

ゲノム解析による希少がんの臨床開発

柴田 龍弘

東京大学医科学研究所 ゲノム医科学分野

国立がん研究センター 研究所 がんゲノミクス研究分野

ゲノム解読による腫瘍の理解

- どの遺伝子異常が起こる？ → どのような分子経路の異常が腫瘍発生に寄与するのか？
- どの遺伝子異常が治療標的となりうるか？ → 治療法の開発
- どのようなゲノム異常が起こっているのか？ → 発がん要因の解明と予防法の開発

シーケンス技術の革新（より速く・より長く・より安く）

ヒトゲノム: 3Gb (30億塩基対) x30~=>90Gbの解読が必要。がんゲノムの場合はx40~x60=120~180Gb程度必要

第2世代型(大量解読用: 解読塩基長は100~250bp)

Hiseq 2000



600Gb/10日

Ion Proton



10Gb/7時間



Hiseq-X Ten system

ヒトゲノム解読にかかる費用(米ドル)

臨床

数千万ドル

第2世代シーケンス技術導入

ヒトゲノムプロジェクト終了

10年(実質5年)で1/10,000にコストが減少

第3世

Pack

Cost per Genome (U.S. \$)

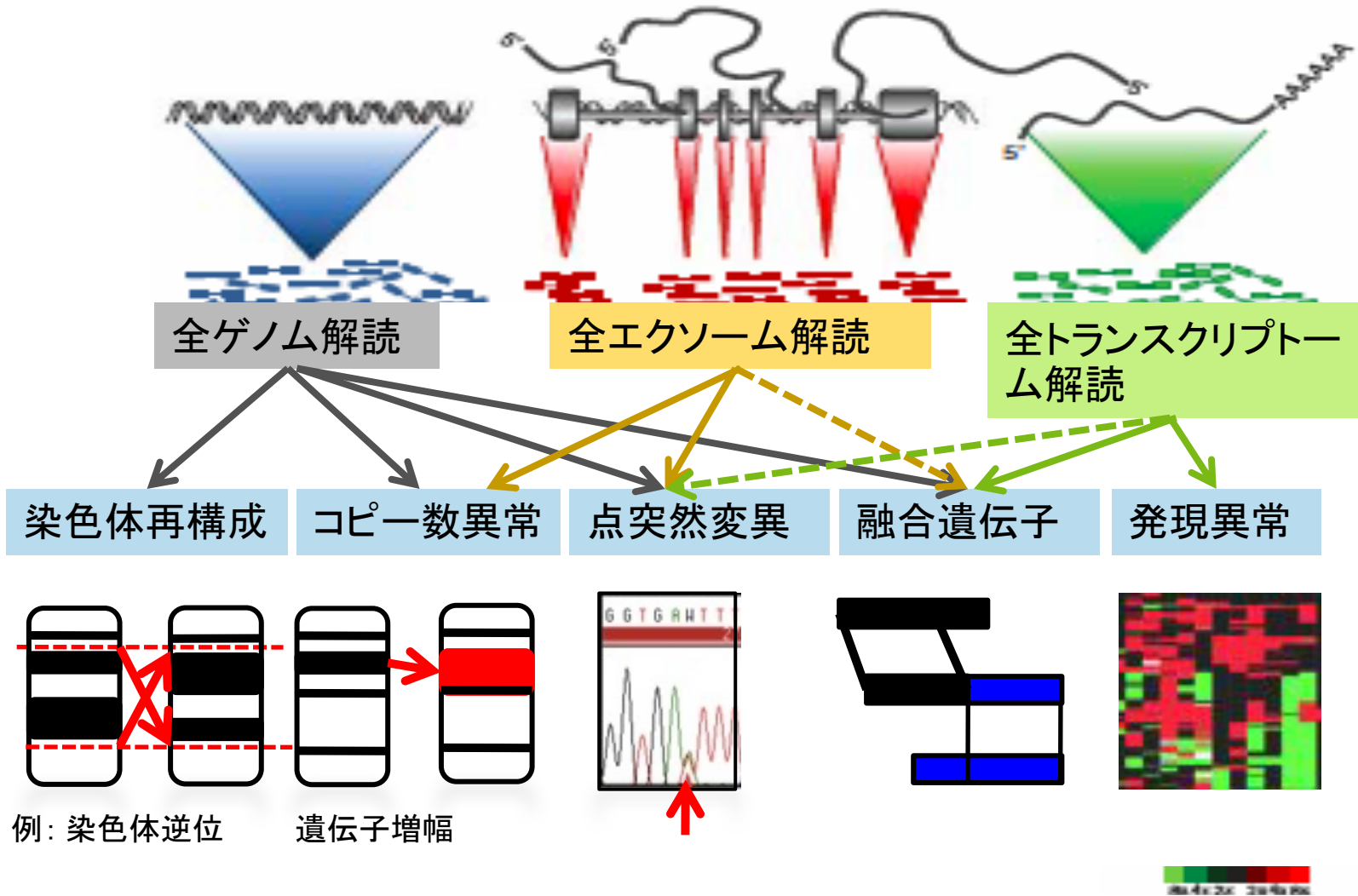
1000ドル

価格

2001 2002 2003 2004 2005 2006 2007 2008 2009 2010 2011 2012 2013

2015

次世代シーケンス技術によるがんゲノム解読



希少がんと希少フラクション

希少がん： 臨床病理学的に定義されたがんのうち、極めて発生頻度の低い腫瘍

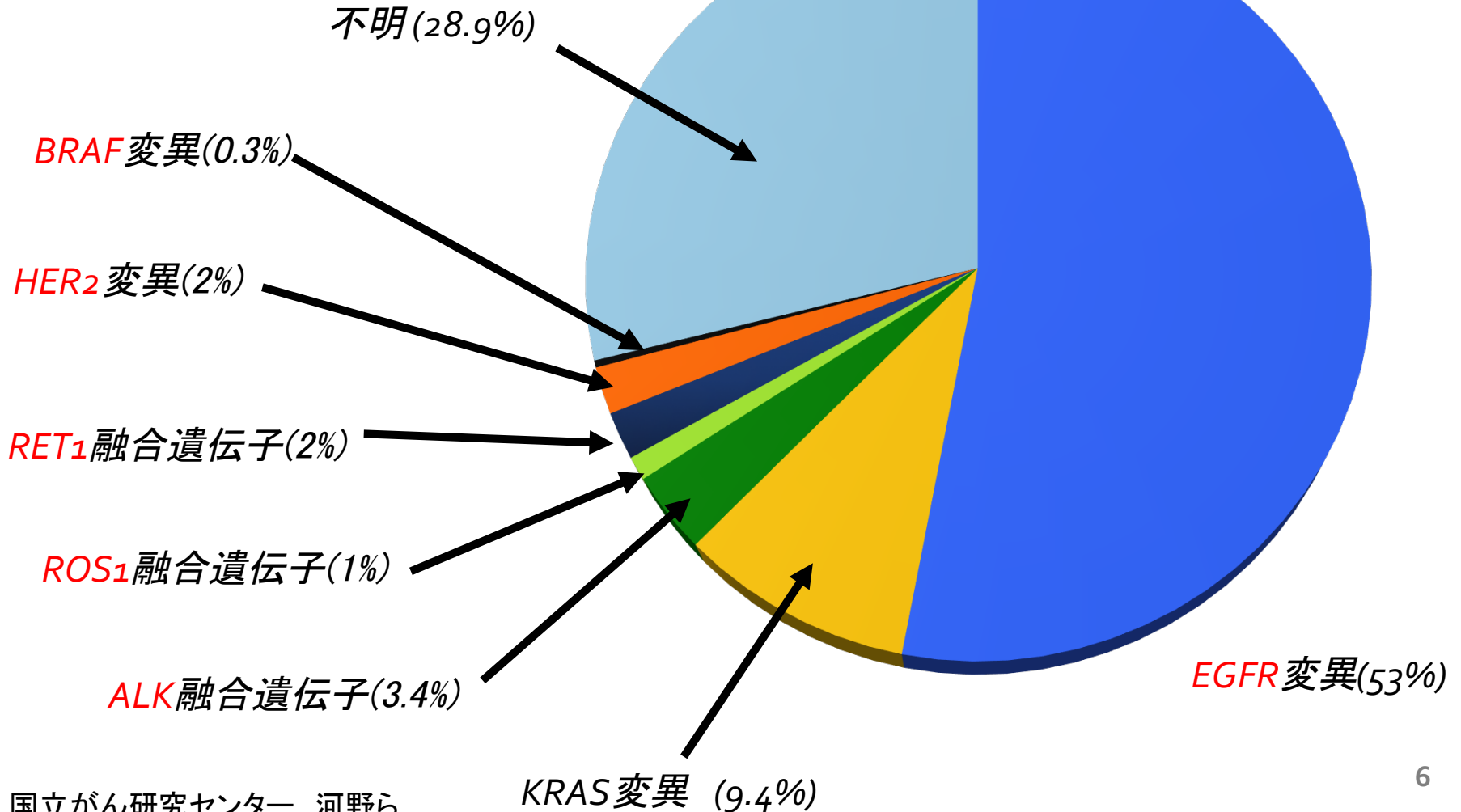
希少フラクション： 臨床病理学的に定義された(比較的commonな)がんにおいて、その中の非常に少ない症例で特徴的な分子異常(融合遺伝子や突然変異)が共通に見られる場合

希少がん・希少フラクションは、なぜ「希少」なのか？

- 非常に起こりにくいゲノム異常が原因となっている？
- 非常に数が少ない細胞(あるいはほとんど分裂しない)細胞が標的となっている？

日本人肺腺がんにおける治療標的ゲノム異常の分布

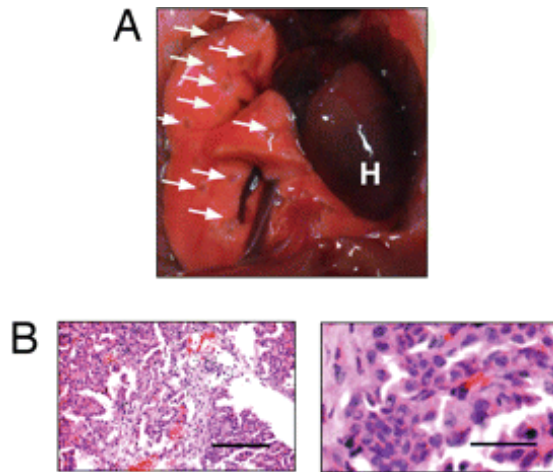
おそらくもっと低頻度なドライバー遺伝子の集合体



希少フラクションにおけるドライバー遺伝子活性

ALK肺がん (ヒト肺腺がんの3-5%) マウスモデル

RET肺がん(ヒト肺腺がんの1-2%)
マウスモデル

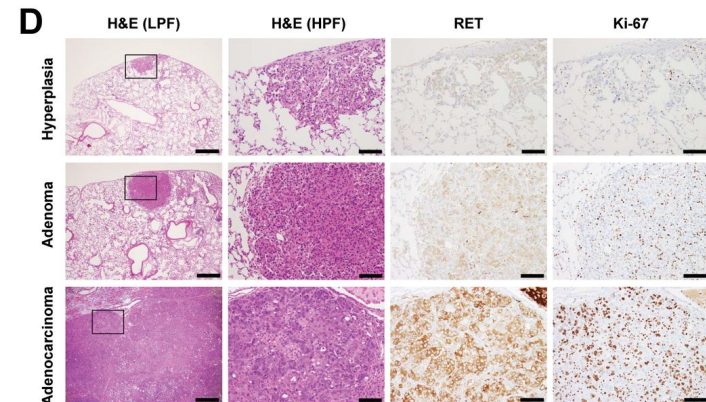
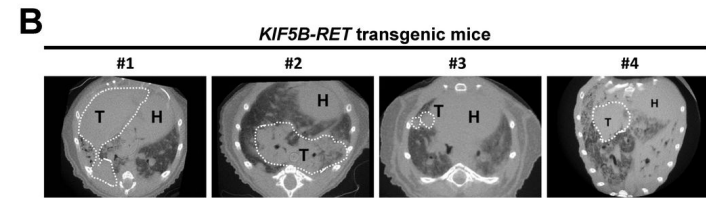
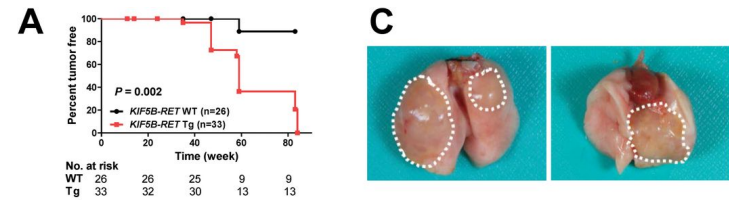


(Soda et al, 2008)

マウス肺胞上皮細胞に発現させると、高頻度
に腺癌を作る。



標的となる細胞が少ないのではなく、遺伝子異常(融合遺伝子)起こる頻度が低いために、希少フラクションとなっている。



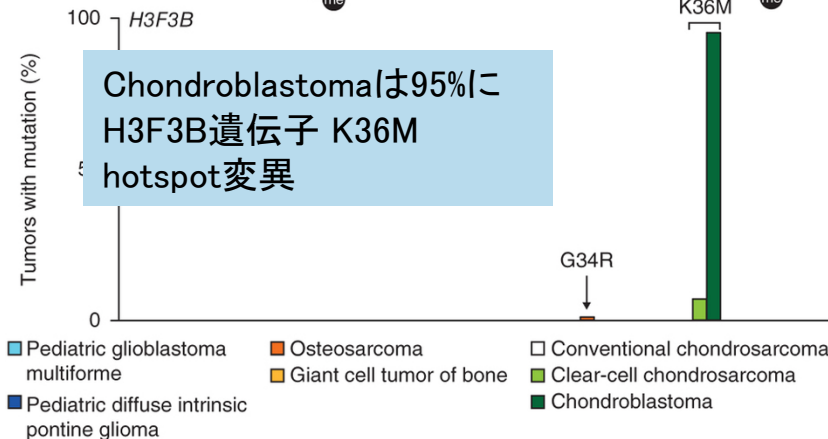
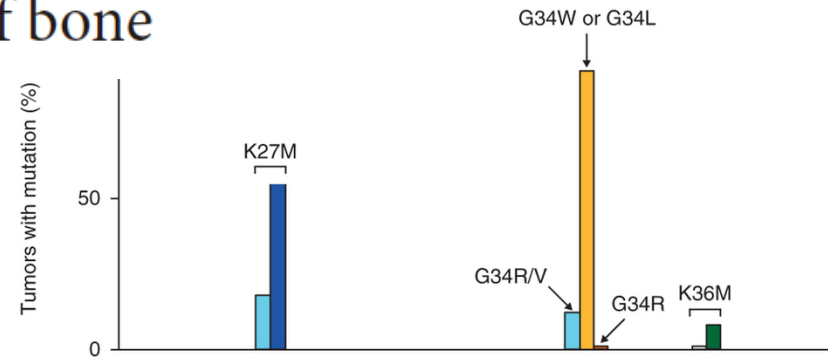
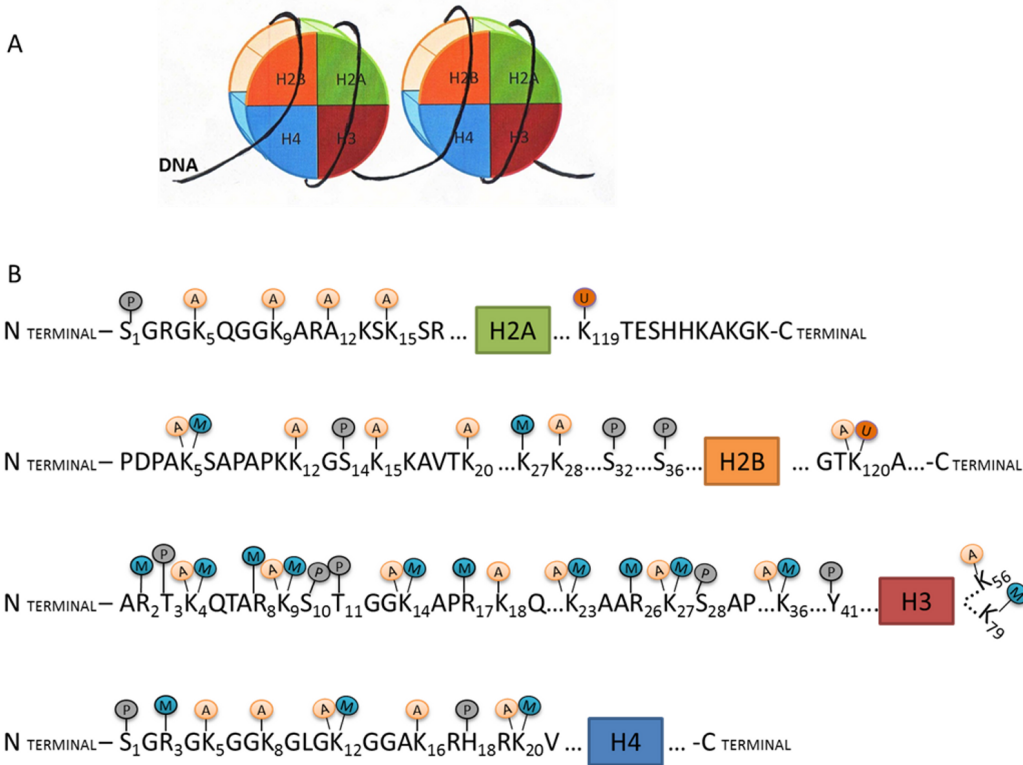
(Saito et al, 2014)

希少がんの解析例(均質なゲノム像の場合)

Distinct *H3F3A* and *H3F3B* driver mutations define chondroblastoma and giant cell tumor of bone

GCTは92%にH3F3A遺伝子 G34W/L hotspot変異

6例のchondroblastoma症例について全ゲノム解読を行った。



Chondroblastomaは95%に H3F3B遺伝子 K36M hotspot変異

Table 1 Genome-wide somatic mutation burden of six chondroblastoma cases

Case	PD7516a	PD7517a	PD7518a	PD7520a	PD7522a	PD7523a
Substitutions	547	542	653	531	668	585
Indels	15	17	23	21	15	25
Histone H3.3 alteration	<i>H3F3B</i> p.Lys36Met	<i>H3F3B</i> p.Lys36Met	<i>H3F3A</i> p.Lys36Met	<i>H3F3B</i> p.Lys36Met	<i>H3F3B</i> p.Lys36Met	<i>H3F3B</i> p.Lys36Met

For each tumor genome, the absolute numbers of substitutions and indels are shown, along with the somatic alterations encoded in histone H3.3 genes.

希少がんの解析例: Hairy cell leukemia

(欧米では全白血病の2~6%、本邦ではこれまで報告例は~100例)

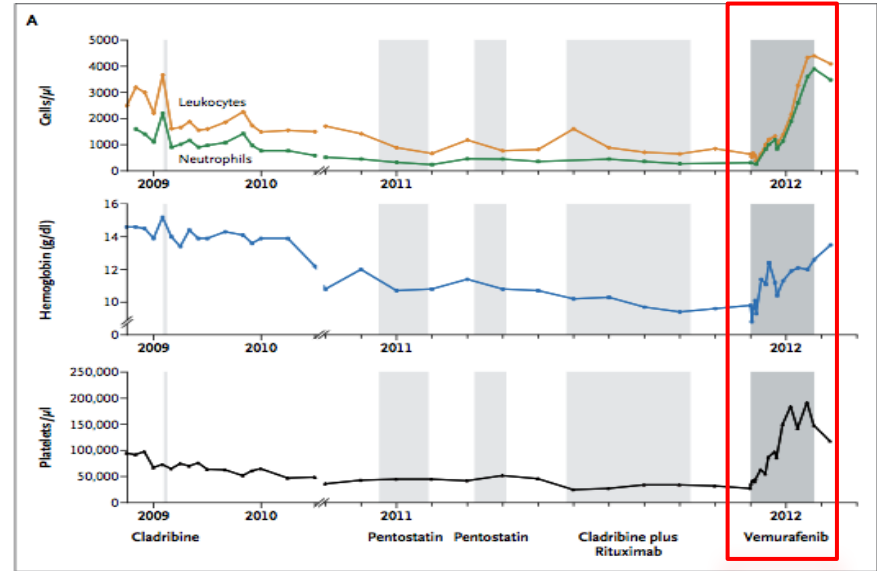
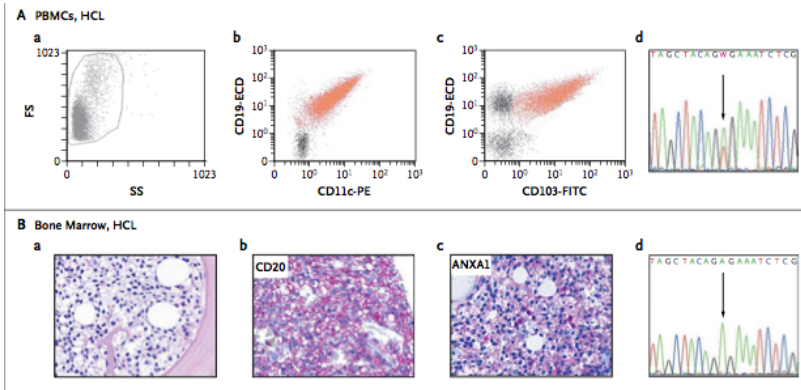
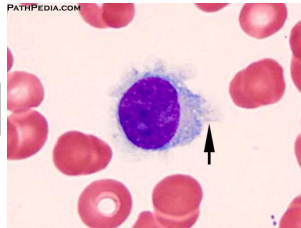
BRAF Inhibition in Refractory Hairy-Cell Leukemia

(NEJM, 2012)

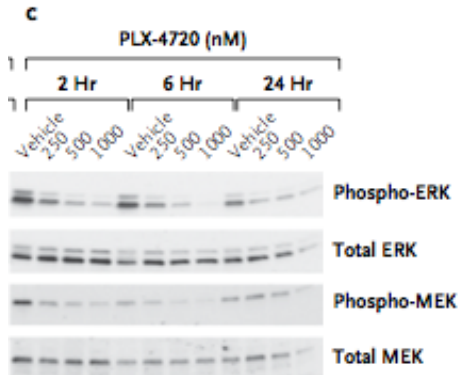
ORIGINAL ARTICLE

BRAF Mutations in Hairy-Cell Leukemia

(NEJM, 2012)

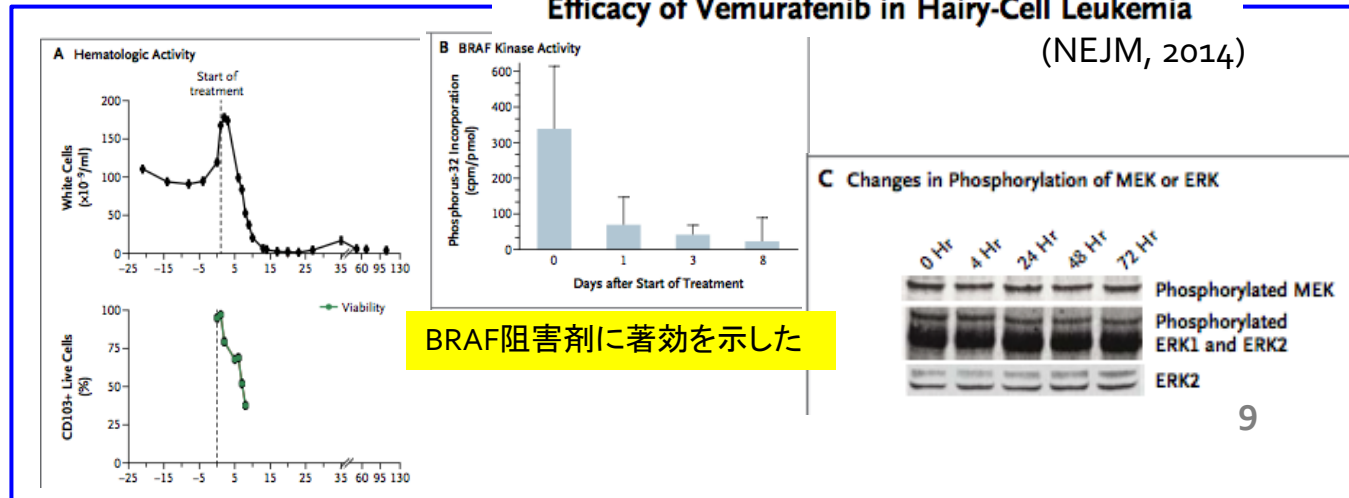


48/48 (100%)でBRAF V600E変異を同定



Efficacy of Vemurafenib in Hairy-Cell Leukemia

(NEJM, 2014)



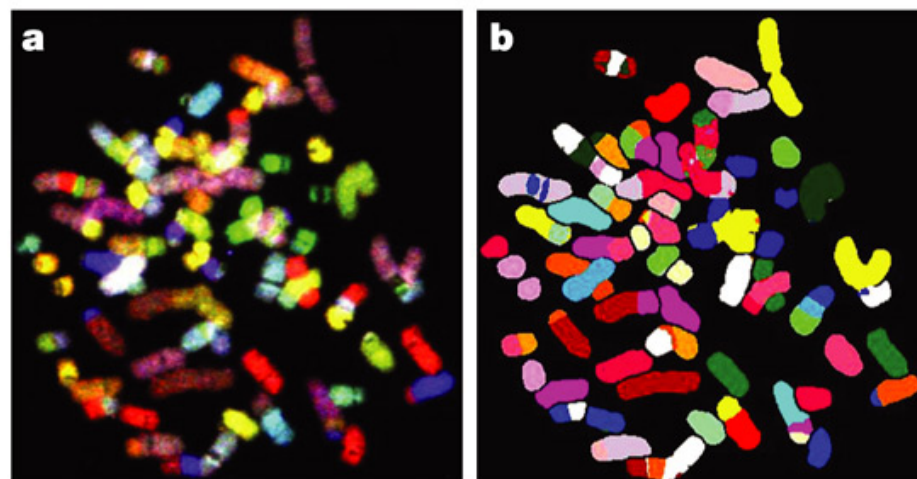
BRAF阻害剤に著効を示した

より複雑なゲノム異常を示す骨軟部腫瘍

Table 2 | **Sarcomas with complex karyotypes**

Type of sarcoma	Resembles
Fibrosarcoma (other than congenital)	Fibrous tissue
Leiomyosarcoma	Smooth muscle
Malignant fibrous histiocytoma	Poorly differentiated
Osteosarcoma	Bone
Chondrosarcoma (types other than extraskeletal myxoid)	Cartilage
Liposarcoma (types other than myxoid)	Fat
Embryonal rhabdomyosarcoma	Skeletal muscle
Malignant peripheral nerve-sheath tumour*	Nerve sheath
Angiosarcoma	Blood vessels

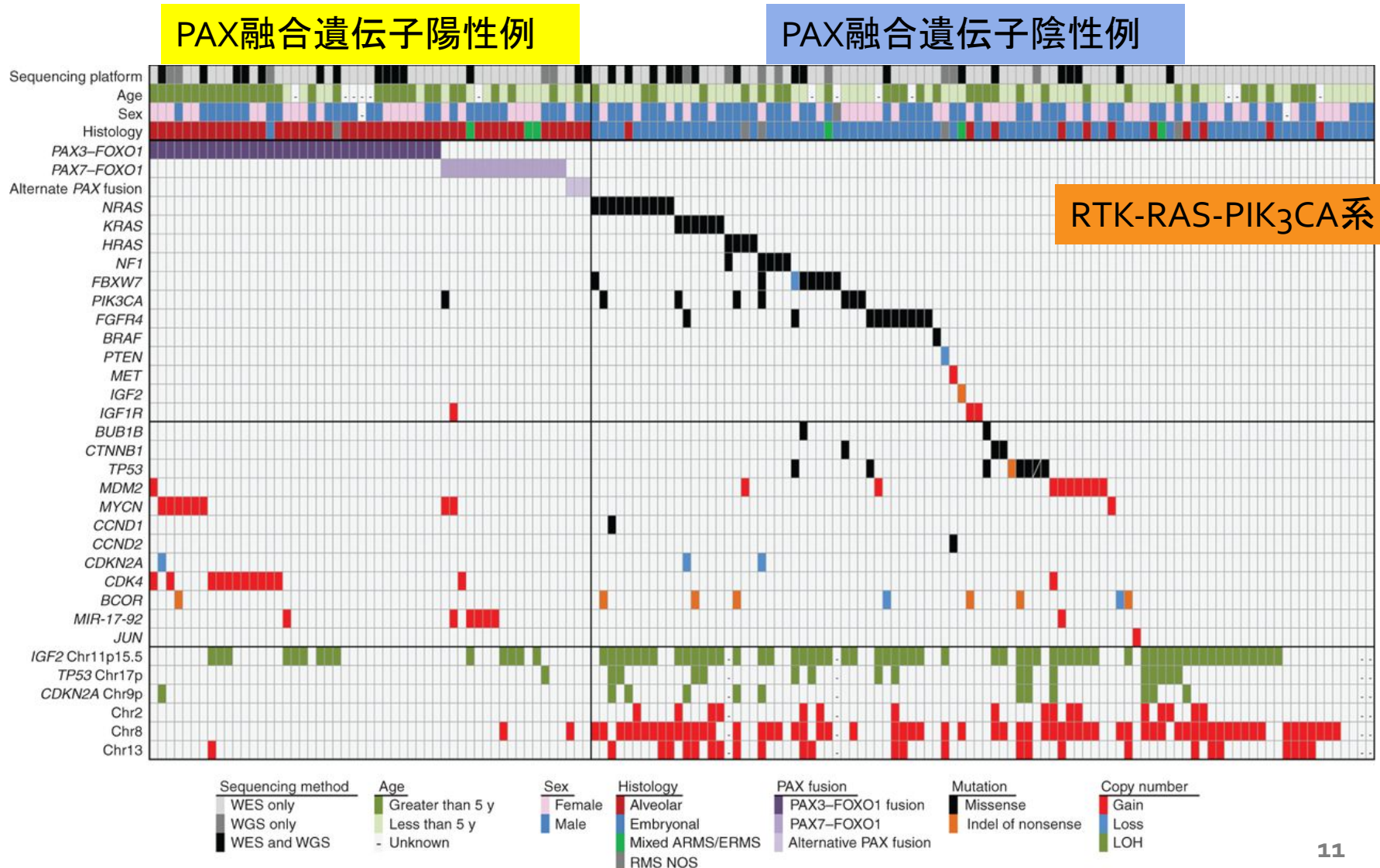
*Some have NF1 mutations.



Spectral karyotyping (SKY) of an osteosarcoma metaphase, illustrating the consequences of genomic instability in a cytogenetically complex sarcoma.

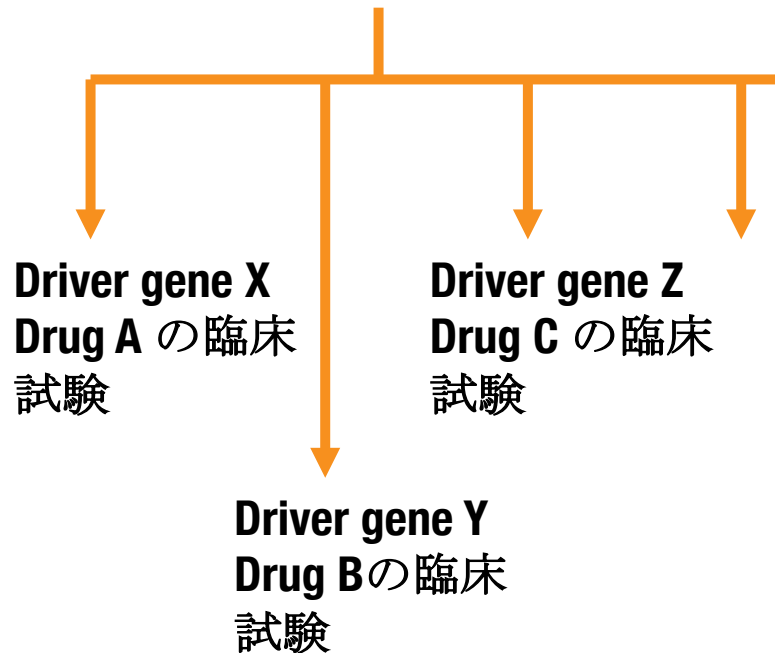
希少がんの解析例(不均質なゲノム像の場合)→微小フラクション?

The genomic landscape of pediatric rhabdomyosarcoma (RMS)



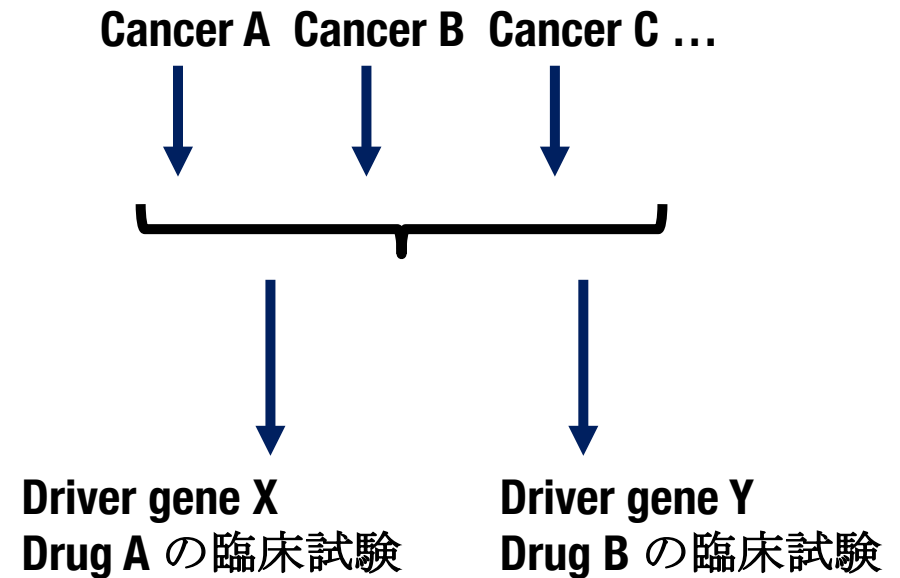
ゲノム情報を活用した希少がん・希少フラクシオンに対する臨床開発 Umbrella? or Basket?

One cancer type



希少フラクシオン
例: SCRUM Japan

Multiple cancer type



希少がん・希少フラクシオン
例 IDH阻害剤(急性白血病+グリオーマ
+軟骨肉腫+胆道がん 等)

治療標的あるいは治療選択において有用なゲノム情報をまとめて得るための基盤（クリニカルシーケンス）

NCC-Oncopanel

Mutation & insertion/deletion mutation (all exons)					Fusion		
AKT1	HRAS	NOTCH3	FLCN	SUFU	AKT1S1	CYP2D6	RET_exon 7-12
AKT3	JAK1	ATRX	CDK4	RB1	IKBKB	CYP2C19	ROS1_ex 31-35
ALK	JAK2	DAXX	CYLD	BARD1	GSK3B	CYP3A4	ALK_ex 19-20
APC	JAK3	IDH1	FH	BRCA1	DDIT4	CBL	
BRAF	KDR	IDH2	PRKAR1A	BRCA2	SOS1	DICER1	
CSF1R	KIT	NF1	H3F3A	MRE11A	EIF4EBP1	CIC	
CTNNB1	KRAS	NF2	PPP2R1A	ATM	VHL	DNMT3A	
EGFR	MET	TET2	SF3B1	ATR	SPRY1	NPM1	
ERBB2	MLH1	EZH2	NTRK1	NBN	ARID1A	MPL	
ERBB3	NOTCH1	EZH1	NTRK3	PALB2	ARID1B	ABL1	
ERBB4	NRAS	PDGFRB	BAP1	TSC1	ARID2	AKT2	
FBXW7	PDGFRA	DDR1	SOCS1	TSC2	PBRM1	MITF	
FGFR1	PIK3CA	MAP2K1	IL6ST	MTOR	KDM6A	SOX2	
FGFR2	PIK3R1	MAP2K4	BRD3	RAF1	KDM6B	MYC	
FGFR3	PTEN	MAPK1	BRD4	ARAF	SMARCA4		
FGFR4	RET	MAPK15	IGF1R	IRS1	UGT1A1		
FLT3	SMO	DDR2	PTPN11	SGK1	TPMT		
GNA11	PTCH1	ROS1	INSR	RPS6KB1	DPYD		
GNAQ	STK11	MEN1	NFE2L2	PRKAA2	ABCB1		
GNAS	TP53	TNFAIP3	KEAP1	RHEB	ABCG2		

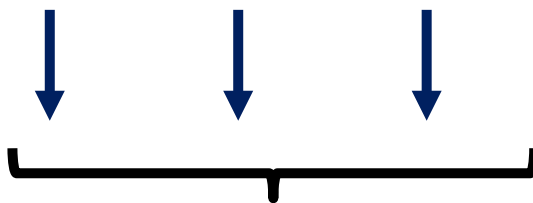


小型で早いシーケンサーを使い、臨床現場ですぐに結果を出す。

オミックス型(ゲノム情報のみに拘束されない)の希少がん・希少フラクションに対する臨床開発

Multiple rare cancer type

Cancer A Cancer B Cancer C



ゲノム情報に加え
エピゲノム情報(Lineage相同性も含め)
メタボローム情報 etcにおける相似性・共通性の発見

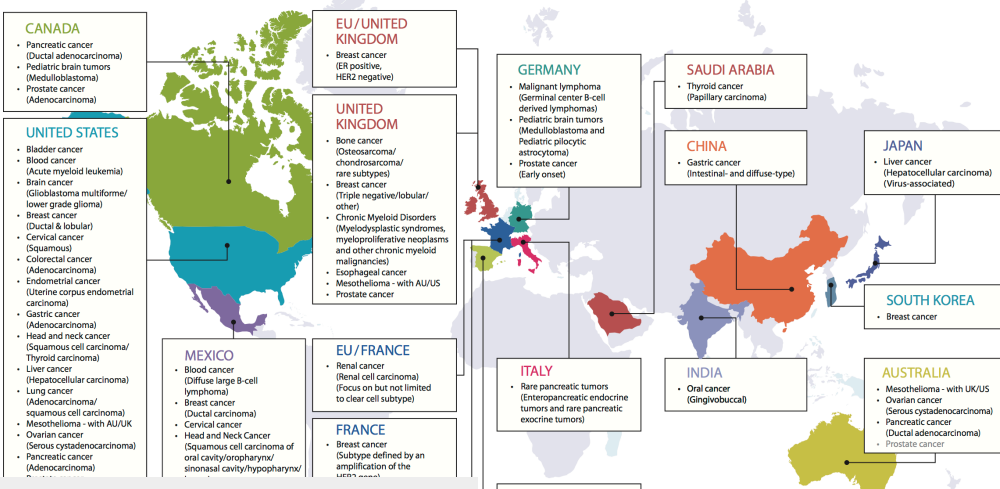
Epigenetic Drug A の
臨床試験

Epigenetic Drug B の
臨床試験

Metabolomic Drug C
の臨床試験

ゲノム・オミックス情報の取得と理解に向けたリソース

希少がんゲノム解読における国際共同研究(国際がんゲノムコンソーシアム)



Bone Cancer
France 🇫🇷

Bone Cancer
United Kingdom 🇬🇧

Bone Cancer
United States 🇺🇸

Pediatric Solid Tumor
United States 🇺🇸

Rare Pancreatic Tumors
Italy 🇮🇹

Pediatric Brain Tumors
Germany 🇩🇪

Soft Tissue Cancer
France 🇫🇷

Soft Tissue Cancer
United States 🇺🇸

(ただし十分全ての組織型をカバーしているわけではない)

本日の発表のまとめ

1. 包括的・大規模ながんゲノム解析によって、① common cancerにおいて頻度が少ないドライバー遺伝子を共有するグループ(希少フラクション)、② 希少がんにおけるドライバー遺伝子の分布、が続々と明らかになった。希少がんにおいては、非常に均質性が高く同一のゲノム異常を共有するもの(均質性希少がん)と、希少がんであってもゲノム異常が複雑でさらに微小フラクションに分かれていくもの(不均一性希少がん)がある。
2. こうしたドライバー遺伝子の分布を踏まえて、希少がん・希少フラクションを対象とした臨床試験デザインには、SCRUM Japanのような希少フラクションを包含するumbrella型、あるいはドライバー遺伝子で横串型に症例を束ねるbasket型が想定される。
3. 一方でこうした既存型の臨床試験ではまとめきれない希少がんも存在し、ゲノム情報のみ依存せずオミックスデータの相似性による治療薬開発も可能性があると考えられる。
4. これらの希少がん臨床試験の妥当性評価・成功率向上のためには、国内外ネットワークによる希少がん分子情報集積と共に、PDXのような再利用可能なバイオリソースの充実が不可欠である。