

総括研究報告書

1. 研究開発課題名：国際連携を基盤とした日本人難治固形がんゲノム統合解析による新たな治療標的の同定と予防戦略への展開研究

2. 研究開発代表者： 柴田 龍弘（国立研究開発法人国立がん研究センター）

3. 研究開発の成果

【肝臓がん】

ゲノム・エピゲノム統合解析を遂行し、*Nature genetics* 誌に2つの研究成果を投稿し（2016年4月受理並びに再投稿中）、また米国・フランス・英国グループ等との国際連携を進めた。

1. 理化学研究所との共同研究により、日本人肝臓がん300例について全ゲノム解読・全トランスクリプトーム解読・メチル化解析を行い、非コード領域における新たなドライバー変異同定、新たな肝臓がん関連ウイルスとして AAV2 の発見、臨床背景と関連する新たな変異シグネチャーの同定、情報解析手法を用いた肝臓がんの分子分類を行い、解析結果を *Nature Genetics* 誌に投稿した（2016年4月に受理）。

2. 米国 TCGA 肝臓がん解析グループと連携し、ゲノム・エピゲノム統合解析を行い、新規 TERT 融合遺伝子を含めた新たなドライバー遺伝子の同定や HBV ゲノム挿入部位とドライバー遺伝子との新たな関連を発見し、*Nature Genetics* 誌に投稿した（現在再投稿中）。

3. 独自に開発した情報解析手法を用いて全ゲノムメチル化解析と全ゲノム解析を統合し、肝臓がんにおける体細胞変異とエピゲノム変化との関連について検討を行い、論文作成を進めた。また国際がんゲノムコンソーシアムにおけるがん種横断的解析プロジェクトにおいて、肝臓がんを中心とした変異シグネチャー解析研究として参加した。

【胆道がん】

研究計画の予定数を上回る症例数(330例)を集積し、世界最大の胆道がん・十二指腸乳頭部がんゲノム解読研究を達成し、*Nature genetics* 誌並びに *Cancer Cell* 誌に成果を発表した。米国・シンガポール等との国際連携を進め、また臨床応用に向けた研究も平行して推進した。

1. 260例の胆道癌臨床検体についてゲノム（DNA）ならびにトランスクリプトーム（RNA）解読を行い、治療標的候補も含め胆道がんにおけるドライバー遺伝子やドライバー分子経路の全貌の全貌を明らかにした。また胆道がんにおいて免疫チェックポイント療法に反応する可能性が高いグループを同定した。本研究成果は *Nature Genetics* 誌に掲載され、日経・読売・朝日等の全国紙で報道された。

2. 十二指腸乳頭部がんについて、日米国際連携による大規模なゲノム解析（総数で172例、そのうち日本人検体70例）を行い、新規がん抑制遺伝子（ELF3）の発見、約半数の症例に治療標的を同定する等の研究成果を挙げ、*Cancer Cell* 誌に報告した。

3. 胆道がん臨床検体における免疫染色によって HSP90 発現上昇が予後不良因子であることを明らかにし、胆道がん移植株を用いて HSP90 阻害剤の抗腫瘍効果を *in vivo* で評価した。

【胃がん】

予算追加配賦並びにロボット導入による作業効率向上によって、当初解析予定症例数を大きく上回る541例を収集し、全ゲノム・全エクソン解読を進めた。そのうち455例についてRNAシーケンス解析も同時に進めた。これは現時点で世界最大の胃がんコホートである。これまでに集積した胃がんゲノム解析データを集積し、胃がんにおける変異シグネチャーの全体像の抽出を行った。

1. 早期胃癌の解析に関するゲノム解析についてパイロット研究に着手した。

2. 特殊組織型である粘液産生胃がん52例について、全エクソン解読並びに標的遺伝子シーケンスを行い、高頻度なクロマチン制御遺伝子異常や新規がん抑制遺伝子 MYH9 を同定した。