

により体内に存在する固形がんでも、がんゲノム進化の解析が技術的に可能になり、新たな領域の広がりを見せている²³⁾。

6 ヒトゲノム選択圧とがんゲノム進化の違い

ヒトゲノム選択圧解析とがんゲノム進化解析は、ヒト集団およびがん細胞集団の時系列変化を追う点で共通している、では両者の違いはなんだろうか？(表3)。Genome-wideに遺伝子変異を解析対象とする点は同じである。一番の違いは、ヒトゲノム選択圧解析は現代から直接的な観測が不可能な過去を対象としているため、本質的にepigenome-wideおよびphenome-wideな解析が不可能な点である。ADH1BとALDH2を巡る話においても、過去数千年において、これらの酵素代謝にかかわるすべてのエピゲノム情報、ヒト形質情報が得られれば、理論上は因果関係を解明することができる。しかしそれは解析技術の発達にかかわらず、残念ながら不可能なのである。時相も、ヒトゲノム選択圧解析が数十万年前～数千年前と長い期間を対象とする一方、がんゲノム進化解析が数年～数カ月と短い期間を対象としている点が異なる。特にがんゲノム解析においては期間が短いゆえに、イベントの発症前から観察する、前向き研究が可能である点が特徴といえる。以上より、ヒトゲノム選択圧解析では本質的に因果関係の推論が難しい一方、がんゲノム進化解析は理論的に可能である、と解釈することができる。

おわりに

本稿では、ヒトゲノムにおける選択圧解析とがんゲノムにおける進化解析について、主に解析手法の観点から相違点を述べた。両者のアプローチには共通した側面があり、ともに、次世代シーケンズ技術の発達により、多くの新しい知見が得られている。互いの知見を照合しあうことで、新たな解析手法の開発につながることを期待される。

表3 ヒトゲノム選択圧解析とがんゲノム進化解析の相違点

	ヒトゲノム 選択圧解析	がんゲノム 進化解析
Genome-wide	○	○
Epigenome-wide	×	○
Phenome-wide	×	○
時相	数万年前～ 数千年前	数年前～ 数カ月前
前向き研究	×	○
因果関係の推論	×	○

文献

- 1) Okada Y, et al : Nature, 506 : 376-381, 2014
- 2) Akiyama M, et al : Nat Genet, 49 : 1458-1467, 2017
- 3) Terhorst J, et al : Nat Genet, 49 : 303-309, 2017
- 4) Currat M, et al : Am J Hum Genet, 70 : 207-223, 2002
- 5) Bersaglieri T, et al : Am J Hum Genet, 74 : 1111-1120, 2004
- 6) Yi X, et al : Science, 329 : 75-78, 2010
- 7) Vernot B, et al : Science, 352 : 235-239, 2016
- 8) Simonti CN, et al : Science, 351 : 737-741, 2016
- 9) Guo SW & Thompson EA : Biometrics, 48 : 361-372, 1992
- 10) Weir BS & Cockerham CC : Evolution, 38 : 1358-1370, 1984
- 11) Voight BF, et al : PLoS Biol, 4 : e72, 2006
- 12) Sabeti PC, et al : Nature, 449 : 913-918, 2007
- 13) Grossman SR, et al : Science, 327 : 883-886, 2010
- 14) Moon S & Akey JM : Genome Res, 26 : 834-843, 2016
- 15) Galinsky KJ, et al : Am J Hum Genet, 98 : 456-472, 2016
- 16) Sabeti PC, et al : Science, 312 : 1614-1620, 2006
- 17) Field Y, et al : Science, 354 : 760-764, 2016
- 18) Koganebuchi K, et al : Am J Hum Biol, 29 : doi: 10.1002/ajhb.22933, 2017
- 19) Curry A : Our 9,000-Year Love Affair With Booze. National Geographic, Feb 2017
- 20) Yachida S, et al : Nature, 467 : 1114-1117, 2010
- 21) Sottoriva A, et al : Nat Genet, 47 : 209-216, 2015
- 22) Schmitt MW, et al : Nat Rev Clin Oncol, 13 : 335-347, 2016
- 23) Takai E, et al : Adv Exp Med Biol, 924 : 13-17, 2016

<著者プロフィール>

岡田随象：2011年、東京大学大学院医学系研究科修了、海外留学を経て'16年より大阪大学大学院医学系研究科教授。「われわれが観測する事象には隠れた必然性が存在しているが、往々にして見過ごしたままである」というポリシーに基づき、ADH1BおよびALDH2遺伝子の多型と飲酒行動の因果関係を巡る議論は、常日頃より興味深く感じている。なお、両遺伝子の謎を解き明かさんとして飲み会に勤しんでいるものの、謎は深まるばかりである。

第2章 がんの不均一性に伴うがんゲノムの進化

4. 個人の一生におけるがんゲノムの進化

斎藤成也

がんの進化について、がんの専門家ではない進化学研究者が論じた。がん進化の研究史を概観したあと、がんとがん遺伝子の定義について論じ、がん遺伝子という名称がふさわしい名称ではないことを指摘した。つぎにがんにかかる生物を考察し、がんの実験ができる生物の範囲を論じた。がんとがんを発病した個体との関係を論じた部分が本稿の中心であり、通常の生物進化との比較を行った。また、ここ10年ほどの間に論じられるようになったがんゲノムの「中立進化」について、筆者の見解を述べた。最後に、進化的に保存されている非コード領域解析の重要性を指摘した。

はじめに

ダーウィンは、進化を「変更を伴う由来」とした¹⁾。現代の用語では、「突然変異の蓄積を伴うDNAの自己複製」である。ヒトのように生殖細胞と体細胞に分化している生物では、生殖系列に生じる突然変異のみが、子孫に継承される。ところが、寿命の長い多細胞生物では、体細胞突然変異が個体の一生の間に蓄積されるので、これも短時間での現象ながらも、「進化」である。本稿では、特にがんを生じる突然変異にしばって、その進化を論じる。なお、筆者はゲノム進化の研究者だが、がんのゲノムそのものを研究しているわけではないことをお断りしておく。

1 がん進化の研究小史

がんの進化を考察した論文はいつごろからあるのだろうか？ Google Scholarでcancer と evolutionとい

う2単語を題名に含む論文を検索したところ、1915年に“The evolution of cancer”と題した論文がMayo ClinicのMacCartyにより発表されていることがわかった。この論文そのものは手に入らなかったが、彼は1918年に“Cancer’s place in general biology”と題したパンフレット²⁾を発表しており、現在でもAmazon.comから購入が可能である。このように、100年以上前からがんの進化は着目されていたようだが、体細胞突然変異の側面から本格的にがん進化を検討したのは、Nowellが1976年に発表した総説³⁾ではなからうか。彼はがん細胞の染色体数変化を指標として個体内のがんの進化を考察した。なお、論文タイトルにcancer, evolution, mutationという3単語をすべて含んだ文献は、Teminが1988年に発表した論文⁴⁾を嚆矢とするようだ。

がん研究者のDulbeccoは1980年代にヒトゲノム計画を提唱した主要な一人として知られている⁵⁾。2000年代に入ってからすぐにヒトゲノムのユークロマチン領域

Evolution of cancer genomes during one individual’s life

Naruya Saitou : Division of Population Genetics, National Institute of Genetics (国立遺伝学研究所集団遺伝研究部門)

のほとんどの塩基配列が決定され⁶⁾、そのすぐあとにいわゆる次世代シーケンサーが登場して、サンガー法よりもはるかに安価に塩基配列を決定できるようになると、いよいよがん組織のゲノム配列を決定して、健常組織のそれと比較する研究が開始された。2006年には、13,000個あまりのタンパク質コード遺伝子の塩基配列を乳がんと直腸がんの組織で決定して、189遺伝子で突然変異が生じていることが報告された⁷⁾。それから11年を経た現在では、がん組織の全ゲノムシーケンシングが一般的になっている⁸⁾。

2 がんとがん遺伝子の定義

岩波生物学辞典⁹⁾によれば、がん(癌)とは、狭義には上皮組織由来の悪性腫瘍であり、広義には、肉腫や血液がんなどを含めた悪性腫瘍の総称である。本稿では広義の定義を用いることにする。がんになる突然変異を生じる遺伝子を「がん遺伝子」とよぶことが多いが、これは明らかに遺伝子本来の働きではないので、ふさわしい名称ではない。実際には、細胞増殖や細胞分裂において重要な働きをする遺伝子が、突然変異によりがん化を引き起こすことが多い。「がん抑制遺伝子」もまたふさわしい名称ではない。乳がんの原因遺伝子の1つであるBRCA1は、DNA損傷の修復にかかわっているため、がんを抑制しているという側面もあるだけだ。また、遺伝子というと、親から子にがんを生じる遺伝子が遺伝するという印象を受けることが多いと思うが、がんの大部分は遺伝性がない。また、発がん物質や放射線など、がんを生じる環境原因も多数知られており、たしかに肺がん・胃がん・子宮頸がんなどではこれらの環境原因は発症に関係するが、大部分のがんでは、DNA複製に関する遺伝子の体細胞突然変異が発症の原因になることが、最近の大規模な疫学調査により明らかになっている¹⁰⁾。

3 がんにかかる生物の範囲

ヒトのがんを細胞レベルで調べることは、バイオプシーによって可能だが、がんの発生から一連の変化を調べるには、マウスなどいろいろなモデル生物が使われる。そこで、あるがんがどれぐらいの範囲の生物に

生じるのかを、ここで検討してみよう。あたりまえだが、乳がんは乳房をもつ生物にしか生じない。乳を出すのは哺乳類だけなので、乳がんは哺乳類に限られる。同様に子宮がんも子宮をもつ哺乳類に限られるが、卵生の単孔類にも子宮があるので、卵生の他の脊椎動物にも、あるいは子宮がん様の病態が生じるかもしれない。肺は肺魚など一部の魚類を除いては、陸上の脊椎動物にしか存在しないので、肺がんもまたそれらの生物にだけ生じる。

その他の、がんを生じるたいの臓器(脳、咽頭、甲状腺、食道、胃、膵臓、肝臓、大腸、腎臓、前立腺、骨)は、脊椎動物だけがもっている。また、脊椎動物には獲得免疫系があり、免疫システムによってがん化細胞が取り除かれているので、がんの大部分は脊椎動物にだけ生じるといってもいいのではないだろうか。もっとも、肝臓は昆虫の脂肪体と進化的に相同であると考えられており、また卵巣や精巣および消化管は無脊椎動物にも存在する。したがって、一部のがんについては、無脊椎動物でも生じている。動物以外の多細胞生物である菌類や植物でもがんがありうるかについては、がんの定義によって意見がわかれるだろう。広義のがんの定義も、動物の細胞を前提としているようだ。ただし、悪性腫瘍と考えると、植物にも瘤(ゴール)ができることがあり、腫瘍ととらえることもできる。ただ、前述したように、獲得免疫系ががんを抑制するのに大きな影響があると考えれば、脊椎動物の祖先で獲得免疫系が誕生したことにより、がん化細胞と免疫系とのいわば「軍拡競争」がはじまり、そこをまぬがれた稀ながん化細胞群が転移をとげてホストの死に至らしめる、という側面があるのではないだろうか? がん研究者の意見を待ちたい。

4 がん細胞とがんを発病した個体との関係

がんを発病した個体は、往々にして、がん細胞が増加したり転移したりすることにより、死亡する。個体が死亡すれば、その一部だったがん細胞の集団もすべて死滅する。この意味において、がん細胞の増殖は結局かれら自身の生存に「有利」ではない。一方で、がんを発病したために死んでしまった個体にとっては、

その個体がすでに子孫を残していれば、個体そのものの死は、子や孫の世話という意味では不利益になるが、個体のゲノムがすでに次世代に伝わったという意味では、長期的な進化にはあまり大きな影響はない。

そこで、もう一度がん細胞群の個体内「進化」について考察してみよう。がん細胞が通常の細胞よりも異常に増殖することを、ダーウィン流の正の自然淘汰になぞらえることが、がん細胞の「進化」を議論するときには、昔からあるようだ³⁾。しかし、通常の生物界における自然淘汰においては、生存に有利な突然変異が出現すると、有限個体数からくる確率論的ゆらぎを考慮しなければ、その突然変異は集団全体にひろがる(固定する)ことになる。がんと個体の間でいえば、個体すべての細胞ががん化するようなものだ。実際にはそのようなことは起こらない。したがって、がん研究の世界で議論されるがんの「進化」は、生物界の通常の進化とは比較しにくいのではなからうか? もっとも、これは狭量な考え方もかもしれない。むしろ、がんの増殖により個体を死に至らしめる現象は、個体を単位とした進化でも、考慮すべきかもしれない。

がんを、急速に増殖する能力を有する突然変異遺伝子をもった「個体」と考え、がんがむしばむことになる個体を「集団」と考えてみよう。なお、細胞はクローン的に増殖するので、ここでは「個体」をバクテリアのような無性生殖体と考えることにする。すると、ある特定の突然変異によって集団中で急速に増加した個体の系統があり、その個体の子孫が集団中で頻度をどんどん増加させるという状況が考えられる。個体の集まりにすぎない集団は、統合性の高い個体とは異なるので、がんのように個体の中で正常な細胞を圧迫するという状況は考えにくい。同一地域に分布している集団の個体数が突然変異個体の増加により、全体として増えてゆけば、やがて環境収容力(carrying capacity)を超えてしまうことがありえる。こうなると、個体数が増加すること自体が集団に負の影響を与えて、突然変異をもつ個体を含む集団全体の絶滅を引き起こすという状況が考えられる。

進化を考察する集団遺伝学では、通常は個体数の増減は考察せずに、対立遺伝子頻度の変化の考察に集中する傾向がある。筆者は長年このことに疑問を抱いてきた。生存に有利な突然変異が生じたら、遺伝子頻度

だけでなく、集団の個体数も増加するはずだからだ。しかし、突然変異遺伝子の相対的な頻度上昇ということで、議論をすりかえてきたのである。ダーウィンらが提唱した正の自然淘汰が、がん細胞のように集団をむしばむとは考えにくいのだろうか、われわれはそのようなダイナミクスも、今後は考察すべきだろう。

がんとがんを発病した個体との関係は、地球上の特定の生物種と地球全体の生態系のアナロジーと考えることもできるだろう。その生物種の個体数が急速に増加したとしよう。はたためにみると、その種は「繁栄」している。しかし、その結果地球生態系自身に大きな負の影響が及んでしまうと、その種も絶滅してしまう。この場合、特定の生物種として頭に浮かぶのは、やはりヒトである。1万年前に農耕牧畜を発明し、さらには18世紀以降の産業革命により、人口爆発が起こった。地球温暖化が人間の行動によるものかどうかは不明だが、ヒト以外の生物の大絶滅は、明らかに人口爆発によるものだろう。つまり、われわれは、地球生態系からみると、がん細胞のようなものだ。

5 がんゲノムの「中立進化」

最近の爆発的ながんゲノム配列データの増加により、いろいろな解析が行われるようになった。がんゲノムの突然変異の多様性を、中立進化ととらえる論文もいくつか発表されている^{11)~16)}。中立進化論を信奉する筆者^{17) 18)}としては、うれしかぎりだが、中立突然変異が生物の長期進化で中心的な位置を占めている状況からは、体細胞突然変異においても中立突然変異が多数出現しており、それらにより中立進化が生じるのは、簡単に予測できることではある。

そもそも、悪性ながん細胞群のように、急速に細胞数を増加させている場合には、どの突然変異もコピー数を増加させることが期待される。これは、ある染色体上で、生存に有利な突然変異が生じたときに、その周辺の中立突然変異も一緒に増えてゆく、いわゆるヒッチハイク効果と似ている。集団(がん細胞群)全体が少数のがん遺伝子の変異(driver変異)によって急速に増殖しているときには、増殖に関与しない変異(passenger変異)も一緒にコピー数を増加させるからだ。この現象は、通常は中立突然変異のふるまいの1つだ

と考えられているが、とにかく自分の子孫が殖えているのだから、それだけに着目すると、正の自然淘汰が生じているとみることできる。結局のところ、突然変異が生じた遺伝子の機能をきちんと把握して、どの変異が、さまざまな側面をもつがん化に実際に寄与しているかどうかをみきわめるが必要になる。

おわりに

ヒトゲノムの大部分（ユークロマチン領域）の塩基配列は決定された⁶⁾が、そこにひそむ機能については、まだ未知数である。ゲノムの大部分がRNAに転写されているという報告がENCODE計画によってしめされたが¹⁹⁾、転写されているからといって、それらのRNAに機能があるとは限らない。ゲノム中には多数の「がらくたDNA」が存在するが、同様に、役立たずの「がらくたRNA」が細胞の中には多数存在するだろう¹⁸⁾。われわれ進化学の研究者は、進化的に保存されている領域だけに機能が存在すると考えている²⁰⁾。がんの研究では、タンパク質コード遺伝子の解析に中心があるようにもみられるが、これらの遺伝子の発現には、エンハンサーやサイレンサーなどの調節領域が重要な影響をおよぼしている。これらは非コード領域だが、進化的に保存されている。筆者の研究グループは、ここ10年間ほど一貫して進化的に保存されている非コード領域のゲノム解析を行ってきた^{21)~25)}。これらの配列の1つに体細胞突然変異が生じた場合、その配列が転写に影響を与えているタンパク質遺伝子の発現が上昇するかもしれない。それががん化に寄与する可能性があるのではなかろうか？ がんゲノムにおける非コード領域そのものの解析はすでに進んでいるが⁸⁾、そこに長期的な進化の観点を加えてほしいものである。

謝辞

テンプル大学生物学科の三浦さやかさんに、がんの進化に関する多くの論文を教えていただいた。また京都大学大学院医学研究科の藤本明洋さんには、がんゲノムの進化についていろいろと教えていただいた。ここに謝する。

文献

- 1) 「ダーウィン入門-現代進化学への展望」(斎藤成也/著), 筑摩書房, 2011
- 2) MacCarty WC : Am Nat, 52 : 395-408, 1918
- 3) Nowell PC : Science, 194 : 23-28, 1976
- 4) Temin HM : Cancer Res, 48 : 1697-1701, 1988
- 5) Berg P : Am J Hum Genet, 79 : 603-605, 2006
- 6) International Human Genome Sequencing Consortium : Nature, 431 : 931-945, 2004
- 7) Sjöblom T, et al : Science, 314 : 268-274, 2006
- 8) Fujimoto A, et al : Nat Genet, 48 : 500-509, 2016
- 9) 「岩波生物学辞典 第5版」(巖佐庸, 他/編), 岩波書店, 2013
- 10) Tomasetti C, et al : Science, 355 : 1330-1334, 2017
- 11) Greenman C, et al : Nature, 446 : 153-158, 2007
- 12) Wood LD, et al : Science, 318 : 1108-1113, 2007
- 13) Durrett R : Ann Appl Probab, 23 : 230-250, 2013
- 14) Ling S, et al : Proc Natl Acad Sci U S A, 112 : E6496-E6505, 2015
- 15) Uchi R, et al : PLoS Genet, 12 : e1005778, 2016
- 16) Burrell RA & Swanton C : Trends Cancer, 2 : 263-276, 2016
- 17) 「ゲノム進化学入門」(斎藤成也/著), 共立出版, 2007
- 18) 「Introduction to Evolutionary Genomics」(Saitou N), Springer, 2013
- 19) Thurman RE, et al : Nature, 489 : 75-82, 2012
- 20) Graur D, et al : Genome Biol Evol, 5 : 578-590, 2013
- 21) Matsunami M & Saitou N : Genome Biol Evol, 5 : 140-150, 2013
- 22) Babarinde IA & Saitou N : Genome Biol Evol, 5 : 2330-2343, 2013
- 23) Babarinde IA & Saitou N : Mol Biol Evol, 33 : 1807-1817, 2016
- 24) Saber MM, et al : Genome Biol Evol, 8 : 2076-2092, 2016
- 25) Mahmoudi Saber M & Saitou N : Genome Biol Evol, 9 : 2037-2048, 2017

<著者プロフィール>

斎藤成也：東京大学理学部生物学科卒，テキサス大学ヒューストン校生物学医学大学院修了（Ph.D.）。東京大学理学部助手，国立遺伝学研究所進化遺伝研究部門助教授を経て，2002年より同研究所集団遺伝研究部門教授。総合研究大学院大学遺伝学専攻教授，東京大学生物科学専攻教授を兼任。単著に「遺伝子は35億年の夢を見る」（大和書房，1997），「DNAから見た日本人」（筑摩書房，2005），「ゲノム進化学入門」（共立出版，2007），「自然淘汰論から中立進化論へ」（NTT出版，2009），「ダーウィン入門」（筑摩書房，2011），「Introduction to Evolutionary Genomics」（Springer，2013），「日本列島人の歴史」（岩波書店，2015），「歴史主義宣言」（ウェッジ，2016），「核DNA解析でたどる日本人の源流」（河出書房新社，2017）など。

第2章 がんの不均一性に伴うがんゲノムの進化

5. 進化遺伝学とがんゲノム解析

藤本明洋

近年のゲノム配列解析技術の進展により、がんゲノム解析は大きく進歩している。がんを進化する細胞集団であると考えれば、進化遺伝学（分子進化学や集団遺伝学）の手法を利用することができると考えられる。本稿の前半部では、ドライバー遺伝子検出法と分子進化学の類似点および分子進化学から得られた示唆について述べ、後半部では腫瘍内多様性について述べる。

はじめに

遺伝的多様性は、突然変異により生じ、遺伝的浮動（偶然）や自然選択などの要因により、集団中の頻度を変化させる。このくり返しにより、種内（集団内）や種間の遺伝的变化が生み出されていると考えられる。集団内の遺伝子頻度の変化の原理を探る研究分野が集団遺伝学である。一方で、異なる種（種間）の塩基配列を比較することで、種の関係性の解析や適応進化の原理を探る研究分野が分子進化学である。集団遺伝学、分子進化学ともに歴史が長く、統計的手法を駆使して、塩基配列からその背後にある進化史を解明するための試みがなされてきた。

がんの発生、進展においても、進化学的観点からの理解が可能であることが示唆されていた（図1）¹⁾。近年の大量のゲノムデータの解析においても、進化遺伝学的なアイデアは有効であると考えられる。本稿では、前半部で異なる腫瘍間の解析と分子進化学的解析の関連性について述べ、後半部で腫瘍内遺伝的多様性について述べる。

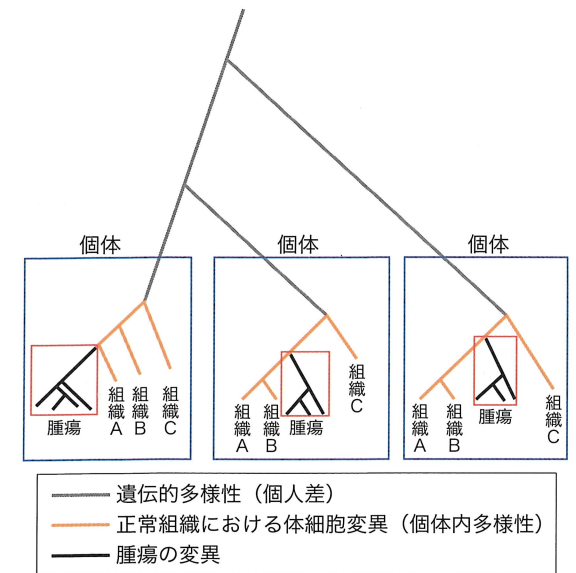


図1 個体と細胞の系統関係
—は個人差，—は体細胞変異，—は腫瘍の体細胞変異が蓄積しうる枝を示す。最近のゲノム研究により、腫瘍形成以前に、加齢や喫煙などの環境因子により変異が蓄積していること、各組織の幹細胞にも加齢とともに変異が蓄積していることが報告されている。

Evolutionary genetics and cancer genome analysis

Akihiro Fujimoto : Department of Drug Discovery Medicine, Graduate School of Medicine, Kyoto University (京都大学大学院医学研究科創薬医学講座)