

令和 2 年 5 月 16 日現在

機関番号：14501

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K11136

研究課題名(和文)尿路上皮癌の再発時に起きるゲノム異常の解析

研究課題名(英文)Genome analysis during recurrence of urothelial cancer

研究代表者

日向 信之(Hinata, Nobuyuki)

神戸大学・医学研究科・特命准教授

研究者番号：10598816

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：4症例、初発時4検体、再発時5検体(1例再再発を含む)9検体の全エクソーム解析を行った。検体の平均depthは117で平均12046個のSNVを同定した。初発、再発で共通するSNVは4症例で平均10683個であり、系統樹解析からは、同一の起源と考えられるが、本解析のみでは播種と多中心性発生のいずれかを結論づけることはできなかった。The Cancer Genome Atlasで報告のあった遺伝子の変異も多く認められた。再発症例に共通してみられる変異遺伝子としてFAM8A1、HLA-DRB1、HLA-DRB5、HRNR、NBPF1、NBPF10、NBPF20、PABPC3が認められた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本解析のみでは再発の起源が播種か多中心性発生かを結論づけることはできなかったが、再発症例に共通してみられる変異遺伝子としてFAM8A1、HLA-DRB1、HLA-DRB5、HRNR、NBPF1、NBPF10、NBPF20、PABPC3を同定した。今後は引き続き症例を増やしての検討を行うとともに、同定された変異遺伝子再発に及ぼす機序の解明により、新規治療ターゲットとなるゲノム変異を特定する。

研究成果の概要(英文)：All exome analysis was performed on 4 cases, 4 samples at the first onset, and 5 samples at the time of recurrence (including 1 case relapse). The average depth of the specimen was 117 and 12046 SNVs were identified on average. The common SNVs in the first and recurrent cases were 10683 on average in 4 cases, and it is considered that they have the same origin from the phylogenetic tree analysis, but this analysis alone cannot conclude either seeding or multicentric development. It was Many gene mutations reported in The Cancer Genome Atlas were also found. FAM8A1, HLA-DRB1, HLA-DRB5, HRNR, NBPF1, NBPF10, NBPF20, and PABPC3 were found as common mutated genes in recurrent cases.

研究分野：泌尿器科学

キーワード：尿路上皮癌 管腔内再発 エクソーム解析 再発予防

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

尿路上皮癌は頻度の高い尿路悪性腫瘍である。治療の経過中に高率に尿路内再発を来し、その一部では再発の際に細胞の異型度(悪性度)が上昇することも知られている。尿路内再発の経路としては、下部尿路 下部尿路、下部尿路 上部尿路、上部尿路 上部尿路、上部尿路 下部尿路という4つの経路が認められる。これらの再発を抑制するために、初回手術後にアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤やBCGの尿路腔内への投与が行われるが、これらを行った後も尿路上皮癌の腔内再発が認められ、その一部はより悪性度が高くなることが認められる。

尿路腔内への尿路上皮癌の再発を説明する理論としては、播種説(Implantation)と多中心性発生説(multicentricity)の2説が主要なものである。播種説は癌細胞が尿を介して正常尿路上皮に移植されるというもので、腫瘍は monoclonal origin であるとの説である。一方、多中心性発生説は尿中発癌物質の暴露により尿路上皮全体が前癌状態になっているという field cancerization の発想に基づいており、腫瘍は polyclonal origin であるとの仮説に基づいている。その双方が存在するとの説もあり、Gotoら[1]は42名の多発性尿路上皮癌(84癌)のp53癌抑制遺伝子変異を調査したところ、9名で一致、1名で不一致であったことから、播種と多中心性発生の両者が存在すると報告した。しかしながら、未だ播種と多中心性発生のいずれか、もしくは両者が真に再発に関わっているのか、さらには両者が再発に関わる場合にはどのような症例においていずれの経路が主要な再発経路となっているのかについて全ゲノム解析による検討は未だ報告されていない。

これまでに尿路上皮癌における包括的な分子特性の解析として、筋層浸潤性膀胱癌における全ゲノム解析の結果が報告されている[2]。この研究により尿路上皮癌での細胞周期制御、クロマチン制御、リン酸化酵素伝達経路に関わるいくつかのゲノム変異が報告されているが、筋層非浸潤性尿路上皮癌の管腔内再発時のゲノム変化についての報告はなされていない。我々は本研究における主要な目的を、尿路上皮癌の管腔内再発に係る因子を明らかにし、新たな治療ターゲットを探索することに置く。同時に再発の起源が播種か多中心性発生かを見極めることにより、個々の症例に応じて再発予防法や再発時の治療法を使い分ける為のバイオマーカーの探索を行う。

2. 研究の目的

病理組織学的に膀胱癌の約90%を占める尿路上皮癌は、再発頻度の高い悪性腫瘍であり、その再発抑制は喫緊の課題である。再発の機序につき、これまでに特定の遺伝子の変異の有無についての検討がなされているが、尿路上皮癌が再発する際にどのようなゲノム異常が生じているのか、これらのゲノム異常が再発や悪性化に対してどのような役割を持っているかは解明されていない。同一患者における尿路上皮癌の初発、再発時における腫瘍組織標本に対する網羅的ゲノム解析を行い、尿路上皮癌が治療経過中に再発する過程に生じる遺伝子変異について、全エクソーム解析を行うことにより明らかにすると共に、新規治療ターゲットとなるゲノム変異を特定する。

3. 研究の方法

神戸大学医学部附属病院において初発尿路上皮癌に対し治療が行われ、その後に再発を来した症例より腫瘍組織を採取し、初発時と再発時の腫瘍組織それぞれに対し全エクソーム解析を行う。初発時と再発時の解析データを比較し、新たなゲノム変異の出現または遺伝子変異の消失について検討する。また、切除のみ、抗癌剤尿路腔内注入療法、BCG尿路腔内注入療法等の種々の治療の後の再発時におけるゲノム変異セットの探索も行う。

4. 研究成果

現在までに4症例、初発時4検体、再発時5検体(1例再再発を含む)9検体の全エクソーム解析を行った。

ゲノム解析プラットフォームとしてOmicia's Opal™ platformを使用した。これにより、初発時、再発時の遺伝子変異の比較、変異の及ぼす影響度を解析した。検体の平均depthは117で平均12046個のSNVを同定した。初発、再発で共通するSNVは4症例で平均10683個であり、系統樹解析からは、同一の起源と考えられるが、本解析のみでは播種と多中心性発生のいずれかを結論づけることはできなかった。The Cancer Genome Atlasで報告のあった遺伝子の変異も多く認められた(図)。

再発症例に共通してみられる変異遺伝子としてFAM8A1、HLA-DRB1、HLA-DRB5、HRNR、NBPF1、NBPF10、NBPF20、PABPC3が認められた。今後これらが再発かかる機序の解明や、症例を増やしての検討を行う予定としている。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔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	岡村 泰義 (Okamura Yasuyoshi) (90806100)	神戸大学・医学部附属病院・医員 (14501)	