

PRESS RELEASE (2016/02/19)

大腸がんの進化原理を解明！がんに対する予防と新しい治療法へ期待

概要

九州大学病院別府病院の三森功士教授と、HPCI 戦略プログラム 分野1「予測する生命科学・医療および創薬基盤」プロジェクトの東京大学医科学研究所の新井田厚司助教、宮野悟教授、および大阪大学大学院医学系研究科の森正樹教授らの研究グループは、大腸がんが非常に多様な遺伝子変異（※1）を持つ、不均一な細胞集団から構成されていること、またがん細胞の生存とは関係のない遺伝子変異の蓄積による「中立進化」によってこのような腫瘍内不均一性（※2）が生まれることを明らかにしました。今回の成果は、がんに対する新しい治療法や治療戦略を生み出すための基盤になると期待されます。

本研究の成果は2016年2月18日(木)午前11時(米国太平洋時間)に米国学術誌「PLOS Genetics」で掲載されました。

背景

大腸がんは一つの正常な大腸粘膜細胞が遺伝子変異を蓄積しながら進化し、異常増殖することで発生すると考えられています。この遺伝子変異の組み合わせは患者さんごとに異なることが明らかになっています。さらに一人の患者さんのがんの中でも異なる遺伝子変異の組み合わせを持つ細胞が多く存在し、一つのがんを構成していることも明らかになっています。この現象は腫瘍内不均一性と呼ばれており、がんの治療抵抗性の一因と考えられています。ある抗がん剤が効く細胞が一つの腫瘍の大部分を占めているとき、それらの細胞には抗がん剤が有効ですが、もしその抗がん剤への耐性を引き起こす遺伝子変異を持つ細胞が存在すると、そのうち耐性細胞が増えることによってがんは再発してしまいます。これまで、多くの大腸がんに関わる遺伝子変異が同定されてきましたが、実際どのように遺伝子変異が蓄積されながらがんが進化するか、また大腸がんにどのような腫瘍内不均一性が存在するかは明らかではありませんでした。

内容

がんの進化や不均一性を明らかにする方法として、一つのがんから複数の位置の異なる部位を採取し、解析する方法があります。がんが多様なクローンから構成されていれば、複数の部位で異なる遺伝子変異を検出することが可能です。また複数の部位に共通する異常は進化の前半に起こっており、共通しない異常は進化の後半に起こっていると推測することができます。本研究グループは9症例の大腸がんからそれぞれ5~21か所、合計75か所の検体採取を行い、このような複数の部位の大規模遺伝子変異解析を行いました。特に本研究のユニークな点として、次世代シーケンサー（※3）等を用いて複数のタイプの遺伝子変異の不均一性を統合的に評価したことが挙げられます。その結果、大腸がんには一塩基変異、コピー数異常、DNAメチル化といった様々なタイプの遺伝子変異について高い腫瘍内不均一性が存在することが明らかになりました（図1）。

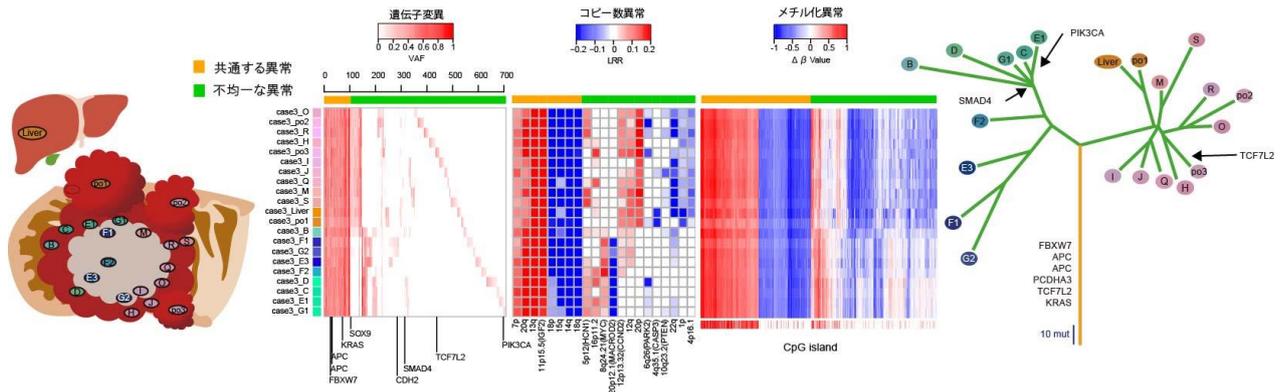


図 1 一つの腫瘍の複数の部位の大規模遺伝子変異解析により得られた腫瘍内不均一性データとそれから推測されたがんの進化系統樹

また進化の前半にみられる遺伝子変異の特徴として、加齢と関連する異常が挙げられました。この結果から、がん化に必要な遺伝子変異は私たちの体の中の正常細胞にも加齢に伴って徐々に刻まれていると考えられました。この加齢と進化初期異常の関連は、さらにアメリカの国家プロジェクト **The Cancer Genome Atlas** によって公開されている大腸がん、約 260 例の大規模遺伝子変異データを、ヒトゲノム解析センターのスーパーコンピューター (※4) を用いて再解析することで検証されました。

更に、東京大学医科学研究所の協力で、スーパーコンピューター「京」を利用してがんの進化をシミュレーションすることにより、このような高い腫瘍内不均一性がどのようにして生まれるかを明らかにしました。(図 2)。大規模遺伝子変異解析の結果と合わせて考えることにより、腫瘍内不均一性はがん細胞に有利になるような遺伝子変異が選択されて蓄積する「ダーウィンの進化」によるものというより、がん細胞の生存とは関係のない遺伝子変異の蓄積による「中立進化」によって生み出していることが強く推測されました。

以上、大規模遺伝子変異解析とシミュレーションにより、大腸がんの進化原理の一端が明らかになりました (図 3)。

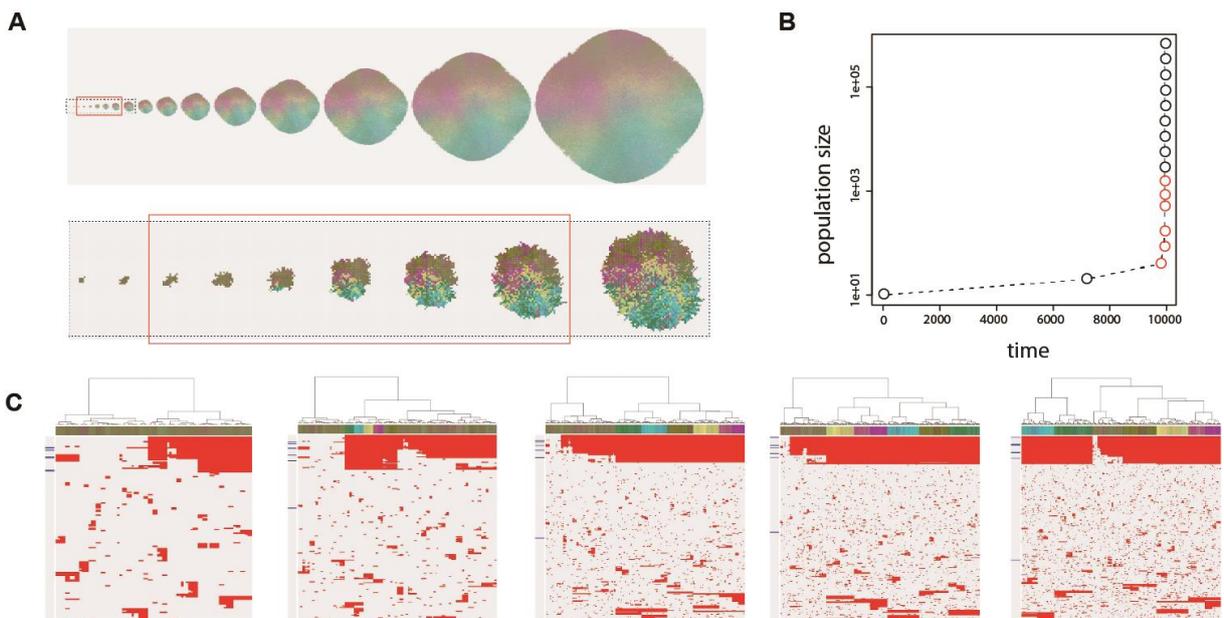


図 2 がんの進化のシミュレーションの可視化。
(A) 成長するがん (B) 増殖曲線 (C) 遺伝子変異パターン。

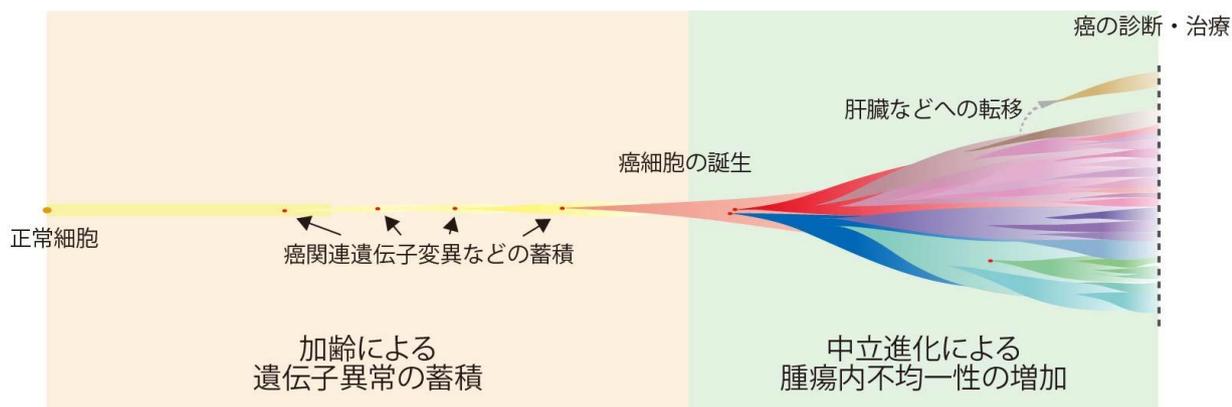


図3 本研究により提唱された大腸がん進化のモデル図

■効果・今後の展開

今回の研究から、私たちの持つ正常細胞は加齢によって徐々に様々な遺伝子変異が起こっていることが予測され、将来的に大腸がんの原因になることが示唆されました。既にごがんの「種」を多く持っている私たちの体に対して、がんに対する予防、対応として何が有効となるのか、がんの進化がさらに詳細に解明されることによって明らかとなると考えられます。また腫瘍内不均一性は、がんの化学療法における治療不応性や耐性化の原因となっていると考えられています。本研究により、スーパーコンピュータを用いてがんの不均一性が生まれるメカニズムを理解することが可能になったため、がんの多様化を阻害する治療方法や、不均一性を持つ細胞集団に効果的な治療戦略を考える重要な基盤となると期待されます。

例えば、これまで高度進行大腸癌の予後が数年前までは1年程度だったのが、多剤併用療法の普及により飛躍的に伸び、いまでは3年近くまで伸びています。このことは本研究で明らかになった高い腫瘍内不均一性で説明できる可能性があります。今後本研究グループはスーパーコンピュータによるシミュレーションを用いて更に良い治療戦略を探索する予定です。

■本研究について

本研究成果は、先端研究助成基金助成金(最先端・次世代研究開発支援プログラム)(課題番号:LS094)、文部科学省科学研究費補助金 新学術領域研究(複合領域:4201)およびHPCI戦略プログラム分野1「予測する生命科学・医療および創薬基盤」の支援により得られました。また、この研究では九州大学大学院生の内龍太郎、大阪大学大学院生の高橋佑典が重要な役割を果たしました。内は特にゲノムおよびエピゲノムデータの包括的解析と英文執筆、高橋は9例の症例集積と多領域の分割とDNAおよびRNAの抽出を行っております。

■論文について

雑誌名: PLOS Genetics

論文タイトル: Integrated Multiregional Analysis Proposing a New Model of Colorectal Cancer Evolution

著者名: Ryutaro Uchi, Yusuke Takahashi, Atsushi Niida, Teppei Shimamura, Hidenari Hirata, Keishi Sugimachi, Genta Sawada, Takeshi Iwaya, Junji Kurashige, Yoshiaki Shinden, Tomohiro Iguchi, Hidetoshi Eguchi, Kenichi Chiba, Yuichi Shiraishi, Genta Nagae, Kenichi Yoshida, Yasunobu Nagata, Hiroshi Haeno, Hirofumi Yamamoto, Hideshi Ishii, Yuichiro Doki, Hisae Inuma, Shin Sasaki, Satoshi Nagayama, Kazutaka Yamada, Shinichi Yachida, Mamoru Kato, Tatsuhiro Shibata, Eiji Oki, Hiroshi Saeki, Ken Shirabe, Yoshinao Oda, Yoshihiko Maehara, Shizuo Komune, Masaki Mori, Yutaka Suzuki, Ken Yamamoto, Hiroyuki Aburatani, Seishi Ogawa, Satoru Miyano, Koshi Mimori

【用語解説】

(※1) 遺伝子変異: 細胞は約2万種類の遺伝子から作られているが、各遺伝子に入る傷の事。細胞の増殖を制御する遺伝子群に遺伝子変異が蓄積される事で、細胞が異常増殖しがん化すると考えられている。

(※2) 腫瘍内不均一性：一つの腫瘍は億を超える非常に多くの細胞によって構成されている。この複数のがん細胞はもともと一つのがん細胞から生まれているため、共通する遺伝子変異を持っている。一方で細胞ごとにそれぞれ異なる遺伝子変異を持っていることも確認されており、この現象が腫瘍内不均一性と呼ばれている。

(※3) 次世代シーケンサー：2万種類の遺伝子の情報は ATGC の4種類の文字のみを用いた 30億個の文字列により表せられる。この文字列を読み解く方法として、従来、蛍光キャピラリーシーケンサーが用いられてきたが、近年開発された次世代シーケンサーにより、桁違いに高速かつ安価に文字列を読むことができるようになった。

(※4) スーパーコンピューター：科学技術計算を主要目的とする大規模コンピューターである。生物学の分野では次世代シーケンスなどの大規模データ解析に用いられている。本研究では理化学研究所に設置された世界有数のスーパーコンピューターである「京」および医学生物学専用計算機として国内最大である東京大学ヒトゲノム解析センターのスーパーコンピューターが用いられている。

【お問い合わせ】

九州大学病院別府病院外科

教授 三森 功士 (みもり こおし)

電話：0977-27-1650

FAX：0977-27-1651

Mail：kmimori@beppu.kyushu-u.ac.jp

東京大学医科学研究所ヘルスインテリジェンスセンター

助教 新井田 厚司 (にいだ あつし)

電話：03-5449-5615

FAX：03-5449-5442

Mail：aniida@ims.u-tokyo.ac.jp

大阪大学大学院消化器外科

教授 森 正樹 (もり まさき)

電話：06-6879-3258

FAX：06-6879-3259

Mail：mmori@gesurg.med.osaka-u.ac.jp