

統合的ゲノム解析によるがん細胞集団進化の解明

An integrated genomic analysis on evolution of cancer cell population

課題番号：24221011

油谷 浩幸 (ABURATANI HIROYUKI)

東京大学・先端科学技術研究センター・教授



研究の概要

がん細胞集団に蓄積した変異の時系列観察によって「癌細胞集団の進化」にかかわるゲノム変異を同定し、従来単クローナルと考えられていた癌細胞集団のゲノムの不均一性 (heterogeneity)、・エピゲノムの可塑性を明らかにすることで再発転移の阻害、薬剤耐性の克服を目指す。

研究分野：複合新領域

キーワード：ゲノム、エピゲノム、がん、進化、転写制御

1. 研究開始当初の背景

近年のがんゲノム解析により、癌発生および進展の“ドライバー”となる遺伝子変異が特定されつつある。がん細胞集団に蓄積した変異の時系列観察によって「癌細胞集団の進化」にかかわるゲノム変異を同定し、従来単クローナルと考えられていた癌細胞集団のゲノム・エピゲノムの不均一性 (heterogeneity) を解明することにより、再発転移の阻害、薬剤耐性の克服につながる事が期待される。

2. 研究の目的

新たにドライバー変異として同定された遺伝子変異の多くはエピゲノム制御を担う遺伝子、すなわちクロマチンリモデリングやDNAメチル化に関わる遺伝子が多く、上皮間葉移行や癌幹細胞に関わるクロマチン動態制御の解明を通じて癌細胞の制御を目指す。

- (1) 癌細胞集団のゲノム不均一性の理解
- (2) クロマチン動態異常とエピゲノム可塑性の解明
- (3) ゲノム変異、クロマチン情報の統合によるがん細胞集団クローン進化の解明

3. 研究の方法

細胞集団内のゲノム不均一性とエピゲノムの可塑性によって治療抵抗性クローンのサバイバル、さらにはクローン進化を生じるメカニズムについてゲノム、エピゲノムの両面から解析を行った。

- 1) グリオーマ（神経膠腫）の不均一性と悪

性転化に際してのクローン進化

同一症例の腫瘍内のマルチプルサンプリングおよび経時的ゲノム（エクソーム）解析を行った。

- 2) 肝細胞がんの進展とクロマチンリモデリング複合体の変異

早期肝がんおよび進行がんにおける遺伝子変異の違い、FAIRE解析による enhancer 活性領域の変動、TET1 高発現症例における DNAメチル化異常を検討した。

- 3) 婦人科がんにおけるクローン進化のモニタリング

- 4) がん組織微小環境とエピゲノム可塑性に関する研究

4. これまでの成果

- 1) グリオーマ（神経膠腫）の不均一性と悪性転化に際してのクローン進化

原発腫瘍および再発腫瘍組織からのマルチプルサンプリングにより同一腫瘍巣内の不均一性が示された。再発腫瘍は多くの新たな変異を獲得しており、なかでもアルキル化剤投与症例の多くでC>T変異が大半を占めることが特徴的であった。経過中にミスマッチ修復異常を来したクローンが hypermutator となることが、悪性転化が引き起こしたと推定された。

- 2) 肝細胞がんの進展とクロマチンリモデリング複合体の変異

肝細胞がん（進行がん）500例に加えて50例の早期肝細胞がん検体のエクソーム解析により TERT プロモーター、TP53, β -catenin 変異は早期肝がんにおいて生じていることが

観察された。一方、ARID1A および ARID2 変異は早期肝がん症例には殆ど観察されず、肝がん進展に関わるドライバー遺伝子と考えられた。早期がんでは β -catenin 遺伝子変異にもかかわらず、表現型としては顕在化していないことから、クロマチン活性化部位と遺伝子変異の関連を検討中である。

DNA 脱メチル化にかかわる TET1 遺伝子が一部の肝細胞がん症例で高発現しており、TET1 が高発現する細胞の増殖は TET1 依存的であり、脱メチル化による developmental enhancer の活性維持が想定された。

3) 婦人科がんにおけるクローン進化のモニタリング

手術時の血漿と腹水および術後血漿の経時的サンプリングを開始した。血中循環 DNA (cfDNA) の全ゲノム解析では偏りないカバレッジが認められた。ターゲット deep 解析では変異アレル頻度 0.2%程度までは検出可能であった。

4) がん組織微小環境とエピゲノム可塑性に関する研究

低栄養、低酸素などの微小環境への適応を解明すべく、低 pH 条件下に応答する遺伝子群を制御する転写因子を同定した。

5. 今後の計画

1) 肝細胞がんの進展とクロマチン動態の解析

2) 婦人科がんにおけるクローン進化

3) 微小環境とクロマチン動態

3-1 癌幹細胞モデル

3-2 低酸素・低栄養で誘導される ncRNA

3-3 β -catenin 標的の ncRNA

4) グリオーマにおける IDH1 変異とクロマチン動態

5) 胃がんにおける変異 RHOA がもたらすクロマチン動態への影響

6. これまでの発表論文等 (受賞等も含む)

1) van Thuijl HF, Mazor T, Johnson BE, Fouse SD, Aihara K, Hong C, Malmström A, Hallbeck M, Heimans JJ, Kloezeman JJ, Stenmark-Askmal M, Lamfers ML, Saito N, Aburatani H, Mukasa A, Berger MS, Söderkvist P, Taylor BS, Molinaro AM, Wesseling P, Reijneveld JC, Chang SM, Ylstra B, Costello JF. Evolution of DNA repair defects during malignant progression of low-grade gliomas after temozolomide treatment. **Acta Neuropathol.** 2015 Feb 28.

2) Kakiuchi M, Nishizawa T, Ueda H, Gotoh K, Tanaka A, Hayashi A, Yamamoto S, Tatsuno K, Katoh H, Watanabe Y, Ichimura T, Ushiku T, Funahashi S, Tateishi K, Wada I, Shimizu N, Nomura S, Koike K, Seto Y, Fukayama M, Aburatani

H, Ishikawa S. Recurrent gain-of-function mutations of RHOA in diffuse-type gastric carcinoma. **Nature genet.** 46(6):583-7. 2014

3) Johnson BE, Mazor T, Hong C, Barnes M, Aihara K, McLean CY, Fouse SD, Yamamoto S, Ueda H, Tatsuno K, Asthana S, Jalbert LE, Nelson SJ, Bollen AW, Gustafson WC, Charron E, Weiss WA, Smirnov IV, Song JS, Olshen AB, Cha S, Zhao Y, Moore RA, Mungall AJ, Jones SJ, Hirst M, Marra MA, Saito N, Aburatani H, Mukasa A, Berger MS, Chang SM, Taylor BS, Costello JF. Mutational Analysis Reveals the Origin and Therapy-Driven Evolution of Recurrent Glioma. **Science.** 343(6167):189-93. 2014

4) Shibata T, Aburatani H. Exploration of liver cancer genomes. **Nat Rev Gastroenterol Hepatol.** 11(6):340-9. 2014

5) Aihara K, Mukasa A, Gotoh K, Saito K, Nagae G, Tsuji S, Tatsuno K, Yamamoto S, Takayanagi S, Narita Y, Shibui S, Aburatani H, Saito N. H3F3A K27M mutations in thalamic gliomas from young adult patients. **Neuro Oncol.** 16(1):140-6. 2014

6) Sato T, Kaneda A, Tsuji S, Isagawa T, Yamamoto S, Fujita T, Yamanaka R, Tanaka Y, Nukiwa T, Marquez VE, Ishikawa Y, Ichinose M, Aburatani H. PRC2 overexpression and PRC2-target gene repression relating to poorer prognosis in small cell lung cancer. **Sci Rep.** 3:1911. 2014

ホームページ等

www.genome.rcast.u-tokyo.ac.jp