

領域略称名：システムがん

領域番号：4201

平成27年度科学研究費補助金「新学術領域研究
(研究領域提案型)」に係る事後評価報告書

「システムの統合理解に基づくがんの先端的診断、治療、予
防法の開発」

(領域設定期間)

平成22年度～平成26年度

平成27年6月

領域代表者 (東京大学・医科学研究所・教授・宮野 悟)

目 次

1. 研究領域の目的及び概要	6
2. 研究領域の設定目的の達成度	8
3. 研究領域の研究推進時の問題点と当時の対応状況	11
4. 審査結果の所見及び中間評価で指摘を受けた事項への対応状況	12
5. 主な研究成果（発明及び特許を含む）	13
6. 研究成果の取りまとめ及び公表の状況（主な論文等一覧、ホームページ、公開発表等）	18
7. 研究組織（公募研究を含む）と各研究項目の連携状況	25
8. 研究経費の使用状況（設備の有効活用、研究費の効果的使用を含む）	27
9. 当該学問分野及び関連学問分野への貢献度	31
10. 研究計画に参画した若手研究者の成長の状況	32
11. 総括班評価者による評価	33

研究組織

研究項目	課題番号 研究課題名	研究期間	代表者氏名	所属機関 部局 職	構成員数
X00	22134001 領域の研究方針の策定	平成 22 年度 ～ 平成 26 年度	宮野 悟	東京大学・医科学研究所・教授	7
A01 計	22134002 がんの統合的ゲノム・エピゲノム解析と治療標的分子シーズの探索	平成 22 年度 ～ 平成 26 年度	稲澤 譲治	東京医科歯科大学・難治疾患研究所・教授	4
A01 計	22134003 治療によって修飾されるがんのゲノミクス解析とバイオマーカー探索	平成 22 年度 ～ 平成 26 年度	石川 俊平	東京医科歯科大学・難治疾患研究所・教授	2
A01 計	22134004 計算とシミュレーションによるがんシステム学の創成	平成 22 年度 ～ 平成 26 年度	宮野 悟	東京大学・医科学研究所・教授	8
A02 計	22134005 ノンコーディング RNA による発現統御ネットワークの解明に基づくがんの個性の描出	平成 22 年度 ～ 平成 26 年度	高橋 隆	名古屋大学・医学系研究科・教授	4
A02 計	22134006 SNP アレイ解析に基づく癌の個性の理解と分子標的の探索	平成 22 年度 ～ 平成 26 年度	小川 誠司	京都大学・医学研究科・教授	5
A02 計	22134007 メタボローム解析に基づくがんの代謝の理解、診断法の開発	平成 22 年度 ～ 平成 26 年度	曾我 朋義	慶応義塾大学・環境情報学部・教授	5
A02 計	22134008 がんのバイオインフォマティクスと遺伝統計学的解析	平成 22 年度 ～ 平成 26 年度	角田 達彦	理化学研究所・統合生命医科学研究センター・グループディレクター	5
計画研究 計 8 件					
A01 公	23134504 新規エストロゲン依存性乳癌細胞増殖機構のシステムの統合的理解	平成 23 年度 ～ 平成 24 年度	片桐 豊雅	徳島大学・疾患プロテオゲノム研究センター・教授	6
A01 公	23134502 がん治療抵抗性のシステムの解析	平成 23 年度 ～ 平成 24 年度	北嶋 繁孝	東京医科歯科大学・難治疾患研究所・教授	3
A01 公	23134506 メタボロームを代謝ネットワークへ統合する数理モデルの開発	平成 23 年度 ～ 平成 24 年度	倉田 博之	九州工業大学・情報工学研究院・教授	2

A01 公	23134508 動的なゲノムシステムとしてのがん病態における分子ネットワーク異常の解明	平成 23 年度 ～ 平成 24 年度	柴田 龍弘	国立がん研究センター・研究所・分野長	2
A01 公	23134507 リン酸化プロテオミクスを用いたがん細胞特異的シグナル伝達機構の解明	平成 23 年度 ～ 平成 24 年度	杉山 直幸	慶応義塾大学・先端生命科学研究所・特任講師	2
A01 公	23134501 悪性神経膠腫の多様性克服に向けたシステム生物学的アプローチ	平成 23 年度 ～ 平成 24 年度	武笠 晃丈	東京大学・医学部附属病院・講師	2
A01 公	23134509 がん細胞でドライバー変異を起こしている遺伝子の同定法の確立	平成 23 年度 ～ 平成 24 年度	横田 淳	国立がん研究センター・研究所・分野長	1
A01 公	23134510 タンパク質間相互作用ネットワーク解析によるがん個性の理解	平成 23 年度 ～ 平成 24 年度	藤森 茂雄	東京大学・医科学研究所・特任研究員	4
A02 公	23134503 乳癌の分子サブタイプ分類と個別化抗癌剤治療の開発	平成 23 年度 ～ 平成 24 年度	三木 義男	東京医科歯科大学・難治疾患研究所・教授	2
A01 公	25134710 腫瘍悪性化におけるゲノム進化機構の解析	平成 25 年度 ～ 平成 26 年度	石川 冬木	京都大学・大学院生命科学 研究科・教授	3
A01 公	25134706 腫瘍微小環境のシステムの統合理解に基づく治療法の開発	平成 25 年度 ～ 平成 26 年度	大澤 毅	東京大学・先端科学技術研究センター・特任助教	4
A01 公	25134712 内分泌療法耐性乳癌克服に向けた新規エストロゲンシグナル制御のシステムの統合理解	平成 25 年度 ～ 平成 26 年度	片桐 豊雅	徳島大学・疾患プロテオゲノム研究センター・教授	6
A01 公	2525134708 がんのストレス応答と治療抵抗性のシステムズ解析	平成 25 年度 ～ 平成 26 年度	北嶋 繁孝	東京医科歯科大学・難治疾患研究所・教授	5
A01 公	25134701 がん進行予測のための、がんゲノム進化シミュレーション	平成 25 年度 ～ 平成 26 年度	木立 尚孝	東京大学・新領域創成科学研究科・准教授	1
A01 公	25134720 非コードRNAとがんゲノム解読との統合的解析による新たながんゲノム像の描出	平成 25 年度 ～ 平成 26 年度	柴田 龍弘	国立がん研究センター・研究所・分野長	2

A01	25134715 バイオインフォマティクスを活用したp53ネットワーク探索と癌治療への応用	平成25年度 ～ 平成26年度	時野 隆至	札幌医科大学・医学部・教授	1
A01	25134717 全ゲノム・トランスクリプトームの系統的統合解析による肝臓癌の非コード領域の理解	平成25年度 ～ 平成26年度	中川 英刀	理化学研究所・統合生命医科学研究センター・チームリーダー	4
A01	25134718 ゲノム領域特異的ヒストン修飾の変更技術による新たながんエピゲノムのシステム理解	平成25年度 ～ 平成26年度	永瀬 浩喜	千葉県がんセンター研究所・所長	9
A01	2525134703 新規低分子化合物を用いたがん抑制機構の解析	平成25年度 ～ 平成26年度	根岸 英雄	東京大学・生産技術研究所・特任助教	6
A01	25134713 がん細胞システムへの影響解明のための高次元統計的モデリング手法の開発	平成25年度 ～ 平成26年度	松井 秀俊	九州大学・数理学研究院・助教	1
A01	25134714 次世代定量プロテオミクスによる発癌ネットワーク同定	平成25年度 ～ 平成26年度	松本 雅記	九州大学・生体防御医学研究所・准教授	1
A01	25134702 悪性神経腫瘍の可塑性と悪性転化メカニズムの解明に向けたシステム生物学的アプローチ	平成25年度 ～ 平成26年度	武笠 晃丈	東京大学・医学部附属病院・講師	3
A01	25134719 システム生物学的アプローチによる希少がんの分子病態解明と臨床病態の予測	平成25年度 ～ 平成26年度	谷内田 真一	国立がん研究センター・研究所・ユニット長	2
A01	25134716 第二世代モチーフ解析法に基づくがん細胞に特異的な転写制御経路の発見	平成25年度 ～ 平成26年度	吉田 亮	統計数理研究所・准教授	2
A02	25134711 数理的統計的解析による難治性癌幹細胞システムの解明と創薬応用	平成25年度 ～ 平成26年度	石井 秀始	大阪大学・医学系研究科・教授	6
A02	25134721 一細胞シーケンシングによる、抗がん剤耐性獲得過程でのがん細胞進化の解明	平成25年度 ～ 平成26年度	加藤 護	国立がん研究センター・研究所・部門長	2

A02 公	25134707 p 5 3による時間、空間的な遺伝子発現制御機構の解明	平成 25 年度 ～ 平成 26 年度	松田 浩一	東京大学・医科学研究所・ 准教授	7
A02 公	25134709 乳がん分子サブタイプの細胞機能特性の描出と個別化治療への展開	平成 25 年度 ～ 平成 26 年度	三木 義男	東京医科歯科大学・難治疾患研究所・教授	2
公募研究 計 28 件					

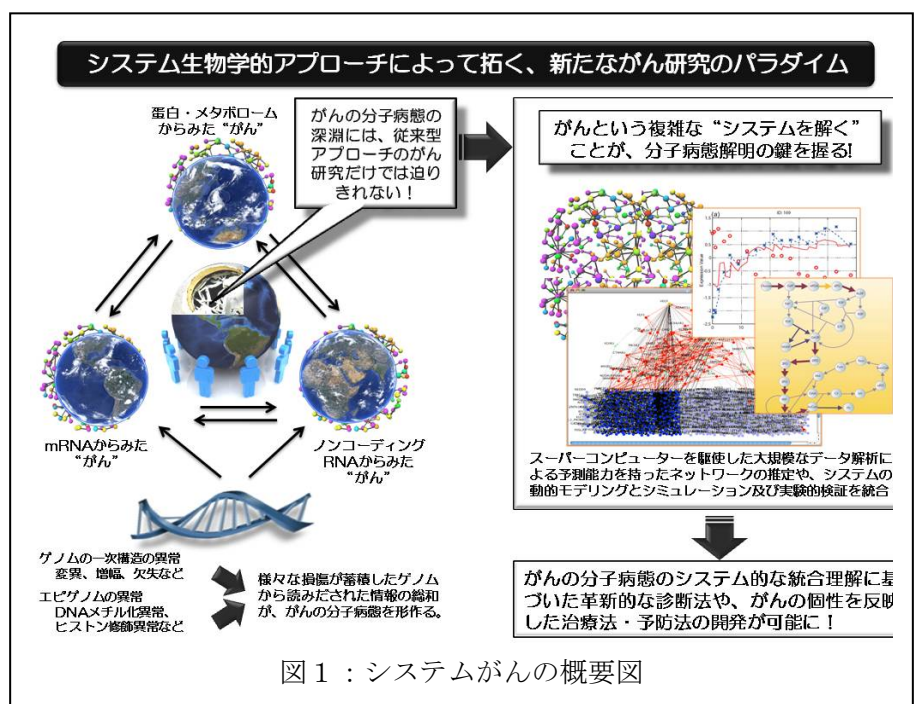
1. 研究領域の目的及び概要（2 ページ程度）

研究領域の研究目的及び全体構想について、応募時に記述した内容を簡潔に記述してください。どのような点が「我が国の学術水準の向上・強化につながる研究領域」であるか、研究の学術的背景（応募領域の着想に至った経緯、応募時までの研究成果を進展させる場合にはその内容等）を中心に記述してください。

新学術領域研究「システムがん」は、**がんの本態解明を目指した医学・生物学研究に、スーパーコンピュータを用いた計算システム生物学を融合して、これまでに無い新たな学術領域を創造することを目的とする。**増殖、遊走、分化、老化、細胞死の惹起などの正常な細胞の営みの進行は、ヒトゲノムの保持する様々な情報の読み出しがそれぞれ個別にのみならず、全体としての調和を持って正しいタイミングで必要十分なだけ行われることによって初めて保障されている。これに対し、過去半世紀近くに亘るがんに関わる遺伝子の研究は、がんの発生と進展の原因として様々な遺伝子の異常を明らかにし、同定した個々の遺伝子異常が関わる部分的なパスウェイやネットワークに関する知見を積み上げてきた。その結果、がん細胞の分子病態の本態は、ゲノムに生じた複数の遺伝子異常に起因した制御異常が複雑に相互に影響し合った状況下で、システムとしての統合的制御から逸脱した状態であることが明白になってきた。そして、**がん研究はこの本質的に極めて複雑な“システムを解く”という大きな問題に直面しており、その解決こそが飛躍的な進歩の鍵を握っている**（図1）。

がん研究と並行して、ヒトゲノム計画により 2004 年にはヒトゲノムの完全解読が終了し、疾患特異的ゲノム異常探索の基盤ツールとなるリファレンス配列が整備された。そして、我が国では JSNP データベースが整備され、国際 HapMap 計画ではその中心的役割を果たしてきた。このヒトゲノム計画の進展とともに、がんの分子レベルの解析において、一塩基多型 (SNP) をベースにしたゲノムワイド関連解析 (GWAS) によるがん関連遺伝子の探索のほか、次世代シーケンサーによる変異探索、DNA チップを用いたゲノムコピー数解析、網羅的遺伝子発現解析 (トランスクリプトーム)、質量分析装置による網羅的蛋白解析 (プロテオーム)、代謝物質解析 (メタボローム)、さらに、がん特異的糖鎖修飾 (グライコーム) などの研究が精力的に進められてきたが、我が国のがんオミックス研究における貢献は、本領域の計画研究代表者らの業績にまさに象徴されている。**がん研究はこれらの進展の結果、例を地球科学にとるならば、天上を回る人工衛星の登場によって、地上を這いながら行うしかなかった研究が、地球システムとして観測・研究できるようになったのと同質の大変革のチャンスを迎えている。**しかしながら、洪水のようにゲノム網羅的な情報が集積する一方で、それらのゲノム上の個人差やゲノム・エピゲノム異常とそれに起因するプロテオーム・メタボロームの変化が関わる、がん化に伴う細胞内プロセスについての基礎的理解はいまだに十分ではなく、これまで研究されてきたがんの治療法や予防法がなぜ成功しなぜ失敗したのかを十分には評価できていない。そして、上述のような従前のアプローチによる情報の積み上げとデータ解析では大きな飛躍は望めず、閉塞感に満ちた現状を打破するものとして、がんのシステムの統合的理解に基づく戦略に期待が寄せられている。このように、がん研究は、**ゲノムの一次元地図の完備が起爆点となり、時間軸のある生命システムとしての超高次元空間の探索に向かっている**といえよう。

一方、システム生物学という方法論は、コンピュータを使った先端的な生命システムのモデル化・シミュレーションと、システムを理解するための実験データとを融合させることに、その核心を置いている。上述のゲノム研究の展開により生命システムを構成する個々の部品 (ゲノムからメタボローム) とそのメカニズムについての知識が格段に増大したが、これまでシステム生物学では方法論の試験的な開発に重点が置かれ、ややもするとすでに実験的に明らかとなっていた生化学反応などのトイモデルをパソコンで計算し、*in silico*で確認する程度に甘んじてきた傾向は否めない。また、多くの場合、大腸菌などの下等生物を実験系として用いており、特にヒトのがんという極めて複雑なシステムを対象に、この可能性に富むア



アプローチをもって挑戦し、新しい発見に直接的に寄与できることを実際に示し得たとする研究成果の報告は、現時点において残念ながらほとんど見当たらない。

他方、気象学や経済学などは、数学による複雑なシステムの数理モデリングとコンピュータによるシミュレーションにより、すでに予測科学へと画期的変貌を遂げている。領域代表者らは、これまでに生命システムとその計測データに特有の様々な困難を克服し、気象学や経済学で威力を発揮している状態空間モデル、データ同化、ベイジアンネットワークなどを駆使した新たな数理モデリングの方法を開発し、ヒトゲノム解析センターのスーパーコンピュータを活用して、予測能力をもった数千の分子のネットワーク（予測する地図）を解析する計算技術を実用レベルで開発している。さらに、生体分子の動的ネットワーク解析のための、(i)パスウェイのモデリング・シミュレーションソフトウェア Cell Illustrator®、(ii)分子ネットワーク推定、可視化・シミュレーションなどのデータ解析の流れをグラフィカルに自在に組み立てることができるソフトウェア CSML Pipeline、(iii)ケースとコントロールデータから関与するパスウェイを推定する MetaGP などのツール開発や、さらに、次世代シーケンサーデータのマッピングとアセンブルをする超並列システム（1000 コア並列）の準備などを進めてきている。**これらの生命システム解析技術は、技術的にゲノム・エピゲノムからメタボロームまでをシステムとして統合的に解析できるものであり、このようなスーパーコンピュータインフラと最先端の生命システム解析技術を有した研究グループは世界に類を見ない。**

本領域は、以上のような学問的・研究準備の背景の下、がんをシステムとして解明しマネージするために、がんに関わっているシステムを構成するシステム要素とシステムの構成・動作原理解明のための網羅的解析（ゲノム、エピゲノム、遺伝子発現、マイクロ RNA、プロテオーム、メタボローム解析など）、スーパーコンピュータを利用した大規模データ解析による生体分子ネットワークの解析、細胞・組織レベルでのシステムの動的モデリングとシミュレーションおよび実験的検証などを融合して、**新たながん研究のパラダイムとなる革新的な領域の創成であり、がんの分子病態のシステム的な統合理解に基づいた精度の高い診断法、がんの個性や個人のシステムの違いを反映した治療法・予防法の開発を目指すものである。**また、この研究領域で開発するシステム的方法論は、がん研究だけでなく、他の生命科学・医学研究へ波及するという効果も期待できる。

なお、公募研究では、がんの進行速度や浸潤転移などの個体レベルの臨床病態の予測に、数理的方法論や情報科学的方法論を導入した補完的な研究も組み入れる予定である。また、**がん研究者とシステム生物学を始めとするバイオインフォマティクス研究者の共同研究を促進するためのインセンティブ**としても公募研究を活用したいと考えている。

本領域の発展は、これまでの分子生物学的、遺伝学的解析が中心となっていたがん研究に、**数学とスーパーコンピュータを駆使した計算システム生物学的方法論を導入することで、現在のがん研究が直面している限界をはじめ超えることが可能になり、がん研究の水準を飛躍的に向上・強化させることにつながる。**本領域は、生物系（総合領域・腫瘍学・腫瘍診断学）と理工系・数物系科学（総合領域・情報学・生体生命情報学）の融合領域であり、前者はがん研究に対応し、後者は計算システム生物学に対応する。

これまで進められてきたがんに関わる研究によって、がんを極めて複雑な“システムの病気”として捉える必要性が認識され始めている。そのためには、がんの医学・生物学の研究者と計算システム生物学の研究者が密接な協力体制を組むことが強く期待されている。例えば、最近フランスの Charles Auffray (CNRS)、中国の Zhu Chen (中国衛生部長、Director of Shanghai Center for Systems Biomedicine)、米国の Leroy Hood (Institute for Systems Biology) らは、“Systems medicine: the future of medical genomics and healthcare” (Genome Medicine 2009, 1:2) と題して、システム的なアプローチによる医学研究の方法論と方向性についてのメッセージを送っている。米国では、国立衛生研究所 (NIH) の National Cancer Institute のプログラム “The Integrative Cancer Biology Program (ICBP)” において、“Centers for Cancer Systems Biology (CCSB)” の公募が行われ、2010 年 2 月よりプロジェクトが運用開始予定である。これは、(i) 実験システム生物学、(ii) がんの基礎生物学及び臨床応用に焦点をおいた数理モデリング・コンピュータシミュレーション、(iii) 人材養成の 3 つを主眼とするプロジェクトだが、1 センターあたり年間 2 百万ドル（プロジェクト総額は年間 22.5 百万ドル、5 年間で 1 億 1250 万ドル）の巨費を投じるものであって、如何にこの分野の今後の進展に対する期待が大きいか分かる。2010 年には、これまでのデータベース構築やパソコンでできるデータ解析を超えて、がんの基礎生物学及び臨床応用に焦点をおいた数理モデリング・コンピュータシミュレーション、そしてこれと融合して機能する実験システム生物学を徹底的に追及するセンターが、全米に十数カ所誕生することになる。一方、我が国では、システム生物学的なアプローチを用いて、ゲノム、エピゲノム、ノンコーディング RNA、プロテオーム、メタボロームなどについて得たヒトゲノムの網羅的なリードアウト情報を、がんの分子病態解明とその応用に結び付ける準備状況そのものは、上述の如くに十分であるにもかかわらず、米国におけるがんのシステム生物学的研究に対する熱気を帯びた期待にもとづいた支援に対応するような仕組みは、残念ながら未だ我が国には存在しない。

2. 研究領域の設定目的の達成度（3 ページ程度）

研究期間内に何をどこまで明らかにしようとし、どの程度達成できたか、また、応募時に研究領域として設定した研究の対象に照らしての達成度合いについて、具体的に記載してください。必要に応じ、公募研究を含めた研究項目ごとの状況も記述してください。

新学術領域「システムがん」は、「システム生物学、バイオインフォマティクス、遺伝統計学」と「腫瘍学・がん病理学・がん生物学」という異分野を融合し、がんの多様性とダイナミズムをデジタル化するという方法論を学問の推進力とし、がんを系統的に統合的に理解することを目標とした。領域代表のマネジメントのもとで、システムがん研究のためのシステムの構築と計算システム生物学の方法論が計画研究に導入され、ウェットとドライの融合研究が活発化し、ヒトゲノム解析センタースパコン、さらには「京」コンピュータを活用することとなった。その結果、スーパーコンピュータを活用して初めて実現できる規模のデータ解析と数理モデリングとの融合が実現し、がん研究において未踏の領域を拓き、がん研究の歴史に刻まれる発見があった。本領域でなければ到達することが困難と考えられる非常に高いインパクトを有する数多くの成果の創出につながった。その象徴的成果とそれに到達するプロセスを述べることにより、本複合領域が深く異分野融合を実現し、設定目的を高いレベルで達成したことの証としたい。

まず特筆すべきは、小川誠司（計画）による次世代シーケンサーをフルに用いた「骨髄異形成症候群(MDS)における新規パスウェイの発見」であり、スパコンを大規模に活用した数理解析チームによるデータ解析のもと、RNA スプライシング関連遺伝子群の体細胞変異が MDS の原因であることを世界で初めて示したものである。2010 年に領域が開始して、宮野悟（計画）は、ヒトゲノム解析センタースパコンの運用方針を変え、スパコン上に、超高速、効率的に変異遺伝子の候補を検出する耐故障性データ解析パイプラインを構築し、研究室間をセキュアにつないだ。そして、数理統計学的モデリング手法を駆使し、小川によるバリデーションを密着して実施することで、血液サンプルから高精度に変異を見つけ出すアルゴリズムを開発した。同時に、小川は、候補変異を、高速リシーケンス技術を用いて、多数検体について効率よくスクリーニングする技術を開発していった。この研究は、2010 年 7 月開始し、翌年の 2011 年 9 月に Nature (article) に発表された。研究の中で、宮野等の開発した高精度変異同定アルゴリズムは、図 4 にリストされている「予想外の遺伝子群」をリストアップしてきた。その結果、世界で初めて骨髄異形成症候群の原因遺伝子の発見に至ったが、その意義は「RNA スプライシング」という DNA から mRNA が作られるプロセスの異常が、がんの発症に関わることを示した世界で初めての知見で、米国の The Cancer Genome Atlas (TCGA) という毎年約 50 億円を投じたプロジェクトを牽引してきた米国 Broad Institute 所長の Eric Lander 博士は、TCGA シンポジウムの冒頭の基調講演の中でがん研究の歴史的成果をひもとき、がんのゲノム研究が解明したがん発症機構を 6 つあげ、そのなかにこの小川の発見を刻んでいる。その後、この方法論を改良・発展させ、骨髄系腫瘍におけるコヒーシ変異(Kon et al. Nature Genetics, 2013)、SETBP1 変異の同定(Makishima et al. Nature Genetics, 2013; Sakaguchi et al. Nature Genetics, 2013)、小児難治性造血器腫瘍のゲノム変異の網羅的解明

(Yoshida et al. Nature Genetics, 2013)、腎臓明細胞癌の統合的分子解析(Sato et al. Nature Genetics, 2013)、副腎腺腫における PKA 遺伝子変異の解明(Sato et al. Science, 2014)、食道扁平上皮癌の網羅的ゲノム変異の解明(Lin et al. Nature Genetics, 2014)、上咽頭癌のゲノム変異の同定(Lin, et al. Nature Genetics, 2014)、再生不良性貧血の変異(Yoshizato, et al. New England J Medicine, 2015)などがんの遺伝学的基盤の解明で世界を圧倒した。小川は「システムがん」で複数のテーマ(MDS, LGG, DS-related myeloid diseases, JMML, Aplastic Anemia 等)で TCGA や ICGC (国際がんゲノムコンソーシアム) と同等ないしこれらを凌駕する成

数学とスパコンをがん研究に融合し がん研究の歴史に刻まれる発見

TCGA: 2005年に開始。これまでに毎年約50M\$の研究費

Keynote Speechで紹介(2011年11月17日)
Eric Lander, Director of Broad Institute of MIT and Harvard

Insights from Genomic Approaches	
Functional classes	
Protein and lipid kinases	BRAF (melanoma), PIK3CA (breast), PIK3R1 (GBM), EGFR (lung), FGFR2 (endometrial), JAK2 (myeloproliferative)
Lineage survival genes	MITF (melanoma), NIK2-1 (lung), SOX9 (colon), SOX2 (squamous lung and esophageal)
Epigenetic regulators	DNMT3A (AML), EZH2 (DLBCL), UTX (many), MLL2/3
Metabolic enzymes	IDH1/2 (GBM and others)
RNA splicing factors	SRSF2, SF3B1, ZRSR2, U2AF1 (MDS), SF3B1 (sideroblastic anemia, CLL)
Translocations	ERG (prostate), ALK (lung)
Surprises	
Notch	Oncogene (T-ALL) and tumor suppressor (squamous)

「予想外の遺伝子群」がリストアップされてきた

世界で初めて、骨髄異形成症候群(MDS)の原因遺伝子群を発見したが、その意義だけでなく、「RNAスプライシング」の異常が、がんの発症に関わることを示した世界で初めてのもの

図 2

果をあげ、実際負けた課題はない。

図2において“Lineage survival genes”の横に NKX2-1 (lung) (青線で囲み) が記載されているが、この遺伝子は、高橋隆(計画)が予後の悪い肺腺がん特異的に高発現している遺伝子として発見したもので(Cancer Res, 2007) TTF-1とも記載される転写因子である。しかし、がんの生存に関して TTF-1 の役割は不明であった。高橋は、通常の分子生物学的アプローチにより長い歳月を費やし、地を這い回るようにして、その転写活性標的として生存シグナルを担う ROR1 受容体型チロシンキナーゼにたどり着いた(Cancer Cell, 2012)。一方、システムがんが始まり、肺腺がん 124 検体の遺伝子発現データから宮野らが開発したベイジアンネットワークに基づく遺伝子ネットワーク推定法 SiGN-BN をスパコンで走らせ、32 種のマイクロ RNA と 400 種の転写因子からなるネットワークを描出した(図3)。**そのネットワークから再発・死亡と**

優位に関連する 14 個のサブネットワークとそのハブ遺伝子を抽出すると、そこには TTF-1 がトップにあがっており、ROR1 を制御する構造がくっきりと捉えられていた。さらに、miR-30 マイクロ RNA を同定し、その近傍にマップされた複数の細胞周期及び細胞増殖等に関連する遺伝子群の発現制御に対する広範な影響を検証することに成功した。その中で、miR-30c が RRM2 を標的とすることが実験的な検証を通じて明らかとなった(Arima, et al. Carcinogenesis 2014)。この他にも、多数の重要な知見がこのネットワークから得られている。また、「京」コンピュータは「システムがん研究」を異次元への発想へと導いた。1982年に発見された重要ながん遺伝子の1つである MYC は、30年以上の研究により

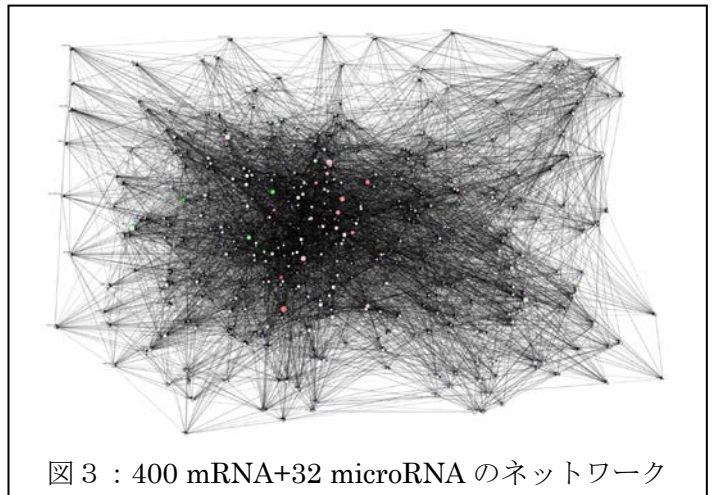


図3 : 400 mRNA+32 microRNA のネットワーク

約 1 万 8 千報以上の論文が発表され、数千の遺伝子を状況に応じて制御していることが知られているが、MYC の決定的制御メカニズムは不明であった。そこで、約 8000 検体の超大規模遺伝子発現データを集め、「京」でネットワーク解析をして(これはノンコーディング RNA を含む 8000 種の大規模ネットワークの推定であり、「京」でしかできない世界最大規模の計算である)、1 万以上もある膨大なノンコーディング RNA から MYC をモジュレーターとして操っている MYMLR (ミムラー) と名付けた lncRNA を突き止め、バインディングを質量分析等で検証した。これにより **30 年以上研究されてきた MYC がん遺伝子の機能に lncRNA が密接に関わっていることを世界で初めて明らかにした(論文準備中)。**システムがんの方法論と「京」がなければ達成できなかった偉業といえる。

転移を征する者はがんを征するという。しかし、高転移株など悪性度を検証するための細胞株の樹立は容易でなく時間を要するものである。稲澤譲治(計画)は、我が国で唯一、高転移株の樹立に成功しているがん研究者である。食道扁平上皮がん(OSCC)細胞株(HOC313)から高転移性亜株(HOC313-LM)を樹立し、両細胞株間において *in vivo/ in vitro* 網羅的遺伝子発現解析のシステム生物学的アプローチによる統合的オミクス解析を行える系を構築した。その系を用いて、新規がん転移関連遺伝子の同定を試み、高転移 HOC313-LM において親株には検出されない 19p13.2 領域の遺伝子増幅を認め、同領域から標的となる転移関連候補遺伝子 Gene-X を同定することに成功した。Gene-X は、発生、細胞増殖、浸潤、転移を制御する翻訳後修飾関連遺伝子の一つである。この研究では、**遺伝子ネットワーク解析(宮野悟:計画)、メタボローム解析(曾我朋義:計画)**により全体の俯瞰を実施し、SCID マウス皮下腫瘍形成モデルでの腫瘍形成関連ホストマウス間質細胞および血球系細胞の遺伝子発現プロファイル比較による**インターラクティブ解析(石川俊平:計画)**により、がん浸潤・転移における非腫瘍細胞因子の候補を選出した。さらに、がんの**全ゲノムシーケンス解析(角田達彦:計画)**によって 2011 年に発見された新規のがん特異的ゲノム構造異常である Chromothripsis (染色体粉砕)の生成機構を解明するため、人為的 DNA 二重鎖切断誘発がん細胞の全ゲノムシーケンス再構成解析を行いその生成機構を調べることが行われた。**計画研究のほぼ全部の総力が結集されたシステムがんの方法が駆使された統合的オミクス解析により、転移に関連する新規分子標的の発見に成功したといえる(論文準備中)。**さらに、肝細胞がん(HCC)における、miRNA の機能的スクリーニングと網羅的発現解析から、HCC で発現低下し、細胞増殖抑制活性を有する miR-497-195 クラスターを同定し、次に、次世代シーケンサーを用いた Ago2 ChIP-seq 等から、miR-497-195 が細胞周期を正に制御する複数のがん遺伝子を標的とする事を明らかにした(Furuta, et al. PLOS ONE, 2013, 8: e60155)。網羅的遺伝子発現解析、並びに、Ago ChIP シーケンスデータの情報解析では、宮野(計画)が、システムがん研究のために新たに開発したデータ解析手法とスパコン上のデータ解析パイプラインが活躍した。

本領域は、平成 22 年 6 月 24 日から開始し、【A01 班】システム生物学的アプローチによるがん病態の解明、【A02】生命システムデータに基づく革新的がん医療の開拓とその臨床展開、とからなる 2 つの研究項目に、平成 23～24 年度は第 1 期公募研究、平成 25～26 年度は第 2 期公募研究をを組織し研究を推進してきた。第 1 期公募研究は、計画研究により重点的に研究を推進するとともに、これらを補完することを目的にして、2 つのタイプの研究を公募した。一つは、システムのアプローチを目指す実験系のがん研究者が行う、計画研究の数理的・情報科学的方法論を駆使する研究者との連携による研究、二つ目は、がんのシステムの統合理解のための画期的な数理的・情報科学的方法論を有する研究者が行う、本領域の実験系の計画研究の研究者との連携による研究であり、9 つの公募研究が採択され、融合が促進された。第 2 に公募研究では、これまで 1 件とされていた公募研究への応募・受給を 2 件（同一領域は不可）まで認めるように改められ、本領域が開始されてから 3 年間の急速ながん研究の進展を考慮し、2 つのタイプの研究を公募した。一つは、実験系のがん研究者が、計画研究の数理的・情報科学的方法論を有する研究者との連携によってシステムのアプローチを行う研究、二つ目は、時空間数理モデリング・進化研究などの数理解析能力を有する研究者が、本領域の計画研究に関係する研究者との連携によってがんのシステムの統合理解とその応用のために行う研究であり、



19 の公募研究が採択され、システムがんの認知と進展が促進された。

この間、東大医科研ヒトゲノム解析センターのスーパーコンピュータシステムは Shirokane1 (75TFLOPS, 1PB 高速ディスクアレイ) で開始したが、2012 年 1 月からは Shirokane2 が追加導入され、その性能は 225TFLOPS, 3PB 高速ディスクアレイ, 2PB ニアラインディスクを有することになった。さらに、文部科学省 HPCI 戦略分野 1 の課題「大規模生命データ解析」を領域代表者が担当することになり、実験系研究者との連携が強く推奨され（戦略分野 1 では実験系の経費の計上が認められない）、2011 年後半からは「京」コンピュータのがん研究への活用が実現した。こうした大きな推力を得たこともあり、領域開始当時では想定できなかったシステムがん研究が展開された。前述の高橋隆のノンコーディング RNA に関する成果はその一つである。

領域代表の宮野悟、及び宮野の指示のもとで公募研究の情報系研究者は、計画研究・公募研究のほぼすべての研究の深部に入り、新たなデータ解析技術の研究開発やどのような情報技術を使うかについて適切なアドバイスを実施した。また、実験系の研究室からはスーパーコンピュータの利用も含めシステムがん研究のための計算機実習を実施して人材を養成することで実験系の研究室の中でスーパーコンピュータの活用ができるようになったところもある。こうして、各研究を成功に導き「システムがん」という新たな研究領域の創成を実現した。

その結果、これまでの分子生物学的、遺伝学的解析が中心となっていたがん研究に、数学とスーパーコンピュータを駆使した計算システム生物学的方法論を導入することで、がん研究が直面していた限界を超え、がん研究の水準を飛躍的に向上・強化させた。表 1 にインパクトファクターが 25 以上の班員の論文数を掲載しているが、現時点で公開されているものだけで 38 報になっていることからわかる。

また、領域終了後においても、システムがんという学術領域が生み出した研究者ネットワークは発展的に機能し、共同研究が継続している。そして、前述の計算システム生物学実習による若手人材の養成、並びにアウトリーチ活動を精力的に行い、班員外の研究者からも連携を求められ、がん研究者とシステム生物学を始めとするバイオインフォマティクス研究者の共同研究を大きく促進することとなった。

表 1：IF25 以上の論文数

論文誌	論文数	5 Year/IF
<i>New Eng J Med</i>	2	52.426
<i>Nature</i>	1	40.783
<i>Nature Genetics</i>	24	32.138
<i>Cell</i>	1	35.020
<i>Science</i>	3	34.463
<i>Cancer Cell</i>	5	27.238
<i>Nature Methods</i>	1	27.195
<i>Nature Medicine</i>	1	26.501

3. 研究領域の研究推進時の問題点と当時の対応状況（1 ページ程度）

研究推進時に問題が生じた場合には、その問題点とそれを解決するために講じた対応策等について具体的に記述してください。また、組織変更を行った場合は、変更による効果についても記述してください。

1. データ解析・情報系人材への負荷の増大と、人材リクルートの困難

計画研究では、データ解析・情報系を担っているのは宮野悟と角田達彦である。宮野は、積極的に数理情報系のバックグラウンドをもつ博士研究員を雇用することで第一の対応を行った。ヒトゲノム解析センターのスーパーコンピュータの利用に関しては、講習会を開き、また情報系の研究者による訪問個別指導などにより対応し、データ解析技術の指導も精力的に行った。根本的に解決するには、数理モデリング、統計的データ解析、情報技術を有した人材を、本領域で雇用することが望まれるが、我が国においてはバイオインフォマティクス研究者の大学等のアカデミア機関へのキャリアパスが極めて細く（医学、生命系においては情報系人材は消耗品扱いという認識）、新たにこの領域にはいってくる情報系人材のリクルートに困難が続いた。きめの細かい人脈を使った人材リクルートと人材養成の努力を行うことで、この問題に対応した。この問題は、現在、がん研究に限らず、医学・生命系の全領域に共通の課題としてますます深刻になっていると考えている。次に、第1期公募研究において情報系の人材が領域に加わることで、問題の解決を試みたが、採択された9件中、2件（倉田博之、藤森茂雄）のみが情報系であり、アンバランスな状態は続いた。第2期公募研究では、採択された19件中、4件（木立尚孝、松井秀俊、吉田亮、加藤護）であったが、これらの極めて優れた研究者が領域に参加したため、改善へ向かった。また、総括班内においた支援班も情報系の人材をいれて対応した。

2. シークエンス量の増大にともなうシークエンスコストの増

ヒトゲノム解析センターのスーパーコンピュータシステムとその大規模高速ストレージが利用可能であり、優れた数理解析チームの支援体制とソフトウェアを本領域では整備したため、「お金があれば」次世代シークエンサーを使ってゲノムだけでなく RNA シークエンスなど、さまざまなチャレンジが可能になり、優れた成果が出せるようになった。これは、ある意味よいことではあるが、本領域の研究者は限られた研究費を現実として認識しながら、自分の位置を知らしめられた。2011年度は、本領域に対して、900万円の追加をいただき、また、2012年度は、22,700,000円の追加配分をいただき、それを主にシークエンスにまわすことにより、優れた成果を生み出すことができた。また、シークエンスサービスの商用化が進み、外注による効率化も行ってこの問題に対応した。

3. シークエンス量の増大によるヒトゲノム解析センターのディスク容量の不足と電気料金の高騰

ヒトゲノム解析センターのスーパーコンピュータシステムの Shirokane1（領域開始時）は電力消費量が大きく、東日本大震災後の電力高騰・節電のあおりを受けて、それまでの運用方式ではフル稼働が困難となった。そこで、システムの新たな運用方法を開発し（冷却温度を 28 度、フレーム構築による空調流路の効率化、計算ノードの自動停止・再起動、夜間の集中運用など）、2012年の Shirokane2（電力効率がよい）の導入までのりきった。しかし、Shirokane1と Shirokane2で使える 3PB の高速ディスクアレイ(Lustre System)の使用量は、次世代シークエンサーの普及により激増の一途をたどり、2015年4月の Shirokane3の導入までもたないと予想された。そのため、ユーザーにデータの整理やストレージの効率的運用の指導を行い、また、2012年度の追加配分で安価な低速ディスクを導入するなどして、急場をしのいだ。このヒトゲノム解析センターの総力をつぎ込んだ効率的運用法の構築なしには、本領域の世界的成果は期待できなかったと考えている。

4. 組織変更

公募研究の入れ替えはあったが、その他の組織変更はない。

4. 審査結果の所見及び中間評価で指摘を受けた事項への対応状況（2ページ程度）

審査結果の所見及び中間評価において指摘を受けた事項があった場合には、当該コメント及びそれへの対応策等を記述してください。

<審査結果の所見において指摘を受けた事項への対応状況>

1. 「研究目的は極めて妥当であるものの、実際に扱おうとしている対象が多すぎて研究が拡散してしまうことが懸念されるため、今後の展開に応じてターゲットの絞り込み方を整理すべきであるとの意見があった。」

領域代表、及び A01 班長、A02 班長は、skype と face-to-face のミーティングを頻繁に行い、領域全体の研究の状態を常にリアルタイムで把握し、また、共同研究を通して、研究をフォーカスするとともに、いわゆる情報系としては研究にならないところも支援班により効率化を行うなど、実験系の研究の速度を上げることに尽力した。その結果、分子生物学的、遺伝学的解析が中心となっていたがん研究に、数学とスーパーコンピュータを駆使した計算システム生物学の方法論を導入することで、がん研究が直面していた限界を超え、がん研究の水準を飛躍的に向上・強化させることができた。この方法論が、極めて多くの成果を生み出した所以と考えている。

2. 「欧米で推進されているシステム生物学的アプローチを用いたがんヒトゲノム解析の国家的プロジェクトに対抗できるのか懸念する意見もあった。」

TGCA や ICGC で投入されている金額に比較すれば、このシステムがんに与えられた金額は極めて小さい。しかし、ヒトゲノム解析センターの計算資源とそのサポート部隊、さらには、「京」コンピュータという、がん研究がかつて利用したことのない規模の計算資源が利用できた強みは、欧米の大規模プロジェクトにはない。また、こうした大規模プロジェクトのデータは利用可能になっており、その利を得ることができた。「2. 研究領域の設定目的の達成度」で述べたように、取り組んだ重要課題で同等もしくは凌駕することはあっても負けたものはない。

3. 「大量の情報をどのように統合し、さらに治療につなげていくのかという点、5年という研究期間中に目的を達せられるかという点に若干の疑問はあるが、新たな研究領域の創成に期待したい。」

数理的方法論とスパコンで大規模データを詳細に俯瞰することなしにはシステムがんの成果は得られなかったと考えているが、そのメカニズムや治療標的の最終的発見は、班員の超人的能力と努力により、複雑・大量の俯瞰情報から「多くの知見と深い洞察力」によるものである。班員との議論を通じ、生命科学・医科学研究には、人智を超えることができる IBM Watson のような人工知能システム(Cognitive Computing)が、不可欠な時代が到来したと考えるようになった。

<中間評価で指摘を受けた事項への対応状況>

1. 「メタボロームとプロテオームの研究の規模が他に比べて小さく、やや立ち遅れて榮るように感じられるため、公募研究等による強化や、次世代の研究者育成にさらに力を入れていただくとともに海外の研究者との連携も必要である。」(研究組織)

メタボローム研究に関しては、曾我朋義(計画)が最高度の技術を開発し班内の研究者と連携している。また、第2期公募研究において若手の大澤毅が加わり、メタボローム解析を取り込んだ研究で成果をだした。プロテオーム研究に関しては、九大の中山敬一教授のところにいる松本雅記が「次世代定量プロテオミクスによる発癌ネットワーク同定」という課題で第2期公募研究で加わった。いずれも次世代の研究者の育成に貢献していると考えている。海外の研究者との連携は、小川の業績に表れているように、世界一級の成果を数多く出した。

2. 「スーパーコンピュータの活用をさらに広めるためにも、次世代のシステム・情報系研究者の育成が必要であり、この点で計画をより具体化して推進することが強く望まれる。」(推進方策)

本領域の中で可能なことは、まず、利用し易いスーパーコンピュータシステムの運用をすることが肝要であり、ヒトゲノム解析センターの全力をあげてその環境を構築した。その成果として、Shirokane3 が設計され 2015 年 4 月から稼働を始めた(422TFLOPS, 12PB 高速ディスクアレイ, 100PB まで拡張可能なアーカイブディスクシステム)。「京」コンピュータについても、正式に運用懇談会メンバーに就任し、意見を述べている。こうした環境のもとで次世代のシステム・情報系研究者を育成できると考えている。班員には、「京」コンピュータの ID を数人に発行して活用を推進した。

3. 「治療、予防法についても今後十分な計画、対策を立てることが必要と思われる。」(推進方策)

稲澤は分子標的の候補を発見しており、第1期、第2期の公募研究では、乳がんについて、三木義男が「乳がん分子サブタイプの細胞機能特性の描出と個別化治療への展開」によりシステムがんの方法論を駆使した研究を展開し、片桐豊雅は「内分泌療法耐性乳癌克服に向けた新規エストロゲンシグナル制御のシステムの統合理解」とおしてトリプルネガティブの患者に有効な道を見出した。予防に関しては、小川の革新的ながんの進化研究により再生不良貧血の研究(New England J Med 2015)や家族性 MDS の研究成果(Haematologica 2015)を出すことができた。がんの ELSI についても武藤香織教授を交えて議論を重ねた。

5. 主な研究成果（発明及び特許を含む）【研究項目ごとに計画研究・公募研究の順に整理する】

（3 ページ程度）

本研究課題（公募研究を含む）により得られた研究成果（発明及び特許を含む）について、新しいものから順に発表年次をさかのぼり、図表などを用いて研究項目ごとに計画研究・公募研究の順に整理し、具体的に記述してください。なお、領域内の共同研究等による研究成果についてはその旨を記述してください。

【A01】システム生物学的アプローチによるがん病態の解明

【計画研究】

【A01-1】稲澤 譲治：がんの統合的ゲノム・エピゲノム解析と治療標的分子シーズの探索

がんの統合的ゲノム・エピゲノム解析と治療標的分子シーズの探索を目的に、がん幹細胞、EMT 制御異常、浸潤・転移などの *in vitro/in vivo* 実験モデル系を確立した。バイオバンク事業を推進しバイオリソースを収集・整備した。これら基盤のもとで得られたマルチオミクス情報をもとに、がん悪性特性の分子機序を解明した。その結果、がん抑制性 miRNA を含む治療標的や診断バイオマーカーの候補の複数を同定した。これらの成果は難治がん分子病態の理解やがん個別化医療への応用に期待できる。詳細については「2. 研究領域の設定目的の達成度」を参照。【A01-3 宮野 悟】



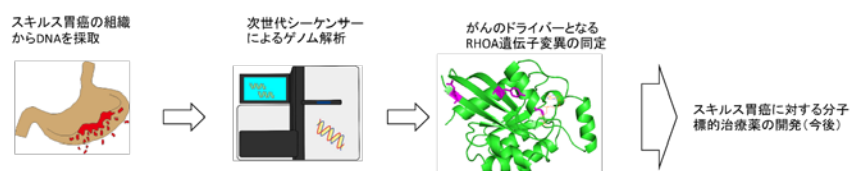
稲澤の開発した浸潤・転移解析のための実験モデル系

【A01-2 石川 俊平】【A02-3 曾我 朋義】【A02-4 角田 達彦】

と共同研究。

【A01-2】石川 俊平：治療によって修飾されるがんのゲノミクス解析とバイオマーカー探索

治療標的・バイオマーカーが明らかになっていない低分子化合物に関して耐性株のゲノミクス解析や機能ゲノムスクリーニングによって同定を試みた。免疫治療のバイオマーカー探索のために腫瘍浸潤リンパ球の抗原受容体レパートリー解析技術を確立した。有効な分子標的が存在しないスキルス胃がん（びまん性胃癌）については、全エクソームシーケンスにより治療標的候補となる RHOA のドライバー遺伝子変異を同定した。RHOA 遺伝子は細胞運動・増殖制御に関わる遺伝子で、今回見つかった RHOA 変異は解析の結果、がん化のドライバーとなる活性化変異であることが分かった。RHOA の活性化遺伝子変異はスキルス胃がんに対する新規の治療標的となる可能性がある (Nature Genetics 2014)。この研究成果は、日本国内だけでなく世界的にもがん死の主要な位置を占めるスキルス胃がんにおけるがんゲノムの概要を、世界に先駆けて明らかにしたという点で重要である。またこれまで有効な治療標的のなかったスキルス胃がんに対して治療標的候補となるドライバー遺伝子変異を同定したという意味において社会的に極めて重要なものと考えられる。システムが

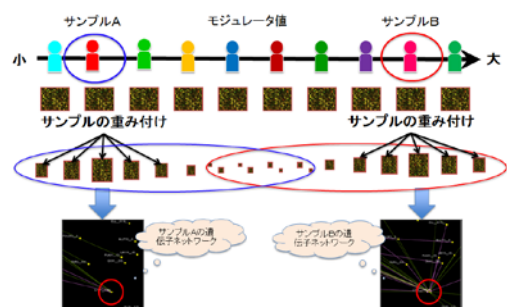


スキルス胃癌のゲノムシーケンスによる治療標的候補の同定

の大きな成果の一つといえる。【A01-1 稲澤 譲治】と共同研究。

【A01-3】宮野 悟：計算とシミュレーションによるがんシステム学の創成

数学とスパコンを駆使した大規模データ解析と数理モデリングをがん研究に融合するシステムがん研究を創成した。状態空間モデルやベイジアンネットワークなどの数理モデリングに基づいた新たなシステムの統合理解に基づくシステム解析戦略を開発した。これは、予測能力をもった数千の分子ネットワークをデータから構築する技術や、刺激の強さやがんの悪性を反映したシステムの変化を数万遺伝子から抽出するデータ解析技術などである。システムがん研究のためのシステムの構築と計算システム生物学の方法論を班員の各研究に導入し、融合研究を活発化させた。その結果、がんのシステムの俯瞰的理解が飛躍的に進み、小川誠司との骨髄異形成症候群の共同研究では、RNA スプライシングの異常ががんの発症に関わることを示した世界で初めて示し、がん研究の歴史に刻まれる発見となった。高橋隆との共同研究では、肺腺がんの予後のスイッチを入れているハブ及びネットワークを発見した。また、



NetworkProfiler による
パーソナル遺伝子ネットワーク推定

サンプルセットからそれぞれのパーソナル遺伝子ネットワークを構造方程式モデルとして推定するソフトウェア NetworkProfiler の高並列化を行い、上皮間葉転換(EMT)に関する遺伝子群を基に EMT モジュレータを定義し、762 個のヒトがん細胞株の遺伝子発現データの解析を行い、計算した結果得られた遺伝子ネットワークを分析することで予測した上皮間葉転換誘導遺伝子がことごとく当たっており、高橋による実験的な検証を経て、新たな EMT 誘導遺伝子 KLF5 新規遺伝子が発見された。これらはスパコンを活用したシステムがん研究の象徴的成果である。さらに、がんのシステムの統合理解の基礎ソフトウェアとして、エクソームデータ解析パイプライン GENOMON シリーズを小川と開発した。これは小川の研究や横田の肺がん研究に応用された。本領域のほぼすべての実験系の研究と共同研究を行い、また助言を行ってきた。

[公募研究]

第 2 期 (平成 25 年度～平成 26 年度)

【A01-4-25】石川 冬木:腫瘍悪性化におけるゲノム進化機構の解析

ただ一つの正常細胞が突然変異を獲得しながら増殖をつづけるクローン進化にわたるゲノム動態を臨床上的に追跡することは困難であるため、マウス皮膚化学発がん実験において、個別のクローン性腫瘍の部分切除とゲノム解析を経時的に行うことで、良性腫瘍の成立・悪性化過程における突然変異頻度を約 500 のゲノム領域について経時的に測定した。その結果、腫瘍の諸段階において特徴的な突然変異数とアレル頻度を示すことが明らかとなった。

【A01-5-25】大澤 毅:腫瘍微小環境のシステムの統合理解に基づく治療法の開発

低酸素・低栄養のがんの悪性化や治療抵抗性をもたらす腫瘍微小環境をシステムとして捉え、エピゲノム、トランスクリプトームおよびメタボロームという各階層のネットワークを統合する新しい数理ネットワークモデルを構築し、癌の悪性化や治療抵抗性などを起こす腫瘍微小環境の鍵となる脂質代謝経路と癌代謝物を見出した。【A01-3 宮野 悟】と共同研究。

【A01-6-25】片桐 豊雅:内分泌療法耐性乳癌克服に向けた新規エストロゲンシグナル制御のシステムの統合理解

遺伝子発現解析に基づいたシステム生物学的解析により、ER 活性化制御分子 BIG3 と抑制因子 PHB2 複合体がタモキシフェン(TAM)耐性に重要であることを証明した。さらに BIG3-PHB2 阻害ペプチドや天然化合物キサントフォームによる TAM 耐性乳癌の抗腫瘍効果も証明し、耐性機構克服に新たな知見を得た。【A01-3 宮野 悟】と共同研究。

【A01-7-25】北嶋 繁孝:がんのストレス応答と治療抵抗性のシステムズ解析

がん細胞が正常細胞とは異なるストレス応答を有していることの詳細を解明するため、数理系との共同研究によって、ヒト大腸がんの Camptothecin(CPT)に対する応答と前立腺がんおよびマウスモデルの p53-ATF3 コアストレス応答パスウェイを提示した。上記コアパスウェイから抗がん剤が、がん細胞表面細胞死受容体 DR5 を誘導する経路を見出した。DNA 傷害性抗がん剤による p53-ATF3-DR5 のカスケード制御と、p53 変異を有する難治がんにおける ROS-ER-ATF3-DR5 を見出した。特に、自然天然物質や選択的 Cox-2 阻害薬、最近注目されている HDAC 阻害薬が後者の経路で細胞死受容体を誘導することから、DR5 アゴニストとの併用によるがん治療の分子基盤を提示できた。【A01-3 宮野 悟】と共同研究。

【A01-8-25】木立 尚孝:がん進行予測のための、がんゲノム進化シミュレーション

がんゲノムの一細胞シーケンシングデータを対象として、集団遺伝学的手法により、がんの進行過程を推定するモデルを構築し、がんゲノム進化シミュレーションを行うことを目的として、合祖過程の確率分布を用いて、ゲノム変異速度、集団サイズ変化のパラメータなどを最尤推定するモデルを構築した。さらに、一細胞シーケンシングデータ以外の、より一般的ながんゲノムデータに対しても本手法を応用した。

【A01-9-25】柴田 龍弘:非コード RNA とがんゲノム解読との統合的解析による新たながんゲノム像の描出

第 3 世代シーケンシング技術と非コード RNA 濃縮技術による新たながん関連 lincRNA 同定手法を開発し、クロマチン等エピゲノム情報も加味したシステム統合的解析を進めた。非コード領域変異検出のための解析パイプラインを構築し、肝臓がんにおける recurrent な変異を同定できた。更に全ゲノムバインディングデータとの比較によって、ゲノム変異頻度とメチル化状態との新たな関連を発見した。【A02-1 高橋 隆】と共同研究。

【A01-10-25】時野 隆至:バインディングを活用した p53 ネットワーク探索と癌治療への応用

p53 転写ネットワークの全貌を解明することを目的として、p53 によって転写が制御される p53 標的 non-coding RNA (lincRNA) を ChIP-seq, マイクロアレイ解析、インシリコ解析などを統合してゲノム網羅的に検索した。その結果、23 個の lincRNA を p53 転写標的として同定した。さらに、そのうち 3 つの p53 標的 lincRNA が p53 転写ネットワークの制御に関与し、p53 誘導性アポトーシスに影響を及ぼしていることを明らかにした。【A01-3 宮野 悟】が助言。

【A01-11-25】中川 英刀:全ゲノムトランスクリプトームのシステムの統合解析による肝臓がんの非コード領域の理解

270 例の肝臓がんの全ゲノムシーケンシング解析によって同定された非コード領域の変異に注目し、同じがん組織の RNA シーケンシング解析を行って、非コード領域での変異の RNA 発現への影響を検討した。その

結果、RNA 発現制御を変化させる変異、RNA splicing への異常をきたす変異、クロマチン構造を変化させる可能性の変異といった、非コード領域の機能的変異を多数同定して、実験的に証明した。がん非コード領域の変異には機能的異常をきたすものが含まれると考えられる。【A01-3 宮野 悟】と共同研究。

【A01-12-25】永瀬 浩喜：ゲノム領域特異的ヒストン修飾の変更技術による新たながんエピゲノムのシステム理解
薬でエピジェネティック異常を元に戻すことを目的として、DNA の塩基配列を認識してその部位の異常な制御機構を元に戻す技術（薬剤）をピロリミダゾールポリアミドとヒストン修飾酵素阻害剤を組み合わせた複合体を合成し、培養細胞で実現した。この技術により新たな治療薬を開発す目指した。【A01-3 宮野 悟】と共同研究。

【A01-13-25】根岸 英雄：新規低分子化合物を用いたがん抑制機構の解析
抗腫瘍活性をもつ新規の化合物 IMF-001 の作用機序について、遺伝子発現パターン、結合タンパク、類似化合物の3つの側面から解析し、推測された標的タンパク群をタンパク間の相互作用、TLR シグナルとの関連性から絞り込んだ。その結果、がんとの関連が解明されておらず、未知のがん抑制機構につながる可能性のあるタンパクの絞り込みに成功した。【A01-3 宮野 悟】と共同研究。

【A01-14-25】松井 秀俊：がん細胞システムへの影響解明のための高次元統計的モデリング手法の開発
個々の網羅的解析における情報平面としてのオミックスの、相互のダイナミクスを明らかにするために、オミックス間の関係を数理的に表現するための統計モデルの構築を行った。これにより、オミックス間に内在する因果関係を定量的に明らかにでき、予測が可能となった。【A02-5-25 石井 秀始】と共同研究。

【A01-15-25】松本 雅記：次世代定量プロテオミクスによる発癌ネットワーク同定
タンパク質の精密な絶対定量はシステム生物学的解析を実施する上で極めて重用である。このために、次世代定量プロテオミクスプラットフォームである iMPAQ を構築し、遺伝子導入による癌化過程で生じるタンパク質の変化を追跡し、癌特有の代謝状態の全体像を明らかにした。さらに、得られた定量情報を用いて数理モデルを構築し、癌代謝における重用酵素を明らかにした。【A01-3 宮野 悟】が助言。

【A01-16-25】武笠 晃丈：悪性神経腫瘍の可塑性と悪性転化メカニズムの解明に向けたシステム生物学的アプローチ
時間的・空間的に悪性転化をきたした症例のエピゲノム比較解析では、悪性化に伴い特徴的な DNA 脱メチル化が生じているという新たな知見を得た。これに遺伝子発現データを統合解析することで、悪性化によりプロモーターの脱メチル化と同時に遺伝子発現が上昇する遺伝子群を同定し、なかでも悪性化に関わっている可能性が高い分子を複数特定した。【A01-3 宮野 悟】が助言。

【A01-17-25】谷内田 真一：システム生物学的アプローチによる希少がんの分子病態解明と臨床病態の予測
希少がんであるファーター乳頭部がんを研究対象とし、日本の6施設ならびに米国・ジョンズホプキンス大学から多数（172例）の凍結保存サンプルを収集し、分子遺伝学的な解析を行った。その結果、ファーター乳頭部がんの特徴的なゲノム異常を解明し、新規のがん抑制遺伝子を特定した。さらに、ファーター乳頭部がんの一例において、凍結組織を基盤目状に32領域に分割し、分取採取を行った。各領域からDNAを抽出し、全エクソ・シークエンス解析を行った。そのデータを用いてシステム生物学的な情報解析を行い、ファーター乳頭部がんの分子病態、特に浸潤メカニズムを解明した。【A01-9-25 柴田 龍弘】と共同研究。

【A01-18-25】吉田 亮：第二世代モチーフ解析法に基づくがん細胞に特異的な転写制御経路の発見
大規模 DNA 配列データを対象とする高精度なモチーフ発見アルゴリズムを開発し、ソフトウェアを公開した。さらに、開発したアルゴリズムを ChIP-seq 解析に適用し、様々な種類のがん細胞に対し、特異的に働く転写共役因子を網羅的に同定し、公開した (<http://daweb.ism.ac.jp/yoshidalab/motif/>)。

第1期（平成23年度～平成24年度）

【A01-4-23】片桐 豊雅：新規エストロゲン依存性乳癌細胞増殖機構のシステムの統合理解
乳がんにて発現亢進を認める ER 活性化制御分子 BIG3 と抑制因子 PHB2 の複合体が多くエストロゲン (E2) 関連シグナルに重要であることを証明した。さらに、BIG3 は ER α の標的遺伝子の1つとして E2 依存的 ER α 活性化により発現亢進され、ER 陽性乳がん細胞にて正のフィードバック機構にて制御されることを証明した。【A01-3 宮野 悟】と共同研究。

【A01-5-23】北嶋 繁孝：がん治療抵抗性のシステムの解析
CREB/ATF ファミリー転写因子 ATF3 は、p53 の標的遺伝子であり細胞のストレスセンサーのハブとなっているが、その下流標的遺伝子の網羅的探索を行い、ATF3 を含む約9つの転写因子から成るネットワークが数千単位の遺伝子発現を制御することを明らかにし、ストレス応答における転写因子の発現や標的遺伝子の制御を網羅的に理解する第一歩となった。ヒト大腸がん細胞の抗がん剤である Camptothecin (CPT) に対する p53-ATF3 ストレス応答パスウェイによるがん細胞表面の細胞死受容体の発現誘導機構を明らかにし、p53 下流経路を応用した新規がん治療のパラダイムを提示した。また、p53 および Atf3 遺伝子背景の異なるモデルマウスを作製し、MEF を用いた各種ストレス応答制御ネットワークの特性を明らかにする実験系を確立した。【A01-3 宮野 悟】と共同研究。

【A01-6-23】倉田 博之：メタボロームを代謝ネットワークへ統合する数理モデルの開発
ヒト代謝経路、トランスプトーム、プロテオーム、メタボロームデータを収集して、正確で詳細な代謝

ネットワークマップを構築した。がん細胞と正常細胞の分子レベルの変化を比較し、がん細胞に特異的な代謝反応を識別して、有効な投薬目標を探索した。代謝ネットワークに係るオミックスデータ間の相関関係を説明できる化学量論式に基づく数理モデルを開発した。【A02-3 曾我 朋義】と共同研究。

【A01-7-23】 柴田 龍弘：動的なゲノムシステムとしてのがん病態における分子ネットワーク異常の解明

ゲノムの動的な変化過程によって駆動される分子システム異常としてがんを捉え、特に臨床的に問題となる転移・治療抵抗性に関して、進行性乳がん臨床検体並びに細胞株モデルを用いたゲノム・エピゲノム異常の包括的な解析を行なった。乳がん転移巣において複数の症例で異常を来すがん関連遺伝子として TGFβ 経路関連分子を同定した。細胞株のエピゲノム解析によって、治療抵抗性と関連するヒストン修飾標的を網羅的に同定できた。【A02-4 角田 達彦】と共同研究。

【A01-8-23】 杉山 直幸：リン酸化プロテオミクスを用いたがん細胞特異的シグナル伝達機構の解明

がん組織に特異的、または過剰に亢進しているシグナル伝達経路や関与するプロテインキナーゼを明らかにするために、がん、正常組織中のリン酸化タンパク質の大規模同定を行った。微量タンパク質を解析するために測定法の高感度化を行い、大規模データを可視化するためのツールを開発した。また、MS/MS解析と合わせることで、がん特異的な代謝やシグナル伝達の異常を特定した。【A02-3 曾我 朋義】と共同研究。

【A01-9-23】 武笠晃丈：悪性神経膠腫の多様性克服に向けたシステム生物学的アプローチ

神経膠腫の時間的・空間的な変化をオミックス解析により同定した。低悪性度の神経膠腫には IDH 遺伝子変異が高頻度に認められることや、ゲノムワイドなエピゲノム解析では、G-CIMP と呼ばれる DNA メチル化と IDH 変異が強く相関していることを確認するとともに、腫瘍悪性化に伴うメチル化の変化が存在することを同定した。SNP アレイによる染色体解析では、悪性転化した腫瘍の多くでは、新たな染色体の部分増幅・欠失を獲得していることを明らかにした。

【A01-10-23】 横田 淳：がん細胞でドライバー変異を起こしている遺伝子の同定法の確立

肺腺がんと肺小細胞がんを対象として、様々な全ゲノム解析のデータを統合的に解析することにより新たな治療の分子標的の同定を試みた。肺腺がんでは KIF5B-RET、CD74-NRG1、SLC3A2-NRG1、EZR-ERBB4、TRIM24-BRAF、KIAA1468-RET など様々な融合遺伝子を見出し、特に RET 融合遺伝子に関しては特異的な阻害剤を用いた治療法の臨床試験を始めることができた。一方、肺小細胞がんでは、最終的に国際共同研究で全ゲノムシーケンシングまで行ったが、既存の分子標的薬が有用と考えられる遺伝子変異・融合などは検出されず、更なる研究の必要性が示された。【A01-3 宮野 悟】と共同研究。

【A01-11-23】 藤森 茂雄：タンパク質間相互作用ネットワーク解析によるがん個性の理解

高効率で正確なタンパク質間相互作用ネットワーク（インタラクトーム）検出技術とコンピュータ解析技術を活用した新たながんインタラクトーム解析の基盤を確立した。【A01-3 宮野 悟】と共同研究。

**【A02】 生命システムデータに基づく革新的がん医療の開拓とその臨床展開
[計画研究]**

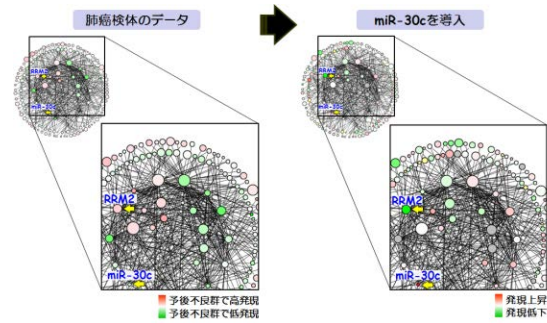
【A02-1】 高橋 隆：ノンコーディング RNA による発現制御ネットワークの解明に基づくがんの個性の描出

ヒト肺癌の分子病態の全貌に迫るべく、スーパーコンピュータを駆使したシステム生物学的アプローチを統合しつつ、とくにマイクロ RNA や lncRNA 等のノンコーディング RNA (ncRNA) に注目したがん研究を展開した。肺癌を遺伝子発現制御システムの異常と捉えて、発生・進展に重要な役割を担う ncRNA を探索し、miR-375, miR-30c, miR-342-3p, MYMLR 等の関与を同定し、機能を明らかとした。詳細については「2. 研究領域の設定目的の達成度」を参照。

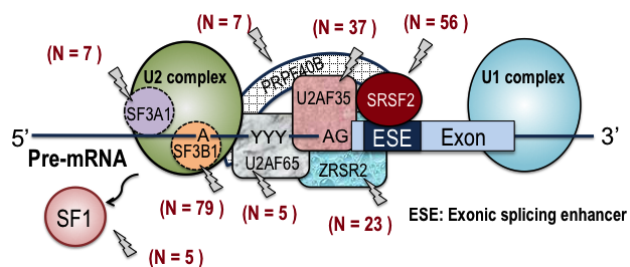
【A01-3 宮野 悟】と共同研究。

【A02-2】 小川 誠司：SNP アレイ解析に基づく癌の個性の理解と分子標的の探索

骨髄異形成症候群、ダウン症候群関連骨髄増殖性疾患、淡明細胞腎癌、低悪性度神経膠芽腫を含む様々な癌種について、先端的なゲノム解析技術と高度なコンピューテーションを用いてゲノムに生じた異常を網羅的に解析することに



miR-30c 導入による制御関係の実験的検証



骨髄異形成症候群で認められる RNA スプライシング因子の変異

より、これらの腫瘍における遺伝子変異の全体像の解明を行った。一連の解析を通じて、骨髄異形成症候群におけり RNA スプライシング因子、コヒーシン複合体の変異、淡明細胞腎癌における mTOR、TCEB1 など、治療の標的となりうる一群の分子の同定を行った。得られた知見は、これらの癌の病態の理解に大きく貢献するとともに、新たな癌の創薬・診断法の開発に寄与すると考えられる。詳細については「2. 研究領域の設定目的の達成度」を参照。【A01-3 宮野 悟】と共同研究。

【A02-3】曾我 朋義：メタボローム解析に基づくがんの代謝の理解、診断法の開発

がん細胞が代謝をシフトして ATP や生体高分子の前駆体を生成するが、その理由や機序は謎であった。シースレス CE-MS 法という高感度なメタボローム（全代謝産物）一斉分析法を開発し、トランスクリプトーム、プロテオームなどのシステム生物学的手法とともに、（遺伝性平滑筋腫症-腎細胞がん症候群）の原因であるフマル酸ヒドラターゼ遺伝子（FH）の変異を模倣した細胞株やノックアウトマウスを解析した。その結果、FH 遺伝子の変異で蓄積したフマル酸が転写因子を安定化したり、代謝酵素に結合したり、代謝物に結合して代謝を制御していることを見出した。【A01-1 稲澤 譲治】他、メタボローム解析を一手に引き受けて共同研究。

【A02-4】角田 達彦：がんのバイオインフォマティクスと遺伝統計学的解析

がんを体系的網羅的解析により理解し、個々の患者の体質や状態、環境要因を鑑みた医療を実現することを目的として、次世代シーケンサー等の最新のオミックス観測技術の解析方法の確立、オミックス情報と臨床像や薬剤応答との関係の解明、マーカー同定、オミックスの因果関係を解明、予測手法の開発を行った。それらを用い、世界初の日本人ゲノムの解析、がん全ゲノムデータの解析、肝内胆管癌の全ゲノム解析、がんのドライバー変異・遺伝子の同定、がん発症のメカニズムの解明を行う新たな方法や、診断や薬剤応答などの予測システムの構築などを達成した。【A01-11-25 中川 英刀】【A01-9-25 柴田 龍弘】

【A01-3 宮野 悟】【A01-1 稲澤 譲治】と共同研究。

【公募研究】

第2期（平成25年度～平成26年度）

【A02-5-25】石井 秀始：数理的統計的解析による難治性癌幹細胞システムの解明と創薬応用

癌幹細胞の複数の属性のオミックス解析を行うことにより、メチロームとトランスクリプトーム、またトランスクリプトームとメタボロームを連結することにより、数理的統計的な手法で従来型の個々の研究では明らかにすることができなかった因果律を明らかにして証明することができた。【A01-3 宮野 悟】

【A01-14-25 松井 秀俊】と共同研究。

【A02-6-25】加藤 護：一細胞シーケンシングによる、抗がん剤耐性獲得過程でのがん細胞進化の解明

がんは多くの場合薬剤耐性を獲得するが、柴田と連携して一細胞レベルでのゲノム解析を行い、膨大なデータからその原因を探索した。その結果、がん細胞は染色体の余分なコピーを獲得し、その余ったコピーに変異を蓄積することで集団としての多様性を増して、薬剤投与のような急激な環境変動に適応している可能性が示唆された。【A01-7-23 柴田 龍弘】と共同研究。

【A02-7-25】松田 浩一：p53による時間、空間的な遺伝子発現制御機構の解明

p53 ノックアウトマウスに 10Gy の全身照射を行い、p53 によって発現誘導される遺伝子を 24 臓器、280 検体を用いて解析を行った。さらにヒト細胞株やがん組織での遺伝子発現情報と組み合わせることによって、p53 による転写制御機構の全貌が個体レベルで明らかにした。この成果は、がん発症のメカニズムの理解に役立つだけでなく、新規治療法の開発にも結びつくこと期待される。【A01-3 宮野 悟】と共同研究。

【A02-8-25】三木 義男：乳がん分子サブタイプの細胞機能特性の描出と個別化治療への展開

乳がんのパクリタキセルによる治療効果予測システム構築を目的に、腫瘍の遺伝子発現情報から治療抵抗性に関連する遺伝子発現シグネチャを同定し、ソフトウェア SiGN-BN を用い、パクリタキセル感受性に関連が強い遺伝子ネットワーク及びハブ遺伝子を同定した。また、タキサン系抗がん剤の治療効果予測システムを構築し、80%以上の精度でテストデータを予測することを可能とした。【A01-3 宮野 悟】と共同研究。

第1期（平成23年度～平成24年度）

【A02-5-23】三木 義男：乳癌の分子サブタイプ分類と個別化抗癌剤治療の開発

K-means 法に対して Lasso を適用する新規のアイデアに基づき、乳癌のサブタイプを分類する遺伝子抽出法を考案した。また、各分子サブタイプの生物学的機能の特徴を理解するため、12 種コア-パスウェイを主成分分析法で解析し、TGFβ/SMAD Signaling, WNT Signaling, Hedgehog GLI Signaling, RAS/RAF Signaling 等が、サブタイプ間で発現が異なっていることを同定した。【A01-3 宮野 悟】が助言。

6. 研究成果の取りまとめ及び公表の状況（主な論文等一覧、ホームページ、公開発表等）（5ページ程度）

本研究課題（公募研究を含む）により得られた研究成果の公表の状況（主な論文、書籍、ホームページ、主催シンポジウム等の状況）について具体的に記述してください。論文の場合、新しいものから順に発表年次をさかのぼり、研究項目ごとに計画研究・公募研究の順に記載し、研究代表者には二重下線、研究分担者には一重下線、連携研究者には点線の下線を付し、corresponding author には左に*印を付してください。また、一般向けのアウトリーチ活動を行った場合はその内容についても記述してください。また、別添の「(2) 発表論文」の融合研究論文として整理した論文については、冒頭に◎を付してください。

【主な論文・書籍】

システムがんの研究成果は、システムがんホームページ <http://systemscancer.hgc.jp/> 研究成果に全て掲載している。

<計画研究>

-A01 システム生物学的アプローチによるがん病態の解明-

A01-1 がんの統合的ゲノム・エピゲノム解析と治療標的分子シーズの探索(稲澤譲治)

1. Iwate R, Inoue J, Tsuda H, Takano H, Furuya K, Hirasawa A, Aoki D, *Inazawa J: High expression of p62 protein is associated with poor prognosis and aggressive phenotypes in endometrial cancer. *Am J Pathol*. In press
2. Nishimura J, Yamamoto M, Hayashi S, Ohyashiki K, Ando K, Brodsky AL, Noji H, Kitamura K, Eto T, Takahashi T, Masuko M, Matsumoto T, Wano Y, Shichishima T, Shibayama H, Hase M, Li L, Johnson K, Lazarowski A, Tamburini P, Inazawa J, Kinoshita T, Kanakura Y: Genetic variants in C5 and poor response to eculizumab. *N Engl J Med*. 370:632-9. 2014
3. Iwate R, Inoue J, Tsuda H, Takano M, Furuya K, Hirasawa A, Aoki D, *Inazawa J. High Expression of SQSTM1/p62 Protein Is Associated with Poor Prognosis in Epithelial Ovarian Cancer. *Acta Histochem Cytochem*. 2014;47(6):295-301. doi:10.1267/ahc.14048. Epub 2014 Dec 20. PubMed PMID: 25859063; PubMed Central PMCID:PMC4387266.
4. Yamamoto S, Inoue J, Kawano T, Kozaki K, Omura K, *Inazawa J: The impact of miRNA-based molecular diagnostics and treatment of NRF2-stabilized tumors. *Mol Cancer Res*. 12:58-68. 2014
5. Harazono Y, Muramatsu T, Endo H, Uzawa N, Kawano T, Harada K, *Inazawa J, Kozaki K: miR-655 is an EMT-suppressive microRNA targeting ZEB1 and TGFBR2. *PLoS One*. 8:e62757. 2013
6. Furuta M, Kozaki K, Tanimoto K, Tanaka S, Arie S, Shimamura T, Niida A, Miyano S, *Inazawa J: The tumor-suppressive miR-497-195 cluster targets multiple cell-cycle regulators in hepatocellular carcinoma. *PLoS One*. 8:e60155. 2013
7. Endo H, Muramatsu T, Furuta M, Uzawa N, Pimkhaokham A, Amagasa T, *Inazawa J, Kozaki K: Potential of tumor-suppressive miR-596 targeting LGALS3BP as a therapeutic agent in oral cancer. *Carcinogenesis*. 34:560-9. 2013
8. Miyawaki Y, Kawachi H, Ooi A, Eishi Y, Kawano T, *Inazawa J, *Imoto I: Genomic copy-number alterations of MYC and FHIT genes are associated with survival in esophageal squamous-cell carcinoma. *Cancer Sci*. 103:1558-66. 2012
9. Matsumura S, *Imoto I, Kozaki K, Matsui T, Muramatsu T, Furuta M, Tanaka S, Sakamoto M, Arie S, *Inazawa J: Integrative array-based approach identifies MZB1 as a frequently methylated putative tumor-suppressor in hepatocellular carcinoma. *Clin Cancer Res*. 18:3541-3551. 2012
10. Akamatsu S, Takata R, Haiman CA, Takahashi A, Inoue T, Kubo M, Furihata M, Kamatani N, Inazawa J, Chen GK, Le Marchand L, Kolonel LN, Katoh T, Yamano Y, Yamakado M, Takahashi H, Yamada H, Egawa S, Fujioka T, Henderson BE, Habuchi T, Ogawa O, Nakamura Y, Nakagawa H: Common variants at 11q12, 10q26 and 3p11.2 are associated with prostate cancer susceptibility in Japanese. *Nat Genet*. 44:426-9. 2012
11. Ono H, *Imoto I, Kozaki K, Tsuda H, Matsui T, Kurasawa Y, Muramatsu T, Sugihara K, *Inazawa J: SIX1 promotes epithelial-mesenchymal transition in colorectal cancer through ZEB1 activation. *Oncogene*. 31:4923-34. 2012
12. Bai H, Inoue J, Kawano T, *Inazawa J: A transcriptional variant of the LC3A gene is involved in autophagy and frequently inactivated in human cancers. *Oncogene*. 31:4397-408. 2012
13. Kurasawa Y, Kozaki K, Pimkhaokham A, Muramatsu T, Ono H, Ishihara T, Uzawa N, Imoto I, Amagasa T, *Inazawa J: Stabilization of phenotypic plasticity through mesenchymal-specific DNA hypermethylation in cancer cells. *Oncogene*. 31:1963-74. 2012
14. Ishihara T, Inoue J, Kozaki K, Imoto I, *Inazawa J: HECT-type ubiquitin ligase ITCH targets lysosomal-associated protein multispansing transmembrane 5 (LAPTM5) and prevents LAPTM5-mediated cell death. *J Biol Chem*. 286:44086-94. 2011
15. Tsuruta T, Kozaki K, Uesugi A, Furuta M, Hirasawa A, Imoto I, Susumu N, Aoki D, *Inazawa J: miR-152 is a tumor suppressor microRNA that is silenced by DNA hypermethylation in endometrial cancer. *Cancer Res*. 71:6450-62. 2011
16. Uesugi A, Kozaki K, Tsuruta T, Furuta M, Morita K, Imoto I, Omura K, *Inazawa J: The tumor suppressive microRNA miR-218 targets the mTOR component Rictor and inhibits AKT phosphorylation in oral cancer. *Cancer Res*. 71:5765-78. 2011
17. *Matsui T, Miyamoto K, Kubo A, Kawasaki H, Ebihara T, Hata K, Tanahashi S, Ichinose S, Imoto I, Inazawa J, Kudoh J, Amagai M: SASPase regulates stratum corneum hydration through profilaggrin-to-filaggrin processing. *EMBO Mol Med*. 3:320-33. 2011
18. Muramatsu T, Imoto I, Matsui T, Kozaki K, Haruki S, Sudol M, Shimada Y, Tsuda H, Kawano T, *Inazawa J: YAP is a candidate oncogene for esophageal squamous-cell carcinoma. *Carcinogenesis*. 32:389-98. 2011
19. Miki D, Kubo M, Takahashi A, Yoon KA, Kim J, Lee GK, Zo JI, Lee JS, Hosono N, Morizono T, Tsunoda T, Kamatani N, Chayama K, Takahashi T, Inazawa J, Nakamura Y, *Daigo Y: Variation in TP63 is associated with lung adenocarcinoma susceptibility in Japanese and Korean populations. *Nat Genet*. 42:893-6. 2010
20. Takata R, Akamatsu S, Kubo M, Takahashi A, Hosono N, Kawaguchi T, Tsunoda T, Inazawa J, Kamatani N, Ogawa O, Fujioka T, Nakamura Y, *Nakagawa H: Genome-wide association study identifies five new susceptibility loci for prostate cancer in the Japanese population. *Nat Genet*. 42:751-4. 2010
21. Haruki S, Imoto I, Kozaki K, Matsui T, Kawachi H, Komatsu S, Muramatsu T, Shimada Y, Kawano T, *Inazawa J: Frequent silencing of protocadherin 17, a candidate tumour suppressor for esophageal squamous-cell carcinoma. *Carcinogenesis*. 31:1027-36. 2010
22. Furuta M, Kozaki K, Tanaka S, Arie S, Imoto I, *Inazawa J: miR-124 and miR-203 are epigenetically silenced tumor-suppressive microRNAs in hepatocellular carcinoma. *Carcinogenesis*. 31:766-76. 2010

A01-2 治療によって修飾されるがんのゲノミクス解析とバイオマーカー探索(石川俊平)

1. Kakiuchi M, Nishizawa T, Ueda H, Gotoh K, Tanaka A, Hayashi A, Yamamoto S, Tatsuno K, Katoh H, Watanabe Y, Ichimura T, Ushiku T, Funahashi S, Tateishi K, Wada I, Shimizu N, Nomura S, Koike K, Seto Y, Fukayama M, Aburatani H, Ishikawa S*. Recurrent gain-of-function mutations of RHOA in diffuse-type gastric carcinoma. *Nat Genet.* 2014 Jun;46(6):583-7. doi: 10.1038/ng.2984. Epub 2014 May 11. PubMed PMID: 24816255. (* Corresponding)
2. Hamanaka W, Motoi N, Ishikawa S, Ushijima M, Inamura K, Hatano S, Uehara H, Okumura S, Nakagawa K, Nishio M, Horai T, Aburatani H, Matsuura M, Iwasaki A, *Ishikawa Y. A subset of small cell lung cancer with low neuroendocrine expression and good prognosis: a comparison study of surgical and inoperable cases with biopsy. *Hum Pathol.* 2014 May;45(5):1045-56. doi: 10.1016/j.humpath.2014.01.001. Epub 2014 Jan 23. PubMed PMID: 24746210.
3. Tanaka M, Suzuki HI, Shibahara J, Kunita A, Isagawa T, Yoshimi A, Kurokawa M, Miyazono K, Aburatani H, Ishikawa S, *Fukayama M. EVI1 oncogene promotes KRAS pathway through suppression of microRNA-96 in pancreatic carcinogenesis. *Oncogene.* 2014 May 8;33(19):2454-63. doi: 10.1038/onc.2013.204. Epub 2013 Jun 10. PubMed PMID: 23752186.
4. Ui T, Morishima K, Saito S, Sakuma Y, Fujii H, Hosoya Y, Ishikawa S, Aburatani H, Fukayama M, Niki T, *Yasuda Y. The HSP90 inhibitor 17-N-allylamino-17-demethoxy geldanamycin (17-AAG) synergizes with cisplatin and induces apoptosis in cisplatin-resistant esophageal squamous cell carcinoma cell lines via the Akt/XIAP pathway. *Oncol Rep.* 2014 Feb;31(2):619-24. doi: 10.3892/or.2013.2899. PubMed PMID: 24317439
5. Ichimura T, Morikawa T, Kawai T, Nakagawa T, Matsushita H, Kakimi K, Kume H, Ishikawa S, Homma Y, *Fukayama M. Prognostic Significance of CD204-Positive Macrophages in Upper Urinary Tract Cancer. *Ann Surg Oncol.* 2014 Jun;21(6):2105-12. doi: 10.1245/s10434-014-3503-2. Epub 2014 Feb 4. PubMed PMID: 24492923
6. Ota S, Ishikawa S*, Takazawa Y, Goto A, Fujii T, Ohashi K, Fukayama M. Quantitative analysis of viral load per haploid genome revealed the different biological features of Merkel cell polyomavirus infection in skin tumor. *PLoS One* 2012; 7(6): e39954. (* Corresponding).
7. Watanabe A, Ogiwara H, Ehata S, Mukasa A, Ishikawa S, Maeda D, Ueki K, Ino Y, Todo T, Yamada Y, Fukayama M, Saito N, Miyazono K, *Aburatani H. Homozygously deleted gene DACH1 regulates tumor-initiating activity of glioma cells. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011 Jul 26;108(30):12384-9.

A01-3 計算とシミュレーションによるがんシステム学の創成(宮野悟)

1. Chiba K, Shiraishi Y, Nagata Y, Yoshida K, Imoto S, Ogawa S, *Miyano S. Genomon ITDetector: A tool for somatic internal tandem duplication detection from cancer genome sequencing data. *Bioinformatics.* 31(1): 116-118, 2015.
2. Park H, Niida A, Miyano S, *Imoto S. Sparse overlapping group lasso for integrative multi-omics analysis. *J Computational Biology.* 22(2): 73-84, 2015.
3. Hasegawa T, Nagasaki M, Yamaguchi R, Imoto S, *Miyano S. An efficient method of exploring simulation models by assimilating literature and biological observational data. *BioSystems.* 121, 54-66, 2014.
4. Hasegawa T, Yamaguchi R, Nagasaki M, Miyano S, *Imoto S. Inference of gene regulatory networks incorporating multi-source biological knowledge via a state space model with L1 regularization. *PLoS One.* 9(8), e105942, 2014.
5. Park H, Shimamura T, Miyano S, *Imoto S. Robust prediction of anti-cancer drug sensitivity and sensitivity-specific biomarker. *PLoS One.* 9(1): e108990, 2014.
6. Usuyama N, Shiraishi Y, Sato Y, Kume H, Homma Y, Ogawa S, Miyano S, *Imoto S. HapMuC: somatic mutation calling using heterozygous germline variants near candidate mutations. *Bioinformatics.* 30(23): 3302-3309, 2014.
7. Kayano M, Imoto S, Yamaguchi R, *Miyano S. Multi-omics approach for estimating metabolic networks using low-order partial correlations. *J Comput Biol.* 20(8):571-582, 2013.
8. Shiraishi Y, Sato Y, Chiba K, Okuno Y, Nagata Y, Yoshida K, Shiba N, Hayashi Y, Kume H, Homma Y, Sanada M, Ogawa S, *Miyano S. An empirical Bayesian framework for somatic mutation detection from cancer. *Nucleic Acids Res.* 41(7): e89, 2013.
9. Niida A, Imoto S, Shimamura T, *Miyano S. Statistical model-based testing to evaluate the recurrence of genomic aberrations. *Bioinformatics.* 28(12):i115-i120, 2012.
10. Yamauchi M, Yamaguchi R, Nakata A, Kohno T, Nagasaki M, Shimamura T, Imoto S, Saito A, Ueno K, Hatanaka Y, Yoshida R, Higuchi T, Nomura M, Beer DG, Yokota J, Miyano S, *Gotoh N. Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase defines critical prognostic genes of stage I lung adenocarcinoma. *PLoS One.* 7(9): e43923, 2012.
11. Shimamura T, Imoto S, Shimada Y, Hosono Y, Niida A, Nagasaki M, Yamaguchi R, Takahashi T, *Miyano S. A novel network profiling analysis reveals system changes in epithelial-mesenchymal transition. *PLoS One.* 6(6): e20804, 2011.
12. Shiraishi U, Okada-Hatakeyama M, *Miyano S. A rank-based statistical test for measuring synergistic effects between two gene sets. *Bioinformatics.* 27 (17): 2399-2405, 2011.
13. Tamada Y, Imoto S, Araki H, Nagasaki M, Print C, Charnock-Jones DS, *Miyano S. Estimating genome-wide gene networks using nonparametric Bayesian network models on massively parallel computers. *IEEE/ACM Trans Comp Biol Bioinf.* 8(3): 683 - 697, 2011.
14. Tamada Y, Yamaguchi R, Imoto S, Hirose O, Yoshida R, Nagasaki M, *Miyano S. SiGN-SSM: open source parallel software for estimating gene networks with state space models. *Bioinformatics.* 27: 1172-1173, 2011.

-A02 生命システムデータに基づく革新的がん医療の開拓とその臨床展開-

A02-1 ノンコーディングRNAによる発現統御ネットワークの解明に基づくがんの個性の描出(高橋隆)

1. Arima C, *Takahashi T (13/13), et al. Lung adenocarcinoma subtypes definable by lung development-related miRNA expression profiles in association with clinicopathologic features. *Carcinogenesis* 35: 2224-2231, 2014. doi: 10.1093/carcin/bgu127.
2. Chew SH, Takahashi T (12/13), et al. Cancer-promoting role of adipocytes in asbestos-induced mesothelial carcinogenesis through dysregulated adipocytokine production. *Carcinogenesis* 35:164-172, 2014. doi: 10.1093/carcin/bgt267.
3. Kawahara T, Takahashi T (8/9), et al. Quantitative proteomic profiling identifies DPYSL3 as pancreatic ductal adenocarcinoma-associated molecule that regulates cell adhesion and migration by stabilization of focal adhesion complex. *PLoS ONE* 8(12):e79654, 2013. doi: 10.1371/journal.pone.0079654. eCollection 2013.

4. Kalari S, Takahashi T (4/5), et al. The DNA methylation landscape of small cell lung cancer suggests a differentiation defect of neuroendocrine cells. *Oncogene*, 32:3559-3568, 2013. doi: 10.1038/onc.2012.362.
5. Yamaguchi T, *Takahashi T (4/4), et al. NKX2-1/TTF-1: an enigmatic oncogene that functions as a double-edged sword for cancer cell survival and progression. *Cancer Cell* 23:718-723, 2013. doi: 10.1016/j.ccr.2013.04.002.
6. Suzuki M, *Takahashi T. Aberrant DNA replication in cancer. *Mutat. Res.* 743-44: 111-117, 2013. doi: 10.1016/j.mrfmmm.2012.07.003.
7. Hosono Y, *Takahashi T (12/12), et al. MYBPH, a transcriptional target of TTF-1, inhibits ROCK1, and reduces cell motility and metastasis. *EMBO J* 31: 481-493, 2012. doi: 10.1038/emboj.2011.416.
8. Yamaguchi T, Osada H (10/11), Takahashi T (11/11), et al. NKX2-1/TITF1/TTF-1-induced ROR1 is required to sustain EGFR survival signaling in lung adenocarcinoma. *Cancer Cell* 21: 348-361, 2012. doi: 10.1016/j.ccr.2012.02.008.
9. Nishikawa E#, Osada H# (2/13), *Takahashi T (13/13), et al. miR-375 is activated by ASH1 and inhibits YAP1 in a lineage-dependent manner in lung cancer. *Cancer Res.* 71:6165-6173, 2011. (#equal contributors) doi: 10.1158/0008-5472.CAN-11-1020.
10. Matsuyama Y, *Takahashi T (11/11). Et al. Proteasomal non-catalytic subunit PSMD2 as a potential therapeutic target in association with various clinicopathologic features in lung adenocarcinomas. *Mol. Carcinog.* 50: 301-309, 2011. doi: 10.1002/mc.20632.
11. Nagai H, Takahashi T (13/18), et al. Diameter and rigidity of multiwalled carbon nanotubes are critical factors in mesothelial injury and carcinogenesis. *Proc. Natl. Acad. Sci., USA.* 108:E1330-1338, 2011. doi: 10.1073/pnas.1110013108.
12. Osada H, *Takahashi T. let-7 and miR-17-92: Small-sized major players in lung cancer development. *Cancer Sci.* 102:9-17, 2011. doi: 10.1111/j.1349-7006.2010.01707.x.
13. Yanagisawa K, Osada H (9/10), *Takahashi T (10/10), et al. Novel metastasis-related gene CIM functions in the regulation of multiple cellular stress-response pathways. *Cancer Res.* 70:9949-58, 2010. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-10-1055.
14. Miki D, Takahashi T, (14/17), et al. Variation in TP63 is associated with lung adenocarcinoma susceptibility in Japanese and Korean populations. *Nature Genet.* 42:893-896, 2010. doi: 10.1038/ng.667.

A02-2 SNPアレイ解析に基づく癌の個性の理解と分子標的の探索(小川誠司)

1. Yoshizato T, Dumitriu B, Hosokawa K, Makishima H, Yoshida K, Townsley D, Sato-Otsubo A, Sato Y, Liu D, Suzuki S, Wu C, Shiraishi Y, Clemente MJ, Kataoka K, Yusuke S, Okuno Y, Chiba K, Tanaka H, Nagata Y, Katagiri T, Kon A, Sanada M, Scheinberg P, Miyano S, Maciejewski J, Nakao S, *Young NS, *Ogawa S. Somatic Mutations and Clonal Hematopoiesis in Aplastic Anemia. *New England Journal of Medicine*. In press.
2. Wang R, Yoshida K, Toki T, Sawada T, Uechi T, Okuno Y, Sato-Otsubo A, Kudo K, Kamimaki I, Kanazaki R, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Terui K, Sato T, Iribe Y, Ohga S, Kuramitsu M, Hamaguchi I, Ohara A, Hara J, Goi K, Matsubara K, Koike K, Ishiguro A, Okamoto Y, Watanabe K, Kanno H, Kojima S, Miyano S, Kenmochi N, Ogawa S, *Ito E. Loss of function mutations in RPL27 and RPS27 identified by whole-exome sequencing in Diamond-Blackfan anaemia. *Br J Haematol*;168:854-864 2015.
3. Suzuki H, Aoki K, Chiba K, Sato Y, Shiozawa Y, Shiraishi Y, Shimamura T, Niida A, Motomura K, Ohka F, Yamamoto T, Tanahashi K, Ranjit M, Wakabayashi T, Yoshizato T, Kataoka K, Yoshida K, Nagata Y, Sato-Otsubo A, Tanaka H, Sanada M, Kondo Y, Nakamura H, Mizoguchi M, Abe T, Muragaki Y, Watanabe R, Ito I, Miyano S, *Natsume A, *Ogawa S. Mutational landscape and clonal architecture in grade II and III gliomas. *Nat Genet*;47:458-468 2015.
4. Polprasert C, Schulze I, Sekeres MA, Makishima H, Przychodzen B, Hosono N, Singh J, Padgett RA, Gu X, Phillips JG, Clemente M, Parker Y, Lindner D, Dienes B, Jankowsky E, Sauntharajah Y, Du Y, Oakley K, Nguyen N, Mukherjee S, Pabst C, Godley LA, Churpek JE, Pollyea DA, Berdel WE, Klein HU, Dugas M, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Miyano S, Yoshida K, Ogawa S, Muller-Tidow C, *Maciejewski JP. Inherited and Somatic Defects in DDX41 in Myeloid Neoplasms. *Cancer Cell*;27:658-670 2015.
5. Madan V, Kanojia D, Li J, Okamoto R, Sato-Otsubo A, Kohlmann A, Sanada M, Grossmann V, Sundaresan J, Shiraishi Y, Miyano S, Thol F, Ganser A, Yang H, Haferlach T, Ogawa S, *Koeffler HP. Aberrant splicing of U12-type introns is the hallmark of ZRSR2 mutant myelodysplastic syndrome. *Nat Commun*;6:6042 2015.
6. Huang D, Nagata Y, Grossmann V, Radivoyevitch T, Okuno Y, Nagae G, Hosono N, Schnittger S, Sanada M, Przychodzen B, Kon A, Polprasert C, Shen W, Clemente MJ, Phillips JG, Alpermann T, Yoshida K, Nadarajah N, Sekeres MA, Oakley K, Nguyen N, Shiraishi Y, Shiozawa Y, Chiba K, Tanaka H, Koeffler HP, Klein HU, Dugas M, Aburatani H, Miyano S, Haferlach C, Kern W, Haferlach T, Du Y, Ogawa S, *Makishima H. BRCC3 mutations in myeloid neoplasms. *Haematologica* 2015.
7. Shen W, Clemente MJ, Hosono N, Yoshida K, Przychodzen B, Yoshizato T, Shiraishi Y, Miyano S, Ogawa S, Maciejewski JP, *Makishima H. Deep sequencing reveals stepwise mutation acquisition in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *J Clin Invest*;124:4529-4538 2014.
8. Seki M, Yoshida K, Shiraishi Y, Shimamura T, Sato Y, Nishimura R, Okuno Y, Chiba K, Tanaka H, Kato K, Kato M, Hanada R, Nomura Y, Park MJ, Ishida T, Oka A, Igarashi T, Miyano S, Hayashi Y, Ogawa S, Takita J. Biallelic DICER1 mutations in sporadic pleuropulmonary blastoma. *Cancer Res*;74:2742-2749 2014.
9. Sato Y, Maekawa S, Ishii R, Sanada M, Morikawa T, Shiraishi Y, Yoshida K, Nagata Y, Sato-Otsubo A, Yoshizato T, Suzuki H, Shiozawa Y, Kataoka K, Kon A, Aoki K, Chiba K, Tanaka H, Kume H, Miyano S, Fukayama M, Nureki O, Homma Y, *Ogawa S. Recurrent somatic mutations underlie corticotropin-independent Cushing's syndrome. *Science*;344:917-920 2014.
10. Sakata-Yanagimoto M, Enami T, Yoshida K, Shiraishi Y, Ishii R, Miyake Y, Muto H, Tsuyama N, Sato-Otsubo A, Okuno Y, Sakata S, Kamada Y, Nakamoto-Matsubara R, Tran NB, Izutsu K, Sato Y, Ohta Y, Furuta J, Shimizu S, Komeno T, Sato Y, Ito T, Noguchi M, Noguchi E, Sanada M, Chiba K, Tanaka H, Suzuki K, Nanmoku Y, Hasegawa Y, Nureki O, Miyano S, Nakamura N, Takeuchi K, Ogawa S, *Chiba S. Somatic RHOA mutation in angioimmunoblastic T cell lymphoma. *Nat Genet*;46:171-175 2014.
11. *Ogawa S. MDS-related mutations in aplastic anemia. *Blood*;124:2619-2620 2014.
12. *Ogawa S. Splicing factor mutations in AML. *Blood*;123:3216-3217 2014.
13. Matsunawa M, Yamamoto R, Sanada M, Sato-Otsubo A, Shiozawa Y, Yoshida K, Otsu M, Shiraishi Y, Miyano S, Isono K, Koseki H, Nakauchi H, *Ogawa S. Haploinsufficiency of SF3b1 leads to compromised stem cell function but not to myelodysplasia. *Leukemia*;28:1844-1850 2014.
14. Lin TL, Nagata Y, Kao HW, Sanada M, Okuno Y, Huang CF, Liang DC, Kuo MC, Lai CL, Lee EH, Shih YS, Tanaka H, Shiraishi Y, Chiba K, Lin TH, Wu JH, Miyano S, Ogawa S, *Shih LY. Clonal leukemic evolution in myelodysplastic syndromes with TET2 and IDH1/2 mutations. *Haematologica*;99:28-36 2014.

15. Lin DC, Meng X, Hazawa M, Nagata Y, Varela AM, Xu L, Sato Y, Liu LZ, Ding LW, Sharma A, Goh BC, Lee SC, Petersson BF, Yu FG, Macary P, Oo MZ, Ha CS, Yang H, Ogawa S, Loh KS, *Koeffler HP. The genomic landscape of nasopharyngeal carcinoma. *Nat Genet*;46:866-871 2014.
16. Lin DC, Hao JJ, Nagata Y, Xu L, Shang L, Meng X, Sato Y, Okuno Y, Varela AM, Ding LW, Garg M, Liu LZ, Yang H, Yin D, Shi ZZ, Jiang YY, Gu WY, Gong T, Zhang Y, Xu X, Kalid O, Shacham S, Ogawa S, Wang MR, *Koeffler HP. Genomic and molecular characterization of esophageal squamous cell carcinoma. *Nat Genet*;46:467-473 2014.
17. Haferlach T, Nagata Y, Grossmann V, Okuno Y, Bacher U, Nagae G, Schnittger S, Sanada M, Kon A, Alpermann T, Yoshida K, Roller A, Nadarajah N, Shiraishi Y, Shiozawa Y, Chiba K, Tanaka H, Koeffler HP, Klein HU, Dugas M, Aburatani H, Kohlmann A, Miyano S, Haferlach C, Kern W, *Ogawa S. Landscape of genetic lesions in 944 patients with myelodysplastic syndromes. *Leukemia*;28:241-247 2014.
18. Damm F, Mylonas E, Cosson A, Yoshida K, Della Valle V, Mouly E, Diop M, Scourzic L, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Miyano S, Kikushige Y, Davi F, Lambert J, Gautheret D, Merle-Beral H, Sutton L, Dessen P, Solary E, Akashi K, Vainchenker W, Mercher T, Droin N, Ogawa S, Nguyen-Khac F, *Bernard OA. Acquired initiating mutations in early hematopoietic cells of CLL patients. *Cancer Discov*;4:1088-1101 2014.
19. Yoshida K, Toki T, Okuno Y, Kanezaki R, Shiraishi Y, Sato-Otsubo A, Sanada M, Park MJ, Terui K, Suzuki H, Kon A, Nagata Y, Sato Y, Wang R, Shiba N, Chiba K, Tanaka H, Hama A, Muramatsu H, Hasegawa D, Nakamura K, Kanegane H, Tsukamoto K, Adachi S, Kawakami K, Kato K, Nishimura R, Izraeli S, Hayashi Y, Miyano S, Kojima S, Ito E, *Ogawa S. The landscape of somatic mutations in Down syndrome-related myeloid disorders. *Nat Genet*;45:1293-1299 2013.
20. Sato Y, Yoshizato T, Shiraishi Y, Maekawa S, Okuno Y, Kamura T, Shimamura T, Sato-Otsubo A, Nagae G, Suzuki H, Nagata Y, Yoshida K, Kon A, Suzuki Y, Chiba K, Tanaka H, Niida A, Fujimoto A, Tsunoda T, Morikawa T, Maeda D, Kume H, Sugano S, Fukayama M, Aburatani H, Sanada M, Miyano S, Homma Y, *Ogawa S. Integrated molecular analysis of clear-cell renal cell carcinoma. *Nat Genet*;45:860-867 2013.
21. Sakaguchi H, Okuno Y, Muramatsu H, Yoshida K, Shiraishi Y, Takahashi M, Kon A, Sanada M, Chiba K, Tanaka H, Makishima H, Wang X, Xu Y, Doisaki S, Hama A, Nakanishi K, Takahashi Y, Yoshida N, Maciejewski JP, Miyano S, *Ogawa S, *Kojima S. Exome sequencing identifies secondary mutations of SETBP1 and JAK3 in juvenile myelomonocytic leukemia. *Nat Genet*;45:937-941 2013.
22. Makishima H, Yoshida K, Nguyen N, Przychodzen B, Sanada M, Okuno Y, Ng KP, Gudmundsson KO, Vishwakarma BA, Jerez A, Gomez-Segui I, Takahashi M, Shiraishi Y, Nagata Y, Guinta K, Mori H, Sekeres MA, Chiba K, Tanaka H, Muramatsu H, Sakaguchi H, Paquette RL, McDevitt MA, Kojima S, Saunthararajah Y, Miyano S, Shih LY, Du Y, *Ogawa S, *Maciejewski JP. Somatic SETBP1 mutations in myeloid malignancies. *Nat Genet*;45:942-946 2013.
23. Mae S, Shono A, Shiota F, Yasuno T, Kajiwara M, Gotoda-Nishimura N, Arai S, Sato-Otsubo A, Toyoda T, Takahashi K, Nakayama N, Cowan CA, Aoi T, Ogawa S, *McMahon AP, Yamanaka S, Osafune K. Monitoring and robust induction of nephrogenic intermediate mesoderm from human pluripotent stem cells. *Nat Commun*;4:1367 2013.
24. Kon A, Shih LY, Minamino M, Sanada M, Shiraishi Y, Nagata Y, Yoshida K, Okuno Y, Bando M, Nakato R, Ishikawa S, Sato-Otsubo A, Nagae G, Nishimoto A, Haferlach C, Nowak D, Sato Y, Alpermann T, Nagasaki M, Shimamura T, Tanaka H, Chiba K, Yamamoto R, Yamaguchi T, Otsu M, Obara N, Sakata-Yanagimoto M, Nakamaki T, Ishiyama K, Nolte F, Hofmann WK, Miyawaki S, Chiba S, Mori H, Nakauchi H, Koeffler HP, Aburatani H, Haferlach T, Shirahige K, Miyano S, *Ogawa S. Recurrent mutations in multiple components of the cohesin complex in myeloid neoplasms. *Nat Genet*;45:1232-1237 2013.
25. *Ogawa S. Splicing factor mutations in myelodysplasia. *International journal of hematology*;96:438-442 2012.
26. Yoshida K, Sanada M, Shiraishi Y, Nowak D, Nagata Y, Yamamoto R, Sato Y, Sato-Otsubo A, Kon A, Nagasaki M, Chalkidis G, Suzuki Y, Shiosaka M, Kawahata R, Yamaguchi T, Otsu M, Obara N, Sakata-Yanagimoto M, Ishiyama K, Mori H, Nolte F, Hofmann WK, Miyawaki S, Sugano S, Haferlach C, Koeffler HP, Shih LY, Haferlach T, Chiba S, Nakauchi H, Miyano S, *Ogawa S. Frequent pathway mutations of splicing machinery in myelodysplasia. *Nature*;478:64-69 2011.

A02-3 メタボローム解析に基づくがんの代謝の理解、診断法の開発(曾我朋義)

1. Hirayama A, *Soga T, et al. (4/4) "Development of quantitative method for determination of γ -glutamyl peptides by capillary electrophoresis tandem mass spectrometry: An efficient approach avoiding matrix effect" *J Chromatogr A*. 1369, 161-169, 2014. DOI: 10.1016/j.chroma.2014.10.007
2. Adam, J., Soga T, et al. (22/23) "A Role for Cytosolic Fumarate Hydratase in Urea Cycle Metabolism and Renal Neoplasia" *Cell Rep*. 3, 1440-1448, 2013. DOI:10.1016/j.celrep.2013.04.006
3. Ternette N., Soga T, et al. (15/16) "Inhibition of Mitochondrial Aconitase by Succination in Fumarate Hydratase Deficiency", *Cell Rep*. 3, 689-700. 2013. DOI: 10.1016/j.celrep.2013.02.01
4. Kasukawa, T., Sugimoto M, *Soga T, et al. (9/10) "Human blood metabolite timetable indicates internal body time" *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 109, 15036-15041, 2012. DOI: 10.1073/pnas.1207768109
5. Hirayama A, Tomita, M., *Soga T, "Sheathless capillary electrophoresis-mass spectrometry with a high-sensitivity porous sprayer for cationic metabolome analysis" *Analyst* 137, 5026-5033, 2012. DOI: 10.1039/C2AN35492F
6. Adam, J., Soga T, et al. (17/21) "Renal Cyst Formation in Fh1-Deficient Mice Is Independent of the Hif/Phd Pathway: Roles for Fumarate in KEAP1 Succination and Nrf2 Signaling" *Cancer Cell* 20, 524-537, 2011. DOI 10.1016/j.ccr.2011.09.006

A02-4 がんのバイオインフォマティクスと遺伝統計学的解析(角田達彦)

1. Fujimoto A(1/37),...Tsunoda T(36/37), *Nakagawa H(37/37)(co-last authors). Whole-genome mutational landscape of liver cancers displaying biliary phenotype reveals hepatitis impact and molecular diversity. *Nature Communications*,6,6120,2015. doi: 10.1038/ncomms7120.
2. Shigemizu D,Abe T,Morizono T,Johnson TA,Boroevich KA,Hirakawa Y,Ninomiya T,Kiyohara Y,Kubo M,Nakamura Y,Maeda S, *Tsunoda T. The construction of risk prediction models using GWAS data and its application to a type 2 diabetes prospective cohort. *PLoS One*. 9(3):e92549,2014. doi: 10.1371/journal.pone.0092549.
3. Sato Y,Fujimoto A(18/29),Tsunoda T(19/29),*Ogawa S(29/29). Integrated molecular analysis of clear-cell renal cell carcinoma. *Nature Genetics*,45(8):860-867,2013. doi: 10.1038/ng.2699.
4. Shigemizu D,Fujimoto A,Akiyama S,Abe T,Nakano K,Boroevich KA,Yamamoto Y,Furuta M,Kubo M,Nakagawa H,and *Tsunoda T. A practical method to detect SNVs and indels from whole genome and exome sequencing data. *Scientific Reports*,3:2161,2013. doi: 10.1038/srep02161.

5. Yoshihara K(1/30), Tsunoda T(2/30), *Tanaka K(30/30). Japanese Serous Ovarian Cancer Study Group. High-risk ovarian cancer based on 126-gene expression signature is uniquely characterized by down-regulation of antigen presentation pathway. *Clinical Cancer Research*. 18(5):1374-1385,2012. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-11-2725.
6. Johnson TA, Niimura Y, Tanaka H, Nakamura Y, *Tsunoda T. hzAnalyzer: detection, quantification, and visualization of contiguous homozygosity in high-density genotyping datasets. *Genome Biol*. 12(3):R21,2011.
7. Miki D, Ochi H, Hayes CN, Abe H, Yoshima T, Aikata H, Ikeda K, Kumada H, Toyota J, Morizono T, Tsunoda T, Kubo M, Nakamura Y, Kamatani N, *Chayama K. Variation in the DEPDC5 locus is associated with progression to hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C virus carriers. *Nature Genetics*. 43:797-800,2011.
8. Fujimoto A, Nakagawa H, Hosono N, Nakano K, Abe T, Boroevich KA, Nagasaki M, Yamaguchi R, Shibuya T, Kubo M, Miyano S, Nakamura Y, *Tsunoda T. Whole-genome sequencing and comprehensive variant analysis of a Japanese individual using massively parallel sequencing. *Nature Genetics*. 42(11):931-936,2010.
9. Miki D, Kubo M, Takahashi A, Yoon K-A, Kim J, Lee GK, Zo JI, Lee JS, Hosono N, Morizono T, Tsunoda T, Kamatani N, Chayama K, Takahashi T, Inazawa J, Nakamura Y, *Daigo Y. Variation in TP63 is associated with lung adenocarcinoma susceptibility in Japanese and Korean populations. *Nature Genetics*. 42:893-896,2010.
10. Takata R, Akamatsu S, Kubo M, Takahashi A, Hosono N, Kawaguchi T, Tsunoda T, Inazawa J, Kamatani N, Ogawa O, Fujioka T, Nakamura Y, *Nakagawa H. Genome-wide association study identifies five new susceptibility loci for prostate cancer in the Japanese population. *Nature Genetics*. 42(9):751-754,2010.

<公募研究>

-A01 システム生物学的アプローチによるがん病態の解明-

A01-4-23 新規エストロゲン依存性乳癌細胞増殖機構のシステムの統合的理解(片桐豊雅)

1. Komatsu M, Yoshimaru T, Matsuo T, Kiyotani, K, Miyoshi Y, Tanahashi T, Rokutan K, Yamaguchi R, Saito A, Miyano S, Nakamura Y, Sasa M, Shimada M, Katagiri T*. Molecular features of triple negative breast cancers by genome-wide gene expression profiling analysis. *Int J Oncol*. 2013 Feb;42(2):478-506. doi: 10.3892/ijo.2012.1744.

A01-5-23 がん治療抵抗性のシステムの解析(北嶋繁孝)

1. Taketani K, Kawauchi J, Tanaka-Okamoto M, Ishizaki H, Tanaka Y, Sakai T, Miyoshi J, Maehara Y, *Kitajima S. Key role of ATF3 in p53 dependent DR5 induction upon DNA damage of human colon cancer cells. *Oncogene*. 31(17):2210-2221, 2012. doi: 10.1038/nc.2011.397.

A01-6-23 メタボロームを代謝ネットワークへ統合する数理モデルの開発 (倉田博之)

1. Kentaro Inoue, Shinichi Shimozono, Hideaki Yoshida, *Hiroyuki Kurata, Application of Approximate Pattern Matching in Two Dimensional Spaces to Grid Layout for Biochemical Network Maps. *PLoS ONE* 7: e37739. 2012

A01-7-23 動的なゲノムシステムとしてのがん病態における分子ネットワーク異常の解明(柴田龍弘)

1. Kohno T, Ichikawa H, Totoki Y, Yasuda K, Hiramoto M, Nammo T, Sakamoto H, Tsuta K, Furuta K, Shimada Y, Iwakawa R, Ogiwara H, Oike T, Enari M, Schetter AJ, Okayama H, Haugen A, Skaug V, Chiku S, Yamanaka I, Watanabe S, Sekine I, Ogawa S, Harris CC, Tsuda H, Yoshida T, Yokota J, *Shibata T. KIF5B-RET fusions in lung adenocarcinoma. *Nature Med*, 2012 Feb 12;18(3):375-7. doi: 10.1038/nm.2644.
2. Fujimoto A, Totoki Y, Abe T, Boroevich KA, Hosoda F, Nguyen HH, Aoki M, Hoshono N, Kubo M, Miya F, Arai Y, Takahashi H, Shirakihara T, Nagasaki M, Shibuya T, Nakao K, Watanabe-Makino K, Tanaka H, Nakamura H, Kusuda J, Ojima H, Shimada K, Okusaka T, Ueno M, Shigekawa Y, Kawakami Y, Arihiro K, Ohdan H, Gotoh K, Ishikawa O, Ariizumi S, Yamamoto M, Yamada T, Chayama K, Kosuge T, Yamae H, Kamatani N, Miyano S, Nakagama H, Nakamura Y, Tsunoda T, *Shibata T, *Nakagawa H. Whole Genome Sequencing of Liver Cancers Identifies Etiological Influences on Mutation Patterns and Recurrent Mutations in Chromatin Regulators. *Nature Genet*. 2012 May 27;44(7):760-4. doi: 10.1038/ng.2291.

A01-8-23 リン酸化プロテオミクスを用いたがん細胞特異的シグナル伝達機構の解明(杉山直幸)

1. Imami, K., Sugiyama N., Imamura, H., Wakabayashi, M., Tomita, M., Taniguchi, M., Ueno, T., Toi, M., *Ishihama Y. (2012) Temporal profiling of lapatinib-suppressed phosphorylation signals in EGFR/HER2 pathways. *Mol. Cell. Proteomics*. 12, 1741-57

A01-9-23 悪性神経膠腫の多様性克服に向けたシステム生物学的アプローチ(武笠晃丈)

1. Mukasa A, Takayanagi S, Saito K, Shibahara J, Tabei Y, Furuya K, Ide T, Narita Y, Nishikawa R, Ueki K, *Saito N. Significance of IDH mutations varies with tumor histology, grade, and genetics in Japanese glioma patients. *Cancer Sci*. 103(3):587-592, 2012. DOI: 10.1111/i.1349-7006.2011.02175.x

A01-10-23 がん細胞でドライバー変異を起こしている遺伝子の同定法の確立(横田淳)

1. George J, Lim JS, Jang SJ, Cun Y, Ozretic L, Kong G, Leenders F, Lu X, Fernández-Cuesta L, Bosco G, Müller C, Dahmen I, Jahchan NS, Park K-S, Yang D, Karnezis AN, Vaka D, Torres A, Wang MS, Korbel JO, Menon R, Chu S-M, Kim D, Wilkerson M, Hayes N, Engelmann D, Pützer B, Bos M, Michels S, Vlasic I, Seidel D, Pinther B, Schaub P, Becker C, Altmüller J, Yokota J, Kohno T, Iwakawa R, Tsuta K, Noguchi M, Muley T, Hoffmann H, Schnabel PA, Petersen I, Chen Y, Soltermann A, Tischler V, Choi C-M, Kim Y-H, Massion PP, Zou Y, Jovanovic D, Kontic M, Wright GM, Russell PA, Solomon B, Koch I, Lindner M, Muscarella LA, Torre A, Field JK, Jakopovic M, Knezevic J, Castañón-Vélez E, Roz L, Pastorino U, Brustugun O-T, Lund-Iversen M, Thunnissen E, Köhler J, Schuler M, Botling J, Sandelin M, Sanchez-Cespedes M, Salvesen HB, Achter V, Lang U, Bogus M, Schneider PM, Zander T, Ansén S, Hallek M, Wolf J, Vingron M, Yatabe Y, Travis WD, Nürnberg P, Reinhardt C, Perner S, Heukamp L, Büttner R, Haas SA, Brambilla E, Peifer M, Sage J, *Thomas RK. Comprehensive genomic profiles of small cell lung cancer. *Nature*, in press, 2015.
2. Yamauchi M, Yamaguchi R, Nakata A, Kohno T, Nagasaki M, Shimamura T, Imoto S, Saito A, Ueno K, Hatanaka Y, Yoshida R, Higuchi T, Nomura M, Beer DG, Yokota J, Miyano S, *Gotoh N. Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase defines critical prognostic genes of stage I lung adenocarcinoma. *PLoS One*. 7:e43923. 2012.

A01-11-23 タンパク質間相互作用ネットワーク解析によるがん個性の理解(藤森茂雄)

1. Fujimori S, Hirai N, Masuoka K, Oshikubo T, Yamashita T, Washio T, Saito A, Nagasaki M, Miyano S, *Miyamoto Sato E. IRView: a database and viewer for protein interacting regions. *Bioinformatics*. 28(14):1949-1950, 2012. doi: 10.1093/bioinformatics/bts289.

A01-4-25 腫瘍悪性化におけるゲノム進化機構の解析(石川冬木)

1. Wakai M, Abe S, Kazuki Y, Oshimura M, *[Ishikawa E](#). A human artificial chromosome recapitulates the metabolism of native telomeres in mammalian cells. *PLoS One*. 9 (2):e88530. 2014. doi:10.1371/journal.pone.0088530

A01-5-25 腫瘍微小環境のシステムの統合的理解に基づく治療法の開発(大澤毅)

1. [Osawa T](#), [Tsuchida R](#), [Muramatsu M](#), [Shimamura T](#), [Wang F](#), [Suehiro J](#), [Kanki Y](#), [Wada Y](#), [Yuasa Y](#), [Aburatani H](#), [Miyano S](#), [Minami T](#), [Kodama T](#), and *[Shibuya M](#): Inhibition of histone demethylase JMJD1A improves anti-angiogenic therapy and reduces tumor associated macrophages. *Cancer Research* 2013. May 15;73(10):3019-3028.

A01-6-25 内分泌療法耐性乳癌克服に向けた新規エストロゲンシグナル制御のシステムの統合的理解 (片桐豊雅)

1. [Yoshimaru T](#), [Komatsu M](#), [Matsuo T](#), [Chen YA](#), [Murakami Y](#), [Mizuguchi K](#), [Mizohata E](#), [Inoue T](#), [Akiyama M](#), [Yamaguchi R](#), [Imoto S](#), [Miyano S](#), [Miyoshi Y](#), [Sasa M](#), [Nakamura Y](#), [Katagiri T*](#). Targeting BIG3-PHB2 interaction to overcome tamoxifen resistance in breast cancer cells. *Nat Commun*. 2013;4:2443. doi: 10.1038/ncomms3443.
2. [Komatsu M](#), [Yoshimaru T](#), [Matsuo T](#), [Kiyotani, K](#), [Miyoshi Y](#), [Tanahashi T](#), [Rokutan K](#), [Yamaguchi R](#), [Saito A](#), [Miyano S](#), [Nakamura Y](#), [Sasa M](#), [Shimada M](#), [Katagiri T*](#). Molecular features of triple negative breast cancers by genome-wide gene expression profiling analysis. *Int J Oncol*. 2013 Feb;42(2):478-506. doi: 10.3892/ijco.2012.1744.

A01-7-25 がんのストレス応答と治療抵抗性のシステムズ解析 (北嶋繁孝)

1. [Edagawa M](#), [J Kawaguchi J](#), [Hirata M](#), [Goshima H](#), [M Inoue M](#), [Okamoto T](#), [A Murakami A](#), [Maehara Y](#), *[Kitajima S](#). Role of ATF3 for ER stress-induced sensitization of p53-deficient human colon cancer cells to TRAIL-mediated apoptosis through upregulation of DR5 by zerumbone and celecoxib. *J Biol Chem*. 2014 Jun 17. pii: ibc.M114.558890. [Epub ahead of print]

A01-8-25 がん進行予測のための、がんゲノム進化シミュレーション(木立尚孝)

1. [Hirotaka Matsumoto](#), and *[Hisanori Kiryu](#). Integrating dilution-based sequencing and population genotypes for single individual haplotyping. *BMC Genomics* 15:733 doi:10.1186/1471-2164-15-733. 2014

A01-9-25 非コードRNAとがんゲノム解読との統合的解析による新たながんゲノム像の描出 (柴田龍弘)

1. [Creixell P](#), [Reimand J](#), [Haider S](#), [Wu G](#), [Shibata T](#), [Vazquez M](#), [Mustonen V](#), [Gonzalez-Perez A](#), [Pearson J](#), [Sander C](#), [Raphael BJ](#), [Marks DS](#), [Ouellette BF](#), [Valencia A](#), [Bader GD](#), [Boutros PC](#), [Stuart JM](#), [Linding R](#), [Lopez-Bigas N](#), *[Stein LD](#). Pathway and network analysis of cancer genomes. *Nat Methods*, 2015, in press.
2. [Fujimoto A](#), [Furuta M](#), [Shiraishi Y](#), [Nguyen H](#), [Shigemizu D](#), [Gotoh K](#), [Kawakami Y](#), [Nakamura T](#), [Ueno M](#), [Ariizumi S](#), [Shibata T](#), [Abe T](#), [Boroevich K](#), [Nakano K](#), [Sasaki A](#), [Kitada R](#), [Maejima K](#), [Tanaka H](#), [Shibuya T](#), [Ojima H](#), [Shimada K](#), [Hayami S](#), [Shigekawa Y](#), [Aikata H](#), [Arihiro K](#), [Ohdan H](#), [Marubashi S](#), [TYamada T](#), [Ishikawa O](#), [Kubo M](#), [Hirano S](#), [Yamamoto M](#), [Yamaue H](#), [Chayama K](#), [Miyano S](#), [Tsunoda T](#), *[Nakagawa H](#). Whole-genome mutational landscape of liver cancers displaying biliary phenotype reveals hepatitis impact and molecular diversity. *Nature Commun*. 2015 Jan 30;6:6120. doi: 10.1038/ncomms7120.
3. [Totoki Y](#), [Tatsuno K](#), [Covington KR](#), [Ueda H](#), [Creighton CJ](#), [Kato M](#), [Tsuji S](#), [Donehower LA](#), [Slagle BL](#), [Nakamura H](#), [Yamamoto S](#), [Shinbrot E](#), [Hama N](#), [Lehmkuhl M](#), [Hosoda F](#), [Arai Y](#), [Walker K](#), [Dahdouli M](#), [Gotoh K](#), [Nagae G](#), [Gingras MC](#), [Muzny DM](#), [Ojima H](#), [Shimada K](#), [Midorikawa Y](#), [Goss JA](#), [Cotton R](#), [Hayashi A](#), [Shibahara J](#), [Ishikawa S](#), [Guiteau J](#), [Tanaka M](#), [Urushidate T](#), [Ohashi S](#), [Okada N](#), [Doddapaneni H](#), [Wang M](#), [Zhu Y](#), [Dinh H](#), [Okusaka T](#), [Kokudo N](#), [Kosuge T](#), [Takayama T](#), [Fukayama M](#), [Gibbs RA](#), [Wheeler DA](#), [Aburatani H](#), *[Shibata T](#). Trans-ancestry mutational landscape of hepatocellular carcinoma genomes. *Nature Genet*, 2014 Dec;46(12):1267-73. doi: 10.1038/ng.3126.
4. [Totoki Y](#), [Yoshida A](#), [Hosoda F](#), [Nakamura H](#), [Hama N](#), [Ogura K](#), [Yoshida A](#), [Fujiwara T](#), [Arai Y](#), [Toguchida J](#), [Tsuda H](#), [Miyano S](#), [Kawai S](#), *[Shibata T](#). Unique mutation portraits and frequent COL2A1 gene alteration in chondrosarcoma. *Genome Res*, 2014 Sep;24(9):1411-20. doi: 10.1101/gr.160598.113.
5. [Alexandrov LB](#), [Nik-Zainal S](#), [Wedge DC](#), [Aparicio S](#), [Behjati S](#), [Biankin AV](#), [Bignell GR](#), [Bolli N](#), [Borg A](#), [Borresen-Dale A](#), [Boyault S](#), [Burkhardt B](#), [Butler AP](#), [Caldas C](#), [Davies HR](#), [Desmedt C](#), [Elis R](#), [Eyfjoro JE](#), [Foekens JA](#), [Greaves M](#), [Hosoda F](#), [Huter B](#), [Ilicic T](#), [Imbeaud S](#), [Imielinski M](#), [Jager N](#), [Jones DTW](#), [Jones D](#), [Knappskog S](#), [Kool M](#), [Lakhani SR](#), [Lopez-Otin C](#), [Martin S](#), [Munshi NC](#), [Nakamura H](#), [Northcott PA](#), [Pajic M](#), [Papaemmanuil E](#), [Paradiso A](#), [Pearson JV](#), [Puente XS](#), [Raine K](#), [Ramakrishna M](#), [Richardson AL](#), [Richter J](#), [Rosenstiel P](#), [Schlesner M](#), [Span PN](#), [Teague JW](#), [Totoki Y](#), [Tutt A](#), [Valdes-Mas R](#), [van't Veer L](#), [Vincent-Salomon A](#), [Waddell N](#), [Yates LR](#), [Zucman-Rossi J](#), [Futreal AP](#), [McDermott U](#), [Lichter P](#), [Meyerson M](#), [Grimmond S](#), [Siebert R](#), [Campo E](#), [Shibata T](#), [Pfister SM](#), [Campbell P](#), *[Stratton MR](#). Signatures of mutational processes in human cancer. *Nature*, 2013 Aug 22;500(7463):415-21. doi: 10.1038/nature12477.
6. International Cancer Genome Consortium Mutation Pathways and Consequences Subgroup of the Bioinformatics Analyses Working Group, [Gonzalez-Perez A](#), [Mustonen V](#), [Reva B](#), [Ritchie GR](#), [Creixell P](#), [Karchin R](#), [Vazquez M](#), [Fink JL](#), [Kassahn KS](#), [Pearson JV](#), [Bader GD](#), [Boutros PC](#), [Muthuswamy L](#), [Ouellette BF](#), [Reimand J](#), [Linding R](#), [Shibata T](#), [Valencia A](#), *[Butler A](#), [Dronov S](#), [Flicek P](#), [Shannon NB](#), [Carter H](#), [Ding L](#), [Sander C](#), [Stuart JM](#), [Stein LD](#), [Lopez-Bigas N](#). Computational approaches to identify functional genetic variants in cancer genomes. *Nature Methods*. 2013 Aug;10(8):723-9. doi: 10.1038/nmeth.2562.

A01-10-25 バイオインフォマティクスを活用したp53ネットワーク探索と癌治療への応用(時野隆至)

1. [Idogawa M](#), [Ohashi T](#), [Sasaki Y](#), [Maruyama R](#), [Kashima L](#), [Suzuki H](#), *[Tokino T](#): Identification and analysis of large intergenic non-coding RNAs regulated by p53 family members through a genome-wide analysis of p53-binding sites. *Human Molecular Genetics* 23(11): 2847-2857. 2014. doi: 10.1093/hmg/ddt673.

A01-11-25 全ゲノム・トランスクリプトームのシステムの統合的解析による肝臓の非コード領域の理解(中川英刀)

1. [Fujimoto A](#), [Furuta M](#), [Shiraishi Y](#), [Gotoh K](#), [Kawakami Y](#), [Arihiro K](#), [Nakamura T](#), [Ueno M](#), [Ariizumi S](#), [Nguyen HH](#), [Shigemizu D](#), [Abe T](#), [Boroevich KA](#), [Nakano K](#), [Sasaki A](#), [Kitada R](#), [Maejima K](#), [Yamamoto Y](#), [Tanaka H](#), [Shibuya T](#), [Shibata T](#), [Ojima H](#), [Shimada K](#), [Hayami S](#), [Shigekawa Y](#), [Aikata H](#), [Ohdan H](#), [Marubashi S](#), [Yamada T](#), [Kubo K](#), [Hirano S](#), [Ishikawa O](#), [Yamamoto M](#), [Yamaue H](#), [Chayama K](#), [Miyano S](#), [Tsunoda T](#) and *[Nakagawa H](#). Whole-genome mutational landscape of liver cancers displaying biliary phenotype reveals hepatitis impact and molecular diversity. *Nat Commun* 6: 6120 (2015)

A01-12-25 ゲノム領域特異的ヒストン修飾の変更技術による新たながんエピゲノムのシステム理解(永瀬浩喜)

1. [Yoshizawa S](#), [Fujiwara K](#), [Sugito K](#), [Uekusa S](#), [Kawashima H](#), [Hoshi R](#), [Watanabe Y](#), [Hirano T](#), [Furuya T](#), [Masuko T](#), [Ueno T](#), [Fukuda N](#), [Soma M](#), [Ozaki T](#), [Koshinaga T](#), *[Nagase H](#). Pyrrole-Imidazole (PI) polyamide-mediated silencing of KCNQ1OT1 expression induces cell death in Wilms tumor cells. *International Journal of Oncology*. in press 2015.

A01-14-25 がん細胞システムへの影響解明のための高次元統計的モデリング手法の開発(松井秀俊)

1. [Konno, M.](#), *[Ishii, H.](#), [Koseki, J.](#), [Tanuma, N.](#), [Nishida, N.](#), [Kawamoto, K.](#), [Nishimura, T.](#), [Nakata, A.](#), [Matsui, H.](#), [Noguchi, K.](#), [Ozaki, M.](#), [Noguchi, Y.](#), [Shima, H.](#), [Gotoh N.](#), [Nagano, H.](#), [Doki, Y.](#) and *[Mori, M.](#) (2015). Pyruvate kinase M2, but not M1,

allele maintains immature metabolic states of murine embryonic stem cells. *Regenerative Therapy* 1, 63-71. (DOI:10.1016/j.reth.2015.01.001)

2. Koseki, J., Colvin, H., Fukusumi, T., Nishida, N., Konno, M., Kawamoto, K., Tsunekuni, K., Matsui, H., Doki, Y., Mori, M. and *Ishii, H. (2015). Mathematical analysis predicts imbalanced IDH1/2 expression associates with 2-HG-inactivating β -oxygenation pathway in colorectal cancer. *International Journal of Oncology* 46(3), 1181-1191. (DOI:10.3892/ijo.2015.2833)

A01-15-25 次世代定量プロテオミクスによる発癌ネットワーク同定(松本雅記)

1. Hosokawa H, Kato M, Tohyama H, Tamaki Y, Endo Y, Kimura MY, Tumes DJ, Motohashi S, Matsumoto M, Nakayama KI, Tanaka T, *Nakayama T. Methylation of Gata3 at Arg261 regulates transactivation of the IL5 gene in T helper 2 cells. *J Biol Chem*. 2015 Apr 10. pii: ibc.M114.621524.

A01-16-25 悪性神経腫の可塑性と悪性転化メカニズムの解明に向けたシステム生物学的アプローチ(武笠晃丈)

1. van Thuijl HF, Mazor T, Johnson BE, Fouse SD, Aihara K, Hong C, Malmström A, Hallbeck M, Heimans JJ, Kloezeman JJ, Stenmark-Askmal M, Lamfers ML, Saito N, Aburatani H, Mukasa A, Berger MS, Söderkvist P, Taylor BS, Molinaro AM, Wesseling P, Reijneveld JC, Chang SM, Ylstra B, *Costello JF. Evolution of DNA repair defects during malignant progression of low-grade gliomas after temozolomide treatment. *Acta Neuropathol* 129(4):597-607, 2015. DOI: 10.1007/s00401-015-1403-6.

A01-17-25 システム生物学的アプローチによる希少がんの分子病態解明と臨床病態の予測(谷内田真一)

1. Kim MS, Zhong Y, Yachida S, Rajeshkumar NV, Abel ML, Marimuthu A, Mudgal K, Hruban RH, Poling JS, Tyner JW, Maitra A, Iacobuzio-Donahue CA, *Pandey A. Heterogeneity of pancreatic cancer metastases in a single patient revealed by quantitative proteomics. *Mol Cell Proteomics* 2014 13: 2803-11. 2014. Doi: 10.1074/mcp.M114.038547.

A01-18-25 第二世代モチーフ解析法に基づくがん細胞に特異的な転写制御経路の発見(吉田亮)

1. Ikebata H, *Yoshida R, Repulsive parallel MCMC algorithm for discovering diverse motifs from large sequence sets, *Bioinformatics*, 31(10):1561-1568, 2015, (doi:10.1093/bioinformatics/btu271)

-A02 生命システムデータに基づく革新的がん医療の開拓とその臨床展開

A02-5-23 乳癌の分子サブタイプ分類と個別化抗癌剤治療の開発(三木義男)

1. Wang HF, Takenaka K, Nakanishi A, *Miki Y. BRCA2 and nucleophosmin coregulate centrosome amplification and form a complex with the Rho effector kinase ROCK2. *Cancer Research*. 71: 68-77, 2011.

A02-5-25 数理的統計的解析による難治性癌幹細胞システムの解明と創薬応用(石井秀始)

1. Yoshioka Y, Kosaka N, Konishi Y, Ohta H, Okamoto H, Sonoda H, Nonaka R, Yamamoto H, Ishii H, Mori M, Furuta K, Nakajima T, Hayashi H, Sugisaki H, Higashimoto, H, Kato T, Takeshita F, *Ochiya T. Ultra-sensitive liquid biopsy of circulating extracellular vesicles using ExoScreen. *Nat. Commun.*, 7:5:3591, 2014. DOI: 10.1038/ncomms4591.

A02-6-25 一細胞シーケンシングによる、抗がん剤耐性獲得過程でのがん細胞進化の解明(加藤護)

1. Takenaka M, Saito M, Iwakawa R, Yanaiharu N, Saito M, Kato M, Ichikawa H, Shibata T, Yokota J, Okamoto A, *Kohno T. Profiling of actionable gene alterations in ovarian cancer by targeted deep sequencing. *International Journal of Oncology*, 2015, DOI: 10.3892/ijo.2015.2951

A02-7-25 p53による時間、空間的な遺伝子発現制御機構の解明(松田浩一)

1. Lo PH, Tanikawa C, Katagiri T, Nakamura Y, *Matsuda K, Identification of novel epigenetically inactivated gene PAMR1 in breast carcinoma. *Oncol Rep*. 33 (2015) 267-273.

A02-8-25 乳がん分子サブタイプの細胞機能特性の描出と個別化治療への展開(三木義男)

1. Wada Y, Matsuura M, Sugawara M, Ushijima M, Miyata S, Nagasaki K, Noda T, *Miki Y. Development of detection method for novel fusion gene using GeneChip exon array. *J Clin Bioinforma*. 2014 Feb 18;4(1):3. doi: 10.1186/2043-9113-4-3.

【ホームページ】

「システムがん」ホームページ <http://cancersystem.hgc.jp/>
<http://genomon.hgc.jp/exome/>

【アウトリーチ活動等】

東京医科歯科大学難治疾患研究所市民公開講座－最先端生命科学講座シリーズ第12回－大腸がんの新しい治療戦略－ゲノム情報の読み取りから大腸がんの新規治療へ－平成27年6月19日 文京区シビックセンター先輩に学ぶ講演会「ゲノムの情報から知る病気のしくみ」稲澤讓治 山崎文化会館(サンホールやまさき)兵庫県栗市 平成26年12月9日(火) 参加者 367名

「がんとスーパーコンピュータ:なぜがんになるの?」宮野悟 長崎県立鹿町工業高校 長崎 2014年11月20日
分子病態セミナー「胎児期で発現する単一のマイクロRNAのインパクト:代謝と発生分化の制御」今野雅允 2014年7月1日(金沢大学)

TBS「夢の扉+」: 唾液からがん発見! 1滴の血液から肝臓疾患を判定! 生命科学に革命を起こす、“究極の成分分析技術”、富田勝、曾我朋義他、2013年10月6日

「がんとスーパーコンピュータ」名古屋大学 2013年6月15日～16日

「がんの最先端研究とスーパーコンピュータ2」2013年3月10日 梅田センタービル 大阪

平成24年8月24日、京都大学オフィス、品川 <http://www.yomiuri.co.jp/science>

「がんの最先端研究とスーパーコンピュータ」2012年7月29日 東京国際フォーラム 東京

NHKサイエンスZERO:病気になる前に治す! 血中“極小物質”の謎、曾我朋義他、2012年7月15日

「がんとスーパーコンピュータ」名古屋大学 2012年6月16日～17日

肝臓がん27例の全ゲノムを解説 (<http://www.riken.jp/pr/press/2012/20120528/>): 読売新聞、日経新聞、日経産業新聞、Yahoo ニュース・ヘッドライン(時事通信 5月28日(月)2時3分配信)

「スパコンでひもとく「がん」～乳癌の新規治療薬開発に向けての取り組み～」徳島大学 2011年11月19日

「パーソナルゲノム時代の私たち」東京医科歯科大学 2011年7月28日

「がんとスーパーコンピュータ」名古屋大学 2011年6月11日～12日

【その他】

システムがんニュースレター No.1～12

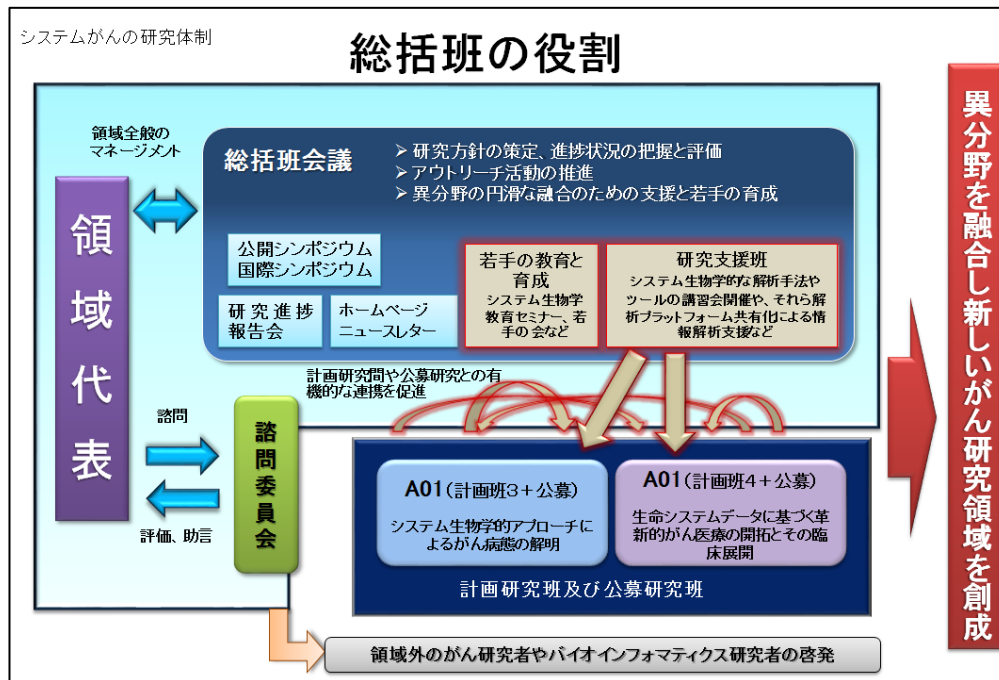
ツイッター <https://twitter.com/SystemsCancer>

7. 研究組織（公募研究を含む）と各研究項目の連携状況（2ページ程度）

領域内の計画研究及び公募研究を含んだ研究組織と領域において設定している各研究項目との関係を記述し、どのように研究組織間の連携や計画研究と公募研究の調和を図ってきたか、組織図や図表などを用いて具体的かつ明確に記述してください。

総括班の中に情報系の計画研究（A01-3, A02-4）を中心にし、これに公募研究の情報系を加えて研究支援班を設け、実験系の課題との連携を、領域代表（宮野 悟）、A01 班長（稲澤譲治）、A02 班長（高橋 隆）が、領域の運営に関して合議を重ねながら、総括班員である石川俊平（A01-2）、小川誠司（A02-2）、曾我朋義（A02-3）、角田達彦（A02-4）と連絡をとりながら調整を行い、研究の連携・協力体制を構築してきた。また外部諮問委員会を設け、助言をいただき、研究組織の活性化を図った。

計画研究（7課題）、第1期公募研究（9課題）、第2期公募研究（19課題）は、「5. 主な研究成果」の説明のなかで、どのように共同研究・連携がとられたかを述べているが、次ページの表で表されているように、網羅的オミクス解析（ゲノム、エピゲノム、トランスクリプトーム（mRNA, microRNA）、プロテオーム、メタボロームをカバー）とスーパーコンピュータを活用した計算システム生物学・遺伝統計学（情報系）の密な連携により研究を展開した。



研究項目[A01]

大規模オミクス解析データを基盤に、複雑ながんの変現型の違いを分子の言葉で再構成し個別化医療へとつなげるには、良質の解析情報の収集と、さらに解析の結果得られた候補の生物学的・臨床病理学的な意味づけを如何に効率よく行うかが鍵を握る。本研究項目では、がんの全ゲノムスケールのゲノム・エピゲノム解析情報を基軸に、遺伝子発現、タンパク質機能、がん特異的クロマチン構造の解析やノックダウンによる機能スクリーニングなどを併せた統合的ゲノム・エピゲノム解析を実施し、新たながん関連遺伝子の探索とそのネットワーク、パスウェイの同定を、システム生物学的アプローチを用いて進める。また、個別化診断バイオマーカーや治療標的となり得る遺伝子とネットワーク・パスウェイの同定も併せて行う。

研究項目[A02]

がん細胞は、複数の遺伝子異常に起因した制御機構の破綻が相互に絡み合うことで複雑な病態を形成し、その結果、増殖、浸潤、転移などの悪性の形質を獲得している。本研究項目では、がんの機能性 RNA 特にマイクロ RNA の解析、リシークエンスによるゲノム異常とアレル不均衡の高精度解析、さらに網羅的メタボローム解析によるがん特異的代謝経路の描出など、最新のオミクス解析を展開し、システム生物学的なアプローチとの融合によって、これまでの研究手法では不可能な、予測能を持つネットワークを用いた分子標的の同定による創薬開発の基盤の確立などを旨とする。また、予後や治療反応性の予測等の革新的ながん診断法の開発へと結び付け、それらを臨床へと展開する基盤を確立する。

班員間及びその他との連携状況の表

1. 計画研究・第1期公募研究 (○：共同研究、◎：海外との共同研究)

班員名	三木義男	角田達彦	曾我朋義	小川誠司	高橋 隆	藤森茂雄	横田 淳	武笠晃丈	杉山直幸	柴田龍弘	倉田博之	北嶋繁孝	片桐豊雅	宮野 悟	石川俊平	他の連携
稲澤譲治		○	○											○	○	○
石川俊平								○						○		○
宮野 悟	○	○	○	○	○	○	○			○		○	○			◎
片桐豊雅		○														○
北嶋繁孝																○
倉田博之			○													
柴田龍弘		○					○									◎
杉山直幸			○													○
武笠晃丈																○
横田 淳				○												◎
藤森茂雄																○
高橋 隆																○
小川誠司		○	○													◎
曾我朋義																○
角田達彦																◎

2. 計画研究・第2期公募研究 (○：共同研究、◎：海外との共同研究、△：連携)

班番号	三木義男	松田浩一	加藤 護	石井秀始	角田達彦	曾我朋義	小川誠司	高橋 隆	吉田 亮	谷内田真一	武笠晃丈	松本雅記	松井秀俊	根岸英雄	永瀬浩喜	中川英刀	時野隆至	柴田龍弘	木立尚孝	北嶋繁孝	片桐豊雅	大澤毅	石川冬木	宮野 悟	石川俊平	他の連携
A01-1					○	○																		○	○	◎
A01-2																									○	◎
A01-3	○	○		○	○	△	○	○	△		△	△	△	○	○	○	△	○			○	○				◎
A01-4-25																										○
A01-5-25						△																				○
A01-6-25																										○
A01-7-25																										○
A01-8-25																										○
A01-9-25			○		○			○		○						○										○
A01-10-25																										○
A01-11-25					○																					◎
A01-12-25									△																	○
A01-13-25																										○
A01-14-25				○																						○
A01-15-25																										○
A01-16-25																										○
A01-17-25																										◎
A01-18-25																										○
A02-1																										◎
A02-2						○																				◎
A02-3																										◎
A02-4																										◎
A02-5-25																										○
A02-6-25																										○
A02-7-25																										○

A01-4-25 は榎原康文（バイオインフォマティクス）と連携して研究を行った。この表からわかるように、すべて領域内での共同研究・連携がとれている。

8. 研究経費の使用状況（設備の有効活用、研究費の効果的使用を含む）（1ページ程度）

領域研究を行う上で設備等（研究領域内で共有する設備・装置の購入・開発・運用・実験資料・資材の提供など）の活用状況や研究費の効果的使用について総括班研究課題の活動状況と併せて記述してください。

8.1. スーパーコンピュータによるデータ解析、システム生物学研究支援、研究員等の人件費

総括班に研究支援班を置き、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の利用のための課金費用を負担し、並びに情報系③宮野の計画研究で雇用した研究員・教員・学術支援員（合計5名）を支援に当て、個々の研究でバラバラに情報系の人材が特定の作業・研究に萎んだ形で雇用されないようにしており、これはシステムがん研究における情報系人材養成の方針である。宮野のほうでデータ解析、及びシステム生物学関連ソフトウェアのトレーニングの場を設けることにより、若手の研究者の育成を行っている。特に、計画・公募研究が3件ある東京医科歯科大学難治疾患研究所へは、ほぼ毎週の頻度で研究相談会、及びセミナーを開催し、効率的にシステムがん研究を広げている。次世代シーケンサーデータのエクソーム解析については、GENOMON というシステムを開発し、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に導入し、支援体制とともにだれもが自由に使えるようにした。

8.2. 大型設備等の有効活用について

上述のように計算資源はヒトゲノム解析センターのスーパーコンピュータシステムを非常に安価に利用し、しかも総括班内の支援班からサポートする仕組みにしているため、少額のパソコンの導入に留まっており、角田を除いてPCクラスターなどの大型の計算リソースの導入はない。このような計算リソースはヒトゲノム解析センターから提供されるため、本質的に必要ではなく、今後経費の効率的な使い方を検討したい。また、計算資源以外では、費用が比較的大きい設備は、石川のシリコンシーケンサー（Ion Torrent 社製 PGM）の導入、小川の Illumina 社 HiSeq2000 (GAIIx からのアップグレード。ただしリリース)、曾我のメタボローム解析のための一連の機器（1. イオンクロマトグラフシステム (DIONEX ICS-500 システム)、使用目的：未知の代謝物を分取して NMR などの装置にかけて同定するため。2. 液体クロマトグラフシステム (AGILENT 1260)、使用目的：グルコースなどの糖の分析）などである。石川及び小川のシーケンサーの整備は、本領域の研究を加速するもので不可欠であり、班員間の協力体制のもと、有効に活用されていると考えている。同様に曾我の装置も班員のメタボローム解析依頼を受けながら利用しており有効に経費が使われている。また、班員の多くは、それぞれの研究機関に整備されているシーケンサーやコアファシリティにある大型機器を効率よく活用しており、本新学術領域「システムがん」の限られた経費のなかで、効率的・かつ有効に活用されている。

8.3. 研究消耗品経費、及び旅費、論文発表経費の利用状況について

実験系研究班員の大きな支出は、試薬品等の研究物品消耗品となっており、「6. 研究成果の取りまとめ及び公表の状況」からも判断できるように、データに比例して多くの成果を出しており、有効に活用されていると考える。また、情報系では、パソコン関連消耗品などに用いられている。多くの研究成果がでており、研究打合せ、研究発表、論文発表経費などに有効に活用されていると考える。

8.4. 他の大型研究費との関連

班員の中には、他の大型研究費を得ているものがあるが、全員に対してその「システムがん」の研究目的との相違についての説明、および、相乗効果が出ているかについて文書で調査を行った。その結果、この新たな学術領域に大きな相乗効果もあることがわかった。その一つに、「京」コンピュータの利用があるが、宮野が文部科学省からの委託研究として実施している「次世代生命体統合シミュレーションシステムの研究開発」（委託業務：大規模遺伝子ネットワークの推定とその応用）、及び文部科学省 HPCI 戦略プログラム分野1「大規模生命データ解析」では、「京」で利用できる超高並列のソフトウェア開発を目的とするが、そこで開発されたソフトウェアを本領域に有効に活用しており、また、「京」コンピュータ利用の社会への還元という点から、大きな相乗効果を生み出している。この中で、領域代表は、本領域で「京」コンピュータの利用が可能になるようにした。

・研究費の使用状況

(1) 主要な物品明細 (計画研究において購入した主要な物品 (設備・備品等。実績報告書の「主要な物品明細書」欄に記載したもの。) について、金額の大きい順に、枠内に収まる範囲で記載してください。)

年度	品名	仕様・性能等	数量	単価 (円)	金額 (円)	設置(使用)研究機関
2 2	蛍光イメージングシステム	AF6500HighSpeed パッケージ MMAF	一式	18,099,900	18,099,900	名古屋大学
	イオンクロマトグラフシステム	DIONEX ICS-5000 システム	一式	14,175,000	14,175,000	慶応義塾大学
	システムがんプロジェクト解析用PCクラスタ	491532-B21 住商情報システム社製	一式	11,392,500	11,392,500	独立行政法人理化学研究所
	液体クロマトグラフシステム	AGILENT 1260HPLC システム	一式	5,502,945	5,502,945	慶応義塾大学
	細胞毒性測定解析装置	xCELLigence RTCA DP1 インスツルメント 5469759	一式	4,911,637	4,911,637	東京医科歯科大学
Real-time PCR システム	イルミナ社製 Eco Real-Time PCR System	一式	1,389,150	1,389,150	東京医科歯科大学	
2 3	Personal Genome Machine PGM システム	PGM-100	一式	9,431,100	9,431,100	東京医科歯科大学
	システムがんプロジェクト解析用PCクラスタ	DL160 G6	一式	7,999,740	7,999,740	独立行政法人理化学研究所
	システム追加計算機	アジレント・テクノロジー製 2200 TapeStation	一式	3,328,500	3,328,500	京都大学
	高速多検体電子泳動システム	MDF-C2156VAN 三洋電機社製	一式	2,223,375	2,223,375	名古屋大学
	超低温フリーザー	Takeru for Sequencer III	一式	2,023,350	2,023,350	独立行政法人理化学研究所
2 4	システムがん大容量メモリサーバ	4CPU24Core, 152GBM, 72 TBHD	一式	6,998,250	6,998,250	独立行政法人理化学研究所
	解析用PCクラスタ追加サーバ	NEPA21-S ネットパージン(株)製	一式	1,974,000	1,974,000	名古屋大学
	In vitro & in-vivo 遺伝子導入システム	エックスバイオ	一式	1,890,000	1,890,000	東京医科歯科大学
	マルチプレートリーダーFusion	米国 Thermo Fisher ND-20	一式	1,653,750	1,653,750	東京医科歯科大学
2 5	超微量分光光度計 NanoDrop2	RC SEVER CALM III 2000	一式	9,999,990	9,999,990	独立行政法人理化学研究所
	システムがんプロジェクト解析用PCクラスタ追加サーバ	Cytell Cell Imaging System	一式	5,985,000	5,985,000	慶応義塾大学
	細胞解析装置	(株)パーキンエルマー ジャパン	一式	1,732,185	1,732,185	名古屋大学
	ARVO 2 チャンネルディスプレイ	Micro Smash MS-100R	一式	1,142,400	1,142,400	慶応義塾大学
2 6	超低温フリーザー	リアルコンピューティング(株)	一式	9,999,936	9,999,936	独立行政法人理化学研究所
	システムがんプロジェクト解析用PCサーバ	MDF-U500VX-PJ	一式	2,298,564	2,298,564	名古屋大学
	クラスタシステム	バイシェーカー BR-180LF タイテック製	一式	1,568,160	1,568,160	名古屋大学
	超低温フリーザーパナソニックヘルスケア製	ナベインターナショナル社	一式	1,027,080	1,027,080	東京医科歯科大学
大型恒温振とう培養器						
拡張ディスク						

(2) 計画研究における支出のうち、旅費、人件費・謝金、その他の主要なものについて、年度ごと、費目別に、金額の大きい順に使途、金額、研究上必要な理由等を具体的に記述してください。

【平成22年度】

・旅費

- リオデジャネイロ出張旅費 891,230円 ”Supercomputer for Systems Biology”の講演
- オランダ出張旅費 427,810円 ICCABS2011で研究成果発表
- サンディエゴ出張旅費 418,210円 AACR-NCIでがん研究に関する情報収集
- プロヴィデンス出張旅費 349,370円 情報収集のため

・人件費・謝金

- 研究員2名、学術支援員1名 6,679,163円
- 研究支援班 研究員1名 3,078,396円

・その他

- CanceriPの技術調査と開発支援 7,717,500円
- がんにかかわる動的パスウェイネットワークを生物文献から抽出する作業の支援 3,255,000円
- システムがんの総括班アプリケーションの保守・管理支援 1,500,000円
- システムがん日本語版Webサイト構築 874,650円 領域ホームページ開設のため
- 日本語版webサイトデザイン作成 525,000円 領域ホームページ開設のため
- パスウェイ解析 840,000円

【平成23年度】

・旅費

- サンフランシスコ出張旅費 415,580円 AACRワークショップで研究成果発表
- ロンドン出張旅費 488,583円 ERCIM'11で研究成果についての講演
- サンフランシスコ出張旅費 332,880円 AACRに参加し、情報収集

・人件費・謝金

- 研究員3名、学術支援員1名 17,715,115円
- 研究員3名 7,052,584円

・その他

- 米国イルミナ社GenomeAnalyzerシリーズ賃借料 13,738,200円 シークエンス解析のため
- がんにかかわる動的パスウェイネットワークを生物文献から抽出する作業の支援 3,150,000円
- システムがんプラットフォームCanceriPのコンポーネント開発支援 700,000円
- メタボローム解析 840,000円
- 東京国際フォーラム会場使用料 266,700円 平成23年度班会議開催のため

【平成24年度】

・旅費

- バルセロナ出張旅費 607,670円 RECOMB2012で研究成果発表と情報収集
- ハイデルベルグ出張旅費 454,305円 ICGCワークショップでがん研究に関する情報収集
- サンフランシスコ出張旅費 475,180円 TCGCで次世代シーケンスに関する情報収集
- ボストン出張旅費 391,231円 IBSB2012で講演
- サンディエゴ出張旅費 328,400円 AACRで情報収集

・人件費・謝金

- 研究員3名、学術支援員1名 18,427,335円
- 研究員3名 8,807,741円

・その他

- 米国イルミナ社GenomeAnalyzerシリーズ賃借料 16,485,840円 シークエンス解析のため
- HiSeq2500へのアップグレード 4,797,975円 シークエンス解析のため
- がんのシステムの統合解析パイプラインプラットフォームの開発支援 3,000,000円
- スパコン利用料 1,075,000円 データ解析のため
- メタボローム解析 997,500円
- 東京国際フォーラム施設利用料 564,795円 「がんの最先端研究とスーパーコンピュータ」開催
- 梅田センタービルホール利用料 346,920円 「がんの最先端研究とスーパーコンピュータII」開催
- 湘南国際村センター会議開催費 256,600円 平成24年度班会議開催のため

【平成25年度】

・旅費

- トロント出張旅費 1,058,295円 ICGCに参加し、討論と情報収集
- ワシントンDC出張旅費 932,273円 AACRに参加
- ポーランド出張旅費 430,950円 ポーランド生化学会で研究成果発表と意見交換
- リスボン出張旅費 400,380円 Clinical Genomics & Informatics Conference & EXPO '13で研究成果発表と情報収集

・人件費・謝金

- 研究員3名、学術支援員1名 22,440,415円
- 研究支援班 研究員1名 7,158,614円

・その他

- 米国イルミナ社 GenomeAnalyzer シリーズ賃借料 16,485,840円 シークエンス解析のため
- シースコープ 682,500円 メタボローム解析
- 目黒雅叙園施設利用料 1,614,606円 平成25年度班会議開催のため
- スパコン利用料 930,000円 データ解析のため

【平成26年度】

・旅費

- シカゴ出張旅費 1,456,576円 ミューテーションのパターンマイニング共同研究のため
- シカゴ出張旅費 821,687円 ミューテーションのパターンマイニング共同研究のため
- シカゴ出張旅費 740,800円 ミューテーションのパターンマイニング共同研究のため
- マイアミ出張旅費 318,080円 Miami Winter Symposiumに参加

・人件費・謝金

- 研究員2名、学術支援員1名 16,278,793円
- 研究員1名、技術補佐員1名 8,069,961円

・その他

- 米国イルミナ社 GenomeAnalyzer シリーズ賃借料 10,990,560円 シークエンス解析のため
- シークエンサー保守料 4,914,000円 シークエンス解析のため
- スパコン利用料 2,790,000円 データ解析のため
- 次世代シーケンサー受託解析費 1,728,000円
- スパコン利用料 1,071,000円 データ解析のため
- 恵比寿ガーデンホール会場利用料 1,011,960円 平成26年度班会議開催のため
- スパコン利用料 573,000円 データ解析のため

(3) 最終年度(平成26年度)の研究費の繰越しを行った計画研究がある場合は、その内容を記述してください。

なし

9. 当該学問分野及び関連学問分野への貢献度（1ページ程度）

研究領域の研究成果が、当該学問分野や関連分野に与えたインパクトや波及効果などについて記述してください。

本領域では、がんオミクス研究にスーパーコンピュータを駆使した数理/統計モデリングやデータ解析の手法を融合させることで、がん研究を大きく加速し、規模を拡大し、後述のような画期的成果を出した。しかし、この5年の間に、同種類のがん検体だけでなく、一人の患者の同じがん組織内においても想像を超えたがんの多様性が見いだされ、がんのシステム異常の複雑さの本態が次第に解ってくるにつれ、がんの発生、進展過程、診断、予防、治療戦略などについて、これまでの考え方を変えなければならなくなった。がんの多様性とは、ゲノムだけでなく、DNAメチル化、ヒストン修飾、クロマチンコンフォメーションなどエピジェネティック変化、代謝リプログラミングなどである。

システムがんでは、まず、ヒトゲノム解析センターの数万CPUコアと数ペタバイトの大規模高速ディスクアレイ備えたスーパーコンピュータを巧みに使い、高精度のゲノムシーケンスデータ解析システムや高並列化遺伝子ネットワーク解析ソフトウェアなど、システムの解析及びシーケンスデータ解析環境を世界トップレベルで構築した。それにより、それまでの小サンプル・既知の少数分子を対象に、増殖、浸潤、転移、薬剤耐性などのがんの特性を個々独立の現象として見ながら、がんの分子病態の一部を垣間見る研究から、俯瞰的にがんをシステムとして捉えることができる研究へシフトさせた。その結果、前述の小川や高橋の強いインパクトのある成果が得られた。

このようにシステムがんを通じ俯瞰的ながんのシステムの理解が飛躍的に進み、同時に国際がんゲノムコンソーシアムや米国TCGAプロジェクトなどにより、タンパク質翻訳領域を網羅するエクソーム解析によりほぼすべてのがん種について主要な変異がカタログ化されるに至った。しかし、ゲノムシーケンス技術の革新により、様々ながんの本質に関わる新たな挑戦的課題が見えてきた。

1. がんが個体レベルまた同一個体内における驚くべき多様性、さらには腫瘍内多様性を示すことが明らかになってきた。浸潤・転移能・治療抵抗性獲得をもたらす、がんゲノムの複雑極まりない進化の仕組みを究明し、がんにおけるドライバー変異の多様性や胚細胞変異が体細胞性変異のクローン選択に及ぼす効果を解明すること。そして、個体内に存在するモザイク性による多層的な遺伝学的多様性と発がんとの関連性を究明すること。

2. がん研究がこれまで集中的に探索してきたゲノム領域はタンパク質をコードしている2%弱の領域である。マイクロRNAについてはがんとの関係が比較的解明されてきたが、ロングノンコーディングRNA(lncRNA)についてはごく少数のものしか手をつけるすべがなく、ゲノム領域の70%以上から転写されているノンコーディングRNAが、がんの病態にどのようにシステム的に関わっているか解明するという未踏の領域が眼前に現れた。

3. 診断は同じでも二つとして同じがんは無い。また、がん細胞では老化と関わる因子に変調があることが報告されているが、高齢者のがんは生物学的に自然老化した細胞に生じており、個体あるいはその個体の細胞が一体どのような老化状態あるのかを捉えることが診断や治療には必要である。そのためにはがんの悪性度について、細胞や個体の時間的・空間的多様性を考慮して、がんの細胞文脈のシステムの統合理解を図ることが、がん診断と攻略には必須である。

4. 大規模データを解析し、数理モデリングや遺伝統計解析などにより全体像を様々な観点から俯瞰する技術は京を含むスーパーコンピュータ上で磨きあげられているものの、そこから1～3の解明と攻略に向けて的確に目標地点へと、データ解析結果や知識情報に基づいて誘導する技術が不可欠である。加えて、がん関連ビッグデータが誕生し、そのがん研究への利用法が大きなチャレンジである。これまでの成功例は優れたがん研究者の洞察が誘導したものであり、結果として一部の俯瞰情報しか使えていない。たとえば、がん検体の全ゲノムシーケンスをすると2百万～4百万の変異の候補が上がってくる。ここから多様性をもったがんの病態の原因となっているものを探し出すことは“Sifting through the DNA haystack”であり、人智・人力を越える世界に放り込まれている。

5. ほぼほとんどの人が人生の中でがん直面する。生殖細胞系ゲノムだけでも Angelina Jolie さんの告白とその社会への影響は、今やがんゲノム研究が常に ELSI（倫理的法的社会的課題）と深く関わっていることを象徴している。最先端のがん研究、特にゲノムに関する情報が、がんの予防や治療後の予後に明確に影響することが明らかとなり、ビッグデータがもたらす未だ遭遇していない課題も含め、システムがん研究は ELSI 研究とともに行うべき領域であるとの考えに至った。

6. スーパーコンピュータの能力の増大とデータの超大規模化により俯瞰情報は広大になり、目標地点を見出して相互にシャトルする技術的・科学的すべがあまりなく、上述の例のように人智・人力を超えたものとなっている。また、がんに関する論文は過去5年間だけで70万以上あり、これらに電子的にはほぼアクセスはできるが、全文献を読むには無理があり、専門家の知識は深いが見野は狭い。そこで、本領域の格段の発展・飛躍的な展開を目指すために、人工知能分野で開発され現在、様々な社会領域で注目されている IBM Watson が実装している Cognitive Computing などの革新的情報技術を新たにがん研究に融合し、がんの全体像を把握した上で、その細部へと自在にシャトルする術を獲得することが必要である。

10. 研究計画に参画した若手研究者の成長の状況（1 ページ程度）

研究領域内での若手研究者育成の取組及び参画した若手研究者の研究終了後の動向等を記述してください。

システムがんで新たにごん研究に入ってきた数理統計の若手研究者の数は多くはないが、融合領域の研究者として新たなキャリアを開始している。名古屋大学大学院医学系研究科附属神経疾患・腫瘍分子医学研究センターに、全国の医学部で初めてシステム生物学分野が設置され、宮野班から島村徹平博士が、同分野のトップとして独立にその運用を任された准教授として赴任した。また、東大医科学研究所ヒトゲノム解析センターに、2名の助教を各々1週間ほど派遣して、スーパーコンピュータ上に実装されたプログラムを用いたシステム生物学的な解析の習得を図った。その結果、名大の若手研究者が、システムがんで開発したソフトウェアとスパコンを使いこなせるようになり、研究が格段に加速され、新たな能力を持ったがん研究者が養成された。

東京医科歯科大学の稲澤班では、当該課題研究に参加した大学院生の2名が大学助教、1名が理研研究員に、さらに、助教1名が国立大学講師に、准教授2名が国立大学教授に就任した。また、2010～2014年の期間で、当該課題研究に参加した15名の大学院生が学位(博士号)を取得した。また、三木班では、若手研究者を東京大学医科学研究所ヒトゲノム解析センターDNA情報解析分野へ頻繁に派遣し、網羅的遺伝子発現情報を用いた遺伝子ネットワーク解析方法および薬剤感受性予測システム構築方法の解析手順および基礎知識を習得した。また、後半には、研究支援班研究支援隊と連携をとり、生物統計学、遺伝子ネットワーク解析等において十分に研究支援を受けながら研究を遂行してきた。特に井元清哉氏とは毎月2～4回ほどの頻度で研究の打ち合わせを行い、若手研究者の育成とともに本研究成果を得るに至った。

理化学研究所の角田班では、藤本明洋博士が特別研究員(ポスドク)から研究員へ昇進、さらに研究員から上級研究員へ昇進、そして上級研究員から副チームリーダーへ昇進するなど大きな成長があった。また、中川班では、理研の若手研究員が、宮野班の若手研究者と頻りにミーティングを行い、密なコンタクトのもと、RNA-Seqの解析方法やその解釈の方法について議論し、データ解析の方法を習得した。

国立がん研究センター研究所の柴田班では、がんゲノム情報解析に携わる若手バイオインフォマティシャン4名が、計画研究A02-4並びに公募研究A01-11-25との合同研究班会議に参加し、新たな解析手法について学ぶと同時に、自分たちが開発してパイプラインやその結果を発表、議論することで大いに勉強になった。そのうち2名は国立がん研究センターの常勤職員として採用された。

その他、小川班では、若手研究者を東大医科学研究所ヒトゲノム解析センターに週単位で派遣し、トレーニングを受け、また、宮野班からの若手を小川班の研究室に数カ月にわたって派遣するなど、若手人材の育成に努めた。その結果、世界一級の若手研究者が育った。

11. 総括班評価者による評価（2ページ程度）

総括班評価者による評価体制や研究領域に対する評価コメントを記述してください。

外部諮問委員は以下の3名から構成されている。

中村祐輔	Professor, The University of Chicago	がん研究・ゲノム研究の有識者
北川源四郎	情報・システム研究機構長	数理統計学の有識者
鎌田直之	(株) スタージェン 情報研究所 所長	ゲノム研究の有識者

外部諮問委員会は以下の日程で4回開催した。

2011年度：2011年8月19日（金）東京国際フォーラム

2012年度：2012年7月21日（土）国際湘南村

2013年度：2013年8月25日（日）目黒・雅叙園

2014年度：2014年8月25日（月）恵比須ガーデンルーム

以下、総括して次の評価をいただいた。

【全期間を通しての評価】

中村委員：班員間の連携がよく取れており、また、評価により公募研究班を適切に入れ替えており、よく運営されている。優れたがん研究者が、スーパーコンピュータを用いてがん研究を行うということが当たり前ということになったのは、本領域の大きな意義である。システムがんという新たな方法論を持ったがん研究領域が創成されたと考えます。

北川委員：がんの研究自身は、自分の専門とするところではないが、統計モデリングやスーパーコンピュータが、がん研究において重要な機能を果たして行く経緯をこの5年間みてきて、非常に有意義であった。総括班の運営はよくなされたと思う。非常に多くの重要な成果がでていいることも高く評価できる。ただ、努力をしていることはよく理解しているが、日本において情報系の研究者の参加がもっと必要だったと思う。

鎌谷委員：新たな領域ができてうれしく思う。がん研究が数学とスーパーコンピュータで牽引されていく様子がよくわかりました。がん研究に限らず、ジェネティクスと数学の重要性を大きく主張できた新学術領域だと思えます。

また、本領域を担当する文部科学省学術調査官も外部諮問委員会に出席し、以下の具体的な評価・助言を頂いた。

【2010年度～2012年度の評価】

・個々の研究に関する助言（中村委員）

[杉山班に対して]

リン酸化プロテオームが重要なのは疑いようもない事実であるが、世界的に非常に多くの研究グループがさまざまなオリジナリティのもとで研究を精力的に進めている。この研究においての強いオリジナリティを出さないと競争にならない。

[倉田班に対して]

ヒトのメタボリックパスウェイのシミュレーションは大腸菌に比べると極めて困難に思われるが、そこが出来ないとシステムがん研究に繋がらない。その壁をどのように超えていくか具体的な方策を立てるべきである。

[曾我班に対して]

現在定常状態におけるメタボロームの計測を行われていますが、低酸素や低栄養などパータベーションに対してメタボロームが変化していく様相を捉えることが出来るようメタボローム計測技術のさらなる発展を期待している。

・人材養成についての助言（北川委員）

若手の班員を対象とした人材養成については、研究を通したトレーニングが望ましい。組織的に人材養成を行うような仕組みを作ってほしい。

・広報活動について（北川委員）

ニューズレターを紙媒体で出さない利点を活かし、少しずつ数多く出してはどうか。

【2013年度～2014年度の評価】

[2013 年度]

- 中間評価で A+ の評価をいただいたが、いくつかの指摘事項があり、委員より以下の意見があった。
- ・「予防についての評価コメント」を実現するための対策が必要である。情報系研究者の養成も課題である。(鎌谷、北川委員)
- (宮野の回答)：公募研究で対応しようとしたが、がん研究はハードルが高いのなかなか集まらなかった(集まった方々は統計的データ解析の技術を有する方々)。
- ・メカニズムが分かっただけでは駄目で、治療法、予防法につながるような成果が必要である。予防のためには Germline 研究が必要である。(鎌谷委員)
 - ・生命系情報系の融合研究であることは強くなっている。(全委員の意見)
 - ・予防についての意見の継続：最近変異のパターンを見ると色々と Nature などにも出ているので、それらは予防につながるのではと考えられる。予防に関してはもう一度集まって対策会議をするのが良いだろう。(三森学術調査官)。
 - ・どのような生活習慣どのような変異ががんにつながるのかを世間に示すのも予防につながるのではと考えます(鎌谷、北川委員)。
 - ・松田先生の p53 の研究は予防につながる好例では基本的に Germline は誰もやっていない。(鎌谷委員)。
- (宮野の回答)：メタボローム・プロテオームの規模が小さいのではというコメントについては、今回の班会議で対応できたと思う。また、社会的なサポートを受けるためにもアウトリーチをしっかりとやっていく必要がある。アンジェリーナ・ジョリーさんのニュースもあったので、しっかりとメッセージを出していく。計画研究 7 件(改変せよといコメントは無し)、公募研究は 50 件以上の応募があった中から 19 件の採択となった。できるだけ多くの研究を採択するため、各研究の経費を減額しつつできるだけ多く採択した。がんの進化ということを公募要領に入れたため、そのような研究が増えたことは良かったと思う。
- ・研究成果論文について。2011、2012 年は 100 以上。2013 年は既に 40。情報系と生命系の共同研究の成果が出ていることも論文リストからはっきりと見えている。(全委員の意見)

[2014 年度]

- ・北川委員による全体評価：今後どうするかにもよるが、研究自体はすごく良くやられている。システムがんが新学術で複合領域に入っているという観点からのまとめが必要。新しい学問領域を創出ということができたか、出口として個別化医療ということに貢献できたか、システムの統合理解のための解析技術が創出できたか。人材養成が大切。そのあたりで成果がでたのかということが重要である。ポスト京について、今のうちから言っておいた方がよい。
- (宮野の回答)：自分もプロジェクトに入っているが、大規模データ解析になかなかあった形にはならないようだ。ストレージは後で良いじゃないかという雰囲気がある。がん研究にスパコン、高速ストレージが必要だと言いつけることが大切。AERA の取材もその結果来たものと考えている。
- ・システムがんの終了後について
- 北野学術調査官：来年度から新学術変わる。領域構成が変わる。特に理工系。複合領域については、審査をする委員は、これまでは理工などから数人が兼任だった。来年度からは複合専任となる。来年度の審査からそうなる。来月一日に審査要領が公開される。終了した新学術のリニューアルについても記述がある。継続かリニューアルかが選べる。全く新しいものについては 3 つの説明が必要。以前あったものの継続としての申請ならば更に追加でもう 1 点の説明が必要。継続だからと言って不利にはならない予定。これまでの調書よりもそういう点をはっきりと書かなければならない。
- ・西塚学術調査官：複合領域は初めて。臨床医。外科。午前のプレゼンを聞いてこれからの未来のがんの診断や治療の基盤になることを確信した。タイトルにあるゴールに飛躍する部分が見えてくると良いと思った。