

菅野 純夫 教授
Sugano Sumio

研究分野：ゲノム医科学

研究内容：2007年ごろに次世代シーケンサーが実用化され、DNAやRNAなど核酸の配列決定が、大量・安価・高速にできるようになった。次世代シーケンサーを使ったmRNA、ゲノムDNA、ヒストン修飾やDNAメチル化の網羅的配列解析について、方法論の整備・開発とそれを応用した疾患研究（特にがん・感染症）を行っている。

1978年 東京医科歯科大学医学部卒業
1982年 東京大学医学系研究科修了
1983年 東京大学医学系研究所助手
1984年 2月より1987年1月まで米国ロックフェラー大学花房秀三郎教授のもとに留学。

1992年 助教授
2004年 4月より現職。

次世代シーケンサーが開く新しい世界：がん細胞の1細胞解析

がんはゲノムの病気

がんは様々な顔を持った疾患ですが、第一にゲノムの疾患と考えることができます。ヒトの体を構成する大量の細胞のゲノムには、後天的に様々な変異が入ることが知られています。

このような変異は、体内で発生する活性酸素でDNAが傷ついたり、細胞が分裂したりする際に起こるわけですが、タバコなどの化学物質、日光などの放射線、あるいは感染症など環境因子の作用でも起こることが知られています。

この変異が、運悪く、がんの発生に関係した遺伝子に起こり、それが最終的に4-5個重なると、実際のがんが発生すると考えられています。

がんの発生に関係した遺伝子には、細胞増殖を促進する機能を持つがん遺伝子群と、がんの発生に抑制的に機能するがん抑制遺伝子群が存在します。

ヒトの遺伝子は全体で2万種類程度と考えられていますが、がん遺伝子、がん抑制遺伝子はそれぞれ、数百種が知られています。

その中から、長い時間かかって、変異により1-2個のがん遺伝子が活性化し、3-4個のがん抑制遺伝子が不活性化されることでがんが発生するとされています（図1）。

実際のがんの遺伝子変異

上記のがん発生の理論的理解は、ほぼ、20年前に確立していましたが、必ずしも診断や治療に反映されてはいませんでした。

その大きな理由は、実際の患者さんのがん細胞について、どのがん遺伝子やがん抑制遺伝子に変異が入っているのか、知る手段がなかったためです。

2007年ごろに次世代シーケンサーが実用化され、リーズナブルなコストでがんのゲノム配列を決定できることができるようになり、初めて、実際のがんについて遺伝子変異の全体像を知ることが可能になりました。

現在、その目的で世界的に大量のがんゲノム配列決定が行われています。

そして、一見同じタイプの肺がんや乳がんでも、遺伝子変異のパターンは様々なものがあること、その中には、従来知られているがん遺伝子やがん抑制遺伝子に変異が見つからない例のあること、などが分かってきています。

現在、このようにして得られたがんのゲノム変異情報を、実際の診断や治療に役立てようという、動きも活発化しています。

1細胞解析へ

がんのゲノム変異情報を実際の診断や治療に役立てようという研究の方向性は、これまでがん研究であまり注目されていなかった、がんの腫瘍中の個々のがん細胞の多様性という問題をクローズアップさせつつあります。

がん腫瘍は1個のがん細胞の由来する多数のがん細胞からなりたっています。元々は1つの細胞でも、増殖して増える過程でゲノムに様々な変異が入り、多様な変異を持った細胞群の集まりということになります。

このような、がん細胞のゲノム変異の多様性は、個々の細胞における遺伝子発現の多様性につながり、結果的に、がん細胞の制癌剤に対する反応性の違いなどに反映されると考えられています（図2）。

ここに、がん治療の難しさの理由の一つがあるわけです。

そこで、個々のがん細胞の遺伝子発現を、次世代シーケンサーを使い網羅的に解析して、その多様性を理解しようという動きが出てきています。

ここでは、その現状を紹介し、将来の研究の方向を展望してみたいと思います。

図1 遺伝子変異から見たがんの発生過程

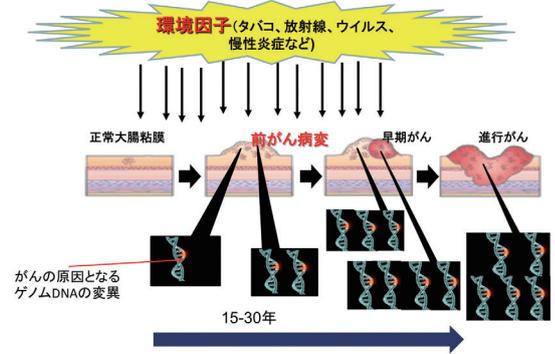
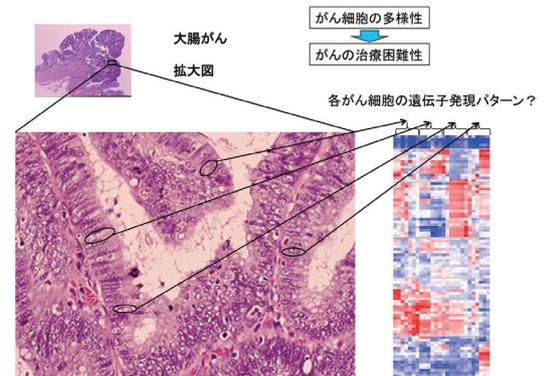


図2 がん細胞の遺伝子発現の多様性の概念図



このような解析は、現在の技術では可能ではないが、それを実現すべく急速に技術開発が進んでいる。