

主 論 文 要 旨

報 告 番 号	① 乙 第	号	氏 名	齋 藤 優 樹
主 論 文 題 名				
Landscape and function of multiple mutations within individual oncogenes (同一がん遺伝子における複数変異の全体像と機能)				
(内 容 の 要 旨)				
近年、大規模がんゲノム解析が行われるようになり、がんにおける様々な遺伝子異常の特徴が明らかにされてきた。その中で、がん抑制遺伝子と異なり、がん遺伝子は「単独」の機能獲得型変異を獲得する事により、がん化を促進すると考えられてきた。しかしながら、私は、大規模がんゲノム解析を通じて、同一がん遺伝子内に複数個の変異を有する症例が多数認められる事に気づき、「同一がん遺伝子内の複数変異」という現象の生物学的・臨床学的意義を明らかにするため研究を開始した。 まず、約6万例の大規模がんゲノムシーケンスデータを収集・解析したところ、<i>PIK3CA</i>遺伝子や<i>EGFR</i>遺伝子に代表される14遺伝子において、偶然では説明できないほど「同一がん遺伝子内の複数変異」を有する症例が多数存在する事を見出した。つまり、同一がん遺伝子内の複数変異は、従来全く着目されていなかったにも関わらず、様々ながん遺伝子に共通して認められる一般的な現象である事を明らかにした。さらに、複数変異は、変異が起こりやすい部位やアミノ酸変化などの変異パターンが単独変異と大きく異なっており、単独ではまれな変異同士の組み合わせで生じていた。 同一がん遺伝子内の複数変異はしばしば認められ、単独変異と変異パターンに違いがあることから、同一がん遺伝子内の複数変異にはがん化を促進する機能があるのではないかと考えられた。そこで<i>PIK3CA</i>遺伝子の複数変異を導入した細胞株を作成し、野生型や単独変異を導入した細胞株と比較した。<i>PIK3CA</i>遺伝子の複数変異を導入した細胞株は、野生型や単独変異を導入した細胞株に比べて、細胞増殖の亢進を認めた。これらの結果から、複数変異は単独変異より強いがん化促進能を持つことが強く示唆された。さらに、ノックアウト細胞株や薬剤スクリーニングデータの解析から、<i>PIK3CA</i>遺伝子の複数変異を持つ細胞株は、単独変異を持つ細胞株に比べて、<i>PIK3CA</i>遺伝子自体への依存度が上昇しており、<i>PIK3CA</i>遺伝子を阻害するPI3K阻害剤（分子標的薬）に高い感受性を示す事を明らかにした。 上記のように、本研究は「同一がん遺伝子内の複数変異」という新たな発がん機構を明らかにした。単独では機能的に弱い変異であっても、複数個生じる事により分子レベルで相乗作用を示し、下流シグナルの活性を亢進させる事で、強いがん化促進作用を示す。				