



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. 7

2017年5月

CONQUERING CANCER THROUGH
NEO-DIMENSIONAL SYSTEMS
UNDERSTANDING

システムの統合理解に基づく乳がん 術前化学療法の応答性予測

公募研究 A01-3-16 研究代表者

東京医科歯科大学難治疾患研究所分子遺伝分野 教授 三木 義男



近年、抗がん剤治療は素晴らしい進歩を遂げ、難治性の進行がん患者の寿命を延ばし、がん治療を大きく変えたと言えます。しかし、同じがんでも、抗がん剤が有効な症例もあれば無効な症例もあり、また、抗がん剤はほとんど無効ながんも存在します。このようながん治療の個人差を規定する因子として、(1)がんの個性、(2)患者の体質が挙げられます。オミックス技術が普及し、臨床的特性と対比することにより「がんの個性」や「患者の体質」を規定する因子を系統的に解析することが可能になりました。そこで、私たちの研究グループでは、乳がん患者を対象に、抗がん剤投与前のがん組織における遺伝子発現情報を応用し、乳がん抗がん剤治療の効果を予測する因子を検討しています。

具体的には、病期Ⅱ～Ⅲaの比較的進行した乳がん症例に対し、パクリタキセル

やドセタキセルあるいは FEC followed by paclitaxel で術前抗がん剤治療を行い、抗がん剤投与前に針生検でがん組織を採取します。術前の抗がん剤治療効果は、手術による摘出標本の詳細な病理学的解析により、診断しました(図1)。この検体から、可及的ながん細胞のみを採取しマイクロアレイ解析による遺伝子発現データを集積、解析します。これまでに、微小管阻害剤であるタキサン系抗がん剤のパクリタキセルとドセタキセルによる治療症例の解析を進めました。傾向性検定や SIGN-BN による感受性関連遺伝子ネットワークの推定により、パクリタキセル有効症例で有意な発現変動を示した 645 遺伝子から、感受性と関連の強い 434 エッジ (281 ノード) を抽出、また、ERBB2 がハブ遺伝子である可能性を見出しました。さらに、パクリタキセル感受性を予測する 27 遺伝子を同定しました(図2)。

私たちはさらに精度の良い、また、パクリタキセルのみならずドセタキセルを含むタキサン系抗がん剤の効果予測因子の探索を進めています。具体的には、パクリタキセルにより治療された症例に、ドセタキセル治療症例を加え、タキサン系抗がん剤の治療効果予測因子の同定を進め、また、検体ががん組織から、miRNA および DNA を抽出し、網羅的なmiRNA 情報、DNA メチル化情報を収集する計画です。治療応答性を規定する分子情報の抽出を、より高精度に効率的に行うため、mRNA 情報に遺伝子発現の抑制因子として知られる miRNA 情報、DNA メチル化情報を合わせて統合的に解析することにより、細胞内の mRNA-miRNA 間、mRNA-DNA メチル化間の相互関係規定情報が遺伝子あるいはネットワーク選定条件に追加され、より正確な細胞機能特性の抽出が期待できます(図3)。

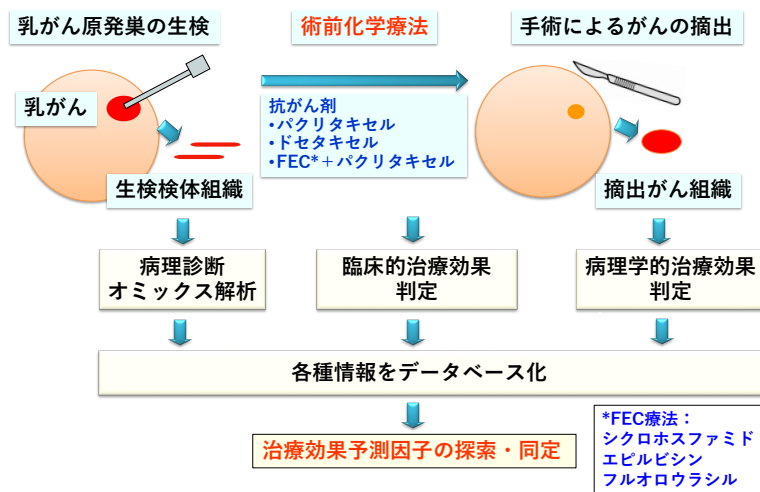


図1: 乳がん抗がん剤治療の効果予測因子探索研究

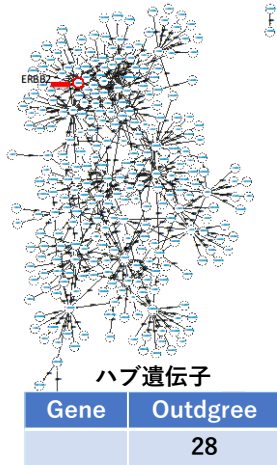
抗がん剤治療が目覚ましい進歩を遂げた現在でも、同じ種類のがんに同じ抗がん剤で治療されても、その治療応答性や予後は患者間で異なることがしばしば観察されます。従って、今、各々のがん患者に対し有効な抗がん剤を選択することが非常に重要です。しかし、特に乳がん

は、ホルモンやDNA損傷修復関連因子など多くの因子が関わり、また、遺伝的多様性や異質性が高く、真の予測因子を同定することは容易ではありません。そこで、本研究の成果による各患者に対する抗がん剤の有効性診断およびそれに基づく最適な治療の実現によって安全で有効な治

療の提供が可能になり、国民医療の質的向上、無用な治療の防止、副作用の軽減による医療経済への貢献が期待され、本研究の意義は大きいと考えています。

SiGN-BNによる感受性関連遺伝子ネットワークの推定

感受性と関連の強い434エッジ(281ノード)を抽出、Cytoscapeで可視化



Elastic Net 解析により、ネットワークを構成する281遺伝子から、感受性を予測する27遺伝子を選出

Official_Gene_Symbol	Location	Gene_ID
PIK3R3	1p34.1	8503
DNBC1	1q42.1	27146
GTF2H2C_2	5q13.2	730394
HIST1H2BE	6p22.1	8344
HIST1H2BI	6p22.1	8346
SPDYE1	7p13	26056
ZNF862	7q36.1	643641
OSTF1	8q13-q21.2	2678
WDR34	9q34.11	89891
GLUCY1A2	11q21-q22	2877
DCUN1D5	11q22.3	84259
GORDC1C	12q24.1	2388
SOC31	16p13.13	8651
SPR62	17p13.2	12476
NLK	17q11.2	51701
ERBB2	17q12	2884
GRB7	17q12	2886
ORMDL3	17q12	94103
PGAP3	17q12	93210
KAT2A	17q21	2848
TMEM101	17q21.31	84336
CRHR1-IT1	17q21.31	147081
FTSJ3	17q23.3	117246
SMANCO2	17q25.3	6883
SLCGA16	19q13.33	28968
H2BFB	21q22.3	54146
SMTN	22q12.2	6525

図2:パクリタキセル感受性を予測する27遺伝子の同定

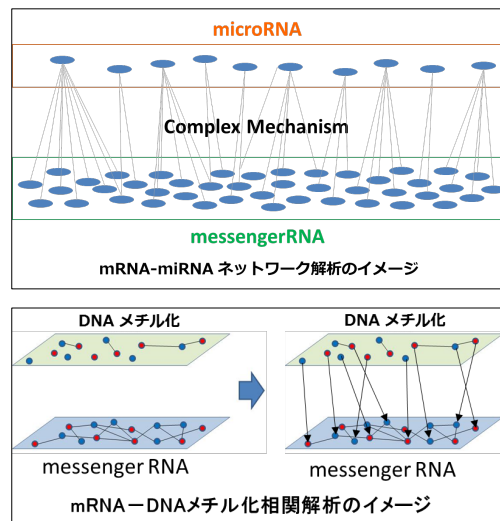


図3: システム的統合理解に基づく乳がん術前抗がん剤療法の応答性予測

多段階発癌に於ける低酸素応答機構と 癌抑制遺伝子のクロストークに迫るオミクス解析

公募研究 A01-4-16 研究代表者

京都大学放射線生物研究センターがん細胞生物学分野 教授 原田 浩



私達ヒトの体は膨大な数(一説によれば約 60 兆個)の細胞でできていますが、本を正せばたった 1 つの受精卵が必要な時に必要な分だけ分裂することで出来上がっています。細胞の中には、この“必要な時に必要な分だけ”を可能にする遺伝子が備わっており、しばしば車のアクセルとブレーキに例えられます。細胞が分裂する時にはアクセル役の遺伝子が機能してブレーキ役の遺伝子は機能しない状態になり、細胞が分裂しない時にはその逆の状態になります。このアクセルとブレーキの機能が壊れて細胞分裂が暴走を始めると、体の中に「がん」が発生します。

ヒトの細胞には複数のアクセルとブレーキを備わっていますので、仮にその内の 1 つが壊れたとしても簡単にはがんは生じません。しかし複数のアクセル遺伝子とブレーキ遺伝子に段階的に変異が蓄積し、

徐々にその機能が失われた場合には、体内にがんが生じることになります。これを多段階発がんと呼び、その過程ではよく APC というブレーキが壊れ、Ras や Myc といったアクセルが踏まれたままになり、そして p53 というブレーキがさらに効かなくなることが知られています(図1)。しかしながら、p53 の機能喪失を引き金にがん細胞が一気に悪性化して転移・浸潤・増殖を開始するメカニズムは完全には分かっていません。

がん細胞が増殖して、腫瘍組織が数ミリ程度の大きさに達すると、その中には血管から十分な酸素が供給されない低酸素がん細胞が生じます。これまでの研究で私達は、低酸素環境下で活性化する新たな遺伝子ネットワーク p70-HIF-1 経路を見出し、これががん細胞の転移・浸潤能を誘導する可能性を見出しました(分子量

70kDa の遺伝子産物が HIF-1 という遺伝子を活性化するので p70-HIF-1 経路と呼びます)。また興味深いことに、上述した p53 という遺伝子が、通常は p70-HIF-1 経路を抑制していることを見出しました。この結果は、多段階発がんプロセスで p53 が機能を失うことを引き金に、p70-HIF-1 経路ががん細胞の転移・浸潤能を活性化するというメカニズムが存在する可能性を示しています(図1)。私達は、この p70-HIF-1・p53 の3者が如何に相互作用しているのか、またがん患者の細胞の中でこれらの遺伝子にどのような変異が蓄積しているのかを明らかにすることによって、がんが発生するメカニズムを理解し、新たな診断・治療法の確立に繋げることができると考えています。

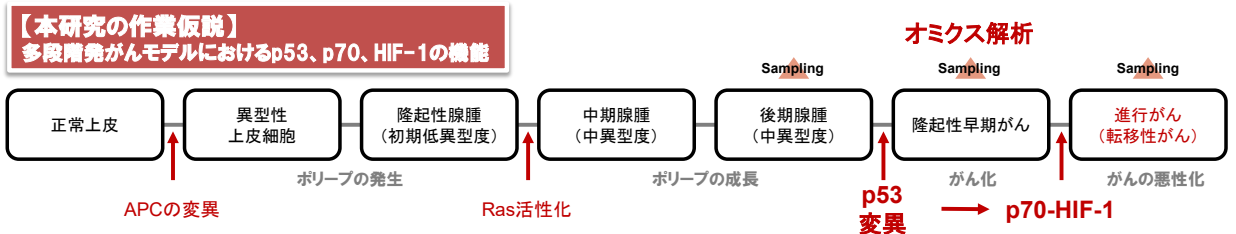


図1

本研究に着手してちょうど1年が経ちましたが、これまでの成果として、p70 蛋白質の中に存在する HIF-1 を活性化するために必要な機能領域を絞り込むことが出来ました。そして私達は「この領域に変異が蓄積することで恒常的に p70-HIF-1 経路が活性化しているケースがあるかもしれない」との仮説を立て、がんのデータベース (TCGA: The Cancer Genome Atlas) に登録されている全悪性腫瘍約 10,000 例を対象に、p70 遺伝子内の DNA 配列を解析しました。しかし仮説に反して、私達が同定した p70 の機能領域の中に遺伝子変異が集積しているという結果は認め

られませんでしたが。その一方で非常に興味深いことに、京都大学医学部附属病院で収集したヒト肺がん 250 症例を対象にした研究で、p70 蛋白質が腫瘍組織の中で過剰に発現しているほど、肺がん患者の生存期間が短いことが明らかになりました (図2左)。この結果をもとに私達は現在、p70 の腫瘍内発現が患者によって異なる理由を解明しようと、メチロームという最新技術を用いた研究に着手しています (図2右)。また、上述した全悪性腫瘍約 10,000 例を対象にした TCGA データベースを再活用し、p70 蛋白質の発現量を左右する DNA 上の領域 (プロモーター領域など) に

特定の遺伝子変異が蓄積していないかを解析しています (図2右)。

この様に、データベースを活用したがん研究と、培養細胞や実験動物を対象にした従来の生物学的ながん研究とを並行して実施することで、p70-HIF-1 経路の全容を体系的に捉えることが可能になります。こうしたがん研究を通じて私達は、がんが発生する基本原理を理解し、新たな抗がん剤の開発に繋がる礎を築くことを目指しています。

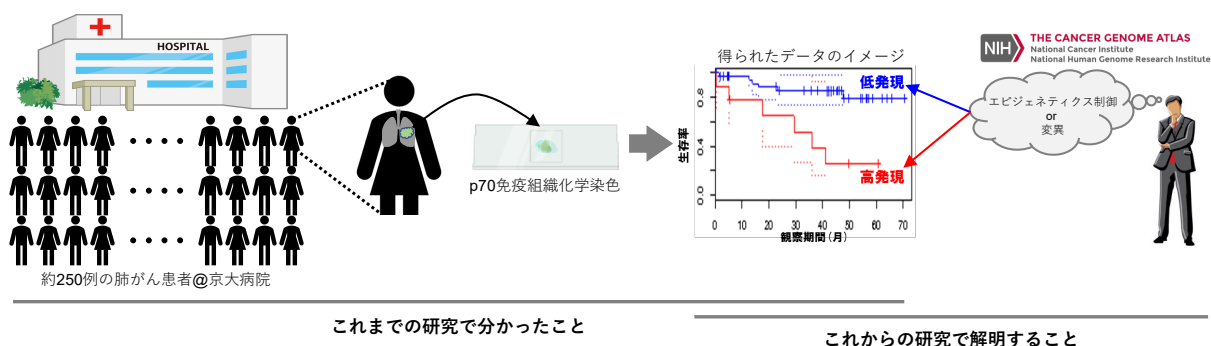


図2

Information



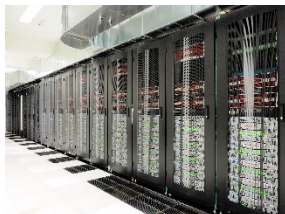
Human Genome Center

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.7

発行日★平成29年5月31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