

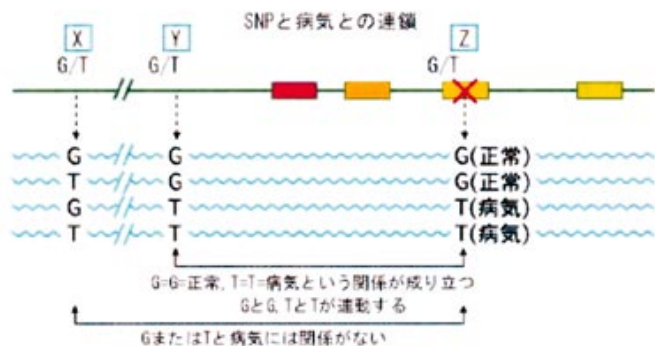
Genome-Wide Analysis of Genes Related to Disease Susceptibility and Drug Responsiveness

ゲノムの体系的多型情報解析に基づく疾患原因遺伝子の 同定、ならびに、薬剤応答性多様性の解明



プロジェクトリーダー 宮 野 悟
東京大学 医科学研究所 教授

- ① 病気になる易さ（なりにくさ）の判定
- ② 薬剤に対する応答性の違い
- ③ 薬剤に対する副作用の違い



1. 研究の目的

ヒトにおいて認められる遺伝暗号の違い（以下、多型）は疾患関連遺伝子を見つけるための指標として有用であるのみでなく、病気のリスク診断や薬剤の使い分けなどに利用することが出来る。数万種類もの多型マーカー（特に、SNP = 1塩基多型マーカー）を用いてアレルギー疾患・IgA腎症・クローン病などの発症に関連する遺伝子を探索し、これらの疾患に対する遺伝的要因を明らかにして新規治療薬開発のための基盤とする。また、糖尿病性腎症は、現在、新規に腎透析が導入される原因疾患の第1位を占める疾患であり、腎透析によって派生する膨大な医療費を削減するためには、その予防・コントロールがきわめて重要である。糖尿病によって網膜症が生じている患者のうち、腎病変がない、もしくは、非常に軽度である患者と、腎病変が重篤な患者の2群を比較検討することによって腎病変に対する危険因子の同定を目指すものである。また、薬剤に対する反応性や副作用の違いと遺伝的要因を明らかにするためのモデルケースとして、免疫抑制剤によって引き起こされる腎障害・肝障害と、薬剤の代謝や修飾・輸送・薬剤レセプターに関与する遺伝子群の遺伝子多型を明かにし、薬剤の副作用を最小限にはかるオーダーメイド医療の確立を目指す。



2. 研究の内容

アレルギー・IgA腎症・クローン病の患者、各々数百人から千人分に相当するDNAを収集する。これら患者群と対照する標準日本人集団とのSNPの多型頻度を多数のSNPについて比較検討することによって疾患の発症に関連する遺伝子の存在部位を特定する。糖尿病性腎症については、糖尿病によって網膜症が生じている患者のうち、腎病変がない、もしくは、非常に軽度である患者と、腎病変が重篤な患者各500人ずつのDNAを抽出して、ゲノムワイドのSNPタイピングを行う。各疾患あたり延べ数百万から数千万程度のSNP判定をすることが要求されるが、これによって原因遺伝子部位が数から数十カ所特定されると推測される。これらについてはさらに詳細にそのSNP周辺に位置する別のSNPを開発することによって最終的に原因遺伝子を見つけ出す。また、免疫抑制剤によって引き起こされる腎障害・脾障害については、腎移植患者、生体肝移植患者に対して治療に用いられている薬剤の副作用と、薬剤の代謝や修飾・輸送・薬剤レセプターに関与する遺伝子群の遺伝子多型のアレル頻度を比較検討することにより、薬剤の副作用を予測するための方法を確立する。当然のことながら、上記のDNAサンプルの収集は患者のインフォームドコンセントを得た上で行われるものである。

1) ゲノム全体にわたるSNPについてのアレルタイピング

アレルギー疾患・IgA腎症・クローン病・糖尿病性網膜症(腎症の合併なし)・糖尿病性網膜症(腎症の合併あり)患者からゲノムDNAを抽出し、それらの患者から100人ずつを無作為に選択する。これらの患者について、ゲノム全体にわたる3,000種類のSNPについてのアレルタイピングを行う。タイピング法については細菌開発された、ゲノムDNAよりPCRを行わずにアレルタイピングができるインバーダーアッセイ法を採用する。この方法は、多型の有無によってDNAの切断酵素反応が選択的に起こる性質と、それにより誘導される発色反応を組み合わせた方法であり、非常に高速に大量のサンプルのタイピングを実施することを可能にしたものである。

2) SNPデータのデータマイニングによる疾患発症に関連する遺伝子の特定

タイピングにより得られるアレル頻度を情報処理して、患者集団とコントロール集団を比較検討し、有意($p < 0.01$)と考えられる結果を示したSNPについては、そのSNPとの関連が真の連鎖か、あるいは、擬陽性を判定するために、収集した全患者サンプルについてのアレルタイピングを行う。また、それと平行して、そのSNP近傍に位置する別のSNPについてもタイピングを行い、真の連鎖かどうかを検証する。強い連鎖不平衡を示し、連鎖の有意性の確認されたものについては、その周辺に責任遺伝子が位置すると推察されるので、SNP近傍の遺伝子を探索し、疾患発症に関連する遺伝子の特定を行う。

3) SNPの影響の生物学的・医学的解析

さらに、遺伝子機能(遺伝子産物の質や量)に直接影響を及ぼすと考えられるSNP(プロモーター領域・エンハンサー領域・アミノ酸を変化させるSNPなど)については、抗体・トランスジェニックマウス・遺伝子破壊マウスなどを用いて遺伝子の機能解析やSNPの影響の生物学的・医学的解析もあわせて行う。

4) 薬剤の代謝や修飾・輸送・薬剤レセプターに関与する遺伝子群のSNP解析

免疫抑制剤の副作用関連研究については、まず、患者DNAサンプルの収集を行い、これと平行して、薬剤の代謝や修飾・輸送・薬剤レセプターに関与する遺伝子群の遺伝子多型をイントロンを含めた

全遺伝子領域にわたるSNP解析を行う。

5) オーダーメイド医療による副作用のない薬剤投与モデルシステムを確立

臨床応用可能なSNPタイピングシステムを構築して、オーダーメイド医療による副作用のない薬剤投与モデルシステムを確立する。



3. 研究の体制等

期 間：2000年6月～2005年3月

構 成：プロジェクト・リーダー

コアメンバー2名

研究協力者6名

実施場所：東京大学医科学研究所ヒトゲノム解析センター