

機関番号	研究種目番号	審査区分番号	細目番号	分割番号	整理番号
12601	11	—	6401	A	0003

平成27年度（2015年度）挑戦的萌芽研究 研究計画調書

平成26年10月27日  
2版

新規

研究種目	挑戦的萌芽研究						
分野	総合生物						
分科	腫瘍学						
細目	腫瘍生物学						
細目表 キーワード	がん制御遺伝子						
細目表以外の キーワード							
研究代表者 氏名	(フリガナ)	タニカワ チツ					
	(漢字等)	谷川 千津					
所属研究機関	東京大学						
部 局	医科学研究所						
職	助教						
研究課題名	p53-ISCU経路による鉄制御機構の解明と発癌への寄与の検討						
研究経費 〔千円未満の 端数は切り 捨てる〕	年度	研究経費 (千円)	使用内訳(千円)				
			設備備品費	消耗品費	旅費	人件費・謝金	その他
	平成27年度	2,500	0	2,500	0	0	0
	平成28年度	2,500	0	2,200	300	0	0
	平成29年度	0	0	0	0	0	0
	総計	5,000	0	4,700	300	0	0
開示希望の有無	審査結果の開示を希望する						

研究組織（研究代表者、研究分担者及び連携研究者）

	氏名（年齢）	所属研究機関 部局 職	現在の専門 学位 役割分担	平成27年度 研究経費 （千円）	エフ ォ ー ト （%）
研究代表者	30422421 (38) タニカワ テヅ	(12601) 東京大学	分子腫瘍学	2,500	20
	谷川 千津	(815) 医科学研究所	博士		
		(28) 助教	研究の統括と実行		
合計 1 名		研究経費合計		2,500	

**研究目的**

本欄には、研究の全体構想及びその中での本研究の具体的な目的について、冒頭にその概要を簡潔にまとめて記述した上で、適宜文献を引用しつつ記述し、特に次の点については、焦点を絞り、具体的に明確に記述してください（記述に当たっては、「科学研究費助成事業における審査及び評価に関する規程」（公募要領70頁参照）を参考にしてください）。

- ① 研究の学術的背景（本研究に関連する国内・国外の研究動向及び位置づけ、応募者のこれまでの研究成果を踏まえ着想に至った経緯、これまでの研究成果を進展させる場合にはその内容等）
- ② 研究期間内に何をどこまで明らかにしようとするのか
- ③ 当該分野における本研究の学術的な特色及び予想される結果と意義

**研究目的（概要）※ 当該研究計画の目的について、簡潔にまとめて記述してください。**

肝癌を始めとした悪性腫瘍組織においては鉄の異常蓄積が高頻度に認められ、瀉血や鉄制限による治療・予防が一定の成果をあげている。しかしながら癌組織で鉄が蓄積するメカニズムの全貌は明らかになっていなかった。p53 は癌細胞にて最も高頻度に変異が見られる癌抑制遺伝子で、転写因子として下流遺伝子を発現誘導することで様々な機能を発現する。我々は新規 p53 標的遺伝子として鉄硫黄クラスター形成に関与する ISCU (iron-sulfur cluster assembly enzyme) を同定した。ISCU タンパク質は、細胞内の鉄濃度調節を行う IRP1 (iron regulatory protein 1、別名 ACO1) の活性を制御することから、p53-ISCU 経路が鉄の恒常性維持にどのような役割を果たすかについて、in vitro および in vivo にて検討を現在進めている。本研究を介して癌組織における鉄代謝異常の原因を明らかにし、発癌予防に貢献することを目的とする。

**① 研究の学術的背景**

p53 は癌で最も高頻度に変異を起こしているがん抑制遺伝子であり、近年活発に行われている癌ゲノムシークエンスの成果によりその重要性が再認識されている。我々はこれまで数多くの新規 p53 標的遺伝子を同定し、p53 の発現する多種多様な癌抑制機能のメカニズムを明らかにしてきた（参考文献 1, 2）。最近我々は、新規 p53 標的候補遺伝子として ISCU を同定した。ISCU は、p53 を過剰発現させた際のマイクロアレイ解析によって同定された。ISCU は DNA 損傷ストレスによって mRNA レベルおよびタンパク質レベルで p53 依存的に発現誘導され、さらにゲノム配列上に p53 結合配列を有することから、p53 の下流遺伝子であることが示された（未発表データ）。

ISCU は、鉄硫黄クラスターの生合成およびそのクラスターの鉄硫黄タンパク質への移行に関与することが知られている。鉄硫黄タンパク質は、コファクターとして鉄硫黄クラスターを必要とする一群のタンパク質で、エネルギー代謝や DNA 修復など多様な細胞機能を担っている。我々は、細胞内の鉄濃度調節を行う鉄硫黄タンパク質である IRP1 (iron regulatory protein 1、別名 ACO1) に着目し、ISCU が IRP1 の活性を制御するという報告があることから（参考文献 3）、p53-ISCU 経路が細胞内鉄濃度の恒常性維持に関与する可能性を考えた。実際に、細胞株を使用した実験において、p53 が野生型の細胞では DNA ダメージにより細胞内鉄濃度が変化しないのに対し、p53 を欠損した細胞では鉄濃度が上昇するという基礎的データを得ている（未発表データ）。

**② 研究期間内に何をどこまで明らかにしようとするのか**

上記に示した、p53 が ISCU を介し細胞内鉄濃度の恒常性を保ち癌化を抑制するという仮説を、in vitro および in vivo において検証することを本研究の目的とする。in vitro においては、細胞株を用いて鉄恒常性維持のメカニズムを解明する。in vivo においては、マウスおよびヒト検体を用いて、個体において p53-ISCU 経路と鉄恒常性との関与を検討する。

**③ 当該分野における本研究の学術的な特色及び予想される結果と意義**

以前より癌、特に肝臓癌においては、鉄の蓄積が癌の進展または予後に関連することが言われている。本研究の成果により、p53 が細胞内の鉄濃度調節を制御するという機能が明らかとなれば、p53 の発癌制御機構の解明につながるだけでなく、臨床的な意義も大きいと思われる。p53 遺伝子変異や ISCU 発現減少を示す肝癌、肝硬変患者においては、瀉血や鉄キレート剤の投与の効果も期待され、個別化医療・予防につながると考えられる。

**参考文献:**

1. Tanikawa C, Matsuda K, Fukuda S, Nakamura Y, Arakawa H. p53RDL1 regulates p53-dependent apoptosis. *Nat Cell Biol.* Mar 2003;5(3):216-223.
2. Tanikawa C, Espinosa M, Suzuki A, et al. Regulation of histone modification and chromatin structure by the p53-PADI4 pathway. *Nature communications.* 2012;3:676.
3. Li K, Tong WH, Hughes RM, Rouault TA. Roles of the mammalian cytosolic cysteine desulfurase, ISCU, and scaffold protein, ISCU, in iron-sulfur cluster assembly. *The Journal of biological chemistry.* May 5 2006;281(18):12344-12351.

研究の新新性・チャレンジ性

本欄には、次の点について、焦点を絞り具体的に記述してください。

① 本研究が、どのような点で斬新なアイデアやチャレンジ性を有しているか

② 本研究が、新しい原理の発展や斬新な着想や方法論の提案を行うものである点、または成功した場合に卓越した成果が期待できるものである点等

① 本研究が、どのような点で斬新なアイデアやチャレンジ性を有しているか

p53 は様々な癌において高頻度に遺伝子変異が報告されており発癌過程において最も重要な遺伝子の一つである。しかしながら p53 によって発揮される癌抑制機能は非常に多岐にわたるため、その全貌は未だ明らかになっていないのが現状である。我々はこれまでに多数の p53 新規標的遺伝子を同定し、p53 を介した新しい癌抑制メカニズムを報告してきた。例えば p53 はその標的遺伝子 PADI4 によるヒストンのシトルリン化修飾を介して、クロマチン構造を弛緩させ DNA 断片化を促進すること（参考文献 1）、別の下流遺伝子を介してアミノ酸代謝にも関与することを明らかにしている（未発表データ）。これらは p53 とエピゲノム、代謝とのクロストークの一端を示すものとして興味深い結果と考えられる。

近年、金属イオンと癌との関係については急速に明らかとなっている。鉄の蓄積は ROS の産生を介して DNA ダメージを引き起こし、その結果癌遺伝子 cMYC や WNT 経路の活性化を誘導する。また亜鉛の欠乏や銅、ニッケル、クロム、カドミウムの蓄積も癌化を促進することが知られている。しかしながら、がん組織においてこれらの金属イオンの恒常性がなぜ破綻しているか、その機構は明らかになっていなかった。

今回我々は、p53 が ISCU の発現制御を介して、鉄の恒常性維持に寄与することを明らかにした。肝癌を始めとした悪性腫瘍組織においては鉄の異常蓄積が高頻度に認められ、滴血や鉄制限による治療・予防が一定の成果をあげている。本研究を進めることで p53-ISCU を介した鉄制御機構が明らかとなれば、p53 が金属イオンの制御に関与することを示した世界初の成果となる。本研究成果は、鉄の異常蓄積が癌組織で生じる原因の解明や予防医学につながると期待できる。

② 本研究が、新しい原理の発展や斬新な着想や方法論の提案を行うものである点、または成功した場合に卓越した成果が期待できるものである点等

鉄は生体に最も多く存在する金属元素で、赤血球のヘモグロビン合成、各種細胞内の酸化還元反応、細胞の増殖やアポトーシスなどに関与する必須の元素である。実際、鉄不足によって貧血や骨粗鬆症などの症状の原因となります。一方、鉄が過剰に存在すると、細胞に有害な活性酸素を産生させる細胞毒として働き、臓器の機能不全、線維化、発癌まで引き起こします。そのため体内の鉄量は厳密に制御される必要があるが、癌組織でなぜ鉄恒常性に破綻が生じているかは不明であった。本研究により p53 が鉄制御のマスタージーンであることが証明できれば、その意義は大きいと考えられる。

また鉄除去療法には、滴血、鉄制限食、鉄キレート剤などがあるが、癌においても鉄キレート剤の使用が試みられはじめています。本研究の成果として、p53 の遺伝子変異や ISCU の発現量が、キレート剤の投与の判断、または投与量の決定などに影響を与える可能性も期待できる。

参考文献：

1. Tanikawa C, Espinosa M, Suzuki A, et al. Regulation of histone modification and chromatin structure by the p53-PADI4 pathway. *Nature communications*. 2012;3:676.



## 研究計画・方法

本欄には、研究目的を達成するための具体的な研究計画・方法について、冒頭にその概要を簡潔にまとめて記述した上で、平成27年度の計画と平成28年度以降の計画に分けて、適宜文献を引用しつつ、焦点を絞り、具体的かつ明確に記述してください。また、研究計画を遂行するための研究体制について、研究分担者とともに研究計画である場合は、研究代表者、研究分担者の具体的な役割（図表を用いる等）、学術的観点からの研究組織の必要性・妥当性及び研究目的との関連性についても述べてください。さらに、研究体制の全体像を明らかにするため、連携研究者及び研究協力者（海外共同研究者、科研費への応募資格を有しない企業研究者、その他技術者や知財専門家等の研究支援を行う者、大学院生等（氏名、員数を記入することも可））の役割についても記述してください。

なお、研究期間途中で異動や退職等により研究環境が大きく変わる場合は、研究実施場所の確保や研究実施方法等についても記述してください。

## 研究計画・方法（概要）※ 研究目的を達成するための研究計画・方法について、簡潔にまとめて記述してください。

平成27-28年度の2年間で以下の項目を検討する。

- ①p53-ISCU経路による鉄制御メカニズムの解明
- ②p53 ノックアウトマウスにおける鉄代謝異常の検討
- ③ISCU ノックアウトマウスにおける発癌の検討
- ④癌組織における ISCU の発現量や遺伝子変異の検討

①は in vitro、②-④は in vivo の解析である。これらの検討を通じて、p53/ISCU 経路が鉄制御を介して発癌に寄与するかを検討する。

### 平成27年度

#### ①p53-ISCU 経路による鉄制御メカニズムの解明

これまでに細胞株を使用した実験において、p53 野生型の細胞では DNA ダメージにより細胞内鉄濃度が変化しないのに対し、p53 欠損細胞では鉄濃度が上昇することを確認している（未発表データ）。このことから、p53 は ISCU の発現誘導を介して細胞内鉄濃度の恒常性を保つ機能を担っている可能性が考えられた。平成27年度は、さらにそのメカニズムの解明を進めていく。

具体的には、細胞内の鉄濃度調節を行う鉄硫黄タンパク質である IRP1 (iron regulatory protein 1, 別名 ACO1) の下流経路について検討する。IRP1 は鉄の調節に関わる Tfr および Ferritin mRNA 上の特定配列 IRE (iron responsive element) に結合し、mRNA 安定化や翻訳阻害などを引き起こすことで細胞内鉄濃度を制御するが、この IRP1-mRNA 結合は、IRP1 の鉄硫黄クラスターとの結合状態に依存することが知られている（下図参照）。ISCU は鉄濃度依存的に鉄硫黄クラスターを生成し鉄硫黄タンパク質群に受け渡す機能を有するため、IRP1 の活性制御にも関与する。そこで p53-ISCU 経路が IRP1-mRNA の結合や Tfr、Ferritin の発現に影響を与えるか検討を行う。

はじめに、p53 及び ISCU が鉄調節タンパク質である Ferritin や Tfr の mRNA またはタンパク質量に変化を与えるか、定量的 PCR および Western blotting にて検討する。次に、その制御が IRP1-IRE 結合を介したものであるかを、RNA EMSA にて検討する。解析には、HepG2 や HCT116 等野生型 p53 を持つ細胞株を用い、siRNA で p53 および ISCU をノックダウンした際の影響を検討する。

#### ②p53 ノックアウトマウスにおける鉄代謝異常の検討

p53 ノックアウトマウスに DNA ダメージ、もしくは高鉄食を負荷した際の肝臓などの組織での ISCU の発現を検討する。またその際の組織および血液中の鉄量などを測定する。

#### ③ISCU ノックアウトマウスにおける発癌の検討

ISCU ノックアウトマウスは、現在 ES 細胞を供与依頼中であり、平成27年度中に必要なマウスを準備できる見込みである。

#### ④癌組織における ISCU の発現量や遺伝子変異の検討

約100サンプルを含む肝臓 Tissue アレイにて ISCU の発現、鉄染色像、p53 染色像との関連を検討する。また癌組織における ISCU の変異の有無を検討する。

研究計画・方法（つづき）

平成28年度

①p53-ISCU 経路による鉄制御メカニズムの解明

ISCU 以外に鉄制御に関連する p53 下流遺伝子が存在するか検討する。RNA レベルで誘導が確認された場合、タンパク質レベルの検討、さらには p53 結合配列の検索を進め、p53 の直接の下流遺伝子かどうかを検討する。

②p53 ノックアウトマウスにおける鉄代謝異常の検討

昨年度に引き続き、組織内鉄量の検討を行う。また高鉄食にて、肝癌、腎癌の発症が誘導されるかを検討する。

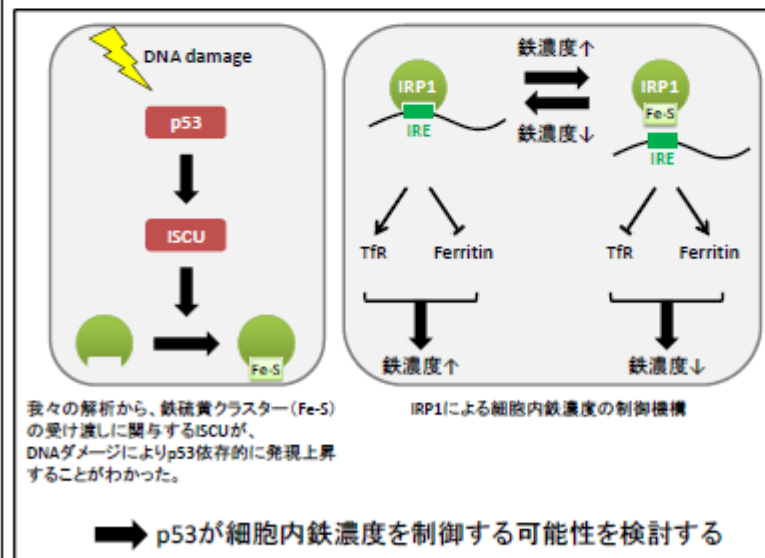
③ISCU ノックアウトマウスにおける発癌の検討

ISCU ノックアウトマウスは耐性致死でヘテロマウスは肝組織での ISCU の発現低下が軽微で、ほとんど表現型を示さないと報告されている。そこで ISCU+/-マウスに p53 ノックアウトもしくはヘテロマウスを掛けあわせ、通常状態もしくは高鉄食負荷、X 線照射時に発癌が増加するか検討する。

④癌組織における ISCU の発現量や遺伝子変異の検討

癌組織における ISCU 変異について、機能解析を行う。また epigenetic な遺伝子発現抑制機構の有無を 5-Aza-2'-deoxycytidine 処理、TSA 処理にて検討する。また発現上昇が確認できれば、実際にプロモーターのメチル化、ヒストンの脱アセチル化があるかどうかを検討する。

我々の知見（下左図）と既知の鉄制御機構（下右図）から本研究計画の提案に至る過程の図解



**人権の保護及び法令等の遵守への対応（公募要領4頁参照）**

本欄には、研究計画を遂行するに当たって、相手方の同意・協力が必要とする研究、個人情報の取り扱いの配慮を必要とする研究、生命倫理・安全対策に対する取組を必要とする研究など法令等に基づく手続が必要な研究が含まれている場合に、どのような対策と措置を講じるのか記述してください。

例えば、個人情報を伴うアンケート調査・インタビュー調査、提供を受けた試料の使用、ヒト遺伝子解析研究、組換えDNA実験、動物実験など、研究機関内外の倫理委員会等における承認手続が必要となる調査・研究・実験などが対象となります。

なお、該当しない場合には、その旨記述してください。

本研究では、ヒト臨床検体を用いて ISCU の発現検討を行う。本解析においては、東京大学医科学研究所の醍醐弥太郎教授に協力頂く予定であるが、各研究機関・医療機関においての倫理委員会の審査は終了済みである。  
また動物実験・DNA 組み換え実験においても所属施設の承認を既に受けており、研究を始める準備は整っている。

**研究経費の妥当性・必要性**

本欄には、「研究計画・方法」欄で述べた研究規模、研究体制等を踏まえ、次頁以降に記入する研究経費の妥当性・必要性・積算根拠について記述してください。また、研究計画のいずれかの年度において、各費目（設備備品費、旅費、人件費・謝金）が全体の研究経費の90%を超える場合及びその他の費目で、特に大きな割合を占める経費がある場合には、当該経費の必要性（内訳等）を記述してください。

本研究計画では、特殊な機器は使用せず、研究費のほぼ全額を消耗品の購入に充てる予定である。主な購入品目は、マウス飼料、細胞培養試薬、鉄測定キット、抗体である。







## 研究費の応募・受入等の状況・エフォート（つづき）

## (2) 受入予定の研究費

資金制度・研究費名（研究期間・配分機関等名）	研究課題名（研究代表者氏名）	役 割 (代表・ 分担の 割合)	平成27年度 の研究経費 (期間全体の額 (千円))	エ フ ォ ー ト (%)	研究内容の相違点及び他の研究費に加えて本応募研究課題に応募する理由 (科研費の研究代表者の場合は、研究期間全体の受入額を記入すること)
若手研究 (A) (H25～H27)	シトルリン化タンパク質の網羅的解析と発癌における機能解析	代表	6,300 (19,600)	30	左記の研究では、non histone proteinについて、質量分析でのスクリーニングと機能解析を行っている。p53を介した鉄制御の意義について検討を行う本研究課題とは異なる内容である。 (総額 19,600 千円)
次世代がん研究戦略推進プロジェクト(革新的がん医療シーズ育成グループ) (H25～H27) (文部科学省)	タンパク質メチル化を標的としたがんの新規分子標的治療薬の開発	代表	25,000 (75,000)	30	左記の研究では、タンパク質のメチル化修飾を標的とした新規治療薬の開発を目的として研究を行っている。p53を介した鉄制御の意義について検討を行う本研究課題とは異なる内容である。
(3) その他の活動 上記の応募中及び受入予定の研究費による研究活動以外の職務として行う研究活動や教育活動等のエフォートを記入してください。				20	
合 計 上記(1)、(2)、(3)のエフォートの合計				100 (%)	

## 研究概要

## (1) 研究目的等

新学術 (公募) - 2, 3 (研究目的), 6 (今回の研究計画を実施するに当たっての準備状況及び研究成果を社会・国民に発信する方法), 7 (これまでに受けた研究費とその成果等), 8 (前回の公募研究の成果等) の内容を簡潔にまとめて記述してください。

**癌抑制遺伝子 p53 はヒト癌の約半数で変異が認められ発ガン過程において最も重要な遺伝子である。**殆どの癌で転写因子としての p53 の機能が失活することから、p53 変異細胞の特性を明らかにすることで、**癌細胞が共通して持つ特徴、がんのアキレス腱を知る**ことが可能となる。我々はマウス 24 臓器における網羅的遺伝子解析の結果、p53 によって 5000 以上の遺伝子が制御されることを明らかにした。本研究では、p53 欠損マウスに生じた腫瘍の全エクソンシーケンス (WES)、RNA シーケンス (RNA seq) 解析を実施する。さらに CRISPR/CAS9 システムを用いた p53 活性型マウスの作成と遺伝子発現解析や、ヒトがん組織、細胞株の発現情報データとの比較、薬剤ライブラリー・CRISPR/CAS9 ライブラリースクリーニングを含めた統合的解析によって、p53 による遺伝子制御機構の全貌の解明を目指す。p53 変異細胞の特性を明らかにすることによって、**癌細胞に普遍的に効果を示す治療法の開発を最終的な目標とする。**

p53 による遺伝子発現制御機構の破綻が多くの癌で起こっていることから、p53 不活化を標的とした治療法は、多種多様ながん利用可能であるだけでなく、前癌状態の細胞に作用させることで化学発癌予防としても効力を発揮し、まさに『夢』の治療法となりうると期待される。さらにがん組織における p53 染色陽性像や血中抗 p53 抗体陽性などが p53 変異と強い関連を示すことから、これらの検査は治療法を選択する上で companion 診断として対象患者の層別化に利用可能である。

## (2) 研究計画・方法

新学術 (公募) - 4, 5 (研究計画・方法) の内容を簡潔にまとめて記述してください。

本研究では以下を実施予定である。

1) **マウス 24 臓器の RNA 解析によって同定された約 5000 の p53 制御遺伝子群について、ヒト検体、細胞株での検証**：24 臓器、280 検体を用いて実施した RNA seq 解析の結果、DNA ダメージにより p53 によって制御される 5000 以上の遺伝子を同定した。これらの遺伝子群について Hct116  $p53^{+/+}$ ,  $p53^{-/-}$ , MCF10A  $p53^{+/+}$ ,  $p53^{-/-}$  での発現検討及び TCGA (The cancer genome atlas) database などを参照し、腫瘍組織における p53 変異との相関を検討する。ヒトマウス共通で p53 による制御が示唆された遺伝子については、細胞株等を用いて p53 による直接の制御の有無や、細胞増殖・発がんにおける役割について機能解析を進める。

2) **p53 ノックアウトマウス由来の腫瘍の WES, RNA seq**：既に採取済みの 40 組織 (胸腺リンパ腫、脾臓リンパ腫) について、HE 染色にて腫瘍発生の確認後、WES, RNA seq を実施する。本解析によって p53 と協調的に発がんに関与する遺伝子を同定する。癌化において高頻度に不活性化される遺伝子については、p53 とのダブルノックアウトマウスを作成し発がんを促進するか検討する。

3) **MDM2 の p53 結合配列変異マウスの作成と表現形の解析**：Mdm2 遺伝子のプロモーター上にある p53 結合配列をターゲットとした gRNA を用いて CRISPR/CAS9 システムによって変異を導入する。p53 による negative feedback をブロックした際に、p53 の活性化が生じると予測されが、本マウスを用いて、DNA ダメージによる p53 及びアポトーシス誘導の有無、また発がんや老化、生存に与える影響を検討する。

4) **p53 欠損細胞特異的に増殖抑制作用を示す薬剤・経路のスクリーニング**：Hct116  $p53^{+/+}$ ,  $p53^{-/-}$ , 及び  $p53^{+/+}$ ,  $p53^{-/-}$  MEF を用いて、p53 欠損細胞特異的な増殖阻害効果を示す薬剤・経路をスクリーニングする。スクリーニングには化合物ライブラリー及びヒト全遺伝子を網羅した gRNA ライブラリーシステムを用いて実施する。gRNA 領域を増幅して次世代シーケンサーにて解析することで、negative selection されたクローンを同定し、p53 と協調的に合成致死を来す分子を明らかにする。

上記の解析によって、p53 欠損細胞の特徴を明らかにするとともに、癌細胞に普遍的に効果を示す治療法の開発を目指す。

## 研究目的

本欄には、研究領域の全体構想及びその中での本研究の具体的な目的について、適宜文献を引用しつつ記述し、特に次の点については、焦点を絞り、具体的かつ明確に記述してください（記述に当たっては、「公募要綱に示された領域の研究概要」（公募要綱51～70頁を参照）を踏まえ、具体的に「科学研究費補助金「新学術領域研究」の審査要綱」を参考にしてください）。

- ①研究の学術的背景（本研究に関連する国内・国外の研究動向及び位置づけ、応募者のこれまでの研究成果を踏まえ着想に至った経緯、これまでの研究成果を進展させる場合にはその内容等）
- ②研究期間内に、何をどこまで明らかにしようとするのか
- ③当該領域の推進に貢献できる点
- ④応募者の専門としている研究分野と当該領域の研究が有機的に結びつくことにより新たな研究の創造が期待できる点
- ⑤当該分野におけるこの研究（計画）の学術的な特色・独創的な点及び予想される結果と意義
- ⑥平成28年度において継続して科研費又は科研費以外の研究費（府省・地方公共団体・研究助成法人・民間企業等からの研究費）の助成を受ける予定がある場合は、当該継続研究課題と本研究課題との相違点

## ①研究の学術的背景

ヒト癌の約半数で変異が認められる癌抑制遺伝子 p53 は転写因子として機能し、様々な DNA ダメージによって活性化され、100 以上の下流遺伝子を発現誘導する事が知られている（下図）。p53 経路は殆どの癌で不活性化していることから、p53 変異細胞の特性を明らかにすることで、発がんメカニズムの解明だけでなく、癌細胞が共通して持つ特徴、がんの Achilles 踵を知ることが可能となる。我々はこれまで継続して p53 による遺伝子発現制御機構を細胞、個体レベルで解析しており、マウス 24 臓器における網羅的遺伝子解析の結果、p53 によって 5000 以上の遺伝子が制御されることを示した。また DNA damage によって発現変化を来す遺伝子の 9 割以上が p53 によって制御されることから、DNA ダメージ応答における p53 の重要性を明らかにした（paper in preparation）。さらに p53 によって制御される遺伝子の内、ヒトがん組織における p53 の変異の有無との相関を検討することでヒト発がんにおいて重要な遺伝子の抽出が可能となる。我々の解析の結果、p53 はアポトーシスや細胞周期制御という増殖抑制経路だけでなく、鉄・アミノ酸の代謝や細菌の増殖抑制、免疫応答など生体の恒常性維持に必須の経路を制御する事が明らかとなった。

本研究では、これまで実施した 24 臓器の遺伝子発現データに加え、p53 ノックアウトマウスに生じた腫瘍の WES, RNA seq 解析を実施する。さらに CRISPR/CAS9 システムを用いた p53 活性型マウスの作成と遺伝子発現解析を行う。さらに薬剤ライブラリー・pRNA ライブラリーのスクリーニングを含めた統合的解析によって、p53 による遺伝子制御機構の全貌の解明、さらに p53 変異細胞の特性を明らかにすると共に、癌細胞に普遍的に効果を示す治療法の開発を最終的な目標とする。

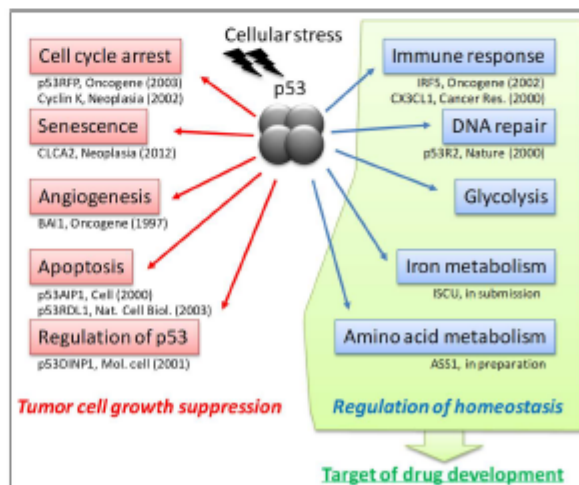
## ②研究期間内に、何をどこまで明らかにしようとするのか

本研究では研究期間内において、以下の解析を予定している。

- 1) マウス 24 臓器の RNA seq 解析によって同定された p53 制御遺伝子群について、ヒト検体、細胞株での検証。

TCGA のデータベース、ヒト大腸癌細胞株・ヒト乳癌上皮細胞（Hct116  $p53^{+/+}$ ,  $p53^{-/-}$ , MCF10A  $p53^{+/+}$ ,  $p53^{-/-}$ ）の遺伝子発現情報を元に、p53 を介した発がん制御に重要な遺伝子が明らかとする。

2) p53 ノックアウトマウスに発生した腫瘍の WES・RNA seq による p53 と協調的に癌化に関わる分子の探索。p53 変異マウスは、高頻度に腫瘍が発生するが、その発生には p53 の欠失以外の別の遺伝子変異が関与していると考えられる。p53 欠失と協調的に腫瘍発生に寄与する因子を同定する目的で、p53 ノックアウトマウスに生じた腫瘍のゲノム解析、発現解析を実施する。本解析によって p53 と協調的に発がんに寄与する遺伝子を同定する。





## 研究目的（つづき）

3) CRISPR/CAS9 システムによる p53 活性型マウスの作成と遺伝子発現解析。

p53 の分解に関わる MDM2 は p53 の下流遺伝子であり、通常 negative feedback により p53 の活性化を抑制している。また MDM2 は多くの癌で発現上昇している。MDM2 遺伝子上の p53 結合配列に CRISPR/CAS9 システムで変異を導入する事で、p53 が恒常的に活性化すると期待される。変異マウスの表現形の解析により、MDM2 を介した p53 抑制機構を解明する。

4) p53 合成致死性を標的とした薬剤開発。

薬剤ライブラリーもしくは CRISPR/CAS9 システムによる gRNA ライブラリーを用いたスクリーニングによって、p53 欠損細胞特異的に増殖抑制効果を示す薬剤・経路の同定を目指す。CRISPR/CAS9 ライブラリーは Wellcome trust sanger 研究所の遊佐博士より提供される。ライブラリーには約 20000 遺伝子に対して各 5 ヶ所の gRNA が含まれており、ゲノム網羅的な解析が可能である。本システムの有用性については、細菌の毒性に対する耐性を検討した解析にて示されている (Yusa H et al. Nat biotechnology 2014)。

これらの解析によって p53 signal 経路の全貌を明らかにすると共に、p53 変異細胞の特性を標的とした治療法・化学予防薬の開発につなげることを目標とする。

## ④当該領域の推進に貢献できる点

これまでの p53 下流遺伝子の解析は、単遺伝子の解析・報告が主で、p53 ネットワークの包括的な検討・解析は殆ど行われていない。p53 は癌の半数で遺伝子変異があることから、発癌過程において最も重要な遺伝子の一つであり、今回の研究成果は、発癌メカニズムの解明にとって非常に重要な知見となると期待できる。さらに臓器網羅的に解析を行うことから、p53 変異の臓器ごとの役割についても検証可能である。

またこれまでの成果として、p53 がアミノ酸代謝や細菌感染防御、腸管粘膜保護や鉄代謝に寄与することを明らかとしている（未発表データ）。いずれも個体の恒常性維持に必須の経路であり、p53 欠損細胞ではこれらの経路の脆弱性をきたしている事が示された。今回の解析によって p53 変異細胞の特性を明らかとし、これらの経路を標的とした薬剤を用いる事で、がんの半数を占める p53 変異型の腫瘍に対する治療薬、もしくは前がん病変に対する化学予防薬となると期待される。

## ④応募者の専門としている研究分野と当該領域の研究が有機的に結びつくことにより新たな研究の創造が期待できる点、

応募者は、これまでがん抑制遺伝子 p53 の研究を継続して進めており、平成 18-20 年度（若手 A）、平成 22-24 年度（基盤 B）、H25-26 年度（新学術領域/システムがん公募班）の研究助成の成果として、p53 を介した発癌抑制メカニズムを報告してきた。本件研究提案は H25-26 年度にシステムがん公募班として実施した網羅的遺伝子発現解析で得られた知見に基づき、治療への展開を目指した研究計画である。また研究提案者は、計画研究班員である宮野、武藤、岡田、稲澤氏らとも共同研究の実績があり、採択された場合もスムーズな研究協力体制が組めると考えられる。本研究を通じて複数の領域の研究者が結びつく事で、研究成果の大きな飛躍が期待される。

## ⑤当該分野におけるこの研究（計画）の学術的な特色・独創的な点及び予想される結果と意義

p53 による遺伝子発現制御機構の破綻が多くの癌で起こっていることから、p53 不活化を標的とした治療法は、多種多様ながんにも利用可能であるだけでなく、前癌状態の細胞に作用させることで化学発癌予防としても効力を発揮し、まさに『夢』の治療法となりうると期待される。さらにがん組織における p53 染色陽性像や血中抗 p53 抗体陽性などが p53 変異と強い関連を示す事から、これらの検査は治療法を選択する上で companion 診断として対象患者の層別化に利用可能である。

## ⑥平成 28 年度において継続して科研費又は科研費以外の研究費の助成を受ける予定がある場合は、当該継続研究課題と本研究課題との相違点

平成 28 年度に助成を受ける予定の研究費としては、以下の 3 つである。

・B 型肝炎薬実用化等研究事業（B 型肝炎における自然免疫の機能解明とその制御による発癌抑止法開発・分担）

・肝炎等克服緊急対策研究事業（B 型肝炎ウイルス感染の病態別における宿主因子等について、網羅的な遺伝子解析を用い、新規診断法及び治療法の開発を行う研究・分担）

・SATREPS（地球規模課題対応国際科学技術協力プログラム）（ガーナにおける感染症サーベイランス体制強化とコレラ菌・HIV 等の腸管粘膜感染防御に関する研究・分担）

上記研究費は、ウイルス性肝炎もしくは HIV 感染に対する、予後予測、治療、疾患感受性遺伝子探索を目的としたものであり、本応募課題とは異なった研究テーマである。



## 研究計画・方法

＜平成28年度の計画と29年度の計画に分けて記述してください。＞

本欄には、研究目的を達成するための具体的な研究計画・方法について、平成28年度の計画と平成29年度の計画に分けて、適宜文献を引用しつつ焦点を絞り、具体的かつ明確に記述してください。ここでは、研究が当初計画どおりに進まない時の対応など、多方面からの検討状況について記述してください。

また、連携研究者又は研究協力者が参加する場合には、研究体制の全体像を明らかにするため、必要に応じて、研究代表者の役割のほか、連携研究者又は研究協力者（海外共同研究者、科研費への応募資格を有しない企業の研究者、その他技術者や知財専門家等の研究支援を行う者、大学院生等（氏名、員数を記入することも可））の役割についても記述してください。

なお、研究期間の途中で異動や退職等により研究環境が大きく変わる場合は、研究実施場所の確保や研究実施方法等についても記述してください。

## 平成28年度

- 1) ヒトがん、細胞株・マウス24臓器遺伝子発現情報に基づくp53標的遺伝子の網羅的解析
- 2) p53ノックアウトマウス由来の腫瘍のWES、RNA seq
- 3) MDM2のp53結合配列変異マウスの作成と表現形の解析
- 4) p53欠損細胞特異的に増殖抑制作用を示す薬剤・経路のスクリーニング

平成28年度は、上記の1-4を実施する。

1) 24臓器のRNA seqにて同定されたp53制御遺伝子群（約5000遺伝子）について、ヒト検体（TCGAなど）、細胞株（Hct116  $p53^{+/+}$ ,  $p53^{-/-}$ ）での遺伝子発現情報を元に、p53変異の有無との関連を検討する。本解析によって、ヒト、マウス共通でp53により制御される遺伝子を抽出する。同定された遺伝子については、各臓器、細胞株での発現誘導をRNA、蛋白質レベルで確認する。

2) については、p53ノックアウトマウスに発生した40以上の腫瘍組織は収集済みである。腫瘍の80%以上を占める胸腺腫及び脾腫を解析対象組織とする。同組織から切片を作成し病理学的な評価を実施し、解析対象サンプルを決定する。薄切切片（10um 5-10枚）より抽出したRNA、DNAを用いて、WES、RNA seqを実施し、腫瘍組織特異的なゲノム異常、遺伝子発現変化を探索する。コントロールは、ノックアウトマウス由来正常組織、野生型マウス由来正常組織を用いる。またTCGA等のデータベースを用いて、p53変異の有無との発現の相関を検討する。これらの結果より、p53と協調的にがん抑制機能を発揮する遺伝子を同定する。

3) MDM2のp53結合配列にCRISPR/CAS9システムで変異を導入したマウスを作成し、MDM2及びp53の発現を検討する。既にMDM2特異的なgRNAによるゲノム変異の導入は確認済みである。H28年度始めからマウスを使用した解析が実施可能な状況である。マウス個体を用いて、各臓器でのp53、MDM2及びp53下流遺伝子の発現レベルを検討する。またMDM2ノックアウトマウスのように胎性致死となる場合は、p53ノックアウトマウスと掛けあわせて、rescueされるかを検討する。

4) においてはHct116  $p53^{+/+}$ ,  $p53^{-/-}$ 細胞を用いて、がん支援基盤で提供される阻害剤ライブラリーを用いてスクリーニングを実施する。増殖効果の評価のための予備実験は終了している。阻害剤ライブラリーは申し込み次第、入手可能であり、すぐにスクリーニングが実施可能な状況である。本スクリーニングによってp53欠損細胞特異的に増殖抑制する薬剤を同定する。スクリーニングの状況に応じて、複数薬剤の組み合わせによる相乗効果も検討する。またがん支援基盤で提供される阻害剤ライブラリーにて特異的薬剤が同定されなかった場合は、東京大学創薬機構の化合物ライブラリーを利用する予定である。

また約20000遺伝子に対して各5ヶ所のgRNAをもつCRISPR/CAS9ライブラリーを用いたスクリーニングも実施する。予めHct116  $p53^{+/+}$ ,  $p53^{-/-}$ 細胞にレトロウイルスにてCAS9を導入し他細胞に対し、ライブラリーをレトロウイルスにて感染させ、薬剤による選択を実施する。negative selectionによってp53欠損細胞に特異的に増殖抑制効果を示す遺伝子を同定する。増殖阻害効果の判定・gRNAの同定は、時系列に細胞を回収後、gRNAの導入部分を増幅し次世代シーケンサーにて定量化することにより実施する。

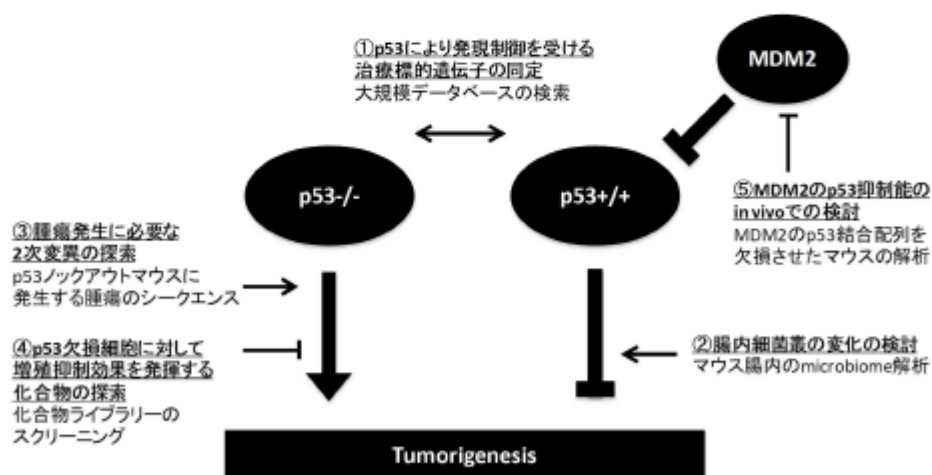
また1-5の一連のNGSを用いた解析については、理化学研究所の中川英刀グループリーダーから技術的なサポートを受ける予定である。

## 研究計画・方法（つづき）

平成 29 年度は平成 28 年度に引き続き、以下の解析を進める。

- 1) ヒト、マウスで共通に p53 による制御を受ける遺伝子群については、p53 結合配列が共通するか、また p53 による直接の制御を reporter assay, CHIP assay 等によって検討する。直接の下流遺伝子として証明された遺伝子については、siRNA や CRISPR 等を用いて発現を抑制し、細胞増殖に与える影響を検討する。上記の解析によって p53 下流遺伝子の網羅的同定が可能となる。
  - 2) 腫瘍の WES, RNA seq 解析結果に基づき、p53 と協調的に発がん制御に関わる因子の探索を進める。また TCGA のデータベースを元に、p53 変異を有するがん組織における遺伝子発現、遺伝子変異パターンとの共通性について検討する。p53 と協調的に働く分子が同定されれば、siRNA や過剰発現による細胞増殖への影響を評価する。p53 と協調的に細胞増殖を制御する分子については、p53 とのダブルノックアウトマウスの作成にすめ、発がんが促進されるかを検討する。
  - 3) H28 年度に引き続きマウスを用いて、DNA ダメージ応答や発がん、老化などの表現形について検討する。活性型 p53 変異を導入したマウスでは、発がんの減少と老化様の phenotype が報告されている。本マウスでは、p53 の活性化が予測されるため、同様に発がんの抑制が生じるかについて各種モデルマウスとの掛け合わせにより、評価を実施する。
  - 4) H28 年度のスクリーニングで同定された薬剤について、p53 ノックアウトマウス由来の MEF 及びヌードマウス移植モデルでの検討を行う。さらにがんの化学予防への効果について、p53 ノックアウトマウスもしくは他の発がんモデルマウスを用いて検討する。また CRISPR を用いたスクリーニングについても引き続き解析を継続する。gRNA の導入によって HCT116  $p53^{-/-}$  細胞が顕著に増殖が低下もしくは増殖を促進する分子が同定されれば、siRNA などでも同様の結果が得られるか検討する。
- 1-4 の解析の結果明らかとなった p53 変異細胞の特性に基づき、治療標的となりうる経路を同定し、治療効果の検証を実施する。

## 研究概要のシェーマ



## 今回の研究計画を実施するに当たっての準備状況及び研究成果を社会・国民に発信する方法

本欄には、次の点について、焦点を絞り、具体的かつ明確に記述してください。

①本研究を実施するために使用する研究施設・設備・研究資料等、現在の研究環境の状況

②連携研究者又は研究協力者が参画する場合には、その者との連絡調整の状況など、研究着手に向けての状況（必要に応じて記述してください。）

③本研究の研究成果を社会・国民に発信する方法等

①本研究の実施にあたり、 $p53^{-/-}$ マウスから既に40以上の腫瘍組織を採取、保存済みであり、WES、RNA seq 解析がすぐに実施可能な状況である。MDM2のp53結合配列に変異導入したCRISPR/CAS9マウス作成に必要なgRNAの作成し、切断効率も確認済みである。既にマウス胚への導入が終了し、p53結合配列を欠損した個体が複数得られている。

ヒトでの検討については、Hot116  $p53^{-/-}$ 、Hot116  $p53^{+/+}$ 、MCF10A  $p53^{-/-}$ 、MCF10A  $p53^{+/+}$ 細胞株でのマイクロアレイ解析は実施済みである。またTCGA databaseより5000以上のがん検体の遺伝子発現情報とp53変異情報は入手済みであり、マウスの解析で得られた候補遺伝子について、p53変異の有無との関連について網羅的な検索が可能となっている。薬剤ライブラリーは、「がん研究分野の特性等を踏まえた支援活動」化学療法基盤支援活動より入手予定である。またCRISPRのライブラリーを用いたスクリーニングについては、サンガー研究所の遊佐博士よりH27年度中に提供される予定である。またWES、RNA seq 解析に必要な設備(Hiseq2500)は研究施設で整備されている。

② 研究の統括と推進は研究代表者が行うが、研究協力者（理化学研究所、中川英刀グループリーダー）よりHiseq 2500を用いたWES、RNA seq 解析の協力が得られる見込みである。またCRISPR/CAS9マウスの作成は、東京大学医科学研究所の吉田教授との共同研究で実施する。さらに研究代表者の所属研究室の助教1名、大学院生2名及び実験補助員2名が実験手技のサポートを行う予定である。

③ 本研究の研究成果を社会・国民に発信する方法等

これまでも研究成果については、積極的にマスメディアなどを通じて情報発信しており、NHKや新聞各紙に取り上げられている。今回も有用な解析結果が得られれば、マスコミ等に積極的に発信していく予定である。



## これまでに受けた研究費とその成果等

本欄には、研究代表者がこれまでに受けた研究費（科研費、所属研究機関より措置された研究費、府省・地方公共団体・研究助成法人・民間企業等からの研究費等。なお、現在受けている研究費も含む。）による研究成果等のうち、本研究の立案に生かされているものを選定し、科研費とそれ以外の研究費に分けて、次の点に留意し記述してください。

- ①それぞれの研究費毎に、研究種目名（科研費以外の研究費については資金制度名）、期間（年度）、研究課題名、研究代表者又は研究分担者の別、研究経費（直接経費）を記入の上、研究成果のほか、中間・事後評価及び研究進捗評価（当該研究費の配分機関が行うものに限る。）の結果を簡潔に記述してください。
- ②科研費とそれ以外の研究費は線を引いて区別して記述してください。

科研費：若手 A（平成 18-20、細胞老化に関する p53 下流遺伝子の単離と機能解析（代表）19800（千円））  
細胞老化の過程で p53 依存的に誘導される分子として CLCA2 を同定した。この成果によって、p53 が老化の過程にも関与することが明らかとなった。

基盤 B（平成 22-24、p53 シトルリン化修飾の臨床的意義の検討（代表）13200（千円））  
p53 が PADI4 の誘導を介してヒストン修飾を制御することを明らかとした。さらに、癌細胞株で高頻度に機能喪失型の変異が見られたことより、PADI4 不活化が発癌過程に重要である事が示された。

挑戦的萌芽（平成 23、MICA 遺伝子多型と血中分泌型 MICA の慢性 C 型肝炎予後予測因子としての検討（代表）3100（千円））  
HCV 陽性肝癌感受性遺伝子 MICA のプロモーター上の多型が MICA の発現を制御する機構を明らかとした。

基盤 A（平成 23-27、遺伝・環境要因からみた尿路結石形成機序の統合的解明と新規治療薬の開発（分担）2000（千円））  
全ゲノム関連解析によって尿路結石症の疾患関連遺伝子を同定した。

基盤 B（平成 25-27）  
ピロリ菌関連疾患に対する個別化医療への取り組み（代表）14300（千円/3 年）  
新学術領域（平成 25-26 p53 による時間、空間的な遺伝子発現制御機構の解明（代表）4400（千円/2 年））  
24 組織について RNA seq 解析を実施し P53 により転写制御される遺伝子群を網羅的に同定した。

科研費以外：個人の遺伝情報に応じた医療の実現プロジェクト（第 2,3 期）（平成 23-29、バイオバンクの構築と臨床情報データベース化（分担）2000（千円））  
国内 66 病院との共同研究にて、約 20 万症例からなるバイオバンクの維持と、追跡調査による臨床データの充実化を行った。また全ゲノム関連解析によって複数の疾患感受性遺伝子を同定した。

厚労・がん臨床研究事業（平成 23-25、肝癌発症リスク予測システムに基づいた慢性 C 型肝炎に対する個別化医療の導入及びゲノム創薬への取り組み（代表）9346（千円））  
MICA 多型が HCV 陽性肝癌の発症に関与することを明らかとした。さらに MICA 多型と血中 MICA 値と強い相関を示すことから、血中 MICA が HCV 感染や腫瘍マーカーとして有用であることが示された。

厚労・肝炎等克服緊急対策研究事業（平成 23-25、B 型肝炎ウイルス感染の病態別における宿主因子等について、網羅的な遺伝子解析を用い、新規診断法及び治療法の開発を行う研究（分担）3000（千円））  
既報の HBV 関連疾患の感受性遺伝子について、日本人症例を用いて検討した。B 型肝炎において、MICA 多型及び血中 MICA 値が予後予測因子となることを明らかとした。

次世代がん（平成 26-27、軟部肉腫に対するゲノム解析による新規治療標的分子の探索（代表）8500（千円/2 年））  
本研究においては、希少がんである骨軟部肉腫に対する治療標的分子の同定を目的として、脱分化型脂肪肉腫 32 例に対する WES を実施し、複数の遺伝子変異を同定した。

B 型肝炎創薬実用化等研究事業（平成 24-28、B 型肝炎における自然免疫の機能解明とその制御による発癌抑制法開発 7000（千円））  
本研究では、MICA を標的とした治療法の開発を目的として、現在その発現制御機構を明らかとした。肝炎等克服実用化研究事業（平成 26-28、ゲノム網羅的解析による B 型肝炎ウイルス感染の病態関連遺伝子の同定と新規診断法の開発 1500（千円））  
本研究においては、HBV 感染の遷延化と肝癌発症に関わる遺伝子因子の同定を目的に研究を実施しており、現在複数の候補が同定されている。

Satreps（平成 27-31、ガーナにおける感染症サーベイランス体制強化とコレラ菌・HIV 等の腸管粘膜感染防御に関する研究 1000（千円））  
本研究においては、ガーナにおける HIV 感染症の発症に関わる遺伝子因子の探索の実施を予定。

全日本コーヒー協会 研究助成金（平成 23-24）  
コーヒーの嗜好に及ぼす遺伝因子の探索と疾患発症との関連についての研究（代表）1500（千円）  
コーヒー嗜好性に関連する 2 遺伝子を同定した。

東京生化学研究会 研究助成金（平成 23-24）  
p53-PADI4 経路を介した DNA ダメージによるヒストンシトルリン化修飾と発癌における意義の解明（代表）4000（千円）  
PADI4 による新規基質を複数同定した。

## 前回の公募研究の成果等

本欄には、平成 25 年度開始の研究領域における公募研究に採択されていた研究者が、同一領域の公募研究に応募する場合、前回の研究成果や領域の推進への貢献状況について記述してください。なお、前記に該当しない場合は「該当なし」と記載してください。

注）公募研究の研究期間は 2 年間（領域設定期間の 2 ～ 3 年日及び 4 ～ 5 年日）で、領域設定期間の 1 年目と 3 年目に当たる時期に公募が行われます。

該当なし



### 人権の保護及び法令等の遵守への対応（公募要領4頁参照）

本欄には、研究計画を遂行するに当たって、相手方の同意・協力を必要とする研究、個人情報の取り扱いの配慮を必要とする研究、生命倫理・安全対策に対する取組を必要とする研究など法令等に基づく手続きが必要な研究が含まれている場合に、どのような対策と措置を講じるのか記述してください。

例えば、個人情報を伴うアンケート調査・インタビュー調査、提供を受けた試料の使用、ヒト遺伝子解析研究、組換え DNA 実験、動物実験など、研究機関内外の倫理委員会等における承認手続きが必要となる調査・研究・実験などが対象となります。

なお、該当しない場合には、その旨記述してください。

本研究ではヒト試料を使用する予定はなく、相手方の同意・協力や個人情報の取り扱いの配慮、生命倫理・安全対策に対する取組は必要としないと考えられる。研究の発展によって、ヒト試料での検討が必要な場合は、研究代表者の所属機関での倫理委員会での承認を得た上で、書面によるインフォームド・コンセントを取得済して解析を行う予定である。

また p53 ノックアウトマウスを用いた動物実験及び CRISPR/CAS9 システムによる p53 活性化マウスの作成については、所属施設の動物実験委員会より承認済みである。実験終了後のマウスは所定の手技により安楽死させる予定である。

### 研究経費の妥当性・必要性

本欄には、「研究計画・方法」欄で述べた研究規模、研究体制等を踏まえ、「新学術（公募）－10」に記入する研究経費のうち、特に重要な経費の妥当性・必要性・積算根拠について記述してください。

また、研究計画のいずれかの年度において、各費目（設備備品費、旅費、人件費・謝金）が全体の研究経費の90%を超える場合及びその他の費目で、特に大きな割合を占める経費がある場合には、当該経費の必要性（内訳等）を記述してください。

本研究においては、28年度は30検体の WES, RNA seq, CRISPR/CAS9 のスクリーニングの評価のため、次世代シーケンサーによる解析（8検体、Amplicon sequence）を予定している。その為、研究費の全額を消耗品に充てる予定である。

29年度は、上記の解析の内、28年度内に終了しなかった解析の継続、また同定された遺伝子群の機能解析を中心に実施する。その為、研究費の大部分を消耗品に充てる予定である。また論文投稿に関わる費用として50万円を計上した。

設備備品費の明細							
<div> <div>（金額単位：千円）</div> <div>           多数の図書、資料を購入する場合は「西洋中世政治史関係図書」のようにある程度、図書、資料の内容が判明するような表項で記入してください。また、機械器具の場合は、単に〇〇〇一式とするだけでなくその内訳も記入してください。         </div> </div>							
年度	品名・仕様	数量	単価	金額	主として使用する研究者及び設置機関名	購入予定時期	
28	なし						
29	なし						
<div> <div>消耗品費等の明細</div> <div>           記入に当たっては、「新学術領域研究（研究領域提案型）研究計画書作成・記入要領 継続の研究領域「公募研究」用」を参照してください。         </div> </div>							
消耗品費		旅費		人件費・謝金		その他	
年度	品名	金額	事項	金額	事項	金額	金額
平成28年度	シークエンス用試薬	3500	(国内)	0		0	0
	細胞培養用試薬	500	(外国)	0			
	計	4000		0		0	0
平成29年度	シークエンス用試薬	3000	(国内)				印刷費
	細胞培養用試薬	500	(外国)				500
	計	3500		0		0	500

# 研究業績

新学術（公募）－11－（1）

本欄には、研究代表者が最近5か年間に発表した論文、著書、産業財産権等、招待講演のうち、本研究に関連する重要なものを選定し、現在から期に発表年次を過去にさかのぼり、発表年（暦年）毎に線を引いて区別（線は移動可）し、通し番号を付して3頁以内で記入してください。なお、学術誌へ投稿中の論文を記入する場合は、掲載が決定しているものに限ります。

また、必要に応じて、連携研究者の研究業績についても記入することができます。記入する場合には、二重線を引いて区別（二重線は移動可）し、研究者毎に、現在から期に発表年次を過去にさかのぼり記入してください（発表年毎に線を引く必要はありません）。

発表年  研究代表者氏名	発 表 論 文 名 ・ 著 書 名 等 (例えば発表論文の場合、論文名、著者名、掲載誌名、査読の有無、巻、最初と最後の頁、発表年(西暦)について記入してください。) (以上の各項目が記載されていれば、項目の順序を入れ替えても可。著者名が多数にわたる場合は、主たる著者を数名記入し以下を省略(省略する場合、その頁数上、掲載されている順番を○番目と記入)しても可。なお、研究代表者には二重下線、連携研究者には点線の下線を付してください。また、corresponding author には左に*印を付してください。)
2015 以降（全て査読あり）  松田浩一	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. K. Matsuda, A. Takahashi, C.D. Middlebrooks, W. Obara, Y. Nasu, K. Inoue, K. Tamura, I. Yamasaki, Y. Naya, C. Tanikawa, R. Cui, J.D. Figueroa, D.T. Silverman, N. Rothman, M. Namiki, Y. Tomita, H. Nishiyama, K. Kohri, T. Deguchi, M. Nakagawa, M. Yokoyama, T. Miki, H. Kumon, T. Fujioka, L. Prokunina-Olsson, M. Kubo, Y. Nakamura*, T. Shuin, Genome-wide association study identified SNP on 15q24 associated with bladder cancer risk in Japanese population, <i>Hum Mol Genet</i>, 24 (2015) 1177-1184.</li> <li>2. P.H. Lo, C. Tanikawa, T. Katagiri, Y. Nakamura, K. Matsuda*, Identification of novel epigenetically inactivated gene PAMR1 in breast carcinoma, <i>Oncol Rep</i>, 33 (2015) 267-273.</li> <li>3. Y. Funauchi, C. Tanikawa, Y. Nakamura, K. Matsuda* et al. Regulation of iron homeostasis by the p53-ISCU pathway. <i>Scientific reports</i> (In press).</li> <li>4. Y. Okada*, Y. Momozawa, K. Ashikawa, M. Kanai, K. Matsuda, Y. Kamatani, A. Takahashi, M. Kubo, Construction of a population-specific HLA imputation reference panel and its application to Graves' disease risk in Japanese, <i>Nat Genet</i>, 47 (2015) 798-802.</li> <li>5. H. Fang, R. Yamaguchi, X. Liu, Y. Daigo, P.Y. Yew, C. Tanikawa, K. Matsuda, S. Imoto, S. Miyano, Y. Nakamura*, Quantitative T cell repertoire analysis by deep cDNA sequencing of T cell receptor alpha and beta chains using next-generation sequencing (NGS), <i>Oncoimmunology</i>, 3 (2015) e968467.</li> <li>6. Y.K. Kim, J.H. Oh, K. Matsuda, B.J. Kim* et al. Influence of Genetic Variants in EGF and Other Genes on Hematological Traits in Korean Populations by a Genome-Wide Approach, <i>Biomed Res Int</i>, 2015 (2015) 914965.</li> <li>7. P.K. Joshi, T. Esko, K. Matsuda, J.F. Wilson*, et al. Directional dominance on stature and cognition in diverse human populations, <i>Nature</i>, 523 (2015) 459-462.</li> </ol>
2014（全て査読あり）	<ol style="list-style-type: none"> <li>8. B. Zhang, W.H. Jia, K. Matsuda, W. Zheng*, et al. Large-scale genetic study in East Asians identifies six new loci associated with colorectal cancer risk, <i>Nat Genet</i>, 46 (2014) 533-542.</li> <li>9. Q. Cai, B. Zhang, K. Matsuda, W. Zheng*, et al. Genome-wide association analysis in East Asians identifies breast cancer susceptibility loci at 1q32.1, 5q14.3 and 15q26.1, <i>Nat Genet</i>, 46 (2014) 886-890.</li> <li>10. Y. Yamamoto, M. Miyamoto, D. Tatsuda, M. Kubo, H. Nakagawa, Y. Nakamura, H. Satoh, K. Matsuda, T. Watanabe, T. Ohta*, A rare polymorphic variant of NBS1 reduces DNA repair activity and elevates chromosomal instability, <i>Cancer Res</i>, 74 (2014) 3707-3715.</li> <li>11. Z. Deng, K. Matsuda, C. Tanikawa, J. Lin, Y. Furukawa, R. Hamamoto, Y. Nakamura*, Late Cornified Envelope Group 1, a Novel Target of p53, Regulates PRMT5 Activity, <i>Neoplasia</i>, 16 (2014) 656-664.</li> <li>12. M. Hirokawa, H. Morita, K. Matsuda, M. Kubo*, et al. A genome-wide association study identifies PLCL2 and AP3D1-DOT1L-SF3A2 as new susceptibility loci for myocardial infarction in Japanese, <i>Eur J Hum Genet</i>, (2014).</li> <li>13. B. Zhang, K. Matsuda, Y.X. Zeng, W. Zheng* et al. Genome-wide association study identifies a new SMAD7 risk variant associated with colorectal cancer risk in East Asians, <i>International journal of cancer. Journal international du cancer</i>, 135 (2014) 948-955.</li> </ol>

	<p>14. T. Kashiwaga, K. Oda, Y. Ikeda, Y. Shiose, Y. Hirota, K. Inaba, C. Makii, R. Kurikawa, A. Miyasaka, T. Koso, T. Fukuda, M. Tanikawa, K. Shoji, K. Sone, T. Arimoto, O. Wada-Hiraike, K. Kawana, S. Nakagawa, K. Matsuda, F. McCormick, H. Aburatani, T. Yano, Y. Osuga, T. Fujii, Antitumor Activity and Induction of TP53-Dependent Apoptosis toward Ovarian Clear Cell Adenocarcinoma by the Dual PI3K/mTOR Inhibitor DS-7423, <i>PLoS one</i>, 9 (2014) e87220.</p> <p>15. J. Lin, Z. Deng, C. Tanikawa, T. Shuin, T. Miki, K. Matsuda, Y. Nakamura, Downregulation of the tumor suppressor HSPB7, involved in the p53 pathway, in renal cell carcinoma by hypermethylation, <i>Int J Oncol</i>, 44 (2014) 1490-1498.</p> <p>16. T. Fujitomo, Y. Daigo, K. Matsuda, K. Ueda, Y. Nakamura, Identification of a nuclear protein, LRRC42, involved in lung carcinogenesis, <i>Int J Oncol</i>, 45 (2014) 147-156.</p>
2013（全て査読あり）	<p>17. C. Tanikawa, K. Matsuo, M. Kubo, A. Takahashi, H. Ito, H. Tanaka, Y. Yatabe, K. Yamao, N. Kamatani, K. Tajima, Y. Nakamura, K. Matsuda*, Impact of PSCA variation on gastric ulcer susceptibility, <i>PLoS one</i>, 8 (2013) e63698.</p> <p>18. C. Tanikawa, Y. Okada, A. Takahashi, K. Oda, N. Kamatani, M. Kubo, Y. Nakamura, K. Matsuda*, Genome wide association study of age at menarche in the Japanese population, <i>PLoS one</i>, 8 (2013) e63821.</p> <p>19. P.H. Lo, Y. Urabe, V. Kumar, C. Tanikawa, K. Koike, N. Kato, D. Miki, K. Chayama, M. Kubo, Y. Nakamura, K. Matsuda*, Identification of a functional variant in the MICA promoter which regulates MICA expression and increases HCV-related hepatocellular carcinoma risk, <i>PLoS one</i>, 8 (2013) e61279.</p> <p>20. R. Takata, K. Matsuda*, J. Sugimura, W. Obara, T. Fujioka, K. Okihara, N. Takaha, T. Miki, S. Ashida, K. Inoue, C. Tanikawa, T. Shuin, S. Sasaki, Y. Kojima, K. Kohri, M. Kubo, M. Yamaguchi, Y. Ohnishi, Y. Nakamura, Impact of four loci on serum tamsulosin hydrochloride concentration, <i>J Hum Genet</i>, 58 (2013) 21-26.</p> <p>21. J. Wang, K. Matsuda, I. Tomlinson, M.M. Bertagnoli*, et al. Germline variants and advanced colorectal adenomas: adenoma prevention with celecoxib trial genome-wide association study, <i>Clin Cancer Res</i>, 19 (2013) 6430-6437.</p> <p>22. C.M. O'Seaghdha, K. Matsuda, C.S. Fox, M. Bochud*, et al. Meta-analysis of genome-wide association studies identifies six new loci for serum calcium concentrations, <i>PLoS Genet</i>, 9 (2013) e1003796.</p> <p>23. A. Aarnink, K. Matsuda, M. Kubo, Y. Nakamura, A. Blancher* et al. Comparative analysis in cynomolgus macaque identifies a novel human MHC locus controlling platelet blood counts independently of BAK1, <i>Journal of thrombosis and haemostasis : JTH</i>, 11 (2013) 384-386.</p> <p>24. Y. Urabe, H. Ochi, N. Kato, V. Kumar, A. Takahashi, R. Muroyama, N. Hosono, M. Otsuka, R. Tateishi, P.H. Lo, C. Tanikawa, M. Omata, K. Koike, D. Miki, H. Abe, N. Kamatani, J. Toyota, H. Kumada, M. Kubo, K. Chayama, Y. Nakamura, K. Matsuda*, A genome-wide association study of HCV-induced liver cirrhosis in the Japanese population identifies novel susceptibility loci at the MHC region, <i>Journal of hepatology</i>, 58 (2013) 875-882.</p>
2012（全て査読あり）	<p>25. C. Tanikawa, Y. Urabe, K. Matsuo, M. Kubo, A. Takahashi, H. Ito, K. Tajima, N. Kamatani, Y. Nakamura, K. Matsuda*, A genome-wide association study identifies two susceptibility loci for duodenal ulcer in the Japanese population, <i>Nat Genet</i>, 44 (2012) 430-434, S431-432.</p> <p>26. C. Tanikawa, M. Espinosa, A. Suzuki, K. Masuda, K. Yamamoto, E. Tsuchiya, K. Ueda, Y. Daigo, Y. Nakamura, K. Matsuda*, Regulation of histone modification and chromatin structure by the p53-PADI4 pathway, <i>Nature communications</i>, 3 (2012) 676.</p> <p>27. C. Tanikawa, H. Nakagawa, Y. Furukawa, Y. Nakamura, K. Matsuda*, CLCA2 as a p53-inducible senescence mediator, <i>Neoplasia</i>, 14 (2012) 141-149.</p>



2012 (全て査読あり)	<p>28. V. Kumar, P.H. Yi Lo, H. Sawai, N. Kato, A. Takahashi, Z. Deng, Y. Urabe, H. Mbarek, K. Tokunaga, Y. Tanaka, M. Sugiyama, M. Mizokami, R. Muroyama, R. Tateishi, M. Omata, K. Koike, C. Tanikawa, N. Kamatani, M. Kubo, Y. Nakamura, <u>K. Matsuda</u>*, Soluble MICA and a MICA variation as possible prognostic biomarkers for HBV-induced hepatocellular carcinoma, <i>PLoS one</i>, 7 (2012) e44743.</p> <p>29. Y. Urabe, C. Tanikawa, A. Takahashi, Y. Okada, T. Morizono, T. Tsunoda, N. Kamatani, K. Kohri, K. Chayama, M. Kubo, Y. Nakamura, <u>K. Matsuda</u>*, A genome-wide association study of nephrolithiasis in the Japanese population identifies novel susceptible Loci at 5q35.3, 7p14.3, and 13q14.1, <i>PLoS Genet</i>, 8 (2012) e1002541.</p> <p>30. M.G. Dunlop*, <u>K. Matsuda</u>, R.S. Houlston, et al. Common variation near CDKN1A, POLD3 and SHROOM2 influences colorectal cancer risk, <i>Nat Genet</i>, 44 (2012) 770-776.</p> <p>31. Y. Okada, K. Shimane, <u>K. Matsuda</u>, Y. Nakamura, K. Yamamoto*, A genome-wide association study identified AFF1 as a susceptibility locus for systemic lupus erythematosus in Japanese, <i>PLoS Genet</i>, 8 (2012) e1002455.</p> <p>32. W. Osman, Y. Okada, Y. Kamatani, M. Kubo, <u>K. Matsuda</u>, Y. Nakamura, Association of common variants in TNFRSF13B, TNFSF13, and ANXA3 with serum levels of non-albumin protein and immunoglobulin isotypes in Japanese, <i>PLoS one</i>, 7 (2012) e32683.</p> <p>33. A. Toyama, H. Nakagawa, <u>K. Matsuda</u>, T.A. Sato, Y. Nakamura, K. Ueda, Quantitative structural characterization of local N-glycan microheterogeneity in therapeutic antibodies by energy-resolved oxonium ion monitoring, <i>Analytical chemistry</i>, 84 (2012) 9655-9662.</p> <p>34. T. Fujimoto, Y. Daigo, <u>K. Matsuda</u>, K. Ueda, Y. Nakamura*, Critical function for nuclear envelope protein TMEM209 in human pulmonary carcinogenesis, <i>Cancer Res</i>, 72 (2012) 4110-4118.</p>
2011 (全て査読あり)	<p>35. V. Kumar, N. Kato, Y. Urabe, A. Takahashi, R. Muroyama, N. Hosono, M. Otsuka, R. Tateishi, M. Omata, H. Nakagawa, K. Koike, N. Kamatani, M. Kubo, Y. Nakamura, <u>K. Matsuda</u>*, Genome-wide association study identifies a susceptibility locus for HCV-induced hepatocellular carcinoma, <i>Nat Genet</i>, 43 (2011) 455-458.</p> <p>36. H. Mbarek, H. Ochi, Y. Urabe, V. Kumar, M. Kubo, N. Hosono, A. Takahashi, Y. Kamatani, D. Miki, H. Abe, T. Tsunoda, N. Kamatani, K. Chayama, Y. Nakamura, <u>K. Matsuda</u>*, A genome-wide association study of chronic hepatitis B identified novel risk locus in a Japanese population, <i>Hum Mol Genet</i>, 20 (2011) 3884-3892.</p> <p>37. J.C. Chambers, <u>K. Matsuda</u>, P. Elliott, J.S. Kooner*, et al. Genome-wide association study identifies loci influencing concentrations of liver enzymes in plasma, <i>Nat Genet</i>, 43 (2011) 1131-1138.</p> <p>38. R. Cui, Y. Okada, S.G. Jang, J.L. Ku, J.G. Park, Y. Kamatani, N. Hosono, T. Tsunoda, V. Kumar, C. Tanikawa, N. Kamatani, R. Yamada, M. Kubo, Y. Nakamura, <u>K. Matsuda</u>*, Common variant in 6q26-q27 is associated with distal colon cancer in an Asian population, <i>Gut</i>, 60 (2011) 799-805.</p> <p>39. Y.J. Kim, M.J. Go, <u>K. Matsuda</u>, Y.S. Cho*, et al. Large-scale genome-wide association studies in east Asians identify new genetic loci influencing metabolic traits, <i>Nat Genet</i>, 2011, pp. 990-995.</p> <p>40. M.A. Nalls, D.J. Couper, <u>K. Matsuda</u>, S.K. Ganesh*, Multiple loci are associated with white blood cell phenotypes, <i>PLoS Genet</i>, 7 (2011) e1002113.</p>



## 研究費の応募・受入等の状況・エフォート

本欄は「研究資金の不合理な重複や過度の集中に陥らず、研究課題が十分に遂行し得るかどうかが」を判断する際に参照するところで、本人が受け入れ自ら使用する研究費を正しく記載していただく必要があります。研究代表者の応募時点における、(1) 応募中の研究費、(2) 受入予定の研究費、(3) その他の活動、について、次の点に留意し記入してください。なお、複数の研究費を記入する場合は、線を引いて区別して記入してください。具体的な記載方法等については、研究計画調書作成・記入要領を確認してください。

①「エフォート」欄には、年間の全仕事時間を100%とした場合、そのうち当該研究の実施等に必要となる時間の配分率(%)を記入してください。

②「応募中の研究費」欄の先頭には、本応募研究課題を記入してください。

③科研費の「新学術領域研究(研究領域提案型)」にあつては、「計画研究」、「公募研究」の別を記入してください。

④所属研究機関内で競争的に配分される研究費についても記入してください。

⑤所属研究機関の特定の目的(ミッション)に沿って行われるプロジェクト研究に参加している場合に配分される研究費についても記入してください。なお、個人へ配分される研究費が明確でない場合は、その旨を「研究内容の相違点及び他の研究費に加えて本応募研究課題に応募する理由」欄に記入してください。

## (1) 応募中の研究費

資金制度・研究費名(研究期間・配分機関等名)	研究課題名 (研究代表者氏名)	役割(代表・分担の別)	平成28年度の 研究経費(期間全 体の額)(千円)	エフォート (%)	研究内容の相違点及び他の研究費に加 えて本応募研究課題に応募する理由 (科研費の研究代表者(又は拠点リーダー等)のよう にプログラム全体の研究費の受入研究費)の場合は、 研究期間全体(又はプログラム全体)の受入額を記 入すること)
【本応募研究課題】 新学術領域研究 公募研究 (H28～H29)	p53制御経路の網 羅的解析による腫 瘍細胞の特性の解 明と治療法の開発 (松田浩一)	代表	4,000 (8,000)	15	(総額8,000千円)
挑戦的萌芽研究 (H28～H29)	ヘリコバクターピ ロリ菌感染応答因 子の網羅的解析 (松田浩一)	代表	3,000 (5,000)	15	本研究においては、慢性胃炎 患者を対象にピロリ菌除菌前 後のRNA,miRNA発現解析及 び胃癌関連遺伝子多型のタ イピング、T細胞受容体シー クエンスを実施し、ピロリ菌 感染応答に対する宿主因子の網 羅的解析を予定している。p53 を対象とした本研究とは独立 した研究内容となっている。 (総額5,000千円)
基盤研究(A)(一般) H28-32)	骨軟部腫瘍におけ る診断マーカーの 同定と腫瘍概念の 再構築を目指した 融合遺伝子の探索 (松田浩一)	代表	4,600 (23,000)	20	本研究においては、希少疾患である 骨軟部腫瘍に対して、20医療機関、 8研究機関の大規模ネットワーク を通じた試料収集とRNAシー クエンスによる網羅的な融合遺伝子 探索を実施し、疾患概念の再構築と 診断マーカーの同定を目標とする。 p53を対象とした本研究とは独立 した研究内容となっている。 (総額50,000千円)

研究費の応募・受入等の状況・エフォート（つづき）					
（２）受入予定の研究費					
資金制度・研究費名・研究期間（配分機関等名）	研究課題名（研究代表者氏名）	役割（代表・分担の別）	平成28年度研究経費（期間全体の額）（千円）	エフォート（%）	研究内容の相違点及び他の研究費に加えて本応募研究課題に応募する理由（新研究の研究代表者（又は拠点リーダー等）のようにプログラム全体の研究費の受入研究者）の場合は、研究期間全体（又はプログラム全体）の受入額を記入すること）
厚生労働省科研費 B型肝炎創薬実用化等研究事業 (平成 24-28 年度、AMED)	B型肝炎における自然免疫の機能解明とその制御による発癌抑止法開発 (加藤直也)	分担	7,000 (40,000)	10	研究テーマの内、B型肝炎に対する発癌感受性遺伝子の探索を担当している。本応募課題とは異なる内容である。
肝炎等克服実用化研究事業(平成 26-28 年度、AMED)	ゲノム網羅的解析によるB型肝炎ウイルス感染の病態関連遺伝子の同定と新規診断法の開発 (徳永勝士)	分担	1,500 (4,500)	5	研究テーマの内、B型肝炎に対する発癌感受性遺伝子の探索を担当している。本応募課題とは異なる内容である。
SATREPS(地球規模課題対応国際科学技術協力プログラム)(平成 27-31 年度、AMED)	ガーナにおける感染症サーベイランス体制強化とコレラ菌・HIV等の腸管粘膜感染防御に関する研究(清野宏)	分担	2,000 (10,000)	5	研究テーマの内、HLA 遺伝子のタイピングと HIV 易感染性感受性遺伝子の探索を担当している。本応募課題とは異なる内容である。
（３）その他の活動 〔 上記（１）、（２）以外で職務として行う研究活動や教育活動等のエフォートを記入してください。 〕				30	
合 計 (上記（１）、（２）、（３）のエフォートの合計)				100 (%)	

研究概要					
(1) 研究目的等					
<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;">           新学術 (公募) - 2、3 (研究目的)、6 (今回の研究計画を実施するに当たっての準備状況及び研究成果を社会・国民に発信する方法)、7 (これまでに受けた研究費とその成果等) の内容を簡潔にまとめて記述してください。         </div>					
<p>ヒトの癌の約半数で変異が認められる癌抑制遺伝子 p53 は転写因子として機能し、様々な DNA ダメージによって活性化され、100 以上の下流遺伝子を発現誘導する事が知られている。近年 RNA sequence などの導入によって p53 が遺伝子だけではなく、miRNA や linc RNA などの non coding RNA を発現制御していることが明らかとなってきた。しかしながら p53 による転写制御ネットワークの全貌は十分に明らかとなっていない。p53 ノックアウトマウスに低容量の放射線照射を行う事で癌の発症率が高まる事が知られている。この発癌モデルにおける各臓器での RNA sequence を行う事で、p53 を介した発癌抑制機序を個体レベルで明らかに出来ると期待される。これまで我々の研究グループは、p53 下流遺伝子の解析を継続的に行なっており、平成 18-20 年度 (若手 A)、平成 22-24 年度 (基盤 B) の研究助成の成果として、p53 を介した発癌抑制メカニズムを報告してきた (文献 2, 5, 19, 24, 26, 31)。それらの成果は、p53 を介した新たな癌抑制メカニズムとして注目を集めている。今回の研究によって、p53 による転写制御ネットワークの全貌を明らかにする事を目的としている。</p>					
(2) 研究計画・方法					
<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;">           新学術 (公募) - 4、5 (研究計画・方法) の内容を簡潔にまとめて記述してください。         </div>					
<p>本研究においては、p53 ノックアウトマウスを用いて、DNA ダメージにおける遺伝子発現変化を個体レベルで解析し、更に in silico 解析、CHIP-sequence、ヒト癌細胞株や癌組織での発現検討を行うことで、p53 による遺伝子発現制御の全貌を明らかにする予定である。具体的には、以下の内容を 2 年間で行う計画である。</p> <p>まず野生型マウスに γ 線を全身照射し、各臓器における p53 タンパク質の誘導の有無を免疫染色及び western blotting にて検討し、最適な実験条件と解析に適した臓器を決定する。次に RNA sequence によって、p53 によって制御される遺伝子群及び non coding RNA を個体レベルで臓器網羅的に明らかにする。</p> <p>これらの解析によって p53 による制御が予測された遺伝子については、p53 結合配列の有無を in silico 解析にて検討する。さらに、CHIP-sequence にて p53 が直接遺伝子領域に結合するかを検討する。</p> <p>また p53 野生型及び欠損型大腸癌細胞株 (Het116 p53<sup>+/+</sup>, p53<sup>-/-</sup>) を用いて、マウスと同様の解析を行いヒト、マウス間での違いを検討する。ヒト・マウスで共通して制御が示唆された遺伝子群については、我々の研究室で構築した癌組織の遺伝子発現プロファイル、もしくは公共データベースのデータを元に、これらの p53 制御遺伝子の各種癌での発現変化を検討する。</p>					
領域略称名	システムがん	研究機関名	東京大学	研究代表者氏名	松田浩一

## 研究目的

本欄には、研究領域の全体構想及びその中での本研究の具体的な目的について、適宜文献を引用しつつ記述し、特に次の点については、焦点を絞り、具体的かつ明確に記述してください（記述に当たっては、「公募要綱」に示された領域の研究概要（公募要綱 49～77 頁を参照）を踏まえるとともに、「科学研究費補助金「新学術領域研究」の審査要綱」を参考にしてください）。

- ①研究の学術的背景（本研究に関連する国内・国外の研究動向及び位置づけ、応募者のこれまでの研究成果を踏まえ着想に至った経緯、これまでの研究成果を進展させる場合にはその内容等）
- ②研究期間内に、何をどこまで明らかにしようとするのか
- ③当該領域の推進に貢献できる点
- ④応募者の専門としている研究分野と当該領域の研究が有機的に結びつくことにより新たな研究の創造が期待できる点
- ⑤当該分野におけるこの研究(計画)の学術的な特色・独創的な点及び予想される結果と意義
- ⑥平成 25 年度において継続して科研費又は科研費以外の研究費(府省・地方公共団体・研究助成法人・民間企業等からの研究費)の助成を受ける予定がある場合は、当該継続研究課題と本研究課題との相違点

### ①研究の学術的背景

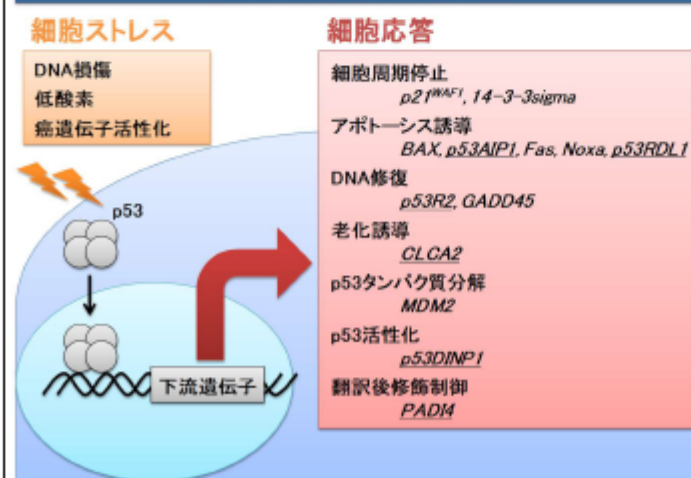
p53 はヒトの癌の約半数で変異が認められる癌抑制遺伝子であり、また p53 の変異は特定の癌だけでなく、様々な癌で高頻度に認められることから、殆ど全ての発癌過程において重要な経路であると考えられる。

p53 は転写因子として機能し、様々な DNA ダメージによって活性化され、100 以上の下流遺伝子を発現誘導する事が知られている（下図：下線は我々のグループが同定した遺伝子）。これらの下流遺伝子を介して細胞増殖停止やアポトーシスを誘導することで、p53 は癌抑制機能を発揮する。p53 は転写因子として以外にもミトコンドリアにてアポトーシスを誘導するなど、複数の機能が知られている。しかしながら、癌で認められる遺伝子変異の大部分は DNA 結合領域に認められることから、転写因子としての機能が最も重要であると考えられる。

これまでは、p53 下流遺伝子の探索には Gene Chip などが主に用いられており、我々の研究グループも同様の手法で多くの p53 下流遺伝子を同定してきた。近年 RNA sequence などによって p53 が遺伝子だけではなく、miRNA や linc RNA などの non coding RNA を発現制御していることが明らかとなってきた。しかしながら p53 による転写制御ネットワークの全貌は十分に明らかとなっていない。

マウスでは低容量の放射線照射によって発癌リスクが高まるが、その際に p53 ノックアウトマウスでは、より発症率が高まる事が知られている。この発癌モデルを用いる事で、DNA ダメージ応答における p53 の役割を明らかとし、p53 を介した発癌抑制機序を個体レベルで明らかとすることが本研究の目的である。

### p53 下流遺伝子とその機能





## ②研究期間内に、何をどこまで明らかにしようとするのか

本研究計画では、p53 転写制御ネットワークの全体像を明らかにする事を目的としている。具体的には、p53 野生型及びノックアウトマウスにγ線照射を行い、各臓器での遺伝子発現変化を RNA sequence によって解析する。これらの解析によって、p53 によって制御される遺伝子群、non coding RNA の網羅的な同定を試みる。さらに上記の遺伝子群について、p53 結合配列の有無を in silico 解析及び CHIP にて検討し、p53 による直接制御を証明する。さらに p53 野生型及び欠損型大腸癌細胞株 (Hct116 p53<sup>+/+</sup>, p53<sup>-/-</sup>) を用いて RNA sequence を行いヒト、マウス間で保存されているかを検討する。また我々の研究室で構築した癌組織の遺伝子発現プロファイル、もしくは公共データベースのデータを元に、これらの p53 制御遺伝子の各種癌での発現、p53 変異の有無との関連を検討する事で、発癌制御におけるこれらの経路の重要性を検証する。

## ③当該領域の推進に貢献できる点

これまでの p53 下流遺伝子の解析は、単遺伝子の解析・報告が主で、p53 ネットワークの生理的な意義についての網羅的な検討・解析は見られていない。p53 は癌の半数で遺伝子変異があることから、発癌過程において最も重要な遺伝子の一つであり、今回の研究成果は、発癌メカニズムの解明にとって非常に重要な知見となると期待できる。さらに本解析は臓器網羅的に行うことから、発癌機序の臓器別の特異性についても検証可能である。

## ④応募者の専門としている研究分野と当該領域の研究が有機的に結びつくことにより新たな研究の創造が期待できる点、⑤当該分野におけるこの研究(計画)の学術的な特色・独創的な点及び予想される結果と意義

p53 は転写因子として機能することから、遺伝子発現量を定量化することによってそのネットワーク制御の評価が可能となり、当該研究領域の解析システムを用いる利点が非常に高いと期待できる。また p53 ノックアウトマウスは高頻度に自然発癌が見られることから、個体レベルで発癌機構を解析する上で、最も適したモデルと考えられる。p53 による遺伝子発現制御機構の破綻が多くの癌で起こっていることから、この経路の全貌を明らかにすることで、発癌メカニズムの解明に結びつくことが期待できる。

## ⑥平成25年度において継続して科研費又は科研費以外の研究費の助成を受ける予定がある場合は、当該継続研究課題と本研究課題との相違点

平成25年度に助成を受ける予定の研究費としては、以下の4つである。

- ・がん臨床研究事業（肝癌発症リスク予測システムに基づいた慢性C型肝炎に対する個別化医療の導入及びゲノム創薬への取り組み・代表）
- ・B型肝炎創薬実用化等研究事業（B型肝炎における自然免疫の機能解明とその制御による発癌抑制法開発・分担）
- ・肝炎等克服緊急対策研究事業（B型肝炎ウイルス感染の病態別における宿主因子等について、網羅的な遺伝子解析を用い、新規診断法及び治療法の開発を行う研究・分担）
- ・基盤A 遺伝・環境要因からみた尿路結石形成機序の統合的解明と新規治療薬の開発（分担）

上3つは、ウイルス性肝炎に対する、予後予測、治療、疾患感受性遺伝子探索を目的としたものであり、本応募課題とは全く異なった研究テーマである。また基盤Aも尿路結石の疾患感受性遺伝子解析を担当しており、本応募課題とは関連性を認めない。

領域略称名	システムがん	研究機関名	東京大学	研究代表者氏名	松田浩一
-------	--------	-------	------	---------	------



## 研究計画・方法

＜平成25年度の計画と26年度の計画に分けて記述してください。＞

本欄には、研究目的を達成するための具体的な研究計画・方法について、平成25年度の計画と平成26年度の計画に分けて、適宜文献を引用しつつ焦点を絞り、具体的かつ明確に記述してください。ここでは、研究が当初計画どおりに進まない時の対応など、多方面からの検討状況について記述してください。

また、連携研究者又は研究協力者が参画する場合には、研究体制の全体像を明らかにするため、必要に応じて、研究代表者の役割のほか、連携研究者又は研究協力者（海外共同研究者、科研費への応募資格を有しない企業研究者、大学院生等（氏名、員数を記入することも可））の役割についても記述してください。

なお、研究期間の途中で研究環境が大きく変わる場合は、研究実施場所の確保や研究実施方法等についても記述してください。

研究期間内においては以下の実験を予定している。

平成25年度

- a) マウスに $\gamma$ 線を全身照射し、各臓器における p53 タンパク質の誘導の有無を免疫染色、western blotting にて検討し、最適な実験条件を検討する。
- b) RNA sequence によって、p53 によって制御される遺伝子群、non coding RNA を個体レベルで臓器網羅的に明らかにする。
- c) 上記の遺伝子群について、p53 結合配列の有無を in silico 解析及び CHIP-sequence にて検討する。

平成26年度

- d) p53 野生型及び欠損型大腸癌細胞株 (Het116 p53<sup>+/+</sup>, p53<sup>-/-</sup>) を用いて a と同様の解析を行いヒト、マウス間での違いを検討する。
- e) 我々の研究室で構築した癌組織の遺伝子発現プロファイル、もしくは公共データベースのデータを元に、これらの p53 制御遺伝子の各種癌での発現を検討する。
- f) a-e の結果を元に、p53 転写制御ネットワークの全体像を明らかとする。

平成25年度は、予備実験として p53 野生型、欠損型マウスにおいて、 $\gamma$ 線照射後の p53 タンパク質の発現量を測定する。照射線量、照射後時間依存的な p53 の発現量変化及び p53 下流遺伝子変化を組織免疫染色、western blotting、定量的 PCR によって評価し、最適な実験条件・臓器を検討する。照射線量としては、0, 1, 2, 5, 10Gy、照射後時間については、12, 24, 36, 48, 72 時間を予定している。臓器は末梢血、骨髄、胸腺、肺、脳、心臓、骨格筋、肝臓、腎臓、大腸、脾臓、膵臓、胃、小腸、卵巣、子宮などを用いる予定である。

上記の実験を元に、ガンマ線照射後の各臓器を時系列で回収する。各群3例の個体を用い、そのうち RNA の quality が高い2サンプルを解析に用いる。RNA sequence は Ion PGM を用いる予定であるが、機械の使用環境の変化によって、ION proton もしくはイルミナ HiSeq を使用する可能性もある。これらの解析によって、DNA ダメージによって発現変化を来す遺伝子群、また p53 により発現制御される遺伝子を同定する。さらに non coding RNA についても個体レベルで網羅的に明らかにする。

## 研究計画・方法（つづき）

p53 依存的に制御を受けることが示された遺伝子群について、p53 結合配列の有無を *in silico* 解析にて検討する。また p53 が実際に結合するかどうかを CHIP assay にて検証する。また CHIP-sequence にて網羅的に p53 の結合配列を解析する予定である。これらの解析によって、上記の p53 下流候補群について、p53 により直接転写制御されるかどうかを検討する。p53 ノックアウトマウスの解析については、これまでも複数の研究を行っており、既に一部の臓器における予備実験で p53 の  $\gamma$  線による活性化と下流遺伝子の発現誘導が確認されている。また RNA sequence については、これまで我々の研究室で解析経験はないものの、研究協力者として理化学研究所の中川英刀グループリーダーから助言、技術的なサポートを受ける予定である。

平成 26 年度以降は、25 年度に同定した遺伝子群について、ヒト癌での制御について検討する。まずマウスと同様の手法によって、p53 野生型及び欠損型大腸癌細胞株 (Hct116 *p53*<sup>+/+</sup>, *p53*<sup>-/-</sup>) を用いて様々な DNA ストレス応答に対する p53 依存的な転写制御機構の解析を行う。具体的なストレス刺激としては、抗癌剤、紫外線、 $\gamma$  線、低酸素、酸化ストレス、小胞体ストレスなどを加えた後、時系列で RNA を回収し、RNA sequence にて解析を行う。これらの結果より、p53 依存的に DNA によって誘導される遺伝子群を同定する。またヒト、マウス間での誘導される遺伝子群の相違についても比較検討する。

更にこれらの p53 制御遺伝子群の癌化における意義を検討する。まず、我々の研究室で構築した癌組織の遺伝子発現プロファイル、もしくは公共データベースのデータを利用し、各種癌組織での発現変化を検討する。特に p53 の変異の有無と遺伝子発現量が相関するような遺伝子を優先して抽出する。また研究室でこれまでに収集した数百の臨床検体及び各種がん細胞株を用いて遺伝子変異の有無やプロモーター領域のメチル化を検証する。また発現ベクターを構築し、細胞増殖に与える影響を検討する。上記の結果、発癌との関連が強く示唆される遺伝子については、ノックアウトマウスの作成を試みる予定である。作成には、KOMP などの機関から構築済みの ES 細胞が入手・利用可能であるものを優先して解析に進める予定である。上記の解析を元に、p53 転写制御ネットワークの全体像を今回の研究期間内に可能な限り明らかにする予定である。

領域略称名	システムがん	研究機関名	東京大学	研究代表者 氏 名	松田浩一
-------	--------	-------	------	--------------	------

## 今回の研究計画を実施するに当たっての準備状況及び研究成果を社会・国民に発信する方法

本欄には、次の点について、焦点を絞り、具体的かつ明確に記述してください。

- ①本研究を実施するために使用する研究施設・設備・研究資料等、現在の研究環境の状況
- ②連携研究者又は研究協力者が参画する場合には、その者との連絡調整の状況など、研究着手に向けての状況（必要に応じて記述してください。）
- ③本研究の研究成果を社会・国民に発信する方法等

① 本研究の実施にあたり、p53 のノックアウトマウス、p53 欠損型 HCT116 細胞株は既に入手済みで、これまでも複数の論文で解析を行なっている。また RNA sequence に必要な設備(Ion PGM)は研究施設で整備されている。

② また研究の統括と推進は研究代表者が行うが、研究協力者（理化学研究所、中川英刀グループリーダー）より HiSeq 2000 を用いた RNA sequence 解析の協力が得られる見込みである。さらに研究代表者の所属研究室の大学院生 3 名及び実験補助員 2 名が実験手技のサポートを行う予定である。

③ 本研究の研究成果を社会・国民に発信する方法等  
これまでも研究成果については、積極的にマスメディアなどを通じて情報発信しており、NHK や新聞各紙に取り上げられている。今回も、有用な解析結果が得られれば、マスコミ等に積極的に発信していく予定である。

## これまでに受けた研究費とその成果等

本欄には、研究代表者がこれまでに受けた研究費（科研費、所属研究機関より措置された研究費、府省・地方公共団体・研究助成法人・民間企業等からの研究費等。なお、現在受けている研究費も含む。）による研究成果等のうち、本研究の立案に生かされているものを選定し、科研費とそれ以外の研究費に分けて、次の点に留意し記述してください。

①それぞれの研究費毎に、研究費目録（科研費以外の研究費については資金制度名）、期間（年度）、研究課題名、研究代表者又は研究分担者の別、研究経費（直接経費）を記入の上、研究成果のほか、中間・事後評価及び研究進捗評価（当該研究費の配分機関が行うものに限る。）の結果を簡潔に記述してください。

②科研費とそれ以外の研究費は線を引いて区別して記述してください。

## 科研費

若手 A (平成 18-20) 細胞老化に関与する p53 下流遺伝子の単離と機能解析(代表) 19800(千円)  
細胞老化の過程で p53 依存的に誘導される分子として CLCA2 を同定した。この成果によって、p53 が老化の過程にも関与することが明らかとなった。

基盤 B (平成 22-24) p53 シトルリン化修飾の臨床的意義の検討(代表) 13200(千円)  
p53 が PADI4 の誘導を介してヒストン修飾を制御することを初めて明らかとした。さらに、癌細胞株で高頻度に機能喪失型の変異が見られたことから、この経路の不活性化が発癌過程に重要であることが示された。

挑戦的萌芽 (平成 23) MICA 遺伝子多型と血中分泌型 MICA の慢性 C 型肝炎予後予測因子としての検討(代表) 3100(千円)  
HCV 陽性肝臓感受性遺伝子 MICA のプロモーター上の多型が MICA の発現を制御する機構を明らかとした。

個人の遺伝情報に応じた医療の実現プロジェクト (第 2 期) (平成 23-24) バイオバンクの構築と臨床情報データベース化(代表) 261400(千円)(23 年度)  
国内 6 6 病院との共同研究にて、約 20 万症例からなるバイオバンクの維持と、追跡調査による臨床データの充実化を行った。また全ゲノム関連解析によって複数の疾患感受性遺伝子を同定した。

厚労・がん臨床研究事業 (平成 23-25) 肝臓発症リスク予測システムに基づいた慢性 C 型肝炎に対する個別化医療の導入及びゲノム創薬への取り組み(代表) 9346(千円)  
MICA 多型が HCV 陽性肝臓の発症に関与することを明らかとした。さらに MICA 多型と血中 MICA 値と強い相関を示すことから、血中 MICA が HCV 感染や腫瘍マーカーとして有用であることが示された。

厚労・肝炎等克服緊急対策研究事業 (平成 23-25) B 型肝炎ウイルス感染の病態別における宿主因子等について、網羅的な遺伝子解析を用い、新規診断法 及び治療法の開発を行う研究(分担) 3000(千円)  
既報の HBV 関連疾患の感受性遺伝子について、日本人症例を用いて検討した。B 型肝炎において、MICA 多型及び血中 MICA 値が予後予測因子となることを明らかとした。

基盤 A (平成 23-27) 遺伝・環境要因からみた尿路結石形成機序の統合的解明と新規治療薬の開発(分担) 2000(千円) 全ゲノム関連解析によって尿路結石症の疾患関連遺伝子を同定した。

## 科研費以外

全日本コーヒー協会 研究助成金 (平成 23-24) コーヒーの嗜好に及ぼす遺伝因子の探索と疾患発症との関連についての研究 (代表) 1500(千円) コーヒー嗜好性に関連する 2 遺伝子を同定した。

東京生化学研究会 研究助成金 (平成 23-24) p53-PADI4 経路を介した DNA ダメージによるヒストンシトルリン化修飾と発癌における意義の解明 (代表) 4000(千円) PADI4 による新規基質を複数同定した。

領域略称名	システムがん	研究機関名	東京大学	研究代表者名	松田浩一
-------	--------	-------	------	--------	------



## 人権の保護及び法令等の遵守への対応（公募要領4頁参照）

本欄には、研究計画を遂行するに当たって、相手方の同意・協力を必要とする研究、個人情報の取り扱いの配慮を必要とする研究、生命倫理・安全対策に対する取組を必要とする研究など法令等に基づく手続きが必要な研究が含まれている場合に、どのような対策と措置を講じるのか記述してください。

例えば、個人情報を伴うアンケート調査・インタビュー調査、提供を受けた試料の使用、ヒト遺伝子解析研究、組織系 DNA 実験、動物実験など、研究機関内外の倫理委員会等における承認手続きが必要となる調査・研究・実験などが対象となります。

なお、該当しない場合には、その旨記述してください。

本研究ではヒト試料を使用する予定はなく、相手方の同意・協力や個人情報の取り扱いの配慮、生命倫理・安全対策に対する取組は必要としないと考えられる。研究の発展によって、ヒト試料での検討が必要な場合は、研究代表者の所属機関での倫理委員会での承認を得た上で、書面によるインフォームド・コンセントを取得済して解析を行う予定である。

また p53 ノックアウトマウスを用いた動物実験については、所属施設の動物実験委員会より承認済みである。実験終了後のマウスは所定の手技により安楽死させる予定である。

## 研究経費の妥当性・必要性

本欄には、「研究計画・方法」欄で述べた研究規模、研究体制等を踏まえ、様式「新学術（公募）－9」以降に記入する研究経費のうちで、特に重要な経費の妥当性・必要性・積算根拠について記述してください。

また、研究計画のいずれかの年度において、各費目（設備備品費、旅費、人件費・謝金）が全体の研究経費の90%を超える場合及びその他の費目で、特に大きな割合を占める経費がある場合には、当該経費の必要性（内訳等）を記述してください。

本研究においては、25年度は2系統のマウス（p53<sup>+/+</sup>, p53<sup>-/-</sup>）10臓器で、回収時間を変えて検討を行う予定である。時間3点、線量2点、各群2個体（計100サンプル）を予定している。またその為、研究費の全額を消耗品に充てる予定である。

また26年度は、2細胞株（Het116 p53<sup>+/+</sup>, p53<sup>-/-</sup>）で、同様に時系列（0,12,24,36,48h）で複数のストレス（抗癌剤、紫外線、γ線、低酸素、酸化ストレス、小胞体ストレス）で解析を行う予定で、約60サンプルが解析対象となる。

設備備品費の明細								
(金額単位：千円) <div style="float: right; border-left: 1px solid black; padding-left: 5px;">             多数の図書、資料を購入する場合は「西洋中世政治史関係図書」のようにある程度、図書、資料の内容が判明するような表頭で記入してください。また、機械器具の場合は、単に〇〇〇一式とするだけでなくその内訳も記入してください。           </div>								
年度	品名・仕様	数量	単価	金 額	主として使用する研究者及び設置機関名	購入予定時期		
25				0				
26				0				
消耗品費等の明細 <div style="float: right; border-left: 1px solid black; padding-left: 5px;">             記入に当たっては、「新学術領域研究（研究領域提案型）研究計画書作成・記入要領 継続の研究領域」「公募研究（新規）」用を参照してください。           </div> (金額単位：千円)								
年度	消 耗 品 費		旅 費		人 件 費 ・ 謝 金		そ の 他	
	品 名	金 額	事 項	金 額	事 項	金 額	事 項	金 額
平成 25 年度	Ion PGM チップ	3,000	(国内)	0		0		0
			(外国)					
	計	3,000		0				
平成 26 年度	Ion Proton チップ	3,000	(国内)	0		0		0
			(外国)					
	計	3,000		0				
領域略称名		システムがん	研究機関名		東京大学	研究代表者氏名	松田浩一	

## 研究業績

新学術（公募）－10－（1）

本欄には、研究代表者が最近5か年間に発表した論文、著書、産業財産権等、招待講演のうち、本研究に関連する重要なものを選定し、現在から順に発表年次を過去にさかのぼり、発表年（暦年）毎に線を引いて区別（線は移動可）し、通し番号を付して3頁以内で記入してください。なお、学術誌へ投稿中の論文を記入する場合は、掲載が決定しているものに限ります。

また、必要に応じて、連携研究者の研究業績についても記入することができます。記入する場合には、二重線を引いて区別（二重線は移動可）し、研究者毎に、現在から順に発表年次を過去にさかのぼり記入してください（発表年毎に線を引く必要はありません）。

発表年  研究代表者氏名	発 表 論 文 名 ・ 著 書 名 等 (例えば発表論文の場合、論文名、著者名、掲載誌名、査読の有無、巻、最初と最後の頁、発表年(西暦)について記入してください。) (以上の各項目が記載されていれば、項目の順序を入れ替えても可。著者名が多数にわたる場合は、主な著者を数名記入し以下を省略(省略する場合、その頁数と、掲載されている題名を○番目と記入)しても可。なお、研究代表者には二重下線、連携研究者には点線の下線を付してください。また、corresponding author には左に*印を付してください。)
2012 以降 松田浩一	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. A genome-wide association study identifies two susceptibility loci for duodenal ulcer in the Japanese population. C. Tanikawa, Y. Urabe, K. Matsuo, M. Kubo, A. Takahashi, H. Ito, K. Tajima, N. Kamatani, Y. Nakamura, *<u>K. Matsuda</u>, <i>Nature genetics</i> 44 430-434.(2012) (査読有)</li> <li>2. Regulation of histone modification and chromatin structure by the p53-PAD14 pathway. C. Tanikawa, M. Espinosa, A. Suzuki, K. Masuda, K. Yamamoto, E. Tsuchiya, K. Ueda, Y. Daigo, Y. Nakamura, *<u>K. Matsuda</u>, <i>Nature communications</i> 3 676. (2012) (査読有)</li> <li>3. A genome-wide association study of nephrolithiasis in the Japanese population identifies novel susceptible loci at 5q35.3, 7p14.3 and 13q14.1. Y. Urabe, C. Tanikawa, A. Takahashi, Y. Okada, T. Morizono, T. Tsunoda, N. Kamatani, K. Kohri, K. Chayama, M. Kubo, Y. Nakamura, *<u>K. Matsuda</u>, <i>PLoS genetics</i> 8 e1002541. (2012) (査読有)</li> <li>4. A Genome-Wide Association Study Identified AFF1 as a Susceptibility Locus for Systemic Lupus Erythematosus in Japanese. Y. Okada, K. Shimane, <u>K. Matsuda</u>, *K. Yamamoto et al. (44 人中 24 番目) <i>PLoS genetics</i> 8 e1002455. (2012) (査読有)</li> <li>5. CLCA2 as a p53-inducible senescence mediator. C. Tanikawa, H. Nakagawa, Y. Furukawa, Y. Nakamura, *<u>K. Matsuda</u>, <i>Neoplasia</i> 14 141-149. (2012) (査読有)</li> <li>6. Critical function for nuclear envelope protein TMEM209 in human pulmonary carcinogenesis. T. Fujitomo, Y. Daigo, <u>K. Matsuda</u>, K. Ueda, *Y. Nakamura, <i>Cancer research</i>. (2012) (査読有)</li> <li>7. Common variation near CDKN1A, POLD3 and SHROOM2 influences colorectal cancer risk. *M.G. Dunlop, <u>K. Matsuda</u>, R.S. Houlston et al., (68 人中 42 番目) <i>Nature genetics</i> 44 770-776. (2012) (査読有)</li> <li>8. Association of common variants in TNFRSF13B, TNFSF13, and ANXA3 with serum levels of non-albumin protein and immunoglobulin isotypes in Japanese. W. Osman, Y. Okada, Y. Kamatani, M. Kubo, <u>K. Matsuda</u>, *Y. Nakamura <i>PLoS one</i> 7 e32683. (2012) (査読有)</li> <li>9. V. Kumar, Y. Nakamura, *<u>K. Matsuda</u>, (21 人中 21 番目) Soluble MICA and a MICA Variation as Possible Prognostic Biomarkers for HBV-Induced Hepato cellular Carcinoma. <i>PLoS one</i> 7 (2012) e44743.( 2012) (査読有)</li> <li>10. Impact of four loci on serum tamsulosin hydrochloride concentration. R. Takata, *<u>K. Matsuda</u>, M. Kubo, Y. Nakamura et al. (19 人中 2 番目) <i>Journal of human genetics</i> (In press). (2012) (査読有)</li> </ol>

<p>2011 松田浩一</p>	<p>11. Genome-wide association study identifies a susceptibility locus for HCV-induced hepatocellular carcinoma. V. Kumar, N. Kato, Y. Urabe, A. Takahashi, R. Muroyama, N. Hosono, M. Otsuka, R. Tateishi, M. Omata, H. Nakagawa, K. Koike, N. Kamatani, M. Kubo, Y. Nakamura, *<u>K. Matsuda</u>, <i>Nature genetics</i> 43 455-458. (2011) (査読有)</p> <p>12. A genome-wide association study of chronic hepatitis B identified novel risk locus in a Japanese population. H. Mbarek, H. Ochi, Y. Urabe, V. Kumar, M. Kubo, N. Hosono, A. Takahashi, Y. Kamatani, D. Miki, H. Abe, T. Tsunoda, N. Kamatani, K. Chayama, Y. Nakamura, *<u>K. Matsuda</u>, <i>Human molecular genetics</i> 20 3884-3892. (2011) (査読有)</p> <p>13. Common variant in 6q26-q27 is associated with distal colon cancer in an Asian population. R. Cui, Y. Okada, S.G. Jang, J.L. Ku, J.G. Park, Y. Kamatani, N. Hosono, T. Tsunoda, V. Kumar, C. Tanikawa, N. Kamatani, R. Yamada, M. Kubo, Y. Nakamura, *<u>K. Matsuda</u>, <i>Gut</i> 60 799-805. (2011) (査読有)</p> <p>14. Common variants on 14q32 and 13q12 are associated with DLBCL susceptibility. V. Kumar, K. Matsuo, A. Takahashi, N. Hosono, T. Tsunoda, N. Kamatani, S.Y. Kong, H. Nakagawa, R. Cui, C. Tanikawa, M. Seto, Y. Morishima, M. Kubo, Y. Nakamura, *<u>K. Matsuda</u>, <i>Journal of human genetics</i> 58 436-439. (2011) (査読有)</p> <p>15. Large-scale genome-wide association studies in east Asians identify new genetic loci influencing metabolic traits. Y.J. Kim, <u>K. Matsuda</u>, Y.S. Cho et al. (32人中23番目) <i>Nature genetics</i> 43 990-995. (2011) (査読有)</p> <p>16. Genome-wide association study identifies loci influencing concentrations of liver enzymes in plasma. J.C. Chambers, <u>K. Matsuda</u>, J.S. Kooner, et al. (136人中108番目) <i>Nature genetics</i> 43 1131-1138. (2011) (査読有)</p> <p>17. Multiple loci are associated with white blood cell phenotypes. M.A. Nalls, <u>K. Matsuda</u>, S.K. Ganesh et al. (92人中49番目) <i>PLoS genetics</i> 7 e1002113. (2011) (査読有)</p>
<p>2010 松田浩一</p>	<p>18. Genome-wide association study for C-reactive protein levels identified pleiotropic associations in the IL6 locus. Y. Okada, A. Takahashi, H. Ohmiya, N. Kumasaka, Y. Kamatani, N. Hosono, T. Tsunoda, <u>K. Matsuda</u>, T. Tanaka, M. Kubo, Y. Nakamura, K. Yamamoto, *N. Kamatani, <i>Human molecular genetics</i> 20 1224-1231. (2010) (査読有)</p> <p>19. Crosstalk of EDA-A2/XEDAR in the p53 signaling pathway. C. Tanikawa, C. Ri, V. Kumar, Y. Nakamura, *<u>K. Matsuda</u>, <i>Molecular cancer research</i> 8 855-863. (2010) (査読有)</p> <p>20. Genome-wide association study of hematological and biochemical traits in a Japanese population. Y. Kamatani, <u>K. Matsuda</u>, Y. Okada, M. Kubo, N. Hosono, Y. Daigo, Y. Nakamura, N. *Kamatani, <i>Nature genetics</i> 42 210-215. (2010) (査読有)</p> <p>21. A genome-wide association study in 19 633 Japanese subjects identified LHX3-QSOX2 and IGF1 as adult height loci. Y. Okada, <u>K. Matsuda</u>, Y. Nakamura, *N. Kamatani, <i>Human molecular genetics</i> 19 2303-2312. (11人中4番目) (2010) (査読有)</p> <p>22. Common variations in PSMD3-CSF3 and PLCB4 are associated with neutrophil count. Y. Okada, Y. <u>K. Matsuda</u>, *N. Kamatani, (11人中4番目) <i>Human molecular genetics</i> 19 2079-2085. (2010) (査読有)</p>



<p>2009 松田浩一</p>	<p>23. A genome-wide association study identifies variants in the HLA-DP locus associated with chronic hepatitis B in Asians. Y. Kamatani, S. Wattanapokayakit, H. Ochi, T. Kawaguchi, A. Takahashi, N. Hosono, M. Kubo, T. Tsunoda, N. Kamatani, H. Kumada, A. Puseenam, T. Sura, Y. Daigo, K. Chayama, W. Chantrata, *Y. Nakamura, <u>K. Matsuda</u>. <i>Nature genetics</i> 41 591-595. (2009) (査読有)</p> <p>24. Citrullination through p53/PADI4 network in DNA damage response. C. Tanikawa, K. Ueda, H. Nakagawa, N. Yoshida, Y. Nakamura, *<u>K. Matsuda</u>. Regulation of protein <i>Cancer research</i> 69 8761-8769. (2009) (査読有)</p> <p>25. Functional variants in ADH1B and ALDH2 coupled with alcohol and smoking synergistically enhance esophageal cancer risk. R. Cui, Y. Kamatani, A. Takahashi, M. Usami, N. Hosono, T. Kawaguchi, T. Tsunoda, N. Kamatani, M. Kubo, Y. Nakamura, *<u>K. Matsuda</u>. <i>Gastroenterology</i> 137 1768-1775. (2009) (査読有)</p> <p>26. XEDAR as a putative colorectal tumor suppressor that mediates p53-regulated anoikis pathway. C. Tanikawa, Y. Furukawa, N. Yoshida, H. Arakawa, Y. Nakamura, *<u>K. Matsuda</u>. <i>Oncogene</i> 28 3081-3092. (2009) (査読有)</p> <p>27. Orphan receptor tyrosine kinase ROR2 as a potential therapeutic target for osteosarcoma. K. Morioka, C. Tanikawa, K. Ochi, Y. Daigo, T. Katagiri, H. Kawano, H. Kawaguchi, A. Myoui, H. Yoshikawa, N. Naka, N. Araki, I. Kudawara, M. Ieguchi, K. Nakamura, Y. Nakamura, *<u>K. Matsuda</u>. <i>Cancer science</i> 100 1227-1233. (2009) (査読有)</p> <p>28. Evaluation of imputation-based association in and around the integrin-<math>\alpha</math>-M (ITGAM) gene and replication of robust association between a non-synonymous functional variant within ITGAM and systemic lupus erythematosus (SLE). S. Han, <u>K. Matsuda</u>, et al. (11人中4番目) <i>Human molecular genetics</i> 18 1171-1180. (2009) (査読有)</p>
<p>2008 松田浩一</p>	<p>29. Functional SNPs in CD244 increase the risk of rheumatoid arthritis in a Japanese population. A. Suzuki, <u>K. Matsuda</u>, *K. Yamamoto, (17人中6番目) <i>Nature genetics</i> 40 1224-1229. (2008) (査読有)</p> <p>30. Genome-wide association scan identifies a colorectal cancer susceptibility locus on 11q23 and replicates risk loci at 8q24 and 18q21. A. Tenesa, <u>K. Matsuda</u>, *M.G. Dunlop et al. (57人中46番目) <i>Nature genetics</i> 40 631-637. (2008) (査読有)</p> <p>31. CDC20, a potential cancer therapeutic target, is negatively regulated by p53. T. Kidokoro, C. Tanikawa, Y. Furukawa, T. Katagiri, Y. Nakamura, *<u>K. Matsuda</u>. <i>Oncogene</i> 27 1562-1571. (2008) (査読有)</p> <p>32. A functional SNP in the NKX2.5-binding site of ITPR3 promoter is associated with susceptibility to systemic lupus erythematosus in Japanese population. T. Oishi, A. Iida, S. Otsubo, Y. Kamatani, M. Usami, T. Takei, K. Uchida, K. Tsuchiya, S. Saito, Y. Ohnisi, K. Tokunaga, K. Nitta, Y. Kawaguchi, N. Kamatani, Y. Kochi, K. Shimane, K. Yamamoto, Y. Nakamura, W. Yumura, *<u>K. Matsuda</u>. <i>Journal of human genetics</i> 53 151-162. (2008) (査読有)</p>

## 研究費の応募・受入等の状況・エフォート

本欄は「研究資金の不合理な重複や過度の集中にならず、研究課題が十分に遂行し得るかどうか」を判断する際に参照するところですので、本人が受け入れ自ら使用する研究費を正しく記載していただく必要があります。研究代表者の応募時点における、(1) 応募中の研究費、(2) 受入予定の研究費、(3) その他の活動、について、次の点に留意し記入してください。なお、複数の研究費を記入する場合は、線を引いて区別して記入してください。具体的な記載方法等については、研究計画調書作成・記入要領を確認してください。

①「エフォート」欄には、年間の全仕事時間を100%とした場合、そのうち当該研究の実施等に必要となる時間の配分率(%)を記入してください。

②「応募中の研究費」欄の先頭には、本応募研究課題を記入してください。

③科研費の「新学術領域研究(研究領域提案型)」にあつては、「計画研究」、「公募研究」の別を記入してください。

④所属研究機関内で競争的に配分される研究費についても記入してください。

⑤所属研究機関の特定の目的(ミッション)に沿って行われるプロジェクト研究に参加している場合に配分される研究費についても記入してください。なお、個人へ配分される研究費が明確でない場合は、その旨を「研究内容の相違点及び他の研究費に加えて本応募研究課題に応募する理由」欄に記入してください。

## (1) 応募中の研究費

資金制度・研究費名(研究期間・配分機関等名)	研究課題名 (研究代表者氏名)	役割(代表・分担の別)	平成25年度の 研究経費(期間全 体の額)(千円)	エフォート (%)	研究内容の相違点及び他の研究費に加えて本応募研究課題に応募する理由 (科研費の研究代表者(又は拠点リーダー等)のようにプログラム全体の研究費の受入研究者)の場合は、研究期間全体(又はプログラム全体)の受入額を記入すること)
【本応募研究課題】 新学術領域研究 公募研究 (H25～H26)	p53による時間、空間的な遺伝子発現 制御機構の解明 (松田浩一)	代表	3,000 (6,000)	20	(総額6,000千円)
基盤研究(B)(一般) (H25～H27)	ピロリ菌関連疾患に 対する個別化医療へ の取り組み(松田浩一)	代表	7,000 (20,000)	20	左記応募課題では胃癌・十二指腸潰瘍の感受性遺伝子であるPSCA多型などを元に、リスク予測と個別化医療の実現を目的とした研究である。癌抑制遺伝子p53の制御ネットワークを解明するのが目的である本応募課題とは異なる研究内容であり、応募を妨げるものではない。(総額20,000千円)

研究費の応募・受入等の状況・エフォート（つづき）					
（２）受入予定の研究費					
資金制度・研究費名・研究期間（配分機関等名）	研究課題名 （研究代表者氏名）	役割（代表・分担の別）	平成25年度研究経費（期間全体の額）（千円）	エフォート（%）	研究内容の相違点及び他の研究費に加えて本応募研究課題に応募する理由 （科研究費の研究代表者（又は拠点リーダー等）のようにプログラム全体の研究費の受入研究費）の場合は、研究期間全体（又はプログラム全体）の受入額を記入すること）
厚生労働省科研費 がん臨床研究事業 （平成 23-25 年度）	肝臓発症リスク予測システムに基づいた慢性 C 型肝炎に対する個別化医療の導入及びゲノム創薬への取り組み（松田浩一）	代表	4,500 (13,846)	15	HCV 陽性肝臓患者に対して、遺伝子多型及び血中MICAを用いた発症予測システムの構築と個別化医療の実現を目的とした研究であり、本応募課題とは異なる内容である。（総額 41,500 千円）
厚生労働省科研費 B 型肝炎創薬実用化等研究事業 （平成 24-28 年度）	B型肝炎における自然免疫の機能解明とその制御による発症抑制法開発（加藤直也）	分担	10,000 (50,000)	10	研究テーマの内、B型肝炎に対する発症感受性遺伝子の探索を担当している。本応募課題とは異なる内容である。
厚生労働省科研費 肝炎等克服緊急対策研究事業 （平成 23-25 年度）	B型肝炎ウイルス感染の病態別における宿主因子等について、網羅的な遺伝子解析を用い、新規診断法及び治療法の開発を行う研究（徳永勝士）	分担	1,500 (4,500)	5	研究テーマの内、B型肝炎に対する発症感受性遺伝子の探索を担当している。本応募課題とは異なる内容である。
基盤研究(A) （平成 23-27 年度）	遺伝・環境要因からみた尿路結石形成機序の統合的解明と新規治療薬の開発（郡健二郎）	分担	1,000 (5,000)	5	尿路結石症の新規疾患感受性遺伝子の探索と発症リスク予測を担当している。本応募課題とは異なる内容である。
（３）その他の活動 〔 上記（１）、（２）以外で職務として行う研究活動や教育活動等のエフォートを記入してください。 〕				25	
合 計 （上記（１）、（２）、（３）のエフォートの合計）				100 (%)	

課題管理番号   
作成日

平成28年度 研究開発計画書

I. 基本項目

1-1. 研究開発課題名

「バイオバンクの構築と臨床情報データベース化」

1-2. 分担研究開発課題名

- b) DNA サンプル及び臨床情報の収集
- c) 匿名化システム・臨床情報入力システムの運用
- h) メディカルコーディネーターの育成
- k) 臨床情報データ解析の実施
- p) 生体試料の収集
- q) 連携事務機能の管理、運営

2. 委託研究開発実施期間（全研究開発実施予定期間）

平成28年4月1日から平成29年3月31日（平成25年4月1日から平成30年3月31日）

3. 研究開発担当者連絡先

住所：〒108-8639 東京都港区白金台四丁目6番1号

機関名：国立大学法人東京大学医科学研究所

役職 氏名：教授 村上 善則

E-mail：ymurakan@ims.u-tokyo.ac.jp

TEL：03-5449-5376

FAX：03-5449-5260

4. 研究開発体制

【計画様式1付属資料1】研究開発参加者リスト 参照



## II. 研究開発の内容

### 1. 当該年度における研究開発の進め方

医療現場では、疾患の根本原因に対処する治療ではなく、経験則に基づいた対症療法的な治療が主流であったが、近年になり、個人の遺伝子多型のわずかな違いが疾患感受性、薬剤有効性、副作用発現の違いに影響を与えるという知見に基づいた新しい治療体系が重要視されている。今までは同一の診断を受けた患者集団を対象にした治療であったが、患者の遺伝子多型を鑑別することによって、個々の患者に適した治療を個別に提供すること（オーダーメイド医療）が可能になるからである。このような医療を実現化するには、数多くの疾患を対象とした DNA サンプルを体系的に収集し、疾患と遺伝子やタンパク質との関係を網羅的に解析する必要がある。これまでに約 30 万症例の DNA・血清サンプルを収集してバイオバンク・ジャパンを構築し、臨床情報のデータベース化を行ってきたところである。今後は、主要死因に関連する遺伝要因を調査するために定期的に生存調査を実施し、データベース化を行う。また新たに収集する DNA サンプル、並びに病態変化、薬剤応答性・抵抗性、副作用発現等を経年的に把握する為に定期的に収集する臨床情報と合わせて、これまでに収集した DNA・血清サンプルを保管、管理しつつ、研究試料として協力研究機関及び外部研究機関に提供する。

具体的には、国立大学法人東京大学、学校法人岩手医科大学、地方独立行政法人大阪府立病院機構大阪府立成人病センター、公益財団法人がん研究会、学校法人順天堂、地方独立行政法人東京都健康長寿医療センター、医療法人徳洲会、学校法人日本医科大学、学校法人日本大学、国立大学法人滋賀医科大学、独立行政法人国立病院機構大阪医療センター、公益財団法人結核予防会複十字病院、株式会社麻生飯塚病院と国立大学法人東京大学との再委託契約により、新たに DNA サンプルと臨床情報を定期的に収集する。これらの運営が適正に実施されるよう、国立大学法人東京大学では、研究倫理支援及び調査研究を行い、ELSI 課題検討委員会を運営する。

国立大学法人東京大学では、国立大学法人北海道大学、国立大学法人山梨大学、国立大学法人九州大学と連携し、バイオバンク・ジャパンの登録者の特性を明らかにするための臨床情報解析業務を実施する。

さらに、これまでに構築されたバイオバンク・ジャパンを基礎研究のみならず臨床応用からオーダーメイド医療実現までの研究基盤として発展させるために、我が国を代表する多施設共同臨床試験グループである日本臨床腫瘍研究グループ（JCOG）及び日本小児がん研究グループ（JCOPG）と連携する。

具体的には、JCOG の中核機関である独立行政法人国立がん研究センターと国立大学法人東京大学との再委託契約により、JCOG が実施する臨床研究において DNA・血漿・組織サンプルを収集する。

また、JCOG の中核機関である独立行政法人国立病院機構名古屋医療センター、~~国立大学法人広島大学~~、独立行政法人国立成育医療研究センターと国立大学法人東京大学との再委託契約により、JCOG が実施する臨床研究において DNA・血漿・組織サンプルを収集する。これらのグル

ープ及び独立行政法人国立病院機構（NHO）が実施する臨床研究において収集された検体は、バイオバンク・ジャパンで保管・管理する。

国立大学法人東京大学では、DNA・血清サンプルや臨床情報を保管、管理するとともに、これらを活用したバイオバンクの運営を行い、オーダーメイド医療を実現するための研究試料として、独立行政法人理化学研究所やその他外部の研究機関に提供する。また、腫瘍などの組織検体及び新たな血清試料などを収集・保存可能な組織タンク、血清タンクの構築・運用に向けて、システム整備の準備を進め、組織試料を用いた病理解析・ゲノム解析の技術的検討を行う。

また、東京大学医学部附属病院内に設置した病理標準化センターにおいて組織検体取扱の改善・標準化の開発を行うとともに、日本病理学会により策定される病理組織検体取扱規定の周知を目的とした病理組織検体取扱講習会を開催する。

## 2. 担当別 研究開発概要

### (1) 研究開発代表者 所属：国立大学法人東京大学医科学研究所

研究開発代表者 役職 氏名：教授 村上 善則

分担研究開発課題名（実施内容）：

#### ①研究開発の目的及び内容

国立大学法人東京大学では、DNA・血清サンプルや臨床情報を保管・管理するとともに、これらを活用したバイオバンクの運営を行い、オーダーメイド医療を実現するための研究試料として、独立行政法人理化学研究所やその他外部の研究機関に提供する。また、腫瘍などの組織検体及び新たな血清試料などを収集・保存可能な組織タンク、血清タンクの構築・運用に向けて、システム整備の準備を進め、組織試料を用いた病理解析・ゲノム解析の技術的検討を行う。

#### ②研究開発項目、マイルストーン、及び研究開発方法

##### a) DNA サンプル及び臨床情報収集の支援

平成 27 年度に引き続き、協力医療機関において収集される DNA サンプル及び臨床情報に関して、協力医療機関に対して、適切に DNA サンプル及び臨床情報が収集・回収されるように支援業務を行う。

##### d) DNA・血清サンプルの保管管理及び配布

平成 27 年度に引き続き、東京大学医科学研究所に設置されたバイオバンク・ジャパン（BBJ）において、収集された DNA サンプルの保管・管理を行う。また、東京大学医科学研究所及び協力研究機関（理化学研究所統合生命医科学研究センター）が実施する研究に対し、DNA サンプル、血清サンプル及び臨床情報の提供を行う。

また、プロジェクト外部の研究機関からの試料配布の申請に応じるため、試料等配布・データ公開審査会を設置し、申請のあった研究機関への DNA・血清サンプル及び臨床情報の配布、公的データベースでの公開に関する審査を行う。

##### e) 統合臨床データベースの構築と運用

平成 27 年度に引き続き、協力医療機関において収集された臨床情報を、東京大学医科学研究所において統合臨床データベースを構築し、管理を行う。これらの臨床情報は、試料配布の際の選択条件や、タイピングデータとの関連解析に用いられる。また、対象疾患に関する臨床情報の解析を行う。

##### f) データ管理バンクの運用

平成 27 年度に引き続き、東京大学医科学研究所において、協力研究機関が実施したゲノム解析結果をデータ管理バンクに集積し、適切に保管・管理する。

##### 1) 生体試料の保管・管理及び配布

多施設共同臨床試験グループで実施される臨床研究において収集された DNA サンプル、血清サンプル、組織試料の保管・管理を行う。また、試料提供機関が実施する研究に対し、DNA サンプル、血清サンプル、組織試料の提供を行う。

またプロジェクト外部の研究機関からの試料配布の申請に応じるため、試料等配布・データ公開審査会を設置し、申請のあった研究機関への DNA・血清・組織サンプルの配布に関する審査を行う。

m) 組織試料からの FFPE 切片作成と病理評価

BBJ において収集された組織試料より FFPE 切片を作成する。また HE 染色による病理学的な評価と FFPE ブロック及び画像の保管管理を行う。

s) プログラムの総合的推進

プログラム全体の連携を密としつつ円滑に運営していくため、東京大学医科学研究所において、プログラムの総合的な管理を行う。具体的には、協力医療機関等とのプログラム運営に関する連携・調整、推進及び実施のための会議等の開催、研究成果・知財に関する取扱いの検討、事務局によるプログラム全体の運営、国際 HapMap プロジェクト CAG 会議の支援、国民理解のためのホームページやニュースレター等による情報公開等を行う。

(2) 研究開発分担者 所属：国立大学法人東京大学医科学研究所 公共政策研究分野

研究開発分担者 役職 氏名：教授 武藤 香織

分担研究開発課題名（実施内容）：

① 研究開発の目的及び内容

再委託契約により、新たに DNA サンプルと臨床情報を定期的に収集する。これらの運営が適正に実施されるよう、国立大学法人東京大学では、研究倫理支援及び調査研究を行い、ELSI 課題検討委員会を運営する。

② 研究開発項目、マイルストーン、及び研究開発方法

g) メディカルコーディネーター育成の支援

平成 27 年度に引き続き、試料提供者へのリクルート、インフォームド・コンセント、臨床情報入力等を担当するメディカルコーディネーターの質を向上するために、東京大学医科学研究所において、講義やロールプレイなどを取り入れた講習会を実施する。



i) 研究倫理支援と調査研究の実施

本プログラムにおける倫理審査及びインフォームド・コンセントの状況を把握し、必要に応じて助言や情報提供を行う。また、本プログラムの推進において検討すべき課題の抽出や課題へ対応を講じるために、諸外国の状況に関する調査研究を実施する。また、必要に応じて研修会や講習会等で成果を還元する。

j) 倫理的・法的・社会的課題（ELSI）検討委員会の設置

本プログラムが適正に運営されるよう、本プログラムの推進から独立した立場にある有識者を招聘し、本プログラムが将来直面しうる諸課題も含め、倫理的・法的・社会的課題の観点から助言指導を受ける。

(3) 研究開発分担者 所属：国立大学法人東京大学医科学研究所ゲノム医科学分野

研究開発分担者 役職 氏名：教授 柴田 龍弘

分担研究開発課題名（実施内容）：

① 研究開発の目的及び内容

国立大学法人東京大学では、ゲノム解析基盤を運用し、組織試料のゲノム解析サポート体制を構築する。

② 研究開発項目、マイルストーン、及び研究開発方法

o) ゲノム解析基盤の管理、運営

本プログラムにおいて共同研究グループにて収集された試料のゲノム解析を円滑に進めるため、東京大学医科学研究所内のゲノム解析基盤の管理、運営を行う。

(4) 研究開発分担者 所属：国立大学法人東京大学大学院新領域創成科学研究科

メディカル情報生命専攻クリニカルシーケンス分野

研究開発分担者 役職 氏名：教授 松田 浩一

分担研究開発課題名（実施内容）：臨床情報データ解析の実施

k) 臨床情報データ解析の実施

データクリーニングが完了した臨床情報について、記述疫学的手法を用いてバイオバンク・ジャパンの登録者の特性を明らかにするための解析を実施する。さらに、その解析の過程で、疫学的観点からデータを確認し、**BBJ 臨床情報研究グループ**と共に臨床情報のデータベースの精度を向上する。

(4) 研究開発分担者 所属：国立大学法人東京大学医学部附属病院

研究開発分担者 役職 氏名：病院長 齊藤 延人

分担研究開発課題名（実施内容）：「組織検体取扱の改善・標準化法の研究開発と研修基盤の整備」

①研究開発の目的及び内容

東京大学医学部附属病院内に設置した病理標準化センターにおいて組織検体取扱の改善・標準化の開発を行うとともに、日本病理学会により策定される病理組織検体取扱規定の周知を目的とした病理組織検体取扱講習会を開催する。

②研究開発項目、マイルストーン、及び研究開発方法

r) 病理標準化センターの管理、運営

東京大学医学部附属病院病理部の附置施設として、組織検体取扱の改善・標準化の開発に必要な機器を有する「病理標準化センター」を設置し運営を行う。

また、組織検体取扱の改善・標準化法の開発の一環として、臨床病理学的思考に基づく、より発展的な病理組織取扱法に関する研究を行うほか、医師等に対しゲノム研究等に資する質の高い病理組織検体の取扱いに関する講習等、高度専門人材の育成を目的とした「病理組織検体取扱講習会」を開催する。

また、分担機関と連携し、再委託によって以下の研究課題に取り組む。

(5) 研究開発分担者 所属：学校法人岩手医科大学

研究開発分担者 役職 氏名：学長 祖父江 憲治

分担研究開発課題名（実施内容）：

①研究開発の目的及び内容

国立大学法人東京大学との再委託契約により、新たに DNA サンプルと臨床情報を定期的に収集する。

②研究開発項目、マイルストーン、及び研究開発方法

b) DNA サンプル及び臨床情報の収集

平成 27 年度に引き続き、新たに対象となる患者から研究へご協力頂くことについて同意を取得し、DNA サンプル・臨床情報の収集を実施する。

c) 匿名化システム・臨床情報入力システムの運用

平成 27 年度に引き続き、匿名化システム及び臨床情報入力システムを用いて、これらのシステムの円滑な運用を行う。その運用にあたっては、個人情報に十分な配慮を払って実施する。

h) メディカルコーディネーターの育成

平成 27 年度に引き続き、試料提供者へのリクルート、インフォームド・コンセント・臨床情報入力等を担当するメディカルコーディネーターを配置し、DNA サンプル及び臨床情報の収集に貢献する。また、本プログラムの適正な実施のため、必要な研修の機会を提供する。

- (6) 研究開発分担者 所属：地方独立行政法人大阪府立病院機構大阪府立成人病センター  
研究開発分担者 役職 氏名：総長 松浦 成昭  
分担研究開発課題名（実施内容）：

①研究開発の目的及び内容

国立大学法人東京大学との再委託契約により、新たに DNA サンプルと臨床情報を定期的に収集する。

②研究開発項目、マイルストーン、及び研究開発方法

- b) DNA サンプル及び臨床情報の収集
- c) 匿名化システム・臨床情報入力システムの運用
- h) メディカルコーディネーターの育成

- (7) 研究開発分担者 所属：公益財団法人がん研究会有明病院消化器センター  
研究開発分担者 役職 氏名：医長 長山 聡  
分担研究開発課題名（実施内容）：

①研究開発の目的及び内容

国立大学法人東京大学との再委託契約により、新たに DNA サンプルと臨床情報を定期的に収集する。

②研究開発項目、マイルストーン、及び研究開発方法

- b) DNA サンプル及び臨床情報の収集
- c) 匿名化システム・臨床情報入力システムの運用
- h) メディカルコーディネーターの育成

- (8) 研究開発分担者 所属：学校法人順天堂 順天堂大学  
研究開発分担者 役職 氏名：医学部附属順天堂医院オーダーメイド医療プロジェクト室 室長 代田 浩之

分担研究開発課題名（実施内容）：

①研究開発の目的及び内容

国立大学法人東京大学との再委託契約により、新たに DNA サンプルと臨床情報を定期的に収集する。

②研究開発項目、マイルストーン、及び研究開発方法

- b) DNA サンプル及び臨床情報の収集
- c) 匿名化システム・臨床情報入力システムの運用
- h) メディカルコーディネーターの育成

(9) 研究開発分担者 所属：地方独立行政法人東京都健康長寿医療センター

研究開発分担者 役職 氏名：理事長 井藤 英喜

分担研究開発課題名（実施内容）：

①研究開発の目的及び内容

国立大学法人東京大学との再委託契約により、新たに DNA サンプルと臨床情報を定期的に収集する。

②研究開発項目、マイルストーン、及び研究開発方法

- b) DNA サンプル及び臨床情報の収集
- c) 匿名化システム・臨床情報入力システムの運用
- h) メディカルコーディネーターの育成

(10) 研究開発分担者 所属：医療法人 徳洲会

研究開発分担者 役職 氏名：理事長 鈴木 隆夫

分担研究開発課題名（実施内容）：

①研究開発の目的及び内容

国立大学法人東京大学との再委託契約により、新たに DNA サンプルと臨床情報を定期的に収集する。

②研究開発項目、マイルストーン、及び研究開発方法

- b) DNA サンプル及び臨床情報の収集
- c) 匿名化システム・臨床情報入力システムの運用
- h) メディカルコーディネーターの育成



- (11) 研究開発分担者 所属：学校法人日本医科大学大学院医学研究科生体機能制御学分野  
研究開発分担者 役職 氏名：大学院教授 南 史朗  
分担研究開発課題名（実施内容）：

①研究開発の目的及び内容

国立大学法人東京大学との再委託契約により、新たに DNA サンプルと臨床情報を定期的に収集する。

②研究開発項目、マイルストーン、及び研究開発方法

- b) DNA サンプル及び臨床情報の収集
- c) 匿名化システム・臨床情報入力システムの運用
- h) メディカルコーディネーターの育成

- (12) 研究開発分担者 所属：日本大学医学部 臨床試験研究センター  
研究開発分担者 役職 氏名：教授 浅井 聡  
分担研究開発課題名（実施内容）：

①研究開発の目的及び内容

国立大学法人東京大学との再委託契約により、新たに DNA サンプルと臨床情報を定期的に収集する。

②研究開発項目、マイルストーン、及び研究開発方法

- b) DNA サンプル及び臨床情報の収集
- c) 匿名化システム・臨床情報入力システムの運用
- h) メディカルコーディネーターの育成

- (13) 研究開発分担者 所属：滋賀医科大学 医学部附属病院  
研究開発分担者 役職 氏名：病院長 松末 吉隆  
分担研究開発課題名（実施内容）：

①研究開発の目的及び内容

国立大学法人東京大学との再委託契約により、新たに DNA サンプルと臨床情報を定期的に収集する。

②研究開発項目、マイルストーン、及び研究開発方法

- b) DNA サンプル及び臨床情報の収集
- c) 匿名化システム・臨床情報入力システムの運用

h) メディカルコーディネーターの育成

(14) 研究開発分担者 所属：独立行政法人国立病院機構大阪医療センター

研究開発分担者 役職 氏名：院長 楠岡 英雄

分担研究開発課題名（実施内容）：

①研究開発の目的及び内容

国立大学法人東京大学との再委託契約により、新たに DNA サンプルと臨床情報を定期的に収集する。

②研究開発項目、マイルストーン、及び研究開発方法

b) DNA サンプル及び臨床情報の収集

c) 匿名化システム・臨床情報入力システムの運用

h) メディカルコーディネーターの育成

(15) 研究開発分担者 所属：公益財団法人結核予防会複十字病院がん診療支援センター

研究開発分担者 役職 氏名：センター長 吉森 浩三

分担研究開発課題名（実施内容）：

①研究開発の目的及び内容

国立大学法人東京大学との再委託契約により、新たに DNA サンプルと臨床情報を定期的に収集する。

②研究開発項目、マイルストーン、及び研究開発方法

b) DNA サンプル及び臨床情報の収集

c) 匿名化システム・臨床情報入力システムの運用

h) メディカルコーディネーターの育成

(16) 研究開発分担者 所属：株式会社麻生 飯塚病院

研究開発分担者 役職 氏名：治験推進本部 本部長 山田 明

分担研究開発課題名（実施内容）：

①研究開発の目的及び内容

国立大学法人東京大学との再委託契約により、新たに DNA サンプルと臨床情報を定期的に収集する。

②研究開発項目、マイルストーン、及び研究開発方法

- b) DNA サンプル及び臨床情報の収集
- c) 匿名化システム・臨床情報入力システムの運用
- h) メディカルコーディネーターの育成

- (17) 研究開発分担者 所属：独立行政法人国立がん研究センター研究支援センター 研究推進部  
研究開発分担者 役職 氏名：部長 福田 治彦  
分担研究開発課題名（実施内容）：

①研究開発の目的及び内容

JCOG が実施する臨床研究において DNA・血漿・組織サンプルを収集する。

②研究開発項目、マイルストーン、及び研究開発方法

p) 生体試料の収集

多施設共同臨床試験グループで実施される臨床研究において、生体試料を収集する。JCOG 参加医療機関における臨床研究では DNA・血漿・組織サンプル、JCOG 参加医療機関における臨床研究においては、DNA・血漿・組織サンプルの収集を行う。なお、独立行政法人国立成育医療研究センターにおいては、JCOG 参加医療機関から集められた試料を匿名化システム及びチューブ連結システムを用いて、個人情報に十分配慮した形で BBJ に保管できるよう円滑な運用を行う。

q) 連携事務機能の管理、運営

JCOG 及び JCOG の参加医療機関において、本プログラム全体の連携を密としつつ円滑に運営していくため、連携支援事務局において、本事業の総合的な管理を行う。

本事業の実施に当たっては、本プログラムの中核機関である独立行政法人理化学研究所統合生命医科学研究センターおよび国立大学法人東京大学医科学研究所と密に連携・調整・支援を図ることにより、効果的・効率的に推進する。

- (18) 研究開発分担者 所属：独立行政法人国立成育医療研究センター  
研究開発分担者 役職 氏名：部長 清河 信敬  
分担研究開発課題名（実施内容）：

①研究開発の目的及び内容

JCOG が実施する臨床研究において DNA・血漿・組織サンプルを収集する。

②研究開発項目、マイルストーン、及び研究開発方法

p) 生体試料の収集

q)連携事務機能の管理、運営

- (19) 研究開発分担者 所属：独立行政法人国立病院機構名古屋医療センター臨床研究センター  
研究開発分担者 役職 氏名：センター長 堀部 敬三  
分担研究開発課題名（実施内容）：

①研究開発の目的及び内容

JCOG が実施する臨床研究において DNA・血漿・組織サンプルを収集する。

②研究開発項目、マイルストーン、及び研究開発方法

p)生体試料の収集

q)連携事務機能の管理、運営

0

- (20) 研究開発分担者 所属：独立行政法人国立病院機構  
研究開発分担者 役職 氏名：理事長 桐野 高明  
分担研究開発課題名（実施内容）：

①研究開発の目的及び内容

NHO が実施する臨床研究において DNA・血漿・組織サンプルを収集する。

②研究開発項目、マイルストーン、及び研究開発方法

p)生体試料の収集

q)連携事務機能の管理、運営








### 3. 研究開発の主なスケジュール

研究開発項目	担当者 氏名	H25年度	H26年度	H27年度	H28年度	H29年度
a) DNAサンプル及び臨床情報 収集の支援	東京大学 村上善則					
b) DNAサンプル及び臨床情報 の収集	岩手医科 大学 祖 父 江 憲治					
	大阪府立 成人病セ ンター 松浦成昭					
	がん研究 会 長山 聡					
	順天堂大 学 新井一					
	東京都健 康長寿医 療センタ ー 井藤英喜					
	徳洲会 鈴木隆夫					
	日本医科 大学					

	南史朗  日本大学 浅井聡  滋賀医科大学 松末吉隆  大阪医療 センター 楠岡英雄  複十字病 院 吉森浩三  飯塚病院 山田明					
c) 匿名化システム・臨床情報入 力システムの運用	上記b)と 同様	←				→
d) DNA・血清サンプルの保管管 理及び配布	東京大学 村上善則	←				→
e) 統合臨床データベースの構 築と運用	東京大学 村上善則	←				→
f) データ管理バンクの運用	東京大学 村上善則	←				→

g) メディカルコーディネーター育成の支援	東京大学 武藤香織	←					→
h) メディカルコーディネーターの配置・育成	上記b)と同様	←					→
i) 研究倫理支援と調査研究の実施	東京大学 武藤香織	←					→
j) 倫理的・法的・社会的課題(ELSI)小検討委員会の設置	東京大学 武藤香織	←					→
k) 臨床情報データ解析の実施	東京大学 松田浩一					←	→
	北海道大学 玉腰暁子	←					
	山梨大学 山縣然太郎						
	九州大学 清原裕						
l) 生体試料の保管・管理及び配布	東京大学 村上善則				←		→
m) 組織試料からのFFPE切片作成と病理評価	東京大学 村上善則				←		→

n) 疾患感受性遺伝子解析	東京大学 村上善則					
o) ゲノム解析基盤の管理、運営	東京大学 柴田龍弘					
p) 生体試料の収集	国立がん 研究セン ター 福田治彦  国立成育 医療研究 センター 清河信敬  名古屋医 療センタ ー 堀部敬三  広島大学 檜山英三					
q) 連携事務機能の管理、運営	上記p) と 同様					
r) 病理標準化センターの管理、運営	東京大学 齊藤延人					



s) プログラムの総合的推進	東京大学 村上善則	←				→
t) 生存調査実施の支援	東京大学 村上善則	←	→			
u) 生存調査の実施	上記b) と 同様	←	→			←→
v) バイオバンクの生体試料の 品質管理、運営体制の整備	東京大学 村上善則			↔		
w) 講習環境の整備及び設備等 増強の実施	東京大学 齊藤延人			↔		

#### 4. 倫理面への配慮

(1) 遵守すべき研究に関する指針等

- ☐ 再生医療等の安全性の確保等に関する法律
- ☒ 人を対象とする医学系研究に関する倫理指針
- ☒ ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針
- ☐ 遺伝子治療臨床研究に関する指針
- ☐ 動物実験等の実施に関する基本指針
- ☐ その他の指針等（指針等の名称：\_\_\_\_\_）

(2) 本研究開発期間中に予定される臨床研究の有無

- ☐ 有  
☒ 無

## 5. 知的財産権の帰属

- 本研究開発の結果生じた知的財産権を、産業技術力強化法第19条第1項各号に規定する4項目を「国」をAMEDに読み替えて遵守すること、本研究開発結果に係る発明等を行ったときはAMED指定の様式に則った書面にて遅滞なくAMEDに報告すること及びAMEDが実施する知的財産権に関する調査に回答することを約することを条件として、全て本研究開発の受託者である自らに帰属させることを希望する。

### Ⅲ. 経費

#### 1. 委託研究開発費

(単位：円)

大項目		中項目	中項目計 (直接契約分)	中項目計 (再委託分)	大項目計
直接経費	物品費	設備備品費	0	356449	23594281
		消耗品費	15,319,819	7918013	
	旅費	旅費	2,330,260	2760404	5090664
	人件費・ 謝金	人件費	103,788,020	277271812	382623132
		謝金	1,422,300	141000	
	その他	外注費	189,459,204	159126062	462911669
		その他	36,965,600	50592564	
		その他（消費税相当額）	7,896,616	18871623	
直接経費小計		357,181,819	517037927	874219746	
間接経費（直接経費の　　％）		35,718,181	29062073	64780254	
合計		392,900,000	546100000	939000000	

# 改訂履歴

No.	改訂年月日（※）	対象項目	改訂内容	備考（本文の修正の有無など）
1	平成28年2月15日		研究開発計画書の作成	
2				
3				
4				
5				