

包括的トランスクリプトーム解析による新たなゲノム医学、創薬研究

辻本 豪三

(京都大学・大学院薬学研究科・教授)

【研究の概要等】

ヒトゲノム計画、完全長 cDNA 解析計画等により、ゲノムと cDNA の配列情報を統括的に比較解析することが可能となった。また、タイリングアレイなどの高解像度 DNA チップの開発により、遺伝子転写産物の総体（トランスクリプトーム）の詳細な全体像、更にそのユニークな特性が明らかにされつつある。すなわち、トランスクリプトーム中には従来考えられていたよりも複雑多様な転写物が存在し、それら転写物が生物学的機能を有している可能性があり、中でも機能調節には蛋白質をコードしない RNA（ncRNA）の関与が最も注目されている。バイオフィオマティクス解析により ncRNA はヒト、マウスで数千から一万以上存在することが示唆されつつあり、ncRNA は蛋白質をコードする RNA（cRNA）に対してアンチセンス DNA や siRNA として機能し得る構造を持つ場合が多い。本研究では、バイオフィオマティクスにより生物学的に機能が予測される ncRNA に cRNA を含めた包括的トランスクリプトーム解析用マイクロアレイ DNA チップを用い、病態動物モデル並びに薬物の作用機構の解析研究を行い、疾患・治療関連機能 RNA（群）を抽出するとともに、その生物学的意義を検証する。

【当該研究から期待される成果】

本研究の解析対象は、現代医学の難渋する多因子疾患、中でも増大しつつある腎臓病の疾患関連遺伝子（群）、また臨床で頻用されているが未だその標的分子が明確でない薬物の作用機構である。申請グループは既に網羅的トランスクリプトーム解析研究を行ってきた豊富な実績を有し、その成果として免疫性腎炎に関して病態、治療に関与する遺伝子、またヒト白血病細胞のステロイド惹起アポトーシスに重要な遺伝子の同定に成功している。本研究ではこれらの研究実績に立脚し、更に ncRNA をも含む包括的トランスクリプトーム解析により現在全く未知の分子病態機構、薬物作用機構の解明を目指す。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- ・ Yamada M, Katsuma S, Adachi T, Hirasawa A, Shiojima S, Kadowaki T, Okuno Y, Koshimizu T, Fujii S, Sekiya Y, Miyamoto Y, Tamura M, Yumura W, Nihei H, Kobayashi M, Tsujimoto G. Inhibition of protein kinase CK2 prevents the progression of glomerulonephritis. Proc. Natl. Acad. Sci. U S A. 102: 7736-7741, 2005.
- ・ ゲノム研究実験ハンドブック（編集：辻本豪三、田中利男） 羊土社（2004）

【研究期間】 平成19年度－23年度

【研究経費】 54,400,000 円
(19年度直接経費)

【ホームページアドレス】 <http://gdds.pharm.kyoto-u.ac.jp/>