

# DNAの“傷跡”から日本人特有の発がん原因を探る

古川雅子

世界では、膨大なゲノム（全遺伝情報）の解析から発がん原因を探る研究が進む。手掛かりは、DNAの“傷跡”といえる変異パターン。国立がん研究センターの研究チームがこのパターンの解析を行ったところ、腎臓がん患者の症例から「日本人にしかない未知の発がん原因」の存在が示唆された。では、今後「未知の原因」は一体何であるかをどのように突き止めていくのか――。日本のチームを率いる東京大学医科学研究所教授の柴田龍弘氏に尋ねた。

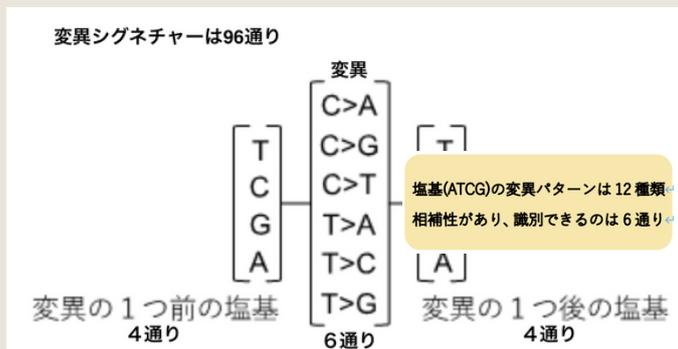
柴田氏らのチームはDNAの“傷跡”である変異パターンを分析し、日本人の腎臓がん患者の症例の約70%に見られる「未知の発がん原因」を浮き上がらせた。腎臓がんのゲノムのデータなど網羅的な解析から得られた成果だ。2024年5月、英科学誌「ネイチャー」に掲載された。

腎臓がんの主な要因に高血圧、肥満、糖尿病などがあるが、今回は「未知の原因」と思われるパターンがくっきりと現れた。こうした特徴的な変異のパターンを、「変異シグネチャー」という。

研究を率いる柴田氏は、手応えをこう語る。「腎臓がんで『日本人だけ』の特徴がこんなにクリアにあるとは、驚きました」

## 探偵のような原因探求のプロセス

この「変異シグネチャー研究」は、複数のがんの症例について、ゲノム情報、患者の居住地、喫煙や飲酒などの生活スタイル、環境といった疫学情報と臨床情報を集積し、がん細胞のゲノム変異のパターンを見出す。これこそがDNAの“傷跡”だ。収集した膨大なデータから先入観を持たずに傷跡を探ることで、これまでに知られていない未知のリスク要因までが浮かび上がる。柴田氏は「探偵の犯人探しのように発がん原因を突き止めていくプロセス」だと語る。



変異シグネチャーはDNAに生じる変異を96種類のパターンに分類し、その頻度分布をグラフ化したもの。各パターンは特定の発がん要因（タバコ、紫外線など）と関連し、特徴的な分布を分析することで原因を推測できる。今回は既知のパターンで説明できない特徴的な分布が見つかったため、未知の環境要因による発がん原因の存在が強く示唆された。この方法により、疫学だけでは特定できない発がん原因の発見が可能となるのだ。「グラフのパターンを取り続けていると、犯人捜査の指紋取りみたいな感覚になってきます」

これは2017年から世界5大陸30カ国のがん症例を集めてきた国際共同研究「ミュートグラフ」(Mutographs)の成果の一つ。mutation(変異)とphotograph(写真)の造語だ。「がんの地図づくり」といわれる。DNAの変異パターンを捉えることで、がんを引き起こす原因の特定を目指す。8種類のがん(食道扁平上皮癌、腎細胞癌など)を対象に7800例以上の症例データを収集。日本のチームとして柴田氏らが参画している。



柴田龍弘・東京大学医科学研究所教授(国立がん研究センター研究所がんゲノミクス研究分野分野長兼任)

## 成果を社会に伝える難しさ

発見した「未知の原因」を今後どう突き止めるのか。柴田氏は、さらに症例を集め国内の地域差や原因を調べる中で特定していきたいという。

「今は『未知があるとわかった』という感じで、次なるクエスチョンがいっぱい増えた。化学物質などの環境要因への暴露で見られる変異の仕方に似ているが、本当の原因はわかっていない。芋づる式に未知が出てくる宝の山のような研究です」

将来的に“犯人つぶし”が進めば、精密な予防医療の実現につながると柴田氏は期待を寄せる。個人の体質や居住地などの情報と組み合わせることで、より正確なリスク評価ができ、いずれは具体的な予防アドバイスができるようになるという。

一方で、新たな課題も浮上してきた。特定の食品や製品ががんの原因として示唆される場合もあり、漢方薬に含まれる成分による腎臓がんの発見を発表した科学者が、製薬会社から訴えられるケースも出てきたのだ。

「リスクの程度や予防の効果を適切に、慎重な配慮を持って伝える必要があるでしょう」

研究者は成果を得ると同時に、社会に成果をどう適切に伝えるかという難しさも抱えている。