

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) ゲノム医療実現推進プラットフォーム事業 (先端ゲノム研究開発)  
(英語)

研究開発課題名 : (日本語) 先進的シーケンス情報解析技術基盤の開発  
(英語) Development of advanced data analysis methods for genome sequencing

研究開発担当者 (日本語) 国立大学法人 京都大学大学院医学研究科 創薬医学講座  
特定准教授 藤本 明洋

所属 役職 氏名 : (英語) Kyoto University Graduate School of Medicine  
Department of Drug Discovery Medicine  
Associate Professor Akihiro Fujimoto

実施期間 : 平成28年9月1日 ~ 平成32年3月31日

分担研究 (日本語) 第2世代シーケンサーの多型/変異検出アルゴリズムの作成  
開発課題名 : (英語) Algorithm development for identifying genetic variations and  
mutations from 2<sup>nd</sup> generation sequence data

研究開発分担者 (日本語) 京都大学大学院医学研究科 創薬医学講座 特定准教授 藤本 明洋

所属 役職 氏名 : (英語) Kyoto University Graduate School of Medicine  
Department of Drug Discovery Medicine  
Associate Professor Akihiro Fujimoto

研究開発分担者 (日本語) 東京大学 医科学研究所 助教 白石友一

所属 役職 氏名 : (英語) Laboratory of DNA Information Science, Human Genome Center,  
Institute of Medical Science, The University of Tokyo  
Assistant Professor, Yuichi Shiraishi

研究開発分担者 (日本語) 京都大学大学院医学研究科 腫瘍生物学 教授 小川誠司

所属 役職 氏名 : (英語) Department of Pathology and Tumor Biology, Graduate School of Medicine,  
Kyoto University

Professor, Seishi Ogawa

研究開発分担者 (日本語) 東京大学 医科学研究所 ゲノム医科学分野 教授、国立がん研究センター がんゲノミクス研究分野 分野長 柴田龍弘

所属 役職 氏名: (英語) Professor, Laboratory of Molecular Medicine, The Institute of Medical Science, The University of Tokyo/  
Chief, Division of Cancer Genomics, National Cancer Center Research Institute, Tatsuhiro Shibata

分担研究 (日本語) 長鎖シーケンス技術のデータ解析

開発課題名: (英語) Algorithm development for identifying genetic variations and mutations from long read sequence data

研究開発分担者 (日本語) 国立大学法人 京都大学大学院医学研究科 創薬医学講座  
特定准教授 藤本 明洋

所属 役職 氏名: (英語) Kyoto University Graduate School of Medicine  
Department of Drug Discovery Medicine  
Associate Professor Akihiro Fujimoto

研究開発分担者 (日本語) 東京大学 医科学研究所 助教 白石友一

所属 役職 氏名: (英語) Laboratory of DNA Information Science, Human Genome Center,  
Institute of Medical Science, The University of Tokyo  
Assistant Professor, Yuichi Shiraishi

研究開発分担者 (日本語) 京都大学大学院医学研究科 腫瘍生物学 教授 小川誠司

所属 役職 氏名: (英語) Department of Pathology and Tumor Biology, Graduate School of Medicine,  
Kyoto University  
Professor, Seishi Ogawa

研究開発分担者 (日本語) 東京大学 医科学研究所 ゲノム医科学分野 教授、国立がん研究センター がんゲノミクス研究分野 分野長 柴田龍弘

所属 役職 氏名: (英語) Department of Pathology and Tumor Biology, Graduate School of Medicine,  
Kyoto University  
Professor, Seishi Ogawa

研究開発分担者 (日本語) 東京大学 新領域創成科学研究科・教授 鈴木 穰

所属 役職 氏名: (英語) Department of Computational Biology and Medical Sciences

The University of Tokyo  
Professor Yutaka Suzuki

分担研究 (日本語) 多型/変異の生物学的意義の推定  
開発課題名: (英語) Inference of functional importance of genetic variations and mutations

研究開発分担者 (日本語) 国立大学法人 京都大学大学院医学研究科 創薬医学講座  
特定准教授 藤本 明洋

所属 役職 氏名: (英語) Kyoto University Graduate School of Medicine  
Department of Drug Discovery Medicine  
Associate Professor Akihiro Fujimoto

研究開発分担者 (日本語) 東京大学 医科学研究所 助教 白石友一

所属 役職 氏名: (英語) Laboratory of DNA Information Science, Human Genome Center,  
Institute of Medical Science, The University of Tokyo  
Assistant Professor, Yuichi Shiraishi

研究開発分担者 (日本語) 名古屋大学大学院医学系研究科 附属神経疾患・腫瘍分子医学研究センター・特任准教授 島村徹平

所属 役職 氏名: (英語) Nagoya University Graduate School of Medicine  
Division of Systems Biology  
Designated Associate Professor, Teppei Shimamura

分担研究 (日本語) シークエンスデータ解析プラットフォームの構築

開発課題名: (英語) Construction of data analysis platform

研究開発分担者 (日本語) 国立大学法人 京都大学大学院医学研究科 創薬医学講座  
特定准教授 藤本 明洋

所属 役職 氏名: (英語) Kyoto University Graduate School of Medicine  
Department of Drug Discovery Medicine  
Associate Professor Akihiro Fujimoto

研究開発分担者 (日本語) 東京大学 医科学研究所 助教 白石友一

所属 役職 氏名: (英語) Laboratory of DNA Information Science, Human Genome Center,  
Institute of Medical Science, The University of Tokyo  
Assistant Professor, Yuichi Shiraishi

研究開発分担者 (日本語) 東京大学 医科学研究所 教授 宮野悟

所属 役職 氏名: (英語) Laboratory of DNA Information Science, Human Genome Center,  
Institute of Medical Science, The University of Tokyo  
Professor, Satoru Miyano

研究開発分担者 (日本語) 名古屋大学大学院医学系研究科 附属神経疾患・腫瘍分子医学研究センター・特任准教授 島村徹平

所属 役職 氏名: (英語) Nagoya University Graduate School of Medicine  
Division of Systems Biology  
Designated Associate Professor, Teppei Shimamura

## II. 成果の概要 (総括研究報告)

1. マイクロサテライト変異検出手法を開発し、国際がんゲノムコンソーシアムのデータに適用し、マイクロサテライト不安定性 (MSI) を伴うサンプルを検出した。また、MSI 検出のためのマーカー候補を検出した (藤本)。
2. モザイク変異などの低頻度の点突然変異の検出を行った (藤本)。
3. 長鎖シーケンシング技術のライブラリ構築法の改良を行った (藤本)。
3. 長鎖シーケンシング技術のエラー率を推定した (藤本)。
4. タンパク質の3次元構造を考慮することで、検出された変異の集積を検出する手法を改良した (藤本)。
5. スプラインシング異常と変異の関係を解析し、スプラインシング異常を引き起こす変異の同定を行った (白石)。
6. 構造異常の切断点を網羅的に抽出する方法論・ソフトウェアの開発を行った (白石・小川)。
7. 複数の連続した塩基が同時に置換するタイプの変異を検出する手法の開発を行った (白石・小川)。
8. 肝臓がん検体について、第2世代並びに第3世代シーケンサーによる全ゲノム解読を行った。また第3世代の長鎖シーケンサーデータについての情報解析手法の開発を行った (柴田)。
9. 10x Genomics、Nanopore シーケンサーを用いた長鎖シーケンシング解析を行った (鈴木)。
  - ・長鎖 DNA 解析に向けて、高分子量 DNA 抽出に関する基礎検討を行った。
  - ・ヒトゲノムについて、長鎖 DNA 配列を取得し、GemCode 法との比較を行った。
  - ・長鎖 DNA 解読技術が、長期保存試料について適用可能か基礎検討を行った。
10. がんの遺伝的不均一性を解明するためのソフトウェアを開発した (島村)。
11. 解析プログラムの一部を Microsoft Azure 上に移植を進めた (白石、宮野)。
12. 造血器腫瘍、脳腫瘍、泌尿器科腫瘍などの第2世代シーケンシングデータを提供した (小川)
13. 長鎖シーケンシング技術のデータ解析手法構築のため最適なサンプルを収集した (小川)

### 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 件、国際誌 件）

1. Furuta M, Ueno M, Fujimoto A, Hayami S, Yasukawa S, Kojima F, Arihiro K, Kawakami Y, Wardell CP, Shiraishi Y, Tanaka H, Nakano K, Maejima K, Sasaki-Oku A, Tokunaga N, Boroevich KA, Abe T, Aikata H, Ohdan H, Goto K, Kubo M, Tsunoda T, Miyano S, Chayama K, Yamaue H, Nakagawa H. (2017) Whole genome sequencing discriminate hepatocellular carcinoma with intrahepatic metastasis from multicentric tumors. **J Hepatic.** 66:363-373
2. Alexandrov LB, Ju YS, Haase K, Van Loo P, Martincorena I, Nik-Zainal S, Totoki Y, Fujimoto A, Nakagawa H, Shibata T, Campbell PJ, Vineis P, Phillips DH, Stratton MR. (2016) Mutational signatures associated with tobacco smoking in human cancer. **Science** 354:618-622
3. Fujimoto A, Okada Y, Boroevich KA, Tsunoda T and Taniguchi H, and Nakagawa H. (2016) Systematic analysis of mutation distribution in three dimensional protein structures identifies cancer driver genes. **Sci Rep** 6, Article number: 26483
4. Fujimoto A, Furuta M, Totoki Y, Tsunoda T, Kato M, Shiraishi Y, Tanaka H, Taniguchi H, Kawakami Y, Ueno M, Gotoh K, Ariizumi S, Wardell CP, Hayami S, Nakamura T, Aikata, Arihiro K, Boroevich KA, Abe T, Nagano K, Maejima K, Sasaki-Oku A, Oshawa A, Shibuya T, Nakamura H, Hama N, Hosoda F, Arai Y, Shashi S, Urushidate T, Nagae G, Yamamoto S, Ueda H, Tatsuno K, Ojima H, Hiraoka N, Okusakan T, Kubo M, Marubashi S, Yamada T, Hirano S, Yamamoto M, Ohdan H, Shimada K, Ishikawa O, Yamane H, Chayama K, Miyano S, Aburatani H, Shibata T, and Nakagawa H. (2016) Whole genome mutational landscape and characterization of non-coding and structural mutations in liver cancer. **Nat Genet** 48: 500-509
5. Moriyama T, Shiraishi Y, Chiba K, Yamaguchi R, Imoto S, Miyano S. (2017) OVarCall: Bayesian Mutation Calling Method Utilizing Overlapping Paired-End Reads. **IEEE Trans Nanobioscience.** 16:116 - 122
6. Matsui Y, Niida A, Uchi R, Mimori K, Miyano S, Shimamura T. phyC: Clustering cancer evolutionary trees. **PLoS Comput Biol.** 13(5):e1005509 (2017).
7. Makishima H, Yoshizato T, Yoshida K, Sekeres MA, Radivoyevitch T, Suzuki H, Przychodzen B, Nagata Y, Meggendorfer M, Sanada M, Okuno Y, Hirsch C, Kuzmanovic T, Sato Y, Sato-Otsubo A, LaFramboise T, Hosono N, Shiraishi Y, Chiba K, Haferlach C, Kern W, Tanaka H, Shiozawa Y, Gómez-Seguí I, Husseinzadeh HD, Thota S, Guinta KM, Dienes B, Nakamaki T, Miyawaki S, Sauntharajah Y, Chiba S, Miyano S, Shih LY, Haferlach T, Ogawa S, Maciejewski JP. (2017) Dynamics of clonal evolution in myelodysplastic syndromes. **Nat Genet.**49 : 204-212

#### (2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. Whole-genome mutational landscape and characterization of noncoding and structural

- mutations in liver cancer, 口頭発表, 藤本明洋, 第 39 回日本分子生物学会, 2016.11.30-12.2 国内
2. Whole-genome mutational landscape and characterization of noncoding and structural mutations in liver cancer, 口頭発表, 藤本明洋, National Cheng Kung University Taiwan International Conference 2016.11.12
  3. Whole-genome mutational landscape and characterization of noncoding and structural mutations in liver cancer, 口頭発表, 藤本明洋, 群馬大学 第三回未来先端研究機構国際シンポジウム, 2016.10.25,国内
  4. Whole-genome mutational landscape and characterization of noncoding and structural mutations in liver cancer, 口頭発表, Fujimoto A et al. 66th Annual ASHG Meeting, 2016.11.18-22, 国外
  5. Whole-genome mutational landscape and characterization of noncoding and structural mutations in liver cancer, 口頭発表, 藤本明洋, 第 75 回日本癌学, 2016.10.6-8, 国内
  6. Development of analysis method for whole genome sequencing and comprehensive analysis of liver cancer genomes 口頭発表 (受賞講演), 藤本明洋, 第 75 回日本癌学, 2016.10.6-8, 国内
  7. A Novel Genetic Mechanism of Evading Anti-tumor Immunity In Multiple Human Cancers. 口頭発表, 小川誠司, 第 75 回日本癌学会学術総会, 2017.10.7, 国内
  8. 大規模がんゲノム変異データマイニングのための統計的手法、口頭、白石友一、2016 年度統計関連学会連合大会、2016/9/6、国内。
  9. Large scale and reproducible cancer genome analysis using Genomon2 and Azure、口頭、白石友一、第五回生命医薬情報学連合大会、2016/9/30、国内。
  10. 大規模がんゲノム変異データマイニングのための統計的手法、口頭、白石友一、第五回生命医薬情報学連合大会、2016/9/30、国内。
  11. Genomon-SV を使った大規模エキソーム解析で明らかになった構造変異の全体像、口頭、白石友一、第 75 回日本癌学会学術総会、2016/10/6、国内。
  12. Genomon2 を使った大規模ゲノム・トランスクリプトームの統合解析、口頭、白石友一、第 39 回分子生物学会年会、2016/11/30、国内。
  13. The future of precision medicine with Watson、口頭、宮野悟、IBM World of Watson 2016 conference 2016/10/26 ラスベガス
  14. Understanding and Interpreting Cancer Big Data by Supercomputer and Artificial Intelligence、口頭、宮野悟、IEEE BIBE 2016 2016/10/31 台中、台湾
  15. 人工知能とスパコンで推進するがんの個別化ゲノム医療、口頭、宮野悟、千里ライフサイエンスフォーラム 2016/11/28 豊中
  16. Cancer Big Data Challenges、口頭、宮野悟、The Computational Science Alliance of the University of Tokyo:1st International Symposium on Research and Education of Computational Science 2016/11/30 東京
  17. 東京大学医科学研究所におけるがん臨床シークエンス研究、口頭、宮野悟、オミックス医療学会シンポジウム 2016/12/14 東京
  18. AI の現状－未来の医療に向けて、口頭、宮野悟、J S P S 主任研究者会議セミナー 2016/12/16 東京

19. がんを理解するための大規模ゲノムデータ解析と人工知能応用、口頭、宮野悟、産業総合研究所人工知能研究センターセミナー 2017/1/13 東京
20. スーパーコンピュータと人工知能で加速する臨床シーケンス研究、口頭、宮野悟、第 380 回 CBI 学会研究講演会 2017/2/3 大阪
21. IBM Watson のがんの個別化ゲノム医療研究への導入の背景・実践・課題、口頭、宮野悟、NII コグニティブ・イノベーションセンター第一回研究会 2017/3/2 東京
22. 東京大学医科学研究所におけるがん臨床シーケンス研究、口頭、宮野悟、放射線医学総合研究所講演会 2017/3/3 千葉
23. 薬剤応答ネットワークの探索 名古屋大学脳とこころの研究センターウィンタースクール、口頭、宮野悟、2017/3/8 名古屋
24. 先端ゲノミクスによる癌の分子基盤の解明、口頭、宮野悟、上原賞受賞記念講演 2017/3/10 東京

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. 人工知能とスパコンで変わるがん研究と医療、口頭、宮野悟、新学術領域「システム癌新次元」公開シンポジウム 12/23 東京
2. 大規模ゲノムデータ解析が解明したがんの免疫細胞回避の仕方、口頭、宮野悟、ポスト「京」重点課題②公開シンポジウム 1/23 東京
3. 攻殻機動隊 Realiz Project the Award 2016 「東京大学医科学研究所臨床-シーケンス研究チーム」(宮野悟) アニメジャパン、東京ビッグサイト 2017 年 3 月 25 日

(4) 特許出願