

## 研究の概要

- 課題分類 「国際共同研究の推進 (1) 先端技術創出国際共同研究」
- 提案課題名 「 Dengue 熱の発症と病態に関連する遺伝因子の同定」
- 研究代表者名 「松田 文彦」
- 代表機関名 「京都大学」

### 研究の目標・概要

#### 1. 研究の目的

Dengue 熱の発症、病態と関連する宿主 (ヒト) 遺伝子同定することで、宿主側の要因も勘案した Dengue 熱の分子レベルでの総合的理解をめざす。また、それを通して効果的な治療法の確立、ワクチンや新たな治療薬の開発に必要な研究基盤を整備する。

#### 2. 内容

タイ人の小児 Dengue 熱患者の遺伝的多型を網羅的にダイビングし、異なる病態で比較することで、病態関連遺伝子を同定する。関連遺伝子の機能解析で、Dengue 熱の病態を正確に反映する新たなバイオマーカーを発見し、早期診断、予後予測に用いる。

#### 3. 研究実施体制

異なる専門分野の研究者が構築するネットワークで集学的な取り組みを行う。検体と臨床情報のデータベースはタイの感染症学者が構築し、検体を用いた大規模ゲノム解析は京都大学のゲノム疫学者が行い、遺伝統計学的解析は東京大学の専門家が行う。

### 研究の意義等

#### 1. 政策的ニーズ

地球温暖化による生態系の変化、交通手段の発達で、Dengue 熱が我が国で蔓延し大災害を招く可能性は高く、行政的にも迅速、確実な解決策の提供がのぞまれる緊要な課題である。アジアの相手国から生きた感染症学を学びながら、我が国の先端技術を導入し、相互補完的な研究を組織することで、新しいスタイルの国際協力が生まれる。日本がリーダーとなって感染症対策に寄与できれば、アジア全体にとって大きな利益となるばかりか、感染症の恐怖から日本を救う道にもなる。

#### 2. 共同研究内容の先端性

現在 Dengue 熱には、患者の病状に応じた対症療法しかないが、病態の正確な把握、迅速な診断、予後の予測病態により、最適治療を施すことが可能となる。また、新たな治療薬、ワクチンの開発にもつながり、さらに、ウイルスの弱点を把握し、Dengue 熱撲滅のための効果的な戦略がとれる。

#### 3. 制度の付加価値

本課題は研究体制の整った機関の間で、異なる専門分野の知識、経験を持ち寄って行なう連携事業であり、互いの専門性を生かした積極的な交流による、早期の問題解決が期待される。また結果の応用により、新薬やワクチンの開発に向けた産学連携が可能となる。

#### 4. 過去の蓄積

京都大学医学研究科とマヒドン大学医学部は、研究協力の覚え書きの締結、イコールパートナーシップに基づく活発な共同研究により、優れた業績を上げ、強い信頼関係が作られている。また京都でゲノム医学の先端技術を学び、タイで活躍している元留学生もおり、ODA ネットワークやそういった人材と連携することで、将来的に様々な疾患の共同研究を効率よく進めることが可能である。

# デング熱の発症と病態に関連する遺伝因子の同定

研究実施体制

京都大学

## 病態関連遺伝子の検索

- ゲノムスキャンを用いた遺伝子の同定
- 遺伝子の生物学的機能評価

## 統合データベース

情報の集約と共有  
外部への発信

タイピングデータ

解析結果

関連遺伝子情報

検体DNA

## 統計遺伝学的解析

- ゲノムスキャンデータの統計解析
- バイオマーカーの同定への遺伝子情報からのアプローチ

臨床情報

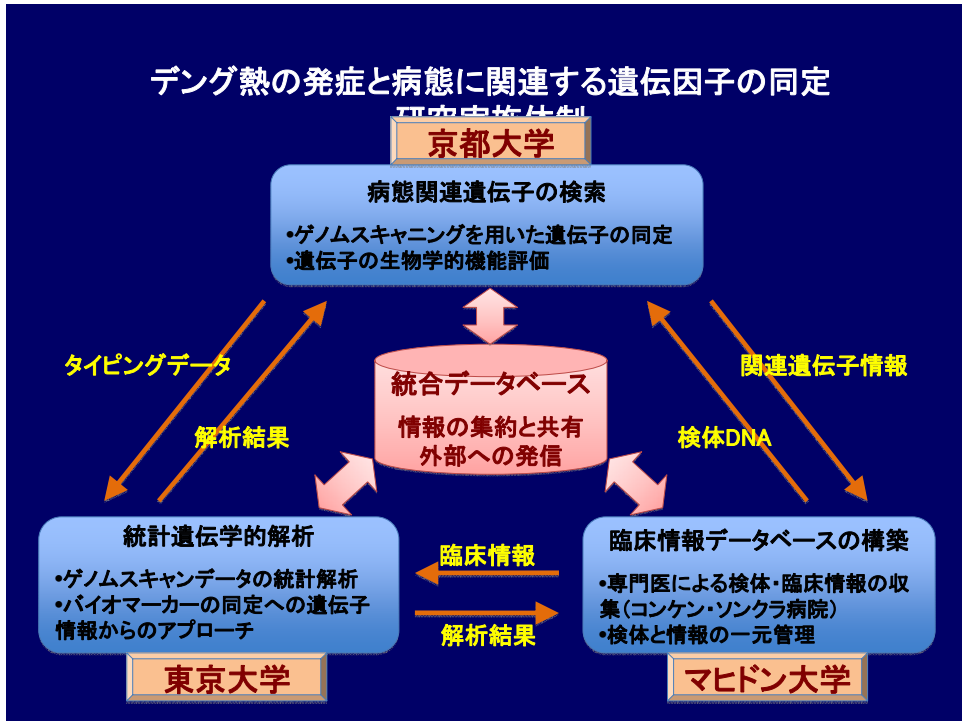
解析結果

## 臨床情報データベースの構築

- 専門医による検体・臨床情報の収集(コンケン・ソククラ病院)
- 検体と情報の一元管理

東京大学

マヒドン大学



# デング熱の発症と病態に関連する遺伝因子の同定 研究実施内容



## デング熱とは

- デングウイルスによる感染症
- ネットアイシマカによって媒介される都市型感染症
- デング熱と、出血傾向を伴う重篤なデング出血熱
- 熱帯・亜熱帯地域で年間一億人の患者
- 過去30年で患者数が劇的に増加

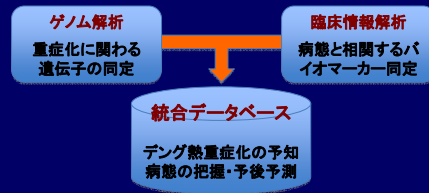
## デング出血熱の恐ろしさ

- ネットアイシマカは小さな水たまりでも繁殖
- 小児に多く、死亡率約10%
- 予防薬、ワクチン、治療の特効薬がない
- 温暖化で、日本上陸は時間の問題



デング熱の世界的広がり (Halstead S. B., 1993 を改変)

## 互いの専門性を生かした国際協力



### 臨床研究はタイで(マヒドン大学他)

- 感染症専門家による臨床情報の収集と蓄積
- 臨床情報データベースの構築と運用

### ゲノムは日本で(京都大学・東京大学)

- 遺伝子多型と重症化の相関解析
- 統計解析による関連遺伝子の同定

病態に応じた最適治療の確立  
デング熱アウトブレイクの予防

## ミッションステートメント

- 提案課題名 「 Dengue 熱の発症と病態に関連する遺伝因子の同定」
- 研究代表者名 「松田 文彦」
- 代表機関名 「京都大学」

### (1) 共同研究の概要

現在までの感染症研究は、主に治療に関わる臨床研究、寄生体の遺伝子、蛋白を中心に進められたが、患者の病態、予後は、宿主（ヒト）ゲノムの遺伝的多様性と深く関わることが知られてきており、過去の研究成果が宿主ゲノムの情報と結びついてはじめて、感染症の総合的理解に至ると考えられる。そこで申請者らは、東南アジアで現在も猛威をふるう Dengue 熱を、タイの感染症専門家チームとの研究協力で、生きた感染症学を学びながら、我が国の持つ先端技術を導入し、これらが有機的に結合した相互補完的な集学的なゲノム疫学研究を組織することで、病態に関連する遺伝子を同定し、宿主側の要因も勘案した、Dengue 熱の分子レベルでの総合的理解をめざす。

### (2) 実施期間終了時における具体的な目標

Dengue 熱の発症、病態、予後に関わる宿主（ヒト）遺伝子を複数個同定する。それらの遺伝子について、いかなる機構で病気に関わっているのかを、遺伝子の機能解析で明らかにする。また、患者の詳細な臨床情報と遺伝子解析の結果を総合分析することで、病態把握、予後予測のための新たなバイオマーカーを発見する。そして、現状では患者の病状に応じた対症療法しかなくしばしば患者の命を奪う Dengue 熱の、病態に応じた最適治療の確立をめざす。

### (3) 実施期間終了後の取組

Dengue 熱はその発症機構が不明で、いまだに効果的な治療薬やワクチンが開発されていない。さらなる免疫学的、細胞生物学的解析を通して発症機構を明らかにし、産業界と共同して新たな治療薬、ワクチンの開発につなげたいと考えている。また、Dengue ウィルスと宿主の相互作用を分子レベルで解明することで、ウィルスの弱点を把握し、Dengue 熱撲滅のための効果的な戦略を探りたい。

### (4) 期待される波及効果

本研究で同定されたバイオマーカーによる病態の把握、予後予測は、Dengue 熱治療に従事する臨床家にとって、治療方針を決定する際に非常に有用な手段となると思われ、臨床応用が飛躍的に進むことになろう。また申請者らが用いる研究手法は他の感染症にも十分に応用可能であるため、本研究が成功すれば、他の感染症の克服のための新戦略のモデルとなり、同様の試みが活発化することが期待される。