

Comprehensive genomic characterization defines human glioblastoma genes and core pathways

The Cancer Genome Atlas Research Network

Nature 455 : 1061-1068, 2008

癌の発生，悪性化には多くの遺伝子異常が関与していることが明らかとなり，体系的かつ包括的にその遺伝子異常を同定し，その目録を作成することを目的とした癌ゲノムアトラス計画（The Cancer Genome Atlas : TCGA）が計画され，その予備調査が膠芽腫，肺癌，卵巣癌に対し開始された．本報告では 206 例の膠芽腫に対し，DNA コピー数，遺伝子発現，DNA メチル化を網羅的に解析し，さらに 91 例に対し 601 遺伝子の塩基配列を解析した．8 つの主要な遺伝子変異が同定されたが，その中にはこれまであまり報告されていない NF1, ERBB2, PIK3R1 が含まれていた．遺伝子変異の頻度は再発例に有意に高く，これらはミスマッチ修復異常に伴う hypermutator 表現型に起因する．治療

症例における MGMT メチル化とミスマッチ修復異常に伴う変異の蓄積は治療抵抗性の機序への関与が示唆されている．また，網羅的に遺伝子変異を解析することで，膠芽腫では RTK/RAS/PI3K, p53, RB シグナル伝達系に各々 80% 前後，すべての系に何らかの異常を認める症例が 74% 同定され，この 3 つのシグナル伝達系が膠芽腫における中心的役割を果たしていると考えられる．今後の分子標的治療の導入に向け，それぞれのシグナル伝達系のどの分子の異常が関与しているかを同定することで，より適切な治療標的分子を選択することが可能となる．TCGA による癌関連遺伝子異常に関する莫大な情報提供は，癌の分子生物学的知識を急速に拡大することとなる．

【コメント】本予備調査により，TCGA が実現可能であり，有用な情報提供が可能であることが証明された．今後，TCGA が本格的に始動し，腫瘍に関する多次元的情報が提供されることとなり，癌の分子生物学的研究は飛躍的に進歩することとなる．神経膠芽腫に対し今後より適切な分子生物学的評価をもとに診断，治療を決定する時代がやってくるものと考えられる．

Assessing the significance of chromosomal aberrations in cancer: Methodology and application to glioma

Beroukhir R, Getz G, Nghiemphu L, Barretina J, Hsueh T, Linhart D, Vivanco I, Lee JC, Huang JH, Alexander S, Du J, Kau T, Thomas RK, Shah K, Soto H, Perner S, Prensner J, DeBiasi RM, Demichelis F, Hatton C, Rubin MA, Garraway LA, Nelson SF, Liao L, Mischel PS, Cloughesy TF, Meyerson M, Golub TA, Lander ES, Mellinghoff IK, and Sellers WR

Proc Natl Acad Sci U S A 104 : 20007-20012, 2007

近年，種々の腫瘍に対する網羅的遺伝子解析の報告があるが，それらの結果は必ずしも一致していない．Genomic Identification of Significant Target in Cancer (GISTIC) は，網羅的な解析結果から真に生物学的意義のある異常(driver)と偶発的に起こる変異(passenger)を同定することを目的に開発された．141 例のグリオーマに対し SNP array を用い遺伝子異常の解析を行い，先の 2 つの報告と比較検討した．これまでの評価法では，その結果にほとんど一致がみられなかったが，GISTIC を用いることで一致した 16 の広

域異常と 16 の局所異常を同定することができた．広域異常は増幅 6, 欠失 9, そして 17p のコピー数の変化を伴わない LOH であった．このうち染色体 7 番の増幅と 10 番の欠失が高頻度であった．局所異常の中では特に 4q12, 7p11.2 の増幅と 1p36.31, 9p21.3 の欠失の頻度が高かった．興味深いことは p53 遺伝子がコピー数の変化を伴わない LOH による不活化されている可能性が示唆されたことである．また，高頻度の変化がみられる 7 番染色体では，広域異常と EGFR を含む局所異常では，前者が MET シグナル伝達系，後者が EGFR シグナル伝達系により深く関与していることが示された．GISTIC を使用することで重要な癌関連遺伝子を同定することが可能となり，今後の分子標的マーカーを同定する上で有用な方法となる．

【コメント】網羅的遺伝子解析では莫大な情報が一度に得られるが，そのデータ解析法により解釈が異なる可能性があり，真に重要な driver 遺伝子を同定することは困難であった．GISTIC を用いることでその正確性が増し，さまざまなデータセットを同時に解析することが可能となり，前述の TCGA にも応用されている．その生物学的意義の違いより，遺伝子変化領域を同定することの重要性も示している．

（溝口昌弘 九州大学大学院医学研究院脳神経外科）