



システム癌  
新次元

がんシステムの新次元俯瞰と攻略

文部科学省科学研究費補助金 新学術領域研究 (研究領域提案型)(複合領域:4701)

# Newsletter No. 14

2017年11月

CONQUERING CANCER THROUGH  
NEO-DIMENSIONAL SYSTEMS  
UNDERSTANDING

## 計画研究

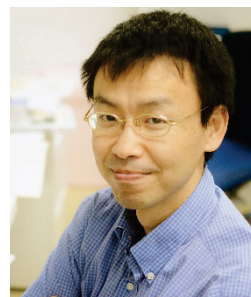
大規模シーケンスとコンピューティングによるがんの進化と多様性の解明  
骨髄異形成症候群におけるクローン進化の解明

## —がんの時間的多様性・起源の理解—



計画研究 A01-2 研究代表者  
京都大学大学院医学研究科 教授

小川 誠司



研究者  
京都大学大学院医学研究科 講師

牧島 秀樹

### がんの病態を理解するためにとても重要な3つのこと

「がん」は、今やとても一般的な疾病の一つで、日本の死因の第一位を占めるに至ってすでに久しいことはご承知のとおりです。がんの克服は現在の医学が抱える最重要課題の一つであることは言うまでもありません。「がん」とはどのような疾患なのか？を正確に定義することは、がんの種類や患者さんによって極めて多様なので、必ずしも容易ではありません。

しかし、全てのがんに共通する本質的な特性は、細胞のプログラムを担う「ゲノム」

ム」の変異に起因する疾患で、ゲノムの変異によって選択を受け、ホメオスタシスを逸脱した細胞とそれらの子孫の細胞集団によって形作られる疾患である、という点です(図1)。

このような観点に立つと、がんの病態を理解するためには、

1. どのようなゲノムの変化がどのような細胞に生じ、
2. それがどのようにして当該細胞(ないしその子孫)の特性の生物学的変化や環境応答の変化を誘発し、

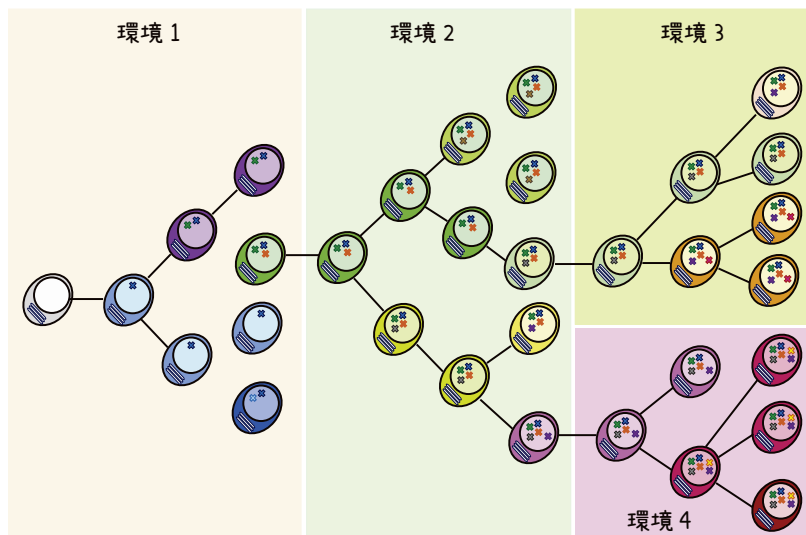
3. 最終的に細胞集団のクローン選択を誘導して、「がん」疾病の発症に至るのか

を理解することが、大変重要になります。

こうした一連の疑問にかかわる研究領域が、共同研究者の宮野悟先生をはじめとする多くの研究者とともに、私が取り組んできた研究です。さまざまな難治性のがんを対象に研究を進めていますが、今回は、代表的な骨髄系腫瘍の一つである骨髄異形成症候群の研究成果についてご紹介します。

図1: がんのクローン進化

がんはその起源となる細胞系列に生ずる遺伝子変異によって、様々に変化する環境に適応した、あるいは当該環境下で生存に有利な細胞群とそれらの子孫の細胞群を含む、極めて多様な細胞集団によって形作られる疾患である。



## AMLの発症を早期に予測して治療効果を高める

急性骨髄性白血病 (acute myelogenous leukemia: AML)<sup>※1</sup> は、代表的な血液がんの一つで、血液のもとになる造血細胞のゲノム1異常がおこることによって発症するとされています。近年ゲノム異常を解析する技術が飛躍的に進歩したことに伴い、白血病細胞の詳細なゲノム解析によって、その発症に関わる遺伝子変異の全体像が明らかにされつつあります。しかし、白血病が診断される前にゲノム解析を行うことが通常は難しいため、白血病発症に至るまでどのゲノム異常が、どのような順番で起こるかに関しては、これまでほとんど理解されていません。

一方、骨髄異形成症候群 (myelodysplastic syndromes: MDS)<sup>※2</sup> は、高齢者に多い血液がんの一つで、数年にわたって慢性の造血障害を起こしたのち、急性骨髄性白血病を発症することが知ら

れています。いったん急性白血病を起こすと急激に進行し早期に死亡します。そのため骨髄異形成症候群の慢性の段階で急性白血病の兆しを見つけて、その発症を早くに予測できれば、白血病細胞が少ないうちに白血病の治療を開始することにつながり、治療効果が高まることが期待されます。

### 白血病進展に重要な2つのタイプの遺伝子群を明らかに

今回、私たち国際共同研究チーム<sup>※3</sup>は、世界で初めて 2,250 例の骨髄異形成症候群の患者さんに対して、次世代シーケンサーやスーパーコンピュータ「京」を用いた大規模な遺伝子解析を行い、白血病発症には遺伝子変異の蓄積が必須であることを明白に証明し、慢性の骨髄異形成症候群から急性白血病を起こす遺伝子異常を、詳細に明らかにしました。

1. 骨髄異形成症候群が急性骨髄性白血病へ進行する際に、2つのタイプのゲ

ノム異常が細胞に蓄積し異常クローンが増大する。

2. 低リスク骨髄異形成症候群に「タイプ2 ゲノム異常」が起こると白血病リスクの高い状態(高リスク)に移行し、「タイプ1 ゲノム異常」が起こると急性白血病が起こる。

急性白血病の原因は、血液のもとになる骨髄細胞におきるゲノム異常と考えられていますが、具体的にどの異常が原因になっているのか、またそれらが起こるタイミングなどはこれまで判っていませんでした。

今回の研究では、急性白血病の前がん病変である骨髄異形成症候群と、そこから発生する二次性の急性白血病を、これまでになく多数例において、網羅的かつ時系列で複数回にわたり遺伝子解析することによって、急性白血病の原因となる遺伝子異常を明らかにしました。

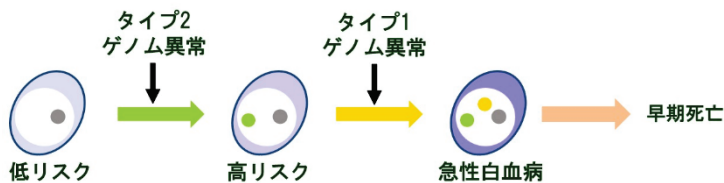


図2: 骨髄異形成症候群から急性白血病進行への2ステップ

※1 造血幹細胞が機能障害を起こし分化に異常を来すことにより、芽球と呼ばれる未分化な細胞が腫瘍性に増殖する疾患。正常な造血が障害され、また腫瘍性に増殖した白血病細胞が様々な臓器に浸潤することで臓器障害などの症状を引き起こす。日本での年間発症率は10万人あたり約5人。高齢者では骨髄異形成症候群からの移行例が多い。

※2 造血幹細胞が機能障害を起こし、血液細胞の減少と形態の異常を認める。産生された血球細胞は末梢血中に移行する前に細胞死を起こし、末梢血中の血球は減少する。高率に急性骨髄性白血病に移行する点から、前白血病の性質を持つことが知られる。高齢者で頻度が高く、我が国での年間発症率は10万人あたり1~2人。

※3 京都大学腫瘍生物学講座 小川誠司 教授、東京大学医科学研究所ヒトゲノム解析センター 宮野悟 教授、独国ミュンヘン白血病研究所 Torsten Haferlach 教授、米国クリーブランドクリニック Jaroslaw P. Maciejewski 教授を中心とする国際共同研究チーム。

## 2,250 例を大規模に遺伝子解析してわかったこと

私たちの研究チームは、骨髄異形成症候群と二次性急性白血病 699 例において、ゲノム上の全ての遺伝子領域(およそ2万遺伝子)、あるいは 60 あまりの重要遺伝子を対象に次世代シーケンサーにより異常を発見しました。そのうち 122 例では時系列で複数の検体を採取し解析しました。さらにすでに報告されたデータベースより変異情報を入手し、合計 2,250 例を解析しました。その結果、

1. 一症例で平均 10 個の遺伝子変異が認められ、変異の数・異常クローンのサイズ・変異遺伝子の種類は、病期が進行するにつれ、経時的に増加する傾向にあった。
2. 病期の進行に伴いどの遺伝子変異が起こるのかを調べたところ、高リスク骨髄異形成症候群症例から二次性白血病に進展する際に高頻度に認められるタイプ 1 異常 (*FLT3*, *PTPN11*, *WT1*,

*IDH1*, *NPM1*, *IDH2*, *NRAS* 遺伝子変異)と、低リスクから高リスクに骨髄異形成症候群が進行する際に起こるタイプ2異常 (*TP53*, *GATA2*, *KRAS*, *RUNX1*, *STAG2*, *ASXL1*, *ZRSR2*, *TET2* 遺伝子変異)が判明した(図2)。また、白血病進展を起こしにくい遺伝子変異も見つかった(*SF3B1* 遺伝子)。

3. 時系列での解析の結果、タイプ1異常は経過中に新たに獲得されるか、もともとある異常クローンのサイズが増加する傾向が著明であった。
4. 生存期間の解析では、タイプ1異常をもつ症例は最も短期間で白血病進展を起こし、早期に死亡することがわかった。一方、タイプ2異常は、タイプ1異常と比較すると白血病進展までの期間は長めだが、タイプ1あるいはタイプ2異常のない症例に比較すると白血病進展は有意に短期間で起こることもわかった(図3)。一方、*SF3B1* 変異陽性症例は、タイプ 1、タイプ 2 異常を持

たない場合、ほとんど白血病を発症しなかった。

## 臨床応用と今後の課題と展望

今回の研究で、世界で初めて、2,000 例以上の骨髄異形成症候群および二次性急性白血病において網羅的遺伝子解析を行い、白血病発症には遺伝子変異の蓄積が必須であることを明白に証明し、白血病進展に重要な2つのタイプの遺伝子群を明らかにしました。

これらの遺伝子異常は、骨髄異形成症候群の低リスクから高リスク症例への進行や二次性急性白血病進展を予測するマーカーとしてスクリーニングに用いられることが期待されます。具体的には、タイプ2の遺伝子をシーケンスし骨髄異形成症候群の高リスクへの進行を予測し、タイプ1の遺伝子を確認し急性白血病への移行を予測します。白血病進展を予測するマーカーが明らかとなれば、臨床応用により早期に白血病を発見し治療を開始し、治療効果を高められる可能性があります。

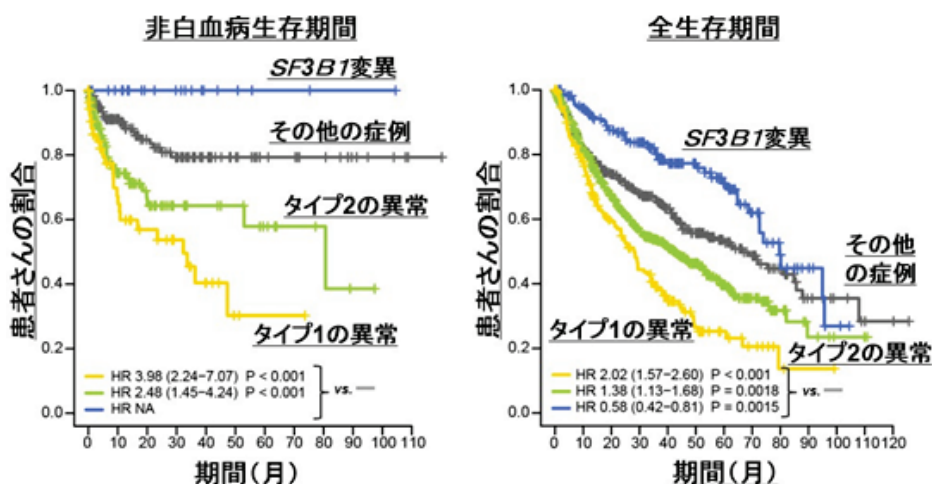


図3: タイプ1とタイプ2の遺伝子異常の臨床的意義

一連の解析を通じて、MDS の発症に関わる遺伝子変異の全体像が解明されたばかりでなく、それらの遺伝子変異は、全くランダムに選択されるのではなく、変異には獲得される順番があること、またある変異の選択は、それ以前に集団に獲得される変異に依存していること、また、これらの依存関係が、がんの病態や形質の進展と極めて密接に関連することがわかってきました。高速シーケンスを用いた網羅的なゲノムの変化の探索によって、病態のほとんどわかっていなかった MDS の分子基盤の解明が飛躍的に進んだこと

は、がんゲノムの解読が、本質的に「ゲノムの疾患」であるがんの解明に極めて有効な手段であることをあらためて示す結果です。一方、こうしたシーケンス技術に立脚した遺伝学的な手法は、特定のゲノムの変化と表現型の関係を指摘するのにとどまり、原理的にその背景にある分子機構を明らかにするものではありません。がんの本質的な解明は、遺伝学的な理解と分子論的・生物学的な理解の両者が必須です。過去数年で、がんの遺伝子変異に関する知見は爆発的に増加しましたが、その生物学的・機能的な意義の多くは解

明されていません。それは、機能の解析がシーケンスの性能向上に追いついていないということでもあります。従来の解析手法からの発想の転換や、大量並列シーケンスを超えるような技術革新が求められているのかもしれませんが、増大する遺伝学のデータを理解するためには、インフォマティクスをはじめとする異分野の知識がますます必要になります。私たちのがんの理解は、まだまだ大変に不完全なものと言わざるをえません。将来を見据え、引き続きがんの克服に向けて研究を続けていきたいと考えている次第です。



本稿の元の論文とその著者:

Dynamics of clonal evolution in myelodysplastic syndromes. 著者: Hideki Makishima, Satoru Miyano, Seishi Ogawa, et al. (掲載誌: Nature Genetics 49(2) 204-212 2017. DOI: 10.1038/ng.3742.)



## Information

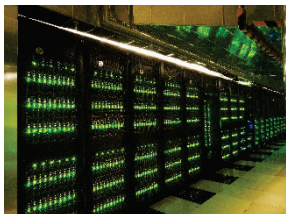


Human Genome Center

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

システム癌新次元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

<http://supcom.hgc.jp>



システム癌  
新次元

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

新学術領域研究「システム癌新次元」ニュースレター No. 14

発行日★平成29年11月9日(初版)

発行★がんシステムの新次元俯瞰と攻略

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