

2026/8/31 査読者:伊藤一洋

Molecular pathological classification of colorectal cancer—an update

Philip D. Dunne, Mark J. Arends (Virchows Archiv. 2024;484:273–285.)

[要約]

背景:

大腸癌 (colorectal cancer; CRC) は分子学的に不均一な疾患である。従来は、染色体不安定性 (chromosomal instability; CIN) とマイクロサテライト不安定性 (microsatellite instability; MSI) が主要な分類軸であった。その後、RNA 発現解析に基づく Consensus Molecular Subtypes (CMS) が提唱され、さらに近年は single-cell RNA 解析や digital pathology、spatial profiling の進歩により、癌細胞そのものだけでなく、間質・免疫細胞などの腫瘍微小環境 (tumour microenvironment; TME) や腫瘍内不均一性を含めた分類が検討されている。

目的:

本レビューは、大腸癌の分子病理学的分類の変遷を整理し、CMS、CRIS、iCMS、PDS などの分類法、腫瘍微小環境、癌幹細胞の状態、digital pathology および spatial profiling の意義を概説することを目的としている。

主な内容

1. 従来の分類: CIN と MSI

CRC の大部分 (約 84%) は CIN を示し、染色体の欠失・増幅などの somatic copy number alteration (SCNA) を多く認める。一方、約 13~16% は MMR 異常に伴う MSI を示す。TCGA では、さらに POLE/POLD1 の proofreading 異常による ultramutated 群も区別された。

2. Consensus Molecular Subtypes (CMS)

bulk RNA 発現解析により、CRC は 4 群に分類された。CMS1 は MSI・免疫反応優位、CMS2 は WNT/MYC 活性化を示す canonical 型、CMS3 は代謝関連・KRAS 関連、CMS4 は間質、EMT、TGF- β 優位の mesenchymal 型である。

3. TME の影響と CRIS / iCMS

CMS 分類は癌上皮だけでなく CAF や免疫細胞など TME の影響を強く受ける。そのため、癌上皮固有の転写特性を抽出する CRIS 分類が提唱された。さらに single-cell RNA 解析から、癌上皮は大きく iCMS2 と iCMS3 の 2 群に整理され、CMS4 の中にも異なる上皮内在性の biology が存在することが示された。

4. 癌幹細胞の状態と plasticity

CRC では LGR5 陽性の crypt base columnar stem cell (CBC) 型と、ANXA1 陽性の regenerative stem cell (RSC) 型がみられる。これらは固定された状態ではなく、微小環境に応じて相互に変化し得る (plasticity)。serrated pathway では regenerative stem-like phenotype が重要と考えられている。

5. Pathway-Derived Subtypes(PDS)

個々の遺伝子ではなく生物学的 pathway の活性化状態を用いる分類で、PDS1~3に分ける。PDS1 は高増殖・MYC/WNT 活性化・LGR5 陽性、PDS2 は免疫・間質・TGF- β /EMT・ANXA1 陽性、PDS3 は低増殖・stem cell が少なく分化上皮が多い。特に PDS3 は、低増殖で分化傾向が強いにもかかわらず stage II/III CRC で術後再発が多い予後不良群であった。

6. 今後:spatial profiling

bulk RNA では多種類の細胞の RNA が混在し、single-cell 解析では位置情報が失われる。今後は spatial transcriptomics、multiplex immunofluorescence/proteomics、AI-based digital pathology を組み合わせ、癌上皮・間質・免疫細胞の空間的關係と腫瘍内不均一性を評価することが重要と考えられる。

[Take home message]

- ・大腸癌の分子分類は、CIN/MSI → CMS → CRIS/iCMS → PDS へと発展してきた。
- ・CMS は癌上皮だけでなく、間質・免疫細胞など TME の影響を強く受ける。
- ・CRC では LGR5 陽性 CBC 型と ANXA1 陽性 RSC 型という異なる stem cell state があり、両者は可塑的に変化し得る。
- ・PDS3 は「低増殖・stem cell-poor・分化優位」であるにもかかわらず予後不良であり、driver mutation だけでは癌の挙動を説明できないことを示す。
- ・今後は spatial transcriptomics などを用いて、癌上皮・間質・免疫細胞の空間的不均一性を統合して評価する方向に進む。