



成人T細胞白血病・リンパ腫における システム異常の網羅的解明 —大規模ゲノムデータ解析パイプラインの開発—

研究・開発機関 : 東京大学医科学研究所、京都大学医学研究科
 利用施設 : スーパーコンピュータ「京」、東大ヒトゲノム解析センタースパコン
 計算規模 : 「京」3000ノードで8万ノード時間、
 HGC (Shirokane, 150FLOPS占有)で60日
 利用ソフトウェア : 大規模ゲノムシーケンス高精度解析パイプライン Genomon

Before

- 成人T細胞白血病・リンパ腫は乳児期にHTLV-1ウイルスに感染したT細胞が、数十年間にわたってさまざまな遺伝子の変化が生ずることによってATLの発症に至ると考えられています。
- しかし、従来こうした遺伝子の変異については多くが不明のまま、根治的な治療手段は知られていませんでした。

After

- 多数の症例において次世代シーケンサ(遺伝子解析機器)とスーパーコンピュータを用いた大規模データ解析を行うことにより、本疾患の遺伝子異常を網羅的に解明できました。
- ATLの発生仕組みの解明に大きな進展をもたらすのみならず、本疾患を克服するための診断や治療に関して大変重要な知見を与えました。

背景と目的

成人T細胞*1白血病・リンパ腫(adult T-cell leukemia lymphoma: ATL)はヒトT細胞白血病ウイルス1型(human T-cell leukemia virus type-1: HTLV-1)の感染によって生じる血液がんの一つです。現在、日本だけでも約120万人(全世界で2000万人)が同ウイルスに感染しており、このうち年間1000人程度(生涯で5%)の方がATLを発症すると推定されています。

本疾患は極めて悪性度の高いがんで、ひとたび発症すれば既存の抗がん剤では十分な治療効果を得ることが難しく、同種造血幹細胞移植を除いて根治的な治療手段は知られていません。

ATLは乳児期に主として母乳を通じてHTLV-1ウイルスがT細胞に感染したのち、数十年の年月を経て発症に至ります。この間に感染したT細胞に蓄積する「遺伝子の変異」がその本質的な原因になっていると考えられています。

本症の克服のためには、その発症に関わるこれらの遺伝子の異常(ゲノムから遺伝子発現、エピゲノム、コピー数)を明らかにすることによってその分子メカニズムを解明し、これに基づいて新たな発症予測の方法や有効な治療薬の開発を行うことが重要となっていました。

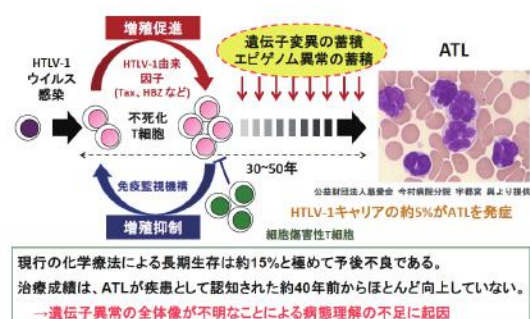


図1.成人T細胞白血病・リンパ腫の発生プロセス

利用成果

研究チーム*2は400例以上のATL症例に対して大規模な遺伝子解析*3を行い、ATLの遺伝子異常の全貌を解明することに成功しました。全エクソン解析・全ゲノム解析・トランスクリプトーム解析などの次世代シーケンサを用いた解析およびマイクロアレイを用いたコピー数異常やDNAメチル化の解析を組み合わせて、スーパーコンピュータを用いた大規模高速データ解析により、さまざまな遺伝子の異常を網羅的に明らかにしました。

本研究の成果はATLの発生仕組みの解明に大きな進展をもたらすのみならず、本疾患を克服するための診断や治療に関して大変重要な知見を与えています。

今回初めて見出された異常の多くは、大変頻度も高く、また分子創薬の標的として好都合な特性を備えており、この知見に基づいた新規診断技術、治療薬の開発が期待されます。

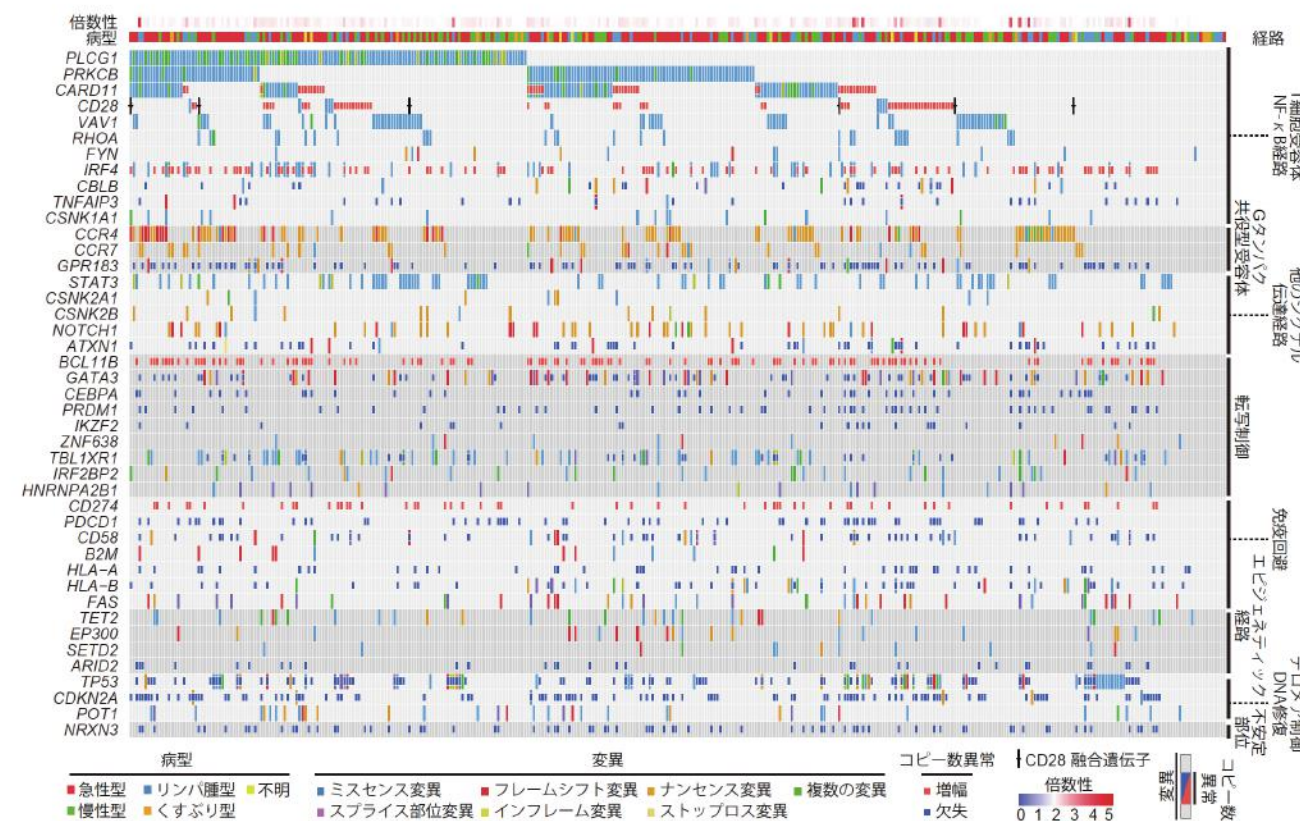


図2. 世界で初めてのATL遺伝子異常の全体像(試料提供:小川誠司教授)

本研究は、文部科学省HPCI戦略プログラム分野1「予測する生命科学・医療および創薬基盤」の一環として実施したものです。(Nature Genetics 2015発表)

T細胞*1:リンパ球の一種で、骨髄で産生された前駆細胞が胸腺での選択を経て分化成熟したもの。
 研究チーム*2: 京都大学大学院医学研究科腫瘍生物学 小川誠司 教授、宮崎大学医学部内科学講座消化器血液学分野(第二内科) 下田和哉 教授、東京大学医学研究所附属ヒトゲノム解析センター 宮野悟 教授、国立がん研究センター研究所がんゲノミクス研究分野 柴田龍弘 分野長、京都大学ウイルス研究所 ウイルス制御研究領域 松岡雅雄 教授、東京大学大学院新領域創成科学研究科 メディカルゲノム専攻 渡邊俊樹 教授を中心とする研究チーム

遺伝子解析*3: 病気のリスクを高める、または治療に対する患者の反応に影響を与える可能性のある変異(変化)を探るDNAサンプル研究