

ヒトゲノムの機能と情報システムの研究

Functional Analysis and Informatics of Human Genome

(研究プロジェクト番号 : JSPS-RFTF 96L00102)

プロジェクトリーダー

中村 祐輔 東京大学医科学研究所・教授

コアメンバー

高木 利久 東京大学医科学研究所・教授



1. 研究目的

- ゲノムからあらゆる情報を掘り起こし、構造と機能を結ぶ法則と原理を発見するため、
- (1) 生体反応あるいは疾患に関連する遺伝子の cDNA をディフェレンシャル・ディスプレイや cDNA マイクロアレイ法などを用いて単離し、その機能解析を行う。
 - (2) 遺伝子の機能や発現を予測するシステム、医学知識・疾患等に対応するソフトを開発する。これらのシステムを応用して、遺伝子群の発現の規則性を予測できるようなソフトを開発する。
 - (3) 動物個体を用いて遺伝子の機能を解析する。一連の解析によって単離される遺伝子群の中で、特に重要な遺伝子については、分子レベル、細胞レベルでの機能解析を進めるとともに、ターゲッティングなどの手法を用いて個体レベルでの機能解析を行う。

2. 研究成果概要

p53 蛋白による遺伝子制御ネットワークの解明につながる多数の p53 標的遺伝子の単離とその機能解明を行った。GML (細胞が障害を受けた際に、アポトーシスを誘導する)・P2XM (軟部組織腫瘍の発生過程に重要)・BAI1 (血管新生抑制作用)・CSR (細胞の酸化ストレス抵抗性に関与する遺伝子)・p53R2 (DNA に損傷を受けた場合に、リボヌクレオチドから新たにデオキシリボヌクレオチドを合成して供給する)・p53AIP1 (ミトコンドリアに存在し、膜電位を変化させてアポトーシスを誘導する)・フラクタルカイン (重篤なダメージを受けた細胞は、自分自身を始末させるために eat-me シグナルを出す) など p53 研究分野で世界をリードする成果をあげている。P53AIP1 は遺伝子治療への応用も期待される重要な分子である。また、カテニンに結合する蛋白であるアキシンが、肝臓がんや大腸がんのがん細胞増殖抑制機能を持っていることを明らかにした。肝臓がんの 5% にはアキシン遺伝子の変異が認められた。アキシン・カテニン・APC のいずれかに異常のある大腸がん細胞・肝がん細胞であっても、アキシンは有効であることから、非常に広い範囲の肝臓がん・大腸がんに対する遺伝子治療に応用可能であると考えられた。さらに、がんの転移に重要な役割を果たす分子である ream 遺伝子も単離している。また、

血管内膜増殖やアトピーに関与する多数の遺伝子も単離して機能解析をすすめており、前者に関してはマウスにおいて遺伝子破壊すると突然死を引き起こすことが明らかになるなど興味深い知見を得ている。

情報分野については、文献から知識抽出を支援するシステムのプロトタイプを開発した。また、タンパク質名とその略語を医学生物学文献から計算機で自動的に抽出する技法を開発し、タンパク質名の略語辞書の構築を支援する計算機ツールを開発した。さらに、複数の遺伝子構造・機能の予測プログラムやホモロジー検索プログラムなどを統合して利用できるソフトウェア環境を開発し、これにあわせて、利用者に使いやすいインタフェースも開発した。このソフトウェアを利用すれば、ゲノム配列の機能および構造の理解や推定が従来のものに比べて容易に行える。これらに加えて、cDNA の配列データの効率的な産生、管理を支援するための計算機ソフトウェアを開発した。

3. 結論

代表的がん抑制遺伝子産物 p53 を中心とするネットワーク機構については、世界をリードするレベルの成果が出ており、期待以上の成果を得たと考える。特に、p53R2 の発見とその機能解析は p53 が DNA 修復に直接関与することを示したのみならず、DNA 修復時のヌクレオチド供給に関する全く新しいコンセプトを提唱したものであり、これまでの教科書を書き換えるような新知見である。P53AIP1 の単離もアポトーシス研究に多大な貢献をし、BAI1 なども含め、最近の学術雑誌の総説などでは必ず取り上げられている。P53AIP1、BAI1、Axin などはがんの遺伝子治療に利用可能なだけでなく、新規のがん治療薬開発のターゲットとしても重要であると考えている。これら以外にも、薬剤開発の標的分子となりうる複数の分子を発見しており、新規治療薬開発への発展が期待される成果が上がっている。

主な発表論文

- (1) K. Kobayashi, Y. Nakahori, M. Miyake, K. Matsumura, E. Kondo-Iida, Y. Nomura, M. Segawa, M. Yoshioka, K. Saito, M. Osawa, K. Hamano, Y. Sakahihara, I. Nonaka, Y. Nakagome, I. Kanazawa, Y. Nakamura, K. Tokunaga and T. Toda: "An

ancient retrotransposal insertion causes Fukuyama-type congenital muscular dystrophy (FCMD),” *Nature*, **394** (1998) 388-392

- (2) M. Tsujikawa, H. Kurahashi, T. Tanaka, K. Nishida, Y. Shimomura, Y. Tano, Y. Nakamura, “Identification of the gene responsible for gelatinous drop-like corneal dystrophy,” *Nature Genetics*, **21** (1999) 420-423.
- (3) S. Satoh, Y. Daigo, Y. Furukawa, T. Katoh, N. Miwa, T. Nishiwaki, T. Kawasoe, H. Ishiguro, M. Fujita, T. Tokino, Y. Sasaki, S. Imaoka, M. Murata, T. Shimano, Y. Yamaoka, and Y. Nakamura, “*Axin1* mutations in hepatocellular carcinomas, and growth suppression in cancer cells by virus-mediated transfer of *Axin1*,” *Nature Genetics*, **24** (2000) 245-250
- (4) H. Tanaka, H. Arakawa, T. Yamaguchi, K. Shiraishi, S. Fukuda, K. Matsui, Y. Takei, and Y. Nakamura, “A ribonucleotide reductase gene involved in a p53-dependent cell-cycle checkpoint for DNA damage,” *Nature*, **404** (2000) 42-49
- (5) K. Oda, H. Arakawa, T. Tanaka, K. Matsuda, C. Tanikawa, T. Mori, H. Nishimori, K. Tamai, T. Tokino, Y. Nakamura, and Y. Taya, “p53AIP1, a potential mediator of p53-dependent apoptosis, and its regulation by Ser-46-phosphorylated p53,” *Cell*, **102** (2000) 849-862