

「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

間野 博行

(自治医科大学 教授)

「遺伝子発現調節機構の包括的解析による疾病の個性診断」

1. 研究実施の概要

有効なテーラーメイド医療のためには、ゲノム情報を利用した形でのリアルタイムな患者個々の疾病の評価が不可欠である。その実現のためには疾患責任細胞・組織における遺伝子発現プロファイルおよびエピジェネティックな変化をゲノムワイドで評価し、それに基づいた新規疾患分類法、診断法、予後予測法及び治療法を開発することが必要であろう。本研究計画では「血液悪性腫瘍」、「膵臓癌」、「うっ血性心不全」及び「婦人科腫瘍」を解析対象として、実際の患者組織より疾患責任細胞を大規模に純化しそれを用いて網羅的遺伝子発現解析を行い、これら疾患の新規診断法の開発など具体的な臨床応用を図る。

本目的のために、自治医科大学の主要臨床講座が協力して様々なヒト疾患の発症責任分画を純化・保存する大規模検体収集事業を実施し、これらを試料とした包括的ゲノミクス解析を自治医科大学ゲノム機能研究部が行う。「臨床医」「ゲノミクス解析の専門家」及び「バイオインフォマティクスの専門家」がプロジェクトチームを形成して行うこのような大規模臨床解析は世界的にも稀であり、ポストゲノム時代における疾病のダイナミックな個性診断の実現にむけて国内外をリードする研究になると予想される。

なお具体的な本年度の研究成果は以下の通りである。

- ・白血球類縁疾患：急性白血病、骨髄異形成症候群及び慢性骨髄性白血病など造血幹細胞及びその近傍の癌化が疾患の本体である群について、疾患責任分画である造血幹細胞相当分画を大規模に純化収集するバンク事業「Blast Bank」を推進し、平成14年3月末現在で約400例の検体収集に成功した。ヒト疾病の純化細胞を用いたゲノミクスプロジェクトとしては世界最大級のものと言える。Blast Bank細胞を試料としたAffymetrix社HGU95Av2アレイによる解析の結果、白血球類縁疾患 計39例 × 13000遺伝子の発現データを得た。これらを基に治療反応性規定遺伝子の同定などに既に成功した。
- ・膵臓癌：逆行性膵胆管造影検査の際に採取する膵液より膵管上皮を純化保存するバンク事業「PDC (Pancreatic ductal cell) Bank」を開始し、既に膵臓癌約30例、良性腫瘍35例、慢性膵炎15例及び正常膵管上皮80例の保存に成功した。これらの一部を用いたカスタムDNAチップ解析及びcDNA subtractionスクリーニングにより、膵癌細胞特異的

に発現する遺伝子の同定に成功した。

- ・心疾患：高食塩摂取に伴い速やかに心肥大・うっ血性心不全を発症する疾患モデル動物であるDahlラットの心室筋を用いたDNAチップ解析により、心不全期への移行に伴って発現が低下する抗アポトーシス遺伝子を同定した。また患者心筋検体を収集するHeart Bankも開始し、心房筋25例、心室筋8例の収集に成功した。これらを用いたDNAチップ解析により心機能（左室駆出率）に極めて高い相関係数を示す遺伝子群の同定に成功した。

平成15年度はこれら順調に収集されている臨床検体を用いて、全ヒト遺伝子DNAチップによる大型遺伝子発現データベース構築を行い、発現プロファイルに基づく新しい疾患単位の提唱、疾患診断法及び予後予測法の開発を目指す。また配置遺伝子数を絞り込んだカスタムDNAチップ開発に向けた基礎データの収集も行う。

2. 研究実施体制

DNAチップ解析グループ

① 研究分担グループ長：間野 博行（自治医科大学ゲノム機能研究部、教授）

② 研究項目

- 1) 膵臓癌早期分子診断マーカーのスクリーニング
- 2) 白血病幹細胞の大規模収集とアレイ解析
- 3) Natural killer (NK) 増多症患者よりの疾患分画の純化及びアレイ解析
- 4) うっ血性心不全患者心筋を用いた予後予測法の開発
- 5) 婦人科腫瘍の検体収集とアレイ解析

バイオインフォマティクス解析グループ

① 研究分担グループ長：大橋 順（東京大学医学部人類遺伝学講座、助手）

② 研究項目

- 1) 発現プロファイルよりの病態関連遺伝子の探索
- 2) 遺伝子発現量を用いた疾患パラメーターの新規予測法の開発