

研究課題別中間評価結果

1. 研究課題名: 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

2. 研究代表者名: 間野 博行 (自治医科大学医学部 教授)

3. 研究概要

様々な疾患の病態理解のためには、疾患責任細胞においてダイナミックに変化する後天的遺伝子発現異常を明らかにすることが重要である。我々は臨床検体を大規模に収集するバンク事業を行い、そこで得られた試料について「網羅的遺伝子発現解析」および「エピジェネティック変化のゲノムワイドスクリーニング」を行うことで、疾患の遺伝子発現異常を多面的に解析する。これらの知見を基に、薬剤反応性を規定する遺伝子などテーラーメイド医療の実現に有用な新規分子診断マーカーの同定を目指している。

4. 中間評価結果

4 - 1. 研究の進捗状況と今後の見込み

本研究は、疾患責任細胞の後天的な遺伝子変異を発現調節機構の面から包括的に解析し、新規診断マーカーの同定、薬剤感受性規程因子の同定および予後予測法の開発を通してテーラーメイド医療を実現することを目的としている。臨床検体の収集はほぼ計画通り進展し、解析の対象としている白血病類縁疾患、消化器悪性腫瘍及び心疾患においては、急性骨髄性白血病の予後予測法を開発し、大腸癌の発症に関与する遺伝子を同定するなどの成果を既に得ている。また、独自に開発したmiRNAクローニング法あるいはヒストンアセチル化レベルのゲノムワイドスクリーニング法などを用いたエピジェネティックな制御、変化の解明を進めている。これらの検討から得られるマーカー遺伝子を用いた診断を含め、研究期間内にテーラーメイド医療に貢献する成果を挙げることが期待できる。

4 - 2. 研究成果の現状と今後の見込み

白血病類縁疾患では、DNAマイクロアレイ解析における偽陽性データを除くため、CD133陽性造血幹細胞分画のみを純化保存するバンク事業を設立し、既に600を超える検体を収集した。これは純化ヒト疾患細胞の収集事業としては世界最大級の1つといえる。これらの検体を用いた解析により、急性骨髄性白血病の予後予測を4種類の遺伝子のデータと白血病芽球の核型を組み合わせる精度よく行うシステムを構築した。ゲノム中のマイクロサテライトの反復数が大きく変動するMSI陽性大腸癌では、AXIN2遺伝子の発現減少が発症メカニズムに関与することを見出した。また、心不全の発症メカニズム解明を目的として患者心筋収集事業を開始し、これまでに心不全の発症に関与するとされているヒストン脱アセチル化酵素(HDAC)の標的遺伝子を効率よく同定する手法を開発した。ほぼ研究計画通りに進捗しており、臨床応用に向けた検討を継続してもらいたい。

4 - 3 . 今後の研究に向けて

研究の対象としている疾病のうち、成人T細胞白血病、心疾患では試料収集により一層力を入れる必要がある。また、今後の研究で大きな比重を占めるエピジェネティクス解析についてはバンクの充実化を期待する。全体として精力的に取り組み、興味深いデータが得られつつあるが、研究期間内の臨床応用を目指すためには、対象を絞って集中的に取り組むことも考慮すべきであろう。

4 - 4 . 戦略目標に向けての展望

臨床応用を視野に入れながら基礎的な研究を手堅い手法で進めており、着実な成果が期待できる。臨床応用に到るには、更に多くの検体収集が必要となろうが、完成すればインパクトの大きい重要な研究課題であり、バンクの充実化を図りながらテーラーメイド医療の確立を目標に研究を進めてもらいたい。

4 - 5 . 総合的評価

各種検体の収集事業は国際的に見ても高いレベルにあり、これらを用いた白血病類縁疾患、消化器悪性腫瘍、心疾患の研究では、新規な研究手法の開発を行いながら、着実に成果を挙げている。常に研究戦略の検証を行いながら効率的に研究を進め、期間内に臨床応用につながる成果を挙げることを期待したい。