

戦略的創造研究推進事業
－CREST タイプ－

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」

研究領域中間評価用資料

平成 19 年 3 月 20 日

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、インベーター法（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やすことが重要。

4) 重点研究期間

平成14年度から平成16年度までに研究体制を順次整備しつつ、1研究課題につき概ね5年の研究を実施する。(なお、優れた研究成果を上げている研究課題については、厳正な評価を実施した上で、研究期間の延長を可能とする。)

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する。

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が含まれる。

3. 研究総括

笹月 健彦 （国立国際医療センター 総長）

4. 採択課題・研究費

(百万円)

採択年度	研究代表者	中間評価時 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	500
	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	498
	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	515
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	476
	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	479
	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	488
	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	470
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	450
	小川 誠司	東京大学 特任助教授	Whole Genome Association 解析による GVHD の原因遺伝子の探索	517
	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	269
	森 正樹	九州大学 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	507
			総研究費	6204

研究費：平成 14～17 年度の実算、平成 18 年度以降の予算の合計額

5. 研究総括の募集・選考に当たっての考え方

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旨とする研究を中心とした、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い。

6. 領域アドバイザーについて

領域アドバイザー	所属	役職	任期
猪子 英俊	東海大学	医学部長・教授	H14/4～H22/3
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	H14/4～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～H22/3
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	客員教授	H14/4～H22/3

領域アドバイザーとしては、分子生物学、遺伝学、遺伝統計学、疫学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な方々であり、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。

7. 研究領域の運営について

1) 採択課題に期待するもの

- 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する。
- 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

ることを期待する。

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。当時の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 年度からは、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ている。口頭発表では質疑応答の時間を長く取り活発な討論が行われた。ポスター発表では例年 60 件を超える発表があった。
- ・ 平成 17 年度から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ている。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十分な議論を経て承認している。
- ・ 平成 17 年度から、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ている。これまでに 9 チームを訪問し、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。改善が必要と思われるケースでは、後日アドバイザーによる個別指導を行った。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必ず問うことにしており、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。平成 19 年 3 月までに、残りの 4 チームを訪問する計画である。

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てきた。
- ・ 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ている。
- ・ 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ている。
- ・ 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る。

8. 研究の経過と所見

13 の採択課題のうち 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、生活習慣病、がん、免疫関連疾患、精神神経疾患を研究の対象としている。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課題である。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、癌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、最近ではゲノムに存在するコピー数多型(copy-number variation, CNV)と疾患感受性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、微細な増幅変化や欠失をゲノムワイドに網羅的に検出するシステムを開発し、これを用いて、癌治療の標的分子や癌個性診断のバイオマーカーを探索するとともに、本態不明の自閉症や精神発達遅滞など、潜在的染色体異常の存在が予測されている疾患群においても、疾患特異的ゲノム異常を探索し、これを糸口の原因遺伝子を究明することを目的とする。

全染色体を 7099 個の BAC クローンでカバーする 0.7Mb の高解像、高精度のゲノムアレイを開発した。これを用いて、現在までに、21 種類 714 例の癌サンプルにおいてゲノムコピー数異常を解析し、新規増幅やホモ欠失を検出し、DUSP26 (Yu et al., Oncogene 2006)をはじめ 11 種類の候補癌遺伝子、ならびに LRP1B (Sonoda et al., Cancer Res 2004)をはじめ 10 個の癌抑制候補遺伝子を同定した。さらに、ゲノムアレイをプラットフォームに DNA メチル化領域のゲノムワイドスクリーニング法である BAC array-based MCA (BAMCA)法を独自に開発し、BAMCA 法により神経芽細胞腫癌抑制遺伝子候補 NR1H2をはじめ、メチル化により機能消失する幾つかの癌抑制遺伝子候補を同定した。また、BAC アレイ法を染色体異常診断ツールとして遺伝診療で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、微細ゲノム異常を検出するゲノム解析技術として有用であるばかりか、潜在的染色体異常の診断法として遺伝診療で実用化レベルにある。さらに、このゲノムアレイを用いて探索・同定した複数の癌関連遺伝子は、現在、分子創薬のシーズとしても注目され、阻害剤探索も進行中であり、これらの成果の意義は大きい。

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、(1) 基盤的研究資源の開発と整備、(2) 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、(3) 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、(4) 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、(1) 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、(2) 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(3) 両者を用いた疾病ゲノム解析を行ってきた（ウェブ公開準備中）。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と合併症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す。

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となる特異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-4 α 、HIF-1 α 、LRH-1、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、遺伝子改変したモデル動物の作成により、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や合併症と関連する遺伝マーカー診断は、発症や病態の進展を予防する手段を可能とする。コード蛋白の解析は生理機能と疾患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る。その結果、生活質向上にリンクした経済効率の高い予防医療への展開が望める。

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する。

現時点で、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。また日本人のPD1421検体、ドイツ人PD532検体を収集した。

一方、中国における常染色体優性遺伝パーキンソン病の大家系を見出し、SNP Array を用いた連鎖解析を行っている。また 100 K SNP array と pooled DNA を用いて、患者対照各 500 人の、100 K SNP 関連解析を、短期間・低コストで行う手法を開発した。

チームの村田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、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、効能追加の申請中である。

今後 SNP array 全ゲノム関連解析も併用し、感受性遺伝子を数個以上同定し、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、全ての薬剤は欧米の開発、ドパミンの補充が主体であり、根本的ではない。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。現時点で確実な感受性遺伝子 α -synuclein を 1 個同定しているが、今後 1-2 年で数個以上同定する予定であり、それらに基づき日本発のパーキンソン病創薬を目指す。また効果を見出したゾニサミドの効果ならびに副作用など、個々の患者への「テーラーメイド治療法」の開発を目指す。

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日々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が、遺伝子発現量変化、エピジェネティック変化など多面的な遺伝子発現調節機構の異常を多くの臨床検体を用いて大規模に解析した報告は無い。

（研究の目的と成果）

我々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 700 例、大腸癌 250 例を含む 1200 例以上の臨床検体収集に成功した。DNA マイクロアレイによる網羅的遺伝子発現解析をこれら検体に対して行い、99 例の急性骨髄性白血病解析による新たな予後予測法の開発、成人 T 細胞性白血病の解析による病期進行機構の同定、さらにマイクロサテライト不安定性大腸癌における新たな癌抑制遺伝子異常の発見などを行った。一方遺伝子発現を調節する重要なメカニズムであるエピジェネティクス解析にも着手し、任意の細胞間でエピジェネティック修飾レベルが異なる遺伝子を網羅的にスクリーニングする新たな実験手法を開発した。これを用いて癌検体の解析を行うだけでなく、ヒト心不全の左室筋検体に関しても実験を行い、心不全の進展に伴ってエピジェネティック修飾が変化する遺伝子群を同定した。興味深いことにこの遺伝子群には心筋収縮力を直接制御する遺伝子が含まれており、心不全発症に重要な役割を果たすことが予想される。

（今後の展望）

我々の解析により様々な疾患の予後予測・病態解明に有用な遺伝子群を同定することが出来た。悪性疾患の発症には後天的遺伝子配列変異が極めて重要な役割を果たすことが明らかであるが、今後はこれまで行ってきた遺伝子発現制御情報を新たな遺伝子配列異常情報と統合することで、より有効な診断法・治療法の開発を目指したい。

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。連鎖解析は終了し、単一民族としては世界最大規模の解析となった。3 領域に連鎖領域を認め、2 領域からは既知の関連遺伝子を同定し、最も関連の強かった領域からは未知の転写産物を同定した。ゲノムワイド関連解析から 3 つの関連遺伝子を同定した。脳の発現解析から関連遺伝子を同定し、遺伝子改変マウスを作成した。抗精神病薬反応性、副作用脆弱性はともにゲノムワイド関連解析を終了し、副作用脆弱性は別のサンプルによる確認も終了して、3 つの関連遺伝子を同定した。

(今後の展望)

統合失調症治療の新しい治療標的分子の同定と、統合失調症のテーラーメイド医療に役立つゲノム情報の確立により、統合失調症治療の進歩に寄与する。

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、1000万といわれる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む。

(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・クローニングにより疾患感受性遺伝子を同定し病態解明に繋げる。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る。脳動脈瘤についてはゲノム領域でマップされた 7 番染色体から elastin, LIM kinase1 の関与を明らかにできポジショナル・クローニングに成功した。統計的な有意差のみでなく、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る。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できている。

(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。我々が取り組んだ 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。

(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。

今後、臨床サンプルでの検討を重点的に進めることで、本検出法の利点を最大限に活かす応用・実用分野を見極め、テーラーメイド医療に貢献しうる技術開発を達成する。

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)

プロジェクト当初に選定した候補遺伝子 (免疫関連遺伝子 187 個、DNA 修復遺伝子 123 個) の SNP 同定をフランス人 (白人)、日本人で終了し、合計 6856 個の遺伝的多型を同定した。得られた情報をもとに、多人種におけるハプロタイプ構造の多様性に着目しながら、DNA 修復遺伝子群、免疫関連遺伝子群の関連解析をより効率的に行う SNP の同定および選別法を確立し、大規模ジェノタイピングに反映させた。SNP 同定で得られた多型情報をもとにイルミナ法で 1536 個のマーカータグからなるパネルを構築し、一次スクリーニングを行った。現在リウマチ関連遺伝子の解析が最も進展しているが、白人、日本人の両方で有意差が出た遺伝子が一個見つかった。また自己免疫モデルマウスの原因遺伝子に関しても有意差が見いだされた。これらの結果に基づき、現在タイピングする検体数を増やしてのバリデーションを行っている。

(今後の展望)

多人種で共通する疾患特異的な SNP を同定し、多因子型遺伝病の発症、進行と遺伝因子の関係が体系的に把握出来るようになれば、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考えている。

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)

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。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、癌細胞における染色体高度増幅領域の同定、Uniparental disomy を含む片側染色体の欠失領域を同定した (*Oncogene* 2006)。さらに健常人ゲノム中に存在する染色体構造変異 (Copy Number Variation, CNV) について 500K マッピングアレイを用いて (*Genome Research* 2006)、国際コンソーシウムで HapMap プロジェクト 270 検体を解析したところ、1447 箇所の CNV を検出出来た。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)。現在、疾患との関連についても検討を進めている。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を開発し、転写活性と連鎖した SNP の同定、疾患との関連解析を進めている。

(今後の展望)

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を解析する予定である。癌の染色体変異解析は治療標的分子に関する探索および診断情報をもたらす、テーラーメイド医療の実現に有用な情報を提供する。

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急務となっている。

(研究の目的と成果)

本研究では、最新の遺伝疫学的手法を用いて、GVHD の発症・感受性に関わる組織適合性抗原・遺伝学的背景 (多型)、並びに、腫瘍特異的なアロ免疫の標的となる腫瘍抗原を同定することにより、GVHD を回避する一方、腫瘍特異的なアロ免疫を用いた有効な抗腫瘍効果を実現する、オーダーメイド移植療法の開発を目指す。JMDP を通じて行われた HLA 一致非血縁同種造血幹細胞移植 2000 例のドナーレシピエント、計 4000 例について Affymetrix® GeneChip 500K アレイを用いた 50 万 SNPs の Genotyping を進めており、620 移植 (GVHD grade0 124 移植、grade1 164 移植、grade2 107 移植、grade3 36 移植、grade4 25 移植) のタイピングを終了した平成 18 年 6 月 30 日現在における中間解析の結果、GVHD の発症に関して統計学的に有意な相関を示す遺伝子座を 6 番染色体短腕に同定した (nominal $p=1.0058 \times 10^{-8}$, genome-wide $p=0.0027$)。同定された遺伝子 *Sec5* は、末梢 T/NK 細胞および抗原提示細胞に特異的な発現を示し、exocytosis に必須の役割を担う蛋白をコードする遺伝子であった。現在、*Sec5* 遺伝子を有力な候補遺伝子と考え、関連の検証と標的多型について解析を進めるとともに、2000 移植全例のタイピングを進めている。一方、移植後のレシピエントより樹立された CTL と全ゲノム関連解析を用いることにより、GVL の標的マイナー抗原を効率的に同定する手法を開発し、2 種類の CTL クローンの標的マイナー抗原の同定に成功した。さらに、本法と HapMap 計画の資産である 400 万 SNP に関する遺伝型情報をフルに利用した画

期的なマイナー抗原同定法の構築を進めている。

(今後の展望)

JMDP 移植例の 50 万 SNP の遺伝子タイピングに基づいて全ゲノム関連解析で同定された Sec5 遺伝子は GVHD の感受性を規定する重要な遺伝子である可能性があり、その多型情報に基づいたより安全なオーダーメイド移植医療の開発に期待がもたれる。一方、我々の開発した新規マイナー抗原同定法は、実際に極めて有効に機能することが証明され、ヒトのマイナー抗原の同定とその理解に多大な貢献をし得ると考えられる。

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ハ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)

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)法を提案した。本申請課題では、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。これまでに得られた成果は以下の通りである。

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高い識別能を発現し、40mer 以上の長鎖プローブにより一塩基変異検出が可能となった。

(今後の展望)

核酸シャペ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。新しい核酸解析法として部分 2 重鎖プローブ法とともに具体的な遺伝子診断法としての応用を検討する。

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)

大腸癌の発生、進展および治療感受性に関わる因子について、同時に同じ患者を用いた解析はこれまでに見られない。遺伝子多型と食生活を中心とした健康調査および切除腫瘍における遺伝子解析を包括的に行う初めての解析研究である。

(研究の目的と成果)

大腸癌の発生、進展および治療感受性に関わる因子を同時に多数例で包括的に解析することを目的として、大腸癌症例 2000 例、コントロール群 3000 例の末梢血、健康調査票アンケートを収集、手術例についてはさらに手術切除標本を採取。平成 18 年 (3 年目) 10 月現在、大腸癌 1500 例、コントロール群 1700 例合計 3200 例の症例収集を終えており、来年 3 月にはほぼ予定症例が収集可能である。解析については機能的 SNP s 30 種類について大腸癌症例 300 例、コントロール群 300 例の解析を行い、SMYD3 遺伝子多型について大腸癌発癌との相関があることがわかった。切除腫瘍については 80 例の LMD+microarray 解

析が終了しており、TROP2 遺伝子の関与について報告した (Cancer Res 2006)。健康調査票アンケートは 3 2 0 0 例について現在解析が進行中である。

(今後の展望)

5000 例の患者・コントロールを収集しその末梢血 DNA、食生活アンケート、手術切除標本を総合的・包括的に解析することで、これまでに見られない大腸癌の指標が得られる。SNP s 解析については来年 3 月までにアフィメトリクスの 50 万アレイを 1 0 0 0 人に対して行う予定であり、日本人大腸癌においてこれほど大きな解析が行われるのは初めてのこととなる。腫瘍解析およびアンケート解析と併せてより包括的な解析を行いたい。

9. 総合所見

1) 戦略目標の実現に向けて

- 採択する研究課題が研究領域の戦略目標の実現を大きく左右することから、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。また、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。
- 一昨年から、研究進捗報告会、シンポジウム、中間評価会議とは別に、アドバイザーチームによるサイトビジットを実施し、生データの詳細な吟味、解析に用いる手法の検討等を行い、戦略目標の期間内達成に向けて直接指導を行ってきた。今年度末までに全チームに対して実施する計画である。
- 研究領域発足後4年を経過したが、テーラーメイド医療を目標とする研究課題ではゲノムの解析から疾病の原因となる候補遺伝子が次々に発見されつつあり、研究課題によっては、原因遺伝子の同定に至っているものも複数ある。また、発見された候補遺伝子（SNPs）の一部はデータベースとしても公開されている。研究の手法もこの間大きく進んでおり、当領域でもDNAチップが種々の目的に広範に用いられるようになり、DNAチップをコピー数多型の解明に用いた研究はNatureに掲載された。一方、複数の疾病を研究の対象とする課題では、その進捗を見て対象疾患の絞込みを行い、研究期間内に社会への還元が可能な成果の取得を目指している。また、新規な技術開発を目標とする研究課題は実用化検討の段階に至っており、臨床サンプルを用いた検討により最適な用途の開拓を行っている。

2) 領域の意義と効果

- 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。
- 「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」と「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」を具体的な戦略目標としている。当研究領域では日本人の全ゲノムを解析するとともに、他の人種あるいは民族との比較解析を行うことを基本戦略としており、研究の進展と共に、各種の疾患に関与する遺伝子（SNPs）の人種間での違いが明らかになりつつある。日本人の集団で疾患遺伝子型を調べることの意義は明らかであり、戦略目標に合致する成果が得られるものと考ええる。
- 技術開発の2課題では、基本的な技術は既に完成しつつあり、戦略目標に沿って進んでいるものと評価している。一方、当領域でも使用しているこれらの解析技術は日進月歩である。このため、その技術的な優位性を活かすことのできる使い方を早期に見出す必要がある。

3) 今後の展望

- 当研究領域の研究課題の多くは研究の完成までに長期間を有するゲノム疫学研究である。SNPsの検討から、病気の原因となる遺伝子を見出し、病気の原因を理解できれば、

病気の診断、予防、治療、QOL の向上へ資する開発研究の道を拓くことが出来る。これらの研究課題の目的は疾患に関与する遺伝子の発見であり、研究期間内にできるだけ多くの疾患に関与することが確実な遺伝子を同定し公開して、その後の研究につなげることが当領域における社会に還元できる成果であると考え。厳密な統計解析を行い確実な遺伝子を同定することが当研究領域の多くの研究者の責務であり、必ず成果を挙げることが出来ると期待される。

- 全ゲノムにわたる解析を行う当領域では、限られた原資の配分が重要となる。優れた研究体制が構築され優れた試料の収集が進んでいる研究課題には集中的に配算し、早期に目標を達成する計画である。
- 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。特徴を活かせる応用分野を開拓し、日本発の優れた解析技術の実用化に向けた開発研究に注力したい。