



システム癌
新次元

がんシステムの新次元俯瞰と攻略

文部科学省科学研究費補助金 新学術領域研究 (研究領域提案型)(複合領域:4701)



Newsletter No. **10**

2017年6月

CONQUERING CANCER THROUGH
NEO-DIMENSIONAL SYSTEMS
UNDERSTANDING

公募研究

組織と病期分類を規定する腫瘍エピゲノムへの介入によるシステム理解



公募研究 A01-9-16 研究代表者

千葉県がんセンター研究所 研究所長 永瀬 浩喜

がんの死亡者数を減らそうと国のがん対策基本計画では、がんの年齢調整死亡率(75歳未満)の20%減少の目標を立てましたが、残念ながら10年で達成できませんでした。今年新たながん対策基本計画が発表されましたが、がんの死亡数を減らす数値目標は設定せず予防に重点を置いています。このことから、がんになりやすい体質の研究も大切なのですが、がんになりやすい生活習慣を見直す予防の研究も大事であることがよく解ると

思います。生活習慣が生み出す変化は直接遺伝子の配列に影響するのではなく、遺伝子の調節に関わる場所が変化することで起こります。例えば一卵性の双子では遺伝子の配列が全く同じですが、年を取ってくると少しずつ二人の性格も健康状態も変わってきます。この変化は実はがんでも起こります。専門的にはエピジェネティクスと呼ばれるもので、遺伝子からなるヒトのゲノムもこのエピジェネティクスで制御されエピゲノムと呼ばれるゲノムに周

囲の調節機構を含む概念でとらえられます。このエピゲノムは実は生活習慣などの環境で変化するものですので可逆的な(元に戻すことが出来る)変化であると考えられ、実際に心臓や肝臓といったそれぞれの臓器の細胞も同じ遺伝子ゲノムを持っているのですが異なるエピゲノムをもっているため、臓器ごとの性質が決まるわけです。ちょうどiPS細胞を作るときや、様々な臓器に分化するときにこのエピジェネティックな変化が起きるわけです。

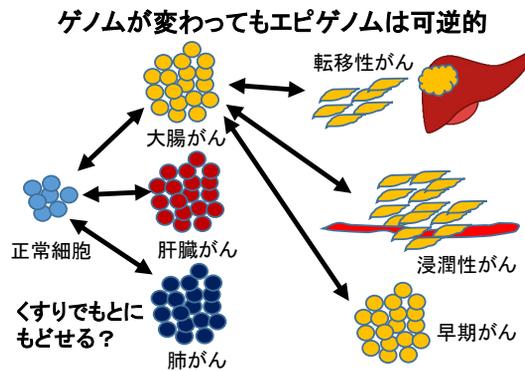


図1:

それぞれの臓器が異なるエピゲノムを、それぞれのがんもまたその進行に合わせエピゲノムを構成します。

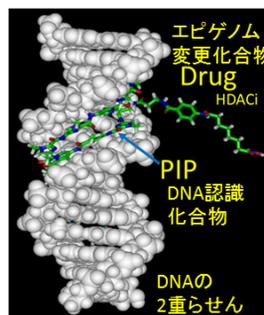


図2

私たちのグループは、このエピジェネティックな変化を特定のゲノムの領域で変更する薬を合成することに成功しました。この薬を用いるとあらかじめ設計したゲノムの配列を認識してその遺伝子のある所にエピジェネティックな変化を起こす化合物を運ぶことが出来ます。このことでがんのエピゲノムを変化させること出来るかもしれません。がんのエピゲノムがコントロール出来れば、がんが自然に死んで

行ったり、正常な臓器に戻ったり、細胞増殖(細胞が増えること)が出来ないがんに変化させることが出来るかもしれません。ただ私たちはまだ、どの遺伝子のエピゲノムをどのように変更すると良いのかを知りません。そこで様々な遺伝子に反応する薬を今たくさん作り、がん細胞に振りかけるとがん細胞がどうなるかという情報を収集しています。図3のように特定のがんが増殖できなくなる薬も見つかっています。

これらの情報がたくさん集められるとビッグデータとなり、どの遺伝子でどのようなエピゲノムの変化を誘導するべきかがスーパーコンピュータなどを利用して計算すると判ると考えられます。図4は、正常の皮膚の細胞を iPS のような細胞にする薬は、山中先生の遺伝子を動かして細胞の性質を変えていることが計算できた例です。

エピゲノム変更によって増殖できなくなる mES-29 がんの細胞

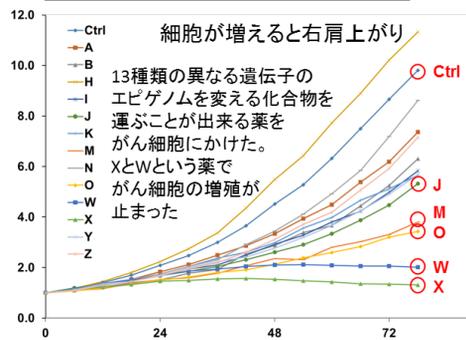


図3

くすりで皮膚の細胞が多能性細胞(iPS様の細胞)に変化しています

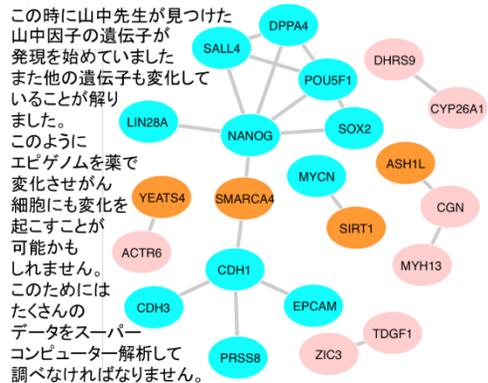
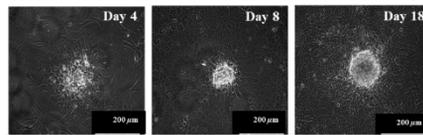


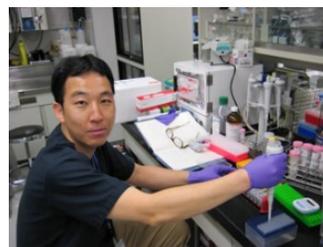
図4

公募研究

新しい組織分取法を用いたがんゲノム進化の探索とそれに基づく臨床病態予測の可能性

公募研究 A01-10-16 研究代表者

大阪大学医学系研究科医学専攻ゲノム生物学講座・がんゲノム情報学 教授 谷内田 真一



進行したがんが依然として難治である理由として、がんは同一患者においても不均一、多様性があり、がんが進行するに伴って、進化するためと考えています。例えば、抗がん剤や分子標的薬剤を投与しても、効果のある部位と効果のない部位があります。また、これらの薬剤を投与している過程で耐性ができ、効かなくなることもあります。このような現象は、がんが薬剤の耐性に関連する遺伝子異常を獲得することで説明されてきました。現在、非常に注目されている免疫チェックポイント阻害剤に対する耐性獲得遺伝子も同定されました。

がんはこのように身体の中で遺伝子異常を蓄積しながら、進化を遂げます。これらの現象はダーウィンの進化論と類似していると考えています。ダーウィンの進化論は生殖細胞系の変化(親から子へ引き継がれる変化)という観点からは異なりますが、がん細胞が微小環境(niche)のなかで増殖する過程において、低栄養や低酸素といった競合的選択に曝されることで自然淘汰され、生き残った細胞集団(クローン)のみがさらに増殖すると考えています。

2010年にNature誌に膀胱がんのゲノム進化に関する論文を掲載し、その後に腎臓がんや大腸がんなどの他のがん種においてもその現象が報告されています。

がんの種類によって、がんゲノムの進化のパターンは異なります。それが、がんの種類による悪性度、進展、臨床像の差異に影響すると予想しています。

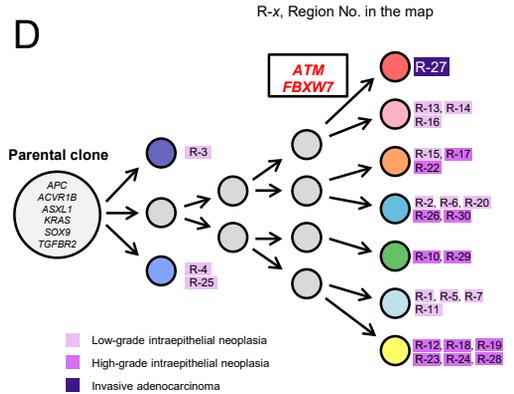
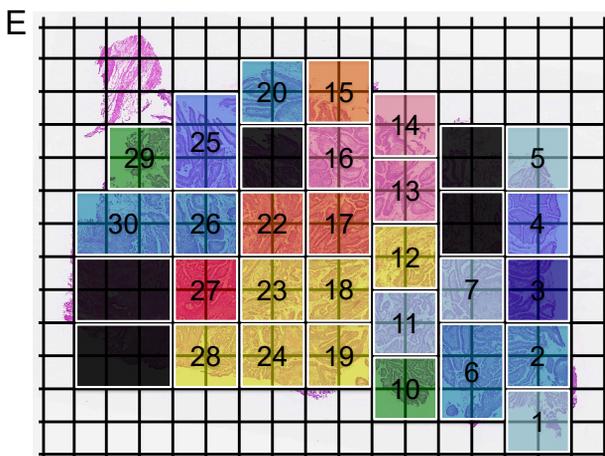
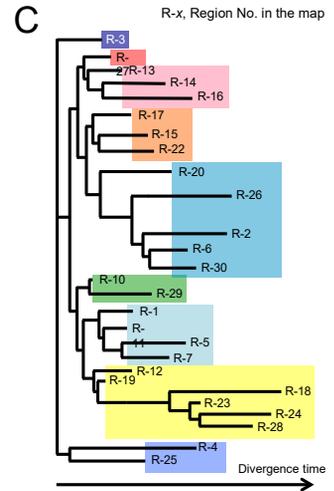
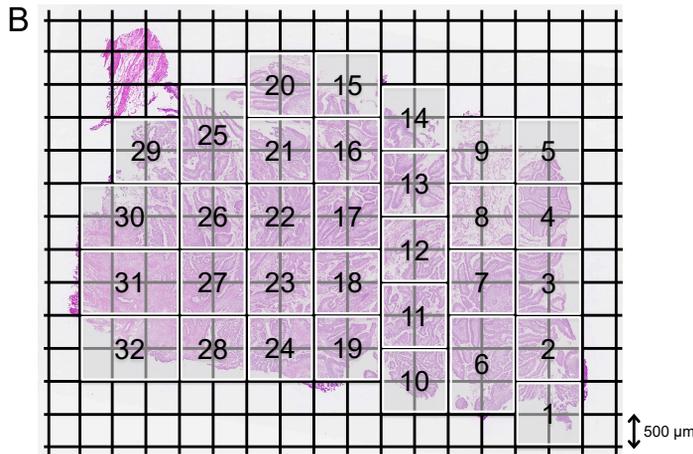
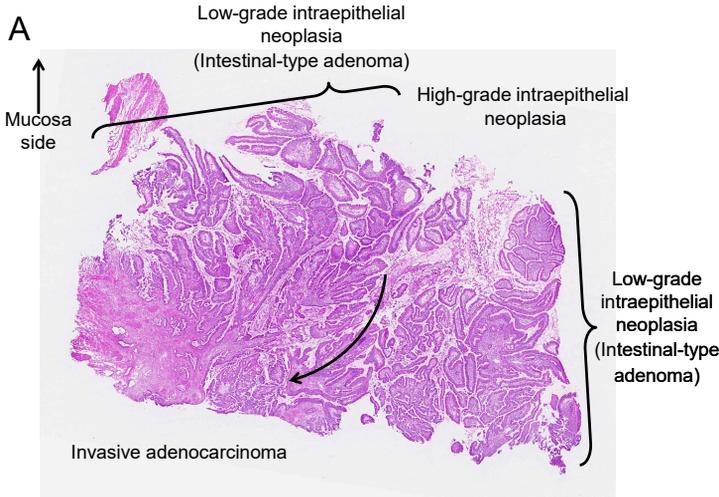
これまでにオリンパス株式会社と共同で、このようながんの多様性を解明する機器(GCM、Glass Chip Macrodissection)の開発を行って参りました。「システム癌新次元」やその前身である「システムがん」の研究費を受けて行い、2016年にCancer Cell誌に報告した十二指腸乳頭部がんのゲノム進化の1例を示します。図のAは組織切片を示しています。この切片では前がん病変であるLow-grade intraepithelial neoplasia(いわゆる腸型腺腫)からHigh-grade intraepithelial neoplasia(いわゆる粘膜内がん)を経て、Invasive adenocarcinoma(浸潤がん)に進行している様子が観察できます。図のBは、この組織切片を、GCM技術を用いて500µm角でさいの目に切り各組織を回収し、正確な位置情報に基づき部位(region)ごとの全エクソン・シーケンス解析を行いました。がんの進展過程では、がんは細胞増殖速度が速いために偶然に(二次的に)突然変異が生じます。図のCは、この偶然に起きたと考えられる、アミノ酸が変わらない(synonymous)変異の遺伝情報に基づいた進化系統樹を示しています。右に進むにつれて、時間とともに

クローン(同じ遺伝情報を持つ細胞集団)が分岐し、別のクローン(サブクローン)に分かれていきます。図のEは、図のCの同じ枝葉にあるクローンを色分けし、図のBにその色をつけたものになります。同じ色で示したクローンは、隣接した場所に存在することが分かります。図のDは、図のCの進化系統樹を簡略化し、アミノ酸が変わる変異(nonsynonymous)をもつドライバー遺伝子(発がんやがん悪性化に直接的な原因となることが知られている遺伝子)の情報を加えた進化モデルを示しています。解析した十二指腸乳頭部がんにおいては、Low~high grade intraepithelial neoplasia(腺腫~粘膜内がん)成分が安定して増殖し、組織切片の大部分を占め、これらは同一のドライバー遺伝子(APC遺伝子やKRAS遺伝子など)を有していました。腫瘍の最深部である(region_#27:赤色)においてのみ、ドライバー遺伝子であるATMやFBXW7遺伝子の変異の蓄積がみられました。これらの遺伝子変異はがんの浸潤に影響し、これらの変異を有するクローンが、本患者さんの臨床経過においてリンパ節転移や遠隔転移と関連するドミナントな(優勢な)ものになっていくと考えられます。このような約1cmのがんを観察するだけでも、がんゲノムは不均一であり、組織・形態学的な変化とパラレルに遺伝子異常を蓄積することで、がんゲノムは進化することが証明できました。

このような現象を観察することはがんの本態解明に重要ですが、さらにこの現象を利用した治療法の開発が期待されています。部分的にでも法則的あるいは近似

したモデルを構築して、それぞれの法則に基づいた標的を設定し、それを攻略する治療を創案する基盤データを蓄積しています。このようなモデルの構築や新たな

治療の創案には、「システム癌新次元」というプロジェクトにおいて、他分野、特に遺伝統計学や数理情報学の研究者と協働することが重要と考えています。



Information



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

システム癌新次元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になれます(有償)。



大容量のディスク装置



高密度の計算機

<http://supcom.hgc.jp>



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

新学術領域研究「システム癌新次元」ニュースレター No.10

発行日★平成29年6月3日(初版)

発行★がんシステムの新次元俯瞰と攻略

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