

# Integrated Multiregional Analysis Proposing a New Model of Colorectal Cancer Evolution

内, 龍太郎

<https://doi.org/10.15017/1654757>

---

出版情報：九州大学, 2015, 博士（医学）, 課程博士  
バージョン：  
権利関係：全文ファイル公表済



氏 名：内 龍太郎

論 文 名：Integrated Multiregional Analysis Proposing a New Model of Colorectal Cancer Evolution

(複数領域の統合解析により提唱された大腸癌進化の新規モデル)

区 分：甲

### 論 文 内 容 の 要 旨

腫瘍内不均一性は、腫瘍の進化的適合を引き起こし治療不応の原因になりうるため、その理解は臨床的に重要な課題である。私たちは大腸がんの不均一性を明らかにするため、9 症例の大腸がん患者からそれぞれ複数箇所についてゲノム・エピゲノムの解析を行った。解析により広範な腫瘍内不均一性が観察され、その結果から腫瘍に起こる進化の歴史を推測した。まずクローン性に広く存在する異常として、CpG 領域における C>T 変異や CpG island の高メチル化が比較的豊富であった。変異数と患者年齢の関連から、早期に獲得されたこれらの異常は加齢によって引き起こされていることが推測された。進化後期では親クローンから様々な子孫クローンへの分岐を認めた。既知のドライバー異常は、進化早期に獲得された異常に高頻度に観察され、進化後期に獲得された異常では低頻度であった。さらに、私たちは腫瘍の分岐進化についてのコンピューターシミュレーションを行い、広範な腫瘍内不均一性は中立進化から起こりうることを示した。これらの結果から私たちは大腸がん進化の新しいモデルを樹立した。このモデルは不均一な腫瘍に対する理解や対応の一助になると考えられる。