



2011年4月19日

独立行政法人 国立がん研究センター

国立大学法人 東京大学 先端科学技術研究センター

独立行政法人 医薬基盤研究所

世界で最初の肝臓がん全ゲノム解読解析

－国立がん研究センター・東京大学先端科学技術センターによる世界で最初の肝臓がんの全ゲノム解読解析結果を Nature Genetics 誌に発表－

独立行政法人国立がん研究センター・国立大学法人東京大学先端科学技術研究センターは共同で、最新型高速シーケンサーを用いて C 型肝炎ウイルス陽性肝臓がん症例の全ゲノム解読を行い、その研究成果に関する論文が英国科学誌『Nature Genetics』に掲載されることになりました。これは肝臓がんの全ゲノム解析としては世界で初めてのものであり、国際がんゲノムコンソーシアムの中では英国の乳がんの解析に次ぐ 2 番目の報告です(本研究は独立行政法人医薬基盤研究所「保健医療分野における基礎研究推進事業」からの支援によって行なわれました)。

今回の研究の主な成果は以下の点です。

1. 世界で初めて肝臓がんの全ゲノム解読を報告し、63 個のアミノ酸置換を引き起こす遺伝子変異と 4 個の融合遺伝子を含め肝臓がんでは起こっているゲノム異常の全体像を明らかにした。
2. 肝臓がんにおける特徴的な遺伝子変異パターンを明らかにした。
3. 高精度なエクソン解読によって、ごく一部のがん細胞でのみ起こっているがん抑制遺伝子の変異、がん組織の複雑さ(complexity)を発見した。

本研究の意義として、肝臓がんにおける遺伝子変異のパターン・新しいがん遺伝子・融合遺伝子の同定・腫瘍内におけるゲノムの複雑性、を初めて明らかにし、肝臓がんの発生や進展の分子機構の解明から、新たな予防・診断・治療法の開発を推進するために有益な情報をもたらした点に加え、世界レベルでのがんゲノム解読研究基盤の確立と実力を実証することができた事が挙げられます。

今後ゲノム情報に基づいたがん医療の実現に向けて更に解析症例数を追加し、肝臓がんゲノム診断の確立・画期的な治療法開発といった研究を目指します。同時に欧米やアジア諸国を中心にがんゲノム解析に関する国際競争が激しさを増す中で、アジアにおけるがんゲノム研究の先進的拠点として、対象とするがん種も追加していく必要があると考えております。

1. 背景

肝臓がん（肝細胞がん）は、肺がんや子宮頸がんと共に、主要な発生要因が明らかになっているがんの1つです。最も重要なのは肝炎ウイルスの持続感染(*1)で、世界中の肝臓がんの約75%は、B型肝炎ウイルス（HBV）およびC型肝炎ウイルス（HCV）の持続感染によるものです。日本では、肝臓がんの80%がHCV、15%がHBVの持続感染に起因すると推定されています。C型肝炎ウイルスは血液を介して感染し、輸血あるいは血液製剤等の医療行為・注射器の共有等が主な感染原因として挙げられます（母子感染はB型肝炎ウイルスに比べて低く約10%）。国内におけるウイルス保有率は、東日本に比べ西日本地域で高く、また静脈注射による感染例として日本住血吸虫の感染が高い地域の一部で頻度が多いといった報告があります。

本邦における部位別粗死亡率では、肝臓がんは男性の3位、女性の5位を占めています（出典：独立行政法人国立がん研究センター がん対策情報センター）。世界の中でも日本、中国、韓国を含む東アジア、アフリカで発症頻度が高く、世界全体の部位別がん死亡率では第3位に挙げられ、アジアのみならず欧米でも発症頻度が増加しているがんとして対策が急がれています（出典：Gastroenterology, 2007, 132:2557-2576）。治療法としては、外科療法、穿刺療法、肝動脈塞栓術の3療法が中心で、この他に、放射線療法や化学療法（抗がん剤投与）等がありますが、確定診断が難しく予後が悪い事例が多いことから、早期診断マーカーや有効な治療法の開発が強く望まれています。

近年塩基配列解読技術の急速な進展に伴い、いわゆる次世代シーケンサーと総称される高速シーケンサーが開発され、さまざまなタイプのがんについて、がんゲノム変異がどこで、どのように生じているか、その全体像を包括的に明らかにすることが可能になってきました。そこで、国際協力によって種々のがんのゲノムに引き起こされる変異の全貌解明とカタログ化を進めようと結成されたのが「国際がんゲノムコンソーシアム（ICGC）」です。（結成に関する論文は Nature, 2010, 464:993-998）。創立メンバーの一つである日本は、肝炎ウイルス（HCV 並びに HBV）関連肝臓がんの解析を進めています。

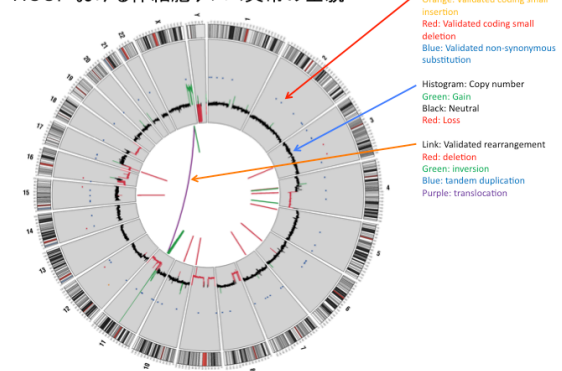
2. 本研究成果の概要

- ①. C型肝炎ウイルス陽性肝臓がんゲノム（36回以上のカバー数(*2)）並びに

現在ICGCに参加している国と対象としているがん



HCCにおける体細胞ゲノム異常の全貌



同一患者のリンパ球由来正常ゲノム（29 回以上のカバー数）について、高速シーケンサーによる大量並列シーケンス解読を行い、ゲノム全体で 11,000 箇所以上の体細胞変異を同定した。

- ②. 本症例における体細胞変異には、T>C/A>G 塩基置換(*3)が有意に多く、他の臓器に生じる塩基変異パターンとは異なっていた。同時に特徴的な DNA 修復の存在を示唆する転写鎖の T>C 置換の有意な減少が観察された。
- ③. アミノ酸置換を引き起こす体細胞変異は 63 箇所確認でき、がん抑制遺伝子 TP53、AXIN に加えて機能的な特徴として、有意にリン酸化タンパク遺伝子の変異(*4)が高頻度に認められた。
- ④. 同定された 22 個の染色体再構成から、転写活性化機能やプロモーター機能の変化を示す 4 つの融合遺伝子を発見した。
- ⑤. より高いカバー数（平均 76 回以上）を達成した全エクソン解読によって、腫瘍内の一部の細胞にがん抑制遺伝子 TSC1 の変異が起こっていることを検出できた。
- ⑥. 世界で最初のウイルス感染に関連したがんゲノムの高精度な解読によって、これまで知られていなかった体細胞変異パターン、新しい染色体再構成と融合遺伝子、腫瘍内におけるゲノムの複雑性を明らかにした。

3. 解読データの公開

本研究の解読データは ICGC のホームページ(英語: <http://www.icgc.org>) で提供しています。

4. 今後の展望

本研究は、肝臓がんの発生や進展の分子機構の解明から新たな予防・診断・治療法の開発を推進するために有益な情報をもたらしたと同時に、日本における世界レベルでのがんゲノム解読研究基盤の確立と実力を実証するものと考えます。

今後更に解析症例数を追加することで、ゲノム情報に基づいたがん医療の実現に向けて肝臓がんゲノム診断の確立・画期的な治療法開発といった研究を目指します。また同時に欧米やアジア諸国を中心にがんゲノム解析に関する国際競争が激しさを増す中で、アジアにおけるがん研究の先進的拠点として対象とするがん種も追加していく必要があると考えております。

<報道担当・問い合わせ先>

(問い合わせ先)

独立行政法人 国立がん研究センター

がんゲノミクス研究分野 分野長

柴田 龍弘 (しばた たつひろ)

E-mail: tashibat@ncc.go.jp

TEL:03-3542-2511 (内線 3123) FAX:03- 3547-5137

国立大学法人 東京大学 先端科学技術研究センター

ゲノムサイエンス分野 教授

油谷 浩幸 (あぶらたに ひろゆき)

E-mail: haburata-tky@umin.ac.jp

TEL:03-5452-5352 FAX:03- 5452-5355

独立行政法人 医薬基盤研究所

研究振興部 基礎研究推進課 課長

佐野 喜彦 (さの よしひこ)

E-mail:

TEL : 072-641-9803 FAX : 072-641-9831

(報道担当)

独立行政法人 国立がん研究センター広報室

TEL : 03-3542-2511(内線 3764, 3765)

FAX : 03-3542-2545

国立大学法人 東京大学 先端科学技術研究センター 企画調整担当

TEL:03-5452-5389 FAX:03- 5452-5398

独立行政法人 医薬基盤研究所 基礎研究推進課

TEL : 072-641-9803 FAX : 072-641-9831

(参考) 用語の説明

(1) 肝炎ウイルスの持続感染

6ヶ月以上にわたり肝炎ウイルスが存在し肝炎が続く状態を指し、慢性肝炎の後、肝硬変、そして肝臓がんと病状が進展していく可能性がある。肝炎ウイルスに感染しても肝炎ウイルスに対する免疫を獲得し、免疫機構がウイルスを排除する「一過性感染」と区別される。

(2) カバー数

ゲノム全体の各塩基について平均何回解読したかを表す数字で、回数が多いほど精度の高い解析が行われていることを意味する。高精度な解析では信頼性を高めるために25回以上の解析が行われることが多い。

(3) T>C/A>G 塩基置換

がん化に伴う細胞の遺伝子変異により、T (チミン) が C (シトシン) に、A (アデニン) が G (グアニン) に変異することを指す。

(4) リン酸化タンパク遺伝子の変異

がん化した細胞では、細胞内における様々なシグナル伝達に異常が生じているが、これは細胞増殖や転写制御等を行うタンパク質のリン酸化が異常になったことが主要な原因の一つとして考えられている。