

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・病態を探求する目的で、() 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、() 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() 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た解析が進めば、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至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。