

領域略称名：システム癌新次元
領域番号：4701

令和2年度科学研究費助成事業
「新学術領域研究（研究領域提案型）」
に係る研究成果報告書（研究領域）兼
事後評価報告書

「がんシステムの新次元俯瞰と攻略（研究領域名）」

領域設定期間

平成27年度～令和元年度

令和2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

研究組織

1 総括班・総括班以外の計画研究	2
2 公募研究	3

研究領域全体に係る事項

3 交付決定額	6
4 研究領域の目的及び概要	7
5 審査結果の所見及び中間評価結果の所見で指摘を受けた事項への対応状況	9
6 研究目的の達成度及び主な成果	11
7 研究発表の状況	16
8 研究組織の連携体制	22
9 研究費の使用状況	23
10 当該学問分野及び関連学問分野への貢献の状況	24
11 若手研究者の育成に関する取組実績	25
12 総括班評価者による評価	26

研究組織

(令和2年3月末現在。ただし終了した研究課題は終了時現在、補助事業廃止の研究課題は廃止時現在。)

1 総括班・総括班以外の計画研究

研究項目[1]	課題番号 研究課題名	研究期間	研究代表者 氏名	所属研究機関・部局・職	人数 [2]
X00 総	15H05907 領域の研究方針の策定	平成27年度 ～ 令和元年度	宮野 悟	東京大学・医科学研究所・教授	6
Y00 国	15K21741 システム癌新次元国際連携支援	平成27年度 ～ 令和元年度	宮野 悟	東京大学・医科学研究所・教授	1
A01-1 計	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 ～ 令和元年度	稲澤 譲治	東京医科歯科大学・難治疾 患研究所・教授	4
A01-2 計	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 ～ 令和元年度	小川 誠司	京都大学・医学研究科・教授	4
A01-3 計	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 ～ 令和元年度	高橋 隆	愛知県がんセンター・総長	5
A02-1 計	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 ～ 令和元年度	岡田 随象	大阪大学・医学研究科 教授	2
A02-2 計	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 ～ 令和元年度	宮野 悟	東京大学・医科学研究所・教 授	7
A02-3 計	15H05913 ゲノム解析の革新に対応した患者 中心主義 ELSI の構築	平成27年度 ～ 令和元年度	武藤 香織	東京大学・医科学研究所・教 授	6
X00 総	15H05907 領域の研究方針の策定	平成27年度 ～ 令和元年度	宮野 悟	東京大学・医科学研究所・教 授	6
Y00 国	15K21741 システム癌新次元国際連携支援	平成27年度 ～ 令和元年度	宮野 悟	東京大学・医科学研究所・教 授	1
総括班・総括班以外の計画研究 計 0 件 (廃止を含む)					

[1] 総：総括班、国：国際活動支援班、計：総括班以外の計画研究、公：公募研究

[2] 研究代表者及び研究分担者の人数（辞退又は削除した者を除く。）

2 公募研究

研究項目[1]	課題番号 研究課題名	研究期間	研究代表者 氏名	所属研究機関・部局・職	人数 [2]
公	16H01566 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	平成 28 年度 ～ 平成 29 年度	松田 浩一	東京大学・大学院新領域創成科学研究科・教授	1
公	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・先端科学研究センター・特任准教授	1
公	16H01570 システムの統合理解に基づく乳がん術前化学療法への応答性予測	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	1
公	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	1
公	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	1
公	16H01576 大腸がんの遺伝学的不均一性発生病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	1
公	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・生体防御医学研究所・助教	1
公	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・医学部・教授	1
公	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・研究所長	1
公	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・ユニット長	1
公	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・分野長	1

公	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ムの理解	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	1
公	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	1
公	16H0154 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	1
公	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・先端医療開発センター・研究員	1
公	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・ユニット長	1
公	18H04896 加齢の細胞文脈におけるがんの発生基盤となる染色体構造および動態の解明	平成 30 年度 ～ 令和元年度	田中 耕三	東北大学・加齢医学研究所・教授	1
公	18H04897 がん微小環境における『細胞文脈と行間』の俯瞰的解読と攻略	平成 30 年度 ～ 令和元年度	大澤 毅	東京大学・先端科学技術研究センター・特任准教授	1
公	18H04898 MLL-Menin-BRCA2 複合体によるがん抑制機能ネットワークの解析	平成 30 年度 ～ 令和元年度	三木 義男	東京医科歯科大学・難治疾患研究所・教授	1
公	18H04902 ノンコーディング RNA から翻訳される癌関連ポリペプチドの網羅的同定	平成 30 年度 ～ 令和元年度	松本 有樹修	九州大学・生体防御医学研究所・准教授	1
公	18H04903 トランスオミクス解析によるがん悪性進展機構の解明	平成 30 年度 ～ 令和元年度	押川 清孝	九州大学・生体防御医学研究所・学術研究員	1
公	18H04904 クロマチン組成変化が引き起こすがん化メカニズムの解明	平成 30 年度 ～ 令和元年度	前原 一満	九州大学・生体防御医学研究所・助教	1
公	18H04906 シングルセルレベルの腫瘍内不均一性をターゲットとする革新的な創薬研究	平成 30 年度 ～ 令和元年度	田中 伸之	慶應義塾大学・医学部(信濃町)・助教	1

公	18H04907 成人 T 細胞白血病リンパ腫におけるノンコーディングゲノム異常の解明	平成 30 年度 ～ 令和元年度	片岡 圭亮	国立がん研究センター・研究所・分野長	1
公	18H04895 データ同化及び深層学習を利用した発癌予測モデルの構築と実装	平成 30 年度 ～ 令和元年度	西浦 博	北海道大学・医学研究院・教授	1
公	18H04899 がんシステムの新次元理解に向けたプロテオゲノムビッグデータ解析基盤の構築	平成 30 年度 ～ 令和元年度	松井 佑介	名古屋大学・医学系研究科(保健)・准教授	1
公	18H04908 がんの統合的解明を目指した生体情報の階層的ネットワーク構造に対する深層学習の応用	平成 30 年度 ～ 令和元年度	浜本 隆二	国立がん研究センター・研究所・分野長	1
公	18H04900 BRCA 関連遺伝子の変異による乳がんの発がん機構の解明	平成 30 年度 ～ 令和元年度	笹沼 博之	京都大学・医学研究科・准教授	1
公募研究 計 28 件 (廃止を含む)					

[1] 総：総括班、国：国際活動支援班、計：総括班以外の計画研究、公：公募研究

[2] 研究代表者及び研究分担者の人数（辞退又は削除した者を除く。）

研究領域全体に係る事項

3 交付決定額

年度	合計	直接経費	間接経費
平成 27 年度	300,430,000 円	231,100,000 円	69,330,000 円
平成 28 年度	298,220,000 円	229,400,000 円	68,820,000 円
平成 29 年度	298,740,000 円	229,800,000 円	68,940,000 円
平成 30 年度	297,830,000 円	229,100,000 円	68,730,000 円
令和元年度	297,180,000 円	228,600,000 円	68,580,000 円
合計	1,492,400,000 円	1,148,000,000 円	344,400,000 円

4 研究領域の目的及び概要

研究領域全体を通じ、本研究領域の研究目的及び全体構想について、応募時の領域計画書を基に、具体的かつ簡潔に2頁以内で記述すること。なお、記述に当たっては、どのような点が「革新的・創造的な学術研究の発展が期待される研究領域」であるか、研究の学術的背景や領域設定期間終了後に期待される成果等を明確にすること。

1) 研究の学術的背景: 新学術領域研究「システムがん」(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)(領域番号:4201、領域代表:宮野 悟、2010~2014 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、がん研究の歴史に画期的成果を出した。しかし、次世代シーケンサー等の急速な発展と共に、**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見えてくるにつれ、がんの発生、進展過程、診断、予防、治療戦略などについて、従来の考えを変え、本領域の提案となった。**

前「システムがん」では、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サー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サーデータ解析環境を世界トップレベルで構築した。そのシステムは国際がんゲノムコンソーシアム(ICGC)に多大の貢献をすることとなった。そして、こ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

がんの複雑性のシステムの理解を目指した新次元の統合的研究



間見る研究を、俯瞰的ながんをシステムとして捉える研究へと一変させた。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)。これは世界で長年不明であったMDSの原因遺伝子を初めて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。その後の一連の研究は世界を圧倒した。また、システムがんでは、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。マイクロRNAの果たす役割の全貌解明には、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、非線形ベイジアンネットワーク法でマイクロRNAと転写因子からなる肺がんの遺伝子ネットワークをスーパーコンピュータで推定し、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見出し、さらに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、そのサバイバルシグナルを送り出すメカニズムの解明、すなわち肺がんのアキレス腱の発見にシステム的方法論威力を発揮した(Arima et al. Carcinogenesis, 2014; Yamaguchi et al. Cancer Cell, 2013)。

がんの俯瞰的なシステムの理解は飛躍的に進んだが、同時に次の挑戦的課題が立ちはだかった。

1. 個体レベルまた同一個体内における驚くべき腫瘍内多様性が明らかに、浸潤・転移能・治療抵抗性獲得をもたらすがんゲノムの進化の仕組みを究明し、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、並びに、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が喫緊の課題となった。

2. 当時、**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い状態であった。lncRNAは、ゲノム領域の70%以上から転写されている。それらが、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巨大な未踏の領域が眼前に現れた。
3. **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的統合理解を図ることが、がん診断と攻略には必須**であることが見えてきた。
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の欠如が前進を阻んでおり、その解決が急務となった。実際、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かった。加えて、がん関連ビッグデータが誕生し、多様性をもったがんの病態の原因を探し出すことは人智・人力を越える世界に放り込まれてしまっていた。
5. ほぼほとんどの人が人生の中でがん直面する。**最先端のがん研究が、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社会的課題も含め、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) 対象とする学問分野、及び本領域の重要性・発展性

本「システム癌新次元」は、**がん研究として、がんの多様性・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的統合理解を深化させる基礎研究分野として計画した。その推進の鍵は、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している。**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。そのため、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である。

この5年間のうちに世界においてシステムがん的な研究が広く行われるようになり、我が国においてがん・数理情報・スパコンを融合したシステムがん領域が立ち上がったことは、タイムリーかつ適切な判断であった。**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 Cognitive Computing 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。**そのための準備・調査も十分に行って本計画を立案したが、米国等での開発はまだ初期の段階にあり、人工知能に関しては緊急に取り組ま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年に国際ヒトゲノム計画が開始された当初、成果の応用をめぐる中長期的な諸問題を議論するため、新たに学際的な研究領域として開始された。しかし日本においては2000年代に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も遅れをとっている。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、本領域の国際的優位性を確立できると考えた。

3) 研究期間終了後に期待される成果等、及び過去に新学術領域研究として採択された研究領域

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的理解が、その方法論とともに格段に進歩する。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 Cognitive Computing/Environment 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。生命科学全体にも強い影響がきたいできると考えている。前**システムがんは、中間評価、最終評価共に A+の評価**をいただいている。

5 審査結果の所見及び中間評価結果の所見で指摘を受けた事項への対応状況

研究領域全体を通じ、審査結果の所見及び中間評価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、当該指摘及びその対応状況等について、具体的かつ簡潔に2頁以内で記述すること。

(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. (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。

(留意事項)

- ・ ELSI 研究に関して、領域全体の中でどのように連携していくのかが、やや見えにくいいため、有機的なつながりを促進するための工夫が求められる。
- ・ 人件費を初年度に10ヶ月あるいは12ヶ月分計上している計画研究が見られるため、交付申請にあたっては、適切に人件費の積算を見直すこと。
- ・ がん領域のみならず、他領域とも連携を図り、本領域の研究成果を活用していくための更なる工夫が求められる。

(参考意見)

- ・ 計画研究「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」については、研究代表者以外は全て連携研究者であり、また非常に多くの連携研究者が参画する計画となっているため、研究遂行上の責任分担や予算の配分等で懸念が残るとの意見が複数あった。
- ・ がん克服は国家的な課題であり、AMED（日本医療研究開発機構）を中心に国家的プロジェクトとして取り組まれていることから、本領域の位置づけを明確にした上で、連携を図るなどより効果的に研究を遂行されることを期待する。

2. (中間評価結果の所見)

本研究領域は、前身にあたる新学術領域研究「計算とシミュレーションによるがんシステム学の創成」を発展させ、生命科学におけるビッグデータと先端的データ解析技術を活用した新しい方法論を提案し、「がん」のシステムの理解を目指すものである。領域全体としてスーパーコンピュータを用いた計算システム生物学の確立を目指し、数理・情報技術の開発を行うとともに、人工知能の導入を図り、人工知能を導入したがんの診断・治療法の確立に向けた挑戦においても際立った成果が上がっており、高く評価される。また、がん細胞文脈、がんの進化と多様性、ノンコーディングRNA等の各研究項目においても多くの優れた研究成果が上がっており、期待以上の研究の進展が認められる。今後これらの成果を他の疾患へ応用することも含めて実用的なレベルまで高めていくことが期待される。生命科学と情報科学の融合など、研究組織や分野を横断した有機的な共同研究体制が形成されている。国際活動支援、若手研究者の育成、社会への成果発信に関して、工夫した取組の下で着実に進展している。一方、ELSI研究については、進展は認められるものの、一層の進展のために、他の領域組織との連携について、具体的にどうあるべきかを示すことが必要である。今後、学問的基盤の確立に向けた提言及び、世界に向けてリーダーシップを発揮していくことが期待される。

(以下については非公表 領域代表者のみに通知)

【留意事項】 (研究領域終了年度の翌年度に実施する事後評価において、その対応状況を確認するもの) ・ ELSI 研究は、評価手法や評価視点の変化を把握するに留まっている。論点整理や公開シンポジウムの開催だけでなく、研究の在り方、概念の確立、評価の視点、評価法などに対して世界に向けたリーダーシップを発

揮し、学問としての基盤の確立を目指すことが必要である。その際に必須であると考えられるのは、患者中心の本研究において、患者とその家族及び医療従事者との連携である。

下線部分について回答いたします。

1. 審査時点における（留意事項）

・ELSI 研究に関して、領域全体の中でどのように連携していくのが、やや見えにくいいため、有機的なつながりを促進するための工夫が求められる。

【対応】 P14の武藤に関する記述に述べたように、領域内はもちろんのこと、領域内外の研究者も含めてELSI研究の構築に務め、極めてうまくいったと考えている。P20も参照されたい。公募研究からはなれた研究者との繋がりも継続している。

・人件費を初年度に10ヶ月あるいは12ヶ月分計上している計画研究が見られるため、交付申請にあたっては、適切に人件費の積算を見直すこと。

【対応】 適切に見直して交付申請をおこなった。

・がん領域のみならず、他領域とも連携を図り、本領域の研究成果を活用していくための更なる工夫が求められる。

【対応】 第1期及び第2期の公募研究の募集に際し、がん領域以外の課題を採択し、計画研究からでてきた大きな研究成果とそのための方法論を、直接的、または班会議やプレス発表等をとおして伝授していくことにより、本領域の研究パラダイムが活用できるように最大限の活動をおこなった。

（参考意見）

・計画研究「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」については、研究代表者以外は全て連携研究者であり、また非常に多くの連携研究者が参画する計画となっているため、研究遂行上の責任分担や予算の配分等で懸念が残るとの意見が複数あった。

【対応】 計画段階でのご指摘は的確であった。その後、研究分担者に入っていただくこと、また、旧「システムがん」の領域代表者の分担者のボランティア的活動に支えられ（謝金・旅費等の支援をした）（責任は領域代表者にありますが）、支援もふくめ第一級の共同研究が続けられて、優れた成果が得られた。

・がん克服は国家的な課題であり、AMED（日本医療研究開発機構）を中心に国家的プロジェクトとして取り組まれていることから、本領域の位置づけを明確にした上で、連携を図るなどより効果的に研究を遂行されることを期待する。

【対応】 AMED の設置目的は既にあるシーズのもとで3～5年という期間でアウトプットをだすことであり、文部科学省の本新学術領域研究は、AMED の研究申請の焼き直しであってはならないと考えた。実際、公募研究において素晴らしい書きぶりのものが少数であるが焼き直しがあり、結果として未来を創造するものとは考えられなかった。

2.（中間評価結果の所見）及び（留意事項についてまとめて回答します）

・一方、ELSI 研究については、進展は認められるものの、一層の進展のために、他の領域組織との連携について、具体的にどうあるべきかを示すことが必要である。今後、学問的基盤の確立に向けた提言及び、世界に向けてリーダーシップを発揮していくことが期待される。

・ELSI 研究は、評価手法や評価視点の変化を把握するに留まっている。論点整理や公開シンポジウムの開催だけでなく、研究の在り方、概念の確立、評価の視点、評価法などに対して世界に向けたリーダーシップを発揮し、学問としての基盤の確立を目指すことが必要である。その際に必須であると考えられるのは、患者中心の本研究において、患者とその家族及び医療従事者との連携である。

【対応】 P14に武藤が計画を練り、「患者中心の ELSI」研究という、大きく飛躍した学問の構築を構想し、世界に向けて論文として発信することも含め、世界に向けたリーダーシップを発揮した。本新学術領域により、生命科学に限らず、ELSI という学問が我が国においてスタートしたことは、領域代表者として、期待以上の成果として大きな感慨がある。ただ、国内の大学・厚労省関係の研究機関の対応は世界の潮流からは離れ続けているという現実の深刻さも理解するに至った。「がん」そして「患者中心の ELSI」で始めた本領域の ELSI 研究であるが、データサイエンスの今後の世界的重要性に鑑みれば、我が国が世界の後塵を拝しないためには、国として、または企業としての真摯な対応が不可欠である。他の分野への波及を強く望む。指摘事項ではないが、がん研究では世界を圧倒的にリードし新世界を創造した。

6 研究目的の達成度及び主な成果

(1) 領域設定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、(2) 本研究領域により得られた成果について、具体的かつ簡潔に5頁以内で記述すること。(1)は研究項目ごと、(2)は研究項目ごとに計画研究・公募研究の順で記載すること。なお、本研究領域内の共同研究等による成果の場合はその旨を明確にすること。

(1) 領域設定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

本領域は2つの研究項目【A01】と【A02】を近未来に対して定義し、過去の研究パラダイムの延長線から飛翔し、がんに限らず生命科学を新たな次元へと昇華させようという強い意志をもった我が国のトップランナー達の計画研究へ参加を得て、想定を遥かに超える科学的成果を創出し世界を驚愕させた。

なかでも、小川等による、一見正常に見える食道組織は、加齢に伴いがん遺伝子の変異を獲得した細胞で再構築され、70歳を超える高齢者では、全食道面積の40%から80%が、こうしたがん遺伝子の変異をもった細胞で置き換わっているという「加齢に伴う正常組織の遺伝子異常とがん化のメカニズムの解明」(*Nature* 2019)は、その重要性から *Nature* に解説記事が同時に出版されたほどに重要視された。また、再生不良性貧血の寛解後、12年を経てまるで歴史における民族の興亡のように、クローンが進化し骨髄異形成症候群へ移行する発見(*N Eng J Med* 2015)は、人がいつからがんといえるかについて社会的な課題を提示することにもなった。さらに潰瘍性大腸炎による上皮再構築メカニズムと発がんとの関係を解明では IL-17 シグナル経路に変異を獲得した上皮細胞は発がん過程で陰性に選択されるという成果(*Nature* 2020)も、今後のがん研究だけでなく他の生命科学へ強烈なインパクトを与えた。こうした研究は、ゲノムデータ解析パイプライン Genomon とスーパーコンピュータを駆使するなかで、超人的な研究者達の努力の成果といえる。また、2015年の研究開始当時、世界最高レベルであった人工知能技術を(計画段階では Cognitive Computing と呼んでいた)を研究開始時点で北米を除いて初めて導入し、がん研究への融合に挑戦した。自然言語処理とビッグデータ解析を得意とする Watson for Genomics は、がんゲノム研究の様々な場面で活躍し、また課題を提示することで人工知能活用に多くの知見をもたらし、その社会的な影響力は極めて大きかった。

ロングノンコーディング RNA(lncRNA)への挑戦は、文部科学省「京」コンピュータプロジェクトの協力を得て、まさにこの「京」を駆使することで初めて得られた発見となった。iPS細胞で有名ながん遺伝子 MYC(iPS細胞構築では c-MYC を導入)は1982年に発見されて以後、2万7千を超える論文が発表され、MYCを操っていることが知られている遺伝子は数千に及んでいる。しかし、MYCが様々な細胞でどのように遺伝子群を制御・調整しているかは38年の間ミステリーであった。高橋等は、宮野のチームの島村とともに「京」コンピュータ用の GIMLET という数理的方法を開発し、7,988の遺伝子ネットワーク(それぞれのネットワークは約8,000の遺伝子からなる)と数万あると考えられていた lncRNA をあわせて解析することにより、MYCを制御する lncRNA MYMLR(高橋命名)を見出した。その後、生物学的に検証され、MYCを制御する初めての lncRNA の発見となった(*EMBO J* 2019)。その後の躍進は本領域を象徴する成果を次々に生み出すことになった。

がんの細胞文脈のシステムの統合理解は、公募研究においても後に触れるように複数の優れた研究があった。がん細胞代謝ネットワークは、各患者によって異なっている。2,565種類の miRNA を用いたスクリーニング法を開発し、その結果、ストレス応答性転写因子 NRF2 を標的にするマイクロ RNA miR-634 を同定した。そして、この miR-634 を導入した核酸軟膏製剤化にも成功した。まさに、「塗るだけで癌が消える!?! 癌が治る?!」ことが実現できる可能性が見いだした。こうした研究には、岡田及び宮野のチームが協力してきた。

がんの理解が進むとともに、人工知能、がん、を含めた ELSI(倫理的・法的・社会的課題)研究を武藤は、計画研究、及び公募研究の研究者、さらには本領域外の研究者とのなかで構築してきた。論文としてまとめられた成果は今後の ELSI 研究の礎となるものと考えている。アウトリーチ活動の紙面はないが、2016年10月、米 IBM の最大イベントがラス・ベガスで催されたときには、CEO Ginni Rometty のキーノートセッションに GM CEO Mary Barra とともに領域代表者が呼ばれ、その成果について2万人の聴衆のもとで対談した(40万人に配信)。その後の挑戦は我が国の科学・社会・政治・国家戦略へ大きな影響を与え、2020年の現在、世界レベルでは、人工知能とがん、COVID-19、さらには生命科学研究とは切り離せないものとして認識されることとなった。そこでは ELSI の基礎研究が重要な役割を果たしたことは特筆に値する。【A01】と【A02】は相互に深く共同して研究が行われたことは言うまでもない。

(2) 研究項目ごとに計画研究・公募研究の順で記載すること。

【計画研究 A01: がんのシステムの統合理解の新展開】

【A01-1】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

ヒトマイクロ RNA (miR) の95%をカバーする2,565種類の miR ライブラリーの cell-based assay により新規癌関連 miR 候補をスクリーニングし、機能検証を経て miR-634、miR-3140、miR-1293-3p などの miR 核酸抗がん薬の候補となるがん抑制型 miR を含む25種類のがん関連 miR を同定した。なかでも miR-634 は、上述のとおりであり (*Cancer Res.* 2015、特願 2018-094747、欧州特許取得)。miR-634 核酸軟膏製剤を

開発し、マウス皮膚化学発癌モデルやヒト皮膚癌細胞株 A431 のマウス皮下 Xenograft を対象に皮膚塗布による経皮的投与で顕著な腫瘍抑制効果を認めた(論文投稿中)。さらに、独自開発の DDS 化による *miR-634*-LNP 製剤を開発し全身投与での顕著な抗腫瘍効果を確認した (Mol Ther-NA 2019)。岐阜大学動物病院において既存治療不応ペット犬の自然発症 StageIV 進行性メラノーマを対象に *miR-634* 核酸製剤腫瘍内局所注射投与方法による犬臨床試験 (10 例) を行い、うち 2 例で部分奏効 (PR) を認めた。一例では、顕著な腫瘍退縮効果により、治療開始後 18 か月を経た現在も全身状態良好であり有害事象も認めない。StageIV 犬メラノーマの 50% 生存は 3 か月であることから、*miR-634* 核酸抗癌薬局所投与の効果が中動物・犬自然発症癌において検証されたといえる。これにより、*miR-634* 核酸抗癌薬の霊長類による前臨床試験および First-in-human 試験実施に向けての概念実証 (POC) が得られた。同様に、MYC を含む癌遺伝子の転写を促進する epigenetic reader の BRD4 を直接標的としてその機能を抑制する癌抑制型 *miR-3140* と *miR-1293* を同定し現在、これらをシードとした *miR* 核酸抗癌創薬研究を産学共同で進めている。

【A01-2】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

先端的ながんの生物学的研究方法を、異分野の知識・技術と融合することにより、(1)がんの起源から多様性の獲得にいたる過程を遺伝学的・生物学的に明らかにすること、(2) 全ゲノムシーケンスを用いた蛋白をコードする領域以外の異常の同定、(3) 胚細胞系列における変異の同定、および(4) 標的シーケンス法を用いた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、これらの課題に取り組んだ。

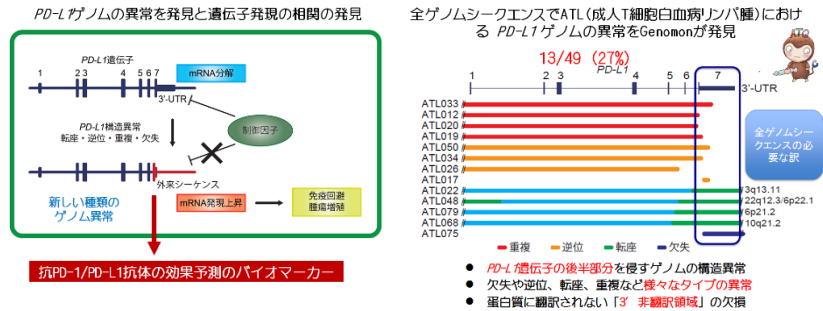
がんの起源と進化の過程の解析では、微小パンチ・バイオプシーや単一細胞培養、接着剤を用いた単一陰窩上皮細胞の採取、オルガノイド培養などの先端技術を開発して、一見正常な組織における遺伝子変異を獲得した細胞による再構築を明らかにした。食道上皮は加齢に伴い再構築が進行し、この再構築は飲酒・喫煙で強く促進され、特にがん化に重要と思われる TP53 変異や染色体異常が顕著に増加していた (Nature 2019)。潰瘍性大腸炎の長期罹患患者の大腸上皮では、大腸がんで認められる遺伝子変異の他に、炎症に関わる IL-17 シグナル経路の遺伝子変異を獲得した細胞で再構築されていた。重要なことに IL-17 シグナル経路の遺伝子のうち、NFKBIZ (IκBζ) や ZC3H12A (Regnase-1) の変異は大腸がんではほとんど認められず、さらに、これらの遺伝子に変異を獲得した上皮細胞は発がんしがたい傾向にあり、新規治療標的としての開発も期待される結果であった (Nature 2020)。がんの進化の解析では、2000 例を超える骨髄異形成症候群(MDS)と二次性急性骨髄性白血病(sAML)の全エクソンあるいはパネルシーケンス解析により、MDS から sAML に進展する際のクローン進化を解明した(Nature Genetics 2017)。

全ゲノムシーケンスでは、成人 T 細胞白血病/リンパ腫(ATL)の発症に関わる体細胞変異の全体を解明すると共に(Nature Genetics 2015)、宮野らの開発した高度な情報解析技術 Genomon を用いて、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を解明した(Nature 2016)。これは平成 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。

胚細胞変異の解析では、日本骨髄バンクや本事業での国内施設あるいは国際共同研究で収集した合計約 2000 の MDS、および日本バイオバンクの 1 万例を超える健常試料について、骨髄腫瘍の発症に関わる胚細胞変異の種類と頻度を解析し、DDX41 の新たなリスクアレルを同定した。また、DDX41 の遺伝子改変マウスの樹立・解析により、DDX41 の造血器における生理的機能を明らかにした。

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、乳癌、大腸癌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、800 例の MDS や 2000 例の大腸癌などの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)。

【A01-3】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



「京」を駆使したシステム生物学と最先端の次世代シーケンス解析とプロテオミクス解析を用いたがんの分子生物学的研究の融合を通じ、未だ手つかずであった肺がんの発生・進展に関わる lncRNA の探索・同定とその分子機構の解明という未踏の地に到着した。がんの発生・進展の分子機構を理解するには、マイクロ RNA に加えて、未だほとんど機能が解明されていない長鎖 ncRNA (lncRNA) を含む、全ゲノム的な遺伝子制御ネットワークの俯瞰的理解が不可欠であった。そこで、local distance correlation 統計量を基盤とする GIMLET ソフトウェアと「京」を用いて、肺がんの発生・進展に関わるノンコーディング RNA の全ゲノム俯瞰的な探索を進めた。ヒト肺がん腫瘍組織及び培養細胞株の大規模な遺伝子発現プロファイルをもとに、MYC の転写制御活性を反映する MYC モジュールを規定した上で、MYC 遺伝子の活性に影響を与える候補 lncRNA を全ゲノム的に網羅的に探索した。最上位候補遺伝子として機能未知の新規 lncRNA を同定し、MYC-modulating lncRNA (MYMLR) と名付けた。詳細な分子生物学的解析を通じて、MYMLR が PCBP2 タンパク質と結合して協調的にゲノム DNA を屈曲させることによって、MYC 遺伝子上流のエンハンサー領域をプロモーター領域に近接させ、MYC の転写活性化を維持していることを明らかにした。また、肺がんにおいてしばしば遺伝子増幅を伴って高発現することを見出している miR-17-92 miRNA クラスターに着目し、miR-20a によって制御される lncRNA を網羅的に探索した。最も顕著に miR-20a による制御を受けることを見出した新規 lncRNA に着目し、さらに細胞生物学的な検討を行ったところ、p53 欠損変異細胞株と比較して p53 野生型細胞株において顕著な細胞死が誘導された。また、当該 lncRNA のノックダウンによって p53 遺伝子発現の顕著な誘導と共に、その標的遺伝子である p21 及び MDM2 の発現誘導を観察し、TP53-inhibiting lncRNA (TILR) と名付けた。TILR lncRNA の詳細な分子機能を明らかにすべく TILR 結合タンパク質を網羅的に探索し、TILR-binding protein 1 (TBP1) を同定し、TILR と TBP1 による p53 標的遺伝子群の発現抑制に関わる分子機構について、少なくともその一部が p53 タンパク質の翻訳レベルの抑制によることを明らかにした。さらに、我々が肺がんのリネジ生存がん遺伝子として報告した TTF-1 遺伝子の転写活性を制御する lncRNA、或いは TTF-1 によって制御される lncRNA に関する網羅的探索も進めた。その結果、TTF-1 によって直接転写活性化されて発現誘導を受けると共に、我々がこれまでに TTF-1 の標的遺伝子として同定したがん細胞の運動抑制遺伝子 MYBPH の発現を抑制する機能未知の新規 lncRNA を同定し、Motility-regulating lncRNA induced by TTF-1 (MLIT) と名付けた。

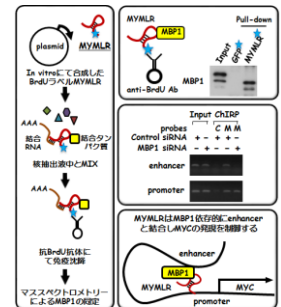


図1 MYMLRとMBP1によるMYCの発現制御機構

[公募研究 A01 第2期] (平成30年度～令和元年度)

【A01-1-18】田中耕三：加齢の細胞文脈におけるがんの発生基盤となる染色体構造および動態の解明
様々な月齢のマウスの肺由来の線維芽細胞を低酸素状態で長期間培養して解析し、老齢マウスの細胞では 53BP1 陽性細胞が増加し、加齢に伴ってゲノムの不安定化が起こることを発見した (*Sci Rep* 2019)。

【A01-2-18】大澤 毅：がん微小環境における「細胞文脈と行間」の俯瞰的解読と攻略
非コード領域のがん悪性化機構の解明も含め、ホスホエタールアミンの蓄積は PCYT2 の抑制を通じてグルタミン飢餓下のがん細胞を保護することを発見した (*Cell Rep* 2019) (A02-3 (計画・宮野) と共同)。

【A01-3-18】三木義男：MLL-Menin-BRCA2 複合体によるがん抑制機能ネットワークの解析
同定した 645 遺伝子からネットワーク解析アプリ SiGN-BN (A02-3 (計画・宮野) と共同) と GNP-PPI を用いた尤度比統計量から、パクリタキセル感受性と関連する GUCY1A2、ERBB2、FGB-FGG を同定した。

【A01-4-18】松本有樹修：ノンコーディング RNA から翻訳される癌関連ポリペプチドの網羅的同定
lncRNA から翻訳される新規ポリペプチド群でがんの発生や進展に寄与するポリペプチドを同定・解析を実施した (*Sci Rep* 2020; *Cell Res* 2019(国際共同研究); *Cell Struct Funct* 2018)。(公募・押川と共同研究)。

【A01-5-18】押川清孝：トランスオミクス解析によるがん悪性進展機構の解明
iMPAQTシステムによる代謝酵素群の大規模定量解析により、グルタミンからの窒素代謝シフトが、がんの悪性化の過程に必須であることを明らかにした (*Nat Commun.* 2020)。(公募・松本と共同研究)。

【A01-6-18】前原一満：クロマチン組成変化が引き起こすがん化メカニズムの解明
クロマチン構造を構成する未知ヒストン亜種分子の同定と機能解析を実施し、マウス骨格筋幹細胞に発現するヒストンバリエント H3mm7 が、遺伝子発現量の倍率調整を通して骨格筋の再生を制御することを大規模トランスクリプトーム・エピゲノムデータの解析で解明した (*Nat Commun* 2018)。

【A01-7-18】田中伸之：シングルセルレベルの腫瘍内不均一性をターゲットとする革新的な創薬研究
Diagnosing in situ immunofluorescence-labelled cleared oncosamples を開発し、コーディング/非コーディング RNA の発現を単一セルの解像度で空間的にプロファイルすることに成功した (*Nat Biomed Eng* 2020)。

【A01-8-18】片岡圭亮：成人 T 細胞白血病リンパ腫におけるノンコーディングゲノム異常の解明
成人 T 細胞白血病リンパ腫 (ATL) において、ATL119 症例の十分な深度の全ゲノムシーケンスと Genomon を用いて解析を行った結果、ATL においてノンコーディング領域にも反復する体細胞異常が存在し、ドライバーとして機能する可能性が示唆された (*Nature* 2020)。(計画・宮野、小川との共同研究)。

【A01-9-18】西浦 博：データ同化及び深層学習を利用した発癌予測モデルの構築と実装
発がん過程のメカニズムを数理モデルによって記述し、粒子フィルタを用いたデータ同化と深層学習を利用したニューラルネットワークの両方で実装した。

[公募研究 A01 第 1 期] (平成 28 年度～平成 29 年度)

【A01-1-16】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にした(*Ebiomedicine* 2017) (A02-2 (計画・宮野) と共同研究)。

【A01-2-16】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、重要なエピゲノム変化と各転写因子群を同定した(*Cell Rep* 2017) (A02-2 (計画・宮野) と共同研究)。

【A01-3-16】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
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)。

【A01-4-16】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ネットワークに迫るオミクス解析
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、p70 の過剰発現によって浸潤能が亢進し、それが HIF-1 α のノックダウンで止まる (*Int J Mol Sci*. 2019)。

【A01-5-16】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 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。

【A01-6-16】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
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。

【A01-7-16】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にした(*NAR* 2017)。

【A01-8-16】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 での阻害剤の腫瘍増殖抑制効果、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。

【A01-9-16】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-イタリノール-リアド KR12 の結合標的を同定した(*PLoS One* 2016)。

【A01-10-16】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。がんのゲノム進化を多角的に評価した。

【A01-11-16】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(*Cell Rep* 2017)。

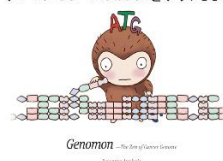
[計画研究 A02：がんビッグデータ — 情報解析の革新と ELSI]

【A02-1】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
ヒト白血球型抗原 (HLA) 遺伝子多型をコンピュータ上で高精度に予測する遺伝統計解析手法である HLA imputation 法の日本人集団への実装を行った。次世代シーケンス技術を用いて参照パネルを構築することで、従来の古典的 HLA 遺伝子だけでなく非古典的 HLA 遺伝子、がんを含む複数のヒト疾患を対象に、大規模ゲノムデータへの HLA imputation 法の適用による Phenome-wide association study (PheWAS) を実施し、従来より広範囲の疾患において HLA 遺伝子型が発症に関与することを明らかにした。非線形機械学習により白血球の血液型が 13 パターンの組み合わせで表現されることを報告し、ヒトゲノム情報に対する機械学習の先進的な適用例と考えられた (*Nat Genet* 2019)。その他、大規模コホートを用いた国際共同研究で多大の成果をあげた(*Nat Med.* 2020, *Nat Hum Behav.* 2020, *Nat Commun.* 2020, *Nat Genet.* 2018, *Nat Commun.* 2018, *Nat Genet.* 2015)。また、稲澤との共同研究も展開した(*Nat Genet* 2020, *Sci Rep.* 2016)。

【A02-2】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探索
ゲノムの一次元地図から、時間軸・空間軸に広がるがんのシステム異常の複雑さの本態を捉え、それに基づいて、がんの発生、進展過程、診断、予防、治療戦略の探求を展開できるためのプラットフォームと方法論を構築した。革新的情報技術を開発・導入し、システムがん研究が新たに直面している挑戦的課題に解決法を与え、がん研究を新次元へと昇華させた。具体的には、①大規模シーケンスデータ解析パイプライン Genomon の整備とがんゲノミクスへの応用、②がんのシステム異常解析技術の開発 (GIMLET の開発 (LNCS 2019), DNA メチル化パターンを同定する統計解析手法の開発 (Bioinformatics 2016), 薬剤感受性・耐性ネットワークの解析手法の開発 (PLoS One 2015; IEEE/ACM Trans Comput Biol Bioinform 2017; J Comput Biol 2017; J Comput Biol 2018))、③大規模遺伝子ネットワークの説明可能な深層学習法の開発 — Deep Tensor (富士通研究所人工知能研究所との共同研究)：がんのシステム異常をネットワークの観点から捉えるために、Deep Tensor はデータの要約のしかたを NN で学習する技術で、NN を解釈可能モデル群で近似して要約の理由を説明する。深層学習をグラフデータに対して行う

がんの変異を正確に暴き出すソフトウェア

Genomon <https://github.com/Genomon-Project>
ゲノモンGO Mutationをゲットしようぜ!



研究では、Deep Tensor (Maruhashi K, et al. AAAI 2018:3770-3777)を発展させ、深層学習においてブラックボックスと言われていたものを説明可能な Deep Tensor へと発展させた(投稿中)。深層学習を用いた多くの AI が画像、自然言語、音声、計測器からの信号・記号列などのデータを対象としている。一方、この説明可能な Deep Tensor は、複雑なネットワーク構造データを対象としたもので、ネットワークがどのように分類されたかを説明できるようにしたものである。その結果、当初の目標である「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」を達成できた。④腫瘍内不均一性生成原理の探索として、腫瘍内不均一性のシミュレーションモデルの構築(PLoS One 2019; Cancer Sci. 2018; Nat Commun. 2018; PLoS Genet. 2016)により、進化原理はダーウィン進化から中立進化へ(PLoS Comput Biol. 2017)。⑤がんのシステム生物学解析手法の開発、及び Genomon による小川・高橋・稲澤との共同研究を世界トップへと導いた。

【A02-3】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

学際的学問としての ELSI 研究の在り方を再構築し、がんを事例として、中長期的な ELSI 課題を探究した。領域内外の自然科学者と連携をはかり、患者・市民の視点を重視しながら進めた。人文・社会科学領域で ELSI 研究に寄与してきた人材を集め、学際的な研究班を編成した。①質問紙調査やインタビュー調査を基盤とした実証研究、②専門家と市民の間を結ぶ対話の設計と施行などの実践研究、③法学や法哲学の立場からの理論研究、④国内外の状況を踏まえた比較政策研究である。「患者を軸として考える ELSI」という枠組みの中で、取り組むべき課題と優先順位の洗い出しを行った。「(1)中長期的な ELSI 課題の検討」としては、①医療 AI 技術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を行った。また、「2. 学問としての ELSI 研究の基盤づくり」として、① ELSI 研究史の整理、②患者・市民参画をめぐる概念整理と自然科学領域の研究者との対話設計に取り組み、患者・市民参画のノウハウの蓄積がなされた。本計画研究が得た知見は、①近年のがんゲノム医療の進展により、90年代に確立した「遺伝学的検査の結果を知らないでいる権利」に揺らぎが生じていること、②ゲノムデータの利活用に対する市民の抵抗意識は他の機微情報と比べて低いこと、③医療 AI の活用に関する患者の懸念や抵抗感は応用される形態によって多様であるが、医療過疎地域における医療を代替する戦力としての期待も見られたこと、④遺伝的特徴による差別に対する日本の施策に大幅な遅れがあること、⑤リスクの高い臨床試験にアクセスする権利が正当化され、被験者保護との比較考量に関する課題が増加していること等が挙げられる。これらの結果は、医療 AI の力も借りて自分のゲノムを早期に知り、治療や臨床試験の選択につなげる時代において、がん以外の領域での施策にも応用されうるものである。本領域の成果は画期的であり、今後、さらなる発展を強く期待できる。

【公募研究 A02 第 2 期】(平成 30 年度～令和元年度)

【A02-1-18】松井佑介：がんシステムの新次元理解に向けたプロテオゲノムビッグデータ解析基盤の構築
プロテオーム情報に基づくタンパク質複合体の推定手法とがん特異的な活性異常の同定手法の開発、及びタンパク質複合体のがん特異的異常へ繋がるゲノム変異因子の同定手法を開発した。

【A02-2-18】浜本 隆二：がんの統合的解明を目指した生体情報の階層的ネットワークに対する深層学習の応用
入力に関して誤差逆伝播法に基づく学習可能なスケール因子を導入した改変型 Diet Networks に基づく解析手法を開発し高い分類精度を達成した。

【A02-3-18】笹沼博之：BRCA 関連遺伝子の変異による乳がんの発がん機構の解明

BRCA1 欠損乳腺細胞ではエストロゲンによる DNA 損傷修復が異常であること、エストロゲンによる DNA 損傷がホドイマラゼ 2 に依存、前立腺上皮細胞においてもエストロゲンによる DNA 毒性をもつことを解明した。

【公募研究 A02 第 1 期】(平成 28 年度～平成 29 年度)

【A02-1-16】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、3 つの腺腫で APC 遺伝子のセカンドヒット (SNV) を同定した(Sci Rep 2016)。(A02-2 (計画・宮野)との共同研究)。

【A02-2-16】松井佑介：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(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)。

【A02-3-16】富田秀太：Cクラス・Mクラスシグナチャーを統合した ECM 分類によるがん分子病態の解明
非小細胞肺癌細胞株 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 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(Sci Rep 2017)。

【A02-4-16】鈴木絢子：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
がん培養細胞を用いたナノポアシーケンサー 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し多くはシーケンサーに供した cDNA 長に対して全長に近い長さであった。

【A02-5-16】白石航也：難治性肺癌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癌 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)。

【以下、非公開部分】

なし。

7 研究発表の状況

研究項目ごとに計画研究・公募研究の順で、本研究領域により得られた研究成果の発表の状況（主な雑誌論文、学会発表、書籍、産業財産権、ホームページ、主催シンポジウム、一般向けアウトリーチ活動等の状況。令和2年6月末までに掲載等が確定しているものに限る。）について、具体的かつ簡潔に5頁以内で記述すること。なお、雑誌論文の記述に当たっては、新しいものから順に発表年次をさかのぼり、研究代表者（発表当時、以下同様。）には二重下線、研究分担者には一重下線、corresponding author には左に*印を付すこと。

<計画研究：A01-がんのシステムの統合理解の新展開>

【A01-1】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(稲澤譲治)

1. Ishigaki K,..., Okada Y..., Miki Y, Katagiri T..., Takahashi T..., Nakamura Y, Raychaudhuri S, *Inazawa J..., *Kamatani Y. Large-scale genome-wide association study in a Japanese population identifies novel susceptibility loci across different diseases. *Nat Genet.* 2020 Jun 8. doi: 10.1038/s41588-020-0640-3.
2. Takagawa Y, *Gen Y, Muramatsu T, Tanimoto K, Inoue J, Harada H, *Inazawa J. miR-1293, a Candidate for miRNA-Based Cancer Therapeutics, Simultaneously Targets BRD4 and the DNA Repair Pathway. *Mol Ther.* 2020 Jun 3;28(6):1494-1505.
3. Gokita K, *Inoue J, Ishihara H, Kojima K, *Inazawa J. Therapeutic potential of LNP-mediated delivery of miR-634 for cancer therapy. *Mol Ther Nucleic Acids.* 2020 Mar 6;19:330-338.
4. Furusawa A,..., *Inazawa J, *Inoue J. Ovarian cancer therapeutic potential of glutamine depletion based on GS expression. *Carcinogenesis.* 2018 May 28;39(6):758-766.
5. Tonouchi E, Gen Y, Muramatsu T, Hiramoto H, Tanimoto K, Inoue J, *Inazawa J. miR-3140 suppresses tumor cell growth by targeting BRD4 via its coding sequence and downregulates the BRD4-NUT fusion oncoprotein. *Sci Rep.* 2018 Mar 14;8(1):4482.
6. 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 Jun 21;7(1):4002.
7. Nagata H, Kozaki KI, 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 Jun 6;8(23):37740-37750.
8. Morishita M, Muramatsu T..., *Inazawa J. Chromothripsis-like chromosomal rearrangements induced by ionizing radiation using proton microbeam irradiation system. *Oncotarget.* 2016 Mar 1;7(9):10182-92.
9. 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 Dec 8;6:387.
10. 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 Sep 15;75(18):3890-901.

【A01-2】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(小川誠司)

1. Kakiuchi N, Yoshida K, Uchino M, Kihara T,..., Nannya Y, Makishima H, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Sanada M,..., Miyano S, Seno H, *Ogawa S. Frequent mutations that converge on the NFKBIZ pathway in ulcerative colitis. *Nature.* 2020;577(7789):260-265. Young NS, *Ogawa S. Somatic Mutations and Clonal Hematopoiesis in Aplastic Anemia. *N Engl J Med.* 2015;373(17):1675-1676.
2. Yokoyama A, Kakiuchi N, Yoshizato T, Nannya Y, Suzuki H, Takeuchi Y, Shiozawa Y, Sato Y, Aoki K, Kim SK, Fujii Y, Yoshida K, Kataoka K, Nakagawa MM, Inoue Y, Hirano T, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Sanada M, Nishikawa Y, Amanuma Y, Ohashi S, Aoyama I, Horimatsu T, Miyamoto S, Tsunoda S, Sakai Y, Narahara M, Brown JB, Sato Y, Sawada G, Mimori K, Minamiguchi S, Haga H, Seno H, Miyano S, Makishima H, Muto M, *Ogawa S. Age-related remodelling of oesophageal epithelia by mutated cancer drivers. *Nature.* 2019;565(7739):312-317.
3. Shiozawa Y, Malcovati L, Galli A, Sato-Otsubo A, Kataoka K..., Makishima H, Shiraishi Y, Chiba K, Hellstrom-Lindberg E, Miyano S, *Ogawa S, *Cazzola M. Aberrant splicing and defective mRNA production induced by somatic spliceosome mutations in myelodysplasia. *Nat Commun.* 2018;9(1):3649.

4. **Kataoka K**,..., **Shiraishi Y**,..., **Miyano S**,..., Shimoda K, Matsuoka M, Watanabe T, ***Ogawa S**. Prognostic relevance of integrated genetic profiling in adult T-cell leukemia/lymphoma. *Blood*. **2018**;131(2):215-225.
5. **Makishima H**, Yoshizato T, Yoshida K, ..., **Shiraishi Y**, ..., **Miyano S**, Shih LY, Haferlach T, ***Ogawa S**, *Maciejewski JP. Dynamics of clonal evolution in myelodysplastic syndromes. *Nat Genet*. **2017**;49(2):204-212.
6. da Silva-Coelho P, ..., **Shiraishi Y**, ..., **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.
7. Seki M, Kimura S, Isobe T, Yoshida K, Ueno H, Nakajima-Takagi Y, , Kataoka K, Fujii Y, **Shiraishi Y**, Chiba K, Tanaka H, **Shimamura T**, **Masuda K**, Mano H, **Miyano S**, ***Ogawa S**, *Takita J. Recurrent SPI1 (PU.1) fusions in high-risk pediatric T cell acute lymphoblastic leukemia. *Nat Genet*. **2017**;49(8):1274-1281.
8. Yoshizato T, **Nannya Y**, ..., **Shiraishi Y**, ..., **Kataoka K**, Chiba K, Tanaka H, ..., 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.
9. **Kataoka K**, Shiraishi Y, ..., Tanaka H, Chiba K, Ito S, ..., Kakiuchi N, ..., **Miyano S**, ***Ogawa S**. Aberrant *PD-L1* expression through 3'-UTR disruption in multiple cancers. *Nature*. **2016**;534(7607):402-406.
10. Merlevede J, ..., **Ogawa S**, Koscielny S, Figueroa M, Solary E. Mutation allele burden remains unchanged in chronic myelomonocytic leukaemia responding to hypomethylating agents. *Nat Commun*. **2016**;7:10767.
11. Nagata Y, Kontani K, Enami T, **Kataoka K**, ..., **Shiraishi Y**, Chiba K, Tanaka H, ..., Yoshizato T, ..., Kon A, Yoshida K, ..., Sanada M, ..., **Miyano S**, ..., ***Ogawa S**. Variegated RHOA mutations in adult T-cell leukemia/lymphoma. *Blood*. **2016**;127(5):596-604.
12. Yoshizato T, ..., **Shiraishi Y**, ..., **Miyano S**, Maciejewski JP, Nakao S, Young NS, ***Ogawa S**. *N Engl J Med*. **2015**;373(1):35-47.
13. **Kataoka K**, Nagata Y, Kitanaka A, **Shiraishi Y**, **Shimamura T**, ..., Chiba K, ..., **Makishima H**, ..., 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.

【A01-3】 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(高橋 隆)

1. **Kajino T**, **Shimamura T**, Gong S, **Yanagisawa K**, Ida L, **Nakatochi M**, Griesing S, Shimada Y, Kano K, Suzuki M, **Miyano S**, ***Takahashi T**. Divergent lncRNA MYMLR regulates MYC by eliciting DNA looping and promoter-enhancer interaction. *EMBO J*. **2019** Sep 2;38(17):e98441.
2. Lin EP, Hsiao TH, Lu JY, Wong SH, Lu TP, Peck K, **Takahashi T**, Yang PC. Translating gene signatures into a pathological feature: Tumor necrosis predicts disease relapse in operable and stage I lung adenocarcinoma. *JCO Prec Oncol*. doi:2018 2: 1-13. 10.1200/PO.18.00043
3. Matsubara D, Soda M, Yoshimoto T, Amano Y, Sakuma Y, Yamato A, Ueno T, Kojima S, Shibano T, Hosono Y, Kawazu M, Yamashita Y, Endo S, Hagiwara K, Fukayama M, **Takahashi T**, Mano H, Niki T. Inactivating mutations and hypermethylation of the NKX2-1/TTF-1 gene in non-terminal respiratory unit-type lung adenocarcinomas. *Cancer Sci*. **2017** Sep;108(9):1888-1896.
4. 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** Jun 29;36(26):3740-3748.
5. 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** Aug 10;6:31389.
6. 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** Jan 4;7:10060.
7. 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 Dec;36(12):1464-1473.

【公募研究 A01 第 2 期】（平成 30 年度～令和元年度）

A01-1-18:加齢の細胞文脈におけるがんの発生基盤となる染色体構造および動態の解明(田中耕三)

1. Kuniyasu K, Iemura K, Tanaka K. Delayed Chromosome Alignment to the Spindle Equator Increases the Rate of Chromosome Missegregation in Cancer Cell Lines. *Biomolecules*. 2018 Dec 28;9(1):10.

A01-2-18:がん微小環境における「細胞文脈と行間」の俯瞰的解読と攻略(大澤 毅)

1. *Osawa T, *Shimamura T,..., Yachida S, Nakao M, Sakai J, Aburatani H, Shibuya M, Hanada K, Miyano S, *Soga T, *Kodama T. Phosphoethanolamine Accumulation Protects Cancer Cells under Glutamine Starvation through Downregulation of PCYT2. *Cell Rep*. 2019 Oct 1;29(1):89-103.e7.

A01-3-18:MLL-Menin-BRCA2 複合体によるがん抑制機能ネットワークの解析(三木義男)

1. Low SK, Chin YM, Ito H, Matsuo K, Tanikawa C, Matsuda K,..., Kamatani Y, Momozawa Y, Murakami Y, Inazawa J, Nakamura Y, Kubo M, Katagiri T, *Miki Y. Identification of two novel breast cancer loci through large-scale genome-wide association study in the Japanese population. *Sci Rep*. 2019 Nov 22;9(1):17332.

A01-4-18:ノンコーディング RNA から翻訳される癌関連ポリペプチドの網羅的同定(松本有樹修)

1. *Matsumoto A, Nakayama KI. Hidden Peptides Encoded by Putative Noncoding RNAs. *Cell Struct Funct*. 2018 May 18;43(1):75-83.

A01-5-18:トランスオミクス解析によるがん悪性進展機構の解明(押川清孝)

1. Kodama M, Oshikawa K, Shimizu H, Yoshioka S,...,*Matsumoto M, *Nakayama KI. A shift in glutamine nitrogen metabolism contributes to the malignant progression of cancer. *Nat Commun*. 2020 Mar 17;11(1):1320.

A01-6-18:クロマチン組成変化が引き起こすがん化メカニズムの解明(前原一満)

1. Harada A, Maehara K, Handa T, Arimura Y,..., Ohkawa Y. A chromatin integration labelling method enables epigenomic profiling with lower input. *Nat Cell Biol*. 2019 Feb;21(2):287-296.

A01-7-18:シングルセルレベルの腫瘍内不均一性をターゲットとする革新的な創薬研究(田中伸之)

1. *Tanaka N, et al. *Nature Biomedical Engineering* 2020. DOI: 10.1038/s41551-020-0576-z.

A01-8-18:成人 T 細胞白血病リンパ腫におけるノンコーディングゲノム異常の解明(片岡圭亮)

1. Saito Y, Koya J, Araki M, Kogure Y, Shingaki S, Tabata M, McClure MB, Yoshifuji K, Matsumoto S, Isaka Y, Tanaka H, Kanai T, Miyano S, Shiraishi Y, Okuno Y, *Kataoka K. Landscape and function of multiple mutations within individual oncogenes. *Nature*. 2020 Jun;582(7810):95-99.

A01-9-18:データ同化及び深層学習を利用した発癌予測モデルの構築と実装(西浦 博)

1. Yamaguchi T, Nishiura H. Predicting the Epidemiological Dynamics of Lung Cancer in Japan. *J Clin Med*. 2019 Mar 8;8(3):326.

【公募研究 A01 第 1 期】（平成 28 年度～平成 29 年度）

A01-1-16: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(松田 浩一)

1. Tanikawa C, Zhang YZ,..., Imoto S, Yamaguchi R, Nakamura Y, Miyano S, Nakagawa H, *Matsuda K. The Transcriptional Landscape of p53 Signalling Pathway. *EBioMedicine*. 2017 Jun;20:109-119.

A01-2-16:腫瘍微小環境の新次元俯瞰と攻略(大澤 毅)

1. Kondo A, Yamamoto S, Nakaki R, Shimamura T,..., *Osawa T. Extracellular Acidic pH Activates the Sterol Regulatory Element-Binding Protein 2 to Promote Tumor Progression. *Cell Rep*. 2017 Feb 28;18(9):2228-2242.

A01-3-16: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(三木義男)

1. Takaoka M, Ito S, *Miki Y, Nakanishi A. FKBP51 regulates cell motility and invasion via RhoA signaling. *Cancer Sci*. 2017 Mar;108(3):380-389.

A01-4-16: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(原田 浩)

1. HIF-1-Dependent Reprogramming of Glucose Metabolic Pathway of Cancer Cells and Its Therapeutic Significance. Nagao A, Kobayashi M, Koyasu S, Chow CCT, *Harada H. *Int J Mol Sci*. 2019 Jan 9;20(2):238.

A01-5-16: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(片桐豊雅)

1. Yoshimaru T, Ono M, Bando Y, Chen YA, Mizuguchi K,..., *Katagiri T. A-kinase anchoring protein BIG3 coordinates oestrogen signaling in breast cancer cells. *Nat Commun*. 2017 May 30;8:15427.

A01-6-16: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(三森 功士)

1. Saito T, Niida A,..., Chiba K, Shiraishi Y,..., Matsui Y, Shimamura T,..., Ogawa S, Miyano S, *Mimori K*. A temporal shift of the evolutionary principle shaping intratumor heterogeneity in colorectal cancer. *Nat Commun.* 2018 Jul 23;9(1):2884.

A01-7-16: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(前原一満)

1. Semba Y, Harada A, Machara K,..., Ohkawa Y. Chd2 regulates chromatin for proper gene expression toward differentiation in mouse embryonic stem cells. *Nucleic Acids Res.* 2017 Sep 6;45(15):8758-8772.

A01-8-16: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(西塚 哲)

1. *Nishizuka SS, Tamura G, Nakatochi M,..., Takahashi T, Koeda K. Northern Japan Gastric Cancer Study Consortium. Helicobacter pylori infection is associated with favorable outcome in advanced gastric cancer patients treated with S-1 adjuvant chemotherapy. *J Surg Oncol.* 2018 Apr;117(5):947-956.

A01-9-16: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(永瀬浩喜)

1. Lin J, ..., Nagase H. Identification of Binding Targets of a Pyrrole-Imidazole Polyamide KR12 in the LS180 Colorectal Cancer Genome. *PLoS One.* 2016 Oct 31;11(10):e0165581.

A01-10-16: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(谷内田真一)

1. Yamamoto KN, Yachida S, Nakamura A, Niida A,..., Haeno H. Personalized Management of Pancreatic Ductal Adenocarcinoma Patients through Computational Modeling. *Cancer Res.* 2017 Jun 15;77(12):3325-3335.

A01-11-16: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(岡本康司)

1. Shiokawa D, ..., 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 May 2;19(5):981-994.

<計画研究：A02-がんビッグデータ — 情報解析の革新と ELSI>

【A02-1】 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(岡田随象)

1. Sakaue S, ..., Matsuda K, Murakami Y; FinnGen, Daly MJ, Kamatani Y, *Okada Y. Trans-biobank analysis with 676,000 individuals elucidates the association of polygenic risk scores of complex traits with human lifespan. *Nat Med.* 2020 Apr;26(4):542-548.
2. Matoba N, Akiyama M, Ishigaki K, Kanai M, Takahashi A, Momozawa Y, Ikegawa S, Ikeda M, Iwata N, Hirata M, Matsuda K, Murakami Y, Kubo M, *Kamatani Y, *Okada Y. GWAS of 165,084 Japanese individuals identified nine loci associated with dietary habits. *Nat Hum Behav.* 2020 Mar;4(3):308-316.
3. Sakaue S, ..., Matsuda K, Murakami Y, Kamatani Y, *Okada Y. Dimensionality reduction reveals fine-scale structure in the Japanese population with consequences for polygenic risk prediction. *Nat Commun.* 2020 Mar 26;11(1):1569.
4. Hirata J, ..., Matsuda K, ..., Kamatani Y, *Okada Y. Genetic and phenotypic landscape of the major histocompatibility complex region in the Japanese population. *Nat Genet.* 2019 Mar;51(3):470-480.
5. Sakaue S, *Okada Y. GREP: genome for REPositioning drugs. *Bioinformatics.* 2019 Oct 1;35(19):3821-3823.
6. Kanai M, ..., Matsuda K, Kubo M, *Okada Y, *Kamatani Y. Genetic analysis of quantitative traits in the Japanese population links cell types to complex human diseases. *Nat Genet.* 2018 Mar;50(3):390-400. (
7. Sakaue S, ..., Kamatani Y, de Hoon M, ..., *Okada Y. Integration of genetics and miRNA-target gene network identified disease biology implicated in tissue specificity. *Nucleic Acids Res.* 2018 Dec 14;46(22):11898-11909.
8. *Okada Y, ..., Matsuda K, ..., Kamatani Y. Deep whole-genome sequencing reveals recent selection signatures linked to evolution and disease risk of Japanese. *Nat Commun.* 2018 Apr 24;9(1):1631.
9. *Okada Y, ..., Inazawa J, Tanaka T. Significant impact of miRNA-target gene networks on genetics of human complex traits. *Sci Rep.* 2016 Mar 1;6:22223.
10. *Okada Y, ..., Matsuda K, Kamatani Y, ..., *Kubo M. Construction of a population-specific HLA imputation reference panel and its application to Graves' disease risk in Japanese. *Nat Genet.* 2015 Jul;47(7):798-802.

【A02-2】 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探索(宮野 悟)

1. **Zhang YZ**, Akdemir A, Tremmel G, **Imoto S**, **Miyano S**, Shibuya T, ***Yamaguchi R**. Nanopore basecalling from a perspective of instance segmentation. *BMC Bioinformatics*. 2020 Apr 23;21(Suppl 3):136.
2. **Niida A**, Hasegawa T, Innan H, Shibata T, **Mimori K**, ***Miyano S**. A unified simulation model for understanding the diversity of cancer evolution. *PeerJ*. 2020 Apr 8;8:e8842.
3. **PCAWG Consortium**. Analyses of non-coding somatic drivers in 2,658 cancer whole genomes. *Nature*. 2020 Feb;578(7793):102-111.
4. ***Shimamura T**, **Matsui Y**, **Kajino T**, Ito S, ***Miyano S**. GIMLET: Identifying biological modulators in context-specific gene regulation using local energy statistics. *Lecture Notes in Computer Science*. 2019; 10834: 124-137.
5. Moriyama T, **Imoto S**, Hayashi S, **Shiraishi Y**, **Miyano S**, ***Yamaguchi R**. A Bayesian model integration for mutation calling through data partitioning. *Bioinformatics*. 2019 Nov 1;35(21):4247-4254.
6. ***Niida A**, Hasegawa T, ***Miyano S**. Sensitivity analysis of agent-based simulation utilizing massively parallel computation and interactive data visualization. *PLoS One*. 2019 Mar 5;14(3):e0210678.
7. ***Miyano S**. Artificial Intelligence for Cancer Genomic Medicine: Understanding Cancer is Beyond Human Ability. *Brain Nerve*. 2019 Jan;71(1):25-32.
8. ***Mimori K**, Saito T, **Niida A**, ***Miyano S**. Cancer evolution and heterogeneity. *Ann Gastroenterol Surg*. 2018 Jul 4;2(5):332-338.
9. **Shiraishi Y**, **Kataoka K**, Chiba K, Okada A, Kogure Y, Tanaka H, **Ogawa S**, ***Miyano S**. A comprehensive characterization of cis-acting splicing-associated variants in human cancer. *Genome Res*. 2018;28(8):1111-1125.
10. ***Park H**, **Shimamura T**, **Imoto S**, ***Miyano S**. Adaptive NetworkProfiler for Identifying Cancer Characteristic-Specific Gene Regulatory Networks. *J Comput Biol*. 2018 Feb;25(2):130-145.
11. **Matsui Y**, **Niida A**, Uchi R, **Mimori K**, **Miyano S**, ***Shimamura T**. phyC: Clustering cancer evolutionary trees. *PLoS Comput Biol*. 2017 May 1;13(5):e1005509.
12. 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 Mar;16(2):116-122.
13. **Zhang YZ**, **Yamaguchi R**, **Imoto S**, ***Miyano S**. Sequence-specific bias correction for RNA-seq data using recurrent neural networks. *BMC Genomics*. 2017 Jan 25;18(Suppl 1):1044.
14. ***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 Feb;24(2):138-152.

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

1. **東島仁**, 藤澤空見子, **武藤香織**. 患者・市民参画を考える—国内調査からみた人の試料・情報を用いた観察研究の現状と展望. *科学技術社会論研究*, 18, 97-107, 2020年4月, 査読有
2. **高島響子**, **東島仁**, **鎌谷洋一郎**, 川嶋実苗, **谷内田真一**, **三木義男**, **武藤香織**. 研究で用いたゲノムデータの共有に関する患者・市民の期待と懸念—研究者との対話を通じた試み. *科学技術社会論研究*, 18, 147-160, 2020年4月, 査読有
3. ***Nakada H**, **Takashima K**. Where Can Patients Obtain Information on the Preapproval Access Pathway to Investigational Treatment in Japan? A Survey of Patient Advocacy Organizations' Websites. *Clinical Pharmacology in Drug Development*, 8(8), 978-983, 2019年11月, 査読有
4. ***Nakada H**, **Inoue Y**, Keiichiro Yamamoto, Kenji Matsui, Tsunakuni Ikka, Shimon Tashiro. Public Attitudes Toward the Secondary Uses of Patient Records for Pharmaceutical Companies' Activities in Japan. *Therapeutic Innovation & Regulatory Science*, 2019年10月, DOI: 10.1177/2168479019872143, 査読あり
5. **中田はる佳**, **武藤香織**, 田代 志門, 福田 博政, 河野 隆志. がん遺伝子パネル検査と患者・市民参画: 説明同意モデル文書の査読プロセスから学ぶ. *腫瘍内科*, 24(2), 183-103, 2019年8月, 査読有
6. **武藤香織**. 「遺伝子検査」へのダブルスタンダードと不透明な未来. *科学技術社会論研究*, 17, 129-139, 2019年4月, DOI: https://doi.org/10.24646/jnlsts.17.0_129, 査読有
7. ***Nakada H**, Yoshida S, **Muto K**. "Tell me what you suggest, and let's do that, doctor": Patient deliberation time during informal decision-making in clinical trials. *PLoS One*. 2019;14(1): e0211338
8. Nagai A, Ri I, ***Muto K**. Attitudes toward genomic tumor profiling tests in Japan: patients, family members,

- and the public. *J Human Genetics*. 64(5), 481-485, 2019 年 1 月, DOI: 10.1038/s10038-018-0555-3, 査読有
9. 李怡然, 武藤香織. ゲノム医療時代における「知らないでいる権利」. *保健医療社会学論集*, 29(1), 72-82, 2018 年 7 月, 査読有 (日本保健医療社会学会園田賞受賞)
 10. *Takashima K, Maru Y, Mori S, Mano H, Noda T, Muto K. Ethical concerns on sharing genomic data including patients' family members. *BMC Med Ethics*. 2018 Jun 18;19(1):61.

【公募研究 A02 第 2 期】(平成 30 年度～令和元年度)

A02-1-18:がんシステムの新たな理解に向けたプロテオゲノムビッグデータ解析基盤の構築(松井佑介)

1. Higashijima Y, Matsui Y, Shimamura T,..., Kanki Y. Coordinated demethylation of H3K9 and H3K27 is required for rapid inflammatory responses of endothelial cells. *EMBO J*. 2020 Apr 1;39(7):e103949.

A02-2-18:がんの統合的解明を目指した生体情報の階層的ネットワークに対する深層学習の応用(浜本 隆二)

1. *Hamamoto R, Komatsu M, Takasawa K, Asada K, Kaneko S. Epigenetics Analysis and Integrated Analysis of Multiomics Data, Including Epigenetic Data, Using Artificial Intelligence in the Era of Precision Medicine. *Biomolecules*. 2019 Dec 30;10(1):62.

A02-3-18:BRCA 関連遺伝子の変異による乳がんの発がん機構の解明(笹沼博之)

1. Al Mahmud MR, Ishii K, Bernal-Lozano C, Delgado-Sainz I, Toi M, Akamatsu S, Fukumoto M, Watanabe M, Takeda S, Cortés-Ledesma F, *Sasanuma H. TDP2 suppresses genomic instability induced by androgens in the epithelial cells of prostate glands. *Genes Cells*. 2020 Apr 11. doi: 10.1111/gtc.12770.

【公募研究 A02 第 1 期】(平成 28 年度～平成 29 年度)

A02-1-16: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(古川洋一)

1. Yamaguchi K, Shimizu E, Yamaguchi R, Imoto S, Komura M, Hatakeyama S, Noguchi R, Takane K, Ikenoue T, Gohda Y, Yano H, Miyano S, *Furukawa Y. Development of an MSI-positive colon tumor with aberrant DNA methylation in a PPAP patient. *J Hum Genet*. 2019 Aug;64(8):729-740.

A02-2-16: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(松井佑介)

1. Matsui Y, Niida A, Uchi R, Mimori K, Miyano S, Shimamura T. phyC: Clustering cancer evolutionary trees. *PLoS Comput Biol*. 2017 May 1;13(5):e1005509.

A02-3-16:Cクラス・Mクラスシグナルを統合したECM分類によるがん分子病態の解明(富田秀太)

1. Sato H, Shien K, Tomida S,...,*Toyooka S. Targeting the miR-200c/LIN28B axis in acquired EGFR-TKI resistance non-small cell lung cancer cells harboring EMT features. *Sci Rep*. 2017 Jan 13;7:40847.

A02-4-16:ナノ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(鈴木絢子)

1. Sakamoto Y, Sereewattanawoot S, *Suzuki A. A new era of long-read sequencing for cancer genomics. *J Hum Genet*. 2020 Jan;65(1):3-10.

A02-5-16: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(白石航也)

1. *Seow WJ, *Matsuo K, *Hsiung CA, *Shiraishi K,..., Lan Q. Association Between GWAS-identified Lung Adenocarcinoma Susceptibility Loci and EGFR Mutations in Never-Smoking Asian Women, and Comparison With Findings From Western Populations. *Hum Mol Genet*. 2017 Jan 15;26(2):454-465.

【書籍】

1. 武藤香織. 第 5 章ヒトゲノム解析と医療への応用をめぐる倫理的課題. 塚田敬義・前田和彦編著「改訂版 生命倫理・医事法」医療科学社, 2018 年 2 月
2. 宮野悟, 片岡圭亮, 高島響子. 「新次元の「がんゲノム医療」とゆるる私たちの個人情報へのまなざし (Mirai kan トークス)」。集英社. (印刷中)

【ホームページ】「システム癌新次元」<http://neosystemscancer.hgc.jp/>

【主催シンポジウム】International Conference on Cancer Systems Biology Beyond, Tokyo, 29/01/20

【一般向けアウトリーチ活動】

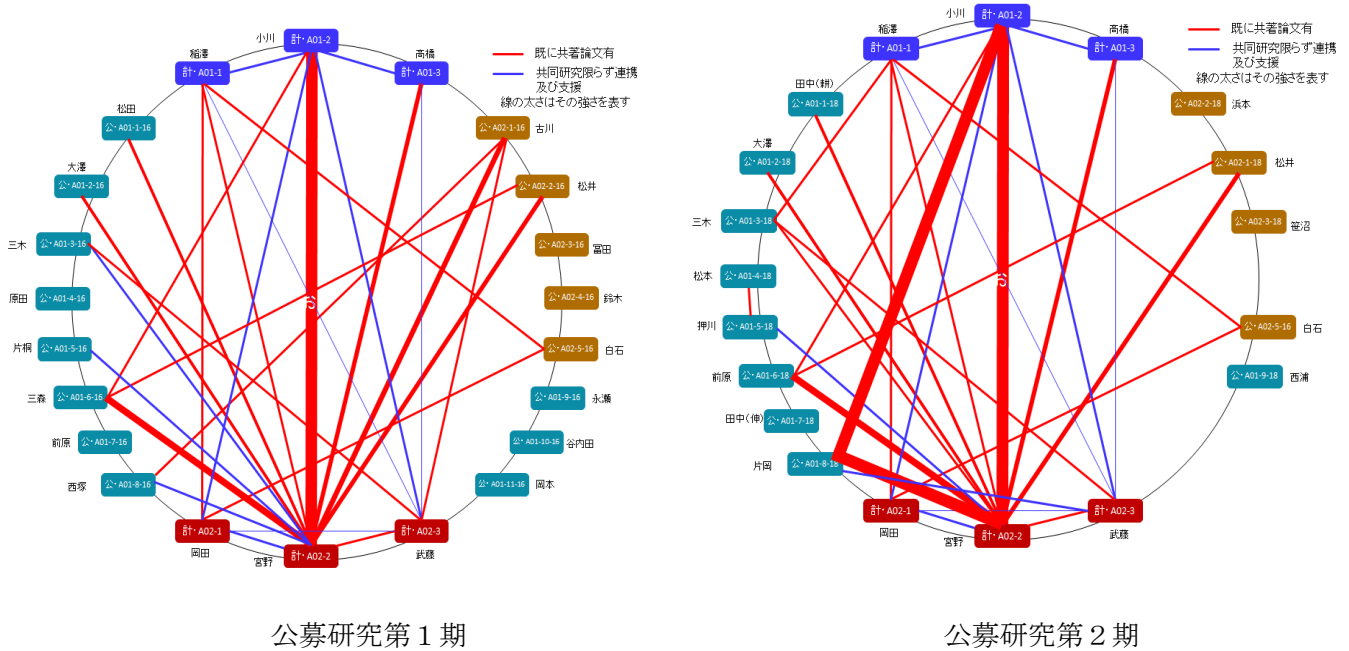
- ・ Miyano S. World of Watson, “Keynote Talk”, T-Mobile Arena, Las Vegas, USA, Oct 25, 2016 (2 万人)
- ・ 日本科学未来館イベント 2020 年 3 月 8 日:「どう変わる!? がんとの向き合い方——人と AI でひらく新たな医療」(ニコニコ動画配信にり 7000 名を超える 2 方向の参加者あり)

8 研究組織の連携体制

研究領域全体を通じ、本研究領域内の研究項目間、計画研究及び公募研究間の連携体制について、図表などを用いて具体的かつ簡潔に1頁以内で記述すること。

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のので、それを参照されたい。



公募研究第1期

公募研究第2期

このように、計画研究間の年度が進むにつれて連携は深く、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た。第2期の公募研究については継続した公募研究は発展したが、新規の課題はやや独立感があつた。支援班は可能な限りの支援をしてきた。また、国際連携推進についても公募研究は積極的に参加した。最終年度は、COVID-19の影響があり、2020年1月以降の活動に支障がでたが、スーパーコンピュータ利用については問題はまったくなかった。「7. 若手研究者の育成」については、上図にはうまく反映できていないが、支援も含め、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研究の構築を進めた。宮野（計画・A02-2）のチームは全体に渡って活動を限界近くまで進めた。ただし、2020年3月に予定していた国際シンポジウムは、2020年の11月を目処に延期せざるを得なかった。

9 研究費の使用状況

研究領域全体を通じ、設備等（本研究領域内で共用する設備・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、研究費の使用状況や効果的使用の工夫について、総括班研究課題の活動状況と併せて具体的かつ簡潔に2頁以内で記述すること。また、領域設定期間最終年度の繰越しが承認された計画研究（総括班・国際活動支援班を含む。）がある場合は、その内容を記述すること。

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た。以後、疾患バイオリソースセンターの検体収集と解析のために物品費とその他（解析外注費や機器リース料）、研究員と補助員雇用のための人件費に主に使用した。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、初年度に DNA 断片化装置（約 1,000 万円）を導入し、以後研究員と補助員の人件費や試薬等の少額物品、機器リース料などに予算を充てた。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、以後解析の外注と機器保守料（その他）や試薬等の消耗品（物品費）、研究員雇用のための人件費に充てた。人材育成にも貢献して、効果的に経費が使われた。

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た。研究費は主に、パソコン等の物品や消耗品、研究成果発表のための旅費等で使用した。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（2～4名）である。雇用した研究員は、研究支援などにあたった。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）支出した。そのほか、雇用する研究員が利用するデータ解析のための高性能のパソコンの購入、研究成果発表と調査及び情報収集のための海外旅費が主な実績であった。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、研究員雇用のための人件費と、調査やヒアリングのための旅費と外注費（その他）、パソコンや文献資料購入のための物品費に主に使用した。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、主に人件費と、アウトリーチ活動や班会議等の開催のために予算を使用した。また、領域内の共同研究を円滑に進めるために、一部スパコン利用料にも充てている。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。

国際活動支援班では、平成 29 年度～31 年度まで毎年国際共同研究集会を開催し、会場使用料や招聘旅費を主に使用した。また、全期間を通じて、国際共同研究推進のための研究員の派遣と招聘のために旅費を執行している。最終年度の 3 月に開催予定であった国際会議が新型コロナウイルスの影響で延期されたため、令和 2 年度に予算を繰り越すことになった。

10 当該学問分野及び関連学問分野への貢献の状況

研究領域全体を通じ、本研究領域の成果が当該学問分野や関連学問分野に与えたインパクトや波及効果などについて、「革新的・創造的な学術研究の発展」の観点から、具体的かつ簡潔に1頁以内で記述すること。なお、記述に当たっては、応募時に「①既存の学問分野の枠に収まらない新興・融合領域の創成を目指すもの」、「②当該領域の各段の発展・飛躍的な展開を目指すもの」のどちらを選択したか、また、どの程度達成できたかを明確にすること。

本新学術領域は「②当該領域の各段の発展・飛躍的な展開を目指すもの」として計画した。

がん研究者はこれまでゲノム変異、老化に関係するパスウェイ、オートファジーなど既知の概念に基づき、一部、最先端の次世代シーケンサーや大規模網羅的プロテオミクス定量解析装置などで、その知見を徐々に広げ、知識を深めてきていた。しかし、大規模シーケンスデータの解析とそのデータ解析を一研究室レベルでやる家内制手工業の時代は去り、世界のがんを始めとする最先端の生命科学研究(iPS研究を含む。因みに、CIRAは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の大型ユーザーになっている)は、新たな次元への出発を余儀なくされた。そのことを領域代表者が認識したのは2013年のことであった。当時は、Googleの「ネコの画像認識」が深層学習の力で可能になったことが話題をさらっていた。しかし、文献情報に象徴される電子化された「知識」はすでに、人智を越えた領域にはいっており、米国をはじめとして、知識処理のための人工知能技術開発とデータ獲得プラットフォーム構築に莫大な投資がおこなわれていた(米IBMは2年間で4000億円の投資を行っていた)。GoogleはBIOBIRTという自然言語処理のためのデータ収集プラットフォームを構築し、また、今では人口に膾炙されるようになったナレッジ・グラフの活用など、こうした現実を、米国現地を訪問し、世界とのヒューマンネットワークを作る中で、当時、旧新学術領域「システムがん」の領域代表は、未来に対して大きな不安をもち、その解決法を2013年3月に探索を始めた。富士通研究所人工知能研究所(約100名の研究者がいます)にも入り込んだ。旧新学術領域「システムがん」(4201)は2015年度をもって終了することになっていたが、がんに限らず生命科学の格段的発展と飛躍的な展開を行うには、新たなコンセプトを作らねばと強く考えた。そこで、その方向に賛同してくれる我が国のトップランナーを説得し、次の5年間を作ろうと決意した。これが、本新学術領域「システム癌新次元」を計画した理由である。そのため、まず革新的人工知能技術の生命科学研究への導入をはからねばと考えた。残念ながら、我が国に実用化レベルのものは当時存在していなかった(現在は、富士通研究所などが実用化レベルに達しようとしている)。そのため、米IBMにアクセスを行い、幸い強い協力関係を作り上げることができた。これはがん研究、並びに生命科学研究の革新といえいと信じている。同時に、ゲノムのシーケンスに誰もがアクセスできる時代が到来してしまい、法律などが十分に整備されていない我が国(個人情報保護法と3省ガイドライン等)では、倫理的・法的・社会的課題(ELSI)を真摯に学問として取り組む必要があると痛感した。

がんのELSIは通常文科省マターではないような雰囲気の中、領域代表者は、がんゲノムの新たな到来を見据えて、がんの基礎研究を考えねばならないと感じた。すなわち、新たながん研究が生み出す知見は、ELSI研究とははきっても切り離せないものであるという認識をもった。しかし、我が国にはELSI研究を基礎研究として行う機関は組織的にほとんどなく、本新領域を発端としてがんELSI研究を正当な学問として作らねばならないと確信した。一方、がんゲノムの重要性は政権与党も強く賛同し、パネル検査という形で保険適用されることになった(宮野は今のやり方に100%賛同しているわけではない)。論文を書くことががん研究ではないという研究パラダイムを国が提示すべきと強く考えている。現場の「若手研究者からすると、現時点でのアカデミア等の評価基準からとんでもないことを本領域代表者は知っていることは認識しているが、Newtonの時代のサイエンスは研究者に利することが目的ではないことは歴史が証明している。本領域は「①既存の学問分野の枠に収まらない新興・融合領域の創成を目指すもの」として開始されたものではないが、結果として、振興・融合領域を創生したとといえるとおもっている。

社会・国民から見た新たなサイエンスの推進の仕組みが必要であると本領域を終わるにあたっておもうに至った。

11 若手研究者の育成に関する取組実績

研究領域全体を通じ、本研究領域の研究遂行に携わった若手研究者（令和2年3月末現在で39歳以下。研究協力者やポスドク、途中で追加・削除した者を含む。）の育成に係る取組の実績について、具体的かつ簡潔に1頁以内で記述すること。

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した。また、国際共同研究経費も有効に活用し、特に、メキシコ大使からの養成で、以下のプログラムをメキシコにおいて実施した。極めて強い協力関係ができた。

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年度は毎年2回開催し、その後毎年開催した。いずれの会も若手研究者で定員いっぱいとなり、複数回の開催になったものもある。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。おおよその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 Genomon の紹介
 - 14:20 - 15:00 Genomon 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 Genomon 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～令和元年度開催）。
 - 統計解析パッケージ「R」の利用講習会（平成28年度～令和元年度開催）。
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**」（平成を毎年開催した。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として、**International Workshop for Systems Genetics – towards creation of research hub for sharing knowledge on statistical genetics** (<http://iwsg2017.hgc.jp/>)を企画し、東京大学医科学研究所で開催した。遺伝統計学・バイオインフォマティクス分野の若手人材育成への取り組みを行った。2016年に研究代表者が大阪大学に着任後、**短期演習実践セミナー「遺伝統計学・夏の学校@大阪大学」**を毎年開催しており、延べ150人以上の参加者を記録した。講義内容が書籍化されるなど社会的反響が大きかった（岡田随象著、ゼロから実践する 遺伝統計学セミナー、羊土社）。研究代表者・分担者の5名が実施期間中に全員教授に就任するなど、**若手研究者キャリアパスのモデルケース構築に貢献した。**
5. また、若手公募研究者を含め、2020年1月29日には、世界のトップ研究者を招聘し、**Sheraton Miyako Hotel** において“**International Conference on Cancer Systems Biology Beyond**”を開催し、今後の人材の交流を促進することができた。
6. 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、100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
7. また、若手人材のキャリアについては枚挙にいとまない。島村徹平（東大医科研ヒトゲノム解析センター→名古屋大学大学院医学研究科・教授）、山口類（東大医科研ヒトゲノム解析センター→愛知県がんセンターシステム解析分野（新設）分野長）、白石友一（東大医科研ヒトゲノム解析センター→国立がん研究センター）、片岡圭介（東大→京大→慶應大医学部・教授）。

12 総括班評価者による評価

研究領域全体を通じ、総括班評価者による評価体制（総括班評価者の氏名や所属等）や本研究領域に対する評価コメントについて、具体的かつ簡潔に2頁以内で記述すること。

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5回、総括班会議を6回開催し、第2回以降の各班会議のおり、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め、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。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越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。）
- 総括：一細胞シーケンスの活用については、連鎖解析やGWASの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。）

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、そこができていない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。)

- 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：公募研究がはいり、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い。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行けない。これまでは往々にしてそれぞれがわかり合わなかったために、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たことがわかった。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」の取組みを説明したが、この取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ようになってきていること、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。

2018 年 8 月 8 日 (水) 第 5 回総括班会議および外部諮問委員会を、北川源四郎委員、中村祐輔委員 (途中から出席) 並びに、吉田優学術調査官の出席の下行った。宮野からの全体の進捗報告および中間評価 (A+) の結果の説明後、最終年度に向けたディスカッションの中で、外部諮問委員、ELSI の研究人材育成、AI および Deep Learning 技術の活用に関して、意見を頂戴し、総括班員との熱い議論となった。また吉田学術調査官から、翌年秋に公募予定の、新学術領域に代わる科研費に関する説明をいただいた。

2019 年 8 月 9 日 (金) 第 6 回総括班会議および外部諮問委員会を、鎌谷直之委員、並びに、樋口ゆり子学術調査官の出席の下行った。宮野からの計画研究および公募研究の進捗、および、人材育成、ハンズオンセミナー、アウトリーチ活動等についての実施報告を行った。その後、鎌谷委員からの、Deep Learning の応用および、人材育成についてコメントをいただき、総括班員との間で、世界の流れを鑑み (特に英国 UK バイオバンクの戦略を参考)、日本においても深い専門性に基づく戦略を持って、人材育成およびデータ産生体制を整え、そのために政策提言を行っていく必要性を認識する議論に発展した。また、樋口学術調査官から、午前中の班会議での発表に基づき、領域間の連携に関してわかりやすく示す必要性、および、時期の若手を対象とした新学術領域に代わる研究費を利用して更なる人材育成につなげては、との提言を頂戴した。