



インタビュー

バイオマーカーの開発で病気の診断に役立てたい

バイオバンクに関わる研究者に聞く

なかがわ ひでわき

中川 英刀さん



中川英刀さんは、理化学研究所バイオマーカー探索・開発チーム・チームリーダーとして、バイオマーカーの開発を行っています。人の健康状態を定量的に把握するための指標をバイオマーカーといいます。最新の研究成果などについて伺いました。

現在の研究について教えてください。

私たちの研究室では、現在、3つの研究を推進しています。1つ目は、みなさんからいただきましたサンプルを使用して、疾患のバイオマーカーの同定と開発をしています。2つ目は、前立腺がんの遺伝子多型解析（SNP）の研究、3つ目は、がんを中心に遺伝情報全体（全ゲノム）を網羅的に解析しています。

バイオマーカーの開発とは何ですか。

バイオマーカーは、すでにたくさん見つかっています。遺伝子もバイオマーカーとなります。例えば、前立腺がんの前立腺特異抗原（PSA）値*は、感度の高いマーカーで、実際の診断や治療の選択に使われています。しかし、まだバイオマーカーが確立されていない分野が残されているので、病気の新しい診断や治療に役立つバイオマーカーを探索しています。その探索方法としては、病気の有無や進行にともなって変化し、血液などの体液中に分泌される疾患関連のタンパク質を、最新の超高感度の質量分析器で網羅的に探索しています。

疾患関連遺伝子と血清マーカーを合わせた診断などは行われていますか。

疾患関連遺伝子と血清中のバイオマーカー（血清マーカー）、両方の方法を使ってより正確な診断をするための研究がは

じまっています。そのひとつが、積極的な治療を必要としない病気を見分けるための試みです。遺伝情報だけでは病気の重症度は判断できません。血清マーカーを合わせて使用することで、例えば、PSA検査で弱陽性になった方において、前立腺がんの穿刺（せんし）細胞診のような針を刺して細胞を取る生体検査を回避することができると考えられます。医学の進歩で穿刺細胞診も痛みが少なくなったとはいえ患者さんにとっては不安がありますからね。このような方法が今後さらに注目されていくと思います。

臨床医から研究者になられた背景を教えてください。

父が外科医であったために、小さい時から病院は身近な場所でした。このような環境で育ったこともあり、小さい時から医者になることが夢でした。医学部卒業後は、重症管理や救急医療に関心が高かったので集中治療室で働いていました。その後、大学院に進学し、中村祐輔先生に指導を受けたことから、遺伝子研究への関心が強まり、アメリカへ留学し

ました。帰国後には、普通の臨床医に戻るつもりでいました。しかし、身内が手術できない肺がんとなったことで、外科医として手術できないという無力感を感じたのと同時に、化学療法のよさについて実感させられました。このような経験を通して、研究者になることを決心させたのだと思います。今は、がんの新しい治療法の研究に専念し、これを私のライフワークにしています。

休日はどのように過ごされますか。

学生時代は、体育会系のアメリカン・フットボールをやっていました。前列でがんがん体当たりをするポジションでしたね。今は、試合をテレビで見ながら解説者気取りでいます。休みの日も研究について考えたり、論文を読んだりすることが多いですが、なるべく、子どもといっしょにプールで遊んだり、自転車に乗ったりして、家族との時間を大切にするように心懸けています。

本プロジェクトにご協力いただいているみなさまにメッセージをお願いします。

研究データを扱っていると、臨床の現場で出会った患者さん一人一人の顔が鮮明に浮かんできます。病気で苦しんでおられた方々の思いを心に刻み、早期診断が可能な新しいバイオマーカーの開発や研究成果を目指して頑張りたいと思います。🍀

*前立腺特異抗原

(Prostatic Specific Antigen) とは、前立腺の上皮細胞と尿道の周囲の腺からつくられて分泌される糖タンパクの一種。前立腺がんになると、PSAの分泌量が正常の約2倍になる。

【血清を利用した研究についての詳細は、2頁へ】

血清を利用してどんな研究ができるの？

「オーダーメイド医療実現化プロジェクト」では、病気や薬の効果・副作用と遺伝子やタンパク質の関係を調べる研究に同意された方に、年に1回、採血にご協力をいただいています。提供された血液から、血清が分けて取られ、バイオバンクジャパンで保管され、研究に用いられています。

血清の研究とバイオマーカー

血清の研究では、血清中のタンパク質を網羅的に解析して、バイオマーカーの探索を行っています。バイオマーカーとは、血液や尿、組織などに含まれる物質で、生体内の状態を示す指標となるものです。コレステロール値やHbA1c（ヘモグロビンA1c）、前立腺がんのPSA値などがバイオマーカーの一つであり、病気の診断や病状、治療の効果などを測るために用いられています。新たなバイオマーカーを発見し、さらに臨床場面に応用すること（実用化）によって、病気の早期診断やより効率的な検査方法・治療法の確立が期待されます。



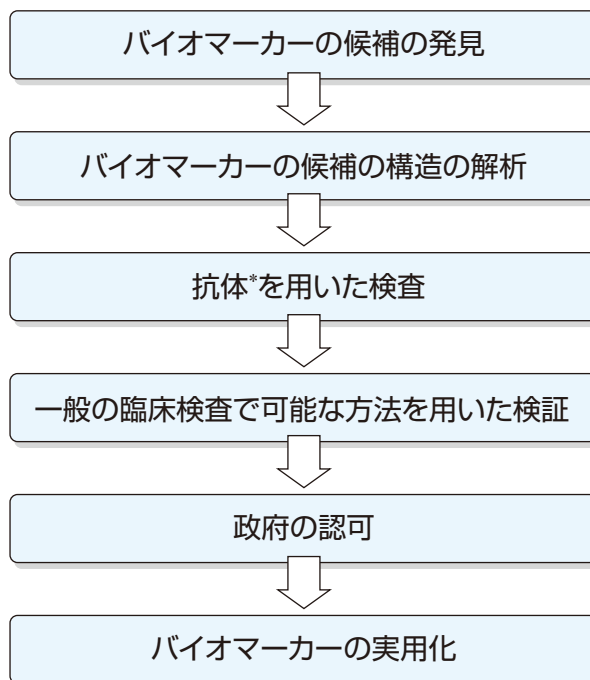
血清倉庫

バイオマーカーの探索から実用化まで

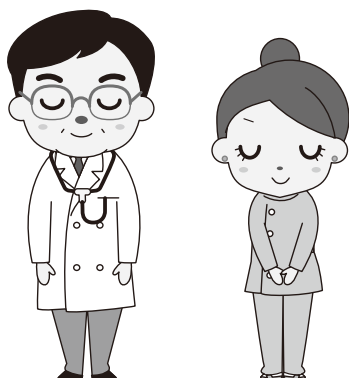
タンパク質の構造や機能を対象とした研究は、「プロテオミクス」または「プロテオーム解析」と呼ばれています。具体的な研究方法は、まず血清などの生体由来の物質に含まれるタンパク質の種類や質量を質量分析器などを使って網羅的に解析します。その結果について、ある病気にかかっている人とかかっている人、また、ある病気にかかっている人の診断前後を比較して、病気によって特異的に変化しているタンパク質を見つけます。これがバイオマーカーの候補となります。発見されたバイオマーカーの候補は、右の図のように研究が進められ、政府の認可が得られると実用化されます。

ゲノムがほぼ一生変わらないのに対して、タンパク質は同一の個人においても組織や時間によって変化します。そのため、同一の個人から、異なる時期に採取された血清、ある疾患と診断される前後の血清を解析することがとても有用です。本プロジェクトでは、皆様から年に1回採血にご協力いただき、カルテの情報、初回にご提供頂いたDNAと合わせて、血清の研究を進めています。

タンパク質の研究は、タンパク質の種類が多様で情報量が多いため、研究の成果が実用化されるまでに時間がかかりますが、ご理解・ご協力のほどよろしくお願いいたします。



*「抗体」とは、自分の体内にないタンパク質（抗原）が生物の体に入ってきた場合に対応して作られるタンパク質の一種のことです。それぞれの抗体はただ1つの抗原にのみ反応する性質をもっています。



研究成果のご紹介

皆様からご協力いただきましたDNAサンプルを利用して新しく以下のような研究成果ができました。

東アジア人の肥満の個人差を左右する遺伝子を同定

肥満には遺伝的要因があり、現在までに数十個の関連遺伝子が同定されていますが、そのほとんどは欧米人集団を対象とした研究成果であるため、東アジア人特有な肥満の原因遺伝子の同定が必要です。これまでの成果に基づいて、大規模なゲノムワイド関連解析を実施しました。さらにこの解析結果を、東アジア人集団を対象にした同様の解析結果と照合したところ、BMI（肥満度チェック）の個人差に関わる東アジア人特有な5個の新規遺伝子を同定しました。

(2月19日付『Nature Genetics』オンライン版掲載)

日本人・日系人の前立腺がんの発症に関わる4つの遺伝子多型 (SNP) を新たに発見

前立腺がんは、一般的にアフリカ人や欧米人に多く見られ、食生活、体内のホルモン環境、加齢などの要因と深く関わっていると考えられています。今回の国際共同研究では、日本人と、日本人と遺伝的にほぼ同じでありながら環境要因が異なるアメリカの日系人を対象に研究をしました。その結果、日本人の前立腺がんに関連する新たなSNPを4つ発見され、これらのSNPがあると前立腺がんの発症リスクが1つにつき約1.2倍に高まることがわかりました。

(2月26日付『Nature Genetics』オンライン版掲載)

関節リウマチ発症に関わる9つの新規遺伝子領域を発見

関節リウマチは、関節に炎症が続くことにより関節破壊を起こす代表的な自己免疫疾患ですが、発症には多くの遺伝因子と環境因子が関与しています。これまで、個々の遺伝因子が疾患発症に与える影響は非常に小さく、それぞれの研究では明らかに出来ていない遺伝因子が多くあると考えられてきました。そこで、日本人を対象に3つのゲノムワイド関連解析 (GWAS) を行った結果、日本人の関節リウマチ発症の関連遺伝因子がほぼ同定されました。

(3月25日付『Nature Genetics』オンライン版掲載)

2型糖尿病発症に関わる遺伝子領域を発見

現在、日本の糖尿病患者数は1,000万人を超えており、そのおよそ9割は2型糖尿病が占めています。ゲノムワイド関連解析 (GWAS) を行うことによって、2型糖尿病に関連する新たな遺伝子領域が発見されました。この領域にある特定の遺伝子型を1つ持つと、それを持たない人に比べて2型糖尿病発症のリスクが約1.2倍、2つ持つと1.4倍になると推定されます。

(3月27日付『Human Molecular Genetics』オンライン版掲載)

心房細動の発症に関わる遺伝子を発見

心房細動とは、心房が不規則に最も頻度の高い不整脈のひとつで、心房内で血栓ができやすく、高齢者によくみられる病気です。これまで欧米人に関して関連遺伝子3個が研究報告されていましたが、これらの遺伝子が日本人の心房細動に関連するかどうかは不明でした。そこで、研究グループが国際共同研究グループ「心房細動ゲノム解析研究コンソーシアム (AFGen consortium)」に参画し、研究した結果、新しい関連遺伝子6個を同定しました。そのうち、4個の遺伝子が日本人にも共通することがわかりました。

(4月29日付『Nature Genetics』オンライン版掲載)

東アジア人における腎臓機能の個人差の原因を解明

これまでの成果とアジア遺伝疫学ネットワークコンソーシアムの成果を活用し、東アジア人を対象に大規模なゲノムワイド関連解析を実施しました。さらに、この結果と欧米人を対象にした解析結果を照合し、東アジア人の腎臓機能の個人差に関わる12個の新規遺伝子を同定しました。また、これまで発見された遺伝子と今回新たに発見した遺伝子のうち、7個の遺伝子が慢性腎臓病のリスクを1.06倍～1.11倍に増加させることも明らかにしました。

(7月15日付『Nature Genetics』オンライン版掲載)

肺腺がんに関わる遺伝子領域を新たに2カ所発見

肺がんは、気管支や肺胞の細胞から発生する悪性腫瘍による病気です。とくに、最も発症頻度が高く増加傾向にある肺腺がんは、喫煙との関連が弱く、約半数は非喫煙者にも発症します。そこで、肺腺がんの患者と罹患していない人を対象に、大規模な比較解析 (GWAS 全ゲノム関連解析) を行った結果、肺腺がんの発症リスクと深く関わっている2個の遺伝子領域を発見しました。喫煙などの環境要因のみならず、これらの個人差が関係していることが明らかになりました。

(7月15日付『Nature Genetics』オンライン版掲載)



第2期の採血・追跡調査を年内で終了いたします。 ご協力ありがとうございました!!

平成25年3月のプロジェクト第2期終了にともない、追跡調査として年1回ご協力いただいていた採血を年内で終了させていただきます。試料および臨床情報は、引き続き研究に大切に使用させていただきます。これまで長い間ご協力いただきありがとうございました。ご不明な点などございましたら「オーダーメイド医療実現化プロジェクト事務局」までお問い合わせください。✂

1年以上協力医療機関を受診されていない方への追跡調査(H23年度)が無事に終了しました

バイオバンク通信第12号でお知らせしましたように皆様からご協力いただいて作成したデータをより正確なものにするために、1年以上協力医療機関を受診されていない方を対象に、追跡情報を収集するための追跡調査を実施していましたが、平成24年3月で無事に終了しました。

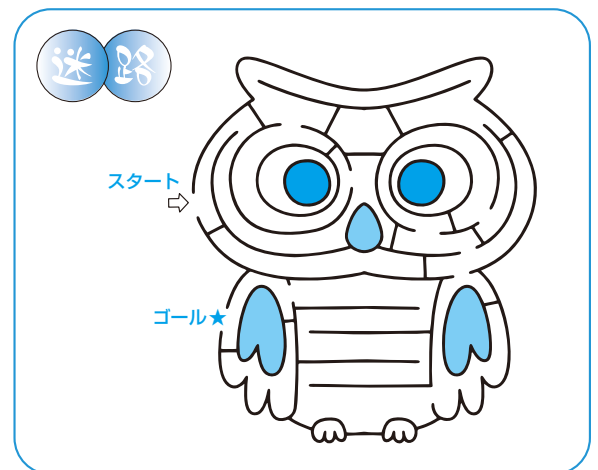
この調査は、住民基本台帳法と統計法に基づいて実施された調査です。調査の対象となったのは、過去1年以上、来院されていない、48,409名の方が対象となりました。これらの方々の住所地である全国1,113市町村のご協力をいただき、住民基本台帳の情報の一部をそれがどなたのものかわからない状態にしたうえで、バイオバンク・ジャパンのデータベースに統合しました。さらに、それらの情報を国の人口動態統計のデータと照合する作業を行いました。その結果、44,335名の方のデータが新たに正確なものへと更新されました。

こうして得られた正確なデータをもとに、今後も研究を進めてまいります。どうぞよろしくお願い申し上げます。

創薬ターゲット検索に向けて製薬会社との共同研究をはじめました

創薬とは、薬剤の発見や設計の過程をいいます。ここで重要なのは、私たちの生体内で特定の疾患を引き起こす原因と深くかかわりを持っているメカニズムを発見し、これを制御できる方法を見つけることです。疾患を治療することができる分子のことを創薬ターゲット（標的）といいます。もし創薬ターゲットを検索することができれば、医薬品開発に貢献することができます。

そこで本プロジェクトは、武田薬品工業といっしょに「創薬ターゲットの検索のためのゲノム解析研究」を目的とした共同研究を5月から開始しました。本プロジェクトがこれまで蓄積してきたSNP（一塩基）解析データと、臨床情報を活用して、対象疾患に関するゲノム解析を実施し、創薬のターゲット候補分子、バイオマーカー候補分子の探索をします。この研究は、民間企業とはじめて連携をもった取り組みであると同時に、日本人を対象にした新しい治療薬の開発につながることを期待されています。



編集後記

本号から初めて「バイオバンク通信」の編集に関わらせていただき、研究を伝えることの難しさを改めて実感いたしました。なんとか原稿を書き、発行に至りましたが、いかがでしたでしょうか。

さて、オーダーメイド医療実現化プロジェクトの第2期の終了まで、あと6ヶ月となりました。引き続きよろしくお願いいたします。朝夕涼しくなりましたので、体調など崩されないようご自愛ください。(A.N)

オーダーメイド医療実現化プロジェクト事務局
〒108-8639 東京都港区白金台4-6-1
東京大学医科学研究所内
電話・ファックス(03)5449-5122



バイオバンク通信は、ご協力頂いた皆様に感謝を込めて、研究の状況をお知らせするために発行しております。

編集人：張瓊方・永井亜貴子・洪賢秀・武藤香織（東京大学医科学研究所公共政策研究分野）
印刷：瑞穂印刷株式会社