

正常細胞でも蓄積するゲノム変異

◆次世代シーケンサの進歩で解明が進んだ、がん組織のゲノム変異

次世代シーケンサが進歩して、ゲノム配列解析が高速化、低価格化することで、診断への利用が始まっている。中でも、がん組織のゲノム配列研究は大きく進展し、これまでの臓器別のがん治療の時代から、ゲノム変異の種類に従って、がんの治療法を選択する個別化医療の時代を迎えた。日本でも、2018年12月にシスメックス、中外製薬の2品目のがんゲノムパネル検査が厚生労働省の製造販売承認受け、個々人のゲノム変異に対応した、がん個別化医療が本格化する。

がん組織のゲノム配列は、時間と共に変異を増やす。やがて、抗がん剤が効くがん細胞は死滅するが、薬剤耐性を獲得した少数のがん細胞が増殖を始め、抗がん剤による治療が無効になる、がん再発のメカニズムも明らかにされている。

◆正常な食道でも、加齢や、飲酒、喫煙によりゲノム変異が蓄積される

では、がんになる前の正常な組織のゲノムはどうなっているのか。そんな疑問に答える研究成果が、18年11月に英国のWellcome Sanger研究所などの研究チーム、19年1月に京都大学と東京大学の共同研究チームによって、相次いで発表された。どちらの研究も、外界と接触があり、ゲノム変異を起こし易いと考えられる食道の上皮を対象としている。英国の研究では献体から採取された組織が、京大チームの研究では内視鏡を用いて採取された小さな組織がサンプルとして使われている。しかし、次世代シーケンサで解析した結果は、大筋で一致していた。

正常組織でも、がん組織でみられるゲノム変異がみられ、それらは若年から発生して、加齢と共に増加する。その中で、食道がん組織で高頻度でみられるTP53遺伝子の変異は正常組織で少ないが、NOTCH1遺伝子変異の頻度は正常組織の方が高いといった違いがみられた。京大チームの研究では、加齢ばかりでなく、飲酒や喫煙により、ゲノム変異の蓄積が加速されることも明らかにされた。

こうした研究が発展して、一見正常に見える組織が、どうしてがん化せずに留まっているのか、あるいは、何をきっかけにがん化するのが解明されれば、がんの予防や早期発見につながる可能性がある。

【戸潤一孔】