

## 肝細胞癌のゲノム医療を目指して

### ② 肝細胞癌における driver mutationと mutation burden

千葉大学大学院医学研究院消化器内科学講師

千葉 哲博

千葉大学大学院医学研究院消化器内科学教授

加藤 直也

#### KEY WORDS

肝細胞癌 次世代シーケンサー driver mutation  
mutation signature mutation burden

#### Summary

次世代シーケンサーの普及およびデータ解析技術の進歩により、ゲノム配列のハイスループットな解析が容易なものとなり、悪性腫瘍を含む多くの疾病のゲノム情報への直接的なアプローチが可能となっている。肝細胞癌においても網羅的ゲノム解析が数多くの症例で行われ、driver mutationやmutation signatureの解析が進み、肝発癌・進行メカニズムが遺伝学的側面から詳らかにされつつある。一方で、肺癌や腎癌などにおいてはmutation burden(腫瘍の変異負荷)の多い症例において、免疫チェックポイント阻害薬の治療効果が高い傾向があることが報告されており、mutation burdenの多寡が治療効果に直結する可能性が示唆されている。肝細胞癌においても複数の免疫チェックポイント阻害薬の治験が進行しており、ゲノム異常と病態形成の関連性の十分な理解は、今後よりいっそう重要性を増すものと考えられる。

#### はじめに

本邦において、肝細胞癌(HCC)は大腸癌、胃癌、肺癌、乳癌とともにいわゆる五大癌の1つとして位置づけにあるが、根治が難しく再発も多いことから、難治癌としても知られている。特に進行肝癌症例に対する化学療法の成績は未だ満足のいくものではなく、こうした症例の予後改善は喫緊の課題である。

近年の次世代シーケンサー(NGS)による技術革新と情報解析技術の進歩により、短時間で高精度にDNA塩基配列(シーケンス)データを取得することが可能となった。こうした技術は、ヒト全ゲノム解析などが

完遂した後にさまざまな疾患遺伝子の同定へと応用されてきたが、とりわけ種々の癌における体細胞ゲノムの塩基配列の変化(変異)、コピー数異常、ゲノム構造異常(転座、逆位、欠失、重複)の検出においても優れた威力を発揮している。複数の悪性腫瘍において国際がんゲノムコンソーシアム(ICGC)およびThe Cancer Genome Atlas(TCGA)などの国際的なプロジェクトによる大規模解析が同時進行的に行われ、HCCにおいても、多くのdriver mutationやmutation signatureの発見などの成果があげられている。その一方で、肺癌におけるEGFR遺伝子や悪性黒色腫におけるBRAF遺伝子の

ようなdruggableな遺伝子異常が見出せない問題点や、mutation burdenの多い症例で免疫療法が著効するといった新しい知見も次々と明らかにされている。

本稿では、NGSを用いた網羅的ゲノム解析の最新の知見について述べるとともに、ゲノム異常の視点からみたHCCへの新規治療アプローチの可能性についても概説する。

#### 遺伝子異常の蓄積とクローン進化

生殖系列細胞にも遺伝学的な異常を認める家族性腫瘍を除いて、一般的には正常な体細胞にゲノム異常が