

総括研究報告書

1. 研究開発課題名：「分子プロファイリングによる新規標的の同定を通じた難治がん治療法開発」
(再発性乳がんの特徴的な新規遺伝子変異の同定)

2. 研究開発代表者： 三木 義男 (国立大学法人東京医科歯科大学難治疾患研究所)

3. 研究開発の成果

転移/再発を伴う進行性乳がんは、ほとんどが治療抵抗性の難治がんである。そこで、乳がんを対象に原発巣と転移/再発巣を併せて採取、バンキングし、全エクソンシーケンスを主とする分子プロファイリングを行い、転移/再発のバイオマーカー候補や分子治療標的因子の探索を行うことを目的とした。

(1) 検体収集・サンプル調製

東京医科歯科大学では、がん研究会における乳がん検体の収集・バンキングが円滑に進むよう、がん研究会を継続して支援するとともに、次世代がん研究シーズ戦略的育成プログラム研究支援基盤と協力し、がん研究会から支援基盤への検体・臨床情報の移行を支援、また、がん研究会及び支援基盤から東京医科歯科大学へ、臨床情報・膨大な遺伝子情報の円滑、安全な移行を行った。その結果、がん研究会では、平成 27 年度までに、乳がんリンパ節転移症例 34 例、他の遠隔転移巣症例 65 例を、収集・保存した。支援基盤では、これらの乳がん検体について、全エクソン塩基配列解析を進め、リンパ節転移症例 25 組 75 検体、他の遠隔転移巣 23 組 69 検体が終了した。一次解析が終了し、リンパ節転移 25 例、肺転移 11 例、肝転移 3 例、骨転移 5 例、合計 44 症例については、三次解析も終了し、それらの情報を支援基盤から東京医科歯科大学に移行し、より詳細な情報解析を進めた。また、術後 10 年以上再発を認めない乳がん症例のがん組織・正常組織を 25 組収集し、microbeam-microdissection (MMD) 法を組合せた DNA の抽出、全エクソン塩基配列解析及び一次解析を終了した

(2) 遺伝子情報と臨床情報の解析・統合、及び新規遺伝子変異探索

支援基盤において二次解析が終了した 44 症例の情報を支援基盤から東京医科歯科大学に移行し、より詳細な情報解析を進めた。また、支援基盤と連携し、分子プロファイリングから得られた遺伝子情報と臨床情報の解析・統合を開始するために、ハードウェア及びソフトウェア等の解析・統合基盤を整備し、乳がんの再発を規定する遺伝子変異の探索を進めた。具体的には、(i) シーケンスデータの受け取り、(ii) がんに関わる体細胞系列の非同義変異、(iii) 共通する再発転移関連変異、(iv) データの保存管理を行い、(v) 遺伝子変異の探索では、乳がん原発巣、再発/転移巣、正常組織の組を採取、全エクソンシーケンス解析を行い、その結果、がん研コホート検体における乳がん原発巣の遺伝子変異頻度は、上位から PIK3CA、TP53、GATA3 等と遺伝子の種類・頻度とも、The Cancer Genome Atlas (TCGA) Network の報告に非常に類似した結果を得た。また、パスウェイ解析により、乳がん原発巣における相互排他的モジュールとして、PI3K pathway、p53 pathway、RB pathway 等を検出、これも TCGA の報告と同様であり、我々のこれまでの研究・解析が高精度に進んできたことを示す結果である。さらに、肺転移巣特異的な変異ドライバー遺伝子 3 種、肝転移巣特異的な変異ドライバー遺伝子 2 種、骨転移巣特異的な変異ドライバー遺伝子 5 種を同定、特に骨転移に関連する転移巣アレル頻度の高い変異ドライバー遺伝子を検出した。そこで、凍結検体、既存 FFPE 検体を用いてこれまで進めてきた本結果の検証をさらに展開する。

(3) プログラムの総合的推進

研究領域チーム会議を 2 回/年程度開催、参画機関の連携・調整を密に行い、研究の進め方等につき検討、情報共有を図った。