

平成 28 年度厚生労働科学研究費補助金  
難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）  
分担研究報告書

新規疾患；TAFRO 症候群の確立のための研究

研究分担者 石垣靖人 金沢医科大学総合医学研究所 教授

**研究要旨**

将来における網羅的な遺伝子発現解析に備えて、データベースや解析プラットフォームの準備を進めている。

**A. 研究目的**

TAFRO 症候群における遺伝子発現変動を解析することにより、診断の精度向上、疾患の原因解明および新規治療法の開発を目指す。

**B. 研究方法**

マイクロアレイ及び次世代シーケンサーの活用により細胞内およびエクソソーム中の RNA 分子を解析する。また、データベースを活用することにより、既に報告された他疾患のデータとの比較を行う。

（倫理面への配慮）

事前に適切な委員会での審査を受けて承認を得られた後に研究を実施する。

**C. 研究結果**

TAFRO 以外の疾患や細胞モデルでの解析を実施中であり、得られた経験を本研究に活かしていく予定である。また、公共データベース検索等により参考となりそうなデータセットの収集をおこなった。

**D. 考察**

近年は次世代シーケンサーが解析の主流となりつつあるが、安価でアナリストの負担が少ないマイクロアレイも十分に利用価値がある。スクリーニング的にデータを取る場合にはマイクロアレイでも十分な情報をえることができる場合もある。また RNA 編集の変化を解析したり、エクソソーム内や血液中の核酸を解析する場合には次世代シーケンサーの方が有利である。

**E. 結論**

TAFRO 症候群解明に向けて十分な準備を調えるべきであり、検体の選択と解析対象数については事前から十分な検討が必要と考えられる。

**F. 健康危険情報**

特になし

**G. 研究発表**

**1. 論文発表**

Yoshitomi Y, Ikeda T, Saito H, Yoshitake Y, Ishigaki Y, Hatta T, Kato N, and Yonekura H. JunB regulates angiogenesis and neurovascular parallel alignment in mouse embryonic skin. *J Cell Sci.* (in press)

Tomosugi N, Yamamoto S, Takeuchi M, Yonekura H, Ishigaki Y, Numata N, Katsuda S, Sakai Y. Effect of collagen tripeptide on atherosclerosis in healthy humans. *J Atheroscler Thromb* (in press)

Zou J, Wang M, Uchimi O, Shui Y, Ishigaki Y, Liu X, Tajima N, Akai T, Iizuka H, Kato N. Learning impairment by minimal cortical injury in a mouse model of Alzheimer 's disease. *Brain Res*1637:56-63 (2016)

Higashi K, Yamagishi T, Ueda Y, Ishigaki Y, Shimasaki M, Nakamura Y, Oguchi M, Takegami T, Sagawa M, Tonami H. Correlation of HIF-1a/Hif-2a expression with FDG uptake in lung adenocarcinoma. *Ann Nuc Med* 30:708-715 (2016)

Srivastava SP, Shi S, Kanasaki M, Nagai T, Kitada M, He J, Nakamura Y, Ishigaki Y, Kanasaki K, Koya D.; Effect of antifibrotic microRNAs crosstalk on the action of

N-acetyl-seryl-aspartyl-lysyl-proline in diabetes-related kidney fibrosis. *Sci Rep.* 6:29884 (2016)

Tatsuno T, Nakamura Y, Ma S, Tomosugi N, Ishigaki Y; Nonsense-mediated mRNA decay factor Upf2 exists in both the nucleoplasm and the cytoplasm. *Mol Med*

Rep 14:655-660(2016)

Masaki Y, Kawabata H, Takai K, Kojima M, Tsukamoto N, Ishigaki Y, Kurose N, Ide M, Murakami J, Nara K, Yamamoto H, Ozawa Y, Takahashi H, Miura K, Miyauchi T, Yoshida S, Momoi A, Awano N, Ikushima S, Ohta Y, Furuta (Igarashi) N, Fujimoto S, Kawanami (Iwao) H, Sakai T, Kawanami T, Fujita Y, Fukushima T, Nakamura S, Kinoshita T, Aoki S; Proposed diagnostic criteria, disease severity classification and treatment strategy for TAFRO syndrome, 2015 version. Int J Hematol 103:686-692 (2016)

Omata Y, Tharasegaran S, Lim YM, Yamasaki Y, Ishigaki Y, Tatsuno T, Maruyama M, Tsuda L. Expression of amyloid- in mouse cochlear hair cells caused early-onset auditory defect against high frequency sound stimulation. Aging 8:427-440(2016)

Ikeda T, Yoshitomi Y, Saito H, Shimasaki T, Yamaya H, Kobata T, Ishigaki Y, Tomosugi N, Yoshitake Y, Yonekura H. Regulation of soluble Flt-1 (VEGFR-1) production by hnRNP D and protein arginine methylation. Mol Cell Biochem 413:155-164 (2016)

## 2. 学会発表

RNA 結合タンパク Y14 の細胞内局在機構の解析  
辰野 貴則、馬 清峰、中村 有香、石垣 靖人  
第 39 回日本分子生物学会  
2016 年 11 月  
横浜

Phos-tag を利用した腫瘍細胞における核内タンパク質群のリン酸化制御機構の解明  
石垣靖人、辰野 貴則、中村 有香、馬 清峰  
第 67 回日本電気泳動学会 シンポジウム  
2016 年 8 月  
釧路

TAFRO 症候群の診断基準・診療ガイドラインの作成  
正木康史,川端 浩,高井和江,佐藤康晴,小島 勝,岩城慶子,青木定夫,塚本憲史,石垣靖人,黒瀬 望,藤本信乃,三浦勝浩,中村栄男,木下朝博  
第 56 回日本リンパ網内系学会総会  
2016 年 9 月  
熊本

Tpm2K0 マウスによる水晶体の蛋白発現と組織変化  
柴田哲平、柴田伸亮、柴田奈央子、石垣靖人、清川悦子、伊川正人、佐々木洋、久保江理  
第 55 回日本白内障学会総会・第 42 回水晶体研究会  
2016 年 7 月  
盛岡

CRISPR-Cas9 システムを用いた Tpm2 ノックアウトマウスの白内障

柴田哲平、柴田伸亮、柴田奈央子、石垣靖人、清川悦子、伊川正人、佐々木洋、久保江理  
第 120 回日本眼科学会総会  
2016 年 4 月  
仙台

## H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

該当なし