

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）： 齋藤優樹

（国立がん研究センター研究所 分子腫瘍学分野）

受賞課題：「同一がん遺伝子内における複数変異の全体像と意義」



【記入欄（1,000 文字程度+図表）】

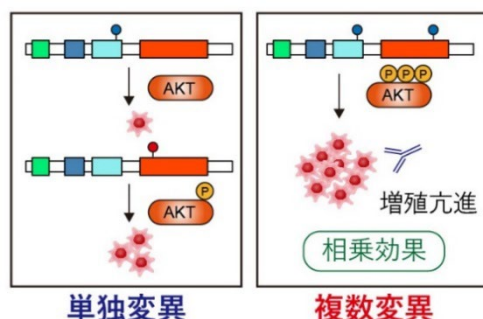
本研究は、発表当時過去最大規模の症例数である約6万例の大規模がんゲノムデータを用いた遺伝子解析を通じて、同一がん遺伝子内における複数変異が比較的高頻度に存在し、変異同士が相乗的に機能するという新たな発がん機構を発見したものです。

（論文 URL：<https://www.nature.com/articles/s41586-020-2175-2>）

従来、がん遺伝子は「単独」の機能獲得型変異（ホットスポット変異）を獲得する事により、がん化を促進すると考えられてきました。しかし、受賞者らは大規模ゲノムデータ解析を通じて、「同一がん遺伝子内の複数変異」（以後「複数変異」）という現象が、様々ながん遺伝子に共通して認められる一般的な現象である事を見出しました。また遺伝子変異分布や変異の種類解析から、複数変異は単独変異とは異なるパターンを示す事を明らかにしました。

同一がん遺伝子内の複数変異はしばしば認められ、単独変異と変異パターンに違いがあることから、受賞者は同一がん遺伝子内の複数変異にはがん化を促進する機能があるのではないかと考えました。そこで *PIK3CA* 遺伝子の複数変異を導入した細胞株を作成し、野生型や単独変異を導入した細胞株と比較しました。その結果、複数変異を導入した細胞株は、in vivo/in vitro いずれにおいても細胞増殖の亢進を認めました。これらの結果から、複数変異は単独変異より強いがん化促進能を持つことが強く示唆されました。さらに、ノックアウト細胞株や薬剤スクリーニングデータの解析から、*PIK3CA* 遺伝子の複数変異を有する細胞株は、単独変異を有する細胞株に比べて、当該遺伝子自体への依存度が上昇しており、PI3K 阻害剤に高い感受性を示す事が明らかとなりました。この結果は、複数変異を有する場合に、当該遺伝子への依存性が高くなり、当該遺伝子を標的とした分子標的薬が奏功しやすい可能性を示しています。

以上のように、受賞者らは、「同一がん遺伝子内における複数変異」という新たな発がん機構を明らかにしました。単独では機能的に弱い変異であっても、複数個生じる事により分子レベルで相乗作用を示し、下流シグナルの活性を亢進させる事で、強いがん化促進作用を示します。



現在、受賞者らは、がん遺伝子だけではなく、がん抑制遺伝子にも研究対象を広げ、がん種横断的解析や大規模スクリーニング実験などを通じて、がん関連遺伝子異常の理解を進めております。さらに、がんの人種・地域間差の解明を目指した研究もすすめており、がんゲノムデータを用いたがん発症・進展の統合的理解を目指しております。