

# アジア・アフリカとのゲノム医学連携研究

実施予定期間：平成 22 年度～平成 24 年度

代表機関：(独) 理化学研究所ゲノム医科学研究センター

代表者：鎌谷 直之

国外参画機関 (代表者)：

タイ Ministry of Public Health, Department of Medical Sciences (Surakameth Mahasirimongkol)

タイ Ministry of Public Health, Department of Mental Health, Rajanukul Institute (Verayuth Praphanphoj)

マレーシア University of Malaya, Faculty of Science, Institute of Biological Sciences (Ng Ching Ching)

ジンバブエ African Institute of Biomedical Science & Technology Institute of Biological Sciences (Collen Masimirembwa)

## I. 概要

アジア・アフリカ諸国に現存する医療上の諸問題について、ゲノム医学の観点からこれらを解決する端緒を見出すことを目的とする。具体的には、上咽頭がん、抗 HIV 薬による皮疹、Leber 病、結核、重症化βサラセミア、マラリア、甲状腺中毒性周期性四肢麻痺症、うつ病の各疾患、病態に関連する遺伝子を体系的ゲノム解析により同定し、ゲノム情報を用いた予防法、治療薬の開発の糸口とする。

### 1. 共同研究の内容

#### a. 相手国・地域における課題のニーズと社会への適用

アフリカにおいては HIV、結核およびマラリアなどの感染症が非常に深刻な問題となっている。HIV/エイズの感染率は、世界平均 1.1%に対して、アフリカでは 8.6%であり、エイズによる死亡者のほとんどが 5 歳以下の小児あるいは 15 歳から 50 歳までの青壮年である。このことが社会基盤に及ぼす影響は甚大であり早急な対策が必要である。また、結核についても、世界の結核患者の 4 分の 1 がアフリカに集中しており、世界の他の地域では、結核の罹患率は変化しないか、または減少しているが、アフリカだけは結核の患者数が増加している。アフリカにおける結核患者の 75%は、HIV にも感染しており、問題を複雑化している。

東南アジアにおいても、例えば、タイでは 1984 年に HIV 感染の報告がされて以来、既に 100 万人以上が HIV 感染していると推定されている。ネビラピンが HIV 治療における第一選択薬となっているが、副作用である皮疹の頻度が高く、重篤な過敏反応を起こすことがある。ネビラピンによる皮疹の原因は未だ明らかでない。また、タイ北部のチェンライ県は、タイの中でも結核患者の多い地域のひとつであり、抗結核薬による治療終了後の再発が問題となっている。感染症以外でも社会的に深刻な問題を引き起こしている疾患があり、例えば上咽頭がんは台湾、中国南部、東南アジア等の地域に多く発生し、マレーシアでは男性では 2 番目に、女性では 12 番目に多いがんである。マレーシア人は、主に Malays, Chinese, Indian 等から構成されているが、中国系マレーシア人では、他の人種に比べて上咽頭がんの発生頻度が高いことが知られている。また、甲状腺中毒性周期性四肢麻痺症は随意筋に発作性に反復する可逆性の弛緩性麻痺であり、甲状腺機能亢進に伴う低カリウム性四肢麻痺を特徴とし、中国、日本、ベトナム、フィリピン、韓国及びタイなどのアジア地域に多く発生する。発

症メカニズムは不明であり、根本的な治療法は存在しない。

上記のような原因不明で社会問題化している疾患・病態の解明をすることができれば、得られた知見に基づき、発症危険性予測システム、薬効予測システムの構築および新薬開発の端緒となる。近年、感染症という環境要因が大きなウェイトを占めると考えられてきた疾患であっても宿主側の要因が重要であるという研究成果が数多くなされており、ゲノム解析により宿主側の遺伝的背景を明らかにすることができれば、今までにない新たな疾病対策に結びつくと考えられる。本提案ではゲノム解析の視点から病態の解明を目指す。UGT1A1 遺伝子多型と抗がん薬イリノテカンによる副作用との関連など、ゲノム解析研究から得られた知見は実際に臨床応用が始まっており、医療経済の面からみても臨床の現場に大きなインパクトを与える可能性は高い。

#### b. 研究内容・手法

本提案は原因不明で社会問題化している疾患・病態の解明をゲノム解析からの視点を持って行おうとするものである。具体的にはタイ、マレーシア、ジンバブエ各国を代表する研究機関と連携し、各国の研究機関が患者 DNA サンプルおよび臨床情報を取得する。DNA サンプルを理化学研究所 (理研) ゲノム医科学研究センターにて解析し、病態に関わるゲノム情報を同定する。得られた知見に基づき、発症予測システム、薬効予測システムの構築および新薬開発の端緒とする。各国の研究機関から研究員を理研ゲノム医科学研究センターに招聘し (理研内の別予算で行う) 共同でゲノム解析を行うことにより、人材養成を行うことができ、さらに研究成果の速やかな共有が可能となる。

#### c. 我が国を中心とした科学技術コミュニティの構築と技術の普及・国際標準の創出の可能性

本提案において大きな柱となるのは、理研において行うゲノム解析と各国研究機関において収集する患者の DNA サンプルおよび臨床情報である。理研ゲノム医科学研究センターにおけるゲノム解析技術は世界のトップを走っており、我が国が十分にイニシアチブを発揮できるものである。我々は米国 NIH と薬理遺伝学コンソーシアム (Global Alliance for Pharmacogenomics: GAP) を形成しているが、同様の枠組みで共同研究を行っており、このことはこの分野でのリーダー国のひとつである米国からも我々の解析技術は信頼を受けていることを示している。また、各国研究機関より研究者を一定期間招聘し、共同でゲノム解析を行うことを予定しており、人材養成の場となると考えられる。

#### d. 本研究の波及効果

ゲノム解析研究の利点は仮説をおかない点にあり、遺伝的背景を持つ疾患・病態であれば、患者 DNA サンプルがありさえすれば解析は可能である。この提案を足がかりとして将来的に他の重要な疾患・病態についても連携研究を広げていく予定である。

## 2. ネットワーク構築の実現可能性

### a. 本提案に関連する国外参画機関との交流実績

各参画機関と理研ゲノム医科学研究センターとは共同研究に関する memorandum of understanding (MOU) を締

結済であり、参画機関からの研究者を受け入れてきた実績を有する。

b. 直近の準備状況

当該共同研究を実施することを規定した、新たな MOU の締結作業中である。

### 3. 本制度により取組を支援する必要性

a. ODA による技術供与、既存の研究開発プログラムなど他の制度ではカバーできないような取組であると判断する根拠

この提案ではアジア・アフリカの複数の国の連携研究によるコミュニティづくりを主眼とする。特に HIV 感染症、結核に関しては、ジンバブエとタイとで情報の共有等、有機的な連携をとるため、既存の研究開発プログラムにはなじまないと考える。

b. 産業界主導で行うべき段階の研究開発活動ではないと判断する根拠

今回の提案の研究成果は新産業創出には直結していない。今回の提案はあくまでもその端緒となるべきものであり、研究者主導で行うべきものとする。

c. 他の制度（科学研究費補助金、地球規模課題対応国際科学技術協力事業等を含む文部科学省や他省庁の事業）で採択・実施された、本提案の類似の取り組みはない。

### 4. 継続性

日本以外の各国においては患者のサンプルおよび臨床情報を収集するという大きな役割を担う。ゲノム解析は日本でを行うが、一定期間、外国からの研究員を理研負担で受け入れることにより、有機的なつながりを得る。すなわち、この枠組は対象とする疾患・病態を限定する必要のないものであり、この枠組により相手国との信頼関係も構築でき、将来にわたって継続が可能である。

### 5. 相手国・地域との政府レベルでの協力関係の強化・構築への発展性

a. 当該研究計画に関する相手国政府の関心

タイの 2 機関は、タイ国保健省の部局に属しているため、当該部局の長の考えや理研へのリクエストは政府の方針に沿ったものであると考えられる。ジンバブエに関しては、当該機関は公的機関との位置づけである。2009 年 10 月 7 日に、ジンバブエの Ministry of Science & Technology Development の大臣 (Professor Heneri Dzinotywei) が理研を訪問した。会談の結果、大臣はジンバブエー理研間のさらなる共同研究契約の締結および人材交流の促進を希望し、新たな MOU の締結作業が進行中である。

b. 政府レベルでの協力関係への展開構想

いずれのサブプロジェクトにおいても、最終的なゴールの一つは遺伝子診断薬の開発であり、まずは相手国での上市を目指し、その後、日本市場にも導入するケースが考えられる。その際は、必然的に日本（厚生労働省）一先方の当局間の連携がなされる。

### 6. 生命倫理・安全面への配慮について

この提案はヒトゲノム・遺伝子解析研究を含んでおり、実行にあたっては、各研究機関において倫理審査委員会にて研究計画が承認されることを研究開始の必須の条件と

とする。

### 7. 研究実施体制

a. 代表機関の組織体制

理研ゲノム医科学研究センターではこれまでに 3 万人を超えるサンプルにつきゲノムワイド SNP 解析を行ってきた。この能力は世界でも有数のものであり、本提案のゲノム解析に十分なキャパシティを保持している。また、この提案が採択された場合、外国人研究員を受け入れることになるが、研究交流担当責任者は、2006 年より現在までにタイ、マレーシア、ジンバブエ、ブルガリアとの共同研究に伴い派遣されてきた研究員を合計で 22 名受け入れてきた実績があり、研究を遅滞なく実行に移すことが可能である。

b. 役割分担

(1) 理研ゲノム医科学研究センター（代表者：鎌谷 直之）

活動内容：国外参画機関により収集されたゲノム DNA を用いて、網羅的ゲノム解析を行う。また、理研内別予算により、国外参画機関からの研究員を受け入れ、人材養成の場とするだけでなく、共同で遅滞なく研究成果の共有を図る。

(2) タイ Ministry of Public Health, Department of Medical Sciences（代表者：Surakameth Mahasirimongkol）

活動内容：抗 HIV 薬による皮疹発症患者、Leber 病患者、結核患者、β サラセミア患者、甲状腺中毒性周期性四肢麻痺症患者、計 5 つの疾患について、DNA サンプルを収集し、それらの病態に付随する臨床情報を取得する。これらにかかる費用は当該研究機関の負担で行う。

(3) タイ Ministry of Public Health, Department of Mental Health, Rajanukul Institute（代表者：Verayuth Praphanphoj）

活動内容：うつ病患者サンプルの収集、臨床情報の収集を行う。これらにかかる費用は当該研究機関の負担で行う。

(4) マレーシア University of Malaya, Faculty of Science, Institute of Biological Sciences（代表者：Ng Ching Ching）

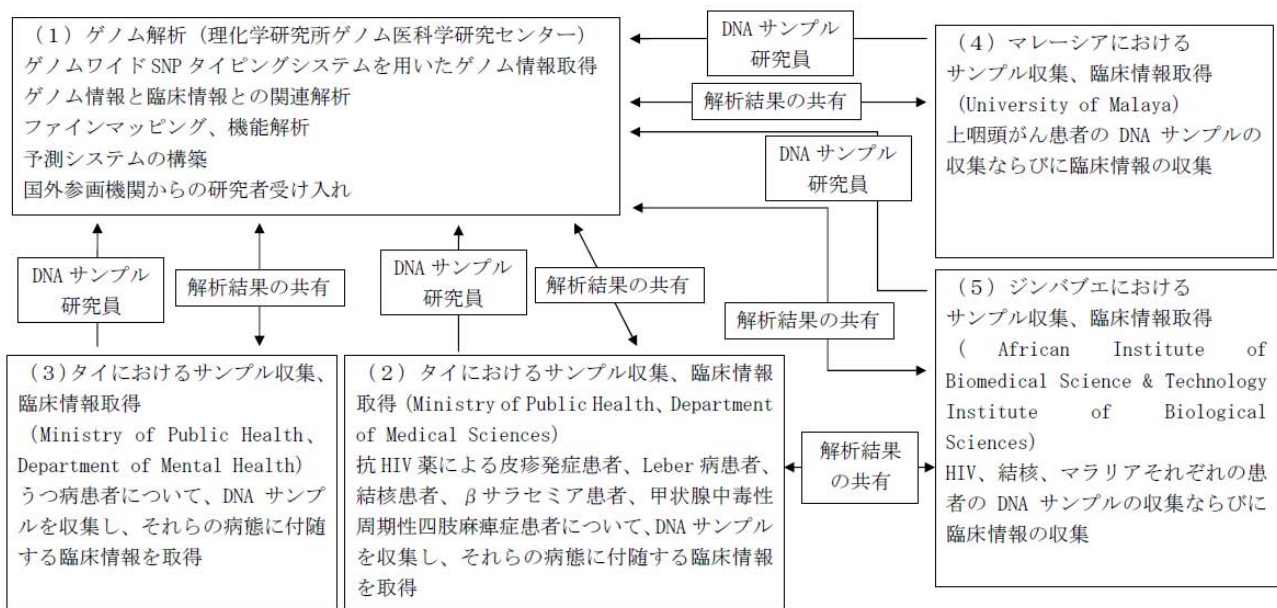
活動内容：上咽頭がん患者の DNA サンプルの収集ならびに臨床情報の収集を行う。これらにかかる費用は当該研究機関の負担で行う。

(5) ジンバブエ African Institute of Biomedical Science & Technology Institute of Biological Sciences（代表者：Collen Masimirembwa）

活動内容：HIV、結核、マラリアそれぞれの患者の DNA サンプルの収集ならびに臨床情報の収集を行う。これらにかかる費用は当該研究機関の負担で行う。

c. 責任体制等

この研究は当該患者の協力を得て採血し DNA を抽出する、及び臨床情報を収集するステップとゲノム解析のステップの 2 つに分けられる。前者はアジア・アフリカ各国においてそれぞれの機関が責任をもって行い、後者については理研が責任をもって行う。アジア・アフリカ各国の研究員が理研の研究員となって一定期間滞在し、後者のステップを一部担当することで成果をタイムロスなく共有することができる。



研究体制図

氏名	所属部局・職名	提案課題における役割
鎌谷 直之	(独) 理化学研究所ゲノム医科学研究センター・センター長	ゲノム情報と臨床情報との関連解析
田中 敏博	(独) 理化学研究所ゲノム医科学研究センター・副センター長	ファインマッピング、機能解析
久保 充明	(独) 理化学研究所ゲノム医科学研究センター・副センター長	ゲノム情報取得
薙田 泰誠	(独) 理化学研究所ゲノム医科学研究センター・チームリーダー	予測システムの構築、国外参画機関からの研究者受け入れ
Surakameth Mahasirimongkol	タイ Ministry of Public Health、Department of Medical Sciences・Medical Officer	サンプル収集および臨床情報取得
Verayuth Praphanphoj	タイ Ministry of Public Health、Department of Mental Health、Rajanukul Institute・Director	サンプル収集および臨床情報取得
Ng Ching Ching	マレーシア University of Malaya, Faculty of Science, Institute of Biological Sciences・Senior Lecturer	サンプル収集および臨床情報取得
Collen Masimirembwa	ジンバブエ African Institute of Biomedical Science & Technology, Institute of Biological Sciences・CEO	サンプル収集および臨床情報取得

8. 各年度の計画と実績

a. 平成 22 年度

(1) サンプル収集および臨床情報取得

国外参画機関で、DNA サンプルを収集し、それらの病態に付随する臨床情報を取得した。

(2) ゲノム解析

理研ゲノム医科学研究センターで、国外参画機関により収集されたゲノム DNA を用いて、以下の網羅的ゲノム解析を行った（ゲノム情報と臨床情報との関連解析、ファインマッピング、機能解析）。

- 1) タイ人における HIV 治療薬ネビラピンによる薬疹関連遺伝子の探索
- 2) タイ人における結核関連遺伝子の探索
- 3) タイ人における周期性四肢麻痺症関連遺伝子の探索
- 4) タイ人におけるうつ病関連遺伝子の探索
- 5) 中国系マレーシア人における上咽頭癌関連遺伝子の探索
- 6) アフリカ人集団における疾患関連遺伝子研究および薬理ゲノム学研究における全ゲノム関連解析のための genetic diversity の検討
- 7) ジンバブエ人における HIV 治療薬エファビレンツの血中濃度関連遺伝子の探索

(3) 国外参画機関からの研究員の受け入れ

以下の国外参画機関より研究員を招聘した：

- 1) タイ保健省 Department of Medical Science、5 名
- 2) タイ保健省 Department of Mental Health、1 名
- 3) マレーシア University of Malaya、2 名
- 4) ジンバブエ AiBST、1 名

b. 平成 23 年度

(1) サンプル収集および臨床情報取得

国外参画機関で、DNA サンプルを収集し、それらの病態に付随する臨床情報を取得する。なお、以下の研究を新たに開始する（いずれも、タイ Department of Medical Sciences との共同研究）：アスピリン耐性関連遺伝子、ハンセン病関連遺伝子、シスプラチン誘発難聴関連遺伝子、

肝吸中誘発胆管がん関連遺伝子 (2) ゲノム解析

理研ゲノム医科学研究センターで、国外参画機関により収集されたゲノム DNA を用いて、網羅的ゲノム解析を行う（ゲノム情報と臨床情報との関連解析、ファインマッピング、機能解析）。また、同定された、各疾患、病態に関連する遺伝因子を臨床に適用可能な、発症または薬剤応答性予測システムを開発する。

(3) 国外参画機関からの研究員の受け入れ

国外参画機関より、研究員を招聘し、人材養成の場とするだけでなく、共同で遅滞なく研究成果の共有を図る。

c. 平成 24 年度

(1) サンプル収集および臨床情報取得

国外参画機関で、DNA サンプルを収集し、それらの病態に付随する臨床情報を取得する。

(2) ゲノム解析

理研ゲノム医科学研究センターで、国外参画機関により収集されたゲノム DNA を用いて、網羅的ゲノム解析を行う（ゲノム情報と臨床情報との関連解析、ファインマッピング、機能解析）。また、同定された、各疾患、病態に関連する遺伝因子を臨床に適用可能な、発症または薬剤応答性予測システムを開発する。

(3) 国外参画機関からの研究員の受け入れ

国外参画機関より、研究員を招聘し、人材養成の場とするだけでなく、共同で遅滞なく研究成果の共有を図る。

9. 年次計画

研 究 項 目	1 年 度 目	2 年 度 目	3 年 度 目
(1) ゲノム解析 (理研ゲノム医科学研究センター)			
(2) タイにおけるサンプル収集、臨床情報取得 (Ministry of Public Health、Department of Medical Sciences) 抗 HIV 薬による皮疹発症患者、Leber 病患者、結核患者、βサラセミア患者、甲状腺中毒性周期性四肢麻痺症患者の DNA サンプルならびに臨床情報の収集			
(3) タイにおけるサンプル収集、臨床情報取得 (Ministry of Public Health、Department of Mental Health) うつ病患者の DNA サンプルならびに臨床情報の収集			
(4) マレーシアにおけるサンプル収集、臨床情報取得 (University of Malaya) 上咽頭がん患者の DNA サンプルならびに臨床情報の収集			
(5) ジンバブエにおけるサンプル収集、臨床情報取得 (African Institute of Biomedical Science & Technology Institute of Biological Sciences) HIV、結核、マラリアそれぞれの患者の DNA サンプルならびに臨床情報の収集			