

研究課題別 中間評価結果

1. 研究課題名： 染色体構造異常を基盤とした疾病遺伝子の単離と解析

2. 研究代表者： 新川 詔夫（北海道医療大学 個体差健康科学研究所 所長）

3. 研究概要

本研究は、染色体構造異常から疾病遺伝子の単離を行い、医療上の貢献のみならず、遺伝子機能解析を利用した細胞生物学的発見を目指した。また、多数の患者試料を収集し、次に挙げる疾患の連鎖解析あるいは原因・候補遺伝子解析を行い、いくつかの疾患においては原因遺伝子を単離・同定した。

1)染色体転座を伴う Opitz C 様症候群、2種の裂手裂足症、特発性思春期早発症、歌舞伎メーキャップ症候群、新生児難治性てんかん、Klippel-Feil 症候群

2)微細染色体欠失あるいは重複を伴う三角頭蓋骨癒合症、Angelman 症候群、Aicardi 症候群

3)単因子性遺伝病である4型合指趾症、家族性眼瞼下垂症、発作性運動誘発性コレオアテトーシス、Marfan 症候群および Beals 症候群さらに、疾患ではないが、これまでに同定したヒト耳垢型決定遺伝子 ABCC11 の機能解析や疾患・個体差との関連を解析し、産婦の初乳量および体臭(腋窩臭)との関連を見出した。

また、遺伝子疾患を迅速に診断・同定するための 2.1K および 4.2K マイクロアレイを開発し、その CGH(Comparative Genomic Hybridization)解析によって原因不明の精神遅滞症患者および初期流産中の微細ゲノムコピー数が増加することを見出した。さらに臨床応用の検討を行い確定診断に有用であることを確認した。

4. 中間評価結果

4-1. 研究の進捗状況と今後の見込み

研究代表者はこれまで単因子病と染色体転座を合併して発症する疾病の遺伝子の単離、同定を進めてきた。本研究ではさらに多く遺伝子の単離同定を目指して研究を行い、Opitz C 症候群、2種の裂手裂足症、特発性思春期早発症等の患者試料を集積し、切断点解析を進めた。

そのうち、Opitz C 症候群、裂手裂足症等、一部の疾病については、転座によって断裂した候補遺伝子を単離し、一部については原因遺伝子を同定する等、いくつかの疾患においては比較的順調に研究が進んだ。

しかしながら、目的とした裂手裂足症の他の症例、歌舞伎症候群等の解析については課題が残された。

今後は、研究代表者自身が発見した歌舞伎メーキャップ症候群のアレイ解析と、耳垢決定遺伝子 ABCC11 の修飾による腋窩臭(体臭)の強さや乳がん等の疾患との関連の解明に焦点を絞っ

て研究を進め、腋窩臭(体臭)と湿型耳垢型決定遺伝子の作用を弱める薬剤開発に向けた開発研究に期待が持たれる。今後の研究進展は症例の集積に依存すると思われるので、どの程度の成果が期待出来るかを予測することは難しく、少なくとも研究期間中の大きな進展は困難が予想される。

4-2. 研究成果の現状と今後の見込み

ヒトの形態形成に関与する遺伝子を同定出来る可能性があり、科学的・技術的なインパクトを与えるポテンシャルを持った研究である。

しかしながら、元来希少疾患であり困難な解析であることから、疾患原因遺伝子の同定に成功した例は少なく、原因遺伝子が判明しているものでもその機能解析は余り進んでいない。

染色体の可視的構造異常に伴う疾患に関与する遺伝子の単離・解析について短期間で多数の論文となる成果を出していることは評価出来るが、その中の多くは短編であること等から判断すると、研究の熟成が今後に残されていると思われる。

さらに、サンプル収集の限界等から見ると、現状の方法論の延長では、画期的に研究が進むことは困難と予想される。

4-3. 総合的評価

染色体転座を伴う希少疾患の症例を集積し、転座部位の解析から疾患原因遺伝子の同定を試み、Optiz C 症候群や裂手裂足症の原因遺伝子を同定したことは高く評価される。

しかし、一方で転座部位に断裂遺伝子が見出されない場合もあり、このような場合にはどのような研究展開が可能か問題を残した。

本研究は、元来希少疾患を対象とすることから症例の集積が解析の律速段階となることは避けられない。原因遺伝子の単離に至っていないものが多く、原因遺伝子が判明しているものでもその機能解析はほとんど進んでおらず、これまでと同様な方法で研究を進めても学術的、医学的に大きな意味のある展開は困難であると予想される。