

要旨

次世代シーケンスがもたらす個別化医療の新時代

東京大学医科学研究所 先端医療研究センター
古川 洋一

次世代シーケエンサー(NGS: Next-Generation Sequencer)による腫瘍組織のゲノム解析は、がんの発生・進展メカニズムの解明だけでなく、新たな医療の開発にも多大な貢献をしています。がんの医療開発分野では、がん化に関わる新たなドライバー遺伝子変異の発見を通じて、新規分子標的薬の開発にも寄与してきました。がん細胞には多種類の遺伝子変異が蓄積しており、それらの変異が腫瘍細胞の性格を規定しています。したがってさらに個別化医療を発展させるためには、ゲノム情報と臨床情報を統合したデータベースの整備や、ビッグデータを解析する情報処理システムの開発が必要です。そこで我々の研究室では、東大医科学研究所血液内科の東條教授、ヒトゲノム解析センターの宮野教授、ヘルスイテリジェンスセンターの井元教授らとともに、IBMの開発した人工知能 Watson Genomic Analytics をゲノム情報分析に取り入れる共同研究を行っています。本発表では、ゲノム解析を通じて明らかと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におけるゲノム変異などについて紹介します。

モータースポーツのF1は、ドライバーとシャシー・エンジンのコンストラクターが一体となり、世界の頂点を目指すものです。この重点課題2も同じ構成で、人馬一体となった研究の一端をご紹介します。ドライバーが実験・医学系だとすると、シャシーはソフトウェア、エンジンはスパコンにあたります。ドライバーが小川誠司（京大医）、Genomon (<https://github.com/Genomon-Project>)というソフトウェアを担当したのが東大医科研、そしてエンジンは性能と特性がそれぞれ異なったヒトゲノム解析センタースパコンのShirokane3とスーパーコンピュータ「京」です。その物語の一端をご紹介します。

西日本の風土病と言われる成人T細胞白血病リンパ腫(ATL)は、成人T細胞白血病ウイルス(HTLV-1)の感染が原因となって、感染から30年～50年を経て発症する血液のがんです。発症すると数カ月で死に至りますが、その全貌はよくわかっていませんでした。私どものチームは、全部で400例を超える世界最大規模のATLのシーケンス解析を行い、その全貌を明らかにしました[1]。ATLの全ゲノムシーケンスデータをGenomonで解析したところ、新たに開発した構造異常の解析法が威力を発揮し、免疫チェックポイント分子であるPD-1の相手方であるPD-L1遺伝子の構造異常が見つかったのです。PD-L1遺伝子の異常は、いずれも、「3'非翻訳領域」と呼ばれる、タンパク質に翻訳されない遺伝子の末端部分に生ずる、欠失や部分的な配列の逆転（逆位）、他の遺伝子領域との異常な結合（転座）を含む構造異常で、どの異常においても、正常な「3'非翻訳領域」が失われる結果、PD-L1の遺伝子発現が上昇するという、新しいタイプの遺伝子異常であると考えられました。がん細胞が免疫から逃れるメカニズムの一部が解明されたわけです。そして免疫チェックポイント阻害剤の効く人がゲノムの解析でゲノム異常から見えてきました。

さらに、米国で33のがん種について行われているThe Cancer Genome Atlas (TCGA) (<https://cancergenome.nih.gov/>)というがんゲノムプロジェクトから10,210検体のデータをダウンロードしPD-L1の構造異常を調べると12種類の癌についてPD-L1遺伝子の3'非翻訳領域の構造異常があり、特にB細胞悪性リンパ腫（8%）と胃がん（2%）で高頻度であることが判明しました[2]。これにより、免疫チェックポイント阻害剤の効く人はだれかということも次第にわかってきました。こうした新たながん医療を「迅速」に開発するには、優れたドライバーとシャシー、それらと最大のシナジーを出せるポスト「京」が必要なのです。単なるパワーを出すコンピュータでは加速は望めません。

1. Kataoka K, Shiraishi, et al. Integrated molecular analysis of adult T cell leukemia/lymphoma. *Nat Genet.* 2015;47(11):1304-1315.
2. Kataoka K, Shiraishi Y, et al. Aberrant PD-L1 expression through 3'-UTR disruption in multiple cancers. *Nature.* 2016;534(7607):402-406.

医療支援を目指したデータ同化生体力学シミュレーション

～生体物理現象の理解とリアリティーの追求～

大阪大学大学院基礎工学研究科

和田 成生

MRI や X 線 CT、超音波エコーなど、非侵襲的に生体内の観察を可能にする計測技術の発展は、医療に大きな進歩をもたらしてきました。一方、計算科学の発展により、生体分子や細胞から組織、臓器、個体に至る様々な階層での力学現象の解析が可能となり、生物学や生命科学と物理学との距離が近づきつつあります。こうした物理的側面からの生体現象の理解を医療に応用することが、さらなる医療の進歩をもたらすと考えられますが、エビデンスを重視する臨床では計測データに重点が置かれ、医療現場では物理モデルを使った工学的解析手法が十分に活用されていないのが現状です。我々は、ポスト「京」による大規模シミュレーションと生体計測データとを様々なレベルで同化・融合させることにより、実測データを重視する医療にも受け入れられる計算機シミュレータの開発を行っています。本シンポジウムでは、生命維持機能の中核となる血液循環系と、高齢化社会における QOL の維持に欠かせない身体運動機能を担う神経—筋骨格系および構音機能を担う口腔系に対し、個別化医療支援を目指した生体力学シミュレータについて紹介します。

基礎医学と臨床医学をつなぐ夢の懸け橋

～心臓シミュレーションと分子シミュレーションの融合～

株式会社 UT-Heart 研究所

久田 俊明

ヒトの心臓は一瞬も休むことなく毎分 5 リットル以上の血液を私たちの身体全体に供給しています。しかも普通は 80 年以上も働き続け、拍出する血液の総量は巨大タンカー一杯分にもなります。現代の科学技術をもってしてもこのような高性能で長寿命の小型ポンプを人工的に作ることは出来ないでしょう。この驚くべき心臓の働きを理解するためには、生体を分子機能から始まるマルチスケール・マルチフィジックス現象としてとらえる必要があります。私達はスーパーコンピュータ「京」のパワーを最大限に活用し、計算機の中で本物と同じ原理により拍動するヒトの心臓「UT-Heart」を開発して来ました。さらにポスト「京」では分子シミュレーションを融合させることにより、基礎医学と臨床医学をシームレスにつなぐことを目指します。それがなぜ夢の懸け橋となるのか、UT-Heart の全貌と共にご説明したいと思います。