戦略的創造研究推進事業

－　チーム型研究（ＣＲＥＳＴ）－

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の研究」

研究領域事後評価用資料

２０１０．２．２４

１．戦略目標

「個人の遺伝情報に基づく副作用のないテーラーメイド医療実現のためのゲノム情報活用基盤技術の確立」（平成１４年度設定）

（１）具体的な達成目標

２０１０年代において、ゲノム情報を活用した合理的な手法による創薬や、そうした手法により開発された薬剤をより効果的に人に適用するため、個人の遺伝情報に基づく、副作用のない効果的な個人に合った医療（テーラーメイド医療）の実現等を目指し、そのために必要となる基盤技術を開発することとし、以下を達成目標とする。

・高速かつ安価に個人のゲノム情報（SNPs）を解析することが出来るシステムの実用化のための基盤技術の開発

例えば、現在 100%外国技術を使用している SNPs の解析技術（現在は、インベーダー法（米国ＴＷＴ社）、TaqMan 法（ABI 社）、MALDI-TOF 法（米国数社）が使用されている）について、100%の解析精度を実現し、かつ解析速度を現在よりも１桁（現在、１億タイピング/年）上げ、コストを２桁（現在１SNP あたり、１００－２００円程度）程度下げるための我が国独自の SNPs 解析技術の開発及びその高度化

・日本人固有の疾患遺伝子型の特定と創薬のための技術開発

例えば、日本人のゲノム配列と外国人のゲノム配列のわずかな差の比較による、薬剤感受性、感染症への抵抗性、生活習慣病の環境要因、がん・アルツハイマー病等に関する日本人固有の疾患遺伝子型の解明に決定的な情報の迅速な取得、及び同情報を活用した効果的かつ効率的な創薬のための技術開発

（２）目標設定の背景及び社会経済上の要請

・ ２１世紀は、世界各国で高齢化が進み、特に我が国においては世界に例を見ない速度で高齢化社会を迎えることが予測されている。このような状況はかつて経験したことのないものであり、高齢化社会にどのように対応していくかという問題は、人類の直面する大きな課題。

・ また、人口構成の高齢化の進展とともに、生活習慣病をはじめとする各種疾患の増加等により、医療費の社会的な負担の増や、少子化による労働生産力の低下等が問題となりつつある。

・ このため、遺伝子レベルで個人の体質の違いを把握することで、個人個人に合った副作用のないテーラーメイド医療を実現し、患者個人の精神的・肉体的負担を大きく軽減するとともに、

①医薬品の副作用の減少による医療費の大幅な削減
（米国では副作用により派生する医療費は９～１０兆円にも達するものと推定されている）
②効果的な治療による死亡率の低下、入院期間の短縮
③疾病にかかる期間の短縮による労働生産性の向上
を達成することは、社会的、経済的ニーズが極めて大きいことから、あらゆる手段を用いて早急に実現する必要がある。特に、現在は米国において確立された手法、試薬によりＳＮＰ解析を行っているため、膨大な特許料を支払う必要がある。このため今後は我が国発の技術を開発し、国際競争力を確保する観点から、高速かつ安価に個人の SNPs を解析するための基盤技術の開発や、比較ゲノムによる日本人固有の疾患関連遺伝子型の特定による創薬開発を推進することが極めて重要である。

（３）目標設定の科学的な裏付け

・ ゲノム研究からポストゲノム研究へ
平成１２年６月のヒトゲノム塩基配列概要解読終了。平成１３年２月に概要解読の解析結果が公表。我が国は国際ヒトゲノムコンソーシアムの一員として約６％の貢献。
平成１３年度中にヒト遺伝子領域における約２０万箇所の標準 SNPs の位置を同定。
現在、ミレニアム・プロジェクトなどにより体系的な疾患遺伝子探索の研究が進行中。
我が国の有する遺伝子多型の解析能力は現時点では世界最速であるとともに、保有する SNP タイピングデータ量についても欧米をしのいでいる。
日本 75,000 カ所　約 5,500 万 SNP タイピングデータ
欧米５大センターの合計 60,000 カ所　約 600 万 SNP タイピングデータ
また、大学、理化学研究所等に豊富な研究人材が存在する。
・ 本目標の達成に向けた研究開発を推進するのに必要な基盤的な成果が生み出されつつあり、科学的ポテンシャルがある。ただし、近未来のゲノム創薬等を目指してさらに十分な科学的ポテンシャルを増すことが重要。

２．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」（平成 14 年度発足）

（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た。

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が含まれる。

３．研究総括

笹月　健彦　（国立国際医療センター　名誉総長）

４．採択課題・研究費

（百万円）

採択年度	研究代表者	研究終了時の所属・役職	研究課題	研究費*)
平成14年度	稲澤譲治	東京医科歯科大学･教授	高精度ゲノムアレイの開発と疾患遺伝子の探索	519
	加藤規弘	国立国際医療ｾﾝﾀｰ･部長	高血圧関連疾患に関する多面的なゲノム疫学研究	515
	武田純	岐阜大学・教授	転写調節系の分子解剖による糖尿病素因の探索	499
	戸田達史	大阪大学・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	500
	間野博行	自治医科大学・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	516
平成15年度	有波忠雄	筑波大学・教授	大規模共同研究による統合失調症遺伝子の探索	500
	井ノ上逸朗	東海大学・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	513
	寺前紀夫	東北大学・教授	生体分子の高次構造形成に基づく遺伝子診断法	492
	松田文彦	京都大学・教授	日仏共同体制による人種間ゲノム多型の比較解析	499
平成16年度	油谷浩幸	東京大学・教授	染色体およびRNAの機能変化からの疾患の系統的解析	621
	小川誠司	東京大学・特任准教授	Whole Genome Association解析によるGVHDの原因遺伝子の探索	652
	丸山厚	九州大学・教授	分子シャペロン工学に基づく遺伝子解析	344
	森正樹	大阪大学・教授	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	606
			総研究費	6,777

*) 各研究課題とも５年間の見込み総額

５．研究総括のねらい

２０世紀が集団を対象としたマス医療であったのに対し、２１世紀はゲノム情報に基づいて個人を対象としたテーラーメイド医療を実現すべき世紀である。これを可能とするためには、各疾病の発現に重要な役割を演ずる遺伝要因と環境要因の相互作用による病因の解明、およびそれに立脚した創薬をはじめとする新しい治療および予防戦略の開発、そしてこれらを含む種々の治療・予防戦略に対する効果発現と副作用発現の個人差の解明などが重要となる。

本研究領域では、

（１） 遺伝力の強い疾病や感染症などのゲノム解析による疾患遺伝子の同定とそれを基盤とした創薬

（２） 既存のコホート研究にゲノム解析を付加した生活習慣病の遺伝要因と環境要因の同定およびそれを基盤とした疾病予防・治療戦略の開発

（３） 大きな患者集団を対象とした、各種治療に対する反応性（有効性および副作用）の個人差のゲノム解析

および、これら研究をより効率的に推進するための

（４） ゲノムマーカーのスタンダード整備

（５） 我が国発の斬新で、高速かつ安価なゲノム情報解析システム実用化の基盤技術開発などを目指す研究を中心とした、創意工夫とチャレンジ精神に富んだ、そして磐石の準備を整えた研究課題を期待した。

６．選考について

平成１４年８月に選考方針検討会を開催し、上記の研究総括の募集・選考にあたっての考え方、戦略目標および選考に当っての主な基準（募集要項に記載）等についての検討・確認を行った。平成１４年度から平成１６年度にかけて３回の募集・選考を行い、領域の目的に合致する、４．に記載した１３課題を採択した。各年度の応募状況については添付資料に記載した。

７．領域アドバイザーについて

領域アドバイザー	終了時の所属	役職	任期
猪子　英俊	東海大学	医学部長・教授	H14/4～H20/12
鎌谷　直之	情報解析研究所 理化学研究所ゲノム医科学研究センター	所長 副センター長	H14/4～H22/3
古野　純典	九州大学	教授	H19/4～H22/3
徳永　勝士	東京大学	教授	H14/4～H22/3

富永　祐民	（財）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	H14/4～H19/3
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	H14/4～H22/3
吉田　光昭	東京大学 （財）癌研究会　癌化学療法センター	客員教授 所長	H14/4～H22/3

領域アドバイザーとしては、ゲノム医科学、分子生物学、遺伝学、遺伝統計学、臨床医学、疫学、テーラーメイド医療等の分野で先端的な研究を行い国際的にも高い業績をあげ、幅広い視野を有する経験豊富で、当研究領域の推進および発展のために適切な助言を受けることが出来る、上記の方々にお願いした。

８．　研究領域の運営について

研究領域の運営方針

各研究代表者が研究課題提案に際して設定した目標が期間内に達成されるよう、研究の進捗状況を確実に把握することにまず務める。その後、海外との競争において常にフロントランナーであり続けることが出来るよう、周辺領域の新しいテクノロジーの導入、研究の絞り込み、あるいは新しい思いがけないすぐれた展開のサポート、初期には設定していなかった領域内外の共同研究の推進、関連分野の専門家との討論・助言を求めるなど、ダイナミックな運営を心がけた。その結果、間野チームの肺がん遺伝子の発見と診断法・治療法の開発、油谷チームのヒトゲノムコピー数多様性のゲノムワイドなマップの作成、小川チームの小児神経芽腫、B 細胞リンパ腫、骨髄異型性症候群の発がんの原因遺伝子、メカニズムの解明、丸山チームの高核酸シャペロン活性を有する高分子材料の開発と遺伝子解析への応用など、初期の予想をはるかに超える成果を挙げることが出来た。

研究費の配分についても、それぞれの時点で最も費用を必要とし、その時点で支援されれば世界の競争をリード出来る研究状況にあるものを中心にサポートし、すぐれた効果を生んだ。

（1）採択課題に期待したもの

ゲノム情報に基づいて個人を対象とするテーラーメイド医療を実現するために、多因子疾患の遺伝要因、環境要因の解明とそれに基づく診断、予防、治療、さらには QOL の向上を目指す 11 の研究課題を採択した。これらの研究課題では、副作用のない効果的な個人に合った医療の実現という領域の目標に合致した成果が求められている。基礎研究に留まる

ことなく、新しい情報、技術を取り入れながら常に戦略を見直しつつ研究を推進することにより、社会に還元できる成果の研究期間内達成を期待した。

新たな高効率ゲノム情報（SNPs）解析技術の実現を目指す研究課題として 2 件を採択した。いずれも独創的な発想に基づく技術開発であり、その優位性を最大限に活かすとともに、臨床サンプルを用いた検討を進め、早期にテーラーメイド医療に貢献してくれることを期待した。

（2）研究の進捗状況の把握

平成 14 年の研究開始後の 2 年間は、領域アドバイザーの出席のもと、領域内部で「研究進捗報告会」を開催した。研究代表者全員から研究の進捗状況についての報告を受け、研究の進め方、方法、成果について討論を行うとともに、今後の研究方針についてアドバイザーとともに指導した。また、研究代表者間では、実験手法についての意見交換を行った。

平成 17～21 年度には、毎年公開シンポジウムを開催し、口頭発表とポスター発表を行った。口頭発表では質疑応答の時間を長く取り活発な討論を行うようにした。ポスター発表では例年 40～60 件程度の発表があった。

平成 17～19 年度には中間評価会議を開催し、領域アドバイザーの出席のもと、研究成果と今後の研究方針について討論を行った。会議の席上、研究計画の改善が必要とされた研究課題については、研究計画の一部修正を指示し、後日修正した計画についての充分な議論を経て承認した。

平成 17～18 年度には、領域アドバイザーを含めたチームでサイトビジットを行った。サイトビジットでは公開シンポジウムや中間評価会議では時間的に難しい、実験・解析の手法にまで立ち入った詳細な議論と指導を行った。特に、どのような形で何時までに研究成果を社会に還元するかについては必ず問うことにし、上述のように最終的には中間評価会議を経て研究計画の一部修正を行った例もある。また、研究代表者から大幅な研究計画修正の申し出が事前にあったケースでは、アドバイザー全員が参加して審議した。領域に共通する検討課題が生じた場合には、アドバイザーを中心とする検討会を別途実施した。サイトビジットの結果は議事録として回覧し、指摘事項等を徹底した。

尚、平成 20 年度にも平成 16 年度採択研究代表者を対象とするサイトビジットを予定していたが、研究進捗報告会に変更した。

（3）評価と今後の研究に向けての助言

国民のライフサイエンスに対する期待は高く、当領域にも高額な研究予算が投じられている。このため、研究期間の 5 年を経過した時点で明確な成果が期待できるように、はっきりとした目標と戦略を持っているか、研究の進め方は適切かどうかを厳しく見ており、改善すべき点があれば指摘した。

具体的には、前述の「研究進捗報告会」、「公開シンポジウム」、「中間評価会議」、「サイ

トビジット」において研究の進捗状況を把握するとともに、研究代表者と直接議論を重ねてきた。本研究領域の多くの課題は目標達成までに長期間を要するものが多く、研究期間内に社会に成果を還元するという目標を達成するためには多大な努力が必要とされる。このため、研究課題によっては、新規に開発された技術を取り入れて研究の進展を早める必要が生じたため、そのように研究計画を修正した。また、質の高い試料の収集が進んだ研究課題に対しては予算面で配慮し、研究の速やかな進展を図った。複数の疾患を研究対象としていた課題では、対象疾患の絞込みを指示したものもあった。

ゲノム解析を中心とする多くの研究課題では、厳密な統計学的解析が極めて重要となる。このため、領域内部でガイドラインを定め、適切な統計学的手法を用いてデータ解析を行うよう指導した。

技術開発を目的とする研究課題では、ユニークな発想を活かした用途の開拓を行う必要があるため、SNPs 解析の専門家との共同研究を推進させた。

９．研究を実施した結果と所見

本研究領域においては、人類を悩まし続ける多因子疾患の責任遺伝子、あるいは環境要因を解明し、これらに立脚した予防法、治療法を開発すること、およびそのためのゲノム解析に、新しい概念に基づいた高速、正確、安価な日本発の技術を開発することを目指した。

採択課題 13 のうち 11 課題は、多因子疾患のテーラーメイド医療を目指す課題であり、また 2 課題は新しい概念を基に高速かつ安価なゲノム情報解析システムの実用化を目指すものである。

疾病の原因遺伝子解明により、テーラーメイド医療の確立を目指す 11 課題においては、20 を超す疾病（がん、生活習慣病、免疫関連疾患、精神神経疾患、先天異常）について 50 を超える疾患関連遺伝子／遺伝子領域が同定された。また、新しいゲノム情報解析システムを目指した 2 課題では、独創的な発想に基づく遺伝子解析技術の開発が行われ、実用化が視野に入っている。以下、採択年度毎に、研究の背景、目的と成果、および今後の展望について記載する。

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（稲澤譲治チーム）

（研究の背景）

従来、数 10 キロベース～数メガベースにわたる微細なゲノム構造異常を検出するゲノム解析手法はなかった。このため、がんや遺伝疾患の発症の背景にある微細ゲノム構造異常をゲノムワイドに検出することは不可能であった。また、近年、ゲノムに存在するコピー数多様性(copy-number variation, CNV)と疾患病態の関連が示唆されてきている。

（研究の目的と成果）

本研究では、高精度ゲノムアレイシステムを開発し、これを用いてがんや本態不明の先天異常症、自閉症、および精神発達遅滞などを対象に疾患特異的ゲノム異常を探索し、これを糸口に原因遺伝子を同定することを目的とした。

高精度 BAC アレイを開発し、これを用いて 27 種類 1700 例以上のがんサンプルにおいてゲノムコピー数異常を解析し、検出した新規増幅やホモ欠失を指標に DUSP26 をはじめ 22 種類の候補がん遺伝子、ならびに LRP1B をはじめ 11 個のがん抑制遺伝子を同定した。さらに、DNA メチル化領域のゲノムワイドスクリーニングを可能とする BAC array-based MCA (BAMCA)法を開発し、神経芽腫の自然退縮に関与する LAPTM5 をはじめ、メチル化により機能消失する 5 種類のがん抑制遺伝子候補を同定した。また、500 例を超える本態不明の先天異常症のアレイ CGH 解析から、小脳脳幹部低形成に関与する CASK や角膜混濁・多趾症の原因となる BMP4 ハプロ不全などを明らかにした。さらに、染色体異常診断ツールとして BAC アレイ法の実用化に成功した。

（今後の展望）

本研究で独自に開発したゲノムアレイは、微細染色体異常を検出するゲノム解析技術としてがんや先天異常症の病態解明に寄与しただけでなく、従来の染色体検査を補完・代替する診断ツールの実用化の基盤となった。さらに、このゲノムアレイを用いて探索・同定した多くのがん関連遺伝子は分子創薬のシーズとしても注目されておりその成果の意義は多大である。

高血圧関連疾患に関する多面的なゲノム疫学研究（加藤規弘チーム）

（研究の背景）

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”遺伝的効果しか持たず、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、さらに中間的形質（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。

（研究の目的と成果）

本研究の目的は、⑴ 基盤的研究資源の開発と整備、⑵ 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、⑶ 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、⑷ 高血圧関連疾患のテーラーメイド医療戦略の策定、を行うことである。

これらの目的に沿った本研究の成果は、⑴ SNPs を中心とした遺伝的マーカー資源の開発・整備とウェブ公開、⑵ 多段階的な研究体制としての一般集団コホート、脳梗塞コホート、病院コホートの構築、そして⑶ 両者を用いた疾病ゲノム解析である（論文投稿中）。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（KIAA0789）も同定することができた。

（今後の展望）

注目する高血圧関連疾患の、特に‘予防’面で有用な「遺伝-環境要因のデータ・セット」を、体系的に抽出しテーラーメイド医療の推進に役立てていくこととなる。すなわち個人の体質に合わせた“効率的かつ必要最小限の”高血圧治療を施すこと、それにより、国民生活の質的向上と医療費抑制、新規生物科学技術の開発による経済上の効果が期待される。

転写調節系の分子解剖による糖尿病素因の探索（武田純チーム）

（研究の背景）

日本人糖尿病のモデル疾患である家族性糖尿病 MODY の原因遺伝子はすべて転写因子をコードする。そこで、トランスクリプトーム戦略を用いて膵島機能に関連する転写因子を網羅し、有力候補遺伝子の SNP 解析によって疾患と関連する遺伝子を同定する。同時に、転写調節の下流の標的遺伝子解析により、病態の感受性体質の診断法を開発する。

（研究の目的と成果）

日本人の２型糖尿病は非肥満インスリン分泌不全を特徴とする。本研究では転写因子に焦点を絞り、日本人に特有な糖尿病素因を同定することによって罹患体質のテーラーメイド診断法を開発する。研究の主戦略は、病態の詳細な臨床解析に基づいた、高次に選別した候補遺伝子（転写因子とその標的遺伝子）を用いた SNP 関連解析である。同時に、トランスクリプトームを活用した転写調節系の経路解析による病態解明も目指した。

膵島 EST を用いたマイクロアレイ解析や大規模 in situ hybridization により、インスリン分泌不全、膵島細胞の発生・分化、内分泌特性、に関連する多くの転写因子と標的遺伝子を同定した。さらに SNP ハプロタイプ解析により、転写因子 SHP、HNF-4α、HIF-1α、LRH-1、標的 SUR1、 DPP-IV などの感受性遺伝子を同定した。現在、病態の表現型との SNP 関連解析により、体質診断への臨床応用を試みている。また、上記の遺伝子改変モデル動物を作成し、関連する膵β細胞遺伝子の発現変化と個体レベルでの病態を総合解析した。

（今後の展望）

インスリン分泌不全に関連する遺伝マーカー診断は、発症や病態の進展の予防を可能とする。コード蛋白解析は病態のメカニズム解明にもつながる。さらに、栄養・運動や薬剤の感受性診断により、罹患体質に即した治療や生活指導法が開発され、分泌蛋白は血中マーカーにもなる。以上の結果、生活質向上にリンクした経済効率の高い予防医療が望める。

ゲノム解析によるパーキンソン病遺伝子同定と創薬（戸田達史チーム）

（研究の背景）

パーキンソン病（PD）はアルツハイマー病とともに多い神経変性疾患であり、家族性 PD の原因遺伝子としてα-synuclein や parkin 遺伝子などが発見されたが、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。治療薬はほとんど全てが欧米の開発で、ドパミンの補充が主体であり根本的な治療ではない。

（研究の目的と成果）

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、または全ゲノム SNP に基づく関連解析、または連鎖解析などを行い、疾患感受性遺伝子を同定する（メンデル遺伝も含む）、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、を行うことを目標とした。

患者対照各約 900 検体を用いた関連解析にて、初めての確実な PD 感受性遺伝子 α-synuclein($p = 10^{-9} - 10^{-11}$)を同定したほか、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、$p = 10^{-4} - 10^{-5}$ の関連を示す SNP 及びマイクロサテライトを 7 ヶ所、同定している。さらに Illumina 社 HumanHap550 アレイを用いてゲノムワイド関連解析（GWAS）を行った。日本人集団 2011 cases、18435 controls (GWAS: 988 cases and 2521 controls、Replication 1: 612 cases and 14139 controls、Replication 2: 321 cases and 1614 controls）の解析にて、PARK16（ $P = 1.52 \times 10^{-12}$)、BST1 （$P = 3.94 \times 10^{-9}$）のパーキンソン病のストーリーとして全く新規の遺伝子、領域を同定した。また常染色体性優性遺伝性パーキンソン病の原因遺伝子であるα-synuclein （$P = 7.35 \times 10^{-17}$ ）を確認し、また LRRK2 の上流 （$P = 2.72 \times 10^{-8}$）の新規領域を同定した。また rare variant としてリシークエンスによりゴーシェ病遺伝子が確実なパーキンソン病の危険因子になることを証明した（オッズ比 28.0)。

村田グループが臨床的に抗パーキンソン作用を発見した抗てんかん薬ゾニサミドについては、わが国で大規模な二重盲検試験を行い、少量で明らかな抗パーキンソン効果を確認し製造承認を得て、2009 年より発売された。

今後、感受性遺伝子や rare variant を数 10 個以上同定し、創薬探索、発症予測、テーラーメイド治療へと進める。

（今後の展望）

PD は神経変性疾患としては治療薬があるが、全ての薬剤は欧米で開発されたものである。ドパミンの補充が主体であり、根本的な治療薬ではない。本研究により PD 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あたえることができよう。

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（間野博行チーム）

（研究の背景）

ヒト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・配列異常を明らかにすることが重要であるが、微量の臨床検体を用いて大規模にゲノム解析が可能なスクリーニング技術は存在しなかった。

（研究の目的と成果）

研究代表者らは、臨床検体を大規模に収集するバンク事業を行い、白血病幹細胞 850 例、固形腫瘍 1000 例以上を含む悪性腫瘍の患者検体を保存した。次に腫瘍細胞内で発現している遺伝子の機能を簡便にアッセイすることを目的として、微量の臨床検体から cDNA 発現レトロウィルスライブラリーを構築する新たな機能アッセイ法を開発した。これを用いて肺腺がんの切除標本からライブラリーを作成し、がん化能を有する遺伝子をスクリーニングしたところ、新しい融合型がん遺伝子 EML4-ALK を発見した。これは本来正常細胞の増殖を司る酵素である ALK チロシンキナーゼが、染色体転座の結果、微少管会合タンパク EML4 と融合するに至ったものである。EML4-ALK を肺胞上皮に発現するトランスジェニックマウスを作成したところ、同マウスは生後速やかに両肺に数百個の肺腺がんを発症し、さらに ALK 酵素阻害剤を経口投与したところ約 4 週間の治療で肺がんはほぼ消失した。すなわち EML4-ALK は、同遺伝子陽性肺がんの発症に中心的な役割をになう強力ながん遺伝子であり、その活性阻害剤は全く新しい分子標的治療薬になることが証明された。

（今後の展望）

この発見を受け、既に複数の製薬企業が ALK 阻害剤の開発を行っており、中でも一社は既に海外で ALK 阻害剤による第一相臨床試験を行い、既に肺癌の完全寛解症例が出現している。一方、研究代表者らは日本における同遺伝子陽性患者の臨床試験参加を支援するべく EML4-ALK 遺伝子の全国診断ネットワークを構築し、EML4-ALK 陽性肺がんの検出を行っている。この発見によって、今後世界中で何十万人もの肺がん症例の予後が改善されると期待される。

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（有波忠雄チーム）

（研究の背景）

統合失調症のゲノム研究には多くの患者、家族、コントロールのサンプルが必須である。同意を得ることが困難なため統合失調症のサンプル収集は容易ではないが、日本では 1997 年より日本人の統合失調症の連鎖解析のための共同研究グループを結成してサンプルを収集してきており、多くのサンプルを対象にゲノム研究を遂行できる下地ができていた。

（研究の目的と成果）

統合失調症の関連遺伝子、治療反応性や副作用脆弱性に関わる遺伝子の同定を目的として、大規模な共同により連鎖解析、ゲノムワイド関連解析、抗精神病薬による治療反応性解析、副作用脆弱性遺伝子解析を行った。

ゲノムワイド連鎖解析と関連解析により、7 つの関連遺伝子を同定した。抗精神病薬リスペリドンに対する反応性に関わる遺伝子を１４、及び、抗精神病薬の重篤な副作用である遅発性ジスキネジアに関わる遺伝子を４つ同定した。このなかで遺伝子改変マウスにより、統合失調症の脳の遺伝子変化の多くを説明できる鍵分子を同定し、よりヒトの病態に近い

モデルを得た。遅発性ジスキネジアでは遺伝子型により治療薬の選択に関わるテーラーメイド医療に役立つ情報を得た。

（今後の展望）

統合失調症の鍵分子の同定はそのカスケードの探求により統合失調症の新しい治療標的分子として利用可能となる。また、遅発性ジスキネジアの治療法に関わる遺伝子多型の発見はテーラーメイド医療に役立つゲノム情報である。

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

（井ノ上逸朗チーム）

（研究の背景）

疾患感受性、薬剤感受性に関与する SNP は個人差医療（テーラーメイド医療）の重要な鍵を握るとされるが、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。また統計学的に有意な疾患関連 SNP を同定できても、疾患への関与が弱すぎるため疾患予測には役立たないことが多い。そこで遺伝背景の比較的強い多因子疾患をモデルとして直面する問題に取り組んだ。

（研究の目的と成果）

本研究はある程度の疾患頻度があり遺伝背景の強い脳動脈瘤、家族性甲状腺癌といった sub-common disease をモデル疾患とし、連鎖解析によるマッピング後、ポジショナル・クローニング、ゲノム全域アソシエーション・スタディにより疾患感受性遺伝子を同定し病態解明に繋げることを目的とした。さらには SNP 情報、臨床検査データ、生活習慣を統合したプログラムにより、易罹患性予測を試みた。

脳動脈瘤については国際多施設共同研究により大規模ゲノム全域アソシエーション・スタディをおこなうことができ、ゲノム全域補正に耐えうる統計的な有意差を有する SNP 同定のみでなく、９番染色体においては ANRIL に存在する SNP の機能的な関与も明らかにでき、脳動脈瘤病態解明へ大きく前進できた。家族性甲状腺癌においても 3 番染色体からポジショナル・クローニングを試み、RAS シグナル伝達系候補遺伝子にミスセンス変異が集積していることを見出した。同定された新規ミスセンス変異は、健常者において検出されず家系内で甲状腺がんとの同時分離を認めた。また、これまで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、閾値モデルと variance component model を組み合わせた新規モデルを構築することにより個人の疾患予測をおこなう診断システム基盤を提案することができた。

（今後の展望）

単独 SNP ではそれほどの感受性はないものの、相互作用により大きなリスクとなることが予測され、遺伝子間、遺伝子―環境要因間相互作用を有する SNP の検出が期待される。研究代表者らが取り組んだ sub-common disease の感受性同定手法と易罹患性診断プログラムが有用性を発揮するであろう。

生体分子の高次構造形成に基づく遺伝子診断法（寺前紀夫チーム）

（研究の背景）

ヒトゲノム解析計画が日本を含む六カ国の国際協力で完了し、膨大な遺伝子多型情報を基盤とする遺伝子診断や遺伝子治療などの画期的展開が期待されている。現在、遺伝子多型のなかでも、マーカーとして利用しやすい一塩基多型が最も注目されており、その迅速、簡便かつ安価な検出法の開発は、個人個人に最適化された「テーラーメイド医療」の実現に向けて重要な課題の一つである。

（研究の目的と成果）

本研究では、DNA の高次構造形成と有機小分子リガンド（DNA 結合試薬）を併用する、全く独自の一塩基多型（SNPs）蛍光検出法の開発を目的とする。具体的には、脱塩基部位含有プローブ DNA を検体 DNA とハイブリダイゼーションさせることで標的塩基の向側に微小空間を構築し、同空間中における有機小分子リガンド／核酸塩基間の相互作用の有無をモニターすることにより遺伝子中の一塩基の違いを検出する。つまり、四種の核酸塩基（A、G、C、T）を見分けることのできる新しい蛍光性 DNA 結合試薬を開発し、これらが塩基選択的に微小空間（脱塩基部位）に取り込まれる際の蛍光シグナル変化を検出する。

これまでに、全 4 種類の核酸塩基を高選択的に検出することのできる一連の蛍光性リガンド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。

（今後の展望）

本研究で提案する検出原理に基づく SNPs 検出法は世界的にも例がなく、また、本検出法は、多くの既往法で多用される検体 DNA の蛍光ラベル化といった化学修飾操作や特殊な酵素を一切必要としないため、完全に独自の遺伝子解析技術になりうると期待できる。

また、本研究で開発したリガンドは、アフィニティーラベル化試薬としても利用可能で、アプタマーアッセイ等における汎用性の高い蛍光ラベル化技術になりうると期待できる。

日仏共同体制による人種間ゲノム多型の比較解析（松田文彦チーム）

（研究の背景）

日仏国際共同研究で、白人と日本人で SNP 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 SNP データベース構築を目的とする。そのため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。

（研究の目的と成果）

<u>関節リウマチの感受性遺伝子の探索</u>

関節リウマチのゲノムワイド関連解析（GWAS）による人種間比較解析を行った。日本人患者 3,128 例、対照群 3,044 例を用いたタイピングで、染色体 18 番に疾患と極めて強い関連を持つ遺

伝子 A を同定した（メタ解析で p=2.9x10^{-8}）。白人の解析では遺伝子 A と疾患の関連はなかった。遺伝子 A がコードする蛋白質に対する血中の自己抗体量を、ELISA 法で患者 323 例、健常者 162 例について測定したところ、患者で有意に高く（p=4.6x10^{-47}）、また特異度 94.7%、感度 64.4%と、診断マーカーとして極めて有用であることが示された。

肺がんの感受性遺伝子の探索

白人患者 1,989 例、対照群 2,625 例を用いた GWAS で、染色体 15 番にきわめて強い関連を示すマーカー（p=9x10^{-10}）を検出し、新たな患者 2,513 例、対照群 4,752 例を用いて、再現性（メタ解析で p=5x10^{-20}）を確認した。マーカーの近傍には、ニコチン様アセチルコリン受容体遺伝子など6個の候補遺伝子があり、現在感受性遺伝子の特定を試みている。染色体 5 番のテロメラーゼ遺伝子近傍にも強い関連を示すマーカー（メタ解析で p=1x10^{-15}）を同定した。これらの二領域の解析を、関連マーカーを用いた日本人患者 1,983 例、対照群 4,582 例のタイピングで試み、結果を比較したところ、染色体 5 番の同じ領域では関連が再現された（メタ解析で p=7x10^{-7}）が、染色体 15 番の領域には関連が見いだせなかった。また、これら二領域以外に、日本人に特異的な肺がん感受性領域の候補が見いだされた。

（今後の展望）

本プロジェクトの成果で最も社会的インパクトが大きいものは、リウマチの遺伝解析である。GWAS を用いた関連解析では、疾患感受性領域を同定し、領域中の遺伝子の機能と疾患の関わりを明確に示す報告は極めて稀であるが、本研究では、ゲノム解析と免疫学的解析を総合して、同定された遺伝子多型とリウマチの発症の生物学的関連が明確にされたばかりか、リウマチの新たな診断マーカーの同定にも成功した。こういった報告は世界初であり、同定されたマーカーを用いると、現在最も信頼性が高く世界的に使用されている抗 CCP 抗体では診断がつかなかった症例の半数が診断可能となり、また自己抗原が特定されたため、抗 CCP 抗体に代わる新たな診断マーカーとして広く利用されることが期待される。

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（油谷浩幸チーム）

（研究の背景）

ヒトゲノムの全配列が得られた現在、薬剤応答性や疾患への易罹患性に関与すると考えられる個人間のゲノムの多様性を明らかにすることが疾患を系統的に解析するために重要である。本研究では染色体および RNA 発現における多様性を明らかにする。

（研究の目的と成果）

ゲノタイプ情報を利用してゲノムコピー数をアレル別に推定する新規アルゴリズム Genome Imbalance Map 法を開発し（BBRC 2005）、さらにゲノムコピー数解析を行うために GEMCA 法を開発した（Genome Research 2006）。Sanger センター、Harvard 大学らとの国際

コンソーシウムにおいてHapMapプロジェクト270検体を解析し、健常人ゲノム中に存在する1447箇所の染色体構造変異（Copy Number Variation, CNV）を報告した。CNVは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%）、1000以上の遺伝子数を含むことが明らかとなった（Nature 2006, Nature genetics 2006）。さらに130万箇所を測定する高密度アレイを用いて微小変異の検出、SNPとCNVの連鎖に関する解析を行った

癌細胞ゲノムにおいては染色体不安定性を生じ、染色体コピー数異常が高頻度に認められる。癌細胞における染色体高度増幅、ホモ欠失領域、Uniparental disomyを含む片側染色体の欠失領域を同定（Oncogene 2006, Hepatology 2009）、グリオーマにおける新規癌抑制遺伝子*DACH1*の同定を行った（論文投稿中）。

一方、アレル間の遺伝子転写活性の多様性について系統的なスクリーニング系としてExpress genotyping法を開発し（特許第4111985号）、新規ヒトインプリント遺伝子の同定（論文準備中）、薬剤応答性の個人差について解析を進めた。

（今後の展望）

（学術上の新発見）国際共同研究の下、CNVのゲノムワイドなマップを完成した。SNPとは異なるゲノム多様性として注目され、疾患遺伝子との関連も明らかになりつつある。

（革新技術の創成及び展開）Express genotyping法は薬剤応答の個人差のスクリーニング法として企業との技術導出、改良を進め、製薬企業からの受託解析を開始している。

Whole Genome Association解析によるGVHDの原因遺伝子の探索（小川誠司チーム）

（研究の背景）

同種造血幹細胞移植は、難治性造血器疾患に対する最強の治療手段であるが、アロ免疫反応に基づいて発症する移植片対宿主病(GVHD)は、移植成績の向上を阻む最大の合併症となっており、個々人の免疫学的背景を勘案した安全な移植法の確立が望まれる。

（研究の目的と成果）

本研究では、全ゲノム関連解析の手法を用いて、GVHDおよび移植片対白血病効果(GVL)の発症・発現に関わる組織適合性抗原・遺伝学的背景(多型)を明らかにすることにより、テーラーメイド移植医療実現のための基盤構築を行う。

JMDPを通じて行われたHLA一致非血縁同種造血幹細胞移植1600例を対象として、ドナー・レシピエント計3200例について50万SNPsのGenotypingを行い、GVHDの発症リスクに関する全ゲノム関連解析(GWAS)を行った。GVHDの発症と有意な相関を有するドナー/レシピエントの多型ないし、HLA-DPB1遺伝子座、12番染色体短腕のrs17473423近傍および9番染色体長腕のrs9657655近傍の遺伝子座の不適合を含む計20遺伝子座について有意な相関が検出された。また、腫瘍特異的なアロ免疫療法の標的分子の候補となるマイナー組織適合性抗原の同定に関しては、HapMapリソースと抗原の免疫学的アッセイおよびGWASを用いた極めて効率的な同定法(HapMap)法を開発し、これを用いて複数の新規マイナー抗原の同

定に成功した。一方、本研究事業から派生して得られた研究成果としては、SNP アレイを用いたゲノムコピー数解析ソフトウェア(CNAG/AsCNAR: http://www.genome.umin.jp)の構築があげられる。本ソフトウェアは SNP アレイを用いた癌ゲノムの解析のための標準的な platform の一つとして広く用いられている。同技術を用いた成果として、有望な治療標的分子を含む、様々ながんの発症に関わる原因分子の同定に成功している。

（今後の展望）

ゲノムワイド関連解析により同定された GVHD のリスクアレルないし不適合および GVL の標的マイナー抗原に関する知見は、今後非血縁移植によるより安全なドナー選択システムの構築ならびに造血器腫瘍に対する腫瘍特異的なアロ免疫療法の確立の重要な基盤となると期待される。また、事業の派生的成果として得られた種々のがんの原因遺伝子変異に関する知見は、これらのがんの新規分子診断法・分子標的治療法の開発に資すると期待される。

分子シャペロン工学に基づく遺伝子解析（丸山厚チーム）

（研究の背景）

テーラーメイド医療の発展には、迅速で簡便かつ信頼性の高い遺伝子診断技術が求められる。多くの遺伝子解析法において核酸間のバイブリッド形成が利用される。ハイブリッド形成をより正確にする手法が、遺伝子解析法の進展に欠かせない。

（研究の目的と成果）

目的：核酸の正確なハイブリダイゼーションを促すタンパク質である核酸シャペロンに着目し、合成高分子材料（PLL-g-Dex）でその機能を再現することに成功した。さらに、PLL-g-Dex を用いた新しい核酸解析法としてポリカチオン加速型鎖交換法(PASE)を提案した。本研究では、人工核酸シャペロンの設計概念を確立するとともに、より高機能な人工核酸シャペロン高分子を調製し、PASE 法の可能性を追求する。また、ハイブリッド形成の動的特徴に着眼した新規プローブ設計法を融合し、簡便・迅速で信頼性のある遺伝子診断法を目指す。

成果：

１． PLL-g-Dex と核酸との相互作用を分光学的に詳細に検討した。その結果、PLL-g-Dex は核酸塩基対構造を乱すことなく相互作用することが見いだされた。

２． よりシャペロン活性の高い高分子材料を目的に、グアニジノ基を導入した高分子材料を設計した。これにより従来の材料に比べシャペロン活性を約３０倍高められた。

３． 新規プローブとして、部分２重鎖プローブ(PDS)および末端ミスマッチ 2 重鎖(TMD)プローブを設計しその一塩基変異識別能を解析した。部分二重鎖プローブは反応性と識別能が両立し、TMD プローブでは PDS プローブよりも反応性は劣るものの高い識別能が発現された。

４． 鎖交換法による遺伝子解析のハイスループット化を、DNA アレイ技術との融合によ

り実現した。既存の酵素を利用する手法に比べより短時間かつ簡便に解析出来ることが確認された。

（今後の展望）

核酸シャロン活性を持つ高分子材料の設計概念の構築は、学問上有意義であることに加えて、核酸を利用する様々なバイオテクノロジーへの貢献が考えられ、医療等を通じて国民生活への還元が期待される。

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（森正樹チーム）

（研究の背景）

日本人において発生頻度が急増している大腸癌の発生、進展および治療感受性に関わる因子を明らかにすることで、大腸癌のテーラーメイド医療を具現化し予後改善に寄与する。大腸発癌・癌進展を規定する因子として腫瘍側因子、宿主側因子、環境側因子の３つの局面が考えられるが、これまでに多数例による包括的かつ統合的解析はない。

（研究の目的と成果）

目的：腫瘍側因子としてはLMDとマイクロアレイを用いた癌細胞特異的遺伝子発現解析とゲノム遺伝子変異解析（CGHアレイ解析)、宿主側因子には遺伝子多型解析、環境側因子には生活習慣のアンケートによる疫学的解析を実施し、大腸発癌機構において重要な機構を明らかにしたい。

成果：全4902例；症例群1917例、対照群2985例について解析を実施した。全ゲノム相関解析による大腸癌発症関連遺伝子多型の探索の結果、一つの染色体領域(10p14に４箇所の多型)を同定した。また、欧米にて報告された既知の多型について日本人症例で検証した結果、8q24、19q13における多型において再現性が得られた。さらに症例対照研究により有意な疫学因子群（危険因子群：20歳時のBMI・糖尿病歴・肉食頻度。防御因子群：ビタミン剤内服・白内障）を明らかにした。遺伝子多型-環境因子交互作用に関しては、10p14多型がnon-riskアリルの方は糖尿病歴があれば3.13倍大腸発癌をきたしやすく、8q24多型でも同様に1.67倍の危険因子であった。

（今後の展望）

大腸発癌危険因子のスクリーニング：8q24、10p14、19q13の各々単独での大腸発癌リスクは1.6倍程度であるが､複合リスクは2.6倍へと跳ね上がる｡数万人の健常者を対象に、採血による３つの遺伝子多型の解析と簡易アンケートを行い経過観察を行い、本結果の検証と同時に真の発癌危険者のスクリーニング機構を確立する。

１０．総合所見

（1）研究領域目標の実現に向けてのマネジメント

研究領域の目標達成のためには、多数のすぐれた応募課題の中から、どのような基準で課題を選択するかが先ず重要である。初年度の選考に先駆けてアドバイザー出席のもと、選考方針検討会を開催した。学問的背景、国際的競争力などの他に、特に当領域では、研究開始前の準備状況が重要となるので、面接選考では、面接対象者に、1）患者データ（サンプル）の収集状況、2）解析に用いる手法、3）インフォームドコンセント、4）研究機関内の倫理審査委員会の状況、について説明を求めることとした。

上記の方針に基づき 3 年間で 13 課題を採択した。このうち 11 課題は、生活習慣病、がん、免疫関連疾患および精神神経疾患のテーラーメイド医療を目標とする研究課題である。それぞれの課題の研究代表者は対象とする疾患の研究で国際的にも実績を有しており、これらの課題は直ちに研究を開始できる準備状況にあった。また、高速かつ安価なゲノム情報解析システムの実用化を目標とする技術開発課題 2 課題を採択したが、これらは独創的な発想に基づく研究課題であり、早期の実用化が期待された。

平成 17 年からは、研究進捗報告会、シンポジウム、中間評価会議と並行して、研究総括を含めたアドバイザリーボードメンバーによるサイトビジットを実施した。生データの詳細な吟味、解析に用いる手法の検討等を行うとともに、必要に応じて領域内研究者との共同研究の立案、複数の疾病を研究対象とする研究課題では対象疾患の絞り込みを行うなど、戦略目標の期間内達成に向けて直接指導を行った。

（2）研究領域の成果

先に述べたように、本研究領域においては、人類を悩まし続ける多因子疾患の責任遺伝子、あるいは環境要因を解明し、これらに立脚した予防法、治療法を開発すること、およびそのためのゲノム解析に、新しい概念に基づいた高速、正確、安価な日本発の技術を開発することを目指した。採択課題 13 のうち 11 課題は、多因子疾患のテーラーメイド医療を目指す課題であり、また 2 課題は新しい概念を基に高速かつ安価なゲノム情報解析システムの実用化を目指すものである。

疾病の原因遺伝子解明により、テーラーメイド医療の確立を目指す 11 課題においては、20 を超す疾病（がん、生活習慣病、免疫関連疾患、精神神経疾患、先天異常）について 50 を超える疾患関連遺伝子／遺伝子領域が同定された。これらの成果の中で特筆すべきものを以下に示す。

ヒトゲノムコピー数多様性（Copy Number Variation、CNV）のゲノムワイドなマップの作成（***Nature,*** （2006）、油谷チーム）

孤発性パーキンソン病感受性遺伝子の同定（***Human Molecular Genetics,*** （2006）、戸田

チーム)、常染色体性優性遺伝性パーキンソン病の遺伝子解明（***Nat. Genet***, (2009) 、戸田チーム)、ゴーシェ病遺伝子がパーキンソン病の危険因子であることを証明（***New Engl. J Med.*** (2009)、戸田チーム）

発がんの原因遺伝子、メカニズムの解明（小児神経芽腫：***Nature***,（2008)、B 細胞リンパ腫：***Nature***,（2009)、骨髄異型性症候群：***Nature***,（2009)、小川チーム）

脳動脈瘤感受性遺伝子の同定（***Nat. Genet .,***（2008)、井ノ上チーム）

肺がん遺伝子の発見と診断法・治療法の開発（***Nature***,（2007）、***Proc. Natl. Acad. Sci. U S A,***（2008)、間野チーム）

統合失調症遺伝子に関し、７つの関連遺伝子解明（***Biol. Psychiatry,*** (2006)(2009)、有波チーム）とヒト病態に近い遺伝子操作マウスの作製（***Hum. Mol. Genet,*** (2009)、有波チーム）

これらは、原因不詳で、根源的治療法・予防法のない多因子疾患の病因の解明とそれに立脚した根源的治療法・予防法開発への道を拓く重要な成果である。すでに根源的治療への道が拓かれた肺がんの例を初めとして、国際的にもそのインパクトは多大である。しかも、これらの成果に到るために、高精度ゲノムアレイの開発による微細構造異常の解析（稲澤チーム)、微量臨床検体から cDNA 発現レトロウイルスライブラリーを構築する機能アッセイ法の開発（間野チーム)、ゲノムコピー数をアレル別に推定する新規アルゴリズム開発（油谷チーム)、さらにゲノムコピー数解析のための GEMCA 法の開発（油谷チーム)、HapMap リソースと免疫アッセイ、および GWAS を用いた方法の開発（小川チーム)、さらに SNP アレイを用いたゲノムコピー数解析ソフトウェア（CDAG/AsCNAR）の構築（小川チーム）など、それぞれの研究チームの創意工夫による技術開発、情報処理・解析法開発が多大の貢献を成した。これらは本領域内に留まることなく、国際的にも大きなインパクトを与えた。

また本研究領域における課題遂行を通して収集された患者由来のサンプル（血清、DNA、リンパ球、がん組織、正常組織など）および質の高い患者情報（臨床情報、疫学情報）は今後各疾患発現の統合的理解をさらに進める上で貴重な財産となっている。さらに本研究の成果として実際にテーラーメイド医療を推進する上で、ゲノム情報、質の高い臨床情報、疫学情報を手にした一人一人の患者の、治療法の選択、薬剤の種類、量の選択、などに関し、なお一層の follow up により、良質な医療の確立が期待される。これらのことは医療経済への大きな貢献をも意味するものである。

一方、技術開発に関する 2 課題では、独創的な発想に基づく遺伝子解析技術の開発が行われた。第一の課題では、遺伝子解析ではこれまで必須とされていた蛍光ラベル化を必要としない簡便、迅速かつ安価な遺伝子多型解析法の開発を目指し、新たに開発された解析法は既に実用化の段階を迎えている。

簡便、迅速な遺伝子解析法の開発（***Chem. Commun.,*** (11), 1185-1187（2006)、寺前チーム）

本研究で新たに開発された技術は、遺伝子多型の解析だけでなく、DNA 損傷部位の検出、

アフィニティーラベル化などへの応用が期待できる。また、核酸の正確なハイブリダイゼーションを促す核酸シャペロンの機能を高分子材料で再現しようとするユニークな発想に基づく第二の研究課題では、自然界の核酸シャペロンの活性を大きく凌駕する高分子化合物が合成された。

高核酸シャペロン活性を有するくし型共重合体の開発（***Nucleic Acids Res.,* 36**：342-351(2008)、丸山チーム）

開発された化合物を用いる遺伝子解析法は商品開発の段階に進んでいる。また、これらの化合物は、ナノテクノロジーあるいはドラッグデリバリーなどへの応用も試みられインパクトのある成果が得られつつある。幅広い分野にその用途が期待される。

３）本領域設定の意義と効果

現代医科学が克服を迫られている多因子疾患（単一遺伝子の変異に起因する稀な遺伝病以外のすべての疾患が含まれる）を解決するためには、その発症を既定する複数の遺伝子群および複数の環境要因の解明が必須である。２０世紀末から２１世紀にかけてのゲノム科学の知識と技術の目覚ましい進歩は、疾病のゲノム解析を可能とした。一方、がん、糖尿病、血管障害、精神経疾患をはじめとする多因子疾患が、高齢化社会を迎える我が国において、国民の健康と生活の質に大きな影を落としているばかりでなく、医療経済にも多大の負担を強いている。

このような時代と社会の要請に対し、「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」という研究課題の設定は最も意義のあることであった。幸いにして本領域の開始に先駆けてヒトゲノムの解明、それを可能とした技術開発がなされており、しかも我が国においては当該分野の世界のフロントランナーがそろっていたことから、病因関連遺伝子の発見、それを可能ならしめる大量の情報解析法の開発、そして新しい原理に基づいたゲノム解読法の開発において世界に冠たる成果を挙げることが出来た。

ゲノムレベルで病気が解明されれば、それに立脚した、病気の１）診断、２）予防、３）治療、４）QOL の向上に資する開発研究の道を拓くことができ、社会に大きく貢献することができる。ALK 肺がんの研究は、新しい発がん遺伝子の発見により、診断、治療、QOL の向上を短期間に可能とした。小児神経芽腫、B 細胞リンパ腫、骨髄異型性症候群の研究も開発研究に道を拓くことができた。CNV の研究は、新たな研究の手段をこの分野にもたらした。また、発見された疾患の感受性遺伝子あるいは多数の候補遺伝子は、今後の研究に大きく貢献することは論を俟たない。

技術開発の課題では、遺伝子解析の基本的な技術は既に完成しており、その技術的な優位性を活かして、早期に実用化に結びつける必要がある。また、これらの研究開発で合成された化合物には、ナノテクノロジー、ドラッグデリバリー等の種々の分野での応用が期待される。

（4）今後の展望

地球上の全人類が悩まされる多因子疾患の克服は、将来にわたって人類に課せられた大きなテーマである。ゲノムの解明を手掛かりとして疾病の真の原因を明らかにするためには、ゲノム以外の要因、すなわち生活習慣、ウイルス、細菌などの感染、有機、無機の環境要因の寄与の解明が必須である。本領域では、大腸がんの克服の課題において、全ゲノム解析に加えて、本邦においては数少ない本格的な環境要因調査（真の意味でのゲノム疫学調査）が行われ、新しい知見を得た。今後ゲノム疫学研究の重要性はますます増大することは明らかであり、本領域研究によって、若手人材が育ちつつあることは大きな収穫であった。

- 全ゲノムにわたる解析を行う当領域では、限られた原資の有効利用に努めてきた。疾病の原因遺伝子の同定に至った研究がある一方、多くの多因子疾患の研究では候補遺伝子の同定には至ったものの、原因となる遺伝子の絞込みには、更なる研究期間と研究の原資が必要である。ゲノム疫学研究の有用性とその意義についての理解が得られるよう、今後も努力を傾注していくことが重要である。
- 技術開発を行っている課題では、既存のあるいは他の開発中の技術との競争力が課題である。遺伝子解析に限らず、開発した化合物の特徴を活かせる応用分野を開拓し、日本発の優れた技術の実用化に向けた開発研究に一層の力を注ぐべきである。