

がんと正常組織におけるクローン進化の解明

	研究代表者	京都大学・医学研究科・教授 小川 誠司（おがわ せいし）	研究者番号：60292900
	研究課題情報	課題番号：24H00009 キーワード：がん、体細胞モザイク、クローン進化、加齢、ゲノム・エピゲノム解析	研究期間：2024年度～2027年度

なぜこの研究を行おうと思ったのか（研究の背景・目的）

●研究の全体像

近年、加齢や炎症などに伴い、しばしば人生の早期から様々な臓器・組織において、がん関連遺伝子の変異が広く認められることが明らかにされ、単純な多段階発がんモデルは大きな修正を迫られている。一方、そういった変異クローンは必然的に組織機能にも影響すると予測される。本研究では、様々な組織における体細胞モザイクを解明した上で、系統樹解析や単一細胞解析、オルガノイドとマウスモデルを用いた解析で、体細胞モザイクから発がんに至る進化の過程や、正常組織のクローンが組織の機能や疾患発症に及ぼす効果を解明する(図1)。その結果、発がんメカニズムに加えて、ヒトのライフサイクルを通じた組織機能低下や疾患の理解にも新たな展開をもたらすと期待される。

●背景

現在広く受け入れられている「多段階発がん」の考え方(図2)によると、がんは、細胞が「ドライバー変異」とよばれる、生存にとって有利な変異を次々に獲得する結果生ずる疾患であり、近年の次世代シーケンス技術を用いた大規模ながんゲノム研究によって、殆どのがん種について主要なドライバー変異が明らかにされている。一方で、こうした技術革新を背景に、一見正常にみえる組織においても、がんで頻繁にみとめられるドライバー変異を有するクローンが多数観察されることが、次々に報告されており、「ドライバー変異」すなわち「発がん」という従来の考え方は大きな修正を迫られつつある。

現時点で、血液、食道、皮膚、気管支、肝臓、膀胱、子宮内膜など、様々な組織でこのような変異クローンによる「体細胞モザイク」が見つかったが、このことは、我々のからだの多くの組織は、加齢や炎症、その他の環境因子の影響を受けて再構築されることが、ごく一般的な現象であると示唆している(図3)。すなわち、従来の生物学では、人体を構成する正常細胞のゲノムは、生涯を通じて普遍であると暗黙に想定されてきたが、実際は、加齢とともに全ての細胞のゲノムに体細胞変異が蓄積していき、この過程で生存に有利な変異を獲得した細胞のクローンによって徐々に置換されていく、というシナリオが明らかになりつつある。一方で、このような体細胞モザイクという現象の生物学的・病態学的意義については研究が始まったばかりであり、未だ多くが未解明である。

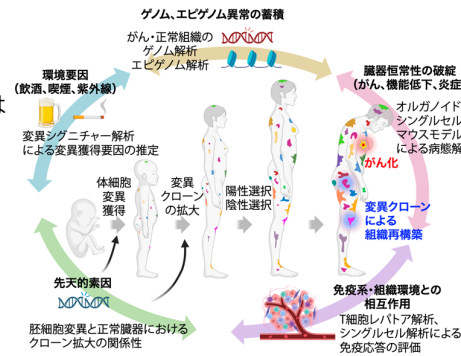


図1 研究全体の概念図

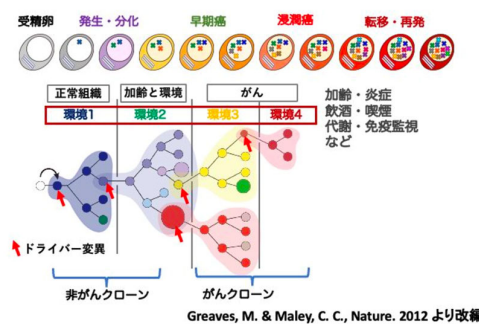


図2 多段階発がんの概念

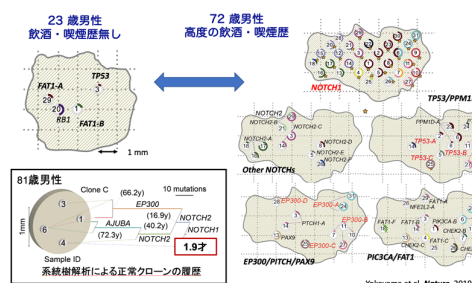


図3 食道における体細胞モザイクの例

●本研究における問いと目的

本研究では、下記の体細胞モザイクに関する核心的な3つの問いに答えることを目指す。

- (1) 生涯のうちにがんの発症に至る、高々1個か2個のクローンと、発症しないその他の圧倒的多数のクローンと一体何が異なるのか？(図4)
- (2) また、そうした少数のクローンは、いつ、どのような変異を獲得し、時間的・空間的に拡大して、がんの発症に至るのか？
- (3) さらに、変異クローンによって再構築された組織は、正常の機能を維持できるのか？それは、老化や慢性炎症に伴う、臓器の機能低下、免疫の異常、疾患の発症に関与する可能性はあるのか？

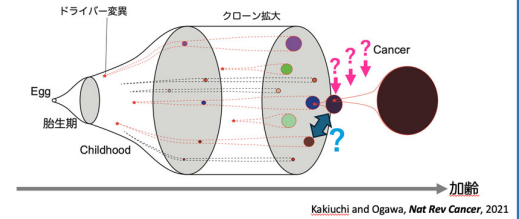


図4 発がんに至るクローン進化の概念図

この研究によって何をどこまで明らかにしようとしているのか

●研究計画

上記の問いに答えるため、(1) 様々な臓器の正常組織でクローン進化の全体像を明らかにした上で、(2) 正常クローンから発がんに至る進化の過程を多数のがんおよび非がんクローンの系統樹解析を用いて明らかにすると共に、(3) 先進的な技術を用いて、変異クローンで再構築された組織の機能的な変化を評価する。

(1) 正常組織におけるクローン進化(体細胞モザイク)の全体像の解明

計画1では、単一細胞由来のオルガノイドを解析することで、加齢に伴う変異蓄積率の決定、環境が変異蓄積率に及ぼす影響を解明する。また、顕微鏡下に採取した微小試料の解析により体細胞変異を解析し(図5)、正常組織における変異遺伝子、クローン拡大の大きさ、進化の履歴等の全体像を明らかにする。

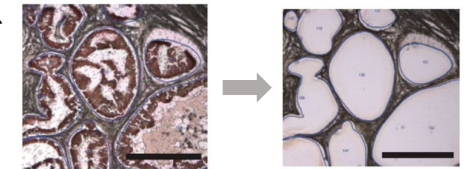


図5 乳腺における微小検体の顕微鏡下採取

(2) 正常クローンから発がんに至る進化の解明

計画2では、互いに祖先を共有する正常とがん組織のクローンについて変異の解析を行い、進化系統樹(図6)を作成することで、最初のドライバー異常を獲得した細胞が、どのような変異をいつ獲得してがんに至ったのか、がんに進展しないクローンと進展するクローンで何が異なるのか解明する。また、エピゲノムや免疫応答の解析も加えることで、発がんに至る進化のメカニズムをさらに解明する。

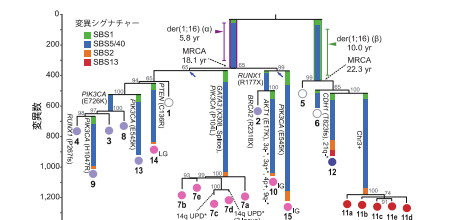


図6 乳がんに関連クローンの進化系統樹

(3) クローンによる組織機能低下・老化・疾患の病態解明

計画3では、変異クローンが組織の機能の変化や老化・慢性疾患に及ぼす効果について検討する。独自に開発した先進的な単一細胞解析技術(図7)や、空間ゲノミクスの技術を用いて、遺伝子変異と遺伝子発現を細胞レベルで解析することで、免疫細胞等の微小環境との相互作用を含め、変異細胞の性質を明らかにする。

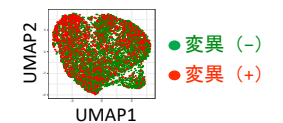


図7 単一細胞レベルの変異・遺伝子発現同時解析

●期待される成果

本研究を通じて、ヒトにおける体細胞モザイクの包括的な理解がすすむことで、単なるがん研究の枠組を超えて、個体の老化や環境応答、様々な疾患の理解に大きなインパクトを与え、ヒトのライフサイクルと恒常性の理解に新たな展開がもたらされると期待される。医療の観点からは、がんの超早期、発症リスクの予測、予防、早期介入技術の構築のための重要な基盤を構築できると期待される。