

システムがんNewsletter No. 8

2013年11月

システムの統合理解に基づくがんの先端的診断、治療、予防法の開発

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）

公募研究の紹介

腫瘍悪性化におけるゲノム進化機構の解析

石川 冬木

京都大学大学院生命科学研究所 教授



「がん」が恐ろしい理由は、その発見が遅れたり、治療が成功しないと、病勢が増し、やがて患者を死に陥れることもありうるためです。がんの病勢の悪化を悪性化とよびます。外科治療、放射線療法や抗がん剤で、がん細胞がほとんど消失したように見えても、しばらくすると腫瘍が再発し、以前には効果があったはずの治療法が効かなくなることもしばしば経験されます。このように、がんの治療とは、患者と医療が協力して、がん細胞と知恵比べをすることであり、油断をすると、がん細胞はどんどん「賢く」なって治療に抵抗性を獲得するようにみえます。

それでは、がん細胞はどのようにして「賢く」なって悪性化するのでしょうか？腫瘍はたくさんのがん細胞からなる細胞集団です。一般に、ある組織を構成する要素が均質であればあるほど、そのような集団は環境の変化に対して弱くなります。たとえば、ある生物集団の構成員が皆等しく暑い気候には強いが寒い気候に弱いとしたとき、そのような集団は、気候が偶然寒くなったときに絶滅する可能性が高いでしょう。集団の中に寒さに強い者もいれば、暑さに強い者もいることによって集団は環境の偶然な変化に対して強靱に生き残ります。このことは、集団が異質であれば環境変動に強い、と言い換えることができます。生物が示す寒暖への抵抗性などの性質の多くは、遺伝子によって決定されます。従って、さらに、集団が遺伝的に異質であれば環境変動に強い、と言い換えることができます。「遺伝的に異質」というの

は、遺伝子をコードしているA, C, G, TからなるDNA配列が個人個人によって少しずつ異なることをさします。近親婚が多い集団は「遺伝的な異質性」が少なく絶滅しやすいことが知られています。これは、上記の議論を支持するものです。

個体の正常細胞は遺伝的に均一

一人の人間は、父親由来の精子と母親由来の卵子が受精した一つの受精卵に由来します。受精卵は細胞分裂を繰り返して莫大な数の細胞を作り上げ個体となります。一つの細胞が分裂して2個の細胞になるとき、DNAは2倍にコピーされて、その1コピーずつが2個の娘細胞にそれぞれ分け与えられます。この過程はDNA複製と呼ばれ、非常に正確にDNAをコピーすることがその特徴です。体を構成する全ての細胞は、たった1個の受精卵がもっていたDNAのコピーを繰り返してできたDNAを持っているので、細胞間でDNAはほぼ同一であると言えます。すなわち、一人の人間を構成する正常細胞は、遺伝学的に均一なのです。

（次ページへ続く）

がん細胞は遺伝的に異質

一方、がん細胞の大きな特徴のひとつは、それが細胞分裂で2個のがん細胞にDNAを受け渡す際、DNAのコピーが間違っ行われる頻度が高いことがあげられます。さらに、がん細胞は作られた2コピーのDNAを子孫細胞に1:1で等しく受け渡すのではなく、過不足をもって受け渡す頻度も高いことが知られています。この結果、がん細胞は自身がもっているDNAと少しずつ異なったDNAを子孫細胞に受け渡すことになり、一つの腫瘍といえども、それを構成する個々のがん細胞は異なったDNAを持っていると言えます。すなわち、がん細胞は遺伝的に異質なのです。

がん細胞は互いに独立して生存、増殖しうる

ヒト個体は、心臓や神経などの異なる組織が協調して個体の維持を行います。また、一つの組織の中でも、異なる種類の細胞がそれぞれの果たすべき役割を行ってはじめて組織が維持されます。すなわち、正常細胞は互いに協力することで個体という一つの社会がはじめて機能するのです。一方、がん細胞のもう一つの大きな特徴は、個々の細胞が協力することなしに互いに独立して生存・増殖を続けることにあります。こ

の場合、集団の中に、他のほとんどの細胞に比べて少しだけ生存力や増殖力が強い細胞が出現すると、数世代後には、その子孫細胞が、相対的に増殖の遅い他の細胞を押しよけて集団の主要な構成メンバーになるでしょう。すなわち、がん細胞では細胞間で競争原理が働いています。このようなことは正常細胞社会ではおこりません。それは、正常組織はたった一種類の細胞だけでは成り立たないからです。

がん細胞は進化する

以上述べてきたように、がん細胞は、集団として遺伝的に異質で、個々の細胞間で競争原理が働くことを特徴としています。この状況下では、遺伝的異質性から、より多くの子孫細胞を残すことについて低いものから高いものまでさまざまな能力をもった細胞が混在しています。一方、競争原理から、そのような異なる子孫再生産能力をもった細胞の中で、より高い能力をもった細胞の子孫細胞(クローン)が時間の経過とともに集団の中で多くの割合を占めるようになります。この現象は、生物種が長い期間をかけて進化する過程と同じであり、がん細胞は生物種と同じように進化することができます(図1)。

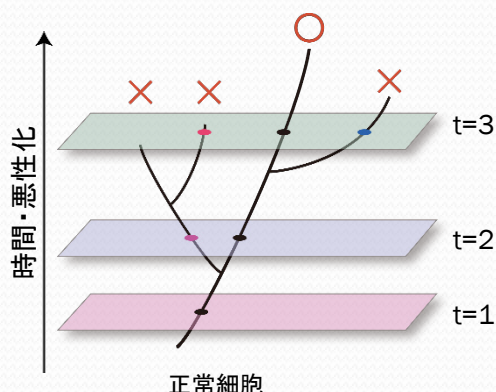


図1 がん細胞の「家系図」

がん細胞は、1個の細胞に始まるものの、遺伝子に変化しやすく異質性をもつ。図では、 $t=1\sim3$ の経過のあいだに、4つの遺伝的に異質な集団が生じ、丸を付したクローンは増殖を続けるが、バツを付した3クローンは途中で絶滅してしまったことを模式的に示す。このような悪性化は、生物種の進化と共通点が多い。

10 週 → 14 週

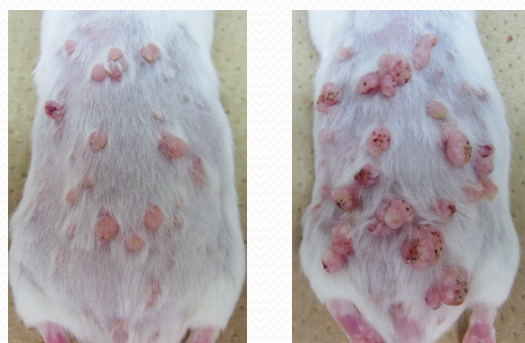


図2 マウス背部に発がん剤を塗布してできる皮膚がん
数か月の短期間のうちに多数の腫瘍が形成され、時間と共にどの腫瘍がどのように変化したかの追跡とサンプルの採取が容易である。写真は若林雄一博士提供。

ヒトのがんは最初の1細胞から症状をだすにいたるまで長い年月をかけてできる

あらゆるがんは、最初はたった1個の細胞ががん化の第一歩を踏み出し、増殖してその子孫細胞を増やすことで生じます。疫学的な証拠から、最初の1個の細胞が、症状をだすまでに腫瘍として大きくなるまでに長い期間、10～数十年かかることがわかっています。従って、がんが生じ、悪性化する過程をヒト腫瘍で追跡することは非常に難しいことです。

マウスなどの実験動物を用いた発がん実験は比較的短期間でがんが生じ、悪性化する

私たちは、がん細胞が悪性化する過程について興味をもっています。特にDNA配列の変化、異質性の獲得速度の観点から「成功するがん細胞」と「失敗するがん細胞」のあいだに何らかの特徴がないか明らかにしたいと希望しています。がん細胞の悪性化を調べるためには、実験が可能な程度に短期間で腫瘍が確実に生じ、しかも、個々の腫瘍の子孫細胞が時間が経過するにつれてどのように変化をするのか、いわば、がん細胞の家系図を作る必要があります。そこで、私たちは、千葉県がんセンター研究所の若林雄一博士および慶應義塾大学の榊原康文博士と本新学術領域で支援される共同研究を開始しました。若林博士は、マウスの皮膚に発がん剤を塗布することで皮膚がんを高率、短期間(およそ4～8か月)で発生させることができます。さらに、外部から観察が容易な皮膚に個別の腫瘍としてできるため、どの腫瘍が、いつどのようにして、良性腫瘍を経て悪性腫瘍(皮膚がん)に変化するのかを経時的に調べることができます(図2)。榊原博士はそのような腫瘍のサンプルからDNAを得て、そのDNA配列が経時的にどのように変化するのかを追跡しています。

がんの悪性化を緩和することをめざして

地球上にこれまでに生存したことのある生物種のほとんどは、今日絶滅し生きた姿をみることができないと考えられています。それと同じように、がん細胞が進化する過程で、多くの細胞が子孫細胞を十分

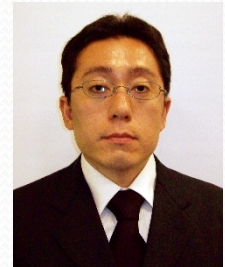
に残すことができず、腫瘍集団から駆逐されたと考えられます(図1のバツ印)。「賢く」なってより悪性ながんを生み出す細胞と、途中でドロップアウトしてしまう細胞の間にはどのような差があるのでしょうか？私たちは、この未解決であるけれども重要な疑問に対して答えを求めたいと期待しています。研究はまだスタートについたばかりですが、がんの悪性化の仕組みを明らかにすることができれば、悪性化のスピードを弱める治療法の開発につながると信じて努力したいと思います。



一細胞シーケンシングによる、 抗がん剤耐性獲得過程でのがん細胞進化の解明

加藤 護

国立がん研究センター研究所 がんゲノミクス分野 ユニット長



私は小さい頃、兄と仮想的な話のやりとりをするのが好きでした。他愛もない話です。その中で今でもよく覚えているものがあります。それは、兄の提起した「体の一部や小さな部分が、反乱を起こしたらどうなるか」というものです。通常我々自身の体は、我々の意志通りに動き、命令に服しています。しかし、“ああ、もうこんな奴隷状態はいやだ、おれはおれの意志で動く”と体の一部が思い、勝手に動き出したらどうなるのでしょうか？子供の頃それを想像して、

ゾッとしたのを覚えています。それから今、ふと振り返って思ってみると、それは現実に存在するのでした。子供の頃想像したホラー的存在ではありません。がん細胞です。

がんは別名「新生物(neoplasm)」とも言います。体の中で誕生した自律的に活動する存在です。そしてそれが生物であるならば進化するはずで。実際、新生物は、ヒト、シーラカンス –いやむしろ細菌・ウイルスの方が近いかも知れませんが– のように、

進化理論によって解き明かすがんのメカニズム

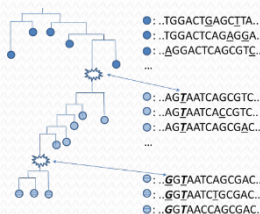
Charles Darwin: 進化論

木村資生: 分子進化中立説

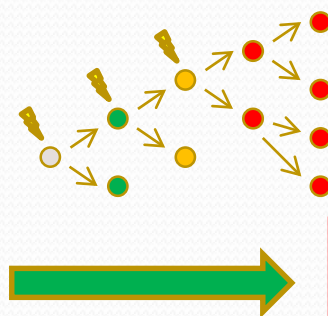
ゲノム配列を使った、進化論の数理的分析手法

$$D = \frac{\theta_{\pi} - \theta_w}{\sqrt{\text{Var}(\theta_{\pi} - \theta_w)}}$$

$$H = \frac{\theta_{\pi} - \theta_H}{\sqrt{\text{Var}(\theta_{\pi} - \theta_H)}}$$



発がんの進化仮説 (Nowell)



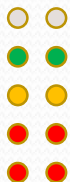
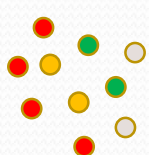
がん細胞ゲノム・システムの進化機構
解明

がん細胞の塊

整列

次世代シーケンサー

がん細胞1個1個のゲノム配列



○ : ..TGGACTGAGCTTA..
● : ..AGTAATCAGCGTC..
● : ..GGTAATCAGCGAC..
● : ..GGTAATCTGCGTC..
...

「進化」します。体内で進化します。進化論によれば、遺伝子に突然変異が入り、各個体に多様性が生まれ、その中で生存に有利な個体がより多く次世代に子孫を残すため、環境に適応して生物は変化する、と言われます。がん細胞も同じです。遺伝子に突然変異が入り、他の正常細胞・がん細胞より生存に有利な細胞が増え、より悪性度の高いがん細胞が誕生していくと考えられています。

がん細胞が進化するのならば、進化の理論を使ってがんという現象を解明できるのではないか。これが本研究の発想です。進化の分析手法には歴史的に幾つかの流れがありますが、特に分子進化中立説を唱えた木村資生博士から流れる分子進化の分析手法は、DNAデータを扱います。この手法によって生物の系統関係や進化の速度、進化に重要な遺伝子部分を定量的に分析できます。分子進化の時代にはせいぜい数遺伝子のDNAデータが得られる程度でした。しかし近年になって一人一人のゲノム（細胞の全DNA）データが得られるようになってきました。特に最先端では、細胞一つ一つのゲノムデータを得る技術も開発されてきています。これを一細胞シーケンス技術と言います。この技術を使えば、がん細胞一つ一つのゲノムデータを得ることも可能です。

体内で生じたがん細胞の塊を、我々は同じようなものとみなしています。しかしその中には、より増殖効率が高いもの、より抗がん剤が効きにくいもの、より運動性が高く転移しやすいものなど、個性があるに違いありません。そしてその個性は、がん細胞の



中にあるDNAの違いによって決められていることも多いはずです。それはちょうど我々の個性が、両親からのDNAによって多分に決められているのと同じようなことです。一細胞シーケンス技術を使ってがん細胞一つ一つのゲノムデータを得、分子進化の理論を適用すれば、がん細胞の個性とその元となるDNAの性質を解明できるはずです。がん細胞の起源、origin of cancer-cells も明らかになるかも知れません。

個性は抗がん剤の投与など強い選択圧力がかかったとき、浮き彫りになります。つまり抗がん剤に弱いがん細胞は死んでしましますが、抗がん剤に強いがん細胞は生き残り、増殖します。ダーウィンの言う自然選択です。そこで抗がん剤投与前と後の細胞のゲノムを比較すれば、どのDNAに変化が起きたのか、どんな個性を持った細胞が増えたのか、情報が得られると考えられます。このような情報が得られれば、より効果的な抗がん剤や投与方法、診断法の開発に供することが出来るでしょう。

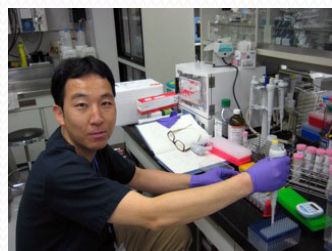
がん細胞の個性、多様性がどのぐらい存在して、それがどの程度がん細胞の進化に影響を与えているのか？体内のどのような環境に応じて、どれが生き残るのか？我々はこれらについてほとんど知識を持っていません。しかし将来これらが解明されていけば、がん細胞の多様な個性に応じて、その反乱に対策を立てることも可能となってくるでしょう。水攻めか、火攻めか、兵糧攻めか、強攻めか、外交か、それは敵の環境と個性に応じて使い分け、組み合わせた方が効果的なはずです。



システム生物学的アプローチによる希少がんの分子病態解明と臨床病態の予測

谷内田 真一

国立がん研究センター研究所 難治がん研究分野 ユニット長



私が医師になり、はや19年が経過し、その期間の多くは臨床医として、消化器がん、特に肝臓、胆道、膵臓がんの診断、手術、化学療法（抗がん剤治療）を介してがん患者の治療に携わってきました。患者さんに自分の診断で手術を勧め、そして自分の手で手術を行い、無事、患者さんが退院していく姿に医師としての生き甲斐を感じてきました。その一方で、手術後に局所再発や遠隔転移をきたし、再入院してくる多くのがん患者さんをみて、手術による局所治療の限界を痛感してきました。

がんの研究や治療は、この10年間で大きく進歩しました。新しい抗がん剤や分子標的薬剤が開発さ

れ、5年生存率は多くのがん腫で改善しました。私が研修医だったことは、がん治療の主役はブラックジャックのような天才外科医であり（それに憧れて外科医になったのですが）、この10年間でがん治療は大きく変わってきました。

『がんは遺伝子の病気』です。次世代シーケンサなどの技術革新により、ヒトの全遺伝子解析やメジャーながん腫（大腸がんや乳がん）の全遺伝子解析が進み、その遺伝子異常に基づく分子標的治療が始まりました。私自身も、がんの遺伝学や生物学を学ぶにつれて、これまでの「がんとの闘い」に対する立ち位置が変わってきました。

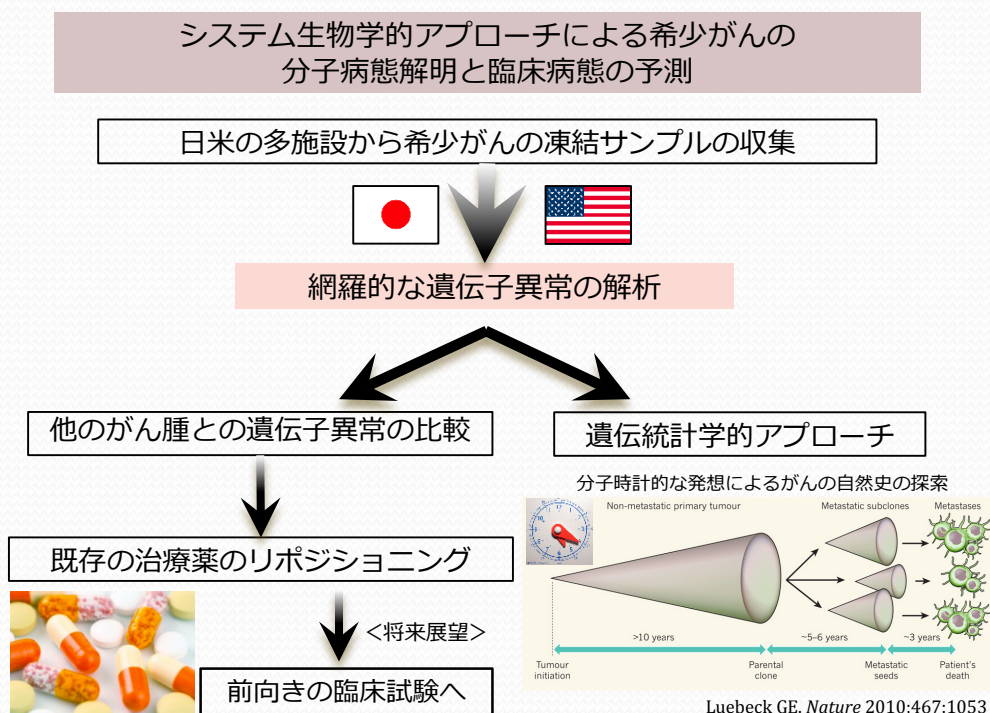


図1

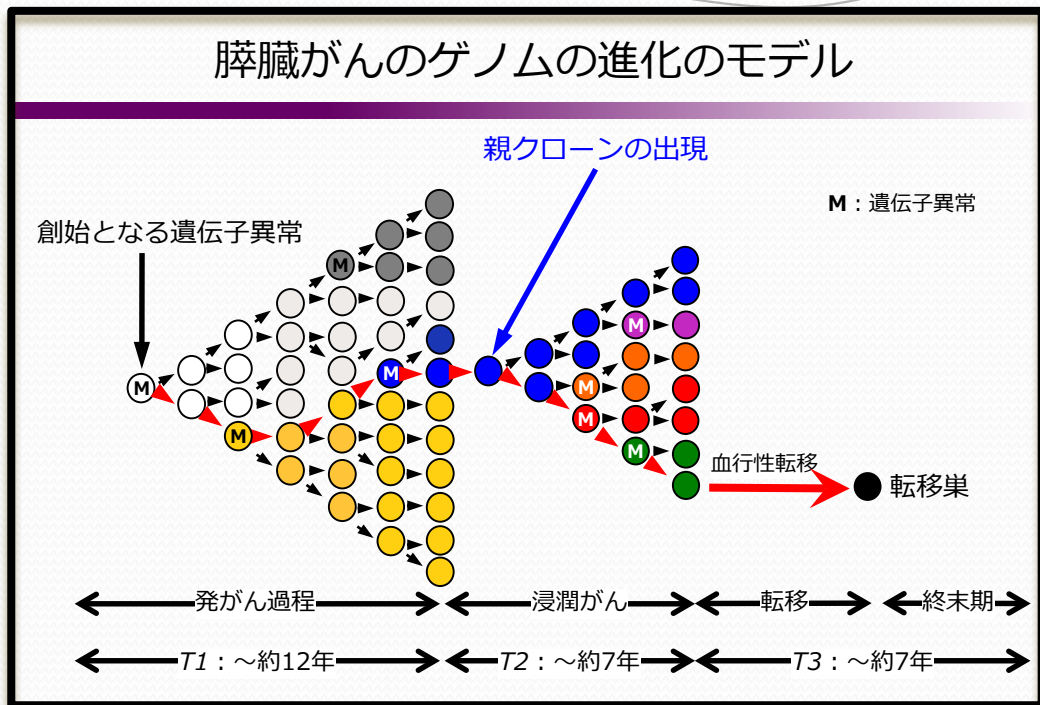


図2

メジャーながん腫では網羅的な遺伝子解析が進みましたが、希少がんの多くは、その希少性から分子病態（遺伝子変異など）の解明は進んでおらず、また治療法も確立されていません。現在も、担当医が試行錯誤しながら、治療を行っています。本プロジェクトでは日米の多施設から希少がん患者の凍結サンプルを収集し、次世代シーケンス技術を用いて、遺伝子異常を調べます。その結果を、他のがん腫の遺伝子異常の特徴と比較することで、既存の抗がん剤や分子標的薬剤のリポジショニング（適応拡大）を目指します（図1）。新しい薬の開発は重要ですが、希少がんの患者さんは目の前にいますから、これらの希少がんの遺伝子異常を解明することで、今ある薬を有効に使えるようになり、治療にすぐに還元できます。

このプロジェクトでのもう一つの目標は、シーケンス解析で得られた突然変異数や細胞分裂速度から、がんをシステム生物学的アプローチ、特に遺伝統計学や数理生物学の観点から解析し、それらのがん腫の自然史を解明したいと考えています。実は、がんは長い時間経過で、突然変異などの遺伝子異常を積み重ねながら進化し、その過酷な微小環境下において強いクローンのみが生き残り、さらに転移に適したクローンが発生して転移をきたし、さらに転移

先でも進化を続けます（図2）。我々は、がんにも、いわゆる「ダーウィンの進化」が当てはまると考えています。さらに、このようながんの進化の系統樹は、がん腫によって大きく異なることが分かってきました。この進化の違いこそが、それぞれのがん腫の臨床像を反映していると言えます。がんをこのような遺伝子情報からシミュレーションし、個々の患者さんの臨床病態を予測できる時代が近い将来に来ると考えています。

がんの進化は、生物の進化系統樹では何千万年～何億年とかかった現象が、わずか数十年の間におこっている非常にダイナミックな生命現象です。がんの進化に関する研究は、がん研究だけでなく様々な生命科学の研究分野に、普遍的な情報も提供してくれる可能性を秘めた新しい研究分野です。

システムがんの班員には、様々なバックグラウンドを持つ科学者がいます。しかし、「システムがん」の班員は、がんを克服するという共通した最終目標をもつ「チーム」です。多くの異分野の科学者と一緒に研究を進めることは、お互いの得意分野のミックスによる相乗効果と、新たな刺激、全く違った発想からの新しい発見が期待できます。この「システムがん」を通して、「がんとの闘い」に少しでも貢献したいと考えています。

がん進行予測のための、 がんゲノム進化シミュレーション

木立 尚孝

東京大学新領域創成科学研究科情報生命科学 准教授



私たちの体は数十兆個の細胞から構成されています。この天文学的な数の細胞集団は、それぞれが他の細胞とコミュニケーションをとりながら互いを制御し、協調的に分裂と死滅を行うことにより、全体としてヒトの同一性を維持しています。がんは、体の細胞の一部が、この複雑な制御システムをすりぬけ、自分勝手に細胞増殖を繰り返すようになる病気です。多くのがんは、細胞内で遺伝情報を保持する、デオキシリボ核酸(DNA)という物質の損傷に起因することが知られています。

DNAは、細胞の分裂や死滅など、生命の最も基本的な機構に関する情報を保持しています。このた

め、DNAが損傷し生命の基本情報が書き換えられると、細胞は正常細胞とは違った振る舞いをみせるようになります。通常、このような細胞は様々な異常感知機構により取り除かれるのですが、運悪く生き残ってしまうと、異常な遺伝情報をもつ細胞が体の中で増殖してしまうことになります。ただし、これら異常な細胞群がただちにがんの発症につながるわけではありません。異常増殖する細胞塊が、正常組織への浸潤や転移といった、がん組織特有の性質を獲得するまでには、大抵、長い年月をかけDNAにさらに多くの変異を蓄積する必要があります。

大腸菌からヒトまで、すべての生物は、同じ機構

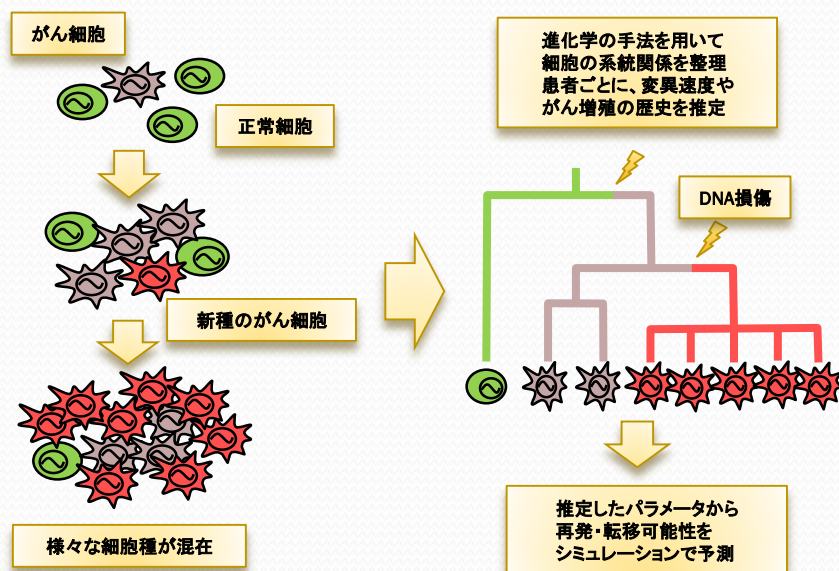


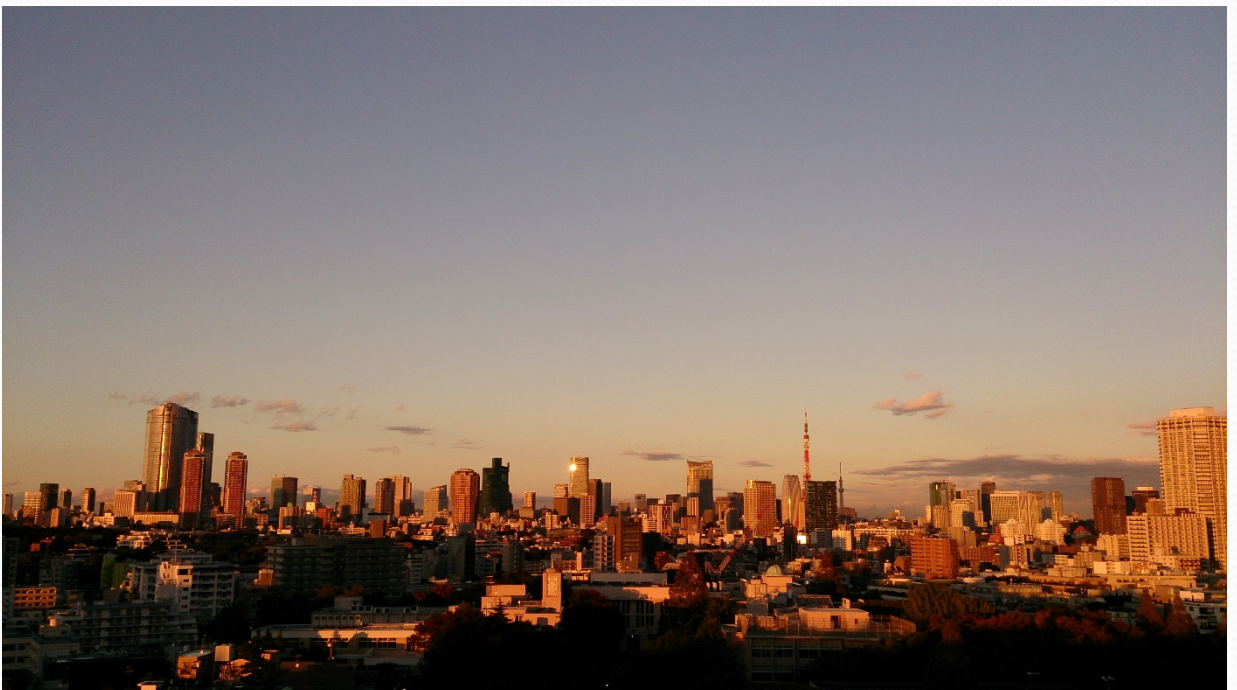
図1 左:がん組織では、様々ながん種が混合している。右:細胞分裂の系統関係を進化学的手法で整理し、患者ごとの遺伝情報の変異速度やがん組織サイズの変化を推定する。また、推定したパラメータから、未来方向へ、がんの進行予測を行うシステムを構築する。

でDNAに遺伝情報を保持し、親から子へ、生命を構成するための必須情報を伝えていきます。この遺伝情報の伝達は完全ではなく、長い年月でみると、遺伝情報の変化とともに生物的特徴も徐々に変容し、これにより生物は進化していきます。このような生命の進化は、多くの科学者を魅了してきたテーマであり、長年研究されてきました。一方、がんにおいて、周辺組織からの制御を逃れた異常細胞が、DNAへの変異の蓄積に伴い、がん特有の性質を獲得していく過程は、この生命進化の過程ととてもよく似ています。そこで、がんの細胞的性質の変化の過程を、強力な進化解析のテクニックを用いて分析すれば、「DNAの病気」とも呼ばれるがんの発症メカニズムの本質的な解明につながるだろうと期待されます。

このような分析を行うためには、がん細胞がもつ遺伝情報を正確に計測することが必須となります。しかし、これまでヒトの遺伝情報の計測は、非常に難しく時間がかかる実験が必要で、人ごとに異なる遺伝情報を詳細に解析することは困難でした。特に、がんの場合、同じがん組織内に、遺伝情報が全く異なる細胞群が混合していることが遺伝情報の解析を難しくしていました(図1左)。ところが、近年の計測技術

の進歩により、これらの問題は次第に解決されつつあります。遺伝情報の読み取りは、この数年で劇的なスピードアップとコストダウンを達成しました。異なるがん種の混合の問題も、たったひとつの細胞からでも完全な遺伝情報を読み取る技術の開発により、回避可能になってきました。これらの技術革新のおかげで、進化的手法を用いたがん研究は今後大きく発展すると考えられています。

そこで私たちは、ごく最近入手可能になったがん細胞の全遺伝情報を用いて、がんの進化的な性質を研究しています。私たちはコンピュータを用いて、がん細胞ごとの遺伝情報の違いを解析することにより、がん細胞内で、遺伝情報が変化するスピードや、がん組織のサイズの時系列的な変化を推定する手法を開発しています(図1右)。さらにこれらの推定値を用いた計算機シミュレーションを行うことで、未来方向にがんがどのように進行していくかを予測するシステムの開発を目指しています。この研究を進めることで、がん細胞の遺伝情報を活用して、患者ごとに最適な診断・治療を選択する、「オーダーメイドがん医療」へ貢献できればと考えています。





文部科学省新学術領域研究

システムがん

システムの統合理解に基づくがん
の先端診断、治療、予防法の開発

オフィシャルWebサイト

<http://systemscancer.hgc.jp/>

システムがんの研究内容、構成研究者情報、発表論文、研究集会などの詳しい情報はこのWebサイトでご覧ください。



<http://twitter.com/SystemsCancer>

システムがんの研究成果、世界のがん研究、研究拠点、学会情報など最先端な話題をつぶやいています。

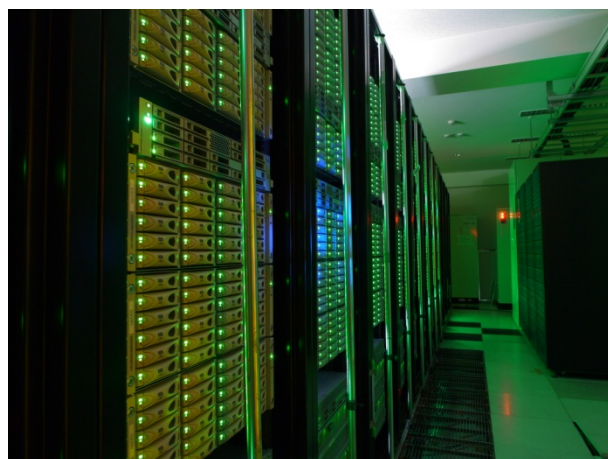


Human Genome Center

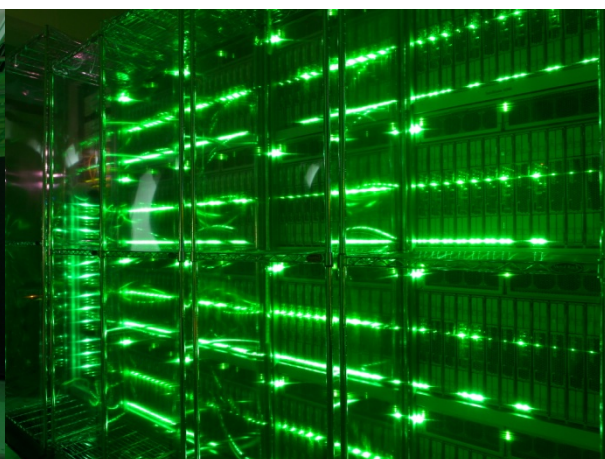
東京大学医科学研究所ヒトゲノム解析センター スーパーコンピュータ

<http://supcom.hgc.jp/>

システムがんで用いられるデータ解析ソフトウェアは、ヒトゲノム解析センターのスーパーコンピュータで動いています。スーパーコンピュータはどなたでもご利用になれます(有償)。



大容量のディスク装置



高密度の計算機

編集後記

(´ω´)

がんの「進化」に注目する公募研究紹介の特集号となりました。普段より4ページ多くなっております。

新学術領域研究「システムがん」ニュースレター No.8

発行日★平成25年11月19日(初版)

発行★システムの統合理解に基づくがんの先端診断、治療、予防法の開発
領域代表者★宮野 悟

- 東京大学医科学研究所 ヒトゲノム解析センター DNA情報解析分野
- 〒108-8639 東京都港区白金台4-6-1
- TEL: 03-5449-5615 FAX: 03-5449-5442
- E-mail: miyanolab-jimu@edelweiss.hgc.jp

編集★サトウアユ