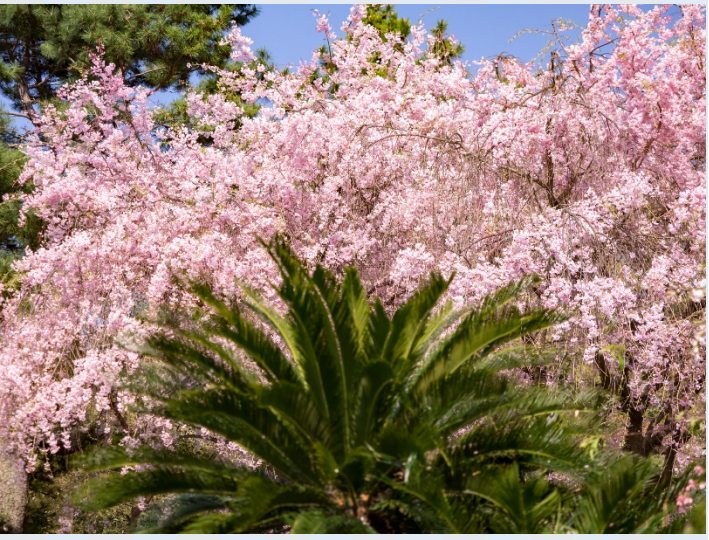
システム癌
新次元

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)



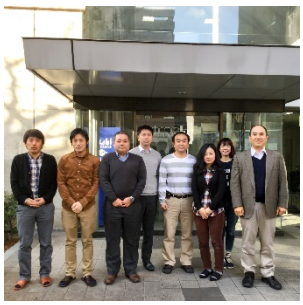
Newsletter No.8

2017年6月

CONQUERING CANCER THROUGH
NEO-DIMENSIONAL SYSTEMS
UNDERSTANDING

公募研究

新規エストロゲン依存性乳癌の多段階発癌機構のシステム的統合理解



（右端が片桐）

公募研究　A01-5-16　研究代表者

徳島大学先端酵素学研究所ゲノム制御学分野 教授 片桐 豊雅

がんは、主にがん遺伝子、がん抑制遺伝子・DNA 修復遺伝子にゲノム・エピゲノム異常が蓄積することによって発生、進展します。最近では、大規模なゲノム解析により、多くのがんにおけるゲノム変異・エピゲノム異常のカタログ化が進み、がん化の分子機構がより詳細に解明されてきています。このように集積された「がんゲノムデータベース」を見ると、全てに症例にがん発生・進展に重要な遺伝子の「ドライバー変異」があるわけではありません。特に、がん抑制遺伝子に関しては、ドライバー変異やエピゲノム異常によって機能喪失の認められない症例が多数あります。例えば、代表的ながん抑制遺伝子 p53 において、体細胞変異のないがん細胞の一部では MDM2 によるユビキチン化を介した p53 タンパク質の分解による p53 不活化機構の存在が明らかとなっていますが、体細胞変異の認められないがん抑制因子の不活化機構はほとんどが分かっていません。一方、ホルモンやがん遺伝子の活性化など様々な発がん関連ストレスによって、がん抑制遺伝子が活性化（機能・発現亢進）することが報告されています。しかしながら、このような発がんストレスにて、ブレーキ役のがん抑制遺伝子が活性化されて、その抑制機能を発揮することは、がん細胞の悪性形質獲得・進展に極めて不都合であり、がん抑制遺伝子やその産物の抑制機能喪失の新たな分子機構の存在を意味しています。

わたしたちは、乳がんを対象にして網羅的遺伝子発現解析や次世代シーケンス解析を通じて、治療標的分子の同定から、その機能解析を通じた乳がん治療薬の開発を目指した研究をすすめています。乳がんは、本邦の女性のがんにおいて最も頻度の高いがんです。その乳がんの約 70 % は女性ホルモンであるエストロゲン（E2）依存性であり、E2 によるエストロゲン受容体（ERα）の活性化を通じて乳がん細胞の増殖を促進します。その治療としては、この E2/ Erα シグナルを標的とした内分泌療法が基本となっていますが、長期服用による耐性獲得や副作用の問題があり、その分子機構の解明からの新規治療薬の開発が望まれています。

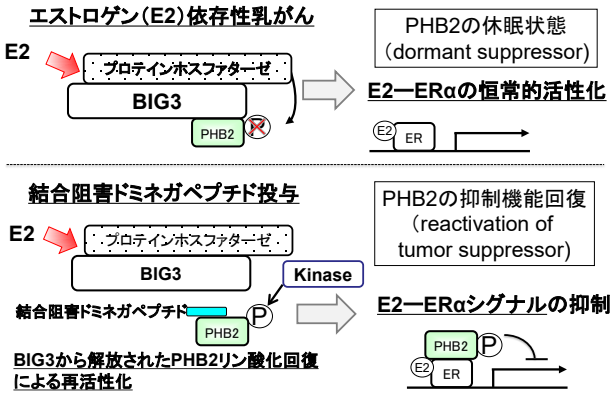


図1: BIG3 はセリンスレオニンフォスファターゼの調節サブユニットとして機能して PHB2 を脱リン酸化する

わたしたちは、がん抑制分子の1つとして、乳がんにおける E2/ Erα シグナル抑制因子 PHB2 (Prohibitin 2) の役割に着目してきました。PHB2 はあらゆる E2/ Erα シグナルを抑制する因子である一方、E2 依存性の ERα陽性乳がん症例において非常に高いタンパクレベルの発現を認めておりました。また、がんゲノムデータベースを調べても、PHB2 には体細胞変異も認められませんでした。この「無傷な PHB2」の E2/ ERαシグナルに対するブレーキが機能することは、ERα陽性乳がん細胞にとって極めて不都合であることから、新たな PHB2 の抑制機能喪失機構が存在していると考えました。

この機構を解明する糸口として、われわれは、これまでに網羅的遺伝子発現解析を通じて同定した乳がんにて高頻度に発現亢進を認めるがん特異的分子 BIG3 (Brefeldin A-inhibited guanine exchange 3) に着目しました。詳細な機能解析の結果、BIG3 はセリン／スレオニンプロテインホスファターゼ PP1Cα の調節サブユニットとして機能し、PHB2 をその基質として結合することで、脱リン酸化を導いて、その抑制機能を制御していることを見いだしました。つまり、抑制因子 PHB2 は休眠状態となっていると言えます。このことにより、E2 依存性の ERαの恒常的な活性化が促進されます（図1上）。さらに、BIG3-PHB2 相互作用阻害ドミナントネガティブペプチドを開発し、これにより BIG3 より解放された PHB2 の抑制活性により、E2 依存性の乳がんに対して抗腫瘍効果を認めることも明らかとなり、抑制因子を利用した治療薬の開発の可能性も示唆されました（図１下）。

このような背景から、本研究計画では、1）次世代シーケンス解析による新たな無傷ながん抑制遺伝子の探索、2）プロテオーム解析による PP1α/BIG3 複合体に結合する抑制因子の探索、3）ホルモン刺激、がん遺伝子の活性化によって活性化（発現亢進）される抑制タンパクの探索を通じて、PP1α/BIG3 複合体による脱リン酸化を介した「新たながん抑制因子の機能喪失機構」を明らかにしたいと考えています。これらの成果によって、最終的には、PP1α/BIG3 複合体による抑制因子の不活化機構を含めた E2 依存性乳がんの多段階発がん機構を提唱したいと考えています。

現在は、次世代シーケンサーの発展により、多くの体細胞変異およびエピジェネティック異常が包括的に同定され、それらの意義も解明されてきています。しかし、このような異常のない無傷な抑制因子が本研究の成果により、機能喪失機構が明らかにされることによって、より正確で詳細ながんの多段階発がん機構の統合的理解が可能となるものと考えています。

さらに、治療の観点からも、これまではドライバー遺伝子やパスウエイを標的としたピンポイントの分子標的治療薬の開発が主流となっていますが、「BIG3-新規結合タンパク質相互作用阻害ペプチドの樹立」は、元来、がんの発生・進展に関係する経路を抑制する役割を担っている因子の抑制機能を呼び覚ますことをコンセプトとしていますので、抗がん剤投与にてみられる耐性獲得に関係する経路をはじめ、あらゆるがん関連経路を制御することが可能になると考えています。この「抑制因子群再活性化を利用した、“休眠ブレーキ再活性化創薬”」の開発を進めて、抑制因子群の再活性化による包括的ながん関連パスウエイの制御を目指し、（図2）、最終的には、多くのがんに苦しむ患者さんの一助となれればと考えています。

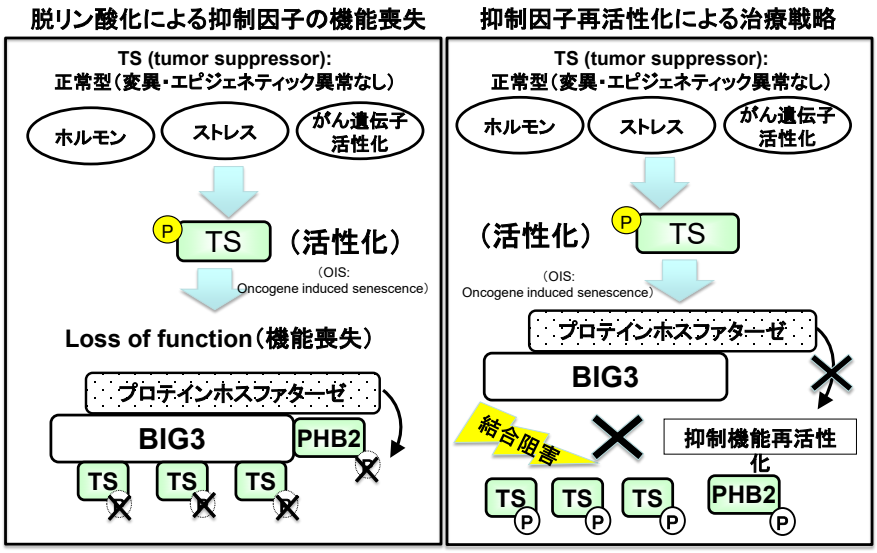
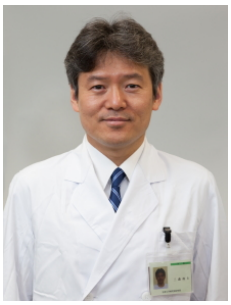


図2: BIG3 プロテインホスファターゼ複合体による新規がん抑制因子不活化機構の提唱と治療戦略

公募研究

われわれのめざす異分野融合とシステムとしてのがんの理解



公募研究　A01-6-16　研究代表者

九州大学病院別府病院 教授 三森 功士

分担研究者の九州大学病院別府病院の三森功士（みもりこおし）でございます。小生は今回の課題採択よりはるか以前に文部科学省学術調査官をさせていただいた経験がございまして、新学術領域が「異分野融合による革新的な研究の発展」をめざすというミッションを帯びていること認識をしております。また、本領域「システムがん」は様々な新学術領域班のなかにおいて数少ない「がん関連」の領域であり、多くのがん研究者の衆目を集める「がんをシステムとして捉え解明していく」、重要な領域であると理解しております。以下、この 2 点についてわれわれの取り組みを述べさせていただきます。

まず最初に、われわれの分担研究の目的は、「腫瘍内遺伝学的不均一性（多様性）の創出機構の解明と制御法の開発」であります。先行研究の結果により「大腸癌の腫瘍内遺伝学的不均一性は増殖速度に影響を及ぼさない中立な変異の蓄積によって生じており、その発生様式は全体と部分が相似している (Uchi Takahashi et al. PLoS Genet 2016)。」という仮説をたてるにいたりました。したがって本研究では、大腸癌患者より採取したがん細胞から作成した Patient-derived Xenngraft (PDX) マウスを用いた全エキソームシークエンスと、コンピューターシミュレーションモデル（Branching Evolutionary Process (BEP)(開発者：連携研究者・新井田 厚司先生)）によって、腫瘍内遺伝学的不均一性の時間的、空間的な発生様式を明らかにします。がんの進化を再現する動物実験モデルを用いて、ヒト大腸がんのデータを再現、検証し腫瘍内遺伝学的不均一性がどのような様式で生じるのか、がんの増殖速度をコントロールする治療戦略に役立てたいと考えています。また多様性を形成するがん全体のシステムについても理解し戦略を構築してまいります。

異分野融合による推進

先述のごとく異分野融合による新しい価値の創造は、本助成のひとつの目的でありますが、私どもとしては、(1) 動物実験モデル、(2) スパコンシミュレーションそして (3) 実際のがん臨床の経験。以上3つを異分野と考え、融合させたいと愚考しました。特にわれわれは臨床の duty を背負った教室であり、(1)(2) 基礎研究と (3) 実践的な臨床とを有機的に融合させることが可能な環境下にあります。

多様性の精緻かつ低侵襲な評価法あるいは克服する治療薬の開発をめざしていますが、がん根治ではなく共生を目指すというのも実際の臨床を勘案した場合では現実的な戦略かもしれません。たとえば、概念的には図１の様に、担癌状態にある患者は治療抵抗性クローンと感受性クローンの割合を常に一定に保てば、個体を滅ぼすこと無く共存できるかもしれない。動物実験レベルでは、このコンセプトは実践され証明されています（図2）。さらに実際のがん診療上、図のごとく年齢や全身状態（Performance Status の増悪）など様々な理由により標準治療を投与することができないことがあります。興味深いことに供覧した末期がん症例（図3） のごとく、われわれは標準量を用いる事ができなかったが、少量（対標準量 45 %）をコンプライアンス良く投与することにより、たとえ肺転移や腹腔内リンパ節転移が存在しても長期生存を実現しえた末期大腸がん症例などを経験しています。しかしヒトがんで実施するためには、担癌患者のクローナリティを精確に把握する必要があり、血中 ctDNA など評価方法の確立を行い、前向き研究の戦略を考案する必要があります。

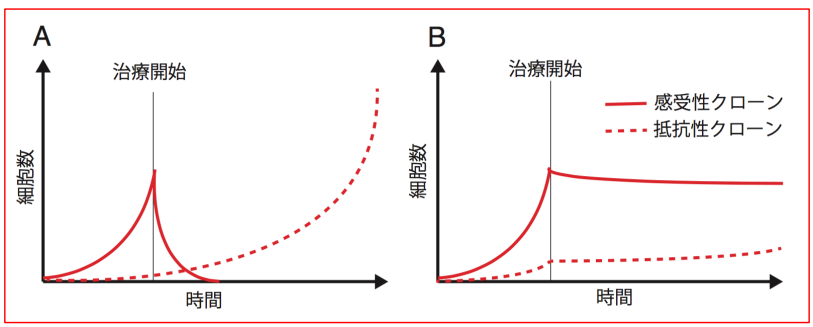
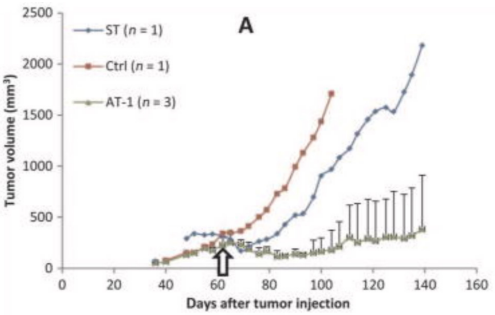


図1

多様性の克服にむけたがんシステムの理解

さらに臨床に活かすことができる真のがん診断・治療法を勘案する場合、腫瘍免疫応答を含めがん微小環境社会全体を俯瞰することがますます重要になってきました。とくに腫瘍免疫応答はがん進化と多様性、転移再発機構を勘案する上で、極めて重要であるという知見も散見されます。したがって、今回われわれが推進している Patient-derived Xenngraft (PDX) マウスの多様性形成実験においても、ゲノム変異の進化と微小環境における応答レベルの違いについても俯瞰して解析し、治療法を勘案したいと考えています。われわれは経時的にも環境的にもヒト癌組織と常にアクセスできる状態にあり、これを活かして実臨床に役立ち市民のみなさまにも分かりやすい研究をめざして頑張りたいと存じます。



Ctr: 無治療マウス皮下腫瘍
ST: 標準量投与マウス皮下腫瘍
AT1: 初回のみ標準量、以後減量群

（Sci Transl Med. 2016 8(327):327ra24）

図2

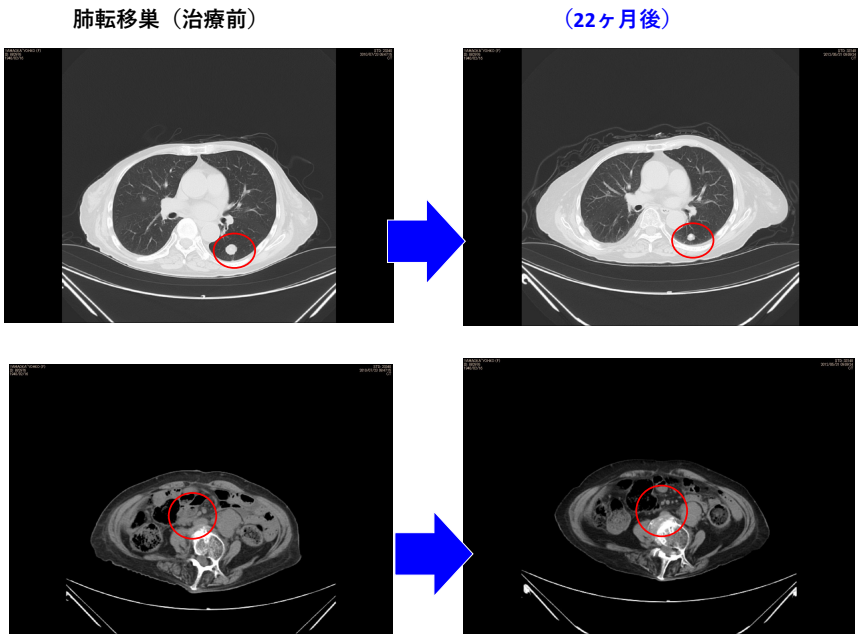


図3

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.8
発行日★平成29年6月1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