

「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15年度採択研究代表者

井ノ上 逸朗

(東京大学医科学研究所 ゲノム情報応用診断 客員助教授)

「sub-common disease の感受性遺伝子同定と個人型易罹患性診断への応用」

1. 研究実施の概要

SNPデータベースは急速に充実し、SNP解析による個人差医療のインフラは整備されている。疾患感受性、薬剤感受性に関与するSNPは個人差医療の重要な鍵を握る。しかしながら、300-1000万といわれる全ゲノムに存在するSNPすべてのタイピングは時間、労力、費用の面から現実的でない。また遺伝因子の弱い疾患では感受性遺伝子が同定できても、その機能的関与が捉えにくくまた個人の将来予測に応用することは困難である。本研究では、比較的遺伝背景の強い、脳動脈瘤、後縦靭帯骨化症、そして家族性甲状腺癌といったsub-common diseaseを対象とし、ゲノム全域連鎖解析でマップされた領域から効率の良いポジショナル（候補）クローニングをおこない、疾患感受性遺伝子を同定する。そして遺伝要因、生活習慣、環境要因の関与を統合した量的形質モデルを構築し、集団から個人への関与を明らかにする。そして個人型易罹患性診断への応用を目指し、テーラーメイド医療の実現を目指す。

比較的遺伝背景の強いsub-common diseaseではあるが、遺伝様式、浸透度などの事前決定はできないので、ノンパラメトリック連鎖解析をおこなう。脳動脈瘤において114罹患同胞対でのゲノム全域スクリーニングで5、7、14番染色体に連鎖を認めた。後縦靭帯骨化症において141対のスクリーニングで21番染色体に連鎖を確認できている。また連鎖領域からの感受性遺伝子同定作業も進行中である。家族性甲状腺癌は310家系が登録されており、現時点で60対の収集ができ、近日中に46対の収集が見込まれているのでゲノム全域スクリーニングを開始する。ノンパラメトリック連鎖解析ではおよそ10cMにおよぶ連鎖を認め、領域には100個以上の遺伝子が存在するので連鎖不平衡解析によるピンポイントが必要となる、そのためには効率的なSNPタイピング確立、統計解析が求められる。SNPタイピングはハイスループットであるTaqMan assay-on-demandを用いる。連鎖不平衡の検討、Permutation法を加えたハプロタイプ解析により疾患感受性遺伝子を同定する。すでに必要なプログラム (SNPalyze) はダイナコムと共同で開発し、膨大なSNP情報を迅速に処理できる。

これまでのSNPでの遺伝疫学研究は集団での易罹患性（リスク）を示しており、個人がどの程度病気に罹りやすいかにはまったくアプローチされていなかった。SNPデータ、生

活習慣、臨床検査データを組み合わせ、ベイズ理論を展開することにより個人の疾患予測をおこなう未来型診断システムを提案し、実用プログラム化を目指す。特に個人の易罹患性は連続的な変数を示すという量的変数の理論とそれがある閾値を越えたとき発症するという閾値モデルの考えに基づき、variance component modelを展開することで遺伝情報、生活習慣、臨床データなどを組み込んだ易罹患性モデルを構築し、将来予測へ繋げる。

2. 研究実施体制

疾患遺伝子研究グループ

- ① 研究分担グループ長：井ノ上 逸朗（東京大学 医科学研究所、客員助教授）
- ② 研究項目：
 - 1) 脳動脈瘤、後縦靭帯骨化症の遺伝素因の解明
 - 2) variance component モデルの構築

家族性甲状腺癌解析グループ

- ① 研究分担グループ長：小島 俊男（理化学研究所、チームリーダー）
- ② 研究項目：家族性甲状腺癌の遺伝子同定

易罹患性予測プログラム開発グループ

- ③ 研究分担グループ長：羽田 明（千葉大学 医学部、教授）
- ④ 研究項目：個人型易罹患性予測プログラムの開発