

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同定を通じた難治がん治療法開発（消化器がん及びリンパ腫の再発／転移に特徴的な遺伝子変異の同定）」
2. 研究開発代表者：山口 俊晴（公益財団法人がん研究会 有明病院 院長）
3. 研究開発の成果

①検体収集・サンプル調製

平成 27 年度は、大腸がん原発巣として、手術検体、生検検体、肝転移巣として、手術検体を収集・保管した。がん研臨床支援基盤と連携しながら、円滑な検体・情報の移行を行った。平成 27 年度は、胃がん原発巣として生検検体、手術検体、胸水・腹水を収集・保管した。検体及び付随する臨床情報をがん研臨床支援基盤に移行した。膵がんの原発巣とリンパ節転移、B 細胞性リンパ腫と再発症例の検体の採取・バンキングをさらに推進するとともに、支援基盤との協力関係をさらに綿密にし、円滑な検体・情報の移行を進めた。

②遺伝子情報と臨床情報の統合・解析、及び新規遺伝子変異探索

これまでのがん研臨床支援基盤との連携を維持し、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統合・解析を引き続き行った。具体的には、大腸がんの検体調製・シーケンス解析が終了し、情報解析を全て終了した（肝転移及び肺転移を伴うもの、肝転移のみで肺転移を経験していないもの、肺転移のみで肝転移を経験していないもの、両方を経験していないもの）。胃がんの検体調製・シーケンス解析が終了し、情報解析を全て終了した（肝転移及びリンパ節転移を伴うもの、リンパ節転移のみで肝転移を経験していないもの、肝転移のみでリンパ節転移を経験していないもの、両方を経験していないもの）。大腸がん、胃がん、B 細胞性リンパ腫について、支援基盤と共同で高次解析を進めた。

大腸がんにおいて、異なる転移先の転移巣でのドライバー遺伝子変異の獲得状況を調査した。

胃がんでは、遠隔転移が少ないサブタイプがあることを観察した。また、無転移・無再発胃がん、リンパ節転移または肝転移を有していた胃がん原発巣の統計比較により、3 遺伝子を有意に検出した。これらの変異遺伝子は胃がんの転移・再発のバイオマーカーおよび分子標的候補になりうる他、転移・再発の分子機構を解明する一端となりうるものと考えられる。

B 細胞性リンパ腫の解析では、治療抵抗例において、2 遺伝子の変異を治療反応例と比較して、統計学的に有意に検出した。2 遺伝子は、ゲノム上近傍に位置しており、2 遺伝子は、コピー数解析において、欠失も統計学的に有意に多かった。一方で、治療反応例において、1 遺伝子の変異を、治療抵抗例、再発例と比較して、統計学的に有意に検出した。

本研究では、大腸がん・胃がん・B 細胞性リンパ腫の転移・再発のバイオマーカーおよび分子標的候補を同定し、転移・再発の分子機構を解明する一端となる知見を得ることができた。

③データベースへの登録と実証実験の遂行

本研究で産出した、大腸がん・胃がん・B 細胞性リンパ腫データについて、支援基盤による支援を受けながら、データベースへの登録を開始した。大腸がんの肝転移検体について実証実験を開始した。