

令和 6 年 5 月 17 日現在

機関番号：13101

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K08750

研究課題名（和文）変異シグネチャー解析による固形癌の塩基置換パターン分類の確立及び臨床的意義の解明

研究課題名（英文）Establishment of classification for base substitution pattern and assessment for clinical implication of mutational signature in solid tumors

研究代表者

廣瀬 雄己（Hirose, Yuki）

新潟大学・医歯学総合病院・助教

研究者番号：10737365

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：大腸癌の遺伝子パネル検査結果から変異シグネチャー解析を行い、潰瘍性大腸癌に合併した大腸癌では散発性大腸癌と比較し、相同組み換え修復欠損に特徴的な変異シグネチャー3の発現頻度が有意に高いことが明らかになった。この結果、遺伝子パネル検査によって、テーラーメイド医療を行うための遺伝子情報が得られると考えられる。また、大腸癌全ゲノムデータおよび遺伝子パネル検査で使用する選択的遺伝子で解析した変異シグネチャー解析結果を比較し、両者の相関係数が極めて高いことを明らかにした。この結果により、選択的遺伝子に基づく変異シグネチャー解析は、全ゲノム解析に基づく変異シグネチャー解析の代用となる可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

近年、癌研究を促進させる新しい概念として、がん遺伝子の特徴的な変異パターンである変異シグネチャー（変異パターン）が注目されている。我々は、遺伝子パネル検査を用いて、潰瘍性大腸炎に合併した大腸癌に特徴的な変異シグネチャーを明らかにした。また、遺伝子パネル検査で得られた変異シグネチャー解析結果と、全ゲノム解析で得られた変異シグネチャー解析結果は一致率が非常に高いことを明らかにした。その結果、遺伝子パネル検査に基づく変異シグネチャー解析は、全ゲノム解析に基づく変異シグネチャー解析の代用となる可能性があること、これによりコスト削減につながる可能性があることが示唆された。

研究成果の概要（英文）：Gene panel test revealed that ulcerative colitis-related colon cancer has higher incidence of mutational signature 3, related to homologous recombinant deficiency, than sporadic colon cancer, which indicates that gene panel test can provide information for tailor-made management of cancer. In addition, we demonstrated that mutational signatures in whole genome sequence and that in selected driver gene showed quite high concordances., which indicates that mutational signature analysis in selected driver genes may be substitutable to that in whole genome.

研究分野：消化器外科

キーワード：変異シグネチャー ターゲット遺伝子パネル検査 バイオインフォマティクス 消化器癌

1. 研究開始当初の背景

次世代シーケンサー(NGS)の発達に伴い,米国では The Cancer Genome Atlas(TCGA) が組織され,数万人規模で癌ゲノム情報が蓄積されている。これらの成果から,癌発症に関連する 300~500 の遺伝子(ターゲット遺伝子)の変異を調べれば,概ねその癌組織における原因遺伝子異常を同定することが可能となった。

癌研究を促進させる新しい概念として,変異シグネチャー(mutational signature)が注目されている(Nature 2013;500:415-21)。癌を引き起こす体細胞変異は,変異原(タバコ,紫外線など)曝露の様な外因性の要因と,DNA 二本鎖切断修復の欠損などの内因性の要因により引き起こされる。この変異プロセスを遡及的に推定することを可能にした概念が変異シグネチャーである。その解析は,6種類の一塩基置換(C>A,C>G,C>T,T>A,T>C,T>G)とその前後5'と3'の各々4種類の塩基の組み合わせによる96通り($6 \times 4 \times 4 = 96$)のパターンの出現頻度を計算し分類する。現在,Wellcome Trust Sanger Institute(WTSI) が提供する The Catalogue of Somatic Mutations in Cancer(COSMIC) データベースより,全ゲノム解析結果から分類された変異シグネチャー30種類が提唱されている(Nature 2013;500:415-21)。近年,各癌腫に特異的,または共通に存在する変異シグネチャーが明らかになりつつある。30種類の変異シグネチャーのうち,15種類の変異シグネチャーでは背景因子との関係が明らかにされているが,残り15種類の変異シグネチャーの学術的解釈は未解明である。

2. 研究の目的

「固形癌におけるターゲット遺伝子パネル検査(>400 ターゲット遺伝子)結果からバイオインフォマティクス解析を用いて,突然変異の塩基置換パターンを抽出し,革新的な変異シグネチャー分類法を開発すること」である。

3. 研究の方法

3-1.

潰瘍性大腸炎に合併した大腸癌のターゲット遺伝子パネル検査の結果から,30種類の変異シグネチャー解析を行い,散发性大腸癌の変異シグネチャーと比較検討した。

3-2.

COSMIC データベースより30種類の変異シグネチャーが公開されている。しかし,これらは新鮮凍結検体を用いた Whole-genome sequencing(WGS)と Whole-exome sequencing(WES)に基づき計算されており,同様の解析を行うには高度なバイオインフォマティクススキルが必要であることから,第三者がカスタムコホートについて既知の30種類の変異シグネチャーへの照合を行うことはほぼ不可能である。そのため,実臨床での活用を目指すためには,臨床現場で実働を始めたターゲット遺伝子パネル検査のデータを用い変異シグネチャー解析を行うことが現実的である。

大腸癌 33 例の全ゲノムデータから得られた変異シグネチャー分類結果と、遺伝子パネル検査で使用する選択的遺伝子に着目し、全ゲノム解析結果のうち同遺伝子のみ限定して解析した変異シグネチャー分類結果とを比較解析した。

4. 研究成果

潰瘍性大腸炎に合併した大腸癌のターゲット遺伝子パネル検査の結果から変異シグネチャー解析を行い、散发性大腸癌の変異シグネチャーと比較検討した。その結果、潰瘍性大腸炎に合併した大腸癌症例の 93%において、遺伝子の相同組み換え修復欠損に特徴的な変異シグネチャー3 が検出された。これは、散发性大腸癌症例における変異シグネチャー3 発現頻度と比較し有意に高かった。これらの結果、ターゲット遺伝子パネル検査によって、潰瘍性大腸炎に合併した大腸癌患者に対するテーラーメイド医療を行うための遺伝子情報が得られることが明らかになった。本結果は、Oncology letters 誌にて発表した。また、大腸癌全ゲノムデータから得られた変異シグネチャー分類結果と、遺伝子パネル検査で使用する選択的遺伝子に着目し、全ゲノム解析結果のうち同遺伝子のみ限定して解析した変異シグネチャー分類結果とを比較解析し、両者の相関係数が 0.86~0.92、変異シグネチャー（シグネチャー3, 6, 15, 20, 26）発現の両者の一致率が 78.8%~96.9%と高いことを明らかにした。この結果により、選択的遺伝子に基づく変異シグネチャー解析は、全ゲノム解析に基づく変異シグネチャー解析の代用となる可能性があること、これによりコスト削減につながる可能性があることが示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Shimada Y, Nakano M, Mizuno KI, Yokoyama J, Matsumoto A, Tanaka K, Oyanagi H, Nakano M, Hirose Y, Ichikawa H, Sakata J, Kameyama H, Takii Y, Sugai M, Ling Y, Takeuchi S, Okuda S, Terai S, Ajioka Y, Wakai T.	4. 巻 24
2. 論文標題 Gene panel testing detects important genetic alterations in ulcerative colitis-associated colorectal neoplasia	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Oncology Letters	6. 最初と最後の頁 442
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3892/ol.2022.13562	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1件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 廣瀬雄己, 島田能史, 田島陽介, 阿部 馨, 松本瑛生, 大関 瑛, 土田純子, 諸 和樹, 宗岡悠介, 市川 寛, 竹内志穂, 永橋昌幸, 坂田純, 奥田修二郎, 若井俊文
2. 発表標題 Correlation of mutational signature between whole genome sequencing and gene panel tests in colorectal cancer
3. 学会等名 第82回日本癌学会学術総会（横浜）2023.9.23
4. 発表年 2023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
研究分担者	若井 俊文 (Wakai Toshifumi) (50372470)	新潟大学・医歯学系・教授 (13101)	
研究分担者	奥田 修二郎 (Okuda Shujiro) (00512310)	新潟大学・医歯学系・教授 (13101)	

6. 研究組織（つづき）

	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
研究分担者	竹内 志穂 (Takeuchi Shiho) (70422277)	新潟大学・医歯学系・客員研究員 (13101)	
研究分担者	土田 純子 (Tsuchida Junko) (90769415)	新潟大学・医歯学総合病院・特任助教 (13101)	
研究分担者	内田 遥 (Uchida Haruka) (80962795)	新潟大学・医歯学総合研究科・客員研究員 (13101)	
研究分担者	市川 寛 (Ichikawa Hiroshi) (50721875)	新潟大学・医歯学系・助教 (13101)	
研究分担者	永橋 昌幸 (Nagahashi Masayuki) (30743918)	新潟大学・医歯学総合研究科・客員研究員 (13101)	
研究分担者	坂田 純 (Sakata Jun) (70447605)	新潟大学・医歯学系・准教授 (13101)	
研究分担者	島田 能史 (Shimada Yoshifumi) (20706460)	新潟大学・医歯学系・講師 (13101)	

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
---------	---------