

大規模データ解析と人工知能技術による がんの起源と多様性の解明

文部科学省「富岳」成果創出加速プログラム

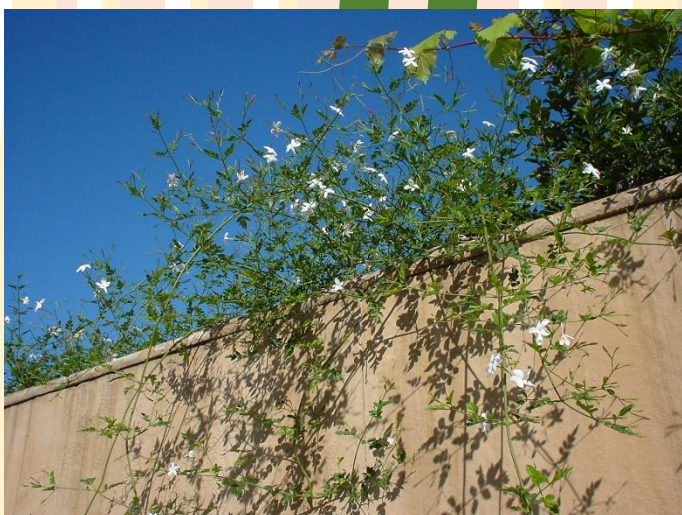
Newsletter

No. 3

2021年8月

Large-scale data analysis and artificial intelligence technology

Unravelling origin of cancer and diversity by



「富岳」成果創出加速プログラム 大規模データ解析と人工知能技術によるがん の起源と多様性の解明

上部尿路上皮がんの分子分類と新規分子診断 —尿中遺伝子変異の検出で高精度の診断が可能—

課題参加者 京都大学医学研究科腫瘍生物学講座 教授 小川誠司
Karolinska Institutet, Visiting Professor
Department of Medicine/Center for Hematology and Regenerative
Medicine



次世代シーケンサーによる大規模な遺伝子解析により、様々ながんにおける遺伝子異常の全体像が明らかとなり、新規治療薬や診断方法の開発などの臨床応用が急速に進んでいます。

尿路上皮がんは尿路(腎盂、尿管、膀胱)に発生するがんで、上部尿路上皮がんはそのうち腎盂、尿管に発生するがんの総称です。膀胱がんが尿路上皮がん全体の大部分(90-95%)を占め、複数の大規模なゲノム解析が行われてきた一方で、上部尿路上皮がんは尿路上皮がんの5-10%を占めるにすぎず、その希少さのため、大規模なゲノム解析は今まであまり行われておらず、その遺伝子異常の全貌は十分に解明されていませんでした。

また、上部尿路上皮がんは進行するまで自覚症状に乏しく、しばしば発見時には進行、転移をきたしていることがあり、臨床における大きな問題の一つとなっています。一般に尿路上皮がんでは超音波検査や尿細胞診が手軽で身体に負担のかからない検査として通常行われますが、

解剖学的な位置の問題から、上部尿路上皮がんは膀胱がんと比べこれらの検査での発見、診断は困難です。最終的に尿管鏡や造影検査などが確定診断に利用されますが、身体に負担がかかり、副作用の可能性もあることから、より簡便で感度の高い検査の解明が望まれていました。

今回、京都大学大学院医学研究科・腫瘍生物学講座 小川誠司 教授(兼:京都大学高等研究院ヒト生物学高等研究拠点(ASHBi)主任研究者)、藤井陽一 同研究員(兼:同所属研究者)、東京大学大学院医学系研究科・泌尿器外科学分野 久米春喜 教授、および東京大学医科学研究所附属ヒトゲノム解析センター 宮野悟 教授(研究当時、現:東京医科歯科大学M&Dデータ科学 センター長)らを中心とする研究チームは、上部尿路上皮がんの腫瘍検体及び術前に採取した尿を用いて大規模なゲノム解析を行い、

1. 上部尿路上皮がんは遺伝子変異に基づき、異なる生存率を示す5つの分子病型に分類できること、

2. 手術前の尿中にはがん組織と同一の遺伝子異常が認められ、上部尿路上皮がんの精度の高い診断が可能となること、を証明しました。

国内の3施設(東大医学部附属病院、同愛記念病院、虎の門病院)から合計199例の上部尿路上皮がんの腫瘍検体採取し、京都大学にて次世代シーケンサーを用いた網羅的遺伝子変異解析を行いました。スパコンに実装したがんゲノムデータ解析パイプラインGenomon等によりその遺伝子異常の全貌が明らかになりました。

この研究結果により、上部尿路上皮がんの各病型のゲノム異常に基づく治療選択や、尿を用いた簡便かつ精度の高い診断が可能となり、治療成績の向上が期待されます。

本研究成果は、2021年6月14日に米国の国際学術誌「Cancer Cell」にオンライン掲載されました(Fujii Y, et al. Cancer Cell. 2021 Jun 14;39(6):793-809.e8)。

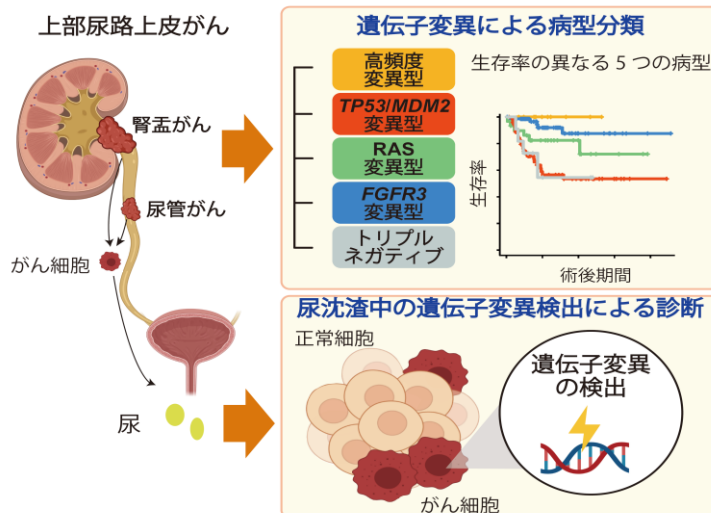


図1: 上部尿路上皮がんは腎盂、尿管に発生するがん。その異なる生存率を示す5つの分子病型が明らかになる。

・ 上部尿路上皮がんと膀胱がんの遺伝子異常の違いが判明

まず上部尿路上皮がんにおいて各症例がどのくらいの遺伝子変異を持つかを調べたところ、5.5%の症例は他の症例と比べ著しく遺伝子変異の多い(高頻度変異)状態でした(図2左)。これらの多くが大腸がん等で頻繁にみられる、ミスマッチ修復遺伝子(DNAを複製する時に生じた、塩基のミスマッチ(塩基の誤挿入、欠失など)を修正するDNA修復機構に関わる遺伝子)の異常に起因するものでした。また、どのような遺伝子に高頻度に変異が起きているかを解析し、26個の重要なドライバー遺伝子(発がんやがんの悪性化の直接的な原因となるような遺伝子)を同定しました。

次に、膀胱がんの先行研究データを用いて腎盂、尿管、膀胱の各部位のがんにおける遺伝子異常の比較を行ったところ、

一部の遺伝子異常において部位毎に頻度の差があることがわかりました(図2右)。例えば、RAS(HRAS, KRAS, NRAS)の変異は腎盂がんによく、ERBB2の変異は膀胱がんによく、KDM6A、TERTプロモーターの変異は膀胱がん及び腎盂がんが多く認められました。一方、尿管がんではKMT2Dの変異や高頻度変異の症例が多く認められました。これらのことから、同じ尿路上皮という細胞に発生するがんでも、解剖学的部位により発がんに関わる遺伝子が異なる可能性が示唆されました。

・ 遺伝子異常に基づく上部尿路上皮がんの分子病型分類と臨床的特徴が見えた

さらに、遺伝学的特徴に基づき上部尿路上皮がんを分類することを試みました。高頻度変異を持たない症例における遺伝子変異パターンを調べたところ、TP53、

MDM2、RAS(HRAS, KRAS, NRAS)、FGFR3の遺伝子異常がほぼ排他的に存在することがわかりました。これらの遺伝学的異常に基づき、我々は上部尿路上皮がんを高頻度変異型、TP53/MDM2変異型、RAS変異型、FGFR3変異型、トリプルネガティブ(上記のいずれの遺伝学的特徴も持たない病型)の五つに分類しました(図3左)。

これらの分子病型はそれぞれ異なった病理学的特徴及び予後を示すことがわかりました(図3右)。例えば高頻度変異型やFGFR3変異型は早期あるいは低悪性度の傾向にあり、生存率も良好であるのに対し、TP53/MDM2変異型やトリプルネガティブは、より進行した高悪性度の病理像を示し、生存率も低い傾向にあり、RASはこれらの中間の病理学的特徴、生存率を示しました。

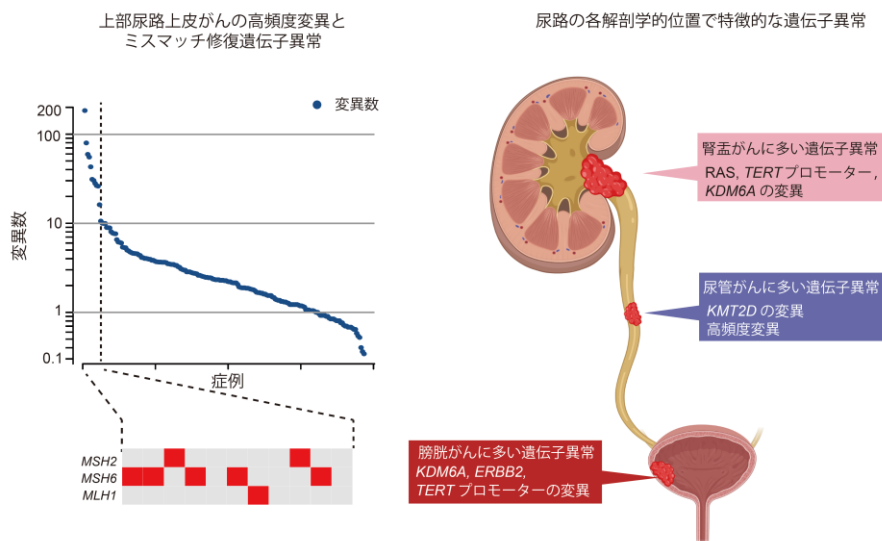


図2: 上部尿路上皮がんの変異数と尿路上の各部位に特徴的な遺伝子異常

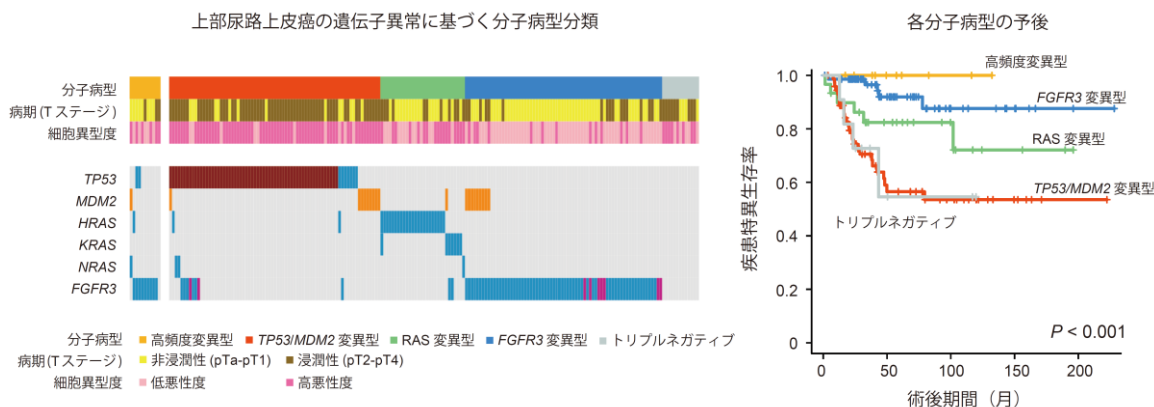


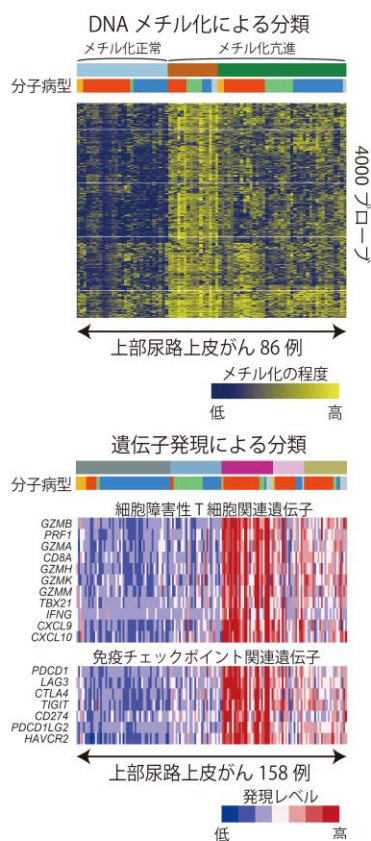
図3: 上部尿路上皮がんの分子病型分類及び各病型の生存率

・ マルチオミックス解析により判明した各分子病型の分子学的特徴

遺伝子変異の同定だけでなく、染色体数の異常(コピー数異常)、遺伝子発現、及びエピジェネティックな異常(DNAのメチル化)についても解析を行い、各病型の

分子学的な特徴を評価しました(図4)。これらの解析の結果、TP53/MDM2変異型やトリプルネガティブはコピー数異常が多く、RAS変異型はCpGアイランドと呼ばれる遺伝子発現の制御領域のメチル化が亢進している傾向にあることがわかりました。

また、遺伝子発現解析の結果、TP53/MDM2変異型は免疫チェックポイント分子を含む免疫関連遺伝子の発現が高い傾向にあり、免疫チェックポイント阻害薬が有効である可能性が示唆されました。



遺伝子変異に基づく病型分類及び各病型の特徴

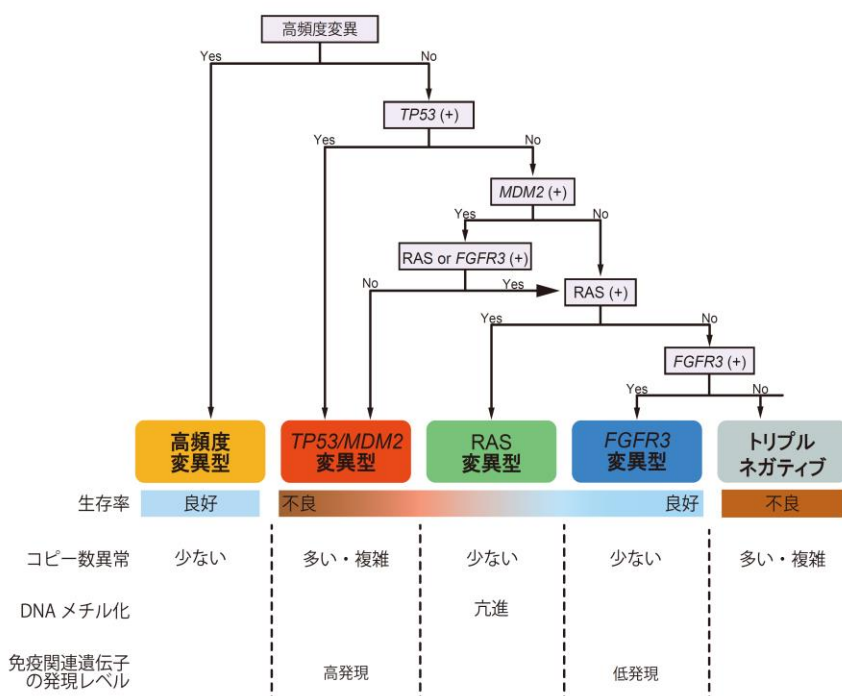


図4: 上部尿路上皮がんのマルチオミックス解析

・ 尿中の変異検出による診断へのチャレンジ

上述の通り、既存の方法による上部尿路上皮がんの診断は非常に困難です。そこで我々は尿中に脱落してくるがん細胞に注目し、尿からがんの遺伝子異常を検出することを考えました。上部尿路上皮がん患者78例の術前に採取した尿からDNAを抽出し、遺伝子異常の検出を試みたところ、82.2%の症例でがん組織と同一の遺伝子異常が認められました(図5)。

これは尿細胞診による感度(32.9%)よりも有意に高い値でした。また、これらの遺伝子異常は上部尿路上皮がん患者の術後に採取した尿や上部尿路上皮がん以外の疾患の患者さんから採取した尿からは全く認められませんでした。これらのことから、尿中の遺伝子異常を調べることで、患者さんに負担のかからない、高い精度の検査が可能となることが示唆されました。

尿沈渣の遺伝子変異検出法と尿細胞診の感度の比較

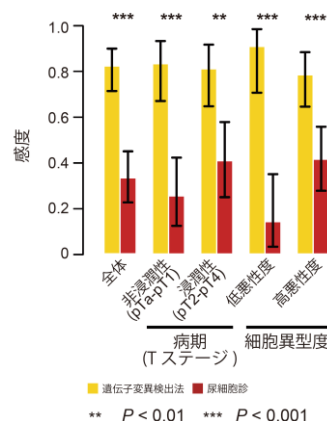


図5: 尿を利用した遺伝子変異検出と尿細胞診の比較

・波及効果、今後の予定

本研究は上部尿路上皮がんの研究では最大規模のものであり、その遺伝子異常の全貌を明らかにすることができました。我々が提唱する病型分類並びに尿を利用した診断方法は、より簡便かつ正確な診断を可能とし、今後健診などでのスクリーニング検査への応用や、それぞれの患者さんの遺伝子異常に応じた治療法や薬剤の選択が可能となり、上部尿路上皮がんの治療、治療成績を飛躍的に向上させることが期待されます(図6)。

・研究者のコメント

上部尿路上皮がんは頻度は高い疾患ではあるものの、診断が困難で予後不良であり、治療の難しい疾患です。この研究が上部尿路上皮がんの早期発見や治療に貢献し、国民の皆さまの健康増進に資することができればと考えています。

1. 代表機関

国立大学法人東京医科歯科大学
研究課題開発責任者
M&Dデータ科学センター 特任教授 宮野悟

2. 協力機関

国立大学法人京都大学
協力機関代表者
大学院医学研究科 教授 小川誠司

愛知県がんセンター
協力機関代表者
研究所システム解析分野 分野長 山口類

3. 連携機関

(株)富士通研究所
連携機関連絡担当者
富士通株式会社 富士通研究所 フェロー
岡本青史

国立大学法人東京大学
連携機関連絡担当者
医学研究所 准教授 片山琴絵

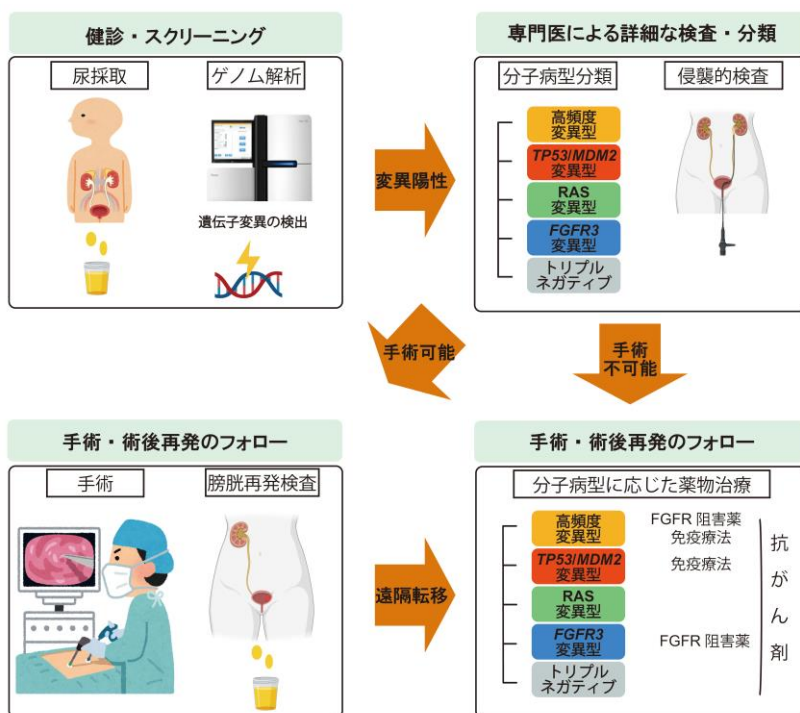


図6:臨床応用への可能性

Karolinska Institutet
連携機関連絡担当者
Department of Medicine/Center for Hematology and Regenerative Medicine
Visiting Professor 小川誠司

4. 事業参加者

事業参加者(代表機関)
東京医科歯科大学M&Dデータ科学センター
統合解析分野 特任教授 宮野悟
講師 長谷川嵩矩
助教 伊東聰
特任助教 角田将典
研究支援者 田中洋子
AI技術開発分野 教授 Heewon Park

事業協力者(協力機関)
京都大学大学院医学研究科
腫瘍生物学講座 教授 小川誠司
特定教授 南谷泰仁
助教 越智陽太郎

愛知県がんセンター研究所
システム解析分野 分野長 山口類

連携参加者(連携機関)
富士通株式会社 富士通研究所 フェロー
岡本青史
富士通研究所 プロジェクトマネージャ
丸橋弘治

東京大学医科学研究所
ヒトゲノム解析センター 准教授 片山琴絵
先端医療研究センター 教授 南谷泰仁
(2021年8月09日時点)

スーパーコンピュータ「富岳」成果創出加速プログラムについて (理化学研究所計算科学研究センターより抜粋)

<https://www.rccs.riken.jp/jp/fugaku/promoting-researches>

スーパーコンピュータ「富岳」成果創出加速プログラムは、「富岳」を用いた成果を早期に創出することを目的として文部科学省が設置しました。①人類の普遍的課題への挑戦と未来開拓、②国民の生命・財産を守る取組の強化、③産業競争力の強化、④研究基盤の4領域について課題の選定が行われ、19課題が選定されています。選定された課題は、「富岳」の計算資源を優先的に無償で使用し、速やかな成果創出を目指します(2020～2022年度)。

Information



文部科学省「富岳」成果創出加速プログラム
課題名: 大規模データ解析と人工知能技術によるがんの起源と多様性の解明
ニュースレター No.3
発行日★2021年8月9日
課題代表者★宮野 悟

- 東京医科歯科大学M&Dデータ科学センター 統合解析分野
- 郵便物宛先: 〒113-8510 東京都文京区湯島1-5-45
- 宅配便宛先: 〒101-0062 東京都千代田区神田駿河台2-3-10
駿河台キャンパス22号館5階
- TEL: 03-5280-8620 FAX: 03-5280-8632
- E-mail: mdsc.dsc@tmd.ac.jp
- HP: <https://odcla.mddsc.jp>