

-千里ライフサイエンス新適塾-

「難病への挑戦」第46回会合

「病理検体のゲノム・エピゲノム解析で見える がんの本態：個別化医療開発に向けて」

- 講師** 金井 弥栄 (かない やえ)
慶應義塾大学医学部病理学教室 教授
- 日時** 2021年5月12日(水) 18:00~19:15
- 開催形式** WEB開催
- 参加費** 無料
- 定員** WEB参加200名

参加は事前申込みされた方のみとし、定員になり次第締切ります。

参加希望者は、当財団のホームページの「[参加申込・受付フォーム](#)」からお申込み下さい。

<http://www.senri-life.or.jp>

コーディネーター

菊池 章 (大阪大学大学院医学系研究科 分子病態生化学 教授)

山下 俊英 (大阪大学大学院医学系研究科 分子神経科学 教授)

主催: 公益財団法人 千里ライフサイエンス振興財団

〒560-0082 大阪府豊中市新千里東町1丁目4番2号

千里ライフサイエンスセンタービル20階

E-mail: dsp-2021@senri-life.or.jp Tel: 06-6873-2001

<http://www.senri-life.or.jp>

【要旨】

「病理検体のゲノム・エピゲノム解析で見えるがんの本態:個別化医療開発に向けて」

慶應義塾大学 医学部 病理学教室 金井弥栄

「病変の現場」から得られた病理組織検体をオミックス解析に供すデータ駆動型研究によって、がんの本態に迫り、臨床に資する成果が得られると期待される。このためには、多数症例の手術検体等から、最新の解析に耐える高い品質を保って、組織を採取・バンキングしなければならない。演者は「日本病理学会」において『ゲノム研究用病理組織検体取扱い規程』の策定と普及に当たっているため、本講演でも、検体の品質の重要性と検体取扱いの標準手順をまず示したい。

検体の品質に加えてデータ駆動型研究の成否を握るのは、オミックスデータと照合すべき正確な臨床病理情報である。そこで、自ら詳細に臨床病理学的に評価した組織検体を用いて臓器横断的に実施した、エピゲノム解析 (ゲノム網羅的 DNA メチル化解析)等の成果を提示したい。顕微鏡的に観察されるがんの形態学的な heterogeneity が、遺伝子変異だけでは説明できないことから、我々は、世界的な研究動向に先駆けて、多段階発がん過程における DNA メチル化異常に着目した。

DNA メチル化異常は、ウイルス性肝炎や非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH)を呈する肝組織、喫煙を伴い慢性閉塞性肺疾患を呈する肺組織、慢性萎縮性胃炎を呈する胃粘膜といった前がん段階にある検体で、ドライバー変異に先行して既に見出される。DNA メチル化異常は、形態学的に著変を示さない腎や尿路などの前がん段階にある上皮細胞にも観察され、個々の発がん要因に呼応する DNA メチル化プロファイルが前がん段階で確立していることがわかった。前がん段階の DNA メチル化プロファイルは、がん組織そのものに継承され、あるいはさらに亢進することにより、諸臓器がんの臨床病理学的悪性度や症例の予後を規定している。

DNA メチル化異常は共有結合で安定に保存され蓄積を続けるので、DNA メチル化プロファイルを基に、がん症例を適切に層別化することができる。階層的クラスタリングで層別化された症例群ごとに、ゲノム・エピゲノム・トランスクリプトーム・プロテオーム・グライコプロテオーム等のデータを全て統合することで、多層のオミックス異常が蓄積する、すなわち治療標的となる分子あるいは分子経路を同定できる。

前がん段階から起こってがんの悪性度とよく相関する DNA メチル化異常は、発がんリスク診断・がんの存在診断・予後診断のためのバイオマーカーとしても優れている。そこで我々は、企業と共同で、病院検査部にも導入の容易な、操作性・定量性に優れた高速液体クロマトグラフィーを基盤とする DNA メチル化診断機器を開発した。DNA メチル化異常を指標とした、尿検体を用いた上部尿路がんの非侵襲的存在診断や、NASH からの発がんリスク診断等の臨床実装を目指している。

最近では、マイクロダイセクション検体から得られた微量 DNA 検体でも、ゲノム網羅的解析が可能になった。がん組織の形態学的 heterogeneity とエピゲノムプロファイルの対応を、さらに詳細に明らかにできるようになっている。今後もデータを継続して蓄積し、日常診療の一部となりつつあるがんゲノム医療のさらなるブレイクスルーのため、エピゲノム情報を活用できるようにしたい。

【主要論文】

1. Yoshiura K, Kanai Y, Ochiai A, Shimoyama Y, Sugimura T, Hirohashi S. Silencing of the E-cadherin invasion-suppressor gene by CpG methylation in human carcinomas. *Proc Natl Acad Sci USA* 92: 7416-7419, 1995.
2. Kondo Y, Kanai Y, Sakamoto M, Mizokami M, Ueda R, Hirohashi S. Genetic instability and aberrant DNA methylation in chronic hepatitis and cirrhosis--A comprehensive study of loss of heterozygosity and microsatellite instability at 39 loci and DNA hypermethylation on 8 CpG islands in microdissected specimens from patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 32: 970-979, 2000.
3. Saito Y, Kanai Y, Sakamoto M, Saito H, Ishii H, Hirohashi S. Overexpression of a splice variant of DNA methyltransferase 3b, DNMT3b4, associated with DNA hypomethylation on pericentromeric satellite regions during human hepatocarcinogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 99: 10060-10065, 2002.
4. Etoh T, Kanai Y, Ushijima S, Nakagawa T, Nakanishi Y, Sasako M, Kitano S, Hirohashi S. Increased DNA methyltransferase 1 (DNMT1) protein expression correlates significantly with poorer tumor differentiation and frequent DNA hypermethylation of multiple CpG islands in gastric cancers. *Am J Pathol* 164: 689-699, 2004.
5. Arai E, Ushijima S, Tsuda H, Fujimoto H, Hosoda F, Shibata T, Kondo T, Imoto I, Inazawa J, Hirohashi S, Kanai Y. Genetic clustering of clear cell renal cell carcinoma based on array-comparative genomic hybridization: its association with DNA methylation alteration and patient outcome. *Clin Cancer Res* 14: 5531-5539, 2008.
6. Arai E, Chiku S, Mori T, Gotoh M, Nakagawa T, Fujimoto H, Kanai Y. Single-CpG-resolution methylome analysis identifies clinicopathologically aggressive CpG island methylator phenotype clear cell renal cell carcinomas. *Carcinogenesis* 33: 1487-1493, 2012.

7. Arai E, Gotoh M, Tian Y, Sakamoto H, Ono M, Matsuda A, Takahashi Y, Miyata S, Totsuka H, Chiku S, Komiyama M, Fujimoto H, Matsumoto K, Yamada T, Yoshida T, Kanai Y. Alterations of the spindle checkpoint pathway in clinicopathologically aggressive CpG island methylator phenotype clear cell renal cell carcinomas. *Int J Cancer* 137: 2589-2606, 2015.
8. Kuramoto J, Arai E, Tian Y, Funahashi N, Hiramoto M, Nammo T, Nozaki Y, Takahashi Y, Ito N, Shibuya A, Ojima H, Sukeda A, Seki Y, Kasama K, Yasuda K, Kanai Y. Genome-wide DNA methylation analysis during non-alcoholic steatohepatitis-related multistage hepatocarcinogenesis: comparison with hepatitis virus-related carcinogenesis. *Carcinogenesis* 38: 261-270, 2017.
9. Fujimoto M, Arai E, Tsumura K, Yotani T, Yamada Y, Takahashi Y, Maeshima AM, Fujimoto H, Yoshida T, Kanai Y. Establishment of diagnostic criteria for upper urinary tract urothelial carcinoma based on genome-wide DNA methylation analysis. *Epigenetics* 15: 1289-1301, 2020.
10. Hamada K, Tian Y, Fujimoto M, Takahashi Y, Kohno T, Tsuta K, Watanabe SI, Yoshida T, Asamura H, Kanai Y, Arai E. DNA hypermethylation of the ZNF132 gene participates in the clinicopathological aggressiveness of 'pan-negative'-type lung adenocarcinomas. *Carcinogenesis* 42: 169-179, 2021.

【講師略歴】

1989年3月 慶應義塾大学医学部卒業
1993年3月 慶應義塾大学大学院医学研究科博士課程 (病理系病理学専攻)修了
1993年4月 国立がんセンター研究所病理部研究員
2002年7月 国立がんセンター研究所病理部長
2010年4月 国立がん研究センター研究所分子病理分野長 (改組による)
2010年10月-2014年3月 国立がん研究センター研究所副所長
2015年7月より 現職

受賞歴

2000年11月 ベルツ賞
2002年3月 日本病理学会学術奨励賞
2003年9月 日本癌学会奨励賞
2006年2月 田宮記念賞
2018年9月 日本癌学会女性科学者賞

専門領域

分子病理学
腫瘍病理学
疾患エピゲノム研究
多層オミックス統合解析

専門委員・学会役員等

日本学術会議連携会員
日本学術振興会学術システム研究センター専門研究員
日本医療研究開発機構プログラムオフィサー・アドバイザー・レポート・評価委員
日本病理学会学術評議員
日本癌学会評議員
日本エピジェネティクス研究会幹事
分子病理研究会世話人
日本メディカル AI 学会評議員