

令和 2 年 6 月 10 日現在

機関番号：13701

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17H04280

研究課題名(和文) Precision medicineに向けたゲノム解析に基づく胃がん新分類の試み

研究課題名(英文) New classification of gastric cancer based on genome analysis for precision medicine

研究代表者

吉田 和弘 (YOSHIDA, KAZUHIRO)

岐阜大学・大学院医学系研究科・教授

研究者番号：50230727

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,200,000円

研究成果の概要(和文)：私達は日本人の胃癌ゲノムを次世代シーケンサーにて解明し日本人胃癌の特徴をもとに、臨床応用に繋げていくデータベースの構築を試みました。本邦の胃癌サンプル207例のゲノム解析を癌遺伝子パネル(CancerPlex)にて行い、93.7%で1つ以上の遺伝子異常が発見されました。米国のデータベースTCGAのサブタイプ4分類(EBV:9%, MSI:21%, CIN:50%, GS:20%)と比較して、EBV:4%, MSI:8%, CIN:58%, GS:30%でEBVやMSIの頻度が少なかった。これには日本ではEBウイルス感染が少なかったり、ピロリ菌感染が多かったりする環境要因の違いも示唆されます。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本邦における胃癌の発生頻度・死亡率は以前から高く、現在においても依然上位にランクされます。胃癌の発生には多くの遺伝子要因が関与していますが、腫瘍の個体差ごとに遺伝子変化が異なり、未解決の部分も多く見られます。今回、本邦の胃癌においても90%以上でがんゲノムの異常が指摘されました。この結果はゲノム医療の有用性を示唆するものであり、ゲノム医療の均てん化を目指すうえでデータベースの更なる充実が必要と考えられます。

研究成果の概要(英文)：To clarify the genomic character of Japanese gastric cancer (GC), we analyzed genomic alterations of domestic GC tissues by CancerPlex, which is a cancer genome panel produced by KEW group in US. Of 207 surgically dissected GCs, 93.7% of GCs revealed at least one genomic alteration. Based on the genomic classifications by TCGA, we classified 207 cases into 4 subtypes (EBV:4%, MSI:8%, CIN:58%, GS:30%). Among them, population of EBV, MSI subtypes were less compared with TCGA data. These results may be associated with rare EBV infection or frequent H. pylori infection. We should further make an effort to enlarge the scale of genomic database in Japan.

研究分野：外科腫瘍学

キーワード：胃癌 癌ゲノム解析 Precision Medicine

## 1. 研究開始当初の背景

本邦における胃癌の発生頻度・死亡率は以前から高く、現在においても2012年の罹患数は第2位(男性1位、女性3位)、2014年の年死亡率は第3位(男性2位、女性3位)と依然上位にランクされる。胃癌健診の普及による早期胃癌の発見率の上昇にもかかわらず、進行癌として見つかる例も依然多い現実がある。胃癌治療は早期癌に対して低侵襲性の内視鏡的切除の開発の一方、進行癌に対して様々な薬剤の併用で治療成績が向上してきた。

胃癌の発生には多くの遺伝子要因が関与している。胃癌は他のがんと比べて、がん組織の異質性が強く、多くの遺伝子が関与しているが、未解決部分も多い。癌領域では癌遺伝子・癌抑制遺伝子の発見から基礎的・臨床的研究が進み分子標的薬の開発へと繋がっており臨床応用されている。近年、次世代シーケンサーの発達により癌ゲノムの解析が急進展を遂げ、欧米を中心にデータベースが構築されている。その代表がTCGA(The Cancer Genome Atlas)であり、こうしたデータベースの構築はゲノム医療に代表される治療への応用へとつながっている。胃癌においても分子標的薬の有用性が示されてきていることからゲノム解析は重要な位置づけをなすようになった。

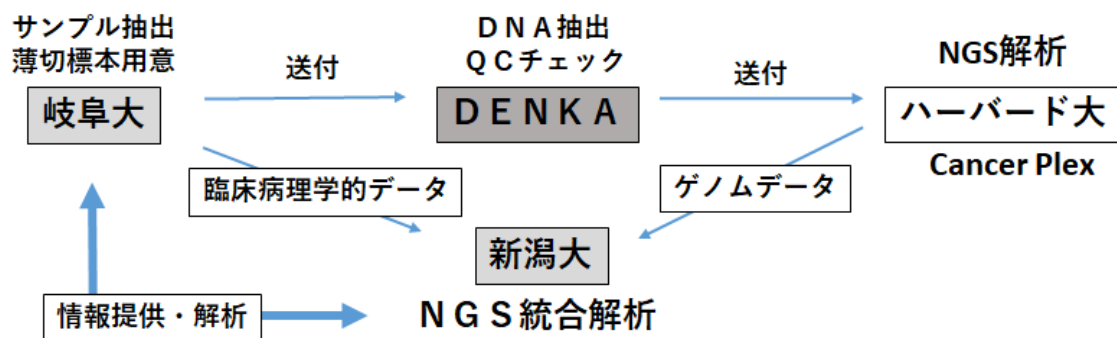
## 2. 研究の目的

本邦の胃癌のゲノム解析を行うことによって、日本人特有の胃癌ゲノムとドライバー遺伝子を同定し、臨床病理学的データに基づくデータベースの構築を行い、プレジジョンメディスンの推進につなげたい。

## 3. 研究の方法

**Cancer Plex を用いて日本人胃癌に関するゲノム検索を行う。**

多施設共同研究として行った。胃癌手術検体のHE標本で癌組織(癌細胞>70%)パラフィンブロックから薄切作成、デンカ(株)にてQCチェック(品質確認)を行い、NGS(次世代シーケンス)によるCancer Plexテストを行う。解析データは新潟大学・バイオインフォマティクス部門に送付される。参加施設からは臨床病理学的因子を提供し、ゲノムデータとの関連を数理的に解析する。計200例の追加ゲノム解析を予定した。



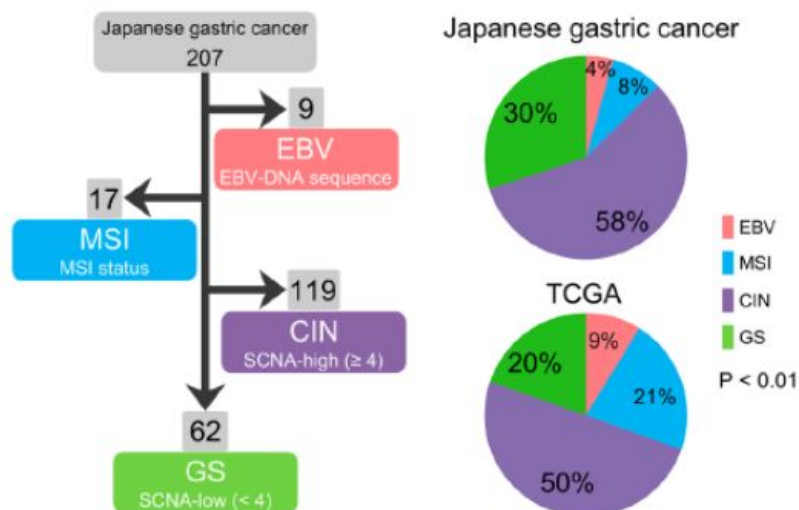
## 4. 研究成果

CancerPlexは435遺伝子の解析が可能な癌ゲノムパネルであり、本邦207例の胃癌組織を用いた解析では、194例(93.7%)に変異が見られた(Ichikawa et al. Genome Medicine)。FDA認可の分子標的薬と関連する69遺伝子に変異が見られたのは141例(68.1%)であっ

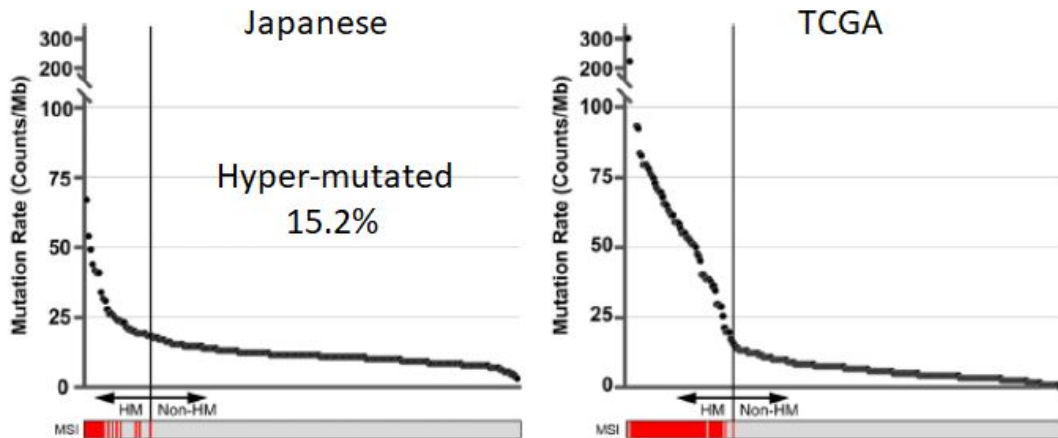
た。最も転移が見られたのが、p53 (53.1%)、以下 ARID1A (15.9%)、CDH1(14.0%)、ERBB2 増幅(12.1%)、BRCA2 (10.6%)、ATM(9.7%)、PIK3CA (8.7%)であった。

Number	Mutation gene	Frequency	SCNA gene	Alteration	Frequency
1	<i>TP53</i>	53.1%	<b><i>ERBB2</i></b>	AMP	12.1%
2	<i>ARID1A</i>	15.9%	<i>CCNE1</i>	AMP	6.8%
3	<i>CDH1</i>	14.0%	<b><i>KRAS</i></b>	AMP	5.8%
4	<b><i>BRCA2</i></b>	10.6%	<i>ZNF217</i>	AMP	5.8%
5	<i>ARID1B</i>	10.1%	<b><i>CDKN2A</i></b>	DEL	5.3%
6	<b><i>ATM</i></b>	9.7%	<b><i>CDKN2B</i></b>	DEL	5.3%
7	<b><i>PIK3CA</i></b>	8.7%	<i>GATA4</i>	AMP	4.3%
8	<i>APC</i>	8.2%	<i>MYC</i>	AMP	2.4%
9	<i>ACVR2A</i>	7.2%	<b><i>CCND3</i></b>	AMP	1.9%
10	<i>CHD2</i>	6.3%	<b><i>CD274</i></b>	AMP	1.9%
11	<i>KMT2D</i>	6.3%	<b><i>CDK6</i></b>	AMP	1.9%
12	<b><i>RNF43</i></b>	5.8%	<b><i>EGFR</i></b>	AMP	1.9%
13	<i>EPHA2</i>	5.8%	<b><i>FGFR2</i></b>	AMP	1.9%
14	<i>TGFBR2</i>	5.3%	<b><i>JAK2</i></b>	AMP	1.9%
15	<b><i>FLCN</i></b>	4.3%	<i>GNAS</i>	AMP	1.9%
16	<b><i>PALB2</i></b>	4.3%	<b><i>CCND1</i></b>	AMP	1.4%
17	<i>PTPR</i>	4.3%	<b><i>MET</i></b>	AMP	1.4%
18	<i>RAD50</i>	4.3%	<i>HSP90AB1</i>	AMP	1.4%
19	<b><i>BRCA1</i></b>	3.9%	<i>SMAD4</i>	DEL	1.4%
20	<b><i>STK11</i></b>	3.9%	<i>TEK</i>	DEL	1.4%

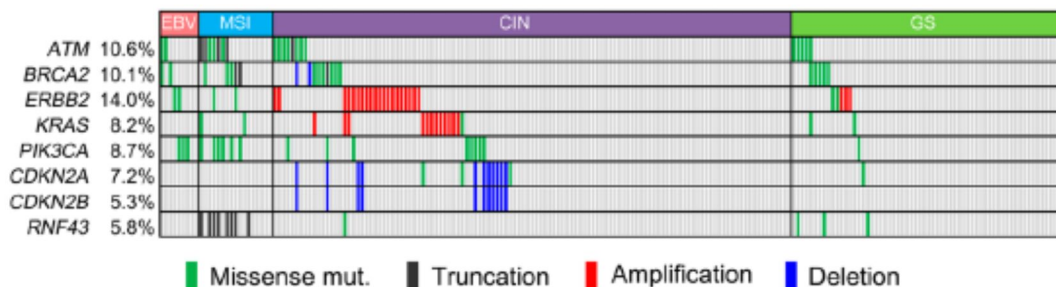
207 例の遺伝子変異をもとに、TCGA では 4 種類のゲノムサブタイプ分類 (EBV; Epstein-Barr Virus-positive, MSI; Microsatellite instability, CIN; Chromosomal instability, GS; Genomically stable) に分類すると、それぞれ、2% (TCGA;9%), 8% (21%), 56% (50%), 30% (20%)であった。TCGA と比較すると EBV, MSI の割合が少ないことがわかる。



胃癌ゲノムの遺伝子変異数 (TMB; Tumor Mutation Burden) みると、18.5/Mb 以上を Hypermutated (MDI-H) と定義した場合、TCGA 症例の変異率は 31.5/Mb に相当していた。日本人データによると、MSI-H に相当する症例は 32 例 (15.5%) であった。こうした症例は、臨床的に、免疫療法の適応を考慮できる可能性が示唆される。



遺伝子変異とゲノム分類の関係を見てみるとすべての、ゲノムタイプに遺伝子変異はみられているが、現時点で FDA 承認分子標的薬の適応となるのは 5% 強といったところで、TCGA データとほぼ同様の頻度であった。



今回の解析において、日本人と欧米人胃癌の間で、ゲノム変異に割合はないが、207 例のみの解析である。疫学的に見ても、日本では EB virus の感染頻度は極めてまれであること、その一方で H.pylori の感染が 70% 近くある。H.pylori 感染は、胃粘膜の活性酸素を上昇させ、DNA 障害を来すといわれており、日本における CIN が多い原因となっている可能性がある。今回は限られた症例で胃癌における日本と欧米の違いを検討するところまで至ったが、未可決の問題も多く、臨床疫学的な因子を絡めたデータ蓄積で、本邦胃癌の更なる解析を進めていくことが望まれる。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 7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 Kato K, Satoh T, Muro K, Yoshikawa T, Tamura T, Hamamoto Y, Chin K, Minashi K, Tsuda M, Yamaguchi K, Machida N, Esaki T, Goto M, Komatsu Y, Eguchi Nakajima T, Sugimoto N, Yoshida K, Oki E, Nishina T, Tsuji A, Fujii H, Kunieda K, Saitoh S, Omuro Y, Azuma M, Iwamoto Y, Taku K, Fushida S, Chen LT, Kang YK, Boku N	4. 巻 22(2)
2. 論文標題 A subanalysis of Japanese patients in a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial of nivolumab for patients with advanced gastric or gastro-esophageal junction cancer refractory to, or intolerant of, at least two previous chemotherapy regimens (ONO-4538-12, ATTRACTION-2).	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Gastric Cancer	6. 最初と最後の頁 344-354
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s10120-018-0899-6	査読の有無 有
オープンアクセス 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 -
1. 著者名 Yoshida K, Kodera Y, Kochi M, Ichikawa W, Kakeji Y, Sano T, Nagao N, Takahashi M, Takagane A, Watanabe T, Kaji M, Okitsu H, Nomura T, Matsui T, Yoshikawa T, Matsuyama J, Yamada M, Ito S, Takeuchi M, Fujii M	4. 巻 37(15)
2. 論文標題 Addition of Docetaxel to Oral Fluoropyrimidine Improves Efficacy in Patients With Stage III Gastric Cancer: Interim Analysis of JACCRO GC-07, a Randomized Controlled Trial.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Oncology	6. 最初と最後の頁 1296-1304
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1200/JCO.18.01138	査読の有無 有
オープンアクセス 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 -
1. 著者名 Tokumaru Y, Tajirika T, Sugito N, Kuranaga Y, Shinohara H, Tsujino T, Matsuhashi N, Futamura M, Akao Y, Yoshida K	4. 巻 20(7)
2. 論文標題 Synthetic miR-143 Inhibits Growth of HER2-Positive Gastric Cancer Cells by Suppressing KRAS Networks Including DDX6 RNA Helicase.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 1697
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/ijms20071697	査読の有無 有
オープンアクセス 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 -
1. 著者名 Takeuchi M, Kawakubo H, Mayanagi S, Suzuki Y, Okabayashi K, Yamashita T, Kamiya S, Irino T, Fukuda K, Nakamura R, Suda K, Wada N, Takeuchi H, Kitagawa Y	4. 巻 22(3)
2. 論文標題 Perioperative risk calculator for distal gastrectomy predicts overall survival in patients with gastric cancer.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Gastric Cancer	6. 最初と最後の頁 624-631
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s10120-018-0896-9	査読の有無 有
オープンアクセス 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 -

1. 著者名 Nakamura Y, Yamanaka T, Chin K, Cho H, Katai H, Terashima M, Misawa K, Hirao M, Yoshida K, Oki E, Sasako M, Emi Y, Bando H, Kawashima Y, Fukunaga T, Gotoh M, Ishibashi T, Shitara K.	4. 巻 26(2)
2. 論文標題 Survival Outcomes of Two Phase 2 Studies of Adjuvant Chemotherapy with S-1 Plus Oxaliplatin or Capecitabine Plus Oxaliplatin for Patients with Gastric Cancer After D2 Gastrectomy.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Annals of Surgical Oncology	6. 最初と最後の頁 465-472
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1245/s10434-018-7063-8	査読の有無 有
オープンアクセス 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 -

1. 著者名 Hashimoto I, Sakamaki K, Oue N, Kimura Y, Hiroshima Y, Hara K, Maezawa Y, Kano K, Aoyama T, Yamada T, Yamamoto N, Ogata T, Ito H, Shiozawa M, Morinaga S, Rino Y, Yasui W, Masuda M, Miyagi Y, Oshima T.	4. 巻 39(10)
2. 論文標題 Clinical Significance of PRKCI Gene Expression in Cancerous Tissue in Patients With Gastric Cancer.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Anticancer Research	6. 最初と最後の頁 5715-5720
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/anticancer.13771	査読の有無 有
オープンアクセス 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 -

1. 著者名 二村 学、吉田 和弘	4. 巻 33
2. 論文標題 Precision medicine に向けたゲノム解析に基づく胃癌新分類の試み	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 BIO Clinica	6. 最初と最後の頁 549-554
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) -	査読の有無 有
オープンアクセス 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 -

〔学会発表〕 計2件(うち招待講演 0件/うち国際学会 0件)

1. 発表者名 Ichikawa H, Nagahashi M, Shimada Y, Hanyu T, Ishikawa T, Kano Y, Muneoka Y, Takizawa K, Sakata J, Kobayashi T, Kameyama H, Nakagawa S, Kitagawa Y, Yoshida K, Oki E, Wakai T
2. 発表標題 Pathogenic germline BRCA1/2 mutations and familial predisposition to gastric cancer
3. 学会等名 第90回日本胃癌学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Masayuki Nagahashi
2. 発表標題 Tumor mutation burden in triple negative breast cancer patients in Japan
3. 学会等名 ASCO 2018
4. 発表年 2018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	奥田 修二郎 (Okuda Shujiro) (00512310)	新潟大学・医歯学系・准教授  (13101)	
研究分担者	二村 学 (Futamura Manabu) (10415515)	岐阜大学・大学院医学系研究科・准教授  (13701)	
研究分担者	大島 貴 (Oshima Takashi) (10448665)	地方独立行政法人神奈川県立病院機構神奈川県立がんセンター（臨床研究所）・その他部局等・部長  (82713)	
研究分担者	北川 雄光 (Kitagawa Yuko) (20204878)	慶應義塾大学・医学部（信濃町）・教授  (32612)	
研究分担者	沖 英次 (Oki Eiji) (70380392)	九州大学・大学病院・講師  (17102)	

## 6. 研究組織（つづき）

	氏名 (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
連携 研究者	若井 俊文  (Wakai Toshifumi)  (50372470)	新潟大学・医歯学系・教授    (13101)	