

システム癌新次元Newsletter No. 3

2016年11月

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)

がん細胞文脈のシステムの統合理解による 新たながん診断・治療概念の確立

計画研究 A01-1 研究代表者 稲澤 譲治 INAZAWA Johji

東京医科歯科大学 難治疾患研究所 分子細胞遺伝分野 教授

研究の概要

現在、日本人の死因順位の第1位はがんです。3人に1人が、がんで亡くなる時代となっています。高齢化が進むことで、今後一層のがん死亡の増加は避けられません。したがって、がんの克服は国民の健康だけでなく医療費を抑えて健全な社会を継続させるうえでも大きな課題となっています。

老化の生物学的な特徴には、ゲノムの不安定性や染色体テロメアの消耗、エピジェネティクス、タンパク質やミトコンドリアの品質、細胞内の栄養状態・代謝の変化などがあります。加えて、幹細胞の枯渇や細胞間のコミュニケーション不良なども知られています。これら自然に起こる老化は「がんの特性」ともよく一致していることが分かっています。実際、がん細胞では老化の特徴に関与する遺伝子の変異や機能の変調が生じています。高齢者のがんは生物学的には自然老化した細胞とその集合である個体に生じたものであり、個人が生物学的にどのような自然老化状態にあるかの本質を理解して、その背景のもとにがん細胞で

特徴的に起きている変調を理解することは個々人に適したがん医療において重要になります。このことから、私たちは、「がん細胞文脈のシステムの統合理解による新たながん診断・治療概念の確立」するための研究を推進しています。

具体的な研究内容は以下です。個々人で異なるがん細胞文脈を理解するため、上皮間葉転換(EMT; epithelial mesenchymal transition)、がん転移・浸潤性、オートファジー変調をはじめとする種々の悪性特性が検証できるがん細胞株のモデルシステムを確立します。また、がん細胞文脈に関連する機能性小分子のマイクロRNA(miRNA)を探索してがん制御に関連するmiRNAネットワークを明らかにします。また、東京医科歯科大学に設置された疾患バイオリソースセンターを拠点に詳細な臨床情報を付随させた高品質のがんバイオリソースを体系的に収集します。収集された症例検体やモデル細胞株に関してゲノム/エピゲノムシーケンス、トランスクリプトーム、プロテオーム、血清・細胞アミノ酸分析などのオミクス解析を実施します。

これらによって得られたオミクス解析データや機能的スクリーニングデータ、ならびにネットワーク解析などで得られる各種網羅的解析ビッグデータを、計算科学者集団である領域代表者の宮野悟博士らのチームをはじめ領域内の研究者と連携して、アルゴリズム構築ならびにスーパーコンピュータによる、がんの細胞文脈システム変化プロファイリング解析を実施します。これにより細胞文脈構成ネットワークとこれを駆動する関連遺伝子や摂動などを抽出し、候補駆動分子に関しては、再度細胞系や臨床サンプルを用いて機能解析で検証するとともに、遺伝統計学的解析や疫学的アプローチにより患者集団での意義付けやがん細胞文脈の違いによる新たな精密がん医療（Precision Cancer Medicine）を目指したがん層別化分類の可能性を追究します。

私たちが実施する研究課題「がん細胞文脈の

システムの統合理解とその情報に基づくがん診断・治療の最適化」で得られる成果は、新たながん細胞特性の理解とがん創薬に重要な情報と概念を提供するだけでなく、我が国を含む先進国において深刻な課題となっている「高齢者がん医療」の取り組みにおいてもインパクトを提供します。

最近の研究成果

（１）ミトコンドリアの恒常性維持や抗アポトーシス作用、抗酸化ストレス作用、オートファジーといった、細胞保護に重要な遺伝子群を同時にかつ直接的に標的とする、強い抗腫瘍効果を示すmiR-634を同定しました。miR-634は食道扁平上皮がん（ESCC）に対する既存抗がん薬シスプラチン（CDDP）の抗がん効果の増強と、CDDP並びに5-FUの薬剤耐性克服に効果的であることを証明しました (Fujiwara *et al.*, Cancer Res. 2015)（図１）。

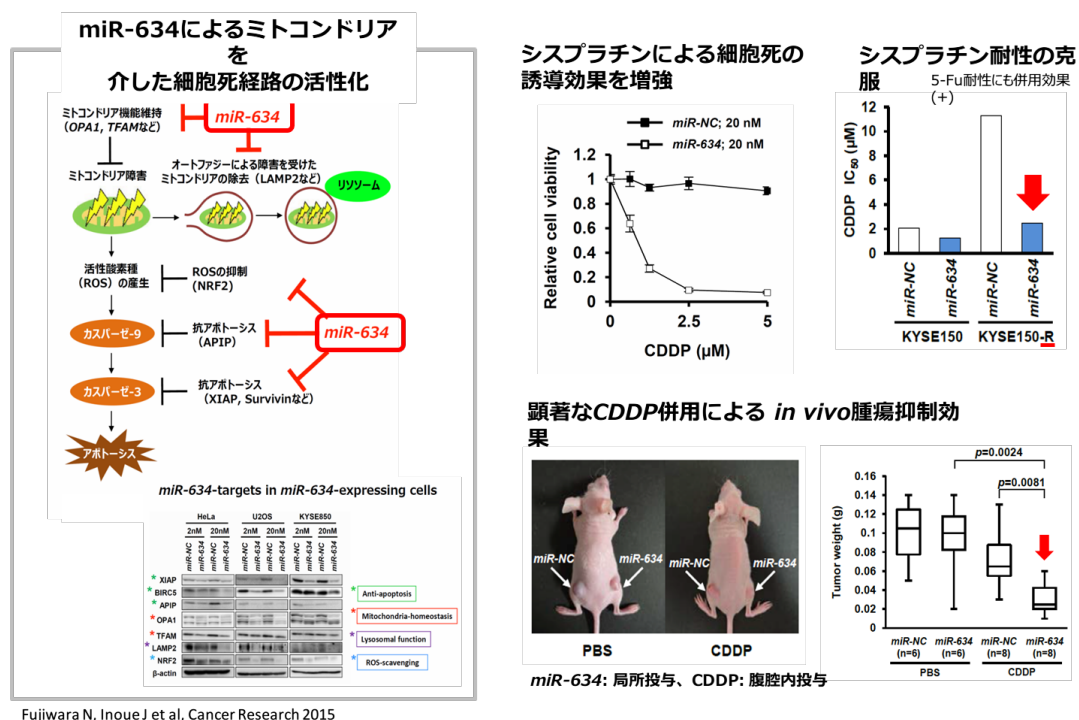


図１ miR-634：核酸抗がん薬としての可能性

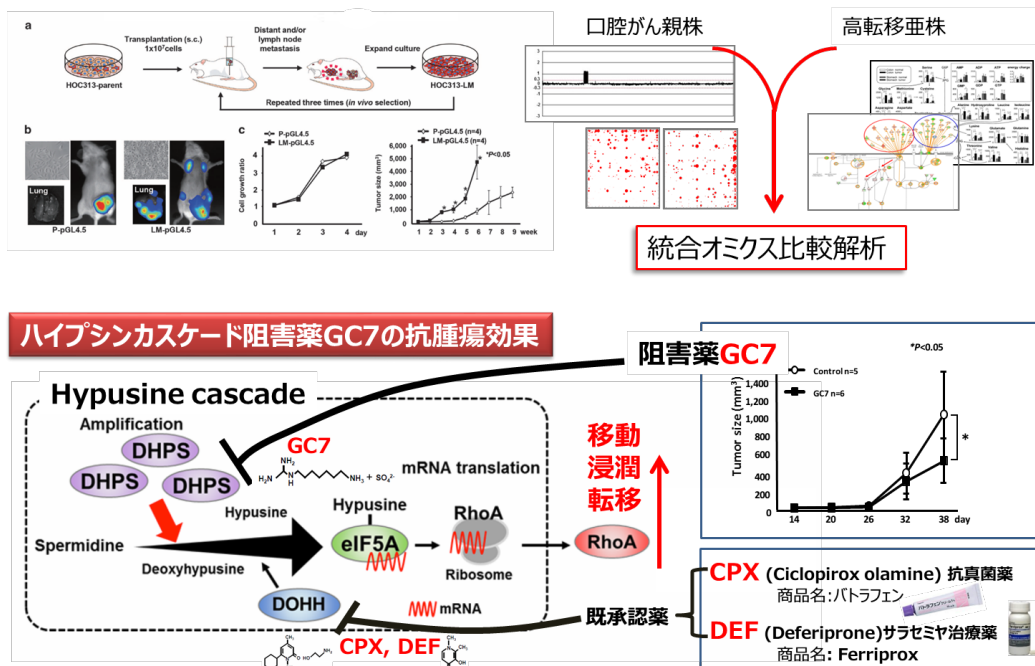


図2 転移・増殖の新規ハイプシンカスケードの発見

(2) 上皮間葉転換 (EMT) はがんの浸潤、転移、薬剤耐性に関与します。最近、WNTシグナル経路に働きEMTを促進する新たなmiRNAとして *miR-544a* を明らかにしました (Yanaka *et al.*, Cacinogenesis 2016) (図2)。

(3) 高転移性口腔扁平上皮がん特異的な遺伝子増幅 (19p13) を見出し、その標的遺伝子として *Deoxyhypusine synthase (DHPS)* を同定し

ました。*DHPS*はタンパク質翻訳制御因子 *eIF5A* のハイプシン化酵素遺伝子であり、その活性化が基質 *RhoA* タンパク質の翻訳亢進、細胞浸潤機能を亢進させることを明らかにした。今後、ハイプシン経路を標的としたがん治療薬への応用や既存薬DRなどが期待されます (Muramatsu *et al.*, Oncogene 2016) (図3)。

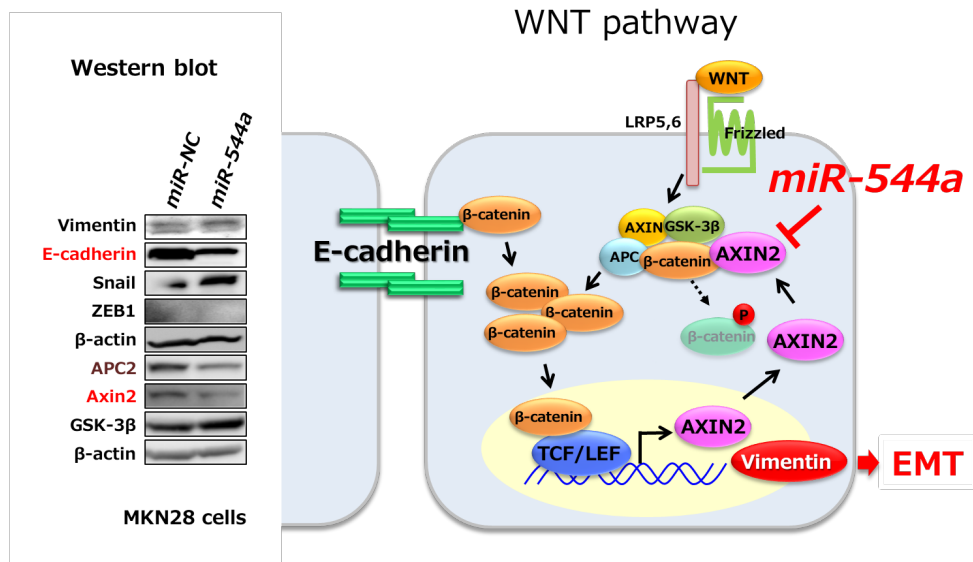


図3 胃がんのEMT制御 *miR-544a* の発見

Information

オフィシャルWebサイト

<http://neosystemscancer.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のWebサイトでご覧ください。

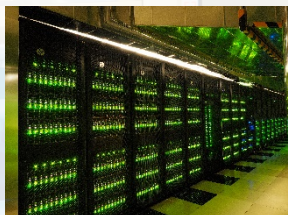


Human Genome Center

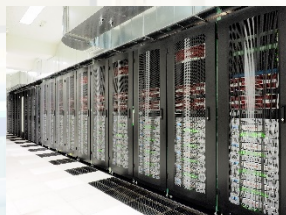
東京大学医科学研究所
ヒトゲノム解析センター
スーパーコンピュータ

<http://supcom.hgc.jp>

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

新学術領域研究「システム癌新次元」ニュースレター No. 3

発行日★平成28年11月11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4-6-1

TEL: 03-5449-5615 FAX: 03-5449-5442

E-mail: miyanolab-jimu@edelweiss.hgc.jp