

## 総括研究報告書

1. ゲノム診療体制の構築を目指した AYA 世代がんのリスク要因・治療標的の同定と検査系の開発

2. 研究開発代表者： 氏名 河野隆志

(国立研究開発法人国立がん研究センター 研究所 ゲノム生物学研究分野 分野長)

3. 研究開発の成果

研究開発は主に 3 項目に分けられ、順調に進捗している。

(1) AYA 世代がんの体細胞遺伝子異常プロファイル、治療標的分子の把握、研究資源の拡充

国立がん研究センターバイオバンクや希少がんネットワークの凍結試料由来の DNA、RNA を用いた体細胞遺伝子異常プロファイルの解析を行った (マイルストーン 1-1: 着手)。脳腫瘍においては、上衣腫で既報の C11orf95-RELA 融合遺伝子が検出されるなど、神経膠腫においては、KIAA1549-BRAF 融合遺伝子など、druggable なものも含めた遺伝子融合が検出された。また、PDX モデルおよび細胞株樹立に向けた基盤を構築した。特に、肉腫および悪性脳腫瘍 10 症例から Patient-Derived Model の構築を試み、4 症例については樹立される可能性がある (マイルストーン 1-3: 着手)。

また同時に、今回のオミクス解析が本邦 AYA がんの主体をカバーしているか、地域がん登録やがん拠点病院の院内がん登録等のデータの検討を行った (マイルストーン 1-4: 着手)。地域がん登録に基づく 2009~2011 年 27 県のデータを用いて集計を行った結果、15~29 歳のがんの内訳は、小児がん国際分類別では XI その他の癌 39%、X 胚細胞腫瘍 17%、I 白血病 13%、II リンパ腫 12%、III 脳腫瘍 7%、IX 軟部腫瘍 6%の順であった。

(2) 若年発症を説明する胚細胞系列遺伝子変化、患者背景の同定

非がん DNA を用いた全エクソンシーケンシング解析等を行うことで胚細胞系列遺伝子変化を抽出、バイオインフォマティクス解析により、遺伝子変化の機能的意義を理解する解析系の構築に着手した (マイルストーン 2-1: 着手)。具体的には、ゲノム DNA の濃度測定や解析に必要な DNA 濃度の調整や濃縮、新規症例に対する血液・非がん組織検体からの DNA 抽出を行った。乳がんにおける BRCA1, BRCA2 等、当センターの診療で日本人患者において得られている胚細胞系列変化の情報の整理に着手した (マイルストーン 2-2: 着手)。若年発症乳がんの遺伝的素因を明らかにすることを目的として、35 才以下発症乳がんの BRCA1/2 遺伝子変異を検討した結果、陽性率は 22.9%(8/35)であった。この結果は、本邦若年乳がんにおける遺伝素因の大きさを示唆している。

地域がん登録やがん拠点病院の院内がん登録等のデータを用い、がんの既往歴及び治療歴等の患者背景が AYA 世代のがんの発症に影響を及ぼすかの検討に着手した (マイルストーン 2-3: 着手)。9 府県から収集した地域がん登録データを用いて二次がん罹患までの年数を検討したところ、第一がん罹患後 5 年以内の罹患が多いこと、つまり小児がん経験者の AYA 世代での二次がん罹患が多いことがわかった。治療歴の収集方法などの検討を行っている。

(3) AYA がんの治療、診断に有益なゲノム異常解析ツールの作成

本結果や既報データ等をもとに、druggable な遺伝子異常を検出するマルチプレックスパネル(NCC オンコパネル)の改良に着手した (マイルストーン 3-1: 着手)。また、研究開発分担者 (加藤護) が作製した変異・増幅・遺伝子融合を検出するプログラムの高速化を目的に、整理・改良を行った (マイルストーン 3-2: 着手)。また、臨床検査企業と標準手順書に基づく品質の保証された検査系の開発に着手した (マイルストーン 3-3: 着手)。また、上記プロファイルデータ、及び他の研究等の既存データから、肉腫や他の希少がんの診断に有用と考えられる遺伝子融合を数十個選出し (マイルストーン 3-4: 着手)、肉腫の診断に有用と考えられる遺伝子融合、融合陽性・陰性例試料を選出した。