

「テーラーメイド医療を目指したゲノム情報活用基盤技術」
平成14年度採択研究代表者

稲澤 讓治

(東京医科歯科大学 難治疾患研究所 教授)

「高精度ゲノムアレイの開発と疾患遺伝子の探索」

1. 研究実施の概要

本研究の目的は、高精度ゲノムマイクロアレイシステムを開発し、これを用いて従来の技術では検出困難であった癌や遺伝疾患の潜在的な微細ゲノムコピー数異常を探索し、この情報を基に疾患関連遺伝子を同定することである。充実した情報とクローン資源を容易に入手できる現在のゲノム環境において、疾患遺伝子座の発見は疾患遺伝子の同定そのものであると言える。したがって、微細な増幅変化や欠失をゲノムワイドに網羅的に検出するシステムの開発は必須であり、本システムの開発は、癌治療の標的分子や癌個性診断のバイオマーカーを明らかにするだけでなく、本態不明とされている自閉症や精神発達遅滞をはじめとする潜在的染色体異常の存在が予測されている疾患群においても、原因遺伝子の究明において強力なツールとなる。

高精度・高密度のゲノムアレイの技術開発を行い、本技術を用いて各種の癌において新しい遺伝子増幅領域やホモ欠失領域を探索し、見出された異常領域を標的に癌遺伝子や癌抑制遺伝子の同定を行うため、ゲノムDNAコピー数異常のhigh throughput解析を可能にするCGHマイクロアレイの開発を推進している。

①全染色体スクリーニング用アレイ；第1～22番、X、Y染色体を1メガベース間隔以下にカバーするBACクローンを配置したアレイ（4523クローンを配置）、②種々の癌細胞においてアレル不均衡のホットスポットでの1p36-p35領域（20メガベース）を212個のBACで間断なくカバーした1p36 コンティグアレイ、③800種類の癌関連遺伝子を配置した多項目遺伝情報に基づく「癌の個性診断」用のカスタムCGHアレイ、④X染色体連鎖精神発達遅滞（XLMR）をはじめとするX染色体微細ゲノム構造異常探索アレイ（project X）を作製した。これらCGHアレイは1コピーレベルのゲノム構造異常を検出できる高精度のものである。

これらの成果を基盤に、平成15年度以降は以下の作業を行う予定である。

- 1) 高精度・高密度のゲノムアレイと応用技術を開発し、本技術を用いて各種癌において新しい遺伝子増幅領域やホモ欠失領域をゲノムワイドに探索する。
- 2) 見出された異常領域を標的に癌遺伝子や癌抑制遺伝子の同定を行う。
- 3) 各種の癌で検出するゲノムコピー数異常と種々の臨床病態との関連解析を行い、癌

の個性診断の基本データベースを作製する。

- 4) 潜在的な染色体微細異常が存在すると考えられているてんかんやX連鎖精神発達遅滞をモデルにゲノムアレイを用いて全染色体ワイドに潜在的ゲノムコピー数異常のスクリーニングを行い、疾患遺伝子座の特定に繋がる微細染色体異常を探索する。

2. 研究実施体制

高精度ゲノムアレイの開発と疾患遺伝子の探索研究グループ

① 研究分担グループ長：稲澤譲治（東京医科歯科大学、教授）

② 研究項目：ゲノムアレイの開発と応用技術の開発

組織アレイ開発グループ

① 研究分担グループ長：津田均（防衛医科大学校、助教授）

② 研究項目：組織アレイ技術によるhigh-throughput発現解析技術の開発

メンブレンアレイ開発グループ

① 研究分担グループ長：細田文恵（国立がんセンター研究所、主任研究官）

② 研究項目：メンブレンを用いたCGHアレイ技術の開発

癌多段階病変解析グループ

① 研究分担グループ長：金井弥栄（国立がんセンター研究所、部長）

② 研究項目：マイクロダイセクション微量組織による癌多段階病変ゲノム異常解析発現解析グループ

① 研究分担グループ長：今井高志（放射線医学総合研究所、プロジェクトリーダー）

② 研究項目：cDNAマイクロアレイによる発現解析

造血器腫瘍解析グループ

① 研究グループ長：小川誠司（東京大学、助教授）

② 研究項目：造血器腫瘍のゲノムアレイ解析

食道癌解析グループ

① 研究分担グループ長：嶋田裕（京都大学、講師）

② 研究項目：食道癌のゲノム異常解析

小児癌解析グループ

① 研究分担グループ長：杉本徹（京都府立医科大学、教授）

② 研究項目：小児腫瘍のゲノム異常解析

胃癌解析グループ

① 研究分担グループ長：山岸久一（京都府立医科大学、教授）

② 研究項目：胃癌のゲノム異常解析

婦人科腫瘍解析グループ

① 研究分担グループ長：坂本優（佐々木研究所附属杏雲堂病院、副部長）

② 研究項目：婦人科腫瘍のゲノム異常解析

XLMR解析グループ

①研究分担グループ長：松尾雅文（神戸大学、教授）

②研究項目：X染色体異常症のアレイ解析

てんかんゲノム解析グループ

①研究分担グループ長：山川和弘（理化学研究所、チームリーダー）

②研究項目：てんかんの微細染色体異常解析

肝胆膵腫瘍解析グループ

①研究分担グループ長：有井滋樹（東京医科歯科大学、教授）

②研究項目：肝胆膵腫瘍のゲノム異常解析

口腔頸部癌解析グループ

①研究分担グループ長：天笠光雄（東京医科歯科大学、教授）

②研究項目：口腔頸部領域腫瘍のゲノム異常解析

アレイスキャナー解析ソフト開発グループ

①研究分担グループ長：岡山利次（日立ソフトウェアエンジニアリング（株）、グループリーダー）

②研究項目：ゲノムアレイスキャナーおよび解析ソフトウェアの開発