

インタビュー

統計学・遺伝学・コンピュータを武器に挑む、 人の遺伝子の多様性

バイオバンクに関わる研究者に聞く—鎌谷直之さん

今年の4月から、理化学研究所ゲノム医科学研究センターのセンター長に就任された鎌谷さんにゲノムの膨大なデータから何がみえてくるのかについて伺いました。

どのようなお仕事をいらっしゃるのですか？

これまで、みなさまからいただきました一人当たり50万程の一塩基多型(SNP:スニップ)の膨大なデータを間違いなく分析するために統計処理を行ってきました。個人の遺伝的多様性データと臨床データを結びつけることで、疾患や薬の効き方、副作用との関連を調べて、結果を予測するための計算をやっていきます。また、海外から若い研究者を招聘して共同研究をし、世界の人々を対象にオーダーメイド医療の実現に向けて努めてきました。

現在は、中村祐輔先生の後任として、研究チーム全体を取りまとめています。各研究チームへのサポートはもちろんのこと、世界や日本社会にむけて研究所の研究内容について情報発信していくことも重要な仕事のひとつです。

研究者になられた背景は？

昔から数学が大好きでした。数学の魅力は物事を論理的に考えられるところですね。将来は数学者になろうと思っていましたが、親が開業医であったために、医者になって家を継いでほしいといわれ、医師の道を選びました。私に似たのか、次男は数学者になっているので、時々分からないことがあると、息子に聞いています。医学部に進学しても、好きな数字を使った統計学と、統計学とルーツを同じくする遺伝学に没頭してきました。医学部にいた1960年代後半は、今のような「次世代スーパーコンピュータ」とは比べ物になりませんが、部屋いっぱい大型コンピュータでパンチカードをたくさん並べて計算していました。この頃から、統計の大切さが指摘されていたものの、まだ医学に統計的方法を用い



ることへの理解が社会に十分浸透していなかった時代でした。しかし、この研究方法を固く信じて研究を進めてきました。1980年代後半に薬害エイズの問題が出てきた頃、ようやく医療行為の判断は、試験管実験の結果や動物実験、あるいは医師の経験や直感に頼るのではなく疫学統計的根拠に基づいて行わなければならないという考え方が世界的にも重要視されるようになりました。

最近の研究成果を教えてください。

以前、我々は髪の毛の硬さや耳垢の乾湿に関係する遺伝子を含む14万か所のSNPを解析し、日本人の遺伝子の地域による多様性を明らかにする研究を行いました。この研究は民族や地域における遺伝子の多様性を確認したうえで、病気と遺伝子との関連を正しく把握するための基礎作業でした。

そして、今年2月に『ネイチャー・ジェネティクス』誌に臨床血液検査に関係する46の新しい遺伝子を一度に発見したことを発表しました。この研究の成果は、個人の遺伝型に基づいて臨床血液検査の基準値の多様性を明らかにしたことです。遺伝子によって基準値が異なることがわかると、たくさんの人たちが無駄に精密検査を受けなくて済むようになります。また、病気の早期発見・治療ができるようになり、病気になった方も合併症や重症度に対する判断が以前より正しくなります。

先日、韓国のバイオバンクでこの研究成果について講演をしてきましたが、海外の研究者にも大変刺激になったようです。世界各国の研究者と協力し、また競争をしています。世界の研究者と連携することで、より成果が上がり、ゲノム研究がまだ進んでいない国にも貢献しています。

これまでの研究で最も大変だった事は？

前センター長の中村先生が、2002年に世界で初めて発表したゲノムワイド関連解析(GWAS:一人当たり10万か所以上のSNPを解析し、疾患感受性遺伝子を探索する研究手法)は、当初、評価できる人が少なく、批判も多かったので苦勞したと思います。私も数学的側面からGWASの重要性を訴えて来ましたが批判も受けました。しかし2005年から海外でもこの研究手法が使われはじめ、すごい勢いで広がっています。世界的専門誌である『ネイチャー・ジェネティクス』誌に掲載されている論文の45%がこの研究手法による論文です。

休日はどのように過ごされますか？

家族とのいい関係を保つためにお風呂の掃除、犬の散歩、奥さんの買い物に付き合うことは欠かせません。2歳になるウェルシュ・コーギーという犬を飼っているんですが、このディナちゃんが非常に凶暴で困っています。他の人が手を出すと噛みつくのでそれが一番の悩みです。人間のDNAの多様性の研究は、動物のDNA研究に比べて大変進んでいるんです。人間の研究が今後ペットや家畜の研究にも応用されるようになると思います。

最後に、患者様へのメッセージを一言お願いします。

まず最初に、感謝を申し上げたいです。みなさまのご協力のおかげで、治療や早期診断に将来役立つ研究成果が着々と出ています。もちろん、あまり拙速にならないよう相当慎重にやっています。このような状況ですので、みなさまにはすぐにお返しできませんが、これから研究がもっと着実に進んでいけば、同じ病気の方々の治療や早期診断に役立つことができると思います。今後ともご協力の程、よろしく願いいたします。🍀

「オーダーメイド医療実現化プロジェクト」の武器

「オーダーメイド医療実現化プロジェクト」は、皆様から頂いたDNAを用いて行う「遺伝学」の研究ですが、約20万人の方の試料と臨床情報を有意義な成果へとつなげるためには、「統計学」の手法が欠かせません。1ページ目でご紹介した鎌谷さんは、医学の発展にとっての「遺伝学」と「統計学」の重要性に早くから注目してきた研究者の1人です。鎌谷さんによれば、遺伝学に統計学的方法を用いることは、研究者の間でもあまり理解されない時期があったとのことですが、実は、「遺伝学」と「統計学」には深い関係があります。そして2つの領域は、コンピュータの発展によって、今、新たな展開を迎えようとしています。

統計学とは

統計学とは、たくさんある「もの」の一部から、その「もの」が何であるかを数学的に明らかにする学問です。たとえば、様々な形と色の積み木が一面に広がっているとします。そこにある積み木がどんな積み木なのかを知りたい時には、まずその広がりから一区画を切り取ります。そしてその一区画での積み木の形と色の「割合」を明らかにします。そうして明らかにした一区画の特徴から、一面に広がった積み木が、どんな色と形をどれくらいの割合で持つ積み木なのかということを知ることができます。さらに、各形と色の関連性を明らかにすれば、目をつむって適当に積み木を触った時に、その形から色を予測することができるようになります。これがごく単純にした統計学の考え方です。



人の遺伝子は言わば積み木の「形」です。そして、病気のなり易さ等は、積み木の「色」です。地球上全ての人から、協力して下さる方々を抽出し、その方々の「形=遺伝子」と「色=病気のなり易さ等」の関係を明らかにすることで、ある人の遺伝子という「形」を手にした時に、目には見えないその人の「病気のなり易さ等」を予測できるようにしようというのが、「オーダーメイド医療実現化プロジェクト」の目標です。

「統計学」、「遺伝学」そして「コンピュータ」

統計学の手法を用いて、たくさんの方の遺伝子と身体の情報に関連を明らかにしようという研究手法は、研究者の間でも理解されない時期がありました。しかし、実は統計学と遺伝学は同じルーツを持つ学問なのです。18世紀に登場した統計学は、19世紀半ばに「なぜ生物は多様な形に進化してきたのか」という遺伝学の問題を数学的に解明しようとする中で大きく発展しました。発展を主導したのは、ゴルトン、ピアソン、フィッシャーという人たちです。ゴルトンはかの有名なダーウィンのいとこにあたります。



ゴルトン



ピアソン



フィッシャー

図1

しかし、その後「遺伝学」と「統計学」は別々に発展することとなります。「遺伝学」と「統計学」がもう一度出会うのは、人の遺伝子の構造が明らかになり、遺伝情報を「塩基配列」という具体的な「形」で表せるようになった時です。塩基という形と、身体の状態に関連する様々な要素=色との関係を統計学的に明らかにし、「形」から「色」を推測することが目指されるようになりました。

しかし問題は情報の量です。人の遺伝子全体の中で個人差のある箇所「一塩基多型 (SNP: スニップ)」は数百万か所に存在します。つまり数百万もの「形」といくつもの「色」の組み合わせを明らかにしなくてはいけないということです。それを可能にしたのが、20世紀、急速に発展したコンピュータです。かつては大きな部屋に「設置」された1台をみんなで共有するものだったコンピュータは、今や1人1台「持ち歩く」ことすらできるようになり、蓄積し処理できる情報量も大幅に増大しました。「オーダーメイド医療実現化プロジェクト」にご協力下さっている約20万人もの皆様のSNPと、病気や薬の効き易さ、副作用の有無に関連する情報の関係を明らかにできるのは、それを計算する高速のコンピュータが存在するからです。

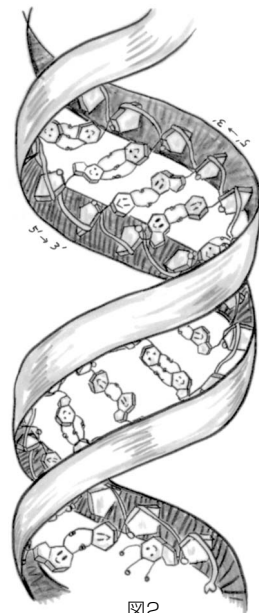


図2

欠かせない人の働き

とは言え、統計学的手法を用いた遺伝学の研究には人の働きが欠かせません。色を定義しているのが人であるように、遺伝情報と関連させる情報を定義するのも人です。的確かつ適切な定義が求められます。また、統計学的計算の結果は人が正しく解釈することではじめて成果となります。世界の研究者は、多くの情報を集め、できるだけ早く的確に計算し正確に解釈するために協力した競争しています。そして何よりも協力して下さる方あってこそその研究です。皆様からご提供いただく試料と情報があつてはじめて高速コンピュータも意味を持ちます。皆様のこれまでのご協力に心より感謝すると共に、引き続きの応援をお願いする次第です。✂

図 1.2 出典：鎌谷直之「オンリーワン・ゲノム」星の環会 (2009) (絵：早末恵理)

ホームページが新しくなりました。

「オーダーメイド医療実現化プロジェクト」のホームページが新しくなりました。ぜひご覧下さい。アドレスは、これまで通り、<http://biobank.jp.org/> です。



中村祐輔プロジェクトリーダーが国際賞を受賞しました

中村祐輔プロジェクトリーダーが、ヒト遺伝子解析機構（HUGO）とチェン財団より、2010年のチェン賞（Chen Award）を授与されました。チェン賞は、アジア・太平洋地域において、人類遺伝学やゲノム学の発展に貢献した研究者を讃えることを目的として、台湾出身の遺伝学者で遺伝病の原因遺伝子探索研究で知られるチェン博士が創設したものです。中村プロジェクトリーダーは二人目の受賞者となります。授与式は2010年5月18日に、フランス・モンペリエで開催されたヒト遺伝子解析機構の会議初日に行われました。✂



【中村プロジェクトリーダーより一言】

遺伝子多型の研究を始めてから25年になります。80年代に発見した、数塩基から数十塩基の繰り返し配列のマーカー（VNTRマーカー）から今日の一塩基多型（SNP）まで、遺伝学やゲノム医学の研究者がより研究しやすい環境をつくるための努力をして参りました。これらの研究は、患者さんの治療に直接つながりませんが、世界中の研究者に必要な研究の基盤となるものです。今回の受賞により、これまでの実績を幅広く認めていただいたことは、大変光栄に思います。今後とも努力をしていきたいと考えています。✂

協力医療機関で「DNAと医療」に関するサイエンス・カフェが開催されました

2010年1月4日(月)に、協力医療機関の1つである、医療法人沖縄徳洲会・湘南鎌倉総合病院の主催で「DNAと医療」に関するサイエンス・カフェが開催されました。サイエンス・カフェとは、専門家と一般の方々の参加者が互いの顔の見える距離で科学に関する話題を語り合う「お話の会」です。1990年代後半にイギリスではじまり世界に広がりました。

◆概要

今回のサイエンス・カフェでは、本プロジェクトが目指す成果である「DNAを用いた医療」の事例として、薬の使い分けに関わる遺伝子検査（薬理遺伝学的検査）が紹介された後、10名の参加者が3つのグループに分かれて意見交換が行われました。意見交換では「副作用の有無がわかる遺伝子検査を受けてみたいかどうか」、そして「そのような検査を生み出す研究に参加してみたいかどうか」について、互いに意見を述べ合いました。遺伝子検査を受けることのメリットの他、注意しなければならない点や、研究に参加する時のお気持ちなどについて様々な意見をうかがうことができました。

◆参加者のご意見

まず参加者の皆さんは、薬の副作用に関する遺伝子検査は受けたいとお答えになりました。受けたい理由としては、「副作用は嫌だから」や「できるならやりたい」というご意見がありました。ただし、「費用」は気になるところのようです。また、「結果がどれくらい正確か」を指摘された方もいらっしゃいました。遺伝子検査は副作用の有無を「確率」で示します。ですから、副作用の危険を高い確率で予測することはできますが、100%ではありません。遺伝子によってわかるとしても知りたくない情報もある、というご意見もありました。たとえば、今はまだわかりませんが、遺伝子検査で「寿命」

がわかるとしたら知りたいという方と、知りたくないという方がいらっしゃいました。

医科学研究への参加に関しては、すでに積極的に参加されているとのご意見がある一方、「痛いのは嫌だな」というご意見もありました。

皆さんはこうした点についてどう思われますか？

最後に、質疑応答では、「もっと早くにこうした会を開いて欲しかった」、「内容が難しいので、シリーズ化して欲しい」というご意見も頂きました。

このような「お話の会」は、今後も開催が予定されています。もし、皆さんの通われている病院で開催されることがあれば、その時はぜひ参加してみたいでしょうか。✂



意見交換で語り合う参加者

「受けたいですね…やっぱり副作用は嫌ですから」
「費用の問題もあるかもしれないけど。」
「問題は、自分の結果を知るか知らないか。」
「それは患者さんの年齢によると思うんですよ…」

研究成果

膝の変形性関節症に関連する2つのSNPを新しく同定

変形性関節症は、慢性の関節炎を伴う疾患で、膝、股、手、脊椎などの全身の関節を侵します。軟骨の破壊と軟骨・骨の増殖性変化を起こし、痛みや機能障害を引き起こす疾患です。日本だけでも1,000万人を超える患者さんがいると推定され、骨や関節の疾患のなかで最も発症頻度の高い疾患の一つです。変形性関節症は中高年層に多くみられることもあり、超高齢社会をむかえた日本では、その原因の解明が注目されています。

理化学研究所ゲノム医科学研究センターの骨関節疾患研究チーム（池川志郎チームリーダーら）は、ヒトゲノム全体の90～95%をカバーする約55万個の一塩基多型（SNP）を調べ、自己と非自己に対する認識や免疫応答にかかわることで知られているHLA（ヒト白血球型抗原）領域の中に膝の変形性関節症の発症に関わる2つのSNPを新しく同定しました。この結果は、国際共同によるヨーロッパ人の集団との比較により再現されました。以上により変形性関節症の原因に免疫系異常が関わっている可能性が示されました。これまでは骨・軟骨代謝の面から研究をしてきましたが、「免疫病」としての新しい観点からの検討も加わることとなります。今後、より一層の病態の理解が進むことで治療薬の開発などの進展が期待されます。本研究成果は、米国のオンライン科学雑誌である『PLoS ONE』の3月18日付に掲載されました。✿

CCR6 遺伝子が関節リウマチの発症に関わることを発見

関節リウマチは、関節に炎症が続くことで関節破壊を起こします。これは自己のタンパク質に対する免疫異常によって発症する免疫疾患の一つで、発症には多くの遺伝因子と環境因子が関わっています。日本には約70万人の患者さんがいます。特に、30歳代から50歳代で発病する人が多くみられ、男性より女性のほうが約3倍多く認められます。

理化学研究所ゲノム医科学研究センター自己免疫疾患研究チーム（山本一彦チームリーダーら）は、ヒトゲノム全体に分布する約55万個の一塩基多型（SNP）について関節リウマチの患者集団2,303人と、非患者集団3,380人を対象に多型の頻度の差があるかどうかを統計的に検定して調べました（ゲノムワイド関連解析）。その結果、CCR6 遺伝子の遺伝子多型には、3種類のタイプがあり、それぞれCCR6 遺伝子の発現量が異なり、発現量が多いタイプが疾患にかかりやすいことを発見しました。タイプの組み合わせによっては、疾患の発症率が約1.5倍高くなります。さらに、炎症性腸疾患のクローン病や、甲状腺機能が亢進する内分泌疾患であるバセドウ病の発症にも関与していることがわかりました。

CCR6 遺伝子は、有力な治療標的として期待されます。本研究の成果は、米国科学雑誌『ネイチャー・ジェネティクス』（オンライン版5月9日付）に掲載されました。✿

クロスワード・パズル

				⑦			⑧	
		① ⑥		ダ				
		オ						
② ⑤		ス	ツ		③			
				④			ム	

▽ ①オ ②ス ③ツ ④ム ⑤ス ⑥オ ⑦ダ ⑧ム

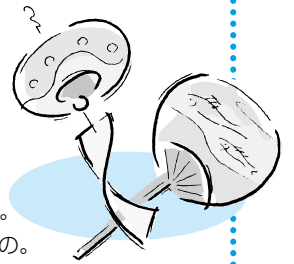
【問題】 白の枠内にカタカナで埋めてください。

ヨコ：バイオバンク関連の言葉

- ① 個人の遺伝情報に応じた〇〇〇〇〇〇〇医療。
- ② 一塩基多型（Single Nucleotide Polymorphism）のこと。SNPとも書く。
- ③ バイオ〇〇〇・ジャパン。
- ④ 生物が持つ遺伝情報の全体、生命の設計図。

タテ：夏関連の言葉

- ⑤ 夏の果物といえばこれ。
- ⑥ 盆踊り、花火、屋台など夏のイベントといえば。
- ⑦ 窓にたらし、日よけや目隠しなどに使われるもの。
- ⑧ 冷たくてひんやりとした夏にぴったりのスイーツ。



【編集後記】

梅雨も明けて蒸し暑い日々が続いておりますが、皆様いかがお過ごしでしょうか？早いものでもう真夏の到来です。夏といえば、海水浴、浴衣、花火大会。今回は「夏」と「オーダーメイド医療」にちなんだ言葉を拾い上げてクロスワード・パズルを作成しました。皆様に楽しんでいただければ嬉しいです。暑さ厳しき折、ご自愛くださいませ。✿

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：瑞穂印刷株式会社