

京都大学	博士 (医 学)	氏 名	西 村 友 美
論文題目	Evolutionary histories of breast cancer and related clones (乳癌とその関連クローンの進化の歴史)		
(論文内容の要旨)			
<p>癌の発生機序を遺伝学的な観点から解明する試みは広く行われてきたが、発癌初期のクローン進化についてはまだよく分かっていなかった。癌の系統樹解析で同定される祖先クローンはすでに複数のドライバー変異を獲得していることが多く、ドライバー変異がいつ、どの順番で生じたか、祖先クローンがいつ癌化したかは不明だった。正常組織の解析ではドライバー変異を有するクローンの拡大が散見されることが示されたが、どのクローンが実際に癌に進展するかは分からなかった。本研究では、周囲に良性の増殖性病変を伴う乳癌に着目し、癌と非癌上皮を同時に解析することで、両者の共通の祖先クローンを同定して癌の進化の歴史を発癌初期から詳細に辿ることができた。</p> <p>まず、乳管上皮細胞に変異が蓄積する速度を調べ、系統樹解析でタイミング推定を行うための分子クロックを構築した。様々な年齢の乳癌患者の正常乳腺と健常女性の乳汁から単一細胞由来オルガノイドを樹立して全ゲノムシーケンスを行い蓄積した変異を解析した。21 症例 64 検体を用いて線形回帰モデルで変異数に影響を与える因子を抽出すると、閉経前は 19.5 個/年の速度で変異が蓄積するのに対し、閉経後の変異蓄積速度は 8.1 個/年に低下し、さらに出産を 1 回経験するごとに変異数は 54.8 個減少した。一方、ドライバー変異があると変異数は 210.4 個増加した。乳管上皮における変異の蓄積には、加齢に加え、エストロゲンの増減を伴う女性特有のライフイベントが影響を与えることが示唆された。乳癌の約 70% がエストロゲン感受性であり、初経、妊娠、出産、授乳、閉経などのライフイベントが乳癌の発症リスクに影響するという疫学的な知見を支持する結果だった。</p> <p>次に、乳癌の進化の歴史を辿るために、増殖性病変を複数伴う乳癌の手術検体から癌と非癌上皮（増殖性病変・正常上皮）を採取し全ゲノムシーケンスおよび系統樹解析を行った。40 代のエストロゲン感受性乳癌症例 5 例を解析すると、全症例で癌と非癌上皮にドライバー変異を含む複数の共通変異が観察され、これらが同じ非癌クローンに由来することが確認できた。このうち 4 例で観察された 6 つの非癌クローンは der(1;16)転座を有し、いずれのクローンも平均 10.6 歳 (5.8-16.9 歳) と非常に若い時期に der(1;16)転座を獲得し、その後数十年をかけて乳癌の発症に至ったと推定された。der(1;16)転座を獲得した非癌クローンは乳腺の中を平均 6.2 cm (3.5-9.0 cm) にわたって拡大しており、各所で異なる進化を遂げて様々なドライバー変異を追加で獲得しながら、正常な上皮から増殖性病変、癌に至るまで多彩な形態の上皮を形成し、この経過でしばしば多発発癌が起こっていた。このようなクローン進化の様式は der(1;16)転座のドライバーとしての特徴であると考えられた。閉経後 der(1;16)陽性乳癌 5 例では、閉経前症例と同様に平均 11.7 歳 (0-18.7 歳) と若年で der(1;16)転座が獲得されていたが、周囲に非癌クローンの拡大をほとんど伴っていなかった。der(1;16)陽性乳癌の 90% 以上はホルモン感受性であることから、der(1;16)陽性非癌クローンの増殖</p>			

<p>・拡大・進化はエストロゲンにより促進され、閉経時に癌化に至っていなかった上皮はその後のエストロゲンの急激な減少によって消退するものと考えられた。</p> <p>本研究では、増殖性病変を伴う乳癌症例を選択的に解析することで、乳癌の発生に至るまでの進化の歴史を最初のドライバー変異獲得から順を追って辿ることができ、これにより乳癌の約 20% を占める der(1;16)陽性乳癌の特徴的な発癌様式の一部を明らかにした。この結果は、乳癌の発癌機序の解明につながるとともに、より効果的な乳癌のリスク予測や検診、予防方法の開発に寄与することが期待される。</p>
(論文審査の結果の要旨)
<p>乳癌の発癌機序、特に発癌初期のクローン進化については不明なことが多かった。本研究では、正常乳腺由来試料から単一細胞由来オルガノイドを樹立して乳管上皮細胞に変異が蓄積する速度を調べ、変異の蓄積には加齢に加えて閉経・出産といったエストロゲンの増減を伴う女性特有のライフイベントが影響を与えることが示唆された。また、周囲に良性の増殖性病変を伴う乳癌に着目し、併存する癌と非癌上皮の両方に網羅的ゲノム解析を行って系統樹解析をすることで、両者の共通の祖先クローンを同定して癌の進化の歴史を発癌初期から詳細に辿ることに成功した。これにより、閉経前に発症した der(1;16)陽性乳癌では、思春期前後に最初のドライバー変異である der(1;16)転座が獲得されたこと、der(1;16)転座を獲得した非癌クローンは乳腺内に広範に拡大したこと、この拡大したクローンの中から多発クローン進化が起こり、その一部が発癌に至ったことを示した。一方、閉経後に発症した der(1;16)乳癌では、同じように若年で der(1;16)転座が獲得されていたにも関わらず非癌クローン拡大をほとんど伴っておらず、閉経により非癌クローンが消退した可能性も示唆された。</p> <p>以上の研究は乳腺における変異蓄積の機序の解明に貢献するとともに、乳癌の約 20% を占める der(1;16)陽性乳癌の特徴的な発癌様式の一部を明らかにすることに寄与した。</p> <p>したがって、本論文は博士 (医学) の学位論文として価値あるものと認める。</p> <p>なお、本学位授与申請者は、令和 6 年 2 月 7 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。</p>
要旨公開可能日： 年 月 日 以降