

ヒト発がんに関与する遺伝子をどのように選び出すか？

(2013.5.15 間野博行)

1 がん遺伝子とがん抑制遺伝子

- ・がん遺伝子：遺伝子変異あるいは増幅によって産生されるタンパクががん細胞に特徴的な形質の原因に直接なっているもの。変異箇所はしばしば特定の部位に集中する
- ・がん抑制遺伝子：細胞の増殖を抑制する遺伝子で、実際のがん細胞において機能失活例が見つかっているもの。変異箇所はばらばらでストップ変異やフレームシフト変異も多い

→ 機能解析がなされて始めて定義可能

例：Cancer Research 72:636-644, 2012 (145 遺伝子)

Gene Symbol - Oncogenes			Gene Symbol - Tumor Suppressors		
ABL1	EVI1	MYC	APC	IL2	TNFAIP3
ABL2	EWSR1	MYCL1	ARHGEF12	JAK2	TP53
AKT1	FEV	MYCN	ATM	MAP2K4	TSC1
AKT2	FGFR1	NCOA4	BCL11B	MDM4	TSC2
ATF1	FGFR1OP	NFKB2	BLM	MEN1	VHL
BCL11A	FGFR2	NRAS	BMPR1A	MLH1	WRN
BCL2	FUS	NTRK1	BRCA1	MSH2	WT1
BCL3	GOLGA5	NUP214	BRCA2	NF1	
BCL6	GOPC	PAX8	CARS	NF2	
BCR	HMGA1	PDGFB	CBFA2T3	NOTCH1	
BRAF	HMGA2	PIK3CA	CDH1	NPM1	
CARD11	HRAS	PIM1	CDH11	NR4A3	
CBLB	IRF4	PLAG1	CDK6	NUP98	
CBLC	JUN	PPARG	CDKN2C	PALB2	
CCND1	KIT	PTPN11	CEBPA	PML	
CCND2	KRAS	RAF1	CHEK2	PTEN	
CCND3	LCK	REL	CREB1	RB1	
CDX2	LMO2	RET	CREBBP	RUNX1	
CTNNB1	MAF	ROS1	CYLD	SDHB	
DDB2	MAFB	SMO	DDX5	SDHD	
DDIT3	MAML2	SS18	EXT1	SMARCA4	
DDX6	MDM2	TCL1A	EXT2	SMARCB1	
DEK	MET	TET2	FBXW7	SOCS1	
EGFR	MITF	TFG	FH	STK11	
ELK4	MLL	TLX1	FLT3	SUFU	
ERBB2	MPL	TPR	FOXP1	SUZ12	
ETV4	MYB	USP6	GPC3	SYK	
ETV6			IDH1	TCF3	

しかし例えば、この様な定義だと「がんが発症しやすい母地を作る変異遺伝子」（例えば DNA ミスマッチ修復酵素遺伝子）などが含まれなくなる。

2 統計学的にがん細胞での変異率が有意に高い遺伝子（変異の頻度がランダム確率
に比べて高い）

- ・ 488 遺伝子 (“Cancer Census” *Nature Reviews Cancer* 4:177-183, 2004)
- ・ 606 遺伝子 (“Cancer Genetics Web” <http://www.cancerindex.org/geneweb>)
- ・ 3164 遺伝子 (*Nucleic Acids Research* 35: D721-D726, 2007. “CancerGenes”
<http://cbio.mskcc.org/CancerGenes/Select.action>)

→ 遺伝子のどの部位の変異を発がん関連と取るか難しい

3 公共のがんゲノム変異データベース (COSMIC:

<http://cancer.sanger.ac.uk/cancergenome/projects/cosmic/>) において複数回
変異が報告されているアミノ酸部位

がん細胞において繰り返し生じている体細胞変異はポジティブセレクションの結果と
考えられる → 現在のデータ量では偽陰性が極めて多い

4 公共のがんゲノム変異データベース (COSMIC:

<http://cancer.sanger.ac.uk/cancergenome/projects/cosmic/>) において 1 回で
も報告されている体細胞アミノ酸変異（あるいはそのアミノ酸部位）

5 公共のがんゲノム変異データベース (COSMIC:

<http://cancer.sanger.ac.uk/cancergenome/projects/cosmic/>) において 1 回で
も体細胞アミノ酸置換が報告されている遺伝子（における全てのアミノ酸置換）