

## 【基盤研究(S)】

総合・新領域系（複合新領域）



### 研究課題名 統合的ゲノム解析によるがん細胞集団進化の解明

東京大学・先端科学技術研究センター・教授

あぶらたにひろゆき  
油谷 浩幸

研究分野：ゲノム科学、医科学

キーワード：ゲノム、エピゲノム、がん、進化、発現制御

#### 【研究の背景・目的】

次世代シーケンス技術など近年のがんゲノム解析により、癌発生および進展の“ドライバー”となる遺伝子変異が特定されつつある。とりわけクロマチンリモデリングや DNA メチル化に関わる遺伝子変異が種々のがんで同定され、癌幹細胞や上皮間葉移行に関わるクロマチン動態制御の体細胞変異が癌化に関与すること考えられる。かかる変異ががん細胞集団ゲノムに蓄積する状況を時系列で解析することにより、「癌細胞集団の進化 (evolution)」にかかわるゲノム・エピゲノム変異を同定する。単一細胞起源と考えられる癌細胞集団のゲノムの異質性 (heterogeneity) およびエピゲノムの特性を解明することにより、再発転移の阻害、薬剤耐性の克服をめざす。

#### 【研究の方法】

ヒト腫瘍組織およびゼノグラフトのゲノム変異、クロマチン情報を取得し、がん細胞集団のゲノム異質性、薬剤耐性クローンや癌幹細胞のクロマチン動態の解析を行う。

##### 1 癌細胞集団のゲノム異質性の解析

ヒト腫瘍およびゼノグラフトの原発巣、転移巣病変のゲノム変異解析を行い、転移、再発に関わる遺伝子変異を同定する。

##### 2 がん細胞におけるクロマチン動態異常の解析

遺伝子変異とエピゲノム異常の関連を検討するため、ゲノム変異解析を実施した腫瘍組織あるいは癌幹細胞集団におけるエピゲノム変異を同定する。

##### 3 ゲノム変異、クロマチン情報の統合によるがん細胞集団進化メカニズムの解明

#### 【期待される成果と意義】

癌細胞集団のゲノム異質性およびエピゲノムの特性を解明することにより、癌再発・転移あるいは癌幹細胞維持に関わる経路を抽出し、がん細胞集団が生存さらには進化する際に利用するメカニズムを解明できれば、再発転移の阻害、抗がん剤耐性の克服が期待される。

#### 【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

・ Wang L, Tsutsumi S, Kawaguchi T, Nagasaki K, Tatsuno K, Yamamoto S, Sang F, Sonoda K, Sugawara M, Saiura A, Hirono S, Yamaue H, Miki Y, Isomura M, Totoki Y, Nagae G, Isagawa T,

Ueda H, Murayama-Hosokawa S, Shibata T, Sakamoto H, Kanai Y, Kaneda A, Noda T, Aburatani H. Whole-exome sequencing of human pancreatic cancers and characterization of genomic instability caused by MLH1 haploinsufficiency and complete deficiency. **Genome Research** 22(2):208-19. 2012

・ Kaneda A, Fujita T, Anai M, Yamamoto S, Nagae G, Morikawa M, Tsuji S, Oshima M, Miyazono K, Aburatani H. Activation of Bmp2-Smad1 signal and its regulation by coordinated alteration of H3K27 trimethylation in Ras-induced senescence. **PLoS Genetics** 7(11):e1002359. 2011

・ Watanabe A, Ogiwara H, Ehata S, Mukasa A, Ishikawa S, Maeda D, Ueki K, Ino Y, Todo T, Yamada Y, Fukayama M, Saito N, Miyazono K, Aburatani H. Homozygously deleted gene DACH1 regulates tumor-initiating activity of glioma cells. **Proc Natl Acad Sci USA**. 108(30):12384-9. 2011

・ Totoki Y, Tatsuno K, Yamamoto S, Arai Y, Hosoda F, Ishikawa S, Tsutsumi S, Sonoda K, Totsuka H, Shirakihara T, Sakamoto H, Wang L, Ojima H, Shimada K, Kosuge T, Okusaka T, Kato K, Kusuda J, Yoshida T, Aburatani H, Shibata T. High-resolution characterization of a hepatocellular carcinoma genome. **Nat Genet**. 43(5):464-9. 2011

・ International Cancer Genome Consortium. International network of cancer genome projects. **Nature**. 464(7291):993-8. 2010

#### 【研究期間と研究経費】

平成 24 年度－28 年度  
167,500 千円

#### 【ホームページ等】

<http://www.genome.rcast.u-tokyo.ac.jp/ja/haburata-ky@umin.ac.jp>