

令和 5 年 6 月 2 日現在

機関番号：17102  
研究種目：若手研究  
研究期間：2020～2022  
課題番号：20K15780  
研究課題名（和文）非コード領域における新規ドライバー変異の同定

研究課題名（英文）Identification of non-coding driver mutations

## 研究代表者

中島 智恵（菊竹）（Nakashima, Chie）

九州大学・生体防御医学研究所・助教

研究者番号：30843833

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,100,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、変異の多いオープンクロマチン（OC）領域ががんに与える影響を明らかにするため、OC領域の変異とその可能な機能との関連性を検討した。その結果、一部のがん種では、制御領域を持つOC領域の割合は、変異数の多いIC領域のほうが少ない領域に比べて有意に高いことがわかった。また、変異数の多いIC領域のターゲット遺伝子は、他のOC領域のものに比べて、がんとの関連が強かった。さらに、OC領域の変異数が多いことは、一部のがん種において予後不良と有意に関連していた。これらの結果は、高変異のOC領域ががんの発症に重要な役割を果たし、患者の予後を予測するために効果的に利用できることを示唆している。

## 研究成果の学術的意義や社会的意義

オープンクロマチンは遺伝子の発現調節において重要な役割を持つ。この研究では、多くの変異を持つオープンクロマチン領域ががんに対してどのような影響を及ぼすかについて解析を行った。解析の結果、変異の多いオープンクロマチン領域の標的遺伝子は、がんと強く関連していた。さらに、オープンクロマチン領域の変異数が多い患者は予後が不良であることも分かった。

研究成果の概要（英文）：In this study, to reveal the impact of highly mutated open chromatin regions on cancer, we investigated the association between mutations in open chromatin regions and their possible functions. In some cancer types, the proportion of promoter or enhancer chromatin state in open chromatin regions with a high number of mutations was significantly higher than that in the regions with a low number of mutations. The possible target genes of open chromatin regions with a high number of mutations were more strongly associated with cancer than those of other open chromatin regions. Moreover, a high number of mutations in open chromatin regions was significantly associated with a poor prognosis in some cancer types. These results suggest that highly mutated open chromatin regions play an important role in cancer pathogenesis and can be effectively used to predict patient prognosis.

Keywords: TCGA; bioinformatics; cancer genetics; genomics; medical genetics.

研究分野：バイオインフォマティクス

キーワード：バイオインフォマティクス がんゲノム 生物統計

### 1. 研究開始当初の背景

2018年2月、全国11か所の病院が「がんゲノム医療中核拠点病院」に指定されたことにより、臨床現場でがんゲノム医療が始動した。がん患者は、がんの原因となる遺伝子変異の有無を同時に調べる「がんパネル検査」により、一人ひとりのがんの特性に合わせた効果的な治療が受けられるようになった。しかしながら、がんゲノム医療には課題も多い。約半数の患者では、治療法がある遺伝子変異が見つからず、国内で承認された薬が適用できる割合は患者の10%程度にとどまる。このように、既知のがん治療薬やがん遺伝子の情報だけではがん治療にとって不十分であり、がんの原因となる新しい変異の同定、及びその変異を標的とした新規薬剤の開発が喫緊の課題となっている。

これまでのがん研究では主にタンパク質のコード領域の変異に着目されてきた。ところが近年、非コード領域の変異の中にもがんに関連する変異が含まれることが分かってきた。例えばエンハンサー領域に変異が生じると、転写因子が結合できずに下流の遺伝子の発現量が正常に制御されなくなると考えられている(図1)。したがって、がんの発生・悪性化メカニズムの解明には、非コード領域の中からも新規のがん関連変異を探索することが必要不可欠である。その一方で、非コード領域はゲノム全長の98%という極めて大きな領域を占めており、膨大な数の変異の中からがんに関連する変異を見つけ出すのは困難であることから、十分に研究が進んでいないという状況である。

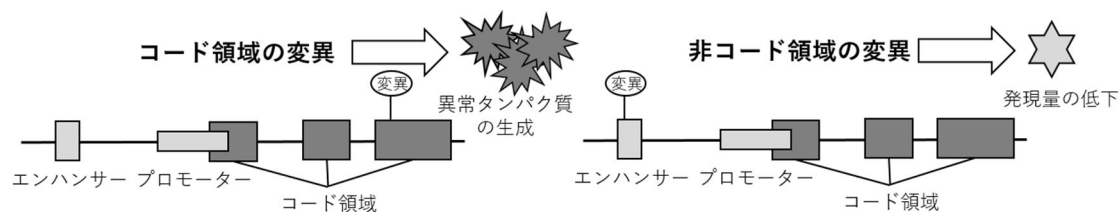


図1 申請研究の概念図：コード領域の変異は異常なタンパク質の生成をもたらす一方、非コード領域の変異は発現量の変化をもたらす。

### 2. 研究の目的

本研究では非コード領域の変異とがんとの関連について網羅的に解析を行い、『非コード領域における新規ドライバー変異を同定すること』を目的とする。具体的には、がん細胞におけるプロモーター領域やエンハンサー領域(=発現制御領域)に着目し、点変異のホットスポット(変異の集中場所)を手がかりに新規ドライバー変異を探索することで、創薬に展開するための基礎となる研究を行う。

### 3. 研究の方法

18種類のがんの全ゲノムシーケンズデータは、PanCancer Analysis of Whole Genomes (PCAWG) と Catalog of Somatic Mutations in Cancer (COSMIC) からダウンロードした。The Cancer Genome Atlas (TCGA) で定義されたオープンクロマチン領域に位置する変異を定量化し、変異の数に基づいてオープンクロマチン領域を3つのカテゴリーに分類した(N-OH, L-OH, H-OC)。そして、変異数の多いオープンクロマチン領域(H-OC)のクロマチン状態、増幅度、標的となりうる遺伝子を調査した。また、オープンクロマチン領域の変異数と患者の予後との関連についても解析した。

### 4. 研究成果

本研究により、ほとんどのがん種(COAD、KIRC、KIRPを除く)において、クロマチン状態、ゲノム増幅度、標的となりうる遺伝子の数を含む解析の組み合わせから、変異数の多いオープンクロマチン領域は制御領域として機能しやすいことが分かった。これらの結果は、変異数の多いオープンクロマチン領域の標的可能な遺伝子は、がん発症と関連する可能性が高いという結果からも支持される。さらに、変異の多いオープンクロマチン領域の変異数が患者の予後と関連することを6つのがん種で明らかにしたが、その中にはTMBは予後に影響を与えないがん種も含まれていた。

TMBは、免疫チェックポイント阻害剤に対する反応性の予測マーカーであり、臨床現場では日常的に検査されている。いくつかの研究では、肺がんやメラノーマなど特定のがん種において、TMB

が高いことが免疫チェックポイント阻害剤の奏効率の高さと関連付けられている。さらに、TMB はがん患者の予後因子となりうることも報告されている。先行研究では、TMB が 20 種類のがんのうち、14 種類のがんの予後に大きな影響を与えることが示された。20 のがん種は、TMB が高く予後が悪いがん種、TMB が低く予後が悪いがん種、TMB に差がないがん種の 3 群に分類された。本研究では、TMB が予後に影響を及ぼさない 4 つのがん種を対象とした。そのうちの 2 つ (LUSC と SKCM) については、H-OC 領域の変異数が予後に有意な影響を及ぼしていた。これらの結果は、TMB と H-OC 領域の変異ががんに対して異なる影響を与える可能性があること、そして H-OC 領域の変異数が TMB を補完する新しい予後因子となる可能性を示している。したがって、がん発症の解析には、TMB と機能的に重要なオープンクロマチン領域の変異の両方を考慮することが必要であると考えられる。すべての H-OC 領域が予後に影響を与えるわけではないが、いくつかの H-OC 領域内の変異の組み合わせが予後に影響を与える可能性がある。非コード領域のドライバー変異を同定する研究は数多く行われているが、単一非コード変異で標的遺伝子の発現量に影響を与えるものはわずかである。したがって、新規のノンコーディングドライバー変異を同定するためには、複数のオープンクロマチン領域における変異の組み合わせを考慮する必要がある。

本研究により、オープンクロマチン領域の特徴について新たな知見を得ることができ、また、オープンクロマチン領域の変異が様々ながんの予後因子となることが示された。本研究で得られた知見に基づき、オープンクロマチン領域の特徴を臨床の場で予後予測因子として利用できる可能性が示唆された。また、オープンクロマチン領域の個々の変異の影響を実験的に検証することで、新規のがん関連制御配列や遺伝子制御機構を同定することが可能となる。これらのオープンクロマチン領域は、がんの発生メカニズムの解明につながるだけでなく、新たな創薬ターゲットとなる可能性がある。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Kikutake Chie, Suyama Mikita	4. 巻 -
2. 論文標題 Pan cancer analysis of mutations in open chromatin regions and their possible association with cancer pathogenesis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cancer Medicine	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/cam4.4749	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Chie Kikutake, Minako Yoshihara, Mikita Suyama	4. 巻 3
2. 論文標題 Pan-cancer analysis of non-coding recurrent mutations and their possible involvement in cancer pathogenesis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 NAR cancer	6. 最初と最後の頁 zcab008
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1093/narcan/zcab008	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計4件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 Chie Kikutake, Mikita Suyama
2. 発表標題 Exploration for novel cancer-associated mutations based on chromatin structure
3. 学会等名 第80回日本がん学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 菊竹智恵, 須山幹太
2. 発表標題 がんにおけるオープンクロマチン領域内ゲノム異常と予後との関連
3. 学会等名 第44回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Chie Kikutake, Mikita Suyama
2. 発表標題 Pan-cancer analysis for mutation hotspots in non-coding elements.
3. 学会等名 第79回日本がん学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Chie Kikutake, Mikita Suyama
2. 発表標題 Pan-cancer analysis for mutation hotspot in non-coding elements.
3. 学会等名 第43回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関