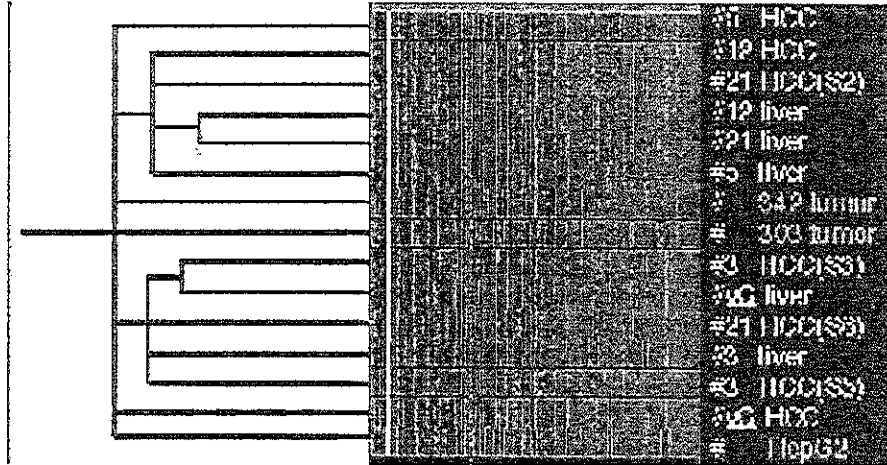


図 4. 肝細胞癌と肝組織の遺伝子発現プロファイルのクラスタリング

FL アレイ上の 6800 遺伝子の中から発現強度の高い遺伝子を用いて二次元クラスタ解析を行った。ヌードマウス腫瘍や細胞株はやや特殊なプロファイルを示した。



2) GeneChip 解析 非癌部と癌部についての発現プロファイルを比較した結果では、その病理組織像が中等分化型であったことを反映して、かなり異なるものであった (図 3)。

さらに、非癌部組織 4 例、癌組織 6 例、ヌードマウス移植腫瘍 2 例、肝癌細胞株 HepG2 についての発現プロファイルと共に遺伝子発現解析ソフト GeneSpring(SiliconGenetics)を用いてクラスタ解析を行った (図 4)。糖原病患者の非癌部肝組織は高分化型肝細胞癌組織と最も近いクラスに属しており、何らかの前がん状態にあることも示唆された。

D. 考察

糖原病 I 型患者に合併した肝細胞癌について、癌組織及び非癌部組織の遺伝子発現パターンを Differential display 法および GeneChip 解析により行い、GeneChip 解析は包括的に発現変化をモニタリングするのに有効であった。Differential display 法で検出された癌特異的に増幅された

DNA 断片については、今後ゲノム情報が蓄積するにつれて由来する遺伝子が明らかになることが期待される。

クラスタ解析は網羅的な遺伝子発現プロファイルによる癌の分子診断への応用の可能性を示した。組織学的な分化度との相関についてさらに検討が必要である。糖原病については非癌部組織と高分化型肝細胞癌との類似性が示唆され、発現変化を来している遺伝子群について詳細な検討を行うとともに、複数の症例を検討することも必要である。

E. 結論

肝細胞癌を合併した糖原病 I 型患者の肝細胞癌組織と非癌部組織について、Differential display 法及び GeneChip 法により、遺伝子の発現変化を解析した。GeneChip 法は発現プロファイルから分子レベルでの分類に有用であると考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Toshifumi Nakamura, Takachika Ozawa, Tsunehisa Kawasaki, Kazuhiko Yasumi, Dong-Yu Wang, Mutsuo Kitagawa, Yasunori Takehira, Katsutoshi Tamakoshi, Masami Yamada, Hideo Kida, Hideo Sugie, Hirotohi Nakamura, and Haruhiko Sugimura. Hepatocellular Carcinoma in Type 1a Glycogen Storage Disease with Identification of a Glucose-6-Phosphatase Gene Mutation in One Family. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 1999; 14(6):553-8.

2. Dong-Yu Wang, Yun-Yan Xiang, Xiao-Jin Li, Mitsuyoshi Hashimoto, Masamitsu Tanaka and Haruhiko Sugimura. Mx11 is a potential cellular target of carcinogens and frequently mutated in experimental rat tumors and tumor cell lines. *Pathology International*, in press.

3. Mitsuyoshi Hashimoto, Dong-Yu Wang, Takaharu Kamo, Yue Zhu, Toshifumi Tsujiuchi, Yoichi Knishi, Masamitsu Tanaka, Haruhiko Sugimura. Isolation and localization of Type IIb Na/Pi cotransporter in the developing rat lung. *American J Pathol*. In press.

4. 中村俊文、玉腰勝敏、北川陸生、竹平安則、山田正美、松下雅広、川村欣也、高木正博、住吉信一、岩岡泰志、室久敏三郎、木田栄郎、大田大作、小沢享史、川崎恒久、次木稔、楢村春彦。家族内発症した糖原病 1a 型成人の 3 例—肝細胞癌合併例と同胞 2 人の臨床的検討 示唆に富む肝疾患（第一回日本肝臓学会大会記念誌）吉田俊巳、三浦義明編 新興医学出版社、東京

2. 学会発表

G. 知的所有権の所有状況

1. 特許取得 なし

2. 実用新案登録 なし

3. その他 なし

IV.研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

| 刊行書籍又は雑誌名（雑誌のときは雑誌名、巻号数、論文名） | 刊行年月日 | 刊行書店名 | 執筆者氏名 |
|---|-------|-------------|--|
| Journal of Atherosclerosis and Thrombosis The gene expression profile of human umbilical vein endothelial cells stimulated by tumor necrosis factor α using DNA microarray analysis. | 2000 | | Takeshi Murakami, Chikage Mataka, Chizuru Nagao, Michihisa Umetani, Youichiro Wada, Masami Ishii, Shyuichi. Tsutsumi, Takahide Kohro, Aki Saiura, Hiroyuki Aburatani, Takao Hamakubo and Tatsuhiko Kodama. |
| Journal of Atherosclerosis and Thrombosis A novel zinc finger protein mRNA in human umbilical vein endothelial cell is profoundly induced by tumor necrosis factor α . | 2000 | | Chikage MATAKI, Takeshi MURAKAMI, Michihisa UMETANI, Youichiro WADA, Masami ISHII, Shuichi TSUTSUMI, Hiroyuki ABURATANI, Takao HAMAKUBO and Tatsuhiko KODAMA. |
| Journal of Gastroenterology and Hepatology 14(6):553-8. Hepatocellular Carcinoma in Type 1a Glycogen Storage Disease with Identification of a Glucose-6-Phosphatase Gene Mutation in One Family. | 1999 | | Toshifumi Nakamura, Takachika Ozawa, Tsunehisa Kawasaki, Kazuhiko Yasumi, Dong-Yu Wang, Mutsuo Kitagawa, Yasunori Takehira, Katsutoshi Tamakoshi, Masami Yamada, Hideo Kida, Hideo Sugie, Hirotoshi Nakamura, and Haruhiko Sugimura. |
| Pathology International Mxl1 is a potential cellular target of carcinogens and frequently mutated in experimental rat tumors and tumor cell lines. | 2000 | | Dong-Yu Wang, Yun-Yan Xiang, Xiaojin Li, Mitsuyoshi Hashimoto, Masamitsu Tanaka and Haruhiko Sugimura. |
| American J Pathol Isolation and localization of Type IIb Na/Pi cotransporter in the developing rat lung. | 2000 | | Mitsuyoshi Hashimoto, Dong-Yu Wang, Takaharu Kamo, Yue Zhu, Toshifumi Tsujiuchi, Yoichi Knishi, Masamitsu Tanaka, Haruhiko Sugimura. |
| 遺伝子医学 4(1) オリゴDNAチップによる遺伝子発現解析 | 2000 | メディカルド ウ | 油谷浩幸 |
| 生物の化学 遺伝 54(4) ヒト遺伝子解析とDNAチップ | 2000 | 裳華房 | 油谷浩幸 |
| 示唆に富む肝疾患（第一回日本肝臓学会大会記念誌）吉田俊巳、三浦義明編 家族内発症した糖尿病1a型成人の3例—肝細胞癌合併例と同胞2人の臨床的検討 | 1999 | 新興医学出版 社 | 中村俊文、玉腰勝敏、北川陸生、竹平安則、山田正美、松下雅広、川村欣也、高木正博、住吉信一、岩岡泰志、室久敏三郎、木田栄郎、大田大作、小沢享史、川崎恒久、次木稔、梶村春彦。 |