

【目的】日本人で最も多い肺がんは腺がんであり、肺腺がんは末梢気管支に発症することが多いが、正常末梢気管支上皮細胞あるいは肺胞上皮細胞においてどのような遺伝子異常が生じているかは明らかではない。禁煙率の低下により非喫煙者、特に女性の非喫煙者に生じる肺腺がんの占める割合が高くなっているが、非喫煙者の正常末梢気管支上皮細胞で加齢や環境因子などの原因によりどのような遺伝子異常が起こり、肺がん発症につながっているか、その結果なぜ女性に多くがんを発症するのか、がんの発生につながるクローンの拡大が起こっているのかについて理解が不十分である。本研究では、我々がこれまでの研究で取り組んできた肺の正常組織、特に過去の研究で解析されていない肺腺がんの発症する末梢肺の正常組織について、正常細胞に加齢や環境因子により遺伝子異常が蓄積し、さらに獲得された遺伝子異常により多様性の獲得やクローン拡大をきたす過程を明らかにするため、ゲノム解析などのオミックス解析を行い、日本人における肺がん発症の遺伝学的基盤を明らかにすることを目的とする。

【方法】非喫煙者肺がん、多発肺がんおよび間質性肺炎などに合併した肺がん症例の手術検体から正常肺組織を採取し、正常末梢気管支上皮、肺胞上皮における幹細胞である基底細胞および2型肺胞上皮細胞由来の単一細胞由来オルガノイドを作製し、ゲノム解析、発現解析、DNAメチル化解析などのオミックス解析を行い、蓄積する遺伝子異常およびそれに伴う表現型の変化を解析する。同定された遺伝子異常から遺伝子変異量やシグネチャーの解析を行い、非喫煙者の肺がんや多発肺がんの原因、炎症とがんの関係を明らかにする（下図）。さらに、正常細胞と肺がん細胞の違い、クローン進化の過程を明らかにするため、同一症例から発症した肺がん検体についても解析を行う。

【結果】これまでに非喫煙者5名を含む13人の国立がん研究センター中央病院において肺がん疑いで手術を受けた症例から正常な中枢あるいは末梢の気管支上皮細胞由来のオルガノイド作製を行った。その結果、十分な数のオルガノイドが作製できなかった6例を除いた7例から合計184個のオルガノイドが樹立された。7症例の背景疾患の内訳は肺腺がん（5例）、肺大細胞がん（1例）、炎症性病変（1例）であり、このうち4例が非喫煙者、3例が喫煙者であった。樹立されたオルガノイドのうち142検体について全ゲノム解析を行った（症例あたり10~32個）。また、オルガノイドを解析可能であった7症例のうち、4症例については同一症例の肺がん検体についても全ゲノム解析を行った。同一症例内では末梢肺では喫煙に起因する遺伝子異常が少なく、肺腺がんでは喫煙との関連が比較的弱いことと関連していると考えられた。また、同一症例でも正常気管支上皮細胞と肺がんでは変異シグネチャーのパターンが異なり、クローン進化の過程で変異蓄積プロセスが変化していることが示唆された。今後、さらにオミックス解析を進めて、肺がん発症におけるクローン進化の過程の解明を目指す。

単一細胞由来検体を用いたオミックス解析

