

〔招待講演〕

ゲノムとエピゲノム ―その異常と癌―

千葉大学大学院医学研究院 分子腫瘍学 教授 金田 篤志

悪性腫瘍は我が国の死因トップを占め、生涯で国民の2分の1が発症し、国民の3分の1の死亡原因となる重要な疾患です。特に胃癌・大腸癌などの消化管癌は罹患数・死亡数ともに上位を占め、その発病分子機構を解明し新たな診断・治療法を開発することは低侵襲かつ治療効果の高い切除の施行とともに、最重要の課題と言えます。

癌はゲノム異常とエピゲノム異常が蓄積して発症しますが、私どもが着目し研究を進めているのがエピゲノムです。私達の体を構成している細胞は基本的にすべて同じゲノムDNA情報を持っていますが、ゲノム情報のうち使うべき部分と使わない部分とをゲノム上の修飾によって書き分け、細胞の振舞いを調節しています。そのようなエピゲノム修飾には、DNA塩基のメチル化や、DNAが巻きついているヒストン蛋白の修飾があります。父親・母親由来の2本のアレルのうち1本だけを選択して発現するゲノムインプリンティングも、エピゲノム制御の一つです。ゲノムDNAそのものの構造異常、そしてそれを制御するエピゲノム修飾の異常が蓄積することは、細胞の正しい増殖・分化制御に異常をきたし、癌の原因となります。

癌において、既知の癌抑制遺伝子がDNA異常メチル化によってもサイレンシングされることが散発的に報告された時代に、まず必要であったことはゲノム網羅的にその異常の存在を把握することでした。まだマイクロアレイも次世代シーケンサーもない当時、サブトラクション法に改良を重ね、異常メチル化した遺伝子プロモーター領域の大量同定を可能にし、そして実際に胃癌の異常メチル化遺伝子大量同定や癌抑制遺伝子の報告をしてきました。

しかし、癌に結果として蓄積し終わっているエピゲノム異常を同定するだけでは、どれが発癌に

寄与したドライバー異常であったのか、どれが発癌には寄与しないまま蓄積しただけのパッセンジャー異常であったのか、わかりません。エピゲノム変異が発癌のどの段階で、どのような原因として発癌に寄与し得るのか。これに対してはインプリンティング異常をモデルに用い、実際に正常細胞に蓄積するエピゲノム異常が、発癌の初期段階で癌発症に原因として関与すること、それゆえ治療標的とし得ることを証明しました。

このように発癌に密接に関与するエピゲノム異常情報は、その蓄積のされ方を解析することによって癌の層別化に利用できます。例えば大腸癌は、DNA異常メチル化の特徴から明瞭に高メチル化・中メチル化・低メチル化群に分類されます。高メチル化群は*BRAF*遺伝子変異、中メチル化群は*KRAS*遺伝子変異、など各サブタイプは異なる遺伝子変異と極端に相関し、肉眼的に形態の異なる早期病変を経るなど、全く異なる分子経路で発症した癌と考えられます。胃癌もDNA異常メチル化の特徴からサブタイプに分類されます。異常メチル化をあまり示さないサブタイプは特徴的なゲノム変異を伴い、また中程度の異常メチル化を示す胃癌群はピロリ菌感染など慢性胃炎の進行がその異常メチル化の原因と考えられます。それらとは一線を画した極端な高メチル化サブタイプも存在し、これらはEpstein-Barrウイルス陽性胃癌で、ゲノム構造異常が非常に少ない胃癌です。EBウイルス感染はゲノム広範囲に高メチル化を誘導し、多くの癌抑制遺伝子不活化の原因となることを証明しています。

エピゲノム異常は、その原因である環境因子によって蓄積のされ方が異なり、異なる分子機序の癌を誘導すると言えます。これらを突き詰めていくことが、各症例群で個別の診断や治療戦略を形成すると考えられます。

