



加齢に伴う正常組織の遺伝子異常とがん化のメカニズムの解明 —食道上皮の真実。がん遺伝子の変異は乳児期に始まっていた—

研究・開発機関：京都大学大学院 医学研究科 腫瘍生物学講座、
東京大学 医科学研究所 ヒトゲノム解析センター
利用施設：東京大学 医科学研究所 ヒトゲノム解析センター SHIROKANE
計算規模：1PFLOS、2000 コア計算機で1カ月
利用ソフトウェア：大規模がんゲノムシーケンスデータ解析パイプライン Genomon

Before

- これまで、「一見正常」な食道に生じている遺伝子変異をあえて観察することはなく、病的にがんとは認められない部分は「正常」と信じられていました。
- そのため、がんがなぜ高齢者によく発症するのか、また、飲酒や喫煙といったリスクによってどのように促進されるのかについて、科学的によくわかっていませんでした。

After

- 食道上皮では、食道がんで頻りに認められるがん遺伝子の変異した細胞が加齢とともに増え、70歳以上では全食道の40%から80%が、その変異をもった細胞で置き換わっていることが判りました。
- この異常な細胞による食道上皮の再構築は、全ての健常人に例外なく乳児期から始まっており、飲酒と喫煙がそれを強く促進していることが判りました。

背景と目的

小川誠司（京大医学研究科教授）、横山頭礼（京大医学部附属病院特定助教）、垣内伸之（京大医学研究科研究員）、吉里哲一（同助教）、武藤学（同教授）、宮野悟（当時、東京大学医科学研究所教授）らを中心とする研究チームは、食道がんが高度の飲酒歴と喫煙歴を有する人によく発症することに着目し、「一見正常」な食道に生じている遺伝子変異を、最新の遺伝子解析技術で詳細に解析することにより、がんが高齢者で発症するメカニズムの一端を解明することに成功しました。すなわち、スパコン上に実装された Genomon というアプリが、大規模なゲノムシーケンスデータからそのメカニズムの全貌を暴きだしたのです。

がんという病気は、一つの細胞が異常な細胞分裂を繰り返して際限なく増殖することによって発症する病気です。がんの発症時には、こうした異常な細胞は数千億個にも達すると考えられますが、それらは、もとをたせば、30 数兆個の中のたった一つの細胞が異常に増殖した結果だということになります。こうした一つの細胞に由来する細胞集団のことを「クローン」、また、一つの細胞に由来する細胞の増殖を「クローン性増殖（拡大）」と呼び、そうしたクローン性増殖が生ずる原因は、これらの細胞がその生存や増殖に有利に働く「ゲノム」の異常（ドライバー変異）を獲得することにあると考えられています。がんの発症にいたるまでには、しばしば複数のドライバー変異が生じていることも明らかにされています。すなわち、このような複数のドライバー変異の獲得によって生存上の有利性を獲得した細胞が、やがて細胞としての正常な制御を逸脱して増殖し、異常な振る舞いをする病気が「がん」なのです。

利用成果

この研究は次世代シーケンサーを活用したもので、生体試料の採取技術とその結果として出てくる大規模ゲノムデータ解析（スパコンに実装した Genomon）が鍵でした。まず、正常組織における遺伝子変異の解析を実現したのは、0.2mm²という超微小生検技術の開発でした。その結果、大変興味深いことに、食道がんの患者では、がんでない、一見正常に見える食道上皮においても、解析した全ての試料で、遺伝子の変異、すなわちクローンの拡大が認められ、さらに驚くべきことに、こうした遺伝子変異は、食道がん罹患していない健常人の食道上皮においても高頻度に観察されました。検出された遺伝子変異の数は、被験者の年齢とともに増加し、また、それぞれの試料の中で変異を有する細胞の割合も加齢とともに増加傾向を示しました。さらに、高度の飲酒・喫煙歴のある被験者から採取された試料では、有意に変異数が増加していました。これらの知見を得る際には、スパコンと数理的手法が大きな貢献を果たし、変異の起源の推定、ドライバー変異の網羅的解析を実現可能としたのでした。

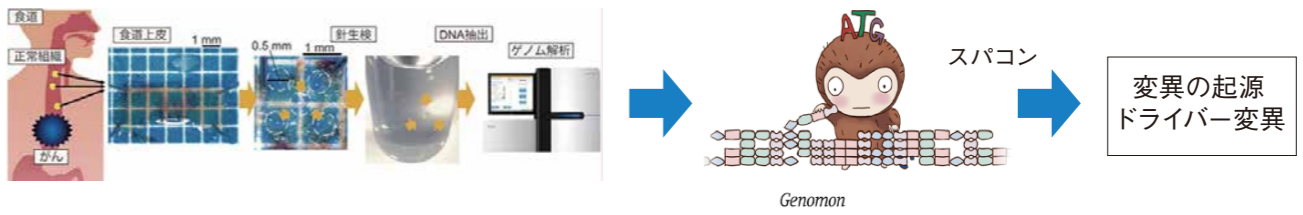


図1 研究概要

1mm メッシュ単位で、0.5mm マイクロバイオプシー（生検）解析が可能なシステムを開発し、超大量シーケンスを実現しました。そして、スパコン活用により Genomon が変異を検出し、その結果、正常食道上皮におけるクローン構造、およびその履歴の把握および理解が可能となりました。

さらに、クローン拡大には、食道がんで認められるのと同様のドライバー変異が関与している一方、正常食道上皮と食道がんのクローンの拡大には異なるメカニズムが存在することが示唆されました。多数の、近接して採取された微小食道上皮試料の解析では、近接した試料間で共有されている遺伝子変異を解析することにより、観察されたクローンの進化の履歴を、ドライバー変異が獲得された年代とともに推定することが可能となります。高度の飲酒・喫煙歴を有する81歳男性の正常食道上皮（図2）では、がん遺伝子である NOTCH1 変異が2歳前後の乳児期にすでに獲得されており、これに引き続いて NOTCH2 変異、EP300 変異、AJUBA 変異を獲得したクローンが次々に拡大することにより、複数のサブクローンが拡大していく過程が見えました。

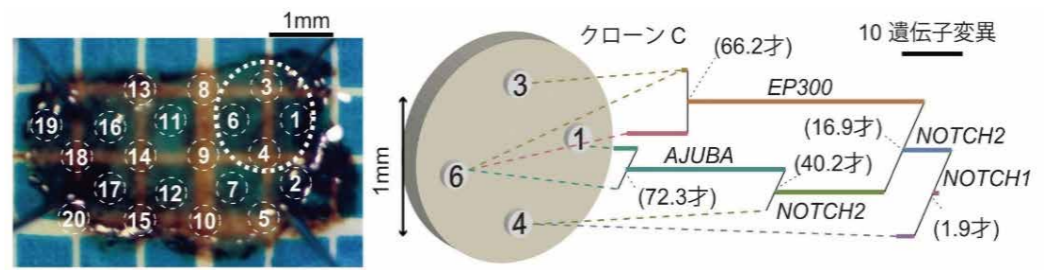


図2 クローン系統樹解析
(81才男性 飲酒・喫煙例)

このように、がんの根本的理解の分野では、腫瘍生物学の深い知見と数理的手法、そしてそれをデータ解析として実現可能とするスパコンが融合した研究が世界をリードしています。2~3個のがん遺伝子を、ジャングルを這いまわるように解析してきたがんゲノミクス研究は終焉を迎えており、スパコンを十分に活用できるかどうか、がんとの闘いの未来を決するといっても過言ではない時代になっています。

文責 東京医科歯科大学M&D データ科学センター（前東京大学）宮野 悟、京都大学大学院医学研究科 小川 誠司

出典：Yokoyama A. et al. Age-related remodelling of oesophageal epithelia by mutated cancer drivers. Nature.565(7739):312-317 (2019).