

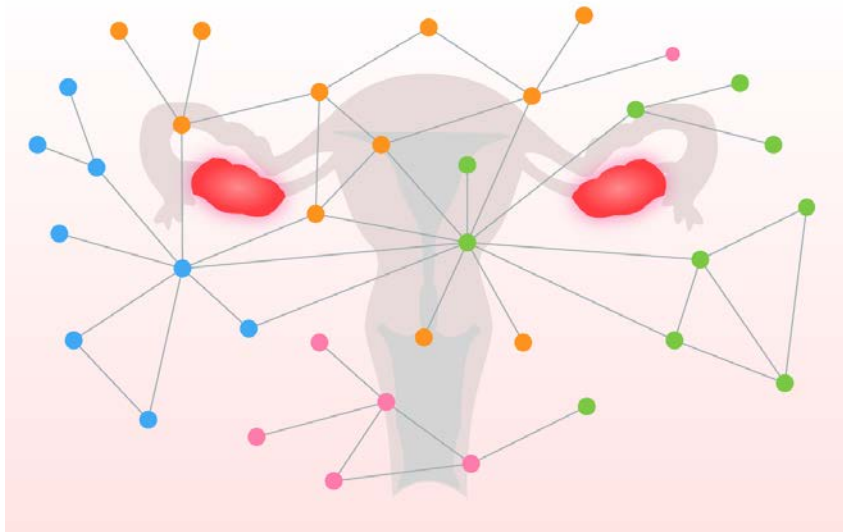
卵巣がんの一組織型で遺伝子変異ネットワークを構築

— タンパク質同士の相互作用から病気の遺伝的全体像を明らかに —

概要

村上隆介 京都大学大学院医学研究科助教、松村謙臣同准教授（現近畿大学医学部教授）、J.B.Brown 同講師、日笠幸一郎 同准教授らの研究グループは、卵巣がんの一組織型である卵巣明細胞腺がん（以下、明細胞がん）に関連する遺伝子同士がどのような組み合わせで働き発症に至るのか、その全体像を明らかにしました。卵巣がん全体の 20%を占める明細胞がんの特徴的な遺伝的変異や遺伝子の量の異常を網羅的に調べ、関連する遺伝子とタンパク質のネットワークを構築しました。その結果、DNA とタンパク質の合成異常や細胞増殖にブレーキをかける遺伝子など複数の遺伝子に変異や量の異常が起こり、明細胞がんが発症している可能性が高いことが分かりました。明細胞がんは世界的にアジア人の発症率が高く、卵巣子宮内膜症性嚢胞（子宮内膜症）からがん化する例が多いことが知られています。明細胞がんの精緻な診断法開発や治療標的の検討に示唆を与える成果です。

論文は 9 月 6 日、アメリカの医学誌 *American Journal of Pathology* に掲載されました。



1. 背景

明細胞がんは比較的初期に発見されるものの化学療法が効きづらく、治療が難しいがん種です。また、閉経後に子宮内膜症ががん化する例が多いことが知られています。欧米では卵巣がん全体の 4%-12%が明細胞がんの患者さんですが、アジア人では発症率が高く、日本では卵巣がん全体の 15%-20%を占めます。欧米での患者数が少ないこともあり、がん遺伝子のデータベース整備が十分とは言えませんでした。

これまでの研究で、*PIK3CA* などのがんの増殖を促す遺伝子やがんを抑える *ARID1A* 遺伝子変異が明細胞がんに関係があることが分かっていますが、タンパク質合成に関わる遺伝子の網羅的な調査は行われていませんでした。加えて、遺伝的変異がどのような相互作用をすることでがんが発症しているのか、全体像は不明なままでした。

2. 研究手法・成果

今回の研究では、明細胞がんの患者さん 39 人のがん組織と 16 人の血液を対象に、遺伝子の中でタンパク質合成に関わる領域に変異があるかどうかを網羅的に調べる全エクソーム解析を行いました。変異の有無を調べるために、通常は世界的なヒトゲノムデータベースとの比較を行います。しかし、明細胞がんは特にアジア系で発症率が高いがんであるため、今回は「ながはま 0 次コホート¹」を含む日本人の健康な方のゲノムデータ 1208 名分との比較を行いました。

解析の結果、がんに特徴的な遺伝子として、複数の患者さんの腫瘍で検出された 426 の遺伝子変異を特定し、これらを用いて、相互に影響する遺伝子の働きから、タンパク質同士の相互作用データをもとにネットワークを構築しました。*PIK3CA*、*KRAS*、*PTEN*、*PPP2R1A* など細胞増殖にかかわるシグナル経路や *ARID1A*、*ARID1B*、*SMARCA4* などクロマチン修飾に関連する経路の他に、細胞周期のチェックポイントや細胞骨格に関連する 4 つのネットワークを同定しました。これら 46 の遺伝子の多くは明らかにがんの抑制や進行に関わっていると考えられており、タンパク質同士の相互作用データをもとにネットワークを構築したことで、多くの遺伝子の相互作用ががんの発症や進行に関わっていることが分かりました。一方、ネットワーク上で一種のハブとしての役割を果たしているにもかかわらず、がん化するうえでの機能が良くわからないタンパク質に関連する複数の遺伝子変異 (*TTN* など) を発見しており、今後の機能解明が待たれます。

また、今回の研究では個々の遺伝子の異常だけではなく、細胞分裂の際にコピーされる遺伝子の量の異常 (コピー数) も検証しました。その結果、全体的にがんを抑制する遺伝子のコピー数が少なくなりがんを進行させる遺伝子は多くなるなど、エクソーム解析で判明した原因遺伝子はその量にも異常が起きていることが分かりました。

3. 波及効果、今後の予定

今回、明細胞がんの発症に関連する遺伝子変異のネットワーク構造が明らかになったことで、明細胞がんの中でもどのような特徴を持ったがんなのかを、より精緻に診断できると考えています。今後、腫瘍遺伝子の質的および量的な変異を経路全体として診断することで、悪性度が高いタイプなのか転移しやすいタイプなのかなどを予測できるよう研究を進めていきたいと考えています。また、ネットワークから複数の経路に対する治療の標的を検討し、薬剤開発につながる研究を目指しています。しかしながら、今回構築したネットワークは既存のデータベースによるタンパク質間の相互作用の情報を元としているため、新たな相互作用の発見とともにネットワークを変化・拡張させていく必要があると考えています。

4. 研究プロジェクトについて

本研究は JSPS 科学研究費補助金 (課題番号: 25462590、17H01587) の支援を受けました。

¹ 長浜市民 1 万人分から集めた健康情報や生活習慣、ゲノム情報を統合解析する事業。病気になる手前に先手を打って予防する「0 次予防」の実現のため、病気の原因や老化メカニズムの解明を目指す。

<論文タイトルと著者>

タイトル : Exome sequencing landscape analyses in ovarian clear cell carcinoma shed light on key chromosomal regions and mutation gene networks.

著者 : Ryusuke Murakami ,Noriomi Matsumura, J.B. Brown, Koichiro Higasa, Takanobu Tsutsumi, Mayumi Kamada, Hisham Abou-Taleb, Yuko Hosoe, Sachiko Kitamura, Ken Yamaguchi, Kaoru Abiko, Junzo Hamanishi, Tsukasa Baba, Masafumi Koshiyama, Yasushi Okuno, Ryo Yamada, Fumihiko Matsuda, Ikuo Konishi, Masaki Mandai,

掲載誌 : *American Journal of Pathology*