



がんとスーパーコンピュータ なぜがんになるの?

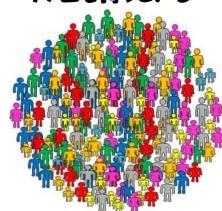
宮野 悟

東京大学医科学研究所ヒトゲノム解析センター

miyano@ims.u-tokyo.ac.jp

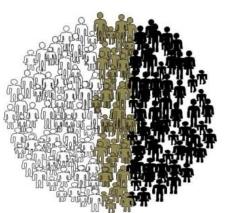
長崎県立鹿町工業高等学校 体育館 2014年11月20日13時30分~14時20分

「世界に一つだけの花」 私たちは一人一人異なる ゲ/ムを持っている

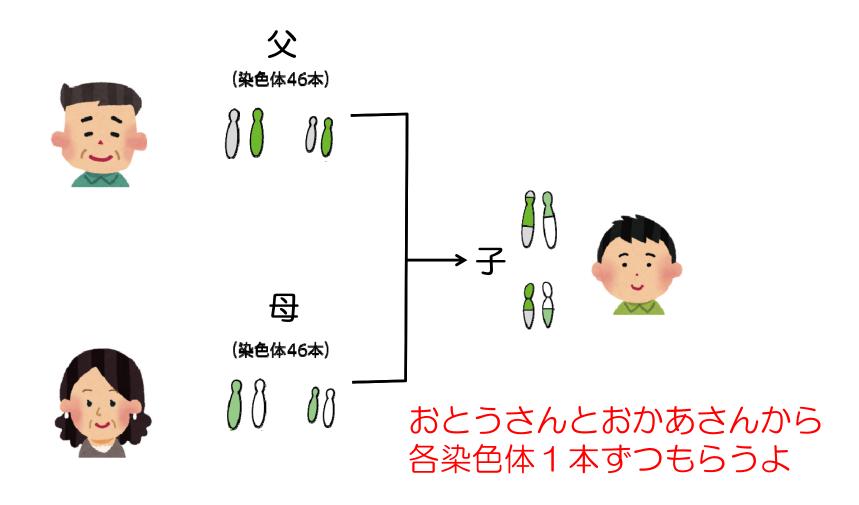




「がんは日本の国民病」日本人の半分が罹り、3分の1が亡くなっている

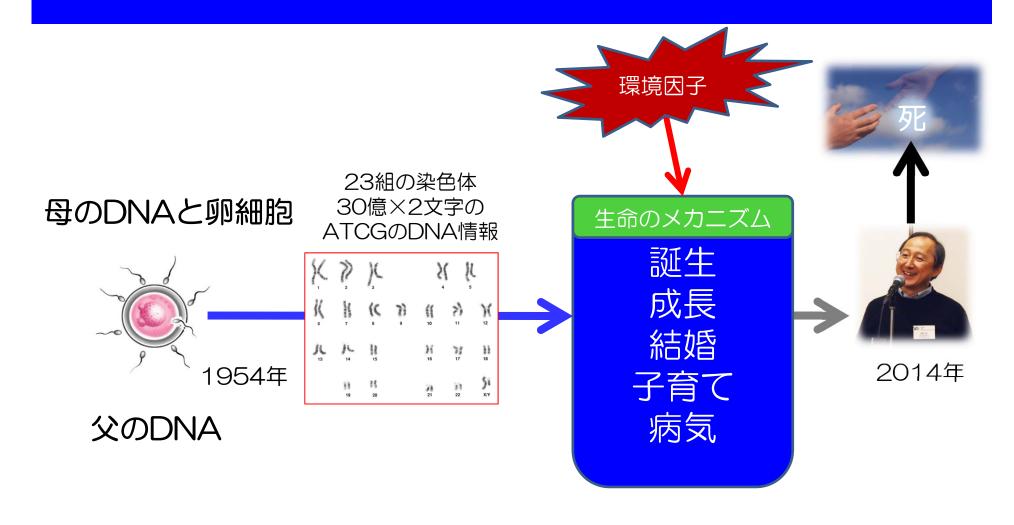


「染色体」と親子



自己紹介

「私のDNA」と「私」



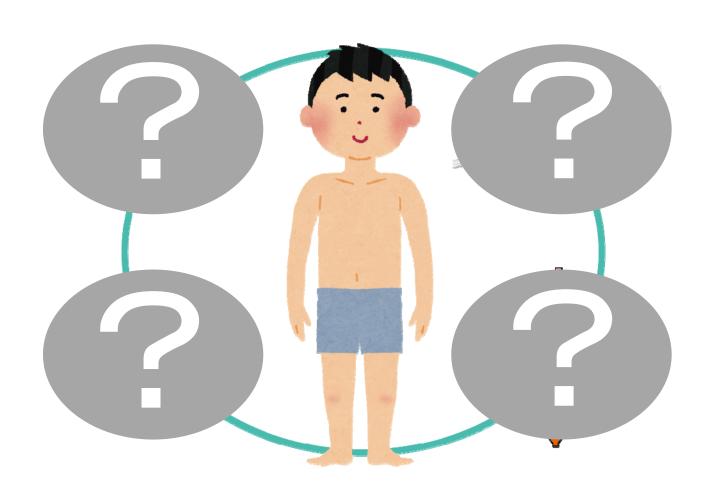
DNAってなんだろう?

遺伝子って何だろう?

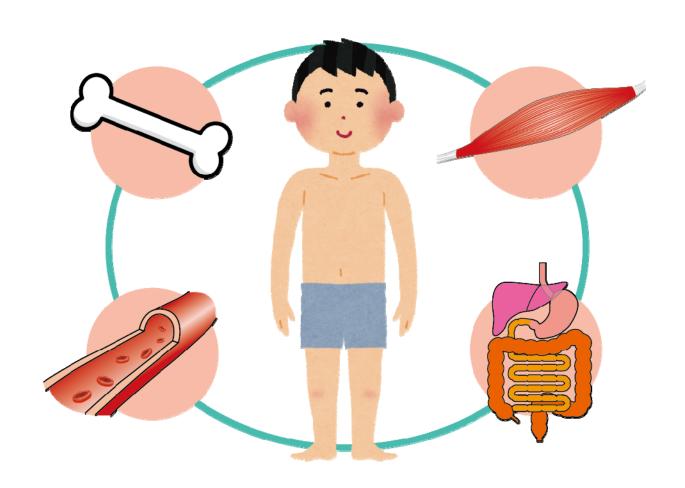
私たちは何でできている?



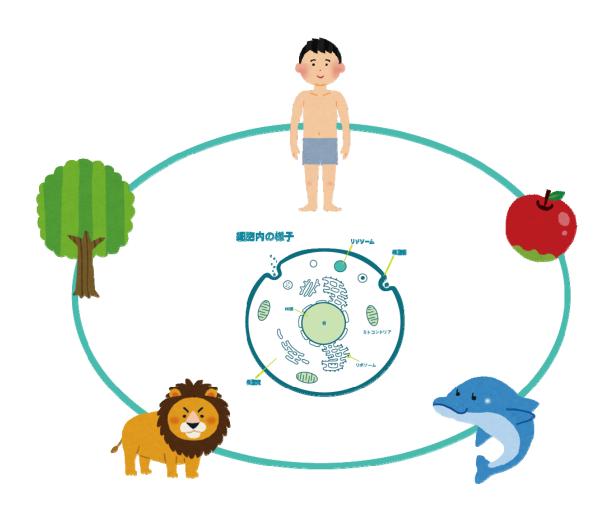
私たちは何でできている?



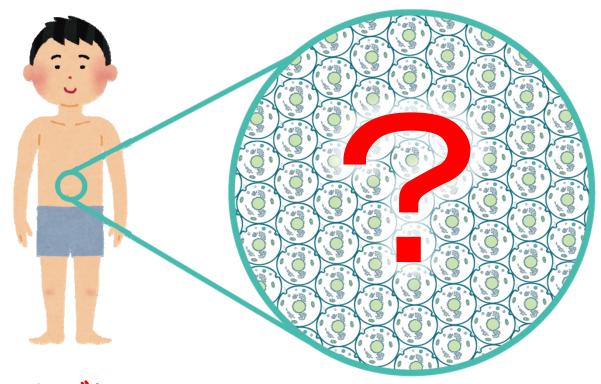
私たちは何でできている?



「細胞」でできている



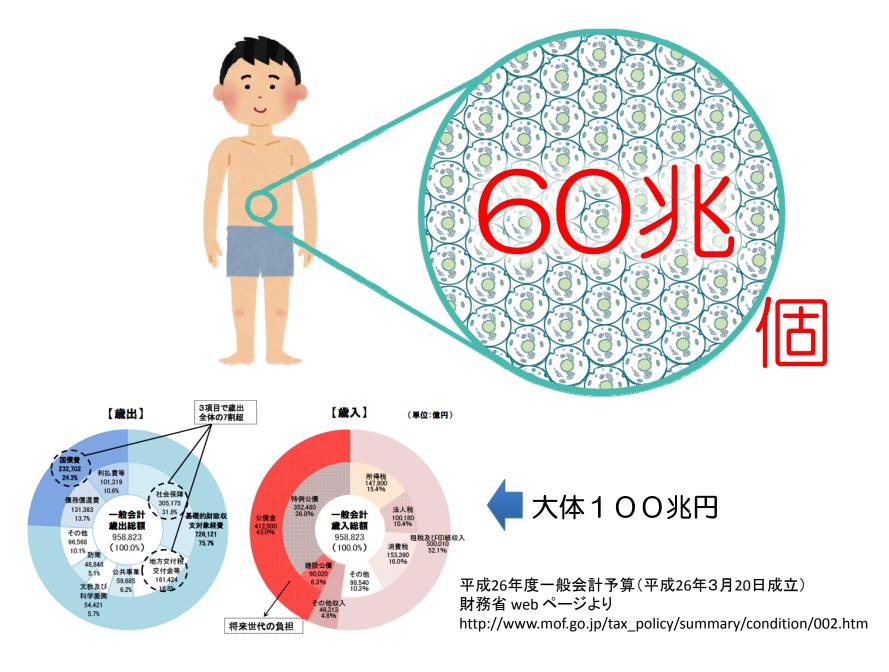
?個の「細胞」でできている



<3択クイズ>

A:60万個 B:60億個 C:60兆個

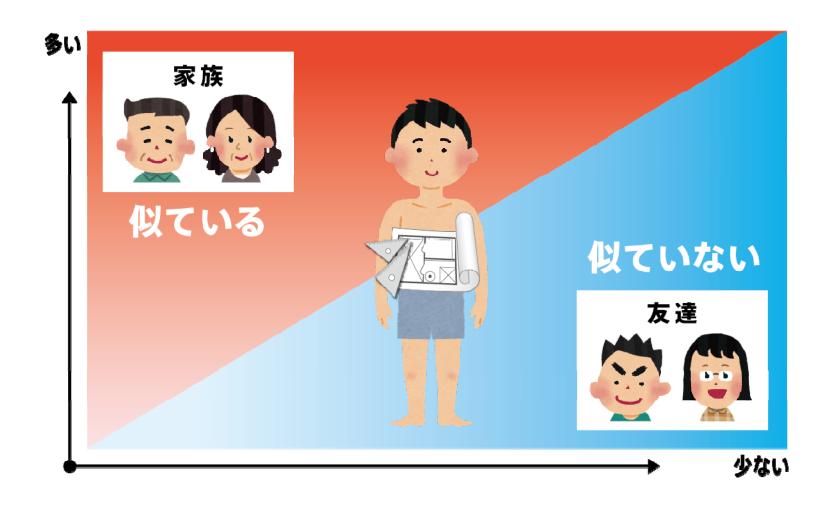
60兆個の「細胞」でできている



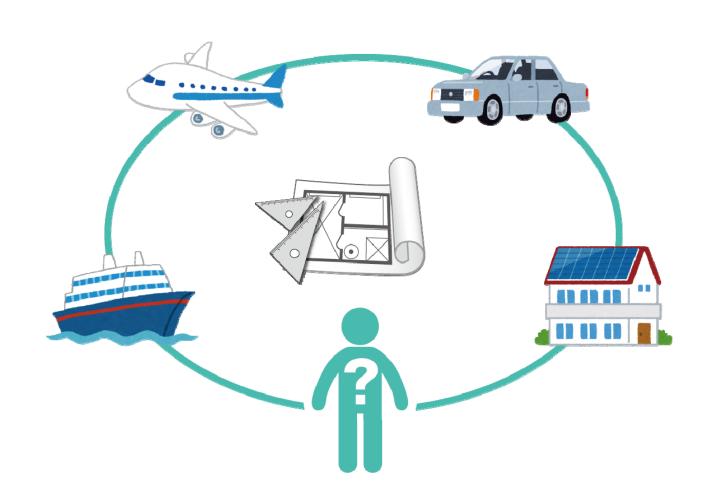
隣の人と似ているところ・違うところ たくさんあると思います

どこが似ていますか? どこが違いますか?

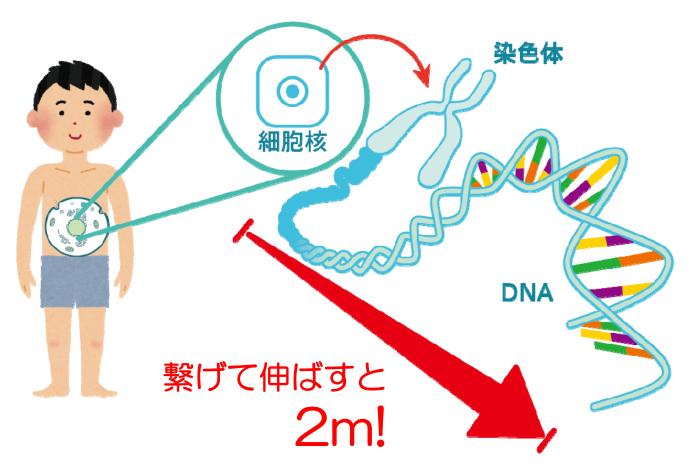
「似ている」「似ていない」の不思議



私たちにも 少しづつ違った「設計図」がある



「設計図」の中身



Ш

4つの色のはしご

アデニン(A),シトシン(C),グアニン(G),チミン(T)

DNAを比べてみよう

Aさん AAGCTCGAATTCGGAGAGATCTCTAGGAGAGAGAAAATTTTTTTCCGAGAGT Bさん AAGCTCGAATCCGGAGAGATCTCTAGGAGAGAAAAATTTTTTTCCGAGAGT Cさん AAGCTCGAATTCGGAGAGATCTCTAGGAGAGAGAAAATTTTTTTCCGAGAGT Dさん、AAGCTCGAATTCGGAGAGATCTCTAGGAGAGAGAAAATTTTTTTCCGAGAGT Fさん AAGCTCGAATCCGGAGAGATCTCTAGGGGAGAGAAAATTTTTTTCCGAGAGT Fさん AAGCTCGAATTCGGAGAGATCTCTAGGAGAGAGAAAATTTTTTTCCGAGAGT Gさん、 AAGCTCGAATTCGGAGAGATCTCTAGGGGAGAGAAAATTTTTTTCCGAGAGT Hさん、 AAGCTCGAATTCGGAGAGATCTCTAGGAGAGAGAAAATTTTTTTCCGAGAGT はん AAGCTCGAATTCGGAGAGATCTCTAGGAGAGAGAAAATTTTTTTCCGAGAGT はん AAGCTCGAATCCGGAGAGATCTCTAGGAGAGAGAAAATTTTTTTCCGAGAGT

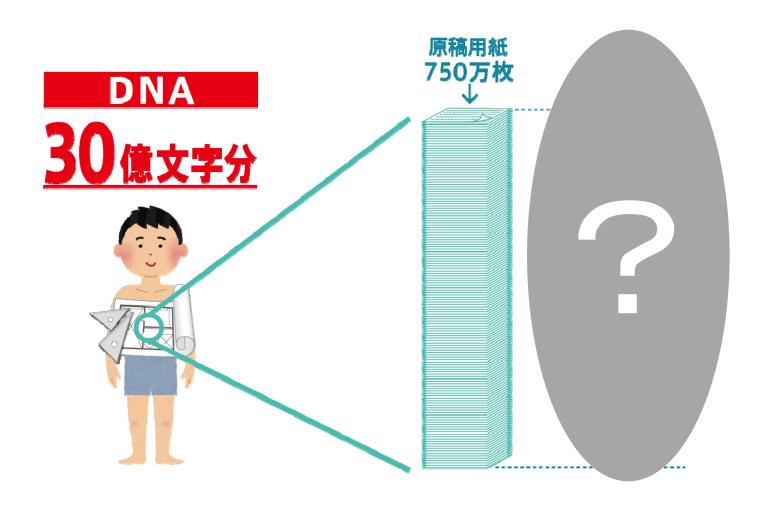
違いが見えた?

Aさん AAGCTCGAATTCGGAGAGATCTCTAGGAGAGAGAAAATTTTTTTCCGAGAGT Bさん AAGCTCGAATCCGGAGAGATCTCTAGGAGAGAAAAATTTTTTTCCGAGAGT Cさん AAGCTCGAATTCGGAGAGATCTCTAGGAGAGAGAAAATTTTTTTCCGAGAGT Dさん、AAGCTCGAATTCGGAGAGATCTCTAGGAGAGAGAAAATTTTTTTCCGAGAGT Fさん AAGCTCGAATCCGGAGAGATCTCTAGGGGAGAGAAAATTTTTTTCCGAGAGT Fさん AAGCTCGAATTCGGAGAGATCTCTAGGAGAGAGAAAATTTTTTTCCGAGAGT Gさん、AAGCTCGAATTCGGAGAGATCTCTAGGGGAGAGAAAATTTTTTTCCGAGAGT Hさん、 AAGCTCGAATTCGGAGAGATCTCTAGGAGAGAGAAAATTTTTTTCCGAGAGT はん AAGCTCGAATTCGGAGAGATCTCTAGGAGAGAGAAAATTTTTTTCCGAGAGT はん AAGCTCGAATCCGGAGAGATCTCTAGGAGAGAGAAAATTTTTTCCGAGAGT **ICGAATTCGGAGAGATCTCTAGGAGAGA** CGAATCCGGAGAGATCTCTAGGAGAGA **ICGAATTCGGAGAGATCTCTAGGAGAGA** ICGAATTCGGAGAGATCTCTAGGAGAGA 「CGAATCOGGA 文字の並びが「AGGGGAGA [CGAATTCGGA 違う人がいる [AGGAGAGA **CGAATTCGGAGAGATCTCTAGGGGAGA ICGAATTCGGAGAGATCTCTAGGAGAGA ICGAATTCGGAGAGATCTCTAGGAGAGA** CGAATCCGGAGAGATCTCTAGGAGAGA いち えんき たけい (すにっぷ)

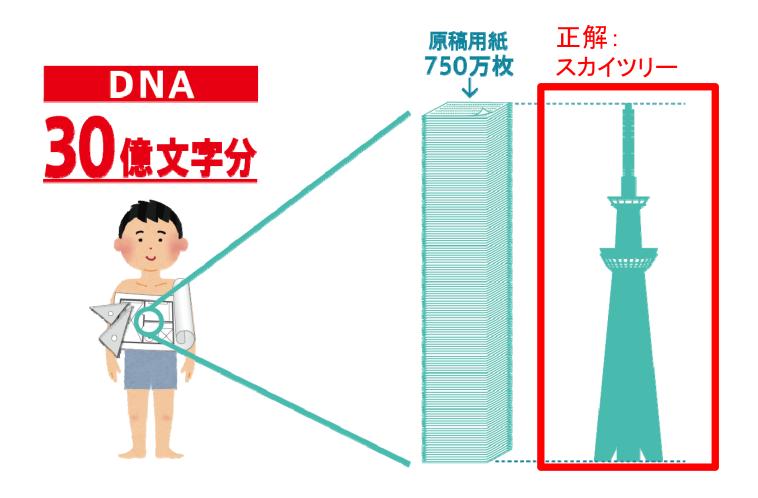
一塩基多型 (SNP) と呼ばれます

• 1000文字に1カ所くらいあります。

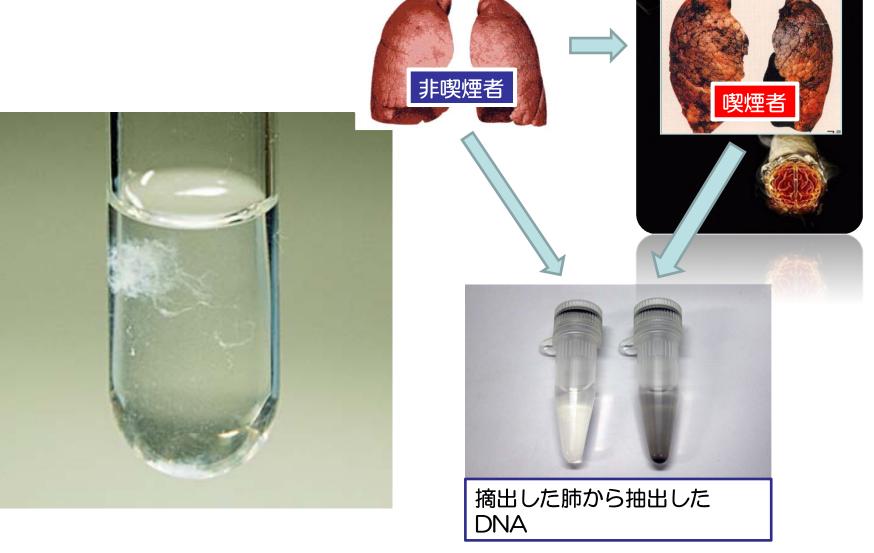
「設計図」の情報量



「設計図」の情報量

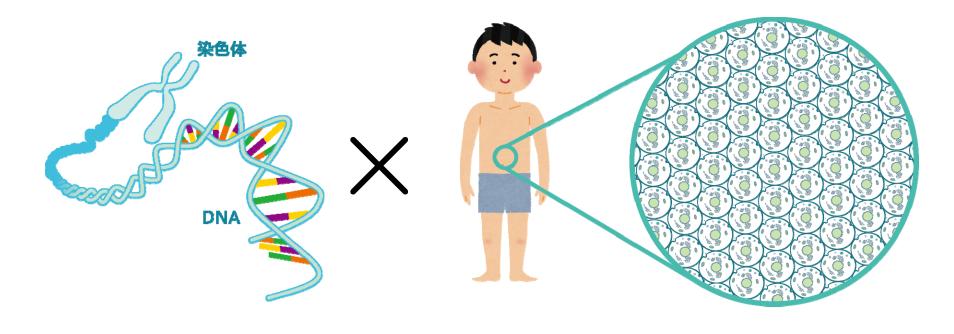


DNA を見てみると



名大医•高橋 隆教授提供

「細胞60兆個」のDNAの長さ

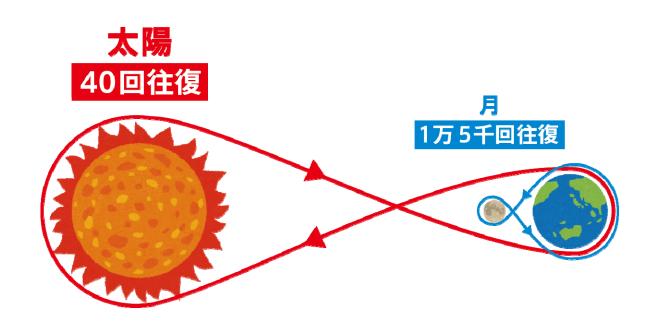


(細胞1個あたり)

(体全部の細胞)

2m×60兆個=??????m

「細胞60兆個」の長さ





はやぶさの旅 60億 km 20回分

- 2m(染色体1つあたり)×60兆個(体全部の細胞)
 - =120,000,000,000 m (120兆 m)
 - =120,000,000,000 km (1200億 km)

My DNAを「シークエンス」

シークエンサー 生物のDNA情報を読み取る装置

A, T, C, Gの文字で綴られるゲノム情報(ヒトの場合30億文字のDNA情報)をコンピュータで読めるように取り出すことを「シークエンス」とよんでいます。

Dear Dr. Satoru Miyano,

Tue, 08 Jul 2014 09:26:52 -0400

2014年7月8日

Greetings!

Macrogen, one of the exhibitors at the TCGC in San Francisco, CA, has been the corporate partner of choice on **genomic sequencing** for many academic and commercial organizations.

Human Whole Genome Sequencing (hWGS) starting at \$1,000!!

Macrogen is one of the few organizations in the US that offers CLIA and/or research hWGS services using the latest technology from Illumina, the **HiSeqX Ten** platform. Our turnaround time is four weeks or less.

We look forward to having the pleasure of personally speaking with you more. Please feel free to contact us if you would like to obtain more technical information or specific pricing for services. Have a great week!

Sincerely,
Susan Chung
Marketing Manager
Macrogen Clinical Laboratory
1330 Piccard Drive Suite 205
Rockville, MD 20850
Tel. 301) 637 - 9023

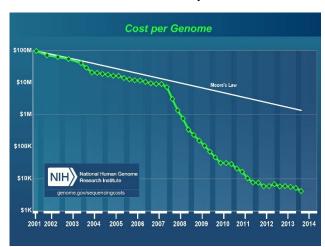
ヒト全ゲノムシークエンスを 1000ドル(10万円)で解析!!

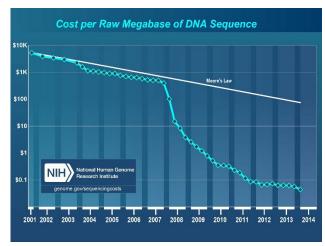
ヒトゲノムは今1000ドル、そして100ドル時代へ

◇シークエンス技術の飛躍的進歩◇

◆だれもが自分のDNA情報を利用できる時代が始まった◆

2013年





2014年、現在

HiSeq X™ Ten Illumina社



1000ドルゲノムを達成 全ゲノム1万8千人/年 平均6テラベース/日 装置:10億円



シリコンシークエンサーの普及シリコンチップは安い・速い

1チップ+試薬=600ドルで15キカベース、6時間 2014年後半には100キカベースのChip IIが登場 装置:1500万円 2015年~

新技術の実用化 ナ/ポア・シークエンサー 1時間以内、1万円 超安価・高速・高精度

トンネル効果電流を測定することでATCGを識別



我が国独自のシリコンシークエンサー技術 川合FIRSTプロジェクトの成果による 大阪大学発バイオベンチャー企業

DNAをナノポアタンパク質に通してシークエンス

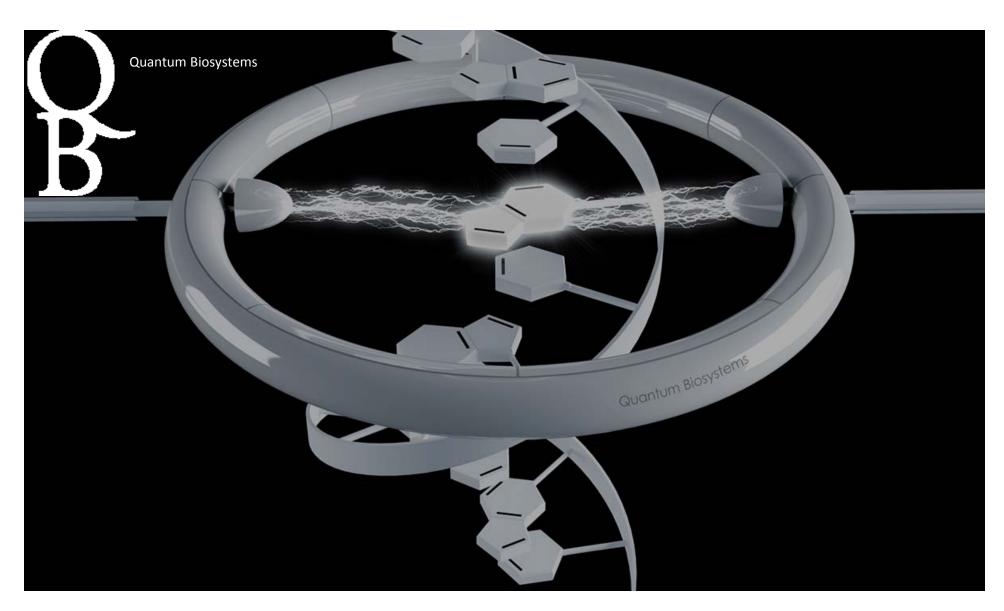


1時間以内、1万円:装置:10万円 100万ナノポア集積 COMSチップ→数百円

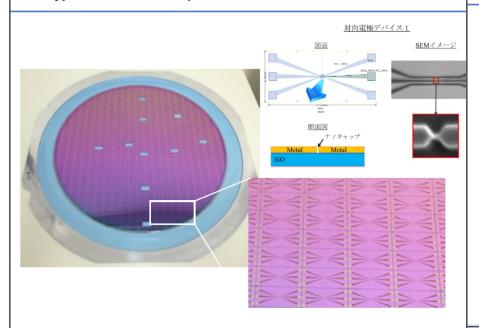
IMSUT's Strategy

Breaking the Cost of Sequencing by Quantum Biosystems

Nanopore Sequencing Technology WITHOUT nanopore proteins



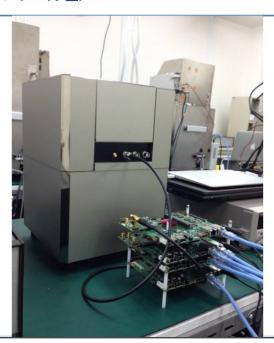
GNP type nano-device chip 2-1.



プロトタイプシーケンサー(小型)

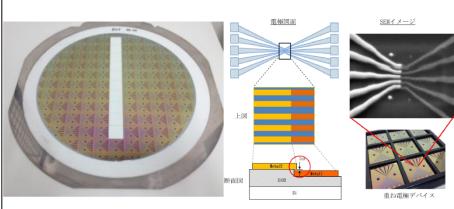


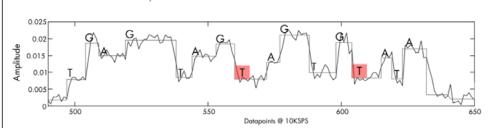
B



GNP type nano-device chip 1.







TGAGGTAGTAGGTTGTATAGTT TGAGGTAG<mark>L</mark>AGGTTG<mark>L</mark>ATA

~10% error rate, all homopolyer miscalls.

2014. Jan PMWC@Silicon ValleyにてPOCデータを発表

アンジェリーナ・ジョリーさんが2013年予防的乳腺切除を告白

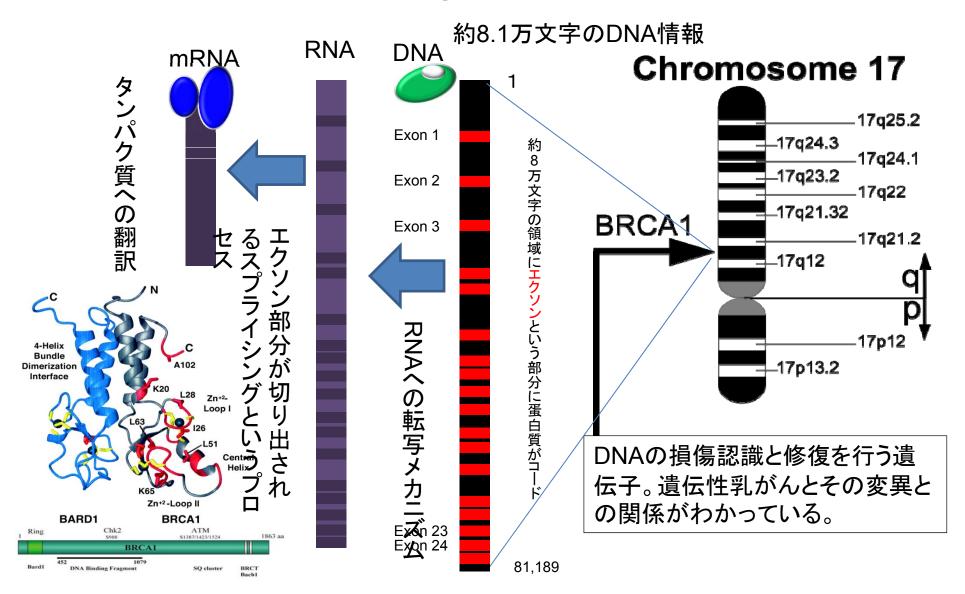
BRCA1変異による生涯発症リスク は乳がん87%, 卵巣がん50%



www.nytimes.com/2013/05/14/opinion/my-medical-choice.html

セントラルドグマ・アニメ

ヒト17番染色体



DNAはたばこの煙や放射線などの 環境因子や加齢により変わる

AAGCTCGAATTCGGAGAGATCTCTAGGAGAGAA



AAGCTCGCATCCGGAGAGA----TAGGAGAGAA

Tが C に変わった

TCTC がなくなった

修復されますが、 がんの原因になることもあります

DNAは袋とじになっ ているところがある。



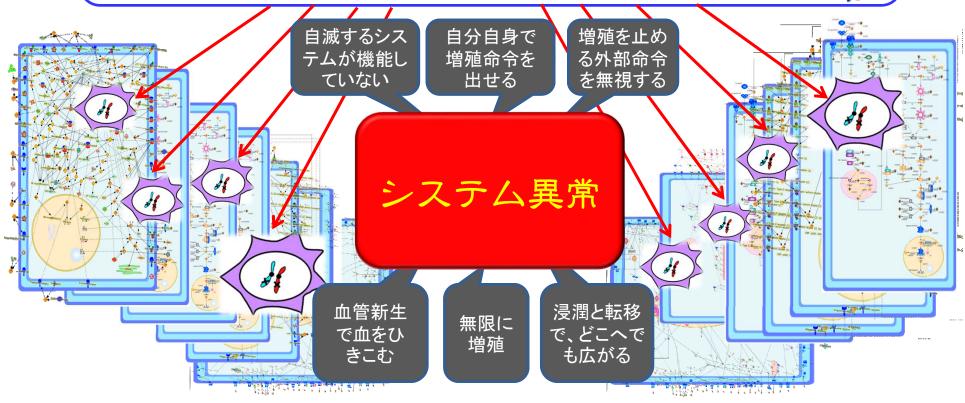
読めない・・・

エピゲノムといわれます これも加齢や環境因子で変化します

私はなぜがんになるのか?



- 個人個人で異なっている遺伝的要因(DNA)
- 腫瘍細胞に蓄積した遺伝子変異(がんゲノム)
- 環境要因などによるゲノム修飾の変異(エピゲノム)



がんの悪性度や治療応答性、副作用の出やすさなどを規定している

がんを捉える第一手は



がんのDNAの解析ができていなかったら iPhoneは生まれていなかったかも?

スティーブ・ジョブズは自分の膵臓がんのDNAを解析していた。



http://www.technologyreview.com/view/519686/steve-jobs-left-a-legacy-on-personalized-medicine/

「私のがん」の黒幕たちを暴き出 すために、なぜスーパーコン ピュータが必要なのか? シークエンサーからでてくる生のデータは、たとえて言えば、 30億文字が印刷された書類のコピー30部をシュレッダーにかけて出てくる、100文字ほどの長さに切り刻まれた断片の山です。

がんのゲノムでは40コピーが必要 です。

21億ピースのジグソーパズルを解き、がんのシステム異常の原因を暴き出さねばならない!







次世代シークエンサー

2~11日

正常組織 900億文字 がん組織1200億文字 のデータ スパコン



親から受け継いだ ゲノム

がんを発 症する鍵 遺伝子の 変化

環境因子 による変化 を受けた ゲノム

東大ヒトゲノム解析センターのスーパーコンピュータ

医学・生命科学の分野で我が国最大規模

225TFLOPSでまわす高速ストレージシステム

ハードディスク 1ペタバイト=100万GB

225 テラフロップス(ピーク性能) 22,000コア

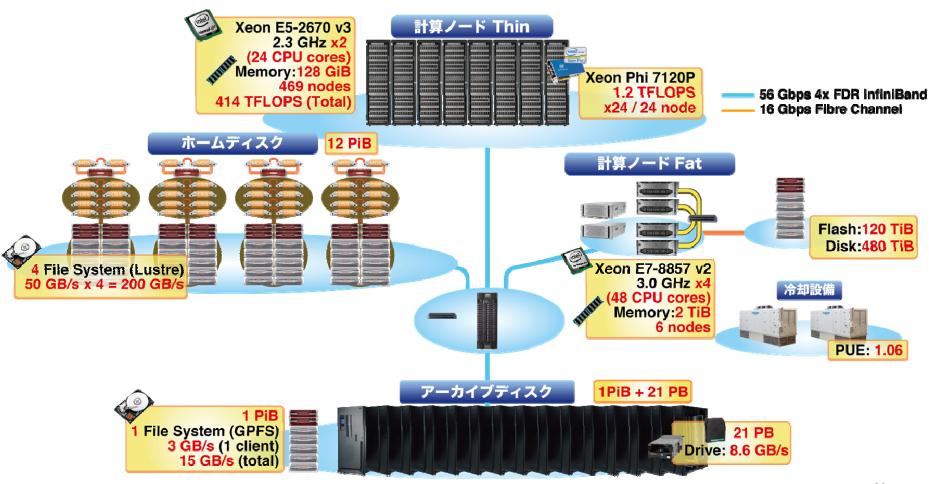
100GBのハードディスク 44000台分の記憶装置 パソコン 11000台以 上の計算能力





ちょっと訪問してみましょう

2015年1月から新スパコン



スパコンで加速できた がん研究の事例



新学術領域研究

システムがん

(複合領域:4201)2010.6-2015.3

システム的統合理解に基づくがんの先端的診断、治療、予防法の開発

領域代表 宮野 悟 PhD

東大医科学研究所ヒトゲノム解析センター

A01班長 稲澤譲治 MD PhD

東京医科歯科大難治疾患研究所

A02班長 高橋 隆 MD PhD

名古屋大学医学研究科

数学とスパコン を駆使した 大規模データ解析と 数理モデリング



腫瘍学 がん病理学 がん生物学



骨髄異形成症候群(MDS)の 原因遺伝子の発見

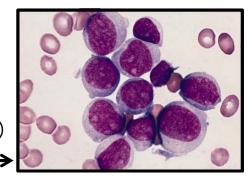
難治性血液がんの克服に向けて

おがわ せいし

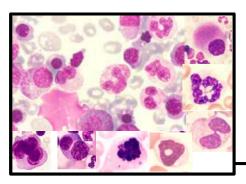
A02 小川誠司

(東大医学部附属病院) (現在、京都大学医学研究科教授)

移行



急性骨髄性白血病



骨髓異形成症候群

◇いろいろな血液細胞が 作れなくなることで 赤血球減少 → 貧血、動悸、息切れ

白血球減少 → 感染しやすくなる 血小板減少 → 出血しやすい

【共同研究】 A01 宮野 悟(東大医科学研究所)

MDS: myelodysplastic syndromes

歳をとらない人 その後ろで歳をとっていった人





声の出演 高橋和枝 (2代目:28年間) 1970年1月11日~1998年5月10日

磯野カツオ(11歳、小学5年生)

つまり、

『年寄りはつらいよ』

骨髄異形成症候群で、1999年3月23日東大医学部附属病院で亡くなる(70歳)。

▶ どんな病気?

- 骨髄で正常な血液を作れなくなる、代表的な「血液がん」。
- 急性骨髄性白血病への移行が 特徴。
- ・ お年寄りに多い。日本で、推定 で毎年新たに5千人が罹患。
- その原因は不明だった。

▶ 治療法は?

- 骨髄移植しかない。
- しかし、骨髄移植の適応は一般 に60歳まで。

大規模次世代シークエンサー解析、スパコンをフル活用した数理解析チームとの共同により、研究開始から論文発表までわずか1年ほどで(2010年7月~2011年9月11日)、未解決の大問題を解決・発表。



スパコンと次世代シークエンサーを使い、がんの新たな 原因機構を発見した我が国初の大規模ゲノムシー

クエンス研究

Illumina

次世代シークエンサーHiseq2000を用いて、29検体の全エクソン・シークエンスを行う

候補変異を高速 リシーケンで 新を用いて、 数検体について 効率よくスクリー を開発

- 582例の検体を用いた変異解析で再現確認。
- 変異体を導入HeLa細胞でRNAスプライシング異常が起こることを確認。
- 変異したスプライシング因子が、造血機能に及ぼす効果をマウスに骨髄移植して検討。

268個の体細 胞変異を同定

RNAスプライシン <u>グ経路</u>の4つ の遺伝子に 異常が頻出

がん研究の 歴史で初め ての知見

2011年9月 *Nature* 2011

MDSの原

因は不明

2010年

けがル解析センタースパコン上に、超高速、効率的に変異遺伝子の候補を検出する<u>耐故障性</u>データ解析パイプラインを構築

高精度変異同 定アルゴリズム を開発。 血液腫瘍試料に は正常細胞が 混入していると

いう困難を克服。

データ解析パイプラインを公開



当時6000コア(75TFLOPS) 1PB高速ストレージ



エクソーム解析・変異解析





原因を解 明

物学的

検証

図がん研究の歴史に刻まれる発見



TCGA: 2005年に開始。これまでに毎年約50M\$の研究費



Keynote Speechで紹介(2011年11月17

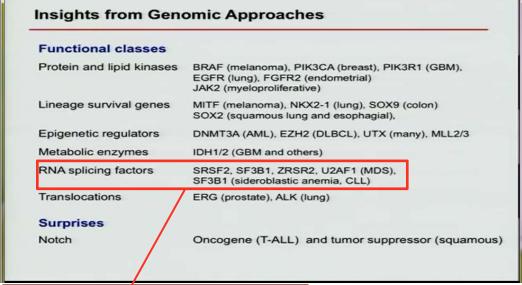
Eric Lander, Director of Broad Institute

of MIT and Harvard Short Biography

BS: Mathematics

MS: MBA

PhD: Molecular Biology





Frequent pathway mutations of splicing machinery in myelodysplasia

Kenichi Yoshida, Masashi Sanada, Yuichi Shiraishi, Daniel Nowak, Yasunobu Nagata, Ryo Yamamoto, Yusuke Sato, Aiko Sato-Otsubo, Ayana Kon, Masao Nagasaki, George Chalkidis, Yutaka Suzuki, Masashi Shiosaka, Ryoichiro Kawahata, Tomoyuki Yamaguchi, Makoto Otsu, Naoshi Obara, Mamiko Sakata-Yanagimoto, Ken Ishiyama, Hiraku Mori, Florian Nolte, Wolf-Karsten Hofmann, Shuichi Miyawaki, Sumio Sugano, Claudia Haferlach, H. Phillip Koeffler, Lee-Yung Shih, Torsten Haferlach, Shigeru Chiba, Hiromitsu Nakauchi, Satoru Miyano & Seishi Ogawa

Affiliations | Contributions | Corresponding author

Show fewer authors

Nature 478, 64-69 (06 October 2011) | doi:10.1038/nature10496 Received 07 June 2011 | Accepted 24 August 2011 | Published online 11 September 2011

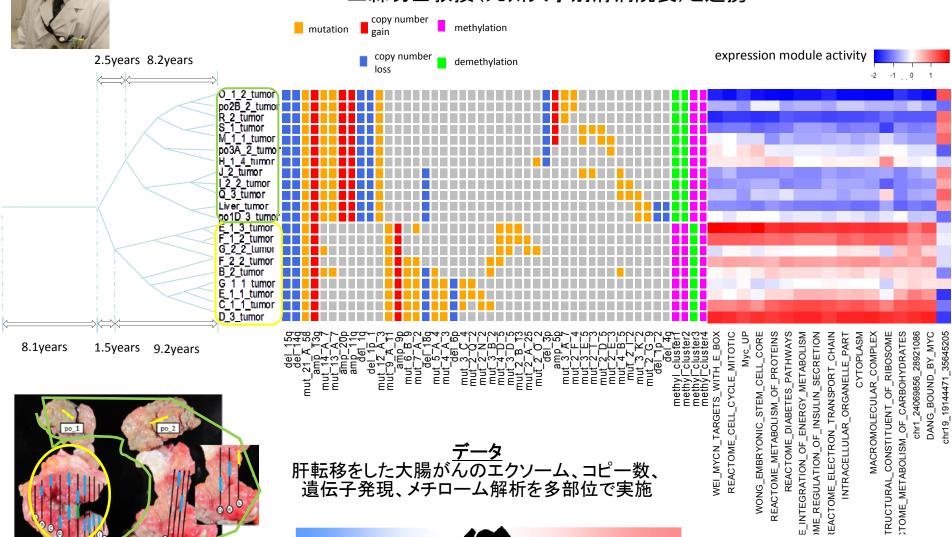
この発見は、世界で初 めて、骨髄異形成症候 群(MDS)の原因遺伝 子を発見したという意義 だけでなく、「RNAスプ ライシング」の異常が、 がんの発症に関わるこ とを示した世界で初めて のもの

さらに、がんは複雑



がんのDNAは進化する

三森功士教授(九州大学別府病院長)と連携



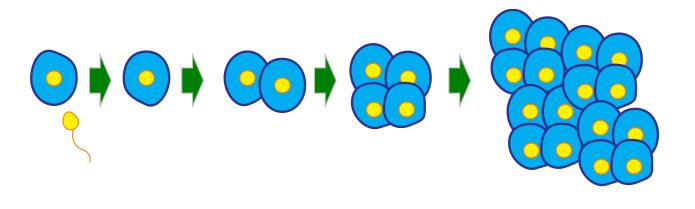
がんは薬剤耐性を獲得する

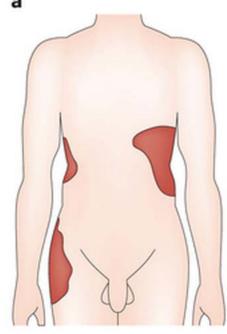
45才男性、肺腺癌



私の60兆個の細胞、 全部同じDNA配列なの?

発生時(受精卵の分裂時)に 遺伝子に変異が入ることがあります





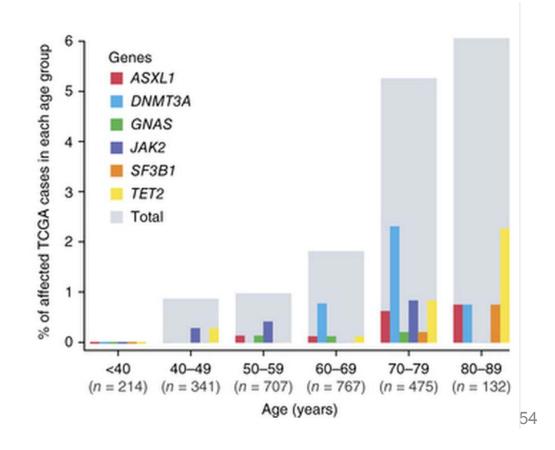
モザイク になって います!

Nature Reviews Genetics 2013

遺伝子って一生変わらないの?

血液を作っている細胞(造血幹細胞)に加齢と共にDNAの変異が蓄積する

M. Xie, et al. (2014)
Age-related mutations associated with clonal hematopoietic expansion and malignancies,
Nature Medicine
(2014年10月14日出版)



話題のiPS細胞は?





Nature 511, 177-183 (10 July 2014)

MATORE | ARTICL

English version

細胞:ヒト多能性細胞の再プログラム化機構に起因する異常

Affiliations | Contributions | Corresponding authors

Nature 511, 177-183 (10 July 2014) | doi:10.1038/nature13551

Received 09 December 2013 | Accepted 05 June 2014 | Published online 02 July 2014

Full text 🗷 PDF 🕏 Citation 📭 Reprints 🥄 Rights & permissions 🖾 Article metrics

Abstract

Abstract • Accession codes • References • Author information • Extended data figures and tables Supplementary information

ヒト多能性幹細胞は再生医療を実現する可能性を持つが、利用可能な細胞種はかず。限定されている。標準とされるのは、体外受精(IVF)胚に由来する胚性幹(ES)細胞(IVF ES細胞であるが、患者にとっては同種異系である。自己の誘導多能性幹(iPS)細胞は、エビジェネティクスおよび転写に異常が見られる傾向がある。そのような異常が、体細胞再プログラム化に固有のものであるのか、あるいは再プログラム化法から派生するものであるのかを決定するために、遺伝学的にマッチした3種類のヒノ細胞のセット、すなわち、IVF ES細胞、iPS細胞、体細胞核移植(SCNT)による核移植ES細胞に、音S細胞)について全ゲノム解析を行った。遺伝的に同一の体細胞に由来するNT ES細胞とiPS細胞はどちらも、同程度の数の de novoコピー数多型を含んでいた。対照的に、NT ES細胞のDNAメチル化およびトランスクリプトームのプロファイルはIVF ES細胞とほぼ一致したが、iPS細胞はこれらとは異なっており、親の体細胞に典型的なDNAメチル化パターンが残存していた。このように、ヒト体細胞は SCNTによって多能性状態へと忠実に再プログラム化でき、従って、この手法によって作製された多能性幹細胞は細胞補充療法に理想的である。

「蘇り」をすると起こる異常

iPS細胞ではエピゲノムや 遺伝子発現に異常 [iPS細胞はすぐにがん化 することが知られている]

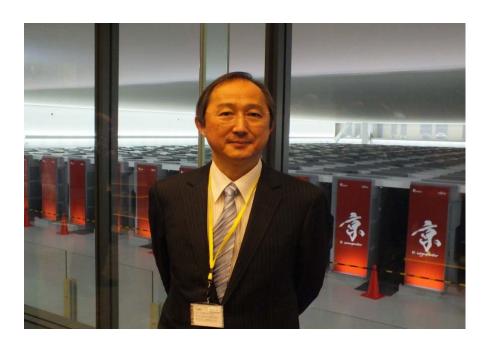
iPS細胞では遺伝子のコピー数に新たな変化

iPS細胞のエピゲノムは古 いまま

「KEI」といえば 錦織圭 世界ランク5位

スーパーコンピュータ「京」(けい)

- 705,024コア 864筐体(CPU数88,128個)
- LINPACK(リンパック) ベンチマークで、世界No 4の性能
- 10.510 ペタフロップス(毎秒1京510兆回の浮動小数点演算)
- 総事業費:平成18年度~平成24年度(総事業費)1100億円以上
- 電力: 12659.89 kW



「京」を使ったがんの 研究も始まっています。

治療の前に

あなたのがんのゲノムを調べますか?

調べないで治療しますか?



未来はとつくにはじまっている。

- あなたのがんには、遺伝 子AとBの異常がありました。
- あなたには抗癌剤XとYが 有効です。
- 抗癌剤Y使うと副作用があります。
- あなたは遺伝性のがんではありません。

「遺伝子医療革命―ゲノム科学がわたしたちを変える」より NIH所長 フランシス・S・コリンズ(著) 2011 NHK出版 あなたのがんにぴったり合った薬が あって良かったですね。



The Language of Life
DNs and the Revolution in Proceedings of Nation
2009/2006, 3009/2006 for the Same Market
ELMBOY Commission Market
ELMBOY Commission Commission
ELMBOY Com



ぜひ読んでください

