

インタビュー

国際的な健康問題としての糖尿病に迫る

バイオバンクに関わる研究者に聞く—門脇 孝さん

門脇孝さんは、東京大学大学院医学系研究科糖尿病・代謝内科の教授として、糖尿病の診療と研究に従事しておられます。バイオバンク・ジャパンに集められたDNAは理化学研究所で解析していますが、その後、メタボリック・シンドローム関連疾患領域については、門脇さんがリーダーを務める全国的な公募研究チームで詳しい研究が行われています(下図及び2頁もご参照ください)。ご専門の糖尿病を中心として、この研究チームの現在の状況をうかがいました。



—糖尿病をテーマに選ばれたのはなぜでしょうか？

私は、「世のため人のために役立つ仕事がしたい」という単純な動機で、30年前に医師となりました。当時は糖尿病の患者さんの数は、今ほど多くはありませんでしたが、血糖値を一定に保つ重要な働きを持ち、糖尿病との関係が深いインシュリンに興味を持ちました。インシュリンについての研究は、何度もノーベル賞が授与されているんですよ。インシュリンについてのいろいろな発見があると、すぐに診療に役立てることができる点は魅力でした。また、特に2型の糖尿病は、適切な自己管理によって劇的に病状が改善される一方、病状が悪化していくと、失明、透析、壊疽、心筋梗塞、脳卒中などの合併症に苦しみます。そのため、糖尿病を専門にするということは、患者さんの心にも触れられ、全身を診ていくことにもなりますから、とてもやりがいがあると感じました。

—糖尿病の診療だけでなく、研究にも携わるようになったのはどうしてでしょうか？

—門脇さんがリーダーを務める研究チームでは、どのような疾患について詳しく研究していらっしゃいますか？

糖尿病、高脂血症、心筋梗塞、脳梗塞、閉塞性動脈硬化症について研究しています。これらはいずれも、メタボリック症候群に関係するといわれている疾患です。日本のいろいろな大学から14人の研究者とその仲間が集まって取り組んでいます。

—どのような研究をされていますか？

我々の研究チームでは、これらの疾患と関連がありそうな塩基多型(SNP; スニップ)を網羅的に調べています。特徴のあるSNPが見つかったら、それらがバイオバンク以外の日本人集団でも共通しているのか、検証をしていきます。現在は、いくつか候補のSNPが見つかったので、ちょうど検証作業中です。また、韓国や香港、中国、シンガポールなど、他のアジアの国々でも共通していないかどうか、確認しているところです。

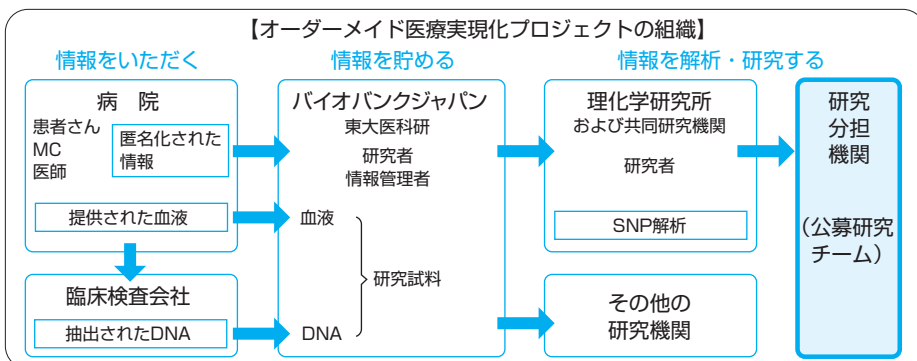
プロジェクトリーダーの中村祐輔先生が、外科医としての限界を感じてがん研究に身を投じていかれたように、私も患者さんの苦しみと現在の治療の限界を感じたのがきっかけです。糖尿病の治療は、定期的な自己注射や血糖値の測定など負担が大きいです。また、患者さんには食事療法や運動療法を行なっていただく必要がありますが、それが守れないときに、食べたり飲んだりするだけで患者さんは罪悪感を覚えておられます。生活に負担のない予防法や治療法を開発していくためには、糖尿病の本態を解明して、それをターゲットにした薬をつくっていく必要があるのではないのでしょうか。まずは生活習慣への介入や予防薬によって糖尿病を予防すること、そして糖尿病になっても生活の質を下げることなく、やりたい夢を実現して天寿を全うしていただきたいと思います。

—糖尿病の遺伝子型の研究の難しさはどのようなところにありますか？

エネルギー節約遺伝子説という仮説を提唱したニールという科学者は、1970年代に、研究の難しさから、「糖尿病の遺伝子研究は、遺伝学者にとって悪夢である」と言ったことがありました。しかしながら、既に欧米で20か所近いSNPが見つかり、日本でもいくつか見つかってきています。バイオバンク通信第5号でも報告されているKCNQ1という遺伝子型は、日本人に特有のものでした。欧米で糖尿病になっている人は顕著に肥満の人が多いのですが、日本ではそれほど肥満でなくても糖尿病になっている人が多いことから、やはり遺伝子型による違いがあるのだろうと考えられます。こうした遺伝子型と、食生活や運動習慣などの相互作用がどうなっているのかを明らかにしていきたいと思っています。

—患者さんへのメッセージをお願いします。

日本には、890万人の糖尿病患者さん、1,320万人の糖尿病予備軍がおられます。世界的には、もうすぐ4億人以上に達すると見込まれていて、国連でも予防についての決意表明が採択されました。皆様からのサンプルがどれほど役に立つ成果に結びつか楽しみです。貴重なお気持ちに応えるべく、気持ちの原点を大事にしてよい成果をあげたいと思っています。☘



今年度も公募の疾患関連遺伝子研究チームが発足しました

バイオバンク・ジャパンに集められたDNAは理化学研究所で解析していますが、文部科学省では、これらのデータを用いた疾患関連遺伝子研究を進めるために、全国的な研究チームの発足を促して、公募しています。このたび、文部科学省は、3つの疾患領域（肝臓関連疾患、婦人科関連疾患、骨・筋肉関連疾患）で疾患関連遺伝子研究を公募し、平成21年

11月6日に次の研究プロジェクト課題を採択しました。なお、昨年度（平成20年度）に採択された疾患領域は、「がん関連疾患領域」（肺がん、胃がん、大腸・直腸がん、前立腺がん、乳がん）と「メタボリック・シンドローム関連疾患領域」（高脂血症、糖尿病、脳梗塞、心筋梗塞（狭心症含む）、閉塞性動脈硬化症）でした。

領域	肝臓関連疾患領域		婦人科関連疾患領域	骨・筋肉関連疾患領域
テーマ	「B型肝炎ウイルス感染に対する応答性の遺伝的要因」	「C型肝炎における肝線維化進展・発癌に関連する遺伝子多型の解析」	「ゲノム全域関連解析による子宮内膜症感受性遺伝子の同定」及び「新規に同定された子宮内膜症関連遺伝子の発現様式の解析」	「骨・筋肉関連疾患における遺伝情報に応じた個別化医療の実現」
対象疾患	B型慢性肝炎、C型慢性肝炎、肝硬変、肝がん		子宮内膜症	骨粗鬆症、筋萎縮性側索硬化症、関節リウマチ
代表機関	国立国際医療センター	東京大学	新潟大学、日本医科大学	東京女子医科大学

潰瘍性大腸炎に関連する遺伝子を発見しました

潰瘍性大腸炎は遺伝的な要因が発症に関与していますが、どんな遺伝子がどのように関わっているのかはわかっていませんでした。今回、理化学研究所ゲノム医科学研究センター基盤技術開発グループ（久保充明グループディレクター）は、日本人の潰瘍性大腸炎患者1,384例と対照群3,057例のDNAを用いた解析を行い、3つの遺伝子（FCGR2A 遺伝子、染色体13番の13q12領域、SLC26A3 遺伝子）が潰瘍性大腸炎の発症と関連することを発見しました。

FCGR2A 遺伝子は、身体の炎症反応に関わる免疫グロブリン（IgG）受容体を働かせる遺伝子の一つです。この遺伝子の131番目のアミノ酸が「ヒスチジン」と呼ばれる種類の場合、IgGとの結合が強いため免疫細胞の活動が活発になります。その結果、大腸での炎症がひどくなって潰瘍性大腸炎になりやすくなることがわかりました。これらの結果は、個人が持つ免疫機能の違いが、潰瘍性大腸炎の発症に関与することを示しており、今後、潰瘍性大腸炎の新たな治療戦略を考える上で大きな意義を持つ成果と考えられます。

この研究成果は、2009年11月16日付で英国の科学雑誌「Nature Genetics（ネイチャー・ジェネティクス）」の電子版で公開されました。

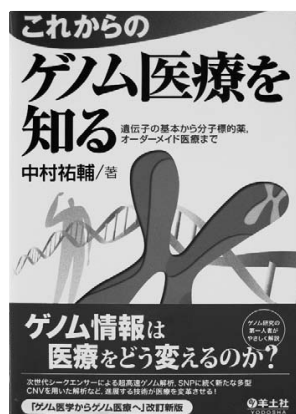
オーダーメイド医療と日本人の遺伝的多様性

より精度の高いオーダーメイド医療実現のためには、民族の遺伝的多様性を知ること大切であり、日本人集団についての研究も進められています。理化学研究所ゲノム医科学研究センター統計解析・技術開発グループ（鎌谷直之グループディレクター）は、バイオバンク・ジャパンに提供された試料を用いて、1人あたり約14万個所の一塩基多型（SNP；スニップ）を解析しました。その結果、日本人の集団構造が、琉球集団と本土集団の、2つに大別できることを明らかにしました。この2つの集団は、髪の毛の硬さや、耳垢のタイプに関連する遺伝子に関して、特に大きな違いがありました。また、本土集団の中でもさらなる遺伝的な多様性が確認されており、一人ひとりが全く異なる存在であることが科学的に証明されつつあります。

この研究成果は、まず、2008年10月の「The American Journal of Human Genetics（米人類遺伝学会誌）」で報告され、2009年9月の日本人類遺伝学会第54回大会にて、さらなる進捗が報告されました。

図書紹介コーナー

「ゲノム」という文字が付くだけでなんだか難しそうと思っていられる方はいませんか。そんな方にお勧めの本をご紹介します。2冊とも、本プロジェクトの研究者が書き下ろしました。カラフルなイラスト付きで、ゲノムの基礎知識から現在のゲノム医療まで分かりやすく解説した入門書です。



左の写真：『これからゲノム医療を知る』中村祐輔著（東京大学医科学研究センター教授）、羊土社、2009年出版。

右の写真：『オンリーワン・ゲノム』鎌谷直之著（理化学研究所ゲノム医科学研究センター副センター長）、星の環会、2009年出版。

研究を支える仕事—研究プロジェクトの舞台裏—

オーダーメイド医療実現化プロジェクトは、およそ20万人のご協力を頂いた患者さん、12の協力医療機関での、医師・MC（メディカルコーディネータ）・検査技師など1,000人以上のスタッフ、さらにはバイオバンク・ジャパンの試料を用いて研究を行なう研究者から成る大規模な研究プロジェクトです。この大所帯の各所と連絡調整し、いわば「交通整理」を行なっているのがプロジェクト事務局です。

プロジェクト事務局の仕事には、臨床情報の確認作業が含まれます。この作業は頂いた情報の精度を上げるために非常に重要であり、協力医療機関との連携のもと行なっています。

プロジェクト事務局の仕事



事務局ではオーダーメイド医療実現化プロジェクトを円滑に運営するためのマネジメント業務を担当しています。具体的には、関係諸機関との連絡調整、MCをはじめとした協力病院との連絡調整、推進委員会を含む各種会議の運営、バイオバンク・ジャパンの管理、研究者との連絡調整などを通じて、多くのプロジェクト関係者をつなぐ役割を担っています。また、患者さんから頂いた臨床情報の確認や研究機関へのDNA・血清試料の配布業務も行なっています。

本当に多くの患者さんが研究に協力して下さり、このプロジェクトを引き続き応援して頂いています。7

年目を迎えた現在も7万人もの患者さんに採血にご協力頂いており、本当にありがたく思います。事務局では、患者さんの期待に応えるためにも、MCの方々と協力し、頂いた情報の精度を上げて研究者に届けることにより、より良い研究成果につなげて頂くことにエネルギーを費やしたいと思っています。✂

事務局では、患者さんの期待に応えるためにも、MCの方々と協力し、頂いた情報の精度を上げて研究者に届けることにより、より良い研究成果につなげて頂くことにエネルギーを費やしたいと思っています。✂



頂いた情報を研究者に届けるまで

頂いた情報を研究者に届けるまで



ここはバイオバンクジャパン
みなさまから頂いた3つの情報を大切に保管しています。



そして、バイオバンクジャパンのもうひとつの大切な仕事。

それが、頂いた3つの情報（DNA・血清・臨床情報）を確認することです。



病気とDNAとの関係調べるには、ひとりひとりの方の情報がそろっていることが大切です。

そこで!



病院で皆様の情報を守っているMCと連絡をとり、約20万人分の3つの情報を整理していきます。

こうして整えられてはじめて、



研究に役立つ情報になります。



イラスト：立川陽介

Q&A ご質問に お答えします。

遺伝子型判定 (タイピング) とは何ですか？

ヒトのゲノムには30億の文字が書かれています。この中で個人個人の文字の並びが違ふところを「遺伝子型」と呼びます。「オーダーメイド医療実現化プロジェクト」では、個人個人が持っている遺伝子の「型」と、病気のなりやすさや薬の効き易さ、副作用の出易さとの関係を明らかにするための研究をしています。この研究に欠かせないのが、遺伝子の「型」を判定する技術です。型判定の方法はいくつかありますが、オーダーメイド医療実現化プロジェクトで使われているのは、ゲノム上の1文字の違いを判定する一塩基多型 (SNP ; スニップ) 解析法と呼ばれる手法です。

具体的にはどんなことをするのですか？

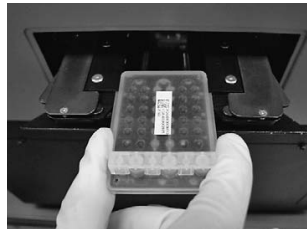
「遺伝子の型判定」には、DNA鎖の狙った箇所と試薬を反応させ、文字の違いを認識できるようにすることが必要です。そのために、文字の違いを光の色の違いに変えて判定します。具体的には、次のようになります。

材料：1. DNA 2. 試薬

道具：1. 反応に使うプレートまたはビーズ
2. 反応結果を読み取るための機械



遺伝子型解析システムTPSA-003号



プレートを挿入すると解析がはじまります

方法：

- ① DNA片の狙った箇所を増やす
- ② DNAと試薬を反応させ、光 (蛍光) を出す。
- ③ 機械で光を読みとる。

型判定に使う試薬は、文字の違いに応じて異なる色に光るようになっています。この光の色で型を判定します。光は目で見ることはできませんので、機械が読み取って、結果をコンピュータの画面上で表示させます。このDNAの型判定は、種々の工程を踏むために、各段階の正確さ、かかる時間の短さが、技術の要となります。より優れた型判定技術を目指して、これまで様々な工夫がなされてきました。

◆オーダーメイド医療実現化プロジェクトの型判定技術

「オーダーメイド医療実現化プロジェクト」の研究協力機関の一つ、理化学研究所は、独自の型判定の技術 (マルチプレックスPCRを併用したインバーダー法) を開発したことで知られています。現在、理化学研究所では、SNPチップを用いて、一か月に一人当たり60万か所の遺伝子型を3,000人分解析するという大量高速システムを用いた解析を進めています。

◆研究から臨床へ

「オーダーメイド医療実現化プロジェクト」では、研究推進のために使われてきた型判定技術を、診療の現場でも利用できるようにするための技術開発にも取り組んできました。その成果として、本通信第1号でもお伝えした、理研ジェネシスと共同開発した小型遺伝子型解析システムがあります。最近TPSA-003と名付けられたこの機械は、インバーダー法を用いて遺伝子型判定の全行程を約45分で行なうことを可能にし、世界からも注目を集めています。現在は臨床研究の段階ですが、応用が狙われる範囲は病院にとどまりません。犯罪捜査の現場でも、この遺伝子型判定技術の利用価値が認められつつあります。詳しくは、次の記事をお読み下さい。

オランダ法科学研究所と 理研ゲノム医科学研究センターが 研究協力

より早く、より正確に遺伝子型を判定することを可能にした理化学研究所 (理研) の技術は、医療の分野だけでなく犯罪捜査の現場でも注目を集めています。2005年には、日本の警察庁科学警察研究所 (科警研) と共同研究する契約を締結し、一塩基多型 (SNP ; スニップ) 解析法を用いた新しいDNA鑑定法の開発を進めてきました。そして、去る10月26日、オランダの法科学研究所と、SNP解析法を科学捜査のための新たなDNA鑑定法として確立することを目指す研究で協力する「覚書」を締結しました。

SNP解析法を用いると、これまでの方法では鑑定に用いることができなかった極微量の試料 (細胞) や、古い試料でも、

鑑定を行なうことができます。加えて、理研ジェネシスの開発した機器を用いると、鑑定時間を大幅に短縮することが可能になります。

今回の日本とオランダの研究協力によって、SNP解析法が次世代の

DNA鑑定法として日本だけでなく世界で広く実用化されることが、期待されています。✿



左から：株式会社理研ジェネシスの塚原祐輔社長、中村祐輔プロジェクトリーダー、オランダ法科学研究所のチャルク・チンアチョイ所長

【編集後記】

お店のショーウィンドウに、クリスマスの飾り付けが見られるようになりました。気がつけば師走。みなさまが今号を受け取られる時には、新しい年を向かえていることでしょうか。2009年もみなさまには本当にお世話になりました。

新年もどうぞよろしくお祝い申し上げます。

2010年がみなさまにとって良い一年となりますように。✿

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・洪賢秀・武藤香織・渡部麻衣子 (東京大学医科学研究所内ヒトゲノム解析センター公共政策研究分野) 印刷：瑞徳印刷株式会社