

「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

松田 文彦

(京都大学大学院医学研究科 教授)

「日仏共同体制による人種間ゲノム多型の比較解析」

1. 研究実施の概要

生活習慣病の発症や進行とゲノム上の一塩基多型 (SNP) との相関を解析するには、異なるSNPパターンを持つ違う人種間で、同一疾患において個々のSNPやハプロタイプがどう病気とかかわるのかを体系的に理解することが極めて重要である。本研究では、癌と免疫系の疾患を対象を限定して病気に関連した多型の同定を目標に、日仏共同研究体制で日本人と白人のゲノムの比較解析をおこなう。免疫とDNA修復に関連した遺伝子のSNPの大部分を同定し、その情報を用いて、蛋白質の機能と発現に関係し、疾患に直結するSNPのジェノタイピングを疫学的規模で効率よく行なう。そして人種的偏差を加味した、病気のマーカーとなるSNP、機能に直結したSNPのデータベースを、最新のバイオインフォマティクスや生物統計学の手法をもちいて最小限の時間とコストで構築する。これは日本人特有の疾患・体質の遺伝的要素を特定できるという点で、単純な疾患別SNPデータよりはるかに有用なデータになると期待される。さらに、同定したSNPが遺伝子機能に与える生物学的影響について、SNPをもつDNA修復遺伝子の機能を細胞レベルで容易に判定できるニワトリ細胞株を用いたユニークな系をもちいて調べ評価する。

2. 研究実施体制

松田グループ

- ① 研究分担グループ長： 松田 文彦 (京都大学大学院 医学研究科、教授)
- ② 研究項目：人種間ゲノム多型情報の解析システムの構築

成果：免疫関連遺伝子のSNP検索に必要なオリゴヌクレオチドプライマーの設計を、約140遺伝子について行った。得られたプライマーの配列をCNGへ提供して、白人、日本人のSNP同定を開始した。また、データベース構築に取りかかり、そのためのハードウェアの選択とシステム構築のデザインスタディーを行った。そのため技術補助員をCNGへ派遣し、データの日本への移行の準備を行った。

園田グループ

- ① 研究分担グループ長： 園田 英一郎（京都大学大学院 医学研究科、助教授）
- ② 研究項目：多型・変異をもつヒト DNA 修復遺伝子機能の迅速同定法の開発
成果：ヒトcDNAを細胞に導入するためのベクターの構築をおこない、テスト断片を用いてベクターが機能することを確認した。またヒト遺伝子導入細胞を用いたバイオアッセイ（放射線、紫外線、抗がん剤など）の改良に努め、導入した遺伝子の生物学的機能をより正確に測定できるシステムを確立した。

辻本グループ

- ① 研究分担グループ長： 辻本 豪三（京都大学大学院 薬学研究科、教授）
- ② 研究項目：高精度ハイスループット SNP 解析技術による SNP 部位の確認
成果：プライマー伸長反応を基盤とする高精度ハイスループットSNP解析技術の実現に向けて、multiplex化を行なうための予備実験を行った。当研究室で共同開発されたプライマー設計用のソフトウェアを、multiplexで反応を行えるPCR断片を増やせるように改良し、それを用いてオリゴヌクレオチドをデザインした。次年度はその有効性をPCR反応を実際に行うことで検証する。

白川グループ

- ① 研究分担グループ長： 白川 太郎（京都大学大学院 医学研究科、教授）
- ② 研究項目：アレルギー疾患関連遺伝子項目の相互作用ネットワークの構築と機能解析
成果：日本人の喘息、アトピー患者からのサンプル・臨床情報の収集を行った。

Lathropグループ

- ① 研究分担グループ長： Mark Lathrop（General Director）
- ② 研究項目：多因子型遺伝病の多人種間の比較解析
成果：免疫関連遺伝子群、DNA修復遺伝子群のSNP同定作業を行った。免疫関連遺伝子に関しては、機能から選び出した約160遺伝子について、白人の検体を用いたSNP同定を開始した。年度末までに、そのうち60遺伝子のSNP同定を終え、また残りに関しても、全エクソンの約30%の解析を終えた。DNA修復遺伝子に関しては、機能から選んだ120個の遺伝子のうち60個について、白人、日本人、アフリカ人、タイ人のDNAそれぞれ32検体を用いて、SNP同定を終了した。残りの60個については、白人での同定を終了した。また、平成16年度からのDNA修復遺伝子の機能解析に向けて、DNA修復遺

子のうちSNP同定を終えたものに関して、ハプロタイプ推定をおこない、候補遺伝子をしぼった。またmRNA抽出のための細胞の培養を終え、得られたmRNAからcDNA合成を行い、ベクターへの組み込みが即時行える材料を揃えた。