

ポスト「京」重点課題 2

個別化・予防医療を支援する統合計算生命科学

NEWS LETTER

Vol. 2

Contents

- Research Interview
大規模データ解析で生命システムを明らかに
- Information
お知らせやイベント情報

INTEGRATED
COMPUTATIONAL LIFE
SCIENCE TO SUPPORT
PERSONALIZED AND
PREVENTIVE MEDICINE



Research Interview

Subtheme **A**

大規模データ解析で生命システムを明らかに



小川 誠司 京都大学大学院医学研究科
サブ課題A 分担責任者

サブ課題A「大量シーケンスによるがんの個性と時間的・空間的多様性・起源の解明」は、世界に類のないスケールでゲノムをはじめとするデータを解析することで、一人ひとりのがんの本態を捉えた最適な治療の探索法を研究している。昨年、サブ課題A 宮野悟責任者と小川誠司分担責任者を中心とする研究チームが、「がん細胞が免疫細胞の攻撃を逃れる仕組み」の一つを解明した。成果やその目的などについて話を聞いた。

免疫細胞の攻撃にブレーキをかけて増殖するがん細胞

本来、生体には「免疫」と呼ばれる働きが備わっていて、体のなかにウイルスに感染した細胞やがん細胞など、異常な細胞がないかを監視し、そうした異常な細胞をみつけると攻撃をして除去しています。人々が健康に過ごせるのは、この「免疫」の働きが深く関係しています。がんの場合、遺伝子の変異などによって生じた「ネオ抗原」と呼ばれる、正常の細胞では存在しないはずの抗原が細胞表面に提示されますが、T細胞と呼ばれる免疫細胞の一つは、このようなネオ抗原を提示しているがん細胞を本来の自分ではないと認識して攻撃・殺傷することにより、がんの発症を防いでいます。

しかし、がん細胞はT細胞からの攻撃を逃れるために「ネオ抗原」を隠したり、T細胞がうまく働かないようにPD-L1というタンパク質を細胞表面に出したりします。このPD-L1タンパク質と、T細胞のPD-1タンパク質が結合すると、T細胞は攻撃をやめてしまいます。がん細胞はこの結合で、免疫による攻撃にブレーキをかけて、T細胞からの攻撃を逃れようとするのです(図1)。

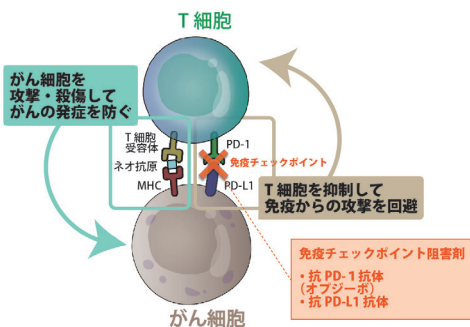


図1: がん細胞が免疫攻撃を逃れるしくみ

PD-1やPD-L1が結合してブレーキがかかる部分を免疫チェックポイントといいます。そしてブレーキを阻害する薬である抗PD-1抗体や抗PD-L1抗体は、免疫チェックポイント阻害剤と呼ばれています。それらの薬剤は、がん免疫の働きを回復させ、がん細胞の増殖を阻止することができると考えられており、実際の治療で使用されています。悪性リンパ腫や、肺がん、メラノーマなどの多くのがん種で、顕著な臨床効果を示してきており、末期がんの患者さんにも効果が認められています。

免疫チェックポイント阻害剤の治療効果を予測する

しかし免疫チェックポイント阻害剤は特定のがん種では極めて高い効果がありますが、他のがん種では効く割合が大変低く、また特定のがん種であったとしてもすべての患者さんに効くわけではありません。加えて治療費も高額なこともあり、治療効果を正確に予測し効果の期待される症例に同薬剤を選択的に投与するためのバイオマーカーの開発が望まれています。いままで臨床的に有用なバイオマーカーは知られていません。

マーカーを見出すには、がん細胞がどのようにしてPD-L1分子を出して、免疫を回避するのか、薬が効く人と効かない人がいるのはなぜか、の理解が鍵になりますが、このようなメカニズムも今までは多くが不明でした。

昨年、私たちの研究チームは、がん細胞が免疫細胞の攻撃から逃れるしくみの一端を新たに解明しました。この成果

は、チェックポイント阻害剤の効果予測の優れたバイオマーカーの開発につながる可能性があり、免疫チェックポイント阻害剤の効果がある患者を見分ける効果予測への応用が期待されています。

大規模遺伝子データの高速解析を実現

実際にどのような研究の取り組みかということ、大きく4つに分けることができます。

1. 成人T細胞白血病リンパ腫の全ゲノム解析

成人T細胞白血病リンパ腫(ATL)のゲノム解析研究をしていたときのことです。49例の全ゲノムを解析、43例のRNAシーケンスを解析して、49例のうち13例で、PD-L1遺伝子の後半部分にゲノムの構造異常を見つけたので

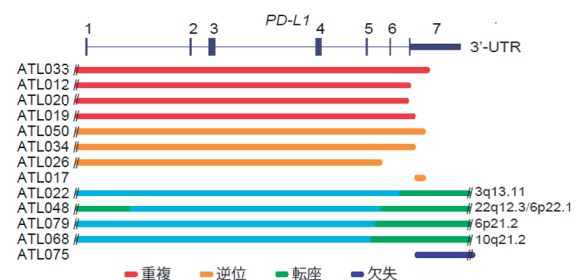


図2: ATLのPD-L1ゲノム異常(3'非翻訳領域の欠失)

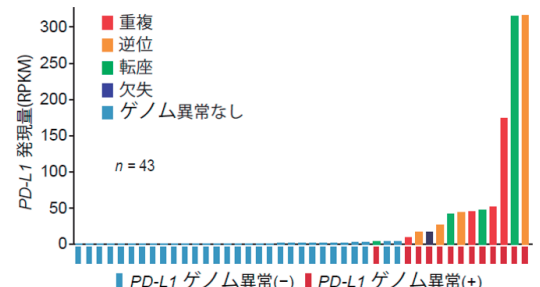


図3: ATLのPD-L1ゲノム異常と発現の関係

す。その13例すべてでたんぱく質に翻訳されない3'非翻訳領域の欠損が起きていました(図2)。そしてPD-L1遺伝子の発現の顕著な上昇もみられたのです(図3)。

2. 米国がんゲノムアトラスにおける遺伝子解析

この3'非翻訳領域の異常を介した遺伝子発現の上昇は、ATLだけでなく、ほかのがん種でもあるかもしれない、と米国がんゲノムアトラスの33種類の悪性腫瘍からなる10,210例の遺伝子情報データを、スーパーコンピュータ「京」などで解析し、PD-L1遺伝子の3'非翻訳領域の異常を探索しました。そうすると肺がんや胃がん、食道がん、大腸がんなど12のがん種の32症例で、3'非翻訳領域の異常が共通していることがわかりました。

3. ゲノム編集を用いた機能解析

ということは、その異常が遺伝子発現の調節にとても重要だということが示唆されるわけで、この検証をするために、ゲノム編集技術によりヒトとマウス由来のさまざまな細胞株について、PD-L1遺伝子の3'非翻訳領域へ異常を導入して、それがPD-L1遺伝子の発現におよぼす影響を検討しました。結果、どの細胞でもPD-L1の発現上昇があり、3'非翻訳領域の異常が、PD-L1の遺伝子発現の上昇の原因であることを確認したのです。

4. マウスの移植モデルで検証

さらには3'非翻訳領域の欠失が、生体のがん細胞にどのような結果をもたらすかを、通常のがん細胞を移植したマウスと、3'非翻訳領域を欠失させたがん細胞を移植したマウスで検証しました。双方に、免疫を促進させる薬(アジュバント)を投与し経過を見ると、通常のがん細胞マウスでは、がん組織内にT細胞が広がり、がん細胞は小さくなりましたが、3'非翻訳領域を欠失してPD-L1遺伝子の発現が上昇したがん細胞のマウスではほとんど小さくなりませんでした(図4)。これは、PD-L1ゲノム異常を持つがん細胞は、PD-L1の発現上昇を介して、「がん免疫」を回避できることを示しています。

さらには、3'非翻訳領域を欠失させたがん細胞を移植したマウスに、免疫を促進させる薬と併用して抗PD-L1抗体を投与すると、前述したがん細胞が小さくなった場合と同じように、T細胞が広がり、がん細胞は小さくなりました(図5)。この結果から、PD-L1遺伝子の3'非翻訳領域に異常があるがんを持つ患者には、免疫チェックポイント阻害剤による治療効果が高い可能性があることがわかりました。

現代医療に欠かせない全ゲノムシーケンスデータ解析

この一連の研究で、がん細胞が免疫を回避する新たなメカニズムを解明し、PD-L1遺伝子の発現調節では3'非翻訳領域が重要な役割を担っていることを明らかにしました。

この成果を踏まえて、高額な医療費を必要とする免疫チェックポイント阻害剤を用いた治療に対するバイオマーカーの開発が進んでいます。現在、「再発または難治性成人T細胞白血病・リンパ腫」への免疫チェックポイント阻害剤ニボルマブの臨床試験が進行中です。

ニボルマブの効果予測ができれば、治療効果を最大限にし、国の医療費も抑えられます。社会に有用な新発見といえるでしょう。今後さらに研究を進め、バイオマーカーやコンパニオン診断薬の開発といったプレジジョンメディシン^{*}への適用をめざします。

以前は医療にスパコンが必要だとは思われていませんでしたが、今では必要不可欠な存在になっています。多くの検体を迅速に解析し、重要な塩基配列の変異などを莫大なデータの中から発見することは、例えるなら砂漠の中にあるダイヤモンドを見つけるような作業です。

今回は「京」の計算力で、末期がんに関係する重要な成果を出すことができました。解析すべきデータ量は膨大であり、クラスターPCでは小さすぎて、「京」でなければ1万例以上のゲノムデータを解析することはできませんでした。ポスト「京」では、さらに膨大な計算資源を使って、大規模にゲノム解析ができるようになります。今は全ゲノム解析では300ペタバイトのデータ解析に1年掛かっていますが、ポスト「京」が稼働するころには、このデータサイズが2エクサバイトになると予想されています。そのためにポスト「京」は欠かせないのです。

^{*}プレジジョンメディシン：患者個人の遺伝子の変異情報などを元に診断や治療法を最適化する医療。精密医療。

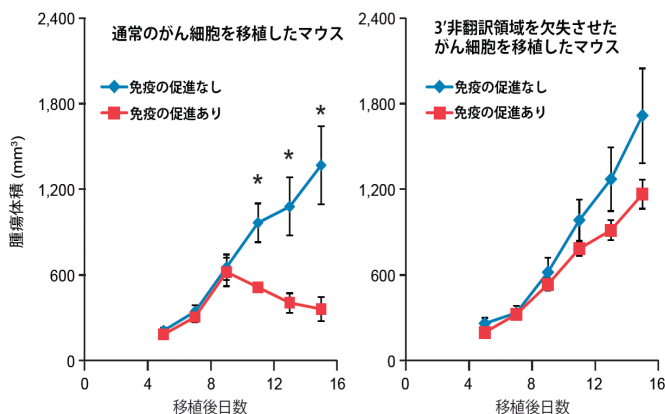


図4: PD-L1ゲノム異常による腫瘍形成の促進

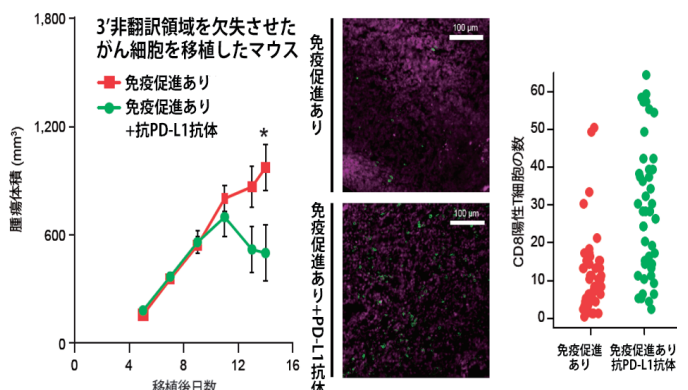


図5: 抗PD-L1抗体のPD-L1ゲノム異常に対する効果

Information

News & Events

開催報告：ポスト「京」重点課題2ワークショップ

日時：2016年12月19日（月）10:00～16:50

場所：東京大学医科学研究所

研究開発の進捗確認および報告の場として、プロジェクト参加研究者を対象にワークショップを開催しました。それぞれの研究開発について理解を深め情報交換を行い、プロジェクト参加機関内での実質的な相互連携の推進を目的としたこのワークショップには、総勢38名が参加しました。進捗報告後の質疑応答では、参加研究者をはじめ諮問委員から多くの質問や意見があり、活発な議論が交わされました。ワークショップに併せて開催した諮問委員会では、研究開発の成果やプロジェクト体制、今後の方向性などについて、諮問委員から幅広く忌憚のない意見を伺いました。

開催報告：ポスト「京」重点課題2シンポジウム

その予防・医療、時代遅れですーポスト「京」が必要な訳ー

2017年1月23日に、ポスト「京」重点課題2の第一回目となるシンポジウムを国立科学博物館で開催しました。参加者は約100名でした。ご来場いただき誠にありがとうございました。今回は、基調講演として東京大学医科学研究所の古川洋一教授が、ゲノム解析から明らかになった若年性腫瘍の背景となるゲノム変異や、治療抵抗性となった腫瘍のゲノム変異などについて講演した後、サブ課題A、B、Cからサブ課題責任者が登壇し、研究開発の最新状況について講演しました。

講演後に行ったアンケートでは、「がんと循環器という二大疾患領域で活躍が期待される様子がわかりとてもよかったです。」「個別化医療の時代がすぐそこまで来ていることを感じました。すぐに時代遅れになる危機感を持っています。」などの感想が寄せられました。ご質問やご要望の一部を、回答と併せてご紹介させていただきます。(質問内容は原文ではなく要約文)

Q1. 和田先生、久田先生が専門としているシミュレータは規則上医療機器となる？

A1. はい。医療機器になります。

Q2. Genomon を使いたい。HPC or Linux 上で動くと Git-Hub に書いてあり、個人 PC にどの Linux をインストールするか迷っている。お薦めのディストリビューションも Git-Hub に乗せてください。

A2. Genomon の開発研究者からの回答

「Linux をインストールしただけでは不十分で、Distributed Resource Management (DRM) system や、様々なゲノム解析ソフトウェアをインストールする必要があります。詳細は Genomon マニュアルのインストールページをご参照ください (<http://genomon.readthedocs.io/ja/latest/install.html>)。私どもはディストリビューションは Red Hat 系、DRM system は Univa Grid Engine を使用しているため、同じものをご使用をお勧めいたします。また Genomon はヒトゲノム解析センター (HGC) スーパーコンピュータにプリインストールされており、無料コースでご試用いただくことができます (https://supcom.hgc.jp/japanese/util_info/procedure/feeS3.html)。ご興味ございましたら、まずは無料コースで Genomon をご試用いただければ幸いです。」

ウェブページの英語版ができました!

<http://en.postk.hgc.jp/>

文部科学省 ポスト「京」開発事業

重点的に取り組むべき社会的・科学的課題に関するアプリケーション開発・研究開発

重点課題2 個別化・予防医療を支援する統合計算生命科学

Integrated Computational Life Science to Support Personalized and Preventive Medicine

問い合わせ先

国立大学法人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

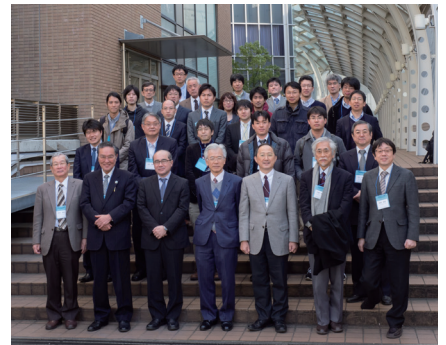
ポスト「京」重点課題2 個別化・予防医療を支援する統合計算生命科学 事務局

〒108-8639 東京都港区白金台 4-6-1 TEL : 03-5449-5615 FAX : 03-5449-5442

E-mail : icls-office@hgc.jp URL : <http://postk.hgc.jp/>



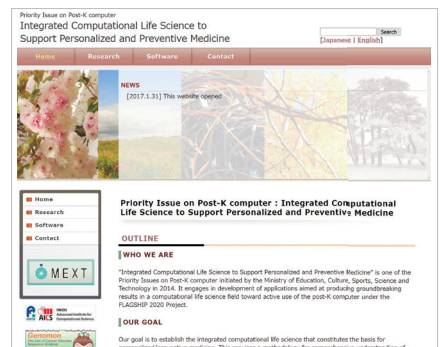
サブ課題Aの研究者を紹介する宮野課題責任者



ワークショップで集合写真をパチリ



シンポジウムの様子



ホームページ英語版

ポスト「京」重点課題は、国家基盤技術としてスーパーコンピュータ「京」の後継機となるポスト「京」を活用し、国家的に解決を目指す社会的・科学的課題に戦略的に取り組み、世界を先導する成果の創出を目指す文部科学省の事業です。重点課題2「個別化・予防医療を支援する統合計算生命科学」は、東京大学医科学研究所を代表機関として、ポスト「京」によって初めて実現できる「情報の技術」、「物理の原理の応用」、そして「ビッグデータの活用」により、病態の理解と効果的な治療の探索法の研究を行い、その成果を個別化・予防医療へ返す支援基盤となる統合計算生命科学を確立することを目的としています。