システム癌
新次元

CONQUERING CANCER THROUGH NEO-DIMENSIONAL SYSTEMS UNDERSTANDING

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)

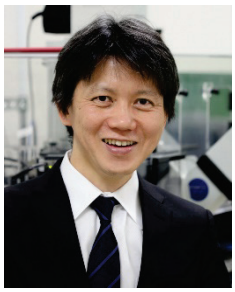
Newsletter

No. 15

2019年4月

公募研究

加齢の細胞文脈におけるがんの発生基盤となる染色体構造および動態の解明



公募研究　A01-1-18　研究代表者

東北大学加齢医学研究所 教授 田中 耕三

がんは年齢が上がるほど起こりやすくなる病気です。その原因として、年齢と共に遺伝子の変異が増加することや、免疫力の低下などが考えられています。また老化とがんには細胞レベルでも共通する特徴が見られ、その一つとしてゲノムを安定に維持するはたらきの低下（ゲノム不安定性）があげられます。ゲノム不安定性は、遺伝的に異なる多様な細胞集団を生み出し、その中から増殖に有利な細胞が選択されることが、がんの発生素地となっているのではないかと考えられています。私たちのゲノムには約2万個の遺伝子が含まれ、これは46本の染色体として存在しています。ゲノム不安定性の一種である染色体不安定性は、この染色体の数や構造が安定に維持されない状態を指し、多くのがんで見られますが、老化でも同じような傾向があることが報告されています。また染色体の構造にも、遺伝的に不活性な領域であるヘテロクロマチンの減少など、がんと老化で共通した性質があることがわかってきました。そこで私たちは本研究において、がんと老化で共通して見られる染色体の構造や動態の特徴を調べ、加齢にともなって現れる染色体構造・動態とがんの発生や進展との関連を明らかにすることを目指しています。これまで、ゲノム情報についてはがんの種類や悪性度と比較されたデータベースが構築され、様々な局面で利用されていますが、がん細胞の画像情報については、その解釈に熟練した観察眼を要し、データベース化は遅れています。そこで、がん細胞とそれに対応する正常細胞の、間期の核構造や分裂期の染色体構造を画像で比較し、がん細胞と加齢個体の細胞との共通項を見つけようとしています（図1）。

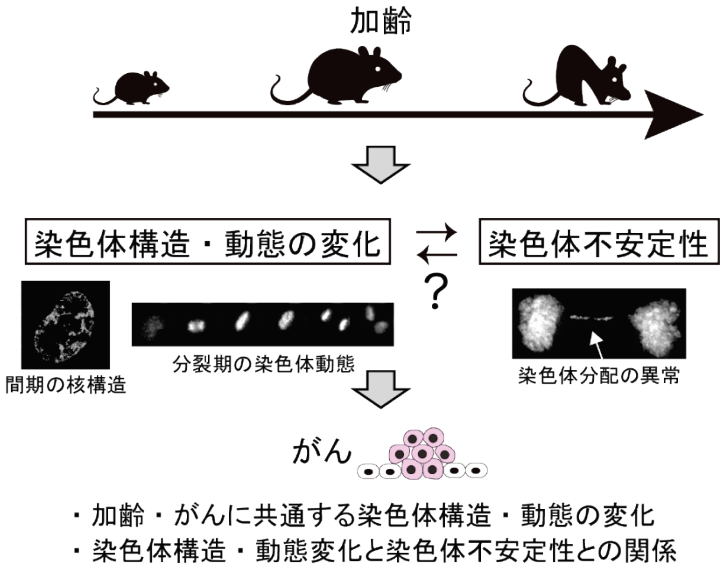


図1:**本研究の概要**

私たちは、まずがん細胞株と正常細胞株での細胞分裂期の染色体の動きを蛍光顕微鏡で観察しました。その結果、がん細胞株では染色体が紡錘体の中央に整列した際の染色体の反復運動が減弱していることを見出しました（図2）。私たちは、これががん細胞で見られる染色体不安定性と関係しているのではないかと考えています。染色体の反復運動が減弱すると、結果として整列した染色体全体の厚さが減少しますが、興味深いことに、老化したマウスの細胞でも整列した染色体の厚さが減少していることがわかりました（図3）。老化したマウスでは、染色体数が異常な細胞の割合も増加しており、これが染色体の反復運動の減少と関係しているかどうかについて現在研究を進めています。

一方染色体の構造については、若いマウスと老化したマウスの細胞の画像を比べて、その違いを調べています。私たちは、違いを客観的に分類・判定するために、コンピューターによる機械学習を用いています。例えば細胞内の核の形を機械学習で比較すると、若いマウスの細胞と老化したマウスの細胞を識別できることがわかってきました（図4）。現在、若いマウスの細胞と老化したマウスの細胞でのヘテロクロマチンの分布の違いや、正常な細胞とがん細胞での核の形の違いなどが、機械学習で識別できるかどうかを調べています。

このようにしてがんの画像データを客観的に解釈する手法を確立し、ゲノム情報と統合したデータベースを作成することで、がんを加齢との関連からより包括的に把握し、がんの発生素地としての遺伝的多様性を生み出す分子基盤を理解すると共に、がんの予防方策の提案や早期発見マーカーの同定を目指します。

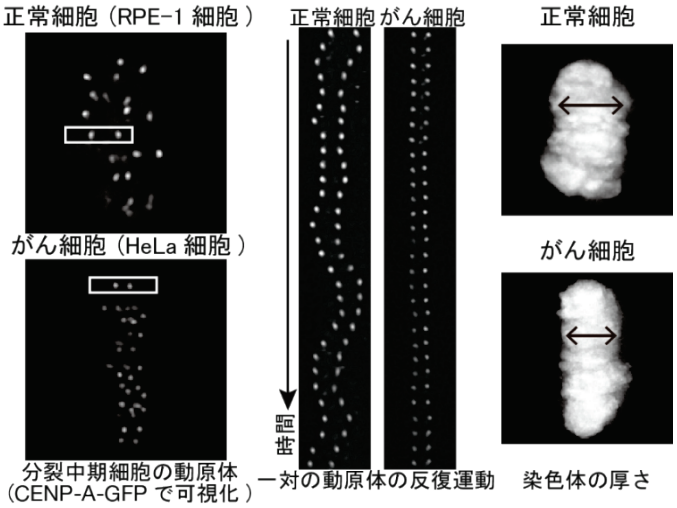


図2:**正常細胞とがん細胞での染色体の反復運動の違い**

がん細胞では、分裂期に紡錘体中央に整列した染色体の反復運動が、正常細胞と比較して減弱している。その結果、整列した染色体全体の厚さが減少する。

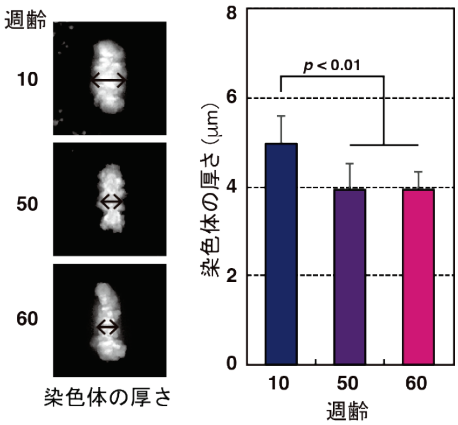


図3:**マウスの老化に伴う染色体の厚さの減少**

10週齢のマウスと比較して、50, 60週齢のマウスでは分裂期に紡錘体中央に整列した染色体全体の厚さが減少している。

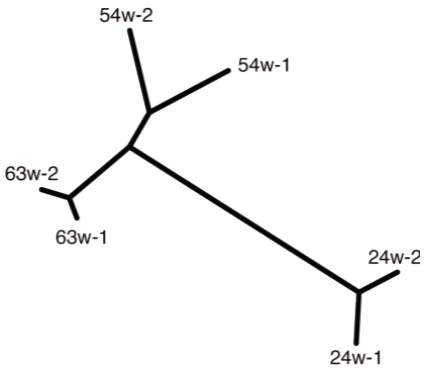


図4:**機械学習によるマウスの老化に伴う核構造の変化の識別**

24, 54, 63週齢のマウス由来の線維芽細胞の核の画像を、機械学習ソフトwndchrmで解析した結果を系統樹で示した。2つに分けた同じ週齢のサンプルは、特徴が類似しているため近くに分類される。24週齢のサンプルに対して、54, 63週齢のサンプルは遠くに分類されることから、異なる特徴を持つと考えられる。

公募研究

がん微小環境における「細胞文脈と行間」の俯瞰的解読と攻略

公募研究　A01-2-18　研究代表者

東京大学先端科学技術研究センターニュートリオミクス・腫瘍学分野 特任准教授 **大澤 毅**

がん細胞を取り巻く環境、すなわち“腫瘍微小環境”は、がん細胞の増殖や転移、浸潤、抗がん剤に対する抵抗性などがんの悪性化に深く関わることが知られています。腫瘍組織は、がん細胞、免疫細胞、血管やリンパ管など様々な細胞集団から構成されており、がん細胞の増殖や進展を助ける環境を構成しています。我々は腫瘍微小環境がどのようにがんの悪性化を促進するのかを理解することで、がんの新しい治療標的の発見や治療法の開発につながる研究を行っています。

がん細胞の増殖には酸素と栄養の供給が必須ですが、がん細胞は血管新生という血管網の構築し酸素と栄養の供給を促すことが知られています。この血管新生を阻害し、がんの栄養と酸素の供給を遮断する“兵糧攻め”が可能になってきましたが、それでもがんを完全に根治するのは難しいというのが現状です。我々は、がん微小環境において酸素・栄養が枯渇したがん細胞の環境適応反応の解明に焦点を当てて研究しています。すなわち、がん細胞と周りの環境がどのようにがんを悪性化に寄与するか？また、抗がん剤に対して耐性を獲得するか？を理解し、そこを克服する新しい治療法の開発につながる研究をしたいと考えています。

がん細胞の環境適応反応　による悪性化機構の解明には、DNAの塩基配列情報（ゲノム）や、ゲノムに施されたそれ以外の情報（エピ　ゲノム）のみならず、RNAの発現上昇や安定性（トランスクリプトーム）、タンパク質の翻訳後修飾（プロテオーム）、代謝機構（メタボローム）が複雑に関与することが最近分かってきています。この腫瘍微小環境の複雑なシステムにおける「細胞文脈」と「行間」の各階層のオミクス情報を統合的に理解し克服することが、我々の本研究課題の目標で大変重要なことだと考えています（図1）。

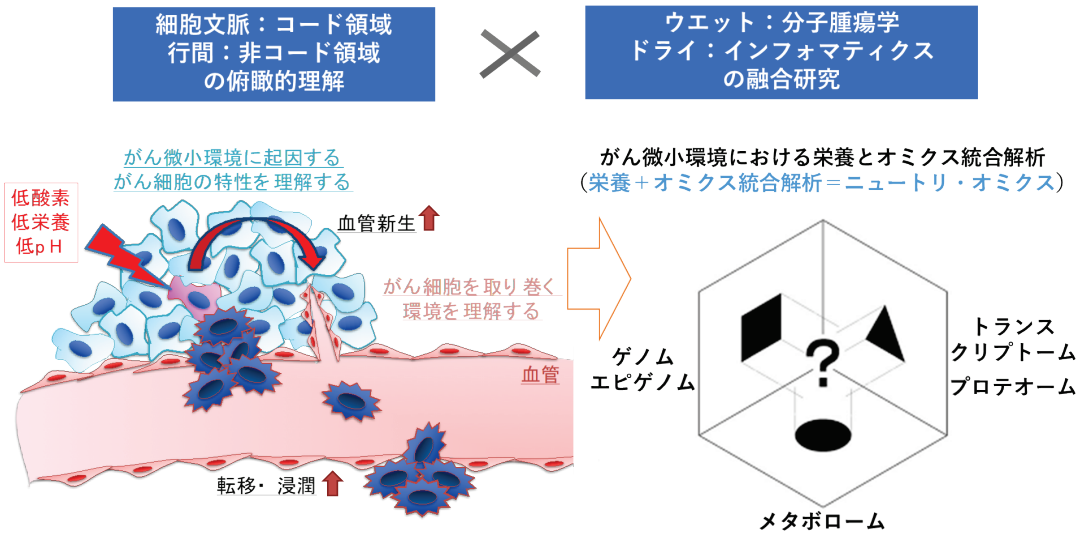


図1:腫瘍微小環境における「細胞文脈」と「行間」の解読から、がん悪性化機構のシステム的統合理解と克服を目指す。

がんの悪性化には様々な要因があり、がん幹細胞という一部のがん細胞が悪性化に寄与することが知られています。我々の研究から栄養と酸素が枯渇した状態で生き延びるがん細胞というのは、実は、がん幹細胞を増やし悪性化することがわかってきました。また、このような過酷な環境に晒されたて生き残ることができたがん細胞は、ある種の選別をされて、抗がん剤や血管新生阻剤に対する抵抗性やがんの再発や悪性化に関連している可能性があると考えています。

これにはどのようながんの環境適応反応があるのでしょうか？がん細胞において特徴の1つが「がん代謝の変化」です。1950年代にドイツのオットー・ワーブルグ博士より提唱され、“がん細胞は正常細胞と違う代謝経路を持っていているという、「ワーブルグ・エフェクト」説でした。特に低酸素のがん細胞では糖質(グルコース)を主に栄養源にする解糖系が亢進することが知られています。また、最近の我々の研究から、低酸素・低栄養・低pHのがん微小環境では単なる解糖系とは異なる様々な代謝経路が重要な役割を果たすことを発見しています。例として、固形がんにおいては不完全な血管構築による血流不全から、がんの中心部が低酸素状態に陥りやすく、その結果として低栄養状態になることが知られています。しかし、低栄養状態におけるがん細胞の応答メカニズムや低栄養環境によるがん悪性化への影響は、未だ不明な点が多いままです。我々は、低栄養状態のがん組織において、細胞膜リン脂質を合成する代謝経路の中間代謝物であるエタノールアミンリン酸が蓄積することを発見しこれが、腫瘍増殖および患者予後に関与するなどがんの悪性化に寄与することを明らかにしました(Osawa et al. 論文投稿中)(図2)。さらに我々は、低酸素・低栄養・低pHのがん細胞において腫瘍の増殖を促進するがん代謝物(オンコメタボライト)の発見や、計算化学を駆使した代謝流速の同定などの研究を精力的に行っています(連携研究者：島村徹平准教授)。

このように新しい代謝変動が栄養と酸素の枯渇状態やpHの変化で起こることを見出しており、さらに、腫瘍微小環境がどのようにがん悪性化を促進するかという観点から連携研究者：島村徹平准教授、神吉康晴助教との密接な連携のもと、がん微小環境におけるゲノム、エピゲノム、トランスクリプトーム、リン酸化プロテオーム、メタボローム、リピドームという各階層の情報を統合し、がんの悪性化や治療抵抗性 に重要な新しいがんの治療標的を見出すための研究を行っております。今後は腫瘍微小環境の「細胞文脈」と「行間」のシステム的統合理解を情報解析(ドライ)と分子生物学実験(ウエット)の融合から実現し、臨床検体情報に応用することで、システムがんの新次元俯瞰と攻略を目指し研究を行っています。このシステム生物学的な解析を中心とし、ドライとウエットの融合から生まれる新しいシステム腫瘍学的な展開から、がんの診断や治療につながる研究をしたいと考えています。

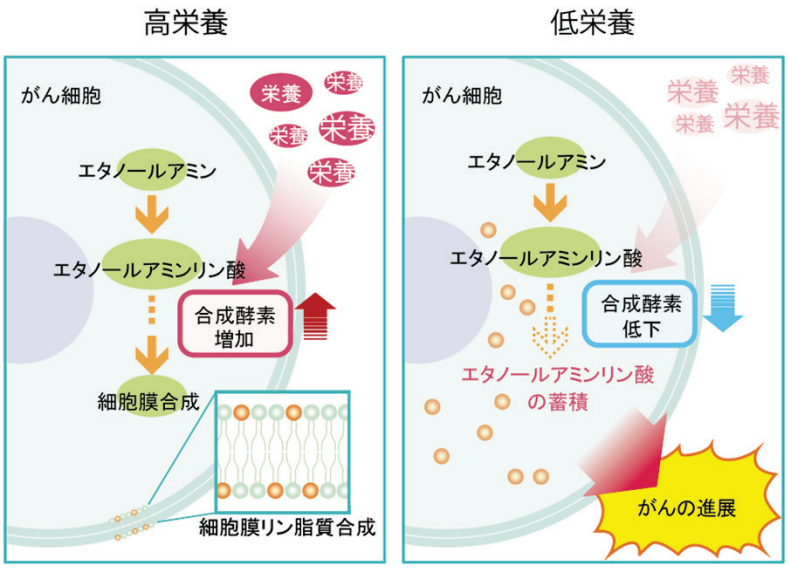


図2:**低栄養環境におけるがん細胞の応答メカニズム。**

(左)高栄養状態では、がん細胞の細胞膜リン脂質の合成が促進する膜。(右)一方、低栄養状態にがん細胞が陥ると、細胞膜リン脂質の合成を低下し、中間代謝物のエタノールアミンリン酸がん細胞内に蓄積する。エタノールアミンリン酸は、低栄養に対する抵抗生を促進することで、がんの生存や進展に寄与する可能性がある。

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

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.15
発行日★平成31年4月18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