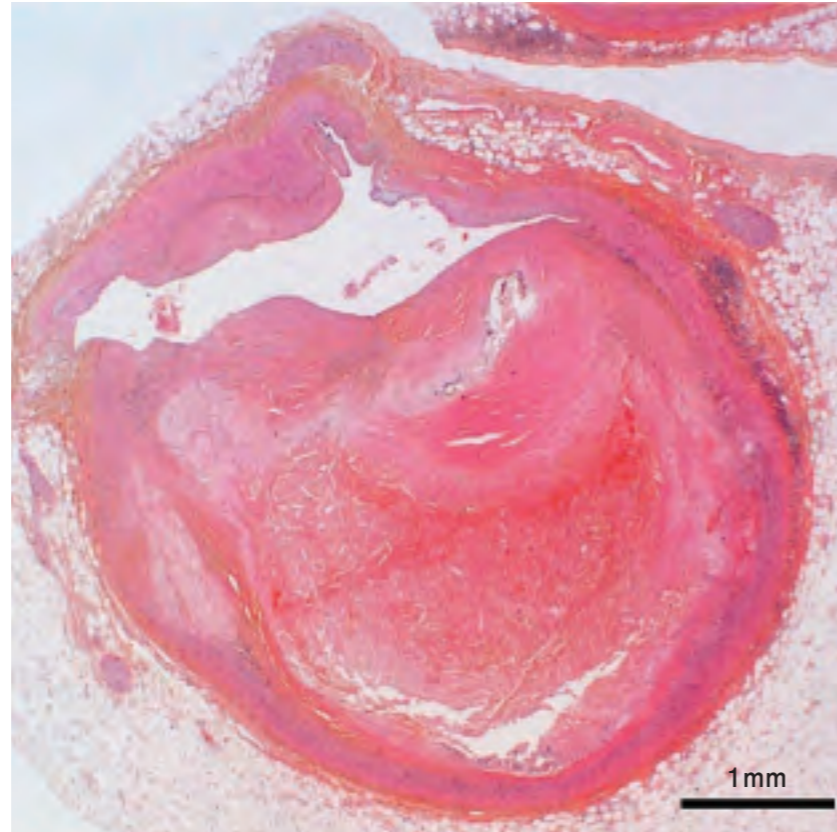




生命科学支援センター教授
山田 芳司

やまだよしじ
博士(医学)
専門分野は、ゲノム疫学、機能ゲノム科学

この記事に関連した情報は以下のアドレスでもご覧いただけます。
http://www.lsrc.mie-u.ac.jp/human/



冠動脈血栓形成部位の顕微鏡写真

疾患の遺伝因子の解明を進め、個別化医療の実現を目指す。

高齢化が進む日本では、疾患の発症に関連する遺伝因子を特定し、個別化予防を推進することが重要となっています。

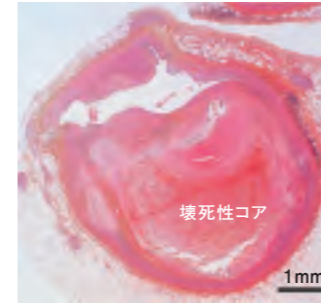
生命科学支援センターでは、ゲノム全領域関連解析を行い、心筋梗塞および脳梗塞の発症に深く関わる遺伝子を発見。

研究成果をもとに、個別化医療を実現することを目指しています。

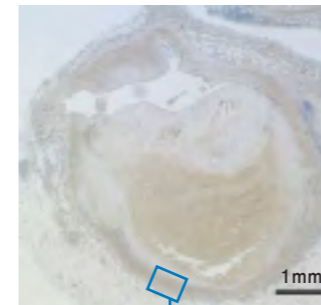
心筋梗塞と脳卒中の個別化予防

個人の遺伝情報を利用して、最適な予防法や治療法を選択することを個別化医療といいます。生命科学支援センターでは、個別化医療の実現に向けた疾患ゲノム研究を行っています。

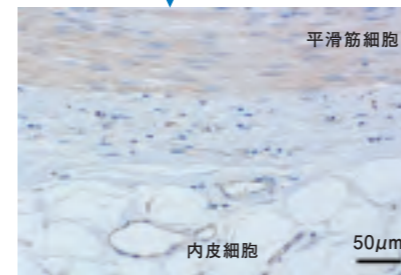
我が国では、悪性腫瘍に続き心疾患と脳卒中が死因の第2位と第3位を占めます。医療技術の発達により心筋梗塞や脳卒中の発症後の治療法は格段に進歩しましたが、予防対策は未だ十分とはいえません。また、塩分や脂肪摂取の制限など従来の予防法は集団としては一定の効果が認められますが、必ずしもすべての人にとって有効とはいえません。高齢化社会を迎えた我が国においては、心筋梗塞や脳卒中の発症に関連する遺伝因子を特定し、個別化予防を推進することが重要となっています。近年、ヒトゲノム全体に配置された50~200万個の一塩基多型(SNP)を同時に



BTN2A1



中膜と毛細血管



冠動脈血栓形成部位におけるBTN2A1の発現



心筋梗塞発症のメカニズム

解析できる技術が発達し、個人個人における遺伝情報の相違をゲノム全域にわたり検出することが可能になりました。生命科学支援センターでは、心筋梗塞および脳梗塞についてゲノム全領域関連解析を行い、次のようにこれらの疾患の発症に深く関わる遺伝子を発見しています。

心筋梗塞のゲノム全領域関連解析

独立した3つの集団で合計6,853例について心筋梗塞の発症に関連する遺伝子の解析を行いました。まず心筋梗塞134例・健常群137例についてゲノム全領域に分布する約52万個のSNPsを解析し、心筋梗塞発症と有意に関連するSNPsを70個抽出しました。次にこの70個のSNPsを別の集団(心筋梗塞1,431例・健常群3,161例)で解析し、心筋梗塞発症と関連するSNPsを2個特定しました。さらに、この2個のSNPsを別の集団(心筋梗塞643例・健常群1,347例)で検証し、心筋梗塞発症と強く関連するBTN2A1遺伝子C→T多型(rs6929846)とILF3遺伝子A→G多型(rs2569512)を同定しました。BTN2A1遺伝子の機能解析により、Tアレルを有する人では慢性的な血管の炎症が亢進し、血管の弾力性に関与するエラスチンの発現が低下するとともに、動脈硬化部位のプラーク破裂に関与するマトリックスメタロペプチダーゼ3の発現も亢進し、心筋梗塞の危険度が増加することが明らかになりました。

脳梗塞のゲノム全領域関連解析

独立した3つの集団で合計6,341例について、脳梗塞の発症に関連する遺伝子の解析を行いました。まず脳梗塞131例・健常群135例についてゲノム全領域に分布する約52万個のSNPsを解析し、脳梗塞発症と有意に関連するSNPsを100個抽出しました。次にこの100個のSNPsについて別の集団(脳梗塞790例・健常群3,435例)で解析し、脳梗塞に関連するSNPsを3個検出しました。これらのSNPsの連鎖不平衡ブロックのシーケンスを行い、エクソンに位置する非同義置換(アミノ酸の置換をとまなう)SNPsを3個および同義置換SNP(タグSNP)を1個検出しました。これら4個のSNPsについて、再度脳梗塞790例・対照3,435例において関連解析を行ったところ、3個のSNPsが脳梗塞発症に関連しました。この3個のSNPsについてさらに別の集団(脳梗塞71例・健常群1,779例)で検証し、脳梗塞発症と有意に関連するCELSR1遺伝子A→G多型(Thr2268Ala, rs6007897)およびA→G多型(Ile2107Val, rs4044210)を特定しました。

パーソナルゲノム時代に向けた取り組み

心筋梗塞や脳卒中に関連する遺伝因子の解明は、世界的に急速な勢いで進行しています。これらのアプローチは疾患の病態を解明し、個別化医療の実現に結びつくものと期待されています。心筋梗塞や脳梗塞の病態において重要な役割を果たしている遺伝子が同定できれば、その遺伝子またはタンパク質をターゲットとした創薬の可能性も生まれてきます。生命科学支援センターでは、心筋梗塞や脳梗塞をはじめ、高血圧、2型糖尿病、脂質代謝異常、肥満、メタボリックシンドローム、慢性腎臓病などの生活習慣病の発症に関連する遺伝子多型を解明し、個人の遺伝要因に応じた疾患の新しい予防法や治療法を開発することにより、個人が自分のゲノムを調べ病気の予防や健康づくりに役立てるパーソナルゲノム時代に向けた取り組みを行っています。