

アンチメタボ細胞の新規メカニズムやがんの薬剤耐性システムの多様性が浮き上がってきた。
お口の中の「細菌」事情も見えてきた。

2013年9月9日

HPCI戦略プログラム 分野1 課題4

東京大学

宮野 悟



自己紹介



- 宮野 悟(みやの さとる)グループリーダー miyano@ims.u-tokyo.ac.jp
 - 東京大学医科学研究所・ヒトゲノム解析センター 教授
 - International Society for Computational Biology (ISCB)理事、日本バイオインフォマティクス学会長を歴任
 - ISCB Fellow (<http://www.iscb.org/iscb-fellows>)
 -  「がん」ばってます、DNA情報に基づくぴったり医療と健康の実現



- 松田 秀雄(まつだ ひでお) matsuda@ist.osaka-u.ac.jp
 - 大阪大学大学院情報科学研究科・バイオ情報工学専攻 教授
 - 日本バイオインフォマティクス学会長・理事長、バイオグリッドセンター関西・副理事長を歴任
 -  脂肪細胞がアンチメタボ細胞に変身！そのメカニズムは？



- 秋山 泰(あきやま ゆたか) akiyama@cs.titech.ac.jp
 - 東京工業大学大学院情報理工学研究科・計算工学専攻 教授
 - 産業総合研究所生命情報科学センター長、日本バイオインフォマティクス学会副会長を歴任
 -  世界最深度遺伝子探索でお口のなかの「細菌」事情を見る

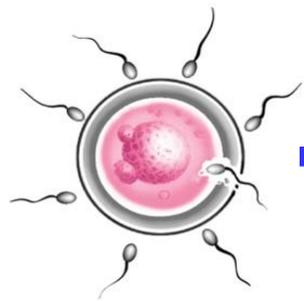
研究目的

- がんとメタボは国民の健康の最大関心事。
 - 「肥満は医学的介入が必要な病気である」(2013年6月18日 American Medical Association発表)。4°Cの部屋で暮らさせたマウスの脂肪細胞がベージュ色のアンチメタボ細胞に変身し、骨格筋の100倍の熱を産生することが判明。そのメカニズムの解明は、新たな視点からの肥満是正戦略につながり、肥満・メタボ社会に大きな衝撃を与える可能性がある。
 - 日本人の2人に1人が人生でがんと直面。がんは、時空間で進化する多様な不死細胞集団で、一旦効いたように見えた抗がん剤もやがて効かなくなる。かつてない規模のデータ解析により、薬剤耐性を獲得し、浸潤・転移を操る黒幕集団の社会を一網打尽にする。個々人が、「がんと平和条約」を締結できる作戦を立てられるようにしたい。
- 人はヒトだけでは生きていけないが …… 細菌との共暮らし
 - お口の中を超ディープに解析し、お口の中の「細菌」事情を見る。この「細菌」事情は、病気に影響。

用語解説「分子生物学のセントラルドグマ」

皆さんの人生(誕生、成長、結婚、子育て、そしてやがてやってくるボケ、がん、死)とは切ってもきれない「原理」が分子生物学のセントラルドグマです

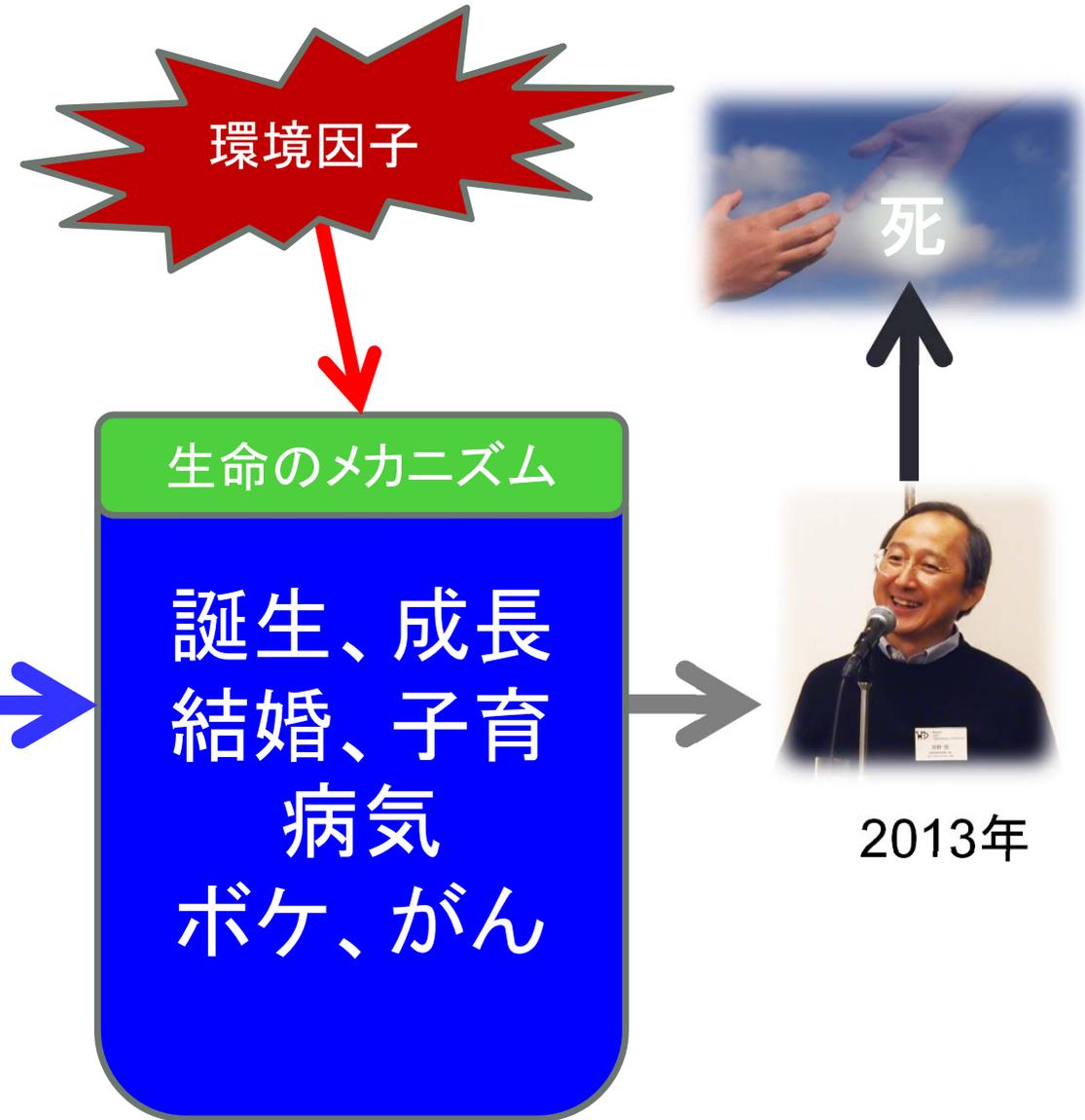
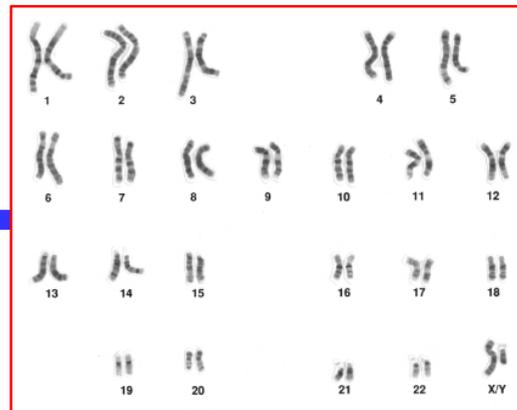
母のDNAと卵細胞



1954年

父のDNA

23組の染色体
30億×2文字の
ATCGのDNA情報



こんなニュースがありました

THE WALL STREET JOURNAL.

日本 ▾ ウォール・ストリート・ジャーナル 2013年 5月 14日 (火)

有料会員登録受付中
1カ月購読で3カ月読め
有料会

ホーム ▾ マーケット ▾ ビジネス ▾ 経済 ▾ テクノロジー ▾ 国際 ▾ 国内 ▾ オピニオン ▾ ライフ ▾ バロンズ ▾

TOP STORIES IN U.S.

1 of 12 **Massive Online Courses Woo Professors**

2 of 12 **New Tack in Preventing Hospital Infections**

3 of 12 **How Three Small Firms Face Health Law**

Sus to Ob

U.S. NEWS | Updated May 14, 2013, 9:25 a.m. ET

Angelina Jolie Says She Had Double Mastectomy

Article | Video | Comments (25)

Associated Press



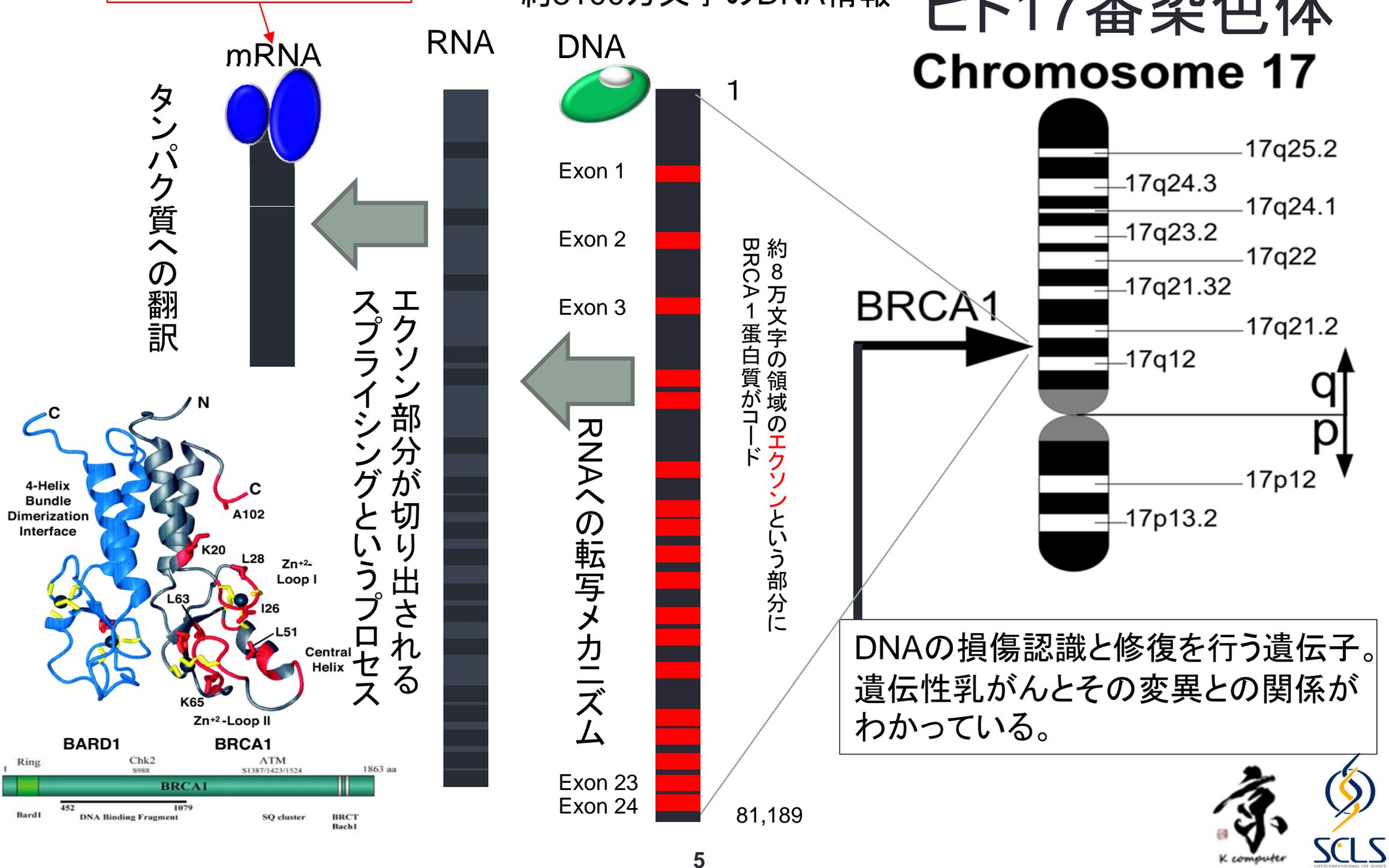
<http://www.youtube.com/watch?v=1qW3zwqp-kY>

セントラルドグマをアニメで見ると

遺伝子発現データ

約8100万文字のDNA情報

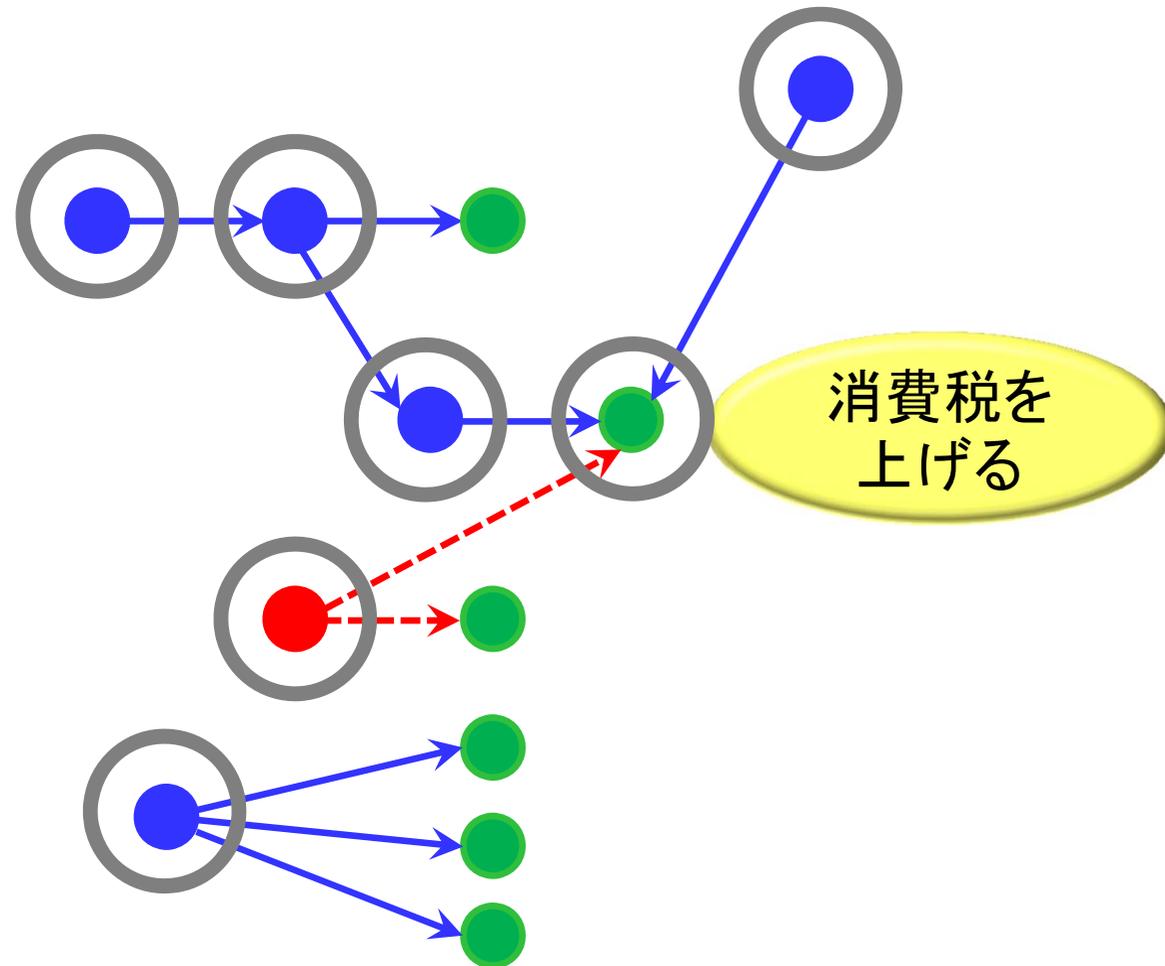
ヒト17番染色体 Chromosome 17



用語解説「遺伝子ネットワーク」

～「職場・社会における人間関係」のようなもの～

- 「働け」と命令する人
- 仕事のじゃまをする人



脂肪細胞からアンチメタボ細胞へ変身

- 肥満にとっては悪玉ともいわれる白色脂肪細胞が寒冷刺激によりベージュ色に変化します。このベージュ細胞は骨格筋の100倍の熱産生能力をもつアンチメタボ細胞で、その全遺伝子を「京」で解析した結果、熱産生の鍵遺伝子を惹起する新たなメカニズムが浮かび上がってきました。

「肥満」の脂肪細胞

白色脂肪細胞(普通の脂肪細胞)
(第1の脂肪細胞)



エネルギー貯蔵・
放出

UCP1

褐色脂肪細胞
(第2の脂肪細胞)
ミトコンドリア



「暑い人」がいる！

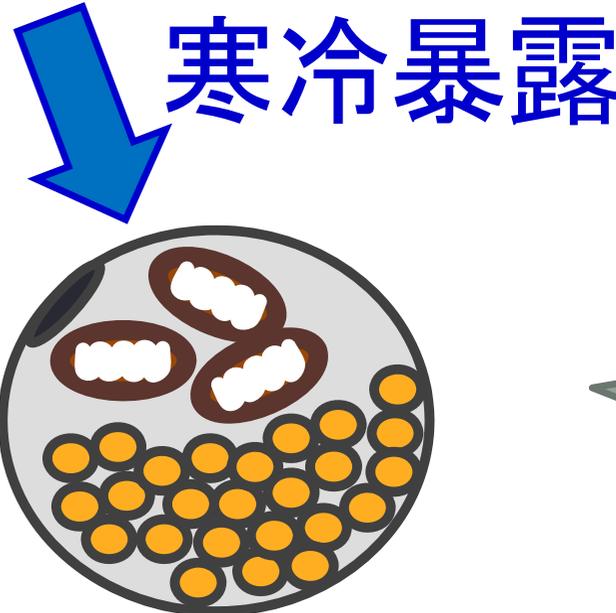
脂肪酸酸化・熱産生

この熱産生能力はUCP1に起因することが知られている。褐色脂肪細胞はヒトでは幼児期のみ存在すると思われてきたが、2009年にPETによる測定でヒト成人でもその存在が確認された。

「寒くても平気な人」
がいる！

ベージュ脂肪細胞
(第3の脂肪細胞)

白色脂肪細胞が、寒冷曝露等の刺激を受けるとUCP1の発現が誘導され褐色化(browning)が起こり、ベージュ脂肪細胞へと変化することで、褐色脂肪細胞と同様の100倍の熱産生が生じる。



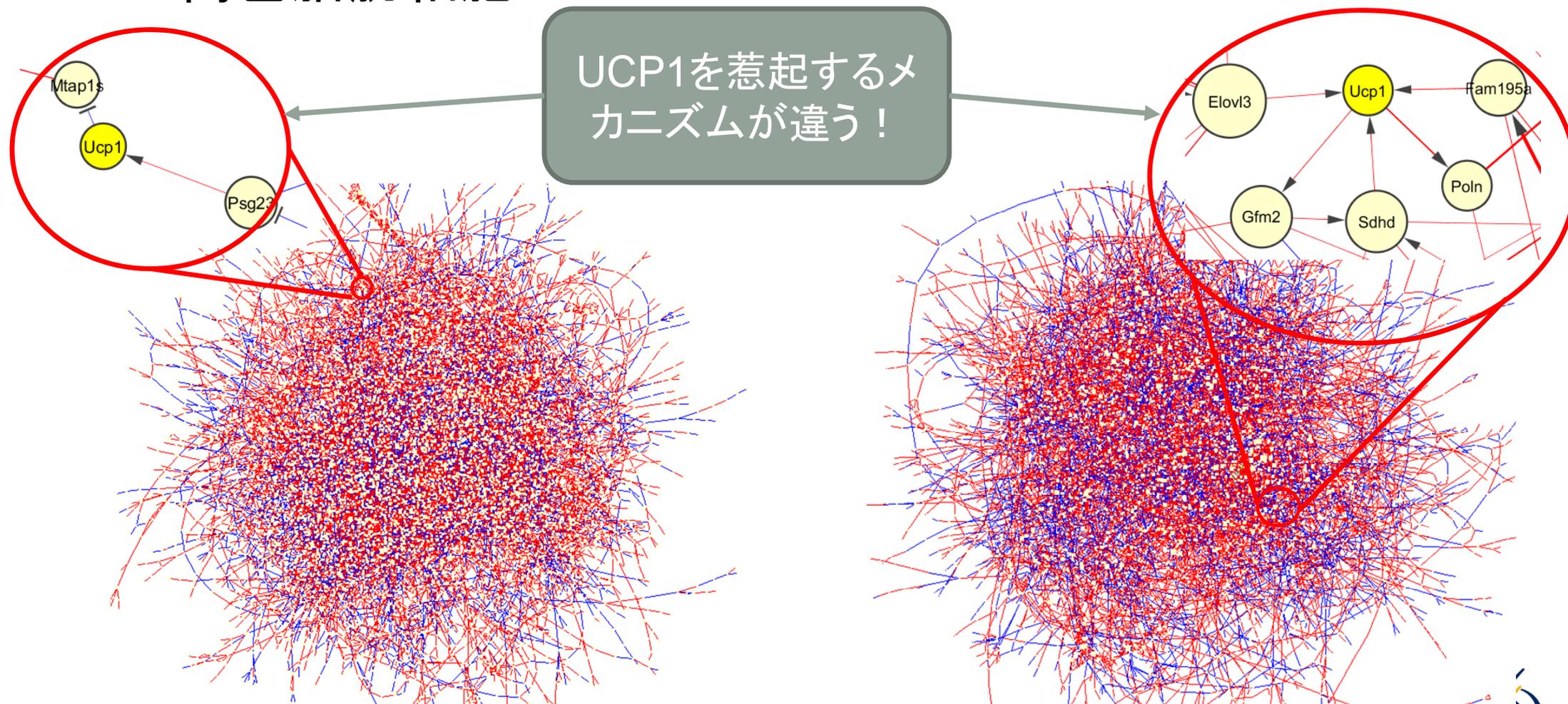
成人での褐色脂肪細胞の減少が、
中年太りの大きな原因

「京」で全遺伝子のネットワークを推定

- 寒冷刺激で発現が誘導された全遺伝子(約1万)について遺伝子ネットワークを構築(BENIGNというソフトを開発)、UCP1の発現を誘導する新たな機構がネットワーク解析から示唆され、現在、実験により検証中

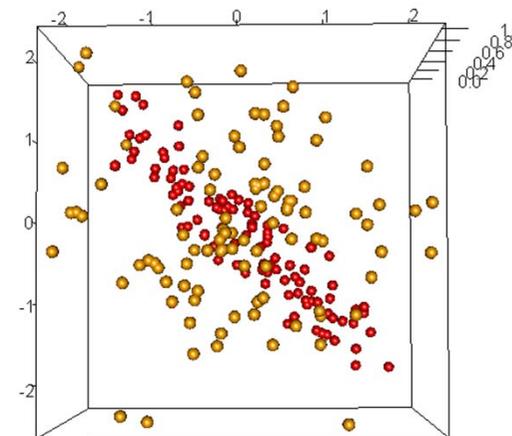
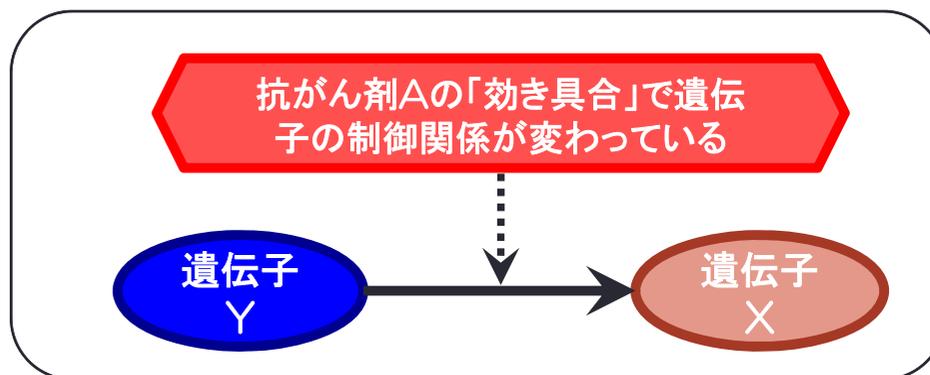
褐色脂肪細胞

ベージュ脂肪細胞



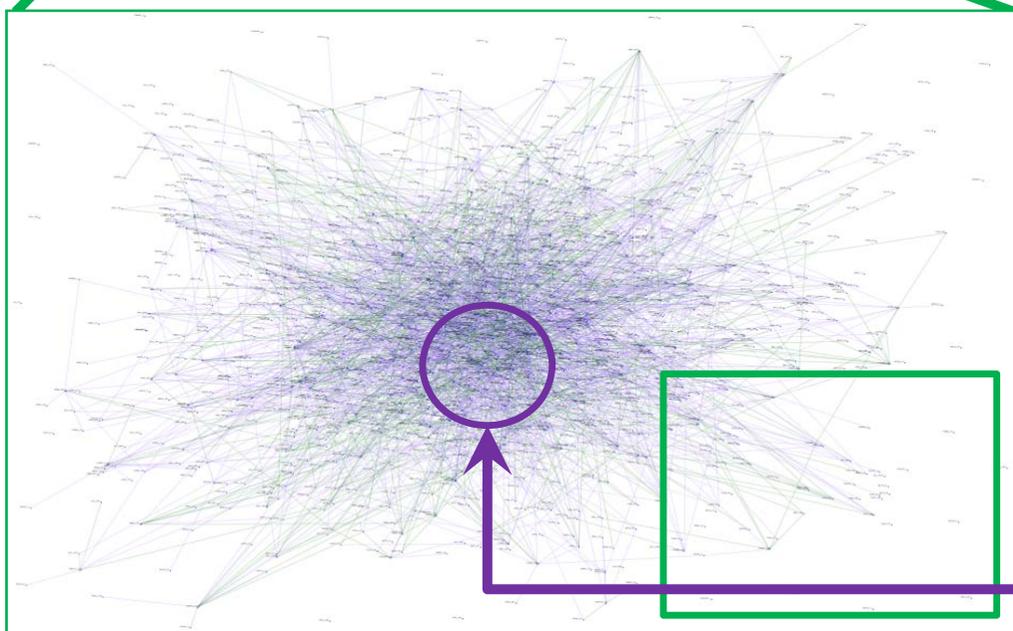
薬剤耐性がん

- がんは抗がん剤に対してやがて耐性を獲得します。「京」によるかつてない規模のデータ解析により、抗がん剤に対する薬剤耐性とがんのシステム異常を約400億個の遺伝子因果関係として抽出し、その本態に迫っています。
- データ: “Sanger Genomics of Drug Sensitivity in Cancer”
 - 728の様々ながん細胞株の遺伝子発現プロファイルデータ(13,435遺伝子)
 - 142種の化合物(抗がん剤及びその候補)に対する全がん細胞株のIC50スコア(全がん細胞の50%が死滅する薬剤濃度)
- ソフトウェア: SiGN-L1 (グランドチャレンジで開発)
 - 多数の検体・細胞株があるとき、抗がん剤が効く・効かないのなどの度合の視点から、個々人の遺伝子ネットワークを推定できる

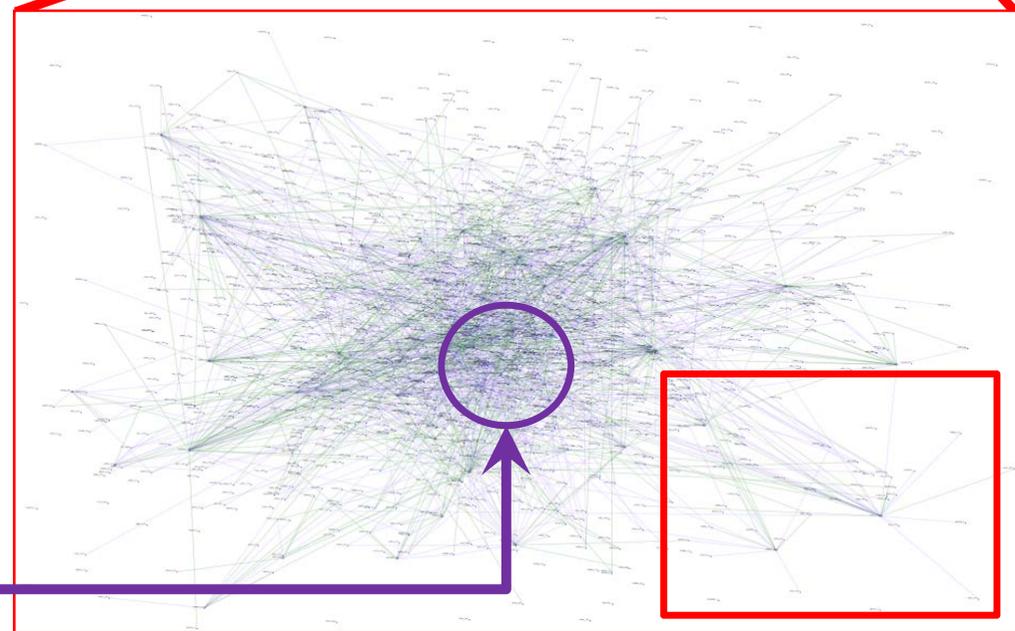


400億個の遺伝子因果の解析のために4次元情報(がん細胞株、転写因子、その標的遺伝子、化合物)の2次元圧縮化法を考案し、遺伝子制御効果の抽出法を開発して、現在、解析進行中

効く 抗がん剤Aの効き具合(IC50スコア) 効かない



抗がん剤Aの効く患者さん



抗がん剤Aの効かなくなった患者さん

抗がん剤Aの効く・効かないの度合いで変化する遺伝子因果の関係をネットワークとして抽出

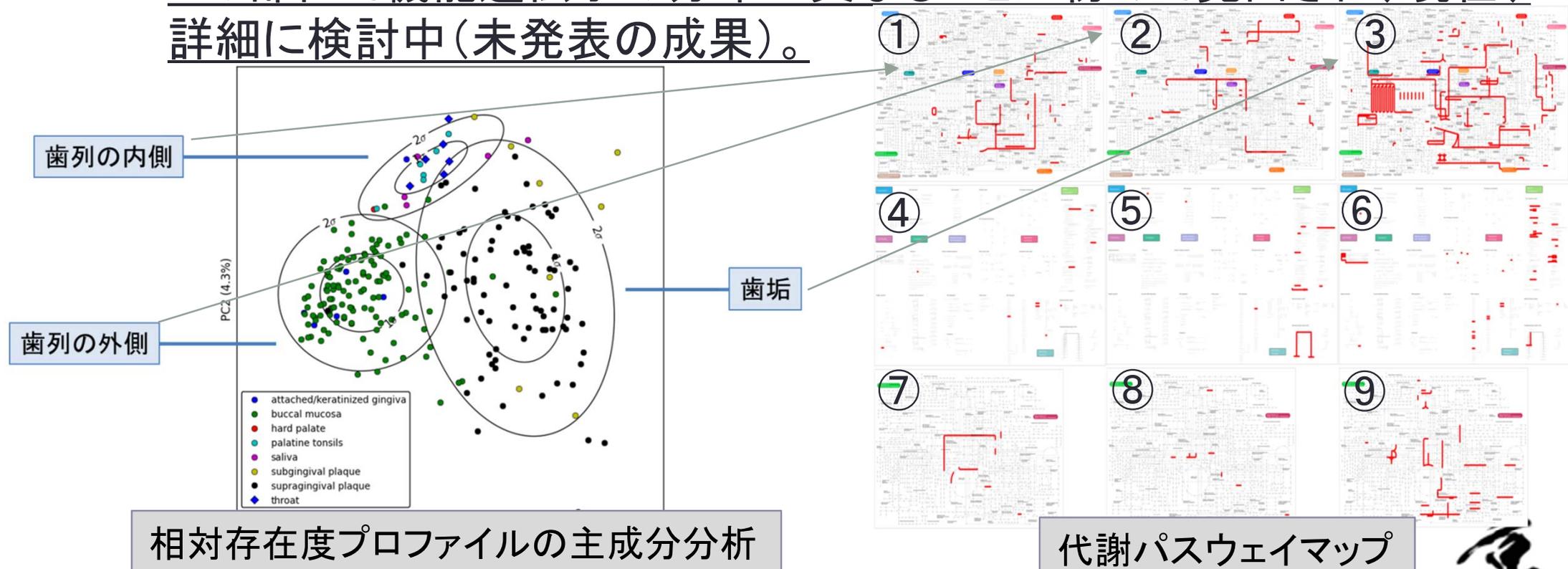
お口の中の「細菌」事情(メタゲノム解析)

■メタゲノム解析？

- 環境中(たとえば口の中や腸内)の細菌は極めて多様で、この環境中の巨大な遺伝子プールを解析する手法で、細菌叢を培養に依存することなくまるごとゲノム解析するのが「メタゲノム解析」
 - 次世代シーケンサーを使ってたくさんの細菌混ぜこぜのゲノムシーケンズデータがでてくる。
 - このシーケンズデータを解析して、この巨大な遺伝子プールにどんな遺伝子があるかを調べる。
- ## ■お口の中は細菌の温床・・・お尻より汚い
- 加齢による免疫能の低下に伴い日和見菌が増加→日和見感染症
 - う蝕(歯の実質欠損)病原菌
 - 歯周病菌
 - などなど、数百の細菌がしられている

お口の中の「細菌」事情は「9の部位で機能遺伝子の分布が異なる」

- メタゲノム解析パイプラインの開発で超ディープ・データ解析
 - 従来法(BLASTX)の約100倍の高速化を実現し、さらに「京」で超並列化・高速計算するGHOST-MPを開発
- ヒト口腔内微生物叢のメタゲノム解析への適用
 - 口腔内9部位(唾液、硬口蓋、口蓋扁桃、咽喉、舌背、角化歯肉、頬粘膜、歯肉縁上の歯垢、歯肉縁下の歯垢)の422サンプルを解析した。
 - 9の部位で機能遺伝子の分布が異なることが初めて見出され、現在、詳細に検討中(未発表の成果)。



「京」利用

- アンチメタボ細胞の遺伝子ネットワーク
 - BENIGNで1万遺伝子ネットワークを推定するには、「京」の20000ノードを使って2時間程度に短縮できた。
- 薬剤感受性とがんの遺伝子ネットワーク
 - 解析時間とジョブ数制限から、13,435遺伝子を対象とした遺伝子ネットワーク推定において、「親」になれる遺伝子を転写因子1255遺伝子に限定してネットワークを推定。1化合物に対して、1024ノードを使ったジョブで約20分の時間がかかった。これを101化合物に対して実行。
 - 遺伝子ネットワークにおける偽陽性の遺伝子因果の部分を、巧妙な繰り返し計算により大幅に削減できる新開発のRecursive Elastic Net (Rを使っている)を使うことにより、1024ノードで約200分の時間がかかると推定。「京」のR対応をまって開始。日本では「京」以外では解析不可能。
- お口の中の「細菌」事情
 - 検索速度である500 Millionリード/時間を「京」で達成(リードとは次世代シーケンサーから出てくる100文字前後DNA文字列の断片)
 - ちなみに、最先端のシーケンサーからは1回の運転(11日)で約7000Mリードがでてくる。

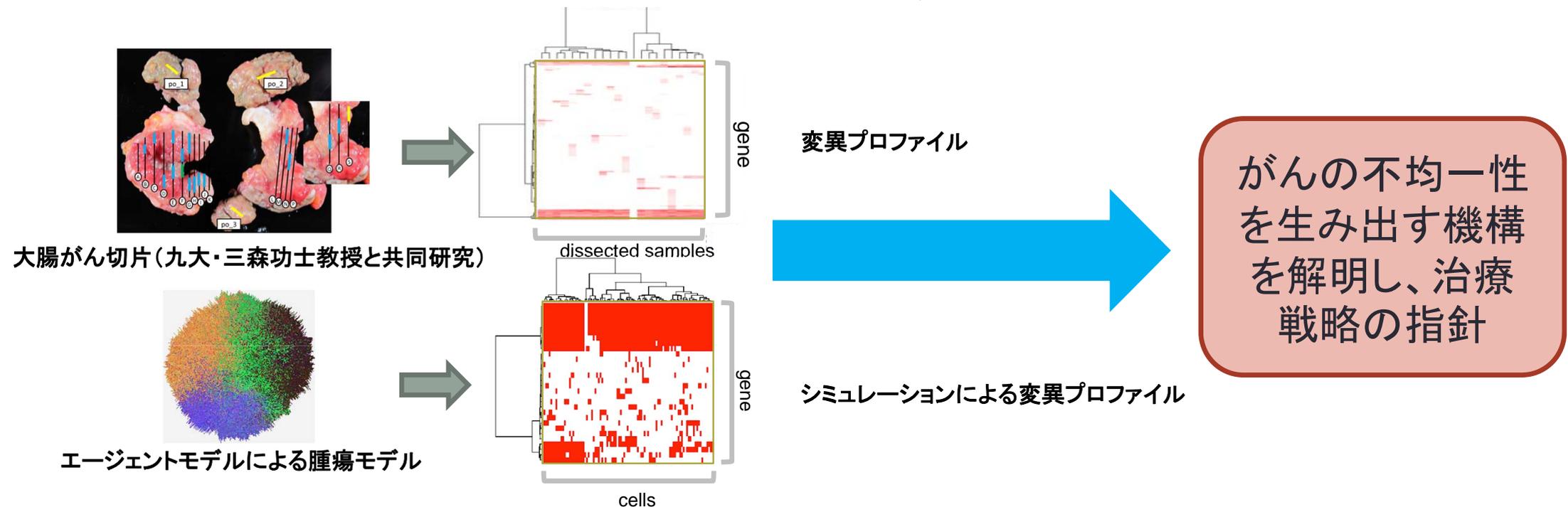
応用・展開

■ アンチメタボ細胞解析

- 肥満・メタボ社会における新たな肥満是正戦略につなげたい。

■ がん

- がんの基礎研究、並びに、個別化医療へ展開したい。
- とくに、がんの進化シミュレーションを「京」で大規模にできるように準備している。

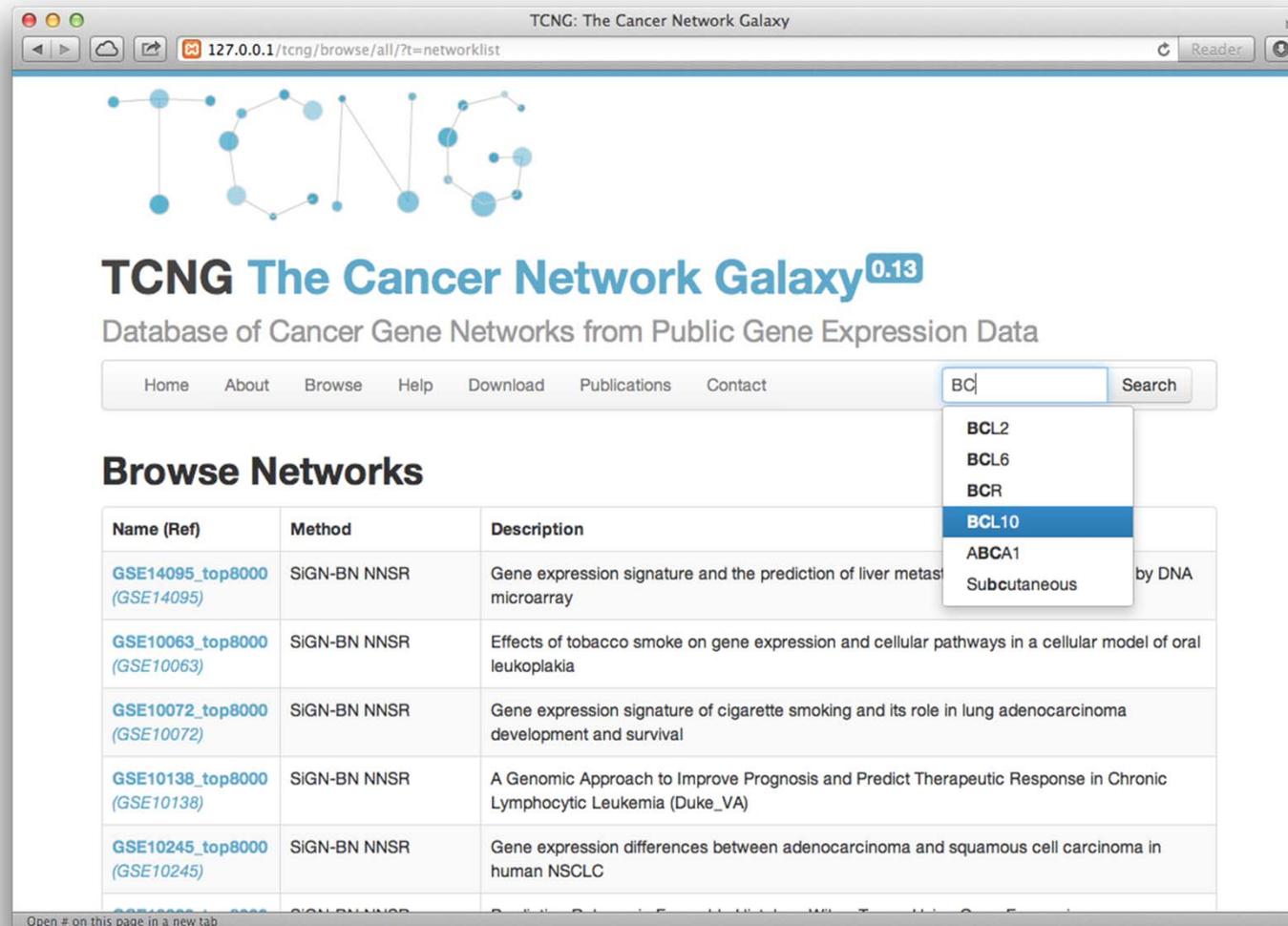


■ お口の中の「細菌」事情

- 世界最深度遺伝子探索ツールGHOST-MPで「京」を様々な「環境遺伝子プール」の解析に利用を広げたい。

スケジュール

- 成果は論文としてまとまった段階で発表します。
- また、遺伝子ネットワークの推定結果については、The Cancer Network Galaxy (TCNG) (網羅的がん遺伝子ネットワークのデータベース)に随時公開しています。 <http://tcng.hgc.jp/>



The screenshot shows the TCNG The Cancer Network Galaxy website. The browser address bar displays "127.0.0.1/tcng/browse/all/?t=networklist". The page title is "TCNG The Cancer Network Galaxy 0.13" and the subtitle is "Database of Cancer Gene Networks from Public Gene Expression Data". A navigation menu includes "Home", "About", "Browse", "Help", "Download", "Publications", and "Contact". A search bar contains the text "BCL" and a "Search" button. A dropdown menu is open, showing a list of gene symbols: "BCL2", "BCL6", "BCR", "BCL10", "ABCA1", and "Subcutaneous". Below the search bar, the "Browse Networks" section is visible, featuring a table with columns for "Name (Ref)", "Method", and "Description".

Name (Ref)	Method	Description
GSE14095_top8000 (GSE14095)	SiGN-BN NNSR	Gene expression signature and the prediction of liver metastasis by DNA microarray
GSE10063_top8000 (GSE10063)	SiGN-BN NNSR	Effects of tobacco smoke on gene expression and cellular pathways in a cellular model of oral leukoplakia
GSE10072_top8000 (GSE10072)	SiGN-BN NNSR	Gene expression signature of cigarette smoking and its role in lung adenocarcinoma development and survival
GSE10138_top8000 (GSE10138)	SiGN-BN NNSR	A Genomic Approach to Improve Prognosis and Predict Therapeutic Response in Chronic Lymphocytic Leukemia (Duke_VA)
GSE10245_top8000 (GSE10245)	SiGN-BN NNSR	Gene expression differences between adenocarcinoma and squamous cell carcinoma in human NSCLC

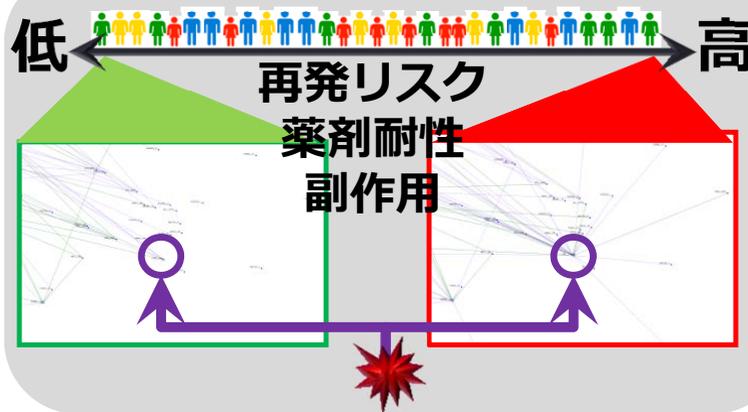
まとめ

- 生命システムの背後にあるシステムの設計原理は、最も明らかになっている遺伝継承の原理を除き、あまり明らかではない。
- 物理モデルを高度に並列化するというアプローチではなく、大規模データ解析(ビッグデータからの意味抽出)という方法論が有効。シミュレーションも活用。

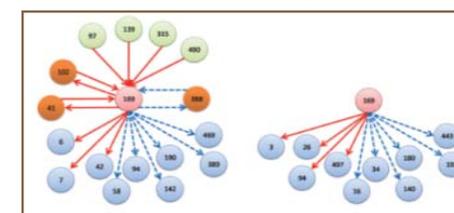
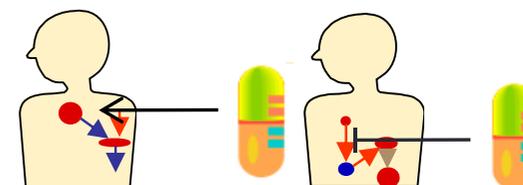
生命プログラムとその多様性の理解



パーソナルゲノムと生物多様性の理解の深化



細胞やがんの個性を見だし、それらの背後にある分子ネットワークを描出



病態を御すための方法論、及び医療介入の予測法の構築