

科学研究費助成事業（基盤研究（S））中間評価

課題番号	19H05656	研究期間	令和元(2019)年度 ～令和5(2023)年度
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	研究代表者 (所属・職) (令和3年3月現在)	小川 誠司 (京都大学・医学研究科・教授)

【令和3(2021)年度 中間評価結果】

評価		評価基準
○	A+	想定を超える研究の進展があり、期待以上の成果が見込まれる
	A	順調に研究が進展しており、期待どおりの成果が見込まれる
	A-	概ね順調に研究が進展しており、一定の成果が見込まれるが、一部に遅れ等が認められるため、今後努力が必要である
	B	研究が遅れており、今後一層の努力が必要である
	C	研究が遅れ、研究成果が見込まれないため、研究経費の減額又は研究の中止が適当である
<p>(研究の概要)</p> <p>本研究は、発がんのごく初期のクローン選択の過程とそのメカニズム、がんがどのようにして遺伝子異常を蓄積し、多様性を獲得していくか、また、蓄積したがん関連遺伝子がどのように腫瘍の性格を決定づけるのかに焦点を当て、正常組織や前がん病変の単一細胞シーケンス、オーガノイド培養、全ゲノム・長鎖リードシーケンス及び大規模コホート標的シーケンスを用い、がんの起源を解明することを目的としている。</p>		
<p>(意見等)</p> <p>長期罹患潰瘍性大腸炎患者における大腸陰窩の解析により、加齢に関連したと考えられ、かつネガティブセレクションを来す変異という新しい概念を確立した。また、STAG2などのコヒーシオン遺伝子変異は高頻度で共存する RUNX1 遺伝子変異とともにエンハンサー・プロモーター間の染色体三次元ループ形成低下を来すことで、白血病の前駆病変である骨髄異形成症候群(MDS)の発症と深く関わることを示したこと、MDSの急性転化や悪性度が TP53 変異の対立遺伝子不均衡に深く関係していることを報じたことなど、がんの発生、進展に重要な成果を上げており、想定以上の研究成果が得られていると評価できる。加えて、これらの成果を国際的な学術雑誌にて報告している点についても評価できる。</p> <p>また、発表には至らないまでも、乳がん発生においてクローン進化が領域ごとに生じ、それによって多彩な病変が形成されていることを示した上で、正常乳腺組織での解析につなげていくなど、これまでの実績を基に分子腫瘍学の基礎をなす知見が期待できる。</p> <p>特に、非がん部・非腺がん患者からの腺管オルガノイドを樹立し、その手法を用いて担がん患者からのみ KRAS 変異クローンの拡大が見られることなどは、そのメカニズムの解明により大きな分子腫瘍学の発展が期待できる。</p>		