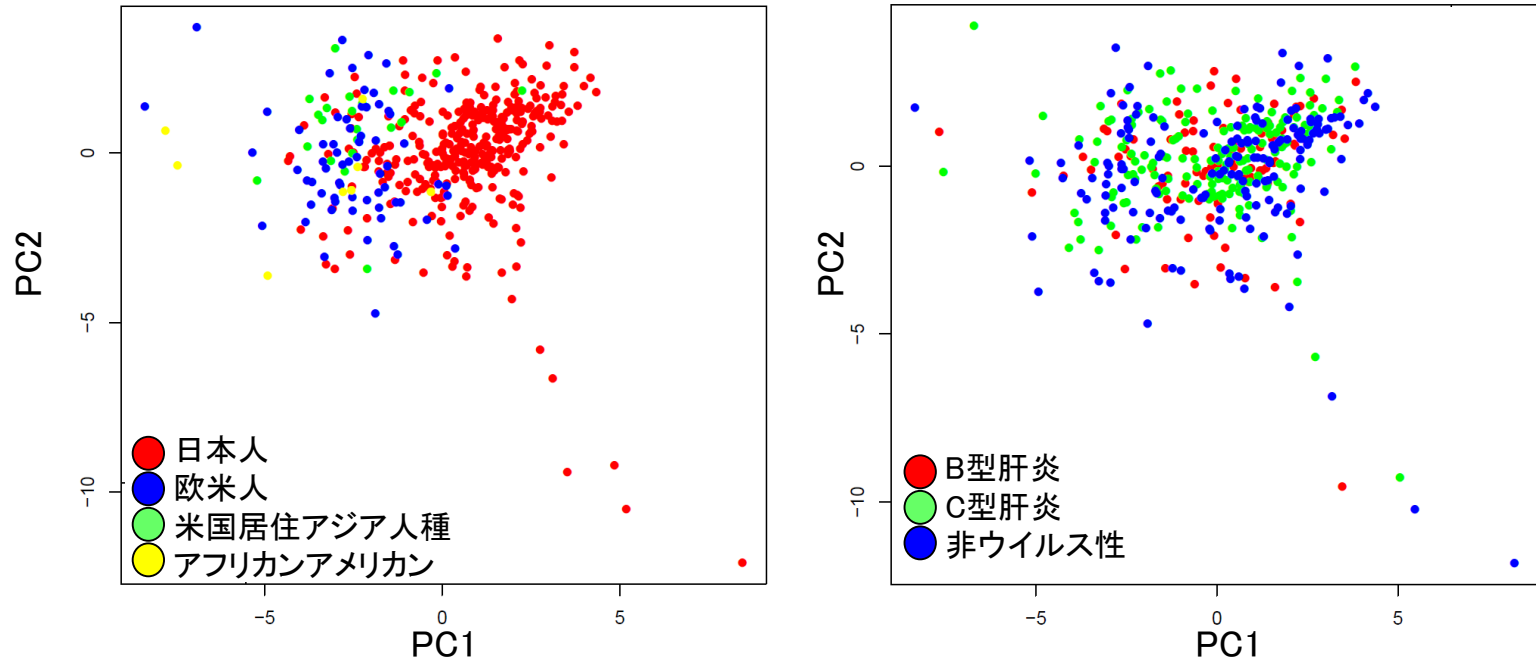


未知の発がんの原因を共有している症例



今回の研究では、世界で初めて異なる人種背景をもったがんゲノムデータの比較を行った。

図3(A) 突然変異の分布と臨床背景(人種・肝炎ウイルス)との関連



$P = 2.2e-16$

$P = 0.35$

突然変異の分布と患者さんの人種背景には強い相関が見られた。一方肝炎ウイルスの種類とは関連が見られなかった。

# 肝炎ウイルスのタイプと突然変異の分布は相関しない

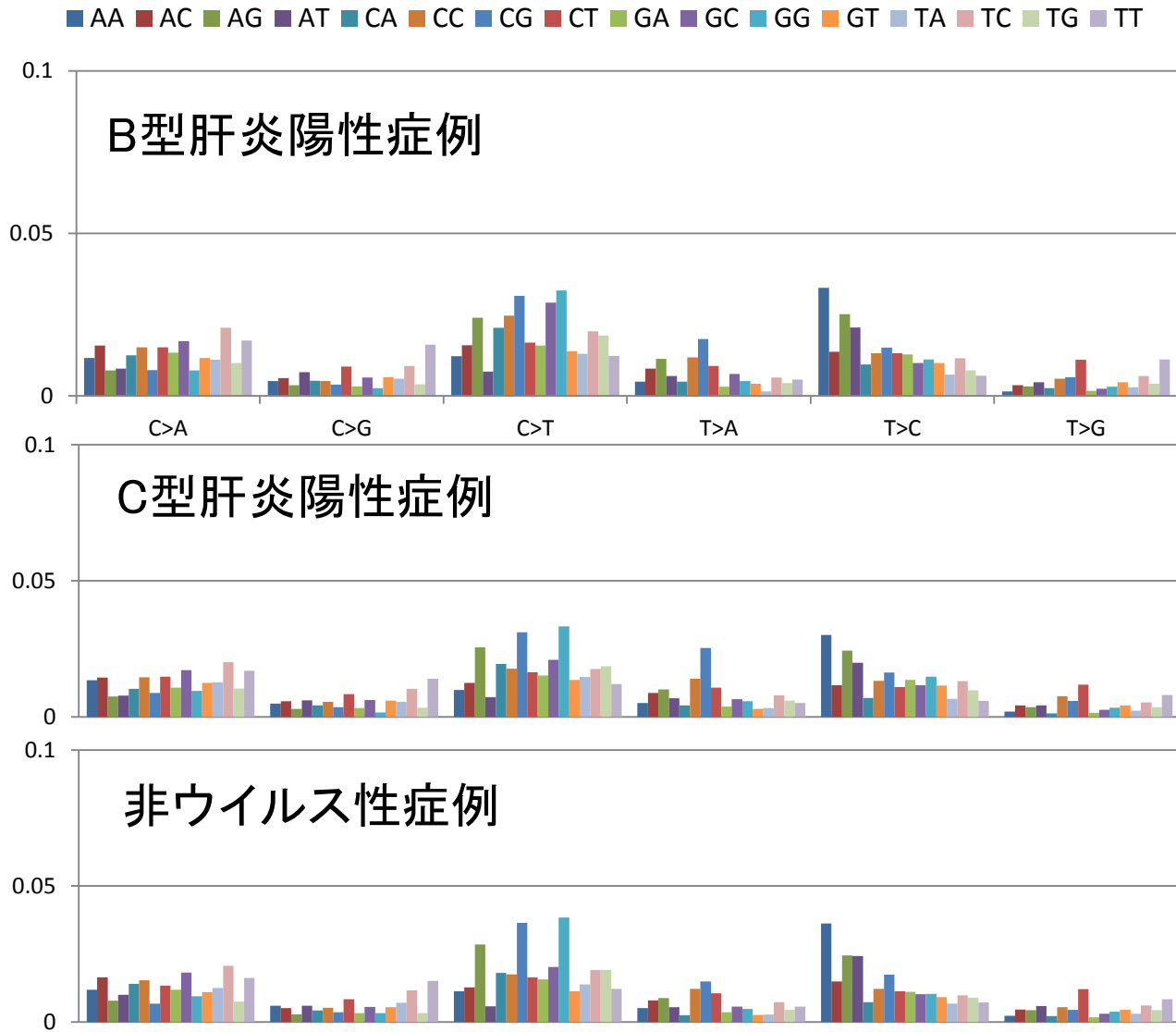
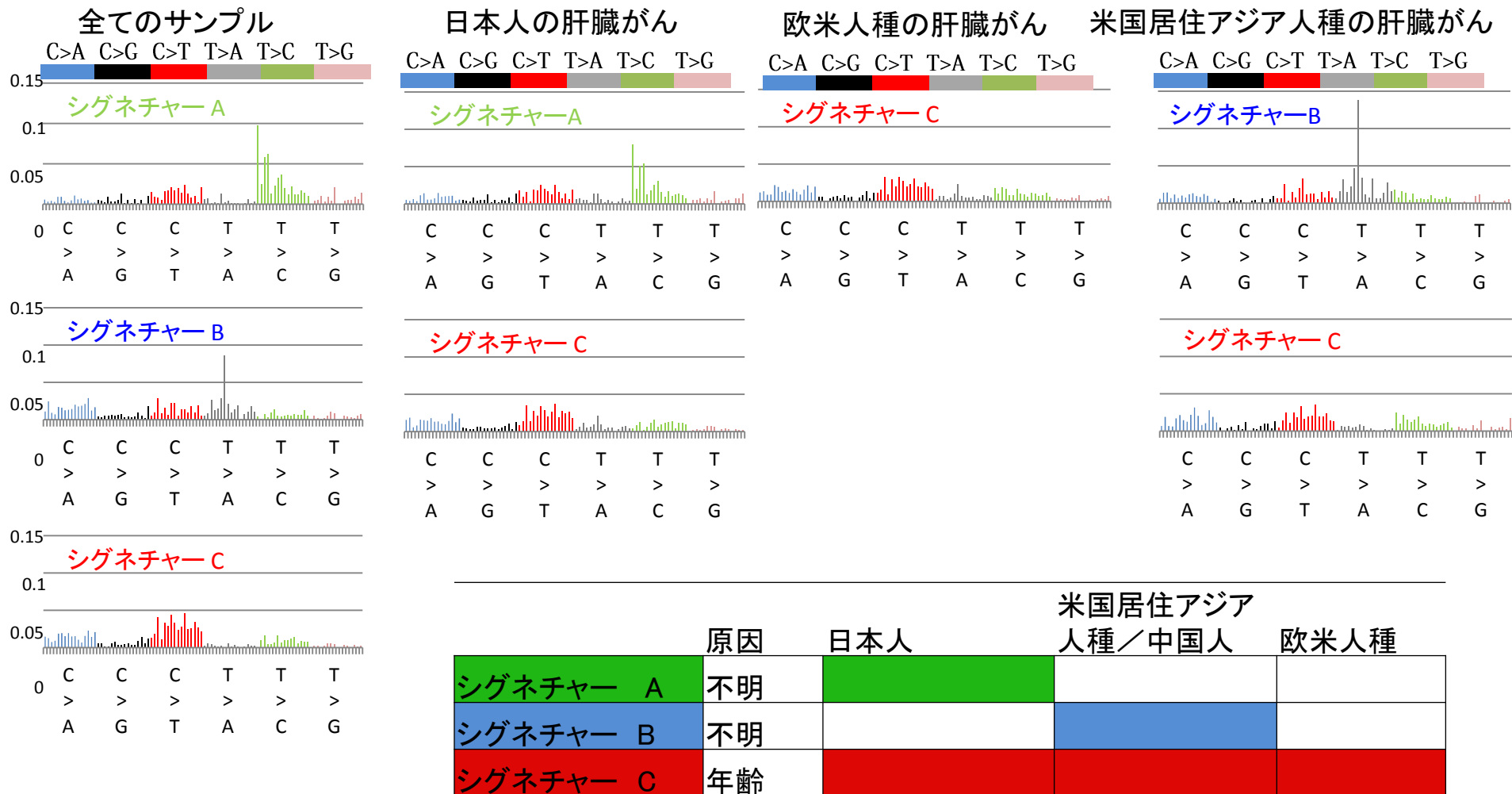




図3 (B) 肝炎ウイルス以外の民族特異的な発がん要因の存在を推定



特徴的な変異シグネチャーには、それに対応する発がん要因が存在することが知られており、この結果から民族特異的な(各民族で強く作用している)発がん要因が存在していることが推定される。

# 今回の研究の意義と今後の展開

## 1. 本邦における肝細胞がんの新たな分子診断・治療法開発への貢献

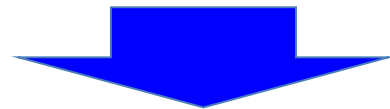
本研究によって今後肝細胞がんに対する個別化診断・分子治療戦略を考える上で着目すべきゲノム異常をあらかじめ包括的に検討することができ、抗がん剤開発推進において非常に有用な知識基盤となる。とりわけ本研究は日本人症例を中心に解析していることから、**日本人における肝細胞がん治療開発推進**に重要な貢献が期待される。

今回同定されたドライバー遺伝子に対する臨床開発の状況  
(肝がんだけでなく全てのがんについてのデータ)

1. テロメラーゼ阻害剤: 現在**3種類**の薬剤が臨床試験中  
imetelstat/GRN163L(米国でフェーズ2試験), KML-001/sodium metaarsenite,  
GV1001(テロメラーゼに対するワクチン)
2. mTOR阻害剤: 2010年にTemsirolimus/Toriselが**腎臓がん**を対象として、Evelolimusが**腓神経内分泌腫瘍**を対象として**国内承認**  
現在更に**22種類**の薬剤が臨床試験中
3. PIK阻害剤: 2014年にIdelalisibが血液腫瘍を対象として米国にて承認  
現在更に**33種類**の薬剤が臨床試験中(国立がん研究センターにもおいても一部臨床試験を実施中)

## 2. 新たな肝細胞がん発がん要因の解明と予防研究への展開

- 本研究は、これまで肝細胞がんの危険因子として知られている**肝炎ウイルス感染とは異なる**、日本人において特徴的な**未知の発がん要因が存在する可能性**を明らかにした。
- この要因は現在本邦で急激に増加している**非肝炎ウイルス性肝細胞がんにも同様に寄与**している。



今後はこの原因を明らかとするための研究を進めることで、肝細胞がんの罹患率、しいては死亡率削減に寄与する予防への貢献が強く期待される。

