



報道関係各位

日本人のがんゲノム異常の全体像を解明 —約 5 万例のがん遺伝子パネル検査データを解析—

2024 年 2 月 29 日

国立研究開発法人国立がん研究センター

発表のポイント

- がんゲノム情報管理センターに蓄積された様々ながん種由来の約 5 万例のがん遺伝子パネル検査データを解析し、日本人におけるがんゲノム異常の全体像を解明しました。
- 治療薬の標的となる、または、治療薬の効果予測できるゲノム異常がある症例の割合を評価することで、日本におけるがん種ごとのがん遺伝子パネル検査の臨床的有用性を明らかにしました。
- 米国で蓄積されたがん遺伝子パネル検査データと比較することで、多数のがん種において TP53 遺伝子変異頻度が高いなどの日本人のがんゲノム異常の特徴を明らかにしました。

概要

国立研究開発法人国立がん研究センター(理事長:中釜 斉、東京都中央区)研究所(所長:間野 博行)の堀江 沙良 任意研修生(分子腫瘍学分野/慶應義塾大学医学部 内科学教室(消化器) 助教)、斎藤 優樹 特任研究員(分子腫瘍学分野/慶應義塾大学医学部 内科学教室(消化器) 助教)、片岡 圭亮 分野長(分子腫瘍学分野/慶應義塾大学医学部内科学教室(血液) 教授)らの研究グループは、国立がん研究センターがんゲノム情報管理センター^{注1}(Center for Cancer Genomics and Advanced Therapeutics: 以下 C-CAT)に蓄積された、様々ながん種由来の約 5 万例のがん遺伝子パネル検査データ^{注2}を解析し、日本人におけるがんゲノム異常^{注3}の全体像や特徴、その臨床的有用性^{注4}を明らかにしました。本研究結果は 2024 年 1 月 26 日に米科学誌「*Cancer Discovery*」に掲載されました。

今回の研究の主な成果は以下の点です。

1. C-CAT に登録された様々ながん種由来の 48,627 例を対象として、がん種横断的にがんの発生・進行などの直接的な原因となるドライバー遺伝子異常^{注5}の解析を行い、欧米と比べて日本人に多いがん種(胆道がんや胃がん、子宮頸がんなど)を含めて、日本人におけるがんゲノム異常の全体像を解明しました。
2. 治療薬の標的となる、または、治療薬の効果予測できるゲノム異常^{注6}がある症例は全体の 15.3%でした。さらに、日本におけるがん種ごとのがん遺伝子パネル検査の臨床的有用性を明らかにしました。欧米と比べて日本人に多いがん種では治療薬の標的となるゲノム異常がある症例の割合が低く、さらなる治療薬開発が望まれることが判明しました。
3. 米国で同様に蓄積されたがん遺伝子パネル検査データと比較することで、10 種類のがん種で TP53 遺伝子変異^{注7}の頻度が高いなどの日本人のがんゲノム異常の特徴を明らかにしました。
4. 日本と米国のゲノムデータを統合的に解析することで、エピゲノム制御因子^{注8}変異が共存しや

すく、がんの生存に有利に働くことを解明しました。

本成果は、日本人においてがん種横断的にドライバー遺伝子異常の全体像を解明した初めての試みであり、アジア最大規模のがんゲノム解析です。さらに、保険診療で実施されているがん遺伝子パネル検査の網羅的解析により、日本におけるがんゲノム医療^{注9}の状況を提示するものとなります。現在、欧米を中心に構築されたゲノムデータを元に治療開発が進んでいますが、今回の研究成果は、人種間の違いを踏まえ、日本人のがんの特徴に着目した診断・治療戦略を確立し、治療開発の基盤を構築することの重要性を示唆しています。

背景

近年、がんゲノム研究の進歩に伴い、発がんを促進する遺伝子異常が多数同定されました。このようなゲノム情報の解析を通し、各がん種において様々な遺伝子異常が同定されました。また、個別の遺伝子異常を標的とした薬剤(分子標的薬)の開発が進み、遺伝子異常に基づいて患者さんごとに適切な薬剤を投与することが可能になってきました。

従来、がんの遺伝子異常は一つ一つの遺伝子を順番に調べる必要がありましたが、近年は100種類以上の遺伝子を同時に調べる「がん遺伝子パネル検査」を行うことが可能になりました。日本では2019年6月より、標準治療が終了となった固形がんの患者さん、または局所進行または転移が認められ標準治療が終了となった固形がんの患者さんを対象に、「がん遺伝子パネル検査」が保険適用されています。この結果、患者さん一人ひとりがんの遺伝子異常に合わせた個別化治療(がんゲノム医療)が飛躍的に進歩しています。

日本で保険診療として実施された「がん遺伝子パネル検査」によって得られる遺伝子配列や診療の情報は、患者さんの同意のもとC-CATに集約・保管されており、現在67,630人(2023年12月24日までの集計)分のデータが登録され、アジア最大規模になっています。

これまでのがんゲノム解析研究は、欧米人を対象とした解析が中心であり、日本人を含むアジア人を対象とした研究は限られているため、欧米の知見を日本のがん患者さんにどの程度適応できるか、明らかではありませんでした。特に、日本人に多いものの欧米では少ない胆道がんや胃がん、子宮頸がんなどのゲノム情報は、従来の欧米中心に構築されたデータベースでは不足していました。そのため、本研究は、このC-CATに集約されたがん遺伝子パネル検査データを解析することで、日本人におけるがんゲノム異常の全体像や特徴を明らかにすることを目的として実施されました。

研究成果(方法・結果)

1. 約5万例のがん種横断的ゲノム解析を実施

研究グループは、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活用して、がん種横断的ゲノム解析を行いました。

症例を臓器別にみると、腸(大腸がん)・膵臓(膵臓がん)・胆道(胆道がん)などが多く含まれていました(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いことが特徴です。

今回対象としたがん遺伝子パネル検査には、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、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)が含まれています。本研究では、特に症例数が多い26種類のがん種の、日本と米国癌学会シーケンスプロジェクト(Genomics Evidence Neoplasia Information Exchange: 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、解析を行いました。その結果、48,627症例のデータから合計151,875のドライバー遺伝子変異が見つかり、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がありました。

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%)の遺伝子変異が多い結果でした(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のがん種において最も遺伝子変異頻度が高いドライバー遺伝子でした(図1右)。2番目に頻度が高い KRAS 遺伝子変異は、主に膵臓がん、大腸がん、直腸がんで見られました。特定のがん種で特に多くみられた遺伝子変異は、乳がんの GATA3 変異、膵臓がんの CDKN2A、KRAS、SMAD4 変異、腎細胞がんの VHL 変異、大腸がんの APC 変異、肝内胆管がんの IDH1 変異、食道扁平上皮がんの NFE2L2 変異、肺腺がんの EGFR 変異でした。

ドライバー遺伝子を発がん経路^{注10}ごとに分類すると、最も遺伝子変異が多い発がん経路は DNA 損傷/修復経路(63.3%)であり、次いで受容体型チロシンキナーゼ (RTK)-RAS 経路(46.0%)、エピゲノム制御因子経路(38.7%)、発生に関連するシグナル伝達経路(33.2%)、PI3K 経路(23.4%)でした。

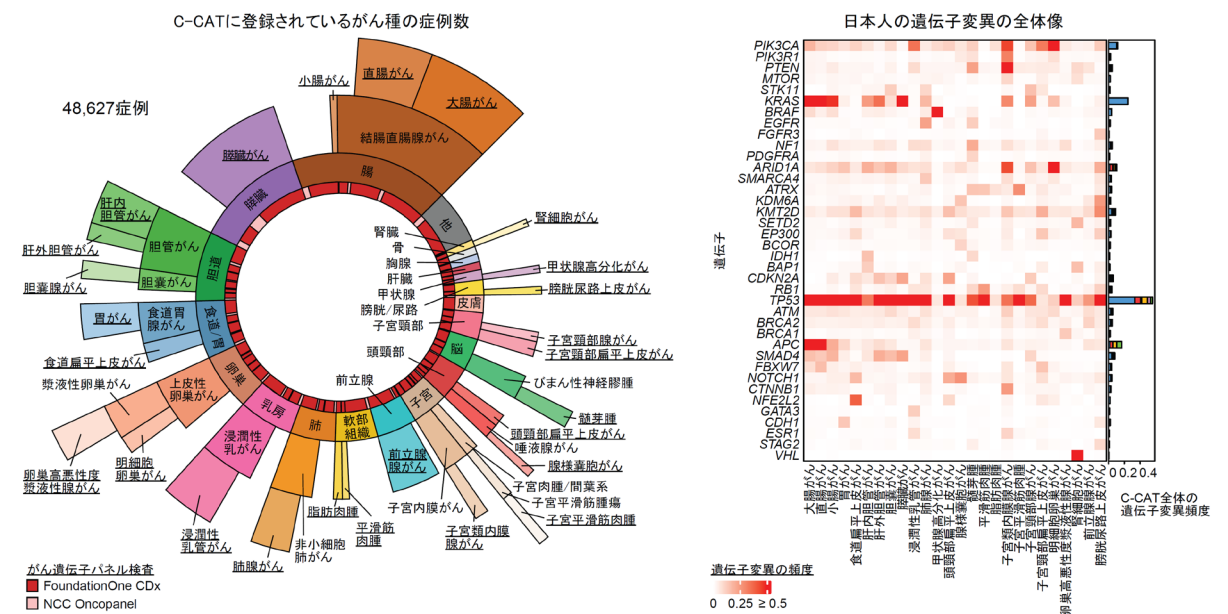


図1. C-CATに登録されている症例の全体像

また、融合遺伝子^{注11}やコピー数異常^{注12}に関しても、がん種横断的に評価しました。融合遺伝子については、FoundationOne® CDx ががんゲノムプロファイルと OncoGuide™ NCC オンコパネルシステムがそれぞれ対象とする36遺伝子と13遺伝子について、1,115症例(2.6%)と51症例(0.8%)で融合遺伝子が検出されました(図2左)。その中には前立腺がんの ERG 融合遺伝子(129例)、肺腺がんの RET および ALK 融合遺伝子(27例および29例)が多く含まれていました(図2中)。さらに、コピー数異常は、6,915症例において7,887確認され、最も多かったのは ERBB2 の増幅であり、次いで FGFR1、

PIK3CA、METの増幅でした(図2右)。

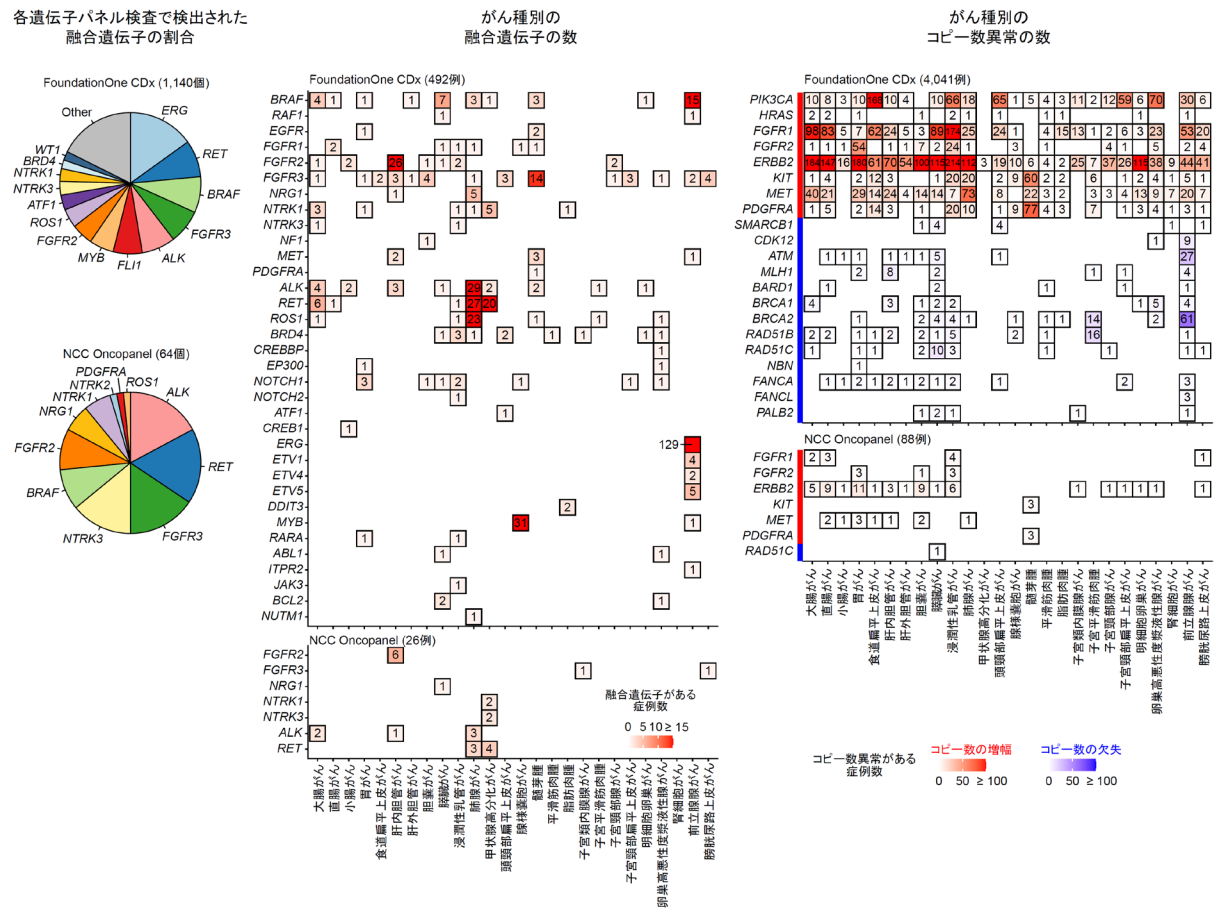


図 2. C-CAT に含まれる融合遺伝子とコピー数異常

2. 日本におけるがん種ごとのがん遺伝子パネル検査の臨床的有用性を解明

治療薬の標的となる、または、治療薬の効果予測できるゲノム異常がある症例は全体の 15.3% でした(図 3 左上)。26 種類のがん種を比較したところ、甲状腺がんが最も割合が高く、292 人中の 249 人 (85.3%) で治療薬の標的となるゲノム異常が見つかりました(図 3 右上)。次いで浸潤性乳がん、肺腺がんの順で、治療薬の標的となるゲノム異常が見つかりやすいことが分かりました。

科学的根拠が最も強いエビデンスレベル 1 のゲノム異常は、以前の報告と比べて、食道/胃がんの *ERBB2* 遺伝子の増幅、胆管がんの *IDH1* R132 変異、前立腺がんの相同組換え修復遺伝子 (*BRCA2* および *ATM*) の変異が多く見られました(図 3 下)。

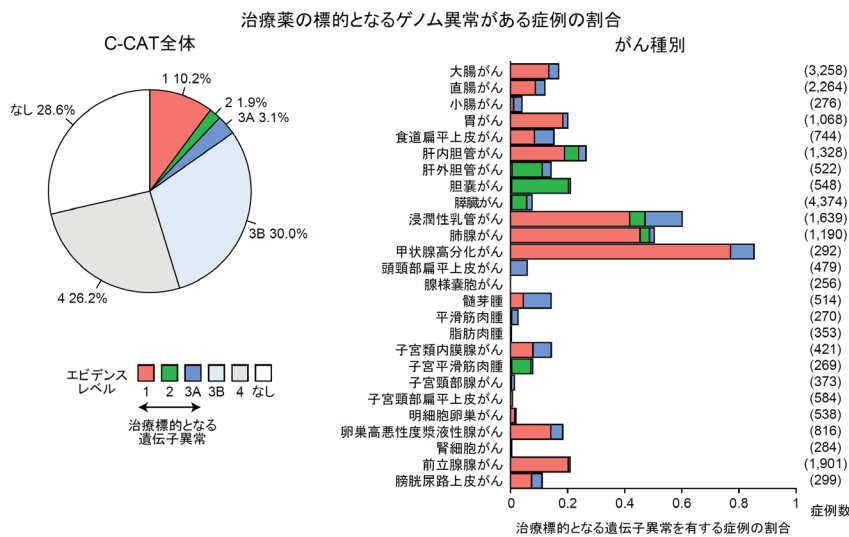


図 3. がん遺伝子パネル検査の臨床的有用性

3. 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

次に、日本人に生じるがんの特徴を明らかにするため、C-CAT の日本人データと米国白人データの、がん種ごとの遺伝子変異頻度の比較を行いました。米国白人データは、GENIE に含まれる 84,531 症例のがん遺伝子パネル検査のデータを使用しました。352 のドライバー遺伝子とがん種の組み合わせの中で、C-CAT で頻度が高いのは 14 の組み合わせ (図 4 左の右側の赤と緑の遺伝子-がん種)、頻度が低いのは 4 の組み合わせ (図 4 左の左側の青の遺伝子-がん種) でした。特に、大腸がん、胆管がん、頭頸部がんなどの 10 種類のがん種において、日本人で TP53 遺伝子変異頻度が高いことが分かりました。

次に、C-CAT の日本人データと GENIE の米国白人データの治療薬の標的となる、または、治療薬の効果予測できるゲノム異常がある症例の割合を比較しました。両データで比較可能なゲノム異常に限定し、がん種別に見ると、治療標的となるゲノム異常がある症例数の割合はほぼ同程度でしたが、全体では、日本人に比べて白人の方がこの割合が高いことが分かりました (図 4 右; 白人 26.8% vs. 日本人

18.3%)。これは C-CAT においては治療標的となるゲノム異常が少ない膵臓・胆道がんなどの症例が多いためと考えられます。このように、欧米に比べて日本に多い胆道がんなどではゲノム異常を標的とした治療薬の開発が不十分である現状も明らかになりました。

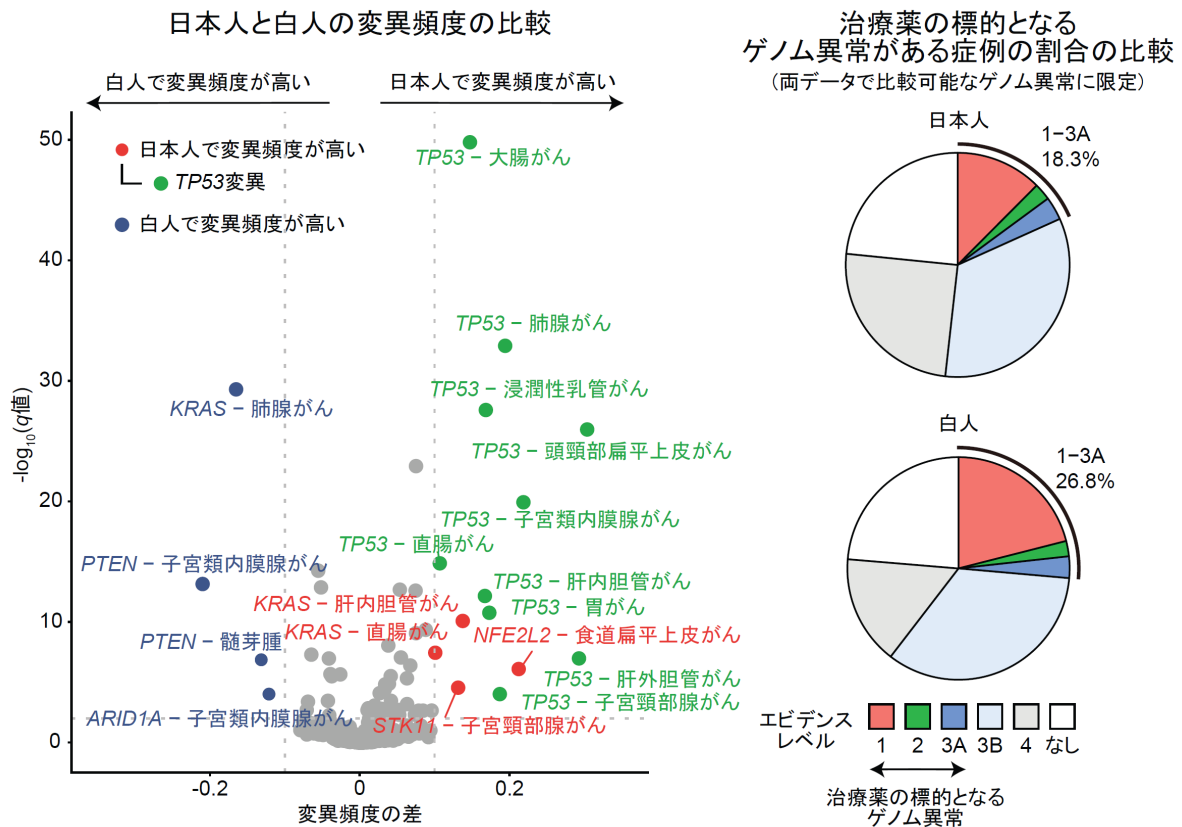


図 4. 日本人と米国白人の遺伝子異常の比較

4. エピゲノム制御因子変異は共存しやすく、その共存ががんの生存に有利に働く

がんでは、通常いくつかのドライバー遺伝子異常が認められますが、大規模データを解析することで、1つのがんの中で一緒に生じやすいドライバー遺伝子異常の組み合わせ(共存)と、一緒に生じにくい組み合わせ(排他)を明らかにすることができます。このようなドライバー遺伝子異常間の共存排他関係^{注13}を明らかにすることは、発がん経路やドライバー遺伝子変異の相互作用を推定でき、発がん機構の解明に繋がると考えられます。そこで、本研究では、日本と米国データをあわせて 22 種類のがん種における 1,790 のドライバー遺伝子とがん種の組み合わせの共存排他関係について解析を行いました(図 5)。この解析は、日本人の C-CAT、米国の GENIE に加えて、米国のがんゲノムアトラス(The Cancer Genome Atlas (TCGA))に登録されている 10,074 症例のデータを使用し、合計 15 万症例以上のデータを対象としました。この解析により、過去に報告されていた 215 の共存排他関係を確認するとともに、484 の新たな関係を特定しました

69ドライバー遺伝子の共存排他解析

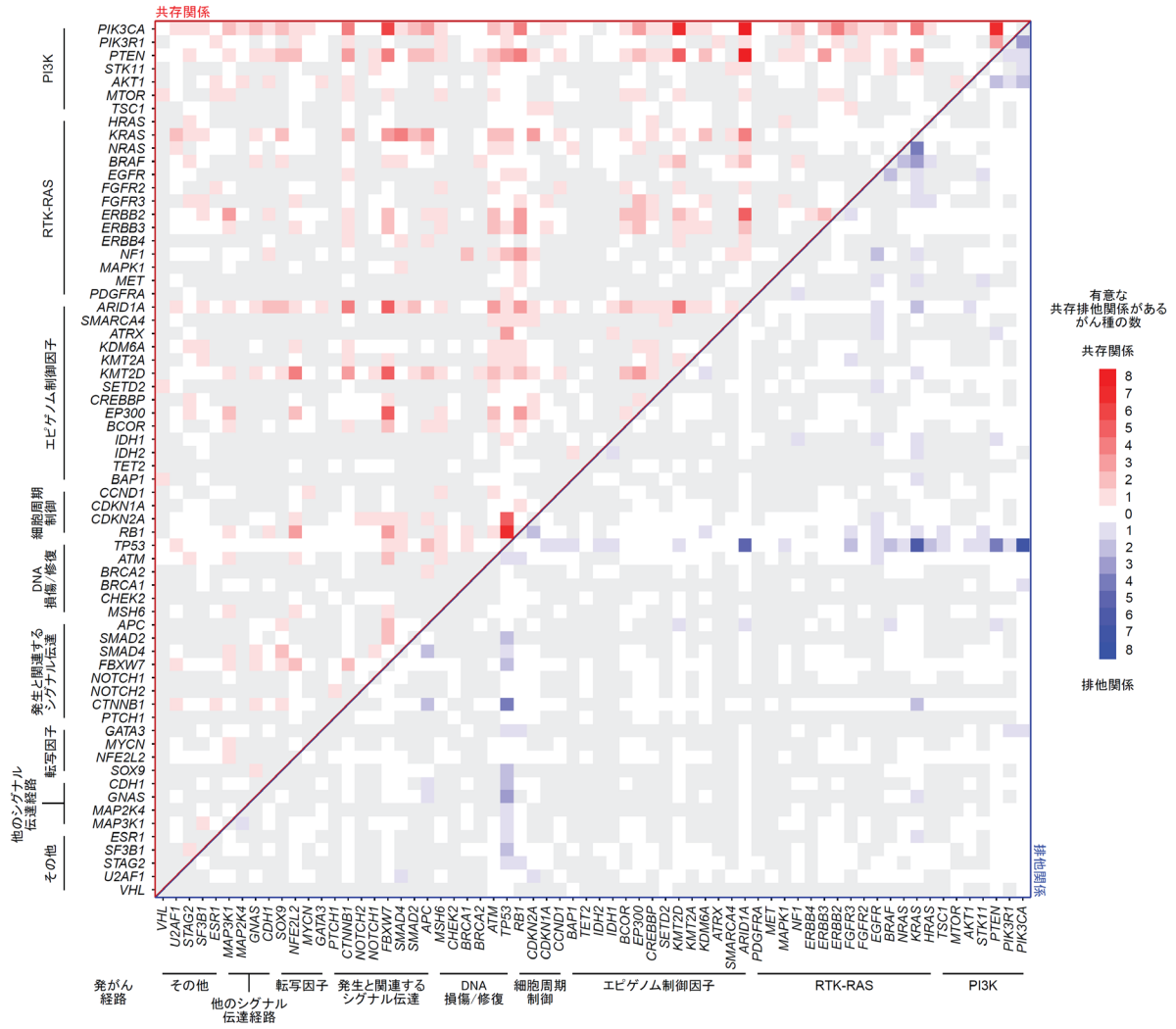


図 5. ドライバー遺伝子の共存排他関係

共存排他関係をがん経路ごとに整理すると、同じがん経路の遺伝子同士は、異なる経路の遺伝子同士と比べて、有意に排他関係が多いことを確認しました(図 6 左)。一方で、例外的に、「エピゲノム制御因子」というがん経路では、同じ経路内での遺伝子変異同士が有意に共存していることを見出しました(図 6 右)。さらに、TCGA における遺伝子発現データや、細胞株における網羅的な遺伝子機能スクリーニングデータを用いて詳細な解析を実施し、エピゲノム制御因子における変異の集積が、がんの生存に有利に働くことを明らかにしました。

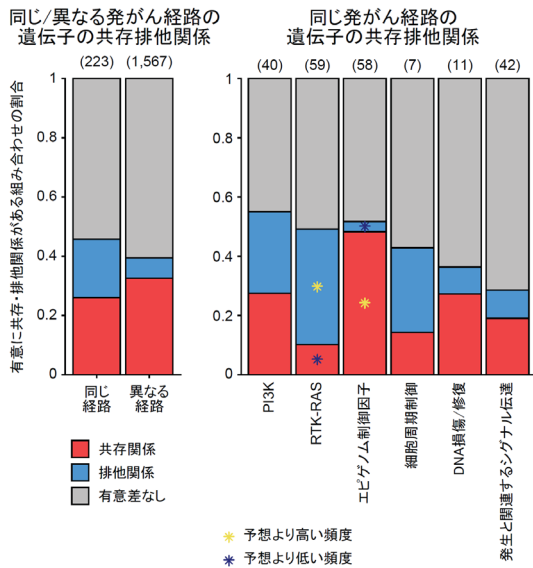


図 6.発がん経路ごとの共存排他関係

展望

研究グループは、C-CAT に集約された約 5 万例の日本のがん遺伝子パネル検査データの解析を実施することにより、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ました。これにより、これまで欧米中心だったがんゲノム解析とは異なり、がんゲノム異常の人種差が示されました。本研究は、日本のがんゲノム医療、創薬や臨床試験の基盤となる重要な研究であり、日本人がん患者さんに向けた診断と治療戦略の最適化が必要であることを示唆しています。

研究グループは、日本人がん患者さんにおける診断や治療の精度の向上につながるべく、今後も大規模な臨床ゲノムデータを用いたがんゲノム解析研究を継続し、日本人に特徴的ながん遺伝子プロファイルや、それが予後・治療効果に与える影響、さらに新たな発がん機構の解明を目指します。

謝辞

C-CAT へのデータ利活用にご同意いただいた患者様、データをご登録いただいた医療関係者の皆様、C-CAT のスタッフ、に心から感謝申し上げます。

発表論文

雑誌名: *Cancer Discovery*

タイトル: Pan-cancer comparative and integrative analyses of driver alterations using Japanese and international genomic databases

著者: 堀江沙良†、斎藤優樹*、木暮泰寛、水野洸太、伊藤勇太、田畑真梨子、金井隆典、村上紘一、古屋淳史、片岡圭亮* (†筆頭著者 *責任著者)

DOI: 10.1158/2159-8290.CD-23-0902

掲載日: 2024 年 1 月 26 日

URL: <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-23-0902>

研究費

日本医療研究開発機構(AMED) 次世代がん医療加速化研究事業

「患者間・腫瘍間・腫瘍内における遺伝学的・免疫学的不均一性の統合的理解」(JP22ama221510)

国立研究開発法人科学技術振興機構(JST) ムーンショット型研究開発事業

「生体内ネットワークの理解による難治性がん克服に向けた挑戦」(JPMJMS2022)

上原記念生命科学財団 第11回 特定研究助成金

「マルチオミクスデータ解析による新規発がん機構の解明」

JSPS 科研費 腫瘍学およびその関連分野

「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」(JP 22K20808)

武田科学振興財団 がん領域(基礎)

「がん種横断的マルチコホート解析による遺伝子間相互作用の包括的解明」

用語解説

注 1:がんゲノム情報管理センター(C-CAT)

日本において、保険診療下で実施されたがん遺伝子パネル検査から得られたゲノム情報および診療情報は、一人ひとりの患者さんの同意のもと、C-CAT に集約・保管されている。また、一定の条件下に研究者がC-CAT のデータの一部を利活用することができる。

注 2:がん遺伝子パネル検査

がんの組織から 100 種類以上の遺伝子を同時に調べることにより、がん細胞に起きている遺伝子の変化を検出する検査のこと。この検査の結果を基に、遺伝子異常を標的とした治療を検討できる。

注 3:ゲノム異常、遺伝子異常

ゲノム異常とは、ゲノム DNA に生じる変化のことを指し、ゲノム DNA を構成する塩基(アデニン、チミン、シトシン、グアニン)が置き換わったり、挿入したり、欠失したりする変異や構造異常(長さが数十塩基対以上の異常や、染色体をまたいだ異常)、特定の DNA の複製が何度も起こるコピー数異常などが含まれる。ゲノム異常の中で、遺伝子に関連するものは、遺伝子異常と呼ばれる。

注 4:臨床的有用性

がん遺伝子パネル検査などで見つかったゲノム異常の、臨床の治療選択および予後予測における有用性のこと。

注 5:ドライバー遺伝子

がんの発生・進行などの直接的な原因となる遺伝子のこと。ドライバー遺伝子の遺伝子異常は治療

標的になり得るため、がんゲノム医療においてドライバー遺伝子異常の同定は重要である。

注 6: 治療薬の標的となる、または、治療薬の効果予測できるゲノム異常

治療薬の標的となるゲノム異常はエビデンスレベルと呼ばれる科学的根拠の強さによって、1・2・3A・3B・4 に分類され、本研究では、がん治療薬のデータベース (OncoKB™) を基に、エビデンスレベル 1～3A を、「治療薬の標的となる、または、治療薬の効果予測できるゲノム異常」と定義している。最も科学的根拠の強いエビデンスレベル 1 のゲノム異常は、当該がん種において、米国食品医薬品局 (Food and Drug Administration: FDA) の承認を受けた治療薬における効果予測ができる FDA 認定バイオマーカーのことを指す。

注 7: 遺伝子変異

遺伝子異常の一種で、短い挿入・欠失や一塩基置換が起こったものを指す。

注 8: エピゲノム制御因子

遺伝子の発現を制御することで細胞の機能調節に関わるもの。

注 9: がんゲノム医療

がん遺伝子パネル検査などによって得られた遺伝子異常の情報に基づいて、一人ひとりに合わせた治療を行う医療。

注 10: 発がん経路

がんの増殖や分化などを調節する経路を指す。今回解析対象とした遺伝子は、PI3K 経路、RTK-RAS 経路、エピゲノム制御因子、細胞周期制御経路、DNA 損傷/修復経路、発生に関連するシグナル伝達経路、転写因子、他のシグナル伝達経路、その他に分けて分類している。

注 11: 融合遺伝子

2 つの異なる遺伝子が連結されてできる異常遺伝子のこと。発がんに関与する融合遺伝子があり、一部の融合遺伝子にはそれを標的とした治療が開発されている。

注 12: コピー数異常

ヒトは両親からゲノムを 1 セットずつ受け継ぐことで、ゲノムの大部分を 2 セット持つ。ゲノムの一部の領域で、いずれかの親由来のゲノムが後天的に消失したり重複したりすることで、1 セット以下や 3 セット以上になること。

注 13: 共存排他関係

1 つのがんで遺伝子変異が一緒に起こりやすい 2 つの遺伝子を共存関係、1 つのがんで同時に遺伝子変異が起こりにくい 2 つの遺伝子のことを排他関係という。

お問い合わせ先

- 研究に関するお問い合わせ

国立研究開発法人国立がん研究センター研究所

分子腫瘍学分野 堀江 沙良

電話番号:03-3542-2511(代表)

Eメール: sahorie@ncc.go.jp

- 広報窓口

国立研究開発法人国立がん研究センター

企画戦略局 広報企画室

電話番号:03-3547-5201(内線 2632)

Eメール:ncc-admin@ncc.go.jp