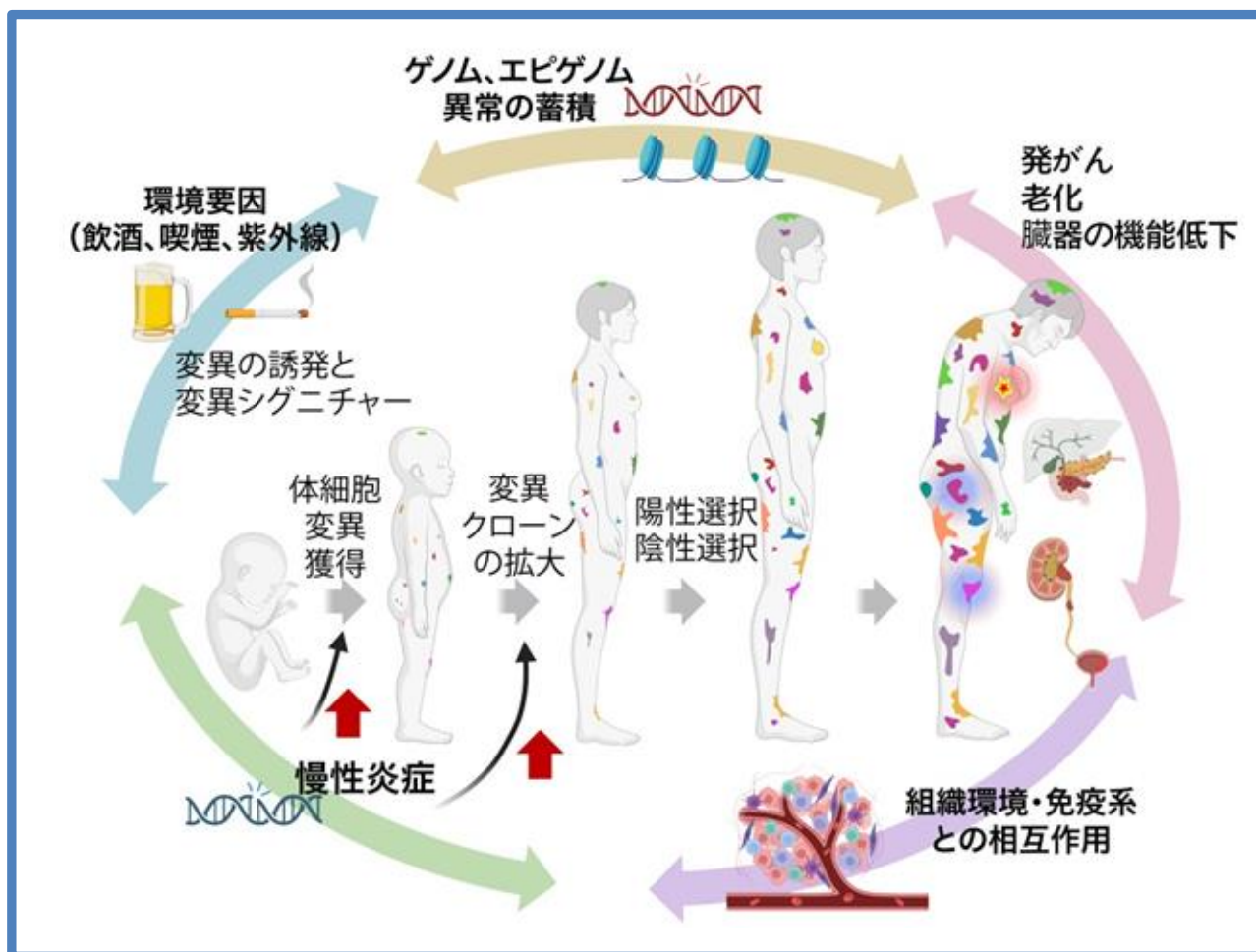


千里ライフサイエンスセミナーW2

体細胞モザイク研究を通じた疾患・老化の理解



コーディネーター：

南谷 泰仁 東京大学医科学研究所 先端医療研究センター 造血病態制御学分野 教授

小川 誠司 京都大学大学院医学研究科 腫瘍生物学講座 教授

日 時：2024年7月9日（火）10：30 ～ 16：20

会 場：千里ライフサイエンスセンタービル5F

山村雄一記念ライフホール（WEB配信併用）

主 催：公益財団法人 千里ライフサイエンス振興財団

後 援：バイオコミュニティ関西

senri LF

表紙の図：近年の研究によって、我々の組織は加齢や環境、慢性炎症などに伴って遺伝的に変化を生じた多数のクローンによるモザイクを生じ、これががんをはじめとする様々な疾患や老化の表現型に関わっていることが明らかになってきた。本企画ではこうした体細胞モザイクに関する近年の知見が示される。

提供：京都大学大学院医学研究科 腫瘍生物学講座 小川 誠司 先生

プログラム

10:30~10:35

開会の挨拶 公益財団法人 千里ライフサイエンス振興財団 理事長

審良 静男

10:35~10:50

「はじめに」 京都大学大学院医学研究科 腫瘍生物学講座 教授

小川 誠司 2

10:50~11:30 座長：小川 誠司

演題1 「クローン性造血の話題」 4

東京大学医科学研究所 先端医療研究センター 造血病態制御学分野 教授 南谷 泰仁

11:30~12:10 座長：小川 誠司

演題2 「クローン性造血を母地とするがんの治療開発を目指して」 8

筑波大学 医学医療系 血液内科 教授 坂田（柳元）麻実子

12:10~13:20

昼 食 休 憩

13:20~14:00 座長：小川 誠司

演題3 「食道・咽頭・頬粘膜にみられるクローンの拡大」 12

京都大学医学部附属病院 腫瘍内科 講師 横山 顕礼

14:00~14:40 座長：南谷 泰仁

演題4 「乳癌とその関連クローンの進化の歴史」 16

日本赤十字社 福井赤十字病院 外科 副部長 西村 友美

14:40~14:50

休 憩

14:50~15:30 座長：南谷 泰仁

演題5 「正常気管支上皮におけるクローン進化」 20

国立がんセンター研究所 がん進展研究分野 分野長 吉田 健一

15:30~16:10 座長：南谷 泰仁

演題6 「正常子宮内膜における体細胞変異の時空間的クローン性増殖」 24

公益財団法人 佐々木研究所附属佐々木研究所 腫瘍ゲノム研究部 部長 中岡 博史

16:10~16:20

「おわりに」 東京大学医科学研究所 先端医療研究センター 造血病態制御学分野 教授

南谷 泰仁

* 会終了後、交流会（名刺交換会）を開催します。是非、会場にお越し下さい。

※講演の時間は質疑応答を含みます。ご注意ください。

「はじめに」

京都大学大学院医学研究科 腫瘍生物学講座 教授

小川 誠司

2000 年代後半に実現したゲノムシーケンス技術の革新を背景として、発がんに関わる体細胞変異、いわゆる「ドライバー変異」の研究には大きな進展が認められ、今や殆どのがんに関するドライバー変異の同定が進んでいる。一方、近年の初期発がんの研究によって、こうしたがんで認められるドライバー変異の多くが、一見正常な組織においても頻繁に認められることが報告され、発がんの起源として注目を集めている。こうした変異を獲得したクローンによって形成される体細胞モザイクは、加齢や炎症、飲酒や喫煙にともなって普遍的に認められる現象であることが明らかにされ、発がんのみならず、様々なヒト疾患の発症、病態の修飾に関わっていることが示されつつある。本シンポジウムでは、体細胞モザイクに関する近年の研究成果について最新の知見を含めて紹介する。

学歴・職歴

1988 年 東京大学医学部医学科卒業
1992 年 東京大学大学院医学研究臨床第一医学専攻卒業
1997 年 東京大学医学部附属病院 第三内科 助手
2002 年 造血再生医療寄付講座 特任准教授
2008 年 東京大学がんゲノミクスプロジェクト 特任准教授
2013 年 京都大学大学院医学研究科腫瘍生物学講座 教授

学 位 博士（医学） 東京大学 1992 年

所 属 学 会 日本内科学会、日本癌学会、日本血液学会、日本分子生物学会、
日本生化学会、米国血液学会、米国癌学会、欧州血液学会

専 門 分 野 血液学、ゲノム科学

受賞歴 高松宮妃癌研究基金学術賞、上原賞、文部科学大臣表彰 科学技術賞、
武田医学賞、第一三共-高峰賞、紫綬褒章、ベルツ賞、
大学発ベンチャー表彰 2022 文部科学大臣賞、吉田富三賞
第6回日本オープンイノベーション大賞 科学技術政策担当大臣賞など

公職・その他 日本癌学会理事、日本血液学会 理事

・・・・・・・・・・・・・・・・・・ MEMO ・・・・・・・・・・・・・・・・・・

演題 1. 「クローン性造血の話題」

東京大学医科学研究所 先端医療研究センター 造血病態制御学分野 教授

南谷 泰仁

学歴・職歴

1998 年 東京大学医学部医学科 卒業
2004 年 東京大学大学院医学系研究科博士課程 修了
2004 年 ヒューマンサイエンス振興財団流動研究員
2007 年 東京大学医学部附属病院血液腫瘍内科助教
2013 年 東京大学大学院医学系研究科血液腫瘍病態学講師
2015 年 岐阜大学医学部附属病院輸血部講師
2016 年 京都大学医学研究科腫瘍生物学講座 特定准教授
2021 年 東京大学医科学研究所 造血病態制御学分野 教授

学 位 博士（医学） 東京大学 2004 年

所 属 学 会 米国血液学会、日本癌学会、日本血液学会、日本臨床腫瘍学会、
日本造血・免疫細胞療法学会、日本骨髓腫瘍学会

専 門 分 野 血液内科学、分子腫瘍学

受賞歴

2004 年 日本血液学会奨励賞

公職・その他

2021 年 がん学会 評議員

要 旨

健常者におけるクローン性造血(clonal hematopoiesis: CH)の認識は Busque らが女性の X 染色体の不活化の偏りが、健常者にもみられその頻度は加齢に伴い増加すると報告したことに始まった。テクノロジーの進化とともに SNPs アレイによる染色体コピー数変化や、次世代シーケンサ(NGS)による点突然変異が血液疾患のない人の血液細胞にも検出されるという報告が相次いだ[1-3]。その主な特徴は加齢に伴い増加すること、造血器腫瘍のドライバー遺伝子の変異が多いこと、造血器腫瘍や心血管障害の発症の増加と関連することである[4]。

CH の発見から 10 年が経過し、その詳細が徐々に明らかになってきた。まず CH クローンの遺伝子変異とサイズに依存する。例えば *TP53* および *U2AF1* を有する CH は AML の発症リスクが 12.5 倍および 7.9 倍であるが、*DNMT3A* と *TET2* のリスクは 1.4 倍と 1.6 倍であった。また、*DNMT3A* の VAF が $\geq 10\%$ 、 $< 10\%$ の場合のリスクは各々 4.8, 2.5 であった[5]。CH の検出方法は点突然変異の検出とコピー数異常が別々に行われていたが、両方の異常を同時に解析すると点突然変異とコピー数異常は高頻度に共存し、その場合片方のみに比べて血液腫瘍・心血管疾患のリスクが有意に上昇することがわかっている[6]。これは CH の段階でもドライバー遺伝子の LOH が生じておりその場合のリスクが上昇するためと考えられる。

CH は原則健常者にみられる現象であるが、様々な疾患の周辺でみられその病態理解に役立っている。例えば骨髄異形成症候群に対するアザシチジン治療後にも、腫瘍とは異なるクローン性造血が一過性にみられる。特に *TP53* 変異症例において治療が奏功して病的クローンが劇的に縮小した際に、非腫瘍造血が *PPM1D* 遺伝子の変異を有することが多く、*TP53* 変異と共通の拡大刺激が *PPM1D* クローンの拡大に作用しているためと考えられる[8]。また発作性夜間血色素尿症という自己免疫が関与する造血不全症において、免疫抑制剤治療によって造血が回復した際には複数の変異保有クローンが拡大し疾患の進行に寄与するが、同時に変異を持たない細胞のクローン拡大も観察される。このように、炎症を含むクローン拡大刺激の蓄積による造血細胞の多様性の減少は、広く生じていると考えられる。

クローン性造血の影響は、造血器腫瘍の発生率の増加にとどまらない。すでに心血管障害、静脈血栓症、慢性腎疾患、慢性閉塞性肺疾患、自己免疫性疾患などの増加やアルツハイマー病の低下との関連が報告されている。本邦の 4,500 名の COVID-19 患者検体の解析の結果、COVID-19 重症例においてクローン性造血は増加すること、コピー数異常と変異を伴う複合型クローン性造血において重症化のリスクはさらに高くなること、遺伝子変異によって異なる炎症シグナルが増加していることが明らかになった。本講演ではこのような CH と疾患との関わりについて最新の知見を概説する。

参考文献

1. Jaiswal, S., et al., Age-related clonal hematopoiesis associated with adverse outcomes. *N Engl J Med*, 2014. 371(26): p. 2488-98.
2. Xie, M., et al., Age-related mutations associated with clonal hematopoietic expansion and malignancies. *Nat Med*, 2014. 20(12): p. 1472-8.
3. Genovese, G., et al., Clonal hematopoiesis and blood-cancer risk inferred from blood DNA sequence. *N Engl J Med*, 2014. 371(26): p. 2477-87.
4. Nannya, Y., Factors associated with clonal hematopoiesis and interaction with marrow environment. *J Bone Miner Metab*, 2022.
5. Desai, P., et al., Somatic mutations precede acute myeloid leukemia years before diagnosis. *Nat Med*, 2018. 24(7): p. 1015-1023.
6. Saiki, R., et al., Combined landscape of single-nucleotide variants and copy number alterations in clonal hematopoiesis. *Nat Med*, 2021. 27(7): p. 1239-1249.
7. Niroula, A., et al., Distinction of lymphoid and myeloid clonal hematopoiesis. *Nat Med*, 2021. 27(11): p. 1921-1927.
8. Nannya, Y., et al., Post-azacitidine clone size predicts outcome of patients with myelodysplastic syndromes and related myeloid neoplasms. *Blood Adv*, 2023.

..... MEMO

演題 2. 「クローン性造血を母地とする

がんの治療開発を目指して」

筑波大学 医学医療系 血液内科 教授

坂田（柳元）麻実子

学歴・職歴

2000 年 東京大学医学部医学科卒業
2007 年 東京大学大学院医学系研究科内科学専攻博士課程 修了
2008 年 筑波大学大学院人間総合科学研究科講師
2011 年 筑波大学医学医療系血液内科講師
2013 年 筑波大学医学医療系血液内科准教授
2021 年 筑波大学 医学医療系血液内科教授・トランスボーダー医学研究センター教授

学 位 博士（医学） 東京大学 2007 年

所 属 学 会 日本血液学会、日本癌学会、日本リンパ網内系学会、日本内科学会、
日本免疫学会、日本臨床腫瘍学会、日本造血・免疫細胞療法学会、
米国血液学会、欧州血液学

専 門 分 野 悪性リンパ腫、がんゲノム解析、トランスレーショナルリサーチ

受 賞 歴

2014 年 第 33 回日本癌学会奨励賞受賞
2020 年 第 4 回日本医療研究開発大賞・日本医療研究開発機構（AMED）理事長賞
2022 年 文部科学大臣表彰（科学技術賞）研究部門
JCA-Mauvernay Award（日本癌学会学術賞）

公職・その他

2014 年 日本血液学会 評議員

2017 年 日本癌学会 評議員

2023 年 日本学術振興会学術システム研究センタープログラムオフィサー・
医歯薬学専門調査班・専門研究員

要 旨

加齢に伴って造血幹細胞/前駆細胞は体細胞変異を獲得し、造血システムが変異をもつ血液細胞へと次第に置き換わる「クローン性造血」と呼ばれる現象が報告され、造血システムのエイジングの理解にパラダイムシフトを引き起こした。クローン性造血は、骨髄系およびリンパ系の造血器腫瘍の発生源となることが報告されている。さらには、クローン性造血においては、これに由来する「体細胞変異のある（血液系の）免疫・炎症細胞」が体内の様々な組織における炎症等を引き起こすことによって、生活習慣病等の加齢性疾患の素地となることが次第に明らかにされている。一方、クローン性造血の頻度は、がん患者では健康者に比較して特に高く、約 25-30%と報告されている。クローン性造血における体細胞変異は、がん患者と健康者ではともに、*DNMT3A*、*TET2*、*ASXL1* 遺伝子に高頻度にみられる一方で、がんの治療によって DNA 損傷修復に関わる *PPM1D*、*TP53*、*CHECK2* 遺伝子変異によるクローン性造血が増加することが報告されている。がん患者においてクローン性造血の頻度が高い理由としては、がんとクローン性造血の双方の素因となりうる遺伝的素因あるいは生活習慣（喫煙等）の影響が示唆される。加えて、がん患者においてクローン性造血を伴う場合には、「体細胞変異のある免疫・炎症細胞」はがん組織に浸潤することで、がんの進展に影響を及ぼしている可能性がある。しかしながら、「クローン性造血に由来する免疫・炎症細胞」が如何にしてがんの進展に関わっているのかということについては、未だ明らかになっていない。

我々の研究グループでは、がん微小環境に着目して研究を進め、特に様々ながん微小環境における「クローン性造血に由来する体細胞変異のある免疫・炎症細胞」の役割について研究を進めてきた。血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫(angioimmunoblastic T-cell lymphoma: AITL)は、T 細胞リンパ腫の亜型の一つであり、クローン性造血を母地として発症する代表的な血液がんの一つである。これまでに、AITL の腫瘍細胞において、クローン性造血において最も高頻度に認められる機能喪失型 *TET2* 変異と疾患特異的な遺伝子変異である p.Gly17Val *RHOA* 変異が共在する一方、腫瘍細胞の周囲に存在する微小環境細胞においても *TET2* 変異が認められることを明らかにした。さらには、患者検体およびモデルマウスの解析により、*TET2* 変異のある免疫・炎症細胞のうち、胚中心 B 細胞が腫瘍細胞を支持するニッチとして働くことを明らかにした。さらには、一細胞解析データを用いた in silico 解析の結果からは、*TET2* 変異のある胚中心 B 細胞-腫瘍細胞間の CD40-CD40LG シグナルが重要であること、これを阻害することで AITL の発症を抑制することが可能であった。一方、肺がんモデルにおいては、*TET2* 欠損ミエロイド系細胞が鍵となり、s100a8/a9 を分泌することで肺がん細胞上の Emmprin を刺激し、VEGFA の産生・分泌を介して腫瘍血管新生を促すことにより腫瘍形成を促すこと、さらには S100a8/a9-Emmprin シグナル阻害によって腫瘍の形成は抑制されることを明らかにした。

これらの結果からは、加齢に伴うがんにおいては、クローン性造血に由来する「体細胞変異のある免疫・炎症細胞」は特有のがん微小環境を形成すると同時に、これに対する治療介入は、新たながんの治療戦略として有望な可能性がある。がんゲノム医療が実装化され、「がん細胞のゲノム異常」に応じた治療選択を行う個別化医療/精密化医療が実現された。「クローン性造血とがん」に焦点を当てた研究を展開することにより、「がん微小環境におけるゲノム異常」により層別化治療を行う次世代型がん医療の実現が期待される。

参考文献

1. Fujisawa M, et al, Sakata-Yanagimoto M (corresponding), Clonal germinal center B cells function as a niche for T-cell lymphoma. *Blood*.140(18):1937-1950 (2022).
2. Abe Y, Sakata-Yanagimoto M (corresponding), et al, A single-cell atlas of non-haematopoietic cells in human lymph nodes and lymphoma reveals a landscape of stromal remodelling. *Nature Cell Biology*. 24(4):565-578 (2022).
3. Nguyen YTM, et al, Sakata-Yanagimoto M (corresponding), Tet2 deficiency in immune cells exacerbates tumor progression by increasing angiogenesis in a lung cancer model. *Cancer Science*. 112(12):4931-4943 (2021).
4. Sakata-Yanagimoto M, Enami T, Yoshida K, et al, Somatic RHOA mutation in angioimmunoblastic T cell lymphoma. *Nature Genetics*. 46(2):171-5 (2014).

．．．．． **MEMO** ．．．．．

演題3. 「食道・咽頭・頬粘膜にみられる

クローンの拡大」

京都大学医学部附属病院 腫瘍内科 講師

横山 顕礼

学歴・職歴

2004 年 昭和大学医学部 卒業
2004 年 いわき市立総合磐城共立病院（現いわき医療センター） 初期研修
2006 年 いわき市立総合磐城共立病院 消化器科 後期研修
2008 年 昭和大学横浜市北部病院 消化器センター 助教（院外）
2012 年 京都大学医学部附属病院 消化器内科 医員
2017 年 京都大学大学院医学研究科博士課程 博士課程所定の単位修得
2017 年 京都大学大学院医学研究科 腫瘍生物学講座 研究員
2018 年 京都大学医学部附属病院 腫瘍内科 特定助教
2019 年 京都大学医学部附属病院 腫瘍内科 助教
2024 年 京都大学医学部附属病院 腫瘍内科 講師

学 位 博士（医学） 京都大学 2019 年

所 属 学 会 日本内科学会、日本癌学会、日本消化器内視鏡学会、日本消化器病学会

専 門 分 野 分子生物学、消化器病学、消化器内視鏡学、薬物治療学

受 賞 歴

2009 年 畠山靖夫奨励賞
2019 年 ヨーロッパがん学会 四半期 Top10 論文

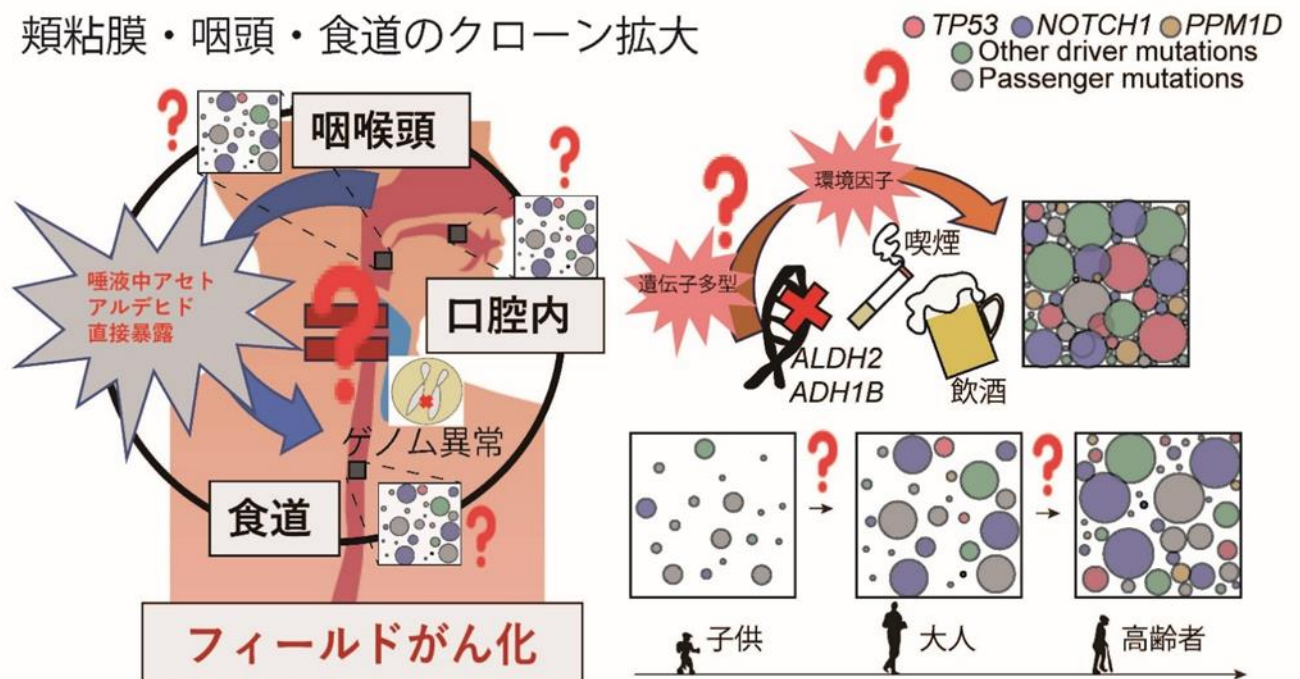
公職・その他

2024 年 日本癌学会 評議員

要 旨

近年、がんのみならず、正常組織においても加齢や様々な環境因子への暴露によりゲノム異常が蓄積し、がんのドライバー変異を獲得した細胞がクローン拡大していることが報告された¹。我々は、正常食道上皮において、加齢に加えて、飲酒・喫煙により食道がんのドライバー変異クローンが拡大を来すことを報告した²。口腔から咽頭、食道までは共通して扁平上皮で構成されている。これら3臓器では飲酒・喫煙は共通の発がんリスク因子であり、また、同領域にがんが多発するフィールドがん化を呈することが知られており、食道のみならず咽頭や頬粘膜においてもドライバー変異クローンによる上皮のリモデリングが生じると想定される。そこで、飲酒や喫煙といった食道がんリスク因子への暴露の程度を頬粘膜に生じた遺伝子変異クローンの検出を通じて評価することを試みた。スワブで頬粘膜を擦過した場合、観察面積に対してドライバー変異のクローンサイズが小さく通常のシーケンスでは検出感度が不足するため、error-corrected sequencing (ECS) という最新のシーケンス技術を用いて高感度に変異クローンを同定した。食道、咽頭のクローン拡大とともに、頬粘膜のクローン拡大も含めた最近の研究成果を発表する。

頬粘膜・咽頭・食道のクローン拡大



参考文献

1. Kakiuchi, N. & Ogawa, S. Clonal expansion in non-cancer tissues. *Nat Rev Cancer* 21, 239-256 (2021).
2. Yokoyama, A., et al. Age-related remodelling of oesophageal epithelia by mutated cancer drivers. *Nature* 565, 312-317 (2019)

• • • • • MEMO • • • • •

演題4. 「乳癌とその関連クローンの進化の歴史」

日本赤十字社 福井赤十字病院 外科 副部長

西村 友美

学歴・職歴

2008 年 京都大学医学部医学科 卒業
2008 年 京都大学医学部附属病院 初期研修医
2010 年 京都大学医学部附属病院 乳腺外科 専門修練医
2011 年 日本赤十字社和歌山医療センター 乳腺外科 専門修練医
2018 年 京都大学大学院 医学研究科 医学専攻 博士課程 研究指導認定退学
2018 年 京都大学大学院 医学研究科 腫瘍生物学講座 研究員
2019 年 京都大学医学部附属病院 乳腺外科 医員
2020 年 京都大学高等研究院 ヒト生物学高等研究拠点 研究員
2022 年 京都大学大学院 医学研究科 次世代臨床ゲノム医療講座 特定助教
2023 年 京都桂病院 乳腺科 医長
2023 年 京都大学大学院 医学研究科 乳腺外科学 客員研究員（現職）
2024 年 日本赤十字社 福井赤十字病院 外科 副部長（現職）

学 位 博士（医学） 京都大学 2024 年

所 属 学 会 日本乳癌学会、日本外科学会、日本癌学会、米国癌学会

専 門 分 野 乳腺腫瘍学

受 賞 歴

2018 年 日本乳癌学会 San Antonio Breast Cancer Symposium Travel Grant

公職・その他

なし

要 旨

乳がんは日本人女性において最も頻度の高いがんであり、若年での発症が多いことから社会的重要性の高い疾患である。これまでがんが発生するメカニズムを遺伝学的な観点から解明しようとする試みは広く行われてきたが、発がん過程のごく初期のクローン進化についてはまだよく分かっていなかった。がん組織の系統樹解析で同定される祖先クローンはすでに複数のドライバー変異を獲得していることが多く^{1,2}、ドライバー変異がいつ、どの順番で生じたか、祖先クローンがいつがん化したかは不明だった。近年、様々な臓器において一見正常に見える組織にもドライバー変異を有するクローンの拡大が散見されることが示されている³が、どのクローンが実際にがんに進展するかまでは分かっていない。そこで我々は、周囲に良性の増殖性病変を伴う乳がんに着目し、がんと非がん上皮を同時に解析することで、両者の共通の祖先クローンを同定してがんの進化の歴史を発がん初期から詳細に辿ることを試みた⁴。

まず、正常な乳管上皮細胞に変異が蓄積する速度を調べ、系統樹解析でタイミング推定を行うための分子クロックを構築した。様々な年齢の乳がん患者の正常乳腺と健常女性の乳汁から単一細胞由来オルガノイドを樹立し、全ゲノムシーケンスで蓄積した変異を調べた。21症例 64 検体を解析すると、閉経前は 19.5 個/年の速度で変異が蓄積するのに対し、閉経後の変異蓄積速度は 8.1 個/年に低下し、さらに出産を 1 回経験するごとに蓄積変異数は 54.8 個減少した。一方、ドライバー変異があると変異数は 210.4 個増加した。乳管上皮における変異の蓄積には、加齢に加え、エストロゲンの増減を伴う女性特有のライフイベントが影響を与えることが示唆された。乳がんの約 70% がエストロゲン感受性であり、初経、妊娠、出産、授乳、閉経などのライフイベントが乳がんの発症リスクに影響するという疫学的な知見を支持する結果だった。

次に、乳がんの進化の歴史を辿るために、増殖性病変を複数伴う乳がんの手術検体からがんと非がん上皮（増殖性病変・正常上皮）を採取し全ゲノムシーケンスと系統樹解析を行った。40 代のエストロゲン感受性乳がん 5 例を解析すると、すべての症例において同一の非がんクローンに由来するがんと非がん上皮が併存していることが確認できた。このうち 4 例で同定された 6 つの非がんクローンにおいて der(1;16)転座が認められた。乳管上皮細胞の変異蓄積速度を用いてタイミング推定を行うと、いずれのクローンも思春期前後に der(1;16)転座を獲得し、その後数十年をかけて乳がんの発症に至ったと推定された。der(1;16)転座を獲得した非がんクローンは乳腺の中を数 cm にわたって広範に拡大しており、各所で様々なドライバー変異を追加で獲得しながら、正常な上皮から増殖性病変、がんに至るまで多彩な形態の上皮を形成し、この経過でしばしば多発発がんが起こっていた。このようなクローン進化の様式は der(1;16)転座のドライバーとしての特徴であると考えられた。

本研究では、増殖性病変を伴う乳がん症例を選択的に解析することで、乳がんの発生に至るまでの進化の歴史を最初のドライバー変異獲得から順を追って辿ることに成功し、これにより乳がんの約 20%を占める der(1;16)陽性乳がんの特徴的な発がん様式の一端を明らかにすることができた。この結果は、乳がんの発がん機序の解明につながるとともに、より効果的な乳がんのリスク予測や検診、予防方法の開発に寄与することが期待される。

参考文献

1. Nik-Zainal S, Loo PV, Wedge DC et al, The life history of 21 breast cancers. *Cell*. 149:994-1007 (2012).
2. Yates LR, Gerstung M, Knappskog S et al, Subclonal diversification of primary breast cancer revealed by multiregion sequencing. *Nat Med*. 21:751-759 (2015).
3. Kakiuchi N, Ogawa S, Clonal expansion in non-cancer tissues. *Nat Rev Cancer*. 21(4):239-256 (2021).
4. Nishimura T, Kakiuchi N, Yoshida K et al, Evolutionary histories of breast cancer and related clones. *Nature*. 620(7974):607-614 (2023).

• • • • • MEMO • • • • •

演題 5. 「正常気管支上皮におけるクローン進化」

国立がんセンター研究所 がん進展研究分野 分野長

吉田 健一

学歴・職歴

2005 年 東北大学医学部 卒業
2014 年 東京大学大学院医学系研究科博士課程 修了
2014 年 京都大学大学院医学研究科 腫瘍生物学 助教
2018 年 日本学術振興会 海外特別研究員
2018 年 Wellcome Sanger 研究所 博士研究員
2022 年 国立がんセンター研究所 がん進展研究分野 分野長

学 位 博士（医学） 東京大学 2014 年

所 属 学 会 日本癌学会（評議員）、日本血液学会（評議員）、
日本小児血液・がん学会（評議員）、日本肺癌学会（評議員）、
日本小児科学会、米国血液学会、米国癌学会

専 門 分 野 腫瘍生物学

受賞歴

2011 年 第 72 回日本血液学会奨励賞
2012 年 第 2 回日本小児血液・がん学会学術賞
2014 年 2014 年度日本癌学会奨励賞
2021 年 第 9 回後藤喜代子-ポータブルダリ科学賞
2022 年 認定特定公益信託 日本白血病研究基金 荻村孝特別研究賞

要 旨

近年のゲノム解析により、正常細胞は受精卵の段階から継続して体細胞性の遺伝子変異を獲得しており、その結果、各組織がモザイク状態にあること、またドライバー変異の獲得に伴うクローン性増殖が起こり、発がんにつながっていることがわかってきた。肺がんは世界的にがんのなかで最も多い死因であり、そのうち 80-90%が喫煙に起因していると考えられている。がんを発症する以前の正常気管支上皮細胞におけるゲノム異常や喫煙の影響についてはこれまでは十分に解析が行われていなかった。

講演者らは正常と考えられる気管支上皮細胞を採取し、幹細胞と考えられている基底細胞を濃縮した後に単一細胞由来のコロニーを樹立し、単一細胞レベルでの全ゲノム解析を行った(1)。他の組織と同様に正常気管支上皮細胞においても加齢に伴い遺伝子変異の蓄積が観察され、1細胞当たりの年間の変異の蓄積率は約 22 個と推測された。また、喫煙者の正常気管支細胞では非喫煙者に比べて遺伝子変異が増加しており、過去に喫煙歴のある前喫煙者、喫煙者では、非喫煙者に比べて平均してそれぞれ 1細胞当たり 2,330 個、5,300 個の遺伝子変異が増加していた。興味深いことに、喫煙歴のある症例においても同じ年齢の非喫煙者と同等と予測される変異数を持つ正常に近い細胞が観察され、特に前喫煙者では 20~40%を占めており、現喫煙者の症例に比べて 4 倍の頻度で観察された。その後の研究では、Huang らも同様の手法で正常気管支上皮細胞における遺伝子変異量と喫煙量の関係を解析し、23 pack-years までは喫煙量と遺伝子変異量に相関が見られたものの、それ以上に喫煙量が増えても変異量は増えなかったと報告している(2)。変異シグネチャーを解析すると、加齢に伴いどの臓器でも蓄積する SBS1、SBS5 というシグネチャーの他に、過去にがんにおいて喫煙による変異シグネチャーとして報告のあった SBS4 が同定された。また、過去に肝臓がんでアルコール摂取歴あるいは喫煙歴により増加すると報告されていた SBS16 や新規のシグネチャーの一つは喫煙者に多くみられる傾向がみられたことから、喫煙に関連した変異シグネチャーであると考えられた。また、加齢や喫煙による遺伝子変異量の増加に伴い肺がん発症につながると考えられる *TP53* などの遺伝子におけるドライバー変異も蓄積しており、変異はしばしば若年期から獲得されており、肺がん発症の最初のドライバー変異となっていることが示唆された。

肺がんの発症には人種差があることが知られている。日本人では欧米に比べて肺腺がんが多く、また同じ腺がんでも日本人では *EGFR* 変異を持った腺がんが多い。また、腺がんは非喫煙者にも多く発症するが、非喫煙者の肺がんは日本人では欧米に比べて女性にも多いことも知られている(3)。最近の研究で大気汚染により *EGFR* 変異を獲得したクローンが選択されることが報告されているが(4)、肺がん発症の人種差の原因については理解が不十分である。また、肺線がんは前がん病変を経て多段階発がんすることが知られているが、正常細胞と前がん病変との違いについても明らかではない。過去の研究では欧米人の症例の解析で

あったことから、講演者の研究室では現在、日本人の症例の正常気管支上皮細胞や前がん病変について解析を行っており、正常細胞から前がん病変を経て、浸潤がんへと進展する過程に関わるゲノム異常についても解析結果を紹介したい。

参考文献

1. Yoshida, K., Gowers, K. H. C., Lee-Six, H., Chandrasekharan, D. P., Coorens, T., Maughan, E. F., Beal, K., Menzies, A., Millar, F. R., Anderson, E., Clarke, S. E., Pennycuik, A., Thakrar, R. M., Butler, C. R., Kakiuchi, N., Hirano, T., Hynds, R. E., Stratton, M. R., Martincorena, I., Janes, S. M., Campbell, P. J.: Tobacco smoking and somatic mutations in human bronchial epithelium. *Nature*, 578: 266-272 (2020).
2. Huang, Z., Sun, S., Lee, M., Maslov, A. Y., Shi, M., Waldman, S., Marsh, A., Siddiqui, T., Dong, X., Peter, Y., Sadoughi, A., Shah, C., Ye, K., Spivack, S. D., Vijg, J.: Single-cell analysis of somatic mutations in human bronchial epithelial cells in relation to aging and smoking. *Nat Genet*, 54: 492-498 (2022).
3. Sun, S., Schiller, J. H., Gazdar, A. F.: Lung cancer in never smokers--a different disease. *Nat Rev Cancer*, 7: 778-790 (2007).
4. Hill, W., Lim, E. L., Weeden, C. E., Lee, C., Augustine, M., Chen, K., Kuan, F. C., Marongiu, F., Evans, E. J., Jr, Moore, D. A., Rodrigues, F. S., Pich, O., Bakker, B., Cha, H., Myers, R., van Maldegem, F., Boumelha, J., Veeriah, S., Rowan, A., Naceur-Lombardelli, C., Karasaki, T., Sivakumar, M., De, S., Caswell, D. R., Nagano, A., Black, J. R. M., Martinez-Ruiz, C., Ryu, M. H., Huff, R. D., Li, S., Fave, M. J., Magness, A., Suarez-Bonnet, A., Priestnall, S. L., Luchtenborg, M., Lavelle, K., Pethick, J., Hardy, S., McDonald, F. E., Lin, M. H., Troccoli, C. I., Ghosh, M., Miller, Y. E., Merrick, D. T., Keith, R. L., Al Bakir, M., Bailey, C., Hill, M. S., Saal, L. H., Chen, Y., George, A. M., Abbosh, C., Kanu, N., Lee, S. H., McGranahan, N., Berg, C. D., Sasieni, P., Houlston, R., Turnbull, C., Lam, S., Awadalla, P., Gronroos, E., Downward, J., Jacks, T., Carlsten, C., Malanchi, I., Hackshaw, A., Litchfield, K., Consortium, T. R., DeGregori, J., Jamal-Hanjani, M., Swanton, C.: Lung adenocarcinoma promotion by air pollutants. *Nature*, 616: 159-167 (2023).

• • • • • MEMO • • • • •

演題 6. 「正常子宮内膜における体細胞変異の

時空間的クローン性増殖」

公益財団法人 佐々木研究所 附属佐々木研究所 腫瘍ゲノム研究部 部長

中岡 博史

学歴・職歴

2003 年 京都大学農学部 生物生産科学科 卒業
2005 年 京都大学大学院農学研究科 応用生物科学専攻 修士課程 修了
2008 年 京都大学大学院農学研究科 応用生物科学専攻 博士課程 修了
2008 年 京都大学大学院農学研究科 応用生物科学専攻 動物遺伝育種学研究室 研究員
2008 年 東海大学医学部 基礎医学系 分子生命科学 特定研究員
2010 年 国立遺伝学研究所 総合遺伝研究系 人類遺伝研究部門 特任研究員
2015 年 国立遺伝学研究所 総合遺伝研究系 人類遺伝研究部門 助教
2020 年 公益財団法人佐々木研究所附属佐々木研究所
腫瘍ゲノム研究部 部長となり現在に至る。

学 位 博士（農学） 京都大学 2008 年

所 属 学 会 アメリカ人類遺伝学会、日本人類遺伝学会、日本分子生物学会、
日本組織適合性学会、日本エンドメトリオーシス学会、日本癌学会、
日本がん疫学・分子疫学研究会、日本ヒト細胞学会、日本痛風・尿酸核酸学会

専 門 分 野 統計遺伝学、ゲノム医学

受賞歴

2005 年 肉用牛研究会第 43 回大会 奨励賞
2013 年 日本組織適合性学会第 22 回大会 学術奨励賞

公職・その他

- 2022 年 日本ヒト細胞学会 理事・評議員
2022 年 日本婦人科がん分子標的研究会 学術顧問
2022 年 Human Cell: Associate editor (Bioinformatics)
2022 年 Genes & Genetic Systems: Editor

要 旨

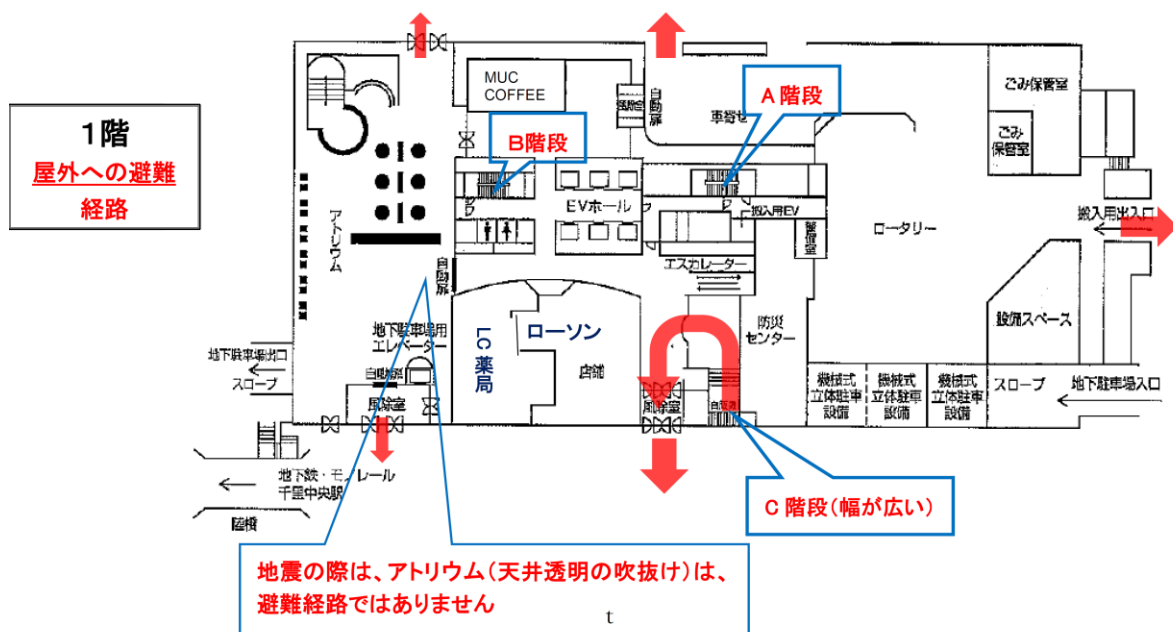
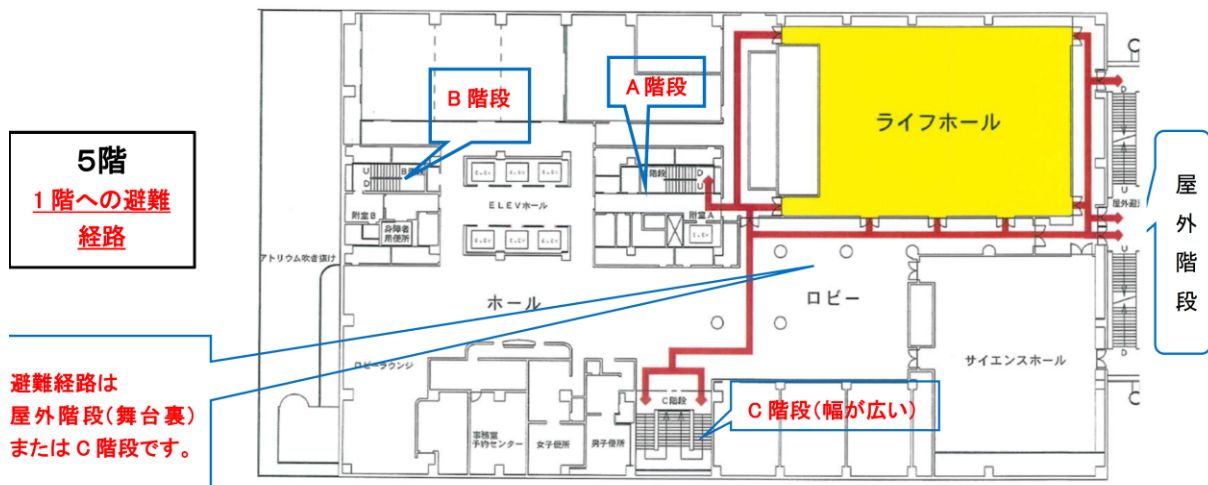
がんは DNA に変異が蓄積することで発生する疾患である。発がんメカニズムを理解するためには、正常細胞において DNA が変化して腫瘍形成に至るプロセスを明らかにする必要がある。近年、次世代シーケンサーを用いたゲノム解析によって、様々な正常組織において、がん関連遺伝子の体細胞変異が加齢の過程で生じ、変異クローン由来の細胞が広く存在していることが明らかになってきた。発がんの数年から数十年前に、正常細胞においてがん関連遺伝子に体細胞変異が生じているという研究報告もある。つまり、がん関連遺伝子に体細胞変異を生じた細胞は、がん化には至らない状態で、長期間にわたり他の細胞と共存していると考えられる。がん関連遺伝子変異を有する細胞クローンが組織という三次元空間において蓄積・増殖するメカニズムには、組織の形態学的特性が関与していると思われる。本講演では演者らが取り組んでいる正常子宮内膜におけるゲノム解析について紹介したい。子宮内膜組織における最小の機能単位である腺管を単離し、次世代シーケンサーを用いたゲノム解析を行った(Suda et al. Cell Rep 2018)。その結果、正常子宮内膜の上皮細胞においてがん関連遺伝子に体細胞変異が高頻度で認められること、同一の変異クローンに由来する上皮細胞が子宮内膜の広範な領域を占有していることが分かった。子宮内膜における変異クローンの増殖メカニズムを明らかにするため、三次元イメージング解析を行い、子宮内膜基底層付近に網目状構造が存在することを明らかにした。網目状構造は筋層に沿うように走行しており、その形態が植物の地下茎を想起させることから、網目状構造を呈する子宮内膜上皮を“地下茎構造”と名付けた(Yamaguchi et al. iScience 2021)。さらに、地下茎構造を共有する腺管が同一祖先細胞クローンに由来することを示し、子宮内膜組織における上皮細胞の空間的増殖メカニズムに基底層付近の地下茎構造が関与していることを実証した(Yamaguchi et al. Nat Commun 2022)。次いで、子宮内膜基底層に存在する地下茎構造の機能的特性を理解するため、子宮内膜の層別トランスクリプトーム解析を行った。生殖年齢にある女性から提供を受けた子宮内膜を用い、子宮内膜組織を基底層(地下茎構造)、子宮内腔を被覆する表層、その中間に位置する機能層に層別化し、各層から上皮細胞および間質細胞をレーザーマイクロダイセクション法によって選択的に採取し、RNA シーケンシングを行った。子宮内膜上皮の幹細胞/前駆細胞マーカーと指摘されている遺伝子や Wnt シグナルに関わるパスウェイに属する遺伝子が地下茎構造において有意に高発現していた。子宮内膜基底層に存在する地下茎構造は幹細胞や前駆細胞のニッチとして機能し、月経周期に応じた子宮内膜の組織再生に寄与していることが示唆される。我々の研究成果は子宮内膜に特有なクローン性増殖メカニズムを理解するための重要な知見となり、月経周期に応じて脱落と再生を繰り返す子宮内膜という組織において恒常性が維持されるメカニズム解明の一助になると考えられる。

参考文献

1. Suda K, Nakaoka H, Yoshihara K, et al. Clonal Expansion and Diversification of Cancer-Associated Mutations in Endometriosis and Normal Endometrium. *Cell Rep.* 24(7):1777-1789 (2018).
2. Yamaguchi M, Yoshihara K, Suda K, et al. Three-dimensional understanding of the morphological complexity of the human uterine endometrium. *iScience.* 24(4):102258 (2021).
3. Yamaguchi M, Nakaoka H, Suda K, et al. Spatiotemporal dynamics of clonal selection and diversification in normal endometrial epithelium. *Nat Commun.* 13(1):943 (2022).

..... MEMO

<<セミナー開催時の防災対応について>>



- 地震・火災等の非常時には、当ビルの“防災センター（1階）”と協力し、状況を確認の上、
万一、避難が必要な場合はご案内いたします。お席を離れず、落ち着いて係員の指示をお待ちください。
- 避難の際には、エレベーター/エスカレーターは使用せず、階段をご使用ください。
- 当ビルは、建築基準法の新耐震基準に対応しています。



公益財団法人 千里ライフサイエンス振興財団
〒560-0082 大阪府豊中市新千里東町1-4-2
千里ライフサイエンスセンタービル20階
TEL:06-6873-2006 FAX:06-6873-2002
E-mail:otk-2023@senri-life.or.jp