

戦略的創造研究推進事業 CREST
研究領域「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」
研究課題「染色体および RNA の機能変化からの
疾患の系統的解析」

研究終了報告書

研究期間 平成16年10月～平成22年3月

研究代表者：油谷 浩幸
(東京大学先端科学技術研究センター、
教授)

§ 1 研究実施の概要

テーラーメイド医療の実現に向けたゲノム解析を推進する本研究領域の中で、本プロジェクトはヒトゲノムの多様性を探ることを中心課題に掲げた。同一の診断名がつけられた疾患であってもその発症機序が均一でなければ、症例毎に治療応答性は異なることになる。従って最適な治療を実現するためには症例を層別化することが必要となり、層別化を行うためのバイオマーカーとして個人のゲノムの違いに関するマーカーが求められる。プロジェクト開始の平成 16 年(2004 年)はようやく 10 万箇所程度の SNP を測定できるアレイが開発された時期であり、SNP と疾患のゲノムワイドの関連解析(GWAS)に世界中が着手し始めた時期であった。当時癌細胞ゲノムに多くの異常が生じることは周知であったものの、健常人のゲノムに SNP 以外にどの程度のゲノム多様性があるのか、さらには RNA が転写される際の多様性についてはほとんど解明されていなかった。

そこで個人のゲノムがどの程度異なるのかという疑問に答えるべく、染色体および RNA 変異の系統的解析技術開発、アレル間の遺伝子発現量の多様性という 3 つの研究項目を掲げ、最終的にそれらの多様性と疾患との関連づけを目指すという予定で研究を開始した。

1. 染色体変異の系統的解析技術開発

1-1 ヒトゲノムコピー数解析

健常人ゲノム中に配列の一部が重複する segmental duplication という現象が存在し、時に疾患の原因ともなることが知られていたが、どの程度広汎な現象であるのかは全く不明であった。癌細胞ゲノムに生じる染色体変異の解析のため、すでに SNP アレイを用いたコピー数解析法 Genome Imbalance Map の開発に着手していたので、GWAS のために SNP アレイの高密度化への開発が急速に進んだことは幸運であった。今でこそゲノム全域をカバーするタイリングアレイが存在するが、当時 50 万箇所の SNP を一度に測定できるアレイが最も網羅的な解析プラットフォームであった。トロント子供病院、Sanger センター、ハーバード大学、Affymetrix の研究者らとヒトゲノム構造多様性解析コンソーシウムを結成することとなり、Hapmap プロジェクトに用いられた白人、アジア人、アフリカ人合計270検体について我々は専ら SNP アレイを用いた解析を担当することとなり、新たにコピー数推定アルゴリズム GEMCA (Genotyping Microarray based CNV Analysis)を開発した。

BAC アレイ解析結果と統合した結果、ヒトゲノム中に少なくとも 1447 箇所の CNV が存在し、CNV 領域は合わせると 360Mb(ヒトゲノムの 12%)にわたり、3000 近い遺伝子が含まれるなど、ヒトゲノムにはコピー数多型が従来の予測以上に高頻度に存在し、その頻度は人種により異なることを明らかにした(Nature 2006)。その後さらに高密度のコピー数解析専用のアレイを用いて CNV のアレルと周囲の SNP との連鎖不均衡の関係の詳細な解析を行った結果、SNP によって tag 可能な CNV は全体でわずかであると考えられた。高密度アレイは Gorlin 症候群および全前脳症の染色体変異の解析にも有用であり、将来的に臨床診断にも用いられると期待される。

1-2 腫瘍組織における染色体変異

がんにおいて生じたゲノム変異を明らかにすることは、今後分子標的医薬品の開発が進むことにより、「がんのテーラーメイド医療」においてますます重要になると考えられる。SNP アレイを用いてがん細胞ゲノムにおける染色体変異について、肝細胞癌、子宮体癌、グリオーマ、肺癌、大腸癌、卵巣癌、肺がんなどのアレル別コピー数解析を行った。微細な染色体変異を検出するためには同一患者由来の正常 DNA を対照検体として用いることが重要である。SNP 情報を統合することによりアレル別にコピー数解析を行う利点として、片側アレルが失われ、もう一方のアレルが増幅した uniparental polysomy を正確に検出できた。ホモ欠失領域の検出は通常のアレイ CGH では困難であるが、SNP アレイを用いた解析ではアレル毎にコピー数を計測することにより1アレル分の変化に相当するシグナルを推定できるので、臨床検体の解析においても LOH のみならずホモ欠失の鋭敏な検出が可能となる。

肝細胞癌でのホモ欠失が認められた *CSMD1* 遺伝子は、大腸癌で高頻度に配列異常が報告されており、染色体変異、DNA メチル化など様々な機序により遺伝子の不活化が生じるものと推定され、今後癌細胞ゲノムに生じたゲノム変異の意義を評価する上でも考慮する必要があると思われた。

悪性膠芽腫では新規癌抑制遺伝子候補を見出し、グリア細胞の発生・分化に重要な役割を果たすと示唆された。子宮体癌の解析ではコピー数変異とマイクロサテライト不安定性の関係につい

て統合的に解析から明らかにした。

2. アレル間の遺伝子発現量の多様性解析

2-1 アレル間遺伝子発現量解析

同一の転写制御下にありながら2つの染色体からの遺伝子発現量が異なる現象は、染色体の機能の違いを検出するために極めて有効である。SNP を利用して2つの染色体からの遺伝子発現量比較をゲノムワイドに行う方法 Expressgenotyping 法 (EG 法)TMを開発した。アレル間の発現量比の検証は SNP 部位を用いて cDNA をテンプレートに作成した primer extension 産物を質量分析することにより行った。ゲノムワイドな片側染色体に偏る発現を示す遺伝子の検出により、X 染色体の片側アレルの不活化や既知のインプリンティング遺伝子が確認された。

薬剤応答性について薬剤投与症例において遺伝子発現応答を調べることにより応答性に関わるバイオマーカーを見出そうとする試みはよく行われるが、臨床試験において多数症例を解析することは多大な時間および費用がかかる。EG法によるアレル別遺伝子発現を調べることにより前臨床の段階で薬剤応答性に発現多様性を示す遺伝子をヒト培養細胞でスクリーニングすることが可能である。不死化リンパ球株をホルボールエステル(phorbol myristate acetate,PMA)および ionomycin で刺激 30 分後に EG 法により発現応答の異なるアレルのスクリーニングを行ったところ、測定された遺伝子の1%程度に3倍以上発現量の異なるアレルの存在が認められた。

薬剤刺激を行うことによって初めて検出されるアレル間の発現多様性が数多く存在する。薬剤応答性のみならず、増殖刺激やストレス応答における個人差のスクリーニングにも有用な解析技術になるものと期待される。

2-2 薬剤応答性の遺伝解析

薬の効果や副作用の現れ方には個人差があり、その機構を解明することは、医薬品の有効性と安全性の向上、臨床試験の効率化、および医療経済面からも重要な課題となっている。不死化リンパ球細胞株を用いた薬剤感受性測定モデルは、人への薬剤投与が不要なために解析対象とする薬剤が限定されず、多様な薬剤の感受性を測定できる系である。本研究はこのモデルを用い、ゲノムワイド連鎖解析などの遺伝子網羅的な解析手法によって薬剤感受性に関連する遺伝子の探索を行い、その手法の有効性を検討した。

不死化リンパ球細胞株は同じ操作によって不死化された細胞株であるので、測定された薬剤感受性の variation は遺伝子の個人差を反映していると考えられる。細胞株パネルを用いたハイスループット測定系を用いることで、多数のサンプルの薬剤感受性を繰り返し精度よく測定することが可能となった。エラーを除去した informative SNP を用いて算出した場合にはノイズが消え、Identical by decent (IBD)が 0, 1, 2 のいずれかに確定できた。一方、マイクロサテライトマーカーのタイピングデータを用いて IBD を算出した場合は、情報量が少ないために IBD が確率的にしか求まらない領域や、狭い領域では IBD の変化を検出できない場合があった。

今回測定した3種の抗癌剤(5-フルオロウラシル、パクリタキセル、およびカンプトテシン)はそれぞれ作用機序の異なる薬剤であるが、これらの3薬剤同士の感受性に連鎖する染色体領域が認められ、互いに相関関係が認められたことは感受性決定因子のなかに共通する因子が存在することを示唆すると思われる。

3. RNA 変異の系統的解析技術開発

近年、ゲノムから読み出される RNA には従来知られている mRNA、tRNA、rRNA 以外に non-coding RNA、とりわけ microRNA などの small RNA の存在が知られるようになり、染色体機能の制御に重要な働きをしていることが示唆されている。140 万種類以上のエクソン候補配列に対して4種類のオリゴプローブからなるプローブセットがデザインされた Exon 1.0 ST アレイ(Affymetrix)を用いて転写産物の多様性の解析を行った。正常組織 88 検体に加えて癌細胞株 139、臨床腫瘍組織 151 からの RNA 検体についてのエクソンアレイ情報をデータベース化した。

次世代シーケンサーが実用化されたことにより、転写産物の多様性を解析するために RNA の配列解析を行うことにより頻度情報のみならず、転写開始点、スプライシングバリエントなど遙かに詳細な情報が得られるようになったことからシーケンス解析へと移行した。

§ 2 研究構想

(1) 当初の研究構想

症例毎に最適な治療法(テーラーメイド医療)を提供するためには、個々の症例が有する遺伝子変異および SNP あるいは染色体コピー数の多型などのゲノム多様性にもとづく疾患リスクとの関連を解明することが重要である。本研究では、染色体構造多型、アレル別の染色体変異解析、アレル別遺伝子発現、転写産物の多様性について系統的に解析する技術を開発し、疾患との関連を解析することにより、ヒトゲノム情報の多様性を解明し、テーラーメイド医療の実現に貢献することを目指す。

(2) 新たに追加・修正など変更した研究構想

ゲノムコピー数多型(CNV)が広汎にヒトゲノム中に存在することを示すことが出来た(Genome Research 2006, Nature 2006, Nature genetics 2006)。当時網羅的なコピー数解析の代表的プラットフォームであった SNP 解析アレイを用いたコピー数解析アルゴリズム GEMCA の開発に注力した。ゲノムコピー数かつ CNV 領域を正確に判定する解析技術を開発したことで CNV のゲノムワイドな同定が可能となった。一方、2007 年頃より実用化された次世代シーケンサーはコピー数という量的変化のみならず、そのなかの配列変異や構造多型等の質的変異の解明を可能とする解析技術であり、ヒト疾患の多様性解析には必須の技術であることから、シーケンシング技術を用いた疾患解析を進めることとなった。

アレル別遺伝子発現については、薬剤応答性の遺伝子発現の多様性のスクリーニング方法として確立し、解析の実用化を進めた。

§3 研究実施体制

(○：研究代表者または主たる共同研究者)

(1)「油谷」グループ

①研究参加者

	氏名	所属	役職	参加時期
○	油谷 浩幸	東京大学	教授	H16.10～
	石川 俊平	東京大学	助教	H16.10～
	緑川 泰	帝京大学	講師	H16.10～
	堤 修一	東京大学	助教	H16.10～
	辻 真吾	東京大学	特任助教	H16.10～
	筆宝 義隆	東京大学	助手	H16.10～H17.3
	金田 篤志	東京大学	特任准教授	H18. 7～
	西村 邦裕	東京大学	助教	H16.10～
	目黒 裕子	JST	CREST 技術員	H16.10～
	廣瀬 佳徳里	東京大学	CREST 研究補助員	H17.2～H18.3
	野崎 恵美子	東京大学	事務補佐員	H16.10～
	中野 香織	JST	CREST 研究補助員	H18. 4 ～
	藤田 隆教	JST	CREST 技術員	H18.6～
	辰野 健二	東京大学	博士研究員	H16.10～
	釜瀬 由里	東京大学	CREST 研究補助員	H17.4～H18.9
	椎名 香織	東京大学	技術員	H16.10～
	岡部 篤史	東京大学	大学院生	H20.4～
	王 りんか	東京大学	大学院生	H20.10～
	佐藤 輝幸	東京大学	大学院生	H20.4～
	田中 由紀子	東京大学	大学院生	H16.10～H18.3
	河村 大輔	東京大学	大学院生	H16.10～H19.3
	荻原 英樹	東京大学	大学院生	H17.1～H20.3
	村山 さつき	東京大学	大学院生	H17.6～H21.3
	藤原 大	東京大学	大学院生	H17.4～H21.3
	作本 裕史	東京大学	共同研究員	H17.10～
	岩本恭典	ハプロファーマ	共同研究員	H18.4～

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 研究実施内容及び成果

4.1 染色体変異の系統的解析技術開発(東京大学 油谷グループ)

(1)研究実施内容及び成果

1-1 ヒトゲノムコピー数解析(Copy Number Variation, CNV)

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、健常人ゲノムに染色体コピー数の変異(CNV, copy number variation)が存在することが明確に報告されたのは 2004 年のことであった。しかしながら CNV と疾患との関連は不明であり、ゲノム内での分布や頻度、遺伝様式、民族差、SNP との連鎖などについては全く不明であった。

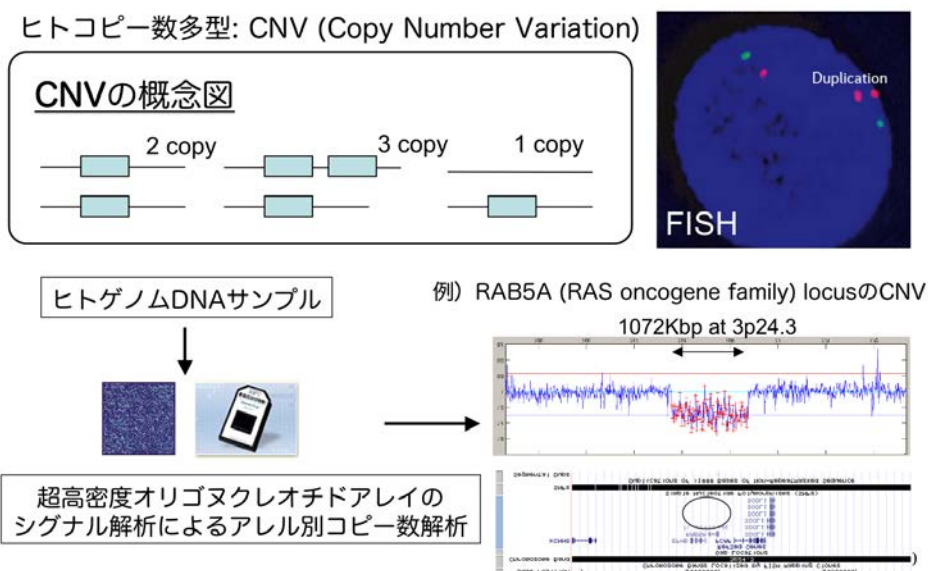


図1 ゲノムコピー数多型の概念図と解析

トロント大学(Steve Scherer)、Sanger センター(Nigel Carter, Mathew Hurles)、Harvard 大学(Charles Lee)、Affymetrix 社(Keith Jones)らとの国際共同研究として、ヒトゲノム構造多型コンソーシウムを設立した。Sanger センターが Tiling BAC CGH アレイによる解析、我々は 50 万箇所 of データポイントを有する高密度タイピングアレイによるコピー数解析を担当し、HapMap プロジェクトで用いられた 270 名の DNA 検体について CNV の頻度および分布を検討した。

検討にあたっては、まず、従来当研究室で開発した単色蛍光標識による SNP アレイを用いたアレル別コピー数解析プログラムである Genome Imbalance Map (GIM)を改良し、多数検体の SNP アレイデータからコピー数を推定する新規アルゴリズム GEMCA (Genotyping Microarray based CNV Analysis)を開発した (Komura, Genome Research 2006)。GIM,GEMCA はノイズを含むデータの中から統計的手法で有意な領域を推定するという一般的手法

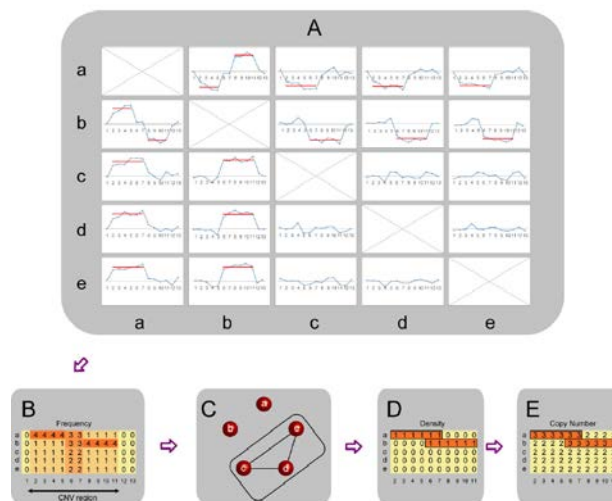


図2 GEMCA の CNV 判定の概要 サンプル a-e 間のすべての組み合わせでシグナルの比較を行い SW-ARRAY アルゴリズムにより CNV の検出を行う(A)。それぞれのサンプル間の CNV call の数を集計し(B)、互いもっとも変化の少ない一群を max clique アルゴリズムで選び出し(C)、それらのグループに対してのシグナル比を再計算(D)、最終的なコピー数の判定を行う(E)。

ではなく、サンプル調整からデータ取得までの過程で生じる様々なノイズの原因となりうる実験的パラメーターを数値的に設定し、それを補正することによりノイズそのものを除去するというユニークな手法である。われわれの詳細な検討によりアレイシグナルの実験間、施設間誤差が CNV の検出に大きく影響し、単純な2検体間のシグナル比較では精度に問題が生じることが判明した。そこで GEMCA においては HapMap 検体の全ての組み合わせにおいてシグナル計算と CNV の判定を行い、それらを統合することで精度のよい CNV 判定のアルゴリズムを実装した(図 2)。CNV の判定においてはそれぞれの検体から得られたデータのノイズ等によって、CNV の境界領域が安定しないという問題が生じた。我々は上記の過程で計算された多数の組み合わせからの境界情報を統合し精度の高い境界領域の同定を行うアルゴリズムも実装している。この結果複雑なゲノム領域においても高い精度で整数値のコピー数が定量可能であった(図 3)。この過程で算出された data point は 218G 程度であり、120 CPU による並列計算が必要とされた。本アルゴリズムは第三者による複数の CNV 解析手法を用いた比較実験においてもきわめて効果的であることが示されている(表 1)。実験条件によってパラメータをダイナミックに変化させるアルゴリズムのコンセプトは多数のアルゴリズムに取り入れられ世界標準となっている。図 4 はそのインターフェースである。本ソフトウェアは研究室ホームページ(www2.genome.rcast.u-tokyo.ac.jp/CNV/)から配布中である。

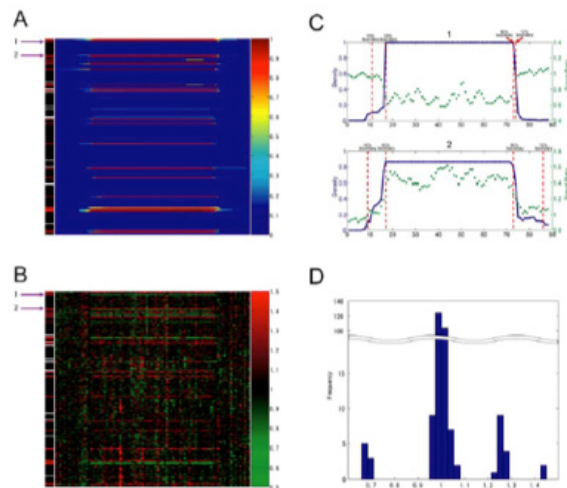


図3 GEMCA による CNV の boundary の決定 (A)はそれぞれのサンプルについて、残りのすべてのサンプルとの CNV call の確率密度をあらわしたものを。(B)には正常群と判定されたサンプル群とのシグナル比を示す。多数の CNV call の確率密度から CNV の boundary の同定を行った(C)。こうして計算された boundary 内のシグナル値は集団内で離散値を示し、ゲノムコピー数が整数値で定量されていることがわかる。

が定量可能であった(図 3)。この過程で算出された data point は 218G 程度であり、120 CPU による並列計算が必要とされた。本アルゴリズムは第三者による複数の CNV 解析手法を用いた比較実験においてもきわめて効果的であることが示されている(表 1)。実験条件によってパラメータをダイナミックに変化させるアルゴリズムのコンセプトは多数のアルゴリズムに取り入れられ世界標準となっている。図 4 はそのインターフェースである。本ソフトウェアは研究室ホームページ(www2.genome.rcast.u-tokyo.ac.jp/CNV/)から配布中である。

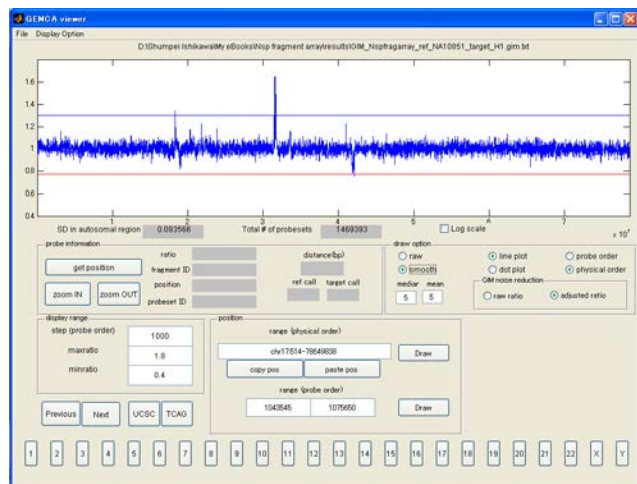
Table Copy number variants called on the same test sample (NA15510) using different experimental platforms and algorithms^a

Platform	Method	Reference sample	Analysis tool	CNVs detected	Platform-specific CNVs	Regions in DGV	Average size
Affymetrix 500k	Comparative intensity analysis	Pool	GEMCA ⁶⁹	24	7	21	316 kb
		Pool	dCHIP ⁷⁰	7	0	7	496 kb
		Pool	CNAG ⁷¹	7	1	7	437 kb
Illumina 650Y	Comparative intensity analysis	Pool	QuantiSNP ⁷²	9	1	9	236 kb
		Pool	Bead studio	5	0	5	523 kb

表1 CNV 検出アルゴリズムの性能比較

同一のサンプル(同じ platform においては同一のファイル)を使った CNV アルゴリズムの第三者による比較。GEMCA は他のアルゴリズムに比較して検出される CNV が多く、データベース(DGV)との整合性も良いことが確認された。Nature Genetics Vol 39, S5-15, 2007 より改編。

図4 GEMCA の表示画面



検討に用いた BAC アレイは従来 segmental duplication として知られる領域を含めてほぼヒトゲノム全域をカバーし、およそ 100kb より大きな CNV の検出に有効であった。一方、高密度タイリングアレイとしては、当時オリゴアレイとしてゲノム全域をカバーし、最も高密度であった 50 万箇所の SNP を 2 枚のアレイでカバーする 500K_EA(Early Access)アレイを用いた。後述するプローブデザインの偏りも認められたものの BAC アレイでは検出不可能な小さな CNV も高感度に検出した。双方のアレイ解析結果を統合して世界で初めてのヒト CNV マップを作成し、2006 年 11 月に報告した (Redon, Ishikawa, Nature, 2006)。ヒトゲノム中に少なくとも 1447 箇所の CNV が存在し、CNV 領域は合わせると 360Mb (ヒトゲノムの 12%) にわたり、3000 近い遺伝子が含まれるなど、ヒトゲノムにはコピー数多型が従来の予測以上に高頻度に存在し、その頻度は人種により異なることを明らかにした (図 5)。親子関係にある白人およびアフリカ人検体の解析では *de novo* に生じるコピー数変異は稀であると考えられた。なお、不死化リンパ球株の中には染色体変化が高度な検体も認められ、培養中に生じた変化と考えられた。また、重複領域に生じた配列変異は SNP として dbSNP に登録されることも多いため、SNP 解析時には注意を要する。これらの CNV を定量 PCR あるいは質量分析、FISH 解析により検証した。

ヒトゲノムコピー数多型マップを発表して以来、さらなる網羅的な検出法の開発が求められた。当初用いた SNP アレイには染色体重複領域のマーカーが除外されていたため、CNV の検出には不十分なものであった。小さな CNV の同定にはマイクロアレイをさらに高密度化することが必要であり、非多型プローブのみからなる 130 万箇所のコピー数を測定可能なカスタムオリゴアレイ (1.3M_CN アレイ) を用いて CNV あるいはゲノム変異の検出をおこなった。プローブ間の距離 (中間値) は 800 塩基以下であることから、染色体変異の迅速な同定を行うことが可能となった。500K_EA アレイでは SNP プローブが存在しない領域にも非多型プローブを作成することにより、CNV が検出された (図 6)。さらに、CNV と近傍 SNP との連鎖関係に関して検討を進めた (Kato, 2010)。

Location and frequency of 1,447 CNVs

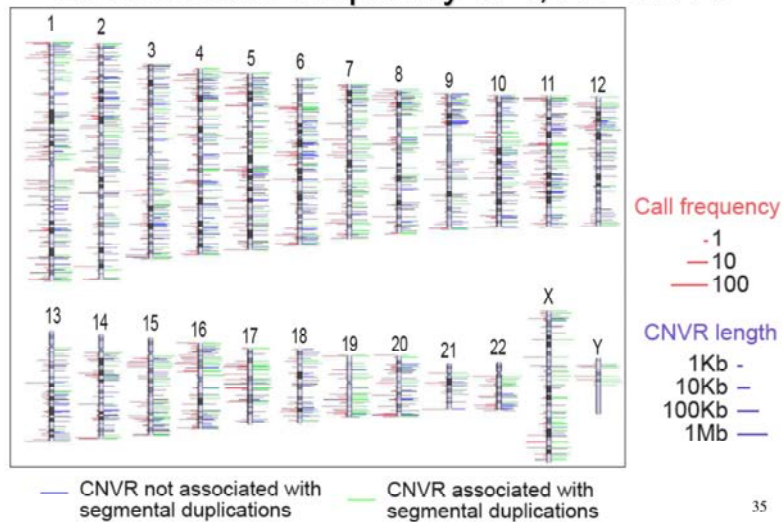


図5 ヒトゲノムコピー数多型マップ

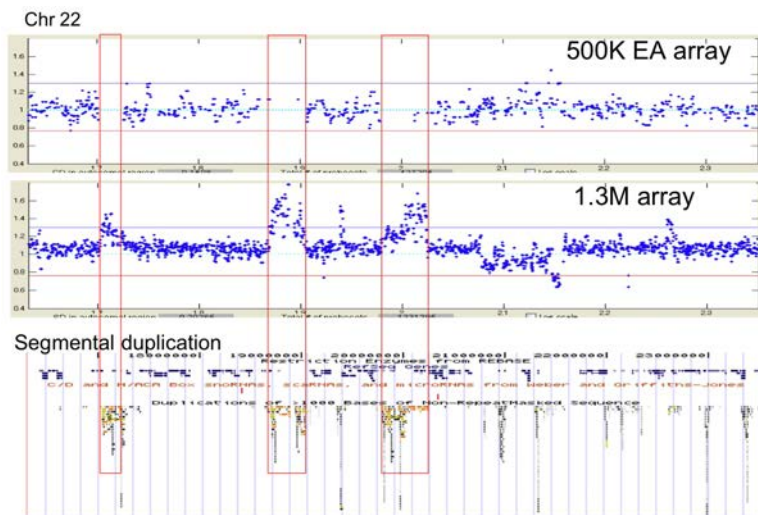


図6 超高密度アレイによる CNV の検出

500K アレイではプローブがデザインされていない領域にも非多型プローブをデザインしたことにより CNV を検出できる。

500K_EA アレイでは SNP プローブが存在しない領域にも非多型プローブを作成することにより、CNV が検出された (図 6)。さらに、CNV と近傍 SNP との連鎖関係に関して検討を進めた (Kato, 2010)。

上述の 1.3M_CN アレイを用いて、HapMap サンプルの CEU および YRI の 60 trio(180 人)のデータの取得を行いさらに高精度な CNV の遺伝学的性質の解析を行った(理化学研究所角田達彦研究室との共同研究)。

プローブ間隔中央値 765bp の解析では 2 人種集団において 6184 個の CNV が同定され、全ゲノムで 224Mbp(0.08%)をカバーしていた。ゲノム上におけるサイズの中央値は 12.7Kbp であり、500K アレイを用いた解析(中央値 31.4Kbp)に比較して精度の高い(細かい)解析結果が得られたと考えられる。新規の CNV が大部分を占める一方で、500K アレイを用いた解析で得られた CNV 領域は 1.3M_CN アレイを用いた解析ではほとんど検出することが可能であった。CEU, YRI の集団で 5%以上の頻度をもつ CNV がそれぞれ 133 個、187 個同定され、CYP4V2, CYP21A2 など薬剤感受性の遺伝子で人種間によって大きな頻度差があるものが見つかった。この解析においてはマイクロアレイにおいて diploid のコピー数として検出されるデータから、ハプロイドごとの構成を推定するアルゴリズムを開発し、CNV のアレルと周囲の SNP との連鎖不均衡の関係の詳細な解析を行った。Bi-allelic CNV を全体としてみると tri-allelic CNV のほうが周囲の SNP とより強い連鎖不均衡の状態にあった。Bi-allelic CNV において deletion allele の頻度によって周囲の SNP との連鎖不均衡が強く相関していることが分かった<図7>。こうした common deletion allele は周囲の SNP によって tag が可能であるが、これらを含めて SNP によって tag 可能な CNV は全体でわずかであり<図8>、大部分の CNV は直接コピー数を測定する必要があることが判明した。

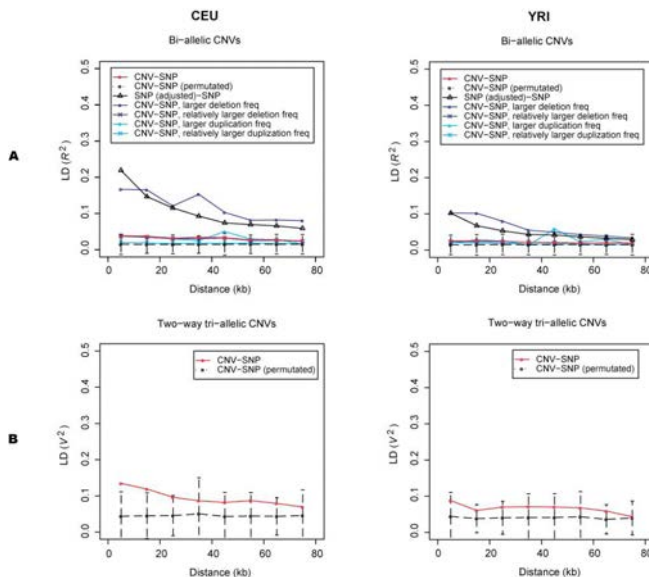


図7 CEU, YRI 集団における CNV と SNP との連鎖不均衡の関係

Bi-allelic (A), tri-allelic (B) CNV に分類して CNV の境界部から周囲の SNP までの距離 (X 軸)ごとに、CNV-SNP の連鎖不均衡を示す R^2 スコアの中央値を計算した(Y 軸)。Tri-allelic CNV においてはランダムに配置した SNP との差が bi-allelic CNV に比較して明瞭であり連鎖不均衡が認められる。Bi-allelic CNV においては common deletion allele だけを抽出すると強い連鎖不均衡状態が観察された。

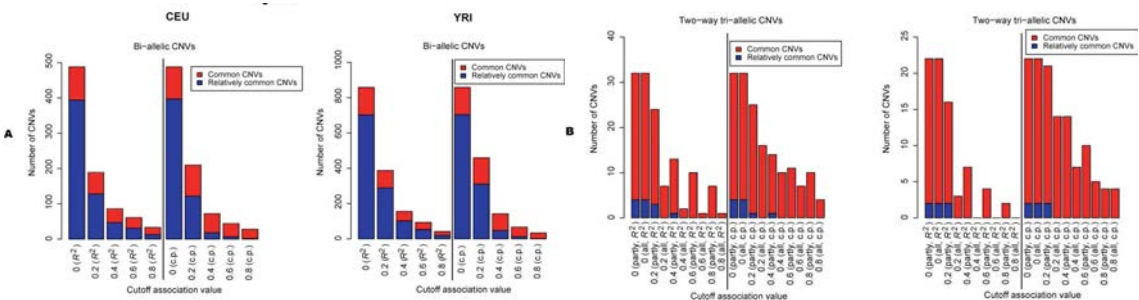


図8 SNP により tag される CNV の数

Bi-allelic (A), tri-allelic (B) CNV に分類して、boundary から 200Kbp 以内にある SNP によって tag される CNV の数を R^2 スコアおよび我々の算出した conditional probability(c.p 値)に従って分類した。Common CNV は SNP によって効率よく tag される($R^2, c.p > 0.8$)傾向があるものの、全体の CNV における割合はわずかである。

先天的ゲノム異常の検出

上述の 1.3M_CN アレイを用いることにより、従前の染色体解析では検出不能であった微小な染色体異常を検出することが可能となった。先天性異常症の染色体変異を同定する上で高密度 DNA アレイは臨床上也も有効な解析手法であると思われる。

先天性腫瘍性疾患 Gorlin 症候群 (nevroid basal cell carcinoma syndrome: 皮膚基底細胞癌の多発する先天疾患) では *Pathcd-1* 遺伝子変異の報告が多いものの、塩基変異あるいは染色体異常が認められない症例が存在する。通常の解析では変異の同定されなかった症例のゲノム DNA について 1.3M_CN アレイを用いた解析を行い、数 Mbp に及ぶものから最小 165Kbp の欠失が見つかりいずれの症例にも *Pathcd-1* 遺伝子 (PTCH) が含まれていた。隣接するプローブとの間隔が短いためいずれの症例もアレイのシグナル情報と PCR を組み合わせることにより break point (切断点) を同定することが出来、Alu-mediated recombination などの機構が発症機序として推察された (図9) (Fuji, 2007)。

全前脳症 (HPE) は大脳半球の分離不全を伴う先天疾患である。これまで SHH, SIX3 などの神経発生にかかわる遺伝子の変異などが見つかったが、これらの遺伝子に変異が見つからず原因がはっきりしないものも多い。既知の原因遺伝子に変異の見られない HPE の症例について、上述の 1.3M_CN アレイを用いて高密度のゲノムコピー数解析を行ったところ 6q22.31-q23.2 の領域について 10.4Mbp の大きな欠失が同定された。このアレイは中央値 765bp でプローブが配置されているために切断点 (break point) の正確な評価が可能であり、切断点にまたがる遺伝子 *EYA4* を同定した。*EYA4* は HPE の既知の原因である転写因子 SIX3 に共役因子として結合し前脳の発生に関わることを示すことが可能であった (Human Mutation 2009)。

以上のように染色体変異の解析にも有用であり、将来的に臨床診断にも用いられると期待された。

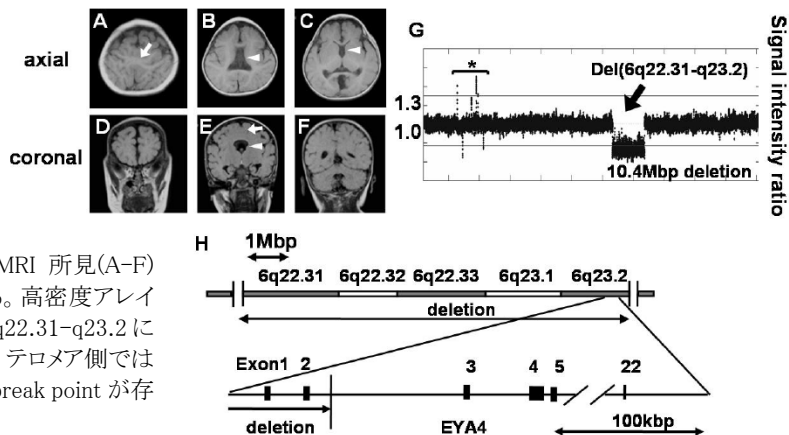


図10 全前脳症のゲノム解析 MRI 所見(A-F) 大脳半球の分離不全が見られる。高密度アレイによるゲノムコピー数解析では 6q22.31-q23.2 に 10.4Mbp の欠失が同定され (G)、テロメア側では *EYA4* 遺伝子の intron2 領域に break point が存在する (Human Mutation 2009)。

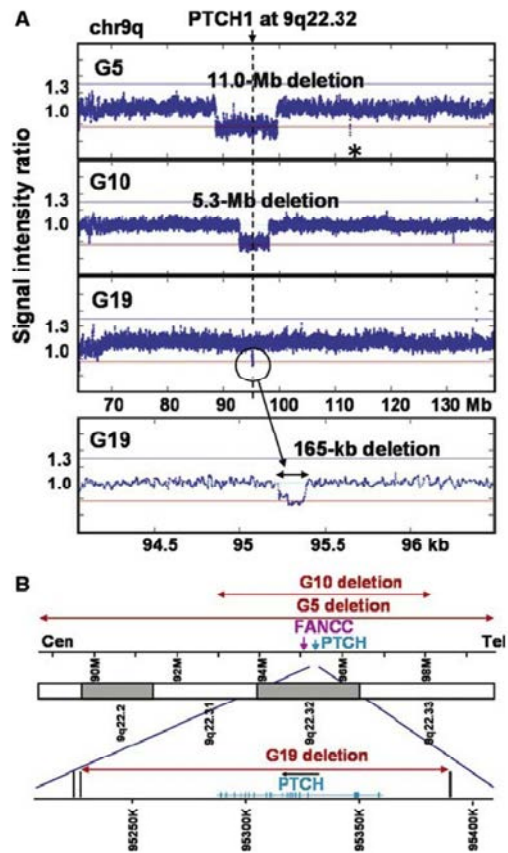


図9 Gorlin 症候群における PTCH 遺伝子欠失

症例 G5 および G10 ではそれぞれ 11Mb、5.5Mb の欠失、G19 では 165kb の微小欠失が検出でき、いずれも PTCH 遺伝子を含んでいた。

1-2 腫瘍組織における染色体変異

がんにおいて生じたゲノム変異を明らかにすることは、今後分子標的医薬品の開発が進むことにより、「がんのテーラーメイド医療」においてますます重要になると考えられる。

染色体欠失の検出には上述の SNP アレイを用いた検出法が有力である。がん細胞における染色体変異について、肝細胞癌、子宮体癌、グリオーマ、肺癌、大腸癌、卵巣癌などのアレル別コピー数解析を進めた(図11)。Affymetrix 社の SNP アレイ(10K、100K および 500K アレイ)を用いて、同一患者の非癌部 DNA との比較を行った。癌組織のみの解析では CNV と癌部に新たに生じた変異を識別することが不可能なことも多い。微細な染色体変異を検出するためには同一患者由来の正常 DNA を対照検体として用いることが重要である。アレル別にコピー数解析を行う利点として、片側アレルが失われ、もう一方のアレルが増幅した uniparental polysomy を正確に検出できた。

1) 肝細胞癌

肝細胞癌の分化度の低下につれて染色体変異が増加し、Met や Her-2 遺伝子の高度増幅も検出された。染色体コピー数と遺伝子発現量には正の相関が認められ、発現プロファイルにはコピー数の影響があることを報告した(Midorikawa, 2006)。

癌細胞ゲノムにおいて LOH (Loss of Heterozygosity、ヘテロ接合性の喪失)領域中に生じたセカンドヒットにより両側アレルの遺伝子が失われたホモ欠失は癌抑制遺伝子の不活性化機構としてしられる。しかしながら、臨床材料を用いる解析の場合、正常組織の混入が不可避のため、ホモ欠失領域の検出は通常のアレイ CGH では困難であるが、SNP アレイを用いた解析ではアレル毎にコピー数を計測することにより1アレル分の変化に相当するシグナルを推定できるので、臨床検体の解析においても LOH のみならずホモ欠失の鋭敏な検出が可能となる。肝細胞癌、悪性膠芽細胞腫(グリオーマ)、大腸癌、子宮体癌においてホモ欠失領域が検出された。

肝細胞癌において早期病変の解析では進行肝癌に比較して染色体変異が少ないなかで 1p36 および 17p の欠失、1q 増幅が特徴的であり、進行肝癌では 5p/q および 8q の増幅、4q、8p、13q、16q の欠失が有意に認められた(図12)。とりわけ8番染色体のホモ欠失領域に含まれ高頻度に発現低下が認められる遺伝子 *CSMD1* を癌抑制遺伝子候補として同定した。同遺伝子は染色体欠失のない症例では高頻度に DNA メチル化を受けることにより不活化されていた(Midorikawa, 2009)。*CSMD1* 遺伝子は 大腸癌で高頻度に配列異常が認められており、染色体変異、DNA メチル化など様々な機序により遺伝子の不活化が生じているものと推定され、今後癌細胞ゲノムに生じたゲノム変異の意義を評価する上でも考慮する必要があると思われる。

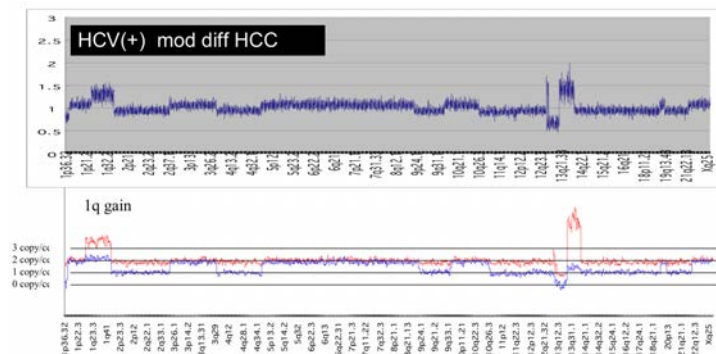


図11 SNP アレイによる肝細胞癌のコピー数解析例

上段は全コピー数、下段はアレル別コピー数を表示している。1コピーの差に相当するシグナル値の違いを容易に判定できることから、正常 DNA の混入があっても正確にコピー数判定、ホモ欠失の同定が可能となる。

進行肝臓に特徴的な染色体異常

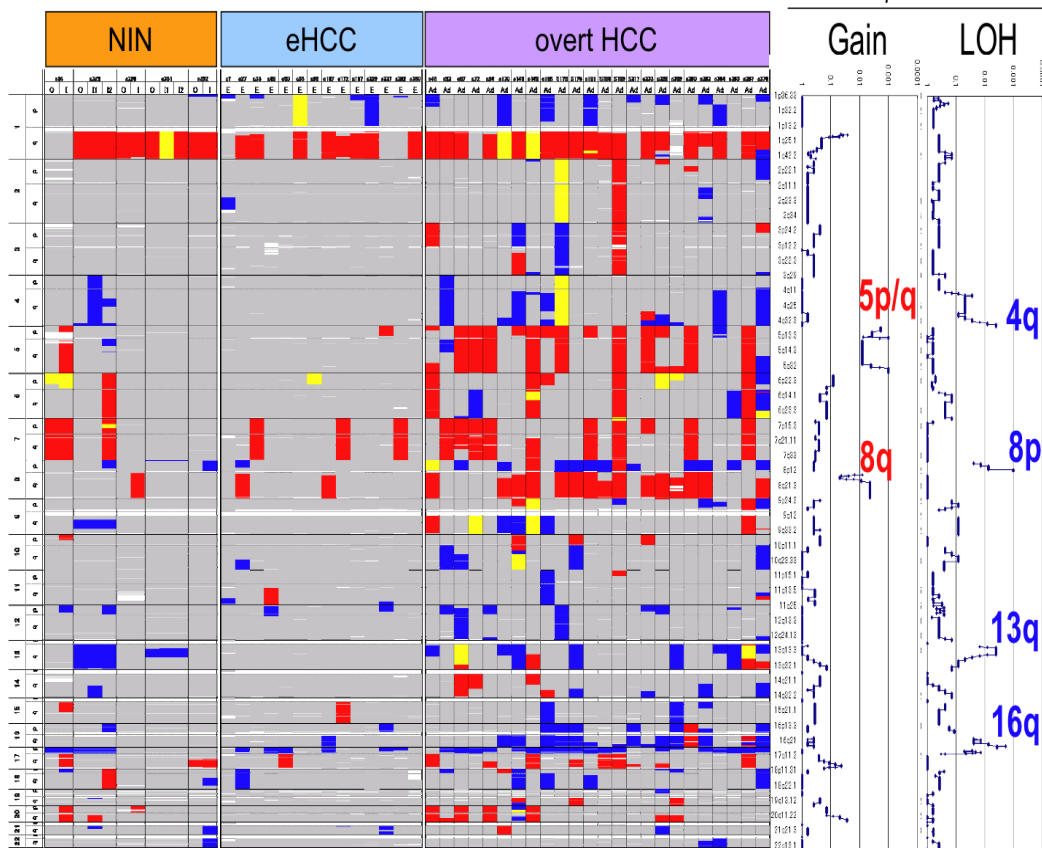


図12 肝細胞癌のゲノムコピー数解析

NIN は nodele_in_nodule 型の発育様式を示した肝細胞癌であり、内側に生じた腫瘍はより悪性度が高い。eHCC は早期肝臓癌であり、染色体異常が少ない。赤枠は染色体コピー数増加、青色はコピー数減少、黄色は UPD を示す。右側の p 値は早期肝臓癌と進行癌の間で有意差の検定を行った。

2) 子宮体癌のコピー数解析

子宮体癌はマイクロサテライト不安定性 (microsatellite instability, MSI) を示す腫瘍として知られているが、染色体不安定性 (chromosome instability, CIN) との関係について包括的に行われた解析は少ない。31 例の子宮体がんについて SNP アレイを用いたアレール別コピー数解析を行い、25 症例については同時にマイクロサテライト解析も行い、予後との関連を検討した。9 例 (29%) ではコピー数変化が顕著である一方、5 例 (16%) では全く変化が認められなかった (図 13)。前者 (7 例) では MSI 陽性は 1 例のみに認められたのに対して、コピー数変化の乏しい症例では半数が MSI 陽性であった (表 2)。CIN 陽性群は予後が不良であり (図 14)、多変量解析によってコピー数変化が顕著であることは独立した予後不良因子であることを示し、バイオマーカーとして有用であると思われた。CIN 陽性群では *PTEN* および *NFI* の領域の染色体欠失が高頻度に認められ、*PTEN* ホモ欠失症例も認められた一方 (図 15)、MSI 陽性群はいずれも *PTEN*、*PI3KCA*、*KRAS* 遺伝子に変異が認められた。癌化メカニズムの違いは示唆されるものの、Ras-PI3K 経路の活性化が子宮体癌の発生に重要であると考えられた (Murayama, 2010)。

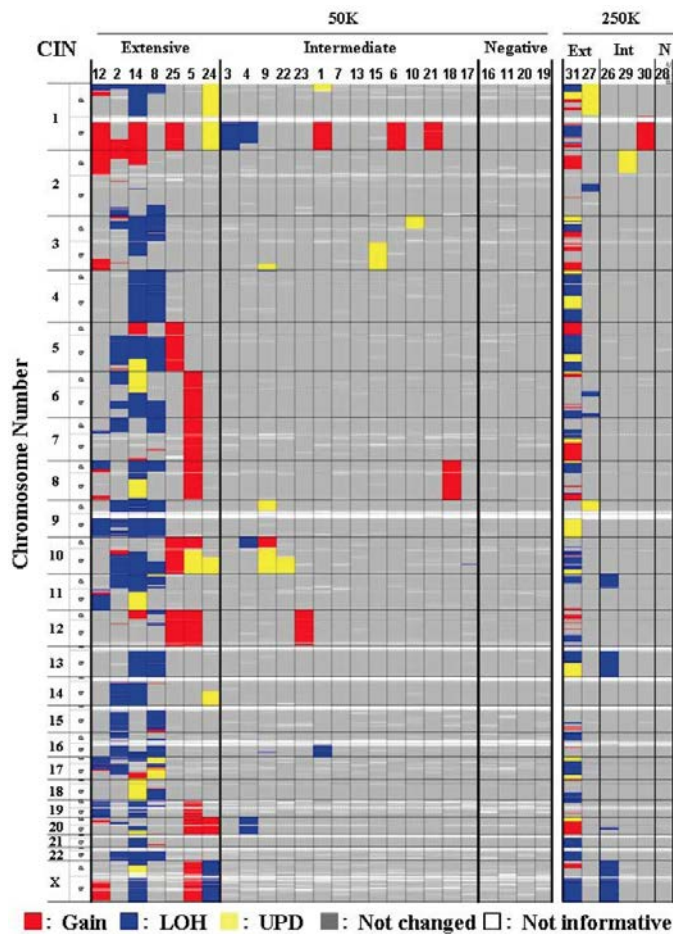


図13 子宮体癌 31 例のコピー数解析
5カ所以上に染色体異常を認めた例を extensive とした。

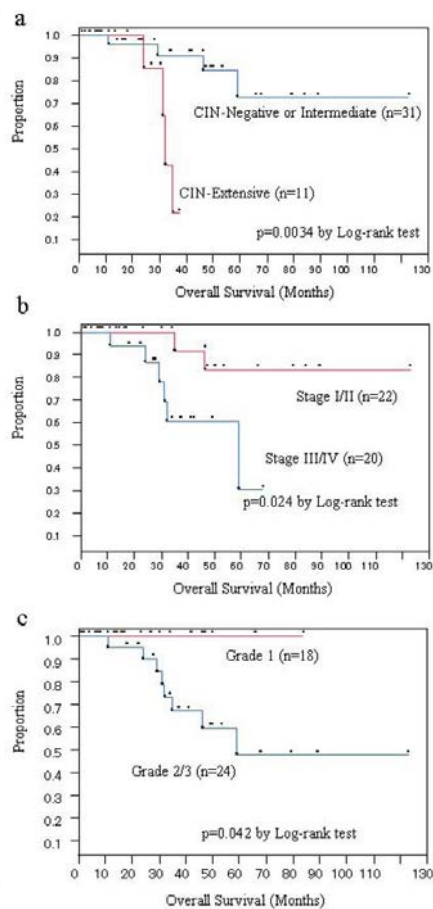


図14 群別の生存曲線
a)CINの有無、b)ステージ、c)組織像(グレード)により2群において overall survival を比較した。

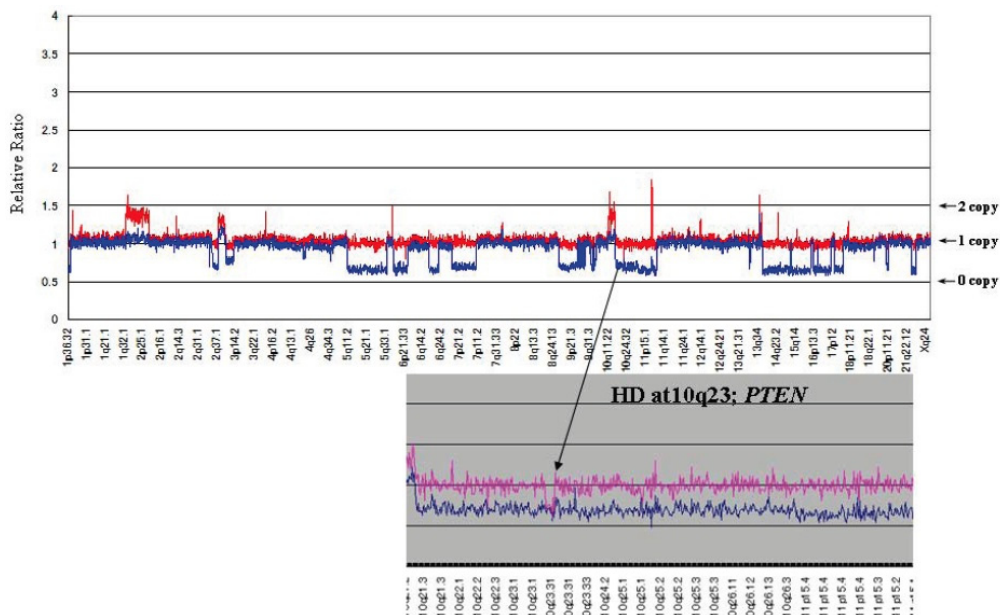


図15 PTEN のホモ欠失

	No.	D2S123	D5S346	D17S250	BAT25	BAT26	CIN
MSI-High	24	+	+	+	+	+	Ext
	6	+	+	+	+	+	Int
	10	+	+	+	+	+	Int
	15	+	-	+	+	+	Int
	17	+	+	+	+	+	Int
	18	+	+	+	+	+	Int
	21	+	+	-	+	-	Int
	11	-	+	+	+	+	Neg
	19	+	-	-	+	+	Neg
	20	+	-	+	+	+	Neg
MSS	2	-	-	-	-	-	Ext
	5	-	-	-	-	-	Ext
	8	-	-	N/A	-	-	Ext
	12	-	-	-	-	-	Ext
	14	-	-	-	-	-	Ext
	25	-	-	-	-	-	Ext
	1	-	-	-	-	-	Int
	3	-	-	-	-	-	Int
	4	-	-	-	-	-	Int
	7	-	-	-	-	-	Int
	9	-	-	-	-	-	Int
	13	-	-	-	-	-	Int
	22	-	-	-	-	-	Int
	23	-	-	-	-	-	Int
	16	-	-	-	-	-	Neg

N/A; Not available, Ext; Extensive, Int; Intermediate, Neg; Negative

表2 マイクロサテライト解析 5つのマイクロサテライトマーカーを用いてMSIの有無を検討した。

(2)研究成果の今後期待される効果

ゲノムコピー数による関連解析、将来的な臨床検査においては CNV の正確な定量技術が求められる。マイクロアレイや Real-time PCR はそれぞれ包括的な解析、特定の領域の解析において CNV を検出するために通常使われるが、複雑なゲノム領域において1コピーの差を正確に測定することは難しい。特に数コピー以上の重複領域のゲノムコピー数を正確に定量することは困難である。この問題を解決するために集積流体回路を用いた PCR によるゲノムコピー数のデジタル定量を行った。ゲノムのサンプルを段階的に希釈して、TaqMan の試薬とともにそれぞれ 6 nL の容量をもつ約 37000 個の微小区画に流し込む。テンプレートが入った区画のみ PCR 後にシグナルが得られるため、シグナルの得られる微小区画の数によってテンプレートの濃度がデジタル定量可能である。重要な薬剤の代謝遺伝子であり、コピー数多型の見られる CYP2D6 について集積流体回路を使ったデジタル PCR によりコピー数を測定し、高密度オリゴヌクレオチドマイクロアレイとの比較を行った。デジタル PCR は、高密度オリゴヌクレオチドマイクロアレイに比して定量性にすぐれ配列の類似した CYP2D7 とも明瞭に区別して測定可能であった。

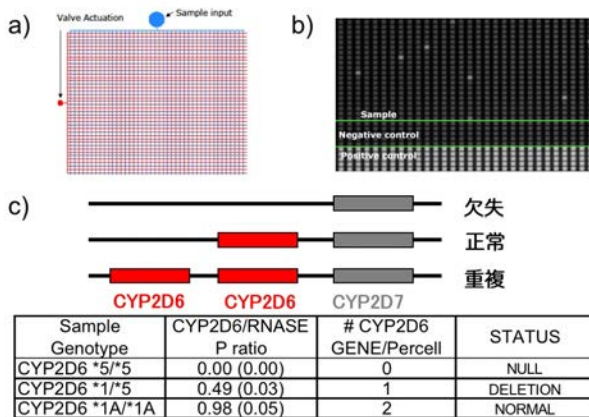


図 16 ナノ流体アレイによるコピー数の検出

a) 検体と試薬の自動分注 b) 6 ナノリットルごとの区画のうち、目的遺伝子が入った区画のみシグナルが検出される c) CYP2D6 遺伝子の重複。ヒトゲノム中に2コピー存在する RNaseP との存在比(表2列目)は 0.00,0.49,0.98(括弧内は SD)と理想値(表3列目)にきわめて近い値が得られている。

国際的にも多数のがん検体のシーケンシング解析が進行中であり、本プロジェクトでも平成 19 年度末より次世代シーケンサー装置 (Illumina 社 Genome Analyzer) を導入し、ゲノム構造変異の検出を試みた。ゲノムワイドに正確な絶対コピー数探索を可能とする技術を確認するために高速シーケンサーによるゲノムコピー数のデジタルカウントを試みた。HCT116細胞株のゲノムを断片化して配列解読を行い、ヒトゲノムに mapping された Tag の出現数によりコピー数を測定した。その結果、高密度マイクロアレイに比して高解像度のコピー数情報が得られ、マイクロアレイでは検出できなかった微小な増幅、欠失が観測された(図 17)。現時点ではヒト全ゲノム配列解析のためにはさらなる低コスト化が必要であり、さらにゲノム配列のみではなく遺伝子発現、コピー数やエピジェネティックな異常についても並行して解析を進める必要がある。

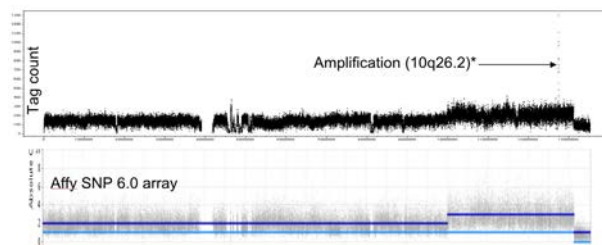


図 17 高速シーケンサーによるコピー数解析

大腸癌細胞 HCT116 を解析し、10 番染色体データを示した。上段は 138, 326, 810 個の 36 塩基タグの位置を 3kb 毎に集計した。下段は SNP6.0 アレイ (Affymetrix) によるコピー数データを Sanger センターのサイトより引用。両者のデータは相関が高い。

4.2 アレル間の遺伝子発現量の多様性解析法(東京大学 油谷グループ)

2-1 アレル間遺伝子発現量解析

(1)研究実施内容及び成果

SNP を利用して2つの染色体からの遺伝子発現量比較をゲノムワイドに行う方法 Expressgenotyping 法(EG 法)TMを開発した。同一の転写制御下にありながら2つの染色体からの遺伝子発現量が異なる現象は、染色体の機能の違いを検出するために極めて有効である(図18)。ヒト不死化リンパ球および脂肪組織、

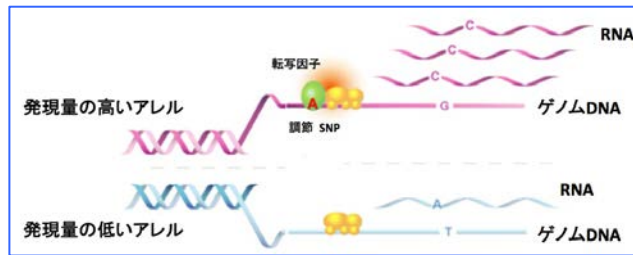


図 18 アレル間の遺伝子発現多様性

肝臓、胎盤においてアレル間の遺伝子発現多様性を検討した。アレル間の発現量比の検証は SNP 部位を用いて cDNA をテンプレートに作成した primer extension 産物を質量分析することにより行った(図 19)。

インプリント遺伝子 インプリントされた遺伝子は由来する親により片側アレルのみから発現するが、CEPH 大規模家系検体の解析からヒトインプリント遺伝子の同定を行った。ゲノムワイドな片側染色体に偏る発現を示す遺伝子の検出により、X 染色体の片側アレルの不活化や既知のインプリンティング遺伝子(図 20)が確認されたほか、多くの遺伝子においてアレル間の発現量が異なっていることが認められた。

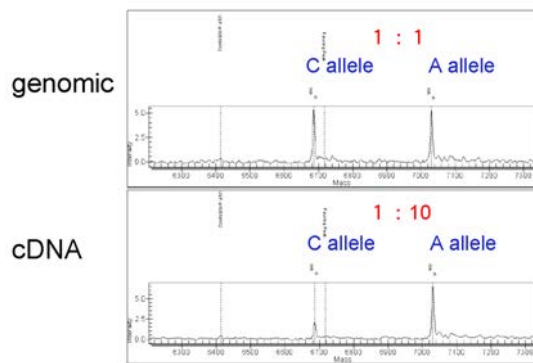
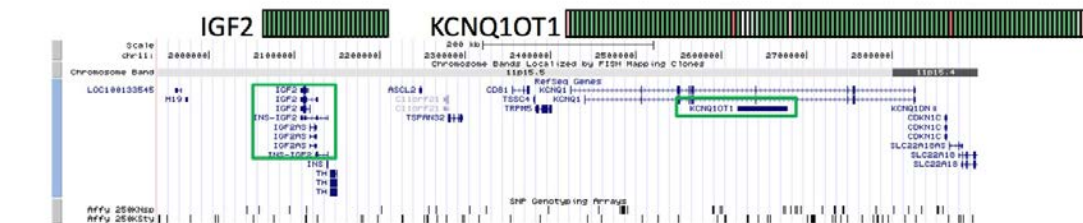


図 19 質量分析によるアレル別遺伝子発現の測定
ゲノム DNA では C アレルと A アレルの比率は 1:1 であるのに対して、cDNA では 1:10 になっており A アレルが選択的に発現していることを示す。

11p15.5 locus



14q32 locus



図 20 ヒトインプリント遺伝子の検出

胎盤及びリンパ球検体のアレル別の発現解析を行った結果、緑色は父方アレルの発現、赤色は母方アレルの発現を認めた検体を示す。

薬剤応答の多様性 一方、定常状態においてアレル間の発現量が異なる遺伝子もあれば、薬剤処理等の刺激により初めてアレル間の発現が異なる遺伝子も多く認められる。転写制御に関わる領域にアレル間の違いが存在して発現量に変化を生じるものと思われ、薬剤感受性においての個人差の探索に有効な手法であると考えられる(図 21)。

すなわち、薬剤応答性について薬剤投与症例において遺伝子発現応答を調べることで応答性に関わるバイオマーカーを見出そうとする試みはよく行われるが、臨床試験において多数症例を解析することは多大な時間および費用がかかる。EG法によるアレル別遺伝子発現を調べることで前臨床の段階で薬剤応答性に発現多様性を示す遺伝子をヒト培養細胞でスクリーニングすることが可能である。

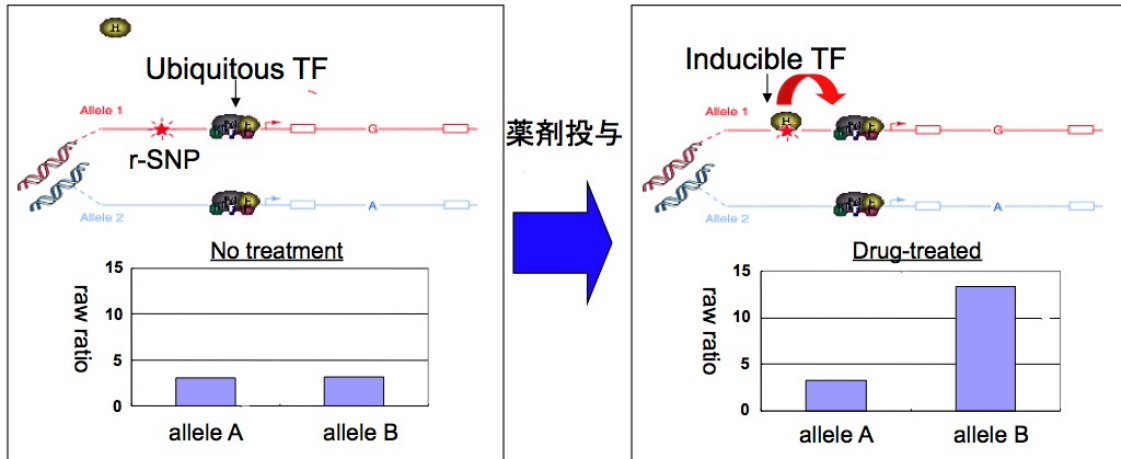


図 21 薬剤応答性の遺伝子発現の多様性

不死化リンパ球株をホルボルエステル(phorbol myristate acetate, PMA) および ionomycin で刺激 30 分後に EG 法により発現応答の異なるアレルのスクリーニングを行った。図 22 右にあるように片側のアレルは殆ど応答せず 7 倍以上発現量が異なる結果となる。測定された遺伝子の 1% 程度に 3 倍以上発現量の異なるアレルの存在が認められた。

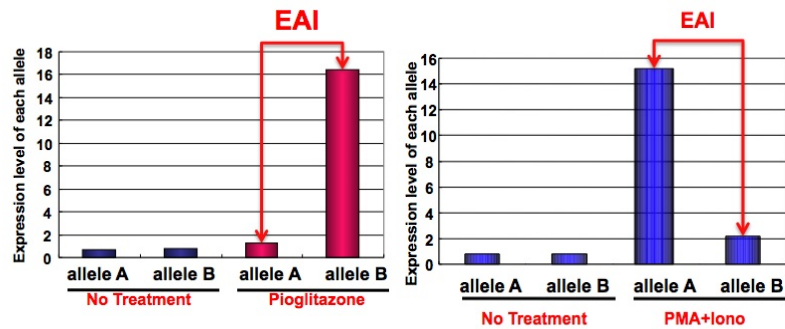


図 22 刺激応答の異なるアレルの同定

(左) pioglitazone 刺激によりアレルBのみが応答する。

(右) 無刺激状態では両アレルの発現量に違いはないが、PMA および ionomycin 刺激によりアレル A は 15.4 倍、アレル B は 2.1 倍しか誘導されていない。

(2)研究成果の今後期待される効果

平成 20 年度に導入した BeadStation (Illumina)により遺伝子領域を中心に 100 万箇所 of SNP を検出できるようになった。ゲノムシーケンシングにより新たな個人のヒトゲノム配列が明らかになるに従い、新たな SNP も急速に増えており、将来的に 250～500 万箇所の SNP タイピングを可能とするようなさらに網羅的な SNP 解析プラットフォームの開発も予定されている。各検体からより多数のヘテロ接合体の情報が得られれば、アレル別発現解析の効率化も期待されるので順次技術改良も進める必要がある。

上述したように薬剤刺激を行うことによって初めて検出されるアレル間の発現多様性が数多く存在する。薬剤応答性のみならず、増殖刺激やストレス応答における個人差のスクリーニングにも有用な解析技術になるものと期待される。

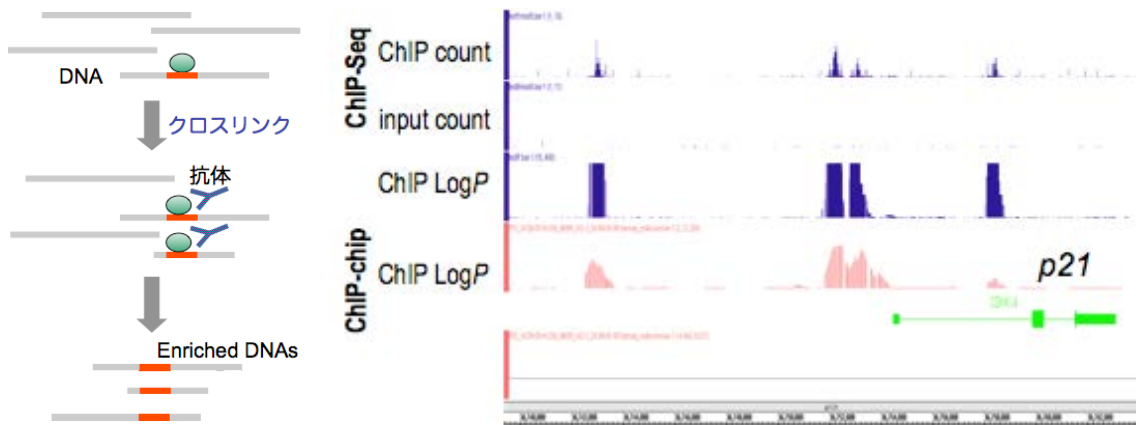


図 23 p53 の ChIP-seq

左側は ChIP 操作の概要を示す。右図は p21 遺伝子座への p53 の結合を示す。プロモーター領域以外にも第1イントロンや数キロ上流にも結合が認められる。ChIP-chip 法も ChIP-seq 法もほぼ同様な結果を示す。

アレル選択的遺伝子発現をもたらす成囚として遺伝子プロモーター領域に存在する配列多型が挙げられる。転写因子や RNA ポリメラーゼを含むクロマチン免疫沈降 (Chromatin Immunoprecipitation, ChIP) 産物から、沈降された DNA をシーケンシングする ChIP-sequencing 法は転写因子の結合部位の同定やヒストン修飾の解析など転写制御およびエピゲノムの研究に広く用いられている (図 23)。従来の ChIP-chip 法に較べて解像度が高く、配列情報が得られるので、結合領域及びその近傍の SNP を調べることで、転写因子の結合、ヒストン修飾、ポリメラーゼの動員にアレル間で差異があるかを判定できる (図 24)。

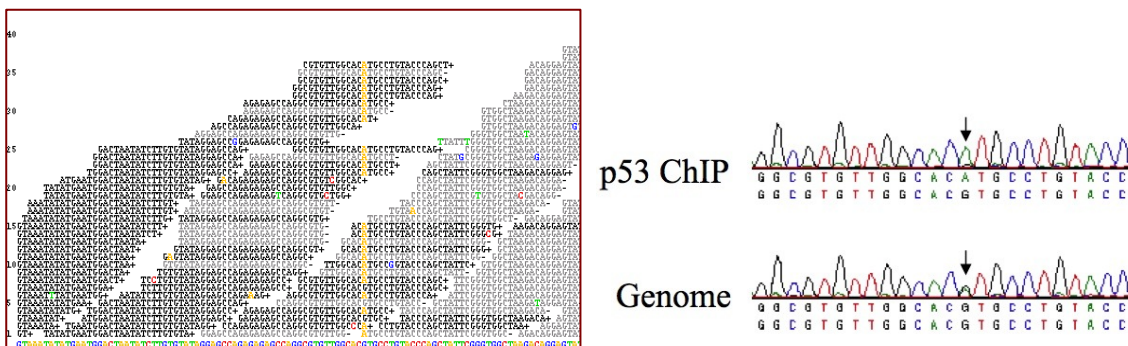


図 24 p53 のアレル選択的結合 左は p53 の ChIP-seq により得られた結合部位にマップされた DNA 配列を示しており、A/G のヘテロ配列にもかかわらず A アレルのリードが 25 回に対して G アレルは3回しか検出されない。右は従来のキャピラリーシーケンサーで配列を確認した結果。ゲノム配列は A/G のヘテロであるが、ChIPした DNA では A が優位である。

2-2 薬剤応答性の遺伝解析

(1) 研究実施内容及び成果

【目的】薬の効果や副作用の現れ方には個人差があり、その機構を解明することは、医薬品の有効性と安全性の向上、臨床試験の効率化、および医療経済面からも重要な課題となっている。こうした薬剤感受性の個人差は遺伝子多型の影響を受けていると考えられており、一部の薬剤では薬剤代謝酵素に存在する遺伝子多型を調べることで効果や毒性の出現を予測できるようになってきた。しかしながらこれまでの遺伝子多型の探索は、薬剤の標的分子や薬剤代謝酵素などに限定されており、そのような遺伝子の多型では説明しきれない場合も多い。薬剤感受性は多数の因子が複雑に関連していると考えられており、遺伝子を限定した探索ではその機構を詳細に解明することは困難である。また臨床事例で解析できる薬剤の種類と数には限りがあり、多くの薬剤に存在する潜在的な感受性の個人差の機構を解明することはできない。

不死化リンパ球細胞株(LCLs)を用いた薬剤感受性測定モデルは、人への薬剤投与が不要なために解析対象とする薬剤が限定されず、多様な薬剤の感受性を測定できる系である。本研究はこのモデルを用い、ゲノムワイド連鎖解析などの遺伝子網羅的な解析手法によって薬剤感受性に関連する遺伝子の探索を行い、その手法の有効性を検討したものである。

【方法】連鎖解析は5家系の CEPH 由来の LCLs を用いて行った。薬剤感受性の測定は、多数の細胞株の同時処理や複数薬剤での感受性試験を繰り返し実施可能とするために、細胞株を一枚の 96well プレートに集めた LCLs パネルを用いたハイスループット測定系を構築して行った。この測定系を用い、代表的な抗癌剤である 5-フルオロウラシル、パクリタキセル、およびカンプトテシンの LCLs に対する細胞毒性を測定した。

5家系の CEPH LCLs から抽出したゲノムDNAを Affymetrix 500K SNP アレイを用いてタイピングを行い、得られた3世代の SNP 情報から創始者が判別できる SNP を用いて、Lander & Green のアルゴリズムと比較して精度が高い組換え地図を作成した。組換えに矛盾すると考えられる SNP はタイピングエラーとして除外した informative SNP を用い、Haseman-Elston 法での同胞 QTL 解析を行い薬剤感受性と連鎖する領域を求めた。

【結果および考察】薬剤感受性には多数の因子が関わっていると考えられているので、遺伝解析によって原因となる遺伝子を同定するには多数のサンプルを収集し解析する必要が生じる。本研究で構築した LCLs パネルでのハイスループット測定系は、多数のサンプルでの測定を精度よく行うことを可能としたものである。感受性モデルとして用いた LCLs はリンパ球由来の細胞株で同じ操作によって不死化された細胞株であるので、測定された薬剤感受性の variation は遺伝子の個人差を反映していると考えられる。今回測定した3種の抗癌剤はそれぞれ作用機序の異なる薬剤であるが、これらの3薬剤同士の感受性に相関関係が認められたことは、感受性を決める因子のなかに共通する因子が存在することを示唆している。

マイクロアレイ法によるSNPタイピングはゲノム全域にわたる情報が高密度に得られるが、同時に相応量のタイピングエラーが含まれてしまう。これを用いてIBD (Identical by decent) を計算した場合、非常に狭い領域でIBDが変動するノイズが現れて正確に算出できていないことがわかった。エラーを除去したinformative SNPを用いて算出した場合にはノイズが消え、IBDが0, 1, 2のいずれか

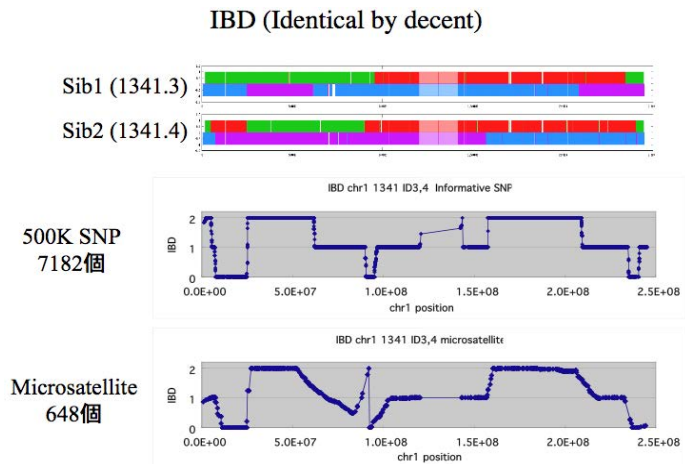


図 25 500K アレイを用いた連鎖解析
マイクロサテライト解析に較べて、500K アレイ解析では高解像度に組み換え位置を推定できる。

に確定していた。一方公共データベースからダウンロードしたマイクロサテライトマーカのタイピングデータを用いてIBDを算出した場合は、情報量が少ないためにIBDが確率的にしか求まらない領域や、狭い領域ではIBDの変化を検出できない場合があることがわかった。これらのIBDを用いて連鎖解析を行った場合、IBDのノイズがそのまま連鎖解析でのp-valueのノイズとなって現れ、誤った領域を連鎖領域と判定してしまう可能性があった。また、マイクロサテライトマーカでの連鎖解析はinformative SNPでの連鎖解析と比較して検出力が低いことが推定された。

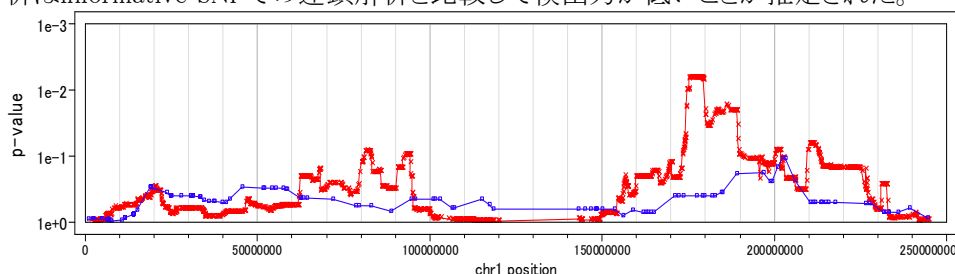


図 26 Informative SNP とマイクロサテライトマーカでの連鎖解析結果の比較

Red: 500kSNP, Blue: マイクロサテライトマーカ

高密度のSNPマーカを用いることで、マイクロサテライトマーカでは検出できない微小の連鎖領域を検出できる。

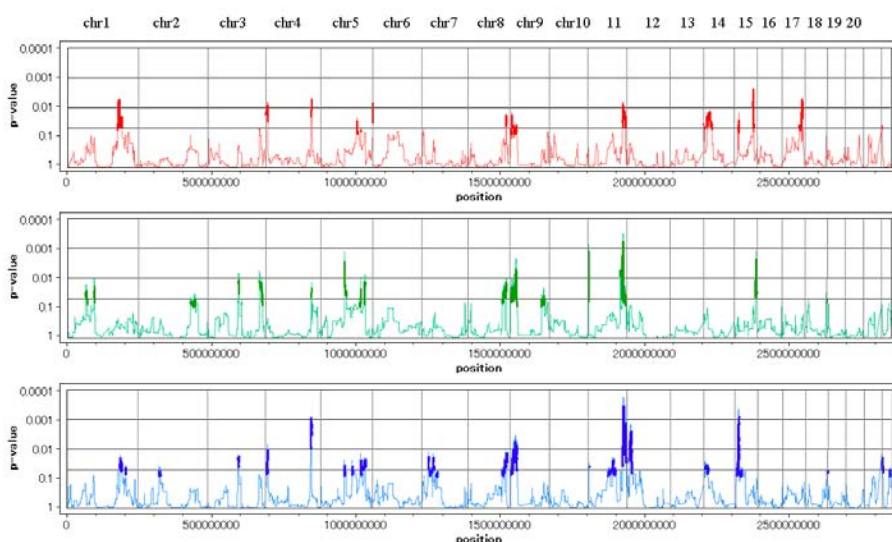


図 27 ノンパラメトリック連鎖解析による、3薬剤の感受性に関わる遺伝子座の推定

(Red : 5-FU, Green : パクリタキセル, Blue : カンプトテシン)

Informative SNP を用いた連鎖解析により、抗癌剤 3 種の感受性を連鎖する領域が複数同定され、複数薬剤の感受性と連鎖する領域と、1 薬剤のみが連鎖する領域の双方が存在し、連鎖解析からも感受性に関わる薬剤共通の因子の存在が示唆された。3 薬剤が共通する連鎖領域は 11q23.3-24.1 に存在したが、この領域は PTX、CPT の 2 薬剤でもっとも小さな p-value を示した領域 (3.32×10^{-4} 、 1.78×10^{-4}) でもあった。

【まとめ】LCLs パネルを用いたハイスループット測定系を用いることで、多数のサンプルの薬剤感受性を繰り返し精度よく測定することが可能となった。500 K SNP タイピングアレイから得られた高密度の SNP データから informative SNP を選び出す手法を考案し、informative SNP による連鎖解析が有効であることを示した。Informative SNP による連鎖解析により 5-フルオロウラシル、パクリタキセル、およびカンプトテシン 3 薬剤の薬剤感受性に連鎖する染色体領域がいくつか認められた。

4. 3 RNA 変異の系統的解析技術開発(東京大学 油谷グループ)

(1)研究実施内容及び成果

近年、ゲノムから読み出される RNA には従来知られている mRNA、tRNA、rRNA 以外に non-coding RNA、とりわけ microRNA などの small RNA の存在が知られるようになり、染色体機能の制御に重要な働きをしていることが示唆されている。また、異なる組織間の転写開始点の違いや選択的スプライシングを包括的に観察するには適当な測定手段が存在しなかった。マイクロアレイの高密度化により測定プラットフォームとしてエクソン候補配列全てにプローブをデザインするマイクロアレイが開発された。

140 万種類以上のエクソン候補配列に対して4種類のオリゴプローブからなるプローブセットがデザインされた Exon 1.0 ST アレイ(Affymetrix)を用いて転写産物の多様性の解析を進めた。表に示すように正常組織 88 検体に加えて癌細胞株 139、臨床腫瘍組織 151 からの RNA 検体についてのエクソンアレイ情報をデータベース化した(図 28)。

正常組織	82		
初代培養	6		
細胞株	139	乳癌	23
		大腸癌	5
		胃癌	17
		脳腫瘍	1
		白血病	8
		肝臓癌	3
		肺線癌	26
		肺扁平上皮癌	7
		肺大細胞癌	1
		肺小細胞癌	5
		悪性リンパ腫	9
		骨髄腫	5
		卵巣癌	22
		子宮体癌	1
膀胱癌	6		
臨床腫瘍組織	151	肺線癌	41
		肺扁平上皮癌	14
		肺小細胞癌	13
		肉腫	12
		乳癌	23
		胃癌	18
		卵巣癌	20
大腸癌	10		
合計	378		

140 万箇所以上のエクソンデータを閲覧できるビューワーを開発した。プローブの位置およびシグナル値を遺伝子構造と対応させて表示可能であり、表示幅をシームレスに拡大、縮小することができる。

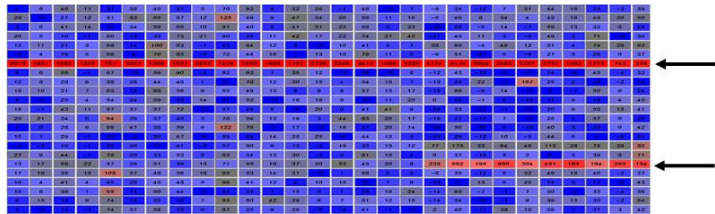


図 28 エクソンアレイデータベース画面

シグナル値によってカラー表示を行い、変異転写産物の検出を容易にしている。各行が各検体のエクソンのシグナル値を示したもので赤から青へと高値から低値をグラジエント表示している。矢印下の検体は後半のエクソンのみが発現している。

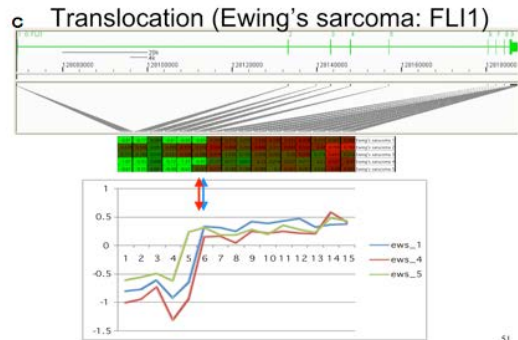
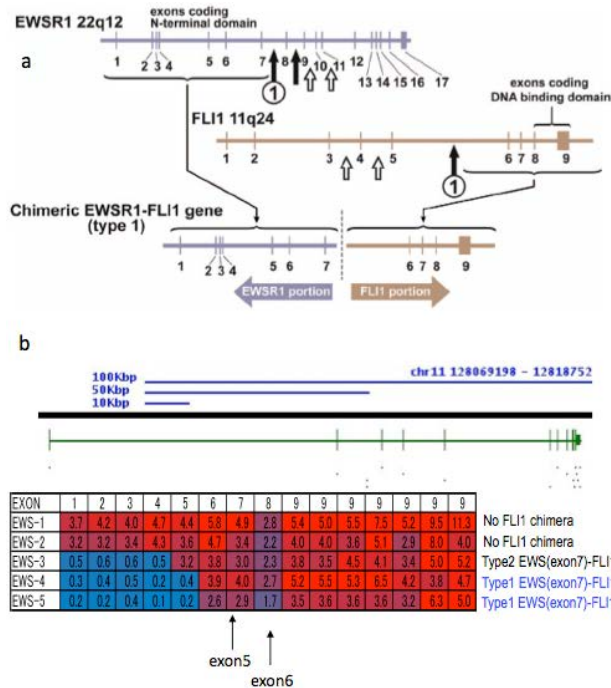


図 29 ユーイング肉腫における EWS-FLI1 転座

a) FLI の exon6 から含まれる major breakpoint と exon5 その他から含まれる minor breakpoint がある(Arch Pathol Lab Med.Vol 130, August 2006 より転載)。b) エクソンアレイでは FLI のすべてのエクソンにプローブが設計され(上)、シグナル(下)を見ると major breakpoint (EWS-4,5), minor breakpoint(EWS-3)を持つ症例が識別可能である。EWS-1,2 は FLI に転座のない症例(EWS-ERG+)症例である。c)エクソンデータのビューワーでの表示。

慢性骨髄性白血病由来の K562 細胞における Bcr-Abl 転座や Ewing 肉腫(臨床検体)における EWS 転座が検出された。Ewing 肉腫5例についての解析結果であるが、うち3例においては FLI 遺伝子の矢印の箇所より 3' 側のエクソンの発現量が増加しているのがわかる。

これらのデータから組織特異的に用いられるエクソンなどの情報の抽出が可能となった。蛍光標識する際に片側ストランドのみを標識するのでどちら側が転写されているかの判定も出来る有用な解析プラットフォームである。ただし、エクソンアレイはアレイが製作された時点において遺伝子あるいは EST としてデータベースに登録された配列にさらに計算機による予測配列を加えたものをエクソン候補としてデザインされている。一部にノイズの高いプローブが混在していることからデータ解析に際しての計算機の負担が大きいのが難点である。

(2)研究成果の今後期待される効果

次世代シーケンサーが実用化されたことにより、転写産物の多様性を解析するために RNA の配列解析を行うことにより頻度情報のみならず、転写開始点、スプライシングバリエーションなど遙かに多大な情報が得られるようになった。RNA を直接に配列解析することが望ましいが、増幅を必要とするプラットフォームが殆どである。リード長、両端からの配列決定、ストランド特異性などそれぞれの解析プラットフォーム毎に特長を有するため、解析プロトコールによる偏りなどを検証していく必要がある。また、シーケンシング用ライブラリー作成プロセスでのキメラ産物、塩基組成に起因する representation のバイアスなどを克服するべく反応系のさらなる改良が必要と思われる。

§ 5 成果発表等

(1)原著論文発表 (国内(和文)誌 1件、国際(欧文)誌 88件)

- 1) Murayama-Hosokawa S, Oda K, Nakagawa S, Ishikawa S, Yamamoto S, Shoji K, Ikeda Y, Uehara Y, Fukayama M, McCormick F, Yano T, Taketani Y, Aburatani H. Genome-wide single nucleotide polymorphism arrays in endometrial carcinomas associate extensive chromosomal instability with poor prognosis and unveil frequent chromosomal imbalances involved in PI3-kinase pathway. **Oncogene**, accepted
- 2) Kato M, Kawaguchi T, Ishikawa S, Umeda T, Nakamichi R, Shapero MH, Jones KW, Nakamura Y, Aburatani H, Tsunoda T. Population-genetic nature of copy number variations in the human genome. **Hum Mol Genet.** 2009 Dec 5. [Epub ahead of print]
- 3) Wada Y, Ohta Y, Xu M, Tsutsumi S, Minami T, Inoue K, Komura D, Kitakami J, Oshida N, Papantonis A, Izumi A, Kobayashi M, Meguro H, Kanki Y, Mimura I, Yamamoto K, Mataka C, Hamakubo T, Shirahige K, Aburatani H, Kimura H, Kodama T, Cook PR, Ihara S. A wave of nascent transcription on activated human genes. **Proc Natl Acad Sci U S A.** 106(43):18357-61, 2009
- 4) Midorikawa Y, Sugiyama Y, Aburatani H. Molecular targets for liver cancer therapy: From screening of target genes to clinical trials. **Hepatol Res.** 2009 Sep 25. [Epub ahead of print]
- 5) Koinuma D, Tsutsumi S, Kamimura N, Imamura T, Aburatani H, Miyazono K. Promoter-wide analysis of Smad4 binding sites in human epithelial cells. **Cancer Sci.** 100(11):2133-42. 2009
- 6) Abe Y, Oka A, Mizuguchi M, Igarashi T, Ishikawa S, Aburatani H, Yokoyama S, Asahara H, Nagao K, Yamada M, Miyashita T. EYA4, deleted in a case with middle interhemispheric variant of holoprosencephaly, interacts with SIX3 both physically and functionally. **Hum Mutat.** 30(10):E946-55. 2009
- 7) Nishida H, Motoyama T, Yamamoto S, Aburatani H, Osada H. Genome-wide maps of mono- and di-nucleosomes of *Aspergillus fumigatus*. **Bioinformatics.** 25(18):2295-7. 2009
- 8) Yoneda K, Iida H, Endo H, Hosono K, Akiyama T, Takahashi H, Inamori M, Abe Y, Yoneda M, Fujita K, Kato S, Nozaki Y, Ichikawa Y, Uozaki H, Fukayama M, Shimamura T, Kodama T, Aburatani H, Miyazawa C, Ishii K, Hosomi N, Sagara M, Takahashi M, Ike H, Saito H, Kusakabe A, Nakajima A. Identification of Cystatin SN as a novel tumor marker for colorectal cancer. **Int J Oncol.** 2009 Jul;35(1):33-40.
- 9) Shoji K, Oda K, Nakagawa S, Hosokawa S, Nagae G, Uehara Y, Sone K, Miyamoto Y, Hiraike H, Hiraike-Wada O, Nei T, Kawana K, Kuramoto H, Aburatani H, Yano T, Taketani Y. The oncogenic mutation in the pleckstrin homology domain of AKT1 in endometrial carcinomas. **Br J Cancer.** 101(1):145-8. 2009
- 10) Sato Y, Shinka T, Chen G, Yan HT, Sakamoto K, Ewis AA, Aburatani H, Nakahori Y. Proteomics and transcriptome approaches to investigate the mechanism of human sex determination. **Cell Biol Int.** 33(8):839-47. 2009
- 11) Wakabayashi KI, Okamura M, Tsutsumi S, Nishikawa N, Tanaka T, Sakakibara I, Kitakami JI, Ihara S, Hashimoto Y, Hamakubo T, Kodama T, Aburatani H, Sakai J. The peroxisome proliferator-activated receptor gamma/retinoid X receptor alpha heterodimer targets the histone modification enzyme PR-Set7/Setd8 gene and regulates adipogenesis through a positive feedback loop. **Mol Cell Biol.** 29(13):3544-55. 2009
- 12) Komuro A, Yashiro M, Iwata C, Morishita Y, Johansson E, Matsumoto Y, Watanabe A,

- Aburatani H, Miyoshi H, Kiyono K, Shirai YT, Suzuki HI, Hirakawa K, Kano MR, Miyazono K. Diffuse-Type Gastric Carcinoma: Progression, Angiogenesis, and Transforming Growth Factor {beta} Signaling. **J Natl Cancer Inst.** 101(8):592-604. 2009
- 13) Yuri S, Fujimura S, Nimura K, Takeda N, Toyooka Y, Fujimura YI, Aburatani H, Ura K, Koseki H, Niwa H, Nishinakamura R. Sall4 Is Essential for Stabilization, But Not for Pluripotency, of Embryonic Stem Cells by Repressing Aberrant Trophectoderm Gene Expression. **Stem Cells.** 27(4):796-805. 2009
 - 14) Maeda D, Ota S, Takazawa Y, Aburatani H, Nakagawa S, Yano T, Taketani Y, Kodama T, Fukayama M. Glypican-3 expression in clear cell adenocarcinoma of the ovary. **Mod Pathol.** 22(6):824-32. 2009
 - 15) Mishiro T, Ishihara K, Hino S, Tsutsumi S, Aburatani H, Shirahige K, Kinoshita Y, Nakao M. Architectural roles of multiple chromatin insulators at the human apolipoprotein gene cluster. **EMBO J.** 28(9):1234-45. 2009
 - 16) Okamura M, Kudo H, Wakabayashi KI, Tanaka T, Nonaka A, Uchida A, Tsutsumi S, Sakakibara I, Naito M, Osborne TF, Hamakubo T, Ito S, Aburatani H, Yanagisawa M, Kodama T, Sakai J. COUP-TFII acts downstream of Wnt/beta-catenin signal to silence PPARgamma gene expression and repress adipogenesis. **Proc Natl Acad Sci U S A.** 106(14):5819-24. 2009
 - 17) Matsumoto K, Isagawa T, Nishimura T, Ogaeri T, Eto K, Miyazaki S, Miyazaki J, Aburatani H, Nakauchi H, Ema H. Stepwise Development of Hematopoietic Stem Cells from Embryonic Stem Cells. **PloS ONE** 4(3): e4820. 2009
 - 18) Ishii KA, Fumoto T, Iwai K, Takeshita S, Ito M, Shimohata N, Aburatani H, Taketani S, Lelliott CJ, Vidal-Puig A, Ikeda K. Coordination of PGC-1beta and iron uptake in mitochondrial biogenesis and osteoclast activation. **Nat Med.** 15(3):259-266, 2009
 - 19) Shiraki N, Higuchi Y, Harada S, Umeda K, Isagawa T, Aburatani H, Kume K, Kume S. Differentiation and characterization of embryonic stem cells into three germ layers. **Biochem Biophys Res Commun.** 381(4):694-9. 2009
 - 20) Niida A, Smith AD, Imoto S, Aburatani H, Zhang MQ, Akiyama T. Gene set-based module discovery in the breast cancer transcriptome. **BMC Bioinformatics.** 10(1):71. 2009
 - 21) Ushiku T, Uozaki H, Shinozaki A, Ota S, Matsuzaka K, Nomura S, Kaminishi M, Aburatani H, Kodama T, Fukayama M. Glypican 3-expressing gastric carcinoma: Distinct subgroup unifying hepatoid, clear-cell, and alpha-fetoprotein-producing gastric carcinomas. **Cancer Sci.** 2009 Feb 18. [Epub ahead of print]
 - 22) Kawase T, Ohki R, Shibata T, Tsutsumi S, Kamimura N, Inazawa J, Ohta T, Ichikawa H, Aburatani H, Tashiro F, Taya Y. PH domain-only protein PHLDA3 is a p53-regulated repressor of Akt. **Cell.** 136(3):535-50. 2009.
 - 23) Kaneko K, Furuyama K, Aburatani H, Shibahara S. Hypoxia induces erythroid-specific 5-aminolevulinate synthase expression in human erythroid cells through transforming growth factor-beta signaling. **FEBS J.** 276(5):1370-82. 2009
 - 24) Chauhan SC, Vannatta K, Ebeling MC, Vinayek N, Watanabe A, Pandey KK, Bell MC, Koch MD, Aburatani H, Lio Y, Jaggi M. Expression and functions of transmembrane mucin MUC13 in ovarian cancer. **Cancer Res.** 69(3):765-74. 2009.
 - 25) Takayama K, Tsutsumi S, Suzuki T, Horie-Inoue K, Ikeda K, Kaneshiro K, Fujimura T, Kumagai J, Urano T, Sakaki Y, Shirahige K, Sasano H, Takahashi S, Kitamura T, Ouchi Y, Aburatani H, Inoue S. Amyloid precursor protein is a primary androgen target gene that promotes prostate cancer growth. **Cancer Res.** 69(1):137-42. 2009.

- 26) Midorikawa Y, Yamamoto S, Tsuji S, Kamimura N, Ishikawa S, Igarashi H, Makuuchi M, Kokudo N, Sugimura H, Aburatani H. Allelic imbalances and homozygous deletion on 8p23.2 for stepwise progression of hepatocarcinogenesis. **Hepatology**. 49(2):513–22. 2009.
- 27) Ishiguro T, Sugimoto M, Kinoshita Y, Miyazaki Y, Nakano K, Tsunoda H, Sugo I, Ohizumi I, Aburatani H, Hamakubo T, Kodama T, Tsuchiya M, Yamada–Okabe H. Anti–glypican 3 antibody as a potential antitumor agent for human liver cancer. **Cancer Res**. 68(23):9832–8. 2008.
- 28) Nakano K, Orita T, Nezu J, Yoshino T, Ohizumi I, Sugimoto M, Furugaki K, Kinoshita Y, Ishiguro T, Hamakubo T, Kodama T, Aburatani H, Yamada–Okabe H, Tsuchiya M. Anti–glypican 3 antibodies cause ADCC against human hepatocellular carcinoma cells. **Biochem Biophys Res Commun**. 378(2):279–84. 2009
- 29) Koinuma D, Tsutsumi S, Kamimura N, Taniguchi H, Miyazawa K, Sunamura M, Imamura T, Miyazono K, Aburatani H. ChIP–chip analysis of Smad2/3 binding sites reveals roles of ETS1 and TFAP2A in TGF–{beta} signaling. **Mol Cell Biol**. 29(1):172–86. 2009
- 30) Takanaga H, Tsuchida–Straeten N, Nishide K, Watanabe A, Aburatani H, Kondo T. Gli2 Is A Novel Regulator of Sox2 Expression In Telencephalic Neuroepithelial Cells. **Stem Cells**. 2008 Oct 16. [Epub ahead of print]
- 31) Shimizu T, Kagawa T, Inoue T, Nonaka A, Takada S, Aburatani H, Taga T. Stabilized {beta}–catenin functions through TCF/LEF proteins and the Notch/RBP–J{kappa} complex to promote proliferation and suppress differentiation of neural precursor cells. **Mol Cell Biol**. 28(24):7427–41. 2008
- 32) Ohtsuji M, Katsuoka F, Kobayashi A, Aburatani H, Hayes JD, Yamamoto M. NRF1 and NRF2 play distinct roles in activation of antioxidant response element–dependent genes. **J Biol Chem**. 283(48):33554–62. 2008
- 33) Niida A, Smith AD, Imoto S, Tsutsumi S, Aburatani H, Zhang MQ, Akiyama T. Integrative bioinformatics analysis of transcriptional regulatory programs in breast cancer cells. **BMC Bioinformatics**. 9(1):404. 2008.
- 34) Hiratsuka S, Watanabe A, Sakurai Y, Akashi–Takamura S, Ishibashi S, Miyake K, Shibuya M, Akira S, Aburatani H, Maru Y. The S100A8–serum amyloid A3–TLR4 paracrine cascade establishes a pre–metastatic phase. **Nat Cell Biol**. 10(11):1349–55. 2008
- 35) Matsubara T, Kida K, Yamaguchi A, Hata K, Ichida F, Meguro H, Aburatani H, Nishimura R, Yoneda T. BMP2 regulates osterix through Msx2 and Runx2 during osteoblast differentiation. **J Biol Chem**. 283(43):29119–25. 2008
- 36) Yoneda M, Endo H, Mawatari H, Nozaki Y, Fujita K, Akiyama T, Higurashi T, Uchiyama T, Yoneda K, Takahashi H, Kirikoshi H, Inamori M, Abe Y, Kubota K, Saito S, Kobayashi N, Yamaguchi N, Maeyama S, Yamamoto S, Tsutsumi S, Aburatani H, Wada K, Hotta K, Nakajima A. Gene expression profiling of non–alcoholic steatohepatitis using gene set enrichment analysis. **Hepatol Res**. 38(12):1204–12. 2008
- 37) Torisu Y, Watanabe A, Nonaka A, Midorikawa Y, Makuuchi M, Shimamura T, Sugimura H, Niida A, Akiyama T, Iwanari H, Kodama T, Zeniya M, Aburatani H. Human homolog of NOTUM, overexpressed in hepatocellular carcinoma, is regulated transcriptionally by beta–catenin/TCF. **Cancer Sci**. 99(6):1139–46. 2008
- 38) Sekiguchi N, Kawauchi S, Furuya T, Inaba N, Matsuda K, Ando S, Ogasawara M, Aburatani H, Kameda H, Amano K, Abe T, Ito S, Takeuchi T. Messenger ribonucleic acid expression profile in peripheral blood cells from RA patients following treatment with an anti–TNF–{alpha} monoclonal antibody, infliximab. **Rheumatology (Oxford)**. 2008 in press

- 39) Taguchi A, Emoto M, Okuya S, Fukuda N, Nakamori Y, Miyazaki M, Miyamoto S, Tanabe K, Aburatani H, Oka Y, Tanizawa Y. Identification of Glypican3 as a novel GLUT4-binding protein. **Biochem Biophys Res Commun.** 2008 May 16;369(4):1204-8.
- 40) Yamaguchi S, Ishihara H, Yamada T, Tamura A, Usui M, Tominaga R, Munakata Y, Satake C, Katagiri H, Tashiro F, Aburatani H, Tsukiyama-Kohara K, Miyazaki J, Sonenberg N, Oka Y. ATF4-Mediated Induction of 4E-BP1 Contributes to Pancreatic beta Cell Survival under Endoplasmic Reticulum Stress. **Cell Metab.** 7(3):269-76. 2008
- 41) Wendt KS, Yoshida K, Itoh T, Bando M, Koch B, Schirghuber E, Tsutsumi S, Nagae G, Ishihara K, Mishiro T, Yahata K, Imamoto F, Aburatani H, Nakao M, Imamoto N, Maeshima K, Shirahige K, Peters JM. Cohesin mediates transcriptional insulation by CCCTC-binding factor. **Nature.** 451(7180):796-801. 2008
- 42) Kamei Y, Miura S, Suganami T, Akaike F, Kanai S, Sugita S, Katsumata A, Aburatani H, Unterman TG, Ezaki O, Ogawa Y. Regulation of SREBP1c gene expression in skeletal muscle: role of RXR/LXR and FOXO1. **Endocrinology.** 2008 Jan 17; [Epub ahead of print]
- 43) Yan HT, Shinka T, Sato Y, Yang XJ, Chen G, Sakamoto K, Kinoshita K, Aburatani H, Nakahori Y. Overexpression of SOX15 Inhibits Proliferation of NT2/D1 Cells Derived from a Testicular Embryonal Cell Carcinoma. **Mol Cells.** 24(3):323-8. 2007
- 44) Yamamoto Y, Uehara A, Miura K, Watanabe A, Aburatani H, Komiyama M. Development of Artificial Restriction DNA Cutter Composed of Ce(IV)/EDTA and PNA. **Nucleosides Nucleotides Nucleic Acid.** 26(10):1265-8. 2007
- 45) Nakamura Y, Matsubara D, Goto A, Ota S, Sachiko O, Ishikawa S, Aburatani H, Miyazawa K, Fukayama M, Niki T. Constitutive activation of c-Met is correlated with c-Met overexpression and dependent on cell-matrix adhesion in lung adenocarcinoma cell lines. **Cancer Sci.** 99(1):14-22. 2008.
- 46) Hayashi M, Maeda S, Aburatani H, Kitamura K, Miyoshi H, Miyazono K, Imamura T. Pitx2 prevents osteoblastic trans-differentiation of myoblasts by bone morphogenetic proteins. **J Biol Chem.** 283(1):565-71. 2008.
- 47) Ehata S, Hanyu A, Hayashi M, Aburatani H, Kato Y, Fujime M, Saitoh M, Miyazawa K, Imamura T, Miyazono K. Transforming Growth Factor- β Promotes Survival of Mammary Carcinoma Cells through Induction of Antiapoptotic Transcription Factor DEC1. **Cancer Res.** 67(20):9694-703. 2007
- 48) Yoneda M, Endo H, Nozaki Y, Tomimoto A, Fujisawa T, Fujita K, Yoneda K, Takahashi H, Saito S, Iwasaki T, Yamamoto S, Tsutsumi S, Aburatani H, Wada K, Hotta K, Nakajima A. Life Style-Related Diseases of the Digestive System: Gene Expression in Nonalcoholic Steatohepatitis Patients and Treatment Strategies. **J Pharmacol Sci.** 105(2):151-6. 2007.
- 49) Morikawa T, Sugiyama A, Kume H, Ota S, Kashima T, Tomita K, Kitamura T, Kodama T, Fukayama M, Aburatani H. Identification of toll-like receptor 3 as a potential therapeutic target in clear cell renal cell carcinoma. **Clin Cancer Res.** 13(19):5703-9. 2007
- 50) Kimura M, Yamamoto T, Zhang J, Itoh K, Kyo M, Kamiya T, Aburatani H, Katsuoka F, Kurokawa H, Tanaka T, Motohashi H, Yamamoto M. Molecular basis distinguishing the DNA binding profile of NRF2-MAF heterodimer from that of MAF homodimer. **J Biol Chem.** 282(46):33681-90. 2007
- 51) Inaki M, Yoshikawa S, Thomas JB, Aburatani H, Nose A. Wnt4 Is a Local Repulsive Cue that Determines Synaptic Target Specificity. **Curr Biol.** 17(18):1574-9. 2007
- 52) Fujii K, Ishikawa S, Uchikawa H, Komura D, Shapero MH, Shen F, Hung J, Arai H, Tanaka Y, Sasaki K, Kohno Y, Yamada M, Jones KW, Aburatani H, Miyashita T.

- High-density oligonucleotide array with sub-kilobase resolution reveals breakpoint information of submicroscopic deletions in nevoid basal cell carcinoma syndrome. **Hum Genet.** 122(5):459-66. 2007
- 53) Lu Y, Kitaura J, Oki T, Komeno Y, Ozaki K, Kiyono M, Kumagai H, Nakajima H, Nosaka T, Aburatani H, Kitamura T. Identification of TSC-22 as a potential tumor suppressor that is upregulated by Flt3-D835V but not Flt3-ITD. **Leukemia.** 21(11):2246-57. 2007
 - 54) Soda M, Choi YL, Enomoto M, Takada S, Yamashita Y, Ishikawa S, Fujiwara SI, Watanabe H, Kurashina K, Hatanaka H, Bando M, Ohno S, Ishikawa Y, Aburatani H, Niki T, Sohara Y, Sugiyama Y, Mano H. Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. **Nature.** 448(7153):561-6. 2007
 - 55) Futagami Y, Sugita S, Vega J, Ishida K, Takase H, Maruyama K, Aburatani H, Mochizuki M. Role of thrombospondin-1 in T cell response to ocular pigment epithelial cells. **J Immunol.** 178(11):6994-7005. 2007
 - 56) Narumiya H, Hidaka K, Shirai M, Terami H, Aburatani H, Morisaki T. Endocardiogenesis in embryoid bodies: Novel markers identified by gene expression profiling. **Biochem Biophys Res Commun.** 357(4):896-902. 2007
 - 57) Wang T, Niki T, Goto A, Ota S, Morikawa T, Nakamura Y, Ohara E, Ishikawa S, Aburatani H, Nakajima J, Fukayama M. Hypoxia increases the motility of lung adenocarcinoma cell line A549 via activation of the epidermal growth factor receptor pathway. **Cancer Sci.** 98(4):506-11. 2007
 - 58) Osaka N, Takahashi T, Murakami S, Matsuzawa A, Noguchi T, Fujiwara T, Aburatani H, Moriyama K, Takeda K, Ichijo H. ASK1-dependent recruitment and activation of macrophages induce hair growth in skin wounds. **J Cell Biol.** 176(7):903-909. 2007
 - 59) Takayama K, Kaneshiro K, Tsutsumi S, Horie-Inoue K, Ikeda K, Urano T, Ijichi N, Ouchi Y, Shirahige K, Aburatani H, Inoue S. Identification of novel androgen response genes in prostate cancer cells by coupling chromatin immunoprecipitation and genomic microarray analysis. **Oncogene.** 26(30):4453-63, 2007
 - 60) Yoshizumi S, Suzuki S, Hirai M, Hinokio Y, Yamada T, Yamada T, Tsunoda U, Aburatani H, Yamaguchi K, Miyagi T, Oka Y. Increased hepatic expression of ganglioside-specific sialidase, NEU3, improves insulin sensitivity and glucose tolerance in mice. **Metabolism.** 56(3):420-9. 2007
 - 61) Terami H, Hidaka K, Shirai M, Narumiya H, Kuroyanagi T, Arai Y, Aburatani H, Morisaki T. Efficient capture of cardiogenesis-associated genes expressed in ES cells. **Biochem Biophys Res Commun.** 355(1):47-53. 2007
 - 62) Murata-Kamiya N, Kurashima Y, Teishikata Y, Yamahashi Y, Saito Y, Higashi H, Aburatani H, Akiyama T, Peek RM Jr, Azuma T, Hatakeyama M. Helicobacter pylori CagA interacts with E-cadherin and deregulates the beta-catenin signal that promotes intestinal transdifferentiation in gastric epithelial cells. **Oncogene.** 26(32):4617-26, 2007
 - 63) Redon R, Ishikawa S, Fitch KR, Feuk L, Perry GH, Andrews TD, Fiegler H, Shapero MH, Carson AR, Chen W, Cho EK, Dallaire S, Freeman JL, Gonzalez JR, Gratacos M, Huang J, Kalaitzopoulos D, Komura D, Macdonald JR, Marshall CR, Mei R, Montgomery L, Nishimura K, Okamura K, Shen F, Somerville MJ, Tchinda J, Valsesia A, Woodwark C, Yang F, Zhang J, Zerjal T, Zhang J, Armengol L, Conrad DF, Estivill X, Tyler-Smith C, Carter NP, Aburatani H, Lee C, Jones KW, Scherer SW, Hurles ME. Global variation in copy number in the human genome. **Nature.** 444(7118):444-454. 2006
 - 64) Komura D, Shen F, Ishikawa S, Fitch KR, Chen W, Zhang J, Liu G, Ihara S, Nakamura H, Hurles ME, Lee C, Scherer SW, Jones KW, Shapero MH, Huang J, Aburatani H.

- Genome-wide detection of human copy number variations using high-density DNA oligonucleotide arrays. **Genome Res.** 16(12):1575–1584, 2006
- 65) Khaja R, Zhang J, Macdonald JR, He Y, Joseph-George AM, Wei J, Rafiq MA, Qian C, Shago M, Pantano L, Aburatani H, Jones K, Redon R, Hurles M, Armengol L, Estivill X, Mural RJ, Lee C, Scherer SW, Feuk L. Genome assembly comparison identifies structural variants in the human genome. **Nat Genet.** 38(12):1413–8, 2006
- 66) Omori-Inoue M, Fukata H, Komiyama M, Todaka E, Osada H, Aburatani H, Mori C. The contamination levels of organochlorines and the pattern of gene expressions in human umbilical cords from intra-pairs of twins at delivery. **Reprod Toxicol.** 2006 Nov 12; [Epub ahead of print]
- 67) Horiuchi K, Umetani M, Minami T, Okayama H, Takada S, Yamamoto M, Aburatani H, Reid PC, Housman DE, Hamakubo T, Kodama T. Wilms' tumor 1-associating protein regulates G2/M transition through stabilization of cyclin A2 mRNA. **Proc Natl Acad Sci U S A.** 103(46):17278–83, 2006
- 68) Takahara Y, Takahashi M, Wagatsuma H, Yokoya F, Zhang QW, Yamaguchi M, Aburatani H, Kawada N. Gene expression profiles of hepatic cell-type specific marker genes in progression of liver fibrosis. **World J Gastroenterol.** 12(40):6473–99. 2006
- 69) Guo Y, Chen Y, Ito H, Watanabe A, Ge X, Kodama T, Aburatani H. Identification and characterization of lin-28 homolog B (LIN28B) in human hepatocellular carcinoma. **Gene.** 384:51–61, 2006. Epub 2006 Jul 28.
- 70) Freeman JL, Perry GH, Feuk L, Redon R, McCarroll SA, Altshuler DM, Aburatani H, Jones KW, Tyler-Smith C, Hurles ME, Carter NP, Scherer SW, Lee C. Copy number variation: New insights in genome diversity. **Genome Res.** 16(8):949–61, 2006.
- 71) Komura D, Nishimura K, Ishikawa S, Panda B, Huang J, Nakamura H, Ihara S, Hirose M, Jones KW, Aburatani H. Noise Reduction from genotyping microarrays using probe level information. **In Silico Biol.** 11;6(1–2):79–92, 2006
- 72) Midorikawa Y, Yamamoto S, Ishikawa S, Kamimura N, Igarashi H, Sugimura H, Makuuchi M, Aburatani H. Molecular karyotyping of human hepatocellular carcinoma using single-nucleotide polymorphism arrays. **Oncogene.** 25(40):5581–90.2006
- 73) Kawamura-Saito M, Yamazaki Y, Kaneko K, Kawaguchi N, Kanda H, Mukai H, Gotoh T, Motoi T, Fukayama M, Aburatani H, Takizawa T, Nakamura T. Fusion between CIC and DUX4 up-regulates PEA3 family genes in Ewing-like sarcomas with t(4;19)(q35;q13) translocation. **Hum Mol Genet.** 15(13):2125–37.2006.
- 74) Sheth SS, Bodnar JS, Ghazalpour A, Thippavong CK, Tsutsumi S, Tward AD, Demant P, Kodama T, Aburatani H, Lusk AJ. Hepatocellular carcinoma in Txnip-deficient mice. **Oncogene.** 25(25):3528–36. 2006
- 75) Yamada T, Ishihara H, Tamura A, Takahashi R, Yamaguchi S, Takei D, Tokita A, Satake C, Tashiro F, Katagiri H, Aburatani H, Miyazaki JI, Oka Y. WFS1-deficiency increases endoplasmic reticulum stress, impairs cell cycle progression and triggers the apoptotic pathway specifically in pancreatic {beta}-cells. **Hum Mol Genet.** 15(10):1600–9. 2006
- 76) Huang J, Wei W, Chen J, Zhang J, Liu G, Di X, Mei R, Ishikawa S, Aburatani H, Jones KW, Shaper MH. CARAT: A novel method for allelic detection of DNA copy number changes using high density oligonucleotide arrays. **BMC Bioinformatics.** 2006 Feb 21;7(1):83
- 77) Yamamoto Y, Uehara A, Watanabe A, Aburatani H, Komiyama M. Chemical-Reaction-Based Site-Selective DNA Cutter for PCR-Free Gene Manipulation. **Chembiochem.** 7(4):673–677. 2006

- 78) Yamashita K, Igarashi H, Kitayama Y, Ozawa T, Kiyose S, Konno H, Kazui T, Ishikawa S, Aburatani H, Tanioka F, Suzuki M, Sugimura H. Chromosomal Numerical Abnormality Profiles of Gastrointestinal Stromal Tumors. **Jpn J Clin Oncol.** 36(2):85–92, 2006
- 79) Tanaka T, Jiang S, Hotta H, Takano K, Iwanari H, Sumi K, Daigo K, Ohashi R, Sugai M, Ikegame C, Umezumi H, Hirayama Y, Midorikawa Y, Hippo Y, Watanabe A, Uchiyama Y, Hasegawa G, Reid P, Aburatani H, Hamakubo T, Sakai J, Naito M, Kodama T. Dysregulated expression of P1 and P2 promoter-driven hepatocyte nuclear factor-4alpha in the pathogenesis of human cancer. **J Pathol.** 208(5): 662–672. 2006.
- 80) Aggarwal A, Li Guo D, Hoshida Y, Tsan Yuen S, Chu KM, So S, Boussioutas A, Chen X, Bowtell D, Aburatani H, Leung SY, Tan P. Topological and functional discovery in a gene coexpression meta-network of gastric cancer. **Cancer Res.** 66(1):232–41. 2006
- 81) Sasayama T, Kato M, Aburatani H, Kuzuya A, Komiyama M. Simultaneous Genotyping of Indels and SNPs by Mass Spectroscopy. **J Am Soc Mass Spectrom.** 17(1):3–8. 2006
- 82) Inamura K, Fujiwara T, Hoshida Y, Isagawa T, Jones MH, Virtanen C, Shimane M, Satoh Y, Okumura S, Nakagawa K, Tsuchiya E, Ishikawa S, Aburatani H, Nomura H, Ishikawa Y. Two subclasses of lung squamous cell carcinoma with different gene expression profiles and prognosis identified by hierarchical clustering and non-negative matrix factorization. **Oncogene.** 24(47):7105–13. 2005
- 83) Ishikawa S, Komura D, Tsuji S, Nishimura K, Yamamoto S, Panda B, Huang J, Fukayama M, Jones KW, Aburatani H. Allelic dosage analysis with genotyping microarrays. **Biochem Biophys Res Commun.** 333(4):1309–1314, 2005
- 84) Tsuji AB, Sugyo A, Ogiu T, Sagara M, Kimura T, Ishikawa A, Sudo H, Ohtsuki M, Aburatani H, Imai T, Harada YN. Fine mapping of radiation susceptibility and gene expression analysis of LEC congenic rat lines. **Genomics.** 86(3):271–9 2005
- 85) Ge X, Yamamoto S, Tsutsumi S, Midorikawa Y, Ihara S, Wang SM, Aburatani H. Interpreting expression profiles of cancers by genome-wide survey of breadth-of-expression in normal tissues. **Genomics** 86(2):127–141, 2005
- 86) Kano M, Tsutsumi S, Kawahara N, Wang Y, Mukasa A, Kirino T, Aburatani H. A meta-clustering analysis indicates distinct pattern alteration between two series of Gene Expression profiles for induced ischemic tolerance in rats. **Physiological Genomics.** 21(2):274–83. 2005
- 87) 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
- 88) 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

邦文業績

- 1) 西村邦裕、石川俊平、広田光一、油谷浩幸、廣瀬通孝 ゲノムコピー数異常検出のための可視化手法 日本データベース学会 Letters 4(3) : 1–4, 2005

(2) その他の著作物(総説、書籍など)

英文総説

- 1) Katou Y, Kaneshiro K, Aburatani H. and Shirahige K. Genomic Approach for the Understanding of Dynamic Aspect of Chromosome Behavior. *in* **Methods in Enzymology**, "DNA repair", Vol.409,

- Chapter 23, P. Modrich and J. Campbell (eds.), Elsevier Life Sciences (CA) (2006)
- 2) Midorikawa Y, Makuuchi M, Tang W, Aburatani H. Microarray-based analysis for hepatocellular carcinoma: From gene expression profiling to new challenges. **World J Gastroenterol.** 13(10):1487-92, 2007
- 3) Midorikawa Y, Sugiyama Y, Aburatani H. Screening of liver-targeted drugs. **Expert opinion Drug Discov.** 3(6):643-654, 2008

邦文総説

1. 油谷浩幸 網羅的エピゲノム解析 in **がん薬物療法学 日本臨床** 67(Suppl 1): 172-179, 2009
2. 油谷浩幸 疾患解明のための新規ゲノム解析技術 **臨床消化器内科** 24(2):151-159, 2009
3. 油谷浩幸 ゲノムコピー数多型の意義とその解析法 **最新医学** 64:821-829, 2009
4. 油谷浩幸 次世代シーケンシング技術によるがんゲノム解析 **最新医学** (9月増刊) 64:1904-1913, 2009
5. 油谷浩幸 網羅的エピゲノム解析技術の新展開 **最新医学** 63(4):756-762, 2008
6. 油谷浩幸 遺伝子発現に基づく個別化医療 **医学のあゆみ** 225(9):853-860, 2008
7. 油谷浩幸 エピゲノム解析の技術と技法 **医学のあゆみ** 225(9):746-752, 2008
8. 油谷浩幸 網羅的エピゲノム解析技術 **臨床検査** 52(6):643-648, 2008
9. 油谷浩幸 クロマチン修飾の網羅的解析技術 **実験医学** 26(7):1128-1134, 2008
10. 油谷浩幸 エピゲノム解析法:ChIP-sequencing **Medical Science Digest** 34(13):566-567, 2008
11. 油谷浩幸 ヒトゲノムコピー数多型 **最新医学** 63:1972-1980, 2008
12. 石川俊平、油谷浩幸 ヒトゲノムのコピー数多型:CNV **実験医学** 25(2):185-191, 2007
13. 油谷浩幸 エピジェネティック修飾と疾患の統合的解析 **メディカルバイオ** 4(4):28-33, 2007
14. 油谷浩幸 ファーマコゲノミクス特集にあたって **ゲノム医学** 7(3):168-169, 2007
15. 油谷浩幸、石川俊平 ヒトゲノムコピー数多型と疾患解析 **最新医学** 17:2001-2011, 2007
16. 油谷浩幸 Quantitative Biology-定量的生物学 はじめに **医学のあゆみ** 223 (11-12): 861, 2007
17. 油谷浩幸 網羅的エピゲノム解析技術 **実験医学** 25(17):889-95, 2007
18. 油谷浩幸 マイクロアレイ解析の原理とその応用 **骨・関節・靭帯** 20(9):835-843, 2007
19. 油谷浩幸 網羅的ゲノムメチル化の解析 **医学のあゆみ** 217(2):216-217, 2006
20. 油谷浩幸 ゲノムワイドなエピジェネティクス解析 **実験医学** 24(8):1225-1231, 2006
21. 緑川泰、幕内雅敏、油谷浩幸 肝臓癌の遺伝子異常 **最新医学** 61(9):1782-87, 2006
22. 油谷浩幸 マイクロアレイを用いたゲノム機能解析戦略 **細胞工学** 25(10):1133-38, 2006
23. 油谷浩幸 タイリングアレイによる染色体解析 **蛋白質核酸酵素** 51(14):2006-2012, 2006
24. 油谷浩幸 転写レギュローム-マイクロアレイの新たな展開 **医学のあゆみ** 219(9):684-692, 2006
25. 星田有人、油谷浩幸 遺伝子発現解析とデータ解析 **実験医学** 23(4):530-536, 2005
26. 油谷浩幸 遺伝子診断 **日本臨床** 63(3):375-382, 2005
27. 油谷浩幸、石川俊平、西村邦裕 高密度ゲノムアレイを用いた **Molecular Karyotyping** **バイオテクノロジージャーナル** 1: 77-79, 2005
28. 油谷浩幸 マイクロアレイによる機能ゲノム解析 **Molecular Medicine** 42(11):1211-18, 2005
29. 油谷浩幸 DNA チップによる機能ゲノム解析 **日本臨床** 63:増刊号 12:171-175, 2005

書籍

1. 油谷浩幸 DNA チップと病理診断 **臨床病理レビュー特集第 132 号臨床検査 Yearbook 2005** 「未来志向型病理」臨床病理刊行会 35-41, 2005
2. 油谷浩幸 **がんの網羅的遺伝子発現解析** **がん研究のいま 3** **がんの診断と治療** 東京大学出版会 25-35, 2006

3. 油谷浩幸 シークエンス解析、ゲノム解析、遺伝子多型 65-69, in 新臨床腫瘍学 南江堂 2006
4. 油谷浩幸 網羅的発現・機能解析 in 遺伝子工学集中マスター 羊土社 pp.84-92, 2006
5. 油谷浩幸 発現解析 RNA の解析:総論 遺伝子医学 MOOK10 DNA チップ/マイクロアレイ臨床応用の実際 56-61 メディカルドゥ 2008
6. 油谷浩幸 がんの統合的解析 in 腫瘍病理学 308-325 文光堂 2008
7. 油谷浩幸 シークエンス解析、ゲノム解析、遺伝子多型 72-77, in 新臨床腫瘍学 改訂第2版 南江堂 2009

(3)国際学会発表及び主要な国内学会発表

① 招待講演 (国内会議 96 件、国際会議 30 件)

油谷浩幸(東京大学)

国際会議

1. 「New Algorithms for Mining Copy Number Imbalances using Affymetrix SNP Arrays」Genome Structural Variation Symposium (トロント, 7/21/2005)
2. 「From genome to epigenome」2nd Annual Asia Pacific Affymetrix User Group Meetings (シンガポール, 10/24/2005)
3. 「Unbiased detection of DNA methylation in human genome」International Symposium on Genome-Wide Epigenetics 2005 (東京, 11/8/2005)
4. 「Copy number alteration and variation in human genome」Fukuoka Symposium on Genome Diversity and Function(博多, 12/11/2005)
5. 「Comprehensive analysis of genomic and epigenomic variation on high density oligonucleotide array」The Ninth US-Japan Cellular and Gene Therapy Conference on Genomics and Proteomics Technology in Biomarker Discovery (NIH, 2/23/2006)
6. 「Integrated analysis of Genomic and Epigenomic regulation on tiling array」Affymetrix GeneChip Tiling Array Data Analysis Workshop (Boston, 3/23/2006)
7. Genomic Medicine. Nagasaki Symposium 2006 GEMNet2/AccessNova Forum (長崎, 5/30/2006)
8. Glypican-3 as a novel diagnostic and therapeutic target for hepatocellular carcinoma. Gordon Research Conference (Proteoglycans) (米国, 7/14/2006)
9. Genome-wide detection of human copy number variations using high-density DNA oligonucleotide arrays. International Symposium on Applied Genomics 2006 (Tokyo, 12/15/2006)
10. Cancer Genome and epigenome. NRPGM/ A-IMBN/ eIMBL Workshop on Genomic Medicine-Genome-wide Approaches (Taipei, 1/9/2007)
11. Copy number variation in human genome. AACR Annual Meeting 2007 Method Workshop 'Interpreting Chromosomal Copy Number Aberrations' (Los Angeles 4/14/2007)
12. Cancer genome and epigenome. HGM2007 Workshop: Cancer Genomics (Montreal, 5/21-24/2007)
13. Epigenomic profiling. Epigenomics: Technology, Products, and Obstacles (Osaka, 6/15/2007)
14. Genomic and epigenomic profiling in cancer. AACR Centennial Conference Concurrent session: Systems Medicine (Singapore, 11/4-8/2007)
15. Genomic approach. Symposium on Systems Biology Initiative at the University of Tokyo (Tokyo 11/18/2007)
16. Epigenomic profiling. HSSRC/AIST-NIEHS/NIH Joint International Symposium: Biomarkers of Oxidative Stress in Health and Diseases (Osaka 1/18/2008)
17. Genomic strategy for personalized cancer treatment. The 6th Annual Meeting of Japanese Society of Medical Oncology (Fukuoka, 3/21/2008)

18. P53 targetome: comparison between ChIP-chip and ChIP-seq. 1st Illumina User Group meeting (Cebu, 4/1/2008)
19. Epigenomic profiling: Global DNA methylation profiles in differentiation from ES cells. 7th Human Genome Organization (HUGO)-Pacific meeting (Cebu, 4/2/2008)
20. Regulatory genomics: allelic variation in transcriptional variation. JST-ETH Zurich workshop on Medical Research (Zurich, 9/15, 16/2008)
21. Regulatory genomics: Epigenomic regulation of p53 pathway. Northeastern Asian Symposium on Cancer Epigenetics (Jeju, 11/5-7/2008)
22. Epigenetic marks in transcriptional regulation: PPAR γ targets in adipocyte differentiation. International Symposium 'Decoding Epigenetic Code' (Tokyo, 12/15-16/2008)
23. Integrated analysis of genetic and epigenetic alterations in liver cancer. Illumina user meeting 2009(Kota Kinabalu, Malaysia, 4/6-8/2009)
24. Integrated analysis of genetic and epigenetic alterations in liver cancer. 3rd International Kobe Liver Symposium(Kobe, 6/6/2009)
25. Integrated analysis of genetic and epigenetic alterations in cancer. 8th International Workshop on Advanced Genomics(Tokyo, 6/18/2009)
26. Epigenomic profiling of cancer. Epigenetics in Development and Diseases Conference: 4th Asian Epigenomics Meeting (Singapore, 8/25/2009)
27. Integrated analysis of genomic and epigenomic alterations in liver cancer. Personal genomes (Cold Spring Harbor, 9/14-17/2009)
28. Cancer epigenomics. 68th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association: International session 6 (Yokohama, 10/3/2009)
29. Genomic medicine. The 19th annual meeting of Japanese Society of Pharmaceutical Health Care and Sciences. Joint International conference 'Individualized Medicine: Bridging between Scientific and Clinical studies' (Nagasaki, 10/25/2009)
30. Epigenetic dynamics. 2009 International Conference on Genomics -Human and Beyond (Shenzhen, China, 11/3-5/2009)

国内会議

31. 「機能ゲノミクス情報と創薬」富士山麓・都市エリア産学官連携促進交流セミナー(三島、6/13/2005)
32. 「タイリングアレイによるエピジェノミクス」大阪大学蛋白質研究所セミナー(大阪、6/27-28/2005)
33. 「網羅的遺伝子発現解析による炎症性疾患へのアプローチ」第26回日本炎症・再生医学会ワークショップ(東京、7/12-13/2005)
34. 「肝臓のゲノム医学」第15回肝癌予防・予知・治療研究会(東京、7/30/2005)
35. 「High throughput biology: from genome diversity to transcriptional regulation」情報計算化学生物学会2005年大会(鶴見、8/25/2005)
36. 「ハイスループットバイオロジーによる癌研究」第64回日本癌学会総会シンポジウム「バイオインフォマティクスの進展とがん診断・治療への実践」(札幌、9/14-16/2005)
37. 「機能ゲノム情報に基づく肝細胞癌に対する診断・治療標的探索」第64回日本癌学会総会シンポジウム「個別化医療への最先端研究:肝がん」(札幌、9/14-16/2005)
38. 「オミックス情報に基づく個別化医療の実践」第1回オミックス医療シンポジウム(東京、10/20/2005)
39. 「DNAチップによる解析と最新技術」千里ライフサイエンス技術講習会(大阪、11/4/2005)
40. 「Molecular Karyotyping」第51回日本病理学会秋期特別総会(東京、11/17/2005)
41. 「機能ゲノム解析と疾病研究」横浜市立大学大学院医学最先端セミナー(横浜、11/22/2005)
42. 「マイクロアレイを用いた機能ゲノム解析」熊本大学COリエゾンラボ研究会(熊本、2/15/2006)

43. 「ゲノム創薬の展開と展望」日本化学会 産学連携BICSシンポジウム(シリーズ第3回)『生命科学と次世代技術は創薬、医療を変え得るか』(船橋、3/28/2006)
44. 「ヒトゲノム機能情報の解明 ゲノムからエピゲノムへ」東京大学生命科学シンポジウム(東京、4/15/2006)
45. 「癌の包括的理解への機能ゲノム解析」第1回癌システムバイオロジー研究会(有明、4/24/2006)
46. 「化合物の作用予測と個人差」第95回日本病理学会総会ワークショップ「分子病因からみたトキシコロジー」(新宿、5/2/2006)
47. 「ポストゲノム時代のシステム生物学」数理科学懇談会(駒場、5/12/2006)
48. 「タイリングアレイを用いたエピゲノム解析」第3回クロマチン・フロンティアーズ・ジャパン(東京、5/16/2006)
49. 「ゲノム創薬と個の医療」CCRシンポジウム(駒場、6/2/2006)
50. 「ゲノム情報と医療への応用」第1回KMU研究推進セミナー(金沢、6/20/2006)
51. 「タイリングアレイを用いたエピゲノム解析」分子細胞生物学研究所セミナー(弥生、6/27/2006)
52. 「ゲノム情報と医療への応用」第44回 今堀フォーラム(渋谷、7/26/2006)
53. 「タイリングアレイを用いたエピゲノム解析」第13回八幡平造血セミナー(盛岡、9/2/2006)
54. 「ヒトゲノムコピー数変異の全容」日本学術振興会ゲノムテクノロジー第164委員会第3期キックオフシンポジウム(東京、9/26/2006)
55. 「アレイ解析と癌研究 ゲノムからエピゲノムまで」第65回日本癌学会ランチョンセミナー(横浜、9/29/2006)
56. 「アレイを用いた網羅的エピゲノム解析」第65回日本癌学会学術総会シンポジウム「ゲノミクス・プロテオミクスによる大規模解析とその臨床応用」(横浜、9/30/2006)
57. 「ヒト転写レギュロームの解明」キリン腎臓シンポジウム2006(東京、10/7/2006)
58. 「ヒトゲノムコピー数多型マップ」日本人類遺伝学会第51回大会シンポジウム「ゲノム科学の成果を臨床現場へ」(米子、10/20/2006)
59. 「マイクロアレイでできること」アレイデータ解析フォーラム2006(東京、10/31/2006)
60. 「ポストゲノム医薬品開発と検査診断技術」ヒューマンサイエンス振興財団勉強会(東京、11/2/2006)
61. 「機能ゲノミクス情報と創薬ー疾患克服への産学官連携ー」平成18年度産学官連携交流会(千葉、12/5/2006)
62. 「一人ひとりに適した個別化医療の実現へ向けて」未来館医療コーナー改修記念シンポジウム(東京、1/21/2007)
63. 「ゲノム情報と医療」IBM天城セミナー(天城、2/11/2007)
64. 「ゲノム情報を用いたがん診断および治療への展開」がん特定研究合同シンポジウム(東京、2/22/2007)
65. 「ゲノム情報と医療」NEDOワークショップ「ポストゲノム時代の検査診断ビジネスの行方」(東京、2/27/2007)
66. 「ゲノム科学から創薬への展開」東京大学臨床展開研究シンポジウム(東京、3/2/2007)
67. 「エピゲノム解析による転写レギュロームの解明」埼玉医科大学セミナー(日高、4/24/2007)
68. 「ゲノム多様性ーコピー数多型ー」RIKEN セミナー(鶴見、4/27/2007)
69. 「細胞株パネルを用いた薬剤感受性解析」NEDO ワークショップ(東京、5/31/2007)
70. 「エピゲノム解析の現状」第5回システムバイオロジーセミナー(東京、6/4/2007)
71. 「生命システム解明へ向けての計量生物学ーエピゲノム制御の体系的解析」第12回東京医科歯科大学シグナリングセミナー(東京、6/28/2007)
72. 「ゲノム情報と医療」第19回 Young Oncologist Conference(和歌山、6/29/2007)
73. 「転写調節のエピゲノム解析」第19回高遠シンポジウム(高遠、8/23/2007)
74. 「ゲノム情報と個別化医療」医学部基礎・臨床・社会医学統合講義「ゲノム情報に基づく個別化医療」(本郷、8/30/2007)

75. 「エピゲノム解析」ゲノムテクノロジー第 164 委員会福岡部会(福岡、9/6/2007)
76. 「質量分析装置によるゲノム機能解析」第 52 回日本人類遺伝学会ランチョンセミナー(新宿、9/13/2007)
77. 「エピゲノム解析」第 66 回日本癌学会総会シンポジウム(横浜、10/5/2007)
78. Epigenomic profiling in cancer: genome-wide detection of DNA methylation. 日本血液学会総会シンポジウム:ゲノム医学最前線(横浜、10/11/2007)
79. 「転写制御研究におけるゲノム解析技術」東北大学加齢医学研究所第 1 回 Bioinformatics&Biostatistics セミナー(仙台、10/29/2007)
80. 「高密度アレイを用いたゲノムコピー数多型および変異の検出」染色体研究会(新宿、12/8/2007)
81. 「ゲノムコピー数の変異と疾患」日本分子生物学会シンポジウム(横浜、12/15/2007)
82. 「エピゲノム解析:手法とその応用」平成 19 年度 NEDO「エピジェネティクスに関する研究動向及び産業応用への課題に関する調査」(東京、1/16/2008)
83. 「ゲノム多様性とバイオマーカー探索」第9回創薬ビジョンシンポジウム(1/25/2008)
84. 「ヒトゲノム多様性:パーソナルゲノムの時代へ向けて」第1回駒場バイオ交流会(駒場、3/11/2008)
85. 「ゲノム情報と医療」昭和大学歯学部セミナー(3/24/2008)
86. 「がんの統合的ゲノム解析—ゲノムからエピゲノムへ—」日本分子生物学会第8回春季シンポジウム(札幌、5/26/2008)
87. 「ゲノムからエピゲノムへ—その多様性と制御」第42回遺伝医学研究会(東京、6/6)
88. 「ゲノムからエピゲノムへ」ゲノムルネッサンスOKINAWAシンポジウム(那覇、6/14/2008)
89. 「Regulatory genomics」東北大学医学部教室委員会セミナー(仙台、7/25/2008)
90. 「ゲノムからエピゲノムへ—その多様性と制御」東京大学腎内分泌内科セミナー(東京、9/9/2008)
91. 「遺伝子発現量多様性解析と薬物応答性予測」創薬薬理フォーラム第16回シンポジウム:ゲノム研究の最近の進展(東京、9/19/2008)
92. 「エピゲノム解析の新展開」第一回疾患横断的オミックス定期講演会(東京、10/20/2008)
93. 「網羅的なエピゲノム解析技術の新展開」第11回中外造血フォーラム(東京、10/25/2008)
94. 「ゲノムとエピゲノム—その解析技術の現状—」第67回日本癌学会学術総会ランチョンセミナー(名古屋、10/29/2008)
95. 「高速シーケンサー解析の可能性」ヒューマンサイエンス財団ポストゲノム医薬品開発ワーキンググループ(東京、11/11/2008)
96. 「ヒトゲノムからエピゲノムへ—その多様性と制御」かわさきサイエンス&テクノロジーフォーラム2008(川崎、11/13/2008)
97. 「網羅的エピゲノム解析の現状」第2回 骨・軟骨フロンティア(東京、11/29/2008)
98. 「転写応答とエピゲノム制御」第31回 日本分子生物学会年会シンポジウム(神戸、12/11/2008)
99. 「エピゲノム研究の現状と展望」JST-CRDS戦略俯瞰ワークショップ(東京、1/9/2009)
100. 「ゲノムおよびエピゲノム解析技術の現状」千葉県がんセンター研究局集談会(千葉、1/14/2009)
101. 「癌の統合的解析」東京大学大学院講義 がんプロフェッショナル養成講座(東京、2/3/2009)
102. 「次世代ゲノム解析の動向」バイオテクノロジー関連研究開発動向調査事業調査委員会(東京、2/26/2009)
103. 「Genomic analysis in cancer research」第16回 がんと老化セミナー(東京、3/4/2009)
104. 「統合オミックスの時代」日経BTJプロフェッショナルセミナー(東京、3/30/2009)
105. 「シーケンス・キャプチャ法によるターゲットゲノムシーケンスの実際」Agilentセミナー(東京、4/14/2009)
106. 「大規模エピゲノム解析と疾患」千里ライフサイエンスセミナー(大阪、4/17/2009)

107. 「ゲノム・エピゲノム研究の現状と今後の展開」JBIC講演会(東京、6/11/2009)
108. 「オミックス解析と医療」HS財団ポストゲノム医薬品開発ワーキンググループ:次世代オミックスの新展開(東京、6/29/2009)
109. 「Genome Analyzerをどう使うか?」第1回 Genome Analyzer ユーザーミーティング(東京、6/30/2009)
110. 「ゲノム解析とエピゲノミクス」2009遺伝医学夏期集中セミナー(東京、8/28/2009)
111. 「がん医療とゲノム解析」第54回日本人類遺伝学会ワークショップ「次世代シーケンサー」(東京、9/25/2009)
112. 「Genomic approaches to cancer medicine」第68回日本癌学会総会モーニングレクチャー(横浜、10/2/2009)
113. 「Mutation detection in the cancer genome using sequencing capture technology」第68回日本癌学会総会ランチョンセミナー(横浜、10/2/2009)
114. 「ゲノム解析技術のトレンド」Molecular Cardiology Seminar 21(幕張、10/13/2009)
115. 「染色体機能への巨視的アプローチ-A wave of nascent transcription」第62回日本生化学会シンポジウム「生命システムの理解と制御にむけた統合的・合成的アプローチ」(神戸、10/22/2009)
116. 「Epigenetic Dynamics」セルイノベーション・ワークショップ(東京、10/30/2009)
石川俊平(東京大学)
117. 「ヒトゲノム構造多型」日立ハイテクセミナー第3回From Code to Cure「ゲノム多様性とエピゲノムへの新たな挑戦」(東京、3/3/2006)
118. 「高密度アレイから見えるゲノム -ヒトゲノムコピー数多型の全容」Affymetrix GeneChip フォーラム(品川、11/28/2006)
119. 「薬剤関連遺伝子のコピー数多型」日本薬物動態学会 ビジョン・シンポジウム(共立薬科大学、7/19/2007)
120. 「ヒトゲノムコピー数多型の全容」第13回動物遺伝育種シンポジウム(11/25/2007)
121. 「ゲノムコピー数解析の現状・課題・展開」Affymetrix GeneChip フォーラム(品川、11/2007)
122. 「遺伝子にも個人差があった」文部科学省特定領域研究「応用ゲノム」市民講座 2007(日本科学未来館、1/19/2008)
123. 「みんなで語ろう 自分、ゲノム、未来」文部科学省特定領域研究「応用ゲノム」市民講座(1/25/2009)
124. 「エクソンアレイのデータベース構築と腫瘍特異的なバリエーションの探索」Affymetrix GeneChip ワークショップ(品川、8/27/2009)
125. 「高次元のヒトゲノム多型」日本癌学会学術総会 モーニングレクチャー(横浜、10/3/2009)
辰野健二(東京大学)
126. 辰野健二:Sequence Capture法によるターゲットゲノムシーケンス ゲノムテクノロジー第164委員会 第29回研究会(東京2009.2.25)

② 口頭発表 (国内会議 22 件、国際会議 3 件)

国際会議

1. Hiroyuki Aburatani. Epigenomic regulation of p53 pathway. HGM2008 workshop (Hyderabad, India, 9/27-30/2008)
2. Hiroyuki Aburatani. Integrated analysis of genetic and epigenetic alterations in liver cancer. Gordon Research Conference on Cancer Genetics & Epigenetics (Ventura, CA, 1/30/2009)
3. Shumpei Ishikawa. "New algorithms for mining copy number imbalances using Affymetrix SNP arrays" Genome Structural Variation Symposium (University of Toronto, Canada, 7/22/2005)

国内会議

4. 緑川 泰、山本尚吾、石川俊平、梶村春彦、幕内雅敏、油谷浩幸: SNPアレイを用いた Genome Imbalance Mapによる肝細胞癌ゲノムの解析(ワークショップ)第41回日本肝臓学会総会(大阪、5/16/2005)

5. 緑川 泰、山本尚吾、石川俊平、上村直子、西村邦弘、梶村春彦、幕内雅敏、油谷浩幸: 肝発癌におけるSNPチップを用いたDNAコピー解析によるAllele Imbalance領域の同定第64回日本癌学会学術総会(札幌、9/15/2005)
6. 緑川 泰、幕内雅敏、山本尚吾、石川俊平、上村直子、梶村春彦、油谷浩幸: 包括的遺伝子解析による肝発癌及び肝癌進展に關与する染色体変化領域と遺伝子発現変化の同定(シンポジウム)第16回日本消化器癌発生学会(鹿児島、10/13,14/2005)
7. 永江玄太「プロモーターアレイを用いた肝癌の網羅的メチル化解析」第65回日本癌学会総会(横浜、9/28-30/2006)
8. 藤原大「cDNAマイクロアレイを用いた神経内分泌遺伝子による肺腺癌分類の検討」第65回日本癌学会総会(横浜、9/28-30/2006)
9. 平塚佐千枝、渡辺亮、油谷浩幸、丸義朗「転移における転移前の宿主側の要因の検索」第65回日本癌学会総会(横浜、9/28-30/2006)
10. 鳥巢勇一、渡辺亮・野中綾・緑川泰・幕内雅敏・島村隆浩・柴原純二・深山正久・銭谷幹男、油谷浩幸「肝臓癌で発現の亢進するNotumの細胞増殖に対する効果」第65回日本癌学会総会(横浜、9/28-30/2006)
11. 緑川 泰、石川俊平、山本尚吾、渡辺 亮、上村直子、梶村春彦、幕内雅敏、油谷浩幸「結節内結節像を呈する肝細胞癌を用いたSNPアレイによる肝細胞癌進展の染色体変化領域の同定」第65回日本癌学会総会(横浜、9/28-30/2006)
12. 渡辺 亮、鳥巢 勇一、野中 綾、緑川 泰、幕内 雅敏、新井田 厚司、秋山 徹、柴原 純二、深山 正久、島村 隆浩、梶村 春彦、銭谷 幹男、油谷 浩幸「新規Wntターゲット遺伝子NOTUMの同定と肝臓癌における異常発現」第66回日本癌学会学術総会(10/3-5/2007、横浜)
13. 関元昭、渡辺亮、油谷浩幸: Proteolytic Cleavage of Human ROBO1 and Translocation of Its C-terminal Fragment into Nucleus. 第66回日本癌学会学術総会(10/3-5/2007、横浜)
14. Atsushi Kaneda, Shuichi Tsutsumi, Genta Nagae, Hiroshi Hayashi, Naoko Kamimura, Takayuki Isagawa, Koichi Yagi, Yingbing Deng, Hiroyuki Aburatani: Comprehensive epigenomic analysis of colorectal cancer using immunoprecipitation technique and tiling array. 第66回日本癌学会学術総会(10/3-5/2007、横浜)
15. 渡辺亮、鳥巢勇一、野中綾、緑川泰、新井田厚司、秋山徹、銭谷幹男、梶村春彦、油谷浩幸「新規Wntターゲット遺伝子NOTUMの同定と癌細胞における役割」第30回日本分子生物学会年会・第80回日本生化学会大会 合同大会(12/11-15/2007、横浜)
16. 砂河孝行、白木伸明、永江玄太、堤 修一、糸 昭苑、油谷浩幸: マウスES 細胞分化におけるDNA メチル化プロファイリング 第6回 幹細胞シンポジウム(東京、5/16,17/2008)
17. 若林賢一、岡村将史、堤修一、油谷浩幸、酒井寿郎PPAR γ /RXR α Heterodimer targets Genes of Histone Modification Enzymes and Regulates Adipogenesis through a Feed-Forward Mechanism. 第5回インスリン抵抗性とメタボリックシンドローム研究会(東京、7/26~27/2008)
18. Shingo TSUJI, Kenji TATSUNO, Yuriko UEHARA, Hiroyuki ABURATANI. The translational approach between in vitro drug sensitivity and anti-cancer drug therapy outcome. 第67回日本癌学会学術総会(名古屋、10/28-30/2008)
19. 八木浩一、金田篤志、永江玄太、砂河孝行、赤木究、西村洋司、坂本裕彦、瀬戸泰之、油谷浩幸MassARRAYを用いた定量的メチル化解析による大腸癌のタイピング 第67回日本癌学会学術総会(名古屋、10/28/2008)
20. 永江玄太、金田篤志、堤修一、八木浩一、鄧穎氷、砂河孝行、緑川泰、油谷浩幸: Integrated analysis of genetic and epigenetic alterations in liver cancer 第67回日本癌学会総会(名古屋、10/29/2008)
21. Keisuke Matsusaka, Genta Nagae, Shuichi Tsutsumi, Atsushi Kaneda, Masashi Fukayama, Hiroyuki Aburatani. Comprehensive DNA methylation analysis in Epstein-Barr virus associated gastric carcinoma. 第67回日本癌学会学術総会(名古屋、10/28/2008)

22. 八木浩一、赤木究、林浩志、永江玄太、辻真吾、砂河孝行、緑川泰、西村洋司、坂本裕彦、瀬戸泰之、油谷浩幸、金田篤志: 定量的メチル化解析により大腸癌は3群のエピジェノタイプに分類される 第68回日本癌学会学術総会(横浜、10/2/2009)
23. 永江玄太、金田篤志、堤修一、鄧穎氷、緑川泰、石川俊平、油谷浩幸: 肝臓におけるゲノム・エピゲノム異常の包括的解析 第68回日本癌学会学術総会(横浜、10/2/2009)
24. 渡辺亮、荻原英樹、江幡正悟、石川俊平、前田大地、植木敬介、武笠晃丈、稲生靖、藤堂具紀、深山正久、宮園浩平、斎藤延人、油谷浩幸: 新規腫瘍抑制遺伝子DACH1は脳腫瘍幹細胞の分化を誘導する 第68回日本癌学会学術総会(横浜、10/2/2009)
25. 緑川泰、辻真吾、高橋隆夫、八木浩一、山本尚吾、吉田弘和、杉山保幸、油谷浩幸: ランダムフォレストを用いた切除不能大腸癌に対する抗癌剤感受性予測 第68回日本癌学会学術総会(横浜、10/3/2009)

③ ポスター発表 (国際会議 25 件)

油谷浩幸(東京大学)

1. Integrative genomic and epigenomic analysis of cancer. Cold Spring Harbor meeting on Mechanisms & Models of Cancer (NY, USA, 8/16-20/2006)
2. Genomic and epigenomic profiling of hepatocellular carcinoma. AACR special conference on Molecular Diagnostics in Cancer Therapeutic Development: Maximizing Opportunities for Individualized Treatment (Chicago, 9/12-15/2006)
3. Epigenomic profiling of cancer. AACR special conference: Oncogenomics 2007 (Phoenix, USA, 1/31-2/3/2007)
4. Global mapping of DNA methylation in ectodermal differentiation. CDB SYMPOSIUM 2007 (Kobe, 3/25-28/2007)
5. Global DNA methylation profiles in differentiation from ES cells. Gordon Research Conference on epigenetics (New Hampshire, USA. 8/5-9/2007)
6. Global DNA methylation profiles in differentiation from ES cells. Cold Spring Harbor meeting on Systems Biology (3/27-30/2007)
7. P53 targetome. FASEB summer conference on Transcriptional Regulation During Cell Growth, Differentiation, and Development (Aspen, CO, 6/22-26/2008)
8. PPAR \cdot /RXR \cdot Heterodimer Induces Histone Modification Enzyme PR-Set7/Setd8 and Promotes Adipogenesis through a Positive Feedback Loop. FASEB summer conference on Epigenetics, Chromatin and Transcription (Aspen, CO, 7/12/2009)

以下分担者

石川俊平

9. Shumpei Ishikawa, Karen Fitch, Daisuke Komura, Jing Hung, Fan Shen, Kunihiro Nishimura, Michael Shaper, Keith W. Jones, Hiroyuki Aburatani, Structural Variation Consortium. GLOBAL DETECTION OF COPY NUMBER VARIATIONS IN HUMAN GENOME BY AFFYMETRIX 500K MAPPING ARRAYS. Cold Spring Harbor meeting on Pharmacogenomics (11/15-18/2006, NY, USA)
10. Shumpei Ishikawa, Kenji Tatsuno, Hiroyuki Aburatani. COPY NUMBER VARIATION OF THE DRUG ASSOCIATED GENES. Cold Spring Harbor meeting on Biology of the Genome (5/10-14/2006, NY, USA)
11. Shumpei Ishikawa, Hiroyuki Aburatani. Copy number variation of the drug-associated genes. AACR Molecular Diagnostics in Cancer Therapeutics (Atlanta. GA 9/17-20/2007)

辰野健二

12. Kenji Tatsuno. SCREENING OF GENETIC VARIATIONS INFLUENCING CHEMOSENSITIVITY OF ANTICANCER DRUGS USING LYMPHOBLASTOID CELL LINE PANEL. Cold Spring Harbor meeting on Pharmacogenomics (11/15-18/2006, NY, USA)

13. Kenji Tatsuno, Shingo Tsuji, Hiroyuki Aburatani. Selection of gene expression signature for prediction of chemotherapy response using random forests. The 7th International Workshop on Advanced Genomics Tokyo, 11/27-28/2007
14. Kenji Tatsuno, Shumpei Ishikawa, Takayoshi Umeda, Hiroyuki Aburatani. Identification of precise recombination points using high-density SNP array and their impact on IBD estimation and linkage analysis. The Biology of Genomes (Cold Spring Harbor Meeting) 5/6-10/2008

緑川泰

15. Yutaka Midorikawa Genome-wide approach for identification of homozygous deletions and chromosome amplification in hepatocellular carcinoma by genotyping arrays. 97th American Association for Cancer Research (Washington DC, 4/1-5/2006)
16. Yutaka Midorikawa, Shogo Yamamoto, Naoko Kamimura, Hisaki Igarashi, Shumpei Ishikawa, Masatoshi Makuuchi, Haruhiko Sugimura, Hiroyuki Aburatani. Genome-wide **approach** for identification of allele imbalance region in hepatocarcinogenesis using single nucleotide polymorphism arrays. 98th American Association for Cancer Research (Los Angeles, 2007)

森川鉄平

17. Overexpression of Toll-Like Receptor 3 in Clear Cell Renal Cell Carcinoma: A Potential Therapeutic and Diagnostic Target. United States and Canadian Academy of Pathology, 96th Annual Meeting (San Diego, CA, USA, 3/24-30/2007)

渡辺亮

18. Predominant Expression of Aldo-keto Reductase 1B10 in Non-small Cell Lung Cancer and Hepatocellular Carcinoma and Its Role in Tumorigenesis. 20th International congress of biochemistry and molecular biology and 11th FAOBMB congress (Kyoto 6/18-23/2006)
19. Akira Watanabe, Yuichi Torisu, Aya Nonaka, Yutaka Midorikawa, Takahiro Shimamura, Hiroko Iwanari, Atsushi Niida, Tetsu Akiyama, Tatsuhiko Kodama, Masatoshi Makuuchi, Mikio Zeniya, Hiroyuki Aburatani: A human homolog of Notum, overexpressed in hepatocellular carcinoma, is transcriptionally regulated by beta-catenin/TCF. 98th annual meeting for American Association for Cancer Research (Los Angeles) 2007

西村邦裕

20. Kunihiro Nishimura, Shumpei Ishikawa, Shuichi Tsutsumi, and Hiroyuki Aburatani. "Seamless Zooming Viewer For Integrated Microarray Analysis" The 7th International Workshop on Advanced Genomics. (Tokyo, 11/27-28/2007)

永江玄太

21. Genta Nagae, Atsushi Kaneda, Shuichi Tsutsumi, Yutaka Midorikawa, Hiroyuki Aburatani, Comprehensive DNA methylation analysis in liver cancer using high-resolution tiling array. The 7th International Workshop on Advanced Genomics. (Tokyo, 11/27-28/2007)
22. Genta Nagae, Atsushi Kaneda, Shuichi Tsutsumi, Yutaka Midorikawa, Hiroyuki Aburatani: Comprehensive DNA methylation analysis in human cancer using oligonucleotide tiling array. 98th annual meeting for American Association for Cancer Research (Los Angeles) 2007
23. Genta Nagae, Atsushi Kaneda, Shuichi Tsutsumi, Koichi Yagi, Yingbing Deng, Yutaka Midorikawa, Shumpei Ishikawa, Hiroyuki Aburatani. Integrated analysis of genetic and epigenetic alterations in liver cancer. 99th AACR Annual Meeting (San Diego, 4/13/2008)

辻真吾

24. Shingo Tsuji, Kouji Nakayama, Masaru Sekijima, Shigeo Ihara, Hiroyuki Aburatani: A New Method for Analyzing Large-Scale Microarray Data Using Biological Knowledge. The 16th International Conference on Genome Informatics. Yokohama, 12/19-21/2005

藤原大

25. Takeshi Fujiwara, Shumpei Ishikawa, Yujin Hoshida, Kentaro Inamura, Takayuki Isagawa, Miyuki Shimane, Hiroyuki Aburatani, Yuichi Ishikawa, Hitoshi Nomura: Non-Negative Matrix

(4)知財出願

①国内出願 (2件)
非公開2件

②海外出願 (3件)

1. 遺伝子コピーの解析方法及び装置、油谷浩幸・石川俊平・西村邦裕・河村大輔、東京大学、2005.9.7、PCT/JP2005/1645
他2件

③その他の知的財産権
なし

(5)受賞・報道等

①受賞
なし

②マスコミ(新聞・TV等)報道

ヒトゲノムコピー数多型に関するNature論文の掲載日(11/23/2006)に朝日新聞、読売新聞、日本経済新聞、毎日新聞、東京新聞各紙にて紹介される

北海道新聞「遺伝子数に個人差」

朝日新聞「遺伝子重複数の個人差 1500カ所」

産経新聞「遺伝子数、体質に個人差」

東京新聞「ヒト遺伝子の12% 個人により数に差」

日本経済新聞「人の遺伝子数に個人差」

読売新聞「遺伝子の数 個人差あった」

日刊工業新聞「遺伝子の数 個人で差」

化学工業新聞「CNVの検出法開発」

科学新聞(12/1/2006)「個人差、コピー数に起因」

産経新聞(12/2/2006)文化欄「重複する遺伝子」

日本経済新聞(2/4/2007)サイエンス欄「コピー数多型の違いで体質差」

東京大学新聞(8/1/2006)「DNAチップから見る遺伝子研究の革新」

日経産業新聞(2/4/2009)「薬の副作用ゼロ挑戦」

朝日新聞(9/29/2009)「同じDNA配列 差生む仕組み」

③その他
なし

(6)成果展開事例

①実用化に向けての展開

- アレル別遺伝子発現解析技術については、出願中であった特許が国内及び国外(韓国)において成立した。
- 開発したプログラム GEMCA(Genotyping Microarray based CNV Analysis)について、研究室H

P (URL; www.genome.rcast.u-tokyo.ac.jp/CNV/gemca_details.html)にて公開中。

- 分担研究者の石川俊平が NEDO の産業技術研究助成事業に採択され、課題名「機能性アレルのデジタルカウントによる次世代“Express Genotype 法”とその産業応用」(H20～24)を現在実施中。
- ② 社会還元的な展開活動
- 本研究成果をインターネット(URL; www.genome.rcast.u-tokyo.ac.jp/CNV)で公開し、一般に情報提供している。

§6 研究期間中の主な活動 (ワークショップ・シンポジウム等)

なし

§ 7 結び

ヒトゲノムの多様性についてゲノムコピー数多型(Copy Number Variation)が予想以上に広汎に存在することを示すことが出来たことは望外の成果といえよう。2006年にNature誌に掲載された論文は既に1,000回を越えて引用されており、CNVはヒト疾患の成り立ちを考える上にも重要であるし、我々のゲノムがそれほど安定していないのだということを改めて認識させられた。共同研究期間中は当初隔週に行っていた電話会議は最終的に毎週となったが、イギリス、ボストン、トロント、サンフランシスコそして東京の全員にとって好都合な時間帯があるわけでもなく、なかなかハードな共同研究であった。最初の顔合わせは2005年春のHUGOの会議であったが、その7月にはSteve Scherer(トロントの子供病院)主催で行われた国際会議で最初のデータの突き合わせを行った。SangerセンターグループのBACアレイのデータと我々のオリゴアレイのデータがなかなか一致せず、冷や汗をかいたが、ようやく両方のデータが一致する領域が見つかった際には皆が安堵したのを覚えている。2006年秋まで続いた共同研究の中でアルゴリズムの開発、改良、データの検証を一から立ちあげてくれた石川俊平博士(現在、東京大学医学部助教)および解析チームにはあらためて感謝の意を表したい。ところで2005年11月にSangerセンターで2回目の会合を行った際にはWellcome Trust財団がCNVプロジェクトに予算を投入するかどうかという検討会も兼ねており、研究予算付けを検討する仕組みとして興味深かった。

残された課題としてはCNVと疾患との関連づけに関する解析であるが、これはプロジェクトの中間評価の際に「テーラーメイド医療」へと展開するために、アドバイザーの先生方からも比較的強い要望があったように記憶している。当時の解析技術では正確なコピー数を網羅的に解析することは難しく、重複した配列も完全には同一ではないことからおそらく関連解析は容易ではないであろうと判断し、最終的には検体収集にとどまった。加えて次世代シーケンサー技術の実用化が迫っており、配列レベルの詳細な解析によってCNVの実態が明らかになることが先決であろうという状況判断であった。結果的に未だ正確な判定法は開発されていない現状をみれば、リソースの振り向け方の判断として正解だったと思う。

実のところ、本プロジェクト提案時に当初掲げた研究課題の中での本命はアレル間の遺伝子発現多様性であり、GWASが検出する多型のなかから機能的な意味づけをするために有効な手段であろうという目論見であった。ところが、そのために開発したアルゴリズムが染色体の構造多型にも有用であったことから深くCNVの研究に関わることになったのであるから世の中何がどう転ぶかわからない。もっともアレル別遺伝子発現の測定技術に関しては企業への技術移転も行い、国内外で特許も成立し、解析サービスとしても実用化されているようであり、順調に発展することを願う次第である。多くの遺伝子で2つの染色体が同じようには働いていないという観測結果についてはエピジェネティクスを含めてさらにヒトゲノムが抱える多様性であると考えられ、今後の展開が楽しみである。

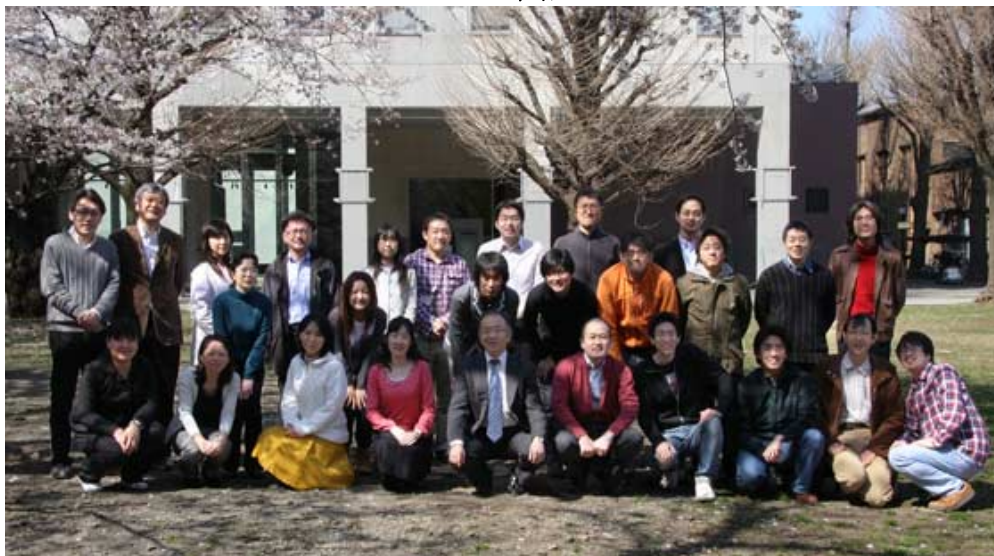
最後に本プロジェクトの遂行には研究室のスタッフの献身に支えられたことを感謝すると共に、プロジェクトの運営に際してはJST事務所の方々に大変にお世話になりました。研究予算の総額こそ決められているが、その中で自由に年度ごとの予算を決めることが出来るなど、研究者の負担を最小限に抑える制度は管理運営体制として大変よいものであったと思う。現行のCRESTプロジェクトでは各研究機関に事務を委託することになったため、このような研究運営体制がなくなってしまったのは残念である。



2006 年春



2007 年春



2009 年春