

平成 28 年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

- 事業名 : (日本語) 次世代がん医療創生研究事業
(英語) Project for Cancer Research and Therapeutic Evolution
- 研究開発課題名 : (日本語) 網羅的免疫ゲノム解析によるがんのゲノム不均一性と免疫環境の理解
(英語) Immunogenomics of cancer to understand cancer-immune interaction
- 研究開発担当者 (日本語) 国立研究開発法人理化学研究所 統合生命医科学研究センター
ゲノムシーケンス解析研究チーム チームリーダー 中川 英刀
- 所属 役職 氏名 : (英語) RIKEN Center for Integrative Medical Sciences, Lab for Genome Sequencing
Analysis, team leader Hidewaki Nakagawa
- 実施期間 : 平成 28 年 9 月 1 日 ~ 平成 29 年 3 月 31 日
- 分担研究 (日本語) 免疫ゲノムプロファイルの構築と統括
開発課題名 : (英語) Immunogenomic profiling of cancer tissues
- 研究開発分担者 (日本語) 国立研究開発法人理化学研究所 統合生命医科学研究センター
ゲノムシーケンス解析研究チーム チームリーダー 中川 英刀
- 所属 役職 氏名 : (英語) RIKEN Center for Integrative Medical Sciences, Lab for Genome Sequencing
Analysis, team leader Hidewaki Nakagawa
- 分担研究 (日本語) 免疫ゲノムの computational 解析
開発課題名 : (英語) Computational analysis for cancer immunogenomics
- 研究開発分担者 (日本語) 国立大学法人東京大学医科学研究所 健康医療データサイエンス分野
教授 井元 清哉
- 所属 役職 氏名 : (英語) The Institute of Medical Science, The University of Tokyo, Health Intelligence
Center, Professor, Seiya Imoto

分担研究 (日本語) 大腸がんの臨床サンプル収集と臨床病理解析
開発課題名: (英 語) Clinical and pathological analysis of colorectal cancer

研究開発分担者 (日本語) 学校法人兵庫医科大学 下部消化器外科
教授 松原 長秀

所属 役職 氏名: (英 語) Hyogo Medical University, Department of Lower Gastrointestinal Surgery,
Professor, Nagahide Matsubara

分担研究 (日本語) 肝臓がんの臨床サンプル収集と臨床病理解析
開発課題名: (英 語) Clinical and pathological analysis of liver cancer

研究開発分担者 (日本語) 国立大学法人広島大学 医学部 消化器・代謝内科
講師 相方 浩

所属 役職 氏名: (英 語) Hiroshima University School of Medicine, Department of Gastroenterology,
Lecturer, Hiroshi Aikata

分担研究 (日本語) 食道扁平上皮がんの臨床サンプル収集と臨床病理解析
開発課題名: (英 語) Clinical and pathological analysis of esophageal cancer

研究開発分担者 (日本語) 学校法人近畿大学 医学部 上部消化管外科
教授 安田 卓司

所属 役職 氏名: (英 語) Kinki University, Department of Surgery, Professor, Tadashi Yasuda

II. 成果の概要 (総括研究報告)

兵庫医科大学にて大腸癌の約 300 例について DNA を抽出し MSI (microsatellite instability) 解析を行い、MSI 陽性大腸癌を 31 例同定した。その凍結標本より DNA/RNA を抽出し、この 31 例の MSI 陽性大腸癌およびコントロール群となる MSI 陰性 (MSS) の 12 例の大腸癌についてがん組織と正常組織 exome シークエンスおよび RNA-seq を施行した。MSI 陽性大腸癌の exon には、平均 1400 個のアミノ酸置換をもたらす変異と 800 個の indel が同定された一方で、MSS 大腸癌では平均 106 個のアミノ酸置換をもたらす変異と 20 個の indel であった。Neoantigen の予測も行い、MSI 大腸癌が MSS 大腸癌に比べて neoantigen の個数は 10 倍ほど多い結果を得た。MSI 大腸癌の 20 例について、HE 標本での病理解析にて TIL の程度や Crohn-like reaction の評価をおこない、約半数の症例にて高度の TIL 細胞浸潤を観察した。また、ICGC/TCGA Pancancer 解析 (PCAWG) のデータとの比較およびさらなる網羅的解析を行うため、MSI 大腸がん 4 例について、全ゲノムシークエンスも行った。

東大医科研井元教授のグループと共同で、免疫ゲノム解析のためのパイプラインの構築をスパコン上で完成させ、HLA 型決定、HLA 変異の同定、Neoantigen の同定、RNAseq からの TIL の分画、TCR レパトアリー、T cell exhaustion、T-cell inflamed signature 解析のためのパイプラインを構築した。この解析パイプラインを用いて、PCAWG の約 2800 例の全ゲノムシークエンスおよび RNAseq のデータから免疫ゲノムプロファイルを行い、その解析結果について、現在、論文作成中である。HLA の体細胞変異を大腸癌およびリンパ腫を中心に約 5% のサンプルで検出した。

広島大学が中心となった収集した再発性肝臓を含む肝臓がん 250 例の RNAseq より TCR レパトア解析を行い、TCR のクロナリティーが低い症例を 20 例同定した。これまで収集してきた再発性肝臓がん 10 例の RNAseq を行い、手術標本を 5 例追加で収集しており、RNAseq を行った。

近畿大学にて、食道扁平上皮がんの化学 (放射線) 療法の前の生検を 17 例、化学 (放射線) 療法後に遺残した手術標本を 7 例について、凍結標本を収集した。

We checked MSI (microsatellite instability) status on 300 colorectal cancer in Hyogo Medical University, and collected frozen specimens of 31 MSI-positive colorectal cancers. We extracted DNA/RNAs from these specimens and performed exome sequencing and RNA sequencing of the 31 MSI colorectal cancer as well as 12 MSS (microsatellite stable) colorectal cancers. As a result, MSI colorectal cancer had 1400 non-synonymous mutations and 800 short indels, on average, in coding exons, while MSS tumors had 106 non-synonymous mutations and 20 short indels. MSI colorectal cancer were expected to have more than 10 times of neoantigens than MSS tumors. For the 20 colorectal cancers, we checked the TIL (Tumor infiltrating lymphocytes) status and more than a half of the MSI samples showed high-level TIL status. We also sequencing whole genomes of four MSI colorectal cancer to compare their immunogenomic status with those of PCAWG samples we analyzed now. We established the analysis pipelines for cancer immunogenomic profiling such as HLA genotyping, HLA mutations, neoantigen identification, TIL deconvolution, TCR repertoire, T-cell exhaustion status, and T-cell inflamed signature. We analyzed 2800 WGS data with RNA-seq in PCAWG by using these pipelines and we identified 5% samples of PCAWG samples mainly colorectal cancers and lymphomas.

We analyzed TCR repertoire of the 250 RNAseq data from liver cancer and recurrent liver cancers and found 20 liver cancers among them showed low clonality of TIL.

We collected 17 biopsy frozen samples from esophageal cancers before neoadjuvant chemotherapy and 5 surgical specimens after chemotherapy.

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧 (国内誌 1件、国際誌 0件)

1. 井元清哉、山口類、水野晋一、中川英刀。HLA タイピング・TCR レパトア解析による免疫ゲノムプロファイリング。実験医学 35 (4) , 546-551, 2017

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表
該当なし

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み
該当なし

(4) 特許出願
該当なし