

科学研究費助成事業「新学術領域研究（研究領域提案型）」 研究概要
〔令和2年度事後評価用〕

令和2年6月30日現在

機関番号：12601
領域設定期間：平成27年度～令和元年度
領域番号：4701
研究領域名（和文） がんシステムの新次元俯瞰と攻略
研究領域名（英文） Conquering Cancer through Neo-Dimensional Systems Understanding
領域代表者
宮野 悟 (MIYANO SATORU)
東京大学・医科学研究所・教授
研究者番号：50128104
交付決定額（領域設定期間全体）：（直接経費）1,492,400,000円

研究成果の概要

【A01】 がんのシステムの統合理解の新展開の達成度

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的した「ゲノムの局所に関わる研究」を、ゲノム解析の革新とスーパーコンピュータにより近接させ、【A02】の人工知能技術や数理モデリング・遺伝統計学とあわせ、その両者をシステム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た。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、期待をはるかに超えたいくつかの成果を得ることができた。

【A02】 がんビッグデータ — 情報解析の革新と ELSI の達成度

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 (人工知能) などの新たな革新的情報技術を導入やネットワーク構造を対象とした説明可能な人工知能技術の開発により、俯瞰情報とシャトルしながら行うがんのシステムの理解の方法を格段に飛躍させた。また、ゲノム解析の革新により個人々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きた。それと呼応して、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 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学問的体系の構築に向かうことができた。

【公募研究】 共同研究をベースにして、研究項目を補完する提案が採択され、ノンコーディング領域、細胞文脈、エピゲノムなどに関して、常識を超えた研究成果が得られた(片岡・Nature 2020; 大澤・Cell Rep 2019; 松本・Cell Struct Funct 2018; 前原・Nat Cell Biol 2019 等多数)。革新的情報技術や数理的方法論を導入したがん共同研究(松井・EMBO J 2020)、及びがん ELSI 研究は班員外の研究者も巻き込んで行われた。

研究分野：

キーワード：がん、システム生物学、ゲノム科学、バイオインフォマティクス、人工知能

1. 研究開始当初の背景

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。

2. 研究の目的

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なり、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に直面する。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 研究とともに進むべき領域であるとの考えに至った。

3. 研究の方法

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、がんの全体像を把握した上で、その細部へと自在にシャトルする術を獲得することである。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。

4. 研究の成果

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た、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 が様々の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。

5. 主な発表論文等(受賞等を含む)

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.
2. Kakiuchi N, Yoshida K, Uchino M, Kihara T,..., Nanya 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.
3. 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.
4. PCAWG Consortium. Analyses of non-coding somatic drivers in 2,658 cancer whole genomes. *Nature*. 2020 Feb;578(7793):102-111.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. *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.
 10. 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.
 11. 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.
 12. 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.
 13. 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.
 14. Sakaue S, *Okada Y. GREP: genome for REPositioning drugs. *Bioinformatics*. 2019 Oct 1;35(19):3821-3823.
 15. *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.
 16. *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.
 17. 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.
 18. 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.
 19. *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.
 20. 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.
 21. 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.
 22. 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.
 23. Yoshizato T,..., Shiraishi Y,..., Miyano S, Maciejewski JP, Nakao S, Young NS, Ogawa S. *N Engl J Med*. 2015;373(1):35-47.
 24. *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.
25. 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.
 26. *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.
 27. *Mimori K, Saito T, Niida A, *Miyano S. Cancer evolution and heterogeneity. *Ann Gastroenterol Surg.* 2018 Jul 4;2(5):332-338.
 28. *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.
 29. 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.
 30. 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.
 31. *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.

【書籍】

1. 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 (Miraikan トークス)」。 **集英社**. (印刷中)

ホームページ等

【受賞】

- 2016 小川誠司 紫綬褒章「腫瘍学研究」
- 2016 小川誠司・宮野 悟「上原賞」「先端ゲノミクスによる癌の分子基盤の解明」
- 2016 岡田随象 読売テクノ・フォーラム ゴールド・メダル賞「遺伝統計学によるゲノム創薬の研究」
- 2017 小川誠司 武田医学賞「成人 T 細胞白血病の分子基盤とがんの免疫回避に関わるメカニズムに関する研究」
- 2017 高橋 隆 日本癌学会第 26 回吉田富三賞「ヒト肺がんの発生機序に関わる分子機構の解明」
- 2017 稲澤譲治 日本人類遺伝学会賞
- 2018 岡田随象 井上リサーチアワード賞「横断的オミクス解析を活用したマイクロ RNA 創薬の推進」
- 2019 小川誠司 ベルツ賞「骨髄異形成症候群 (MDS) の分子遺伝学的基盤の解明と分子診断への応用」
- 2020 宮野 悟 ヘルシーソサエティ賞 (パイオニア部門)

【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】

1. International Conference on Cancer Systems Biology Beyond, Sheraton Miyako Hotel, Tokyo, 29/01/20
2. The Joint Hong Kong-Japan Bioinformatics and Systems Biology Workshop, Tokyo-Gajoen, 19/11/18

【一般向けアウトリーチ活動】

1. Miyano S. World of Watson, “Keynote Talk”, T-Mobile Arena, Las Vegas, USA, Oct 25, 2016 (2 万人; 40 万人に配信)
2. 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より参加者 7000 名を超え 2000 以上のいけんをいただく)(集英社より本を出版予定)