

報道関係各位

## 肝臓がん・胆道がんの分子プロファイル比較に関する大規模国際共同研究 日本人症例における特徴とアジア地域症例との類似性を発見

2017年6月23日

国立研究開発法人国立がん研究センター  
国立研究開発法人 日本医療研究開発機構

### 本研究のポイント

- 日・米・タイの国際共同研究により、アジア地域および欧米における肝臓がんと胆道がん症例の大規模(1,046 症例)な分子プロファイルの国際比較を実施した。
- 肝臓がんと胆道がんの発現パターンは、いくつかの分子タイプに分類でき、それぞれ特徴的な遺伝子変異等が認められた。分子プロファイルによる個別化医療の可能性が示唆された。
- タイプ分類の比較によって、アジア地域に共通して見られる発現パターンの類似性と欧米症例との多様性が明らかとなった。
- 日本人胆道がん症例のみにみられるタイプも同定。同タイプは、IDH1 並びに BAP1 遺伝子変異が多く、他のタイプと比較すると予後良好であるなどの特徴が見られた。

国立研究開発法人国立がん研究センター(理事長:中釜 齊、東京都中央区)は、米国国立がん研究所(National Cancer Institute:NCI)とタイチュラボーン研究所との共同で、アジア地域および欧米における肝臓がんと胆道がん 1046 症例の大規模な分子プロファイル(ゲノム・遺伝子発現・メタボローム)の国際比較研究を行いました。この結果、肝臓がんと胆道がんの遺伝子発現による分子タイプには地域を超え共通するタイプと、各地域や人種に特徴的なタイプが存在することを確認しました。各タイプには、特徴的な分子異常も同定され、地域・人種ごとの特徴を踏まえた分子プロファイルによる臨床開発、個別化医療の重要性が示されました。

本研究において、胆道がんは5つ、肝臓がんは4つのタイプに分類され、そのなかのC1とC2タイプは両がん種に共通しており、さらにC1タイプは人種においても共通で、C2タイプはアジア地域の症例でのみ明確に同定されました。また、胆道がんについては、日本人症例のみにみられるICC-UMタイプと、タイ症例のみにみられるICC-C4タイプを同定しました。

今回の国際共同研究により、アジア地域における肝臓がん・胆道がんの類似性と欧米症例との多様性など地域・人種別の特徴の存在が明らかとなり、アジアにおいて高頻度かつ難治であるこれらのがん種を標的とする臨床開発において、日本人症例を中心とするゲノム・発現データの集積は重要な役割を果たすと考えます。国立がん研究センターでは、引き続きこれらの難治がんの克服を目指し、研究を継続します。

本研究は、国立研究開発法人日本医療研究開発機構の支援を受け、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 柴田 龍弘)が参画し行われたもので、研究成果は米国専門誌「Cancer Cell」の掲載に先行し、オンライン版にて6月22日付にて公開されました。

## 【背景】

肝臓がんと胆道がんは、日本をはじめアジアで多くみられるがんで、難治がんとして知られています。これらのがんの発がん要因としては、肝炎ウイルスや寄生虫感染、あるいは特徴的な化学物質（アフラトキシン B1）暴露等が解明されてきましたが、詳細な分子プロファイルを用いた国際比較研究はこれまでなされていません。

これまでの欧米製薬会社主体の臨床開発では、欧米人症例サンプルによる分子データを基盤として臨床開発が進められてきましたが、果たしてアジアにおけるこれら難治がんの分子プロファイルが欧米人とどの程度一致しているのか、あるいは多様性があるのかについて解析することは、今後の創薬開発戦略において重要な情報となります。タイを始めとする東南アジアにおいて、今後、日本が医療の面で国際貢献を果たしていくために、これらの地域で高頻度に見られる肝臓がん・胆道がんの分子データが日本人症例と高い共通性を持つことを明らかにできれば、今後の難治がんの臨床開発と国際展開において日本人検体を用いた分子データを収集することの重要性や競争力を示すことが可能となります。

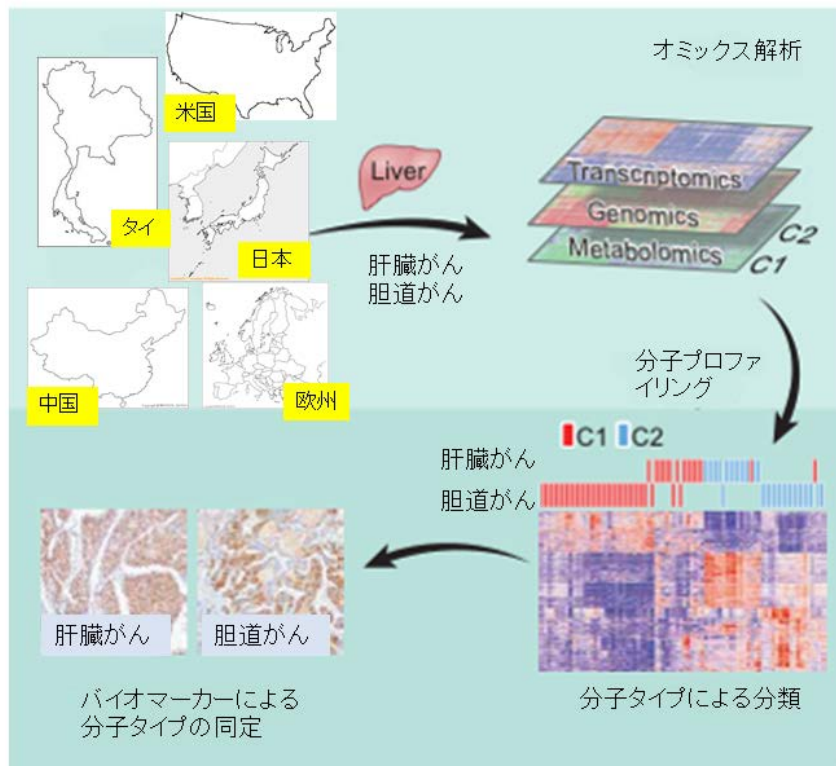
さらに、このような分子プロファイルの違いが、生まれつきのゲノムが大きく影響する「人種」の違いによるのか、食生活を含めた環境が大きく影響する「地域」の違いによるのかなどの研究を今後進めることにより、ゲノムデータやライフスタイルを加味した治療・予防法の開発も期待されます。

## 【研究概要】

### ■ 本研究の流れ(図1)

日本・タイ・米国・中国・欧州における胆道がん・肝臓がん検体から得られたオミックスデータを集積し(上右)、特徴的な分子タイプ(C1、C2等)を抽出しました(右下)。将来的にはバイオマーカーによる分子タイプの同定から個別化医療へ展開することを目指します(左下)。

図1



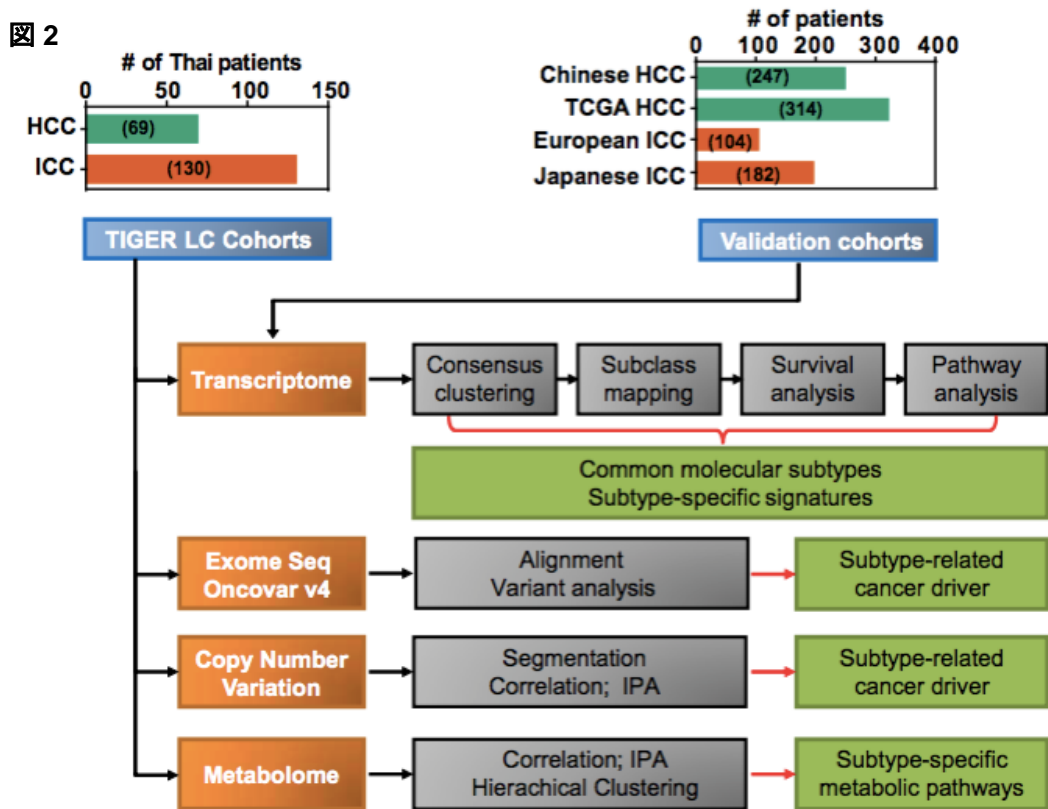
■ 地域別症例数

肝臓がん タイ 69 症例、中国 247 症例、米国 314 症例（合計 630 症例）

胆道がん タイ 130 症例、日本 182 症例、欧州 104 症例（合計 416 症例）

■ 研究手法

発現データ(Transcriptome)、ゲノムデータ(Mutation)、コピー数異常データ(Copy number variation)、メタボロームデータ(Metabolome)を集積し、特徴的な分子タイプ(subtype)の抽出を行いました。



【研究結果】

遺伝子発現データを用いて分子タイプを同定した結果、胆道がんは5つ(C1、C2、ICC-C3、ICC-C4、ICC-UM)、肝臓がんでは4つのタイプ(C1、C2、HCC-C3、HCC-UM)に分類することができました。そのうち2つのタイプ(C1、C2)は肝臓がんと胆道がんに共通して見られ、それ以外に日本人胆道がん症例でのみ見られるICC-UMタイプと、タイ人胆道がん症例でのみ見られるICC-C4タイプなどが同定されました。また、それぞれ特徴的な遺伝子変異等も認められました。

● C1 タイプの特徴

C1 タイプは、肝臓がんと胆道がんに共通し、また全ての地域の症例で見られました。細胞分裂に関する分子異常(TP53 変異、PLK1、ECT2)や染色体異常亢進が特徴で、他のパターンと比較して予後不良であることが認められました。

- **C2タイプの特徴**

C2タイプは、C1タイプと同様に肝臓がんと胆道がんに通じていますが、アジア地域の症例でのみ明確に同定され、欧州の症例では明確に同定されませんでした。肥満や炎症と関連し、メタボローム解析から胆汁酸代謝亢進といった特徴が認められました。

- **ICC-UMタイプの特徴**

ICC-UMタイプは、日本人の胆道がん症例にのみ見られ、他の国の症例には見られませんでした。IDH1並びにBAP1遺伝子変異が多く、他のタイプと比較すると予後が良好であるなどの特徴が認められました。既に当センターを中心にIDH1遺伝子変異を標的とした臨床試験が開始されており、今後今回の研究成果を活用しながら、日本人胆道がんについて多面的な治療戦略の開発が進められることが期待されます。

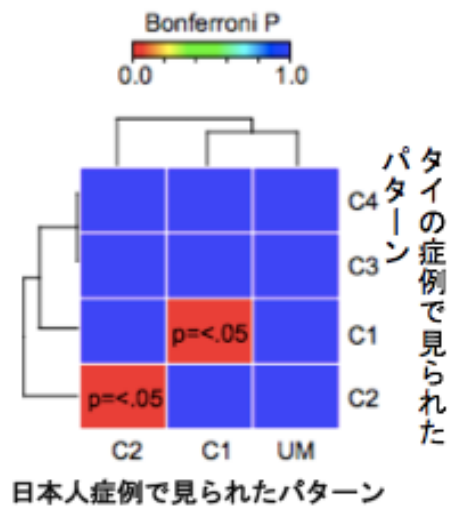


図3 日本人胆道がん和タイ胆道がんに見られた分子タイプの比較

赤で示したC1タイプとC2タイプ同士は強い類似性を示す。一方で日本人症例に特徴的なUMタイプはタイ人の症例とは類似性を示さなかった。

## 【発表論文】

雑誌名: Cancer Cell

タイトル: Common Molecular Subtypes among Asian Hepatocellular and Cholangiocarcinoma

著者:

Jittiporn Chaisaingmongkol, Anuradha Budhu, Hien Dang, Siritida Rabibhadana, Benjarath Pupacdi, So Mee Kwon, Marshonna Forgues, Yotsawat Pomyen, Vajarabongsa Bhudhisawasdi, Nirush Lertprasertsuke, Anon Chotirosniramit, Chawalit Pairojkul, Chirayu U. Auewarakul, Thaniya Sricharunrat, Kannika Phornphutkul, Suleeporn Sangrajrang, Maggie Cam, Ping He, Stephen M. Hewitt, Kris Ylaya, Xiaolin Wu, Jesper B. Andersen, Snorri S. Thorgeirsson, Joshua J. Waterfall, Yuelin J. Zhu, Jennifer Walling, Holly S. Stevenson, Daniel Edelman, Paul S. Meltzer, Christopher A. Loffredo, Natsuko Hama, Tatsuhiko Shibata, Robert H. Wiltout, Curtis C. Harris, Chulabhorn Mahidol, Mathuros Ruchirawat and Xin W. Wang

## 研究費

国立研究開発法人日本医療研究開発機構(AMED) 革新的がん医療実用化研究事業  
国際共同研究に資する日本人難治性がん・生活習慣病関連がん大規模統合ゲノミクス解析と国際コンソーシアムでのデータ共有による国際貢献

## <報道関係のお問い合わせ先>

国立研究開発法人国立がん研究センター

企画戦略局 広報企画室

〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1

TEL: 03-3542-2511(代表) FAX: 03-3542-2545

E-mail: ncc-admin@ncc.go.jp

国立研究開発法人日本医療研究開発機構(AMED)

戦略推進部 がん研究課

〒100-0004 東京都千代田区大手町一丁目 7 番 1 号

TEL: 03-6870-2221

E-mail: cancer@amed.go.jp