



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. 12

2017年6月

CONQUERING CANCER THROUGH
NEO-DIMENSIONAL SYSTEMS
UNDERSTANDING

公募研究

がんの多様性を多角的に捉えて 解析するための オブジェクト指向型データ解析法の構築

公募研究 A02-2-16 研究代表者

名古屋大学大学院医学系研究科 特任助教 松井 佑介



がんビッグデータ

がんの特徴を捉えるために数多くの測定技術があり、それらはスーパーコンピュータを活用しなければ扱うことが困難な量のデータを出力します。ゲノムの配列を一度に大量に読み取る次世代シーケンサーと呼ばれる測定機器から出力されるデータだけでも東京オリンピックの前に2エクサバイト(500GB のハードディスク 200 万個分)を超えるといわれています。そのようなデータは近年ビッグデータと呼

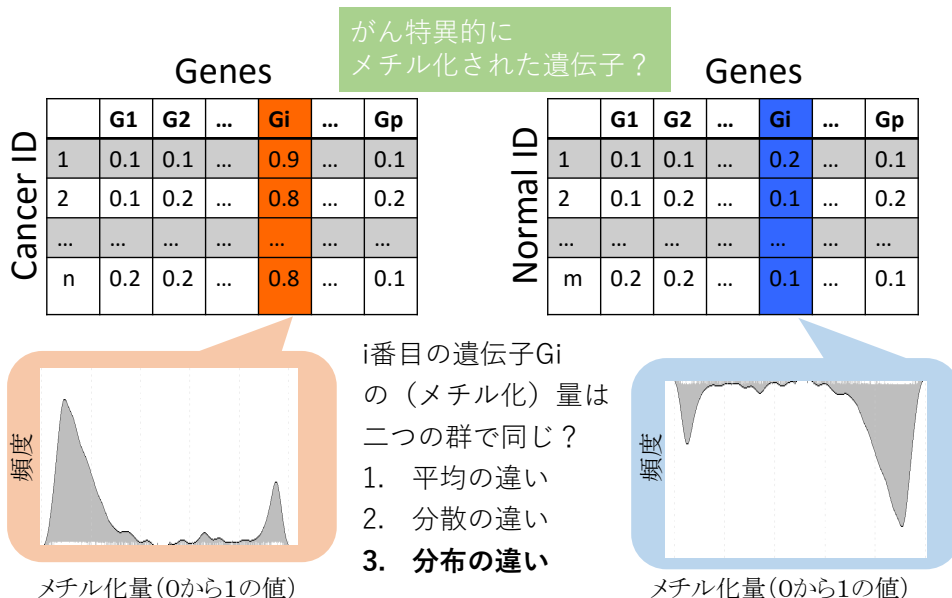
ばれており、がんの本態を解明するための新たな糸口として期待されています。

オブジェクト指向型データ解析法

データと一口にいっても、様々な「形」のデータが世の中にはあります。一番私たちが慣れ親しんでいる形は、表に数字が埋まっているデータでしょう。しかし他にも、文字や、画像、ネットワークなど様々な形のデータがあります。がんビッグデータにおいても、遺伝子と遺伝子の相互作用を

表す遺伝子制御ネットワーク、がんの進化を表す進化系統樹、がんの病理診断等に用いられる CT 画像や MRI 画像など、多種多様かつ膨大なデータが蓄積されています。

オブジェクト指向型データ解析法は、多様なデータの形を統合的に扱うための枠組みで、これまでの表形式のデータ以外にも特徴的な傾向を読み解き、複雑ながんビッグデータを解釈していくことに焦点を当てています。



群ごとの各遺伝子のメチル化量をヒストグラム（分布）として表現
→ 分布の違い（平均・分散・形状等）をまとめて統計的に定量化

図1

成果

これまでにオブジェクト指向型データ解析法として、二つのバイオインフォマティクス手法を開発しました。

1. 分布値オブジェクトによる解析手法の開発

一つ目は DNA メチル化と呼ばれる現象が、どの遺伝子でがん特異的に起きているかを調べる方法です。DNA メチル化とは、遺伝子の ATGC の配列を変えずに、メチル化と呼ばれる化学的な修飾によって遺伝子の働きを制御する一つの機構で、ある遺伝子ではがん特異的に起こることが知られています。また、同じがん

種でも、臨床的な分類においてサブタイプと呼ばれる互いに性質の異なるがんが存在していることがあります。そのようなサブグループ構造も考慮して、がん特異的にメチル化されている遺伝子群を同定する手法を開発しました(図1)。

2. 木構造値オブジェクトによる解析手法の開発

二つ目は、がんの進化構造と治療背景の関連性を調べる方法です。がんはゲノム変異が引き起こす病気ですが、患者ごとに変異の組み合わせは多様で、また患者一人のがんでも、環境に適応しながら進化したと考えられる異なる変異の組み合わせを持つサブクローンと呼ばれる細

胞集団が存在し、治療抵抗性の一因となっています。治療背景の異なるがん細胞のサブクローン進化構造を推定・分類する統計的手法を開発し、治療反応と関連するサブクローン進化構造を同定しました(図2)。

今後の展望

今後ますます増大していく多様ながんビッグデータに対して、オブジェクト指向型データ解析法を応用することで、がんの多様性を統合的に捉え、分子生物学における新たな知見や臨床的な治療戦略へとつなげていくことが期待できます。

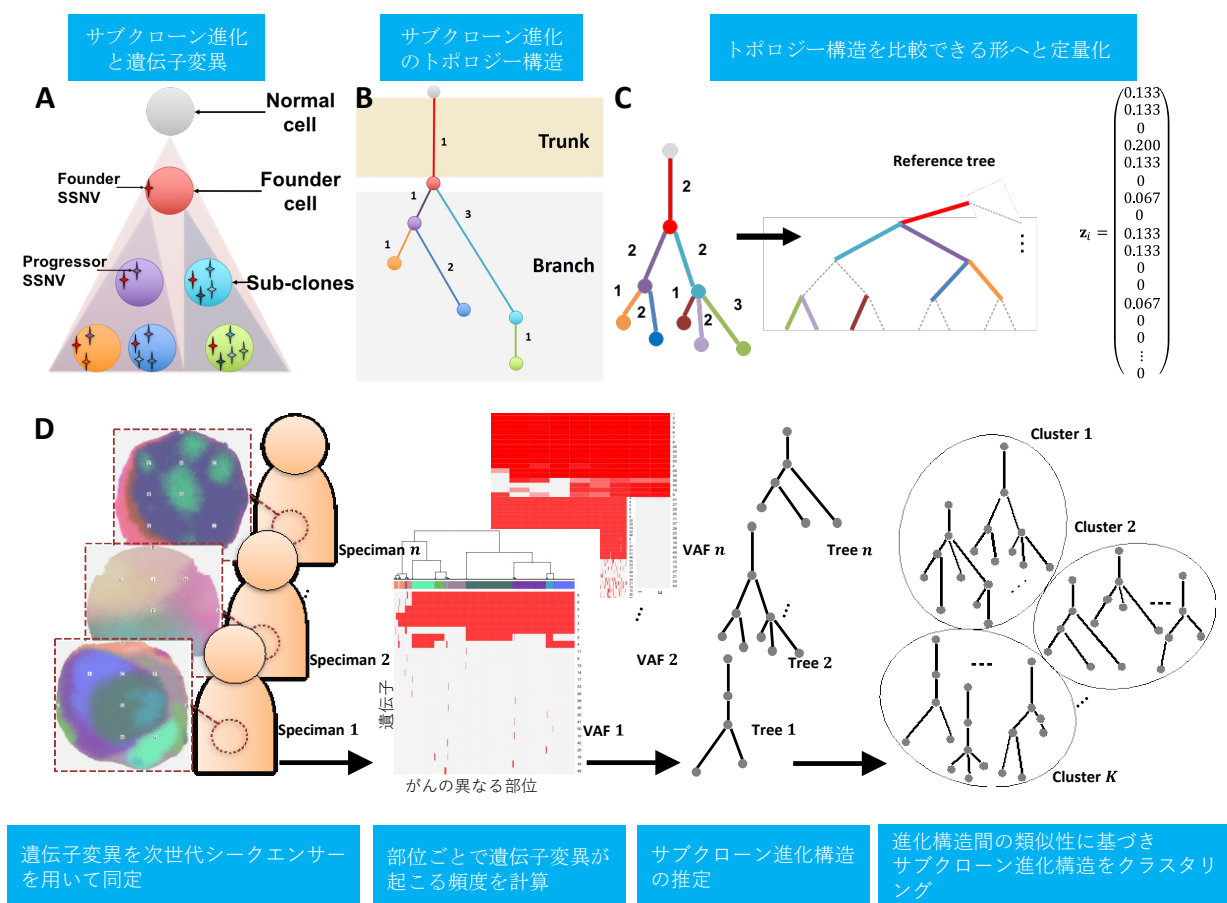


図2

公募研究

Cクラス・Mクラスシグネチャーを統合した ECM分類によるがん分子病態の解明

公募研究 A02-3-16 研究代表者

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 准教授 富田 秀太



癌細胞の遺伝子異常とは？

もともとは正常だった細胞の遺伝子に、様々な異常が蓄積することで、癌が発症すると考えられています。事実、このシステム癌新次元プロジェクトに参加している日本の研究者を含む世界中の研究者により、癌細胞にみられる遺伝子の異常

(「遺伝子変異」と呼ばれています)が詳細に解析されており、その一覧は癌化を引き起こす遺伝子異常のカタログとして情報の整備が進んでいます。その一方で、個々の患者さんの癌細胞を調べてみると、見つかる遺伝子異常の数や組み合わせは「十人十色」であり、それぞれの患者さ

んに特有の癌化シグナルの存在が明らかになってきました。それぞれの患者さんの遺伝子の異常を明らかにして、その結果引き起こされる「癌化シグナル」を解明することで、最適な薬や治療法を選択することが出来るようになって考えられています。

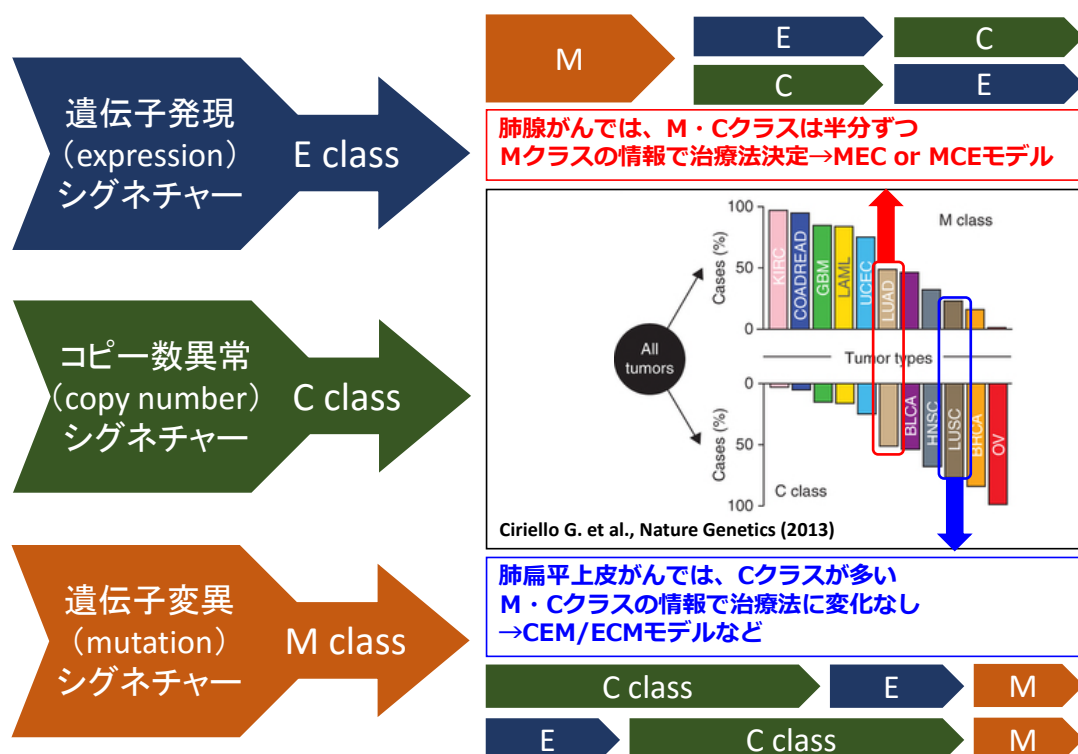


図1: E-class, C-class, M-class を組み合わせた分類

遺伝子の異常と癌化シグナルを解明する「三本の矢」

私の研究では、①染色体の構造変化が比較的小さい遺伝子異常(専門的には「一塩基の置換」や数塩基に及ぶ「挿入」や「欠失」)と、②染色体の構造が大きく変わるような遺伝子異常(専門的には「遺伝子の増幅や欠損」)、さらに③正常細胞と比較して活性化している遺伝子や不活化している遺伝子の測定(専門的には「遺伝子発現プロファイルの変化」)、という三つの情報を解析することにより、個々の患者さんの癌細胞では何が起きているのかを明らかにしようとしています。より具体的には、遺伝子の変異(mutation)を網羅的に解析することで①(M クラスの情報)を、コピー数(copy number)の変化を網羅的に解析することで②(C クラスの情報)を、網羅的な遺伝子の発現プロファイル(expression profile)を解析することで③(E クラスの情報)を明らかにします。この①、②、③を合わせた三本の矢(ECM モデル)を解析することで、患者さんの癌細胞の個性を解明しようとしています(図1)。

薬が効かなくなるメカニズムには癌細胞の個性が関与している

これまでの研究成果から、薬が効かなくなるメカニズムにも癌細胞の個性が関与していることが明らかになってきました。

肺癌の一部には、KRAS という遺伝子の異常(遺伝子変異)をもっているものがあります。このタイプの肺癌を対象に開発が進められている薬(新薬)を使った時に、薬が効かなくなるメカニズム(「耐性獲得メカニズム」といいます)は少なくとも大きく2種類に分類できることが分かってきました。この2種類では異なるシグナルを活性化することで、薬が効かなくなるようにしていました。仮にその2種類のシグナルをAシグナル、Bシグナル呼ぶことにすると、私たちの研究により、EMT(「epithelial-mesenchymal transition」の略で「上皮間葉転換」といいます)傾向の度合いから、Aシグナルを活性化するタイプの肺癌か、Bシグナルを活性化するタイプの肺癌かを見分けることが可能であることが明らかになりました。これにより、個々の癌細胞がAシグナルかBシグナルのどちらを活性化するか予想することが可能になり、この予想をもとにAシグナルもしくはBシグナルの活性化を抑制する薬を併用することで、新薬の効果を維持すること(「耐性の獲得を抑制すること」)が可能であることを明らかにしました(図2)。

より効率的な治療を目指して

最新のカタログの整備と個性の解析は車の両輪です。図2の例で示したように、癌細胞の個性の解析を進めることで、より効率的に薬を使用(併用)することが可能

になると考えられています。その個性と関係すると考えられている遺伝子の異常は今も世界中で解析が進められており、そのカタログは日々更新されています。このカタログの情報を最大限に活用して、癌細胞の個性を明らかにすることで、既存の治療方法の効果を高めるとともに、新規の治療標的となりえる遺伝子異常を明らかにする研究も進めています。早期診断と効果的な薬の開発と使用により、高い5年生存率を達成した癌種がある一方で、未だに効果的な治療方法が開発されていない難治性の癌も存在しています。今後、ECMモデルの開発と解析を進めて、難治性の癌に対する個性の解明と効果的な治療法の開発につなげたいと思っています。

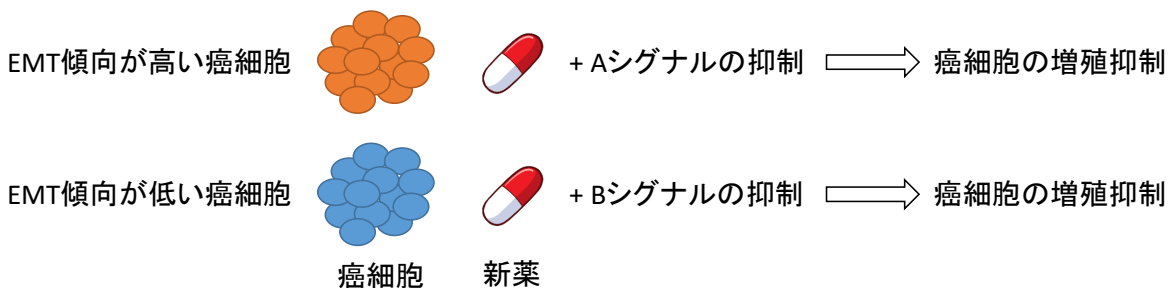


図2: EMT 傾向の度合いで癌細胞の抑制に効果的なシグナルが異なる

Information



Human Genome Center

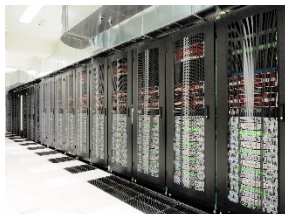
東京大学医科学研究所

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>



システム癌
新次元

<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. 12

発行日★平成29年6月5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