

システムがんNewsletter No.2

2011年11月

システムの統合理解に基づくがんの先端的診断、治療、予防法の開発

文部科学省科学研究費補助金 新学術領域研究（複合領域：4201）

研究成果の紹介

東京大学医学部附属病院がんセンターの小川誠司特任准教授を中心とする国際共同研究チームは、世界で初めて、難治性の血液がんである骨髄異形成症候群(MDS)の原因遺伝子を発見しました。

今回研究の対象としたがんは、骨髄異形成症候群(以下MDS)と呼ばれる「血液がん」の一つです。急性骨髄性白血病などと病態上類似点の多い疾患で、実際、しばしば急性骨髄性白血病への進行が認められます。一方、白血病とは異なり、一般には緩徐に進行しますが、血液細胞のがん化にともなって正常な造血機能が障害される結果、白血球の減少による感染症や、貧血、血小板の減少による出血傾向といった、治療抵抗性の造血不全に伴う症状を生ずる、極めて難治性の高い血液がんの一つとなっています。我が国では現在数万人の患者さんが本症に罹患しており、毎年、新たに5000人以上が本疾患に罹患すると推定されます。現在、骨髄移植を除いて根治的な治療手段がありませんが、しばしば高齢者が本症に罹患するため、副作用の強い移植療法が受けられる患者さんは大変限られているというのが現状です。他のがんと同様、遺伝子に生ずる異常(遺伝子変異)が本症の原因と考えられており、これまでに多数の遺伝子変異が報告されてきました。しかし、その多くは他の血液がんでもしばしば認められる変異で、本症に特異的な新たな治療法開発の鍵となるような原因遺伝子変異の同定が重要な課題となっていました。

小川誠司 特任准教授を中心とするMDSの国際共同研究チームは、30億塩基対からなるゲノムのうち、タンパク質をコードする領域(=「エクソン」)(図1)の全塩基配列(50万塩基対)を解読することにより、MDSの原因と考えられる一群の遺伝子変異の同定を行いました。大量並列シーケンス技術とスーパーコンピューティング(領域代表の東京大学医科学研究所ヒトゲノム解析センター宮野悟 教授)を駆使したMDS 29例の全エクソン解析の結果、計268個の遺伝子変異(一例あたり平均9.2個の遺伝子変異)が検出されました。変異を認めた遺伝子

のほとんどは、一試料のみで異常が観察されたものでしたが、12個の遺伝子については、複数の症例で繰り返し変異が認められたことから、本症の発症にとってより重要度が高い遺伝子と考えられました。これら12個の遺伝子のうち、8つについては、すでにMDSで変異することがよく知られている遺伝子でしたが、残り4つは、今回新たに見いだされた遺伝子でした。興味深いことに、4つの遺伝子のうち3つ(U2AF35、SRSF2、およびZRSR2)は、「RNAスプライシング」(図1)という、細胞の遺伝情報の発現に際して基本的な機能を担う遺伝子でした。

(次ページへ続く)

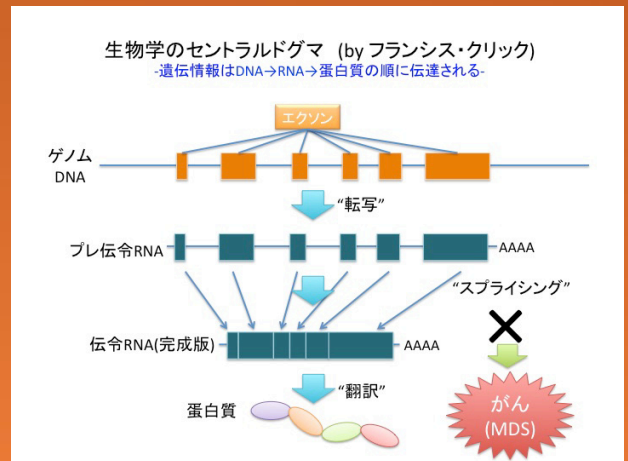


図1 生物学のセントラルドグマとその異常による発がん

細胞の遺伝情報は二本鎖のDNAから一本鎖のRNAに転写され、さらに高等生物では、「余計な部分(イントロン)」が除かれたのち、エクソンのみを含む伝令RNAが生成され(スプライシング)、この伝令RNAを「鋳型」として細胞質でタンパク質に「翻訳」合成される。今回の発見によれば、この生物学の基本システムであるRNAスプライシングを担う装置に変異が生じて、正常な伝令RNAを生成することができなくなることが、細胞のがん化に結びつくと考えられる。

さらに、一例のみで変異が認められた他の3つのRNAスプライシング関連の遺伝子(SF3A1, SF3B1, およびPRPF40B)を含めると、29例中16例(55%)で、RNAスプライシングに関わる遺伝子の変異が生じていることが判明しました。これらの遺伝子はいずれもRNAスプライシングの機能に不可欠であることが示されていることから、RNAスプライシング装置に生じた遺伝子変異がMDSの発症の重要な原因となっている可能性が示唆されました。

そこで、この全エクソンシーケンスの結果をさらに確認する目的で、他の血液がんを含む582例の試料について、とくにエクソン/イントロン境界の認識に携わるRNAスプライシング因子についてその遺伝子変異の検討を行いました。MDSには、不応性貧血(RA/RAEB/RCMD)、鉄芽球性貧血(RARS/RCMD-RS)、慢性骨髄単球性白血病(CMML)など、様々な病型がありますが、今回の大規模な解析の結果、いずれの病型においても、RNAスプライシング装置の異常が高い頻度(45%~85%)で生じていることが確認されました。

計8種類のスプライシング因子に変異が認められましたが、もっとも高頻度に変異を認めたスプライシング因子は、SF3B1, SRSF2, U2AF35, およびZRSR2の4つの因子でした。これらのうち、SF3B1, SRSF2, U2AF35については、変異が特定のアミノ酸に集中して生じていました(図2)。このことは、これらの変異したスプライシング因子が、異常な活性を持った、一種の「がん蛋白」として作用する可能性を示唆するもので

す。一方、ZRSR2遺伝子については、変異のほとんどがタンパク質の機能の喪失につながる変異で、この遺伝子が「癌抑制遺伝子」として機能していることを示しています。

今回の、大量並列シーケンスによるMDSの全エクソン解析の結果、RNAスプライシングに関わる装置の異常がMDSで、特異的かつ高頻度に認められ、MDSを引き起こす重要な原因となっていることが判明しました。RNAスプライシング装置の異常ががんに関連していることは、容易に想像のできなかったことでした。がんでは特定の細胞機能に関わる経路(=パスウェイ)の変異が系統的に認められることがよく知られています。従来の研究手法では、このようなパスウェイ変異の解明には年余を要しましたが、今回の研究の重要な特徴は、従来全く知られていなかったRNAスプライシングに関わるパスウェイ変異の全貌が一挙に解明されました。このことは、現在国際的な協調作業が進められている「全がんゲノムの解読」という研究手法が、がんの病態解明の上で、絶大な威力を発揮することを改めて証明するものとなりました。

ゲノムシーケンスデータがますます増えおります。現在でも、一度のランで500GBほどのデータ量。途中の中間ファイルなどを考慮すると数TBにも上り、デスクトップPCでの処理は不可能となっており、スーパーコンピュータ、またデータ解析のシステム構築を行う人材が不可欠です。特にバイオインフォマティクス研究者が全く不足しており、育成が急務であります。

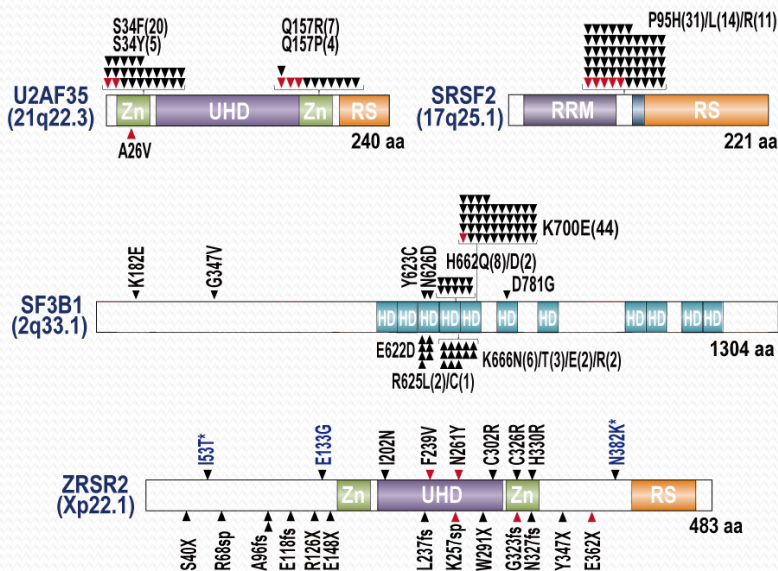


図2 MDSにおける代表的なRNAスプライシング装置の変異

U2AF35, SRSF2, およびSF3B1では変異は特定のアミノ酸に集中して生じており、このことから、これらの変異変異は、機能的に発がん活性を有するがん蛋白を生ずるものと推測される。一方、ZRSR2では、変異によってタンパク質の機能自体が失われてしまうことから、癌抑制遺伝子として機能していると考えられる。

ヒトゲノム情報解析による がん発症・進展機構の解明とゲノム創薬研究

片桐 豊雅(研究代表者)

徳島大学疾患ゲノム研究センター ゲノム制御分野

左から4人目が片桐教授
領域代表(宮野・左から2人目)の研究室にて撮影



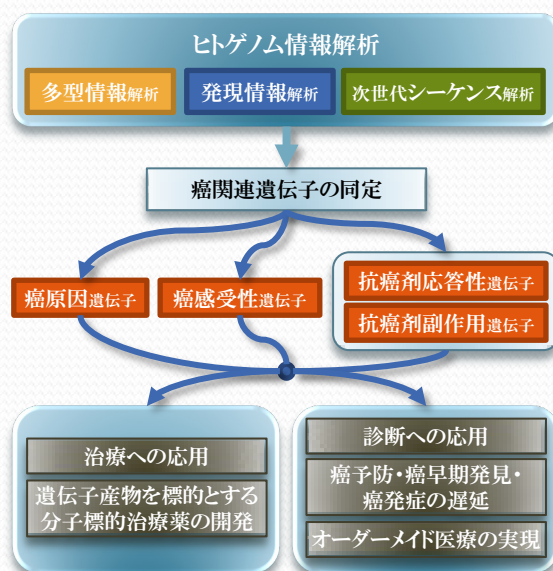
ポストゲノム時代に突入し、ゲノム情報をどのようにして医療に還元していくかが、21世紀の最重要課題です。すなわち、医学的に重要な遺伝子、疾患関連遺伝子を探索し、それらの遺伝子(遺伝子産物)の疾患での役割を解明するための機能解析を行うことが診断・治療へ応用していくために極めて重要です。特に、がん研究分野においては、網羅的にゲノム全体をカバーする遺伝子発現・遺伝子多型解析の進歩や、さらに近年では、これまでは非現実的であった大規模ゲノム配列決定を短時間に研究者単位で行うことを可能とした次世代型の高速シーケンサーの開発によってゲノム全解読が現実のものとなり、新たながん関連分子が数多く同定されてきています。これらががん関連分子のがん細胞での機能を詳細に解析することは、がん発症・進展機構の解明、そしてそれらを標的とした新たな抗がん剤の開発につながります。

当研究室では、これまでゲノムワイドな遺伝子発現情報解析を通じて、乳がん、腎臓がん、膀胱がんの発症・進展機構の解明および新規治療薬の開発のための標的分子を多数同定し、それらの機能解析を精力的に行っています。さらに、これまでは非現実的であった大規模ゲノム配列決定を短時間に行うことを可能とした次世代シーケンサーを用いたがん細胞における体細胞変異、染色体再構成などゲノム変化の同定から新規がん関連遺伝子の同定も目指しています。

現在、これら治療標的遺伝子の1つである新規エストロゲン受容体活性化制御分子ERAP1に着目しています。本邦の女性で最も多い乳がんの約70%は女性ホルモンであるエストロゲン依存性です。現在、そ

の治療法としては、主に抗ホルモン剤であるタモキシフェンが再発リスク軽減のための術後補助療法や進行・再発乳がんの標準治療法として利用されていますが、長期投与による抵抗性や不応性の患者もあり、このエストロゲン経路を詳細に解明し、新たな治療薬の開発が望まれています。私たちは、これまでの詳細な機能解析により、このERAP1がエストロゲン受容体陽性乳がん細胞のエストロゲン依存性細胞増殖に中心的な役割を担うことを明らかにし、これまでとは全く異なる新たなERAP1を介したエストロゲンシグナル経路のモデルの提唱およびERAP1を標的とした新規治療薬の開発を目指しています。

以上のように、私たちは、がんを1つの基礎研究の対象としてのみとらえるのではなく、多くのがん患者さんに還元できる基礎研究を目ざしています。まだ、独立して3年の若い研究室ですが、研究員一同がん撲滅を目ざし、日夜研究に励んでいます。



タンパク質間相互作用ネットワーク解析によるがん個性の理解



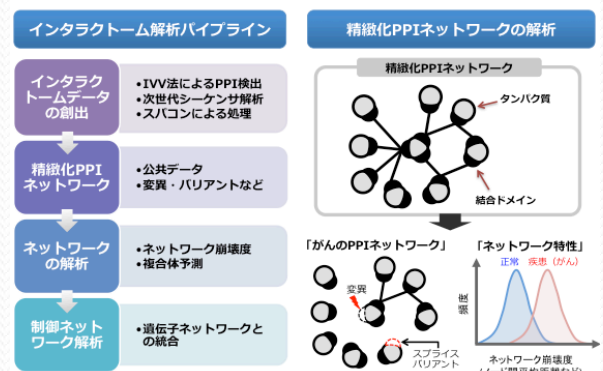
藤森 茂雄¹ (研究代表者)
森 泰昌^{1,2} 佐谷 秀行³ 宮本 悦子¹

1 東京大学医科学研究所インタラクトーム医科学社会連携研究部門
2 国立がん研究センター 分子病理分野
3 慶應義塾大学医学部

がん細胞は多様な個性を持っていて、その個性は細胞の中で営まれている個性的な生体分子相互作用に起因しています。個性的な生体分子相互作用の中心的な役者は、タンパク質です。タンパク質とは、生体の構成要素の中で2番目に多い分子で、盛んに研究されています。タンパク質は単独でも生体内で特定の役割を果たすことがありますが、多くの場合は複数のパートナーと互いに結合しながら協調してその役割を果たしています。このタンパク質が互いに結合し合う現象は「タンパク質間相互作用 (Protein-Protein Interaction)」と呼ばれ、これも研究の対象となっています (“Protein-Protein Interaction” の頭文字をとって以降ではPPIと呼びます)。タンパク質を頂点 (ノード) とし、相互作用の関係を辺 (エッジ) として表したネットワークとして描かれることが多く、細胞内のすべてのPPI (インタラクトームと呼ぶ) から成るネットワークの特徴を明らかにしようとする研究も近年盛んに行われるようになってきました。タンパク質の中には、沢山のパートナーと関係がある (相互作用している) 「ハブ」と呼ばれるタンパク質が存在し、多くの場合、重要な役割を果たしています。

私たちの研究グループでは、そのようなインタラクトームネットワークの特性が「がん」の悪性度や個人間でどのように異なり、どのようにがんに関連しているのかを明らかにすることを目的として研究を行っています。また、より効率的に研究を遂行するために次世代シーケンサでPPIをハイスループットに解析できる独自に開発したユニークな実験手法 (in vitro virus 法; IVV法) を有する研究者と連携しながら研究を進めて

います。さらに、がん細胞のサンプルを有するがん研究者とも連携し、実験によるデータとスパコンを活用した新たなPPIネットワーク解析によるがんインタラクトーム解析の実現を目指しています。本研究で確立した解析プロトコルは、次世代シーケンサから産出される超大規模データ処理にスパコンを利用した「インタラクトーム解析パイプライン」として「システムがん」解析パイプラインに組み込むことを予定しています。IVV法は、PPIに加えてタンパク質の中の「相互作用領域 (ドメイン)」情報を同時に解析できる解析技術であるため、がん細胞に起きている異常 (DNA変異やスプライス異常) とPPIの関連を詳細に解析するのに適した情報を提供することもできます。この相互作用ドメイン情報によってインタラクトームネットワークを「精緻化」し、DNA変異やスプライス異常がネットワーク特性や複合体形成に与える影響を情報科学的に解析することで、これまで分らなかったがんの個性が明らかにできる可能性があります。



がん個性理解のためのタンパク質相互作用精緻化解析パイプライン

「システムがん」参加研究者

A01-1	稲澤 譲治 (総)	研究代表者	東京医科歯科大学難治疾患研究所 教授
	小崎 健一	研究分担者	東京医科歯科大学難治疾患研究所 准教授
	井本 逸勢	連携研究者	徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部 教授
	井上 純	連携研究者	東京医科歯科大学難治疾患研究所 助教
	松井 毅	連携研究者	東京医科歯科大学難治疾患研究所 特任講師
A01-2	石川 俊平 (総)	研究代表者	東京大学大学院医学系研究科人体病理学・病理診断学分野 准教授
	前田 大地	研究分担者	東京大学大学院医学系研究科病理部 助教
	堤 修一	連携研究者	東京大学先端科学技術研究センターゲノムサイエンス 准教授
	佐藤 玲子	研究協力者	東京大学大学院医学系研究科人体病理学・病理診断学分野 特任研究員
	河村 大輔	研究協力者	東京大学大学院医学系研究科人体病理学・病理診断学分野 特任研究員
A01-3	宮野 悟 (総)	研究代表者	東京大学医科学研究所ヒトゲノム解析センター 教授
	井元 清哉	研究分担者	東京大学医科学研究所ヒトゲノム解析センター 准教授
	山口 類	研究分担者	東京大学医科学研究所ヒトゲノム解析センター 講師
	長崎 正朗	研究分担者	東京大学医科学研究所ヒトゲノム解析センター 准教授
	玉田 嘉紀	研究分担者	東京大学情報理工学系研究科コンピュータ科学専攻 助教
	白石 友一	研究協力者	東京大学医科学研究所ヒトゲノム解析センター 特任研究員
	茅野 光範	研究協力者	帯広畜産大学畜産衛生学研究部門動物医科学分野 講師
	片桐 豊雅	研究代表者	徳島大学疾患ゲノム研究センター 教授
公募研究A01-01	吉丸 哲郎	連携研究者	徳島大学疾患ゲノム研究センター 助教
	尾野 雅哉	連携研究者	国立がん研究センター研究所化学療法部 室長
	三好 康雄	連携研究者	兵庫医科大学乳腺内分泌外科 教授
	北嶋 繁孝	研究代表者	東京医科歯科大学難治疾患研究所 教授
公募研究A01-02	田中 裕二郎	連携研究者	東京医科歯科大学難治疾患研究所遺伝生 准教授
	川内 潤也	連携研究者	東京医科歯科大学難治疾患研究所遺伝生 助教
公募研究A01-03	倉田 博之	研究代表者	九州工業大学情報工学研究生命情報工学研究科 教授
公募研究A01-04	柴田 龍弘	研究代表者	国立がん研究センター研究所ゲノム研究グループがんゲノミクス研究分野 分野長
公募研究A01-05	杉山 直幸	研究代表者	慶應義塾大学先端生命科学研究所 特任講師
	石濱 泰	連携研究者	京都大学大学院薬学研究科 教授
公募研究A01-06	武笠 晃丈	研究代表者	東京大学医学部附属病院脳神経外科 特任講師
公募研究A01-07	横田 淳	研究代表者	国立がん研究センター研究所ゲノム研究グループ多段階がん研究分野 分野長
公募研究A01-08	藤森 茂雄	研究代表者	東京大学医科学研究所インタラクティブ医科学社会連携部門 特任研究員
	宮本 悦子	連携研究者	東京大学医科学研究所インタラクティブ医科学社会連携部門 特任准教授
	森 泰昌	連携研究者	国立がん研究センター分子病理分野 研究員
	佐谷 秀行	連携研究者	慶應義塾大学医学部 教授
	高橋 隆 (総)	研究代表者	名古屋大学大学院医学系研究科分子腫瘍学分野 教授
A02-1	長田 啓隆	研究分担者	愛知県がんセンター分子腫瘍学分野 室長
	柳澤 聖	連携研究者	名古屋大学高等研究院 特任講師
	有馬 千夏	連携研究者	名古屋大学大学院医学系研究科 特任助教
	島田 友香子	研究協力者	名古屋大学大学院医学系研究科 研究補佐員
	平岡 道代	研究協力者	名古屋大学大学院医学系研究科 研究補佐員
A02-2	小川 誠司 (総)	研究代表者	東京大学医学部附属病院 特任准教授
	中内 啓光	研究協力者	東京大学医学部附属病院幹細胞研究分野 教授
	滝田 順子	研究協力者	東京大学医学部附属病院無菌治療部 講師
	真田 昌	研究協力者	東京大学医学部附属病院がんゲノミクスプロジェクト 特任助教
	松原 亜以子	研究協力者	東京大学医学部附属病院がんゲノミクスプロジェクト 特任研究員
	千葉 滋	研究協力者	筑波大学医学部附属病院血液内科 教授
	宮脇 修一	研究協力者	東京都立大塚病院血液内科 部長
	曾我 朋義 (総)	研究代表者	慶應義塾大学環境情報学部、先端生命科学研究所 教授
A02-3	杉本 昌弘	連携研究者	慶應義塾大学政策・メディア研究科、先端生命科学研究所 講師
	平山 明由	研究協力者	慶應義塾大学先端生命科学研究所 研究員
A02-4	角田 達彦 (総)	研究代表者	理化学研究所ゲノム医科学研究センター統計解析・技術開発グループ グループディレクター
	藤本 明洋	研究分担者	理化学研究所ゲノム医科学研究センター 特別研究員
	Todd A. Jonson	研究分担者	理化学研究所ゲノム医科学研究センター リサーチアソシエイト
	中川 英刀	連携研究者	理化学研究所ゲノム医科学研究センター チームリーダー
公募研究A02-09	三木 義男	研究代表者	東京医科歯科大学難治疾患研究所ゲノム応用医学研究部門分子遺伝分野 教授
	松浦 正明	連携研究者	(財)癌研究会癌研究所 部長
研究支援班	島村 徹平	連携研究者	東京大学医科学研究所ヒトゲノム解析センター 特任助教
	斉藤 あゆむ	連携研究者	東京大学医科学研究所ヒトゲノム解析センター 技術職員
	新井田 厚司	連携研究者	東京大学医科学研究所ヒトゲノム解析センター 特任研究員
	Chen Li	連携研究者	東京大学医科学研究所ヒトゲノム解析センター JSPS博士研究員
	Georgios Chalkidis	連携研究者	東京大学医科学研究所ヒトゲノム解析センター 特任研究員
	Georg Tremmel	連携研究者	東京大学医科学研究所ヒトゲノム解析センター 特任研究員



文部科学省新学術領域研究

システムがん

システムの統合理解に基づくがん
の先端診断、治療、予防法の開発

オフィシャルwebサイト

<http://systemscancer.hgc.jp/>

システムがんの研究内容、構成研究者情報、発表論文、研究集会などの詳しい情報はここで入手できます。



<http://twitter.com/SystemsCancer>

システムがんの研究成果、世界のがん研究、研究拠点、学会情報など最先端な話題をつぶやいています。

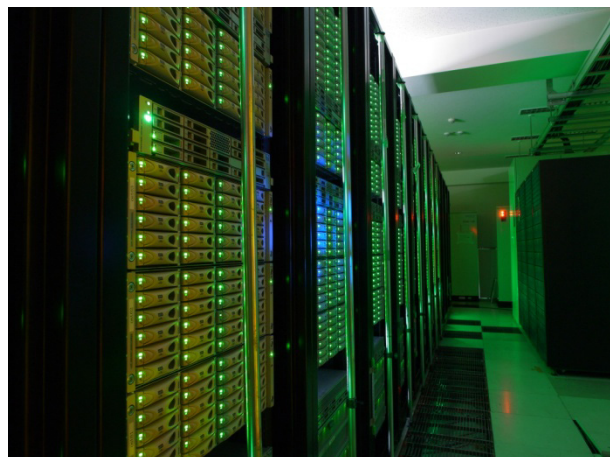


Human Genome Center

東京大学医科学研究所ヒトゲノム解析センター スーパーコンピュータ

<http://supcom.hgc.jp/>

今回お伝えした小川誠司班員の研究をはじめシステムがんで用いられるデータ解析ソフトウェアは、ヒトゲノム解析センターのスーパーコンピュータで動いています。スーパーコンピュータはどなたにもご利用いただけます(有償)。



大容量のディスク装置



高密度の計算機

編集後記

オリオン座が見える季節になりましたところでようやくニュースレターNo.2を作ることができました。今号ではパワーポイントで作成するという挑戦もありました。その結果は特段に難しいことはなく、始めれば迅速な作業ができました。なによりこの挑戦によってデータの再利用性の向上を強く期待しています。

新学術領域研究「システムがん」ニュースレター No.2

発行日 ★平成23年11月19日(初版)

発行 ★システムの統合理解に基づくがんの先端診断、治療、予防法の開発

領域代表者 ★宮野 悟

- 東京大学医科学研究所 ヒトゲノム解析センター DNA情報解析分野
- 〒108-8639 東京都港区白金台4-6-1
- TEL: 03-5449-5615 FAX: 03-5449-5442
- E-mail: miyanolab-jimu@edelweiss.hgc.jp

編集 ★サトウアユ