

研究報告書

特定課題：肺小細胞がん

(平成24年度)

平成27年 6月 9日

公益財団法人 がん研究振興財団

理事長 高山昭三 殿

研究施設 国立がん研究センター研究所

住 所 東京都中央区築地5-1-1

研究者氏名 河野 隆志



(研究課題)

肺小細胞がんの効率的な予防を目指した遺伝子的生態系の解明

平成25年 3月 21日付助成金交付のあった標記指定課題について研究が終了致しましたのでご報告いたします。

[研究の背景および目的]

肺小細胞がんでは、TP53 がん抑制遺伝子、RB がん抑制遺伝子の失活変異が driver 変異と考えられており、PTEN がん抑制遺伝子の異常が協調して発生すると考えられている。しかしながら、分子標的治療に関しては、肺非小細胞がんと比べ、キナーゼ遺伝子の活性化変異が稀であり、開発が難航している。また、肺非小細胞がんと比べ、肺小細胞がんについては、その易罹患性を規定する遺伝的要因はほとんど解明されていない。本研究では申請者がこれまでの10年間に国立がん研究センター中央病院で収集した肺小細胞がん患者由来末梢血由来ゲノム DNA の解析を行い、肺小細胞がんの易罹患性を規定する遺伝的要因を明らかにすることとした。本成果は、組織型による遺伝的要因の差異を明らかにし、肺小細胞がん罹患高危険度群の把握に基づいた予防法改善のための基盤情報となると期待される。

[研究の成果と考察]

肺小細胞がんの若年発症者として、30歳未満発症例[1: 18歳非喫煙者女性、2: 24歳喫煙者男性、3: 28歳喫煙者男性]の末梢血液よりゲノムDNAを用い、sure selectキットを用いたエクソンDNAの精製及び、高速シーケンサーを用いたシーケンス解析を行った。その結果、2,416 variants (2,054遺伝子)を検出した。さらに、一般集団において1%以上のアレル頻度を持つvariantを除外するため、京都大学で公開しているHGVD (Human Genetic Variation Database)に登録されている1,208名、JPHCの165名の健常群データ並びに1000人genomeデータベースよりアジア人286名の全ゲノム・エクソームシーケンスのデータで認められた1%以上のvariantsを除外したところ、768 variants (704遺伝子)が認め

られた。

その内、がん組織中で認められた遺伝子変異リストが登録されている Cosmic database に登録されていた variants は、36 variants が認められた。一部の variants において、肺がん組織中で認められる変異が、杯細胞中で検出されていることから発がんリスクにかかわる可能性がある。しかしながら、これらの遺伝子変異はそれぞれ1例においてのみ認められていることから、今後さらに症例を追加し、検証する必要がある。

また COSMIC database で公開している Cancer Gene Census に登録されているがんの発症にかかると考えられる遺伝子のうち、9 遺伝子に variants が認められた (表1)。しかしながら、これらの遺伝子変異は1例においてのみ認められていることから、今後さらに症例を追加し、検証する必要がある。

表 1. Cancer Gene Census の登録遺伝子で同定された variants

Gene	塩基置換の種類	患者 No.
FANCD2	非同義置換変異	1
MET	非同義置換変異	1
MLLT1	フレーム内塩基欠失変異	1
DICER1	非同義置換変異	2
LRIG3	非同義置換変異	2
EXT1	非同義置換変異	2
WHSC1	非同義置換変異	2
JAK3	非同義置換変異	3
MYH9	非同義置換変異	3

次に、厚労科研研究費研究で得られた非肺小細胞がんの30歳未満発症

例の血液由来ゲノムDNAの解析データと比較した。その結果、非小細胞がんでは、数十のCancer Gene Censusの登録遺伝子にvariantが見られたが、上記9遺伝子のvariantは認められなかった。以上、本研究により、重篤な遺伝子機能昂進・障害をもたらすであろう肺小細胞がんの胚細胞系列DNA配列変化をカタログ化した。その結果、非肺小細胞がんと比べても共通性が乏しいことが判明した。今後同定された遺伝子variantの機能解析、遺伝子融合等の別の異常など幅広い機能ゲノム解析を行うことで、難治がんである肺小細胞がんの易罹患性を規定する遺伝的要因を解明できると期待する。