システム癌新次元Newsletter No. 5

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)

肺がんの分子病態を ノンコーディング RNA から俯瞰するシステム的統合研究

計画研究 A01-3 研究代表者 高橋 隆 TAKAHASHI Takashi

名古屋大学 大学院医学系研究科 分子腫瘍学分野 教授



ヒトゲノムのシーケンスの解読完了から10年以上が経ち、シーケンス技術の革新と相まって、がんは、ヒトの発生・成長・生命の恒常性維持に欠くべからざる蛋白を規定する、複数の遺伝子異常の多段階的蓄積によって生じることが明確となりました。一方で、多くの変異は、蛋白に翻訳される高々1.5%ほどのゲノム領域外に生じており、それらは必ずしもすべてが単なるパッセンジャーではないと想定されます。しかし、ノンコーディング領域に生じた変異のがんの発生・進展への寄与の詳細は、ほとんど分かっていません。

さて、ヒトゲノム上には、メッセンジャー RNAに転写され、さらに蛋白に翻訳されて機能 する遺伝子の他に、翻訳されずに転写された RNA分子そのものが機能を持つ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。この10年余りの間に、ノンコーディングRNAの一種のマイクロRNAの発現異常が果たす重要性が明らかとなりました。また、マイクロRNAによるmRNAと蛋白の発現抑制の分子機序は明らかとなりました。一方で、例えば、より長い鎖長を持つlong non-coding RNA (lncRNA) などの他のノンコーディングRNAの関与やその分子機能は、未だほとんど解明されていません(図1)。

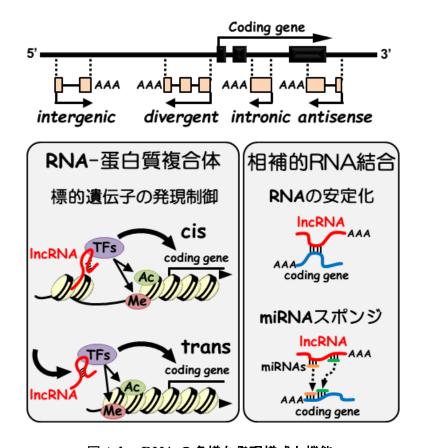


図 1 IncRNA の多様な発現様式と機能

そこで、本計画研究においては、とくにマイクロRNAやIncRNAなどのノンコーディングRNA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ようとしています。そのためにノンコーディングRNAとmRNAのトランスクリプトーム、及び、プロテオームの大規模な網羅的発現解析データをもに、スーパーコンピュータを駆使したシステム生物学的手法による遺伝子発現制御関係の推定を進め、ヒトがんの発生・進展に重要な関与が示唆されるノンコーディングRNAを探索・同定するという、"ドライ"のアプローチを統合した研究を展開しています。

た、逆に "ウェット"の実験研究を基盤として 見出した肺がん関連のノンコーディングRNA が、遺伝子制御ネットワークにおいて担う役割 を、 "ドライ"の解析から推定していくという アプローチも進めています。

これらのウェット(生化学、分子生物学、細胞生物学、動物モデル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、がんの分子病態をシステムとして読み解いて、肺がんの発生・進展に重要な役割を担うノンコーディングRNAを同定し、その分子機能の全貌に迫っていくことが可能になるものと期待しています。

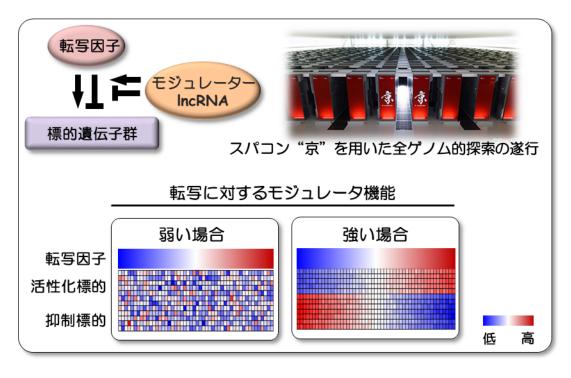


図 2 モジュレーター lncRNA の "京"によるゲノム網羅的探索



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 Cente

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

