

「テーラーメイド医療を目指したゲノム情報活用基盤技術」
平成14年度採択研究代表者

加藤 規弘

(国立国際医療センター研究所 部長)

「高血圧関連疾患に関する多面的なゲノム疫学研究」

1. 研究実施の概要

【研究のねらい】

血圧という量的形質に対して、個々の遺伝子は“マイルドな”遺伝効果しか持たず、食事などの環境要因によって大きく影響されると推定されている。従って、遺伝と環境の相互作用という視点から双方の要因を同定し、さらに中間的形 (intermediate phenotype) を指標としながら作用機序を詳細に検証していく必要がある。そのために、(1) 基盤的研究資源の開発と整備、(2) 病因・病態メカニズムの解明を目指した多段階的なコホート研究体制の構築、(3) ゲノム情報に基づく高血圧関連疾患の予防と薬剤感受性 (有効性と副作用) の個人差の解明、そしてこれらの成果に基づいた、(4) 高血圧関連疾患のテーラーメイド医療戦略の策定、を行うことが本研究の目的である。

【研究成果】

本研究は平成14年11月から開始された。平成14年度は、主に『解析対象とする遺伝子座とSNPsの選出』に関する基盤研究の推進と、『コホート研究体制の整備』にポイントを置いて研究を進めた。

『解析対象とする遺伝子座とSNPsの選出』

① コンジェニックラット解析とsynteny検索

我々がこれまでに行ってきたSHR系統におけるゲノムスキャンの結果に基づき、14染色体領域のコンジェニック系統を作成している (SHR由来が6系統とSHRSP由来が8系統)。現在、3世代の戻し交配が終わった段階である。

② 「疾患ベース」のマーカー・スタンダード整備

動脈硬化関連候補遺伝子として151の候補遺伝子を選出し、direct sequenceを行って、日本人におけるSNPデータベースを整備する。平成14年度末までに107遺伝子座に関してほぼデータベース化を終了した。

③ 薬剤感受性の個人差の解明に向けたSNPsデータベースの構築

モデル動物として脳卒中易発症SHR (SHRSP) を用い、アンジオテンシンII受容体拮抗薬 (ARB) とスタチン系薬剤を投与した際の、臓器・組織レベルでの発現変化をDNA microarrayによって検索する。すでに投与薬剤量や投与期間を決定するための予備実

験に着手した。

④ゲノム規模での転写調節因子結合配列の同定

酵母one-hybrid systemをベースとした転写調節因子結合配列の系統的クローニングによって、動脈硬化性疾患に重要な転写調節因子に関して、その標的遺伝子の同定とrSNPsの探索を行う。HNF4を最初のターゲットとして実験を進めた。

『コホート研究体制の整備』

高血圧の成因に着目した「尼崎研究」、脳卒中、特に高血圧をベースとした脳硬塞に着目した「島根研究」を2つの柱とし、愛媛の地域・職域集団や専門医療機関でのコホート研究も組み合わせていく。

【今後の見通し】

これらの成果を踏まえ、平成15年度は以下の作業を行う予定である（番号は上記【研究成果】に対応）。

『解析対象とする遺伝子座とSNPsの選出』

- ①コンジェニックラット解析：作成中のコンジェニック系統に関して、primaryコンジェニックラットを完成する。
- ②動脈硬化関連SNPデータベース：残り44遺伝子座を完成するとともに、これらのSNPをtypingして疾病との関連研究を行う。
- ③pharmacogenomics：投与薬剤量や投与期間を決定するための予備実験から本実験に移行する。
- ④転写調節因子：HNF4以外の核内転写調節因子に関しても結合配列を探索する。

『コホート研究体制の整備』

尼崎研究に関してはサンプル収集を終え、島根研究に関してはコホートの収集を開始する。また専門医療機関でのコホートとして特に薬剤反応性スタディ用パネルの収集を開始する。

2. 研究実施体制

コンジェニックラット解析グループ

- ①研究分担グループ長：加藤規弘（国立国際医療センター研究所、部長）
- ②研究項目：高血圧ラット由来のコンジェニックラット作成、機能解析、ヒトsyntenyの検索

SNPsデータベース構築グループ

- ①研究分担グループ長：加藤規弘（国立国際医療センター研究所、部長）
- ②研究項目：日本人における「疾患ベース」のマーカー・スタンダードの整備、薬剤感受性の個人差解明に向けたSNPsデータベースの構築

転写調節因子解析グループ

- ①研究分担グループ長：加藤規弘（国立国際医療センター研究所、部長）
- ②研究項目：ゲノム規模での転写調節因子結合配列の同定とrSNPsの網羅的探索

尼崎研究グループ

①研究分担グループ長：加藤規弘（国立国際医療センター研究所、部長）

②研究項目：代表的な都市化した地域集団でのコホート研究

島根研究グループ

①研究分担グループ長：加藤規弘（国立国際医療センター研究所、部長）

②研究項目：無症候性脳硬塞及びラクナ硬塞のコホート研究