Cancer biology and new seeds

腫瘍進化

Tumor evolution

上野 浩生[1]／南谷 泰仁[2]
Hiroo Ueno　Yasuhito Nannya
京都大学大学院医学研究科腫瘍生物学（病理学第二講座）[1]／特定准教授[2]

SUMMARY

近年，テクノロジーの進化により腫瘍進化の機序が明らかになってきており，実臨床への応用が期待される。これは，個々のがん遺伝子だけではなく，腫瘍進化の本質そのものを標的とすることを意味する。本稿では，腫瘍進化の機序に関する最新の知見を紹介し，腫瘍進化という枠組みでどのような治療方法が開発されてきているかを解説する。

Recent technological advances have elucidated the mechanism of tumor evolution. The translation of this new knowledge into clinical benefit means targeting not only individual oncogenes, but also the evolving nature of human tumors. Here we introduce the latest knowledge about mechanisms of tumor evolution and approaches for treatment within an evolutionary framework.

KEY WORDS
◆腫瘍進化 tumor evolution
◆腫瘍内多様性 intra-tumor heterogeneity
◆適応性のある治療 adaptive therapy
◆精密医療 precision medicine
◆がんゲノミクス cancer genomics

はじめに

腫瘍は，その腫瘍の内に多様性を有する。多様性は腫瘍の進化を生み出し，治療耐性，再発，転移の原因となる。そのため腫瘍の多様性と進化の機序を理解することは，腫瘍の治療および予防においてきわめて重要である。

腫瘍内多様性について

腫瘍内ゲノム多様性はすでに1958年には認識されており，進化生物学者のJulian Huxleyが遺伝学的な不均一性について，“it will be of great interest to discover the extent of such new variance and the rate at which it occurs”と記している[1)]。実際には，次世代シーケンサー技術の発達により，近年その全貌が明らかになりつつある。腫瘍内多様性はがん種によって異なり，特に悪性黒色腫や肺がんではある同一パターンの塩基置換が多くみられるという事実に基づき，紫外線やタバコなどの外的曝露因子に幹細胞ニッチが長年曝され変異が蓄積することが，がん化に影響しているものと推測されている。このように，異なる塩基置換のパターンは腫瘍発生における外的曝露因子の特性を反映しているものと推測される[2)]。また，クローナルな変異が多いことはサブクローナルな変異が多いこととは同義ではなく，逆もまた然りである。これは，がん化において変異の生じる様式や時期が異なるためと考えられている。サブクローナルな変異が多いにもかかわらずクローナルな変異が少ない例として，テモゾロミド治療後の膠芽腫再発例がある。再発クローンは，治療のごく初期からサブクローナルな変異を獲得していると考えられている[3)]。そのほかに重要なことは，多様性はコーディング領域のみに影響しているわけではないという点である。つまり，DNAメチレーション，クロマチンリモデリング，ヒストン翻訳後修飾など多

SAMPLE

Copyright(c) Medical Review Co.,Ltd.