

令和 3 年 6 月 18 日現在

機関番号：82401

研究種目：基盤研究(A) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18H04049

研究課題名(和文) 肝胆膵がんの多元的オミックス解析による分子機構の解明

研究課題名(英文) Multi-omics analysis for hepato-biliary-pancreatic cancers

研究代表者

中川 英刀 (Nakagawa, Hidewaki)

国立研究開発法人理化学研究所・生命医科学研究センター・チームリーダー

研究者番号：50361621

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 34,200,000円

研究成果の概要(和文)：肝がんについて、免疫ゲノム解析より腫瘍内の免疫抑制機構の視点で4つの分類を確立した。また、プロテオームとの統合解析を行い、肝臓がんの分子標的薬適応の分類も行った。肝細胞がんと胆管がんが混在する特殊な「混合型肝がん」の統合的ゲノム解析を行い、その可塑性の特徴を明らかにした。胆嚢がんを含む219例の胆道がんのゲノムとRNAデータより、個々の分子標的薬の同定を行い約1/3の症例について治療薬が見つかった。化学放射線療法をつけて切除した膵がんと小腸の新鮮凍結サンプルを収集し、ゲノム解析、RNA解析、小腸の細菌叢解析をおこなって化学療法の影響について検討した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は、最も難治性である肝胆膵がんに照準をしばり、そのゲノム、RNA、たんぱく質、免疫、腸内細菌叢といった多元的なオミックス解析を行い、肝胆膵がんの分子分類を確立し、また、個別化治療の提案をおこなうものである。

研究成果の概要(英文)：For liver cancer, we performed immune-genomic analysis and classified it into four subgroups in the aspects of immune suppression mechanism. Proteome analysis classified liver cancers in the aspects of drug therapies. We clarified the cellular plasticity mechanism of combined types of liver cancer with HCC and cholangiocarcinoma. For cholangiocarcinoma, we identified drugs which can be applicable in each patient by using genomic and transcriptomic data. For pancreatic cancer, we performed genomic and transcriptomic analysis with microbiome analysis on small intestine and examined any effect of chemotherapy on pancreatic cancer immunology and microbiome.

研究分野：腫瘍医科学

キーワード：肝胆膵がん ゲノム オミックス解析 分子分類

1. 研究開始当初の背景

肝胆膵がんは極めて悪性度が高く予後不良であり、いまだその有効な治療法が少ない状況である。これら難治性がんのゲノム変異を中心とする分子生物学的メカニズムを解明することによって、新規の治療戦略の構築が期待できる。

2. 研究の目的

本研究では、肝胆膵がんの全ゲノムシーケンス (WGS) 解析に加えて、トランスクリプトーム (RNA)、免疫関連のイムノーム (腫瘍および小腸)、リン酸化プロテオーム、マイクロバイオーム (小腸や腫瘍内の細菌叢)、メタボロームといった多次元、多層構造のオミックスプロファイルを作成する。これら多元的オミックス情報をネットワーク解析などにて統合して解釈し、がんの本質的要素である全ゲノムでの変異情報をハブとして、多次元オミックスデータと詳細な臨床病理情報 (フェノーム) との関連を探索する。これによって肝胆膵がんの様々なフェーズ (発症リスク、診断、分類、治療選択、モニタリング) に応用可能なバイオマーカーの探索を行い、肝胆膵がんの分子機構の解明を目指す。

3. 研究の方法

(1) 広島大学および和歌山医大にて採取した 300 例の肝臓がんの全ゲノムシーケンスおよび RNAseq のデータを、横断的がん全ゲノム解析プロジェクト (PCAWG) に登録し、国際連携での様々な視点、手法にて 2 次データ解析を行った。全ゲノムシーケンスと RNA シーケンスに加えて、290 個の抗体を用いた RPPA (プロテオームアレイ) によるプロテオームデータおよび数個のリン酸化たんぱく質の ELISA データに加えて、統合オミックス解析を行った。

(2) 北海道大学病院にて切除手術した胆嚢がん 36 例について、WGS および非コード RNA を含む RNAseq を施行し、統合ゲノム解析を行った。また 219 例の胆道がんのゲノム変異と RNA データより、最先端のアジア人の知識データベース「CancerSCAN」を利用して個別の分子標的薬の同定を行った。

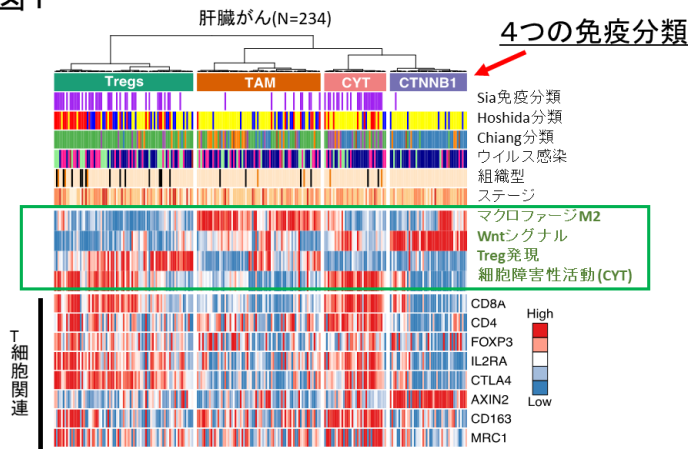
(3) 北海道大学病院にて術前化学放射線療法をうけて切除した膵がん 60 例の腫瘍と小腸の新鮮凍結サンプルを収集し、術前化学療法なしで外科切除した 17 例の膵がんとともに deep exome (300x) および RNAseq を行った。小腸粘膜 DNA から、細菌叢の 16sDNA 解析も行い、化学療法や黄疸による小腸細菌叢の変化についても解析を行った。

4. 研究成果

(1) 300 例の肝臓がんの全ゲノムシーケンスおよび RNAseq のデータを、国際連携での横断的がん全ゲノム解析プロジェクト (PCAWG) にて解析して、『Nature』に 7 報、『Nature Genetics』に 5 報など、多数の成果発表を行った。特に、エクソームでは解析できない、ゲノム構造異常、非コード領域の変異、ウイルス、ミトコンドリアゲノムなどに着目してデータ解析を行った。

(2) RNA データから免疫事象を推定する解析パイプラインを開発し、肝臓がんの全ゲノム・RNA データを用いて免疫ゲノム統合解析を行った。肝臓がん内の免疫抑制機構に着目して 4 つの免疫学的分類を確立した (図 1、EBioMed 2020)。さらには、プロテオームのデータを追加し、これらの網羅的データを統合して、肝臓がんの分子標的薬適応の 3 つの分類を行った (免疫チェックポイント阻害剤、マルチキナーゼ阻害剤、その他)。

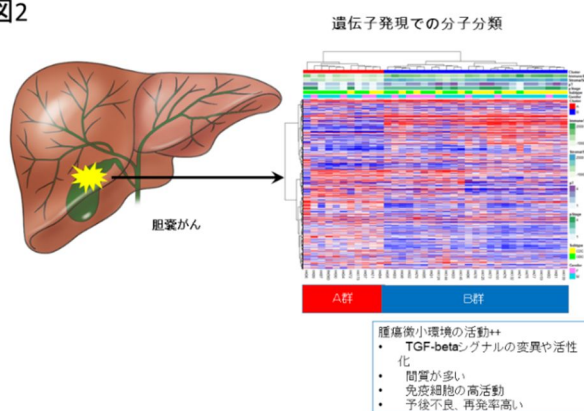
図 1



肝細胞がんと胆管がんが混在する特殊な「混合型肝がん」を主とする肝がんの統合的ゲノム解析を国際共同で行い、肝臓がんの新たな分子分類を確立し、混合型肝がんの分化過程や可塑性の特徴を明らかにした。p53 の下流で幹細胞の分化可塑性に關与するタンパク質 Nestin の混合型肝がんの診断マーカーとして発見した (Cancer Cell 2019)。

(3)胆嚢がんの統合オミックス解析にて、微小環境の活性の強弱にて分子分類を行い、予後との関連を見出した。微小環境の影響が強い胆嚢がんはEMTや免疫細胞の活動が強く、TGF β シグナル分子の変異が多く予後不良であった(図2、Cancers 2021)。胆嚢がんを含む219例の胆道がんのゲノムとRNAデータより、アジア人の知識データベースを利用して、個々の分子標的薬の同定を行い、また免疫ゲノム解析を行い胆道がんの腫瘍免疫について明らかにした。免疫療法も含めて、約1/3の症例について治療薬が見つかった(Oncotarget in press)。

図2



(4)化学放射線療法をうけて切除された膵がんと小腸の新鮮凍結サンプルを収集し、ゲノム変異解析、RNA解析と免疫解析、小腸の細菌叢解析を行った。細菌叢は16sDNAのパターンに着目して解析を行っている。化学放射線療法の有無の腫瘍ゲノムおよび腫瘍・小腸免疫、そして小腸細菌叢への化学療法の影響を比較し、腫瘍細胞での細胞周期などへの影響を確認した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計17件（うち査読付論文 17件 / うち国際共著 13件 / うちオープンアクセス 17件）

1. 著者名 The ICGC/TCGA Pan-Cancer Analysis of Whole Genomes Consortium.	4. 巻 578
2. 論文標題 Pan-cancer analysis of whole genomes.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nature	6. 最初と最後の頁 82-93
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41586-020-1969-6	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する
1. 著者名 Rheinbay E, Nielsen MM, Abascal F, PCAWG Consortium. et al.	4. 巻 578
2. 論文標題 Analysis of non-coding somatic drivers in 2658 cancer whole genomes.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nature	6. 最初と最後の頁 102-111
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41586-020-1965-x	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する
1. 著者名 Li Y, Roberts ND, Wala JA, Shapira O, Schumacher SE, Kumar K, Khurana E, Waszak S, Korbel JO, Haber JE, Imielinski M; PCAWG Structural Variation Working Group, Weischenfeldt J, Beroukhim R, Campbell PJ; PCAWG Consortium.	4. 巻 578
2. 論文標題 Patterns of somatic structural variation in human cancer genomes.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nature	6. 最初と最後の頁 112-121
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41586-019-1913-9	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する
1. 著者名 Alexandrov LB, Kim J, Haradhvala NJ, Huang MN, Ng AWT, Wu Y, Boot A, Covington KR, Gordenin DA, Bergstrom EN, Islam SM, Lopez-Bigas N, Klimczak LJ, McPherson JR, Morganello S, Sabarinathan R, Wheeler DA, Mustonen V, the PCAWG Mutational Signatures Working Group, Getz G, Rozen SG. & Stratton MR.	4. 巻 578
2. 論文標題 The Repertoire of Mutational Signatures in Human Cancer.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nature	6. 最初と最後の頁 94-101
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41586-020-1943-3	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する

1. 著者名 Zapatka M, Borozan I, Brewer DS, Iskar M, Grundhoff A, Alawi M, Desai N, Sültmann H, Moch H, PCAWG Pathogens Working Group, ICGC/TCGA Pan-cancer Analysis of Whole Genomes Network, Cooper CS, Eils R, Ferretti V, Peter Lichter P.	4. 巻 52
2. 論文標題 The landscape of viral associations in human cancers.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nature Genetics	6. 最初と最後の頁 320-330
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41588-019-0558-9	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Yuan Y, Ju YS, Kim Y, Li J, Wang Y, Yang Y, Martincorena I, Creighton CJ, Weinstein JN, Xu Y, Kim H, Nakagawa H, Park K, Campbell PJ, Liang H, on behalf of the PCAWG Mitochondrial Genome Working Group and The PCAWG Network.	4. 巻 52
2. 論文標題 Comprehensive molecular characterization of mitochondrial genomes in human cancers.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nature Genetics	6. 最初と最後の頁 342-352
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41588-019-0557-x	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Zhang Y, Chen F, Fonseca NA, He Y, Fujita M, Nakagawa H, Zhang Z, Brazma A, Creighton CJ, on behalf of the PCAWG Transcriptome Working Group, PCAWG Structural Variation Working Group, PCAWG Network	4. 巻 11
2. 論文標題 High-coverage whole-genome analysis of 1220 cancers reveals hundreds of genes deregulated by rearrangement-mediated cis-regulatory alterations.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nature Commun	6. 最初と最後の頁 736
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-019-13885-w	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Fujita M, Yamaguchi R, Hasegawa T, Shimada S, Arihiro K, Hayashi S, Maejima K, Nakano K, Fujimoto A, Ono A, Aikata H, Ueno M, Hayami S, Tanaka H, Miyano S, Yamaue H, Chayama K, Kakimi K, Tanaka S, Imoto S, and Nakagawa H	4. 巻 53
2. 論文標題 Classification of primary liver cancer with immunosuppression mechanisms and correlation with genomic alterations.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 EBioMed	6. 最初と最後の頁 102659
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ebiom.2020.102659	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Ha KH, Fujita M, Karkic R, Yang S, Xue R, Zhang C, Bai F, Zhang N, Hoshida Y, Polak P, Nakagawa H, Kim HG, and Lee HJ	4. 巻 6
2. 論文標題 Somatic mutation landscape reveals differential variability of cell-of-origin for primary liver cancer.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Heliyon	6. 最初と最後の頁 e03350
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.heliyon.2020.e03350	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Yang F, Kim DK, Nakagawa H, Hayashi S, Imoto S, Stein L, and Roth F	4. 巻 15
2. 論文標題 Quantifying immune-based counterselection of somatic mutations.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 PLoS Genet	6. 最初と最後の頁 e1008227
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pgen.1008227	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Mateos RN, Nakagawa H*, Hirono S, Takano S, Fukasawa M, Yanagi-sawa A, Yasukawa S, Maejima K, Oku-Sasaki A, Nakano K, Dutta M, Tanaka H, Miyano S, Enomoto N, Yamaue H, Nakai K, and Fujita M	4. 巻 8
2. 論文標題 Genomic analysis of pancreatic juice DNA assesses malignant risk of intraductal papillary mucinous neoplasm of pancreas.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cancer Med	6. 最初と最後の頁 4565-4573
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cam4.2340.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Xue R, Chen L, Zhang C, Fujita M, Li R, Yan SM, Ong CK, Liao X, Gao Q, Sasagawa S, Li Y, Wang J, Guo H, Huang QT, Zhong Q, Tan J, Qi L, Gong W, Hong Z, Li M, Zhao J, Peng T, Lu Y, Lim KHT, Boot A, Ono A, Chayama K, Zhang Z, Rozen SG, Teh BT, Wang XW, Nakagawa H, Zeng MS, Bai F and Zhang N	4. 巻 35
2. 論文標題 Genomic and transcriptomic profiling of combined hepatocellular and intrahepatic cholangiocarcinoma reveals distinct molecular subtypes.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cancer Cell	6. 最初と最後の頁 932-947
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ccell.2019.04.007	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Rodriguez-Martin B, Alvarez EG, Baez-Ortega A, PCAWG et al	4. 巻 52
2. 論文標題 Pan-cancer analysis of whole genomes identifies driver rearrangements promoted by LINE-1 retrotransposition.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nature Genet	6. 最初と最後の頁 306-319
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41588-019-0562-0	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Yakneen S, Waszak SM, PCAWG Technical Working Group, Gertz M & Korbel JO.	4. 巻 38
2. 論文標題 Butler enables rapid cloud-based analysis of thousands of human genomes.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nature Biotechnol.	6. 最初と最後の頁 288-292
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41587-019-0360-3.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Cortes-Ciriano I, Lee JJ, Xi R, Jain D, Jung YL, Yang L, Gordenin D, Klimczak LJ, Zhang CZ, Pellman DS; PCAWG Structural Variation Working Group, Park PJ; PCAWG Consortium.	4. 巻 52
2. 論文標題 Comprehensive analysis of chromothripsis in 2,658 human cancers using whole-genome sequencing.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nature Genet	6. 最初と最後の頁 331-341
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41588-019-0576-7	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Fujimoto A, Fujita M, Maejima K, Hasegawa T, Nakano K, Oku-Sasaki A, Wong J, Shiraishi Y, Miyano S, Imoto S, Akagi T, and Nakagawa	4. 巻 30
2. 論文標題 Comprehensive analysis of indels in whole-genome microsatellite regions and microsatellite instability across 21 cancer types.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Genome Res	6. 最初と最後の頁 334-346
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1101/gr.255026.119	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Ebata N, Fujita M, Sasagawa S, Maejima K, Okawa Y, Hatanaka Y, Mitsuhashi T, Oosawa A, Tanaka H, Miyano S, Nakamura T, Hirano S, and Nakagawa H	4. 巻 13
2. 論文標題 Genomic and transcriptomic landscape of gallbladder cancer for molecular classification and tumor microenvironment characterization.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancers	6. 最初と最後の頁 733
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cancers13040733	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

[学会発表] 計10件 (うち招待講演 10件 / うち国際学会 8件)

1. 発表者名 Nakagawa H
2. 発表標題 Whole Genome and Immuno-genome Landscape of Liver Cancer
3. 学会等名 The Asian Pacific Association for the study of the liver (APASL) meeting, Tokyo (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Nakagawa H and Fujita M
2. 発表標題 Whole genome and immuno-genomic analysis of liver cancer
3. 学会等名 The 9th Asan Liver Center Symposium, Seoul, Korea (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Nakagawa H
2. 発表標題 Whole-Genome mutational landscape and characterization of non-coding and structural mutations in liver cancer
3. 学会等名 Gordon Research Conference, Hong Kong, China (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Nakagawa H
2. 発表標題 GEM Japan Updates
3. 学会等名 GA4GH 7th Plenary National Initiatives Workshop (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中川英刀、江畑信孝、平野聡
2. 発表標題 胆道がんの網羅的ゲノム解析からゲノム医療へ
3. 学会等名 第55回日本胆道学会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Nakagawa H
2. 発表標題 Whole genome and phosphor-proteomic analysis for liver cancers
3. 学会等名 The 8th RPPA Global Workshop (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Nakagawa H
2. 発表標題 Whole genome sequencing and immuno-genomic analysis for liver cancer
3. 学会等名 The 49th Princess Takamatsu Cancer Research Fund International Conference (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Nakagawa H
2. 発表標題 Pan-cancer Whole Genome Sequencing Project (PCAWG) in ICGC/TCGA
3. 学会等名 The 77th Annual Meeting of Japanese Cancer Association (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Nakagawa H
2. 発表標題 Cancer Whole Genome Sequencing and Immuno-genomic Analysis for Cancer
3. 学会等名 The 27th Korean Genome Organization Annual Conference (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Nakagawa H
2. 発表標題 Cancer Whole Genome Sequencing and Immuno-genomic Analysis for Cancer
3. 学会等名 KAIST Symposium (招待講演) (国際学会)
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	井元 清哉 (Imoto Seiya) (10345027)	東京大学・医科学研究所・教授 (12601)	

6. 研究組織（つづき）

	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	山上 裕機 (Yamaue Hiroki) (20191190)	和歌山県立医科大学・医学部・教授 (24701)	
研究分担者	相方 浩 (Aikata Hiroshi) (30403512)	広島大学・医系科学研究科(医)・准教授 (15401)	
研究分担者	中村 透 (Nakamura Toru) (70645796)	北海道大学・医学研究院・助教 (10101)	
研究分担者	二階堂 愛 (Nikaido Itoshi) (00383290)	国立研究開発法人理化学研究所・生命機能科学研究センター・チームリーダー (82401)	

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