

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)

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

システムがん Newsletter No. 1

2011年3月



新学術領域研究

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

(略称：システムがん)

「システムがん」からの Newsletter 第1号です。

新たながん研究のパラダイムを創るために

日本人の死因別死亡率のトップはがんです。そして、日本人の半分ががんになります。さらに、日本人の三分の一ががんで亡くなっています。

これまで、がん研究は、少人数・小サンプルで、わかっている少数分子を対象に、増殖、浸潤、転移、薬剤耐性などの、がんを根治させなくする「がんの特性」を個々独立の現象として研究してきました。その中では、がんの分子病態の一部を垣間見て、がんを理解するしかありませんでした。それでも、がんの部分的な理解は進み、一部の白血病や肺がんなどに対して分子標的治療薬は実現はしました。しかし、その数と効く人はあくまで限られています。

市川海老蔵さんの父親である市川団十郎さんは、昔なら最も悪性の急性白血病になりましたが、分子標的治療薬が開発されていたタイプのがんであったため、復活しました。1970年の映画「ある愛の詩」に主演したライアン・オニールさんも、適切な分子標的薬により10年以上元気に過ごしています。しかし、おなじ急性白血病でも、夏目雅子さんや本田美奈子さんは不帰の人となりました。

では、がん研究が進んでいくと、いま薬が効かないひとにも効く薬や治療法はできるのでしょうか。

この数十年の研究で、がんは、ゲノムに生じた複数の遺伝子異常が複雑に組み合わさって、自分自身で増殖命令を出し、外からの増殖停止命令を無視し、浸潤・転移により健康なところへ飛んでいき、無限に細胞分裂

を繰り返しながら、その生存と増殖のため勝手に血管を作りまくり、がんをばらまき、壊れているにもかかわらず自滅するシステムが機能しない、システムであることが明らかになりました(図1)。

例えば、がん研究者達が垣間見てきたその一部である「血管新生」(angiogenesis)は、それを遮断することで「兵糧攻め」にできるため、がん治療法の基本概念のひとつになっています。とても多くの研究があり、angiogenesisをキーワードとする論文は46,000報以上あります。その結果、生物学的な仕組みの一部が見えてきました。図2は、がん研究者達が垣間見てきた「血管新生」の分子ネットワークです。とても複雑です。

私たちのゲノムには平均でDNA 300文字に一か所ぐらいの頻度で個人差があり、また個人ごとに異

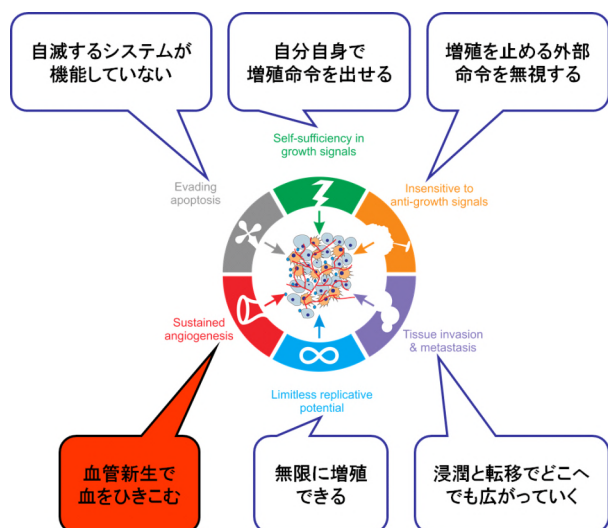


図1 : "Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. Cell. 2000 Jan 7;100(1):57-70"の図を改定利用。

なった環境因子にさらされています。そして、がんの場合、数十～数百か所のゲノム異常があり、これらの要因が、先程の血管新生の分子ネットワークの少なくとも十数倍のとても巨大で複雑な分子ネットワークの裏側に入り込んでいます。だれにでも効く抗がん剤や治療法、予防法をつくることは無理でしょう。これまで、生物学はがんに関わっているこうした分子ネットワークの一部を少数の分子を追いかけてながら明らかにし、がん研究はその異常個所を分子ネットワークとの関係で探してきました。しかし人海戦術的なこれまでの方法論では限界が見えてきました。

一方、次世代型シーケンサーを始めとする先端機器の登場により、超大量のゲノム、エピゲノム、機能性RNA、プロテオーム、メタボロームデータ、を計測することが可能となりました(これらをあわせてオミクスデータとよんでいます)。さらに、パーソナルゲノム時代の到来が目前で、大規模臨床サンプルの網羅的オミクス解析により、画期的な分子標的治療薬、診断薬、予防法が開発されることが大きく期待されています。しかし、がんの複雑さが理解されていくにつれ、そこには大きな距離があり、分子生物学などのパラダイムと従来規模のデータ解析だけではその期待されるゴールへ到達できそうにありません。大きな飛躍が必要です。

そこで、私たちはこの飛躍のために、「システムがん」を構想しました。これは、「システム生物学、バイオインフォマティクス、遺伝統計学」と「腫瘍学・がん病理学・がん生物学」という異分野を融合し、がんの多様性とダイナミズムをデジタル化するという方法論を学問の推進力とするものです。これにより、たとえば個々の分子を追ってはい決して捉えられなかった“がん細胞システムとしての脆弱性”を浮き彫りにすることが可能となり、画期的な分子標的を明らかにすることもできます。

米国では、2010年よりNIHのNational Cancer Instituteのプログラムとして、11の“Center for Cancer Systems Biology”がスタートしました。これは、5年間で約100億円のプログラムになっています。このプログラムの注目すべき点は、がんの実験システム生物学と数理モデリング・コンピュータシミュレーションを必須要件としていることです。

わたしたちの考えるがんのシステムの統合理解のプロセスは、がんの分子病態とSNPやゲノム変異との関連を解析し、がんシステムのツボになっている部分を同定すること、薬剤に応答し、耐性を獲得していくがんの

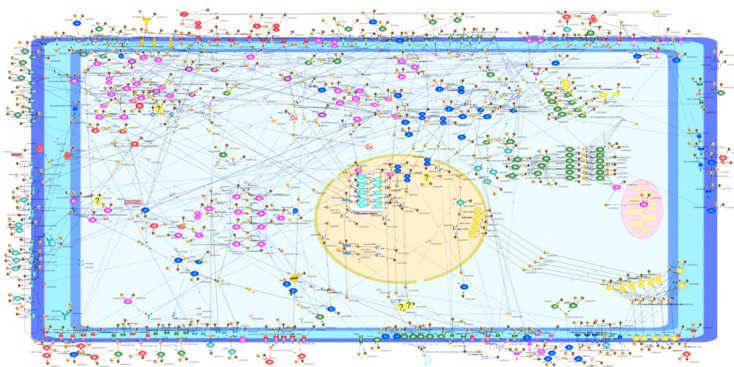


図2：血管新生にかかわっている分子ネットワーク

がんのシステムの統合理解ーがんのデジタル化

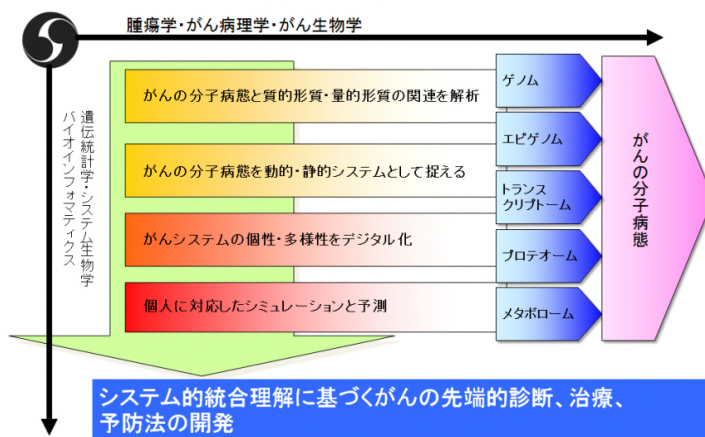


図3：システムがんの研究戦略

分子病態などを動的・静的システムとして捉えること、臨床サンプルから個人個人のがんシステムの個性・多様性をデジタル化すること、そして、個人に対応したシミュレーションと予測、からなります(図3)。このプロセスを走らせることにより、がんの先端的診断、治療、予防法の開発を目指します。

私たちのシステムがんの研究体制は、【A01】班が、がん病態の解明を目指し、【A02】班が、がん医療の開拓と臨床展開を目指すようになっています。計画研究には、5人のがん研究者(稲澤譲治、石川俊平、高橋隆、小川誠司、曾我朋義)と、遺伝統計学の角田達彦、そしてシステムズバイオロジーの計算戦略を作ってきた宮野がおります。この7人うち、がん研究の5人はがんの網羅的解析研究のチームで、ゲノム解析からメタボローム解析まで、がんの統合的理解にむけたオミクス解析研究を行っています。

宮野と角田は、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を担当しています。スパコンは、ヒトゲノム解析センターのピーク性能75テラフロップス、6000コアのシステムを使っています。次世代スパコンも利用できる予定です。システムがんの特筆すべき点は、この規模のスパコンを使ってはじめて可能となるデータ解析と数理モデリングを行うことです。宮野のグループは、システムズバイオロジーの情報技術を15年にわたり開発した実績とスパコン運用の経験があり、がんシステム学を作ります。また、角田は、ゲノムワイド関連解析によるSNPと疾患解析の創始者のグループです。がんのバイオインフォマティクスと遺伝統計学的解析を行います。稲澤は、高精度ゲノムアレイの開発者で、神経芽腫の自然退縮機構を解明し、がん治療に新コンセプトを作った人です。稲澤は、がんの幹細胞性、EMT、転移など、難治がん固有の特性に共通のパスウェイを見出し、がん細胞システムの脆弱性を突き止め、治療戦略を確立します。石川は、ヒトのコピー数多型(CNV)地図を作成し、健常者にDNAの欠失・重複がゲノムワイドに存在することを発見し、CNVを抗がん剤適用の指標にした人です。石川は、抗がん剤の開発早期の段階で、薬剤添加前後のがんシステムのダイナミックな変化を統合的に解析し、抗がん剤のメカニズムやバイオマーカーを早期に同定する技術を開発します。高橋は、肺がんのマイクロRNAの異常、つまり肺がんの新種の黒幕を、世界で初めて発見した人です。ゲノムの70%以上がRNAに転写されていますが、タンパク質を規定しているmRNAは、2%にすぎません。高橋は、この「月の裏側」にあるようなノンコーディングRNAと、mRNAの両面から、がんの分子病態をシステム異常として読み解き、画期的な診断・治療法を開発します。小川は、網羅的ゲノム解析をもとに小児がん・白血病の新しいがん遺伝子を発見し、革新的な分子標的治療への道を作った人です。小川は、大量の臨床サンプルから、SNPアレイと網羅的変異解析データなどを出します。それに基づいて、がんの個性を系統的に捉え、高精度な病態診断法を開発します。曾我は、高分離・高感度・高選択検出メタボローム解析システムを開発し、がんを代謝物で捉えることができる世界のトップランナーです。曾我は、がんメタボロームのシステム生化学的理解を通じて、がん細胞特異的なエネルギー生産に迫り、超早期診断や分子標的治療の基盤を開発します。また、公募を募り、計画研究を補間する融合研究を10件程度とれるように計画しております。

2025年には、二人に一人ががんで亡くなるといわれています。ほとんどの人が、がんを自分自身や家族の病気として受け入れなければならない時期がやってきます。私たちは、この研究領域「システムがん」により、がん研究に新たなパラダイムを作ることを使命と考えています。システムでがんを読み解き、超早期がんマーカー、薬効や再発の高精度予測、革新的な分子標的、薬剤耐性の解明と克服、を目指しています。

システムがんの領域を代表して

宮野 悟

がんの統合的ゲノム・エピゲノム解析と治療標的分子シーズの探索



研究代表者 稲澤 譲治 東京医科歯科大学 難治疾患研究所 教授
johinaz.cgen@mri.tmd.ac.jp

研究分担者 小崎 健一 東京医科歯科大学 難治疾患研究所 准教授

治療によって修飾されるがんのゲノミクス解析とバイオマーカー探索



研究代表者 石川 俊平 東京大学 大学院医学系研究科
isikawas-ky@umin.ac.jp 人体病理学・病理診断学分野 准教授

研究分担者 前田 大地 東京大学 医学部附属病院 病理部 助教

計算とシミュレーションによるがんシステム学の創成



研究代表者 宮野 悟 東京大学 医科学研究所
miyano@ims.u-tokyo.ac.jp ヒトゲノム解析センター 教授

研究分担者 井元 清哉 東京大学 医科学研究所
ヒトゲノム解析センター 准教授

研究分担者 山口 類 東京大学 医科学研究所
ヒトゲノム解析センター 講師

研究分担者 長崎 正朗 東京大学 医科学研究所
ヒトゲノム解析センター 准教授

ノンコーディングRNAによる発現統御ネットワークの解明に基づくがんの個性の描出



研究代表者 高橋 隆 名古屋大学 大学院医学系研究科分子腫瘍学分野 教授
tak@med.nagoya-u.ac.jp

分担研究者 長田 啓隆 愛知県がんセンター 分子腫瘍学分野 室長

SNPアレイ解析に基づく癌の個性の理解と分子標的の探索



研究代表者 小川 誠司 東京大学 医学部附属病院 特任准教授
sogawa-ky@umin.ac.jp

メタボローム解析に基づくがんの代謝の理解、診断法の開発



研究代表者 曽我 朋義 環境情報学部・先端生命科学研究所 教授
soga@sfc.keio.ac.jp

がんのバイオインフォマティクスと遺伝統計学的解析



研究代表者 角田 達彦 理化学研究所 ゲノム医科学研究センター
情報解析研究チーム チームリーダー
tsunoda@src.riken.jp

研究分担者 藤本 明洋 理化学研究所 ゲノム医科学研究センター
情報解析研究チーム 特別研究員

研究分担者 Todd Johnson 理化学研究所 ゲノム医科学研究センター
情報解析研究チーム リサーチアソシエイト

領域アドバイザー(諮問委員会委員)

中村 祐輔 国立がん研究センター研究所長 (開始当時)

北川源四郎 統計数理研究所長

鎌谷 直之 理化学研究所ゲノム医科学研究センター長



「システムがん」参加研究者

所属班

| | | | |
|-------|--------------------|-------|----------------------------------|
| A01-1 | 稲澤 讓治 (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 |
| | 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 | 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 |
| | Elena Solovieva | 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 |
| A02-1 | 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 |
| | 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ムクスプロジェクト 特任助教 |
| | 松原 垂以子 | 研究協力者 | 東京大学医学部附属病院がんゲノムクスプロジェクト 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 |
| A02-3 | 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 |
| | 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 チームリーダー |
| | 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 |
| 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 |
| | 玉田 嘉紀 | 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 JSPS博士研究員 |
| | 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 |
| | 川野 秀一 | 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 |

総: 総括班

がんの統合的ゲノム・エピゲノム解析と治療標的分子シーズの探索

研究代表者 稲澤 譲治 東京医科歯科大学 難治疾患研究所 教授

研究分担者 小崎 健一 東京医科歯科大学 難治疾患研究所 准教授

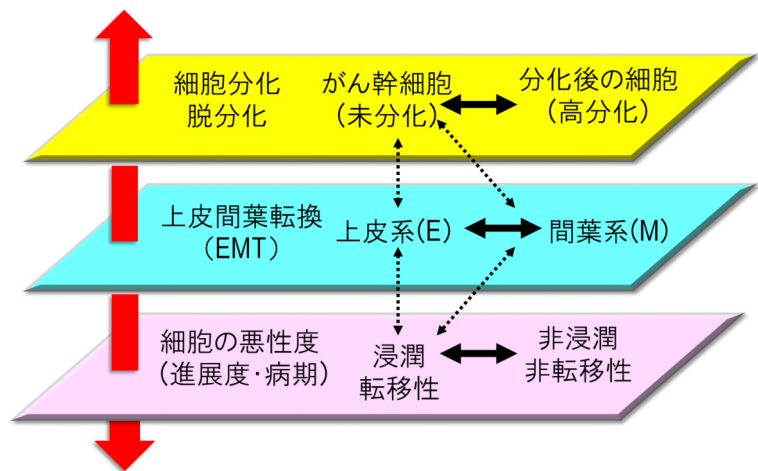
がんに対する治療を困難にしている転移や手術後再発、ならびにこれらの病態と密接に関連するがん幹細胞や上皮間葉転換(EMT)の制御異常などがん細胞に特有の性質(がん特性)は、がんの病態において時空間的に連続的であるにもかかわらず、従来、その生物学的な解析は独立した位相でとらえる傾向にあった(図1)。このため、これらの特性に共通あるいは特異的な分子機序に関する知見が未だ乏しく明確になっていない。本研究では、がん幹細胞、EMT 制御異常、がん転移の3つの重要な現象について、*in vitro/in vivo* 実験モデル系を独自に確立し(図2)、かつ我々が10年以上をかけて構築したがんのゲノム・エピゲノムハイスループット解析系や機能的スクリーニング系で得たデータをもとに、細胞分化、EMT、浸潤・転移の3次元に拡張させてがん細胞のシステム変化(ネットワーク)のプロファイリングを行う。これにエピゲノム情報などとの関連性を解析することによって、3次元から見たときのネットワーク構造の変化とエピゲノム情報との関連を抽出し、細胞分化、EMT、浸潤・転移の悪性度に共通、もしくは、いずれか3つに共通して関わっているパスウェイを探索する。このようながん細胞システムの理解は、がん細胞の自己複製・増殖、浸潤・転移、薬剤耐性・細胞休止(dormancy)、がん幹細胞性などの分子機構のシステムとしての理解につながるだけでなく、それらががん細胞システムの背後にあるがん細胞の脆弱性の理解に至り、結果、従来の取り組みでは不可能であった難治がん克服の新たな治療戦略情報を導き出すことができる。

本研究の実施に極めて重要である*in vitro/in vivo*スクリーニング・検証系については既に独自のモデル系を確立しつつ

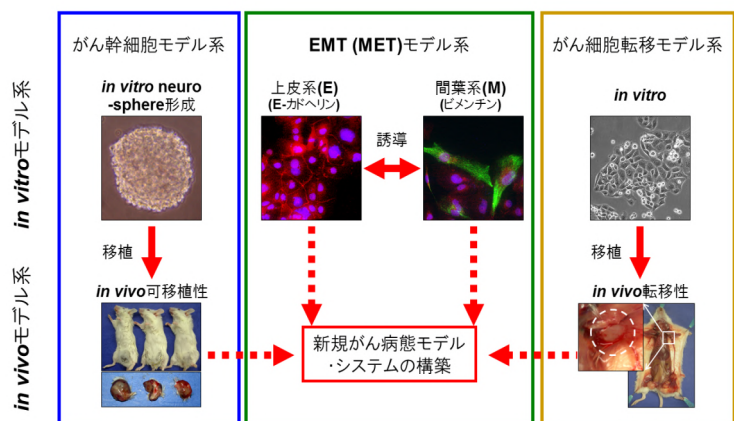
あり、また、技術的に要となる網羅的スクリーニング解析系や機能的スクリーニング系についても既にそれらシステムを構築しており、盤石の研究体制を整えている。

文科省科研費(がん特定)やJST・CRESTの支援でがんゲノム・エピゲノム解析を行い総計70種以上の新規がん関連遺伝子を同定したが、これらは今回のがんシステム生物学アプローチの基盤になっている。

(図1) がん特性を縦断する構成要素の時空間的連関



(図2) 独自に確立したがん特性の*in vitro* / *in vivo*実験モデル系



治療によって修飾されるがんのゲノミクス解析とバイオマーカー探索

研究代表者 石川 俊平 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

研究分担者 前田 大地 東京大学 医学部付属病院 病理部 助教

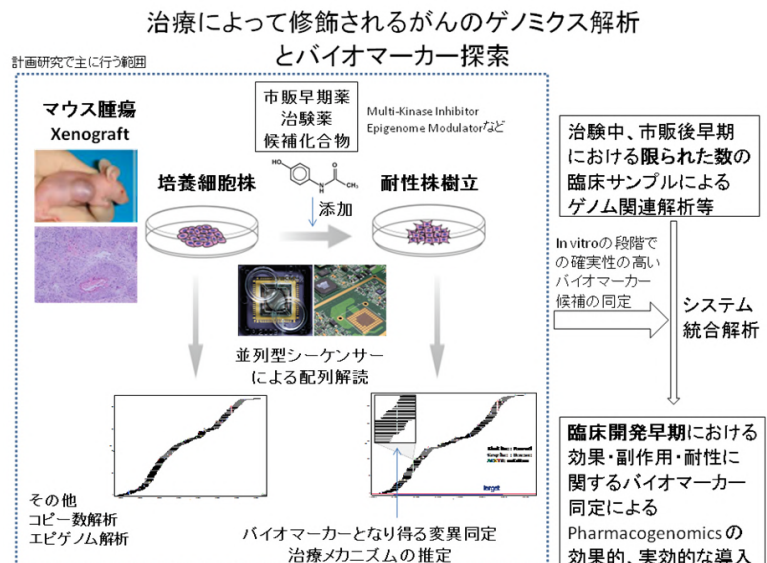
抗腫瘍薬の効果・有害事象に関わるバイオマーカー探索は、通常は市販後ある程度の時間が経過し臨床情報や検体を収集することによって為されるのが通常である。特にSNPによる関連解析の様に全ゲノムレベルでの探索を行う場合は、その解析に多くの検体の収集が必要であり、臨床開発早期におけるバイオマーカーの同定とそれをを用いた柔軟な治験プロトコルの改定には必ずしも直結しないことが多い。

薬剤のメカニズムや関連するバイオマーカーは前臨床試験の段階である程度想定されてはいるが、特に低分子化合物の場合は予期せぬ作用や代謝系の存在により事前の効果的な層別化が困難で治験を脱落する場合が多い。一部の分子標的治療薬を除いた新世代の低分子化合物、例えばマルチキナーゼ阻害剤・エピゲノム修飾酵素阻害剤などは抗腫瘍性効果の重要標的が必ずしも明確ではなく、効果的なバイオマーカーが同定されていない。またこれらの中には抗腫瘍機序が当初 *in vitro* で生化学的に同定されていた結合分子と大きく違っていたという例も見られる。

一方で並列型シーケンシング技術の発達により、腫瘍における塩基レベルでの体細胞変異・異常トランスクリプト・エピゲノム異常等が全ゲノムスケールで同定可能となっている。本計画研究では主に培養細胞株や移植腫瘍株から比較的世代の新しい抗腫瘍薬・臨床開発中の新薬を対象に系統的に耐性株を樹立し、耐性獲得過程におけるダイナミックなゲノミクス解析を並列型シーケンサーを用いて行うことにより、治療薬のバイオマーカーとなり得る抗腫瘍活性に重要な標的分子・代謝酵素等を探索することを目的とする。これらの探索で見つかった分子を候補として機能的実験・実際の臨床検体における奏功性・副作用の発現・耐性の獲

得等との比較を行うことにより治療薬のバイオマーカーとしての同定を行う。

薬剤の開発には一般に1上市薬剤あたり数百億円のコストがかかり得る。また既存薬の存在等により治験の通過は徐々に難しくなっており、現在我が国でも臨床治験までに到達した候補薬剤のうち上市されるのは2割程度にまで低下している。治験の途中で脱落した薬剤の開発費は最終的に上市された薬剤の薬価に反映されるため、最終的には国の医療費負担となっているのが現状である。有効なバイオマーカーを使って患者群を効率よく選択し、治験の奏効率を上げることは医療資源を有効利用するために必要であるが、効果的な対策の為にバイオマーカーの同定は臨床開発早期に行われなければならない。本計画研究ではゲノミクスのアプローチで臨床開発早期のバイオマーカー同定が可能であるというPOC (Proof of Concept) を示し、最終的には企業等治療薬開発側のバイオマーカーを用いた積極的な臨床開発への先鞭をつけることを目的とする。

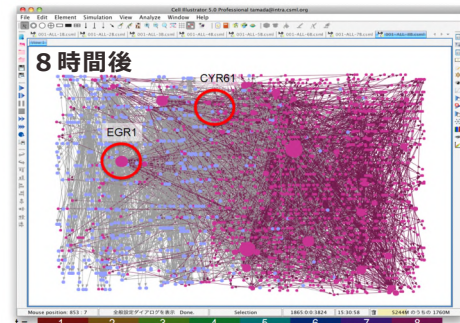
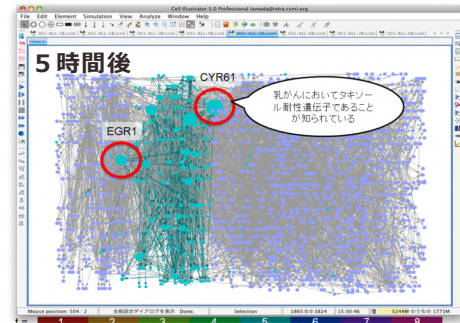
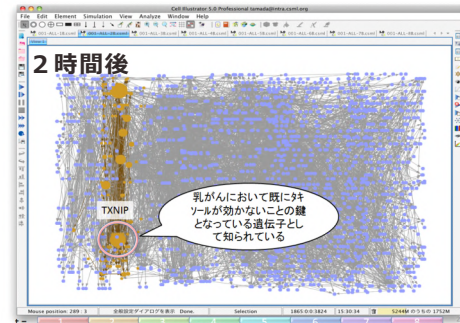
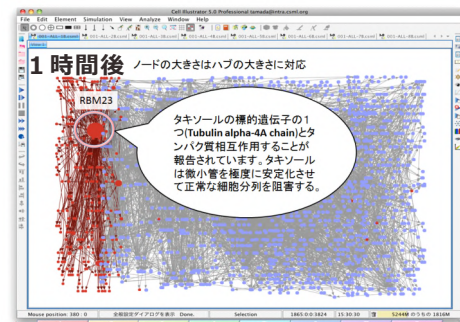


計算とシミュレーションによるがんシステム学の創成

| | | |
|-------|-------|-----------------------------|
| 研究代表者 | 宮野 悟 | 東京大学 医科学研究所 ヒトゲノム解析センター 教授 |
| 研究分担者 | 井元 清哉 | 東京大学 医科学研究所 ヒトゲノム解析センター 准教授 |
| 研究分担者 | 山口 類 | 東京大学 医科学研究所 ヒトゲノム解析センター 講師 |
| 研究分担者 | 長崎 正朗 | 東京大学 医科学研究所 ヒトゲノム解析センター 准教授 |

がん研究はオミックスデータ全体に兵站を広げています。しかし、これまでの分子生物学的な研究価値観に基づいたがん研究の方法論では、がんの複雑さを捉え、それを御すことに無理があり、そのため、システムの統的理解に基づく戦略に大きな期待が寄せられています。この研究では、がん病態の解明とその臨床応用を目的とした各計画研究と共同して、大規模データ解析(計算)と数理モデリング(シミュレーション)によりゲノム・エピゲノムからメタボロームまでを一気通貫にシステムとして理解・解析するための計算プラットフォームと方法論を構築し、それによりがんシステム学を創成することを目的としています。これにより、現在のがん研究が直面している限界を飛び超え、がん研究の水準を飛躍的に向上・強化させたいと考えています。

この研究グループはこれまで、状態空間モデルやベイジアンネットワークなどを駆使した新たな数理モデリングの方法を開発し、ヒトゲノム解析センターのスーパーコンピュータを活用して、予測能力をもった数千の分子のネットワーク(予測する地図)をデータから構築するための方法を開発してきました(図)。さらに、分子ネットワーク推定、可視化・シミュレーションなどのデータ解析の流れをグラフィカルに自在に組み立てることができるソフトウェアやパスウェイのモデリング・シミュレーションソフトウェアCell Illustrator、上皮細胞から間葉細胞への細胞移行などに伴うシステムの変化を数万遺伝子からあぶり出す係数変動構造方程式モデルに基づいたNetwork Profilerなどの生命システム解析技術を開発しています。これらの技術に加え、次世代シーケンサーデータの解析技術をはじめとする新たなデータ解析技術やモデリング技術を開発し、ゲノム・エピゲノムからメタボロームまでをシステムとして統合的に理解することを可能にすることを目指しています。



ノンコーディングRNAによる発現統御ネットワークの 解明に基づくがんの個性の描出

研究代表者 高橋 隆 名古屋大学 大学院医学系研究科分子腫瘍学分野 教授

研究分担者 長田 啓隆 愛知県がんセンター 分子腫瘍学分野 室長

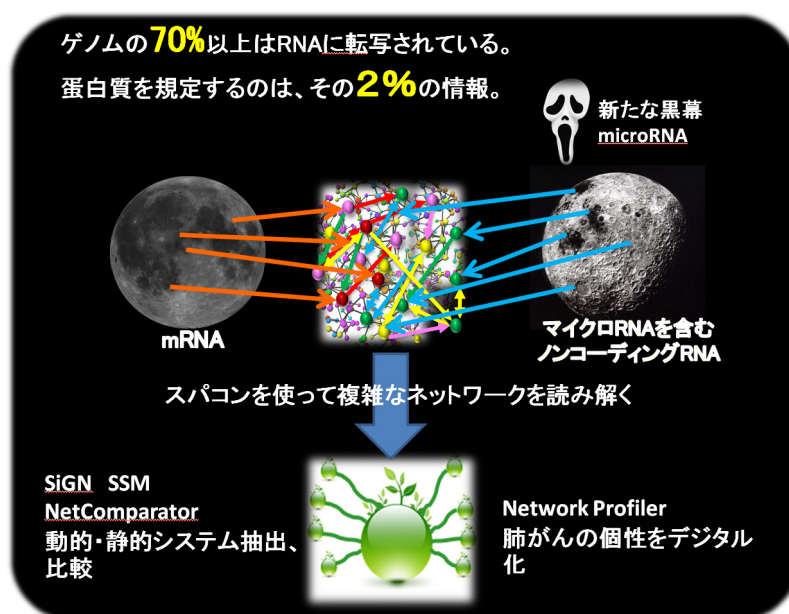
ヒトゲノムには、私達の発生、成長、生命の恒常性維持に、必要かく欠くべからざる情報が刻み込まれています。ヒトゲノムに刻まれた情報の読み出しは、本来非常に系統的に精緻な統御を受けています。一方で、多段階的に複数の遺伝子に異常が蓄積して生じたがん細胞においては、そのようなヒトゲノム情報の読み出しの系統的な統御から逸脱した状態が生じています。

さて、最近ヒトゲノム上には、これまで研究されてきた、まずメッセンジャーRNAに転写され、さらにそれが蛋白に翻訳されて機能を発揮する遺伝子の他に、RNAに転写されたら蛋白に翻訳されずに、そのままRNAとして機能する遺伝子が多数存在することが分かってきました。いわゆるノンコーディングRNAです。その中には、この数年の間のがんを始めとする様々な疾患への関与が急速に明らかとなり、非常に注目を集めているマイクロRNAが含まれます。マイクロRNAは、mRNA・蛋白の発現を抑制することによって機能を発揮していることが分かっていますが、多くのその他のノンコーディングRNAの機能は未解明な状況にあります。

そこで、本計画研究においては、とくにマイクロRNAを始めとするノンコーディングRNA全般に注目して、それらがmRNAや蛋白とどのように相互に影響し合いつつ、がんの発生や増悪に寄与しているのかを明らかにしていきます。そのために、マイクロRNAを始めとするノンコーディングRNAの網羅的な発現解析と、mRNAトランスクリプトームとプロテオームの網羅的な発現解析を合わせて進めて、その膨大なデータに対応可能なスーパーコンピューターを駆使した解析を進め、数万次元に及ぶ大規模な、静的或いは動的な発現制御ネットワークを推定するという研究アプローチを展開していきます。

私達がこれまでに、肺癌の発生・進展への密接な関与を示してきたマイクロRNAやDNAダメージレスポンスの異常或いは、リネッジ特異的生存シグナルへの依存等において、その分子病態の要として機能している遺伝子群、つまり、がんにおいて脱統御を示しているヒトゲノム情報の読み出しネットワークのハブとなっている遺伝子群を、マイクロRNAを始めとするノンコーディングRNAを中心に網羅的に同定していく予定です。さらには、同定したハブ遺伝子を含む予測能力を持った分子ネットワークのシミュレーションモデルの構築も行い、その分子生物学的及び細胞生物学的な検証を進める予定です。

これらのウェット(生化学、分子生物学、細胞生物学などの実験室で行う研究)と、ドライ(ワークステーションやスーパーコンピューターを駆使するインシリコの研究)の研究手法の融合を通じ、がんの発生・増悪の分子機構の全体像に迫り、がんの分子病態が示す個性をシステムとして読み解き、先端的な診断や個別化医療を実現するための基盤を構築することを目指しています。



SNPアレイ解析に基づく癌の個性の理解と分子標的の探索

研究代表者 小川 誠司 東京大学 医学部附属病院 特任准教授

がんの克服は人類が強く希求するところであって、21世紀に残された極めて大きな課題であることはいうまでもない。がんは、本質的に、細胞の遺伝学的なプログラムを担う「ゲノム」の異常によって引き起こされる疾患であって、その発症の分子基盤・遺伝学的基盤の全容の解明は、がんゲノムの包括的な解析を通じてのみ得られることは自明である。一方、前世紀の終わりに始まったゲノム科学、特にゲノム解析技術の爆発的な進歩は瞠目すべきものであり、今後の10年間でさらに飛躍的な発展を遂げることは全く疑念の余地はない。畢竟、こうしたゲノム科学における技術革新が今や、世界におけるがんの遺伝学的理解、分子レベルでの研究を急加速しており、がんゲノムの徹底的な解析を通じたがんの遺伝要因の同定、分子レベルでの病態の解明と原因分子を直接的な標的としたがんの新規治療薬剤の開発は、がん研究の世界的な潮流となりつつある。他方、革新的なゲノム解析技術によって得られる極めて複雑かつ膨大な遺伝情報の理解は、従来型の分子生物学的な手法、遺伝学的な手法の範囲を大きく逸脱するものであって、明らかに新たなサイエンスの分野の創出が必要となろう。このような視点からは、ITハードウェア技術においては世界をリードする我が国が、人材の不足から当該分野においては、他の先進諸国に大きく引き離されていることは誠に憂慮すべき現状である。他方、疾患としてのがんを究極的に

理解し、革新的な治療技術の開発に結びつけるためには、遺伝的異常の探索とともに、それらががんの発症に及ぼす生物学的な効果を臨床的な視点も含めて明らかにすることが不可欠である。すなわち、ゲノム科学と情報科学、生物学を融合した新たな研究領域の開拓が今後のがん研究の大きな課題となる。

そこで本研究では、急速な勢いで進歩しつつある高速ゲノムリシーケンス技術、マイクロアレイ技術を用いたがんゲノム・エピゲノムの解析と、先端的なバイオインフォーマティクス・システムズバイオロジーの手法を駆使した大量のがんゲノムデータ解析、さらには生物学的・機能的な実証研究の融合によるがんの遺伝・分子病態の徹底的な解明研究である。すなわち、ゲノム解析ラボ、インフォーマティクスラボ、マウスジェネティクスラボ、機能解析ラボからなる統合的ながん研究プロジェクトを構築し、国立がんセンター、癌研究会附属癌研究所、東京大学医学部附属病院、シンガポール国立大学癌研究施設、米国UCLAおよびMt. Sinai病院、その他、国内外の多数の研究施設を巻き込んだがんゲノム研究コンソーシアムを通じて、発がんにかかわるゲノム変異とこれによる発がんの分子メカニズムの包括的な解明を通じて、新たな診断・治療技術の開発を促進する知的基盤の構築を目指している。

主要ながん腫2000試料におけるSNP解析によるサブクラスターの同定・遺伝的背景の探索



メタボローム解析に基づくがんの代謝の理解、診断法の開発

研究代表者 曾我 朋義 慶應義塾大学 環境情報学部・先端生命科学研究所 教授

がん細胞がグルコースを活発に取り込み解糖系を亢進することは Warburg 効果として広く知られている (Warburg O. Science, 1956)。このがん細胞の特異的な性質を利用しているのが、ポジトロン断層法 (PET) によるがん診断であり、グルコースの取り込みを可視化してがんの有無を判断する。一般に哺乳動物の細胞は、酸素が存在すると、酸化リン酸化反応によって TCA 回路で産生された NADH を用いて電子伝達でエネルギー分子である ATP を生産する。

しかし不思議なことに、がん細胞は酸素が存在するのにも関わらず、解糖系を亢進して ATP を生産する。何故がん細胞がエネルギー効率の悪い解糖系を使うか、また、グルコースや酸素の供給源である血管のないところで増殖するすい臓がんなどは、どのようにしてエネルギーを生産するか等、様々な環境のストレスに曝されながらも増殖を続けるがん細胞のエネルギー生産 (代謝) には未だ謎が多い。

解糖系、TCA 回路、ペントースリン酸回路、アミノ酸や核酸合成経路に存在する代謝中間体は、物理的・化学的性質が似通ったものから全く異なるものまで多様であり、これらのメタボロームを一斉に測定できる方法論が存在しなかった。私たちは、ほとんど全てのイオン性物質に対して高分離能、高感度分析を可能にしたキャピラリー電気泳動-質量分析計 (CE-MS) を開発し、数千種類の

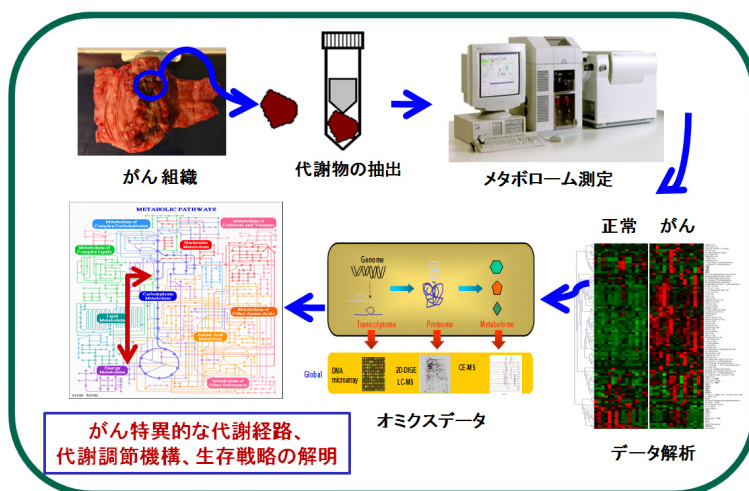
代謝物質の一斉分析を実現した (Soga T, et al. J. Proteome Res, 2003)。

近年、飛行時間型質量分析計 (Time-of-flight Mass Spectrometry: TOFMS) を CE に接続し (CE-TOFMS)、感度および分解能の向上、さらには測定的大幅なスループットの改善を達成した (Soga T, et al. J. Biol. Chem., 2006)。また、得られた膨大なメタボロームデータから代謝物を迅速に同定、定量するメタボローム解析ソフトも独自に開発している (Sugimoto M, et al. Metabolomics 2010)。さらに miho 網羅的なリン酸化プロテオミクスの測定手法も開発している。

近年、がん抑制遺伝子産物の p53 や低酸素誘導因子 (HIF-1) などが解糖系の酵素の発現に深く関与していることが次々と報告され、Warburg 効果が再度注目されるようになった。本研究では、最先端のメタボロミクスやプロテオミクス技術を開発し、ゲノム、トランスクリプトミクスを含めたオミクスデータからシステム生物学的な解析技術を用いて、がん細胞がシグナル伝達や代謝によってどのように制御されているか解明し、がんの新規マーカーや抗がん剤の標的分子の発見を目指す。

参考文献

1. Soga, T., Ohashi, Y., Ueno, Y., Naraoka, H., Tomita, M., and Nishioka, T., "Quantitative Metabolome Analysis Using Capillary Electrophoresis Mass Spectrometry", J. Proteome Res. 2. 488-494, 2003.
2. Soga, T. et al., "Differential Metabolomics Reveals Ophthalmic Acid As An Oxidative Stress Biomarker Indicating Hepatic Glutathione Consumption", J. Biol. Chem. 281, 16768-16776, 2006.
3. Ishii, N., Soga, T. et al., "Multiple Highthroughput Analyses Monitor The Response of E. coli to Perturbations", Science 316, 593-597, 2007.
4. Hirayama, A., Kami, K., Sugimoto, M., Sugawara, M., Toki, N., Onozuka, H., Kinoshita, T., Saito, N., Ochiai, A., Tomita, M., Esumi, H., Soga, T., "Quantitative Metabolome Profiling of Colon and Stomach Cancer Microenvironment by Capillary Electrophoresis Time-of-flight Mass Spectrometry" Cancer Res. 69, 4918-4925, 2009.
5. Minami, Y., Kasukawa, T., Kakazu, Y., Iigo, M., Sugimoto, M., Ikeda, S., Yasui, A., van der Horst, G., Soga, T., Ueda, H., "Measurement of Internal Body Time by Blood Metabolomics" Proc. Natl. Acad. Sci. USA 106, 9890-9895, 2009.



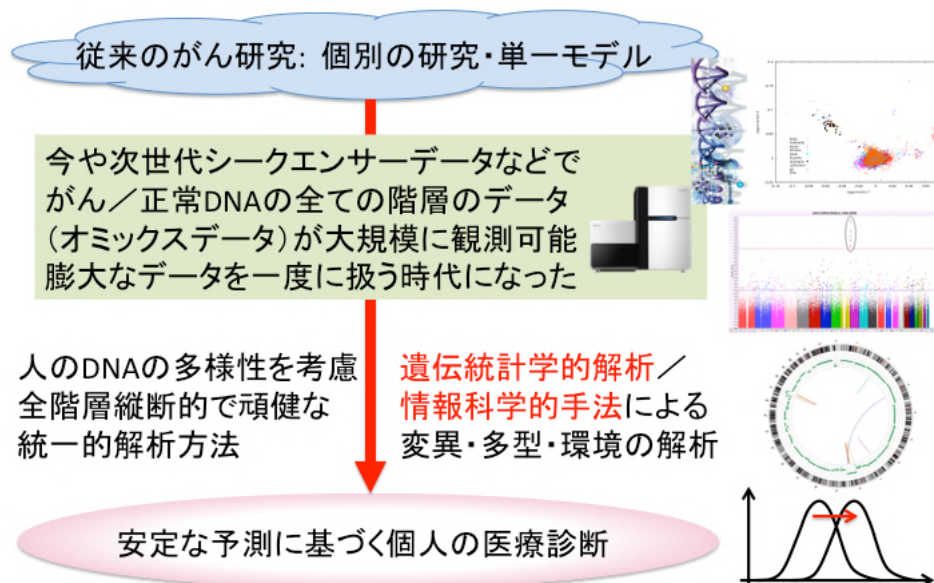
メタボローム解析に基づく代謝の理解

がんのバイオインフォマティクスと遺伝統計学的解析

| | | |
|-------|--------------|---|
| 研究代表者 | 角田 達彦 | 理化学研究所 ゲノム医科学研究センター 情報解析研究チーム チームリーダー |
| 研究分担者 | 藤本 明洋 | 理化学研究所 ゲノム医科学研究センター 情報解析研究チーム 特別研究員 |
| 研究分担者 | Todd Johnson | 理化学研究所 ゲノム医科学研究センター 情報解析研究チーム リサーチアソシエイト |

本研究の目的は、がんのダイナミクスを考えた体系的網羅的解析を行い、個々の患者の体質や状態に応じたオーダーメイド医療を実現するため、最新のオミックス観測技術の解析方法を確立すること、そしてそれらを統合しシステムとして理解し予測を可能にするためのインフォマティクスおよび遺伝統計学的方法論を確立することである。現在までに、がんを生じる遺伝子変異や構造変異、そしてがんになりやすいかどうかに影響する遺伝子多型や構造多型が多く解析され、知見が得られるようになってきた。しかし、観測技術の進展はめざましく、より高密度に、体細胞変異やコピー数変異/ゲノム再編成などの構造変化や、SNPなどの多型やコピー数多型などの構造多型を解析することが可能になりつつある。そして、これまでは個々のローカス、あるいは個々のがん

発生機序が報告されてきたが、個々の患者に応じて適切に診断し治療法を確立するには、そのような知識を体系的に統合することによってシステムとして理解し予測することが必要になる。そこで、ゲノムシーケンス、マイクロアレーによるRNA発現解析、多型の解析に加え、新しい観測技術(次世代シーケンサー、プロテオミクス、メタボローム)を用い、インフォマティクスと統計学を駆使することによって精度とダイナミックレンジやカバー率を高めることを行う。そしてそれらのデータのネットワーク上の状況依存性を解明することや必要なバイオマーカーおよび臨床情報の絞り込みを行うことによって、がんの疾患機序、進行や薬剤応答のダイナミクスを解き、患者の体質や状態を見極めた上で、治療法の選択を行うためのシステムを構築する。



SiGN-SSM:状態空間モデルによる動的遺伝子ネットワーク推定ソフトウェア

玉田 嘉紀 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

「システムがん」では、スーパーコンピュータ用に設計された様々なデータ解析用ソフトウェアを駆使し、がん研究の新しいスタイルの確立を目指しています。このシリーズでは、システムがんで実際に利用されているソフトウェアの紹介をしていきます。第1回目は、SiGN-SSM(サイン-エスエスエム)を紹介します。

SiGN-SSMは、時系列に観測された遺伝子発現データから遺伝子ネットワークを推定するためのスーパーコンピュータ用ソフトウェアです。SiGN-SSMは、状態空間モデル(SSM: State Space Model) とよばれる動的な統計モデルを時系列の多変量観測データから推定します。状態空間モデルでは、遺伝子発現の動的システムの核となる「モジュール」が抽出され、モジュールから各遺伝子への対応付けを計算することにより、細胞内遺伝子発現の動的な変化および遺伝子間の発現の依存関係がモデル化されます。時系列遺伝子発現データから状態空間モデルを構築するには、大量の繰り返し計算を必要とするため、SiGN-SSMは、様々な並列実行環境を用いて並列動作できるように設計されています。通常のPCに搭載されたマルチコアCPUによる並列実行から、PCクラスタや超並列スーパーコンピュータを用いた数百~数千並列の動作に対応しています。SiGN-SSMを利用することで、遺伝子間の動的な依存関係を発見するだけでなく、複数種の細胞からの時系列遺伝子発現データを用いることで、細胞種の違いによる遺伝子ネットワークの有意な違いも発見可能です。この特性を用いて、抗がん剤が効くがん細胞と効かないがん細胞で遺伝子ネットワークのどこに決定的な違いがあるのかを探索しています。

SiGN-SSMは、ヒトゲノム解析センター(HGC)のスーパーコンピュータにインストールされています。HGCスーパーコンピュータのアカウントを取得することで、すぐにスーパーコンピュータを用いたネットワーク解析を行うこと

ができます。また、オープンソースソフトウェアとして公開していますので、どなたでも自由に使用・改変・改良することができます。ただし、一部の機能は膨大な計算が必要なためHGCスーパーコンピュータでのみ実行が可能です。

より詳しくは、ウェブサイト

<http://sign.hgc.jp/signssm/>

および発表論文 [1-3] をご覧ください。

(注)

遺伝子発現データ：各遺伝子が生成するメッセンジャーRNAの量。マイクロアレイ等で計測される。

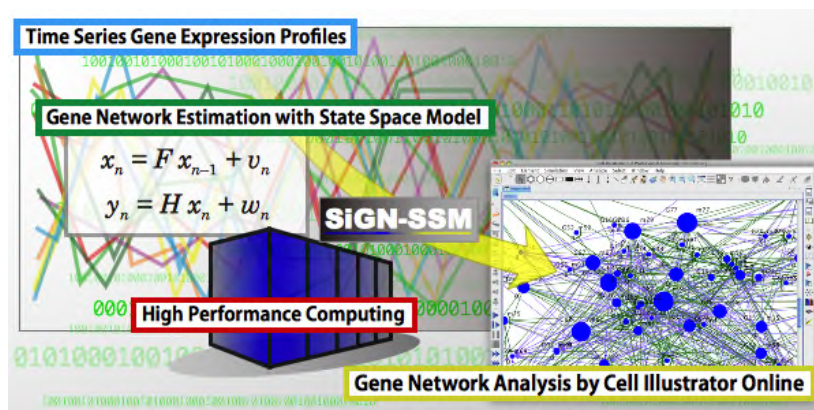
遺伝子ネットワーク：各遺伝子の発現データの関連をネットワークとして表したもの。

モジュール：同期して発現変化する複数の遺伝子をまとめたもの。あるモジュールにまとめられた遺伝子群が協調して細胞内で働いていると考えられる。

[1] Tamada, Y., Yamaguchi, R., Imoto, S., Hirose, O., Yoshida, R., Nagasaki, M., and Miyano, S. (2011). SiGN-SSM: open source parallel software for estimating gene networks with state space models. *Bioinformatics*, in press.

[2] Hirose, O., Yoshida, R., Imoto, S., Yamaguchi, R., Higuchi, T., Charnock-Jones, D.S., Print, C., and Miyano, S. (2008). Statistical inference of transcriptional module-based gene enetworks from time course gene expression profiles by using state space models. *Bioinformatics* **24**(7), 932-942.

[3] Yamaguchi, R., Imoto, S., Yamauchi, M., Nagasaki, M., Yoshida, R., Shimamura, T., Hatanaka, Y., Ueno, K., Higuchi, T., Gotoh, N., and Miyano, S. (2008). Predicting differences in gene regulatory systems by state space models. *Genome Informatics* **21**, 101-113.



小川研究室との共同研究を通して

白石 友一 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

「2位ではダメなんですか？」とスパコンの意義が問われた事業仕訳は、多くの人の記憶にいまだに新しいか思います。そういう自分も実はスパコンの意義について少し懐疑的なところはありました。研究費の申請書等には「近年のデータの大規模化により・・・」というくだりを書いたりはしていましたが、スパコンが不可欠となる重要研究の存在を真剣に考えてはいませんでした。しかしながら、システムがん研究に加わり、次世代シーケンスデータの解析に従事するようになってから、それまでの考え方が完全に変わりました。

昨年10月より宮野研究室にシステムがんの博士研究員として所属することになり、それまでほとんど経験がなかった次世代シーケンスデータの解析を研究することになりました。現在は、週の半分以上はシステムがん研究に参画されている東京大学医学部の小川誠司先生の研究室に滞在し共同研究を進めるとい生活を送っています。実験系の研究者と共同で、日本の多くの研究者の役に立つ汎用的なシーケンスデータの解析プラットフォームを構築するという大命(?)を任されています。小川研究室において計測されたシーケンスデータを、ヒトゲノム解析センターのスパコン上に実装している解析パイプラインを用いて解析し、解析結果についてフィードバックを頂き共に議論することでパイプラインを磨き上げるというサイクルを繰り返す毎日が続いています。

次世代シーケンサーにより、ゲノムのライブラリを同時に何千万、何億リードも読むことが可能になり、これにより癌研究を始め多くの分野で全く新しい知見が得られるようになることが確実です。ただ、大量のシーケンスデータ処理のためには、膨大な計算リソースが必要である。解析手法の様々なパラメータを最適化するなどの検証を重ねるためには、スパコンが絶対に不可欠である。

情報系出身の私が実験系の研究室にいと新鮮な発見がいくつもあります。その全てをここで書き切ることには不可能ですし、まだ自分の中で整理がついていないものも多数あります。ここでは、具体的なことを一つだけ書きたいと思います。

データ解析を行っている時、その結果について、「ある特定の変異が見つからないが、なぜそれが見つからないかを検証して欲しい」という相談を受けることがよく

あります。情報系の私は、生物系の研究者は既存の知見を基に考えることが多いように感じます。そのため、その系に重要な働きをしている既知の変異が検出できたか否かを確認したいという傾向があるのだらうと思います。彼らは、その特定の変異がどうして見つからないのかを、何が何でも検証しようとするすごい労力と時間を費やします。それは、解析の段階についてだけではなく、解析前のサンプル準備にさかのぼることもしばしばです。

それに対して情報系の研究者は、どうしても定量的なもの考える指向があると思います。つまり、まずは、全体的な傾向を見ようとする人が多いのではないかと思います(データベースに登録されている変異の集団が何割検出できたかなど)。とある生物系の研究者から、「情報系の人はずべての情報を均質にとらえる傾向がある」と批判を受けたことがあります。確かにそうした一面もあるのだらうと思います。そもそも、情報学系の研究者にとって、どんな重要な変異についても、それについての議論を重ね、強い思い入れを持つ環境が無いために、データベースに登録されている one of them のように感じることも多いのだと思います。さらに、よほど密に連携を取っている共同研究者がいない限り、自らの結果を深く検証する方法すら持たないことがほとんどであらうと思います。

もちろん、情報系研究者の考え方を一概に否定することはできません。事前知識を排除することで、新しい知見が得られることもあります。ただ、「既知の変異が見つからない」という相談を受けた時の真摯な対応なしには共同研究は成立しないのだということを強く感じました。生物系研究者にとって、あるはずの変異が見つからないということは、とても重大なことであり、そういった重要性を共有できないと共同相手として共に戦うのは難しいと思われてしまいます。この感覚は、今回の小川研究室滞在なしには得られなかったのだと思います。

次世代シーケンサーに関連する研究を推し進めるためには、情報系研究者、生物系研究者をはじめ、様々な分野の研究者が協力する必要があることは言うまでもありません。今回の小川研究室の滞在の経験を通じて、少しでも両分野が手を取り合い、より活発に研究を促進できるように準備していきたいと思っています。

次世代シーケンサーによる日本人の全ゲノム配列の初めての包括的解析と国際がんゲノムコンソーシアムへの参画・貢献

角田 達彦 理化学研究所 ゲノム医科学研究センター
情報解析研究チーム チームリーダー

人間のゲノムの多様性を詳細に解析する次世代の方法として、全ゲノムシーケンス解析が期待されていますが、従来の解析方法では精度が十分とは言えず、また日本人についてはまだ報告がありませんでした。私達は今回、次世代シーケンサーを使って日本人1人の全ゲノム配列を取得し、その多様性を初めて包括的に解析しました [1]。とくに約313万個の一塩基多様性が高精度に検出でき、遺伝子の機能に影響を与える一塩基多様性が個人個人には多いことを発見しました。また多くの欠失、コピー数の多様性や構造の多様性、約300万塩基対の新規配列を発見しました。つまり、個人のゲノム配列上には、病気に関わる希な多様性や、ヒトゲノム計画で配列決定した参照配列にはない新規配列が、未発掘のままであるかもしれません。今後、日本人のための病気の研究、そ

してオーダーメイド医療が益々進展することが期待できます。また、国際がんゲノムコンソーシアム(ICGC)の一環とし、日本の担当の肝がん解析を中心とし、今回の解析技術で、がんゲノム上での変異を包括的に検出し研究を行っています [2]。

1. A.Fujimoto, H.Nakagawa, N.Hosono, K.Nakano, T.Abe, K.A.Boroevich, M.Nagasaki, R.Yamaguchi, T.Shibuya, M.Kubo, S.Miyano, Y.Nakamura, and T.Tsunoda. Whole genome sequencing and comprehensive variant analysis of a Japanese individual using massively parallel sequencing. *Nature Genetics*, 42, 931-936 (2010).
2. The International Cancer Genome Consortium. International network of cancer genome projects. *Nature*, 464, 993-998 (2010).

がん：スパコン活用で開く、克服の扉 遺伝子異常の仕組みをシミュレーション

2010年8月24日毎日新聞朝刊において「システムがん」研究が紹介されました

日本人の3人に1人が命を奪われる「がん」。克服に向けた闘いが新局面を迎えている。スーパーコンピューター(スパコン)を使って、増殖、転移、薬剤耐性化などがん細胞が起こすさまざまな現象をシミュレーションし、弱点を見つけてたたく戦略だ。

難しかった全容把握

現在の抗がん剤治療は、肺がんのゲフィチニブ(商品名・イレッサ)や白血病のイマチニブ(同・グリバック)などの分子標的薬が主流だ。これらの薬は、がん細胞特有の振る舞いを阻む化学物質を主成分としている。

無限に増え続け、自ら死なない。もともとこうしたがん細胞特有の性質は遺伝子の異常から生じる。だが、その仕組みは複雑で、複数の遺伝子異常が連鎖的に起きる。例えばがん細胞の周囲に新しい血管ができ、増殖の足がかりとなる「血管新生」という現象だけを見ても、300種類以上の分子がかかっている。

現実のがん細胞は、この十数倍の規模の分子ネットワークに、数十～数百種類の遺伝子異常が絡まる。そのうえ、がん患者のゲノム(全遺伝情報)には個人差があり、生来の個人差に加えて食生活や喫煙など生活環境の違いも影響する。「がん患者が10人いれば、がんの顔つきは10通り」と言われるがんの全容を、個々の遺伝子だけで描くのは非現実的だ。

解明に数学者連携

「地球の生態系を宇宙から望遠鏡で見るといった状況。献身的な努力で部分的な理解はできたが、全容解明には遠かった」。東京大医学研究所の宮野悟教授は、これまでのがん研究をこう例える。宮野さんは医者ではなく数学者。スパコンなど情報工学の技術を使い、生命活動を研究する「システム生物学」の第一人者だ。

今夏、文部科学省の研究費を受け、宮野さんが率いる異色の研究班が設置された。通称「システムがん研究領域」。稲澤謙治・東京医科歯科大教授、高橋隆・名古屋大教授をはじめとするがん研究者と、スパコンを駆使するシステム生物学者が連携した。

研究に使うのは最先端の解析装置とスパコン。90年に始まった国際ヒトゲノム計画は、すべての解読に13年を要したが、解析装置の性能が向上した現在では、同じ作業を2週間でこなし、数年後には1日にまで短縮できると言われる。一方、生体内のたんぱく質や、細胞内で作られた代謝物など、生物を形作る物質の種類と量を網羅的に調べる「オミックス解析」技術も急速に進歩し、人体を膨大なデジタルデータの「集合体

として表現できるようになった。このデータの山から意味のある分子ネットワークを導き出すのが、スパコンの役目だ。

薬が働く様子再現

あるチームは、がん細胞に抗がん剤「パクリタキセル」を投与し、細胞内にある約2万の遺伝子の活動の様子を24時間、データに取った。このデータを使い、抗がん剤がどう効いたのかをスパコンでシミュレーションした。その結果、遺伝子同士の関連が時間を追って追跡でき、約2500種類の遺伝子をつなぐネットワークがあぶり出せた。

パクリタキセル投与から1時間後、この薬が標的とする遺伝子Aが動き、別の遺伝子Bが活性化。さらにその1時間後、Bと連動して遺伝子Cが活性化した。Cは、パクリタキセルが効かなくなる乳がん患者に見られる「薬剤耐性関連遺伝子」として知られている。この解析によって、AからCへと遺伝子が連鎖して働く経路が見つかった。経路のどこかに作用する物質を見つけることで、薬剤耐性を回避できる治療法が見つかる可能性がある。

スパコンには、各遺伝子の機能などの情報は入っていない。投与して何時間後にどの遺伝子がどれほど発現したかという実験室でのデータだけを基に、方程式を駆使してネットワークを描き出す。仮想空間でのシミュレーションだが、得られる結果は既知の医学・生物学の知識と合致する。「システムがん」研究は、従来の手法で解明した個別の知識をつなぐだけでなく、旧来の手法では到達できない知識にまで手を届かせようとしている。

人材不足の日本

こうした研究は日本では始まったばかりで、宮野さんらの競争相手はほとんどいない。一方、米国は今年、システム生物学に基づくがん研究センター11カ所を整備。シミュレーション研究をがん克服の大きな柱にすえ、5年間で1・1億ドル(約100億円)を投じる。

神戸市に建設中の次世代スパコン「京(けい)」は、現在の国内の他のスパコンで数年かかる計算を数日でこなす能力があるが、患者一人一人をオミックス解析してがん治療の戦略を立てるオーダーメイド医療の時代が来れば、たちまち能力不足となる。「大量のデータを計算して初めて、新しいがん研究の世界が開ける。神戸以上のスパコンは必要になるし、それを使いこなせる生物学と情報工学の素養を兼ね備えた研究者の養成が不可欠だ」と宮野さんは力説する。

(毎日新聞社の許可を得て転載)

オフィシャル web ページ

<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。



オフィシャル twitter

<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きます。



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

<https://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の上で動いています。



新学術領域研究「システムがん」ニュースレター

発行日 平成23年3月

発行 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 さとうあゆ
