

インタビュー

多くの患者さんを助ける ことのできるゲノム解析

バイオバンクに関わる研究者に聞く—田中敏博さん



理化学研究所遺伝子多型研究センター・心筋梗塞関連遺伝子研究チームリーダーの田中敏博さんに、循環器疾患に対する遺伝暗号を用いた研究の状況について聞きました。バイオバンクに集められたDNAの解析は理化学研究所が担当していますが、疾患について詳しい専門医のいる外部機関と協力して研究が進められています。田中さんは、バイオバンクにおける循環器疾患研究の窓口となっています。

—なぜ心筋梗塞の研究をしていっしょをするのですか？

もともと循環器の医者をやっていたからです。93年に、研修医を終えて大病院へ戻ってきたころ、上司から「中村祐輔先生のところで不整脈のゲノム研究をしてみたらどうか」と言われました。その当時はゲノムに対する知識はほぼなかったのですが、仮説不要のゲノム研究が肌に合ったんでしょうか、中村研にいついてしまいました(笑)。

—心筋梗塞とはどういう病気ですか？

心臓は全身に血液を送るポンプの役割をしています。心臓に栄養を送る血管を「冠動脈」と呼びますが、これが何らかの原因で詰まると、心臓の組織に栄養が行かないので、組織が死んでしまいます。これが心筋梗塞です。血管がネットワーク状にはりめぐらされている他の臓器と異なり、心臓や脳は、栄養を送る血管が一箇所でも詰まってしまうと、そこから先の組織が死んでしまいます。血管の末端が詰まれば、死んでしまう心臓の組織は少なくてもすみませんが、根元が詰まると大きな範囲がえ死にいたり、心臓が正しく動かなくなってしまう。心筋梗塞は、生命に危険をもたらす病気のひとつといえます。

心筋梗塞は、生活習慣病だと言われていますが、生活習慣のみでなく、遺伝的な要因もあるということがわかっています。つまり、家族に心筋梗塞の患者が

いる場合に、心筋梗塞になるリスクが高まるということです。そこで、遺伝的な背景をさぐるために、研究を始めました。

—これまでどのように研究をされてきたのですか？

まず、患者さんの試料ができるだけたくさん必要になります。環境要因の影響をできるだけ除きたいからです。マウスならば、同じ環境で生活する個体を集めることができますが、人間では無理ですね。試料をたくさん集めて解析することで、環境の影響を少なくすることができます。

提供された試料を解析して、遺伝暗号の違いを比較します。心筋梗塞になった人と、なっていない人を集めてきて、SNP(遺伝暗号1文字の違い)をできるだけたくさん調べるのです。SNPというのは、たとえば「GかAか」というように、2種類の文字のいずれか、という場合がほとんどなので、患者さんがどちらの文字を持っているのかを調べるわけです。遺伝暗号が書かれたDNAは、父親と母親から一本ずつもらっているので、ひとつのSNPの解析結果は、3パターンのいずれかになります(上記の例ならば、GとGを持つか、GとAを持つか、AとAを持つか)。これを、10万ヶ所のSNPについて調べました。まず、94人分解析しました。94×10万箇所、ということですね。

そして、心筋梗塞ではない人たちについても同じように調べました。解析結果のパターンの分布の度合いに差があるかどうか、患者さんのデータと比較したわけです。

—研究の結果、どのようなことがわかってきたのですか？

今までに、当チームでは5つのSNPが心筋梗塞に関わるということがわかりました。そのうち3つは「炎症」に関わるということがわかったのです。心筋梗塞と炎症って、ちょっとつながりにくい

ですよね。それが発見だったのです。そして遺伝暗号の違いが、炎症の度合いに関わってくるということも、私たちは実験で明らかにしました。

ただし、実際に心筋梗塞が起こる原因は他にもあるはずなので、炎症の度合いと、心筋梗塞の症状の重篤度を1対1で

結びつけることは、なかなか難しいですね。たくさん種類の遺伝的な要因に、これまたたくさん種類の環境的な要因が重なって……というように、心筋梗塞への階段をひとつひとつ上がっていくイメージでしょうか。ちょっとこわいですかね。

—薬や予防的な対策など、臨床への応用はいつごろでしょうか？

今までやってきたのは、患者さんと、そうでない人を比べるという研究でした。統計的には差があると言ってもよいのですが、これだけではまだ科学的に明白とは言えません。ある遺伝的な要因を持っていたら必ず病気になる、持っていないから絶対ならない、とは言えないのです。遺伝的な要因を持っていても病気にならない、持っていないでも病気になる、という人がいるのです。

そこで、別の集団の試料について同じように解析をしたり、異なる解析手法で研究を行なう必要があります。たとえば、ある地域の住民の方全員の試料をいただいて、経過観察をして比較する手法などです。バイオバンクにいただいた試料をそのような検証に使わせていただくこともあります。それでも同じ結果だということを確認を得て、はじめて臨床の現場に持っていくことができるのです。臨床への応用までどれくらいかかるかはわかりませんが、楽観的には数年でできればと思っています。

—患者さんの顔を見なくても、研究の意欲は変わりませんか？

目の前に患者さんがいるときは、もちろん、その一人の患者さんを中心に考えます。研究をしているときは、将来、多数の患者さんを一度に助けたい、というイメージですね。実は、週に一度、家庭医的なレベルですが、診療を行っています。研究をやりながらも、患者さんのことは忘れたくない、単なる趣味の研究はしたくない、と思っています。

提供していただいたDNAが研究に生かされています ～DNAが解析されるまで～

(上)

「オーダーメイド医療実現化プロジェクト」でみなさまからご提供いただいた試料は、「バイオバンクジャパン」で大切に保管されています。ご提供いただいた試料のうち、DNAは、独立行政法人理化学研究所・遺伝子多型研究センターで解析作業が行なわれています。今回は、DNAが「バイオバンク」から理化学研究所に届いて解析に取り掛かるまでの様子をご覧いただきたいと思います。案内してくださったのは、理研・遺伝子多型研究センター遺伝子多型タイピング研究・支援チームリーダーの久保充明（くぼみちあき）さんです。

バイオバンクジャパンに保管されているもの

試料
・血清
・DNA

データベース
・DNA情報
・臨床情報



バイオバンクジャパンは、東京・白金台の東京大学医科学研究所内にあります。理研・チームリーダーの久保さんが、空の容器を持って到着。



どの病気の試料が集まっているか、確認作業をしています。「△△病の30歳以上の男性の試料は何名分集まっていますか?」、「今日は〇〇病の方〇名分のDNA試料を出して下さい」



DNA試料が出てくるまでの間に、データベースについての会議です。



バイオバンクジャパン・統合臨床データベースチームの皆さん。試料の保存状況を把握し、必要なものを選び出す大事な任務を負っています。



バイオバンク内のDNA試料は、写真左側のチューブ状の容器で保管されています。研究用に持ち出すときは、右側の容器に試料を適量移します。

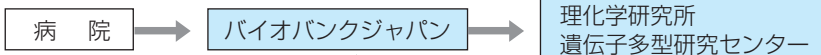


出てきた試料が依頼したものだったかどうか、ID番号が合っているかどうかを真剣に確認中。



これが今日のお目当てのDNA。容器に入れて、運び出します。

試料のながれ



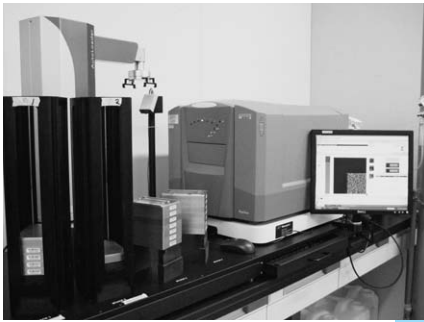
今回の記事でご紹介する部分



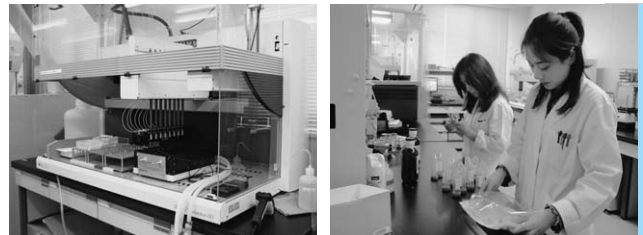
こちらは横浜の理化学研究所。バイオバンクから運んできたDNA試料が、冷蔵庫の中に・・・



ありました！
大事に管理されています。



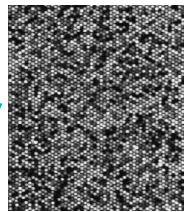
最初の解析はイルミナ社の機械を用いて行なわれます。病気によってDNAの遺伝情報に違いがあるかどうか、調べます。



解析のための下処理を行なう部屋。機械に囲まれて、テクニカルスタッフさんがきびきびと動いています。



この作業で使われる「チップ」。右上は十円玉です。こんなに小さいチップで、55万ヶ所のSNPが調べられます。



解析された結果の画面。ひとつひとつの光が、ひとつのSNPに対応しています（SNPとは、DNA上の遺伝暗号の1文字の違いのことです）。赤、黄、緑の色で、暗号の違いが表示されます。

■ 解析の進行状況（2007年10月現在）

- ・ これまでに約5万人の方の試料が疾患関連遺伝子研究のために用いられています。
- ・ 現在、対象となっている47疾患のうち、一次解析は41疾患で、二次解析は31疾患で終了しています。
- ・ 読み解いた全遺伝暗号の数は、試料全体で32億ポイント以上です。



解析作業のスケジュール表。「今はこの辺りだね」

このあと二次解析が行なわれます。（次回につづく）



遺伝子多型タイプング研究・支援チームの皆さん

研究を進めるべき部分を選び出す仕事をしています

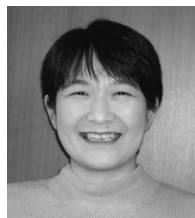
久保充明さん（理化学研究所遺伝子多型研究センター）

私たちのチームがやっているのは、あくまで研究の入り口のところです。遺伝情報全体の中から、これから研究を進めていくべき部分を「選び出す」という作業です。選び出した部分が具体的にどのように病気と関係しているのか、どうやって治療に結び付けられるのか、これから調べていくのです。実験をしてから、医療の現場で応用できる結果が出るまで、非常に時間がかかります。しかし「次の世代のために、今これをやらなければ」と思っています。スタッフも皆、次世代にきっと役立つと思って作業をしているんです。試料を提供して下さった患者さんのお子さんやお孫さんの世代には、病院の外れで当たり前研究成果が使われるようになると思っています。たとえそのころには、誰も「バイオバンク」とは何なのかを知らなくてもね。



異なる立場の様々な思いを 結ぶ役割を果たしたい

田村智英子 ELSI 委員会委員 (お茶の水女子 大学大学院准教授) に聞く



—普段はどのようなお仕事をされていますか？

私は普段、遺伝カウンセラーとして遺伝子検査や疾患の遺伝などに関する相談に応じています。後進の指導にも当たっており、遺伝学や心理カウンセリング理論、生命倫理学、関連法規その他、多分野の知識や技術を統合的に用いることを目指しています。

—ELSIという言葉の由来について教えてください。

ELSIという言葉は、英語の「倫理的、法的、社会的諸問題」の頭文字をとった造語ですが、1990年、米国の国立ヒトゲノム研究所でヒトゲノム計画が始まったとき、米国政府はヒトゲノム計画に割り当てられた莫大な研究費の3~5%を別枠として確保しELSIの研究に充てるという決定をしました。このときELSIという言葉がつけられたのです。

—実際にアメリカでのELSI研究の状況をご覧になっていたそうですが、どんな様子でしたか？

実は、私が遺伝カウンセラーとなる勉強のために留学した際、この米国の国立ヒトゲノム研究所に所属していました。そのとき、全米での各種ELSI研究に予算を配分する統括部門の方々とも交流があったので、ELSIという言葉には思い入れがあります。

米国のELSI研究に充てられた予算は莫大な額でしたが、そのおかげで、ヒト

ゲノムの解析と同時進行で、倫理的、法的、社会的観点からの研究も進んだのです。そこでは、遺伝子やゲノム解析研究が進みつつある世の中において私たちが考えていかねばならない、様々な社会的問題や、教育、医療における課題などが示されてきました。倫理学者、法学者、社会学者、教育関係者、さらに遺伝カウンセラーを含む臨床現場の医療関係者などが、様々なELSI研究に参加したことで、第一線のゲノム研究者との間で互いの理解が深まり異なる視点から議論することができるようになったことは、大きな意義のあることだと思います。

今後遺伝子やゲノムに関する政策や社

会的な提言をまとめていく際には、異なる分野、立場の人たちが専門領域を超えて話し合っていくことが大切だからです。

—ELSI委員としての抱負を一言お願いします。

私が現在日本で参加しているELSI委員会の活動はまだ小さなものですが、その一環として、たとえば多くの病院を訪問しMC (メディカルコーディネーター) の皆様とお話しすることを通じて、プロジェクトの研究者と病院現場の医療関係者の意見の橋渡しを行ってきました。

遺伝カウンセリングもまた、多分野にわたる学際的な領域で、専門分野の知識とともに患者家族の視点や多様な価値観の理解も求められます。

ELSI委員会の委員としては、異分野にまたがる活動を知る立場を活かして、最先端の科学者と異なる立場の人々の間の対話と理解を進めるという精神を大切にしていきたいと思っています。

筋萎縮性側索硬化症 (ALS) に関連する 候補遺伝子領域が特定されました

筋萎縮性側索硬化症 (ALS) は、身体を動かすための神経系に問題が生じることによって、飲み込みにくい、立ち上がりにくい、歩きにくいなどという症状から始まり、徐々に手足が痩せ、呼吸筋にも影響を及ぼす進行性の病気です。

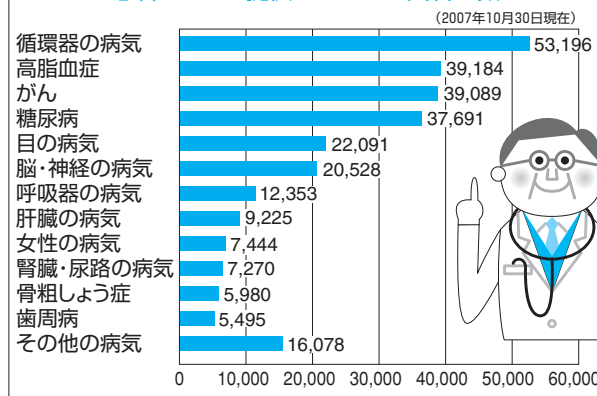
飯田有俊さん (理化学研究所) のチームは、バイオバンクに登録されたALS患者さんの試料94例のDNAと日本人一般集団のDNAを用いて第一次解析をおこない、52,608箇

所の遺伝暗号について調べました。さらに症例数を拡大して、第二次解析を行いました。

その結果、ALSと強い関連を示す遺伝暗号が見つかりました。さらに解析対象の試料数を増やして、詳細な解析を行っているところです。(第52回日本人類遺伝学会にて報告)

これによって、今後ALSの研究が進捗しやすくなることが期待されます。

患者さんにご提供いただいた試料の数



「オーダーメイド医療実現化プロジェクト」とは

平成15年度より、文部科学省リーディングプロジェクトとして、「オーダーメイド医療実現化プロジェクト」(中村祐輔プロジェクトリーダー)が進められています。このプロジェクトでは、全国のプロジェクト協力医療機関を受診される47疾患の患者さんからDNA、血清と疾患情報・検査データなどの臨床情報の提供を受け、大規模なDNAバンク、血清バンクおよび臨床情報のデータベースを構築し、遺伝暗号を読み解く作業(タイピング)を経て、遺伝情報と病気や薬の効果・副作用の関連について研究しています。

バイオバンク通信は、ご協力いただいた皆様に感謝をこめて、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 武藤香織

(東京大学医科学研究所 ヒトゲノム解析センター 公共政策研究分野)

編集協力 株式会社オフィスマキナ 印刷 瑞穂印刷株式会社

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 1号館3階

電話・ファックス (03) 5449-5122