

## 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」

(進行性卵巣がんの治療感受性を規定する遺伝子変異の同定)

## 2. 研究開発代表者： 矢野哲 (国立大学法人東京大学大学院医学系研究科産婦人科学 客員准教授)

## 3. 研究開発の成果

**1. サンプル収集.** 倫理委員会の承認 (多施設研究用の研究課題「全ゲノムシーケンスによる婦人科腫瘍の治療標的分子の同定」)のもと、参画機関、研究協力機関と連携し、サンプルの収集を進めた。

全機関をあわせて、卵巣癌395例の手術症例について、正常ペア検体とともにサンプル収集を行った。同一症例において複数部位 (転移腫瘍、再発腫瘍を含む)からのサンプル収集も進め、腫瘍検体の総数は549検体となった。

**2. データ解析・新規遺伝子変異探索.** 支援基盤班との連携をはかりながら、以下の研究・解析を行った。

(1)卵巣癌のうち日本人で頻度の高い組織型として、明細胞腺癌・漿液性腺癌について解析を行った。259例について、薄切・鏡検により腫瘍含量を確認した上で腫瘍検体よりゲノムDNAおよびRNAを抽出した。またこれに対応する正常ペア検体からもゲノムDNAを抽出した。176症例において全エクソンシーケンス解析を施行した。また、臨床病理学的情報を含めたデータベースの作成を行った。

(2)卵巣明細胞腺癌75例について、全エクソンシーケンスのデータをもとに具体的な遺伝子変異を同定し、メチローム解析、染色体コピー数解析、発現アレイ解析を含めて解析を行った。PIK3CA変異を主とするPI3K経路、ARID1A変異を主とするクロマチンリモデリング経路の変異頻度が高いことを明らかとするとともに、両経路に変異を有さないサブグループが存在することを明らかとした。PI3K経路、クロマチンリモデリング経路のいずれにも変異を認めないサブグループにおいて、変異頻度の高い遺伝子群を同定した。塩基置換パターン、変異遺伝子プロファイルに基づいたサブグループの同定は、発現アレイ解析、メチル化解析とも相関を示しており、卵巣明細胞腺癌における新たな分類の妥当性が示された。また、発現アレイ、染色体コピー数異常に基づいた分類が、予後と相関することを見い出した。

(3)卵巣漿液性腺癌84例について、全エクソンシーケンスに加え、RNA-シーケンス、メチローム解析を行った。遺伝子変異の塩基置換パターンや変異個数が、化学療法感受性や手術完遂度と相関することを明らかとした。BRCA1/2の遺伝子発現異常については、遺伝子変異のみでなく、メチル化異常も関連していることを確認した。さらに、特定の塩基置換パターンを有するサブグループや特定のシグナル伝達経路に変異を有する症例では、予後不良であることを同定した。

(4)卵巣漿液性腺癌5例について、原発巣以外に大網転移巣、腹膜播種巣を含めて、1症例あたり複数の腫瘍検体を用いて全エクソンシーケンスを行った。全例において、原発巣にはなく、腹膜播種または大網転移巣にのみ同定される変異遺伝子群が存在した。さらに、腹水を用いた全エクソンシーケンス解析により、腹水を調べることで播種・転移巣に認められる変異遺伝子群が高率に検出されることを見い出した。

**3. プロジェクトの総合的推進.** 支援基盤班との連携を図りながら、臨床データベースとの統合を行い、プロジェクトの推進を包括的に進めた。具体的には、卵巣明細胞腺癌、卵巣漿液性腺癌の両者において、ゲノム解析結果に基づいて同定したサブグループが臨床的な予後や化学療法感受性と相関することを見い出した。こうしたサブグループが個別化治療につながる可能性があり、臨床応用に向けた橋渡し研究として、未承認薬の適応拡大を目的とした臨床試験の立案を行った。

**4. 機能解析・新規治療法の探索.** ゲノム解析結果に基づき、現在ヒトがんで臨床応用されている (もしくは臨床試験が行われている) 薬剤が有効である可能性のある治療標的を卵巣明細胞腺癌・卵巣漿液性腺癌双方で同定した。特に卵巣明細胞腺癌で有意に発現上昇が認められる遺伝子の中で、高発現が臨床進行期や年齢とは独立した予後不良因子であることを見出し、同遺伝子 X の阻害剤が卵巣明細胞腺癌の新規治療法となる可能性を見い出した。