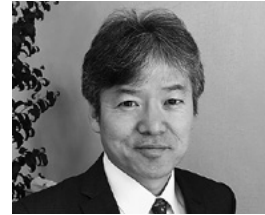


OPINION

大腸がんのゲノム進化と日本史

九州大学病院別府病院外科 教授

三森 功士



自然界にはフラクタルとよばれる「自己相似性」のものがたくさんある。例えば木の枝、シダの葉、アマゾン川の流域、稲光、雪の結晶など、「局所を繰り返し拡大しても最初にみた図形と同じ形状を持ち続ける幾何学模様のこと」をいう。またフラクタルとは異なるが、自然界にはただ単に他者との類似性の関係にあるものも多い。例えば、樹木の枝と稲光、哺乳類の顔のパーツ、ブラックホールと風呂の栓を抜いた後の水の流れなど、さまざまである。本稿では、われわれが取り組んでいる「大腸がんのゲノム進化機構」の解析した結果「日本史」が非常に類似していた点を述べさせていただく。本学会機関誌の「どんな話題でも良いですよ」という言葉を真に受けての寄稿であるが、ご批判、炎上覚悟（笑）で少し述べさせていただく。



がんが治療抵抗性を示し難治である理由の一つはゲノムの多様性にある。がん根治を目指した治療戦略を考える上で、多様性を創出する進化機構を深く理解することは重要であり、がんの進化を生物の進化論に置き換えて勘案した。

近年、シーケンス技術の進歩によりゲノム多様性の研究が飛躍的に進歩した。がん進化の系統樹の描き方について示す（図1）。まず始めに1症

例の原発巣の複数カ所から検体をサンプリングし、各々エクソームシーケンスを実施した後に統合解析する。進化系統樹における突然変異数が幹や枝の長さを決めて進化に要した時間とみなす。ドライバー変異の位置（役割）が重要で、「幹」に存在しがん進展に寄与するが「枝・葉」への進化を決める選択圧にはなっていない場合を「中立進化」とよぶ。一方、「枝・葉」にドライバー変異が存在し進化の選択圧となっている場合を「ダーウインの自然選択進化」とよぶ。

われわれは大腸がんの進化機構を解明するために、まず始めに本法を進行大腸がんに適用した。その結果、進化を決める「選択圧」となるドライバー変異遺伝子は腫瘍全体に満遍なく存在していた¹⁾。すなわちドライバー変異は幹を構成しており、枝・葉へと進化する選択圧にはなっていない中立進化であった。そこで、われわれは前がん病変に同じアプローチをすれば、幹を構成する最も原始的なドライバー、すなわち根治を実現する最善の治療標的を絞り込めるのではないかと考えた。ところが結果は真逆で、前がん・早期がん病変では、多くのドライバー変異が腫瘍内に散在し枝・葉を構成する選択圧になっているダーウイン進化であった²⁾。すなわち、一つの癌腫が発育する過程に於いて、「前がん病変のダーウイン進化」から「進行がんの中立進化」への変遷が認め

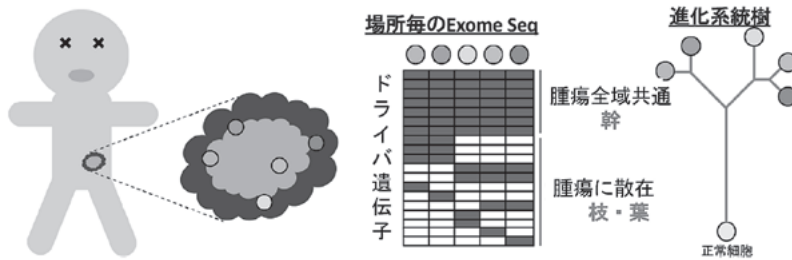


図 1

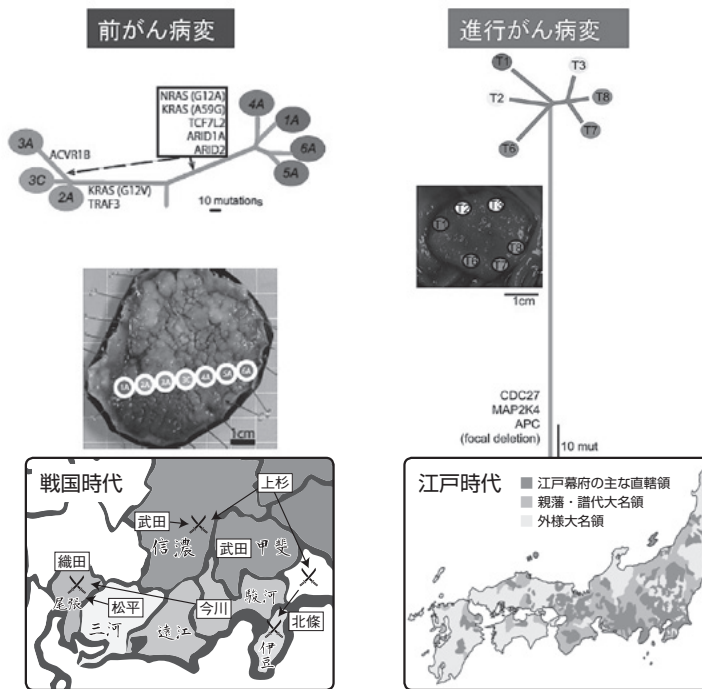


図 2

られたことになる。何故、このように進化様式は変遷する必要があるのだろうか？

まず前がん病変では「発がん」を成立させるためには免疫監視機構など数々の排斥システムを回避できる強いクローンが必要であろうし、一方進行がんでは化学療法や放射線療法などさまざまな治療に対して柔軟に対応できるクローンが求められる。恐らく大腸がんは前がん病変から進行がんに至るまでの過程で大きく変化する微小環境にも

拘わらず常に強靱で難治であり続けるために、進化様式を変えるというクレバーな戦略をとるのだと思われる。このような擬人化した発想に思い巡らせたときに、ふと日本史上の出来事～戦国時代から江戸末期まで～が想起こされた。

まず、大腸前がん病変では、腫瘍の各部位から強力なドライバーが増殖を開始するが、それはあたかも群雄割拠して勢力争いをしていた戦国時代を着想させた（図 2 左）。最終的に最も強い武将

が天下統一を果たすのだが、最も力の強い者（がんの場合；KRASなど強力なドライバー変異）が周囲を凌駕し安定することは対外的（がんの場合；粘膜上皮組織における免疫監視機構などががん進化への負の選択圧）にも強い日本国（がんの場合；原発巣）を築くことができる。しかし、天下統一をほぼ手中に収めた織田信長があっけなく没したことで再び戦乱の世になりかけた様に、やはり1人の豪腕なリーダーの力だけで国を治めるのは危うい。国家の視点からみるとそこ（単一の指導者による支配）が存亡のリスクである。したがって強い指導者群を国幹に据え全国津々浦々に支配が及ぶ強靱な組織による支配が求められる。

次に、進行大腸がんでは強力なドライバーが普遍的に存在し、がん組織の進行（浸潤や増殖）に寄与していた（図2右）。これは徳川家が江戸幕府を運営し盤石な政権基盤を構築し日本を支配していた江戸時代を彷彿とさせた。すなわち、徳川家および譜代大名が国幹（本稿の場合；クローナルなドライバー変異）を成していたことから、鳥原の乱など地方の圧政や飢饉などを契機に発生した内乱（がんの場合；内因性の腫瘍免疫応答）や薩英戦争など外国からの開国要求を含む外的刺激（がんの場合；各種治療）にも拘わらず国（がんの場合；原発巣）全体を揺るがすことにはいたらなかった。

それでは逆に日本史からがん治療の戦略は学ぶことはできまいか？ 海外からの視点で日本国を攻めるとすれば、やはり脆弱な時期の一つは戦乱の世であろう。本稿では戦乱の時期は大腸前がん病変から進行がんに至る間として描出したが、実際の大腸がん進化はそれほど単純ではない。前がん病変は悪性形質獲得に至る過程で、「コピー数増幅や染色体の異数体形成」という大規模な革命的なイベントが生じ、癌遺伝子が一気に増加し、

また免疫寛容が構築され断続的に進化して強靱化するのである。したがって治療を考えるならこの大規模コピー数変異が生じる前であり、「大腸健常粘膜内で蠢く微妙なドライバー変異を検出する」、あるいは「内因性の監視機構を賦活化し治療（というか修復）するシステムを構築」できまいか愚考するところである。また、もう一つの脆弱なポイントは江戸末期である。黒船来襲などが外的刺激に相当し、内的には幕府の転覆（民主的国家）を望んだ民意が歴史的転換を生んだとすれば、民意に相当するがん進化における要素は強力な腫瘍免疫に例えることができるかもしれない。そして科学を重んじた正しい教育に基づき健やかに成熟した民意が国家の安定と安寧に寄与する様に、内因性の免疫機構に依存する治療は、殺細胞性の抗がん剤などの治療に比べて合併症や有害事象を減らしQOLを保ちながら治癒する理想的なアプローチである。

生物学における謎を人類の歴史から紐解くなど、今後まさに異分野融合でこそ新しい価値を見だし積年の難題を解決することができるかもしれない。晩ご飯に並んだ餃子が耳たぶに似ているなあと感じながら、新しい異分野融合を妄想している今日この頃である。

参考文献

- 1) Integrated Multiregional Analysis Proposing a New Model of Colorectal Cancer Evolution. Uchi R, Takahashi Y, et al. *PLoS Genet.* 2016 Feb 18;12(2): e1005778.
- 2) A temporal shift of the evolutionary principle shaping intratumor heterogeneity in colorectal cancer. Saito T, et al. *Nat Commun.* 2018 Jul 23;9(1):2884.