

## 平成 27 年度 全体研究開発報告書

1. 事業名：革新的先端研究開発支援事業 インキュベータータイプ
2. 研究開発課題名： がん治療標的探索プロジェクト
3. 研究開発代表者： 間野博行
4. 研究開発の成果

我々は発がんの本質的原因分子を同定するために、がん遺伝子を同定する機能スクリーニングと、次世代シーケンサーによる網羅的ゲノム変異スクリーニングを組み合わせを行い、以下の様な成果を得た。(1) 中枢神経原発悪性リンパ腫 (Primary Central Nervous System Lymphoma: PCNSL) は、比較的稀な脳内腫瘍で有効な薬剤が少なく、平均生存期間数年と極めて予後不良である。我々は PCNSL 臨床検体の全エクソン配列解析を行い、MYD88 変異がほぼ必発すること、また GRB2 変異が新しいがん遺伝子であることを見いだした (Acta Neuropathol 131:665)。興味深いことに、MYD88 変異 PCNSL の患者末梢血に低い頻度ながら同じ変異が見つかることを発見した。PCNSL で MYD88 と同頻度で見つかる他の遺伝子変異は末梢血で同定されなかったことから、MYD88 変異のみ持つ前がん細胞がまず末梢血で生じ、中枢神経系に入ってリンパ腫を発生することが考えられた。長きにわたって PCNSL の起源は謎であったが、末梢のリンパ球由来であることが証明されたのは初めてである。(2) AYA 世代 (adolescent and young adult: 思春期および若年成人) のがんは研究がなされておらず治療法の改良もほとんど無い。我々は AYA 世代の B 細胞性急性リンパ性白血病 (acute lymphoblastic leukemia: ALL) 症例の白血病芽球から調整した cDNA を次世代シーケンサー解析することで融合遺伝子の探索を行った。驚くべきことに、最も多く (約 2 割) 認められた融合遺伝子は新規がん遺伝子 DUX4-IGH であった (Nat Genet 48:569)。もともと DUX4 は正常体細胞では発現していないが、AYA B-ALL において、IGH 遺伝子座位に転座することで DUX4-IGH 融合遺伝子を形成する。野生型 DUX4 は細胞死を誘導する転写因子をコードするが、IGH 遺伝子座に挿入されるときに必ず DUX4 の 3' 末が一部削れて挿入される。その結果、DUX4 の C 末端が IGH 配列に置き換わり DUX4-IGH が産生される。実は DUX4 の C 末端にアポトーシス誘導能に必須の領域があり、そこがない DUX4 は代わりにがん化能を獲得することが判った。DUX4-IGH は様々な年齢の B-ALL で調べたところ、AYA 世代 ALL にのみ存在し、小児あるいは成人の ALL には認められなかった。このことは AYA 世代がんが、その世代固有のメカニズムで発がんすることを初めて示した例と言えよう。現在他のがん種においても本質的な発がん原因分子を引き続き探索している。