

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】：2022 年度 基礎

受賞者氏名（所属先）：田中庸介（国立がん研究センター研究所）

受賞課題：スキルス胃がんの発がん機構解明と臨床展開



【研究内容紹介】

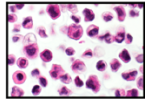
本研究課題の対象であるスキルス胃がんは、腹膜播種などの遠隔転移により臨床的に急速に増悪する点や、化学療法に対して治療抵抗性である点などから、極めて予後不良のサブタイプとして知られています。胃がんのゲノム研究は遺伝学的性質に基づく疾患分類や一部の分子標的の発見をもたらしましたが、スキルス胃がんにおける技術革新の恩恵は限定的でした。スキルス胃がんの多くの患者は早期の遠隔転移により外科的切除の対象とならないため病勢の強い典型的な症例のサンプルが得づらく、切除された原発巣検体も、周囲の間質成分が豊富でありがん細胞自体の純度が低く、正確なゲノム・エピゲノム解析への技術限界がありました。これらの問題点を克服すべく、我々はスキルス胃がん患者の腹水から腫瘍細胞の純化および細胞株樹立を行い、計 98 例の検体を用いて全ゲノムシーケンス、RNA シーケンス、クロマチン免疫沈降 (ChIP) シーケンス、メチル化アレイの統合解析、および患者由来細胞株を用いた薬効試験を行いました。まず、全ゲノム解析の結果、これまでの胃がんゲノム研究の既報に反し、本研究では治療標的となりうる RTK-RAS-MAPK 経路の遺伝子異常や *TP53* 遺伝子の異常を多く認めました。*PIGR* 遺伝子の異常などの新規のドライバー遺伝子異常も明らかになりました。これらの異常は腹水由来細胞のみならず原発巣検体でも認められ、スキルス胃がんが独自のゲノム異常を持った疾患単位であることが示唆されました(Tanaka et al., *Nature Cancer*, 2021)。また、阻害剤の投与実験により RTK-RAS-MAPK 経路異常が治療標的であることを *in vitro*, *in vivo* で示しました。さらに、症例の半数で上皮間葉転換 (EMT) 遺伝子経路が活性化していることを見出し、EMT 遺伝子高発現の群は SMAD3 を中心とする転写因子群、非 EMT 群は KLF5 を中心とした転写因子群による異なったスーパーエンハンサーのサーキットによってコントロールされていることが明らかになりました。これらの EMT 活性化は Hippo 経路遺伝子の活性化と協調していたため TEAD ファミリーが EMT 群の脆弱性であると考え、TEAD 阻害剤の有効性実験を行ったところ、単剤および他の分子標的薬との併用でも腫瘍抑制効果が認められ、EMT 群においては TEAD ファミリーが分子標的となりうることを示しました。以上の成果から、スキルス胃がんにおけるゲノムベースの治療方法の新たな可能性が示唆され、本知見を元にゲノム医療の適応拡大や、既存の分子標的薬を用いたスキルス胃がんに対する臨床試験の展開、あるいは TEAD 阻害などの新規標的に対する治療開発を臨床医とともに進めています。

スキルス胃がんの発がん機構解明と臨床展開

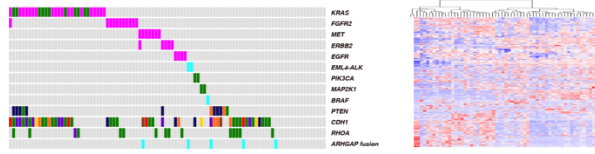
スキルス胃がん



腹水純化腫瘍



患者由来細胞株



RTK-RAS-MAPK 経路異常

EMT 群 non-EMT 群

治療標的となる RTK-RAS-MAPK 経路異常が半数に認められた

上皮間葉転換 (EMT) 関連遺伝子活性化群が半数に認められた

EMT

SE *SMAD3*

MET amplification ← MET inhibitor
CDKN2A/B loss
TAZ methylation ↓
 ↓
TEAD1 ↑ *TAZ* ↑ ← TEAD inhibitor

non-EMT

SE *ELF3* SE *KLF5* SE *EHF*

FGFR2 amplification ← FGFR inhibitor
EML4-ALK fusion ← ALK inhibitor
EGFR amplification ← EGFR inhibitor

スキルス胃がんの
Precision Medicine