

領域評価資料 添付資料 (CREST)

研究領域「テラーメイド医療を目指したゲノム情報活用基盤技術」

1. 応募件数・採択件数

採択年度	応募件数	面接件数	採択件数
平成 14 年度	5 6	1 2	5
平成 15 年度	4 7	1 3	4
平成 16 年度	4 8	1 0	4
採 択 数 計			1 3

2. 研究実施体制

平成 14 年度採択研究課題

「高精度ゲノムアレイの開発と疾患遺伝子の探索」

研究代表者：稲澤譲治（東京医科歯科大学難治疾患研究所 教授）

(1) 高精度ゲノムアレイの開発と疾患遺伝子の探索研究グループ

研究分担グループ長：稲澤譲治（東京医科歯科大学難治疾患研究所 教授）

研究項目：高精度ゲノムアレイの技術開発とテラーメイド医療に向けた疾患遺伝子の探索ならびに同定と研究総括

(2) 組織アレイ開発グループ

研究分担グループ長：津田均（防衛医科大学校 助教授）

研究項目：組織アレイ技術による high-throughput 発現解析技術の開発

(3) メンブレンアレイ開発グループ

研究分担グループ長：細田文恵（国立がんセンター研究所 主任研究官）

研究項目：メンブレンを用いた CGH アレイ技術の開発

(4) 癌多段階病変解析グループ

研究分担グループ長：金井弥栄（国立がんセンター研究所 部長）

研究項目：マイクロダイセクション組織による癌多段階病変ゲノム異常解析

(5) 発現解析グループ (1)

研究分担グループ長：今井高志（(財)放射線医学総合研究所・フロンティア研究センター プロジェクトリーダー）

研究項目：cDNA マイクロアレイによる発現解析

(6) 発現解析グループ (2)

研究分担グループ長：江見充（日本医科大学老人病研究所 教授）

研究項目：cDNA マイクロアレイによる発現解析

(7) 造血器腫瘍解析グループ (H17/3 離脱)

研究分担グループ長：小川誠司（東京大学大学院医学系研究科 特任助教授）

研究項目：造血器腫瘍のゲノムアレイ解析

(8) 食道癌解析グループ

研究分担グループ長：嶋田裕（京都大学大学院医学研究科 講師）

研究項目：食道癌のゲノム異常解析

(9) 小児癌解析グループ

研究分担グループ長：杉本徹（京都府立医科大学 教授）

研究項目：小児腫瘍のゲノム異常解析

(10) 胃癌解析グループ

- 研究分担グループ長：山岸久一（京都府立医科大学 教授）
研究項目：胃癌のゲノム異常解析
- (1 1) 婦人科腫瘍解析グループ
研究分担グループ長：坂本優（佐々木研究所附属杏雲堂病院 部長）
研究項目：婦人科腫瘍のゲノム異常解析
- (1 2) X LMR 解析グループ
研究分担グループ長：松尾雅文（神戸大学大学院医学系研究科 教授）
研究項目：X染色体異常症のアレイ解析
- (1 3) てんかんゲノム解析グループ
研究分担グループ長：山川和弘（理化学研究所脳科学総合研究センター チームリーダー）
研究項目：てんかんの微細染色体異常解析
- (1 4) 肝胆膵腫瘍解析グループ
研究分担グループ長：有井滋樹（東京医科歯科大学大学院 教授）
研究項目：肝胆膵腫瘍のゲノム異常解析
- (1 5) 口腔頸部癌解析グループ
研究分担グループ長：天笠光雄（東京医科歯科大学大学院 教授）
研究項目：口腔頸部領域腫瘍のゲノム異常解析
- (1 6) アレイスキナ解析ソフト開発グループ
研究分担グループ長：正木 克典（日立ソフトウェアエンジニアリング（株）ライフサイエンス本部バイオインフォマティクス開発部 部長）
研究項目：ゲノムアレイスキナおよび解析ソフトウェアの開発

「高血圧関連疾患に関する多面的なゲノム疫学研究」

研究代表者：加藤規弘（国立国際医療センター研究所 部長）

- (1) コンジェニック・ラット解析グループ
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）
主なグループメンバー：並河徹（島根大学医学部 教授）
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
- (2) SNPs データベース構築グループ
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）
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
- (3) 転写調節因子解析グループ
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）
主なグループメンバー：柳内和幸（国立国際医療センター研究所 室長）
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
- (4) 尼崎研究グループ
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）
主なグループメンバー：荻原俊男（大阪大学大学院医学系研究科 教授）
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（尼崎研究）
- (5) 島根研究グループ
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）
主なグループメンバー：小林祥泰（島根大学医学部附属病院 病院長）
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（島根研究）
- (6) 愛媛研究グループ
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）

主なグループメンバー：三木哲郎（愛媛大学医学部 教授）

研究項目：遺伝的に隔離された集団が多い愛媛県下の 2 つの地域集団と 1 つの職域集団での
ゲノム疫学研究

(7) 専門医療機関におけるゲノム疫学研究グループ

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）

主なグループメンバー：猿田享男（慶応義塾大学 理事）

研究項目：詳細な臨床検査データに基づく、中間的形質に関する解析とファーマコ
ゲノミクス

(8) テラーメイド医療戦略策定グループ

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）

主なグループメンバー：山本健二（国立国際医療センター研究所 副所長）

研究項目：様々な交絡因子の影響を考慮した生物統計学的解釈と、疾病予防を目指
した SNP 情報の活用

「転写調節系の分子解剖による糖尿病素因の探索」

研究代表者：武田純（岐阜大学大学院医学系研究科 教授）

(1) 遺伝素因解析グループ

研究分担グループ長：武田純（岐阜大学大学院医学系研究科 教授）

研究項目：糖尿病発症に関する遺伝子型・表現型の関連解析

(2) 遺伝子多型解析グループ

研究分担グループ長：志原伸幸（群馬大学生体調節研究所 助手）

研究項目：糖尿病候補遺伝子の SNP 解析

(3) モデル動物解析グループ

研究分担グループ長：三木隆司（神戸大学大学院医学研究科 助教授）

研究項目：遺伝子操作動物の作成と解析

(4) ゲノム創薬グループ

研究分担グループ長：城森孝仁（三和科学研究所 所長）

研究項目：液性因子薬剤の合成とインクレチン創薬

「ゲノム解析によるパーキンソン病遺伝子同定と創薬」

研究代表者：戸田達史（大阪大学大学院医学系研究科 教授）

(1) ゲノムワイド解析・総括グループ

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）

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

(2) ターゲット遺伝子解析・検体収集グループ

研究分担グループ長：村田美穂（国立精神・神経センター武蔵病院 部長）

研究項目：PD 孤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

(3) パーキンソン病創薬グループ

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）

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

「遺伝子発現調節機構の包括的解析による疾病の個性診断」

研究代表者：間野博行（自治医科大学医学部 教授）

(1) DNA チップ解析グループ

研究分担グループ長：間野博行（自治医科大学医学部 教授）

研究項目：各種疾病における疾患責任細胞を純化保存するバンク事業を行い、これらを用いたDNAチップ解析を行う。

(2) バイオインフォマティクス解析グループ

研究分担グループ長：大橋順（東京大学大学院医学系研究科 助手）

研究項目：膨大な遺伝子発現プロファイルに対してバイオインフォマティクス処理を行い、新規分子診断マーカーの同定、遺伝子発現プロファイルに基づく疾患分類の試み、診断用DNAチップにおける診断アルゴリズムの開発、などを行う。

平成 15 年度採択研究課題

「大規模共同研究による統合失調症遺伝子の探索」

研究代表者：有波忠雄（筑波大学大学院人間総合科学研究科 教授）

(1) 連鎖・SNP解析グループ

研究分担グループ長：有波忠雄（筑波大学大学院人間総合科学研究科 教授）

研究項目：研究全体の統括、全ゲノムSNPsタイピング法決定及び実践、遺伝子発現に基づく候補遺伝子の関連解析

(2) 家系収集統括グループ

研究分担グループ長：岡崎祐士（東京都立松沢病院 院長）

研究項目：日本人統合失調症遺伝子研究の大規模共同研究グループJSSLGのサンプル収集の統括

(3) 家系収集集積・管理グループ（H18/3離脱）

研究分担グループ長：今村明（長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 講師）

研究項目：連鎖および連鎖不平衡・関連の確認のためのサンプル収集および臨床データの解析、多施設よりの収集されたサンプルの集配と二次匿名化

(4) マイクロサテライト解析グループ

研究分担グループ長：服巻保幸（九州大学生体防御医学研究所 教授）

研究項目：マイクロサテライトマーカーを用いた統合失調症の全ゲノム連鎖不平衡解析

(5) 全ゲノム関連解析グループ（H18/3離脱）

研究分担グループ長：吉川武男（理化学研究所脳科学総合研究センター チームリーダー）

研究項目：罹患同胞対家系及びTDT用の家系収集およびSNPsによる全ゲノム関連解析

(6) 抗精神病薬反応性解析グループ

研究分担グループ長：尾崎紀夫（名古屋大学大学院医学系研究科 教授）

研究項目：統合失調症患者の抗精神病薬による効果・反応性および副作用に関するサンプルの収集と薬物代謝候補遺伝子の解析

(7) 遺伝子発現解析グループ（H18/3離脱）

研究分担グループ長：加藤忠史（理化学研究所脳科学総合研究センター チームリーダー）

研究項目：統合失調症の死後脳の遺伝子発現プロファイルによる候補遺伝子の検出

(8) 脳サンプル収集・調整グループ

研究分担グループ長：糸川昌成（東京都精神医学総合研究所 プロジェクトリーダー）

研究項目：統合失調症患者の死後脳のmRNAおよびタンパク質解析用サンプルの調整

(9) プロテオーム解析グループ

研究分担グループ長：朝田隆（筑波大学大学院人間総合科学研究科 教授）

研究項目：統合失調症患者の髄液サンプルの収集、プロテオーム解析

(10) 稲田俊也グループ

研究分担グループ長：稲田俊也（帝京大学医学部 教授）

研究項目：抗精神病薬の副作用に関するサンプル収集と臨床評価

(11) 村竹辰之グループ

研究分担グループ長：村竹辰之（新潟大学医歯学総合病院 講師）

研究項目：統合失調症のTDT用サンプルの収集

(12) 氏家寛グループ

研究分担グループ長：氏家寛（岡山大学大学院医歯学総合研究科 助教授）

研究項目：統合失調症の症例・対照サンプルの収集

(13) 岩田仲生グループ

研究分担グループ長：岩田仲生（藤田保健衛生大学医学部 教授）

研究項目：統合失調症患者の抗精神病薬による効果・反応性に関するサンプルの収

集

(14) Yong-hua Hanグループ

研究分担グループ長：Yong-hua Han（北京第6病院 主任医師）

研究項目：日本人で検出された統合失調症の関連遺伝子を中国人集団で確認するた

めの

サンプルの収集

「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」

研究代表者：井ノ上逸朗（東海大学医学部 教授）

(1) 感受性遺伝子同定グループ

研究分担グループ長：井ノ上逸朗（東海大学医学部 教授）

研究項目：脳動脈瘤感受性遺伝子同定、後縦靱帯骨化症感受性遺伝子同定、マイクロアレイ解析による疾患病態解明、将来予測プログラム開発

(2) 臨床データを用いた将来予測プログラム開発グループ

研究分担グループ長：羽田明（千葉大学大学院医学研究院 教授）

主なグループメンバー：藤宮仁（(株)ダイナコム 社長）

研究項目：検診臨床データの収集および解析、将来予測プログラムの作成

(3) 甲状腺癌のゲノム全域連鎖解析グループ

研究分担グループ長：小島俊男（理化学研究所ゲノム科学総合研究センター チームリーダー）

主なグループメンバー：内野真也（医療法人野口病院 部長）

研究項目：家族性甲状腺癌のゲノム全域連鎖解析および疾患遺伝子同定

「生体分子の高次構造形成に基づく遺伝子診断法」

研究代表者：寺前紀夫（東北大学大学院理学研究科 教授）

(1) 蛍光分子・高次構造システム開発研究グループ

研究分担グループ長：西澤精一（東北大学大学院理学研究科 助教授）

研究項目：有機小分子プローブの開発と各種検出法への応用

(2) 三次元検出システム開発研究グループ

研究分担グループ長：森田耕太郎（科学技術振興機構 研究員）

研究項目：三次元細孔構造を利用した SNP s 検出システムの開発

「日仏共同体制による人種間ゲノム多型の比較解析」

研究代表者：松田文彦（京都大学大学院医学研究科 教授）

（１）松田グループ

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）

研究項目：人種間ゲノム多型情報の解析システムの構築

（２）Lathrop グループ

研究分担グループ長：Mark Lathrop（Centre National de Genotypage, General Director）

研究項目：多因子型遺伝病の多人種間の比較解析

（３）園田グループ

研究分担グループ長：園田英一朗（京都大学大学院医学研究科 助教授）

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

（４）辻本グループ

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）

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

（５）白川グループ（H18/3 離脱）

研究分担グループ長：白川太郎

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

平成 16 年度採択研究課題

「染色体および RNA の機能変化からの疾患の系統的解析」

研究代表者：油谷浩幸（東京大学先端科学技術研究センター 教授）

（１）油谷グループ

研究分担グループ長：油谷浩幸（東京大学先端科学技術研究センター 教授）

研究項目：染色体変異の系統的解析技術開発、アレルの遺伝子発現量の多様性解析法、RNA 変異の系統的解析技術開発

「Whole Genome Association 解析による GVHD の原因遺伝子の探索」

研究代表者：小川誠司（東京大学大学院医学系研究科 特任助教授）

（１）東京大学(小川誠司)グループ

研究分担グループ長：小川誠司（東京大学大学院医学系研究科 特任助教授）

研究項目：1500 ペアの非血縁ドナー・レシピエント対についての大規模 SNPs タイピングと GVHD 発症に関する関連解析、およびその他の多角的な関連解析。健常日本人集団における大規模 SNP データベースの構築。CTL アッセイを用いたハイスループットな腫瘍抗原同定システムの構築。全ゲノム関連解析における検出力の解析。

（２）名古屋第一赤十字病院(小寺良尚)グループ

研究分担グループ長：小寺良尚（名古屋第一赤十字病院 部長）

研究項目：研究デザインの構築と対象症例の選定、難治性造血器疾患、その他の移

植合併症に関わる遺伝子多型に関する関連解析。

(3) 愛知県がんセンター(森島泰雄)グループ

研究分担グループ長：森島泰雄（愛知県がんセンター 部長）

研究項目：対象症例の選定、バンク検体を用いた不死化リンパ球(LCL)の樹立。CTL
アッセイと SNP タイピングデータを用いた腫瘍抗原同定システムの確立。

(4) 東海大学(岡晃)グループグループ

研究分担グループ長：岡晃（東海大学医学部 助手）

研究項目：対象症例の選定、バンク検体を用いた不死化リンパ球(LCL)の樹立。試料
管理。

(5) 九州大学(山本健)グループグループ

研究分担グループ長：山本健（九州大学生体防御医学研究所 助教授）

研究項目：HLA の遺伝子タイピング、GVHD および GVL の発現に関する関連解析。

(6) 日本赤十字東京血液センター(佐竹正博)グループ

研究分担グループ長：佐竹正博（日本赤十字東京血液センター 副所長）

研究項目：HLA の遺伝子タイピング、GVHD および GVL の発現に関する関連解析。

「分子シャペロン工学に基づく遺伝子解析」

研究代表者：丸山厚（九州大学先導物質化学研究所 教授）

(1) 丸山グループ

研究分担グループ長：丸山厚（九州大学先導物質化学研究所 教授）

研究項目：新規核酸プローブとシャペロン高分子を利用した一塩基変異解析法、
高効率な核酸シャペロン活性高分子の設計と RNA シャペロン活性の評価

(2) 秋吉グループ

研究分担グループ長：秋吉一成（東京医科歯科大学材料工学研究所 教授）

研究項目：新規核酸ナノゲルシャペロンの開発と遺伝子解析への応用

(3) 山名グループ

研究分担グループ長：山名一成（兵庫県立大学工学部 教授）

研究項目：低コスト蛍光色素の開発と HTS 化

(4) 中谷グループ

研究分担グループ長：中谷和彦（大阪大学産業科学研究所 教授）

研究項目：核酸構造を高度に認識する低分子プローブの設計

「大腸癌の発生、進展および治療感受性に関わる因子の解析」

研究代表者：森正樹

(1) 九州大学生体防御医学研究所細胞機能制御学部門グループ

研究分担グループ長：森正樹（九州大学生体防御医学研究所 教授）

- 研究項目：大腸癌 DNA・RNA 標本の蒐集・データベース作成、大腸癌患者における SNPs 解析、大腸癌患者における DNA マイクロアレイ法による発現プロファイル・データベース作成
- (2) 九州大学生体防御医学研究所ゲノム機能制御学部門グループ
研究分担グループ長：山本健(九州大学生体防御医学研究所 助教授)
研究項目：大腸がん患者、検診被検者検体を対象とした候補遺伝子 SNP 解析とデータベース構築、新しい診断用 SNP 解析システムの開発
- (3) 北里大学外科グループ
研究分担グループ長：渡邊昌彦(北里大学 教授)
研究項目：日本人 SNPs データベースの作成、大腸癌患者における SNPs 解析
- (4) 国立がんセンター中央病院外科グループ
研究分担グループ長：森谷亘皓(国立がんセンター中央病院 医長)
研究項目：日本人 SNPs データベースの作成、大腸癌患者における SNPs 解析
- (5) 昭和大学横浜市北部病院消化器センターグループ
研究分担グループ長：工藤進英(昭和大学横浜市北部病院消化器センター 教授)
研究項目：大腸癌検診被検者による SNPs データベースの作成、大腸癌患者における SNPs 解析
- (6) 東京医科歯科大学外科グループ
研究分担グループ長：杉原健一(東京医科歯科大学 教授)
研究項目：大腸癌検診被検者による SNPs データベースの作成、大腸癌患者における SNPs 解析
- (7) 防衛医科大学第1外科グループ
研究分担グループ長：望月英隆(防衛医科大学校 教授)
研究項目：大腸癌検診被検者による SNPs データベースの作成、大腸癌患者における SNPs 解析
- (8) 三重大学第2外科グループ
研究分担グループ長：楠正人(三重大学 教授)
研究項目：大腸癌検診被検者による SNPs データベースの作成、大腸癌患者における SNPs 解析
- (9) 名古屋市立大学大学院医学研究科予防・社会医学専攻健康科学・環境生態学講座健康増進・予防医学分野グループ
研究分担グループ長：徳留信寛(名古屋市立大学大学院医学研究科 教授)
研究項目：健康調査表の作成・疫学的解析・統計解析
- (10) 埼玉県立がんセンター外科研究グループ
研究分担グループ長：西村祥治(埼玉県立がんセンター 医長)
研究項目：大腸癌 DNA・RNA 標本の収集・データベース作成、大腸癌患者における

る SNPs 解析用の DNA サンプル採取、大腸ファイバーにおける SNPs
解析用の DNA サンプル採取

(11) 高野病院研究グループ

研究分担グループ長：山田一隆（社団高野会高野病院 院長）

研究項目：大腸癌 DNA・RNA 標本の収集・データベース作成、大腸癌患者におけ
る SNPs 解析用の DNA サンプル採取、大腸ファイバーにおける SNPs
解析用の DNA サンプル採取

3. 主要業績

3-1. 外部発表および特許出願

研究代表者毎

研究チーム		論文発表		口頭発表		特許出願 バイオール非適用		特許出願 バイオール適用	
		国内	国外	国内	国外	国内	国外	国内	国外
H 14 年 度	稲澤	0	53	162	21	0	0	6	3
	加藤	1	11	45	33	0	0	0	0
	武田	0	77	22	4	0	0	0	0
	戸田	0	96	31	54	1	0	1	1
	間野	0	69	30	19	0	0	3	3
H 15 年 度	有波	0	40	6	5	0	0	0	0
	井ノ上	0	46	16	13	0	0	1	0
	寺前	1	16	71	36	1	1	0	0
	松田	0	23	10	7	0	0	1	0
H 16 年 度	油谷	2	44	30	18	0	0	2	3
	小川	0	30	31	12	0	0	0	0
	丸山	1	39	114	48	1	0	8	0
	森	0	55	41	11	0	0	0	0
領域合計		5	599	609	281	3	1	22	10

年度毎

年度	論文発表		口頭発表		特許出願 バイオール非適用		特許出願 バイオール適用	
	国内	国外	国内	国外	国内	国外	国内	国外
H 1 4	0	0	0	2	0	0	0	0
H 1 5	0	110	46	26	2	0	6	3
H 1 6	2	194	119	65	0	1	6	0
H 1 7	1	199	255	107	0	0	5	5
H 1 8 上	2	96	189	81	1	0	5	2
領域合計	5	599	609	281	3	1	22	10

3-2. 代表的な発表論文

平成 14 年度採択研究課題

研究課題名：高精度ゲノムアレイの開発と疾患遺伝子の同定

研究代表者：稲澤譲治

- 1) Imoto I, Izumi H, Yokoi S, Hosoda H, Shibata T, Hosoda F, Ohki M, Hirohashi S, Inazawa J. Frequent silencing of the candidate tumor-suppressor PCDH20 by epigenetic mechanism in non-small cell lung cancers. **Cancer Res.**, **66**:4617-26 (2006)

本 CREST 研究において独自に開発した高精度ゲノムアレイ (Whole Genome Array-4500) を用いて肺非小細胞癌 NSCLC の 20 細胞株のゲノム異常スクリーニングを行い、1 例で新規 13q21.2 ホモ欠失を検出し、その標的遺伝子として Protocadherin 20 (PCDH20) を明らかにした。さらに PCDH20 の mRNA レベルでの発現は細胞株の 52.6% (10/19) で消失し、これが PCDH20 遺伝子プロモーターのメチル化に起因することを明らかにした。加えて NSCLC 臨床検体 59 例の解析で、その 54.2% (32/59) にメチル化を検出し、PCDH20 メチル化陽性例は有意に予後不良であり、多変量解析の結果、他の臨床病理学的諸因子とは独立のバイオマーカーであることを示した。

- 2) Misawa A, Inoue J, Sugino Y, Hosoi H, Sugimoto T, Hosoda F, Ohki M, Imoto I, Inazawa J: Methylation-associated silencing of the nuclear receptor 1I2 gene in advanced-type neuroblastomas, identified by bacterial artificial chromosome array-based methylated CpG island amplification. **Cancer Res.**, **65**:10233-10242 (2005)

本 CREST 研究において独自に作製したゲノムアレイを用いて DNA メチル化領域の網羅的探索を可能にする BAC array-based MCA (BAMCA) 法を開発し、これを用いて予後良好例の NB 原発腫瘍 (Stage I, II) と進行例 (Stage III, IV) の間での DNA メチル化の差を検索した。その結果、3q21 に座位する核内受容体型転写因子 NR1I2 を標的遺伝子として同定した。NR1I2 のプロモーター領域を特定し、Stage III, IV の進行 NB で同領域の高度 DNA メチル化が起こり、NR1I2 の発現消失を確認した。この傾向は N-myc 増幅症例で有意に強く、予後不良例において高頻度であった。また、NR1I2 の強制発現により腫瘍細胞の増殖は抑制され、このことから、NR1I2 は進行 NB の癌抑制遺伝子候補と結論した。NR1I2 は NB 悪性度のみならず分化誘導療法薬剤のスクリーニングを知る上でも格好のバイオマーカーである。

- 3) Izumi H, Inoue J, Yokoi S, Hosoda H, Shibata T, Sunamori M, Hirohashi S, Inazawa J, Imoto I: Frequent silencing of DBC1 is by genetic or epigenetic mechanisms in non-small cell lung cancers. **Hum Molec Genet**, **14**:997-1007, 2005

本 CREST 研究において独自に開発した高精度ゲノムアレイを用いて肺非小細胞癌細胞株の微細ゲノム構造異常を解析し、第 9 番染色体 9q33 に新規ホモ欠失を検出し、同領域から、ホモ欠失、またはプロモーター領域 CpG アイランドのメチル化により高頻度に発現消失を認める遺伝子 DBC1 を同定した。DBC1 のメチル化と発現消失は臨床例でも認められ、発現消失株における強制発現により強い細胞増殖抑制が起きた。この結果から、DBC1 は新規肺非小細胞癌抑制遺伝子候補であることを明らかにした。この DBC1 は喫煙者、高齢者の非腫瘍部肺上皮細胞でも DNA メチル化を起こす傾向があり、喫煙と肺非小細胞癌の因果関係を理解する上でも重要な分子である。

研究課題名：高血圧関連疾患に関する多面的なゲノム疫学研究

研究代表者：加藤規弘 (国立国際医療センター)

- 1) Kato N, Nabika T, Liang Y-Q, Mashimo T, Inomata H, Watanabe T, Yanai K, Yamori Y, Yazaki Y, Sasazuki T. Isolation of a chromosome 1 region affecting blood pressure and vascular disease traits in the stroke-prone rat model. **Hypertension**, **42**: 1191-7(2003)

stroke-prone SHR（脳卒中易発症高血圧自然発症ラット）は、高血圧および脳卒中をはじめとする高血圧性臓器障害のモデル動物として汎用されている。以前に、我々は、ゲノムスキャンにより同ラットでの高血圧主要遺伝子座を染色体 1 番上に同定しており、当該領域のポジショナル・クローニングに向けて、今回コンジェニックラットを作成した。stroke-prone SHR を recipient として、対照の正常血圧ラット（WKY）由来の染色体断片（約 70cM）を組み換えたところ、顕著な血圧下降、脳卒中の発症防止等を検証することができた。

- 2) Takeuchi F, Yanai K, Morii T, Ishinaga Y, Taniguchi-Yanai K, Nagano S, Kato N. Linkage disequilibrium grouping of SNPs reflecting haplotype phylogeny for efficient selection of tag SNPs. *Genetics*, **170**: 291-304(2005)

一塩基多型（SNP）は、ヒトゲノム約 30 億の塩基配列のうち、0.1%以上の頻度で存在すると推定されている。これらを効率的かつ網羅的に抽出するためにはハプロタイプ情報の整備が必要であり、common で人種横断的なハプロタイプ・クラスの整備を目指して国際 HapMap プロジェクトが実施された。次の段階として、ハプロタイプの成り立ちを正確かつ詳細に理解することが、SNP 情報を活用するために不可欠であり、我々は、連鎖不平衡ならびに系統樹を利用したハプロタイプ構築アルゴリズムを独自に開発した。

- 3) Watanabe T, Iizuka Y, Liang Y-Q, Inomata H, Gotoda T, Yanai K, Isobe M, Kato N. Evaluation of insulin resistance linkage to rat chromosome 4 in SHR of a Japanese colony *Biochem Biophys Res Commun*, **329**: 879-87(2005)

脳卒中など、心血管系疾患の発症リスクを高めるメタボリックシンドロームの基盤病態として、インスリン抵抗性が注目されている。膵臓でのインスリンの分泌不全に加えて、標的臓器である脂肪・筋肉組織でのインスリンの作用不全がインスリン抵抗性の病因として重要と考えられるが、その詳細については不明な部分が多い。遺伝的機序の解明に向けて、我々はインスリン抵抗性のモデルとして汎用される高血圧自然発症ラット(SHR)の *in vivo* と *in vitro* 形質の遺伝性を評価するとともに疾患素因遺伝子座の探索を行った。

研究課題名：「転写調節系の分子解剖による糖尿病素因の探索」

研究代表者： 武田 純

- (1) Lin J, Wang H, Narita T, Kikuno R, Ohara O, Shihara N, Nishigori T, Horikawa Y, Takeda J. Expression profile of mRNAs from human pancreatic islet tumors. *J Mol Endocrinol*, **31**: 519-528(2003)

ヒト膵β細胞腫瘍は、インスリン合成・分泌など組織特異的機能に関する遺伝子群を高発現している。その発現プロファイル（2万個の EST）を既に集積したヒト正常膵島 ESTs の出現頻度と比較するトランスクリプトーム戦略によって、インスリン分泌に関連する遺伝子を同定した。すなわち、特異的な生理機能のみならず、膵内分泌特性の発生と分化に関する多くの新規の転写因子と関連する標的遺伝子セットを獲得した。コード蛋白の機能別 EST マイクロアレイを作成する基盤も構築した。一連の高発現遺伝子は 2 型糖尿病の感受性遺伝子の有力候補でもある。実際、この過程で検出した転写因子 HIF-1α 遺伝子は、下記論文（3）が示すように糖尿病遺伝子であった。

- (2) Wang H, Horikawa Y, Jin L, Narita T, Yamada S, Shihara N, Tatemoto K, Muramatsu M, Mune T, and Takeda J. Gene expression profile in rat pancreatic islet and RINm5F cells *J Mol Endocrinol*, **35**: 1-12(2005)

ラット膵β細胞株 RINm5F は、インスリン分泌能を欠失しているので関連の遺伝子発現は抑制されている。そこで、正常膵島と RINm5F の双方から 2 万個づつ EST を集積して出現頻度を比較した結果、正常細胞でのみ発現を認める遺伝子群を同定した。これらについて、糖尿病を自然発症する GK ラットの膵島を解析した結果、インスリン分泌と密接に関連する遺伝子を同定することに成功した。さらに、膵島特性に関連する遺伝子を網羅的に同定するために、全遺伝子を対象とする大規模 *in situ* hybridization 法を確立した。

- (3) Yamada N, Horikawa Y, Oda N, Iizuka K, Shihara N, Kishi S, and Takeda J.

Genetic variation in the HIF-1 α gene is associated with type 2 diabetes in Japanese
J Clin Endocrinol Metab, **90**: 5841-5847(2005)

Hypoxia-inducible factor (HIF)-1 α は細胞虚血で誘導される転写因子であり、cDNA はヒト臍島 EST の中から最初に同定された。糖尿病合併症では細小血管障害が特徴的であり、HIF-1 α は網膜虚血と血管増殖で誘導される。そこで、同遺伝子の SNP スクリーニングとハプロタイプ関連解析を行なった結果、疾患発症と有意の関連を示すミスセンス変異を特定することに成功した。変異蛋白の機能解析の結果、細胞虚血に応答して機能低下が惹起され、下流遺伝子の転写調節が障害されることが明らかになった。

研究課題名：ゲノム解析によるパーキンソン病遺伝子同定と創薬

研究代表者：戸田達史

- 1) Mizuta I, Satake W, Nakabayashi Y, Ito C, Suzuki S, Momose Y, Nagai Y, Oka A, Inoko H, Fukae J, Saito Y, Sawabe M, Murayama S, Yamamoto M, Hattori N, Murata M and Toda T. Multiple candidate gene analysis identifies α -synuclein as a susceptibility gene for sporadic Parkinson's disease. *Human Molecular Genetics*, **15**:1151-1158(2006)

本研究では孤発性パーキンソン病 (PD) 感受性遺伝子を明らかにするために、121 個の候補遺伝子上の 268 個の SNP (一塩基多型) について、患者 882 人、対照 938 人を対象とした関連解析を行った。その結果、 α -synuclein 上の rs7684318 という SNP で最も強い関連を認めた ($P = 5.0 \times 10^{-10}$)。さらにこの SNP 周辺の連鎖不平衡解析の結果、rs7684318 を含む 6 個の SNP がお互いに強い連鎖不平衡関係にあり ($r^2 > 0.85$) 全て PD と極めて強く関連することがわかった ($P = 2.0 \times 10^{-9} - 1.7 \times 10^{-11}$)。 α -synuclein 蛋白は PD の病理学的特徴である Lewy 小体の主要成分であり、その発現量が PD 発症に影響すると考えられている。剖検脳前頭葉における α -synuclein 発現レベルは、感受性アレルの数と正の相関をした。 α -synuclein は PD の初めての確実な感受性遺伝子である。

- 2) Murata M, Hasegawa K, Kanazawa I, The Japan Zonisamide on PD Study Group. Zonisamide improves motor function in Parkinson disease: A randomized, double-blind study. *Neurology* (in press).

我々が臨床的に抗パーキンソン作用を発見したゾニサミドについて、進行期パーキンソン病患者を対象に国内多施設共同で行った偽薬対照の二重盲検試験の結果を示した。この研究により、ゾニサミドは現時点でわが国で使用可能な抗パーキンソン病薬を使ってなお、コントロール不良の平均罹患期間約 9 年の進行期パーキンソン病患者において、50mg 1 日 1 回投与で、パーキンソン病の運動症状 (統一パーキンソン病評価スケール;UPDRS III) および効果持続時間の短縮に伴う症状の悪化 (wearing-off 現象) を有意に改善することを示した。

- 3) Hattori N, Mizuno Y. Pathogenetic mechanisms of parkin in Parkinson's disease. *Lancet*, **364**:722-724(2004)

パーキンはユビキチンリガーゼであり、ユビキチンプロテアソーム系蛋白分解の阻害は、神経変性に重要な役割をもつ。 α -synuclein はレヴィー小体に蓄積すると共に 26S プロテアソーム機能を阻害する。UCHL1 自身も豊富な脱ユビキチン化酵素である。蛋白分解のメカニズムを明らかにすることが神経変性疾患の変性の理解に役立つ。

研究課題名： 遺伝子発現調節機構の包括的解析による疾病の個性診断

研究代表者： 間野 博行

- 1) Yamashita, Y., Ohashi, J., Hirai, Y., Choi, Y.L., Kaneda, R., Fujiwara, S.-i., Arai, Y., Akutsu, M., Tsutsumi, C., Miyazaki, Y., Usuki, K., Teramura, M., Mitani, K., Kano, Y., O'Neill, M.C., Urabe, A., Tomonaga, M., Ozawa, K. & Mano, H. Gene expression profiles of CD133-positive fractions predict the survival of individuals with acute myeloid leukemia. *Cancer Genomics & Proteomics*, **3**, 169-182(2006)

急性骨髄性白血病患者の治療反応性を予測することは困難であり、今日においても旧来の白血病細胞の核型に基づく患者分類を超える予測法は存在しない。我々は遺伝子発現に基づく新たな白血病予後予測法の開発を目指して、患者骨髄より CD133 陽性幹細胞分画を純化する大規模検体収集事業を行った。そのうち 99 例の患者検体を用いてヒト 3 万 3 千種類の遺伝子発現量を DNA マイクロアレイにより計測し、遺伝子発現量が患者予後にリンクする遺伝子として 4 種類を同定することに成功した。これら 4 遺伝子の発現量を基に患者の予後を予測するアルゴリズムを開発し、その有用性を別の患者検体により確認することができた。

- 2) Choi, Y.L., Tsukasaki, K., O'Neill, M.C., Yamada, Y., Onimaru, Y., Matsumoto, K., Ohashi, J., Yamashita, Y., Tsutsumi, S., Kaneda, R., Takada, S., Aburatani, H., Kamihira, S., Nakamura, T., Tomonaga, M. & Mano, H. A genomic analysis of adult T cell leukemia. ***Oncogene***, Epub ahead of print (2006 Aug 14).

成人 T 細胞性白血病 (ATL) は本邦南西部に感染キャリアが多い、HTLV-I レトロウィルスの感染によって発症する予後不良の白血病である。ATL は多段階発癌の良いモデルであるが、慢性型 ATL が予後不良の急性型へ移行する機構は殆ど不明である。我々は ATL 細胞を慢性型 19 例、急性型 22 例の症例より純化し、DNA マイクロアレイによりヒト 3 万 3 千種類の遺伝子発現量を計測した。そのデータセットより急性型 ATL 特異的に発現する遺伝子を抽出したところ 6 種類の遺伝子が同定された。そのうち一つは肝細胞増殖因子 (HGF) の受容体である MET をコードする遺伝子であった。興味深いことに ATL 患者末梢血血漿中の HGF 濃度を測定したところ、約 1/3 の患者において HGF が極めて高値を示すことが明らかになった。MET 発現 ATL 細胞株は HGF 依存性に増殖し、またその作用は抗 HGF 抗体の添加で抑制された。HGF-MET システムの活性化は新たに見いだされた ATL 病期進行メカニズムの候補であるだけでなく、分子標的療法の良いターゲットになると考えられる。

- 3) Kaneda, R., Ueno, S., Yamashita, Y., Choi, Y.L., Koinuma, K., Takada, S., Wada, T., Shimada, K. & Mano, H. Genome-wide screening for target regions of histone deacetylases in cardiomyocytes. ***Circ. Res.***, **97**, 210-218(2005)

心不全の発症には、心筋細胞内染色体ヒストンのアセチル化レベルの変化が重要である事が動物実験で確認されている。しかし具体的にどのような遺伝子のヒストンアセチル化が心不全の進展にリンクしているかは全く不明である。我々は任意の細胞間でヒストンアセチル化レベルが変化する遺伝子をゲノムワイドにスクリーニングする新たな手法を開発し、それを心筋細胞に応用する事で、世界で初めて心筋細胞内でのヒストンアセチル化レベルが変化する遺伝子候補群を同定することに成功した。これら遺伝子群のヒストンアセチル化は、培養心筋細胞株に心肥大誘導因子を添加した際にも大きく変化し、さらにフレッシュに調節した新生仔ラット心筋細胞においても同様な変化が確認された。本データは実際の心筋細胞において心肥大刺激時にどのような遺伝子セットのヒストンアセチル化が変化するかを明らかにしたものであり、これら変化のヒト心不全発症機構への関与が予想される。

平成 15 年度採択研究課題

研究課題名：大規模共同研究による統合失調症遺伝子の探索

研究代表者：有波忠雄

- 1) Arinami T., Ohtsuki T, Ishiguro H, Ujike H, Tanaka Y, Morita Y, Mineta M, Takeichi M, Yamada S, Imamura A, Ohara K, Shibuya H, Ohara K, Suzuki Y, Muratake T, Kaneko N, Someya T, Inada T, Yoshikawa T, Toyota T, Yamada K, Kojima T, Takahashi S, Osamu O, Shinkai T, Nakamura M, Fukuzako H, Hashiguchi T, Niwa SI, Ueno T, Tachikawa H, Hori T, Asada T, Nanko S, Kunugi H, Hashimoto R, Ozaki N, Iwata N, Harano M, Arai H, Ohnuma T, Kusumi I, Koyama T, Yoneda H, Fukumaki Y, Shibata H, Kaneko S, Higuchi H, Yasui-Furukori N,

Numachi Y, Itokawa M, Okazaki Y; Japanese Schizophrenia Sib-Pair Linkage Group: Genomewide high-density SNP linkage analysis of 236 Japanese families supports the existence of schizophrenia susceptibility loci on chromosomes 1p, 14q, and 20p. *Am J Hum Genet*, 77(6):937-944(2005)

日本人の統合失調症 236 家系を対象に罹患同胞対法による連鎖解析を行い、1 番染色体短腕、14 番染色体長腕、20 番染色体短腕に各々ロッド値 3.39, 2.87, 2.33 で連鎖領域を検出した。単一民族の家系数としては世界最大規模の解析である。これらはいずれも欧米の研究では注目されていない領域であるが、欧米の研究をメタ解析で集計すると有意な領域であり、この領域に民族を超えた統合失調症の関連遺伝子が存在していることを示している。

- 2) Horiuchi Y, Arai M, Niizato K, Iritani S, Noguchi E, Ohtsuki T, Koga M, Kato T, Itokawa M, Arinami T: A Polymorphism in the PDLIM5 Gene Associated with Gene Expression and Schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 59(5):434-439(2006)

統合失調症の脳を使ったトランスクリプトーム解析は死因、死後脳の状態、長期の抗精神病薬投与の影響など、解析技術以前に大きな制約がある。そこで死後脳で遺伝子発現量に変化の認められた遺伝子についてプロモーター領域の多型解析を系統的に実施し、PDLIM5 遺伝子が関連していることを同定した。関連多型はアレルにより結合する核内抽出物が異なり、リスクアレルは高遺伝子発現と関連し、患者では遺伝子発現が高かった。これより PDLIM5 遺伝子が高くなる素因のあることが統合失調症のリスクの機構のひとつであることが示された。

研究課題名：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

研究代表者：井ノ上 逸朗

- 1) A haplotype spanning two genes, ELN and LIMK1, decreases their transcripts and confers susceptibility to intracranial aneurysms. Akagawa H, Tajima A, Sakamoto Y, Krischek B, Yoneyama T, Kasuya H, Onda H, Hori T, Kubota M, Machida T, Saeki N, Hata A, Hashiguchi K, Kimura E, Kim C-J, Yang T-K, Lee J-Y, Kimm K, Inoue I. *Hum Mol Genet*, 15: 1722-1734(2006)

脳動脈瘤の連鎖領域 7 q 1 1 からポジショナル・クローニングを試み、elastin, LIM kinase 1 遺伝子に脳動脈瘤と強く関連する SNPs を同定した。有意差を認めた SNPs を用いたハプロタイプ解析によりリスクハプロタイプが同定され、elastin mRNA を不安定化させる、LIM kinase 1 転写活性を減少させることが実験的に示された。両遺伝子の転写低下により、アクチン重合に変化をきたすことが予想され、血管平滑筋分化レベル変化が脳動脈瘤発生に繋がる可能性が示された。

- 2) The promyelotic leukemia zinc finger promotes osteoblastic differentiation of human mesenchymal stem cells as an upstream regulator of CBFA1. Ikeda R, Yoshida K, Tsukahara S, Sakamoto Y, Tanaka H, Furukawa-K, Inoue I. *J Biol Chem*, 280, 8523-8530(2005)

後縦靭帯骨化症 (OPLL) は異所性骨化を特徴とし、背景に全身性の骨化傾向があると考えられている。OPLL 患者と対照として脊椎症患者から脊椎棘間靭帯を採取し、靭帯細胞を分離培養した。これらを骨芽細胞に分化誘導し、マイクロアレイ解析で OPLL に特異的な遺伝子発現を検出した。PLZF が OPLL 患者由来細胞で著名に上昇していた。細胞生物学的解析により、PLZF は CBFA1 の上流に位置し BMP パスウェイと無関係に初期骨化(骨芽細胞分化)に関与することが示された。

- 3) Natural selection and population history in the human angiotensinogen gene (AGT): 736 AGT sequencing in worldwide chromosomes. Nakajima T, Wooding S, Sakagami T, Emi M, Tokunaga K, Tamiya G, Ishigami T, Umemura S, Munkhbat B, Jin F, Guan-jun J, Hayasaka I, Ishida T, Saito N, Pavelka K, Lalouel J-M, Jorde LB, Inoue I. *Am J Hum Genet*, 74, 898-916, 2004

SNP に代表される遺伝子多型はヒト進化とともに形成されていると考えられる。ヒト進

化が遺伝子多型に刻印されているともいえる。高血圧関連遺伝子として同定したアンギオテンシノーゲンにおいて、世界中の集団で多型頻度を検討した。がヒト集団の移動にともなう頻度差を検出でき、高血圧との進化的関連が示唆された。実際に自然選択の有無を検討したところ、アンギオテンシノーゲンは多くの集団で自然選択を受けていることが示された。すなわちアンギオテンシノーゲンの高血圧への関与が集団遺伝学的見地から証明できた。

研究課題名：生体分子の高次構造形成に基づく遺伝子診断法

研究代表者：寺前紀夫（東北大学大学院理学研究科・教授）

- 1) “Strong and Selective Binding of Amiloride to Thymine Base Opposite AP Sites in DNA Duplexes: Simultaneous Binding to DNA Phosphate Backbone” C. Zhao, Q. Dai, T. Seino, Y.-Y. Cui, S. Nishizawa, and N. Teramae, **Chem. Commun.**, **2006** (11), 1185-1187.
 - ・ 蛍光性のピラジン誘導体（アミロライド）が、チミン検出試薬として機能することを見出し、その機能を報告。
 - ・ 実際の臨床分析に準じて、標的 DNA（がん遺伝子 *K-ras*）を増幅し、本手法により解析。本手法が、増幅産物の精製や精密な温度制御等を全く必要としない、極めて簡便かつ迅速な遺伝子解析法であることを実証。
- 2) “Electrochemical SNPs detection using an abasic site-containing DNA on a gold electrode” K. Morita, N. B. Sankaran, W. Huang, T. Seino, Y. Sato, S. Nishizawa, and N. Teramae, **Chem. Commun.**, **2006** (22), 2376-2378.
 - ・ 電気活性のフラビン誘導体（酸化還元補酵素の酸化還元中心）を用いた、一塩基多型の電気化学検出を報告。チミン塩基選択的に応答増強する電気化学検出システムを開発。
 - ・ 本研究で提案する検出原理（脱塩基部位含有プローブ DNA と有機リガンドの併用）が、蛍光検出システムのみならず、電気化学検出システムにも応用できることを実証。
- 3) “Use of Abasic Site Containing DNA Strands for Nucleobase Recognition in Water” K. Yoshimoto, S. Nishizawa, M. Minagawa, and N. Teramae, **J. Am. Chem. Soc.**, **125** (30), 8982-8983 (2003).
 - ・ 一塩基多型（SNPs）を、脱塩基部位（abasic site）形成ならびに有機小分子試薬を用いて検出する方法論を提案した世界初の報告。
 - ・ 蛍光性のナフチリジン誘導体（2-amino-7-methyl-1,8-naphthyridine）が、シトシン検出試薬として機能することを見出し、その機能を報告。
 - ・ モデル系において、がん抑制遺伝子 *p53* のシトシン／グアニン変異（P177R）検出に、本手法が適用できることを報告。

研究課題名：日仏共同体制による人種間ゲノム多型の比較解析

研究代表者：松田文彦

- 1) Diop, G., Spadoni, J. L., Do, H., Hirtzig, T., Coulonges, C., Labib, T., Issing, W., Rappaport, J., Therwath, A., Lathrop, M., Matsuda, F. and Zagury J. F. Genomic approach of AIDS pathogenesis: exhaustive genotyping of the TNFR1 gene in a French AIDS cohort. **Biomed Pharmacother**, **59**, 474-80(2005)

AIDS 患者のセロコンバージョンコホートを用いて、AIDS の発症と進行に関わる遺伝子の検索を進めている。AIS 患者のリンパ球にはアポトーシスに異常が見られることから、TNF とその受容体を介したシグナル伝達系に関わる遺伝子の遺伝解析を行なった。今回の論文はそのうち TNF 受容体の解析の結果を報告したもので、結果として TNF 受容体の多型は病気の発症、進行と強い遺伝的相関が見られなかった。
- 2) Plancoulaine S, Gessain A, Tortevoys P, Boland-Auge A, Vasilescu A, Matsuda F, Abel L. A major susceptibility locus for HTLV-1 infection in childhood maps to chromosome 6q27. **Human Molecular Genetic**, ; Epub ahead of print(2006 Oct 6)

成人性 T 細胞白血病は、HTLV-1 ウイルスが原因となって発症するが、その感染と発症には感染者の遺伝的背景が大きく影響を及ぼしている。我々は、HTLV-1 感染と発症に関連する遺伝因子を同定するため、アフリカ起源の黒人の ATL 多発家系を用いた関連遺伝子の連鎖解析を、また日本人では患者と HTLA-1 陽性の非発症者の間の相関解析を試みている。今回、黒人の 5 家系の幼児の検体を用いた解析で、染色体 6 番 q27 に HTLV-1 感染と非常に強く連鎖する領域 (lod-score:3.36, $p=0.00004$) を見いだした。同様の解析で、染色体 2 番 q25 にも第二の連鎖領域 (lod-score:2.79, $p=0.0002$) が存在した。領域に存在する 2 個の候補遺伝子 (CCR6:6q27、ID2: 2p25) について塩基配列を決定したが、エクソンに存在する多型と感染との相関は見いだせなかった。

平成 16 年度採択研究課題

研究課題名：染色体および RNA の機能変化からの疾患の系統的解析

研究代表者：油谷浩幸

- 1) Redon R, Ishikawa S*, Fitch KR, Feuk L, Perry GH, Andrews TD, Fiegler H, Shapero MH, Carson AR, Chen W, Cho EK, Dallaire S, Freeman J, Gonzalez JR, Gratacos M, Huang J, Kalaitzopoulos D, Komura D, MacDonald JR, Marshall CR, Mei R, Montgomery L, Nishimura K, Okamura K, Shen F, Somerville MJ, Tchinda J, Valsesia A, Woodward C, Yang F, Zhang J, Zerjal T, Zhang J, Armengol L, Conrad DF, Estivill X, Tyler-Smith C, Carter NP, Aburatani H, Lee C, Jones KW, Scherer SW and Hurles ME. Global variation in copy number in the human genome. *Nature*, **444**:444-54(2006)

(Ishikawa*は Sanger センターの Redon と equal contribution である)

Sanger センター、Toronto 子供病院、Harvard 大学、Affymetrix 社らとの国際コンソーシアムの下で、ヒトゲノムコピー数多様性 (Copy Number Variation) のゲノムワイドなマップを作成した。オリゴヌクレオチドマッピングアレイと BAC アレイの双方を用いて合計 1447 箇所の CNV をヒトゲノム中に検出した。従来染色体重複領域として知られる領域を含めてゲノムワイドに分布しており、配列として 360Mb (12%)、遺伝子数として 1000 以上を含むことが明らかとなった。CNV は近傍 SNP との連鎖が低いものも多く、SNP とは別のゲノム多様性の原因として疾患との関連の解明が待たれる。

- 2) Komura D, Shen F, Ishikawa S, Fitch KR, Chen W, Zhang J, Liu G, Ihara S, Nakamura H, Hurles ME, Lee C, Scherer SW, Jones KW, Shapero MH, Huang J and Aburatani H. Genome-wide detection of human copy number variations using high density DNA oligonucleotide arrays. *Genome Research*, **16**:1575-84(2006)

上記 1) の論文において報告したオリゴヌクレオチドマッピングアレイを用いて CNV を検出する際のアルゴリズムについての報告である。2005 年に報告したアレル別にコピー数を推定するアルゴリズム Genome Imbalance Map 法 (Ishikawa, BBRC 2005) をベースとして改良を加えた。HapMap プロジェクトで用いられた 270 名を総当たりで比較解析し、960bp から 3.4Mbp にわたる 1,023 箇所の CNV を検出した。一部の CNV について質量分析、定量 PCR などを用いて検証を行い、擬陽性は 10%以下であった。解析ソフトウェア GEMCA (Genotyping Microarray based CNV Analysis)は研究室ホームページで公開した。

- 3) Midorikawa Y, Yamamoto S, Ishikawa S, Kamimura N, Igarashi H, Sugimura H, Makuuchi M, Aburatani H. Molecular karyotyping of human hepatocellular carcinoma using single-nucleotide polymorphism arrays. *Oncogene*, **25**(40):5581-90(2006)

オリゴヌクレオチドマッピングアレイを用いてヒト肝細胞癌の染色体異常を 1 万箇所以上の SNP マーカーでアレル別に解析した最初の報告であり、まさに分子レベルでの核型分析と云うべき手法である。染色体総コピー数は一見正常に見えても片側アレルが消失している uniparental disomy (UPD)を検出することができ、FISH 法によってもその存在を確認した。UPD は総コピー数が不変のため従来の CGH 法では検出不能である。また、PLAGL1 遺伝子の発現が片側アレルの消失 (LOH) と DNA メチル化の合併による低下していることを示

した。本手法は癌ゲノムに生じている染色体異常を系統的に解析する有用な手法である。

研究課題名：Whole Genome Association 解析による GVHD の原因遺伝子の探索

研究代表者：小川誠司

- 1) Nanya Y, Sanada M, Nakazaki K, Hosoya N, Wang L, Hangaishi A, Kurokawa M, Chiba S, Bailey D.K, C.G, Ogawa S. A robust algorithm for copy number detection using high-density oligonucleotide Single nucleotide polymorphism genotyping arrays. **Cancer Res.**, **65**:6071-6079(2005)

本論文は、全ゲノム関連解析に関わる基礎検討において Affymetrix® GeneChip の性能評価を行う過程で、副次的産物として得られた成果である。すなわち、全ゲノム関連解析における大規模 SNP タイピングの代表的なプラットフォームである GeneChip を用いて、先天性疾患および癌におけるゲノムコピー数およびアレル組成の異常を極めて高精度に解析することを可能にする解析アルゴリズムの開発とこれを実装した CNAG プログラムの構築に関わる論文である。本研究で開発された CNAG は現在我々の web サイトを通じて遺伝性疾患の解析あるいは癌の標的遺伝子の探索に関わるコミュニティに強力なツールを提起用するものであり、現在、世界中で広く用いられつつある。

- 2) Crcareva A, Saito T, Kunisato A, Kumano K, Suzuki T, Sakata-Yanagimoto M, Kawazu M, Stojanovic A, Kurokawa M, Ogawa S, Chiba S, Hirai H. Hematopoietic stem cells expanded by fibroblast growth factor-1 are excellent targets for retrovirus-mediated gene delivery. **Exp Hematol**, **33**,1459-69(2005)

本論文はレトロウィルスを用いて造血幹細胞分画への効率的な遺伝子導入を可能にする方法論に関する研究である。造血幹細胞は通常静止期にあり、遺伝子導入に細胞分裂を必要とするレトロウィルスによる遺伝子導入効率は従来極めてひくく、そのためレトロウィルスによる幹細胞への外来遺伝子導入を用いた遺伝子治療等を開発する上での一つの障害となっていた。本論文は、FGF-1 を用いて体外培養することにより造血幹細胞に効率に遺伝子導入を可能にする方法の開発に関するもので、マウスの造血幹細胞を用いてレトロウィルスによる効率的な遺伝子導入が可能であることを示したものである。

研究課題名：分子シャペロン工学に基づく遺伝子解析

研究代表者：丸山厚

- 1) Y. Sato, R. Moriyama, S. W. Choi, A. Kano, A. Maruyama, Spectroscopic investigation of cationic comb-type copolymers/DNA interaction: Interpolyelectrolyte complex enhancement synchronized with DNA hybridization, **Langmuir**, in press.

既に、親水性鎖を配したカチオン性くし型共重合体が核酸のハイブリッド形成を促し、ハイブリッドの安定性を顕著に高めることを見いだしている。本報告では、核酸とカチオン性共重合体との複合体を分光学的に詳細に解析した。その結果、くし型共重合体は、核酸の塩基対構造を歪めることなく相互作用することが見いだされた。さらに、共重合体では核酸のハイブリダイゼーションに同調して、その相互作用が顕著に強まることが見いだされた。

- 2) K. Yamana, Y. Fukunaga, Y. Ohtania, S. Sato, M. Nakamura, W. J. Kim, T. Akaike, A. Maruyama, DNA mismatch detection using a pyrene- excimer-forming probe, **Chem. Commun.**, **19**, 2509-2511 (2005)

既に著者等は、一塩基変異等を高い識別能で解析する手法としてポリカチオン加速型核酸鎖交換法を提案している。本報告では、従来法よりより簡便に解析する方法として、蛍光色素の一つであるピレンのエキサイマー形成に着目した。新規に設計したエキサイマー形成型のプローブにより、これまで必要であったプローブの2重ラベルを不要とし、単一ラベルで一塩基変異等を高識別能で検出できることを見いだした。

- 3) H. Torigoe, A. Maruyama, Synergistic stabilization of nucleic acid assembly by oligo-N3'->P5'

phosphoramidate modification and comb-type cationic copolymer, *J. Am. Chem. Soc.*, **127**, 1705-1710 (2005).

3重鎖核酸は、2重鎖核酸に塩基配列特異的に3番目の核酸配列がフーグスティンあるいは逆フーグスティン水素結合を介して形成される。3重鎖形成は遺伝子解析はじめ様々な応用が期待され得るものの、3重鎖核酸の不安定性がその応用を制限している。本論文では、カチオン性くし型共重合体と非天然型核酸であるフォスフォロアミダイト核酸との併用による3重鎖核酸の安定化を検討した。その結果、それぞれ単独では100倍程度の安定化効果を示すのに対し、併用した場合には一万倍近く安定性が向上でき、それぞれの効果が相乗的に発現されることが見いだされた。3重鎖核酸のバイオテクノロジーへの応用に有用な成果である。

研究課題名：大腸癌の発生、進展および治療感受性に関わる因子の解析

研究代表者：森 正樹

- 1) Haraguchi N, Utsunomiya T, Inoue H, Tanaka H, Mimori K, Barnard G. F., Mori M. Characterization of a Side Population of Cancer Cells from Human Gastrointestinal System. *Stem Cells*, **24**(3): 506-513(2006)

癌幹細胞の存在が白血病で報告されて以来、乳がん、脳腫瘍における報告が続いたが、消化器癌については報告がなかった。我々は大腸癌、胃癌、食道癌、肝臓癌における幹細胞の存在を初めて報告した。Side population(SP)細胞をセルソーターで分離し、この細胞分画の自己再生能と多分化能を証明し、SP細胞の増殖能が高いこと、また請抗がん剤に対する抵抗性が高いことを証明した。

- 2) Mimori K, Ishii H, Nagahara H, Sudo T, Yamashita K, Inoue H, Barnard GF, Mori M. FHIT is Up-Regulated by inflammatory stimuli and inhibits Prostaglandin E2-Mediated cancer progression. *Cancer Res.*, **66**(5):2683-2690(2006)

癌抑制遺伝子 FHIT は我々が1996年にクローニングしたが、これまでその生物学的性質は十分に検索されてこなかった。2000年以降、我々は慢性炎症と発癌に焦点を絞ってFHITの解析を続けてきたが、その過程で、慢性炎症刺激がFHIT遺伝子発現を上昇させること、およびその作用はプロスタグランディンを抑制することにより生じることを明らかにしたので報告した。

- 3) Ohmachi T, Tanaka F, Mimori K, Yanaga K, Mori M. Clinical Significance of TROP2 Expression in Colorectal Cancer. *Clin Cancer Res*, **12**(10):3057-3063(2006)

大腸癌切除症例を用いて、LMDとDNAマイクロアレイによる詳細な遺伝子発現解析を行う中で大腸癌発癌に関係するTROP2遺伝子の重要性を見出した。TROP2は癌細胞膜で高発現する糖タンパク質で、大腸癌の肝転移や早期死亡に強く相関する。膜タンパク質であるため、腫瘍マーカーとして血清診断の良い候補となりうるため、現在検索をすすめているところである。

4. 受賞等

平成 19 年 1 月 31 日現在

受賞者名	賞の名称	授与者名	受賞日（時期）
服部信孝（戸田チーム）	リサーチフロントアワード	トムソンサイエンティフィック	2004
寺前紀夫	日本分析化学会学会賞		2005/9
丸山厚	日本バイオマテリアル学会学会賞		2005
中谷和彦（丸山チーム）	日本 IBM 科学賞		2005
中谷和彦（丸山チーム）	大阪大学教育・研究功績賞		2005
寺前紀夫	日本化学会学術賞		2006/3
稲澤譲治	JCA-Mauvernay Award	日本癌学会等	2006/9

5. シンポジウム等

平成 19 年 1 月 31 日現在

シンポジウム名	開催日時	会場	入場者数	特記事項
第一回 公開シンポジウム	2005/8/1	東京コンファレンスセンター・品川	269 名	口頭発表：H14、H15 採 択研究代表者 9 名 ポスター：61 件
第二回 公開シンポジウム	2006/8/1	東京コンファレンスセンター・品川	285 名	口頭発表：H15、H16 採 択研究代表者 8 名 ポスター：63 件

6. その他の重要事項

各種マスメディアによる報道

研究代表者	メディア	日時	見出し等
稲澤譲治	科学新聞	2005/5/27	CREST 研究成果から
	日本経済新聞	2006/10/16	肺がんの悪性度判別
加藤規弘	読売新聞	2005/11/5	オーダーメイド医療実用化へ
武田純	中日新聞	2006/10/22	糖尿病の理解深めて
戸田達史	産経新聞	2005/5/16	「個人差」遺伝の影響大きく
(村田美穂)	朝日新聞	2007/1/4	てんかん薬、パーキンソン病にも効果
間野博行	科学新聞	2005/11/25	CREST 研究成果から
有波忠雄	日経産業新聞	2006/10/17	統合失調症の治療薬・副作用予測
井ノ上逸朗	日本経済新聞	2006/10/9	脳卒中予防へ成果
寺前紀夫	読売新聞、他	2004/4/13	極細管で新しい分離膜
松田文彦	産経新聞	2006/4/3	人種超えて遺伝子解析
油谷浩幸	朝日新聞、他	2006/11/23	遺伝子重複数の個人差 1500 ヶ所
	日本経済新聞	2007/2/4	予想以上？遺伝の個人差
丸山厚	科学新聞	2005/10/14	「さきがけ」から
	日刊工業新聞	2005/10/25	血中滞留性 siRNA キャリアとしてのボトムアップ型高分子
(山名一成)	日刊工業新聞	2005/6/14	新しい蛍光法による遺伝子診断技術の開発
森正樹	毎日、朝日等	2005/11	がん幹細胞：消化器などから発見
	日本経済新聞	2006/4/2	がんの起源 幹細胞に迫る
	NHKBS ハイビジョン	2006/11	9/6～8 取材

() 内は共同研究者

7. 課題中間評価結果

平成 14 年度採択研究代表者

研究領域「テラーメイド医療を目指したゲノム情報活用基盤技術」 中間評価（課題評価）結果

1. 研究領域の概要

本研究領域は、ゲノム情報を活用した創薬、個々人の体質に合った疾病の予防と治療—テラーメイド医療—の実現に向けて、新たなゲノム情報解析システムの創製を目指した研究や多因子疾患の解明と創薬をはじめとした革新的な治療・予防法の基盤となる技術等を対象としている。

具体的には、遺伝力の強い疾病や感染症に対する感受性や抵抗性のゲノム情報からの解明と創薬、我が国に特徴的な生活習慣病の遺伝・環境要因の探索とゲノム情報に基づいた予防法の開発、さらにゲノム情報に基づく薬剤感受性（有効性と副作用）の個人差を迅速かつ確実に解明することを目指す技術に関する研究、およびそれらの基盤となる新たな高効率ゲノム情報（SNPs）解析技術の実現を目指した研究等を進めている。

2. 中間評価の概要

2-1. 評価の目的

研究課題毎に、研究の進捗状況や研究成果を把握し、これを基に研究計画の見直し、適切な予算配分を行ない、研究運営の改善および J S T の支援体制の改善に資すること。

2-2. 評価対象研究代表者及び研究課題

(1) 稲澤 譲治（東京医科歯科大学難治疾患研究所 教授）

高精度ゲノムアレイの開発と疾患遺伝子の探索

(2) 加藤 規弘（国立国際医療センター研究所遺伝子診断治療開発研究部 部長）

高血圧関連疾患に関する多面的なゲノム疫学研究

(3) 武田 純（岐阜大学大学院医学研究科 教授）

転写調節系の分子解剖による糖尿病素因の探索

(4) 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

(5) 間野 博行（自治医科大学医学部 教授）

遺伝子発現調節機構の包括的解析による疾病の個性診断

2-3. 中間評価会の実施時期

平成 17 年 8 月 1 日

2-4. 評価方法

研究総括、研究アドバイザーが評価者を務め、予め研究チーム作成の報告資料に目を通し、研究課題ごとに評価者が研究代表者、主たる共同研究者にヒアリングを行ない、その後評価者が各自独自に中間評価票を作成し、研究総括がそれらをまとめ、被評価者の意見を聞いた後、全評価者の合意を得て作成した。

2-5. 評価項目及び基準

(イ) 研究の進捗状況と今後の見込み

- ・当初の研究計画から見た進捗状況や達成度等はどうか
- ・研究体制・遂行は適当か
- ・研究の今後の進め方はどうか
- ・その他

(ロ) 研究成果の現状と今後の見込み

- ・現状で成果が出ているかどうか
- ・今後見込まれる成果はあるかどうか
- ・その他

2-6. 評価者

研究総括

笹月 健彦	国立国際医療センター 総長
-------	---------------

領域アドバイザー

猪子 英俊	東海大学医学部 教授
鎌谷 直之	東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センター

所長・教授

徳永 勝士	東京大学大学院医学系研究科 教授
富永 祐民	財団法人愛知県健康づくり振興事業団健康科学総合セ

ンター センター長)

中村 祐輔	東京大学医科学研究所ヒトゲノム解析センター セン
-------	--------------------------

ター長・教授

吉田 光昭	萬有製薬株式会社つくば研究所 名誉所長
-------	---------------------

研究課題別中間評価結果

1. 研究課題名： 高精度ゲノムアレイの開発と疾患遺伝子の探索

2. 研究代表者名：稲澤 譲治（東京医科歯科大学難治疾患研究所 教授）

3. 研究概要

微細ゲノム構造異常を検出する高精度ゲノムアレイを開発し、従来法では検出不能であった疾患特異的の微細ゲノム構造異常を検出し、これを糸口に疾患遺伝子を同定することを目的とした。1コピーのゲノム変化を正確に検出する高密度・高精度のin houseゲノムアレイを開発した。25病型1000例を超える各種の癌でゲノム異常を解析しデータベースを構築した。さらに400例以上の癌、150例以上の先天異常症のゲノムアレイ解析を行い、新規の癌関連遺伝子や遺伝疾患の原因遺伝子候補を同定した。

4. 中間評価結果

4-1. 研究の進捗状況と今後の見込み

本研究は高精度ゲノムアレイを開発し、これを用いて癌や遺伝疾患の疾患関連遺伝子を同定することにより、診断、予後予測および治療（創薬）の面でテーラーメイド医療に貢献することを目的としている。高精度ゲノムアレイの開発は計画通り順調に進行し、既に5種類のアレイが実用化されている。これらのアレイを用いた疾患関連遺伝子の同定では、体系的な取り組みにより医学的に重要な疾患関連遺伝子が同定されつつある。なかでも、各種癌細胞のゲノム構造異常の網羅的スクリーニング結果は、「CGH Data Base」として公開され、アクセス件数は1万件を超えるに到っている。現在、各種の遺伝疾患の解析に取り組んでいるところであり、期間内に所期の成果を挙げることが期待される。

4-2. 研究成果の現状と今後の見込み

高精度ゲノムアレイの開発では、ヒトの24種類の染色体を4523個のBACクローンでカバーしたWhole Genome Array-4500を始めとする5種類の実用レベルのゲノムアレイを開発し標準化した。これらのアレイは、数10 kbのヘミ欠失を検出する精度を有しており、染色体異常、コピー数異常、多型など、幅広い研究に貢献できる。また、遺伝疾患診断用アレイとして開発したGenome Disorder Arrayは現在診断法としての実用化に向けた検証段階に入っている。更に現在では、全ゲノムの1/2をカバーする7099個のBACクローンを搭載した世界的に見ても高水準のアレイを実用化しているが、将来的には全ゲノムをカバーするタイリングアレイの作製を期待したい。

ゲノムアレイを用いた癌関連遺伝子の同定では、食道扁平上皮癌、肺癌、胃癌を始めとする各種の癌において、多数の新規な癌関連遺伝子を同定している。また、先天性奇形症候群、てんかん、X連鎖精神発達遅滞などの遺伝疾患においても疾患遺伝子座の特定を進めており、ここでも研究期間内に多くの成果が見込まれる。

4-3. 今後の研究に向けて

小さなコピー数異常の検索が、原因不明の疾患の原因解明につながるというコンセプトがベースとなった研究であり、これを証明する方向での研究の継続が望まれる。特に、患者に役立つ証拠を得ることが大切であり、テーラーメイド医療の確立を常に念頭において研究を進めて欲しい。また、近年各種ゲノムアレイの開発が海外の研究機関で進められているため、これらとの差別化を図るための戦略の構築が今後は重要になるものと思われる。

4-4. 戦略目標に向けての展望

実際の医療現場への応用も視野に入れており、研究対象とする疾患毎に共同研究グルー

プを置いて連携を取りながら研究を進めている。当初計画で検討の対象とした疾患を中心に、診断を始めとするテーラーメイド医療への貢献が研究期間内に十分に期待できる研究課題である。現在は癌関連の研究が先行しているが、今後は癌以外の臨床へのインパクトが大きい各種遺伝疾患にも力を入れることが望まれる。

4－5．総合的評価

本研究課題は2つの側面を有しているが、高精度ゲノムアレイの開発という技術開発的な面、また疾病関連遺伝子の同定という臨床応用の面のいずれもが計画通り順調に進んでいる。開発したゲノムアレイは国際的に見ても高水準にあり、これらを用いた多数の癌関連遺伝子、遺伝疾患の原因遺伝子候補の同定は先端的で十分に競争力を有する研究といえよう。研究期間内に所期の成果を挙げ、テーラーメイド医療に貢献することを期待したい。

研究課題別中間評価結果

1. 研究課題名：高血圧関連疾患に関する多面的なゲノム疫学研究

2. 研究代表者名：加藤 規弘（国立国際医療センター研究所遺伝子診断治療開発研究部部長）

3. 研究概要

遺伝と環境の相互作用という視点から高血圧関連疾患の病因・病態を探索する目的で、（i）基盤的研究資源（SNPsを中心とした遺伝的マーカー資源）の開発と情報整備、（ii）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、そして（iii）両者を用いた疾病ゲノム解析を行ってきた。既知の候補遺伝子のなかで、高血圧および脳卒中に関して主要な遺伝的効果をもつ遺伝子多型リストを絞り込み、また未知の素因遺伝子も同定することができた。

4. 中間評価結果

4-1. 研究の進捗状況と今後の見込み

本研究は血圧に影響を及ぼす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て、高血圧及び臓器合併症の病因・病態を明らかにすることにより、テーラーメイド医療に貢献することを目指している。研究は主として、解析対象とする遺伝子座およびSNPsの選出に関する部分と、病因・病態メカニズムの解明を目指すコホート研究から構成されているが、いずれもほぼ計画通りに進捗している。遺伝子座の選出で重要な役割を果たすコンジェニック・ラットの作成は順調であり、SNPsの選出ではミレニアムプロジェクトの成果も一部分利用している。これらの成果と、現在準備が進んでいるコホート研究を組み合わせる解析が進めば、一層の成果が期待できる。

4-2. 研究成果の現状と今後の見込み

目標とする14系統のコンジェニック・ラットのうち11系統の作成を終了し、染色体1番由来のサブコンジェニック・ラットでは新規の高血圧感受性遺伝子を同定した。他のコンジェニック系統でも順次サブコンジェニック・ラットの作成を進めているが、今後はラットとヒトの高血圧メカニズムの相似性を明らかにする方向での検討も重要となろう。また、高血圧関連SNPsの選出では、150候補遺伝子について探索を行いウェブ公開したが、探索の対象を更に拡大するとともに、ゲノム規模で転写調節因子結合配列を同定し機能的SNPsに関する情報の収集にも着手した。一方、コホート研究では収集した血液サンプルを用いたゲノム疫学研究が進みつつあり、また、疾患の予防と薬物治療の最適化を目的とする新たな病院コホート研究を開始する計画である。研究期間内にはテーラーメイド医療に貢献できる成果が出ることを期待したい。

4-3. 今後の研究に向けて

多面的なアプローチが本研究の特徴であり、いくつかの手法をインテグレートして総合的に研究を進めている点は独創的、先導的であり評価したい。しかしながら、多面的であるがゆえに焦点を絞ることも重要であろうと思われる。目標を段階的にセットし、研究の進捗に応じてそれぞれのアプローチの比重を考慮する必要がある。候補遺伝子として可能性の高いものが見つかった場合はそこへの相対的比重を高めることも検討すべきであろう。

4-4. 戦略目標に向けての展望

ゲノム疫学の研究が進展し、候補遺伝子座、SNPsを探索する基礎研究の部分とマッチすれば、インパクトの高い研究成果が得られるものと期待している。国際的に見ても高血圧

に関連する遺伝子の同定はさほど進んでいないため、本研究が高血圧およびその関連疾患の一次、二次および三次予防に大きな役割を果たし、テーラーメイド医療に貢献することを期待したい。

4－5．総合的評価

本態性高血圧の成因が依然として明らかになっていないように、多因子疾患としての高血圧およびその関連疾患の遺伝子解析研究は世界的に見ても難しい研究といえよう。本研究はこの多くの困難な課題を抱えた研究分野に多面的、総合的に取り組んでいるという点を評価したい。疾患感受性遺伝子の探索では成果が出始めている。疫学研究には時間が必要だが、常に戦略を検証しながら着実に研究を進め、テーラーメイド医療の確立を目指してもらいたい。

研究課題別中間評価結果

1. 研究課題名：転写調節系の分子解剖による糖尿病素因の探索

2. 研究代表者名：武田 純（岐阜大学大学院医学研究科 教授）

3. 研究概要

一連のHNF転写因子の異常はインスリン分泌を障害し、日本人型のmonogenic糖尿病（MODY1-6）を生じる。本研究は膵・肝トランスクリプトームを解析起点とし、HNF転写調節系の情報を活用して日本人2型糖尿病の遺伝素因を同定する。膵島ESTシーズを用いた解析（マイクロアレイ、in situ hybridization）で獲得した候補転写因子とその標的遺伝子についてSNP関連解析を行う。また、標的遺伝子の改変動物を作成しその表現型を解析する。

4. 中間評価結果

4-1. 研究の進捗状況と今後の見込み

本研究はHNF（肝細胞核因子）転写ネットワークにおける新たな転写因子と標的分子を同定し、SNP多型解析により日本人固有の糖尿病素因と発症機序を解明して、罹患体質に基づいたテーラーメイド医療に展開することを目指している。HNF転写ネットワークにおける候補遺伝子解析は順調に進行しており、in situ hybridizationからも多くの新規転写因子が発見されるものと予想される。また、転写因子LRH-1（核内受容体）のプロモーター多型が膵島の形成障害と関連し、日本人固有の糖尿病素因を形成する可能性を示すなど、発症機序の解明も進んでいる。岐阜県の糖尿病高頻度地域の住民を対象とした疫学研究も始まっており、期間内に所期の成果を挙げることを期待したい。

4-2. 研究成果の現状と今後の見込み

これまでにヒト、マウス、ラットの組織から約1万種類の発現遺伝子をESTとして収集し、DDBJ（DNA Data Bank of Japan）で公開した。これを基に作成した独自のアレイを用い、転写因子をインスリン細胞で過剰発現あるいは抑制した場合に発現変化を起こす遺伝子を網羅する過程で、LRH-1多型を発見した。転写因子に的を絞った研究はユニークであり、研究チームはこれまでに世界で最も多くの糖尿病遺伝子を発見してきた。膵島の血糖調節機構解明を目的とする、in situ hybridizationによるラットESTを用いた膵島特異的な機能遺伝子および調節遺伝子の網羅的解析も進んでいる。計画通りコード蛋白の機能解析まで進め、病態の解明だけでなくゲノム創薬にまで展開できるものと期待される。

4-3. 今後の研究に向けて

ゲノムネットワーク、ミレニアムプロジェクトの成果を積極的に利用し、転写因子に集中するのが本研究の特徴であり、研究の方向性に問題はない。しかしながら、糖尿病遺伝子の同定に複数の手法を組み合わせていることには利点もあるが、焦点が定まらないという欠点もあるため、時期を見て集中化を図るのが良いのではないかとと思われる。また、地域住民を対象とした分子疫学的研究と介入研究が始まっているが、疫学、遺伝統計学の専門家の協力を求める必要があろう。

4-4. 戦略目標に向けての展望

科学的な低インスリン産生のメカニズムが解明されれば、そのインパクトは高い。基礎研究で得られた成果をヒトの糖尿病の病態解明、予防・治療につながるように進展させ、テーラーメイド医療を具体化させることを期待したい。特に、発見されつつある日本人（あるいはアジア人）特有の遺伝子をもとに、日本人の栄養指導などで提言できるようになることを期待したい。

4－5．総合的評価

本研究はユニークな方法論で研究が進められており高く評価できる。国際的にみても高レベルの成果が着実に出ており、当初の目標をクリアできる進行状況にあるといえる。日本人に特徴的なインスリン低分泌型の糖尿病の病態解明と予防において大きく貢献することを期待したい。

研究課題別中間評価結果

1. 研究課題名：ゲノム解析によるパーキンソン病遺伝子同定と創薬

2. 研究代表者名：戸田 達史（大阪大学大学院医学系研究科 教授）

3. 研究概要

パーキンソン病感受性遺伝子を同定するため27,000マイクロサテライトを用いて3段階関連解析を行い、71個の候補マーカーを得、個別タイピング中であるが現時点で最低3ヶ所の有意な領域を同定した。多数の候補遺伝子SNP関連解析にて約900人の患者対照について1次2次スクリーニングを行い、初めての確実なパーキンソン病疾患感受性遺伝子として α -synuclein遺伝子 ($p=1.7 \times 10^{-11}$) を同定した。今後感受性遺伝子を数個以上同定し、創薬探索、発症予測、テラーメイド治療へと進める。

4. 中間評価結果

4-1. 研究の進捗状況と今後の見込み

本研究ではゲノムワイドアプローチ、候補遺伝子アプローチによりパーキンソン病疾患遺伝子を同定し、SNPと各薬剤の反応性、副作用を明らかにしてテラーメイド治療法を確立するとともに、疾患感受性遺伝子の機能解析等を基にパーキンソン病創薬を行うことを目的としている。いずれのアプローチも順調に進捗し、候補遺伝子アプローチでは、既に確実なパーキンソン病感受性遺伝子を1個同定し創薬研究に着手している。研究期間内には疾患感受性遺伝子の同定が更に進み、発症予測や治療においてテラーメイド医療に貢献することが十分に期待できる。

4-2. 研究成果の現状と今後の見込み

ゲノムワイドマイクロサテライト関連解析では、約27,000マーカーについて関連解析を行い、現在、候補領域が少数の領域に絞られつつある。数百個の候補遺伝子上SNPマーカーを用いたアプローチでは、 α -synuclein遺伝子が確実なパーキンソン病感受性遺伝子であることを世界で初めて明らかにした。また、チームメンバーにより抗てんかん薬Zonisamideに抗パーキンソン作用も発見され、効能追加の申請を準備中である。研究は高いレベルで系統的に進められており、研究期間内にはゲノムワイドアプローチからも新たな感受性遺伝子が同定されることを期待したい。

4-3. 今後の研究に向けて

計画に従いオーソドックスな手法で着実に研究が進められている。テラーメイド医療の実現を目指して現在の確実で精度の高い解析を継続し、できるだけ多くのパーキンソン病感受性遺伝子を同定することを望みたい。一方、本研究分野が競争の激しい分野であることを考えると、急速に進歩している新しい解析技術の導入を含め、常に効率的な戦略への転換を図ることが重要であるが、そのためには統計学的な考察を常に念頭に置くことも必要であると思われる。

4-4. 戦略目標に向けての展望

パーキンソン病は難病である。分子標的が明らかとなり、ゲノム創薬が実現すれば治療へのインパクトは大である。常にテラーメイド医療の実現を視野に入れて研究が行われ、既に目に見える成果も出始めていることから、研究期間内に所期の成果を挙げる事が十分に期待できる。

4-5. 総合的評価

本研究はオーソドックスな手法で着実に進められ、遺伝子同定に向けた二通りのアプローチも適切な規模で行われている。既にパーキンソン病の確実な感受性遺伝子を世界に先駆けて同定し、既存薬にパーキンソン病の新たな薬効を見つけるなど、新しい成果も得られている。今後も効率的に研究を進め、最終目標である日本発のパーキンソン病創薬を目指してもらいたい。

研究課題別中間評価結果

1. 研究課題名：遺伝子発現調節機構の包括的解析による疾病の個性診断

2. 研究代表者名：間野 博行（自治医科大学医学部 教授）

3. 研究概要

様々な疾患の病態理解のためには、疾患責任細胞においてダイナミックに変化する後天的遺伝子発現異常を明らかにすることが重要である。我々は臨床検体を大規模に収集するバンク事業を行い、そこで得られた試料について「網羅的遺伝子発現解析」および「エピジェネティック変化のゲノムワイドスクリーニング」を行うことで、疾患の遺伝子発現異常を多面的に解析する。これらの知見を基に、薬剤反応性を規定する遺伝子などテラーメイド医療の実現に有用な新規分子診断マーカーの同定を目指している。

4. 中間評価結果

4-1. 研究の進捗状況と今後の見込み

本研究は、疾患責任細胞の後天的な遺伝子変異を発現調節機構の面から包括的に解析し、新規診断マーカーの同定、薬剤感受性規程因子の同定および予後予測法の開発を通してテラーメイド医療を実現することを目的としている。臨床検体の収集はほぼ計画通り進展し、解析の対象としている白血病類縁疾患、消化器悪性腫瘍及び心疾患においては、急性骨髄性白血病の予後予測法を開発し、大腸癌の発症に関与する遺伝子を同定するなどの成果を既に得ている。また、独自に開発したmiRNAクロニング法あるいはヒストンアセチル化レベルのゲノムワイドスクリーニング法などを用いたエピジェネティックな制御、変化の解明を進めている。これらの検討から得られるマーカー遺伝子を用いた診断を含め、研究期間内にテラーメイド医療に貢献する成果を挙げることが期待できる。

4-2. 研究成果の現状と今後の見込み

白血病類縁疾患では、DNAマイクロアレイ解析における偽陽性データを除くため、CD133陽性造血幹細胞分画のみを純化保存するバンク事業を設立し、既に600を超える検体を収集した。これは純化ヒト疾患細胞の収集事業としては世界最大級の1つといえる。これらの検体を用いた解析により、急性骨髄性白血病の予後予測を4種類の遺伝子のデータと白血病芽球の核型を組み合わせる精度よく行うシステムを構築した。ゲノム中のマイクロサテライトの反復数が大きく変動するMSI陽性大腸癌では、AXIN2遺伝子の発現減少が発症メカニズムに関与することを見出した。また、心不全の発症メカニズム解明を目的として患者心筋収集事業を開始し、これまでに心不全の発症に関与するとされているヒストン脱アセチル化酵素（HDAC）の標的遺伝子を効率よく同定する手法を開発した。ほぼ研究計画通りに進捗しており、臨床応用に向けた検討を継続してもらいたい。

4-3. 今後の研究に向けて

研究の対象としている疾病のうち、成人T細胞白血病、心疾患では試料収集により一層力を入れる必要がある。また、今後の研究で大きな比重を占めるエピジェネティクス解析についてはプランの充実化を期待する。全体として精力的に取り組み、興味深いデータが得られつつあるが、研究期間内の臨床応用を目指すためには、対象を絞って集中的に取り組むことも考慮すべきであろう。

4-4. 戦略目標に向けての展望

臨床応用を視野に入れながら基礎的な研究を手堅い手法で進めており、着実な成果が期待できる。臨床応用に到るには、更に多くの検体収集が必要となろうが、完成すればイン

パクトの大きい重要な研究課題であり、バンクの充実化を図りながらテーラーメイド医療の確立を目標に研究を進めてもらいたい。

4－5．総合的評価

各種検体の収集事業は国際的に見ても高いレベルにあり、これらを用いた白血病類縁疾患、消化器悪性腫瘍、心疾患の研究では、新規な研究手法の開発を行いながら、着実に成果を挙げている。常に研究戦略の検証を行いながら効率的に研究を進め、期間内に臨床応用につながる成果を挙げることを期待したい。

研究領域「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」 中間評価（課題評価）結果

1. 研究領域の概要

本研究領域は、ゲノム情報を活用した創薬、個々人の体質に合った疾病の予防と治療—テーラーメイド医療—の実現に向けて、新たなゲノム情報解析システムの創製を目指した研究や多因子疾患の解明と創薬をはじめとした革新的な治療・予防法の基盤となる技術等を対象としている。

具体的には、遺伝力の強い疾病や感染症に対する感受性や抵抗性のゲノム情報からの解明と創薬、我が国に特徴的な生活習慣病の遺伝・環境要因の探索とゲノム情報に基づいた予防法の開発、さらにゲノム情報に基づく薬剤感受性（有効性と副作用）の個人差を迅速かつ確実に解明することを目指す技術に関する研究、およびそれらの基盤となる新たな高効率ゲノム情報（SNPs）解析技術の実現を目指した研究等を進めている。

2. 中間評価の概要

2-1. 評価の目的

研究課題毎に、研究の進捗状況や研究成果を把握し、これを基に研究計画の見直し、適切な予算配分を行ない、研究運営の改善および J S T の支援体制の改善に資すること。

2-2. 評価対象研究代表者及び研究課題

平成 15 年度採択研究課題

- (1) 有波 忠雄（筑波大学大学院人間総合科学研究科 教授）
大規模共同研究による統合失調症遺伝子の探索
- (2) 井ノ上 逸朗（東海大学医学部 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
- (3) 寺前 紀夫（東北大学大学院理学研究科 教授）
生体分子の高次構造形成に基づく遺伝子診断法
- (4) 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

2-3. 中間評価会の実施時期

平成 18 年 8 月 1 日

2-4. 評価方法

研究総括、研究アドバイザーが評価者を務め、予め研究チーム作成の報告資料に目を通し、研究課題ごとに評価者が研究代表者、主たる共同研究者にヒアリングを行ない、その後評価者が各自独自に中間評価票を作成し、研究総括がそれらをまとめ、被評価者の意見を聞いた後、全評価者の合意を得て作成した。

2-5. 評価項目及び基準

(イ) 研究の進捗状況と今後の見込み

- ・当初の研究計画から見た進捗状況や達成度等はどうか
- ・研究体制・遂行は適当か

- ・研究の今後の進め方かどうか
- ・その他
- (ロ) 研究成果の現状と今後の見込み
 - ・現状で成果が出ているかどうか
 - ・今後見込まれる成果はあるかどうか
 - ・その他

2－6．評価者

研究総括		笹月 健彦	国立国際医療センター 総長
領域アドバイザー			
所長・教授		猪子 英俊	東海大学医学部 医学部長・教授
		鎌谷 直之	東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センター
センター長		徳永 勝士	東京大学大学院医学系研究科 教授
		富永 祐民	財団法人愛知県健康づくり振興事業団健康科学総合センター
センター長・教授		中村 祐輔	東京大学医科学研究所ヒトゲノム解析センター センター長
		吉田 光昭	東京大学大学院新領域創成科学研究科 客員教授

研究課題別中間評価結果

1. 研究課題名：

大規模共同研究による統合失調症遺伝子の探索

2. 研究代表者名：

有波 忠雄（筑波大学大学院人間総合科学研究科 教授）

3. 研究概要

統合失調症の関連遺伝子とテラーメイド医療に寄与する遺伝子多型を同定することを目的とした。日本人の統合失調症の大規模共同研究グループを作りサンプルの収集を行い、連鎖解析、ゲノムワイド関連解析、死後脳発現解析、抗精神病薬反応性や副作用（遅発性ジスキネジア）脆弱性のゲノムワイド関連解析を実施した。その結果連鎖解析より 2 遺伝子、関連解析から 3 遺伝子、発現解析から 1 遺伝子、副作用関連解析から 3 遺伝子が候補として浮かび上がった。

4. 中間評価結果

4-1. 研究の進捗状況と今後の見込み

本研究は大規模共同研究を組織して日本人を対象にした統合失調症の分子遺伝学的な解析を行うことにより、統合失調症のリスク遺伝子の同定とテラーメイド医療に役立つゲノム情報の解明を目指している。共同研究は順調であり、サンプル収集、ゲノム解析及び遺伝子発現解析は計画通り進められている。これまでの解析から既に得られた候補遺伝子に加え、ゲノムワイド関連解析からは更に多くの候補遺伝子が見出されるものと思われる。今後主要な候補遺伝子の機能解析が進めば、研究期間内に統合失調症遺伝子が確実に同定されるものと期待される。

4-2. 研究成果の現状と今後の見込み

連鎖解析に用いた236家系は単一民族としては世界最大の家系数であり、症例対照サンプル各々1920人を用いる症例対照解析も世界最大規模である。また、本研究で実施している、脳の網羅的遺伝子発現とゲノムワイド関連解析を統合した解析、抗精神病薬の治療反応性、副作用についてのゲノムワイド関連解析は、世界的にもその例を見ない。これまでの解析からは9遺伝子が候補遺伝子として既に見出されているが、今後の検討により統合失調症に関連することが確実な遺伝子が同定されればそのインパクトは極めて高い。統合失調症のゲノム解析は研究者間で結果が一致しないことが多く、サンプルサイズに問題があるものと考えられているが、本研究で収集されたサンプルの量と質からは、信頼性の高い結果が期待できよう。

4-3. 今後の研究に向けて

当研究領域の殆どの研究課題に共通して言えることだが、ゲノム解析を行う際に最も重視する必要があるのは、厳密な統計学的解析である。解析には厳密な手法を用いる必要があり、成果を発表する際には厳密な記載も必要となる。他の独立集団での再現性の確認も重要である。厳密な統計量を用いることにより解析のパワーも増加するであろう。また、解析の層別化も考慮すべきである。薬が効く、効かない、あるいは社会復帰したグループと、より重症なグループといった、臨床上の客観的な指標で分類した解析を研究計画に加え、解析の厚みを増す必要があるものと思われる。

4-4. 戦略目標に向けての展望

統合失調症は本人のみならず、家族、社会に多大な負担を強いる疾患であり、国内の患者数は60万人以上にのぼる。また、人種間、民族間で遺伝的要因が異なると考えられており、日本人を対象とした研究は重要である。本研究では、いくつかの遺伝子を統合失調症の遺伝子として証明することが求められている。また相関が示された遺伝子については、動物モデルによる検討を含め機能解析でこれを証明し、統合失調症のテーラーメイド医療に貢献してもらいたい。

4－5．総合的評価

多数の研究グループから構成される大きな研究チームであるが、それぞれのグループがそれぞれの役割に対して期待に答えており、順調に研究が進められている。複数の確実な統合失調症遺伝子を見つけるという困難な研究課題であるが、期間内に目標を達成してくれるものと期待している。

研究課題別中間評価結果

1. 研究課題名：

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

2. 研究代表者名：

井ノ上 逸朗（東海大学医学部 教授）

3. 研究概要

本研究では、比較的遺伝背景の強い、脳動脈瘤、後縦靱帯骨化症、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）クローニングにより疾患感受性遺伝子を同定できた。さらに遺伝要因、生活習慣、環境要因の関与を統合できる量的形質モデル構築により、集団から個人への諸因子の関与を明らかにする。

4. 中間評価結果

4-1. 研究の進捗状況と今後の見込み

本研究は比較的遺伝背景が強く環境要因が弱い、脳動脈瘤を始めとするある程度の頻度を有する疾患の感受性遺伝子を同定し、個人型易罹患性モデルを構築して個人の発症予防に資することを目指している。脳動脈瘤では世界に先駆けて2種類の感受性遺伝子を見出した他、新たに研究を開始した男性不妊症においても感受性遺伝子を同定するなど、感受性遺伝子同定の研究は、ほぼ計画通りに進んでいる。最終目標である未来型診断システムの基盤構築も進んでおり、研究期間内にテーラーメイド医療に貢献する成果が期待できよう。

4-2. 研究成果の現状と今後の見込み

脳動脈瘤の感受性遺伝子としてELN、LIMK1を同定し、これらの発現量の低下が発症に関与するという新しいメカニズムを提唱した。男性不妊症においては感受性遺伝子としてART3を同定し、家族性甲状腺癌でも1つの候補遺伝子に絞り込むに至った。また、易罹患性診断プログラムの開発作業も進んでいる。脳動脈瘤ではアソシエーション・スタディーによる感受性遺伝子の同定を継続するとともに、網羅的遺伝子発現解析を行って破裂する可能性のある脳動脈瘤を予測する手法の開発を行う計画である。研究期間内に脳動脈瘤を含むいくつかの対象疾患において最終目標である易罹患性診断プログラムが作成されるものと期待している。

4-3. 今後の研究に向けて

脳動脈瘤では既に世界に先駆けた成果が得られている。男性不妊症やその他の対象疾患も興味深い。早期に研究目標を達成するためには、研究対象とする疾患を、脳動脈瘤を中心として絞り込むことを考慮する必要がある。また、脳動脈瘤の研究では、ELN、LIMK1の他の集団での検証を行うとともに、既存のコホート研究との協力体制を構築するなど、研究戦略を常に見直ししながら、これまで通り臨床に直結した研究を継続してもらいたい。

4-4. 戦略目標に向けての展望

研究は順調に進行している。中でも脳動脈瘤では、既に同定した遺伝子の疾患との関連が明らかになった。今後アソシエーション・スタディーにより他の遺伝因子の同定が進み、また脳動脈瘤組織を用いた網羅的遺伝子発現解析による破裂しやすい未破裂脳動脈瘤の検索などにより、脳動脈瘤破裂の病態が明らかになれば、疾患のハイリスク群の同定、発症リスクの推定と予知が可能になるものと思われる。ゴールをしっかりと設定し、成果を挙げ

ることを期待したい。

4－5．総合的評価

多くのsub-common diseaseの感受性遺伝子同定に取組み所期の成果を挙げているが、研究期間内にテーラーメイド医療を実現するためには多数の疾患に分散した研究資源の集中化を図る必要があろう。国際的に見ても進んでいる脳動脈瘤研究を柱として取り組めば、研究成果を社会に還元することのできる研究課題であると思われる。

研究課題別中間評価結果

1. 研究課題名：

生体分子の高次構造形成に基づく遺伝子診断法

2. 研究代表者名：

寺前 紀夫（東北大学大学院理学研究科 教授）

3. 研究概要

本研究では、脱塩基部位（AP sites; apurinic/apyrimidinic sites）含有 DNA プローブならびに有機小分子プローブ（DNA 結合試薬）を併用する、全く独自の一塩基多型検出法の開発を目的とする。これまでに、全 4 種類の核酸塩基（A、G、C、T）を高選択的に検出することのできる一連の蛍光性プローブの開発を達成するとともに、本検出原理を応用することで、表面プラズモン共鳴（Surface Plasmon Resonance、SPR）検出や電気化学検出システムの開発を併せて進めた。

4. 中間評価結果

4-1. 研究の進捗状況と今後の見込み

本研究はDNA脱塩基部位形成と水素結合性小分子を併用する、日本独自の新規なSNPs解析技術の開発を目標としている。蛍光性プローブの開発では、4種類の塩基を選択的に検出するプローブを開発し、検出方法の開発では、蛍光検出以外に、SPR検出及び電気化学的検出が可能であることを確認した。開発は計画通り進められており、今後、臨床サンプルを用いた検討、アッセイキットの作成等、実用化に向けた取組みを進めることにより、研究期間内にテララーメイド医療に貢献する成果を達成できるものと考えられる。

4-2. 研究成果の現状と今後の見込み

シトシン、グアニン及びチミン検出用のリガンドは研究開始時の化合物の改良が進み、塩基の選択性が大幅に向上した。シトシン及びグアニン検出用リガンドでは、基本骨格へのメチル基の導入に効果があり、チミンでは、アミロライドがリガンドとして有用であることを見出した。また、アロキサジンをプローブとすることにより、課題であったアデニン検出も可能となった。また、蛍光検出以外の検出方法の検討も進んでいる。独創的な発想に基づくSNPs検出方法であり、他に類例がない。日本発のSNPs検出方法として実用化されることを期待したい。

4-3. 今後の研究に向けて

SNPsの検出方法には研究用のハイスループットな方法からベッドサイドで用いられる短時間での測定が可能な方法など、各種の方法が開発されており、現在も開発競争が続いている。実用化の検討を行う際には、精度、感度、速度のファクターを考慮し、本技術の特徴が生かせ、最も競争力を発揮できる分野での応用を考えるのが良いであろう。そのためには、SNPsの解析を行っている現場のニーズの把握が重要であり、SNPs解析の専門家グループとの共同研究を充実させる必要がある。プロトタイプキットを早期に作成し、実サンプルでの評価を行いながら改良を続ける必要があるものと思われる。

4-4. 戦略目標に向けての展望

日本独自の独創的なSNPs検出技術であり、その簡便性を生かした技術を早急に完成させて、テララーメイド医療に貢献してもらいたい。そのためには、既存の技術、現在開発中の技術と比較して、自らの技術の特徴を改めて評価し、その特徴を最大限生かせるように

実用化に向けた戦略を練り直すことも重要と思われる。

4－5．総合的評価

独創的なアイデアが出発点となった研究であり、基盤となる技術開発は順調に進んできた。今後は、SNPs解析の専門家グループの協力を得て臨床サンプルでの検討を行うとともに、本技術の優位性を最大限に生かした技術開発に注力して、早期にテーラーメイド医療に貢献してもらいたい。

研究課題別中間評価結果

1. 研究課題名：

日仏共同体制による人種間ゲノム多型の比較解析

2. 研究代表者名：

松田 文彦（京都大学大学院医学研究科 教授）

3. 研究概要

日仏国際共同研究で、白人と日本人で SNPs を探索し比較することで、人種を超えて病気と関連する遺伝子・多型を同定し、人種的偏差を加味した疾患別 SNPs データベース構築を目的とする。解析対象疾患を免疫系疾患と一部の癌に限定して、免疫関連・DNA 修復遺伝子群にターゲットを絞り多型解析を行なうことで、少人数低コストで短期間に効率良く、疾患の原因遺伝子または疾患マーカーとなる SNPs の組み合わせを発見することを目標とする。また、さらに SNPs と臨床情報を統合したデータベースの統計解析を行い、SNPs に基づく遺伝学が治療に直結した次世代の臨床遺伝学として有効であることを実証する。

4. 中間評価結果

4-1. 研究の進捗状況と今後の見込み

本研究は、白人と日本人の検体を用いることにより、多因子型遺伝病の遺伝素因の同定を短期間で効率よく行うことを目的としている。日本及びフランスにおける検体収集、候補遺伝子のSNPs同定は計画通りに進み、現在はSNPs同定で得られた情報をもとに大規模ジェノタイプピングを行っている段階であるが、白人、日本人の両方で有意差が認められる遺伝子も出始めている。これまで、DNA修復遺伝子の機能評価等も行ってきたが、所定の成果を得たことから今後はジェノタイプピングに集中する計画であり、研究期間内には、疾患の原因遺伝子を明らかにしテーラーメイド医療に貢献するものと期待している。

4-2. 研究成果の現状と今後の見込み

免疫関連遺伝子191遺伝子、DNA修復関連遺伝子123遺伝子を候補遺伝子とし、日本人とフランス人でエクソンと周辺領域及びプロモーター領域のSNPsを同定した。リウマチを始めとする各種の免疫系疾患と数種類の癌を対象としたジェノタイプピングは1次スクリーニングを終了した段階だが、リウマチ関連遺伝子で日本人、フランス人の両方で有意差が出た遺伝子を既に1種類見いだした。このため研究の対象とする疾患については、現在最も多数の検体（日本人患者2000検体、白人患者600検体）が収集されているリウマチに重点を置くこととし、候補遺伝子中心の遺伝解析に加え、全ゲノムスキャニング法を用いて、網羅的に疾患感受性遺伝子の同定を試みる計画である。年度内に、日本人患者対照各400検体、白人患者対照それぞれ200検体、500検体を用いた全ゲノムスキャニングの一次スクリーニングを終了し、来年度以降はジェノタイプピングに集中して、日本、フランスに共通する遺伝要因、それぞれに固有の遺伝要因を同定し、研究期間内に社会に還元できる成果を挙げられるものと期待している。

4-3. 今後の研究に向けて

日本人とフランス人という二つの集団間の比較関連分析という研究の方向性に問題はなく、これまでに得られた成果の再現性の確認に注力すべきである。研究の対象とする疾患も、既に日仏両国で収集されたサンプル数、および既に有望な疾患候補遺伝子が検出されていることを考慮し、リウマチに重点を置くという方針が明確になった。また、これまで実施してきたDNA修復遺伝子の機能評価と新たなジェノタイプピング法の開発を一時中断し、ジェノタイプピングに集中するという判断も適切であると思われる。

4－4．戦略目標に向けての展望

日本とフランスの二箇所の研究の拠点を置いた共同研究であり、研究交流は順調かつ有効に進んでいる。日本とフランスという2つの集団の比較解析を行い日本人（フランス人）特有の疾患・体質の遺伝的要素を特定しようとするアイデアは優れており、テーラーメイド医療に貢献する成果が期待できる研究課題であると考えている。

4－5．総合的評価

人種間の比較は重要であり、基盤データの蓄積も進みつつある。この方向で研究を進めて良いと思われるが、研究の対象とする疾患を絞り込んで、研究期間内にテーラーメイド医療に貢献するという最終目標を達成してもらいたい。