

厚生労働科学研究費補助金（第3次対がん総合戦略研究事業）
（総括・分担）研究報告書

肺腺がん高危険度群の診断・予防法開発

研究分担者 河野 隆志 国立がん研究センター研究所
ゲノム生物学研究分野 分野長

研究要旨

全エクソーム解析により、RET, ALK, ROS1 がん遺伝子融合陽性、及び陰性の肺腺がんの変異遺伝子の比較解析を行った。その結果、陽性症例では、TP53 遺伝子をはじめとするがん関連遺伝子の異常の頻度や総遺伝子の変異頻度が少ないことが分かった（ $P < 0.001$ by t-test）。この結果は、遺伝子異常で規定される肺発がん経路に基づいた個別化治療が、肺腺がんの治療の向上に役立つことを示している。全ゲノム関連解析で、肺腺がん感受性遺伝子として同定された遺伝子 BPTF に関し、タンパク質短縮変異 2 例を含む 7 例（7/200; 3.5%）で変異が見られた。今回の結果は BPTF 遺伝子が、がん抑制的に機能することを示している。

A. 研究目的

本研究の目的は、肺がんの網羅的ゲノム解析を行ない、その情報を臨床の場に導入して、実際に予防法・診断法・治療法を改善していくことである。新たな治療・予防標的分子を同定し、同定された分子を用いてがん予防・診断・治療法の確立を目指す。

B. 研究方法

難治がんである肺がんのうち、特に発生頻度の高い肺腺がんを対象として、全トランスクリプトーム解析により融合遺伝子を同定する。有望な治療標的分子に対しては、個別化治療のための分子病理学的診断法を確立する。

（倫理面への配慮）

生検・手術標本を用いる研究は、病理学的検索の後に残った組織を対象として行い、研究対象者から包括的同意を得た上で、検体は匿名・コード化し、患者に不利益がないよう、プライバシーを厳守して行っている。更に、研究成果は個人情報公開されないように配慮して発表・報告している。

C. 研究結果

全エクソーム解析により、RET, ALK, ROS1 がん遺伝子融合陽性、及び陰性の肺腺がんの変異遺伝子の比較解析を行った。その結果、陽性症例では、TP53 遺伝子をはじめとするがん関連遺伝子の変異頻度が小さいことが分かった（ $P < 0.001$ by t-test）。また、総遺伝子の変異頻度についても同様であった（ $P < 0.001$ by t-test）。以上の結果から、がん遺伝子融合陽性がんでは、融合に強く依存して発がんするという発がん経路、また、がん遺伝子異常陰性がんではクロマチン制御遺伝子群の失活を一つの原因とする発がん経路が構築された。

BPTF 遺伝子に関してはタンパク質短縮変異 2 例を含む 7 例（7/200; 3.5%）で変異が見られた。この遺伝子は、全ゲノム関連解析で、肺腺がん感受性遺伝子として同定された遺伝子であり、正常肺組織では危険リスクからの mRNA 発現量が低いことが昨年までの分担研究者の報告で明らかにされている。今回の結果は BPTF 遺伝子が、がん抑制的に機能することを示している。

D. 考察

RET 等のがん遺伝子融合陽性がんは、融合に強く依存して発がんしていることが示唆されたことから、特異的なキナーゼ阻害薬を用いた治療が有効であると考えられる。実際、RET 遺伝子融合陽性肺腺がんに関しては、Vandetanib を用いた医師主導第二相試験が 2013 年より開始され有望な治療効果がみられはじめている。今後、阻害剤に対する治療耐性の問題が浮上してくると考えられ、EGFR, ALK 阻害剤に対する耐性ととも、耐性獲得の分子機序の解明や耐性克服手法の開発を目指した研究が必要である。現在、国内外の研究者とともに当該研究の準備を進めている。

がん遺伝子異常陰性がんでは、SWI/SNF クロマチン制御遺伝子の失活変異を利用した合成致死治療法の開発が有望であると考えられる。そこで、製薬企業との共同研究により、SWI/SNF クロマチン制御遺伝子失活がんに対する治療法の開発を開始した。

E. 結論

本研究によって同定された新規治療標的 RET 融合遺伝子に関して肺腺がん個別化治療への橋渡しが可能となつてきた。今後、遺伝子異常で規定される肺発がん経路に基づいた個別化治療が肺腺がんの治療の向上に役立つと考える。

F . 健康危険情報

なし

G . 研究発表

1. 論文発表

Mizukami T, Shiraishi K, Shimada Y, Ogiwara H, Tsuta K, Ichikawa H, Sakamoto H, Kato M, Shibata T, Nakano T, Kohno T. Molecular mechanisms underlying oncogenic RET fusion in lung adenocarcinoma. J Thoracic Oncol. 2014, 9(5):622-630.

Nakaoku T, Tsuta K, Ichikawa H, Shiraishi K, Sakamoto H, Enari M, Furuta K, Shimada Y, Ogiwara H, Watanabe SI, Nokihara H, Yasuda K, Hiramoto M, Nammo T, Ishigame T, Schetter AJ, Okayama H, Harris CC, Kim YH, Mishima M, Yokota J, Yoshida T, Kohno T. Druggable Oncogene Fusions in Invasive Mucinous Lung Adenocarcinoma. Clin Cancer Res. 2014, in press.

Romero OA, Torres-Diz M, Pros E, Savola S, Gomez A, Moran S, Saez C, Iwakawa R, Villanueva A, Montuenga LM, Kohno T, Yokota J, Sanchez-Cespedes M. MAX inactivation in small-cell lung cancer disrupts the MYC-SWI/SNF programs and is synthetic lethal with BRG1. Cancer Discovery, 4(3):292-303, 2014.

Kohno T, Tsuta K, Tsuchihara K, Nakaoku T, Yoh K, Goto K. RET fusion gene: translation to personalized lung cancer therapy. Cancer Sci. 2013, 104 (11): 1396-1400.

Oike T, Ogiwara H, Tominaga Y, Ito K, Ando O, Tsuta K, Mizukami T, Shimada Y, Isomura H, Komachi M, Furuta K, Watanabe SI, Nakano T, Yokota J, Kohno T. A synthetic lethality-based strategy to treat cancers harboring a genetic deficiency in the chromatin remodeling factor BRG1. Cancer Res. 2013, 73(17):5508-5518.

Akagi I, Okayama H, Schetter AJ, Robles AI, Kohno T, Bowman ED, Kazandjian D, Welsh JA, Oue N, Saito M, Miyashita M, Uchida E, Takizawa T, Takenoshita S, Skaug V, Mollerup S, Haugen A, Yokota J, Harris CC. Combination of Protein Coding and Noncoding Gene Expression as a Robust Prognostic Classifier in Stage I Lung Adenocarcinoma. Cancer Res. 2013,73(13):3821-3832.

Iwakawa R, Takenaka M, Kohno T, Shimada Y, Totoki Y, Shibata T, Tsuta K, Nishikawa R, Noguchi M, Sato-Otsubo A, Ogawa S, Yokota J. Genome-wide identification of genes with amplification and/or fusion in small cell lung cancer. Genes Chromosomes Cancer. 2013, 52(9):802-16.

Yoshida A, Kohno T, Tsuta K, Wakai S, Shimada Y, Arai Y, Asamura H, Furuta K, Shibata T, Tsuda H. ROS1-Rearranged Lung Cancer: Clinicopathologic and Molecular Study of 15 Surgical Cases. Am J Surg Pathol, 2013, 37, 554-562.

2. 学会発表

Kohno T, Tsuta K, Tsuchihara K, Mizukami T, Yoh K, Goto K. RET fusion gene: translation to personalized lung cancer therapy Third AACR-IASLC Joint Conference on the Molecular Origins of Lung Cancer, 2014, Jan, San Diego

Kohno T, Ichikawa H, Tsuta K, Mizukami T, Shimada Y, Kato M, Sakamoto H, Tsuchihara K, Watanabe S, Nokihara H, Goto K, Yokota J, Yoshida T, Shibata T. RET fusion gene: translation to the therapy of lung adenocarcinoma AACR Annual Meeting 2013, April, Washington DC, USA

H . 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

「K I F 5 B 遺伝子と R E T 遺伝子との融合遺伝子、並びに該融合遺伝子を標的としたがん治療の有効性を判定する方法」出願番号：PCT/JP2012/069799

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし