

領域略称名：システム癌新次元
領域番号：4701

平成29年度科学研究費補助金「新学術領域研究
(研究領域提案型)」に係る中間評価報告書

「がんシステムの新次元俯瞰と攻略」

(領域設定期間)

平成27年度～平成31年度

平成29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

研究領域全体に係る事項

1. 研究領域の目的及び概要	5
2. 研究の進展状況	7
3. 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	10
4. 主な研究成果（発明及び特許を含む）	11
5. 研究成果の公表の状況（主な論文等一覧、ホームページ、公开发表等）	14
6. 研究組織（公募研究を含む）と各研究項目の連携状況	19
7. 若手研究者の育成に関する取組状況	20
8. 研究費の使用状況（設備の有効活用、研究費の効果的使用を含む）	21
9. 総括班評価者による評価	22
10. 今後の研究領域の推進方策	24

研究組織 (総括：総括班，支援：国際活動支援班，計画：総括班及び国際活動支援班以外の計画研究，公募：公募研究)

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 総括	15H05907 領域の研究方針の策定	平成 27 年度 ～ 平成 31 年度	宮野 悟	東京大学・医科学研究所・教授	6
Y00 支援	15K21741 システム癌新次元国際 連携支援	平成 27 年度 ～ 平成 31 年度	宮野 悟	東京大学・医科学研究所・教授	6
A01 計画	15H05908 がん細胞文脈のシステ ムの統合理解による新 たながん診断・治療概念 の確立	平成 27 年度 ～ 平成 31 年度	稲澤 讓治	東京医科歯科大学・難治疾患研究 所・教授	5
A01 計画	15H05909 大規模シーケンスとコ ンピューティングによ るがんの進化と多様性 の解明	平成 27 年度 ～ 平成 31 年度	小川 誠司	京都大学・医学系研究科・教授	1 2
A01 計画	15H05910 肺がんの分子病態をノ ンコーディングRNA から俯瞰するシステム 的統合研究	平成 27 年度 ～ 平成 31 年度	高橋 隆	名古屋大学・医学系研究科・教授	4
A02 計画	15H05911 遺伝統計学とビッグデ ータの邂逅がもたらす 新たながんゲノム創薬	平成 27 年度 ～ 平成 31 年度	岡田 隋象	大阪大学・医学系研究科・教授	4
A02 計画	15H05912 スーパーコンピューテ ィングと革新的情報技 術によるがんシステム の新次元探索	平成 27 年度 ～ 平成 31 年度	宮野 悟	東京大学・医科学研究所・教授	1 6
A02 計画	15H05913 ゲノム解析の革新に対 応した患者中心主義E L S I の構築	平成 27 年度 ～ 平成 31 年度	武藤 香織	東京大学・医科学研究所・教授	4
総括・支援・計画研究 計 8 件					

A01 公募	16H01566 p 5 3 制御経路の網羅的解析による腫瘍細胞の特性の解明と治療法の開発	平成 28 年度 ～ 平成 29 年度	松田 浩一	東京大学・新領域創成科学研究科・教授	3
A01 公募	16H01567 腫瘍微小環境の新次元俯瞰と攻略	平成 28 年度 ～ 平成 29 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 公募	16H01570 システムの統合理解に基づく乳がん術前化学療法の応答性予測	平成 28 年度 ～ 平成 29 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 公募	16H01573 多段階発癌に於ける低酸素応答機構と癌抑制遺伝子のクロストークに迫るオミクス解析	平成 28 年度 ～ 平成 29 年度	原田 浩	京都大学・放射線生物研究センター・教授	5
A01 公募	16H01575 新たなエストロゲン依存性乳癌の多段階発癌機構のシステムの統合理解	平成 28 年度 ～ 平成 29 年度	片桐 豊雅	徳島大学・先端酵素学研究所・教授	6
A01 公募	16H01576 大腸がんの遺伝学的不均一性発生様式の生体時空間にわたるシステムの統合理解	平成 28 年度 ～ 平成 29 年度	三森 功士	九州大学・大学病院・教授	6
A01 公募	16H01577 クロマチン構造変化が引き起こすがん化メカニズムの解明	平成 28 年度 ～ 平成 29 年度	前原 一満	九州大学・生体防御学研究所・助教	2
A01 公募	16H01578 薬剤耐性癌細胞の多様性に対応する至適分子標的薬選定プロセスの体系化	平成 28 年度 ～ 平成 29 年度	西塚 哲	岩手医科大学・医歯薬総合研究所・特任教授	5
A01 公募	16H01579 組織と病期分類を規定する腫瘍エピゲノムへの介入によるシステム理解	平成 28 年度 ～ 平成 29 年度	永瀬 浩喜	千葉県がんセンター・研究所・所長	1 1

A01 公募	16H01580 新しい組織分取法を用いたがんゲノム進化の探索とそれに基づく臨床病態予測の可能性	平成 28 年度 ～ 平成 29 年度	谷内田 真一	国立がん研究センター研究所・がんゲノミクス分野・ユニット長	1
A01 公募	16H01581 個体モデルを用いた大規模シングルセル解析によるがん組織の要素還元論的な理解	平成 28 年度 ～ 平成 29 年度	岡本 康司	国立がん研究センター研究所・がん分化制御解析分野・分野長	2
A02 公募	16H01569 粘膜上皮恒常性維持の破たんによる腫瘍発生機序のシステマ的理解	平成 28 年度 ～ 平成 29 年度	古川 洋一	東京大学・医科学研究所・教授	2
A02 公募	16H01572 がんの多様性を多角的に捉えて解析するためのオブジェクト指向型データ解析法の構築	平成 28 年度 ～ 平成 29 年度	松井 佑介	名古屋大学・医学系研究科・特任助教	4
A02 公募	16H01574 Cクラス・Mクラスシグネチャーを統合したECM分類によるがん分子病態の解明	平成 28 年度 ～ 平成 29 年度	富田 秀太	岡山大学・医歯薬学総合研究科・准教授	2
A02 公募	16H01582 ナノポアシーケンサーによるがん細胞の変異検出およびフェーズ情報解析手法の確立	平成 28 年度 ～ 平成 29 年度	鈴木 絢子	国立がん研究センター研究所・先端医療開発センター・研究員	4
A02 公募	16H01583 難治性肺がんに対する術後再発リスクや治療応答性に関わるHLAアレルの同定	平成 28 年度 ～ 平成 29 年度	白石 航也	国立がん研究センター研究所・ゲノム生物学研究分野・ユニット長	1
公募研究 計 16 件					

研究領域全体に係る事項

1. 研究領域の目的及び概要（2 ページ以内）

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。

1) 研究の学術的背景（応募領域の着想に至った経緯、研究成果を進展させる場合にはその内容等）

平成 22 年に始まった新学術領域研究「システムがん」(システム的統合理解に基づくがんの最先端診断、予防、治療法の開発)(領域番号:4201、領域代表:宮野 悟、22 年度～26 年度)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、その間に、**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。**

システムがんでは、まず、ヒトゲノム解析センターの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ズ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、システム的解析及びシーケンズ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、それまでのがんの分子病態の一部を垣間見る研究から、俯瞰的な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、骨髄異形成症候群(MDS)における RNA スプライシング変異が同定された(Yoshida et al. *Nature* 2011)。これは世界で初めて MDS の原因遺伝子を発見したという意義だけでなく「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もので、がん研究の歴史に刻まれる発見となった(小川)。このパラダイムによるその後の一連の研究は世界を圧倒した。また、マイクロ RNA のがんの分子病態形成への関わりの研究で、マイクロ RNA を含む大規模遺伝子ネットワーク推定法が威力を発揮した。その病態理解には、マイクロ RNA と標的遺伝子の一対一の対応関係の解明では不十分であり、遺伝子制御ネットワーク全体を俯瞰するシステム生物学的なアプローチによる研究が必須であるという知見があった。そこで、

肺がんの大規模な遺伝子発現プロファイルデータから、非線形ベイジアンネットワーク法で肺がんのマイクロ RNA と転写因子からなる遺伝子ネットワークをスーパーコンピュータで推定した。その結果、再発・死亡と優位に関連する 14 個の部分ネットワークとそのハブ遺伝子を発見し、肺腺がんの予後の良・不良のスイッチを入れる新規のマイクロ RNA とともに、そのメカニズムの解明に威力を発揮した(Arima et al. *Carcinogenesis* 2014)。さらに、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が、我が国で唯一、システムがん研究を展開している稲澤のグループがこうした樹立に成功しており、その結果口腔がん高転移亜株/親株における浸潤転移に関連するシステム的方法を駆使した比較統合的オミクス解析により、新規がん分子標的の発見に成功した。

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的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、ゲノムシーケンズ技術の革新により、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(上図参照)。

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。このためにはがんのクローン進化などの全体像の解明が必要である。
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 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

がんの複雑性のシステム的理解を目指した新次元の統合的研究



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数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に直面する。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。

2) 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こと (重要性・発展性、期待されること)

本領域は、以上のことから、**がん研究として、がんの進化、ノンコーディング RNA、がん細胞文脈という概念でシステムの統合理解を深化させる基礎研究分野**である。その推進の鍵は、**システムがんで実証されたスーパーコンピュータを大規模に活用することではじめて実現できる数理モデリング・大規模データ解析、遺伝統計解析などの数理的方法論で一貫する**。しかし、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は、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、がんの全体象を把握した上で、その細部へと自在にシャトルする術を獲得することが不可欠であると認識した。Cognitive Computing に関して、米国の Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York Genome Center, Mount Sinai 等の米国のリーディング研究所に IBM Watson が導入され応用開発が進められていた。領域申請者の宮野は、米国のこれらの機関を訪問し開発状況などの調査を行い、そのポテンシャルを理解した。開発はまだ初期の段階にあるが、今緊急に取り組みねばならない応用技術であることを確信した。さらに、ELSI 研究は、米国で1990年に新たに学際的な研究領域として開始されたが、日本においては研究倫理支援業務と同一視されるなど、学問領域としての人材の育成に遅れをとっていた。ゲノム研究の国際的趨勢から極めて重要であるが**まだ我が国には育っていない学問領域としてのがん ELSI 研究を本領域の中で構築することで、国際的優位性を確立できると考えた**。そして、**がんの ELSI 研究を構築してがん研究との融合・整合性を図り、現在の我々の想像を超えたがんゲノム研究・診療を支え、時に対峙しうる領域へと深化させる**ことを目論んだ。

こうした理由から複合領域として本領域を提案した。メンバーは、システムがんで緊密な共同研究によってシナジーを生み出し、優れた成果を生み出した稲澤譲治、小川誠司、高橋隆に新たに岡田随象 (疾患多様性遺伝学) と武藤香織 (医療社会学) を加えて研究体制を組織し、質的な変革をとまなう飛躍的な展開を図ることができると考えた。

本領域の独創性は、**そのボトルネックを、ビッグデータ活用と人工知能技術などの革新的な技術導入とスーパーコンピュータのさらなる大規模化により解決し、がん ELSI 研究を構築・融合することでシステムがんを新次元にもっていくこと**である。本研究期間終了後には、ゲノム・ノンコーディング RNA・細胞文脈をとおしたがんの多様性と複雑さのシステムの理解が、その方法論とともに格段に進歩することが期待される。がんの多様性と複雑性の基礎研究を踏まえ、がんの未病状態、予防、超早期/高精度診断、治療戦略、治療耐性の回避、既存薬再配置、がんのクリニカルシーケンスの基盤、創薬概念に革新を引き起こすことが強く期待される。同時に、社会全体として必要な情報インフラ (クラウドコンピューティングや人工知能など) の整備の範囲と必要性が明確になる。学問領域としてのがん ELSI 研究の構築をとおしたデータシェアリングは患者参加型の研究・医療開発・創薬を推進し、ビッグデータの収集と活用に画期的な道筋を作るという期待があり、社会的に大きな意義がある。

2. 研究の進展状況〔設定目的に照らし、研究項目又は計画研究ごとに整理する〕（3ページ以内）

研究期間内に何をどこまで明らかにしようとし、現在までにどこまで研究が進展しているのか記述してください。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、どのように発展したかについて研究項目又は計画研究ごとに記述してください。

【研究項目 A01】がんのシステムの統合理解の新展開

目標：大規模オミクスデータとフェノームデータに基づき、がんゲノムを疾患単位やヒト集団として捉える「全ゲノム・ヒト集団の俯瞰的な研究」と、がんゲノムの機能的理解を目指す「ゲノムの局所に関わる研究」は、ゲノム解析の革新とスーパーコンピュータにより近接し、その両者を系統的に統合解析していくことで、がんのシステムの統御からの逸脱に関する理解を深化させる。計画研究では、がんの細胞文脈、進化と多様性、ノンコーディング RNA に絞り、がんを時空間・位相的に解析することで、予防・早期診断・治療・治療耐性の革新を目指す。

A01-1 (15H05908) 稲澤譲治：がん細胞文脈のシステムの統合理解による新たながん診断・治療概念の確立

内容：個体あるいはその個体の細胞を細胞文脈という概念で俯瞰的に理解することが肝要である。本研究は、種々の悪性特性が検証できるモデルがん細胞株を確立して用い、またがん細胞株や臨床サンプルのオミックス解析データなどに基づいて、個々で異なるがん細胞文脈のシステムの統合理解を図り、その情報に基づいたがん診断と治療の最適化方法を確認する。スーパーコンピュータ・計算システム生物学・遺伝統計学的解析・疫学的手法を駆使して実施する。

進展状況：がん細胞文脈に關与するNRF2/KEAP1/p62経路関連の新規マイクロRNAを複数同定し(Fujiwara et al. *Cancer Res* 2015)、細胞質p62蛋白解の高発現・異常蓄積が、がん悪性度および予後不良に關連することをヒト子宮体がん細胞株マウス同所性移植モデルならびにヒト臨床サンプルによる解析で解明した(Iwadate et al. *Am J Pathol* 2015)。さらに、がん細胞文脈とオートファジー、その病態理解に基づき、急性リンパ性白血病(ALL)治療のゴールドスタンダードであるL-アスパラギナーゼ(L-asp)治療にオートファジー阻害薬クロロキシン(CQ)を併用することで、p53依存的な細胞死を惹起することを解明した(Takahashi et al. *Oncogene* 2017)。また、がん浸潤、転移機構解明研究においては、新規EMT促進性miRNAのmiR-544aを同定し(Yanaka et al. *Carcinogenesis* 2015, Hiramoto et al. *Sci Rep* 2017)、さらに、がん浸潤・転移を制御する蛋白修飾ハイブシン化経路の分子機構を解明した(Muramatsu et al. *Oncogene* 2016)。また、高転移性口腔扁平上皮がん細胞株(HOC313-LM) から分泌されるエクソソーム中のマイクロRNAと標的遺伝子を同定し、がん細胞の移動・浸潤能との関連を明らかにし(Sakha et al. *Sci Rep* 2016)、高転移がん細胞株分泌のサイトカインを同定した(Nagata et al. *Oncotarget* 2017)。以上より、がん細胞文脈の構成要素となる、1)ゲノム不安定性、2)エピジェネティック異常、3)蛋白質恒常性不良、4)代謝リプログラム、5)ミトコンドリア機能不全、6)オートファジー変調などに関して、重要な研究成果が得られ、さらに複数の国際誌に原著論文としてそれらの成果を発表することができており、当初の計画を凌ぐ達成度である。

A01-2 (15H05909) 小川誠司：大規模シーケンスとコンピューティングによるがんの進化と多様性の解明

内容：がんゲノムの大規模シーケンスによって、がん研究は時代を一変する大転換期を迎えている。その初期フェーズにおいては、主要ながん腫に関する蛋白翻訳領域の主なドライバー変異の同定が終了しつつある。しかし、がんの時間的・空間的な多様性、また非翻訳領域における変異・エピジェネティックな変化の重要性、個々人における胚細胞変異の重要性、また、その起源となる細胞から発がんに至る発がんの初期過程の理解が、がんの予防・早期診断・治療・治療耐性の革新を図る上で不可欠な課題であることが明らかになってきた。本計画研究は、がんをダーウィン進化によってドライブされ変動する細胞集団として捉えた上で、その駆動力となる遺伝子変異・エピジェネシスを最先端のゲノムシーケンスとスパコンを駆使して解明し、がんの個体における多様性、腫瘍内における多様性、さらには、そのクローン進化における多様性を獲得する進化の全体像を捉え、その病態の本質的な理解とこれを通じた新たながんの治療戦略に迫る。多種のがんに渡る数千～万の検体の解析を行う。

進展状況：がんの空間的・時間的多様性、がんの起源と初期発生、従来想定されていた以上の胚細胞変異の関与、といった、従来の技術では解析の困難であったがんの重要な特性や、がんを理解・診断・治療する上での新たな問題点が浮き彫りにされ、現在、がん研究のパラダイムシフトの真ただ中にある。宮野とは、高度な情報解析技術 Genomon 等で共同し、さらには、新たな生化学的・生物学的研究手法を取り入れた。本研究では、先端的ながんの生物学的研究手法を、異分野の知識・技術の融合することにより、これらの諸問題に取り組んでいる：①食道、大腸その他の健常およびがん組織の経時的・空間的な多数サンプリングの全ゲノム・全エクソンシーケンスによるがんの起源とクローン進化の解明、②成人 T 細胞白血病(ATL)、骨髄異形成症候群(MDS)の全ゲノムシーケンスによる、非コード領域の変異や複雑なゲノム構造異常の解析を含めた、新たな発がんメカニズムの探索、③白血病、乳がんの発症に関わる胚細胞性変異の同定とマウスモデルを用いた発がんメカニズムの解析、④主要な癌種を対象とした標的シーケンスによる効率的な遺伝子プロファイリングシステム(臨床シーケンス)の開発が進行している。これまでに、

MDS から sAML (二次性 AML) に至るクローン進化の解明 (Makishima et al. *Nature Genetics* 2017, da Silva-Coelho et al. *Nature Commun* 2017)、ATL の全ゲノムシーケンスによって ATL の発症に関わる体細胞変異の全体像の解明(Kataoka et al. *Nature Genetics* 2015)、また *PD-L1* 遺伝子の 3'-UTR の構造異常によるがんの免疫監視機構からの回避のメカニズムの解明(Kataoka et al. *Nature* 2016)を報告した。臨床シーケンスを念頭においた臨床シーケンス技術の開発では、白血病、リンパ腫、乳がん、大腸がんなど様々ながん種について、ゲノムコピー数変化と遺伝子変異を同時に検出することを可能とするプラットフォームを構築し、大規模コホートの解析を行うことにより、これらのプラットフォームを用いた臨床シーケンスの有用性を明らかにした(Yoshizato et al. *Blood* 2017, Marcovati et al. *Blood* 2017 など)。研究は世界をリードする形で順調に進捗しており、当初の予想を大きく上回る成果が達成された。

A01-3 (15H05910) 高橋 隆：肺がんの分子病態をノンコーディング RNA から俯瞰するシステムの統合研究

内容：ゲノム上に 1~2 万個ほど存在すると推定されている 200bp 以上の鎖長を持つロングノンコーディング RNA(lncRNA)のがんの分子病態形成への関与の解明は未踏破の領域である。この lncRNA が、がんの発生・進展過程において果たす役割とその分子機序を解明する。スーパーコンピュータを用いて発現制御ネットワークの全ゲノム的な俯瞰的推定にもとづいた制御関係の鍵となるハブ遺伝子の探索や、TTF-1、ASH1、MYC 等のがん関連遺伝子の標的、或いは、機能的協働分子として機能する lncRNA の探索等を実験とシステム生物学的解析を統合しつつ進める。

進展状況：スーパーコンピュータを用いたシステム生物学と、がんの医学・生物学研究を融合して、がんの発生・進展における non-coding RNA が果たす役割の全貌に迫っている。「京」上の SiGN-BN-NNSR や GIMLET 等のソフトウェアなどを用いて、TTF-1、MYC、ASH1、p53 等のがん関連転写因子の発現或いは転写活性の制御に関わる ncRNA の探索を全ゲノム俯瞰的に進めた。これまでに、MYC 遺伝子の転写制御活性に影響を与える MYC-modulating lncRNA (MYMLR) を同定し、MYMLR 結合蛋白質

(MYMLR-binding protein 1 [MBP1]) MBP1 依存的に MYC のエンハンサー領域へ結合するとともに、MBP1 非依存的に MYC プロモーター領域に結合して、MYC 遺伝子上流のゲノム DNA にループ構造を取らせ、MYC 遺伝子の転写を正に制御することを明らかにした。また、MYC の活性を反映する MYC モジュールを規定して探索を進め、MYC と協調的に働くことが知られている E2F1 を直接の標的遺伝子として、MYC の転写機能の制御に関わる miR-342-3p マイクロ RNA を同定することに成功した(Tai et al. *Carcinogenesis* 2015)。一方、肺腺がんのリネジ生存がん遺伝子として見出した TTF-1 によって制御される lncRNA を網羅的に探索して、Motility-regulating lncRNA induced by TTF-1(MLIT)を同定し、肺がん細胞の運動に重要な役割を担うことを見出し、分子機構について検討を進めつつある。また、TTF-1 の活性を反映する TTF-1 モジュールにもとづいて探索して、TTF-1 によって転写制御を受ける miR-532-5p を同定し、その肺癌細胞株の生存に関わる標的遺伝子として KRAS と MKL2 を同定した(Griesing et al. *Cancer Sci* 2017)。がんの発生・進展において重要な役割を担う miRNA を同定するとともに、新たな lncRNA の関与を明らかにすることにも成功している。また、それらの non-coding RNA の機能の解析も順調に進んでいる。システム生物学的なアプローチを駆使した研究を推進することによって、未だ十分な情報が得られていない lncRNA を中心とした切り口から、さらに深くヒト肺がんの分子病態の全貌に迫ることができると考えている。「システム癌新次元」のコンセプトと調和し、進捗状況は極めて順調である。

【研究項目 A02】がんビッグデータ — 情報解析の革新と ELSI

目標：大規模なスーパーコンピュータ活用による数理モデリング・データ解析・遺伝統計学・疫学などの数理的手法などをがんビッグデータ等に邂逅させるとともに、Cognitive Computing などの新たな革新的情報技術を導入することにより、シャトルしながら行うがんのシステム的理解の方法を格段に飛躍させる。また、ゲノム解析の革新により個人個人の全ゲノムへのアクセスが可能になり、またモザイク状態の細胞系の遺伝子変異や未病状態の個体の造血幹細胞に加齢により蓄積していく変異の全貌が見えてくる。そのため、がん研究とその成果の応用について、新たながん領域の ELSI (倫理的法的社会的課題) 研究を構築し、がん研究との融合と整合を図り、急激に進歩するがんビッグデータ社会に臨む。

A02-1 (15H05911) 岡田随象：遺伝統計学とビッグデータの邂逅がもたらす新たながんゲノム創薬

内容：ヒト集団における生殖細胞系列遺伝子変異や体細胞系列遺伝子変異の遺伝的背景の多様性や、多臓器間遺伝子発現プロファイル、治療薬標的遺伝子ネットワークといった多彩な医学的/生物学的ビッグデータを対象に、データベース横断的な大規模 *in silico* 解析に基づくがん疾患の発症プロセスのモデル化と、それらの情報を活用したゲノム創薬手法の開発を行う。

進展状況：これまでに、HLA 遺伝子多型をコンピュータ上で高精度に予測する HLA imputation 法の日本人集団への実装を果たした(Okada et al. *Nat Genet* 2015)。情報量エントロピー正規化指標(ϵ)と多次元ビッグデータ圧縮技術 Disentangler の適用により HLA 遺伝子配列構造の可視化を行うことで、日本人集団に特異的な HLA 遺伝子多型ハプロタイプを同定した。同手法の適用により、EGFR 陽性肺腺がんや節外性 NK/T 細胞リンパ腫(NKTCL)において HLA 遺伝子のアミノ酸多型がリスクを有することを報告した(Shiraishi et

al. *Nat Commun* 2016, Li et al. *Lancet Oncol* 2016)。さらに、関節リウマチを題材に、非古典的 HLA 遺伝子が独立に疾患リスクを有する例を世界で初めて報告した(Okada et al. *Am J Hum Genet* 2016)。がん遺伝子変異のタンパク質 3 次元構造上の分布を検討する 3D permutation 法を開発し、がん原因遺伝子におけるリスク立体構造部位を報告した(Imamura et al. *Nat Commun* 2016)。また、疾患ゲノム情報に基づくマイクロ RNA インシリコ・スクリーニング手法 MIGWAS を開発し、がん疾患におけるバイマーカー探索を実施した。このように新たな遺伝統計解析手法の開発による疾患解明を、がん疾患の枠を越えて果たす成果を生み出している。

A02-2(15H05912) 宮野 悟：スーパーコンピューティングと革新的情報技術によるがんシステムの新たな次元探索

内容：A01 班のデータ解析支援とともに、計算システム学・大規模データ解析によるがんのシステム異常の俯瞰的解析法を導入・開発し、局所へ自在にシャトルする情報方式を開発・導入する。多観点からのがん進化モデルを構築し、がんのヘテロ性、薬剤耐性獲得等のシステムの数理原理の解明を行う。また IBM Watson に象徴される Cognitive Computing などの技術をがん研究に導入し、システムがん研究が新たに直面した前述の諸課題に解決法を与え、がん研究を新たな次元へ転送する。

進展状況：新学術領域「システムがん」で開発してきた Genomon (<https://github.com/Genomon-Project>) の変異検出の高精度化と多機能化のための数理的手法を開発・改良し（ゲノムシークエンス及び RNA シークエンスデータなどを対象）、がんゲノムの共同研究へ適用した。その結果、小川との共同では、1 万を超える検体データを解析し、小川の項目で述べているように世界トップの研究成果を多数得た。がんの WGS、WES、パネル解析の結果でてくる数百から数百万に及ぶ変異情報（Genomon による解析結果）の生物学的・臨床的解釈というボトルネックを、人工知能システム Watson for Genomics を導入し改良することにより、ゲノム変異の高精度・高速解釈の実現に近づいた。専門家の「人智の増強」を、スーパーコンと Genomon と Watson を導入したシステムで可能にするという道筋ができた。これにより、局所へ自在にシャトルする情報方式が急速に進展している。腫瘍内不均一性生成原理の探索研究では、大腸がん進化の初期では腫瘍内不均一性の生成原理は主にダーウィン進化によりが生成され、がん化が進行すると中立進化に切り替わるという新たな大腸がんの進化モデル、ダーウィン中立遷移モデルを構築した(Uchi et al. *PLoS Genetics* 2016)。薬剤感受性・耐性ネットワークの解析手法の開発では世界最高精度の手法の開発に成功した(Park et al. *PLoS One* 2015; Park et al. *J Comput Biol* 2017, Park et al. *IEEE/ACM Trans Comput Biol Bioinform* 2017)。スーパーコンピュータ(SHIROKANE、「京」コンピュータ)、数理・情報技術開発(Genomon, SiGN 等)、人工知能(Watson for Genomics)により、世界トップレベルの研究成果がでている。特にわが国初の Watson for Genomics によるがん研究におけるチャレンジは国内外で高い評価を受けた。

A02-3(15H05913) 武藤香織：ゲノム解析の革新に対応した患者中心主義 ELSI の構築

内容：がんゲノム研究の大規模化により利活用しうる膨大なゲノムデータが創出され、また、がんの生涯罹患率の上昇も後押しする形で、「未病」段階から研究・診療目的のゲノム解析を経験する時代を迎えている。本計画研究は、これまで捉えられてこなかったがんに関する ELSI 課題を先取りし、がん研究者、情報系研究者と連携しながら新たな位相に位置するがん ELSI 研究を学問分野として錬成し、現在の我々の想像を超えたがんゲノム研究・診療を支え、時に対峙しうる人文・社会科学の枠組みを構築する。

進展状況：がんのシステムの統合理解が著しく進展するなか、日本における ELSI（倫理・法制度・社会的課題）の検討は遅れている。また、患者・市民参画の動きも国際的に加速している。そこで、本計画研究は、自然科学との有機的連携をはかりながら、がんを事例に、学際領域としての日本の ELSI 研究の在り方を再構築している。そのため、本計画研究内に学際的なチームを設け、「A: がんゲノム研究および研究成果の応用における対患者・参加者責任の検討」と「B: 患者の視点からのフィードバックや検証」、および「C: 理論的検討と展開」という 3 つのアプローチを用いて、検討すべき課題の優先順位を決定した。現在までの研究経過として、実施すべき研究活動を整理するため、次の実施項目を決定して取り組んできた。

1. 中長期的な ELSI 課題の検討：「①医療 AI 技術(コグニティブ・コンピューティング)をめぐる課題抽出と規制政策の検討」として、日米の政策状況に関する比較検討を行い、両国の差を浮き彫りにした。また、「②ゲノム医療が家族性疾患当事者に与える影響と法制度の検討」として、家族性乳がん卵巣がん症候群(HBOC)に関する調査を行い、データ共有に関する倫理的な課題を精査した。さらに、「③個人データの蓄積・共有・利用・配分及びデータサイエンスに関わる課題抽出と諸原則の検討」として、研究に用いる個人データの共有と公開に関するデータベース側の国際動向の把握と論点整理を行い、倫理的法的課題を抽出した。

2. 学問としての ELSI 研究の基盤づくり：「①諸外国における ELSI 研究史の整理」を行い、米国における ELSI 事業の経緯を歴史的にまとめるとともに、欧州における ELSA/RRI 事業における評価手法や評価視点の変化について把握した。次に、「②患者・市民参画をめぐる概念整理と対話の設計」として、患者の研究参画の概念の法哲学的な検討と手法設計を進めた。

このように、研究は順調に進展しており、時季を得た調査や既存データセットの詳細分析を実施することが可能になった。研究遂行上で生じた問題点等はない。

3. 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（2ページ以内）

審査結果の所見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。

「②審査結果の所見」は以下ようになっており「指摘」に該当する事項はない。「期待」されている点については「現在までの研究経過」に述べたように、本領域は著しい成果をあげ、「システムがん」の深化に加え、人工知能応用の時代の到来、がん ELSI という学問領域の形成活動、新たな遺伝統計学の有効性の実証など、一手先をいっており十分に期待に応え、社会的意義は大きいと考える。情報科学分野全般や、その他の分野（教育、医療など）への本領域からの波及効果も既に出ている（メディアでの取り上げ。記載スペースの関係で詳細は記載していない）。また、総括班の活動も、スパコン活用支援（ハンズオン講習会の開催などを含む）、ニューズレター発行、ホームページ、公開講演会、プレス・メディアへの発表などアウトリーチも十分に期待に込めている。国際活動支援班も限られた経費の中で、これまでのネットワークを利用した活動、及び新規の拠点形成をはかる活動など、計画的に実施している。以上の点からマネジメントについても期待に込めていると考える。

（審査結果の所見）

「本研究領域は、がんの進化、ノンコーディング RNA、がん細胞文脈という概念でシステムの統合理解を深化させようとする提案である。新学術領域研究「システムの統合理解に基づくがんの最先端診断、予防、治療法の開発（システムがん）」（平成 22～26 年度）の成果の上に立脚しており、最新の情報科学の協力によるシステム科学研究としての飛躍的な発展が期待できる。また、研究目的の妥当性は高く、大規模実世界データからの高次元データ解析技術の開発研究として、情報科学分野全般への波及効果も期待できる。さらには ELSI 研究も計画していることから、社会的な意義も大きい。

研究組織は、著しい成果を挙げた「システムがん」において中心となった研究者に加え、新たに ELSI 研究や遺伝統計学を担当する研究者も参画する体制となっている。加えて、「システムがん」の経験を活かし、総括班によるスーパーコンピュータ活用などの支援や講演会の開催、広報などのマネジメントも、領域研究推進への貢献が期待できる。」以上

4. 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 ページ以内)

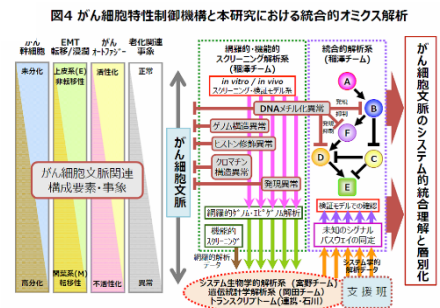
本研究課題（公募研究を含む）により得られた研究成果（発明及び特許を含む）について、新しいものから順に発表年次をさかのぼり、図表などを用いて研究項目ごとに計画研究・公募研究の順に整理し、具体的に記述してください。なお、領域内の共同研究等による研究成果についてはその旨を記述してください。記述に当たっては、**本研究課題により得られたものに厳に限る**こととします。

計画研究に関しては「2. 研究の進展状況」の中で、主な研究成果も含め進捗を述べているため、不足のものがあれば補う形で簡潔に記載するに留めている。

【研究項目 A01 がんのシステムの統合理解の新展開】

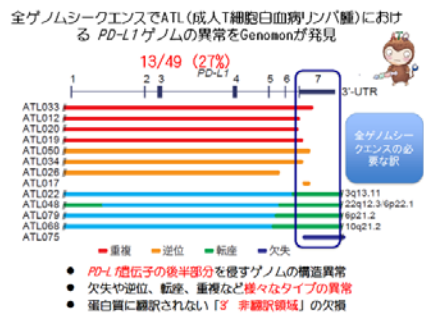
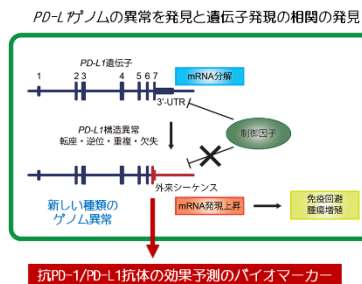
計画1・稲澤譲治：がん細胞文脈のシステムの統合理解による新たながん診断・治療概念の確立

①がん細胞文脈に関与する NRF2/KEAP1/p62 経路関連マイクロ RNA の同定と p62 蛋白異常の解明、②がん細胞文脈とオートファジー、その病態理解に基づいた診断法、治療法の開発、③がん浸潤、転移機構の病態解明と診断、治療への応用、これらの研究で画期的成果を論文として発表し（一部投稿準備中）、また、食道がんバイオマーカーに関する特許申請をした（2016年12月：稲澤譲治、宮野悟、井元清哉、他）。本発明は、特定の生体情報の検出方法に関する発明であり、さらに具体的には、特定遺伝子のメチル化の検出を基礎データとして、食道がんのリンパ節転移の可能性のシグナルとする、非侵襲的なデータの取得方法に関する発明である。



計画2・小川誠司：大規模シーケンスとコンピューティングによるがんの進化と多様性の解明

①がんの起源と進化に関する解析（MDS から sAML に至るクローン進化の解明など）、②全ゲノムシーケンス・RNA シーケンスによる新たな発がんメカニズムの解析（PD-L1 遺伝子の 3'-UTR の構造異常によるがんの免疫監視機構からの回避のメカニズムの解明など）、③胚細胞系列の変異に関する解析（日本バイオバンクの 1 万例を超える健常試料に関する標的シーケンス）、③臨床シーケンスの意義に関する研究（遺伝子変異が移植成績に及ぼす効果の解明）、などで世界トップの成果をだした。様々のメディアで報道されたように平成 28 年度のがんゲノム研究とがん免疫をつなぐ本邦最大の社会的インパクトを持つともいえる成果となった。



計画3・高橋 隆：肺がんの分子病態をノンコーディング RNA から俯瞰するシステムの統合研究

①SiGN-BN-NNSR や GIMLET 等のソフトウェアなどを用いて、肺腺がんのリネジ生存がん遺伝子として高橋が見出した TTF-1, MYC, ASH1, p53 等のがん関連転写因子の発現或いは転写活性の制御に関わる ncRNA の探索を全ゲノム俯瞰的に進め、②TTF-1 によって転写制御を受ける miR-532-5p を同定し、その肺癌細胞株の生存に関わる標的遺伝子として KRAS と MKL2 を同定、③MYC による転写制御において、MYC と協調的に働くことが知られている E2F1 を直接の標的遺伝子とすることによって、MYC の転写機能の制御に関わる miR-342-3p マイクロ RNA を同定、などで顕著な成果を得ることができ、未踏破の領域に踏み込んでいる。

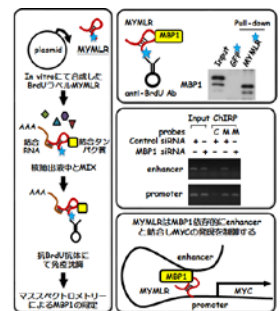


図1 MYMLRとMBP1によるMYCの発現制御機構

公募1・松田浩一：p53 制御経路の網羅的解析による腫瘍細胞の特性の解明と治療法の開発

マウス 24 臓器における網羅的遺伝子解析により、p53 によって 5000 以上の遺伝子が制御されることを明らかとした。さらに p53 欠損マウスに生じた腫瘍の統合的解析によって、p53 を介したアミノ酸制御、腸内細菌叢制御、胃組織の上皮化と発がん抑制を明らかとした。またこれまでに 40 以上の p53 ノックアウトマウスに発生した腫瘍の組織学的な評価を終了し、WES/RNA の準備を終了した。さらに CRISPR/CAS9 による gRNA ライブラリースクリーニングによる p53 と合成致死に働く経路の解析やマイクロバイオーム解析を実施している。これらの研究によって、p53 による遺伝子制御機構の全貌の解明を進めている。(Tanikawa et al. *Ebiomedicine* 2017) (A02-2 (計画・宮野) と共同研究)。

公募2・大澤 毅：腫瘍微小環境の新次元俯瞰と攻略

腫瘍微小環境における低酸素・低栄養・低 pH という「細胞文脈」において、RNA-Seq、ChIP-Seq を行いアクティブ領域 (H3K4me3)、サイレント領域(H3K27me3)やオープンクロマチン領域 (FAIRE-Seq) などを特定し、低酸素・低栄養・低 pH で重要なエピゲノム変化と各コンディションにおける転写因子群を同定した(Kondo et al. *Cell Rep* 2017) (A02-2 (計画・宮野) と共同研究)。

公募3・三木義男：システムの統合理解に基づく乳がん術前化学療法の応答性予測

①パクリタキセル、②同じタキサン系抗がん剤で同様の作用機序を持つドセタキセル、③FEC (5-fluorouracil, epirubicin, cyclophosphamide)及びタキサン系薬剤により術前抗がん剤治療が行われた乳がん3グループにおいて、症例の抗がん剤治療前の乳がん生検検体から、27,000プローブの mRNA 情報と患者の治療効果判定情報を収集し、これらを逐次的に、また、統合的に使用し、治療抵抗性関連遺伝子による SiGN-BN 及び GNP-PPI Network の2種を用いた遺伝子ネットワーク推定により、タキサン系抗がん剤の治療効果を規定する候補因子として、①FGB-FGG ネットワーク、②ERBB2/HER2、ERS1、③GUCY1A2、SMTN 等のネットワーク及び分子を同定した (A02-2 (計画・宮野) と共同研究)。

公募4・原田 浩：多段階発癌に於ける低酸素応答機構と癌抑制遺伝子のクロストークに迫るオミクス解析

既に HIF-1 を活性化する新規遺伝子 p70、p53、HIF-1 の3者を遺伝子工学的に操作した細胞を準備してメタボローム解析を実施、p70 が HIF-1 を活性化することによって代謝経路がリプログラミングされ、酸化リン酸化の抑制と解糖系の亢進が認められた。一方で、p70 が HIF-1 を活性化することを介して HIF-1 下流のマトリックスメタロプロテアーゼ群の発現が誘導されることを見出した。p70 の過剰発現によってがん細胞の浸潤能が亢進すること、そしてそれが HIF-1 α のノックダウンでキャンセルされることも見出した。

公募5・片桐豊雅：新たなエストロゲン依存性乳癌の多段階発癌機構のシステムの統合理解

BIG3 は PHB2 と結合すること、BIG3 はセリンスレオニンプロテインホスファターゼ PP1 α と結合することを証明していたが、本研究で、BIG3 の新たな結合タンパク質として PKA を同定し、BIG3-PKA-PP1 α と三者複合体を形成し、A キナーゼアンカータンパク質 (AKAP) として乳癌細胞のエストロゲンシグナルを制御することを明らかにした。さらに、BIG3-PKA-PP1 α は PHB2 を基質として捕らえて、抑制活性に重要な S39 のリン酸化を脱リン酸化することで、その抑制活性を消失させることも明らかにした。

公募6・三森功士：大腸がんの遺伝学的不均一性発生様式の生体時空間にわたるシステムの統合理解

進行大腸癌症例2例において、摘出後の大腸癌原発巣組織を一部採取し NOD/SCID マウスの皮下に移植することで PDX マウスモデルを作成した。適切な容積となった時点でマウスを安楽死させ、腫瘍を摘出した。この腫瘍を4分割し、その一部を更に別のマウスにそれぞれ継代移植し、経時的に腫瘍を採取した。これらの腫瘍から DNA を抽出し、全13検体について次世代シーケンサーを用いて全エクソームシーケンシングを行った。現在、ヒトゲノム解析センターSHIROKANE を用いて遺伝子変異解析を行っている (A02-2 (計画・宮野) と共同研究)。

公募7・前原一満：クロマチン構造変化が引き起こすがん化メカニズムの解明

ヒト H3T のホモログである精巣特異的バリエーションとして同定されたヒストン H3t を破壊したノックアウトマウスでは、雄が無精子症となり、不妊となることを明らかとした(Semba et al. *NAR* 2017)。また新規のヒストン修飾については、co-localization model によって同定した。

公募8・西塚 哲：薬剤耐性癌細胞の多様性に対応する至適分子標的薬選定プロセスの体系化

CIS と 5-FU という消化器癌治療における抗癌剤耐性細胞に対応する分子標的を明らかにし、*in vivo* でのそれぞれの阻害剤による腫瘍増殖抑制効果、および臨床検体を用いた生物学的・臨床的妥当性を検証した (Kume et al, *Sci Rep*, 2016; Ito et al, *J Surg Res*, 2017; Ishida et al, *Sci Rep*, in press)。

公募9・永瀬浩喜：組織と病期分類を規定する腫瘍エピゲノムへの介入によるシステム理解

LS180 結腸直腸癌ゲノムにおけるピロール - イミダゾールポリアミド KR12 の結合標的を同定した(Lin et al. *PLoS One* 2016)。

公募10・谷内田真一：新しい組織分取法を用いたがんゲノム進化の探索とそれに基づく臨床病態予測の可能性

消化器がん原発巣の各部位 (20ヶ所) と肝転移巣4ヶ所から、核酸 (DNA と RNA) を抽出した。DNA を用い、全エクソン・シーケンス解析とメチル化解析、RNA を用いて、RNA-Seq 解析を行った。これにより、がんのゲノム進化を多角的に評価する準備ができた。

公募11・岡本康司：個体モデルを用いた大規模シングルセル解析によるがん組織の要素還元論的な理解

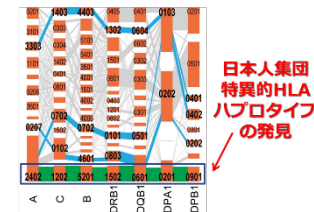
マウス大腸発がんモデルを用いた、がん細胞のシングルセル定量 PCR 発現解析を行った(Shiokawa et al. *Cell Rep* 2017)。また、マウス大腸発がんモデルを用いた、がん細胞及び非がん細胞の網羅的シングルセル発現解析、及びヒト大腸がん、卵巣がんの移植腫瘍モデルを用いた、がん細胞のシングルセル定量 PCR 発現解析を行い、現在その結果をまとめている。

【研究項目 A02 がんビッグデータ — 情報解析の革新と ELSI】

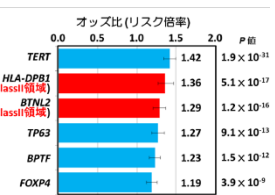
計画 1・岡田随象：遺伝統計学とビッグデータの邂逅がもたらす新たながんゲノム創薬

①HLA imputation 法の日本人集団への実装、② HLA imputation 法による癌感受性 HLA 遺伝子変異の同定、③タンパク質 3 次元構造上のがん遺伝子変異解析、④マイクロ RNA インシリコスクリーニングの開発、などで世界の注目を浴びる成果をだした。

HLAハプロタイプ可視化



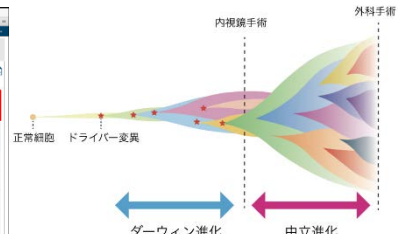
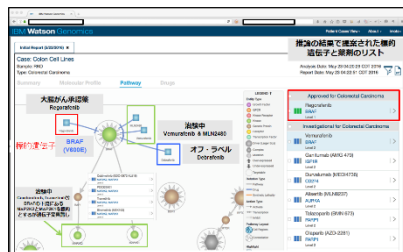
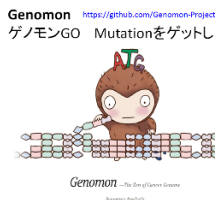
EGFR変異陽性肺腺がん



計画 2・宮野 悟：スーパーコンピューティングと革新的情報技術によるがんシステムの新たな次元探索

①大規模データ解析パイプライン Genomon の開発・改良、及びがんゲノムの共同研究への適用、②人工知能システムのがん研究への応用

がんの変異を正確に暴き出すソフトウェア



ゲノム変異の高精度・高速解釈の実現、③腫瘍内不均一性生成原理の探索(ダーウィン中立遷移モデル:計画・小川、公募・三森との共同研究)、④及びがんのシステム生物学解析手法の開発、特に Genomon による小川との共同研究を世界トップの成果へと導いた。

計画 3・武藤香織：ゲノム解析の革新に対応した患者中心主義 ELSI の構築

①医療 AI 技術(コグニティブ・コンピューティング)をめぐる課題抽出と規制政策の検討、②ゲノム医療が家族性疾患当事者に与える影響と法制度の検討、③個人データの蓄積・共有・利用・配分及びデータサイエンスに関わる課題抽出と諸原則の検討、④学問としての ELSI 研究の基盤づくりのために、諸外国における ELSI 研究史の整理、及び患者・市民参画をめぐる概念整理と対話の設計を行った。



公募 1・古川洋一：粘膜上皮恒常性維持の破たんによる腫瘍発生機序のシステムの理解

同一遺伝的背景をもつ大腸腺腫症患者の 5 つの腺腫について全ゲノム解析を行い、これらの腺腫に平均 1791 か所に体細胞変異を認めた。3 つの腺腫で APC 遺伝子のセカンドヒット (SNV) を同定した(Yamaguchi et al. *Sci Rep* 2016)。POLE1 遺伝子に生殖細胞系列に病的変異をもつ DNA ポリメラーゼ校正関連ポリポーシス(PPAP)患者を発見した。本患者には 3 つの大腸がんが発生していたが、2 つの大腸腫瘍について全ゲノム解析を行った。加えて、腫瘍発生・進展メカニズムがまだほとんど解明されていない腹膜偽粘液腫(PMP)の遺伝子発現解析を行い、腫瘍で杯細胞の分化マーカーの発現が高いことを見出した (A02-2 (計画・宮野)との共同研究)。

公募 2・松井祐介：がんの多様性を多角的に捉えて解析するためのオブジェクト指向型データ解析法の構築

治療抵抗性に関わるがんサブクローン進化構造の分類手法を開発した(Matsui et al. *PLoS Comp Biol* 2017) (A02-2(計画・宮野)、及び A01(公募・三森)との共同研究で、プレス発表を行った)。8 例の淡明細胞腎細胞がんおよび 11 例の非小細胞肺がんをこの手法により解析した結果、同定したサブグループが再発性と薬剤感受性の特徴を持っていることが明らかになった。がんヘテロ不均一性を考慮したがん特異的なメチル化領域の同定手法を開発した(Matsui et al. *Bioinformatics* 2016) (A02-2 (計画・宮野)との共同研究)。

公募 3・富田秀太：Cクラス・Mクラスシグネチャーを統合したECM分類によるがん分子病態の解明

非小細胞肺がん細胞株 34 株を用いた解析により、分子標的治療薬に対する耐性獲得メカニズムとして重要な EMT(上皮間葉転換)と miR-200c および LIN28B の発現パターンが相関することを示した(Sato H, Shien K, Tomida S, et al. *Sci Rep* 2017)。

公募 4・鈴木絢子：ナノポアシークエンサーによるがん細胞の変異検出およびフェーズ情報解析手法の確立

がん培養細胞を用いたナノポアシークエンサーMinION による変異検出およびフェージング解析の実験および情報学的な基礎的検討を完了した。得られたシークエンスリードの多くはシークエンスに供した cDNA 長に対して全長に近い長さであった。

公募 5・白石航也：難治性肺がんに対する術後再発リスクや治療応答性に関わる HLA アレルの同定

診療情報の得られている非小細胞肺がん 1,840 例の既取得の SNP チップデータに基づき、HLA imputation を行い、複数の候補となる HLA アレルを同定した (A02-1 (計画・岡田)との共同研究)。

5. 研究成果の公表の状況（主な論文等一覧、ホームページ、公開発表等）（5 ページ以内）

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。記述に当たっては、本研究課題により得られたものに厳に限ることとします。

- 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。
- 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。
- 補助条件に定められたとおり、本研究課題に係り交付を受けて行った研究の成果であることを表示したもの（論文等の場合は謝辞に課題番号を含め記載したもの）について記載したもののについては、冒頭に▲を付してください（前項と重複する場合は、「◎▲・・・」と記載してください）。
- 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。

主な論文（融合研究が多く A01、A02 ごとの枠、及び計画・公募の順での正確な整理は不相当と考える）

2017年(計画中心)

- ◎▲Sekii M, Kimura S, Isobe T, Yoshida K, Ueno H, Suzuki H, Shiozawa Y, Kataoka K, Fujii Y, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Shimamura T, Lin L, Takagi M, Wang C, Iwama A, Ohki K, Kato M, Arakawa Y, Koh K, Hanada R, Moritake H, Kobayashi K, Deguchi T, Hashii Y, Imamura T, Sato A, Kiyokawa N, Oka A, Hayashi Y, Manabe A, Ohara A, Horibe K, Sanada M, Mano H, S., Miyano S, Ogawa S, *Takita J. Recurrent PU.1/SPI1 fusions in high-risk pediatric T cell acute lymphoblastic leukemia. *Nat Genet.* 2017; In press. (A01-2(計画・小川)と A02-2(計画・宮野)の共同研究)
- ◎▲Makishima H, Yoshizato T, Yoshida K, Sekeres MA, Radivoyevitch T, Suzuki H, Przychodzen B, Nagata Y, Meggendorfer M, Sanada M, Okuno Y, Hirsch C, Kuzmanovic T, Sato Y, Sato-Otsubo A, LaFramboise T, Hosono N, Shiraishi Y, Chiba K, Haferlach C, Kern W, Tanaka H, Shiozawa Y, Gomez-Segui I, Husseinzadeh HD, Thota S, Guinta KM, Dienes B, Nakamaki T, Miyawaki S, Saunthararajah Y, Chiba S, Miyano S, Shih LY, Haferlach T, Ogawa S, *Maciejewski JP. Dynamics of clonal evolution in myelodysplastic syndromes. *Nat Genet.* 2017; 49(2):204-212. (A01-2(計画・小川)と A02-2(計画・宮野)、及び国際共同研究)
- ◎▲da Silva-Coelho P, Kroeze LI, Yoshida K, Koorenhof-Scheele TN, Knops R, van de Locht LT, de Graaf AO, Massop M, Sandmann S, Dugas M, Stevens-Kroef MJ, Cermak J, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Miyano S, de Witte T, Blijlevens NMA, Muus P, Huls G, van der Reijden BA, Ogawa S, *Jansen JH. Clonal evolution in myelodysplastic syndromes. *Nat Commun.* 2017; 8:15099. (A01-2(計画・小川)と A02-2(計画・宮野)、及び国際共同研究)
- ◎▲Yoshizato T, Nannya Y, Atsuta Y, Shiozawa Y, Iijima-Yamashita Y, Yoshida K, Shiraishi Y, Suzuki H, Nagata Y, Sato Y, Kakiuchi N, Matsuo K, Onizuka M, Kataoka K, Chiba K, Tanaka H, Ueno H, Nakagawa MM, Przychodzen B, Haferlach C, Kern W, Aoki K, Itonaga H, Kanda Y, Sekeres MA, Maciejewski JP, Haferlach T, Miyazaki Y, Horibe K, Sanada M, Miyano S, Makishima H, Ogawa S. Genetic abnormalities in myelodysplasia and secondary acute myeloid leukemia: impact on outcome of stem cell transplantation. *Blood.* 2017;129(17):2347-2358. (A01-2(計画・小川)と A02-2(計画・宮野)、及び国際共同研究)
- ◎▲Nagata H, Kozaki K, Muramatsu T, Hiramoto H, Tanimoto K, Fujiwara N, Imoto S, Ichikawa D, Otsuji E, Miyano S, Kawano T, *Inazawa J. Genome-wide screening of DNA methylation associated with lymph node metastasis in esophageal squamous cell carcinoma. *Oncotarget.* 2017; In press. doi: 10.18632/oncotarget.17147 (A01-2(計画・稲澤)と A02-2(計画・宮野))の共同研究)
- ▲Hiramoto H, Muramatsu T, Ichikawa D, Tanimoto K, Yasukawa S, Otsuji E, *Inazawa J. miR-509-5p and miR-1243 increase the sensitivity to gemcitabine by inhibiting epithelial-mesenchymal transition in pancreatic cancer. *Sci Rep.* 2017; In press. (A01-2(計画・稲澤))
- ▲Okuda M, Inoue J, Fujiwara N, Kawano T, *Inazawa J. Subcloning and characterization of highly metastatic cells derived from human esophageal squamous cell carcinoma KYSE150 cells by in vivo selection. *Oncotarget.* 2017; In press. (A01-2(計画・稲澤))
- ▲Takahashi H, *Inoue J, Sakaguchi K, Takagi M, Mizutani S, *Inazawa J. Autophagy is required for cell survival under L-asparaginase-induced metabolic stress in acute lymphoblastic leukemia cells. *Oncogene.* 2017; In press. DOI: 10.1038/onc.2017.59 (A01-2(計画・稲澤))
- ◎▲Griesing S, Kajino T, Tai MC, Liu Z, Nakatochi M, Shimada Y, Suzuki M, *Takahashi T. TTF-1-regulated miR-532-5p targets KRAS and MKL2 oncogenes and induces apoptosis in lung adenocarcinoma cells. *Cancer Sci.* 2017; In press. (A01-2(計画・高橋))
- ◎*Emura T, Nakatochi M, Matsui S, Michimae H, Rondeau V. Personalized dynamic prediction of death according to tumour progression and high-dimensional genetic factors: Meta-analysis with a joint model. *Stat Methods Med Res.* 2017; 962280216688032. doi: 10.1177/0962280216688032. (A01-2(計画・高橋))
- ◎▲Liu Z, Yanagisawa K, Griesing S, Iwai M, Kano K, Hotta N, Kajino T, Suzuki M, *Takahashi T. TTF-1/NKX2-1 binds to DDB1 and confers replication stress resistance to lung adenocarcinomas. *Oncogene.* 2017; In press. doi: 10.1038/onc.2016.524(A01-2(計画・高橋))
- ◎Ishigaki K, *Kochi Y, ..., Okada Y, ..., Kamatani Y, et al. Polygenic burdens on cell-specific pathways underlie the

- risk of rheumatoid arthritis. *Nat Genet.* 2017; doi: 10.1038/ng.3885. (A02-1(計画・岡田))
13. ◎van Rooij FJ, ..., Okada Y, ..., *Ganesh SK. Genome-wide Trans-ethnic Meta-analysis Identifies Seven Genetic Loci Influencing Erythrocyte Traits and a Role for RBPMS in Erythropoiesis. *Am J Hum Genet.* 2017;100(1):51-63. (A02-1(計画・岡田)及び国際共同研究)
 14. ◎Nakayama A, ..., Okada Y, ..., Kamatani Y, ..., *Matsuo H. GWAS of clinically defined gout and subtypes identifies multiple susceptibility loci that include urate transporter genes. *Ann Rheum Dis.* 2017; 76(5):869-877. (A02-1(計画・岡田))
 15. ◎Moriyama T, Shiraishi Y, Chiba K, Yamaguchi R, Imoto S, *Miyano S. OVarCall: Bayesian mutation calling method utilizing overlapping paired-end reads. *IEEE Trans Nanobioscience.* 2017; 16(2): 116-122. (A02-2(計画・宮野))
 16. ◎*Park H, Niida A, Imoto S, *Miyano S. Interaction-based feature selection for uncovering cancer driver genes through copy number-driven expression level. *J Comput Biol.* 2017; 24(2):138-152. (A02-2(計画・宮野))
 17. ◎*Park H, Shiraishi Y, Imoto S, *Miyano S. A novel adaptive penalized logistic regression for uncovering biomarker associated with anti-cancer drug sensitivity. *IEEE/ACM Trans Comput Biol Bioinform.* 2017. In press. DOI: 10.1109/TCBB.2016.2561937 (A02-2(計画・宮野))
 18. ◎Zhang Y-Z, Yamaguchi R, Imoto S, *Miyano S. Sequence-specific bias correction for RNA-seq data using recurrent neural networks. *BMC Genomics.* 2017; 18(Suppl 1):1044. (A02-2(計画・宮野))
 19. ◎▲*Matsui Y, Niida A, Uchi R, Mimori K, Miyano S, *Shimamura T. phyC: Clustering cancer evolutionary trees. *PLoS Comput Biol.* 2017; 13(5):e1005509. (A02(公募・松井)、A02-2(計画・宮野)、A02(公募・三森)の共同研究。A02-2(計画・宮野(島村(名大医)、宮野(東大))とA02(公募・松井)でプレス発表))
 20. *武藤香織、ゲノム医療を目指す研究における倫理的配慮、腎臓内科・泌尿器科、5(1) : 1-4, 2017. (A02-3(計画・武藤))
 21. 中田はる佳、*井上悠輔、2016年末に成立した米国「21世紀治療法」、薬理と治療、45(S1) : S45-S48, 2017. (A02-3(計画・武藤))

2017(公募中心)

22. ◎▲Kondo A, Yamamoto S, Nakaki R, Shimamura T, Hamakubo T, Sakai J, Kodama T, Yoshida T, *Aburatani H, *Osawa T. Extracellular acidic pH activates the sterol regulatory element-binding protein 2 to promote tumor progression. *Cell Rep.* 2017; 18(9):2228-2242. (A01(公募・大澤)とA01(計画・宮野)と共同研究))
23. ◎Tanikawa C, Zhang YZ, Yamamoto R, Tsuda Y, Tanaka M, Funauchi Y, Mori J, Imoto S, Yamaguchi R, Nakamura Y, Miyano S, Nakagawa H, *Matsuda K. The Transcriptional Landscape of p53 Signalling Pathway. *EBioMedicine.* 2017; pii: S2352-3964(17)30215-3023. doi: 10.1016/j.ebiom.2017.05.017 (A01(公募・松田)とA02-2(計画・宮野)の共同研究)
24. ◎▲Yoshimaru T, Ono M, Bando Y, Chen YA, Mizuguchi K, Shima H, Komatsu M, Imoto I, Izumi K, Honda J, Miyoshi Y, Sasa M, *Katagiri T. A-kinase anchoring protein BIG3 coordinates oestrogen signaling in breast cancer cells. *Nat Commun.* 2017; 8:15427. (A01(公募・片桐))
25. ◎▲*Yoshimaru T, Aihara K, Komatsu M, Matsushita Y, Okazaki Y, Toyokuni S, Honda J, Sasa M, Miyoshi Y, Otake A, *Katagiri T. Stapled BIG3 helical peptide ERAP extends potent antitumor activity for breast cancer therapeutics. *Sci Rep.* 2017; 7(1):1821. (A01(公募・片桐))
26. ◎▲Semba Y, Harada A, Maehara K, Oki S, Meno C, Ueda J, Yamagata K, Suzuki A, Onimaru M, Nogami J, Okada S, Akashi K, *Ohkawa Y. Chd2 regulates chromatin for proper gene expression toward differentiation in mouse embryonic stem cells. *Nucleic Acids Res.* 2017; In press. (A01(公募・前原))
27. ◎*Yamamoto KN, Yachida S, Nakamura A, Niida A, Oshima M, De S, Rosati LM, Herman JM, Iacobuzio-Donahue CA, *Haeno H. Personalized management of pancreatic ductal adenocarcinoma patients through computational modeling. *Cancer Res.* 2017 Apr 5. pii: canres.1208.2016. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-16-1208. (A01(公募・谷内田)、及び国際共同研究)
28. Takaoka M, Ito S, *Miki Y, Nakanishi A. FKBP51 regulates cell motility and invasion via RhoA signaling. *Cancer Sci.* 2017; 108(3):380-389. (A01(公募・三木))
29. ▲Ishiguro T, Ohata H, Sato A, Yamawaki K, Enomoto T, *Okamoto K. Tumor-derived spheroids: Relevance to cancer stem cells and clinical applications. *Cancer Sci.* 2017; 108(3): 283-289. (A01(公募・岡本))
30. Shiokawa D, Sato A, Ohata H, Mutoh M, Sekine S, Kato M, Shibata T, Nakagama H, *Okamoto K. The induction of selected Wnt target genes by Tcf1 mediates generation of tumorigenic colon stem cells. *Cell Rep.* 2017; 19(5): 981-994. (A01(公募・岡本))
31. ▲Ishida K, Ito C, Ohmori Y, Kume K, Sato KA, Koizumi Y, Konta A, Iwaya T, Nukatsuka M, Kobunai T, Takechi T, *Nishizuka SS. Inhibition of PI3K suppresses propagation of drug-tolerant cancer cell subpopulations enriched by 5-fluorouracil. *Sci Rep.* 2017; 7(1):2262. (A02(公募・西塚))
32. ▲Zhu C, *Yamaguchi K, Osugi T, Terakado Y, Noguchi R, Ikenoue T, Furukawa Y. Identification of FERM domain-containing protein 5 (FRMD5) as a novel target of β catenin/TCF7L2 complex. *Cancer Sci.* 2017; 108(4): 612-619. (A02(公募・古川))

2016(計画中心)

33. ◎▲Kataoka K#, Shiraishi Y#, Takeda Y#, Sakata S, Matsumoto M, Nagano S, Maeda T, Nagata Y, Kitanaka A,

- Mizuno S, Tanaka H, Chiba K, Ito S, Watatani Y, Kakiuchi N, Suzuki H, Yoshizato T, Yoshida K, Sanada M, Itonaga H, Imaizumi Y, Totoki Y, Munakata W, Nakamura H, Hama N, Shide K, Kubuki Y, Hidaka T, Kameda T, Masuda K, Minato N, Kashiwase K, Izutsu K, Takaori-Kondo A, Miyazaki Y, Takahashi S, Shibata T, Kawamoto H, Akatsuka Y, Shimoda K, Takeuchi K, Seya T, Miyano S, *Ogawa S. Aberrant PD-L1 expression through 3'-UTR disruption in multiple cancers. *Nature*. 2016; 534(7607):402-406. (A01-2(計画・小川)と A02-2(計画・宮野)の共同研究)。#: equally contributed.
34. ©▲Muramatsu T, Kozaki K, Imoto S, Ymaguchi R, Tsuda H, Kawano T, Fujiwara N, Morishita M, Miyano S, *Inazawa J. The hypusine cascade promotes cancer progression and metastasis through the regulation of RhoA in squamous cell carcinoma. *Oncogene*. 2016; 35:5304-5316. (A02-1(計画・稲澤)と A02-2(計画・宮野)との共同研究)
35. ▲Sakha S, Muramatsu T, Ueda K, *Inazawa J. Exosomal microRNA miR-1246 induces cell motility and invasion through the regulation of DENND2D in oral squamous cell carcinoma. *Sci Rep*. 2016; 6:38750. (A01-2(計画・稲澤))
36. ▲Nuylan M, Kawano T, Inazawa J, Inoue J. Down-regulation of LAPTM5 in human cancer cells. *Oncotarget*. 2016; 7:28320-28328. (A01-2(計画・稲澤))
37. ▲Yamaguchi T, Lu C, Ida L, Yanagisawa K, Usukura J, Cheng J, Hotta N, Shimada Y, Isomura H, Suzuki M, Fujimoto T, *Takahashi T. ROR1 sustains caveolae and survival signaling as a scaffold of cavin-1 and caveolin-1. *Nat Commun*. 2016; 7:10060. doi: 10.1038/ncomms10060. (A01-2(計画・高橋))
38. ©▲Okada Y, Muramatsu T, Suita N, Kanai M, Kawakami E, Iotchkova V, Soranzo N, Inazawa J, Tanaka T. Significant impact of miRNA-target gene networks on genetics of human complex traits. *Sci Rep*. 2016; 6:22223. (A02-1(計画・岡田)と A01-2(計画・稲澤)の共同研究)
39. ©▲Morishita M, Muramatsu T, Suto Y, Hirai M, Konishi T, Hayashi S, Shigemizu D, Tsunoda T, Moriyama K, *Inazawa J. Chromothripsis-like chromosomal rearrangements induced by ionizing radiation using proton microbeam irradiation system. *Oncotarget*. 2016; 7:10182-10192. (A01-2(計画・稲澤))
40. ©▲Tai MC, Yanagisawa K, Nakatochi M, Hotta N, Hosono Y, Kawaguchi K, Naito M, Taniguchi H, Wakai K, Yokoi K, *Takahashi T. Blood-borne miRNA profile-based diagnostic classifier for lung adenocarcinoma. *Sci Rep*. 2016; 6:31389. (A01-2(計画・高橋))
41. ▲*Suzuki, M, Cao K, Kato S, Komizu Y, Mizutani N, Tanaka K, Arima C, Chee TM, Yanagisawa K, Tagawa N, Shiraishi T, Usami N, Taniguchi T, Fukui T, Yokoi K, Wakahara K, Hasegawa Y, Mizutani Y, Igarashi Y, Inokuchi J, Iwaki S, Fujii S, Satou A, Matsumoto Y, Ueoka R, Tamiya-Koizumi K, Murate T, Nakamura M, Kyogashima M, Takahashi T. Targeting CERS6-dependent metastasis-prone phenotype in lung cancer cells. *J Clin Invest*. 2016; 126(1):254-265. (A01-2(計画・高橋))
42. ▲Ida L, Yamaguchi T, Yanagisawa K, Kajino T, Shimada Y, Suzuki M, *Takahashi T. Receptor tyrosine kinase-like orphan receptor 1, a target of NKX2-1/TTF-1 lineage-survival oncogene, inhibits apoptosis signal-regulating kinase 1-mediated pro-apoptotic signaling in lung adenocarcinoma. *Cancer Sci*. 2016; 107(2):155-161. (A01-2(計画・高橋))
43. ▲*Okada Y, Suzuki A, ..., Kamatani Y, Yamamoto K. Contribution of a non-classical HLA gene, HLA-DOA, to the risk of rheumatoid arthritis. *Am J Hum Gene*. 2016; 99: 366-374. (A02-1(計画・岡田))
44. Sun C, ..., Okada Y, ..., *Nath SK. High-density genotyping of immune-related loci identifies new SLE risk variants in individuals with Asian ancestry. *Nat Genet*. 2016; 48:323-330. (A02-1(計画・岡田)及び国際共同研究)
45. *Okada Y, Raj T, Yamamoto K. Ethnically shared and heterogeneous impacts of molecular pathways suggested by the genome-wide meta-analysis of rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2016; 55: 186-189. (A02-1(計画・岡田))
46. Yarwood A, Viatte S, Okada Y, ..., *Eyre S. Loci associated with N-glycosylation of human IgG are not associated with rheumatoid arthritis: a Mendelian randomisation study. *Ann Rheum Dis*. 2016; 75: 317-320. (A02-1(計画・岡田)及び国際共同研究)
47. Li Z, Xia Y, ..., Okada Y, ..., *Bei JX. Genetic risk of extranodal natural killer T-cell lymphoma: a genome-wide association study. *Lancet Oncol*. 2016; 17: 1240-1247. (A02-1(計画・岡田)及び国際共同研究)
48. ▲Kanai M, Tanaka T, *Okada Y. Empirical estimation of genome-wide significance thresholds based on the 1000 Genomes Project data set. *J Hum Gene*. 2011; 61: 861-866. (A02-1(計画・岡田))
49. *Fujimoto A, Okada Y, Boroevich KA, et al. Systematic analysis of mutation distribution in three dimensional protein structures identifies cancer driver genes. *Sci Rep*. 2016; 6:26483. (A02-1(計画・岡田))
50. Imamura M, Takahashi A, ..., Okada Y, ..., *Kadowaki T. A meta-analysis of genome-wide association studies in the Japanese population identifies 7 novel loci associated with type 2 diabetes. *Nat Commun*. 2016; 7: 10531. (A02-1(計画・岡田))
51. Mahajan A, ..., Kamatani Y, ..., Okada Y, ..., *Franceschini N. Trans-ethnic Fine Mapping Highlights Kidney-Function Genes Linked to Salt Sensitivity. *Am J Hum Genet*. 2016; 99(3):636-646. (A02-1(計画・岡田)及び国際共同研究)
52. ©*Kayano M, Matsui H, Yamaguchi R, Imoto S, *Miyano S. Gene set differential analysis of time course expression profiles via sparse estimation in functional logistic model with application to time-dependent biomarker detection. *Biostatistics*. 2016; 17(2):235-248. (A02-2(計画・宮野)と A02(公募・松井)との共同研究)
53. ©Matsui Y, Mizuta M, Miyano S, *Shimamura T. D³M: Detection of differential distributions of methylation patterns. *Bioinformatics*. 2016; 32(15):2248-2255. (A02-2(計画・宮野)と A02(公募・松井)との共同研究)

54. *丸祐一、遺伝子解析を伴う家族性腫瘍研究の倫理的諸問題、遺伝子医学 MOOK 別冊 最新遺伝医学研究と遺伝カウンセリングシリーズ1 遺伝性腫瘍・家族性腫瘍研究と遺伝カウンセリング、321-324, 2016. (A02-3 (計画・武藤))
55. *丸祐一、倫理的な臨床研究を実施するための検討事項、肺癌、査読なし、56:969-971, 2016. (A02-3 (計画・武藤))

2016(公募中心)

56. ©▲Shiraishi K, Okada Y, Takahashi A, Kamatani Y, Momozawa Y, Ashikawa K, Kunitoh H, Matsumoto S, Takano A, Shimizu K, Goto A, Tsuta K, Watanabe S, Ohe Y, Watanabe Y, Goto Y, Nokihara H, Furuta K, Yoshida A, Goto K, Hishida T, Tsuboi M, Tsuchihara K, Miyagi Y, Nakayama H, Yokose T, Tanaka K, Nagashima T, Ohtaki Y, Maeda D, Imai K, Minamiya Y, Sakamoto H, Saito A, Shimada Y, Sunami K, Saito M, Inazawa J, Nakamura Y, Yoshida T, Yokota J, Matsuda F, Matsuo K, Daigo Y, Kubo M, *Kohno T. Association of variations in HLA class II and other loci with susceptibility to EGFR-mutated lung adenocarcinoma. *Nat Commun*. 2016; 7:12451. (A02(公募・白石)、A02-1(計画・岡田)、A01-1(計画・稲澤)の共同研究)
57. ©Uchi R, Takahashi Y, Niida A, Shimamura T, Hirata H, Sugimachi K, Sawada G, Iwaya T, Kurashige J, Shinden Y, Iguchi T, Eguchi H, Chiba K, Shiraishi Y, Nagae G, Yoshida K, Nagata Y, Haeno H, Yamamoto H, Ishii H, Doki Y, Iinuma H, Sasaki S, Nagayama S, Yamada K, Yachida S, Kato M, Shibata T, Oki E, Saeki H, Shirabe K, Oda Y, Maehara Y, Komune S, Mori M, Suzuki Y, Yamamoto K, Aburatani H, Ogawa S, Miyano S, *Mimori K. Integrated multiregional analysis proposing a new model of colorectal cancer evolution. *PLoS Genetics*. 2016; 12(2):e1005778. (A01(公募・三森)、A02-2(計画・宮野)、A01-3(計画・小川)の共同研究)
58. ©Ueda M, Iguchi T, Masuda T, Nakahara Y, Hirata H, Uchi R, Niida A, Momose K, Sakimura S, Chiba K, Eguchi H, Ito S, Sugimachi K, Yamasaki M, Suzuki Y, Miyano S, Doki Y, Mori M, *Mimori K. Somatic mutations in plasma cell-free DNA are diagnostic markers for esophageal squamous cell carcinoma recurrence. *Oncotarget*. 2016; 7(38):62280-62291. (A01(公募・三森)とA02-2(計画・宮野)の共同研究)
59. ▲*Yachida S, Wood LD, Suzuki M, Takai E, Totoki Y, Kato M, Luchini C, Arai Y, Nakamura H, Hama N, Elzawahry A, Hosoda F, Shirota T, Morimoto N, Hori K, Funazaki J, Tanaka H, Morizane C, Okusaka T, Nara S, Shimada K, Hiraoka N, Taniguchi H, Higuchi R, Oshima M, Okano K, Hirono S, Mizuma M, Arihiro K, Yamamoto M, Unno M, Yamaue H, Weiss MJ, Wolfgang CL, Furukawa T, Nakagama H, Vogelstein B, Kiyono T, Hruban RH, Shibata T. Genomic sequencing identifies ELF3 as a driver of ampullary carcinoma. *Cancer Cell*. 2016; 29:229-40. (A01(公募・谷内田)及び国際共同研究)
60. Yeom CJ, Zeng L, Goto Y, Morinibu A, Zhu Y, Shinomiya K, Kobayashi M, Itasaka S, Yoshimura M, Hur CG, Kakeya H, Hammond EM, Hiraoka M, *Harada H. LY6E: a conductor of malignant tumor growth through modulation of the PTEN/PI3K/Akt/HIF-1 axis. *Oncotarget*. 2016; 7(40):65837-65848. (A01(公募・原田))
61. *Harada H. Hypoxia-inducible factor 1-mediated characteristic features of cancer cells for tumor radioresistance. *J Radiat Res*. 2016 Aug;57 Suppl 1:i99-i105. (A01(公募・原田))
62. *Lin J, *Hiraoka K, Watanabe T, Kuo T, Shinozaki Y, Takatori A, Koshikawa N, Chandran A, Otsuki J, Sugiyama H, Horton P, *Nagase H. Identification of binding targets of a pyrrole-imidazole polyamide KR12 in the LS180 colorectal cancer genome. *Plos One*. 2016; 11(10): e0165581. (A01(公募・永瀬))
63. ©Yamaguchi K, Nagayama S, Shimizu E, Komura M, Yamaguchi R, Shibuya T, Arai M, Hatakeyama S, Ikenoue T, Ueno M, Miyano S, Imoto S, *Furukawa Y. Reduced expression of APC-1B but not APC-1A by the deletion of promoter 1B is responsible for familial adenomatous polyposis. *Sci Rep*. 2016; 6:26011. (A02(公募・古川)とA02-2(計画・宮野)の共同研究)
64. Kitai H, *Ebi H, Tomida S, Floros KV, Kotani H, Adachi Y, Oizumi S, Nishimura M, Faber AC, Yano S. Epithelial-to-Mesenchymal Transition Defines Feedback Activation of Receptor Tyrosine Kinase Signaling Induced by MEK Inhibition in KRAS-Mutant Lung Cancer. *Cancer Discov*. 2016; 6(7):754-769. (A02(公募・白石))

2015(計画)

65. ©▲Kataoka K#, Nagata Y#, Kitanaka A#, Shiraishi Y#, Shimamura T#, Yasunaga J#, Totoki Y#, Chiba K, Sato-Otsubo A, Nagae G, Ishii R, Muto S, Kotani S, Watatani Y, Takeda J, Sanada M, Tanaka H, Suzuki H, Sato Y, Shiozawa Y, Yoshizato T, Yoshida K, Makishima H, Iwanaga M, Ma G, Nosaka K, Hishizawa M, Itonaga H, Imaizumi Y, Munakata W, Ogasawara H, Sato T, Sasai K, Muramoto K, Penova M, Kawaguchi T, Nakamura H, Hama N, Shide K, Kubuki Y, Hidaka T, Kameda T, Nakamaki T, Ishiyama K, Miyawaki S, Yoon SS, Tobinai K, Miyazaki Y, Takaori-Kondo A, Matsuda F, Takeuchi K, Nureki O, Aburatani H, Watanabe T, Shibata T, Matsuoka M, Miyano S, Shimoda K, *Ogawa S. Integrated molecular analysis of adult T cell leukemia/lymphoma. *Nat Genet*. 2015; 47(11):1304-1315. (A01-2(計画・小川)とA02-2(計画・宮野)の共同研究)。#: equally contributed.
66. ▲Yanaka Y, Muramatsu T, Uetake H, Kozaki K, *Inazawa J. miR-544a induces epithelial-mesenchymal transition through the activation of WNT signaling pathway in gastric cancer. *Carcinogenesis*. 2015; 36:1363-1371. (A01-2(計画・稲澤))
67. Fujiwara N, Inoue J, Kawano T, Tanimoto K, Kozaki K, *Inazawa J. miR-634 activates the mitochondrial apoptosis pathway and enhances chemotherapy-induced cytotoxicity. *Cancer Res*. 2015; 75:3890-3901. (A01-2(計画・稲澤))
68. Iwadata R, Inoue J, Tsuda H, Takano M, 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*. 2015;

- 185:2523-2533. (A01-2(計画・稲澤))
69. ◎▲Tai MC, Kajino T, Nakatochi M, Arima C, Shimada Y, Suzuki M, Miyoshi H, Yatabe Y, Yanagisawa K, *Takahashi T. miR-342-3p regulates MYC transcriptional activity via direct repression of E2F1 in human lung cancer. *Carcinogenesis*. 2015; 36(12):1464-1473. (A01-2(計画・高橋))
70. ◎*Kato N, Loh M, Takeuchi F, …, Nakatochi M(244人中34番目), …*He J, *Elliott P, *Tai ES, *van der Harst P, *Kooner JS, *Chambers JC. Trans-ancestry genome-wide association study identifies 12 genetic loci influencing blood pressure and implicates a role for DNA methylation. *Nat Genet*. 2015; 47(11):1282-93. (A01-2(計画・高橋))及び国際共同研究)
71. ◎*Emura T, Nakatochi M, Murotani K, Rondeau V. A joint frailty-copula model between tumour progression and death for meta-analysis. *Stat Methods Med Res*. 2015. Sep 18. doi: 10.1177/0962280215604510(A01-2(計画・高橋))及び国際共同研究)
72. Hakiri S, Osada H, Ishiguro F, Murakami H, Murakami-Tonami Y, Yokoi K, *Sekido Y. Functional differences between wild-type and mutant-type BRCA1-associated protein 1 tumor suppressor against malignant mesothelioma cells. *Cancer Sci*. 2015; 106(8):990-999. (A01-2(計画・高橋)及び国際共同研究)
73. ◎*Okada Y, …, Kamatani Y, Takahashi A, Kubo M. Construction of a population-specific HLA imputation reference panel and its application to Graves' disease risk in Japanese. *Nat Genet*. 2015; 47:798-802. (A02-1(計画・岡田))
74. ◎Joshi PK, Esko T, …, Okada Y, …, Kamatani Y, …, *Wilson JF. Directional dominance on stature and cognition in diverse human populations. *Nature*. 2015; 523:459-462. (A02-1(計画・岡田)及び国際共同研究)
75. ◎Lenz TL, Deutsch AJ, …, Okada Y, …, *Raychaudhuri S. Widespread non-additive and interaction effects within HLA loci modulate the risk of autoimmune diseases. *Nat Genet*. 2015; 47:1085-1090. (A02-1(計画・岡田)及び国際共同研究)
76. ◎*Finucane HK, Bulik-Sullivan B, …, Okada Y, et al. Partitioning heritability by functional annotation using genome-wide association summary statistics. *Nat Genet*. 2015; 47:1228-1235. (A02-1(計画・岡田)及び国際共同研究)
77. ◎*Park H, Imoto S, *Miyano S. Recursive random lasso (RRLasso) for identifying anti-cancer drug targets. *PLoS One*. 2015; 10(11):e0141869, 2015. (A02-2(計画・宮野))

国際学会発表

- ▲Kyoko TAKASHIMA, Yuichi MARU, Kaori MUTO, Reconsideration of “research participants” concerning a familial disease registry for prospective research, The 13th World Congress of Bioethics for the IAB, Edinburgh, Scotland, 2016 (A02-3 (計画・武藤))
- ▲Jin HIGASHIJIMA, Sachie YOSHIDA, Haruka NAKADA, Patient and Public Involvement Activities in Japanese Biomedical Research : Possibilities and Challenges, 2017 ACMG Annual Clinical Genetics Meeting, Arizona, USA, 2017 (A02-3 (計画・武藤))
- ▲Kyoko TAKASHIMA, Seiichi MORI, Hiroyuki MANO, Tetsuo NODA, Kaori MUTO, Ethical Considerations in sharing genomic data of patients' relatives in cancer research, European Conference of Human Genetics 2016, Barcelona, Spain, 2016 (A02-3 (計画・武藤))

ホームページ: <http://neosystemscancer.hgc.jp/>

ニュースレター: No.1~No.8 (<http://neosystemscancer.hgc.jp/outreach>) (2017年6月1日時点)

主催シンポジウム等

- 「スーパーコンピュータと人工知能でがんをチャレンジ」(一般対象公開講演会)、2016年12月23日、東京・お台場 日本科学未来館 7階 未来館ホール (300人)。 <http://neosystemscancer.hgc.jp/ai>
- Ginni Rometty (IBM CEO), Satoru Miyano (U Tokyo), Mary Barra (GM CEO), John B. King Jr. (U.S. Secretary of Education), Yitzhak Peterburg (Teva CEO), Alex da Kid (Music Producer): Keynote Session, World of Watson, T-Mobile Arena, Las Vegas, USA (2016.10.26) <https://www.youtube.com/watch?v=eA3byWrbHPM>
- The 16th Annual International Workshop on Bioinformatics and Systems Biology (IBSB 2016), August 8-10, 2016, The Institute of Medical Science (University of Tokyo)/ National Museum of Nature and Science (NMNS), Tokyo, Japan. <http://ibsb2016.hgc.jp/>
- ベンチ(研究)とベッド(臨床), 四日市高校 SGH リーダー授業, 四日市高等学校、四日市(高橋隆)、2015年10月17日

プレス・メディア発表

- 2017年1月5日 朝日新聞、「耐性」肺がん細胞 新薬に光
- 2016年12月13日 日経産業新聞「エクソソーム中のマイクロRNAを介したがん転移機序の解明」
- 2016年8月4日 NKH News 7, News Watch 9, News Check 11 「人工知能」
- 2016年5月23日 NHK 関西ニュース、「遺伝子異常でがんへの免疫抑制」
- 2016年5月24日 NHK 総合大阪 NHK ニュース おはよう日本 がん、免疫の攻撃回避仕組み解明 京都大など、英科学誌に発表
- 2015年10月9日 毎日新聞朝刊 24面 「ATL患者の遺伝子異常解明」

6. 研究組織（公募研究を含む）と各研究項目の連携状況（2 ページ以内）

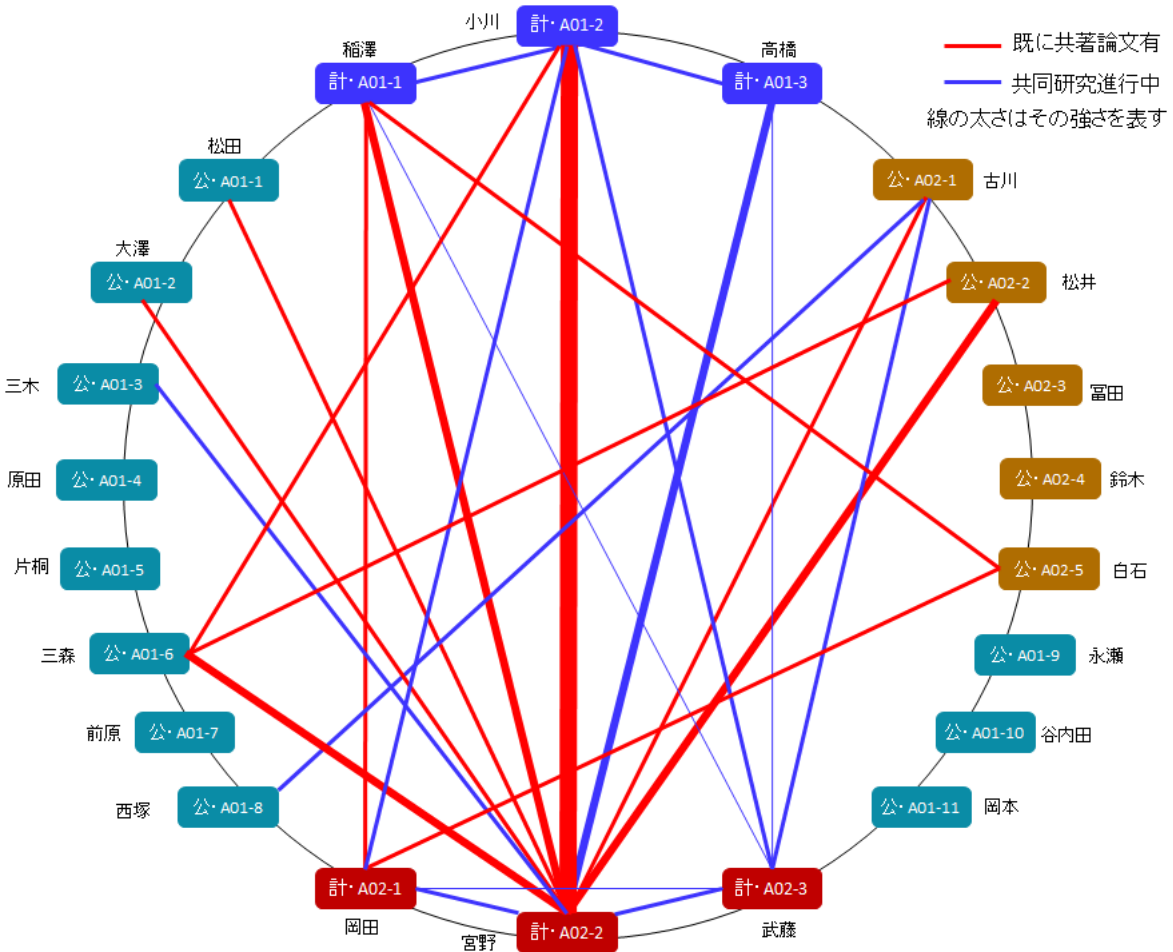
領域内の計画研究及び公募研究を含んだ研究組織と領域において設定している各研究項目との関係を記述し、研究組織間の連携状況について組織図や図表などを用いて具体的かつ明確に記述してください。

領域内の各計画研究と公募研究班の研究組織の構成と連携機能を、以下の2つの図に示している。本領域は、これに基づいて運営しており、連携が加速されている。



6つの計画研究（A01は3つの計画研究、A02は3つの計画研究）、及び22の公募研究（A01は11の公募研究、A02は5つの公募研究）の間の共同研究の状況を以下の図に示す。計画研究・公募研究に付けている番号については「4. 主な研究成果」で番号を振っているため、それを参照されたい。

このように、計画研究間の連携は深く、計画研究と公募研究の共同研究・連携体制は作られていっており、今後、総括班の指導によりさらに強化していく点が明確になった。必要な場合は公募研究間での連携



は今後の課題であることもこの調査から判明しており、「7. 若手研究者の育成」とともに領域の活性化の余地を見出している。支援も含め、連携が宮野（計画・A02-2）に集中しているところが課題といえるかもしれない。情報系の岡田（計画・A02-1）と松井（公募・A02-2）は連携・共同研究体制の推進に機能し始めている。武藤（計画・A02-3）は全体をみて ELSI 研究の構築を進めている。

7. 若手研究者の育成に係る取組状況（1 ページ以内）

領域内の若手研究者の育成に係る取組状況について記述してください。

若手研究者の育成は、本領域で研究成果と同レベルで重要と考えている課題であることで、総括班、及び外部諮問委員は、複合領域というハードルの高さを認識し、意見の一致しているところである。このための取り組みとして次のことを実施・計画している。諮問委員会からも、今後の領域の推進のとして、「がん特定」が蓼科で行ってきた「がん若手ワークショップ」に対応するものを開催することの提言を受けている。2017 年度から企画する予定である。旧新学術領域「システムがん」ではこれに対応するものを開催しており、その有効性を認識しているが、総括班経費の中でどのように運用するかを検討している。

1. ヒトゲノム解析センターのスパコン利用講習会のなかに、「システム癌新次元」の内容をプログラムし、研究支援と合わせて若手研究者の研究能力の幅を広げることを行ってきた。用いた資料は、公開している。
 - Genomon2 Tutorial の開催。平成 28 年度は 2 回開催し、いずれの会も若手研究者で定員いっぱいとなった。その後のコミュニケーションから、よい若手研究者のネットワークが形成されていると推察される。平成 28 年 5 月 24 日（火）に開催したプログラムは次のようになっている。
13:00 - 14:20 がんゲノムシーケンス解析の原理と Genomon2 の紹介（白石（計画・宮野））
14:20 - 15:00 Genomon2 を利用したがんゲノム解析の実際（吉田（計画・小川））
15:20 - 16:00 Genomon2 ハンズオンセミナー（千葉・白石（計画・宮野））
16:00 - Q & A。
 - 遺伝子ネットワーク推定ソフトウェア実習の開催（平成 28 年度、平成 27 年度開催）。
 - 統計解析パッケージ「R」の利用講習会（平成 28 年度、平成 27 年度開催）。
2. 若手研究者の計画研究間の相互交流の推進。若手人材のトレーニングと、研究現場を生身で理解することから、若手研究者をドライとウェットのラボ間で相互に派遣してきたが、これに加え、ELSI 研究についても同様の活動を行ってきた。遺伝統計学については 4 に述べる。
3. 平成 28 年 8 月 8 日～10 日には、システム生物学とバイオインフォマティクスの若手人材の養成を目的として、東京大学医科学研究所と国立科学博物館において、**The 16th Annual International Workshop on Bioinformatics and Systems Biology (IBSB 2016)** (<http://ibsb2016.hgc.jp/>)を開催した。このワークショップは、2001 年より、東大医科研ヒトゲノム解析センター、京都大学化学研究所、米国ボストン大学、ドイツ・フンボルト大学（関連するマックスプランク研究所を含む）が、大学院生、博士研究員、若手研究者が研究成果を発表し、相互交流するワークショップで、4 機関の持ち回りで行ってきた。
4. 遺伝統計学の若手人材の育成のために、岡田随象（計画）が「遺伝統計学・夏の学校@大阪大学」（平成 28 年 8 月 24 日～26 日）を開催した。さらに、平成 29 年度は、国際ネットワーク形成と若手人材の育成を目的して、**International Workshop for Systems Genetics – towards creation of research hub for sharing knowledge on statistical genetics** (<http://iws2017.hgc.jp/>)を企画し、東京大学医科学研究所で開催予定である。
5. 人工知能に関しては、東京大学医科学研究所のがん臨床シーケンス支援研究のなかで、人材育成の努力を行ってきた。倫理審査を受けた研究員に限定されている点からクローズの会となっているが、古川洋一（公募）、宮野悟（計画）、東條有伸（宮野・計画の連携研究者）により、月 2 回程度、ミーティングを行ってきた。ただし、20 回を超えるアウトリーチ活動（教育講演、メディアと通じたメッセージ等）の中で、領域外にその未来を語ってきた。様々な分野のステークホルダーの方々に強い関心を得ることができ、未来を担う多くの若手研究者にメッセージが伝わったと考えている。

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

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。

情報系の研究をばらばらにそれぞれの研究室であまり行わなくてもよいように、ソフトウェアやデータ解析ノウハウを共有できるように総括班内に設けた支援班として行ってきた。宮野（計画）はその対応を行ってきた。また、岡田（計画）も統計遺伝学に関してその教育を行ってきた。これらの方針は、経費と人材の効率的使用につながったと考える。

小川（計画）は、多施設から連携研究者をつのり、また、データの囲い込みを行うことなく、本領域の経費では賄えない規模の検体とデータを活用し、画期的成果を出すことに成功している。岡田（計画）についても同じことがいえる。

稲澤（計画）は、初年度 xCELLingence RTCA DP システム（約 800 万円）やマイクロプレートリーダー（約 500 万円）ほか、百万円超の設備を導入するために経費を支出している。平成 28 年度からは、疾患バイオリソースセンターの検体収集と解析のための物品費がおもな支出となっており、人件費等は最小限におさえて研究を実施してきた。合理性のある経費と検体資源の活用といえる。

小川（計画）は、初年度は DNA 断片化装置（約 1,000 万円）を導入したほかは、高額な装置は導入していない。支出の多くは少額の物品、消耗品、人件費、旅費であり、少ない金額のなかで世界トップの成果をだしたことは、対費用効果がとても大きいと考える。

高橋（計画）は、初年度にマルチモードプレートリーダー Enspire（約 700 万円）を導入し、その他は平成 28 年度も含め、主な支出は消耗品を含む物品費と研究員の雇用費用であり、効果的に経費が使われている。研究員の雇用は、人材育成にも貢献していると考ええる。

岡田（計画）は、決して多くない研究費の中で、大阪大学へ異動し、研究室を立ち上げつつ、本領域に大きく貢献してきた。合理的に経費は使われている。

宮野（計画）は、領域を統括するなかで、経費の大きな部分を占めるのは雇用研究者の人件費（3～4 名）（謝金は含まず）（約 22,000～30,000 千円）と初年度のシーケンス外注費である。雇用した研究員は、支援などにあたっている。ヒトゲノム解析センタースーパーコンピュータの利用負担金も（「京」コンピュータについては重点課題②の研究協力者は無償となっている）必要となっている。PC 等の設備については古くなったものを置き換える時期であり、約 2,000 千円（5 セット）を計上した。旅費については、海外での成果発表を中心とするが、雇用研究者及び研究代表者・分担者の旅費が大部分を占めるが、このために約 3,000 千円（海外 4 回）を計上している。国内旅費については密な研究連携のために全部で約 1,000 千円程度を計上した。この限られた経費の中では妥当な計画であると考えているが、全くゆとりのない状態であった。

武藤（計画）は、初年度は PC などの設備整備、及び人件費に支出し、平成 28 年度は物品費は大きく減少し、人件費に多くをあてている。調査や学会などの旅費に支出が多いが、研究内容から判断して合理的であると考ええる。

22 ある公募研究は、少額の物品費、旅費、備品費などにあてられており、既に成果を出している公募研究は合理的に経費が使われていると判断する。

物品等をシェアして活用することはないが、共同研究のなかで実質、互いを補った研究がおこなわれていると考える。

総括班では、広報活動のためのホームページは DokuWiki を使い、「システムがん」のホームページをコピーして再編集する形をとったため、費用の発生はほとんどなかった。また、ニュースレターは電子版のみを発行し、これについても外注費用はかかっていない。用いた写真も購入したものではなく、班員の撮影によるものである。さらに、班会議のための施設利用は、便利で経費の安いところ（東大医科学研究所、及び学士会館）を用いた。配布資料の編集も自前でおこない、外注した印刷費は非常に安く上がっている。人件費がかかっているが、これは全体の費用の節減と支援の観点から効率的な運用と考える。国際共同研究支援は、基金になっており、平成 27 年度から 28 年度に企画したものが、平成 28 年度、及び平成 29 年度以降に有効に活用される予定である。

9. 総括班評価者による評価（2 ページ以内）

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。

外部諮問員（総括班評価者）

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

班会議をこれまで3回、総括班会議を4回開催し、第2回第3回班会議のおり、外部諮問委員会を開催した。第1回（2015年7月18日）は総括班員のみで集まり、5時間にわたり領域の推進体制を早急に検討した。外部諮問委員の日程の調整が困難であったたえ、外部諮問委員会は開催していないが、本領域の採択に至る過程、及び領域の進め方について、旧新学術領域「システムがん」の継承すべきところ、時代の急速な変化への対応策、6つの計画研究の世界における優位点や、今後の強化点など、総括班で議論したことについて、領域代表の宮野より、後日、個別に外部諮問委員それぞれに報告し意見を求めた。全ての外部諮問委員ら、世界の情勢に合致したものであり、がん研究のみならず情報科学や社会全体への波及を期待する励ましのお言葉をいただき、領域代表として身の引き締まる思いがあった。

第2回の外部諮問委員会は初年度の終わりである2016年3月22日（火）に東京大学医科学研究所で開催した。中村祐輔委員は都合がつかず欠席となった。北川源四郎委員、鎌谷直之委員が出席した。班会議の最後に、鎌谷委員より、計画研究代表者及、研究分担者及び連携している研究者の前で、本領域を推進するにあたり重要と考える哲学について、基調講演が鎌谷委員の希望であった。総括班員全員（宮野、稲澤、小川（代理）、高橋、岡田、武藤）から活動の説明を行った。個々の班員の報告の他、国際活動支援班に採択されており、総合派遣委員（小川委員長）、国際共同研究推進委員（稲澤委員長）から報告があった。外部諮問委員より、以下のご意見をいただいた。

鎌谷委員

- 「ワトソン内部のアルゴリズムはわかっているのか。」（宮野回答：IBMは公開していないので詳細はわからない。深層学習などといった一般的な技術は公表している。）
- 「内部がわからないと、理解を得られにくい。自前でアルゴリズムを実装・ワトソンを超える物が必要では。」（宮野回答：ワトソンを超えるようなものをつくるのを目指したい。自然言語からディープラーニングからすべてを新学術のみでカバーするのは難しいが、将来的にはワトソンを扱う中でそれをを超えるためのものを作っていきたいそのためには、人工知能を活用する上で何がキーかを探索することが重要。今年度は、ワトソンがどの程度、臨床に役立てられるのかの実証実験を行い、その有用性を確認することができた。）
- AMEDではデータを公開するというが、それだと、すべて美味しいところを海外に全部持ってかれてしまう。ゲノム統計学で対抗していくしかないのでは？（全員：そのとおり）
- データ（個人識別）と要配慮である情報（表現型との関連）を分けていくことが大切。BRCAの配列は眺めてもよくわからないが、そこから表現型を予測するソフトウェア開発に意義がある。最近、PMDAで認可される特許は、医療機器として、データのところではなくデータ（配列）から表現型を予測する部分（アルゴリズム）にある。（全員：領域の推進方針として理解）
- 稲澤の「クリニカルシーケンスの流れで、標的を同定したとしても、その後用いるのは海外に特許のある薬剤。そのような薬剤を投与して、患者から取得できるデータに公的資金を投入してもいいのだろうか。」との質問にたいして、鎌谷委員の回答「島田先生（本領域担当文科省学術調査官）の上司などに是非、申し上げていただければ、いつでも私が説明に出向きます」。
- 総括：一細胞シーケンスの活用については、連鎖解析やGWASへの応用の方向性になっていく。受精卵からの系統に対しても解が出るだろう。また、（遺伝統計学からの発展形である）ゲノム統計学を構築して欲しい。その重要性が国内では、まだ理解されていないが、頑張りたい。

北川委員

- ワトソン面白いが、AIPで悲惨な状況。ワトソンは有能な一研究者程度にしておくのがいい。今後とも恐らく良いものが出てくる。また、全探索以外の技術は急速に発達している。ワトソンに依存しすぎずに、新たな技術を作り込むのが将来的には重要である。例えば、Block chainなど。
- 武藤先生の研究は汎用性があるように思う。他にも転用できるのでは。（武藤回答：確かに、いろいろと使えるということは当初から話し合ってきた。今後サイエンスカフェなどで、本領域のアウトリーチ活動としても活用できる。）
- 総括して、宮野先生の進められている人工知能の活用で、新たな技術開発の起爆剤となるだけでなく、重要な問題を国内に提供していける。今は、科学の方法は革新的に変わる時期なので、是非頑張

っていただきたい。

また、島田学術調査官からは「前半聞けなかったが、実績のある先生方揃っていて、前身のシステムが
んの成果に基づいて進められている。高橋先生の革新的な成果も期待出来る。私は今年度でやめるが今後
も頑張りたい。」との意見をいただいた。石川学術調査官からは「システムがんの評価は非常に良か
ったので、今回のシステム癌新次元の成果も期待している。」とのコメントをいただいて、閉会となった。

第3回の外部諮問委員会は2016年8月31日に学士会館303号室(〒101-8459 東京都千代田区神田錦町
3-28)で開催した。中村委員は都合がつかず欠席であり、石川学術調査官と関根学術調査官にご出席いた
だいた。この班会議では新たに公募研究が加わった。総括班員より、前回の外部諮問委員会への対応状況、
及び活動情報の報告後、外部諮問委員より、以下のご意見をいただいた。

北川委員

- (配布資料2にある) power point の3 ページ目に、「がんの理解は、もはや生物学・医学の領域から
紹介、新しい次元へのオデッセイが始まった。」とあるが、新学術としては、そこができてい
ることを示す必要があるのでは。(宮野回答: Watson という人工知能を使い診断が変わるとい
うことを示すことできたのは、新しい次元に進んだと考えている。一方、先日の例は、専門
家からみたら当たり前と思われるかもしれないが。) (小川回答: 当たり前ではない。STAG2
の変異に対して、Blood の論文などの特定の文献が根拠とされていることは推察される
が、COSMIC のデータベースを探索することを含めて、専門の医師でないとクリアでき
ない。) (宮野補足: 以前、患者さんの変異に対して400 報の論文を読んでもわからな
いと聞いていた。今ある Solution を用いてクリアした例を提示できたのでは。中間評
価の材料ともなる。)
- e-Science になったということか。(宮野回答: 医が関わるところで、必ず医師が介在する
必要がある。また改訂薬事法の中での取り扱いは注視していく必要がある。Watson は
自ら学習するデータベースであるという認識で、ハードルを越えたい。)
- AI は膨大だが有限の知識に依拠している。自ら知識を増やしていく仕組みも必要だろ
う。(宮野回答: その通りであるが、本領域でカバーすることは範囲を越えている。道筋
を実証とともに示すことが肝要と考えている。)
- 総括: 公募研究がはやり、総括班の役割は大きくなった。計画班はよくやっている。公
募班の評価は今後である。一層、励まれることを期待する。

鎌谷委員

- 日本の研究は、従来より、欧米のものを輸入したものが多く、Deep understanding
が足りない。日本の研究者は、統計がよくわかっていない。Genetics もわかってい
ない。米国のまねをすればなんとかなってしまうという点が根本的な問題だと思
う。韓国、中国もそのような状況にキャッチアップしつつある。もっと日本では、
インフォマティクスの人達と、医療の人たちが混じり合わないといけない。こ
れまでは往々にしてそれぞれがわかり合わないために、リーダーシップの取り合
いになってしまっている。(全員: よく認識する。)
 - 総括: 計画研究で画期的成果がでていくことがわかった。公募研究を今後見てい
きたい。
- また、石川学術調査官と関根学術調査官からは、新学術領域の評価の観点についてご説明を詳細にいた
だいた。

中村祐輔委員のご出席がこれまでいただけなかったため、第4回総括班会議、外部諮問委員会を、2017
年5月20日(土)に米国より中村祐輔先生にお越しいただき開催し、総括班員全員(学術調査官の出席
は無し)に意見があった。公募研究については、総括班の指導が必要であるものがあること
の指摘をいただいた。本領域の計画研究は素晴らしく進展しているとのコメントを
いただいた。しかし、米国 ASCO や AACR などの会議における日本のがん研究にお
けるプレゼンスが落ちているとの意見をいただいた(本領域についての意見ではない)。
国際共同研究支援についてのお金がついているので、これを活用し、3~4ヶ月
送り込むのがよいのではないかと、海外に affinity ができるので、との意見を
いただいた。若手を外に目を向けさせ、人と人との交流をすすめることが重要
である。若手人材育成については、「7. 若手研究者の育成に係る取組状況」の
取り組みを説明したが、この取り組みが不十分ということではないが、本領域
の総力をあげ、また日本の様々な研究者に働きかけて、若手人材育成を推
進せよとの指示をいただいた。そして、国際共同研究の推進については、シ
カゴ大学との共同研究を新たに開始せよ(これまでのシカゴ大学を中心とした
MAGiC プロジェクトが終了段階であるため)との指示があり、小川と宮野が7
月にシカゴ大学の Hans Schreiber 教授(血液腫瘍の専門家)を訪問し、約6
名の研究者と個々に面談を行うことになった。新たな国際共同研究がスタート
する。さらに、ELSI に関しては、米国のトップゲノム研究所である Broad
Institute では、研究者が直接患者さんに話をするようになること、データの
所有権件に関しても世界はどんどん先を行っていること、明らかに時代は
変わっており、ELSI 研究を入れた本領域は極めて重要であるとのコメント
をいただいた。大変白熱したやりとりがあった。

10. 今後の研究領域の推進方策（2ページ以内）

今後どのように領域研究を推進していく予定であるか、研究領域の推進方策について記述してください。また、領域研究を推進する上での問題点がある場合は、その問題点と今後の対応策についても記述してください。また、目標達成に向け、不足していると考えているスキルを有する研究者の公募研究での重点的な補充や国内外の研究者との連携による組織の強化についても記述してください。

1. 研究領域の目的及び概要」で述べた「システムがんで実証されたスーパーコンピュータを大規模に活用することではじめて実現できる数理モデリング・大規模データ解析、遺伝統計解析などの数理的方法論で一貫すること」、「Cognitive Computing などの革新的情報技術を新たにごん研究に融合し、がんの全体象を把握した上で、その細部へと自在にシャトルする術を獲得すること」、「がんの ELSI 研究を構築してがん研究との融合・整合性を図り、現在の我々の想像を超えたがんゲノム研究・診療を支え、時に対峙しうる領域へと深化させること」、そして本領域の独創性である「そのボトルネックを、ビッグデータ活用と人工知能技術などの革新的な技術導入とスーパーコンピュータのさらなる大規模化により解決し、が ELSI 研究を構築・融合することでシステムがんを新次元にもっていくこと」を強力に推進する。個々の研究成果はそれぞれ素晴らしいものがあるが、さらに世界の追従を許さないように本領域を発展させるためには、この目的にフィットするようにあらゆる検討を客観的（IF や社会への波及効果などを含む）に行い、配分見直し含めてねじを巻きなおすことが必要と考えている。他の国家プロジェクト（例えば、ポスト「京」プロジェクト）などとの連携の強化を図る。
2. ゲノムやRNAシーケンス技術は、次の2～3年のうちに次の革新を迎えると考えている。このことはすなわち、さらに大規模で高速・高精度のデータ解析を必要とし、現時点では、ヒトゲノム解析センターのスーパーコンピュータリソースが危機的状況になることが懸念される。特に、高速ディスクアレイで実現されたストレージの増強が望まれる。宮野はスーパーコンピュータの運用で様々な工夫を既に始めているが、世界の研究をリードするためには画期的な方策が必要だと考える。他の施設のスパコンリソースは、「汎用利用」ということが大きな原因で、本領域の推進にはプラス α よりもマイナス β の方が大きい状況であり、運用（サービスを含む）が生命系に優しくはなっていないという現実がある。生命系として導入されたスパコンリソースも、理由を調査はしていないが、班員はその利用を躊躇している状況である。学会や省庁の枠を超えて、本領域としてメッセージをだしていくことが肝要と考える。また、大量シーケンスに困らないように費用を調整する必要があると考えている。
3. 外部諮問委員からの強い指摘があったように、日本の世界におけるプレゼンスを高めるために、若手研究者の育成（国際舞台への積極的牽引、国際的なヒューマンネットワーク形成を含む）プログラムを作成し、実施していく。このために総括班員から責任者を任命する。ただ、総括班経費に限りがあり、その点を賢く解決する道を見出す必要がある。
4. 若手研究者を主役にした融合研究を評価するようにする。
5. ELSI 研究については、現在は武藤（計画）が奮闘している状態であるが、外部諮問委員からの指示があったように、ELSI 研究を領域として一層推進できる体制をつくっていく。
6. 国際共同研究を一層推進し、すべての計画研究を実質のある国際共同研究に関わらせる。
7. 次のフェーズとして、本領域の研究パラダイムが、情報科学や他の生命・医学研究、さらには社会科学等の研究へと発展するように、広い視野で研究を展開する。これは本領域のヒヤリング審査の際に期待されていたことである。
8. 計画研究の進捗は非常に良い一方で、公募研究については問題点が見えてきた。新学術領域の公募要領が応募しやすくなったことが原因と推察されるが、その結果多くの課題の中から公募研究を採択することができた。しかし、複合領域という性質とがんを対象とした研究ということで、情報系の応募が極めて少なくなってしまった。一方、採択された公募研究の実態が見えてくるにしたがって、昔ながらの研究の延長を仕立て直した研究も見られた。これらを反省点として、次の公募研究では、情報系の最先端の技術を有する課題の金額を大幅に増やし、「システム癌新次元」の真骨頂が公募研究からも出るようにしたい。
9. 100人を超えるメディア関係者が本領域の取材を行ってきた。この人脈を大いに活用し、「がん研究は新次元に移っている」ことを実績とビジョンをもっていっそう発信していく。