

胆道がん原因遺伝子同定

北大消外IIグループ

発がん機構を解明

遺伝性腫瘍含まれる可能性も

北大消化器外科教室IIの平野助教授、中村透助教授らと理研などの国際共同研究グループは、日本とイタリアの胆道がん417例の大規模ゲノムシークエンス解析を行い、32個の原因遺伝子や変異を同定し、発がん機構を解明した。特に今回新たに同定されたMUC17遺伝子の欠失例は周辺血管への浸潤傾向が強く、再発率が有意に高かったほか、国内症例の11%にさまざまなタイプの遺伝性腫瘍が含まれていることも分かった。

国際科学雑誌「Journal of Hepatology」で2月に公表された。北大病院は、胆道がんの国内有数の手術症例数があり、切除標本も多数保管されていることから、同教室

が本研究の日本人症例のほとんどを占める178例のサンプルを提供。研究には教室の山田徹大学院生、中西喜嗣特任助教も関わった。

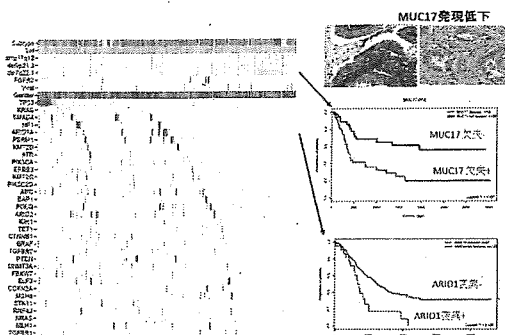
胆道がんは日本で発生頻度が高く、国立がん研究センターの2017年統計予測では年2万4500人が発症、1万8000人が死亡し、6番目に死亡数が多いがん種。転移や浸潤能が非常に高く、周囲に重要な血管が存在するよう

な複雑な部位に発生するたため、根治的手術が難しい。現在有効な治療法や分子標的治療も開発されておらず、5年生存率は27%と極めて難治性だ。

これまでにはKRASやTP53など、さまざまな遺伝子変異が同定されているものの、病理学的にも遺伝学的にも多様性に富み、ゲノムが関わる発がん機構は完全には解明できていない。また、遺伝性乳がん・卵巣がん(HERC)やリンチ症候群といった遺伝性腫瘍の患者は、胆道がん発生リスクが高いことが欧米では報告されている。

グループによる大規模解析は、主に北大病院とイタリア・ペローナ大病院の切除標本と正常組織からDNAを抽出し、次世代シークエンサーを用いてゲノム変異を探索した。その結果、TP53、KRAS、SMAD4、NF1、ARID1A、PBRM1、ATRなど、発がんに関与する32個のドメイン遺伝子に変異が

集積し、特に今回新たに7番染色体に位置するMUC17遺伝子の欠失が64%の症例で観察された。全ゲノムシークエンス解析データとエピゲノム解析データを用いて発生起原細胞をコンピュータで探索したところ、肝内胆管がんの33%は胆道上皮細胞由来ではなく、肝細胞由来だった。



32個の胆道がんドライバー遺伝子

また、日本人の胆道がん147例について、遺伝性腫瘍の原因遺伝子30個の生殖細胞変異を探索すると、BRCA1/2、MLH1、MSH2などのDNA修復遺伝子変異が11%で観察された。これは32個のドライバー遺伝子変異とは別に、胆道がんの少なくとも11%は、遺伝性腫瘍の可能性が高いことを示している。

この成果から今後、胆道がんの詳細な分子生物学的な分類が進み、その分類に応じて治療方針を決定する個別化医療(がんゲノム医療)進展のほかに、早期診断法や効果的

治療法の開発が期待される。さらにゲノム診断の結果によっては、遺伝性腫瘍の一部に有効な分子標的薬や免疫チェックポイント阻害剤の適応も考えられるという。

治療法の開発が期待される。さらにゲノム診断の結果によっては、遺伝性腫瘍の一部に有効な分子標的薬や免疫チェックポイント阻害剤の適応も考えられるという。

治療法の開発が期待される。さらにゲノム診断の結果によっては、遺伝性腫瘍の一部に有効な分子標的薬や免疫チェックポイント阻害剤の適応も考えられるという。

胆道がん412例のゲノム変異解析で、32個の重要な変異遺伝子を同定した(左)。ARID1Aの変異の有無は、患者の予後や再発リスクと有意に関連していた(右下)。MUC17の欠失は再発リスクや生存と有意に関連していた(右中)。約60%の胆道がんがMUC17の発現が低下しており、予後不良の傾向があった(右上)

重要な血管が存在するような複雑な部位に発生するたため、根治的手術が難しい。現在有効な治療法や分子標的治療も開発されておらず、5年生存率は27%と極めて難治性だ。

これまでにはKRASやTP53など、さまざまな遺伝子変異が同定されているものの、病理学的にも遺伝学的にも多様性に富み、ゲノムが関わる発がん機構は完全には解明できていない。また、遺伝性乳がん・卵巣がん(HERC)やリンチ症候群といった遺伝性腫瘍の患者は、胆道がん発生リスクが高いことが欧米では報告されている。

グループによる大規模解析は、主に北大病院とイタリア・ペローナ大病院の切除標本と正常組織からDNAを抽出し、次世代シークエンサーを用いてゲノム変異を探索した。その結果、TP53、KRAS、SMAD4、NF1、ARID1A、PBRM1、ATRなど、発がんに関与する32個のドメイン遺伝子に変異が

集積し、特に今回新たに7番染色体に位置するMUC17遺伝子の欠失が64%の症例で観察された。全ゲノムシークエンス解析データとエピゲノム解析データを用いて発生起原細胞をコンピュータで探索したところ、肝内胆管がんの33%は胆道上皮細胞由来ではなく、肝細胞由来だった。

また、日本人の胆道がん147例について、遺伝性腫瘍の原因遺伝子30個の生殖細胞変異を探索すると、BRCA1/2、MLH1、MSH2などのDNA修復遺伝子変異が11%で観察された。これは32個のドライバー遺伝子変異とは別に、胆道がんの少なくとも11%は、遺伝性腫瘍の可能性が高いことを示している。