

## ● 垣内 伸之 特定准教授

*Nobuyuki KAKIUCHI (Associate Professor)*

**研究課題:** 慢性疾患の克服を目指した細胞の個体内進化の解析

(Research on clonal evolution in the human body aiming to overcome chronic diseases)

**専門分野:** 消化器内科学、腫瘍生物学 (Gastroenterology, Hepatology, Tumor biology)

**受入先部局:** 医学研究科 (Graduate School of Medicine)

**前職の機関名:** 京都大学大学院医学研究科

(Graduate School of Medicine, Kyoto University)



私は消化器内科医としてがん診療を経験し、診療上の諸課題を解決するため、がんの研究を始めた。近年のゲノム解析研究によってがんで高頻度に変異する遺伝子が網羅される一方で、発がん初期に正常組織でどのようなイベントが生じているかの詳細は不明であった。食道および大腸の正常組織における遺伝子変異クローンに関する研究を通じて、多細胞生物であるヒトの体は絶え間ない細胞分裂によって恒常性が維持される一方で細胞はゲノムに変異を蓄積し続けること、これと同時に細胞は必然的に自然選択の摂理に曝されより環境に適応した遺伝子変異細胞が選択されること、また、そのような細胞によって体は再構築され続けることを認識するに至った。

そこで、がんに限らず広義の慢性疾患を対象として、罹患臓器を構成する細胞に蓄積したゲノム・エピゲノム異常を検出し、進化の原理に基づいた解析を行うことで病態の一端を解明し、臨床応用可能な知見の確立を目指す研究を実施する。

I started my research career to solve clinical problems about cancer which I had experienced as a physician. Although the molecular pathogenesis of cancer has been elucidated in terms of genetic aberrations due to revolutionized sequencing technology, it has been unclear what genetic events and molecular mechanisms are involved in normal tissues at the very early stage of carcinogenesis. Our studies on somatic mutations in the normal esophagus and colon have shown that even normal cells acquire somatic mutations through cell divisions necessary to maintain the homeostasis in multiple-cell organisms, that some mutated cells adapted to the surrounding environment are selected and expand, and that such expanded clones continue to remodel organs throughout life. Inspired by this point of view, we will perform genetic and epigenetic analysis on cells in organs affected by chronic diseases, including cancer, to elucidate evolutionary processes that cells follow, which might reflect the pathogenesis of chronic diseases. We hope that our study results will be exploited for future clinical practice.

### 多細胞生物における個体内の細胞進化

癌は正常細胞を起源とし、周囲の細胞よりもより高い増殖能を付与する遺伝子変異 (ドライバー変異) を繰り返し獲得することで細胞が増殖 (クローン拡大) して生じる疾患群である。最近、血液や皮膚、食道、大腸などの様々な臓器において、一見すると正常な組織であっても既に、癌のドライバー変異を獲得したクローンが拡大していることが明らかとなり、これらは癌の起源となっていることが強く示唆されている (Yokoyama A, Kakiuchi N, et al., *Nature*, 2019, Kakiuchi N and Ogawa S, *Nat Rev Cancer*, 2021) (図1)。癌へと向かう細胞の進化

は、その設計図である遺伝子にランダムに生じる変異を背景とした細胞の性質の変化と、細胞が置かれた環境による選択圧の相互作用によって達成されるという、適者生存の原理に従う。このような個体内における細胞の進化は慢性炎症性疾患に罹患した臓器においても生じており、炎症環境に適応した細胞によって組織は再構築される (Kakiuchi N, et al., *Nature*, 2020)。また、この細胞選択メカニズムは疾患の病態と関連していることが示唆されている。本研究では慢性疾患患者に特有の細胞の個体内進化を解析することにより、疾患の病態生理についての知見を得て、その予防法や治療法

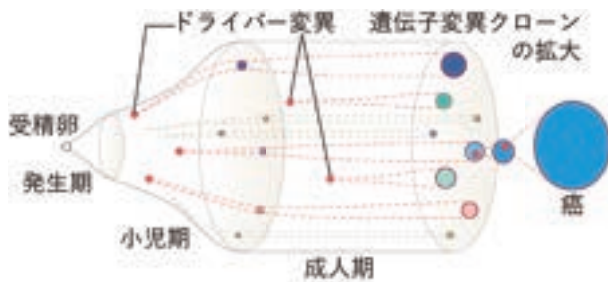


図1 個体内における遺伝子変異細胞のクローン拡大と発癌。  
(文献3より引用改変)

の開発により医療を向上させることを目的とする。

## 癌の進化の解析

大規模癌ゲノム解析プロジェクトの成果として、癌の進化の過程で獲得されるドライバー遺伝子についてはその大部分が解明されたのに対して、発癌過程で淘汰される、細胞にとって不利な遺伝子変異（陰性選択遺伝子）についての知見はほぼない（図2）。ドライバー遺伝子には癌のゲノム解析で高頻度に変異が観察されるのに対し、陰性選択遺伝子の変異は細胞の生存に不利であり淘汰されるため、変異が観察され難いという特徴を示す。このため、変異率が低い腫瘍では各遺伝子に期待される変異数が少ないため中立な遺伝子との区別が出来ず、陰性選択遺伝子を同定することは困難である。一方、マイクロサテライト不安定性癌やDNAポリメラーゼ $\epsilon$ 変異癌は他の癌に比べて約100倍の変異負荷を呈する。このような遺伝子変異の多い癌に着目し、陰性選択遺伝子を統計的に抽出を試みる。

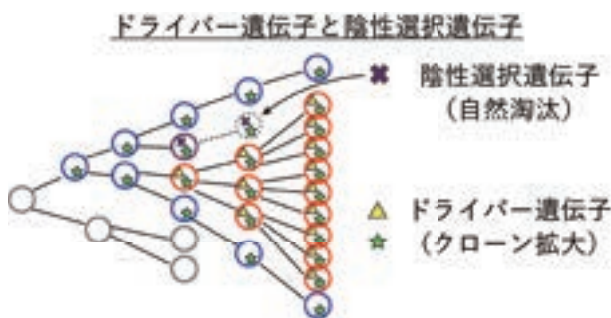


図2 ドライバー遺伝子と陰性選択遺伝子。

## 慢性炎症性疾患の解析

胆管の慢性炎症性疾患である原発性硬化性胆管炎（primary sclerosing cholangitis; PSC）の病因・病態を、個体内細胞進化に着目して解析する。PSC患者から樹立したオルガノイドを網羅的ゲノム・エピゲノム解析

する事により、PSCの慢性炎症下で上皮細胞が獲得したドライバー変異を同定し、ドライバー遺伝子のプロファイルから特定のシグナル経路を見出すことによりPSC病態の解明を試みる。

## 老化による臓器機能低下の解析

皮膚や食道、気管などの臓器では加齢に伴い、ドライバー変異を獲得した細胞によって臓器のほぼ全てが置換されるに至ることが判明している。これらドライバー変異を獲得した細胞は細胞機能を変容しており、若年者のそれとはもはや同じではないことが示唆されている。膵臓のランゲルハンス島（ラ氏島）は主に血糖値をコントロールするインスリンなどのホルモンを産生する内分泌臓器である。外科的膵切除術を受けた患者の膵組織からラ氏島を単離し、個々のラ氏島に蓄積した遺伝子変異について網羅的ゲノム解析を行う。これにより加齢に従ってラ氏島を構成する細胞が獲得する遺伝子変異を明らかにし、膵内分泌機能低下との関連を解析する。

## 参考文献

- [1] Yokoyama A, Kakiuchi N, et al. Age-related remodelling of oesophageal epithelia by mutated cancer drivers. *Nature* 565 (7739) 312-317 2019.
- [2] Kakiuchi N, et al. Frequent mutations that converge on the NFKBIZ pathway in ulcerative colitis. *Nature* 577 (7789) 260-265 2020.
- [3] Kakiuchi N and Ogawa S. Clonal expansion in non-cancer tissues. *Nat Rev Cancer* 21(4) 239-256 2021.