

奨励賞受賞者の横顔紹介（日本語での研究内容の紹介）

受賞年度【領域】：2024 年度【基礎】

受賞者氏名（所属先）：深川 彰彦（国立がん研究センター研究所
がんゲノミクス研究分野）

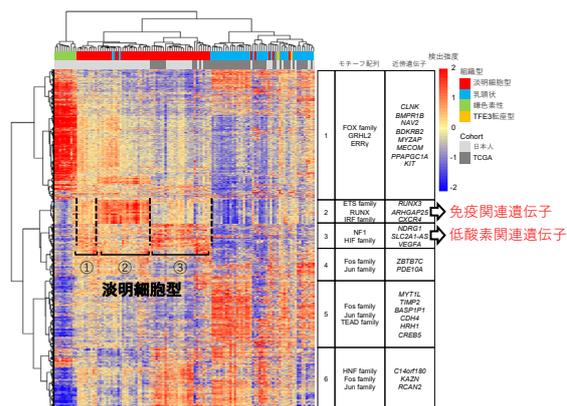
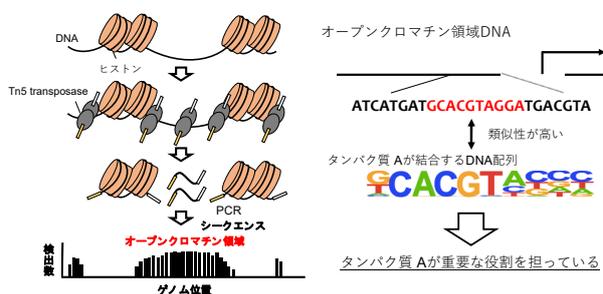
受賞課題：腎細胞がんのゲノム・エピゲノム統合解析



【記入欄】

本研究課題である腎細胞がんは世界中で年間 40 万人近くが罹患し、15 万人以上が亡くなっている泌尿器悪性腫瘍です。特に近年では高所得国でその罹患率が増加しています。糖尿病、高血圧、喫煙などが危険因子として報告されていますが、それらの危険因子の発癌への寄与は限定的であり、未知の発癌要因の存在が示唆されていました。また腎細胞がんの全ゲノム解析研究は日本人を対象としたものは十数症例の報告しかなく、日本人症例でのデータの蓄積や病態の解明が望まれていました。これらの問題を打開するため、国内最大規模となる最大 287 症例を対象に、腎細胞がんの全ゲノム解析・トランスクリプトーム解析・エピゲノム解析を行い、統合的に解析しました。オープンクロマチン領域を検出する ATAC シーケンスにより、オープンクロマチン領域に濃縮されているモチーフ配列から各組織型におけるマスター転写因子を同定しました。また腎細胞がんの中で最も頻度の高い淡明細胞型腎細胞癌はオープンクロマチンのパターンから 3 群に大別されました。そのうちの 1 群では chromosome14q の欠損という特徴的なゲノム異常を伴っており、制御性 T 細胞および濾胞性ヘルパー T 細胞の浸潤が高度で、加えてこのグループは術後早期に再発を来しやすいことが明らかになりました。また別の 1 群では、低酸素応答因子である HIF の下流遺伝子の活性化が見られ、SWI/SNF ファミリー遺伝子の変異を多く伴っていました。これらの結果は、今後の日本人腎細胞がんにおける診断・治療開発に貢献することが期待されます (Fukagawa *et al.*, *Nature Communications*, 2023)。

ATACシーケンスを用いた解析



また全ゲノム解析を用いて世界の様々な地域における人種や生活習慣の異なる地域ごとに発症頻度が異なる原因を解明し、地球規模で腎細胞がんの新たな予防戦略を進めることを目的とした国際共同研究に参加しました。発癌要因の推定に用いられる遺伝子変異のパターン(変異シグネチャー)解析を実施したところ、日本人の腎細胞がんでは他人種ではほとんど見られない特徴的な変異パターンが見られました。この結果は、日本人では腎細胞がんの発癌要因が異なるということ

を示しています。本研究では、その特徴的な変異パターンを誘発する原因物質は明らかになっていませんが、今後の更なる研究により原因物質が発見されれば、日本人腎細胞がんに対する新たな予防法の開発が期待されます (Senkin, Fukagawa *et al.*, *Nature*, 2024)。

