

システムがんNewsletter No.3

2012年2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

システムのアプローチで迫るマイクロRNAからみた肺癌の分子病態

高橋 隆（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



ヒトの発生、成長、生命の恒常性維持に、必要欠くべからざる情報が刻み込まれたヒトゲノムは、システムのとても精緻な統御のもとに読み出されています。一方で、多段階的に複数の遺伝子に異常が蓄積して生じるがん細胞においては、ヒトゲノム情報の読み出しがシステムの統御から逸脱した状態が生じていると考えられます。そして、それこそが、がんをがん足らしめている訳です。一方、がんに関わる遺伝子はそれぞれ個々には良く研究されているのですが、その異常がもたらすシステムの統御の異常の全体像を捉えることは非常に困難で、これまでほとんど手つかずでした。

私たちの研究グループは、マイクロRNAとよばれる非常に小さなRNA分子たちが、ヒト肺がんにおいて発現異常を来していることを世界に先駆けて見出し、それらががんでは果たしている役割を報告してきました。マイクロRNAは、蛋白に翻訳されずにRNA分子そのものが、メッセンジャーRNA・蛋白の発現を抑制することによって機能する特異なタイプの遺伝子であり（図1）、それがヒトゲノムに存在することが明らかとなったのは、ほんの10年ほど前のことです。私たちは本計画研究課題において、マイクロRNA遺伝子と蛋白を規定する通常の遺伝子が互いに発現を制御し合いつつ、どのようにがんの発生や増悪に寄与しているのかについて、分子生物学や細胞生物学的な実験手法とシステム生物学的なアプローチを組み合わせて全貌に迫ろうとしています。これまでに100

例以上の肺がん患者さんの腫瘍組織における、マイクロRNAとメッセンジャーRNAの双方の発現を網羅的に解析してきました。肺がんの中でも最も患者数の多い肺腺がんは、私たちはとくに注目して研究をしているのですが、肺腺がんが胎児期の肺におけるマイクロRNA遺伝子の読まれ方によく似ていて手術をしても治りにくいタイプと、成人の正常肺に似た読まれ方を示す比較的大人しいタイプに、大きく二分できることが分かりました。前者を特徴づけていたのは、蛋白を規定する通常の遺伝子の読まれ方からみると、とくに細胞周期に関わる遺伝子が高い発現を示すことでした。これはまさに、旺盛に細胞分裂を繰り返す発生段階の胎児の肺の特徴でもあります。

（次ページへ続く）

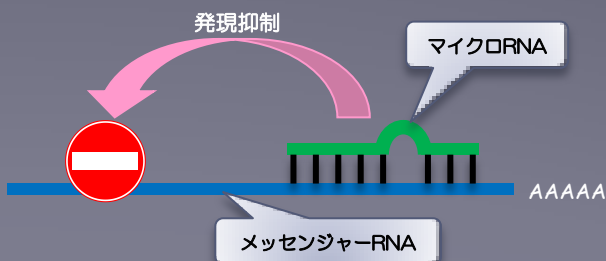


図1 マイクロRNAのはたらき

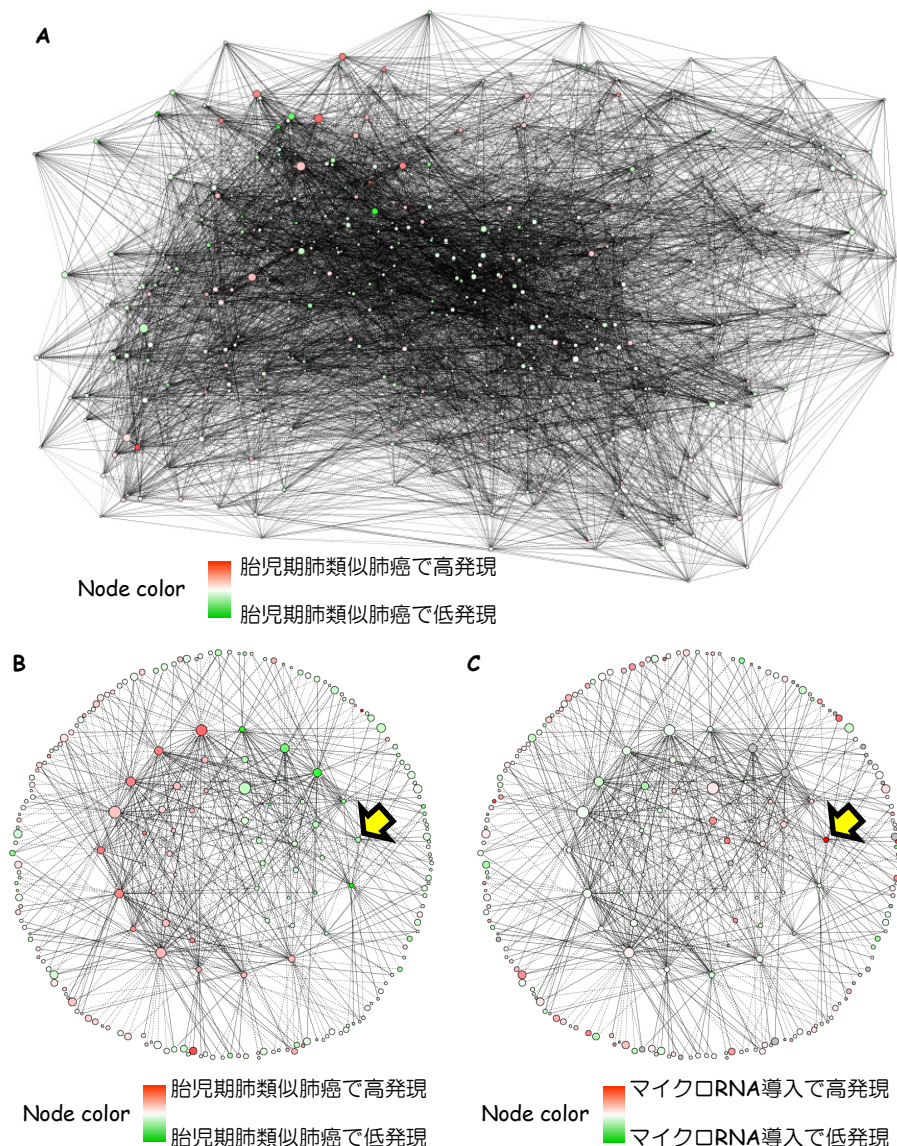
マイクロRNAは、それ自身は蛋白に翻訳されずに、蛋白を規定する通常の遺伝子のメッセンジャーRNAを抑制することによって機能します。

さらに、東大医科研の宮野研究室との密接な共同研究のもとに、スーパーコンピューターを駆使して、得られた膨大なデータをベースとした肺がんにおける遺伝子発現制御ネットワークの推定を進めています(図2)。これまでに得られた推定結果にもとづく検討は、とくに2つのマイクロRNAが、胎児肺に似たタイプの肺腺がんが示すメッセンジャーRNAの発現プロファイル変化を惹起している、中心的な存在(ハブ遺伝子)であることを示唆するものでした。そこで、ハブと推定されたマイクロRNAを細胞株に導入して実験によって検証したところ細胞分裂の制御に不可欠な蛋白を規定する遺伝子たちの発現が軒並み変化し、その制御関係が確かにスーパーコンピューターを用いた推定通りであることが確認されました。

これらのマイクロRNAが肺がんの病態形成に関わっていることは、これまでのマイクロRNA研究で用いられてきた従来の研究戦略では解明することができなかったものです。すなわち、ウェット(実験室で行う研究)と、ドライ(コンピューターを駆使した研究)の研究手法の融合を通じ、がんの分子病態が示す個性をシステムとして読み解くことを目指している本新学術領域だからこそ取り得た研究戦略によって、初めて明らかとできたものです。今後はさらに、蛋白を規定せずにRNA分子として働いているマイクロRNA以外の遺伝子(ノンコーディングRNAと総称します)にも研究対象を拡げて、肺がんの分子病態の全貌にヒトゲノムが持つ情報を網羅しつつ追っていきたいと考えています。

図2 ネットワーク推定による中心的役割(ハブ遺伝子)を担うマイクロRNAの同定と実験的検証

肺がん患者のがん組織にて推定された遺伝子制御ネットワーク(A)と18個のハブ遺伝子の周辺を抽出したネットワーク(B, C)を示す。胎児肺類似タイプの肺腺癌で低い発現を示すハブ遺伝子として同定したマイクロRNA(矢印)を、実験的に肺癌細胞株に導入して過剰発現させると、関係性が推定されたハブ遺伝子等の発現プロファイルが、予想された通りに変化した(C)。



メタボロームを代謝ネットワークへ統合する 数理モデルの開発

九州工業大学大学院情報工学研究院倉田博之の研究チームは、情報工学技術を用いて、がん細胞の代謝ネットワークの代謝反応流束分布の特徴の発見します

倉田 博之(研究代表者)

九州工業大学大学院情報工学研究院



正常細胞は酸素を使ってエネルギーを作り出しますが、がん細胞は、効率が著しく低下するにもかかわらず、酸素を積極的に用いないでエネルギーを生成します。酸素がある場合でも、がん細胞は、ATPを最も効率的に生成する酸化的リン酸化を行わず、解糖系を利用してATPを生成する「ワールブルグ効果」を示します。「非効率」な代謝系を利用することでがん細胞が自身の増殖と分裂に必要な生体分子をバランスよく生成しています。興味深いことに、がん遺伝子やp53のようながん抑制遺伝子が、積極的にこのような非効率的代謝を調節していることが最新の研究で明らかになりました。

がん細胞に特徴的な代謝経路中の酵素を狙ってそこに投薬目標定めることで、がん細胞の代謝を抑制して死滅に追いやることができれば、効果的治療ができます。

そのためには、代謝経路とその酵素活性を調節する遺伝子発現系を合わせた数理モデルの開発が急務です。我々は世界で初めて、代謝経路全体に代謝酵素活性の変化を統合して、細胞の代謝流束(反応速度)分布の変化を予測するアルゴリズム Enzyme Control Flux を提案しました。Enzyme Control Flux を用いて、Palsson らの開発した BiGGDB データベース中にある脳、肝臓、腎臓、すい臓、肺、前立腺、乳腺、脾臓、筋細胞、脂肪細胞、肝細胞の反応数100ほどの中央代謝経路のモデルを作りました。

ヒト細胞は多細胞生物であるため、組織や臓器ごとに遺伝子発現、酵素活性、代謝流束分布が変化します。同じ組織中にあるがん細胞と正常細胞を比較することで、がんを呈する細胞に特徴的な代謝流束分布の差異が識別できれば、そこで有効な投薬目標となりうります。ヒト細胞の代謝流束分布は測定が困難なので、数学モデルを用いてヒト細胞の流束分布推定する情報技術が必要です。

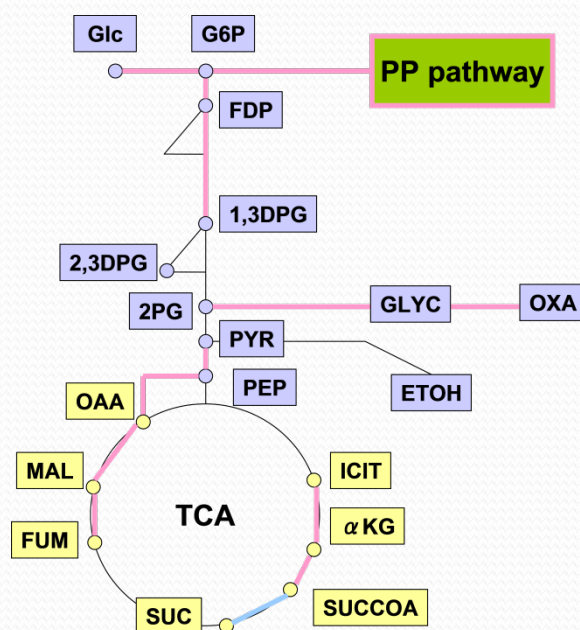


図 脳細胞の中央代謝経路の挙動

図中の赤、青、黒線はそれぞれ過剰発現、過少発現、通常発現を示しています。

悪性神経膠腫の多様性克服に向けたシステム生物学的アプローチ

武笠 晃丈(研究代表者)

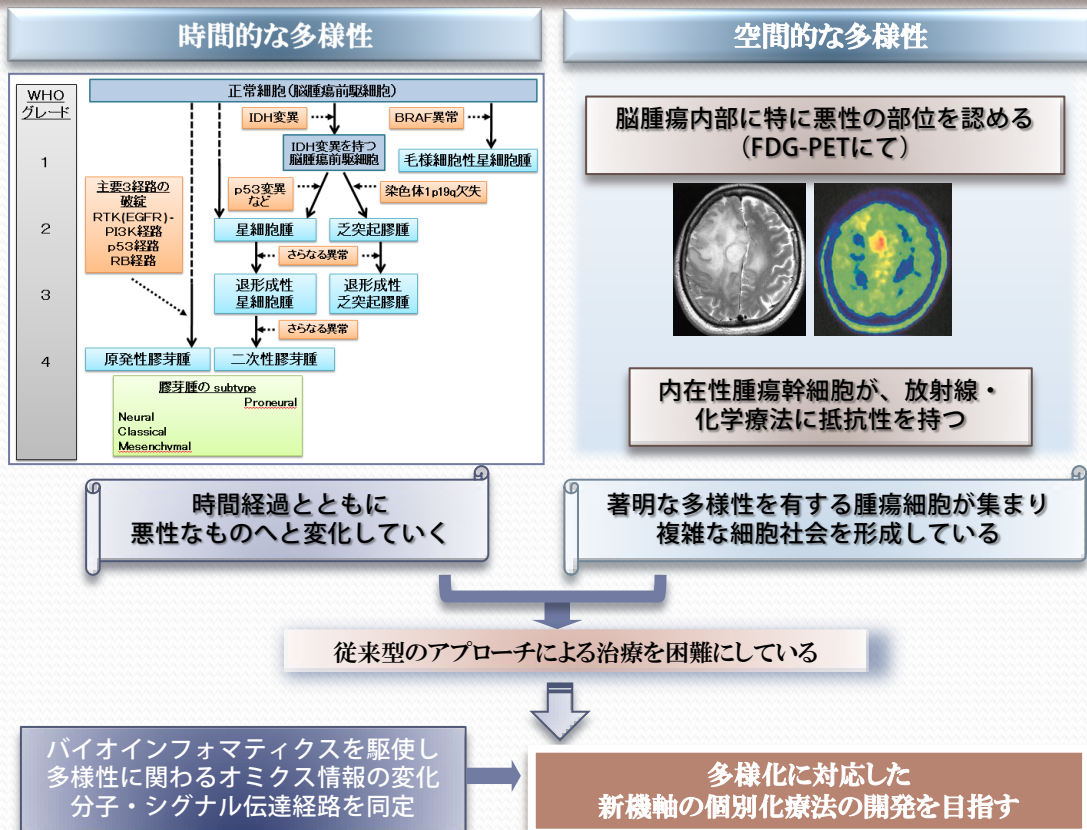
東京学医学部脳神経外科



悪性脳腫瘍のうちで、最も頻度の高いものが悪性神経膠腫(グリオーマ)で、脳腫瘍全体の約25%とその多くを占めています。悪性神経膠腫は、他の様々な悪性腫瘍のなかでも特に進行が早く、多くの場合、数年以内に患者の命を奪うことになる、非常に治療の難しい病気です。手術・放射線照射・化学療法な

どの集学的治療も歯が立たない現状であり、新たな治療法開発による breakthrough が長らく期待されてきました。この腫瘍の治療が困難な理由としては、とても浸潤能が高いため正常の脳内に広く腫瘍が入り込んでしまい、手術による全摘出が不可能であることや、血液脳関門があるため抗癌剤がこれを越えて

治療を困難にしている複雑な腫瘍内多様性のメカニズムを解き明かすことで、画期的な治療法開発の可能性を拓く



腫瘍まで到達しにくいなどの理由があげられます。そして、もう一つの重要な理由として、本腫瘍が著明な多様性を有しているため、画一的な治療を行っても、それを回避して増殖する腫瘍細胞が必ず出現してしまうことがあげられます。悪性神経膠腫のなかで最も高頻度で悪性でもある膠芽腫が、“glioblastoma multiforme”と呼ばれてきたことから、この腫瘍がいかに多様に富むかがうかがい知れると思います。これまでも、特定の標的に対する治療の開発は熱心に行われてきましたが、実際の患者での効果はいずれも期待されたものとは遠く、その多様性の理解も含めて、新たな視点に立つ治療法の開発が望まれるところでありました。

そこで今回我々が計画した研究は、このような治療を難しくしている複雑で多様な腫瘍の状態を、システム生物学的な新たなアプローチにて明らかにしていこうというものです。ここでいう多様性とは、時間経過とともに悪性なものへと変化を遂げたり(悪性転化)治療の過程での腫瘍の性質の変化による治療抵抗性の獲得といった時間的な多様性と、近年存在が知られている腫瘍内在性の脳腫瘍幹細胞とそれが分化した細胞群から構成される複雑な細胞社会や、腫瘍内部での悪性度の違いにみられるような空間的な多様性があります。これに対して我々は、手術の際に摘出した、これらの複雑性に対応した実際の悪性神経膠腫の腫瘍細胞を対象として、種々の網羅的な方法でその遺伝子の状態を取得して、いわゆる“オミクスデータ”を構築し、それらを比較解析することを行っております。バイオインフォマティクスなどの解析手法も活用しつつ、治療法開発を困難にしている腫瘍の多様性にかかわるようなメカニズムを解明することで、これまでになかった新しい治療戦略への糸口を得ることを目標としております。



システムがん第2回班会議にて (2011/8)



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のWebサイトでご覧ください。



<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。

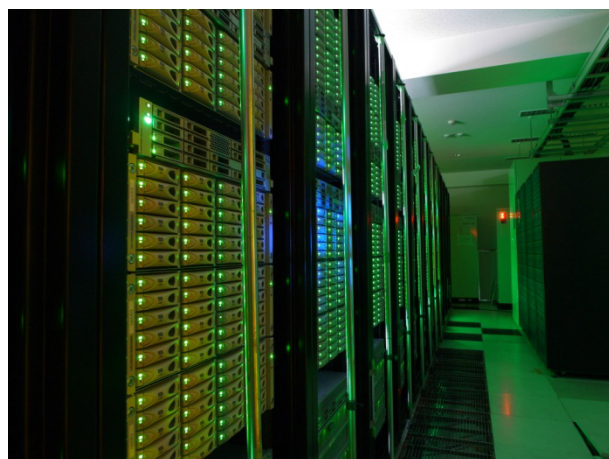


Human Genome Center

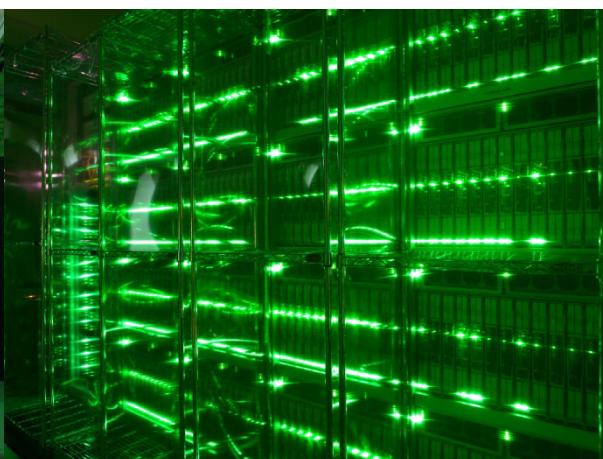
東京大学医科学研究所ヒトゲノム解析センター スーパーコンピュータ

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

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でもご利用できます(有償)。



大容量のディスク装置



高密度の計算機

編集後記

図表はパワーポイントで作成しておく、プレゼン、論文の図、各種書類などのような用途にも流用しやすいと思い、このニュースレターもパワーポイント化する実践を開始して二回目の発行になりました。今回、編集をして確信したことは、やはりパワーポイントが楽だということです。素晴らしいというわけではないけれど見劣りするものでもない冊子が三時間足らずでできました。パワーポイント最高。

新学術領域研究「システムがん」ニュースレター No.3

発行日★平成24年2月20日(第2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