



国立大学法人
東京医科歯科大学
TOKYO MEDICAL AND DENTAL UNIVERSITY



公益財団法人がん研究会
JAPANESE FOUNDATION FOR CANCER RESEARCH

プレス通知資料（研究成果）

報道関係各位

2021 年 8 月 17 日

国立大学法人東京医科歯科大学

公益財団法人がん研究会

「日本人食道扁平上皮癌のゲノム・エピゲノム・トランスクリプトーム異常の解明」

【ポイント】

- 日本人食道扁平上皮癌のエクソーム解析を行い、食道癌の予後に関連する遺伝子やその変異を同定しました。
- DNA メチル化解析、遺伝子発現解析を加えた統合的な解析を行うことで、遺伝子発現に関連する DNA メチル化異常や、癌に特異的な対立遺伝子の発現不均衡といった分子異常を明らかにしました。
- 本成果により、食道扁平上皮癌に対する新たな治療標的遺伝子やバイオマーカーの探索が前進することが期待されます。

東京医科歯科大学・疾患バイオリソースセンターの竹本暁特任助教、難治疾患研究所・ゲノム解析室の谷本幸介助教、稲澤譲治センター長/教授らの研究グループは、公益財団法人がん研究会がん研究所の野田哲生所長、がんプレジジョン医療研究センターの森誠一プロジェクトリーダーとの共同研究で、日本人食道扁平上皮癌のエクソーム解析を行い、食道癌の予後に関連する遺伝子やその変異を同定しました。さらに、網羅的 DNA メチル化解析、遺伝子発現解析を加えた統合的な解析を行うことで、遺伝子発現に関連を示すエピゲノム異常や、癌に特異的な対立遺伝子の発現不均衡(Allelic Expression Imbalance; AEI)といったトランスクリプトーム異常を明らかにし、その発癌機構の一端を解明しました。この研究成果は、文部科学省新学術領域研究(15H05908)「癌システムの新たな俯瞰と攻略」、文部科学省科学研究費補助金(16K14630)、国立研究開発法人日本医療研究開発機構(AMED)「次世代がん研究シーズ戦略的育成プログラム(P-DIRECT)」、東京医科歯科大学・難治疾患研究所・難治疾患共同研究拠点の支援のもと遂行され、国際科学雑誌 Cancer Science 誌に、2021 年 8 月 12 日にオンライン版で発表されました。

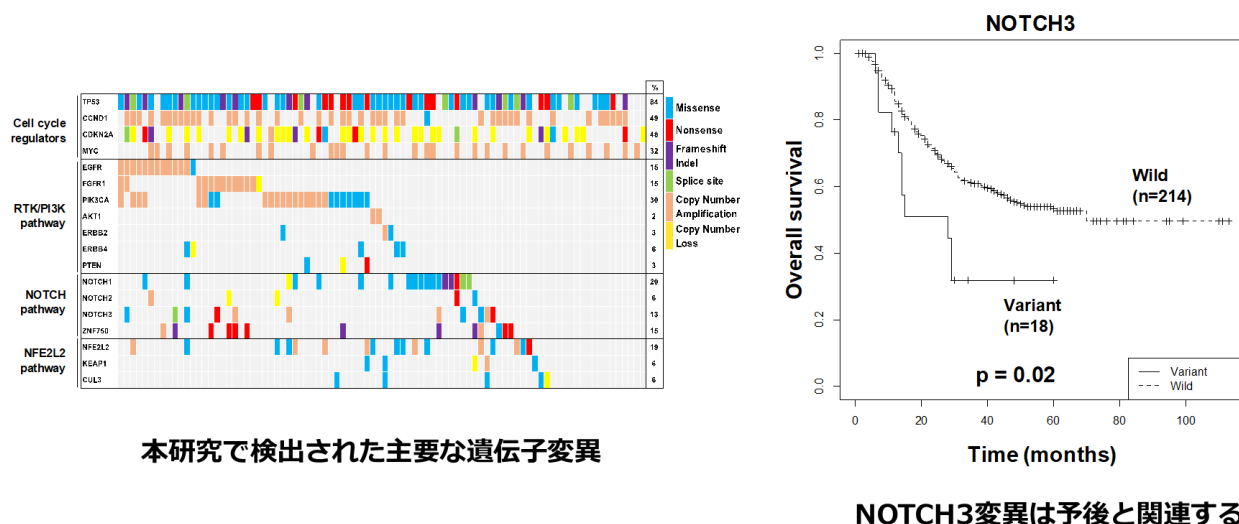
【研究の背景】

食道扁平上皮癌(Esophageal squamous cell carcinoma; ESCC) は、日本を含むアジア諸国で罹患率が高い癌種であり、リンパ節に転移を起こしやすく、極めて予後不良な疾患です。これまでに、外科的切除、化学療法、

放射線療法、およびそれらの治療法を組み合わせた集学的治療法の開発が発展してきましたが、依然として、進行癌の予後は不良です。近年、網羅的ゲノム解析が盛んに行われるようになり、食道癌のゲノム異常※¹は解明されつつありますが、DNA メチル化※² や遺伝子発現解析といったエピゲノム※³、トランスクリプトーム※⁴ を加えた統合的な解析はまだ不十分であり、ゲノム異常とエピゲノム・トランスクリプトーム異常との関連を検討することが求められていました。

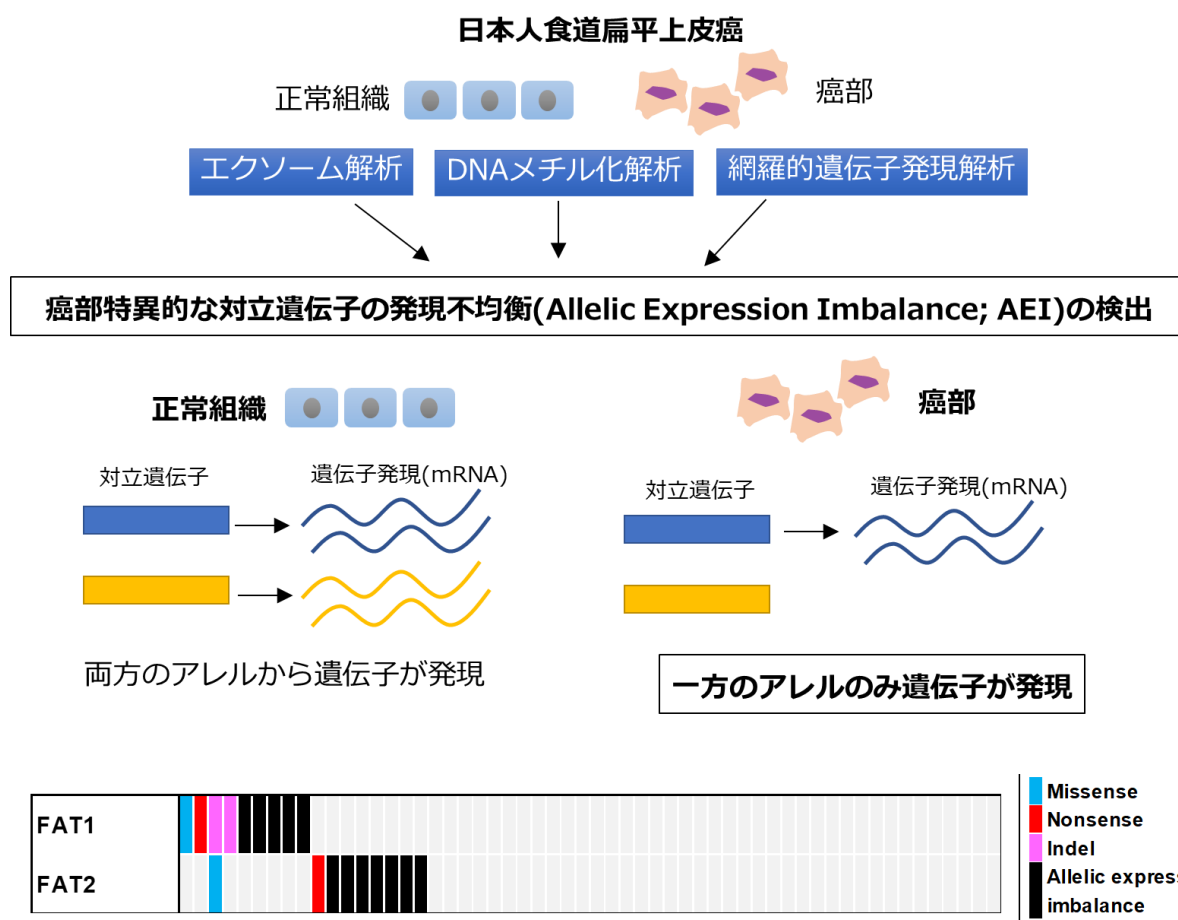
【研究成果の概要】

共同研究チームは、まず、東京医科歯科大学医学部附属病院(68 症例)及びがん研有明病院(20 症例)で外科切除手術を行った計 88 症例の ESCC の切除サンプルと正常組織から DNA を抽出し、次世代シーケンサーを用いて、エクソーム解析を行い、遺伝子変異やコピー数異常を同定しました。この結果、既存の報告と同様の傾向で遺伝子変異やコピー数異常が検出されることを確認しました。加えて、既存の報告と合わせた解析を行うことで、NOTCH3 遺伝子の 変異を有する症例では、NOTCH3 変異のない症例に比べて死亡率が上昇する傾向があることが明らかとなりました(参照図 1)。



参照図 1 本研究で明らかになったゲノム異常

また、東京医科歯科大学医学部附属病院の 67 例において DNA メチル化解析を、56 例において網羅的遺伝子発現解析を行い、全エクソン解析結果も含めて統合解析を行った結果、1,567 個の遺伝子において、癌において特異的に対立遺伝子※⁵ の発現不均衡(Allelic Expression Imbalance; AEI)が生じていることを見出しました(参照図 2)。これらの遺伝子の中には、ESCC で遺伝子変異が頻繁に報告されている FAT family 遺伝子も含まれており、結果として、30%(17 症例/56 症例)の症例において、FAT1 あるいは FAT2 遺伝子に、AEI を含む遺伝子異常が検出され、これらの遺伝子異常は相互排他的傾向であることが認められました。



FAT1、FAT2遺伝子のAEIを含む遺伝子異常は相互排他的傾向

参照図 2 癌に特異的な遺伝子の発現不均衡

【研究成果の意義】

本研究により、ゲノムに加え、エピゲノム・トランスクリプトームを統合的に解析することで、ESCC における AEI プロファイルが明らかとなりました。AEI が生じた遺伝子は、遺伝子機能の低下などの異常をきたす可能性があるため、今後、AEI による ESCC の発症メカニズムの解明や、新たな治療標的遺伝子やバイオマーカーの探索 が進展し、癌の遺伝子異常に基づいて治療方針を決定する個別化医療(癌ゲノム医療)が前進すると期待できます。

【用語解説】

※1;ゲノム異常

主に、特定の遺伝子の配列が一部変化する遺伝子変異と、ヒトゲノムを構成する染色体の本数が増加・減少するコピー数異常の 2 種類からなる。

※2;DNA メチル化

DNA の主に CG 配列の部分においてメチル基が付加される化学反応。メチル基が付加される CG 配列は細胞の種類によって異なり、遺伝子の発現量と相関する。その異常は癌発生の原因となることが知られている。

※3;エピゲノム

ゲノム DNA の塩基そのものや、DNA 二重らせんが巻き付いて存在しているヒストンタンパク質に、後天的に施されるメチル化やアセチル化などの化学修飾のこと。

※4;トランスクリプトーム

細胞中に存在する全ての mRNA(ないしは一次転写産物)の総体を指す。

※5;対立遺伝子

哺乳類は母親と父親から同じ遺伝子セットを持つ染色体を1組ずつ受け継ぐ。この両親から受け継いだ1対の遺伝子セットを対立遺伝子座またはアレルと呼ぶ。

【論文情報】

掲載誌:Cancer Science

論文タイトル: Integrative genome-wide analyses reveal the transcriptional aberrations in Japanese esophageal squamous cell carcinoma

【研究者プロフィール】

竹本 暁 (タケモト アキラ) Akira Takemoto

東京医科歯科大学 統合研究機構

疾患バイオリソースセンター 特任助教

・研究領域

人体病理学、分子病理学



谷本 幸介 (タニモト コウスケ) Kousuke Tanimoto

東京医科歯科大学 難治疾患研究所

ゲノム解析室 助教

・研究領域

ゲノム生物学、癌ゲノム、バイオインフォマティクス



稲澤 譲治 (イナザワ ジョウジ) Johji Inazawa

東京医科歯科大学 統合研究機構

疾患バイオリソースセンター センター長/教授

・研究領域

分子腫瘍学、人類遺伝学、ゲノム医科学



【問い合わせ先】

<研究に関すること>

東京医科歯科大学

統合研究機構 疾患バイオリソースセンター 氏名 稲澤 譲治（イナザワ ジョウジ）

統合研究機構 疾患バイオリソースセンター 氏名 竹本 暁（タケモト アキラ）

難治疾患研究所 ゲノム解析室 氏名 谷本 幸介（タニモト コウスケ）

TEL: 03-5803-5820 FAX: 03-5803-0244

E-mail: johinaz.cgen@mri.tmd.ac.jp（稲澤）, takepth1@tmd.ac.jp（竹本）, ktani.nri@mri.tmd.ac.jp（谷本）

<報道に関すること>

東京医科歯科大学 総務部総務秘書課広報係

〒113-8510 東京都文京区湯島 1-5-45

TEL: 03-5803-5833 FAX: 03-5803-0272

E-mail: kouhou.adm@tmd.ac.jp

公益財団法人がん研究会 広報課

〒135-8550 東京都江東区有明 3-8-31

TEL: 03-3570-0775 FAX: 03-3520-0141

E-mail: ganken-pr@jfcr.or.jp