

国際がんゲノムコンソーシアムでの ゲノム解析の成果と今後の方向性



柴田 龍弘
がんゲノミクス研究分野
国立がん研究センター 研究所

国際がんゲノムコンソーシアム(International Cancer Genome Consortium :ICGC)とは

- 国際協力によってがんゲノムに関するカタログを作製しようというプロジェクトが提唱され、2007年の準備委員会を経て、2008年に正式に発足した(ヒトゲノムプロジェクト・ハップマッププロジェクトに続く第3の国際ゲノムプロジェクトである)。
- コンソーシアムの目的は、国際共同研究により、**50種類のがん**について(それぞれのがんについて**少なくとも500症例**)包括的かつ高解像度なゲノム解析を行い、**がんゲノム異常のカタログ**を作製し、そのデータを**無償で世界中の研究者に公開**し、がん研究の推進を目指すというもの。

ICGC Goal: To obtain a comprehensive description of genomic, transcriptomic and epigenomic changes in **50 different tumor types and/or subtypes** which are of clinical and societal importance across the globe.

Large cancer genome projects:

何のための大型プロジェクトか？

何を成し遂げ、何をしているのか？

将来の方向性は？

ICGC Goal: To obtain a comprehensive description of genomic, transcriptomic and epigenomic changes in **50 different tumor types and/or subtypes** which are of clinical and societal importance across the globe.

Large cancer genome projects: 何のための大型プロジェクトか？

がん遺伝子の発見と分子標的治療の開発

米国(FDA) 承認

日本での承認

BCR-ABL 融合遺伝子
(グリベック)

発見から41年

1960
Ph染色体の発見

1973
融合遺伝子の同定

1993-5
グリベックの開発

1999
臨床試験による
有効性の証明

2001 2001

ERBB2増幅
(ハーセプチン)

発見から16年

1985-7
ERBB2がん遺伝子の発見

1996
治療反応性との相関

1998 2001

BRAF変異
(ゼルボラフ)

発見から9+年

2002
BRAFがん遺伝子の発見

2010
臨床試験による有効性の証明

2011
臨床試験中

ALK融合遺伝子
(ザルコリ)

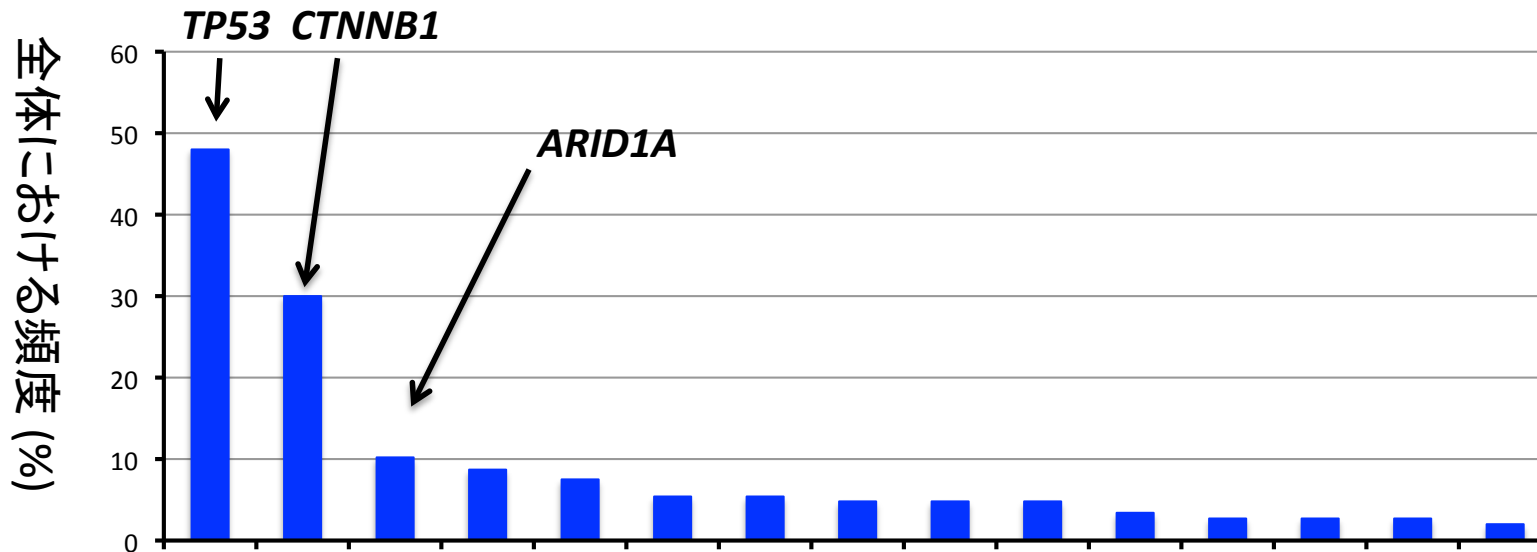
発見から5年

2007 2010 2011 2012

ALK融合遺伝子の発見
臨床試験による有効性の証明

がんにおけるゲノム異常の多様性: (病理診断を越えた) **molecular subtype**によるフラクシオン化

肝臓がん120症例におけるドライバー変異の分布



一番頻度の高いTP53遺伝子でも全体の40%。3番目以降は全体の10%にしか変異を認めない。がんで起こっている変異数(30~100個)を考えると、同じ変異の組み合わせをもっている症例は少ない。

これはlong-tail mutation list (低頻度の変異がたくさん認められる現象)として知られ、他のがん種でも同様の結果が報告されている。

Large cancer genome projects: 何のための大型プロジェクトか？

The most important contribution to science of these large-scale projects is **the generation and transfer of resources, databases and technologies to the scientific community.**

各国が協調し、がん種を分担、新しい技術や経験を共有することで、がんゲノム解析に関する方法論や経験、変異カタログデータベース、新技術を**効率的に**生み出し、それを世界のがん研究者、コミュニティーに**無償で活用・共有**してもらい、がん研究・がん医療を推進する。



がん研究におけるヒトゲノムプロジェクトという位置づけ:
コストは下がったが、解き終えるには数倍難しい問題

What ICGC has done? : Leading cancer genome research

- 1. The first large-scale project for application of new sequencing technologies to medical/disease research**
- 2. Systematic identification of cancer genes, including therapeutic targets, in a wide range of tumors**
- 3. Discover new cancer genome signatures, which challenge our concepts of cancer**

1. The first large-scale project for application of new sequencing technologies to medical/disease research

First application of NGS to single solid cancer genome sequencing (2009)

ARTICLES

ARTICLES

A small-cell lung cancer genome with complex signatures of tobacco exposure

Erin D. Pleasance¹, Philip J. Stephens¹, Sarah O'Meara^{1,2}, David J. McBride¹, Alison Meynert³, David Jones¹, Meng-Lay Lin¹, David Beare¹, King Wai Lau¹, Chris Greenman¹, Ignacio Varela¹, Serena Nik-Zainal¹, Helen R. Davies¹, Gonzalo R. Ordóñez¹, Laura J. Mudie¹, Calli Latimer¹, Sarah Edkins¹, Lucy Stebbings¹, Lina Chen¹, Mingming Jia¹, Catherine Leroy¹, John Marshall¹, Andrew Menzies¹, Adam Butler¹, Jon W. Teague¹, Jonathon Mangion², Yongming A. Sun⁴, Stephen F. McLaughlin⁵, Heather E. Peckham⁵, Eric F. Tsung⁵, Gina L. Costa⁵, Clarence C. Lee⁵, John D. Minna⁶, Adi Gazdar⁶, Ewan Birney³, Michael D. Rhodes⁴, Kevin J. McKernan⁵, Michael R. Stratton^{1,7}, P. Andrew Futreal¹ & Peter J. Campbell^{1,8}

A comprehensive catalogue of somatic mutations from a human cancer genome

Erin D. Pleasance^{1*}, R. Keira Cheetham^{2*}, Philip J. Stephens¹, David J. McBride¹, Sean J. Humphray², Chris D. Greenman¹, Ignacio Varela¹, Meng-Lay Lin¹, Gonzalo R. Ordóñez¹, Graham R. Bignell¹, Kai Ye³, Julie Alipaz⁴, Markus J. Bauer², David Beare¹, Adam Butler¹, Richard J. Carter², Lina Chen¹, Anthony J. Cox², Sarah Edkins¹, Paula I. Kokko-Gonzales², Niall A. Gormley², Russell J. Grocock², Christian D. Haudenschild², Matthew M. Hims², Terena James², Mingming Jia¹, Zoya Kingsbury², Catherine Leroy¹, John Marshall¹, Andrew Menzies¹, Laura J. Mudie¹, Zemin Ning¹, Tom Royce⁴, Ole B. Schulz-Trieglaff², Anastassia Spiridou², Lucy A. Stebbings¹, Lukasz Szajkowski², Jon Teague¹, David Williamson⁵, Lynda Chin⁶, Mark T. Ross², Peter J. Campbell¹, David R. Bentley², P. Andrew Futreal¹ & Michael R. Stratton^{1,7}

Large scale cancer genome data analysis (5,000-7,000 cases in one study) (2013)

ARTICLE

doi:10.1038/r

Emerging landscape of oncogenic signatures across human cancers

Signatures of mutational processes in human cancer

2. Systematic identification of cancer genes, including therapeutic targets, in a range of tumors

Whole-genome sequencing of liver cancers identifies etiological influences on mutation patterns and recurrent mutations in chromatin regulators

LETTER

[doi:10.1038](https://doi.org/10.1038)

The landscape of cancer genes and mutational processes in breast cancer

LETTER

[doi:10.1038/nature10833](https://doi.org/10.1038/nature10833)

Driver mutations in histone H3.3 and chromatin remodelling genes in paediatric glioblastoma

3. Discover new cancer genome signatures, which challenge our concepts of cancer

**Massive Genomic Rearrangement Acquired
in a Single Catastrophic Event
during Cancer Development**

**Mutational Processes Molding the Genomes
of 21 Breast Cancers**

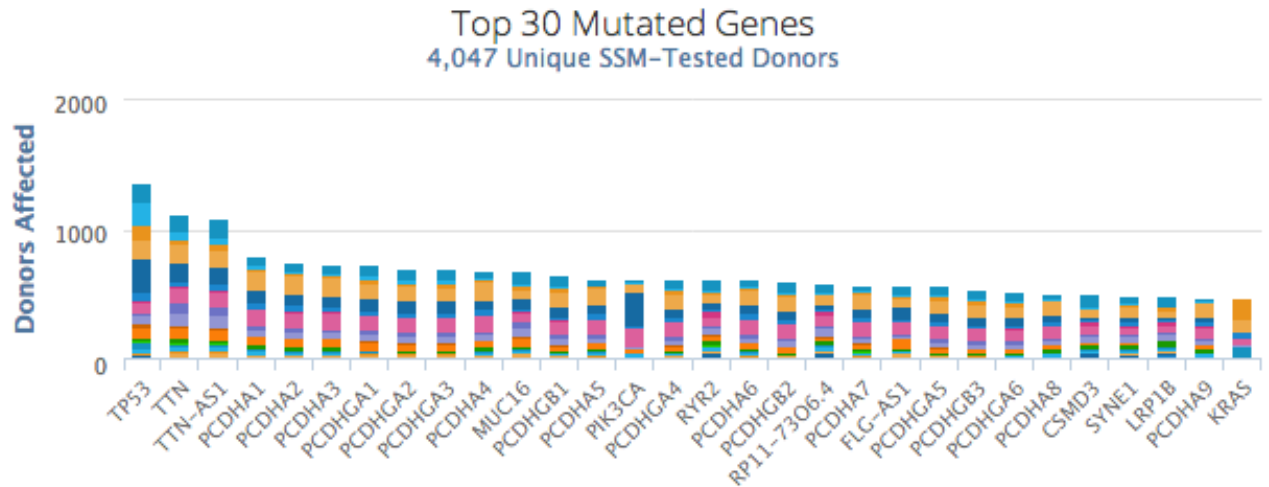
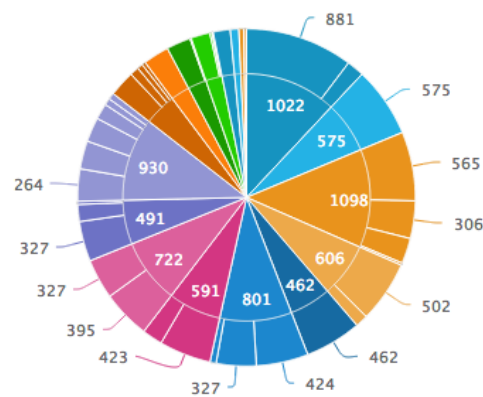
**Hypermethylation of the Inactive
X Chromosome Is a Frequent
Event in Cancer**

**The Landscape of Microsatellite
Instability in Colorectal and
Endometrial Cancer Genomes**

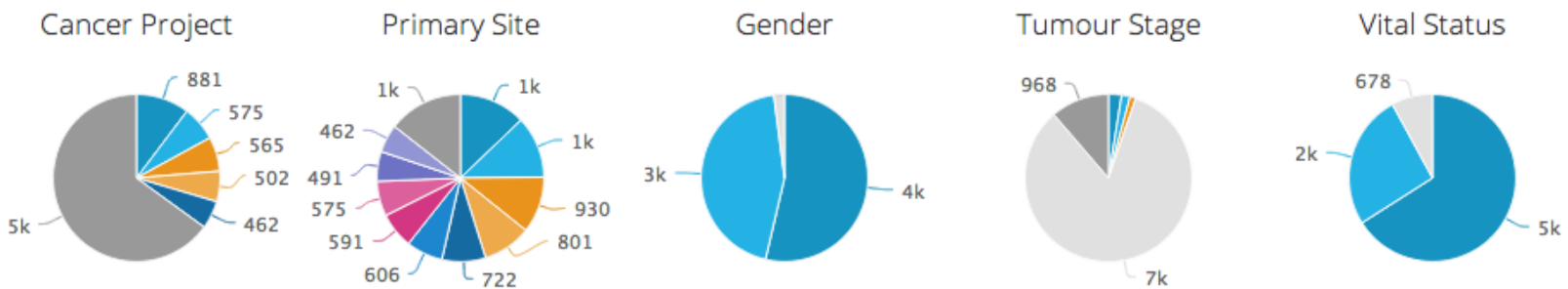
Provide a publically available world-wide cancer genome database

Data Release 14
September 26th, 2013

Donor Distribution by Primary Site



Cancer projects	41
Cancer primary sites	18
Donors	8,532
Simple somatic mutations	2,184,526
Mutated genes	54,682

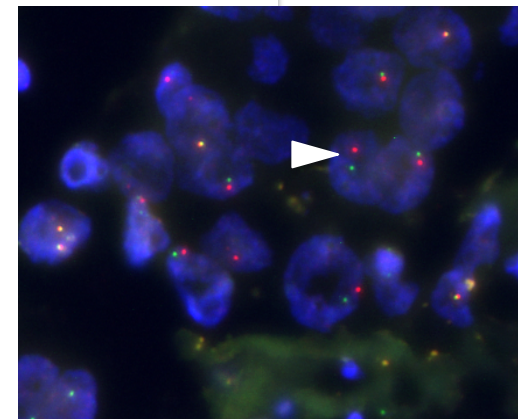
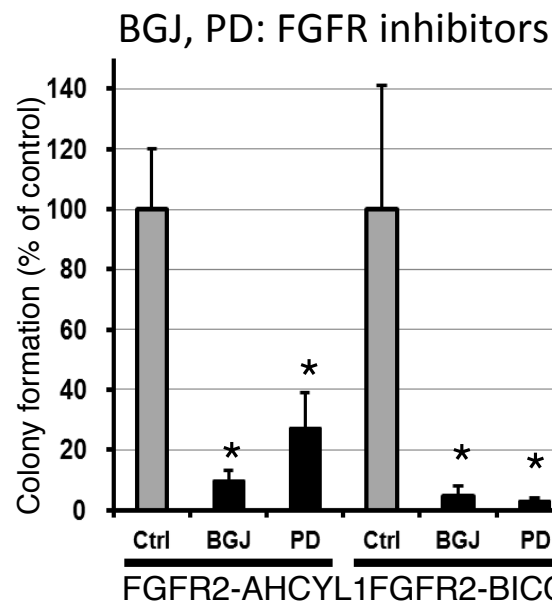
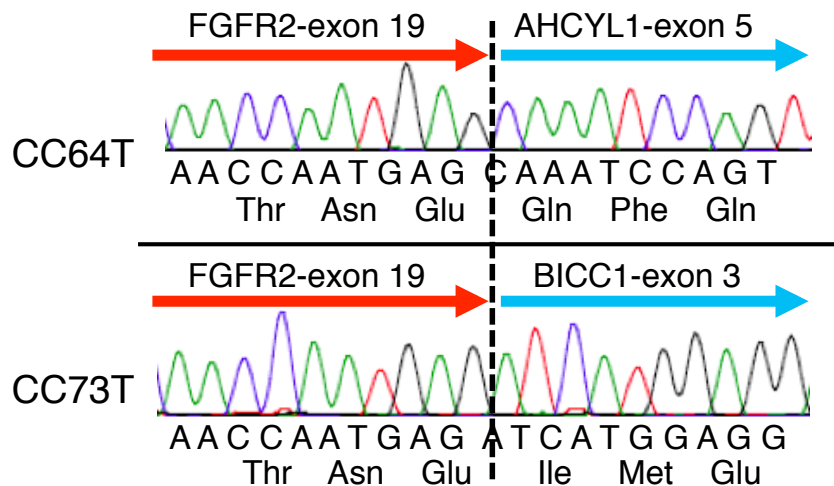
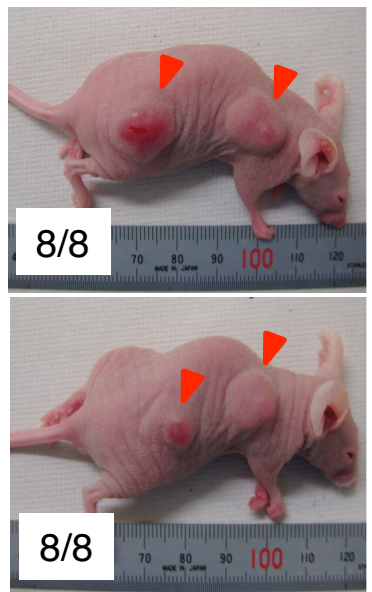
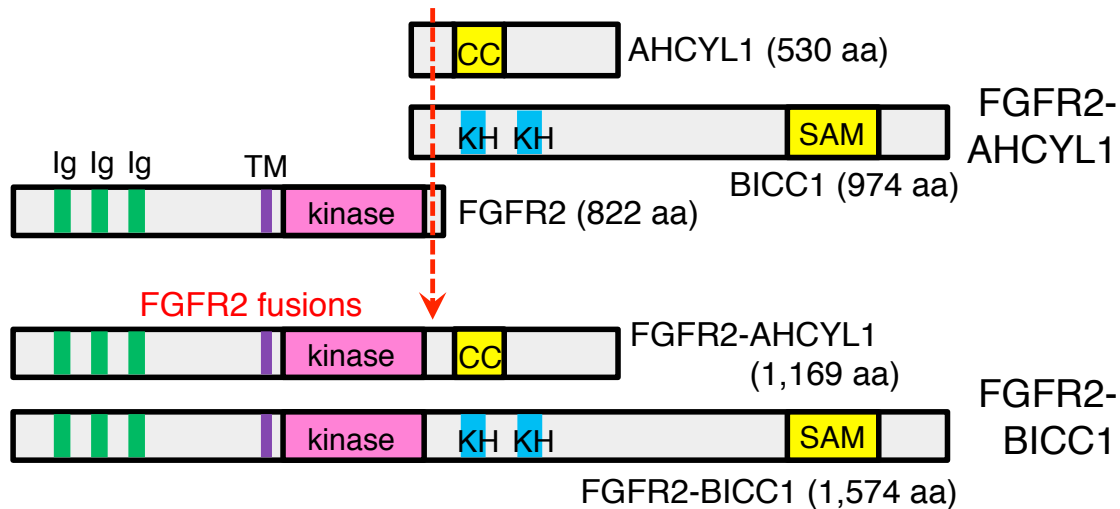


What ICGC is now doing and where are we going?

- 1. Completion of cancer genome catalog and provide a publically available world-wide cancer genome database**
- 2. Standardization of cancer genome sequencing and analysis (data analysis, methods)**
- 3. Pan-cancer analysis and rare cancer analysis**
- 4. Establishment of global genome data sharing platform (Global alliance)**

Rare cancer analysis:

胆道がんにおける新規キナーゼ融合遺伝子の発見



(新井ら, *Hepatology* in press)

第3次対がん総合戦略研究推進事業

まとめ

- 国際がんゲノムコンソーシアムは、がんゲノム研究において主導的な役割を果たし、新たながん遺伝子の発見やがんゲノムの姿について多くの研究成果を輩出した。また個別化医療の基盤となるがんゲノムデータベースの構築と公開を着実に進めている。そうした現場に**日本の研究グループが継続して参加・貢献することは戦略的に極めて重要**。
- 包括的ながんゲノム解析は、**がんのフラクシオン化を指向**する。究極の個別化は1例ごととなるが、適切な層別化についてはまだ十分な科学的な根拠はない。
- がんゲノムデータは、現在の我々の技術・知識で開発可能な治療標的を提示するのみならず、**将来のがん治療法開発にとって重要な地図**であり、進むべき方角を照らしてくれる**道しるべ**となる。
- がんの複雑性・多様性を理解し、個別化医療の実現と革新的な治療・臨床開発を進めるためには、(次の世代から産まれる)**若く新しい才能と技術革新**に加えて、**より大きなデータ**が必要である。

We need more data, talent and innovation to fight cancer.

Acknowledgements

Cancer patients who agreed to use their samples for our research

NCC Research Institute

Yasushi Totoki, Fumie Hosoda, Yasuhito Arai, Takuya Shirakihara, Tomoko Urushidate, Shouko Ohashi, Tatsuhiro Shibata

Takashi Kohno, Hitoshi Ichikawa

Hiroshi Sakamoto, Teruhiko Yoshida

Hitoshi Nakagama

NCC Central Hospital

Hidenori Ojima, Kazuaki Shimada, Takuji Okusaka, Tomoo Kosuge

Koji Tsuta, Shunichi Watanabe

Research Center for Advanced Science and Technology, U. of Tokyo

Hiroyuki Aburatani, Kenji Tatsuno, Shogo Yamamoto

Kyoto University

Kazuto Kato

National Institute of Biomedical Innovation

Jun Kusuda, Yoshihiko Sano, Sachiko Suematsu, Hideo Eno

RIKEN CGM

Hidewaki Nakagawa, Akihiro Fujimoto, Tatsuhiko Tsunoda, Kaoru Nakano, Kumiko Makino, Tetsuo Abe, Keith Boroevich, Michiaki Kubo, Noayuki Kamatani

Human Genome Center, Institute of Medical Science, U. of Tokyo

Masao Nagasaki, Tetsuro Shibuya, Yoko Tanaka, Rui Yamaguchi, Atsuji Niida, Satoru Miyano, Yusuke Nakamura

Wakayama Medical University

Masaki Ueno, Yuki Yamaue

Osaka Medical Center for Cancer & Cardiovascular Diseases

Akimasa Yamada, Osamu Ishikawa

Tokyo Women's Medical University

Syunichi Ariizumi, Masakazu Yamamoto

Hiroshima University

Yoshiiku Kawakami, Kouji Arihira, Kazuaki Chayama