

平成 28 年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

- 事業名 : (日本語) 次世代がん医療創生研究事業  
(英語) Project for Cancer Research and Therapeutic Evolution
- 研究開発課題名 : (日本語) 微小環境多様性に連動する難治がんの分子遺伝学的多様性創成機構の  
解明と新たながん治療法・予測医療技術の開発  
(英語) Understanding of molecular mechanisms to generate genetic heterogeneity  
associated with micro-environmental diversity for development of novel therapy  
and diagnostic technology in intractable cancers.
- 研究開発担当者 (日本語) 国立研究開発法人国立がん研究センター研究所  
がんゲノミクス研究分野 分野長
- 所属 役職 氏名 : 柴田 龍弘  
(英語) National Cancer Center Research Institute, Division of  
Cancer Genomics, Chief, Tatsuhiko Shibata
- 実施期間 : 平成 28 年 5 月 25 日 ~ 平成 29 年 3 月 31 日
- 分担研究 (日本語) 研究の総括並びに腫瘍分子遺伝学的多様性創出機構の解明と治療戦略  
開発課題名 : 創出  
(英語) Understanding of molecular mechanisms to generate genetic heterogeneity  
associated with micro-environmental diversity for development of novel therapy  
and diagnostic technology in intractable cancers.
- 研究開発分担者 (日本語) 国立研究開発法人国立がん研究センター研究所  
がんゲノミクス研究分野 分野長
- 所属 役職 氏名 : 柴田 龍弘  
(英語) National Cancer Center Research Institute, Division of  
Cancer Genomics, Chief, Tatsuhiko Shibata

分担研究 (日本語) 腫瘍内における腫瘍分子遺伝学的多様性創出機構の解明と治療戦略創出  
開発課題名 : (英語) Understanding of molecular mechanisms to generate genetic heterogeneity  
associated with micro-environmental diversity for development of novel therapy  
and diagnostic technology in intractable cancers.

研究開発分担者 (日本語) 国立大学法人九州大学病院別府病院 外科 教授  
所属 役職 氏名 : 三森 功士  
(英語) Kyushu University Hospital, Surgery, Professor, Koshi Mimori

分担研究 (日本語) 腫瘍微小環境因子を加味したがん多様性創出モデルの構築並びに  
開発課題名 : 腫瘍微小環境の評価に向けた新たな情報開設ツールの開発・検討  
(英語) Modeling of genetic and micro-environmental heterogeneity in cancer and  
development of novel informatics tools to evaluate tumor microenvironments

研究開発分担者 (日本語) 国立大学法人東京大学医科学研究所 ヘルスインテリジェンスセンター  
所属 役職 氏名 : 健康医療計算科学分野 助教 新井田厚司  
(英語) The University of Tokyo, The Institute of Medical Science,  
Health Intelligence Center,  
Division of Health Medical Computational Science,  
Assistant Professor, Atsushi Niida

分担研究 (日本語) 腫瘍微小環境の分子学的評価に向けた情報解析ツール開発、並びに  
開発課題名 : 腫瘍微小環境因子を加味したがん多様性創出モデルの構築  
(英語) Modeling of genetic and micro-environmental heterogeneity in cancer and  
development of novel informatics tools to evaluate tumor microenvironments

研究開発分担者 (日本語) 国立大学法人東京大学医科学研究所 ヒトゲノム解析センター  
所属 役職 氏名 : ゲノム医科学分野 助教 山崎 智  
(英語) The University of Tokyo, The Institute of Medical Science,  
Human Genome Center  
Laboratory of Molecular Medicine,  
Assistant Professor, Satoshi Yamasaki

## II. 成果の概要（総括研究報告）

肝臓がん・胆道がん手術検体コホートオミックスデータについて、その多様性とゲノム変化、微小環境との関連について解析を進めた。肝内胆管がんについては同一症例複数領域につき全エクソン・RNA シーケンス・TCR レパトア解析を実施した。膵がん剖検例について、核酸抽出と評価を行った。HLA タイピング手法を開発・評価し、他の方法に対する優位性が示せた。がんの微小環境構成細胞種の推定法を開発し、様々な免疫関連モジュールの抽出に成功した。がん進化シミュレーションモデル解析ツール整備を進めた。

By analyzing molecular genetic data of the cohorts of hepatocellular and biliary tract cancers, we investigated the association between tumor genetic heterogeneity and micro-environmental changes. Multi-regional whole exome/transcriptome/TCR repertoire sequencing was conducted in intrahepatic cholangiocarcinoma samples. We checked DNA quality from autopsy cases with pancreatic cancer. We developed and valued our original analytical pipeline for HLA genotyping. A novel method to identify cell types in tumor microenvironments was developed, and we succeeded to extract immune-modules from cancer tissue RNAseq data. We have continued to upgrade tools for simulating clonal evolution models in cancer.

## III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 0 件、国際誌 26 件）

1. Clinical Significance of *FANCD2* Gene Expression and its Association with Tumor Progression in Hepatocellular Carcinoma. Komatsu H, Masuda T, Iguchi T, Nambara S, Sato K, Hu Q, Hirata H, Ito S, Eguchi H, Sugimachi K, Eguchi H, Doki Y, Mori M, Mimori K. *Anticancer Res.* 2017,37(3),1083-1090.
2. Clinical Impact of Tumor-Infiltrating Lymphocytes in Esophageal Squamous Cell Carcinoma. Sudo T, Nishida R, Kawahara A, Saisho K, Mimori K, Yamada A, Mizoguchi A, Kadoya K, Matono S, Mori N, Tanaka T, Akagi Y. *Ann Surg Oncol.* 2017 Feb, Epub.
3. Downregulation of *ST6GALNAC1* is associated with esophageal squamous cell carcinoma development. Iwaya T, Sawada G, Amano S, Kume K, Ito C, Endo F, Konosu M, Shioi Y, Akiyama Y, Takahara T, Otsuka K, Nitta H, Koeda K, Mizuno M, Nishizuka S, Sasaki A, Mimori K. *Int J Oncol.* 2017,50(2),441-447.
4. Overexpression of *CXCR7* Is a Novel Prognostic Indicator in Gastric Cancer. Nambara S, Iguchi T, Oki E, Tan P, Maehara Y, Mimori K. *Dig Surg.* 2016,.
5. The Expression of *CCAT2*, a Novel Long Noncoding RNA Transcript, and rs6983267 Single-Nucleotide Polymorphism Genotypes in Colorectal Cancers. Kasagi Y, Oki E, Ando K, Ito S, Iguchi T, Sugiyama M, Nakashima Y, Ohgaki K, Saeki H, Mimori K, Maehara Y. *Oncology.* 2017,92(1),48-54.
6. miR-146a Polymorphism (rs2910164) Predicts Colorectal Cancer Patients' Susceptibility to Liver Metastasis. Iguchi T, Nambara S, Masuda T, Komatsu H, Ueda M, Kidogami S, Ogawa Y, Hu Q, Sato K, Saito T, Hirata H, Sakimura S, Uchi R, Hayashi N, Ito S, Eguchi H, Sugimachi K, Maehara Y, Mimori K. *PLoS One.* 2016,11(11),e0165912.

7. Attenuated RND1 Expression Confers Malignant Phenotype and Predicts Poor Prognosis in Hepatocellular Carcinoma. Komatsu H, Iguchi T, Masuda T, Hirata H, Ueda M, Kidogami S, Ogawa Y, Sato K, Hu Q, Nambara S, Saito T, Sakimura S, Uchi R, Ito S, Eguchi H, Sugimachi K, Eguchi H, Doki Y, Mori M, Mimori K. *Ann Surg Oncol*. 2017,24(3),850-859.
8. Somatic mutations in plasma cell-free DNA are diagnostic markers for esophageal squamous cell carcinoma recurrence. Ueda M, Iguchi T, Masuda T, Nakahara Y, Hirata H, Uchi R, Niida A, Momose K, Sakimura S, Chiba K, Eguchi H, Ito S, Sugimachi K, Yamasaki M, Suzuki Y, Miyano S, Doki Y, Mori M, Mimori K. *Oncotarget*. 2016,7(38),62280-62291.
9. HMGA1 silencing reduces stemness and temozolomide resistance in glioblastoma stem cells. Colamaio M, Tosti N, Puca F, Mari A, Gattardo R, Kuzay Y, Federico A, Pepe A, Sarnataro D, Ragozzino E, Raia M, Hirata H, Gemei M, Mimori K, Del Vecchio L, Battista S, Fusco A. *Expert Opin Ther Targets*. 2016,20(10),1169-79.
10. 8q24 Polymorphisms and Diabetes Mellitus Regulate Apolipoprotein A-IV in Colorectal Carcinogenesis. Sugimachi K, Yamaguchi R, Eguchi H, Ueda M, Niida A, Sakimura S, Hirata H, Uchi R, Shinden Y, Iguchi T, Morita K, Yamamoto K, Miyano S, Mori M, Maehara Y, Mimori K. *Ann Surg Oncol*. 2016,23(Suppl 4),546-551.
11. Expression of PD-L1 and HLA Class I in Esophageal Squamous Cell Carcinoma: Prognostic Factors for Patient Outcome. Ito S, Okano S, Morita M, Saeki H, Tsutsumi S, Tsukihara H, Nakashima Y, Ando K, Imamura Y, Ohgaki K, Oki E, Kitao H, Mimori K, Maehara Y. *Ann Surg Oncol*. 2016,23(Suppl 4),508-515.
12. Rapid diagnosis of lymph node metastasis in breast cancer using a new fluorescent method with  $\gamma$ -glutamyl hydroxymethyl rhodamine green. Shinden Y, Ueo H, Tobo T, Gamachi A, Utou M, Komatsu H, Nambara S, Saito T, Ueda M, Hirata H, Sakimura S, Takano Y, Uchi R, Kurashige J, Akiyoshi S, Iguchi T, Eguchi H, Sugimachi K, Kubota Y, Kai Y, Shibuta K, Kijima Y, Yoshinaka H, Natsugoe S, Mori M, Maehara Y, Sakabe M, Kamiya M, Kakareka JW, Pohida TJ, Choyke PL, Kobayashi H, Ueo H, Urano Y, Mimori K. *Sci Rep*. 2016,6:27525.
13. HOXB7 Expression is a Novel Biomarker for Long-term Prognosis After Resection of Hepatocellular Carcinoma. Komatsu H, Iguchi T, Masuda T, Ueda M, Kidogami S, Ogawa Y, Nambara S, Sato K, Hu Q, Saito T, Hirata H, Sakimura S, Uchi R, Hayashi N, Ito S, Eguchi H, Sugimachi K, Eguchi H, Doki Y, Mori M, Mimori K. *Anticancer Res*. 2016,36(6),2767-73.
14. Aberrant Methylation of FOXE1 Contributes to a Poor Prognosis for Patients with Colorectal Cancer. Sugimachi K, Matsumura T, Shimamura T, Hirata H, Uchi R, Ueda M, Sakimura S, Iguchi T, Eguchi H, Masuda T, Morita K, Takenaka K, Maehara Y, Mori M, Mimori K. *Ann Surg Oncol*. 2016,23(12),3948-3955.
15. Decreased Expression of Fructose-1,6-bisphosphatase Associates with Glucose Metabolism and Tumor Progression in Hepatocellular Carcinoma. Hirata H, Sugimachi K, Komatsu H, Ueda M, Masuda T, Uchi R, Sakimura S, Nambara S, Saito T, Shinden Y, Iguchi T, Eguchi H, Ito S, Terashima K, Sakamoto K, Hirakawa M, Honda H, Mimori K. *Cancer Res*. 2016,76(11),3265-76.
16. Increased Copy Number of the Gene Encoding SF3B4 Indicates Poor Prognosis in Hepatocellular Carcinoma. Iguchi T, Komatsu H, Masuda T, Nambara S, Kidogami S, Ogawa Y, Hu Q, Saito T, Hirata H, Sakimura S, Uchi R, Hayashi N, Ito S, Eguchi H, Sugimachi K, Maehara Y, Mimori K. *Anticancer Res*. 2016,36(5),2139-44.

17. Downregulation of SIRT4 Expression Is Associated with Poor Prognosis in Esophageal Squamous Cell Carcinoma. Nakahara Y, Yamasaki M, Sawada G, Miyazaki Y, Makino T, Takahashi T, Kurokawa Y, Nakajima K, Takiguchi S, Mimori K, Mori M, Doki Y. *Oncology*. 2016,90(6),347-55.
18. Integrated Molecular Profiling of Human Gastric Cancer Identifies DDR2 as a Potential Regulator of Peritoneal Dissemination. Kurashige J, Hasegawa T, Niida A, Sugimachi K, Deng N, Mima K, Uchi R, Sawada G, Takahashi Y, Eguchi H, Inomata M, Kitano S, Fukagawa T, Sasako M, Sasaki H, Sasaki S, Mori M, Yanagihara K, Baba H, Miyano S, Tan P, Mimori K. *Sci Rep*. 2016,6:22371.
19. Clinical and biological significance of circulating tumor cells in cancer. Masuda T, Hayashi N, Iguchi T, Ito S, Eguchi H, Mimori K. *Mol Oncol*. 2016,10(3),408-17.
20. Integrated Multiregional Analysis Proposing a New Model of Colorectal Cancer Evolution. Uchi R, Takahashi Y, Niida A, Shimamura T, Hirata H, Sugimachi K, Sawada G, Iwaya T, Kurashige J, Shinden Y, Iguchi T, Eguchi H, Chiba K, Shiraishi Y, Nagae G, Yoshida K, Nagata Y, Haeno H, Yamamoto H, Ishii H, Doki Y, Iinuma H, Sasaki S, Nagayama S, Yamada K, Yachida S, Kato M, Shibata T, Oki E, Saeki H, Shirabe K, Oda Y, Maehara Y, Komune S, Mori M, Suzuki Y, Yamamoto K, Aburatani H, Ogawa S, Miyano S, Mimori K. *PLoS Genet*. 2016,12(2),e1005778.
21. Genomic Landscape of Esophageal Squamous Cell Carcinoma in a Japanese Population. Sawada G, Niida A, Uchi R, Hirata H, Shimamura T, Suzuki Y, Shiraishi Y, Chiba K, Imoto S, Takahashi Y, Iwaya T, Sudo T, Hayashi T, Takai H, Kawasaki Y, Matsukawa T, Eguchi H, Sugimachi K, Tanaka F, Suzuki H, Yamamoto K, Ishii H, Shimizu M, Yamazaki H, Yamazaki M, Tachimori Y, Kajiyama Y, Natsugoe S, Fujita H, Mafune K, Tanaka Y, Kelsell DP, Scott CA, Tsuji S, Yachida S, Shibata T, Sugano S, Doki Y, Akiyama T, Aburatani H, Ogawa S, Miyano S, Mori M, Mimori K. *Gastroenterology*. 2016,S0016-5085(16)00134-7.
22. Clinical and biological significance of transcription termination factor, RNA polymerase I in human liver hepatocellular carcinoma. Komatsu H, Iguchi T, Ueda M, Nambara S, Saito T, Hirata H, Sakimura S, Takano Y, Uchi R, Shinden Y, Eguchi H, Masuda T, Sugimachi K, Eguchi H, Doki Y, Mori M, Mimori K. *Oncol Rep*. 2016,35(4):2073-80.
23. 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.
24. Marotta M, Onodera T, Johnson J, Budd GT, Watanabe T, Cui X, Giuliano AE, Niida A, Tanaka H. Palindromic amplification of the ERBB2 oncogene in primary HER2-positive breast tumors. *Sci Rep*. 2017 Feb 17;7:41921. doi: 10.1038/srep41921.
25. Yamamoto KN, Yachida S, Nakamura A, Niida A, Oshima M, De S, Rosati LM, Herman JM, Iacobuzio-Donahue CA, Haeno H. Personalized Management of Pancreatic Ductal Adenocarcinoma Patients Through Computational Modeling. *Cancer Res*. 2017 Apr 5. pii: canres.1208.2016.
26. 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.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. 肝臓における Fructose-1,6-biphosphatase 発現異常と腫瘍進展・糖代謝異常の検討, 平田秀成、杉町圭史、小松久晃、増田隆明、林直樹、江口英利、伊藤修平、平川雅和、本田浩、三森功士. 第 25 回日本癌病態治療研究会.2016/6/8,国内.
2. 肝細胞癌における DNA 修復関連遺伝子 FANCD2 の臨床的および機能的意義に関する検討. 杉町圭史、内龍太郎、平田秀成、崎村正太郎、井口友宏、江口英利、増田隆明、森田和豊、竹中賢治、森正樹、前原喜彦、三森功士. 第 116 回日本外科学会.2016/4/14.国内
3. 大腸癌症例の原発巣および肝転移巣癌細胞の統合的解析による多様性の解明. 江口英利、高橋佑典、木戸上真也、胡慶江、南原翔、小松久晃、上田正射、林直樹、井口友宏、増田隆明、伊藤修平、三森功士. 第 116 回日本外科学会.2016/4/14.国内
4. がん転移における前転移ニッチ形成の機序解明とその阻害剤プロパゲルマニウムの転移制御剤としての臨床応用への展開. 増田隆明、胡慶江、木戸上真也、南原翔、小松久晃、上田正射、林直樹、井口友宏、江口英利、伊藤修平、中山敬一、三森功士. 第 116 回日本外科学会.2016/4/14. 国内
5. 大腸癌における miR-146a 多型 (rs2910164) の臨床的意義. 井口友宏、増田隆明、小松久晃、南原翔、木戸上真也、胡慶江、林直樹、伊藤修平、江口英利、三森功士. 第 71 回日本消化器外科学会.2016/7/20. 国内.
6. PD-L1 expression and patient outcome in gastric cancer. 伊藤修平、胡慶江、木戸上真也、南原翔、小松久晃、林直樹、井口友宏、増田隆明、江口英利、三森功士. 第 71 回日本消化器外科学会.2016/7/20.国内.
7. Proposal of new tactics to overcome resistance to molecular target therapy provoked heterogeneti. 三森功士、高橋佑典、内龍太郎、新井田厚司、宮野悟、森正樹. 第 71 回日本消化器外科学会.2016/7/20. 国内.
8. がん幹細胞および幹細胞ニッチを制御する分子標的治療の確立を目指して. 三森功士. 第 14 回日本臨床腫瘍学会.2016/7/29.国内.
9. マイクロ RNA を活用した近未来がん診療. 三森功士. 第 14 回日本臨床腫瘍学会.2016/7/29.
10. LoxL1 は胃癌腹膜播種の新規バイオマーカーである. 増田隆明、胡慶江、木戸上真也、佐藤晋彰、齋藤衆子、南原翔、小松久晃、崎村正太郎、平田秀成、林直樹、黒田陽介、伊藤修平、三森功士. 第 75 回日本癌学会学術集会.2016/10/8.国内.
11. 大腸がんにおける多様性創出機構の解明. 三森 功士.金沢大学がん進展制御研究所セミナー.2016/11/17.国内.
12. 大腸癌のゲノム進化にみる自然選択説と中立進化説～固形がん原発巣の一腫瘍内多様性について～.三森功士. 九州胆・膵癌治療フォーラム.2017/1/20.国内.
13. 日本人食道癌致死率逡減のための分子遺伝学的特徴と超早期診断の実現. 三森功士. 第 35 回日本口腔腫瘍学会.2017/1/26.国内.
14. 大腸がんのゲノム・エピゲノムレベルの進化と多様性の解明. 三森功士. エピジェネティック療法研究会.2017/2/25.国内.
15. 大腸がんのゲノム解析による新たな発がん・がん進展モデルの提唱. 三森功士. 第 26 回泌尿器科分子・細胞研究会.2017/3/10.国内.

16. Cancer genome analysis and evolution simulation identify possible principles underlying intratumor heterogeneity, 口頭, 新井田厚司,第75回日本癌学会学術総会,2016/10/8, 国内
17. がんの進化シミュレーション, 口頭新井田厚司,2016 年度統計関連学会連合大会, 2016/9/6, 国内
18. がんの進化シミュレーション, 口頭, 新井田厚司, 第5回生命医薬情報学連合大会 2016/9/30, 国内

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み  
該当なし

(4) 特許出願  
該当なし