

Establishment of Genomics Based Hepatology

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-12-22 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: Kaneko, Shuichi メールアドレス: 所属:
URL	https://doi.org/10.24517/00049429

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 3.0 International License.



Genomics技術による新しい肝臓病学の確立

13854015

平成13年度～平成17年度科学研究費補助金
(基盤研究(S)) 研究成果報告書

平成18年4月

研究代表者 金子周一
金沢大学大学院医学系研究科 教授

金沢大学附属図書館



0700-03178-2

ヒトゲノムが解読され、細胞あるいは臓器において発現している万におよぶ遺伝子の変化を同時に包括的に解析するGenomics技術が開発された。生命現象の基本的な要素である遺伝子を包括的に解析することによって疾病の発症や病態の理解、さらに予後の推定や診断治療法の開発が可能になると期待されている。

本研究ではこうした科学技術の進歩を背景に、平成13年度から17年度にかけて各種の肝臓病を対象に包括的な発現遺伝子解析を行い、肝臓の機能および構造と遺伝子発現との関連を明らかにし病態の解析を行った。肝臓において発現している遺伝子のデータベースを構築するとともに、新たな診断や治療法の開発研究、さらに包括的な発現遺伝子情報をもとに、遺伝子よりみた新しい肝臓病学の分野を確立することを具体的な目的とした。Genomics技術としてserial analysis of gene expression (SAGE)、DNA chip、タンパクの2次元電気泳動を用いた。

我々は Genomics 技術を用いることによって従来の医学手法では困難であった B 型と C 型の慢性ウイルス性肝炎の病態の違い、肝発癌過程の違い、原発性胆汁性肝硬変と自己免疫性肝炎の病態の違いを明らかにした。これらの成果はいずれも独創性が高く、一流紙の表紙を飾り、米国学会の招聘講演を受けるなど現在も世界においてこの分野をリードしている。

さらに従来の医学手法では困難であった C 型慢性肝炎患者に対するインターフェロン治療の反応性を治療前に予測する個別化医療の可能性を示し、文部科学大臣賞を受けた。この成果は肝臓領域に限らず広く個別化医療の分野において大きな影響を与えた。

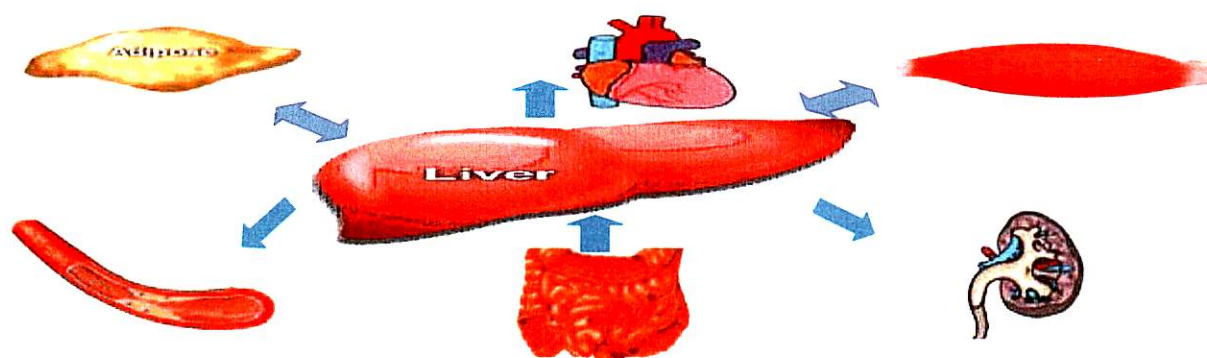
こうした成果にとどまらず今回の最大の成果のひとつは、従来は重要な肝臓病であると考えられなかった代謝疾患の研究である。糖尿病患者や肥満症患者は黄疸や腹水といった肝臓の症状を示すことはなく、また CT, MRI などの画像診断、さらには病理診断を行っても脂肪肝程度を示す程度であるため、従来の医学手法では重要な異常が肝臓に存在するとは考えられてこなかった。しかし、今回の研究によって包括的に発現遺伝子を解析すると、糖尿病患者の肝臓は糖代謝だけでなく脂質代謝、タンパク代謝が大きく変動していた。また糖尿病に肥満が加わることによって肝臓のエネルギー代謝、脂質代謝はさらに大きな変動を示した。こうした代謝の変化だけでなく、糖尿病患者の肝臓においては、全身の動脈硬化をひきおこす生理活性物質の遺伝子発現が亢進していることが明らかとなった。即ち、本研究において、糖尿病・肥満症などを有する患者の肝臓は各種の代謝異常と密接に相互に関連し、加えて動脈硬化、炎症などの疾患と密接に関係している可能性があることを示したのである。

肝臓は、本来、糖・タンパク・脂質の代謝や薬物および異物の解毒を専門とする巨大な臓器である。長い飢餓の時代にあつて、肝臓は摂取された栄養を効率的に利用してブドウ糖など重要な代謝物の血中濃度を一定（ホメオスターシス）に保つ重要な役割を果たしてきた。しかし、飽食の時代になって、一転、肝臓は過剰に摂取される栄養にさらされてい



る。肝臓は旺盛な代謝能力を有しているが、能力を超える栄養を処理できず栄養は全身に運ばれている可能性がある。こうした肝臓の構造と機能および人類の歴史を考慮して我々の研究成果を考察すると、我々の研究成果は 21 世紀の最大の課題である動脈硬化、糖尿病、癌、炎症をはじめ栄養状態が関与する症候群に肝臓が大きく関与している可能性を示したのである。

このように本研究成果は飽食の時代における栄養状態が関与する症候群に対する戦略をたてるうえで、こうした肝臓の状態を肝臓病としてとらえて基盤的な研究を行うことの重要性を示すという誇るべき成果を残すことが出来た。



Genomics技術という、従来にないまったく新規の手法を用いて肝臓病を解析すれば、これまでに解決されていなかった病態などの疑問点を明らかにすることが出来ることは、この手法を用いた他の領域研究の成果からある程度予想されていたことであった。本研究において、実際にいくつかの肝臓病の疑問が解決された。しかし、この手法を用いることによって個人毎の治療法を決定する診断法を開発できたことは当初の予想を超える成果であった。さらに予想外であったことは、この手法を用いることによって、従来は重要な肝臓の異常として認識されなかった肝臓の変化を異常として認識できるようになったことである。

こうした予想を超える成果を達成できたことは、基盤的であるが新規な研究に多額の研究費をいただけたこと、5年間という長期にわたってそれを継続していただいたことが大きかったと考えている。この場を借りて、文部科学省、日本学術振興会および研究を支えていただいた金沢大学の事務職員の方、技術補佐をしていただいた方、討論に加わっていただいた先生方、実際に研究をしていただいた多くの研究者に深謝したい。

目 次

I. 研究課題名	1
II. 課題番号	1
III. 研究組織	1
IV. 交付決定額（配分額）	1
V. 研究発表	2
(1) 学会誌等	2
(2) 口頭発表	5
A. 国内学会	5
B. 国際学会	6
(3) 出版物	7
VI. 研究成果による工業所有権の出願・取得状況	9
VII. 研究成果	10

I. 研究課題名

Genomics 技術による新しい肝臓病学の確立

II. 課題番号

13854015

III. 研究組織

研究代表者：金子周一（金沢大学大学院医学系研究科教授）

研究分担者：本多政夫（金沢大学大学院医学系研究科助教授）

IV. 交付決定額（配分額）

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合 計
平成13年度	31,200,000	9,360,000	40,560,000
平成14年度	19,000,000	5,700,000	24,700,000
平成15年度	19,000,000	5,700,000	24,700,000
平成16年度	11,400,000	3,420,000	14,820,000
平成17年度	11,400,000	3,420,000	14,820,000
総 計	92,000,000	27,600,000	119,600,000

V. 研究発表

(1) 学会誌等

X Yang, P Lu, C Fujii, Y Nakamoto, JL Gao, S Kaneko, PM Murphy, and N Mukaida. Essential contribution of a chemokine, CCL3, and its receptor, CCR1, to hepatocellular carcinoma progression. *Int J Cancer* 118(8):1869-1876, 2006.

E Mizukoshi, Y Nakamoto, H Tsuji, T Yamashita, and S Kaneko. Identification of alpha-fetoprotein-derived peptides recognized by cytotoxic T lymphocytes in HLA-A24+ patients with hepatocellular carcinoma. *Int J Cancer* 118(5):1194-1204, 2006.

K Hayashida, A Daiba, A Sakai, T Tanaka, K Kaji, N Inaba, S Ando, N Kajiyama, H Terasaki, A Abe, M Ogasawara, M Kohara, M Harada, T Okanoue, S Ito, and S Kaneko. Pretreatment prediction of interferon-alfa efficacy in chronic hepatitis C patients. *Clin Gastroenterol Hepatol* 3(12):1253-1259, 2005.

H Ando, H Yanagihara, Y Hayashi, Y Obi, S Tsuruoka, T Takamura, S Kaneko, and A Fujimura. Rhythmic mRNA expression of clock genes and adipocytokines in mouse visceral adipose tissue. *Endocrinology* 146(12):5631-5636, 2005.

M Honda, H Kawai, Y Shirota, T Yamashita, T Takamura, and S Kaneko. cDNA microarray analysis of autoimmune hepatitis, primary biliary cirrhosis and consecutive disease manifestation. *J Autoimmun* 25(2):133-140, 2005.

R Maniratanachote, A Shibata, S Kaneko, I Yamamori, T Wakasugi, T Sawazaki, K Katoh, S Tokudome, M Nakajima, and T Yokoi. Detection of autoantibody to aldolase B in sera from patients with troglitazone-induced liver dysfunction. *Toxicology* 216(1):15-23, 2005.

M Honda, H Kawai, Y Shirota, T Yamashita, and S Kaneko. Differential gene expression profiles in stage I primary biliary cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 100(9):2019-2030, 2005.

H Ando, S Tsuruoka, H Yamamoto, T Takamura, S Kaneko, and A Fujimura. Regulation of cholesterol 7alpha-hydroxylase mRNA expression in C57BL/6 mice fed an atherogenic diet. *Atherosclerosis* 178(2):265-269, 2005.

K Kawaguchi, M Honda, T Yamashita, Y Shirota, and S Kaneko. Differential gene alteration among hepatoma cell lines demonstrated by cDNA microarray-based comparative genomic hybridization. *Biochem Biophys Res Commun* 329(1):370-380, 2005.

H Iida, M Honda, HF Kawai, T Yamashita, Y Shirota, B-C Wang, H Miao, and S Kaneko. Ephrin-A1 expression contributes to the malignant characteristics of α -fetoprotein-producing hepatocellular carcinoma. *Gut* 54(6):843-851, 2005.

M Matsuda, Y Nakamoto, S Suzuki, T Kurata, and S Kaneko. Interferon-gamma-mediated hepatocarcinogenesis in mice treated with diethylnitrosamine. *Lab Invest* 85: 655-663, 2005.

C Fujii, Y Nakamoto, P Lu, K Tsuneyama, BK Popivanova, S Kaneko, and N Mukaida. Aberrant expression of serine/threonine kinase Pim-3 in hepatocellular carcinoma development and its role in the proliferation of human hepatoma cell lines. *Int J Cancer* 114(2):209-218, 2005.

M Honda, T Shimazaki, and S Kaneko. La protein is a potent regulator of replication of hepatitis C virus in patients with chronic hepatitis C through internal ribosomal entry site (IRES) directed translation. *Gastroenterology* 128(2):449-462, 2005.

T Yamashita, M Honda, H Takatori, R Nishino, N Hoshino, and S Kaneko. Genome-wide transcriptome mapping analysis identifies organ-specific gene expression patterns along human chromosomes. *Genomics* 84(5):867-875, 2004.

K Kitamura, Y Nakamoto, S Kaneko, and N Mukaida. Pivotal roles of interleukin-6 in transmural inflammation in murine T cell transfer colitis. *J Leukoc Biol* 76(6):1111-1117, 2004.

T Takamura, M Sakurai, T Ota, H Ando, M Honda, and S Kaneko. Genes for systemic vascular complications are differentially expressed in the livers of type 2 diabetic patients. *Diabetologia* 47(4):638-647, 2004.

Y Nakamoto, T Suda, T Momoi, and S Kaneko. Different procarcinogenic potentials of lymphocyte subsets in a transgenic mouse model of chronic hepatitis B. *Cancer Res* 64(9):3326-3333, 2004.

T Shimakami, M Hijikata, H Luo, YY Ma, S Kaneko, K Shimotohno, and S Murakami. Effect of interaction between hepatitis C virus NS5A and NS5B on hepatitis C virus RNA replication with the hepatitis C virus replicon. *J Virol* 78(6): 2738-2748, 2004.

A Daiba, N Inaba, S Ando, N Kajiyama, H Yatsushashi, H Terasaki, A Ito, M Ogasawara, A Abe, J Yoshioka, K Hayashida, S Kaneko, M Kohara, and S Ito. A low-density cDNA microarray with a unique reference RNA: pattern recognition analysis for IFN efficacy prediction to HCV as a model. *Biochem Biophys Res Co* 315(4): 1088-1096, 2004.

U Fuchizaki, H Miyamori, S Kitagawa, and S Kaneko. Radiofrequency ablation for life-threatening ruptured hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 40(2): 354-355, 2004.

Y Nakamoto, and S Kaneko. Mechanisms of viral hepatitis induced liver injury. *Curr Mol Med* 3(6): 537-544, 2003.

U Fuchizaki, S Kaneko, Y Nakamoto, Y Sugiyama, K Imagawa, M Kikuchi, and K Kobayashi. Synergistic antiviral effect of a combination of mouse interferon-alpha and interferon-gamma on mouse

hepatitis virus. *J Med Virol* 69(2): 188-194, 2003.

H Nagai, M Emi, Y Terada, M Baba, M Shimizu, N Konishi, S Kaneko, K Kobayashi, Y Yumoto, M Ghazizadeh, O Kawanami, and K Matsubara. DNA alterations during multi-step development of human hepatocellular carcinomas revealed by laser capture microdissection. *Hepatol Res* 26(3): 199-208, 2003.

P Lu, Y Nakamoto, Y Nemoto-Sasaki, C Fujii, H Wang, M Hayashi, Y Ohmoto, S Kaneko, K Kobayashi, and N Mukaida. Potential interaction between CCR1 and its ligand, CCL3, induced by endogenously produced interleukin-1 in human hepatomas. *Am J Pathol* 162(4): 1249-1258, 2003.

K Masutomi, EY Yu, S Khurts, I Ben-Porath, JL Currier, GB Metz, MW Brooks, S Kaneko, S Murakami, JA DeCaprio, RA Weinberg, SA Stewart, and WC Hahn. Telomerase maintains telomere structure in normal human cells. *Cell* 114(2): 241-253, 2003.

S Kaneko, and K Kobayashi. Clinical application of a DNA chip in the field of liver diseases. *J Gastroenterol* 38 (Suppl XV): 85-88, 2003.

K Kawaguchi, S Kaneko, M Honda, H Kawai, Y Shiota, and K Kobayashi. Detection of hepatitis B virus DNA in serum from patients with chronic hepatitis B using a DNA microarray method. *J Clin Microbiol* 41(4): 1701-1704, 2003.

Y Nakamoto, S Kaneko, H Takizawa, Y Kikumoto, M Takano, Y Himeda, and K Kobayashi. Analysis of the CD8-positive T cell response in Japanese patients with chronic hepatitis C using HLA-A*2402 peptide tetramers. *J Med Virol* 70(1): 51-61, 2003.

M Hirano, S Kaneko, T Yamashita, H Lou, W Qin, Y Shiota, T Nomura, K Kobayashi, and S Murakami. Direct interaction between nucleolin and hepatitis C virus NS5B. *J Biol Chem* 278(7): 5109-5115, 2003.

Y Nakamoto, S Kaneko, H Fan, T Momoi, H Tsutsui, K Nakanichi, K Kobayashi, and T Suda. Prevention of hepatocellular carcinoma development associated with chronic hepatitis by anti-fas ligand antibody therapy. *J Exp Med* 196(8): 1105-1111, 2002.

K Masutomi, S Kaneko, M Yasukawa, K Arai, S Murakami, and K Kobayashi. Identification of serum anti-human telomerase reverse transcriptase (hTERT) auto-antibodies during progression to hepatocellular carcinoma. *Oncogene* 21(38): 5946-5950, 2002.

Y Shiota, H Luo, W Qin, S Kaneko, T Yamashita, K Kobayashi, and S Murakami. Hepatitis C virus (HCV) NS5A binds RNA-dependent RNA polymerase (RdRP) NS5B and modulates RNA-dependent RNA polymerase activity. *J Biol Chem* 277(13): 11149-11155, 2002.

K Minouchi, S Kaneko, and K Kobayashi. Mutation of p53 gene in regenerative nodules in cirrhotic

liver. *J Hepatol* 37(2): 231-239, 2002.

Y Nakamoto, S Kaneko, and K Kobayashi. Increased susceptibility to apoptosis and attenuated Bcl-2 expression in T lymphocytes and monocytes from patients with advanced chronic hepatitis C. *J Leukocyte Biol* 72(1): 49-55, 2002.

K Arai, K Masutomi, S Khurts, S Kaneko, K Kobayashi, and S Murakami. Two independent regions of human telomerase reverse transcriptase (hTERT) are important for its oligomerization and telomerase activity. *J Biol Chem* 277(10): 8538-8544, 2002.

T Shimazaki, M Honda, S Kaneko, and K Kobayashi. Inhibition of internal ribosomal entry site-directed translation of HCV by recombinant IFN- α correlates with a reduced I α protein. *Hepatology* 35(1): 199-208, 2002.

Y Nakamoto, S Kaneko, K Kobayashi. Monocyte-dependent cell death of T lymphocyte subsets in chronic hepatitis C. *Immunol Lett* 78(3): 169-174, 2001.

T Yamashita, S Kaneko, S Hashimoto, T Sato, S Nagai, N Toyoda, T Suzuki, K Kobayashi, and K Matsushima. Serial analysis of gene expression in chronic hepatitis C and hepatocellular carcinoma. *Biochem Biophys Res Commun* 282(2): 647-654, 2001.

Y Shiota, S Kaneko, M Honda, HF Kawai, and K Kobayashi. Identification of differentially expressed genes in hepatocellular carcinoma with cDNA microarrays. *Hepatology* 33(4): 832-840, 2001.

M Honda, S Kaneko, HF Kawai, Y Shiota, and K Kobayashi. Differential gene expression between chronic hepatitis B and C hepatic lesion. *Gastroenterology* 120(4): 955-966, 2001.

HF Kawai, S Kaneko, M Honda, Y Shiota, and K Kobayashi. Alpha-fetoprotein-producing hepatoma cell lines share common expression profiles of genes in various categories demonstrated by cDNA microarray analysis. *Hepatology* 33(3): 676-691, 2001.

(2) 口頭発表

A. 国内学会

金子周一. 第21回日本薬剤学会年会. ゲノミクス技術と医療における産学官連携. 特別講演. 2006. 3. 16. (金沢)

山下太郎, 本多政夫, 金子周一. 第46回日本消化器病学会大会. 遺伝子の機能とその発現レベルからみた肝細胞癌の多様性. ワークショップ. 2004. 10. 22. (福岡)

西野隆平, 山下太郎, 鷹取 元, 本多政夫, 金子周一. 第40回日本肝臓学会総会. 胆管細胞癌における遺伝子発現プロフィール. 一般演題 (口演). 2004. 6. 3. (東京)

山下太郎, 本多政夫, 金子周一. 第 90 回日本消化器病学会総会. ゲノム規模の遺伝子発現解析を用いた肝細胞癌における脂肪化の意義の検討. シンポジウム. 2004. 4. 21. (仙台)

山下太郎, 本多政夫, 金子周一. 第 7 回日本肝臓学会大会. トランスクリプトームマッピングを用いた肝発癌過程の解析. シンポジウム. 2003. 10. 15. (大阪)

鷹取 元, 山下太郎, 西野隆平, 金子周一. 第 39 回日本肝臓学会総会. 遺伝子発現プロファイルを用いた肝細胞癌治療における分子標的の同定. 一般演題 (口演). 2003. 5. 23. (福岡)

西野隆平, 山下太郎, 鷹取 元, 金子周一. 第 39 回日本肝臓学会総会. Genomic 技術による肝発癌に關与する遺伝子の同定. 一般演題 (口演). 2003. 5. 23. (福岡)

川口和紀, 本多政夫, 山下太郎, 代田幸博, 金子周一. 第 39 回日本肝臓学会総会. マイクロアレイを用いた肝癌培養細胞株の包括的ゲノム構造変化の検出. 一般演題 (口演). 2003. 5. 23. (福岡)

本多政夫, 金子周一, 小林健一. 第 6 回日本肝臓学会大会. cDNA マイクロアレイを用いた自己免疫性肝炎および原発性胆汁性肝硬変症の診断. パネルディスカッション. 2002. 10. 25. (横浜)

金子周一. 第 92 回日本病理学会総会. 肝臓病における DNA チップの意義. シンポジウム. 2003. 4. 23. (福岡)

山下太郎, 金子周一, 小林健一. 第 44 回日本消化器病学会大会. 肝細胞癌における遺伝子発現プロフィールの解析. シンポジウム. 2002. 10. 24. (横浜)

飯田 宏, 河合博志, 金子周一, 本多政夫, 小林健一. 第 38 回日本肝臓学会総会. Serial Analysis of Gene Expression 法を用いた B 型、C 型慢性肝炎と肝細胞癌の包括的遺伝子発現解析. 一般演題 (口演). 2002. 6. 13. (大阪)

山下太郎, 金子周一, 本多政夫, 河合博志, 小林健一. 第 38 回日本肝臓学会総会. Serial Analysis of Gene Expression 法を用いた B 型、C 型慢性肝炎と肝細胞癌の包括的遺伝子発現解析. 一般演題 (口演). 2002. 6. 13. (大阪)

本多政夫, 金子周一, 河合博志, 代田幸博, 山下太郎, 小林健一. cDNA マイクロアレイを用いた自己免疫性肝炎及び原発性胆汁性肝硬変症の解析. 第 88 回日本消化器病学会総会. 一般演題 (口演). 2002. 4. 26. (旭川)

河合博志, 金子周一. 第 88 回日本消化器病学会総会. 包括的遺伝子発現解析法を用いた慢性肝炎・肝臓癌研究の展開. シンポジウム. 2002. 4. 25. (旭川)

代田幸博, 本多政夫, 河合博志, 金子周一, 小林健一. 第 37 回日本肝臓学会総会. cDNA microarray を用いた肝細胞癌 (HCC) gene expression profile の検討. ワークショップ. 2001. 5. 18. (横浜)

河合博志, 金子周一, 本多政夫, 代田幸博, 小林健一. 第 37 回日本肝臓学会総会. 肝組織中の C 型肝炎ウイルス (HCV) の検討. ポスターセッション. 2001. 5. 17. (横浜)

河合博志, 金子周一, 小林健一. 第 87 回日本消化器病学会総会. cDNA microarray による肝細胞癌, 肝硬変, 肝癌細胞株の包括的遺伝子発現プロファイリング. シンポジウム. 2001. 4. 19. (東京)

B. 国際学会

M Honda, T Yamashita, Y Shirota, and S Kaneko. The 55th American Association for The Study of

Liver Disease. Differential gene expression in liver infiltrated lymphocyte and hepatocyte of chronic hepatitis B and C.
Oct 31, 2004. (Boston, U.S.A.)

M Tateno, M Honda, and S Kaneko. The 10th International Meeting on Hepatitis C Virus and Related Viruses. Expression profiling of peripheral blood mononuclear cells from patients with chronic hepatitis C undergoing interferon therapy.
Dec. 5, 2003. (Kyoto, Japan)

M Tateno, M Honda, S Kaneko, and K Kobayashi. The 53rd American Association for The Study of Liver Disease. Expression profiling of peripheral blood mononuclear cells from patients with chronic hepatitis C undergoing interferon therapy.
Nov. 3, 2002. (Boston, U.S.A.)

T Yamashita, S Kaneko, M Honda, and K Kobayashi. The 53rd American Association for The Study of Liver Disease. Genome-wide analysis gene expression in hepatocellular carcinoma complicated in chronic viral hepatitis.
Nov. 3, 2002. (Boston, U.S.A.)

T Takamura, M Honda, H Ando, K Kobayashi, and S Kaneko. The 38th European Association for the Study of Diabetes. Identification of differentially expressed genes in liver of type2 diabetic patients.
Sep. 3, 2002. (Budapest, Hungary)

M Honda, S Kaneko, H Kawai, Y Shiota, and K Kobayashi. The 52nd American Association for The Study of Liver Disease. cDNA microarray analysis of hepatitis tissue lesions : a molecular portrait of chronic hepatitis.
Nov. 11, 2001. (Dallas, U.S.A.)

T Yamashita, S Kaneko, M Honda, H Kawai, K Kobayashi, H Hashimoto, and K Matsushima. The 52nd American Association for The Study of Liver Disease. Comprehensive Gene Expression Profile of Hepatocellular Carcinoma complicated in Viral Hepatitis.
Nov. 11, 2001. (Dallas, U.S.A.)

(3) 出版物

金子周一. 肝臓におけるゲノミクス研究—緒言—. 肝臓 46(10):577-578, 廣濟堂, 2005.

本多政夫, 川口和紀, 山下太郎, 代田幸博, 篁 俊成, 金子周一. 肝診療における cDNA マイクロアレイの応用. 最新医学 60:780-790, 最新医学社, 2005.

本多政夫, 山下太郎, 代田幸博, 金子周一. cDNA アレイを用いた肝細胞がん発症の分子機構. 肝・胆・膵疾患の最新医療 58-64, 先端医療技術研究所, 2003.

本多政夫, 山下太郎, 川口和紀, 代田幸博, 金子周一. 肝癌のジェネティクス. 最新医学 58: 193-203, 最新医学社, 2003.

本多政夫, 金子周一, 河合博志, 代田幸博, 小林健一. DNA マイクロアレイによる肝癌の解析. ゲノム医学 2:41-51, メディカルビュー社, 2002.

本多政夫, 金子周一, 小林健一. 慢性肝炎, 肝細胞癌の cDNA マイクロアレイによる遺伝子発現解析.
Molecular Medicine 39:938-946, 中山出版, 2002.

本多政夫, 金子周一, 河合博志, 代田幸博, 小林健一. 肝癌とマイクロアレイ.
消化器外科 24:1775-1783, へする出版, 2001.

VI. 研究成果による工業所有権の出願・取得状況

「糖尿病の病態と関連して発現変動する遺伝子群」

発 明 人：金子周一、篁 俊成、御簾博文

出 願 人：(有) 金沢大学テーエルオー

出願番号：特願2005-125689

出 願 日：平成17年4月22日

「腫瘍抗原ペプチド」

発 明 者：金子周一、水越英四郎、中本安成、辻 宏和

出 願 人：(有) 金沢大学テーエルオー

出願番号：特願2004-056865

出 願 日：平成16年3月1日

VII. 研究成果

(1) 研究成果のまとめ

研究成果を目的に応じて、1. 肝臓病における包括的発現遺伝子データベース作成、2. 従来から知られている肝臓病の解析、3. 新たな解析法、診断・治療法の開発、4. 従来は肝臓病と考えられていなかった肝臓異常の検出、の4点に分類し以下に簡潔に記入した。

1. 肝臓病における包括的発現遺伝子データベース作成

肝臓における包括的発現遺伝子情報と臨床情報をデータベース化した。1) 世界最大となる正確で系統的な各種肝臓病のヒト肝臓における発現遺伝子データベースを構築した(約300例の肝臓DNAチップ解析、18種の肝臓SAGEライブラリー:合わせて約1,000万遺伝子情報、公開予定)。2) 系統的な肝臓病における発現タンパクデータベース(10ライブラリー、PMF法にて同定済み1,000スポット:公開予定)を作製した。

2. 従来から知られている肝臓病の解析

解析情報を用いて慢性肝炎など従来から肝臓病として知られる疾患の研究を行った。B型およびC型慢性肝炎、自己免疫性肝炎および原発性胆汁性肝硬変、肝癌を解析し発現遺伝子情報を用いることによって包括的発現遺伝子情報からみた疾病の診断および病態解析だけでなく、従来の研究手法で解決できなかった重要な問題点を解決した(Hepatology 2001a, b, 2002, J Exp Med 2002, J Hepatol 2002, Cancer Res 2004, Gastroenterology 2000, 2001, 2005, Gut 2005, 他)。

3. 新たな解析法、診断・治療法の開発

#1を用いることによってヒトにおいても染色体に臓器特異的な発現遺伝子の集積領域があること、これを用いることによって新規肝臓発現遺伝子の探索が可能であることを示した(Genomics 2004)。#1を用いて癌抗原エピトープ候補を抽出し(Int J Cancer 2005, 他)、特許出願した。病態解析だけでなく肝臓疾患の治療方針の決定にもgenomics技術が有用であることを示し(BBRC 2004, 他)、この業績によって平成16年度の産学官連携功労者文部科学大臣賞を受賞した。

4. 従来は肝臓病と考えられなかった肝臓異常の検出

軽度の異常あるいは従来は正常と診断されていた肝臓の解析を行った。多くの成果は特許出願が終了し論文投稿を予定している。糖尿病および肥満を有する症例の肝臓における包括的発現遺伝子は対照群と大きく異なり、それらの異常が各種の代謝異常と密接に関連し、さらには全身の動脈硬化病変の進行にも密接に関係する可能性を示した(Diabetes in revision, Diabetologia 2004)。また、糖尿病患者の肝臓では糖尿病との関連が未だ報告されておらず発現が亢進している分泌型タンパクの70個を特許出願し、順次解析しているところである。うちひとつに強い血管新生作用を有しており特許出願している。

(2) 研究成果の考察と展望

1. 肝臓病における包括的発現遺伝子データベース作成

生命現象の基本的な要素である発現遺伝子情報をSAGEに基づいて系統的に作成した。

正確で世界最大規模のヒト肝臓病発現遺伝子情報をデータベース化は、今後の肝臓研究の基盤となる重要なシーズとなった。

2. 従来から知られている肝臓病の解析

慢性肝炎、肝硬変、肝細胞癌の病態の理解や解析、さらに診断・治療の標的分子や標的経路の探索研究、疾病の予後推定研究に既に展開している。

3. 新たな解析法、診断・治療法の開発

臓器特異的な染色体発現部位を用いた遺伝子の探索や、genomics 情報を用いた遺伝子や経路の探索に展開できる可能性がある。包括的発現遺伝子情報を用いて個別化医療の診断法を開発する研究に展開している。

4. 従来は肝臓病と考えられなかった肝臓における異常の見直し

過栄養状態における肝臓の変化を明らかにすることによって新たな肝臓病の疾病概念を確立するとともに、肝臓機能の破綻によって生じる栄養性肝代謝異常症の診断および治療法開発の基盤となるべき研究につながる。すでにいくつかは新分野研究として展開しつつある。この研究の全体像を下記に示した。

