

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 1 日現在

機関番号：82401

研究種目：新学術領域研究（研究領域提案型）

研究期間：2010～2014

課題番号：22134008

研究課題名（和文）がんのバイオインフォマティクスと遺伝統計学的解析

研究課題名（英文）Bioinformatic and statistical genetic analysis of cancer

研究代表者

角田 達彦（Tsunoda, Tatsuhiko）

独立行政法人理化学研究所・統合生命医科学研究センター・グループディレクター

研究者番号：10273468

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 74,800,000円

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

研究成果の概要（英文）：We aimed to realize the optimum therapy for each cancer patient by understanding cancer through comprehensive -omic analysis and by considering each patient's predisposition, state, and environment. For that, we established: analysis methodology of newest -omic analysis, e.g. next-generation sequencing, clarification of the relationship between -omic and clinical data, identification of disease markers, a solution for the causal relationship between -omic layers, and development of a prediction methodology for diagnosis and drug response. With these methodologies, we achieved: the first comprehensive analysis of a Japanese individual's genome, whole genome analysis of 27 hepatocellular carcinoma samples, whole genome analysis of 30 intrahepatic cholangiocarcinoma samples, identification of driver mutations and genes involved in carcinogenesis, and construction of a new system for clarifying the mechanisms of cancer development and for cancer risk prediction.

研究分野：ゲノム医科学

キーワード：癌 ゲノム 統計数学 遺伝学 オミックス解析 次世代シーケンサー 予測 オーダーメイド医療

## 1. 研究開始当初の背景

研究開始当初までに、がんを生じる遺伝子変異や構造変異、そしてがんになりやすいかどうかに影響する遺伝子多型や構造多型が多く解析され、知見が得られるようになってきた。しかし、観測技術の進展はめざましく、次世代シーケンサー等を使って、より高密度に、体細胞変異やコピー数変異/ゲノム再編成などの構造変化や、SNP などの多型やコピー数多型などの構造多型を解析することが可能になりつつあった。そして、これまでは個々のローカス、あるいは個々のがん発生機序が報告されてきたが、個々の患者に応じて適切に診断し治療法を確立するには、そのような知識を体系的に統合することによってシステムとして理解し予測することが必要であった。それまで、研究代表者を中心としたグループは、マイクロアレーによる発現解析のための方法論を、日本独自に正規化手法から始まる全てを一から構築し、がん関連遺伝子の発現変化の探索とオーダーメイド医療のための予測システムの構築を具体的に行ってきた。それと同時に、SNP を中心とした多型による、生活習慣病関連遺伝子の探索を行ってきた。これを全ゲノム上で行うための国際 HapMap 計画に参画し、全世界でのゲノムワイド関連解析を行うための基盤を構築した。そして、国際がんゲノムコンソーシアム (International Cancer Genome Consortium; ICGC) の一員として、いわゆる次世代シーケンサーからのがんゲノムのデータを解析していた。これらの経験から、遺伝統計学的方法論を基盤とし、システムとして統合した上での予測、治療法の選択、そして予防法の確立が、必要であることがますますクローズアップされており、かつそれが可能である時代に突入したと考えられた。

## 2. 研究の目的

がんのダイナミクスを考慮した体系的網羅的解析を行い個々の患者の体質や状態に応じた医療を実現するため、最新のオミックス観測技術の解析方法の確立、そしてゲノムデータを基本としがんを理解し予測を可能にする遺伝統計学的方法論の確立を目的とする。領域内の各種データを解析する基盤ツールを開発し、マーカーを同定する。そしてとくにゲノム上の多型または変異と、他のオミックスデータの因果関係を解明することにより、疾患機序、進行や薬剤応答のダイナミクスの解明につなげ、患者の遺伝的背景や状態、環境要因に基づく安定な予測診断治療法選択の方法論を確立する。

## 3. 研究の方法

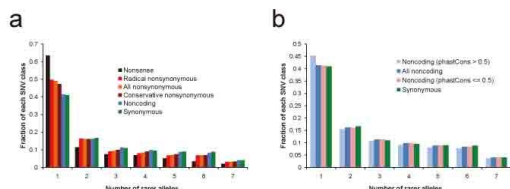
全ゲノム関連解析ツール、新たな疾患関連遺伝子マッピングの方法、相互作用解析手法、

コピー数多型および変異の解析手法、次世代シーケンサーデータ解析パイプラインなどの全ゲノム配列、全トランスクリプトーム、全ゲノムメチル化の解析ツールなど、各実験データの正確な解析や新たな疾患関連遺伝子やマーカーの同定を可能とする手法を開発する。次に、全ゲノム配列と他のオミックスデータとの関係を解析するツールを開発する。そして全ゲノム配列、全トランスクリプトーム、全ゲノムメチル化データ、ゲノムコピー数異常のデータを解析し、がん細胞と正常細胞や、薬物反応のある細胞とない細胞等の比較をゲノム全体で統計学的に行い、がんに関わる多型、変異、そしてそれらゲノム上のマーカーに関わる発現変化、メチル化パターンを、遺伝統計学的手法を用いて大規模網羅的体系的に同定する。また新しい疾患関連遺伝子同定の手法とともに、日本人集団の中での個人の遺伝的位置づけや複雑な多型や変異のハプロタイプ推定に基づき、多型や変異の疾患に対する影響を見積もる方法など、研究計画独自の手法を新たに展開する。最終的に各種のがん組織のゲノム、トランスクリプトーム、エピゲノム、プロテオームやメタボロームデータとの統合的な遺伝統計学的解析による、がんの個性の特定、そして、がんの正確なシステム解析に貢献する。

## 4. 研究成果

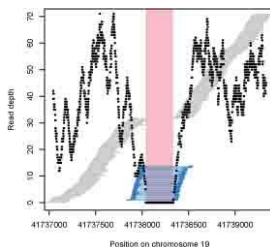
(1) 近年、がんゲノムの解析などのために、次世代シーケンサーによる全ゲノムシーケンシング解析が期待されるようになったが、精度の高い解析方法が確立していない問題があった。また、全ゲノムシーケンシング解析の医学・医科学への適用を考えるに、人種・集団特異的なデータが不可欠であるが、日本人についての報告はなかった。そこで我々は、次世代シーケンサーデータを解析し、SNV、コピー数多様性、構造的多様性、そして新規配列の同定など、全ゲノム上のあらゆる多様性を世界最高精度で検出する方法を確立し、パイプライン化した。また、世界で初めて日本人 1 個体の全ゲノムシーケンシングを決定し包括的に多様性を解析した (*Nature Genetics* 2010)。まず、ヒトゲノムプロジェクトの参照配列にマップしたデータに、3 種類の数学的手法を用い、実験により精度比較を行った結果から、ベイズ決定法を使うことを決定し、約 313 万個の一塩基多様性 (SNV) を検出した。その結果は、実験により検証を行ったところ、約 99.996% という世界最高の精度を達成していた。この方法で見つけた 3,132,608 個の SNP のうち、12.6% は既知のデータベースに無く、新規のものだった。また、タンパク質コード領域内で、遺伝子機能を喪失する 96 個の塩基の多様性を見いだした。さらに、タンパク質コード領域内に存在する短い配列の挿入や欠失を 487 個検出した。タンパク質コード領域内には、アミノ酸配列を途中で

ら崩す塩基対の挿入や欠失も 351 個見つかった。これらのゲノム配列上の多様性はいずれも、遺伝子の機能に影響を与えている可能性がある。また、この日本人 1 人の全ゲノム配列と、海外の複数のグループの先行研究から得られている欧米人、アフリカ人、中国人、韓国人の 6 人の全ゲノム配列の一塩基多様性のデータを合わせて解析したところ、個人個人には、集団では見失われていたアミノ酸配列が異なる塩基の多様性や遺伝子機能を喪失する塩基の多様性が多いことを発見した。



この結果から、遺伝子機能に良くない影響を与える一塩基多様性のほとんどが、自然選択のためにまれになることがわかり、これまでの集団内での SNP の探索では、大多数のものが見失われてきたことが推測できる。また、遺伝子機能別に分類して解析してみると、遺伝子機能を喪失する塩基の違いは、嗅覚や化学的刺激的の認識にかかわるものに多いことが分かった。配列の欠失の検出には、各塩基対が読まれた回数と、リード対間の距離の両方を情報として用

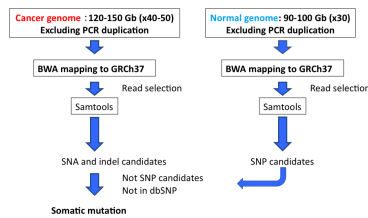
いる高精度な方法を実現した。その結果、5,319 個の欠失の候補が挙がった。この方法を用いると、これまでのアレイ技術では検出が難しい、数百塩基対の小さな欠失を検出することができ、従来にない新しい観測方法を提示できた。それらのうち 74 個が遺伝子領域と重なり、機能に影響を与えている可能性がある。1 万塩基対以上という長い配列のコピー数多様性の検出には、5,000 塩基対の範囲内の読まれた回数を用いた。その結果、コピー数が多い領域 113 個と、コピー数が少ない領域 109 個を検出した。また 57 個の染色体上で配列が逆転する逆位や 112 個の一部がほかの場所と入れ替わる染色体内転座の候補も見いだした。塩基配列の組み立てを行う 3 種類のソフトウェアを用いて、ヒトゲノム参照配列にマップできなかったデータを組み立て、連続した配列断片を得た。この配列断片は新規配列にあたり、3 つのソフトウェアが出す結果は、互いによく似ていた。今回の全ゲノムシーケンズ解析では、全部で 300 万から 340 万の塩基対がヒトゲノム参照配列に無い新規の配列で、ヒトゲノムの多様性を反映するものと考えられる。またヒトゲノム参照配列へのマッピングやその後の解



析に膨大な計算量が必要となるため、超並列化解析パイプラインを確立し、高速な解析を実現、東京大学医科学研究所ヒトゲノム解析センターのスパコンに実装し稼働、神戸のスーパーコンピュータ「京」に移植し、性能測定を行い、高速性を実証した。

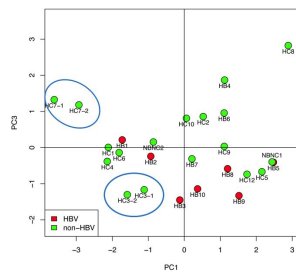
以上、次世代シーケンサーデータ解析のため、マッピング、ベイズ推定による SNV コール、ペアエンド/メイトペア間の距離とリードの深さの組合せによるコピー数多型/変異の検出、ペアエンド/メイトペア間の距離や向きによりゲノム再編成の特定、を行う世界でも最高精度のアルゴリズムを開発、そして新規配列を同定する解析手法を確立した。これらをまとめ、世界初の日本人ゲノムの多様性の包括的解析を行い報告した (*Nature Genetics* 2010)。この解析パイプラインは、以下のがんゲノム・オミックス解析に用いられるようになった。

(2) 上記の次世代シーケンサーデータ解析パイプラインの構築で確立した手法を、がんゲノムと正常ゲノムのそれぞれに適用し、比較することによって変異を求めるパイプラインを構築した。閾値設定を最適

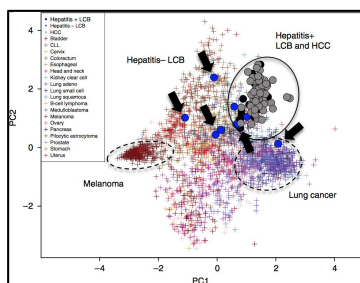


化することと、SNP データベースとの比較を行うなど、がんゲノム特異的な変異の検出に特化し調整を行い、肝がんの全ゲノム上の変異やコピー数や構造の変化を検出した結果を、ICGC でカタログとして報告した (*Nature* 2010)。そして 2012 年度、25 人 27 例の肝臓がん (B 型肝炎関連 11 例、C 型肝炎関連 14 例、非ウイルス性 2 例) の腫瘍の DNA と血液からの正常 DNA の全塩基配列を対象に次世代シーケンサーで解読し、がん特異的なゲノム変異を網羅的に解析した (*Nature Genetics* 2012)。そのデータ解析には、東京大学医科学研究所ヒトゲノム解析センターのスーパーコンピュータを駆使した。27 例の腫瘍のうち 4 例は同じ患者 (2 例の腫瘍を持つ 2 人の患者) の肝臓から別々に発生した多中心性腫瘍だったが、全く異なるゲノム変異を持つことが分かった。これは、同じ肝臓から発生したがんにもかかわらず、全く異なるゲノム変異を経て発生したものと推定される。一方で、塩基の置換パターンに着目し、腫瘍の全ゲノムを比較したところ、肝炎ウイルスの種類や飲酒の習慣などと関連性があることが分かった。中でも、がんの原因因子が同じと考えられる多中心性腫瘍に由来する 4 例は極めて類似していた。この解析方法は、主成分分析法および正準相関分析を組み合わせた方法をゲノム変異の塩基置換パターンに適用し、症例間の関係を見いだすものであり、世界で初めて、同手法をゲノム変異の塩基置換パタ

ーンに適用したものであった。それに基づき、症例間での共通の変異パターンや、異なる変異のパターンを検出し、統計学的有意性を検定する方法を開発した。以上から、肝臓がんは非常に多様なゲノム変異を示す一方で、塩基置換パターンは、がんの原因となる肝炎ウイルスや飲酒の有無の影響を受けることが分かった。次に、27例の肝臓がんゲノム変異を起こした遺伝子リストを作成し、それらを統計解析した。また全遺伝子と疾患との関連を確率的に求め、さらに疾患に関連するパスウェイを遺伝統計学的に見いだす方法を確立した。その結果、16例(約60%)の肝臓がんゲノムで、クロマチン制御に関わる10個の遺伝子のうち1つ以上の遺伝子変異が起きていることが判明した。細胞株実験の結果、これらの遺伝子は腫瘍抑制機能を有していることも分かった。さらに、B型肝炎関連の肝臓がんの場合、染色体末端の構造を維持し、細胞の不死化に重要な働きをしているTERT遺伝子の近くに、B型肝炎ウイルスの塩基配列が高い頻度で挿入されていることも分かった。このB型肝炎ウイルスゲノムのTERT周辺への挿入が、B型肝炎関連の肝臓がんの原因の1つと考えられる。今回、約60%の肝臓がんゲノムでクロマチン制御機構の異常を認めたことから、今後これを標的とした新たな治療法や予防法の開発が期待できる。これらの知見は国際的にも初であり、肝がん研究を大きく推進した。



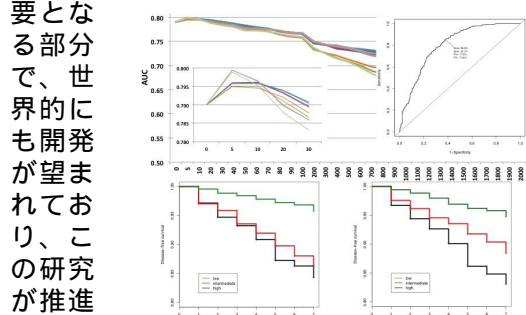
(3) 肝内胆管がんは、肝細胞がんよりも悪性度が高いが、発生メカニズムは不明であった。今回、30症例の肝内胆管がんの全ゲノムを、次世代シーケンサーでシークエンス、我々が開発したがんゲノム解析パイプラインで解析し、変異を同定した。それらの変異の塩基置換パターンを、肝がん全ゲノムの解析でも用いた主成分分析法により解析した。すると、肝内胆管がんは、慢性肝炎の有無で分類でき、また、慢性肝炎が有るものの塩基置換パターンが、肝細胞がんと類似していた。すなわち、角田が初めて開発した、主成分分析法による、変異の塩基置換パターンの解析は大変強力であり、環境などの背景との関係を明確に抽出できることがわかった。その他に、B型肝炎ウイルスのゲノム配列の挿入が肝内胆管がんの発生に関わる



ことの示唆や、変異のある遺伝子の解析から、肝細胞がんとの近さも考察できた。これらにより、肝内胆管癌の全く新たな治療法の発見が期待できる。

(4) がんへのなりやすさに関わる多様性を解析するゲノムワイド関連解析をより発展させるため、より稀な原因を狙えるホモ接合体マッピングに基づく手法を開発し (*Genome Biology* 2011)、実際のデータに適用した結果を示し出版した。また、ゲノム以外のオミックス階層として、エピゲノムと遺伝子発現の関係性に関し、がん化に関わるエピゲノム修飾酵素の下流遺伝子を、ノックダウン系とマイクロアレーによって調べる系を構築してきた。それをヒストン脱メチル化酵素やヒストンメチル基転移酵素などに適用し、下流の遺伝子群とパスウェイの同定をすることができた。同様に、多層オミックス解析の一環として、ゲノム上の多様性と遺伝子発現の因果関係を調べる eQTL 解析の結果と、多様性と疾患との関連解析とを統合し、より有意な疾患関連遺伝子を探索するアルゴリズムを実装した。これらを活用し、今後、全層の多層オミックスや複雑な因果関係の解明を推進することが可能になると考えられる。

(5) 予測システムの開発と解析：発現プロファイルの解析を行い、統計的検定および予測システムを構築、適用することによって、全遺伝子発現解析に基づく抗がん剤の効果の予測や (*Experimental and Therapeutic Medicine* 2010, 2011)、卵巣がんの高精度な予後予測のシステムの構築を行った (*Clinical Cancer Research* 2012)。また、全ゲノム配列を用いた予測に関し、全ゲノムマーカー、臨床情報・環境因子、そしてそれらの相互作用からなる空間は、サンプル数に比べ膨大であるので ( $p \gg n$ )、Lasso、ridge regression、elastic network や SNV による変数選択と、ペナルティ付き最尤法や SVM などの統計的機械学習を行う方法を用いた。その結果、頻度の低いマーカーや小さいサンプルサイズでのベイズ的手法の有効性、ペナルティ付き最尤法の優位性、そして相互作用項の有効性が、知見として得られた。さらに、前向きコホートにも新たなテストセットとして適用し検証した結果、発症予測に対し、有意な結果が得られた (*PLoS One*, 9(3):e92549, 2014)。予測は、個別化医療の



要となる部分で、世界的にも開発が望まれており、この研究が推進

した役割は大きい。

(6) その他、ゲノムワイド関連解析によって、HCV キャリアの肝臓がん進展や、前立腺がん、乳がんのタモキシフェン治療、DLBCL、そして大腸がんへの感受性遺伝子の発見に貢献した。ゲノムワイド関連解析は、がん発症のリスクの鍵を多く見いだすものであり、世界的にも推進されているが、当グループは世界に伍し、国内でも唯一の大規模研究を行っており、今後の展開による貢献も期待できる。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 46 件)

Fujimoto A(1/37)、...、Tsunoda T(36/37)、and Nakagawa H(37/37) (co-last authors). Whole-genome mutational landscape of liver cancers displaying biliary phenotype reveals hepatitis impact and molecular diversity. *Nature Communications*, 6, 6120, 2015. doi: 10.1038/ncomms7120. 査読有

Shiraishi Y(1/31)、Fujimoto A(2/31)、...、Tsunoda T(29/31)、and Nakagawa H(31/31). Integrated analysis of whole genome and transcriptome sequencing reveals diverse transcriptomic aberrations driven by somatic genomic changes in liver cancers. *PLoS One*, 9(12), e114263, 2014. doi:10.1371/journal.pone.0114263. 査読有

Shigemizu D、Abe T、Morizono T、Johnson TA、Boroevich KA、Hirakawa Y、Ninomiya T、Kiyohara Y、Kubo M、Nakamura Y、Maeda S、Tsunoda T. The construction of risk prediction models using GWAS data and its application to a type 2 diabetes prospective cohort. *PLoS One*, 9(3):e92549, 2014. doi: 10.1371/journal.pone.0092549. 査読有

Sato Y、Fujimoto A(18/29)、Tsunoda T(19/29)、Ogawa S(29/29). Integrated molecular analysis of clear-cell renal cell carcinoma. *Nature Genetics*, 45(8):860-867, 2013. doi: 10.1038/ng.2699. 査読有

Shigemizu D、Fujimoto A、Akiyama S、Abe T、Nakano K、Boroevich KA、Yamamoto Y、Furuta M、Kubo M、Nakagawa H、and Tsunoda T. A practical method to detect SNVs and indels from whole genome and exome sequencing data. *Scientific Reports*, 3:2161, 2013. doi: 10.1038/srep02161. 査読有

Fujimoto A(1/43)、Tsunoda T(41/43)、Nakagawa H(43/43). Whole-genome sequencing of liver cancers identifies

etiological influences on mutation patterns and recurrent mutations in chromatin regulators. *Nature Genetics*, 44(7):760-764, 2012. doi: 10.1038/ng.2291. 査読有

Kiyotani K(1/18)、Tsunoda T(3/18)、Zembutsu H(18/18). A genome-wide association study identifies locus at 10q22 associated with clinical outcomes of adjuvant tamoxifen therapy for breast cancer patients in Japanese. *Human Molecular Genetics*, 21(7):1665-72, 2012. doi: 10.1093/hmg/ddr597. 査読有

Nguyen HH、Takata R、Akamatsu S、Shigemizu D、Tsunoda T、Furihata M、Takahashi A、Kubo M、Kamatani N、Ogawa O、Fujioka T、Nakamura Y、Nakagawa H. IRX4 at 5p15 suppresses prostate cancer growth through the interaction with vitamin D receptor, conferring prostate cancer susceptibility. *Human Molecular Genetics*, 21(9):2076-2085, 2012. doi: 10.1093/hmg/dds025. 査読有

Yoshihara K(1/30)、Tsunoda T(2/30)、Tanaka K(30/30). Japanese Serous Ovarian Cancer Study Group. High-risk ovarian cancer based on 126-gene expression signature is uniquely characterized by down-regulation of antigen presentation pathway. *Clinical Cancer Research*, 18(5):1374-1385, 2012. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-11-2725. 査読有

Chung S、Nakagawa H、Uemura M、Piao L、Ashikawa K、Hosono N、Takata R、Akamatsu S、Kawaguchi T、Morizono T、Tsunoda T、Daigo Y、Matsuda K、Kamatani N、Nakamura Y、Kubo M. Association of a novel long non-coding RNA in 8q24 with prostate cancer susceptibility. *Cancer Science*, 102(1): 245-252, 2011. 査読有

Cui R、Okada Y、Jang SG、Ku JL、Park JG、Kamatani Y、Hosono N、Tsunoda T、Kumar V、Tanikawa C、Kamatani N、Yamada R、Kubo M、Nakamura Y、Matsuda K. Common variant in 6q26-q27 is associated with distal colon cancer in an Asian population. *Gut*, 60(6): 799-805, 2011. 査読有

Johnson TA、Niimura Y、Tanaka H、Nakamura Y、Tsunoda T. hzAnalyzer: detection, quantification, and visualization of contiguous homozygosity in high-density genotyping datasets. *Genome Biol*, 12(3):R21, 2011. 査読有

Miki D、Ochi H、Hayes CN、Abe H、Yoshima T、Aikata H、Ikeda K、Kumada H、Toyota J、Morizono T、Tsunoda T、Kubo M、Nakamura Y、Kamatani N、Chayama K. Variation in

the DEPDC5 locus is associated with progression to hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C virus carriers. *Nature Genetics*. 43:797-800, 2011. 査読有

Fujimoto A, Nakagawa H, Hosono N, Nakano K, Abe T, Boroevich KA, Nagasaki M, Yamaguchi R, Shibuya T, Kubo M, Miyano S, Nakamura Y, Tsunoda T. Whole-genome sequencing and comprehensive variant analysis of a Japanese individual using massively parallel sequencing. *Nature Genetics*. 42(11):931-936, 2010. 査読有

Miki D, Kubo M, Takahashi A, Yoon K-A, Kim J, Lee GK, Zo JI, Lee JS, Hosono N, Morizono T, Tsunoda T, Kamatani N, Chayama K, Takahashi T, Inazawa J, Nakamura Y, Daigo Y. Variation in TP63 is associated with lung adenocarcinoma susceptibility in Japanese and Korean populations. *Nature Genetics*. 42:893-896, 2010. 査読有

Takata R, Akamatsu S, Kubo M, Takahashi A, Hosono N, Kawaguchi T, Tsunoda T, Inazawa J, Kamatani N, Ogawa O, Fujioka T, Nakamura Y, Nakagawa H. Genome-wide association study identifies five new susceptibility loci for prostate cancer in the Japanese population. *Nature Genetics*. 42(9):751-754, 2010. 査読有

#### [学会発表](計 34 件)

Tsunoda T. Medical Science Mathematics for Cancer Genome Analysis. Japanese Cancer Association, 2014 年 9 月 26 日、パシフィコ横浜(横浜市)。

Fujimoto A. Analysis of mutational landscape and genetic heterogeneity in liver cancer with whole genome sequencing. American Society of Human Genetics, 2014 年 10 月 20 日、San Diego (USA)。

Tsunoda T. Whole genome sequencing and comprehensive analysis of liver cancer. SNUCRI & SNUCH Cancer Symposium, 2013 年 5 月 3 日、Phoenixisland (Korea)。

宮 冬樹. 日本人における全ゲノム間の関連についての網羅的 eQTL 解析. 日本人類遺伝学会第 58 回大会, 2013 年 11 月 22 日、江陽グランドホテル(仙台市)。

#### [その他]

プレスリリース 1: 次世代シーケンサーで、日本人の全ゲノム配列を包括的解析. 2010 年 10 月 25 日 (<http://www.riken.jp/pr/press/2010/20101025/>): 科研費 NEWS(文部科学省)ライフサイエンス 新着論文レビュー, 2010.Nov.8. ライフサイエンス統合データベースセンタ

ー、RIKEN RESEARCH, Highlight of the Month: Embracing our differences. 07 January 2011.、毎日新聞、読売新聞、日刊工業新聞、東京新聞、化学日報、朝日新聞、日本経済新聞、産経新聞、科学新聞、日本経済新聞電子版、朝日小学生新聞、共同通信電子版、国内 TV: TBS, 2010.10.27.、国内ラジオ: NHK radio, 2010.12.2. 私も一言! 夕方ニュース、ここに注目「初めての日本人ゲノム読解の意味」、海外ニュース: San Francisco Chronicle, AFP (France), and ABC (Australia)、海外ラジオ: Swedish Public Radio、国際ウェブサイト: Highlighted on the A-IMBN Research website (Asia-Pacific International Molecular Biology Network (A-IMBN) and NPG Nature Asia-Pacific web-site)、その他。

#### プレスリリース 2:

肝臓がん 27 例の全ゲノムを解読 (<http://www.riken.jp/pr/press/2012/20120528/>): 読売新聞、日経新聞、日経産業新聞、Yahoo ニュース・ヘッドライン(時事通信 5 月 28 日(月)2 時 3 分配信)、Yahoo ニュース・ヘッドライン(読売新聞 5 月 28 日(月)12 時 12 分配信)、Google ニュース・ビジネス(読売新聞 5 月 28 日(月)12 時頃配信)。

プレスリリース 3: 慢性肝炎や肝硬変は肝内胆管がんのゲノム異常と発生に強く関与 ([http://www.riken.jp/pr/press/2015/20150130\\_3/](http://www.riken.jp/pr/press/2015/20150130_3/))

#### 6. 研究組織

##### (1) 研究代表者

角田 達彦 (TSUNODA, Tatsuhiko)  
独立行政法人理化学研究所・統合医科学研究センター・グループディレクター  
研究者番号: 10273468

##### (2) 研究分担者

藤本 明洋 (FUJIMOTO, Akihiro)  
独立行政法人理化学研究所・統合医科学研究センター・副チームリーダー  
研究者番号: 30525853

宮 冬樹 (MIYA, Fuyuki)  
独立行政法人理化学研究所・統合医科学研究センター・リサーチアソシエイト  
研究者番号: 50415311

ジョンソン トッド (JOHNSON, Todd)  
独立行政法人理化学研究所・統合医科学研究センター・リサーチアソシエイト  
研究者番号: 90392042

##### (3) 連携研究者

中川 英刀 (NAKAGAWA, Hidewaki)  
独立行政法人理化学研究所・統合医科学研究センター・チームリーダー  
研究者番号: 50361621