

遺伝子多型情報解析研究チーム

Laboratory for Medical Informatics

チームリーダー 角田 達彦

TSUNODA, Tatsuhiko

遺伝子配列や環境要因の個人差と疾患との関係という莫大な規模の多変量データを同時に扱い解析することと共に、過去に蓄積された膨大な文献やデータベース上の知識を用いて推論を行うことは、挑戦的な研究課題である。患者を適切に診断し、科学的根拠に基づく治療を行うことは現代の治療体制を大きく変えることとなる。その情報源となるものは SNP を中心とした遺伝子多型と、マイクロアレイなどによる mRNA やタンパク質の発現量の観測データである。それらを統合することによって患者の薬剤感受性を中心とした疾患の現象の解明を行う。実際の臨床の場での効率的な診断手法を確立する工業的役割、薬剤感受性を明らかにすることにより投薬による副作用が回避できるなどの社会的意義がある。また多要因を扱う相関解析の理論的枠組と現実的な求解手法から情報科学へ貢献する。

現在、相関解析理論の有効・現実的なものは世界で皆無であり、情報科学的にも大規模、かつ異質性の高い情報に対する推論アルゴリズムが必要とされることから、実験データと知識ベースに基づく能動的な推論に向けた枠組みを構築することを目標とする。

1. 遺伝子多型情報解析研究

(1) 環境要因などの多要因に対応した相関解析(角田, 山田, 田中, 大西)

疾患へのなりやすさや薬剤感受性、毒性や副作用の強さなどは人によって個人差があるが、それは遺伝子の多型やそれらの組み合わせによって規定されている部分と、環境要因によって規定されている部分、そしてそれらの相互作用によって決まる部分とがある。これらの多要因を扱うには、個々の要因を層別化し部分空間に絞った集団で患者群と一般集団との遺伝子配列の違い、すなわち多型を調べる方法があるが、サンプル数が少なくなることと、要因間の相互作用の推定ができないという問題がある。特に環境要因は離散的属性値および連続的属性値のどちらの可能性もあり、個別に層別化することが難しい。これに対し、多要因を一度に解く方法を理論化するとともに、最尤法を用いたアルゴリズムで推定する方法を提案してきた。ここでは環境要因や複数の SNP の寄与を変数におき、実際のケースコントロール集団の分布に最も適合するパラメータ値を選択するように設計した。しかし 1 つの問題として各遺伝子多型のマーカーの性質が遺伝的にすべて良いわけではない。DNA 上の組換えの頻度の場所による違いや、新生多型により、DNA 上の多型の 1 つ 1 つは安定であるとは言えない。そのため 1 つの SNP だけでなく近接し連鎖する複数の SNP を組み合わせ、ハプロタイプを作った上で検定をするといった工夫が必要になる。また連鎖している領域が分かれば、SNP のタイピングすべき領域を限定できるということ

になる。我々は現在、ヒトゲノム DNA 上の連鎖不平衡とハプロタイプブロックを網羅的に構築している。

(2) タイピング情報収集、自動相関解析システム、作業状況管理システムの構築(山口, 山田, 大西, 田中, 角田, 市橋, 関根, 中村)

患者の疾患に関する情報とタイピング結果を統合するまでには、実験系の状況管理も含め、多くの段階が必要である。東京大学医科学研究所と科学技術振興事業団がデータベース化した SNP の情報をもとにプローブの設計を行い、全患者でタイピングを行い、その結果得られた膨大な情報を、段階ごとに記録し統合していくことになる。実験から得られたデータに不整合がないかどうかをチェックし、疾患に関連する SNP の候補を相関解析によって自動的に発見する。このスクリーニングによって得られた SNP はさらに患者群を増やすことによって絞り込まれ有意かどうかを検討される。当研究センターはタイピング実験から情報解析、疾患遺伝子機能解析を分散的に行う必要があったために、ネットワークを通じたトランスペアレントな環境が不可欠となった。セキュリティとバックアップに万全な策をとりつつ、高速な収集、解析システムを構築した。また疾患関連遺伝子候補周辺の物理地図と連鎖不平衡地図をデータベース化し常に閲覧可能にした。

(3) 神経細胞およびがん細胞での遺伝子発現情報の解析と疾患関連遺伝子、薬剤応答分子マーカーなどの発見(角田, 市橋, 富樫, 松田)

現在、患者の状態をモニタする有力な方法の 1 つは mRNA の発現量を観測することであるが、東京大学医科学研究所で確立したマイクロアレイ技術から得られるそれらのデータを解析し、情報を得る方法を確立してきた。例えば疾患組織と正常組織、あるいは細胞への薬剤投与前と投与後の各遺伝子の発現量を比較し、2 グループ間で遺伝子発現変化に差の見られる遺伝子を Mann-Whitney test や permutation test で選別する。このようにして様々な疾患の病理像や進行性、薬剤感受性や遺伝子誘導などでの遺伝子発現の変化に関わる重要な遺伝子を多数発見した。さらに、これらの遺伝子を多数組み合わせることにより疾患の細分類や薬剤感受性、副作用などに関する個人に応じた診断を行う枠組みを提案した。今後は、遺伝子発現情報と遺伝子多型情報とは相補的な側面、因果関係的な側面を同時に持ち、遺伝的要因と環境要因との間の相互作用を考えるのに大変良い情報源となることから、普遍的な統合の枠組みの構築を目指している。

Research Subjects and Members of Laboratory for Medical Informatics

1. Theoretical Medicine Based on Association Study on Polymorphisms and Epi-genetic Factors

Head

Dr. Tatsuhiko TSUNODA

Members

Mr. Masao YAMAGUCHI

Mr. Akira TOGASHI

Ms. Emi ICHIHASHI

Ms. Kumi MATSUDA

Ms. Kozue FUJISAWA

Visiting Members

Mr. Keita WADA

in collaboration with

Dr. Yusuke NAKAMURA (Lab. for Genotyping, SRC)

Dr. Akihiro SEKINE (Lab. for Genotyping, SRC)

Dr. Aritoshi IIDA (Lab. for Genotyping, SRC)

Mr. Susumu SAITO (Lab. for Genotyping, SRC)

Dr. Shiro MAEDA (Lab. for Diabetic Nephropathy, SRC)

Dr. Toshihiro TANAKA (Lab. for Cardiovascular Diseases, SRC)

Dr. Yozo OHNISHI (Lab. for Cardiovascular Diseases, SRC)

Dr. Koichi OZAKI (Lab. for Cardiovascular Diseases, SRC)

Dr. Kazuhiko YAMAMOTO (Lab. for Rheumatic Diseases, SRC)

Dr. Ryo YAMADA (Lab. for Rheumatic Diseases, SRC)

Dr. Shiro IKEGAWA (Lab. for Bone and Joint Diseases, SRC)

Mr. Akihiko MABUCHI (Lab. for Bone and Joint Diseases, SRC)

Mr. Toshiyuki IKEDA (Lab. for Bone and Joint Diseases, SRC)

Dr. Kazuaki CHAYAMA (Lab. for Therapeutics, SRC)

Dr. Taro SHIRAKAWA (Lab. for Functional Analysis, SRC)

Dr. Mayumi TAMARI (Lab. for Functional Analysis, SRC)

Dr. Kikuko HOTTA (Lab. for Obesity, SRC)

誌 上 発 表 Publications

[雑誌]

(原著論文) * 印は査読制度がある論文誌

Kitahara O., Furukawa Y., Tanaka T., Kihara C., Ono K., Yanagawa R., Nita M. E., Takagi T., Nakamura Y., and Tsunoda T.: "Alterations of gene expression during colorectal carcinogenesis revealed by cDNA microarrays after laser-capture microdissection of tumor tissues and normal epithelia", *Cancer Res.* **61**, 3544–3549 (2001). *

Matsushima-Nishiu M., Unoki M., Ono K., Tsunoda T., Minaguchi T., Kuramoto H., Nishida M., Satoh T., Tanaka T., and Nakamura Y.: "Growth and gene expression profile analyses of endometrial cancer cells expressing exogenous PTEN", *Cancer Res.* **61**, 3741–3749 (2001). *

Lin Y., Ono K., Satoh S., Ishiguro H., Fujita M., Miwa N., Tanaka T., Tsunoda T., Yang K., Nakamura Y., and Furukawa Y.: "Identification of *AF17* as a downstream gene of the β -catenin/T-cell factor pathway, and its involvement in colorectal carcinogenesis", *Cancer Res.* **61**, 6345–6349 (2001). *

Kihara C., Tsunoda T., Tanaka T., Yamana H., Furukawa Y., Ono K., Kitahara O., Zembutsu H., Yanagawa R., Hirata K., Takagi T., and Nakamura Y.: "Prediction of sensitivity of esophageal tumors to adjuvant chemotherapy by cDNA microarray analysis of gene-expression profiles", *Cancer Res.* **61**, 6474–6479 (2001). *

Fujita M., Furukawa Y., Tsunoda T., Tanaka T., Ogawa M., and Nakamura Y.: "Up-regulation of the ectodermal-neural cortex (*ENC1*) gene, a downstream target of the β -catenin/T-cell factor complex, in colorectal carcinomas", *Cancer Res.* **61**, 7722–7726 (2001). *

Suzuki Y., Taira H., Tsunoda T., Mizushima-Sugano J., Sese J., Hata H., Ota T., Isogai T., Tanaka T., Morishita S., Okubo K., Sakaki Y., Nakamura Y., Suyama A., and Sugano S.: "Diverse transcriptional initiation revealed by fine, large-scale mapping of mRNA start sites", *EMBO Rep.* **2**, 388–393 (2001). *

Suzuki Y., Tsunoda T., Sese J., Taira H., Mizushima-Sugano J., Hata H., Ota T., Isogai T., Tanaka T., Nakamura Y., Suyama A., Sakaki Y., Morishita S., Okubo K., and Sugano S.: "Identification and characterization of the potential promoter regions of 1031 kinds of human genes", *Genome Res.* **11**, 677–684 (2001). *

Kato T., Satoh S., Okabe H., Kitahara O., Ono K., Kihara C., Tanaka T., Tsunoda T., Yamaoka Y., Nakamura Y., and Furukawa Y.: "Isolation of a novel human gene, *MARKL1*, homologous to *MARK3* and its involvement in hepatocellular carcinogenesis", *Neoplasia* **3**, 4–9 (2001). *

Yanagawa R., Furukawa Y., Tsunoda T., Kitahara O., Kameyama M., Murata K., Ishikawa O., and Nakamura Y.: "Genome-wide screening of genes showing altered expression in liver metastasis of human colorectal cancers by cDNA microarray", *Neoplasia* **3**, 395–401 (2001). *

Ishiguro H., Tsunoda T., Tanaka T., Fujii Y., Nakamura Y., and Furukawa Y.: "Identification of *AXUD1*, a novel human gene induced by *AXIN1* and its reduced expression in human carcinomas of the lung, liver, colon and kidney", *Oncogene* **20**, 5062–5066 (2001). *

Takei T., Iida A., Nitta K., Tanaka T., Onishi Y., Yamada R., Maeda S., Tsunoda T., Takeoka S., Ito K., Honda K., Uchida K., Tsuchiya K., Suzuki Y., Fujioka T., Ujiie T.,

Nagane Y., Miyano S., Narita I., Gejyo F., Nihei H., and Nakamura Y.: "Association between single-nucleotide polymorphisms in selectin genes and immunoglobulin A nephropathy", *Am. J. Hum. Genet.* **70**, 781–786 (2002). *

Zembutsu H., Ohnishi Y., Tsunoda T., Furukawa Y., Katagiri T., Ueyama Y., Tamaoki N., Nomura T., Kitahara O., Yanagawa R., Hirata K., and Nakamura Y.: "Genome-wide cDNA microarray screening to correlate gene expression profiles with sensitivity of 85 human cancer xenografts to anticancer drugs", *Cancer Res.* **62**,

518–527 (2002). *

Nakamura M., Tsunoda T., and Obokata J.: "Photosynthesis nuclear genes generally lack TATA-boxes: a tobacco photosystem I gene responds light through an initiator", *Plant J.* **29**, 1–10 (2002). *

(総説)

角田達彦: "cDNA マイクロアレイと癌研究: 癌の分類・オーダーメイド治療・癌関連遺伝子の探索", *実験医学* **19**, 726–731 (2001).

角田達彦, 中村祐輔: "21 世紀の遺伝子診断・オーダーメイド医療", *電子情報通信学会誌* **84**, 364–367 (2001).