

令和 6 年 5 月 9 日現在

機関番号： 8 2 6 0 6

研究種目： 研究活動スタート支援

研究期間： 2022 ~ 2023

課題番号： 2 2 K 2 0 8 0 8

研究課題名（和文）本邦がんゲノムリアルワールドデータを用いたがんの人種・地域間差の解明

研究課題名（英文）Elucidation of Racial and Regional Differences in Cancer Using Real-World Cancer Genomic Data in Japan

研究代表者

斎藤 優樹（SAITO, YUKI）

国立研究開発法人国立がん研究センター・研究所・特任研究員

研究者番号： 4 0 9 6 4 7 5 5

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,200,000 円

研究成果の概要（和文）： 本研究では、約5万例の日本人がん遺伝子パネル検査データを解析し、米国白人データとの遺伝子変異頻度の比較を行った。その結果、352のドライバー遺伝子とがん種の組み合わせの中で、本邦がん患者で頻度が高い14・頻度が低い4の組み合わせを同定した。特に、大腸がん、胆管がんなどの10がん種において、日本人でTP53遺伝子変異頻度が高いことを明らかにした。また、治療薬の標的となるゲノム異常がある症例の割合をがん種別に比較すると、その割合はほぼ同程度であることを明らかにした。このように、研究代表者は、米国白人データとの比較により日本人のがんゲノム異常の特徴を解明し、がん遺伝子異常の人種間差を明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究成果は、研究代表者を共同筆頭著者・共同責任著者として米国癌学会旗艦誌Cancer Discovery誌に掲載された。本研究は、日本人のがんゲノム異常の全体像や特徴、その臨床的有用性を明らかにしたものであり、がんゲノム異常の人種差を示している。本研究で明らかになった知見は、日本におけるがんゲノム医療・創薬や臨床試験の基盤となると考えられ、日本人がん患者に向けた診断と治療選択の最適化の必要性を示唆するものと考えられる。従って、本研究成果は、がん遺伝子異常に人種差があるという学術的発見の重要性にとどまらず、がんゲノム医療の基盤となる点で社会的意義があると考えられる。

研究成果の概要（英文）： In this study, we analyzed comprehensive genomic profiling test data from approximately 50,000 Japanese patients and compared the frequencies of driver gene mutations with those found in the White population of a U.S. cohort. Our analysis of 352 recurrent driver gene-cancer type combinations revealed 14 combinations with a high frequency and four with a low frequency in Japanese cancer patients. Notably, we observed a high frequency of TP53 mutations across ten cancer types in Japanese patients, including colorectal cancer and cholangiocarcinoma.

Additionally, we compared the clinical actionability between the two cohorts and found that a comparable proportion of patients in each cancer type harbored at least one clinically actionable genetic lesion. In summary, we elucidated the characteristics of genetic alterations in Japanese cancer patients, emphasizing racial differences.

研究分野： がん遺伝学

キーワード： がんゲノム医療 がん遺伝子パネル検査 人種・地域間差 TP53遺伝子 大規模データ解析 治療標的

様式 C-19、F-19-1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

がんは人種・地域によって発症頻度や病型が異なる。その一部は生活習慣・ウイルス罹患といった環境因子の違いが寄与しているが、一部は人種間の遺伝学的背景の違いに起因すると考えられている。同様に、治療奏効率や予後にも違いがあり、貧富の差といった社会経済的な違いや環境因子の違いだけではなく、遺伝学的背景の違いが寄与している可能性が示唆されている。これらの仮説の一部は日系移民の疫学研究などによって実証されている。しかし、この人種・地域間差をがん遺伝学的に検証した先行研究は少ない。例えば、食道扁平上皮癌は発症頻度が異なる地域間で変異シグニチャーに大きな差異は見られなかったと報告されているが (Moody, *Nat Genet*, 2021) 単一がん種に限定した報告である。発がんに寄与するドライバー異常に関して、肺がんの *EGFR* 遺伝子異常が日本人に多いといった、特定のがん種・遺伝子に着目した報告が散発的にあるのみである (Tan, *J Clin Oncol*, 2016.)。

このようにがんゲノムの人種・地域間差が明らかになっていないため、欧米の知見を本邦がん患者に外挿する妥当性が検証されていない。近年、米国がんゲノムアトラス (TCGA) や米国癌学会臨床シーケンスプロジェクト (GENIE) など、欧米主導の大規模がんゲノム解析プロジェクトにより、様々ながん種のゲノム異常プロファイル (変異・コピー数異常・融合遺伝子など) が明らかになってきたが、遺伝学的背景や環境が異なる本邦のがん患者とはゲノム異常プロファイルが異なる可能性がある。

2. 研究の目的

2019 年より本邦でもがんゲノム医療が開始され、国立がん研究センター・がんゲノム情報管理センター (C-CAT) に本邦のがん遺伝子パネル検査データが蓄積されている。本研究では、この C-CAT データを米国データ (GENIE) と比較する事で、日本人固有のがんゲノム異常プロファイルの同定を行い、「人種横断的」な異常と「人種特異的」な異常を同定する。

3. 研究の方法

C-CAT に登録された 48,627 症例 (2019 年 6 月から 2023 年 8 月の間に日本において保険診療でがん遺伝子パネル検査を実施した症例) のがん遺伝子パネル検査データをダウンロードし、解析を実施した。対象としたがん遺伝子パネル検査は、(1)309 遺伝子の変異を検出する FoundationOne® CDx がんゲノムプロファイル (42,389 例) と、(2)124 遺伝子の変異を検出する OncoGuide™ NCC オンコパネルシステム (6,238 例) を含む。本研究では、特に症例数が多い 26 がん種の、日本と米国癌学会シーケンスプロジェクト (GENIE) のがん遺伝子パネル検査に共通して含まれる合計 69 ドライバー遺伝子に着目し、解析を行った。

4. 研究成果

本研究で対象とした C-CAT の症例を臓器別にみると、大腸がん・膵臓がん・胆道がんなどが多く含まれていた (図 1 左)。従来の欧米中心のデータベースと比較して、日本人に多くみられる胆道がん、胃がんや子宮頸がんの症例が多かった。解析対象とした 48,627 症例において合計 151,875 のドライバー遺伝子変異を認め、44,349 症例 (91.2%) に少なくとも 1 つのドライバー遺伝子変異を認めた。

C-CAT 全体では、最も多くみられるドライバー遺伝子変異は *TP53* (55.9%) であり、続いて *KRAS* (24.8%)、*APC* (16.7%)、*PIK3CA* (11.9%)、*ARID1A* (10.4%)、*KMT2D* (8.9%) の順であった (図 1 右棒グラフ)。*TP53* 遺伝子は、膀胱尿管上皮がん、大腸がん、乳がん、肺腺がんを含む 18 がん

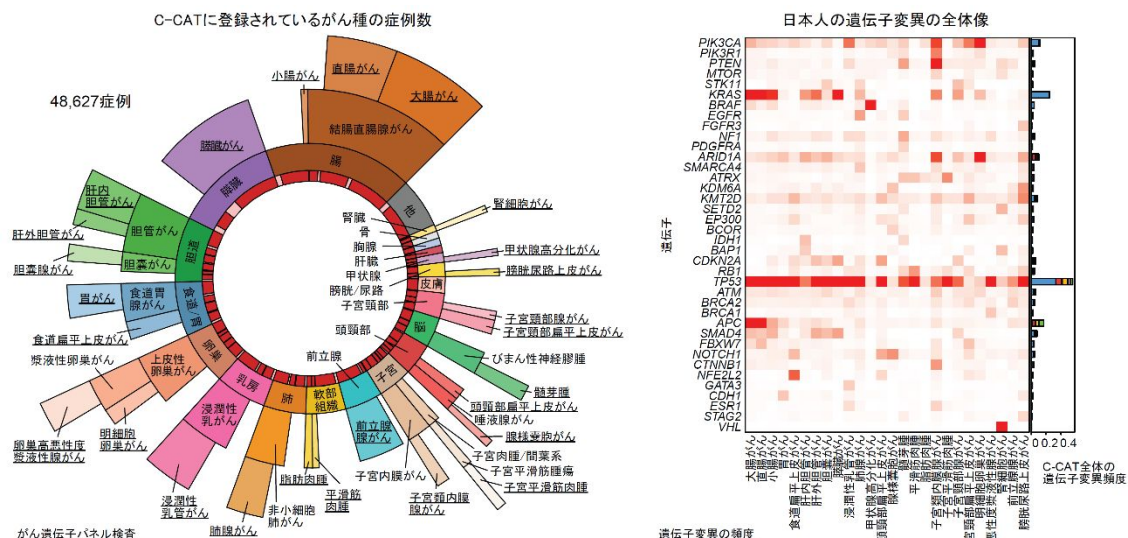


図 1: C-CAT に登録されている症例の全体像

このように、研究代表者は、米国白人データとの比較により日本人のがんゲノム異常の特徴を解明し、がん遺伝子異常の人種間差を明らかにした。本研究は、研究代表者を共同筆頭著者・共同責任著者として米国癌学会旗艦誌 Cancer Discovery 誌に掲載された。



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 0件）

|                                                                                                                                               |                          |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|
| 1 . 著者名<br>Horie Sara、Saito Yuki、Kogure Yasunori、Mizuno Kota、Ito Yuta、Tabata Mariko、Kanai Takanori、Murakami Koichi、Koya Junji、Kataoka Keisuke | 4 . 巻<br>14              |
| 2 . 論文標題<br>Pan-Cancer Comparative and Integrative Analyses of Driver Alterations Using Japanese and International Genomic Databases          | 5 . 発行年<br>2024年         |
| 3 . 雑誌名<br>Cancer Discovery                                                                                                                   | 6 . 最初と最後の頁<br>786 ~ 803 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子）<br>10.1158/2159-8290.CD-23-0902                                                                                       | 査読の有無<br>有               |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難                                                                                                        | 国際共著<br>-                |

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 1件／うち国際学会 0件）

|                                               |
|-----------------------------------------------|
| 1 . 発表者名<br>斎藤優樹                              |
| 2 . 発表標題<br>本邦と国際がんゲノムデータを用いたがん種横断的ドライバー異常解析  |
| 3 . 学会等名<br>東京大学医科学研究所 令和4年度若手研究者シンポジウム（招待講演） |
| 4 . 発表年<br>2024年                              |

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6 . 研究組織

|                           |                       |    |
|---------------------------|-----------------------|----|
| 氏名<br>（ローマ字氏名）<br>（研究者番号） | 所属研究機関・部局・職<br>（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 |
|---------|---------|