

## がんの多様性

田村 磨聖<sup>1</sup>・杉浦 慎治<sup>2</sup>

過去30年間以上、日本人の死因第一位はがんである。この30年の間、厚生労働省の「対がん10か年総合戦略」をはじめとした多くの政策が施され、治癒の目安とされる5年生存率も6割を超えるまでに改善してきた。また、通常の死亡率から年齢構成の変化の影響を取り除いた75歳未満年齢調節死亡率も低下傾向にある。しかしながら、遠隔転移を含む進行がんでは、治療成績の改善が見られず、これはがん根治の難しさを表していると言えよう。

がんの治療法に関して、書籍では温泉療法のような民間療法から最先端粒子線治療法など多岐にわたり、がんを根治させた実績も併せて紹介されている。しかし、現在ではすべてのがんに対して有効でかつ、絶対的な治療法は存在しない。ではどのようにして効果的な治療法を見いだすべきであろうか？本稿では「がんの多様性」という観点に基づいて最近の文献を紹介しつつ考えてみたい。

臨床において通常、がんは臓器、組織、構成する細胞によって、たとえば、肝細胞がん、小細胞肺がんといった形で分類される。さらに、腫瘍の大きさや転移の有無といったがんの進行度によって分類される。そして、臓器ごとに進行度に応じて、臨床試験や治療実績のエビデンスに基づいた最適な治療法が選択される。ここで言うエビデンスというのはあくまで統計情報である。統計的にもっとも成功率の高い治療方法が選択されるが、その治療効果は個人ごとに大きく異なり、副作用の大きさも患者ごとに異なる。

20世紀後半の分子生物学の進歩により、同じ臓器のがんであっても患者ごとに遺伝子の変異やタンパク質の発現に違いがあることが明らかになってきた。そして、患者ごとのがんの多様性を考慮した治療法選択の必要性が唱えられるようになってきた。2015年現在、この個別化医療の概念が少しずつ普及してきており、一部のがんでは患者のがんを部分的に採取した生検組織を検査することで、効果的な治療法を選択できるようになってきている。たとえば、乳がんは遺伝子検査により、ホルモン療法、抗がん剤、手術、放射線療法の中から最適な治療法を選択できる。

一方、同じ患者の同じ臓器のがんであっても、解剖学的にその組織構造が均一でないことが昔から指摘されていた。近年の分析技術の進歩により、腫瘍組織の中の少数の細胞の性質を分析できるようになってきており、腫

瘍組織内のがん細胞の多様性が「腫瘍内不均一性」(intra-tumor heterogeneity)として注目されている。たとえば、一細胞のゲノム解析技術を用いて、腫瘍内の多数の細胞を解析したところ、一つの腫瘍が遺伝的に異なる複数の細胞集団によって構成されている例が報告されている<sup>1)</sup>。

将来のがん診断や治療法を考えていくにあたり、この腫瘍内不均一性を考慮する必要性が指摘されている<sup>2,3)</sup>。たとえば、2015年現在のがんの診断や治療法選択は生検組織の病理分析などに基づいて行われるが、生検組織を採取する部位によってがん細胞の性質が異なるとすると、これは分析結果に大きな影響を及ぼすことになる。実際に、腎細胞がん患者の同じ腫瘍の異なる部位および転移先の組織から生検組織を採取し、各部位の体細胞突然変異を調べたケースで、各部位に共通の変異は31–37%で、残りの63–69%の変異は一部の生検組織でのみ確認されていたとの報告がある<sup>4)</sup>。そして、元の腫瘍組織から採取した複数の生検組織のうち、転移先の組織と類似した変異パターンを示していたのは一部のみであり、残りの部分とは異なっていた。これらのことは、不均一な腫瘍組織の一か所だけを分析したのでは正確な診断や予後予測ができない可能性があることを意味している。別の事例として、乳がんにおいて生検採取の部位ごとに体細胞突然変異の不均一性がある例が報告されている<sup>5)</sup>。この例では、化学療法の前後で採取した生検組織を比較したところ、化学療法後に新たな遺伝的性質を持つ集団が出現してきたことが示されている。そして、遺伝子変異の進化系統解析により、この新たな集団は、化学療法後に出現したのではなく、実は化学療法の前からごく少数存在していた可能性が高いと報告されている。

これらの事例を見てみると、次世代のがん診断法では、不均一な腫瘍組織内のどの細胞集団が転移を起しやすく、どの細胞集団が治療抵抗性であるか、といった腫瘍構成細胞の個別分析技術が重要になってくると考えられる。計測・解析・予測という生物工学の視点が役に立つ場面も大いにあるのではなかろうか。

- 1) Navin, N. *et al.*: *Nature*, **472**, 90 (2011).
- 2) Marusyk, A. *et al.*: *Nat. Rev. Cancer*, **12**, 323 (2012).
- 3) Sun, X. X. and Yu, Q.: *Acta Pharmacol. Sin.*, **36**, 1219 (2015).
- 4) Gerlinger, M. *et al.*: *N. Engl. J. Med.*, **366**, 883 (2012).
- 5) Yates, L. R. *et al.*: *Nat. Med.*, **21**, 751 (2015).