

日本消化器癌発生学会特別研究推進
理事長直轄プロジェクト
「発癌・進展におけるゲノム・エピゲノムの最新のトピックス」

日時：2020年2月15日(土) 15:00~17:00
場所：徳島大学病院 藤井節郎記念医科学センター(1F:センターホール)

～プログラム～

<開会の辞> 15:00~15:05

日本消化器癌発生学会

理事長 (徳島大学 消化器・移植外科学 教授) 島田 光生

<基調講演> 15:05~15:35

演者：千葉大学大学院医学研究院 分子腫瘍学 教授

金田 篤志 先生

司会 徳島大学 地域外科診療部

特任教授 居村 暁

<理事長直轄プロジェクト発表> 15:40~16:50 (各発表10分・質疑応答8分)

司会 徳島大学 消化器・移植外科学

准教授 森根 裕二

演者：国立がん研究センター研究所 エピゲノム解析分野

張 春東 先生

「食道胃接合部がんの起源細胞を予測する DNA メチル化マーカーの開発」

演者：静岡県立静岡癌センター 胃外科

中村 健一 先生

「胃癌における T cell inflamed gene expression signature を用いた phenotype の解析」

演者：国立がん研究センター研究所 エピゲノム解析分野

安川 佳美 先生

「胃がんのがん関連線維芽細胞における高発現遺伝子 SAA1 の同定」

演者：九州大学病院 別府病院 外科

北川 彰洋 先生

「肝内胆管癌における腫瘍内不均一性と進化の過程の探求」

<閉会の辞> 16:55~17:00

日本消化器癌発生学会

理事長 (徳島大学 消化器・移植外科学 教授) 島田 光生

理事長プロジェクト・基調講演

ウイルス感染がもたらす固有のエピゲノム異常と胃癌症例層別化

Identification of unique epigenomic aberration induced by virus infection and molecular subtypes of gastric cancer

千葉大学大学院医学研究院 分子腫瘍学
教授 金田 篤志



癌はその発癌機序により独特のゲノム・エピゲノム変異を蓄積して発症し、逆に蓄積した分子異常の解析により癌症例は層別化され、その発癌機序や背景因子に相関したサブタイプに分類される。我々は胃癌の網羅的 DNA メチル化解析を初めて行い、多数のメチル化サイレンシング遺伝子や胃癌抑制遺伝子の同定、高メチル化胃癌と低メチル化胃癌への層別化、などを報告してきた。そして近年より簡便で定量的なエピゲノム解析技術を用い、胃癌をさらに詳細な DNA メチル化サブタイプに明瞭に層別化した。ピロリ菌感染など慢性炎症を伴う胃粘膜上皮には低レベルの異常メチル化が蓄積する一方で、全てのヒト悪性腫瘍の中でも高レベルな DNA 異常メチル化が蓄積したサブタイプを胃癌症例の 7%-15% に認めた。それら超高メチル化胃癌は 1 例の例外もなく Epstein-Barr ウイルス (EBV) 陽性胃癌であった。胃上皮培養細胞へ EBV を *in vitro* 感染することにより、EBV 感染こそがこの超高メチル化を誘導する原因であることを証明し、多数の癌抑制遺伝子を含む 3,000 異常の遺伝子がサイレンシングされることを同定した。分子機構として、EBV 感染による DNA メチル化酵素 DNMT1 の上昇、DNA 脱メチル化酵素 TET2 の発現低下、ヒストン活性化マークの消失、などが関与する。現在広く知られる TCGA による 4 つの胃癌サブタイプ (EBV, MSI, CI, GS) の報告の礎となるとともに、生理的な環境因子が実際の癌症例で認める異常メチル化を 4 週間という短期間にゲノムワイドに 100% の再現性で誘導し得ることが示された。

【略歴】

- 1994 年 東京大学医学部医学科卒業
- 1994 年 東京大学医学部 第 3 外科 (現消化管外科学) 医員
- 1999 年 東京大学医学部 第 3 外科 助手
外科腫瘍学を大原毅教授、上西紀夫教授の指導の下、研鑽。
- 2000 年 東京大学大学院医学系研究科外科学専攻
主に国立がんセンター研究所 (牛島俊和研究室) にて胃癌 DNA メチル化異常の研究
- 2004 年 博士号取得
- 2004 年 米国ジョーンズ・ホプキンス大学 (Andrew P. Feinberg 研究室) ポスドク
IGF2 インプリンティング異常と大腸癌リスクの研究
- 2006 年 東京大学先端科学技術研究センター (油谷浩幸研究室) 特任准教授
2009~2012 年 JST さきがけ研究員 (「エピジェネティクス」領域) を兼任。
- 2013 年 千葉大学大学院医学研究院 分子腫瘍学 教授

2020 年 2 月現在に至る。

理事長プロジェクト1

食道胃接合部がんの起源組織を予測する DNA メチル化マーカーの開発
Prediction of tissue origin of adenocarcinomas of esophagogastric junction by
DNA methylation

国立がん研究センター研究所エピゲノム解析分野、東京大学大学院医学系研究
科消化管外科学
張 春東



【Background】

Identifying tissue origin of adenocarcinomas of esophagogastric junction (AEJ), especially for Siewert type II, is clinically important. DNA methylation is considered to be useful for identifying tissue origin. In this study, we aimed to identify DNA methylation markers to distinguish gastric adenocarcinomas (GACs) and esophageal adenocarcinomas (EACs).

【Methods】

Genome-wide DNA methylation data of 48 GACs (our previous data) and 48 EACs (TCGA) were utilized. Fifteen GACs and 15 EACs were used for first screening, and independent 15 GACs and 15 EACs were used for second screening. The predictive powers of isolated markers were validated using an independent 18 GACs and 18 EACs.

【Results】

In the first screening set, 62 of 485,512 genomic regions were methylated in GACs (≥ 5) but unmethylated in all the 15 EACs. Among them, 42 regions were unmethylated in normal and Barrett's esophagus. In the second screening set, 3 of the 42 regions were differentially methylated and a combination of the latter two loci had good sensitivity and specificity. The predictive power of the combination was validated (sensitivity, 61%; specificity, 100%; accuracy, 81%). On the other hand, two genomic regions were specifically methylated in EAC in the first and second screening. Their combination was validated (sensitivity, 100%; specificity, 94%; accuracy, 97%).

【Conclusion】

These data indicated that these markers are useful identifying tissue origin of AEJ.

【所属】

Trainee

Division of Epigenomics, Research Institute, National Cancer Center, Japan

Ph.D. student

Department of Gastrointestinal Surgery, Graduate School of Medicine, University of Tokyo, Japan

Surgeon; Lecturer

Department of Gastrointestinal Surgery, the Fourth Affiliated Hospital, China Medical University, Shenyang, China

噴門腺 : cardiac gland

胃底腺 : fundic gland

食道腺 : esophageal gland

理事長プロジェクト 2

胃癌における T cell inflamed gene expression signature を用いた phenotype の解析

Analysis of T cell inflamed phenotype based on gene expression signature in gastric cancer

静岡県立静岡がんセンター 胃外科
中村健一



【背景】

免疫チェックポイント阻害薬の効果予測として腫瘍内 T 細胞浸潤 (T cell inflamed phenotype) が注目されている。胃癌における T cell inflamed phenotype について臨床病理・生物学的特徴を解明することを目的として、gene expression signature を用いて解析した。

【方法】

2014 年から 2016 年に前治療のない胃癌に対して胃切除を行った 275 例を対象とし、DNA microarray にて腫瘍組織の遺伝子発現解析を行った。18-gene T cell inflamed signature に基いて phenotype を分類し、臨床病理学的因子や生存転帰の比較、発現変動遺伝子 (DEG) による GO および pathway 解析を行った。

【結果】

クラスター解析により T cell inflamed phenotype 47 人 (Hot 群)、Non-T cell inflamed phenotype 43 人 (Cold 群)、Intermediate phenotype 185 人 (Inter 群) の 3 群に分類された。Inter 群、Cold 群では Hot 群に比べ pStage が進行しており、生存転帰は有意に不良であった。Hot 群では他群に比べ、PD-L1/L2 や CTLA-4 など免疫チェックポイント分子が有意に高発現していた。Cold 群に対して Hot 群で上昇している DEG の GO 解析では、T cell 以外にも NK cell や DC の enrichment も認められた。Hot 群に対して Cold 群で上昇している DEG の pathway 解析では、WNT/ β -catenin pathway が抽出された。Cold 群では他群に比べ、HER2 の発現上昇を認めた。

【結語】

T cell inflamed gene expression signature により特徴的な phenotype に分類され、胃癌においても phenotype に応じた治療選択が可能になるかもしれない。

【略歴】

2003 年 熊本大学医学部医学科 入学
2009 年 熊本大学医学部医学科 卒業
2009 年 熊本市市民病院 初期研修医
2010 年 熊本大学病院 初期研修医
2011 年 熊本大学大学院消化器外科学 医員
2012 年 九州大学病院 消化器・総合外科学 医員
2013 年 熊本総合病院 外科 医員、熊本大学大学院医学研究部 入学
2016 年 熊本大学大学院医学研究部 博士課程修了
2017 年 静岡がんセンター 胃外科 レジデント

【資格】

2009 年 医師免許証
2015 年 日本外科学会専門医
2016 年 日本がん治療認定医機構がん治療認定医
2016 年 博士 (医学) 学位取得 (熊本大学)
2018 年 消化器外科専門医

理事長プロジェクト3

胃がんのがん関連線維芽細胞における高発現遺伝子 SAA1 に同定
Identification of SAA1 as a gene highly expressed in cancer-associated fibroblasts in Gastric cancer

国立がん研究センター研究所エピゲノム解析分野
安川佳美



【Background】

Cancer-associated fibroblasts(CAFs)provide the factors that support growth, Infiltration and migration of cancer cells, and can become a target of tumor stroma-directed therapy. However, the molecular characteristics of CAFs in GC remain unclear. Here, we investigated the characteristics specific to CAFs in GC using primary CAFs and non-CAF(NCAF).

【Methods】

Twelve pairs of CAFs and NCAFs were previously established from resected stomach of gastric cancer patients [Maeda et al,Gut,online,2019]. Expression array was performed using 5 CAF/NCAF pairs from diffuse-type GC and 2pairs from intestinal-type GC. ChIP-assay was performed using 5 CAF/NCAF pairs with antibodies againstH3K27ac and H3K27me3.

【Results】

Expression profiles classified CAF/NCAF pairs into the two GC histological types.Then, we looked for highly ex-pressed genes in CAFs compared to NCAFs,and identified insulin-like growth factor2(IGF2)and serum amyloid A1(SAA1).Since we previously showed that IGF2 was upregulated in CAFs due to a decrease of H3K27me3, we focused on SAA1.RT-qPCR using 13 CAF/NCAF pairs showed high expression of SAA1 in CAFs from both types of GC,as compared to that in NCAFs and GC cell lines .A ChIP assay showed that no clear difference was present in H3K27me3 of SAA1 between CAFs and NCAFs,and that the promoter and enhancer of SAA1 was highly acetylated in CAFs than NCAFs,showing the presence of an epigenetic regulation of SAA1.

【Conclusion】

These data showed that SAA1 is upregulated in GC CAFs.SAA1 might have a key role in shaping the charac-ter of GC stroma and become a target for tumor stroma-directed therapy.

【略歴】

2011年 東京大学医学部医学科卒

2011-2013年 初期臨床研修医

2013-2016年 後期研修医(多摩総合医療センター外科)

2016年 東京大学医学部附属病院 胃食道外科 助教

2017年 東京大学大学院医学系研究科 消化管外科学 助教

2018年 国立がん研究センター研究所 エピゲノム解析分野 任意研修生

【資格】

2016年 日本外科学会専門医

理事長プロジェクト 4

肝内胆管癌における腫瘍内不均一性と進化の過程の探求

Intratatumoral heterogeneity and process of evolution of intrahepatic cholangiocarcinoma

九州大学病院別府病院外科、大阪大学消化器外科学

北川彰洋



【背景】

肝内胆管癌は原発性肝癌の約 5%~15%を占める。化学療法や放射線療法に抵抗性があり、現時点で手術以外に根治が期待できる治療法はない。本研究では、難治性かつゲノム学的知見の少ない肝内胆管癌の腫瘍内多様性及び進化の過程を推定した。

【対象と方法】

2014年~2016年に根治切除を行った10症例から検体を収集した。腫瘍径の平均は4.8mm(30-80mm)であった。それぞれの症例から3-9ヶ所、合計57検体を収集するMultiregional analysisを行った。これらのサンプルを次世代シーケンサー(HiSeq2500)を用いた網羅的遺伝子変異解析を行い、変異遺伝子とそのallele frequency、コピー数、そして変異シグネチャーを調べた。これらの結果をもとに腫瘍内および症例間の多様性を調べるとともに、症例ごとの進化系統樹を作成し、肝内胆管癌のクローン進化の過程を検討した。

【結果】

1腫瘍内の全てのサンプルに存在する変異をFounder変異、1腫瘍内の部分的なサンプルに存在する変異をProgressor変異(Shared変異:1腫瘍内の全てではないが複数のサンプルに存在、Unique変異:1腫瘍内の1つのサンプルに存在)と定義すると、それぞれの症例間でこのFounder変異の平均は53%(24-74%)、Shared変異の平均は18(5-40%)、Unique変異の平均は29%(6-54%)であり腫瘍内不均一性を認めた。

主なFounder変異として、TP53、SMAD4、NRASが2症例で共通していたが、3症例で共通するFounder変異は認めず症例間不均一性も認めた。コピー数に関しても症例内・症例間不均一性を認めた。最後に進化系統樹を作成すると、進行度に関係なくダーウィン型進化と中立型進化が混在していた。

【考察】

本研究では、肝内胆管癌のサンプルにおいてMultiregional analysisを行い、腫瘍内多様性及び進化の過程を推定した。この結果から腫瘍内・症例間の不均一性が現行治療に抵抗性を示す原因の一つであり、さらなる治療標的の探索が必要であると考えられた。

【略歴】

2011年 医療法人川崎病院 外科 初期研修医/後期研修医
2014年 大阪府立急性期・総合医療センター 消化器外科 後期研修医
2016年 大阪大学医学部附属病院 消化器外科 医員
2017年 九州大学別府病院外科 大学院生・医員
2019年 大阪大学消化器外科 医員

【資格】

2019年 日本外科学会専門医
2019年 日本がん治療認定医機構がん治療認定医
2020年 日本消化器外科学会専門医