

# 【基盤研究(S)】

## 大区分 I



### 研究課題名 先端ゲノミクスを駆使したがんの初期発生とクローン進化に関わる分子基盤の解明

京都大学・大学院医学研究科・教授 おがわ せいし  
小川 誠司

研究課題番号：19H05656 研究者番号：60292900

キーワード：ゲノム生物学、腫瘍学

#### 【研究の背景・目的】

主要ながん種の変異の全体像が明らかにされた一方で、ドライバー変異の獲得に始まる発がん初期のクローン選択の過程や、多数の変異の獲得とクローン選択によってがん細胞集団に高度な多様性が生じ、浸潤・転移・再発が惹起される過程の分子機構については、なお多くが不明である。これらを理解するには、遺伝子変異やその組み合わせがどのように細胞の表現型を決定するのか、さらには、複雑性のために研究が進んでいないゲノムの構造異常が発がんにどう関わるのか、について解明する必要がある。また、これまでに同定されたドライバー遺伝子の機能的な意義や臨床的な意義は十分に解明されていない。本研究では、先端技術によるクローンの単離と全ゲノムシーケンス・単一細胞シーケンス、オルガノイド培養技術とマウスモデルの解析等を駆使して、これらの未解決の課題を解決することを目的とする。

#### 【研究の方法】

- 1) 膵がん、大腸癌、および乳がんについて、それらの初期病変から微小サンプリング、オルガノイド培養、レーザーマイクロダイセクションにより多数の微小病変を採取しシーケンスすることで、がん初期におけるクローン拡大とその履歴の解析を行う。また、浸潤癌とクローン構造の比較を行うことで、初期癌から進行癌、転移、再発にいたるまでのクローン進化の過程を明らかにする。
- 2) 我々が開発した単一細胞シーケンスによる変異と遺伝子発現プロファイルを同時に測定する手法を用いて、様々な細胞分画における変異細胞の同定とその発現プロファイルの解析を行う。
- 3) 全ゲノムシーケンスと、長鎖リードシーケンスないし疑似長鎖リードを補完的に用いることにより、非コード領域についてがんゲノムの構造異常の解明

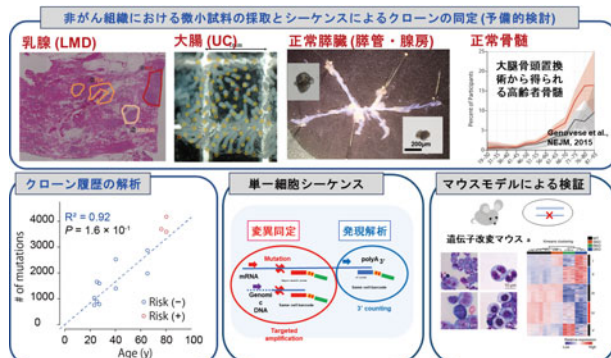


図1 先端技術を用いたがん起源の解明

を行う。また同定された異常についてはマウスモデルを用いて機能的意義の探求を行う。

- 4) 大規模ながん試料の解析により、変異と表現型、治療反応性、予後等の関連について解析する。また、共存・排他する遺伝子変異の関係の解析を通じて、がんの段階的な多様性の獲得メカニズムを解明する。

#### 【期待される成果と意義】

本研究では、単一細胞シーケンスや微量組織サンプリング技術を通じて、加齢による正常組織のクローン拡大と再構築の過程を詳細に記述し、それらの変化が生態応答の変化へ及ぼす影響や、発がんの初期過程に生じる異常との関連を明らかにする。さらに、全ゲノム・長鎖シーケンスによって、非コード領域に生じた異常の意義の解明を行う。また、大規模コホートの解析を通じてがんの「個性」を解明し、新たな疾患分類の作成、予後予測と層別化の提唱、分子メカニズムの解明を通じて標的治療の開発と precision medicine の促進を目指す。

#### 長鎖リードによる構造異常の解析

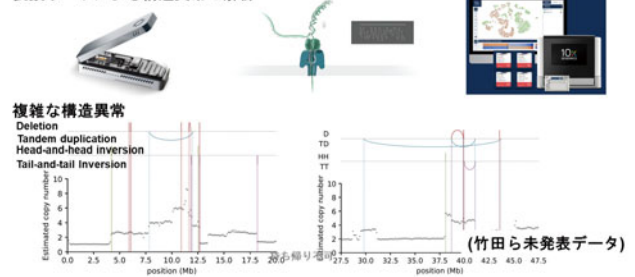


図2 非コード領域の異常・構造異常の探索

#### 【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- Yokoyama A, Ogawa S, *et al.*, Age-related remodelling of oesophageal epithelia by mutated cancer drivers. *Nature*. 565:312-317, 2019
- Yoshizato T, Ogawa S, *et al.*, Somatic mutations and clonal hematopoiesis in aplastic anemia. *N Engl J Med*. 373:35-47, 2015

#### 【研究期間と研究経費】

令和元年度～令和5年度  
153,800千円

#### 【ホームページ等】

[http://plaza.umin.ac.jp/kyoto\\_tumorpatho/](http://plaza.umin.ac.jp/kyoto_tumorpatho/)  
[sogawa-kyo@umin.ac.jp](mailto:sogawa-kyo@umin.ac.jp)