

## 臨床家の立場から見た肝癌のゲノム解析と病態生理

### ② ゲノム解析による肝発癌・進展メカニズムの解明

日本大学医学部消化器外科准教授  
東京大学先端科学技術研究センターゲノムサイエンス分野

緑川 泰

東京大学先端科学技術研究センターゲノムサイエンス分野

山本 尚吾

日本大学医学部消化器外科教授

高山 忠利

東京大学先端科学技術研究センターゲノムサイエンス分野教授

油谷 浩幸

#### KEYWORDS

次世代シーケンサー

多段階発癌

遺伝子変異

融合遺伝子

TERT

#### Summary

肝細胞癌の多くは慢性肝疾患を発生母地とし、遺伝子異常の蓄積により発癌、進展する多段階発癌である。今回、慢性肝疾患・早期肝癌・古典的肝癌について次世代シーケンサーにより、肝発癌および肝癌進展に関与する遺伝子異常について解析を行った。遺伝子変異数および染色体異常は古典的肝癌と比較して早期肝癌で有意に少なく、これらを反映して早期肝癌の遺伝子発現プロファイルは古典的肝癌と異なっていた。また、*TP53*、*CTNNB1*、*MLL*、*ARID2*の遺伝子変異が高頻度に認められ、p53およびWNT経路や*MLL*遺伝子群が肝発癌の段階で遺伝子変異が生じていたのに対し、肝癌進展に伴ってクロマチンリモデリング、AKT/PI3Kキナーゼの異常が認められた。さらにTERTはプロモータ領域の遺伝子変異、染色体異常、融合遺伝子、B型肝炎ウイルスの組み込みなどの複数の遺伝子異常により、肝癌初期から発現が上昇していた。

#### はじめに

肝細胞癌の多くはウイルス性肝炎、アルコール性肝炎などの慢性肝疾患を発生母地とし、前癌病変である異型結節や早期肝細胞癌を経て古典的肝癌へと進展してゆく多段階発癌である。その過程では複数の遺伝子異常が蓄積し、発現アレイやSNPアレイを用いた包括的遺伝子解析により、肝発癌および肝癌進展に関与

する責任遺伝子が同定されてきた<sup>1)2)</sup>。近年では次世代シーケンサーの普及により、各癌種に特異的な体細胞突然変異や挿入・欠失、染色体再配列などの網羅的な解析結果が、世界中の癌研究機関で構成する国際がんゲノムコンソーシアム(ICGC)や、2006年から米国で開始された大型癌ゲノムプロジェクトであるThe Cancer Genome Atlas(TCGA)より報告され、データベース化されている。肝細胞

癌においてもICGCプロジェクトとして、2014年に本邦より600例のゲノム解読により日本人において特徴的な遺伝子変異パターン(シグネチャー)を見出し、これまで肝細胞癌の危険因子とされていた肝炎ウイルスやアルコール多飲とは異なる、未知の肝細胞癌の発癌要因が存在する可能性を明らかにした<sup>3)</sup>。また、2017年にはTCGAより、エクソーム・RNAシーケンス、メチル化アレイ、