

「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

戸田 達史

(大阪大学大学院医学系研究科 教授)

「ゲノム解析によるパーキンソン病遺伝子同定と創薬」

1. 研究実施の概要

パーキンソン病 (PD) は多因子遺伝性疾患と考えられ、家族性PDの原因遺伝子として α -synuclein や parkin、DJ-1、NR4A2 遺伝子が発見されたが、患者の大部分を占める孤発性PDでは疾患感受性遺伝子は同定されていない。

また孤発例では、振戦を主体とする群、抗パーキンソン病薬で副作用を起こしやすい群など、その経過・中心となる症状・薬剤の効果は患者により異なり、このことは従来PDとして一括して行われていた遺伝解析に階層化を可能にし、遺伝子多型によって患者個人個人に必要な薬剤を必要な量投与するオーダーメイド医療が可能であることを意味する。

本研究では、1) ゲノムワイドマイクロサテライト関連解析、多数の候補遺伝子SNPに基づく階層化を考慮した大規模関連解析、または罹患同胞対法などのノンパラメトリック連鎖解析などを行い、疾患感受性遺伝子を同定する、2) SNPと各薬剤への反応性、副作用との関連を明らかにしテーラーメイド治療法を確立する、3) 同定された疾患感受性遺伝子の機能解析、蛋白構造解析などに基づく網羅的薬剤候補化合物探索と日本発のパーキンソン病創薬、を行う。

本研究によりパーキンソン病疾患感受性遺伝子が同定され我が国から根本的なパーキンソン病薬が開発されれば、全世界にインパクトを与えることができると考える。

本研究は平成14年11月から開始され、今年度は以下の結果を得た。階層化も考慮した関連解析に使用可能な詳細な臨床データのある患者検体を約800検体まで増やした。日本全国の神経内科専門医約3700名に対して広くアンケート調査を行い、PD家族例を約270家系発掘した。pooled DNA法によるゲノムワイドマイクロサテライト関連解析を開始し、現在までに30,000マーカーのうち約7800個のマーカーの解析を行い、いくつかの領域で10の-6乗オーダーの有意差を得ている。

これらを踏まえ、平成15年度は以下を行う予定としている。

- ・ pooled DNAによるゲノムワイドマイクロサテライト関連解析→約30000個のマーカーの一次スクリーニングを終了させ、さらに今年度中に二次、三次スクリーニングまで終了させたい。
- ・ PD孤発例のさらなる収集と患者群の細分化

- ・多数の候補遺伝子による大規模なSNP関連解析
- ・家族発症例の収集とノンパラメトリック連鎖解析→同胞発症例をオールジャパン体制で調査し他施設と協力して大規模で収集するとともに、多発大家系を見出す。
- ・単一遺伝子異常で起こる家族性パーキンソン病の原因遺伝子単離→単一遺伝子異常は一方で孤発型パーキンソン病のリスク因子となりうるし、病態解析、創薬にも重要である。未だ同定されていない家族性パーキンソン病の原因遺伝子単離を目指す。
- ・DNAチップによる疾患関連遺伝子の探索
- ・ゲノムマーカーのスタンダード整備

2. 研究実施体制

ゲノムワイド解析・総括グループ

- ①研究分担グループ長：戸田達史（大阪大学大学院医学系研究科、教授）
- ②研究項目：総括、ゲノムワイドマイクロサテライト関連解析、多数の候補遺伝子による大規模なSNP関連解析、DNAチップによる疾患関連遺伝子の探索

ターゲット遺伝子解析・検体収集グループ

- ①研究分担グループ長：村田美穂（東京大学大学院医学系研究科、助手）
- ②研究項目：PD弧発例のさらなる収集・細分化とターゲット遺伝子多型について焦点をあてた危険因子の同定、患者の症状、薬剤効果、副作用などに寄与するSNP探索

マイクロサテライト基盤整備グループ

- ①研究分担グループ長：猪子英俊（東海大学医学部、教授／生物情報解析研究センター）
- ②研究項目：ゲノムワイドマイクロサテライト関連解析とゲノムマーカーのスタンダード整備

パーキンソン病創薬グループ

- ①研究分担グループ長：平井圭介（武田薬品工業（株）、主席研究員）
- ②研究項目：同定された疾患感受性遺伝子に基づいたパーキンソン病創薬