

## 平成27年度 新学術領域研究（研究領域提案型）事後評価結果（所見）

### 研究領域名

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

### 研究期間

平成22年度～26年度

### 領域代表者

宮野 悟（東京大学・医科学研究所・教授）

### 研究領域の概要

がん生物学とその臨床応用研究を計算システム生物学とスーパーコンピュータで融合し、システムのアプローチによるがんの病態の解明と革新的がん医療の開拓・臨床展開を目的とした新たな研究領域を創造する。このために、生命システムに関する情報を統合的に解析し生体分子ネットワークや細胞・組織レベルでのシステムの数理モデリング・シミュレーションなどの解析を可能とする情報プラットフォームを整備し、その上で、がんに関わるシステムについて、その要素、構成、動作原理、システムの出力を最先端技術で統合的に解析し、システムの統合理解に基づいた精度の高い診断法、がんの個性をを反映した治療法・予防法の開発を行う。

### 領域代表者からの報告

#### 1. 研究領域の目的及び意義

がんの本態解明を目指したがん生物学とその臨床応用研究に計算システム生物学とスーパーコンピュータで融合させ、システムのアプローチによるがんの病態の解明と革新的がん医療の開拓・臨床展開を目的とした新たな研究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に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た。本領域により、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、新たな研究パラダイムを導入することで、現在のがん研究が直面している限界をはじめて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。

#### 2. 研究の進展状況及び成果の概要

「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。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。その一つの成果に、小川誠司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。また、高橋隆による「京」でしかできない世界最大規模のネットワーク推定により、1万以上もある膨大なノンコーディング RNA から MYC をモジュレータとして操っている MYMLR (ミムラー) と名付けた lncRNA を突き止めた。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。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。

## 審査部会における所見

A+ (研究領域の設定目的に照らして、期待以上の成果があった)

### 1. 総合所見

本研究領域は、「システム生物学、バイオインフォマティクス、遺伝統計学」分野と「腫瘍学、がん病理学、がん生物学」分野を融合し、がんをシステムとして捉え、統合的な理解を目指すものである。RNA スプライシングの異常が、がんの発症に関与することを世界に先駆けて解明するなど、がん研究における画期的な成果を数多く着実に上げ、分子生物学的、遺伝学的解析が中心であったがん研究を新たなステージに導いた。研究領域内の連携も十分にとられ、若手研究者育成にも貢献しており評価できる。また、本研究領域において成功した方法論は、がん研究だけでなく、他の幅広い生命科学分野に適用可能であることから、関連学問分野への波及効果も大きく、期待以上の成果があったと高く評価できる。

### 2. 評価の着目点ごとの所見

#### (1)研究領域の設定目的の達成度

本研究領域では、スーパーコンピュータを用いた大規模データ解析に基づき、システム生物学等の方法論により、がん発症機構の理解、診断、治療、予防法の開発を目指し、順調に研究を進展させ、がん研究における優れた成果を数多く上げた。がん発症機構、診断のみならず、治療、予防法についても、乳がんの治療や再生不良性貧血の予防に関する研究などが行われ、十分な対応がなされた。今後、本研究領域の方法論のより一層の確立と普及とともに、早期診断、予防、治療の面での発展も期待する。

#### (2)研究成果

研究成果を著名な雑誌に多数の優れた論文として報告しており、高く評価できる。特に RNA スプライシングの異常が、がんの発症に関与することを世界に先駆けて解明したことは、注目すべき成果である。本研究領域でがんを対象に展開した手法は、広範な生命科学分野に適用可能な手法であり、その点でも特筆すべき成果と認められる。

(3)研究組織

領域代表者のリーダーシップにより、研究領域内の連携は十分に図られたと評価できる。

一方、領域代表者との共同研究がやや突出しているように感じられ、他の研究組織間の連携に関しては物足りなさが残った。

(4)研究費の使用

特に問題点はなかった。

(5)当該学問分野、関連学問分野への貢献度

本研究領域は、大規模データに基づくシステム生物学や、バイオインフォマティクスの方法論をがん研究に適用し、当該学問分野を大きく進展させた。この方法論は、がん研究にとどまらず広範な生命科学に適用可能であり、関連学問分野への波及効果も大きく、高く評価できる。

(6)若手研究者育成への貢献度

数理統計の若手研究者を融合領域研究者として育成するなど、新たな能力を持つ若手がん研究者の育成に貢献した。また、若手研究者の昇進においても十分な実績があり、高い貢献度が認められる。