



国立研究開発法人

国立がん研究センター

National Cancer Center Japan

報道関係各位

## 肺腺がんになんたな治療標的となる遺伝子を発見 統合的な全ゲノムシーケンスにより、肺腺がんの個別化医療の発展に寄与

2024年7月2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

- 肺がんの多くを占める肺腺がんでは *EGFR*、*ALK* などの遺伝子の活性化変異に対する分子標的治療の登場により治療成績が向上しましたが、約 30%の患者さんでは有効な治療薬の標的となる遺伝子変異が見つかっておらず、新たな治療標的を検出する革新的な解析方法が求められています。
- 分子標的治療の対象となる遺伝子変異が見つからない 174 例の肺腺がんについて、先駆的な全ゲノムシーケンス技術の統合解析を行いました。特に、今回行われたロボティクス技術を用いた大規模なクロマチン免疫沈降シーケンス解析は世界的にも先例のないものです。
- その結果、肺腺がんには、*HER2 (ERBB2)* など治療標的として有望な遺伝子が存在することやこれまで判明していなかった新たな遺伝子が多く存在することを確認しました。
- 本研究方法は、新たな治療標的を見つけるための基盤となるもので、今後のがん個別化医療の発展をもたらすと期待されます。

### 概要

国立研究開発法人国立がん研究センター(理事長:中釜齊、東京都中央区)研究所(所長:間野博行)医療 AI 研究開発分野の金子修三ユニット長、浜本隆二分野長、中央病院(病院長:瀬戸泰之)、理化学研究所からなる研究チームは、治療標的となる遺伝子変異が見つからないため分子標的治療を行えない肺腺がん患者さんでの有効な治療法を見つけるため、全ゲノムシーケンス<sup>注1</sup>を用いた新たな解析手法を開発しました。また、この解析方法により、治療標的として有力な *HER2*<sup>注2</sup>をはじめとした既知のドライバー遺伝子<sup>注3</sup>やこれまで分かっていなかった新たな遺伝子が多く存在することを確認しました。さらに、このような遺伝子が過剰発現すると再発リスクが高まることを明らかにしました。

肺腺がんは、肺がんの中でも特に多く見られるがんで、*EGFR*、*KRAS*、*ALK* といった遺伝子変異に合わせた分子標的治療が多く行われます。しかし、全ての肺腺がんでこれらの変異が見つかるわけではなく、肺腺がんの約 30%程度の患者さんでは治療薬の標的となる遺伝子変異が確認されません。

近年の全ゲノム配列決定技術の進歩により、遺伝子発現を乱すことが分かっており、遺伝子変異や構造変異を網羅的に解析することができる全ゲノムシーケンスを用いた病態の全容解明に期待が集まっていました。

研究チームが新たに開発した解析手法は、「スーパーエンハンサー<sup>注4</sup>」と呼ばれる特定の遺伝子発現を強力に促進するゲノム領域と、その構造変異を、全ゲノムシーケンスにより統合的に解析する方法

で、さまざまながんの個別化医療の進展に寄与し、新たな治療標的や予後予測因子を見つけるための基盤となることが期待されます。

この研究成果は、国際学術雑誌「*Molecular Cancer*」オンライン版(6月11日付)に掲載されました。

## 背景

肺腺がんでは、*EGFR*、*KRAS*、*ALK* といった遺伝子の変異がよく見られます。これらはドライバー変異<sup>注5</sup>と呼ばれ、検査で遺伝子変異が見つかった場合は、その遺伝子変異を治療標的とした分子標的治療が選択されます。しかし、肺腺がんの約 30%では有効な治療薬の標的となる変異が確認されていませんでした。このような臨床的に有効な遺伝子異常を持たない肺腺がんは、ドライバー遺伝子変異/転座陰性症例<sup>注6</sup>とも呼ばれ、肺腺がんのサブタイプを指します。分子標的治療薬での治療ができないため、新たな治療標的の検出方法や個別化医療の展開が求められています。

一方で、全ゲノムシーケンス技術の進歩により、新規の肺がん関連遺伝子変異や複雑なゲノム構造異常の調査が可能になりました。ゲノム構造異常は、コピー数変異(CNA)<sup>注7</sup>を引き起こし、遺伝子融合<sup>注8</sup>を生成し、ゲノム構造の破壊を通じて遺伝子発現を乱すなど、重要な事象として浮上しています。そのため、遺伝子変異や構造変異を網羅的に解析することができる全ゲノムシーケンスに基づいた構造異常の役割を特定することが求められていました。

## 研究成果

### 1. スーパーエンハンサー形成とゲノム構造異常によって引き起こされるドライバー変異の同定

治療標的が確認されていない肺腺がん 174 例のサンプルを用いて、H3K27Ac<sup>注9</sup>と呼ばれるヒストン修飾に着目したクロマチン免疫沈降シーケンス(ChIP-seq)解析<sup>注10</sup>を行うことでスーパーエンハンサー領域を同定し、全ゲノムシーケンスとの統合解析を行いました。この研究では、スーパーエンハンサーとゲノム構造異常との相互作用が遺伝子発現の調節にどのように関与しているかを解析しました。その結果、これらの要素が共存しているゲノム領域は限られており、全体の約 1%に過ぎませんでしたが、ドライバー遺伝子変異/転座陰性である肺腺がん症例の約 40%でそのような領域が観察されました。特に、*HER2* や *EGFR* といった既知の肺がん関連遺伝子は、スーパーエンハンサーとゲノム構造異常が重複することによって、その発現が増加していることが確認されました。また、*FRS2*、*CAV2*、*FGF3*、*FGF4*、*FGF19* などの遺伝子も肺がんの原因遺伝子として機能する可能性が示唆されました(図 1)。

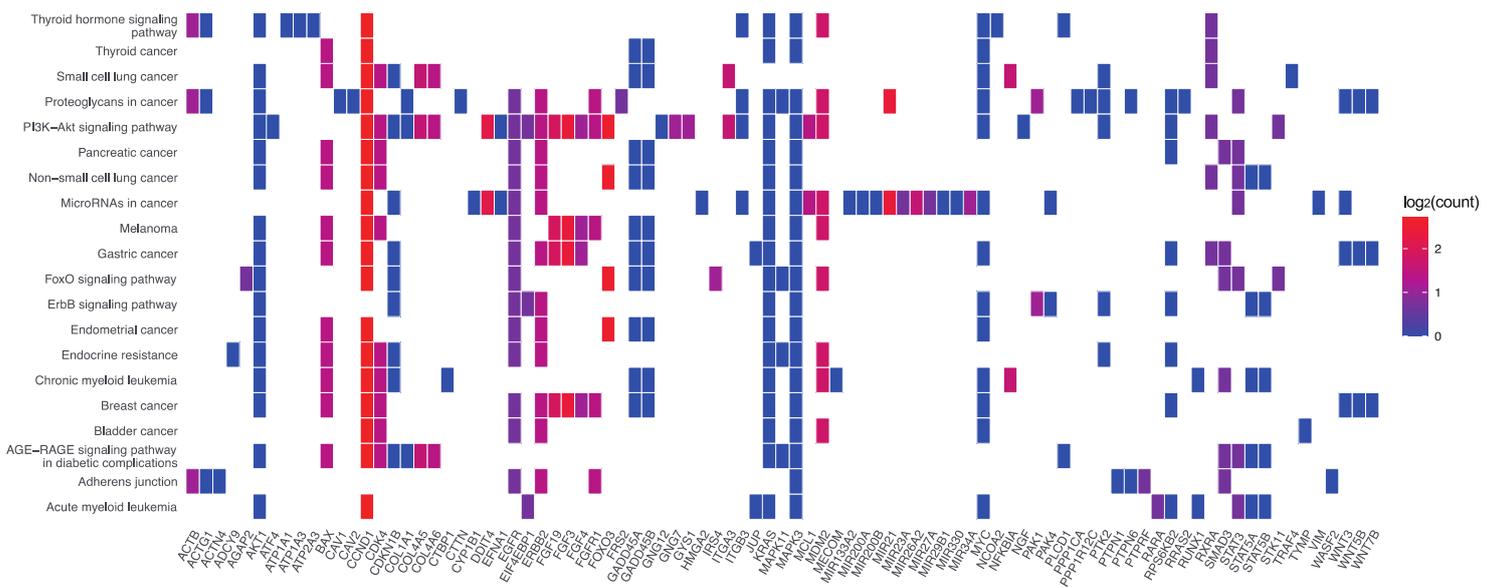


図 1: スーパーエンハンサーとゲノム構造変異の重複が見られる遺伝子群

ドライバー遺伝子変異/転座陰性である肺腺がんにおいて、  
非小細胞肺がんのみならず、がん関連の多くのパスウェイに該当する遺伝子がリストされている。

次に、培養細胞における CRISPR-Cas9<sup>注 11</sup> を用いて、全ゲノムシーケンス、Hi-C 解析<sup>注 12</sup>、そしてロングリードシーケンス<sup>注 13</sup> で特定されたゲノム構造異常の地点である *HER2* 遺伝子領域周辺で染色体逆位を誘導しました。この操作により *HER2* の発現が増加することも観察され、これが遺伝子の発現調節におけるゲノム構造変化の重要性を示しました。さらに、スーパーエンハンサー領域と遺伝子発現とのリンク分析<sup>注 14</sup> から抽出された過剰発現遺伝子を持つ肺腺がんの症例では、これを持たない肺腺がんの症例と比較して、再発リスクが有意に高まることが示されました。これらの結果は、ChIP-seq と全ゲノムシーケンスの統合解析が、肺腺がんの術後を予測する上で臨床的に重要な因子を提供することを示唆しています(図 2)。これらの分析により、特定の遺伝子群が肺腺がんの進行や治療応答にどのように影響を与えるかの理解が深まります。

## 2. ロボティクス技術を駆使した大規模 ChIP-seq 解析

今回の研究において、ロボティクス技術を活用した ChIP-seq 解析を導入しました。ChIP-seq 解析は煩雑な実験手順を要するため、特に臨床検体を用いた大規模な実施が困難でした。この問題を克服するために、ヒューマノイドロボット(ヒト型ロボット)を用いて、人間の手を介さない自動化処理を進め、多検体同時処理を行いました。ロボット筐体には LabDroid「まほろ」<sup>注 15</sup>を採用し、自動化されたプログラムで柔軟な動きが可能な双腕を備えています。これにより、人間の実験操作をそのまま模倣することができます。このため、あらかじめ定義された動作の組み合わせを使用することで、再現性を持つ大規模な医学研究に使用することができます。

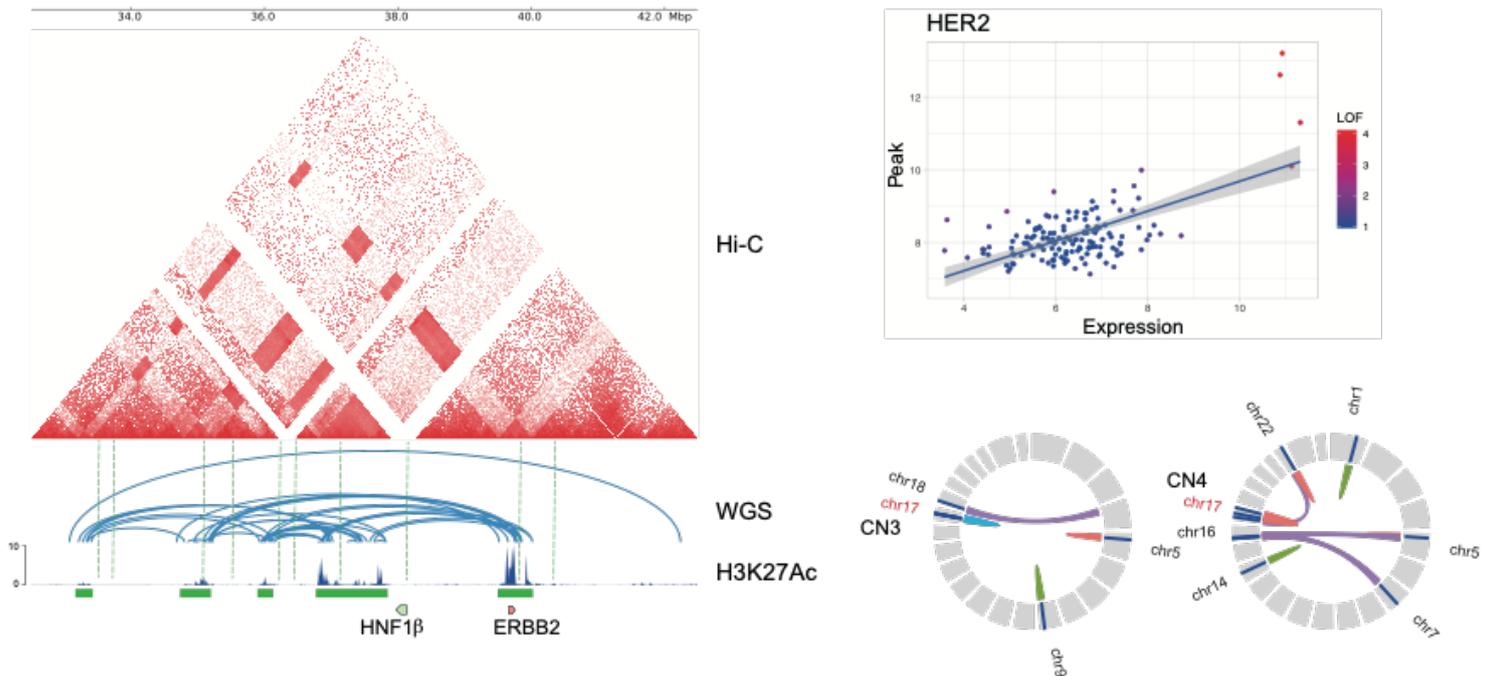


図 2: 全ゲノムシーケンス、ChIP-seq、Hi-C を用いた統合解析

*HER2* 遺伝子の周辺領域におけるスーパーエンハンサーの形成や構造変異を、全ゲノムシーケンス、ChIP-seq、および Hi-C 解析を用いて統合的に解析することで、*HER2* の遺伝子発現におけるエピジェネティクスとゲノム構造の相互作用が明らかになることが可能(左)。*HER2* 遺伝子におけるスーパーエンハンサーと遺伝子発現とのリンク分析(右上)。個々の肺腺がん症例におけるスーパーエンハンサーの形成と構造変異の俯瞰図(右下)。

## 展望

本研究により、エピジェネティクスとゲノム構造の関係を解明するための新しい解析手法が確立されました。これにより、特にドライバー遺伝子変異/転座陰性である肺腺がん症例における新しい治療標的の発見が期待されます。また、ロボティクス技術を活用した自動化プロセスにより、大規模かつ高精度なデータ取得が可能となり、今後の個別化医療の進展に寄与することが期待されます。これらの成果は、がん治療の新しいアプローチを提供し、患者の予後改善に繋がることを期待されます。

## 論文情報

雑誌名: *Molecular Cancer*

タイトル: Mechanism of *ERBB2* gene overexpression by the formation of super-enhancer with genomic structural abnormalities in lung adenocarcinoma without clinically actionable genetic alterations

著者: Syuzo Kaneko (\* Corresponding Author), Ken Takasawa, Ken Asada, Kouya Shiraishi, Noriko Ikawa, Hidenori Machino, Norio Shinkai, Maiko Matsuda, Mari Masuda, Shungo Adachi, Satoshi Takahashi, Kazuma Kobayashi, Nobuji Kouno, Amina Bolatkan, Masaaki Komatsu, Masayoshi Yamada, Mototaka Miyake, Hirokazu Watanabe, Akiko Tateishi, Takaaki Mizuno, Yu Okubo, Masami Mukai, Tatsuya Yoshida, Yukihiro Yoshida,

Hidehito Horinouchi, Shun-Ichi Watanabe, Yuichiro Ohe, Yasushi Yatabe, Vassiliki Saloura, Takashi Kohno, Ryuji Hamamoto (\* Corresponding Author)

DOI: 10.1186/s12943-024-02035-6

掲載日: 2024年6月11日付(オンライン・プレ・リリース)

URL: <https://molecular-cancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12943-024-02035-6>

## 研究費

- 科学技術振興機構(JST)・AIP プロジェクト(AIP-PRISM)「人工知能技術を活用した革新的ながん創薬システムの開発」(研究代表者名: 浜本 隆二)
- 日本医療研究開発機構(AMED)・革新的がん医療実用化研究事業「機械学習/深層学習技術を活用した pan-negative 肺がん症例のバイオマーカー探索と臨床的有用性の検証」(研究代表者名: 浜本 隆二)
- 日本学術振興会・科学研究費助成事業 基盤研究(B)(一般)「臨床応用を志向した自律型エピジェネティクス解析の確立」(研究代表者名: 金子 修三)
- 高松宮妃癌研究基金・研究助成「多層的エピゲノム解析に基づいた精密がん医療予測モデルの確立」(研究代表者名: 金子 修三)

## 発表者

- 国立がん研究センター研究所  
研究所 医療 AI 研究開発分野: 金子修三(筆頭著者、責任著者)、井川典子、小林和馬、河野伸次、浜本隆二(責任著者)  
ゲノム生物学研究分野: 白石航也、松田麻衣子、河野隆志  
プロテオーム解析部門: 増田万里、足達俊吾  
中央病院 呼吸器内科: 立石晶子、水野孝昭、吉田達哉、堀之内秀仁、大江裕一郎  
呼吸器外科: 大久保祐、吉田幸弘、渡辺俊一  
放射線診断科: 三宅基隆、渡辺裕一  
病理診断科: 谷田部恭  
医療情報部: 向井まさみ  
内視鏡科: 山田真善
- 理化学研究所革新知能統合研究センター  
がん探索医療研究チーム: 高澤建、浅田健、町野英徳、新海典夫、高橋慧、Bolatkan Amina、小松正明、浜本隆二(併任)
- 米国国立がん研究所  
Saloura Vassiliki

## 用語解説

注1 全ゲノムシーケンス

全ゲノムシーケンス(Whole Genome Sequencing, WGS)は、生物の全 DNA 配列を解読する技術です。これにより、遺伝子変異や構造変異を網羅的に解析することができます。

## 注2 HER2

HER2(Human Epidermal Growth Factor Receptor 2)は、細胞の増殖と分化に関与する受容体型チロシンキナーゼです。特に乳がんや肺がんにおいて過剰発現が見られ、治療のターゲットとなることが多いです。ERBB2とも呼ばれます。

## 注3 ドライバー遺伝子

ドライバー遺伝子は、がんの発生と進行に直接関与する遺伝子で、その変異はがん細胞の成長と生存に必要です。これらの遺伝子は治療標的として重要です。

## 注4 スーパーエンハンサー

スーパーエンハンサーは、通常のエンハンサーに比べて強力な転写活性を持つ DNA 領域で、遺伝子発現の調節において重要な役割を果たします。特に発がん遺伝子や細胞の分化に関与する遺伝子の発現に強く関与しています。

## 注5 ドライバー変異

ドライバー変異は、ドライバー遺伝子に生じた変異で、がんの発生や進行を引き起こす役割を持ちます。これに対して、パッセンジャー変異はがんの発生に直接関与しません。

## 注6 ドライバー遺伝子変異/転座陰性症例

ドライバー遺伝子変異/転座陰性症例は Pan-negative 症例とも呼ばれ、臨床的に有効な遺伝子異常(CAGA: Clinically Actionable Genetic Alteration)を持たない肺腺がんのサブタイプを指します。CAGAとは異なる特徴を持ち、従来の治療法が適用できないため、異なる治療法が必要となる場合があります。このため、ドライバー遺伝子変異/転座陰性である肺腺がん症例に対しては、新たな治療標的の発見や個別化医療の展開が求められています。

## 注7 コピー数変異(CNA)

コピー数変異(Copy Number Alteration, CNA)は、ゲノムの特定の領域で遺伝子のコピー数が増減する現象です。がんなどの疾患でよく見られ、遺伝子の過剰発現や欠失を引き起こします。

## 注8 遺伝子融合

遺伝子融合は、二つの異なる遺伝子が一つに結合することで、新たな遺伝子産物を生成する現象です。これにより、異常なタンパク質が生成されることがあり、がんの発生に関与することがあります。

## 注9 H3K27Ac

H3K27Ac は、ヒストン H3 の 27 番目のリジン残基がアセチル化された修飾です。この修飾は、アクティブなエンハンサー領域を示し、遺伝子の転写活性を示すマーカーとして使用されます。

## 注10 ChIP-seq

ChIP-seq(Chromatin Immunoprecipitation Sequencing)は、クロマチン免疫沈降法と次世代シーケン

シングを組み合わせた手法で、DNA と結合しているタンパク質の結合部位を全ゲノムスケールで解析する技術です。

#### 注11 CRISPR-Cas9

CRISPR-Cas9 は、特定の DNA 配列を切断することができる遺伝子編集技術です。この技術を用いることで、遺伝子の修正や機能解析が可能となります。

#### 注12 Hi-C 解析

Hi-C 解析は、ゲノムの 3 次元構造を解析する手法で、DNA の遠隔相互作用をマッピングすることができます。これにより、遺伝子発現調節や構造異常の理解が進みます。

#### 注13 ロングリードシーケンス

ロングリードシーケンスは、長い DNA フラグメントをシーケンシングする技術で、複雑なゲノム領域の解析に有利です。これにより、構造変異や繰り返し領域の詳細な解析が可能となります。

#### 注14 スーパーエンハンサー領域と遺伝子発現とのリンク分析

スーパーエンハンサー領域と遺伝子発現とのリンク分析は、スーパーエンハンサーが特定の遺伝子の発現にどのように影響するかを解析する手法です。これにより、エピジェネティクスの役割を解明します。

#### 注15 LabDroid「まほろ」

LabDroid「まほろ」は、産業用ロボットで、複雑な実験操作を自動化するために開発されました。双腕を持ち、人間の実験操作を模倣し、高精度で再現性のある結果を提供します。

### お問い合わせ先

#### 研究に関するお問い合わせ

国立がん研究センター 研究所 医療 AI 研究開発分野

ユニット長 金子 修三

E メール: [sykaneko@ncc.go.jp](mailto:sykaneko@ncc.go.jp)

分野長 浜本 隆二

E メール: [rhamamot@ncc.go.jp](mailto:rhamamot@ncc.go.jp)

### 広報窓口

国立がん研究センター 企画戦略局 広報企画室

電話番号: 03-3542-2511(代表)

E メール: [ncc-admin@ncc.go.jp](mailto:ncc-admin@ncc.go.jp)