

主 論 文 要 旨

報告番号	① 乙 第	号	氏 名	川 尻 沙 良
主 論 文 題 名 Pan-Cancer Comparative and Integrative Analyses of Driver Alterations Using Japanese and International Genomic Databases (日本と海外ゲノムデータを用いたがん種横断的ドライバー異常の比較と統合解析)				
(内 容 の 要 旨) 近年、がんゲノム研究の進展により、がんの発生や進行を促す様々な遺伝子異常が同定され、それらを標的とする分子標的薬の開発が進んでいる。これにより、遺伝子異常に基づく個別化治療が可能となり、「がんゲノム医療」が急速に発展している。日本では2019年6月より、標準治療が終了した固形がんの患者を対象に、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」が保険適用となり、各患者のがん遺伝子異常に応じた個別化治療が進められている。保険診療として実施されたがん遺伝子パネル検査により得られた遺伝子配列や診療情報は、国立がん研究センターのがんゲノム情報管理センター（C-CAT）に集約され、データベースとして蓄積されている。 本研究では、C-CATに蓄積された約5万例のがん遺伝子パネル検査データを対象に、がん種ごとの遺伝子変異頻度、融合遺伝子、コピー数異常を解析し、日本人がん患者におけるドライバー遺伝子異常の全体像とその臨床的意義を明らかにした。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癌学会シーケンスプロジェクト（GENIE）に含まれる約8万例のがん遺伝子パネル検査データを用いて、がん種ごとの遺伝子変異頻度の人種比較を行った。その結果、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を見出した。検体の採取部位別の比較、米国データ内のアジア人と白人の比較においてもほぼ同様の結果が得られ、これより人種間でTP53変異頻度に差があることが示唆された。 C-CATにおいて、治療薬の効果予測できるゲノム異常であるアクションナブル変異を持つ患者は全体の15.3%であり、特に甲状腺がんでは85.3%と高い割合を示した。また、GENIEの白人データと比較すると、がん種別に見るとアクションナブル変異の割合はほぼ同程度であったが、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を見出した。 次に、C-CAT、GENIE、米国のがんゲノムアトラス（TCGA）のデータを統合し、ドライバー遺伝子異常間の共存排他解析を行った。発がん経路ごとに解析を行った結果、エピゲノム制御因子は、同じ経路内で遺伝子変異同士が有意に共存していることを見出した。さらに、TCGAの遺伝子発現データや細胞株のCRISPRノックアウトスクリーニングデータを解析することにより、エピゲノム制御因子変異の共存は、がんの増殖や生存に有利に働くという新規発がんメカニズムを解明した。 本研究では、C-CATに集約された約5万例のゲノム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、さらに複数データベースの統合的解析を行うことにより、新しい発がんメカニズムを解明した。				