

「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16年度採択研究代表者

油谷 浩幸

(東京大学国際・産学共同研究センター 教授)

「染色体およびRNAの機能変化からの疾患の系統的解析」

1. 研究実施の概要

研究目的 本研究においては腫瘍および正常組織検体の染色体およびRNAの機能変化に着目して疾患の解析を行う。アレル別の染色体変異解析、腫瘍特異的転写産物についての系統的解析を中心に進めると共に、アレル間の遺伝子発現量の多様性についての解析技術開発を進める。個々の臨床検体についてこれらの機能ゲノム情報と臨床情報および蛋白質情報とを統合することにより、病変組織の細胞に生じているゲノム機能の変異を解明し、機能ゲノム情報に基づいた新たな治療戦略を打ち立てることを目指す。その結果として、治療法開発のための新規バイオマーカー、新規治療標的分子の同定及び開発が進み、第2期のゲノム創薬として、オーダーメイド医療の実現化へ向けての加速化が期待できる。

2. 研究実施内容

1) 染色体変異の系統的解析技術開発

ヒトの疾患罹患性、薬剤応答性を規定する遺伝子多型としてはSNPが最もよく知られているが、最近になってヒトには数百キロbpの領域に及ぶコピー数の多型CNP (copy number polymorphism)が従来の予想よりも高頻度に存在することが明らかになってきた。こうした長い領域にわたるコピー数の変異(多型)がヒト表現形質におよぼす意義や、疾患との関連性について少数の疾患で報告されている。例えば、一部のパーキンソン病やCharcot-Marie-Tooth病は遺伝子重複(および欠失)に起因することが知られている。癌細胞においては染色体の不安定性が早い時期より観察され、染色体増幅や欠失は癌遺伝子の活性化、癌抑制遺伝子の不活性化に関与する。このように疾患の診断および治療という面においてもその解明が期待され、ゲノムワイドに染色体コピー数を評価する手法の開発が待たれていた。

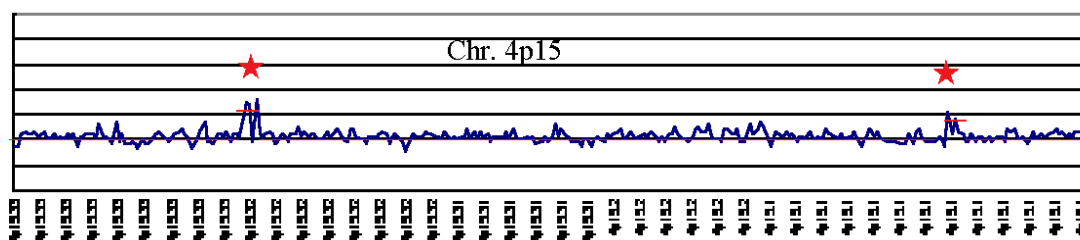


図1 4番染色体上のコピー数多様性 (CNP)

本年度はタイピングアレイを用いてアレル別にコピー数を解析するアルゴリズムGIM (Genome Imbalance Map) を開発した。最大10万箇所のSNPをタイピングするためにデザインされたアレイを用いることにより、アレル別に染色体のコピー数を高解像度に解析することができた。癌細胞におけるアレル別のコピー数解析により、染色体増幅やヘテロ接合性の消失(LOH)をゲノムワイドに測定することができた。

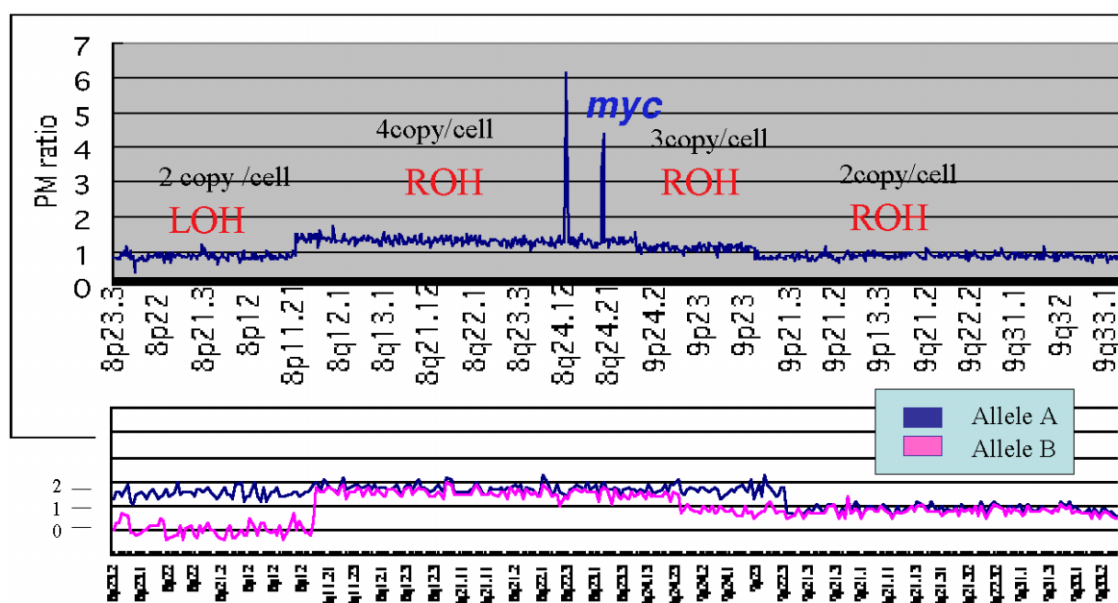


図2 アレル別コピー数解析

2) アレル間の遺伝子発現量の多様性解析法

遺伝子の多型のなかでも発現調節レベルでの個人差をもたらす「調節SNP」は、疾患感受性や薬剤応答性の個人差に関与すると考えられる。ゲノムワイドなSNPタイピングによる関連解析において同定される疾患関連遺伝子においても、そのアミノ酸配列に変異を来す例よりも転写効率を変化させるような多型、すなわち調節SNPであることがしばしばである。

本年度は、転写される配列中にあるSNPを利用して網羅的な検出手法 (Express Genotype法) を樹立した。本方法によりインプリンティング遺伝子の検出、X染色体不活化からの逸脱領域の特定を効率よく行うことが出来た。また、スクリーニングした数千遺伝子の中でアレル間に3倍以上の違いがあるような遺伝子は千以上存在することから、発現量多様性はかなり広汎に存在する現象と考えられた。

発現量の多様性を定量的に測定する方法についての検討を進めた。プライマーエクステンションした産物を質量分析装置により定量的に量比を測定することができた。次年度は本分析装置を導入し、発現多様性を示すSNPの検証および制御SNPの同定を進める。

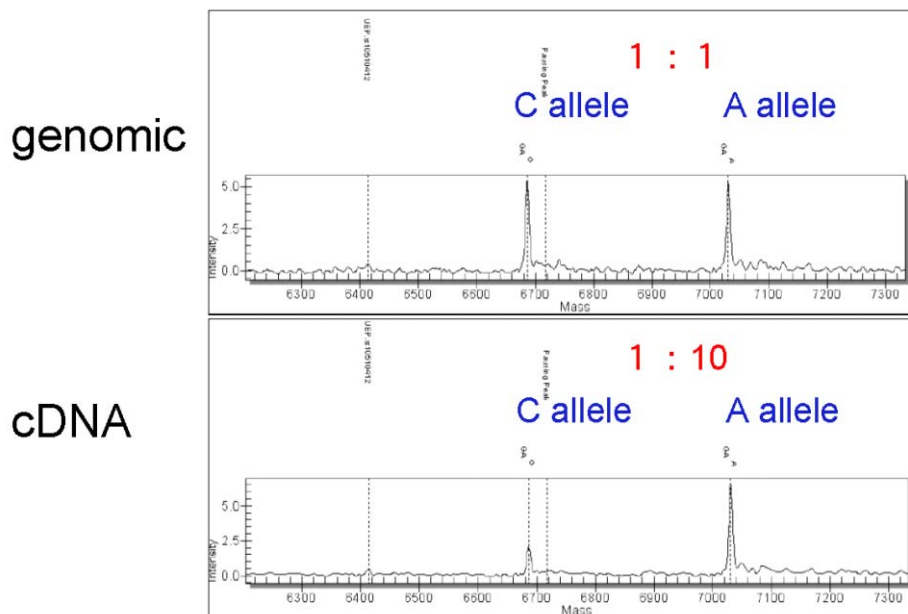


図3 質量分析によるアレル間発現量比の定量

3. 研究実施体制

油谷グループ

- ① 研究分担グループ長：油谷 浩幸（東京大学国際・産学共同研究センター、教授）
- ② 研究項目：
 - 1) 染色体変異の系統的解析技術開発
 - 2) アレル間の遺伝子発現量の多様性解析法
 - 3) RNA変異の系統的解析技術開発

4. 主な研究成果の発表（論文発表および特許出願）

(1) 論文発表

- Fukumoto S, Yamauchi N, Moriguchi H, Hippo Y, Watanabe A, Shibahara J, Taniguchi H, Ishikawa S, Ito H, Yamamoto S, Iwanari H, Hironaka M, Ishikawa Y, Niki T, Sohara Y, Kodama T, Nishimura M, Fukayama M, Dosaka-Akita H, Aburatani H. Overexpression of the Aldo-Keto Reductase Family Protein AKR1B10 Is Highly Correlated with Smokers' Non-Small Cell Lung Carcinomas. **Clin Cancer Res.** 11(5):1776-85 2005
- Hippo Y, Aburatani H, Sato H. Glypican-3 as a serum marker for hepatocellular carcinoma. **Cancer Research** 65(1): 372-3. 2005
- Komura D, Nakamura H, Tsutsumi S, Aburatani H, Ihara S. Multidimensional

support vector machines for visualization of gene expression data.
Bioinformatics. 21(4):439-44. 2005

- Midorikawa Y, Tsutsumi S, Nishimura K, Kamimura N, Kano M, Sakamoto H, Makuuchi M, Aburatani H. Distinct chromosomal bias of gene expression signatures in the progression of hepatocellular carcinoma. **Cancer Res.** 64(20): 7263-70. 2004
- Minami T, Horiuchi K, Miura M, Abid R, Takabe W, Kohro T, Ge X, Aburatani H, Hamakubo T, Kodama T, Aird WC. VEGF- and thrombin-induced termination factor, down syndrome critical region-1, attenuates endothelial cell proliferation, and angiogenesis. **J Biol Chem.** 279(48): 50537-54. 2004

(2) 特許出願

H16年度特許出願件数：2件（CREST研究期間累積件数：2件）