

令和元年6月20日現在

機関番号：72602

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2018

課題番号：17K18337

研究課題名(和文)全ゲノムシーケンス解析による癌肉腫の責任遺伝子同定

研究課題名(英文)Whole genome sequencing analyses of uterine and ovarian carcinosarcoma

研究代表者

後藤 理(Osamu, Gotoh)

公益財団法人がん研究会・がん研究所 がんゲノム研究部・研究員

研究者番号：00634891

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：子宮および卵巣に生じる癌肉腫は、予後不良の希少がんである。我々は、癌肉腫にゲノム異常パターンによる4分子型があり、中でもDNAコピー数異常が頻発し、相同組換え修復異常等を背景に生じる Copy Number High (CNH) サブタイプの予後が最も悪いことを見出した。その2/3の症例においてBRCA2変異等原因となる遺伝子異常を同定したが、残りの1/3は原因遺伝子が不明であった。本研究では、予後不良なCNHサブタイプの中で原因遺伝子が不明となっている症例の責任遺伝子・領域を同定することを目的として、癌肉腫の全ゲノムシーケンス解析を行った。

研究成果の学術的意義や社会的意義

これまで治療に難渋してきた、予後不良の癌肉腫の責任遺伝子・領域が明らかとなることにより、革新的な治療法の開発に結びつくことが期待される。これまでの研究により、4分子型の予後等の臨床像が大きく異なることが判明しており、分子型により適切な治療法は全く異なるものと考えられる。癌肉腫をその生物学的な特性に基づいて適切に分類し、それぞれの特性ならびに原因遺伝子に応じて治療を行うというプレジジョン医療への展開が期待される。

研究成果の概要(英文)：Gynecologic carcinosarcoma (CS) is a rare, biphasic neoplasm composed of carcinoma and sarcoma elements. We previously identified four molecular subtypes of CS with clinical relevance. Copy number aberration subtype, designated as copy number high (CNH), showed the worst prognosis in terms of progression-free and overall survival. Two-third of CNH tumors exhibited distinctive mechanisms involving or not involving homologous recombination deficiency. However, the remaining one-third had no apparent genomic features. In this research, we have been performing whole genome sequencing analyses of uterine and ovarian carcinosarcoma to discover actionable molecular targets as well as biomarkers for prognostication and patient stratification.

研究分野：がんゲノム学、婦人科腫瘍学

キーワード：ゲノム解析 婦人科腫瘍学

1. 研究開始当初の背景

子宮および卵巣に生じる癌肉腫は、予後不良の希少がんである。我々は、癌肉腫にゲノム異常パターンによる4分子型があり、中でもDNAコピー数異常が頻発し、相同組換え修復異常等を背景に生じる Copy Number High (CNH) サブタイプの予後が最も悪いことを見出した。その2/3の症例において *BRCA2* 変異等原因となる遺伝子異常を同定したが、残りの1/3は原因遺伝子が不明であった。

2. 研究の目的

本研究では、予後不良な CNH サブタイプの中で原因遺伝子が不明となっている症例について全ゲノムシーケンス解析し、その責任遺伝子・領域を同定することを目的とする。相同組換え修復異常は PARP 阻害薬の標的になり得ること、また分子型分類により、がんの個性に応じた治療が可能になることから、予後の改善ならびにプレシジョン医療への展開が期待される。

3. 研究の方法

- (1) CNH サブタイプの中で原因遺伝子が不明な症例の全ゲノムシーケンス解析を行う。
- (2) 体細胞および生殖細胞系列変異の解析を行い、責任遺伝子・領域の候補を探索する。
- (3) これまでの癌肉腫の解析結果、ならびにインハウスおよび公開データベース上の類縁がん種のデータと統合的に解析し、責任遺伝子・領域を同定・実証する。
- (4) アーカイブ検体をターゲットリシーケンス解析し、特定した変異の再現性を確認する。

4. 研究成果

- (1) 全ゲノムシーケンス解析
予後不良である CNH サブタイプの中で原因遺伝子が不明となっている症例について全ゲノムシーケンス解析を行うため、原因遺伝子が不明な27症例の中から全ゲノムシーケンスが実施可能な8症例を選定した。全エクソン解析によって得られた体細胞および生殖細胞系列変異解析データの精査を行い、4症例の全ゲノムシーケンス解析に着手した。
- (2) 体細胞および生殖細胞系列変異解析による責任遺伝子・領域の探索
タンパク質コーディング領域内の体細胞および生殖細胞系列変異解析データの精査を行い、原因となる遺伝子異常を37症例について同定した。得られた変異候補の絞込みには、がん体細胞変異データベースとして、COSMIC や TumorPortal を用いた。生殖細胞系列変異解析では、遺伝子多型データベースとして、内外の大規模データベース (ExAC, 1000 Genomes, ESP6500, ToMMo, HGVD) を利用した。検出した変異が病的なものか判定するために、遺伝子変異と病的意義を関連付けたデータベース (ClinVar, HGMD) を利用した。腫瘍における Loss of Heterozygosity (LOH) も変異検出に利用した。
- (3) 先行研究の解析結果ならびに類縁疾患の既存のデータを用いた統合解析・実証解析
米国の大規模癌ゲノムコホート The Cancer Genome Atlas (TCGA) の解析データ、ならびに、先行研究により得た、癌肉腫142症例のパネルシーケンス解析、メチル化解析データ、家族歴・既往歴等の詳細な臨床情報を含めて統合的に解析した。また、発現データおよびT細胞受容体 (TCR) レパトア解析データを用いて、免疫微小環境との関係について解析した。CNH サブタイプにおいて、プラズマ細胞、CD8陽性T細胞、メモリCD4陽性T細胞、および、マクロファージに関するシグネチャーの値が低下していた。TCRの多様性においてもCNH サブタイプで低下しており、予後との関係性が示唆された。

- (4) アーカイブ検体による変異の再現性の検討
アーカイブ検体は、ホルマリン固定パラフィン包埋 (FFPE) 標本として保管されている。これらの検体を有効に利用するため、FFPE の特性に起因するノイズを情報学的に除去するためのプログラムを開発した。ノイズの識別には、mapping quality のほか、soft-clipped reads や read 上の変異位置の情報を利用した。また、体細胞変異データベース TumorPortal を用いたノイズ変異のフィルタリングも行った。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 2 件)

1. T. Akiyoshi, N. Tanaka, K. Kiyotani, O. Gotoh, N. Yamamoto, K. Oba, Y. Fukunaga, M. Ueno and S. Mori. Immunogenomic profiles associated with response to neoadjuvant chemoradiotherapy in patients with rectal cancer. British Journal of Surgery, doi:10.1002/bjs.11179 (Published: 13th June 2019).
2. M. Yokomori, O. Gotoh, Y. Murakami, K. Fujimoto, and A. Suyama. A multiplex RNA quantification method to determine the absolute amounts of mRNA without reverse transcription. Analytical Biochemistry 539, 96-103, doi:10.1016/j.ab.2017.10.006 (2017).

〔学会発表〕(計 5 件)

1. Osamu Gotoh, Yuko Sugiyama, Nobuhiro Takeshima, Yutaka Takazawa, Kosei Hasegawa, Keiichi Fujiwara, Tetsuo Noda and Seiichi Mori. Comprehensive Sequencing Analyses of Uterine and Ovarian Carcinosarcoma. Eleventh AACR-JCA Joint Conference. 2019.02.10. Westin Maui Resort & Spa, Ka'anapali. Maui, Hawaii, USA
2. 杉山 裕子, 後藤 理, 荷見 勝彦, 高澤 豊, 野田 哲生, 森 誠一. 子宮体癌の組織発生からみた 2 種類の類内膜癌 Two distinct tumorigenic processes of endometrial endometrioid carcinoma. 第 77 回日本癌学会学術総会. 2018.09.28. 大阪国際会議場 (大阪府)
3. 後藤 理, 杉山 裕子, 竹島 信宏, 高澤 豊, 長谷川 幸清, 藤原 恵一, 野田 哲生, 森 誠一. 子宮・卵巣がん肉腫の包括的ターゲットリシーケンス解析. 第 77 回日本癌学会学術総会. 2018.09.27. 大阪国際会議場 (大阪府)
4. 後藤 理, 杉山 裕子, 竹島 信宏, 高澤 豊, 長谷川 幸清, 藤原 恵一, 野田 哲生, 森 誠一. 子宮・卵巣がん肉腫の包括的ターゲットリシーケンス解析. 第 76 回日本癌学会学術総会. 2017.09.30. パシフィコ横浜 (神奈川県)
5. 杉山 裕子, 後藤 理, 荷見 勝彦, 高澤 豊, 野田 哲生, 森 誠一. 子宮体癌の組織発生からみた 2 種類の類内膜腺癌. 第 76 回日本癌学会学術総会. 2017.09.28. パシフィコ横浜 (神奈川県)

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)
取得状況 (計 0 件)

〔その他〕
ホームページ等
なし

6．研究組織

(1)研究分担者
なし

(2)研究協力者
なし

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。