

## 遺伝子多型解析に関する共同研究」参加企業の募集について

理化学研究所（小林俊一理事長）は、東京大学医科学研究所と遺伝子多型解析に関する共同研究を行っています。この共同研究成果の技術移転を促進するため、当研究所と共同で研究を行う企業を募集します。対象とする研究課題は、「変形性関節症関連遺伝子」、「糖尿病性腎症関連遺伝子」、「肥満関連遺伝子」、及び「薬剤応答性（慢性肝疾患）関連遺伝子」の4課題です。募集期間は平成14年1月15日から平成14年2月28日まで。書類選考及び当研究所内に設置する選考委員会によるヒアリングを経て、1研究課題につき原則として1社を選考し、共同研究先企業を決定します。対象課題、応募方法など詳細については、別紙参照。

### 1. 遺伝子多型解析に関する研究の趣旨

最理化学研究所は平成12年4月、横浜研究所内にミレニアムプロジェクトの一環として遺伝子多型研究センター（豊島久真男センター長）を発足させました。センターでは、各種疾患（心筋梗塞、慢性関節リウマチ、変形性関節症、ぜんそく、糖尿病性腎症、肥満、慢性肝疾患）に関わる遺伝子多型と遺伝子及びその発現産物の機能を解析し、疾患のメカニズムを解明するとともに、オーダーメイド医療の実現（実用化）、予防医療の実現、新薬の開発を目指す研究を行っています（ホームページ：<http://www.src.riken.go.jp/>）。また、東大医科学研究所との共同研究の成果を産業界へ技術移転させるため、慢性関節リウマチについては、平成13年から企業と共同で研究を始めています。

### 2. 企業との共同研究の概要

- 1)共同研究契約を締結し、当研究所遺伝子多型研究センターで行われる SNP（1塩基多型）解析による疾患関連遺伝子の探索・特定並びに当該遺伝子及びその発現産物の機能解析に関する情報、遺伝子材料及び関連技術を企業に提供します。企業には、これらの情報などを利用した疾患メカニズムの解明や画期的新薬の創製に関する研究を行っていただきます。
- 2)研究分担に必要な研究費は、それぞれが負担します。
- 3)研究期間は原則として、平成17年3月末日までとします。
- 4)共同研究実施中に得られた知的財産権については、企業との共有とします。

### 3. 対象となる企業

- 1)国内に研究拠点を有する企業であること。
- 2)研究課題の内容を十分に理解し、作成された共同研究計画書に基づき、その実現に向けて最大限の努力をして頂ける企業であること。

#### 4. 選考スケジュール

募集期間 : 平成 14 年 1 月 15 日 (火) ~平成 14 年 2 月 28 日 (木)  
ヒアリング (予定) : 平成 14 年 3 月中旬  
選考 : 平成 14 年 3 月中 (応募企業に連絡)  
共同研究開始 (予定) : 平成 14 年 5 月 1 日  
共同研究終了 (予定) : 平成 17 年 3 月 31 日

(問い合わせ先)

独立行政法人理化学研究所 研究業務部

前川 治彦、安藤 英広、倉林 紀子

Tel : 048-467-9762 / Fax : 048-462-4609

(報道担当)

独立行政法人理化学研究所 広報室

嶋田 庸嗣

仁尾 明日香

Tel : 048-467-9271 / Fax : 048-462-4715

## 「遺伝子多型解析に関する共同研究」参加企業の募集について

### 1. 対象とする研究課題

(1)変形性関節症関連遺伝子、(2)糖尿病性腎症関連遺伝子、(3)肥満関連遺伝子及び(4)薬剤応答性関連遺伝子(慢性肝疾患)の4課題です。(研究概要等は、各研究課題毎に掲載してありますので、ご覧下さい。)

### 2. 応募資格

- 1) 国内に研究拠点を有する企業であること
- 2) 研究課題の内容を十分に理解し、作成された共同研究計画書に基づき、その実現に向けて最大限の努力をして頂ける企業であること。

### 3. 募集期間

平成14年1月15日(火)から平成14年2月28日(木)まで。  
募集期間内に、様式に従って、共同研究計画書を提出して下さい。

### 4. 選考

理化学研究所内に設置する選考委員会によるヒアリングを経て、原則として、1研究課題につき1社を選考します。

### 5. 共同研究の概要

#### 1) 研究分担

- 理研  
SNP解析による疾患関連遺伝子の探索・特定並びに当該遺伝子及びその発現産物の機能解析に関する情報、遺伝子材料及び関連技術の企業への提供
- 企業  
理研からの情報などを利用して、疾患メカニズムの解明や、画期的新薬の創製に関する研究

#### 2) 研究費

研究分担に必要な研究費は、それぞれが負担する。

#### 3) 研究期間

平成17年3月末日まで。

#### 4) 知的財産権

共同研究により得られた知的財産権は、企業との共有とします。(参考図参照)

### 6. スケジュール

#### 1) 募集期間

平成14年1月15日(火)～平成14年2月28日(木)

#### 2) 応募企業からのヒアリング

平成14年3月中旬を予定しています。

#### 3) 選考結果

平成14年3月中に応募企業に連絡します。

#### 4) 共同研究期間

平成 14 年 5 月 1 日～平成 17 年 3 月 31 日

7. 研究担当者との面談等を希望される方  
理化学研究所の研究計画及び共同研究の枠組み等の詳細については、下記の問い合わせ先までご連絡下さい。
  
8. 共同研究計画書提出先及び問い合わせ先  
理化学研究所 研究業務部 前川、安藤、倉林  
〒351-0198 埼玉県和光市広沢 2 番 1 号  
TEL:048-467-9762 FAX:048-462-4609  
e-mail:ntsuge@postman.riken.go.jp

## 1. 変形性関節症関連遺伝子研究

変形性関節症関連遺伝子研究チーム (チームリーダー 池川 志郎)

### 《研究の背景》

高齢化社会に突入しつつある現代において、骨・関節の common disease の克服は、医学、医療において国家的な課題となっている。特に、変形性関節症 (osteoarthritis/osteoarthrosis) は common disease のうちでも最も頻度の高い疾患のひとつであり、60 歳以上では、全日本国民の 10-20% にみられるとされているが、その原因は明らかでなく、有効な治療法がない。疫学研究や遺伝学的研究により遺伝的要因が存在することは明らかだが、目下の所、原因遺伝子は不明である。研究を通じて原因遺伝子、病気を引き起こす仕組みが明らかになれば、効果的な予防法や新しい画期的な治療法の開発へとつながる。また、治療に対する反応性を予測することも可能になる。本症の解明が医学上の貢献、国民生活に及ぼす効果は計り知れない。

本研究は、変形性関節症をはじめとする骨・関節の common disease の遺伝的要因を明らかにすることを目的とする。変形性関節症及びその関連疾患の原因遺伝子を同定し、遺伝子情報による疾患の診断システムを開発する。また、同定した遺伝子の機能の解析により、疾患の発症のメカニズムの解明、新たな治療法の開発を行う。

### 《研究の方法》

臨床機関、遺伝子多型センターの他チームとの連携のもとに、変形性関節症及びその関連疾患の患者 DNA を用いて、遺伝統計学的解析(相関解析、連鎖解析)を行い、疾患の原因遺伝子を同定する。

- 1) 共同研究機関(臨床機関)(表 1)において、インフォームドコンセント下に対象患者より、試料(血液等)と疾患情報を収集する。
- 2) プライバシー保護のための匿名化の後、提供された試料よりゲノム DNA を抽出する。変形性関節症、及びその関連疾患において、一塩基多型(SNP: single nucleotide polymorphism)をはじめとする DNA 多型の頻度を決定する。全ゲノム上の 10 万個の SNP を初めとする DNA 多型をスクリーニングする。
- 3) 疾患情報と上記 2) の結果得られた遺伝子情報とをもとに遺伝統計学的解析を行う。

-研究の現状-

#### 1) 臨床情報と検体(ゲノム DNA)の収集

変形性膝関節症 600 例、変形性股関節症 900 例、後縦靭帯骨化症 400 例、及び、遺伝性の変形性股関節症の大家系 2 家系、遺伝性に変形性関節症をきたす骨系統疾患、計 70 例(多発性骨端異形成症 28 例、偽軟骨無形成症 17 例、脊椎骨端異形成症 25 例)の試料を収集した。変形性膝関節症 400 例、変形性股関節症 800 例については疾患情報のデータベース化を終了した。

#### 2) 遺伝子解析/遺伝統計学的解析

上記試料より DNA を抽出し、遺伝子解析実験、遺伝統計学的解析を行っている。

1. ゲノムレベルでの相関解析を行っている。目下、20,000 個の SNP について、1 次スクリーニングを終了し、6 個の候補遺伝子を同定している。
2. 骨・軟骨に特異的に発現する 120 個の候補遺伝子について、DNA 多型を同定し、変形性関節症、後縦靭帯骨化症での多型の頻度を調べた。その結果ある軟骨特異的遺伝

子と変形性関節症との間に相関を認めた。

3. 遺伝性の変形性関節症で、既報の疾患遺伝子 9 遺伝子の変異を調べ、多発性骨端異形成症、偽軟骨無形成症、脊椎骨端異形成症でそれぞれ、新たな変異を同定した。
4. 遺伝性の変形性股関節症の大家系で、連鎖解析を行なっている。

-今後の研究計画-

- A) 変形性膝関節症、変形性股関節症の患者について、計 2000 症例を目標として更に臨床情報と検体の収集を続ける。相関解析による疾患遺伝子のスクリーニングを続け、スクリーニングにより関連のある DNA 多型を発見し、染色体上の疾患遺伝子の候補領域を決定する。その後、その周辺に存在する新たな遺伝子多型を同定し、高密度に相関解析を行うことで、疾患遺伝子を絞り込んでいく。同定した遺伝子/遺伝子多型の機能を解析し、最終的に疾患遺伝子であることを証明する。
- B) 臨床機関との連携のもとに、脊椎の変形性関節症(変形性脊椎関節症、強直性脊椎炎、後縦靭帯骨化症)の患者の臨床情報と検体を 500 症例を目標として収集する。検体の収集状況に応じて、変形性膝関節症、変形性股関節症と同様に、遺伝子多型を用いた全ゲノムレベルでの相関解析による疾患遺伝子のスクリーニングを開始する。遺伝性の変形性関節症の試料を更に収集し、変異を解析する。

#### 《企業に期待すること》

- 1) 遺伝子同定後の遺伝子機能解析 (in vitro, in vivo)  
骨代謝研究に関するノウハウ  
細胞培養実験、動物実験実験の人的、設備的対応
- 2) 新規検査方法の開発、創薬など治療への応用

#### 《主要論文》(ゲノム、骨代謝関係のみ。英文誌上発表のみ)

- (1) Kinoshita A, Saito T, Tomita H, Makita Y, Yoshida K, Ghadami M, Yamada K, Kondo S, Ikegawa S, Nishimura G, Fukushima Y, Nakagomi T, Saito H, Sugimoto T, Kamegaya M, Hisa K, Murray JC, Taniguchi N, Niikawa N, Yoshiura K. Domain-specific mutations in TGFB1 result in Camurati-Engelmann disease. *Nature Genet* 26(1):19-20, 2000.
- (2) Uchida M, Shima M, Shimoaka T, Fujieda A, Obara K, Suzuki H, Nagai Y, Ikeda T, Yamato H, Kawaguchi H Regulation of matrix metalloproteinases (MMPs) and tissue inhibitors of metalloproteinases (TIMPs) by bone resorptive factors in osteoblastic cells. *J Cell Physiol* 185(2):207-14, 2000
- (3) Ghadami M, Makita Y, Yoshida K, Nishimura G, Fukushima Y, Wakui K, Ikegawa S, Yamada K, Kondo S, Niikawa N, Tomita H. Genetic Mapping of the Camurati-Engelmann Disease Locus to Chromosome 19q13.1-q13.3. *Am J Hum Genet* 66(1):143-147, 2000.
- (4) Ikegawa S, Ohashi H, Ogata T, Honda A, Tsukahara M, Kubo T, Kimizuka M, Shimode M, Hasegawa T, Nishimura G, Nakamura Y. Novel and recurrent EBP

- mutations in X-linked dominant chondrodysplasia punctata. *Am J Med Genet* 94(4):300-5, 2000.
- (5) Ikegawa S, Sano M, Koshizuka Y, Nakamura Y. Isolation, characterization and mapping of the mouse and human PRG4 (proteoglycan 4) genes. *Cytogenet Cell Genet* 90(3-4):291-297, 2000.
  - (6) Koshizuka Y, Ikegawa S, Sano M, Nakamura K, Nakamura Y. Isolation, Characterization, and Mapping of the Mouse and Human WDR8 genes, members of a Novel WD Repeat Gene Family. *Genomics* 72:252-9, 2001.
  - (7) Mabuchi A, Ikeda T, Fukuda A, Koshizuka Y, Hiraoka H, Miyoshi K, Haga N, Kawaguchi H, Kawakami A, Yamamoto S, Takatori Y, Nakamura K, Ikegawa S. Identification of sequence polymorphisms of the COMP (cartilage oligomeric matrix protein) gene and association study in osteoarthritis of the knee and hip joints. *J Hum Genet* 46(8):456-62, 2001.
  - (8) Ikeda T, Mabuchi A, Fukuda A, Hiraoka H, Kawakami A, Yamamoto S, Machida H, Takatori Y, Kawaguchi H, Nakamura K, Ikegawa S. Identification of sequence polymorphisms in two sulfation-related genes, PAPSS2 and SLC26A2, and an association analysis with knee osteoarthritis. *J Hum Genet* 46(9):538-543, 2001.
  - (9) Mabuchi A, Haga N, Ikeda T, Manabe N, Takatori Y, Nakamura K, Ikegawa S. A novel mutation in exon 18 of the cartilage oligomeric matrix protein gene causes a severe pseudoachondroplasia. *Am J Med Genet* 104:135-139, 2001
  - (10) Koshizuka Y, Kawaguchi K, Ogata N, Ikeda T, Mabuchi A, Seichi A, Nakamura Y, Nakamura K, Ikegawa S. A nucleotide pyrophosphatase gene polymorphism associated with ossification of the posterior longitudinal ligament of the spine. *J Bone Miner Res* (in press).
  - (11) Koshizuka Y, Ikegawa S, Sano M, Nakamura K, Nakamura Y. Isolation of novel mouse genes associated with ectopic ossification by differential display method using ttw, a mouse model for ectopic ossification. *Cytogenet Cell Genet* (in press)
  - (12) Chano T, Ikegawa S, Kontani K, Okabe H, Baldini N, Saeki Y. Identification of RB1CC1, a novel human gene that can induce RB1 in human neoplasms. *Oncogene* (in press)

**表 1 : 共同研究機関(臨床機関)**

東京大学・整形外科脊椎外科、及びその関連病院

東京大学分院・整形外科脊椎外科

順天堂大学・整形外科

独協医科大学・整形外科

埼玉医科大学 川越医療センター・整形外科

住友病院・整形外科

静岡県立こども病院・整形外科

京都府立医科大学・整形外科

東京都老人医療センター・整形外科

三重大学・整形外科、及びその関連病院

滋賀医科大学・臨床検査医学教室

慶応義塾大学・整形外科、及びその関連病院

註：倫理委員会通過分のみ



## 2. 糖尿病性腎症関連遺伝子研究

糖尿病性腎症関連遺伝子研究チーム (チームリーダー 前田 志郎)

### 《研究の背景》

糖尿病性腎症は糖尿病患者の予後を左右する重大な合併症である。その数は年々増加しており日本透析医学会の調査によると 1998 年には透析導入原疾患の第 1 位となっている(図 1)。2000 年に透析導入された患者のうち糖尿病性腎症によるものが 36.6%、11,685 人であり、2000 年 12 月 31 日の時点で全透析人口に占める糖尿病性腎症の割合は 26%、52,575 人となっている。透析医療に関わる費用は年間 1 兆円を超えており、医療経済の面からも糖尿病性腎症への対策が急務と考えられる。糖尿病性腎症の発症進展には様々の因子が関与すると考えられているが未だ明らかではない(図 2)。近年、遺伝因子の重要性が注目されており、様々な研究成果から糖尿病性腎症の発症進展に何らかの遺伝因子が関与することは確実とされているが、現在のところ特定の遺伝因子の同定には至っていない。このような背景から当チームでは理化学研究所遺伝子多型研究センターでの 1 塩基多型(SNP)をマーカーとしたゲノムワイドなケースコントロール相関解析によりその同定を行い、未だ明らかでない糖尿病性腎症の発症進展の機序を解明しその治療及び予防法の確立に寄与することを目的としている。

### 《研究の方法》

糖尿病性腎症症例(ケース)及びそのコントロール症例各 94 症例を用いてゲノムワイドなケースコントロール相関解析を SNP をマーカーとして行う(1 次スクリーニング)。解析の結果 p 値 0.01 未満の SNP に関してはケース及びコントロールとも最大 1000 例程度まで症例数を増やした後に再解析を行う(2 次スクリーニング)。2 次スクリーニングの後、明らかに差の認められるもの(p 値で 0.00001 未満程度)に関してはその周辺の詳細な多型解析を行い遺伝子の発現や機能に関連する遺伝子多型の同定を行う。さらに、そこで同定された既知及び未知遺伝子について機能解析を行い糖尿病性腎症の発症進展機序の解明を試みる(図 3)。

### 《企業に期待すること》

糖尿病性腎症の発症進展に関わる因子は多岐にわたっており、遺伝因子に関しても多因子であると考えられる。本プロジェクトではゲノムワイドに検索を行うことから、既知及び未知の様々な遺伝因子が同定されることが期待できる。そのため、その一つ一つの遺伝子の機能解析を行うにあたっては、生命科学全般に及ぶ、多岐にわたる知識と技術が必要である。したがって、企業との連携において我々が最も期待することは、各企業のもつ技術の応用である。各遺伝子の機能解析において、その作業を企業と共同で、あるいは分担して行うことで効率的に研究を進めることができると考えている。その後、そこから得られた知見から、糖尿病性腎症の予防治療における新しい検査法や治療薬の開発を企業に期待している。本研究の協力体制の概略を図 4 に示す。

### 《主要論文》

- (1) Maeda S., Haneda M., Guo B., Koya D., Hayashi K., Sugimoto T., Isshiki K., Yasuda H., Kashiwagi A., and Kikkawa R.:

Dinucleotide Repeat Polymorphism of Matrix Metalloproteinase-9 Gene is Associated with Nephropathy in Japanese Subjects with Type 2 Diabetes"

Kidney Int 2001, in press.

- (2) Ishida T., Haneda M., Maeda S., Koya D., and Kikkawa R.:  
"Stretch-induced overproduction of fibronectin in mesangial cells is mediated by the activation of mitogen-activated protein kinase"  
Diabetes 48, 595-602 (1999).
- (3) Maeda S., Haneda M., Yasuda H., Tachikawa T., Isshiki K., Koya D., Terada M., Hidaka H., Kashiwagi A., and Kikkawa R.:  
"Diabetic nephropathy is not associated with the dinucleotide repeat polymorphism upstream of the aldose reductase (ALR2) gene but with erythrocyte aldose reductase content in Japanese subjects with type 2 diabetes"  
Diabetes 48, 420-422 (1999).
- (4) Isshiki K., Haneda M., Koya D., Maeda S., Sugimoto T., and Kikkawa R.:  
"Troglitazone compounds ameliorate glomerular dysfunction independent of its insulin sensitizing action in diabetic rats"  
Diabetes 49,1022-1032 (2000).
- (5) Koya D., Haneda M., Nakagawa H., Isshiki K., Sato H., Maeda S., Sugimoto T., Yasuda H., Kashiwagi A., Ways DK, King GL, and Kikkawa R.: Amelioration of accelerated diabetic mesangial expansion by treatment with a PKC  $\beta$  inhibitor in diabetic db/db mice, a rodent model for type 2 diabetes  
FASEB J 14, 439-447 (2000).

図 1 . 透析導入原疾患の推移

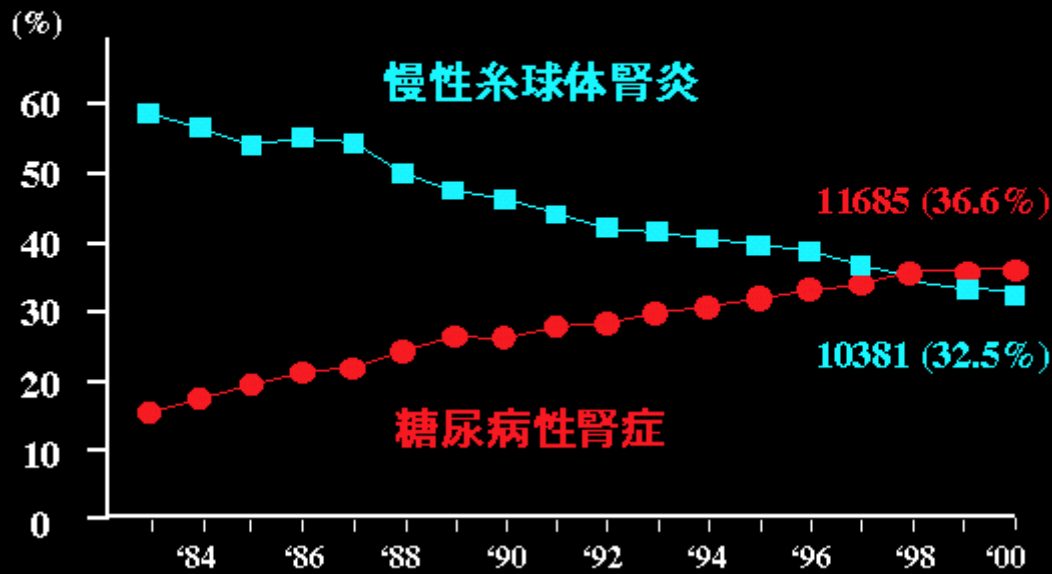


図 2 . 糖尿病性腎症の成因

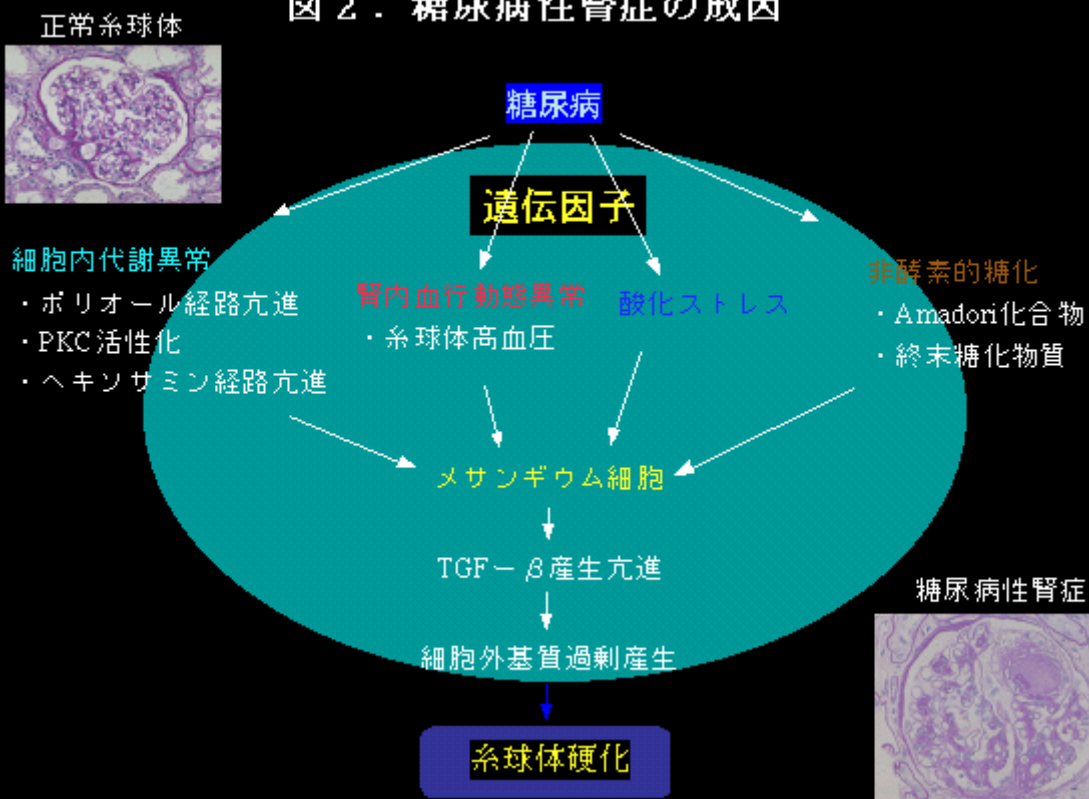


図3. 解析手順

糖尿病性腎症症例94例とコントロール症例94例で  
100,000SNPs解析 (1次スクリーニング)

↓

解析の結果 $p$ 値が0.01未満のSNPについて症例数  
を増やして検討する (目標症例数各群1000例)  
(2次スクリーニング)

↓

周辺遺伝子の詳細な多型検索ならびにタイピング

↓

遺伝子の機能解析

図4. 研究の構造と協力体制

共同研究施設

滋賀医科大学第3内科  
東京女子医科大学  
糖尿病センター  
順天堂大学内分泌代謝内科  
川崎医科大学糖尿病内科  
東京女子医科大学第4内科  
岩手医科大学泌尿器科  
千葉徳洲会病院  
千葉西総合病院  
川崎医科大学腎臓内科

血液、臨床情報の提供

東京大学医科学研究所ヒトゲノム解析センター

理化学研究所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  
遺伝子多型情報解析研究チーム、他

解析・研究支援

理化学研究所遺伝子多型研究センター  
糖尿病性腎症関連遺伝子研究チーム

関連遺伝子の同定

関連遺伝子の機能解析

企業

関連遺伝子の機能解析

診断薬、治療薬の開発

### 3. 肥満関連遺伝子研究

肥満関連遺伝子研究チーム (チームリーダー 堀田 紀久子)

#### 《研究の背景》

肥満、特に内臓脂肪の蓄積は糖尿病、高脂血症、高血圧、動脈硬化などの合併症(肥満症)の原因となり、肥満度(BMI)が大きくなるほど合併症(表1、図1)が多くなる。

近年、日本では生活習慣の欧米化により、肥満人口が増加傾向にある(図2)。私たちは脂肪細胞の発現遺伝子プロファイルを作成し、脂肪細胞の発現遺伝子のうち20-30%は分泌蛋白であることを明らかにしてきた。これまで報告されてきたレプチンやTNF $\alpha$ 以外にも、PAI-1、HB-EGF、SPARCなどのアディポサイトカインと総称する生理活性物質が分泌され、肥満ではこれらの血中濃度が変化し、種々の合併症を引き起こすことが考えられる。さらに、私たちはアディポネクチン、アクアポリン・アディポース、ガレクチン12という新規の脂肪組織特異的遺伝子を同定し肥満症発症との関連性を明らかにしてきた(図3)。一方、肥満自体の発症機構については、まだ不明な点が多い。肥満は栄養摂取過剰や運動不足などの生活習慣と、遺伝的素因の両者が原因で発症すると考えられている。一卵性双生児や二卵性双生児などの研究から、肥満発症に寄与する遺伝素因は50-90%であると推測されており、遺伝的素因が大きい疾患である。現在までにいくつかの単一遺伝子異常が報告されているが、その頻度は極めて稀である。候補遺伝子についても数多くの報告があるが、関連性があるという報告と、ないという報告とがあり、肥満をおこす遺伝子については未だ明らかではない。QTLによる全ゲノムマッピングも試みられているが、人種や民族により結果が異なり、遺伝子同定には至っていない。日本人に関しては全ゲノムにわたる遺伝子解析は行われておらず、これらの結果が日本人にも当てはまるかは不明である。

#### 《研究の方法》

日本人肥満(BMI>30kg/m<sup>2</sup>)1000症例について、候補遺伝子を含め、全ゲノムにわたり、約10万SNPをタイピングし、一般集団との相関解析により、日本人における肥満関連遺伝子を同定する。同定した遺伝子については機能解析を行い、肥満発症機構の解明を目指す。

将来の展望として、SNPを用いた相関解析は、ゲノムワイドに不特定多数の遺伝子を対象とし、多数の検体を使用して、低いrisk ratioをもつ遺伝子座を検出するのに適した解析法である。この方法を用いることにより、日本人における肥満関連遺伝子を同定することが期待される。遺伝子が同定されれば、食事療法、運動療法ではなかなか治療が困難であった肥満、しいては糖尿病、高血圧、高脂血症などの合併症に対する治療法開発が期待される。

#### 《企業に期待すること》

ゲノムワイドに遺伝子を検索するのでどのような遺伝子が同定されるか現時点では予測困難であるが、肥満に関連した遺伝子が同定された場合、私たちのチームだけではすべての機能解析や治療への応用を行うことは不可能と考えられる。従って、企業には機能解析の分担(例えばノックアウトマウスや抗体などの作成)や複数の遺伝子が同定された場合、いくつかの遺伝子の機能解析の分担を期待する。また、その遺伝子を応用した治療薬や検査方法の開発を期待する。研究の構造と協力体制を図4に示す。

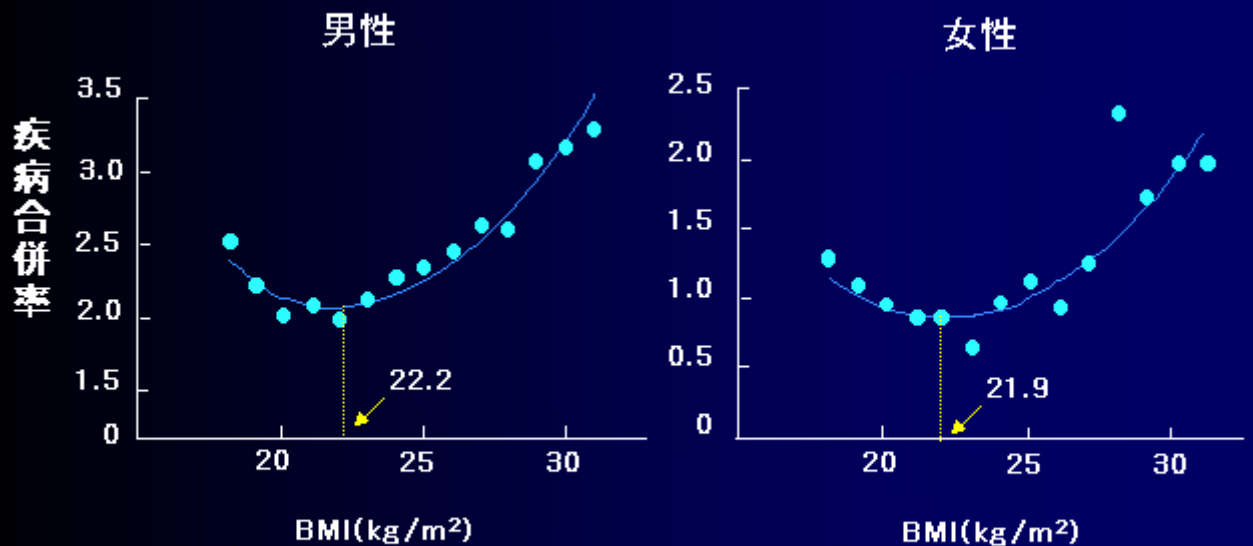
## 《主要論文》

- (1) Kishida K., Kuriyama H., Funahashi T., Shimomura I., Kihara S., Ouchi N., Nishida M., Nishizawa H., Matsuda M., Takahashi M., Hotta K., Nakamura T., Yamashita S., Tochino Y., and Matsuzawa Y.:  
"Aquaporin adipose, a putative glycerol channel in adipocytes"  
J. Biol. Chem. 275, 20896-20902 (2000).
- (2) Hotta K., Funahashi T., Arita Y., Takahashi M., Matsuda M., Okamoto Y., Iwahashi H., Kuriyama H., Ouchi N., Maeda K., Nishida M., Kihara S., Sakai N., Nakajima T., Hasegawa K., Muraguchi M., Ohmoto Y., Nakamura T., Yamashita S., Hanafusa T., and Matsuzawa Y.:  
"Plasma concentrations of a novel adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients"  
Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 20, 1595-1599 (2000).
- (3) Hotta K., Funahashi T., Bodkin N. L., Ortmeyer H. K., Arita Y., Hansen B. C., and Matsuzawa Y.:  
"Circulating concentrations of the adipocyte protein adiponectin are decreased in parallel with reduced insulin sensitivity during the progression to type 2 diabetes in rhesus monkeys"  
Diabetes 50, 1126-1133 (2001).
- (4) Hotta K., Funahashi T., Matsukawa Y., Takahashi M., Nishizawa H., Kishida K., Matsuda M., Kuriyama H., Kihara S., Nakamura T., Tochino Y., Bodkin N. L., Hansen B. C., and Matsuzawa, Y.:  
"Galectin-12, an adipose-expressed galectin-like molecule possessing apoptosis-inducing activity"  
J. Biol. Chem. 276, 34089-34097 (2001).
- (5) Maeda N., Takahashi M., Funahashi T., Kihara S., Nishizawa H., Kishida K., Nagaretani H., Matsuda M., Komuro R., Ouchi N., Kuriyama H., Hotta K., Nakamura T., Shimomura I., and Matsuzawa Y.:  
"PPAR Ligands Increase Expression and Plasma Concentrations of Adiponectin, an Adipose-Derived Protein"  
Diabetes 50, 2094-2099 (2001).

## 表1. 肥満に起因ないし関連し、減量を要する健康障害

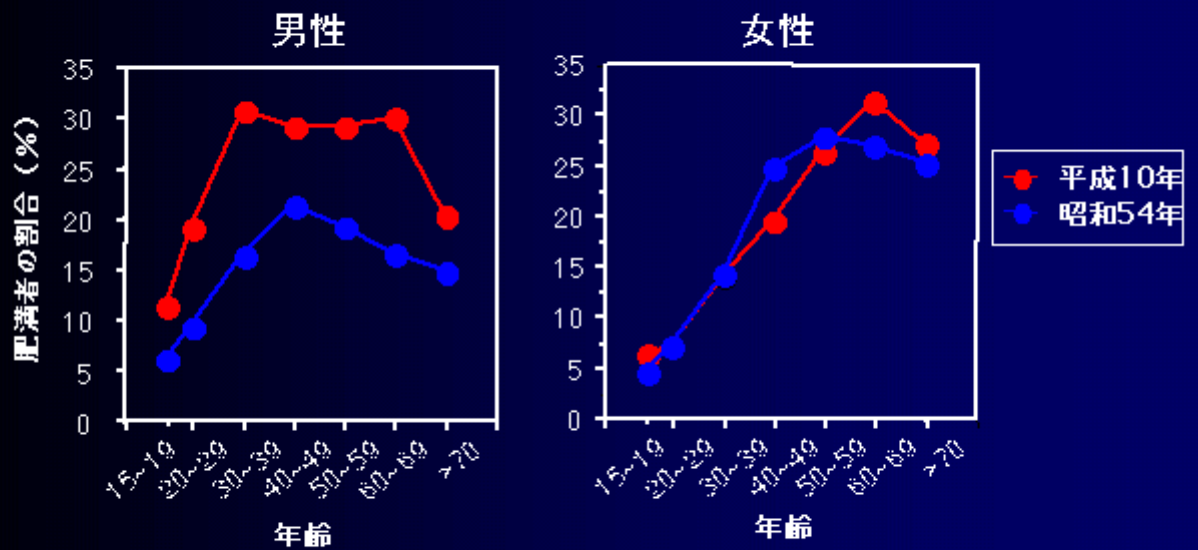
- 1) 2型糖尿病・耐糖能異常
- 2) 脂質代謝異常
- 3) 高血圧
- 4) 高尿酸血症・痛風
- 5) 冠動脈疾患：心筋梗塞・狭心症
- 6) 脳梗塞：脳血栓症・一過性脳虚血発作
- 7) 睡眠時無呼吸症候群・Pickwick症候群
- 8) 脂肪肝
- 9) 整形外科的疾患：変形性関節症・腰椎症
- 10) 月経異常

## 図1. 男女別BMIと疾病合併率の関係



BMI (body mass index) = 体重 (kg) / 身長 (m) <sup>2</sup>  
BMI  $\geq$  25 肥満 (日本肥満学会)  
BMI  $\geq$  30 肥満 (WHO)

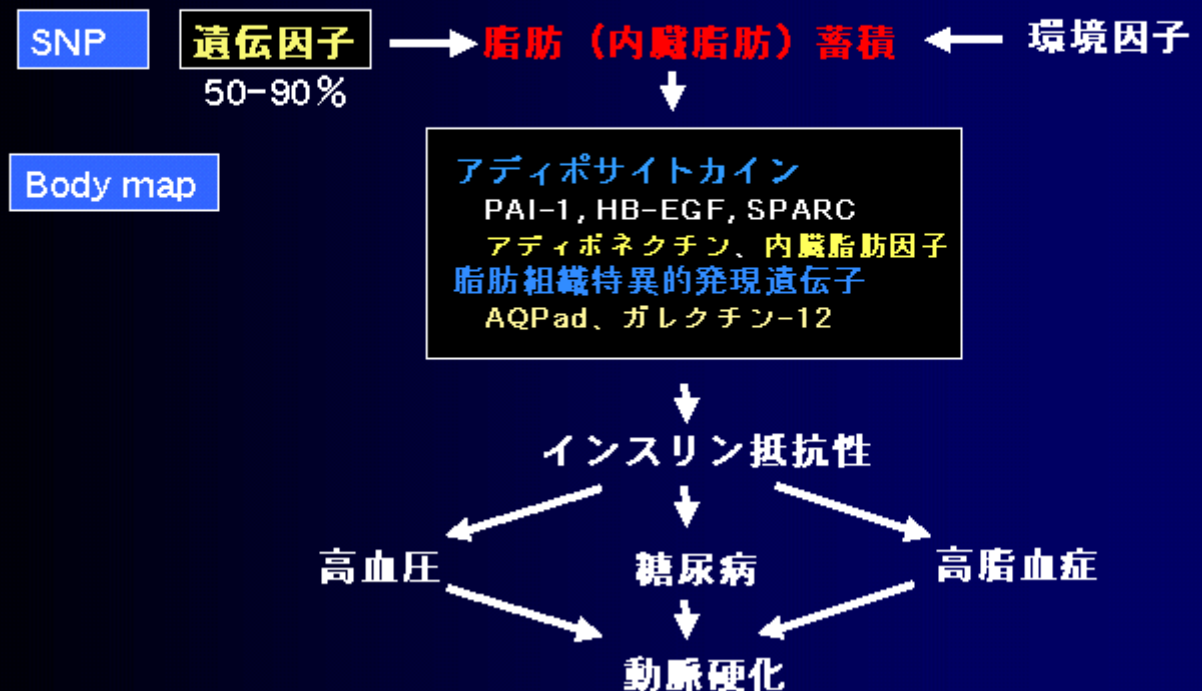
## 図2. 肥満者の割合の変化



BMI (body mass index) = 体重 (kg) / 身長 (m)<sup>2</sup>  
 BMI ≥ 25 肥満 (日本肥満学会の肥満判定基準)

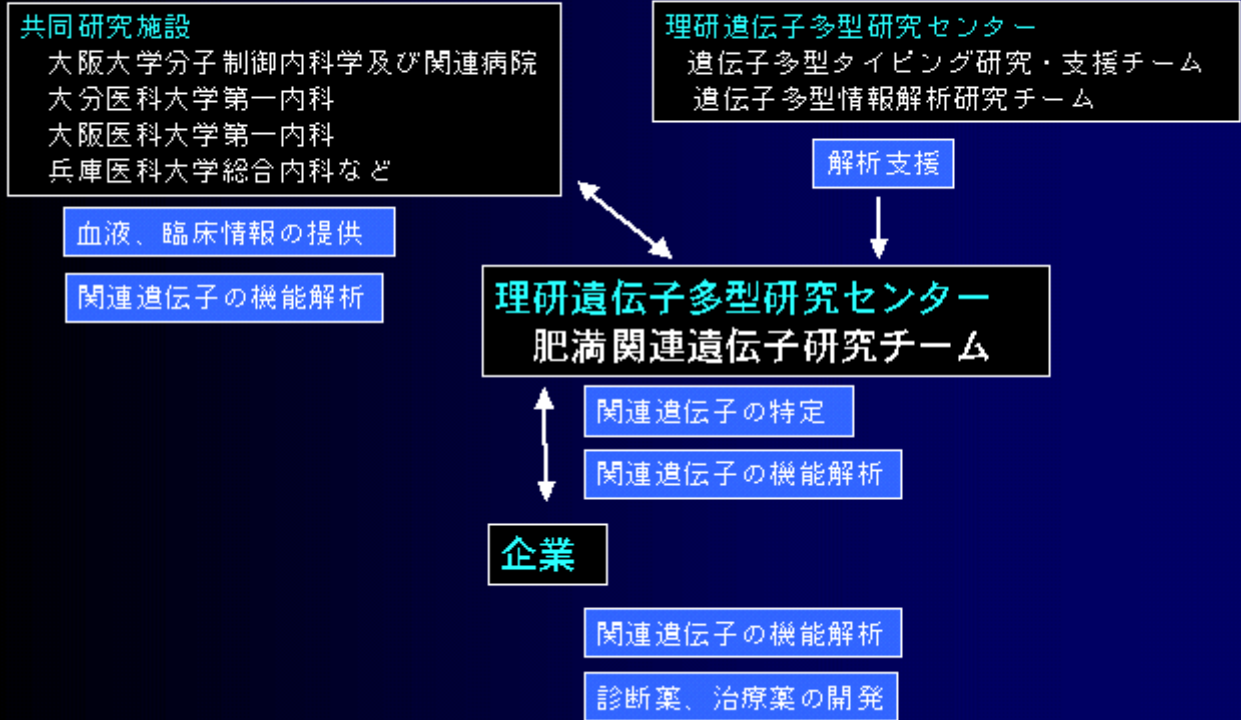
「国民栄養の現状 (平成10年国民栄養調査成績)」より

## 図3. 研究の背景





## 図4. 研究の構造と協力体制



#### 4. 薬剤応答性(慢性肝疾患)関連遺伝子研究

薬剤応答性関連遺伝子研究チーム(チームリーダー 茶山 一彰)

##### 《研究の背景》

- 慢性肝疾患の概念

慢性肝疾患は、肝細胞の年余にわたる破壊と再生を繰り返し、肝組織の繊維化が進行し、肝硬変、肝細胞癌へと進行する疾患であり、約 90%は肝炎ウイルスの持続性感染によるものである。日本は世界の中でも中程度のウイルスの保因者を有する国であり、現在日本には約 100 万人の B 型肝炎ウイルスキャリア、150 万人の C 型肝炎ウイルスキャリアが存在している。世界的には、キャリアの存在数は明らかにされていないが、億単位に達する感染者が存在するものと考えられている。我が国では、肝細胞癌による死亡が年々増加し、1999 年の国民衛生の動向によれば 32,000 人が肝細胞癌で死亡した(図 1)。2000 年には 34,000 人程度となり、その後も 2015 年頃までは増加すると考えられている。

- 慢性肝疾患の原因と病態

B 型肝炎ウイルスに起因する慢性肝疾患の特徴は、症例によりウイルス血症が持続し、肝硬変にまで進行する例と、早期にウイルス量が減少し e 抗原から e 抗体への seroconversion が起こり、臨床的治癒状態に達する症例とが存在する。肝細胞癌の合併は、B 型肝炎ウイルスキャリアでは被感染者の 200 倍という疫学的なデータが示されている。また、若年者で、肝硬変に至っていない例でも発癌が見られることが特徴である。

C 型肝炎ウイルスキャリアでは、B 型とは異なり、ウイルス量は個々の症例によりほぼ決まっており、高ウイルス量の症例では常時高ウイルス量であり、低ウイルス量の症例は常時低ウイルス量であることがほとんどである(図 2)。C 型慢性肝疾患では肝組織の繊維化が軽度であるうちは、肝細胞癌の合併は少ないが、肝硬変まで進行すると、年率 5-7%の割合で確実に肝細胞癌が発生する。

上記 B 型慢性肝疾患は日本の全肝疾患の 10-20%程度、C 型は 80-85%を占めるが、このほかに自己免疫性肝炎、原発性胆汁性肝硬変、アルコール性肝障害等により肝硬変に至る症例もあり、また、原因不明の肝硬変の症例も数%は存在し、やはり肝細胞癌の原因となる。

- 肝疾患と遺伝子多型

B 型肝炎ウイルスでは家族内に肝疾患の集積が見られ、多数の肝硬変、肝細胞癌が存在する家系が時に見られる。しかし、このような肝疾患多発家系においても、時にほとんど肝炎の病状が認められない例も存在する。このような家系におけるウイルスは同一と考えられるが、全く異なる病状を呈することは、個体差、すなわち遺伝学的要因に起因すると考えられる。さらに、インターフェロン、各種抗ウイルス剤に対する反応性、副作用、薬剤耐性の出現などに関しても個体差が大きく、ウイルス以外の要因として遺伝学的な要因が存在することは明白である。

C 型肝炎ウイルスでも、同一のウイルスに感染したと考えられる症例でウイルス量の差が大きく、これも遺伝学的要因によると考えられる。また、インターフェロンの治療効果も症例により異なり、同じウイルスのタイプ、ウイルス量でも治癒する症例としない症例があり(図 3)、インターフェロン応答遺伝子の発現にも個体差が見られることが明らかになりつつある。

また、鬱病、肺線維症などの副作用の発症にも症例により差があり、これらも遺伝学的背景の差異によると考えられている。

自己免疫性肝疾患(原発性胆汁性肝硬変を含む)では、さらに遺伝学的要因の関与が強く、症例の家族内集積が見られ、また、ステロイドホルモンなどに対する反応性にも明らかな差異が見られる。

#### 《研究の方法》

上記のような個体差の要因となる遺伝子を特定するため、我々のチームでは特定の病状、薬物応答と関連の深い SNP を特定する。次いで、遺伝子相互作用、連鎖解析などにより特定の遺伝子の機能との関連を明らかにし、新たな診断薬の開発、治療薬の開発への応用、オーダーメイド医療の達成のための処方手段決定法の開発などを行う。なお、特にこれまでの疾患概念とは異なるインターフェロンの副作用のうちの精神症状については、あらたな疾患概念の形成と診断方法の開発といった新たな展開も考えられる。SNP 解析の肝疾患研究への応用について図 4 に示す。

#### 《企業に期待すること》

理研遺伝子多型研究センターにおいて、関連遺伝子が検出されたら、共同研究企業と我々のチームの両方で当該遺伝子の機能解析を行うとともに、共同研究先企業において当該遺伝子の SNP 検出法、機能解析法の診断薬としての製品化を期待する。さらに、当該遺伝子の病状への関与を増強(減弱)するための治療薬の開発を期待する。また、共同研究先の虎の門病院、広島大学第一内科とともに臨床試験を企画し、当該遺伝子の SNP、機能解析結果に立脚したオーダーメイド医療の確立について検討を行いたい。

#### 《主要論文》

- (1) Chayama K., Suzuki F., Tsubota A., Kobayashi M., Arase Y., Saitoh S., Suzuki Y., Murashima N., Ikeda K., Takahashi N., Kinoshita M., and Kumada H.:  
"Association of amino acid sequence in the PKR-eIF2 phosphorylation homology domain and response to interferon therapy"  
Hepatology 32,5,1138-1144(2000).
- (2) Ikeda K., Arase Y., Saitoh S., Kobayashi M., Suzuki Y., Suzuki F., Tsubota A., Chayama K., Murashima N., and Kumada H.:  
"Interferon beta prevents recurrence of hepatocellular carcinoma after complete resection or ablation of the primary tumor-A prospective randomized study of hepatitis C virus-related liver cancer."  
Hepatology 32,2,228-32(2000).
- (3) Kitadai Y., Amioka T., Haruma K., Tanaka S., Yoshihara M., Sumii K., Matsutani N., Yasui W., and Chayama K.:  
"Clinicopathological significance of vascular endothelial growth factor (VEGF)-C in human esophageal squamous cell carcinomas"  
Int J Cancer 93,5,662-6(2001).

- (4) Kimura S., Mieno H., Tamaki K., Inoue M., and Chayama K.:  
"Nonselective cation channel as a Ca(2+) influx pathway in pepsinogen-secreting cells of bullfrog esophagus"  
Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol,281,2,G333-41(2001).
- (5) Yasumiba S., Tazuma S., Ochi H., Chayama K., and Kajiyama G.:  
"Cyclosporin A reduces canalicular membrane fluidity and regulates transporter function in rats"  
Biochem J 354,591-6(2001).

## 図1. わが国での肝癌の発生

1999年「国民衛生の動向」  
肝細胞癌による年間死亡数： 約32,000人

### 臓器別癌死亡数

#### 男性

1、肺癌	58人/10万人
2、胃癌	53人/10万人
3、肝癌	38人/10万人
4、大腸癌	31人/10万人

#### 女性

1、胃癌	28人/10万
2、肺癌	23人/10万
3、大腸癌	21人/10
4、肝癌	15人/10万人

図 2. ウイルス量の長期的変動

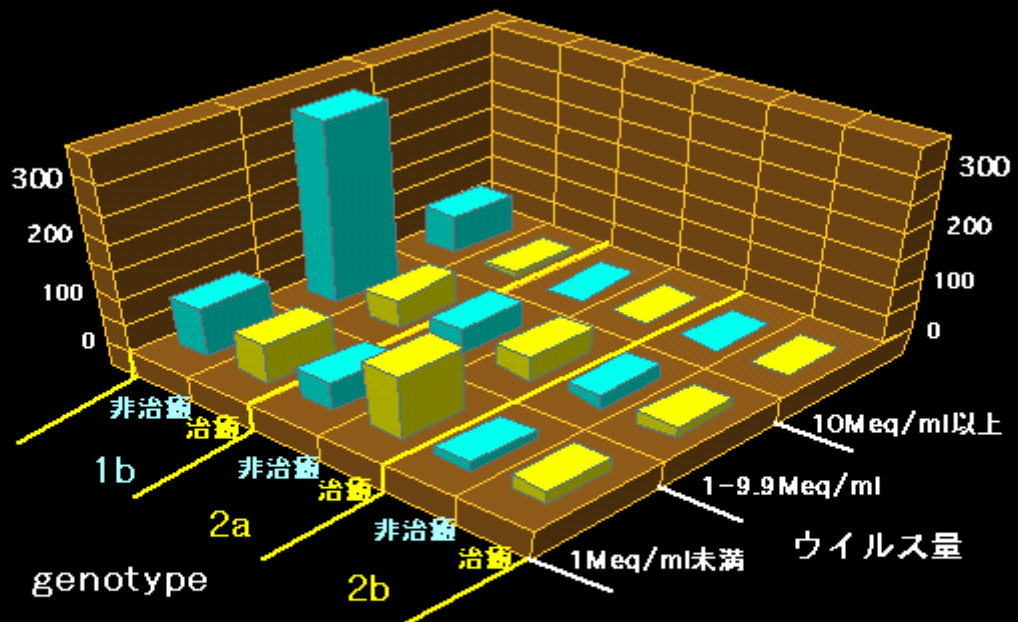
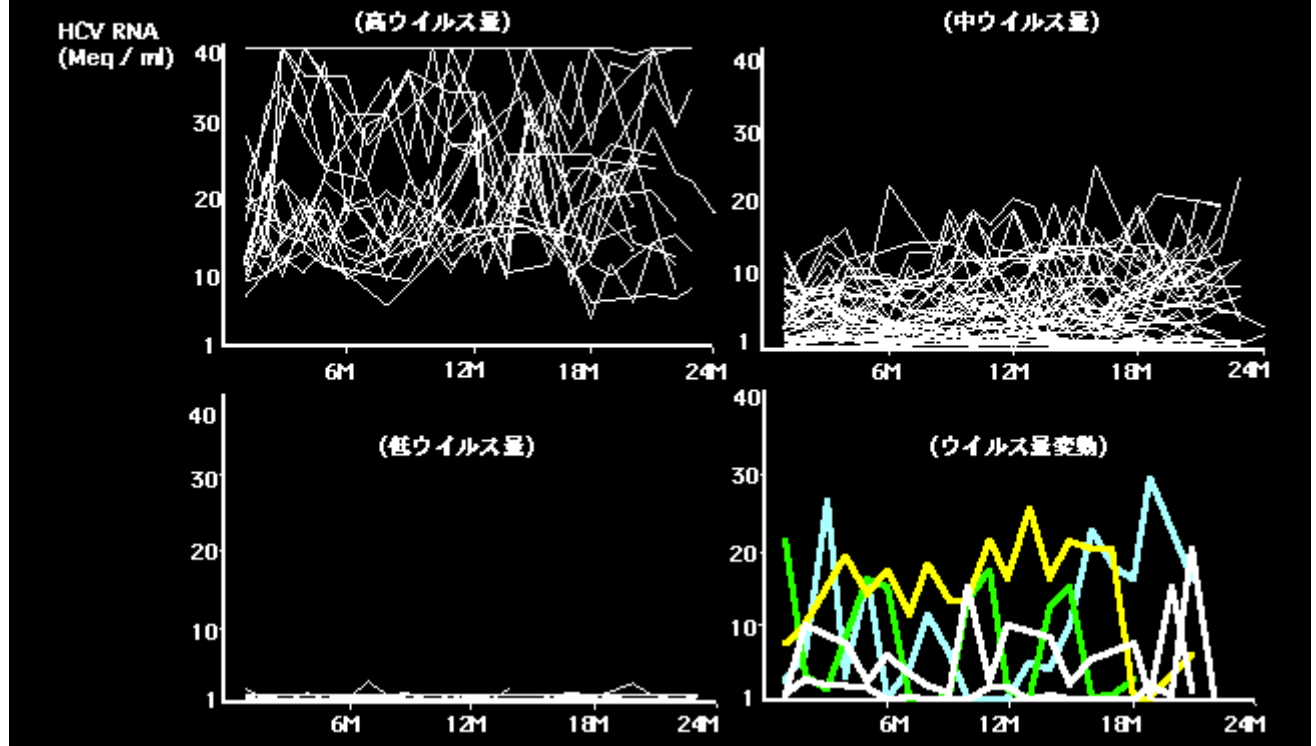
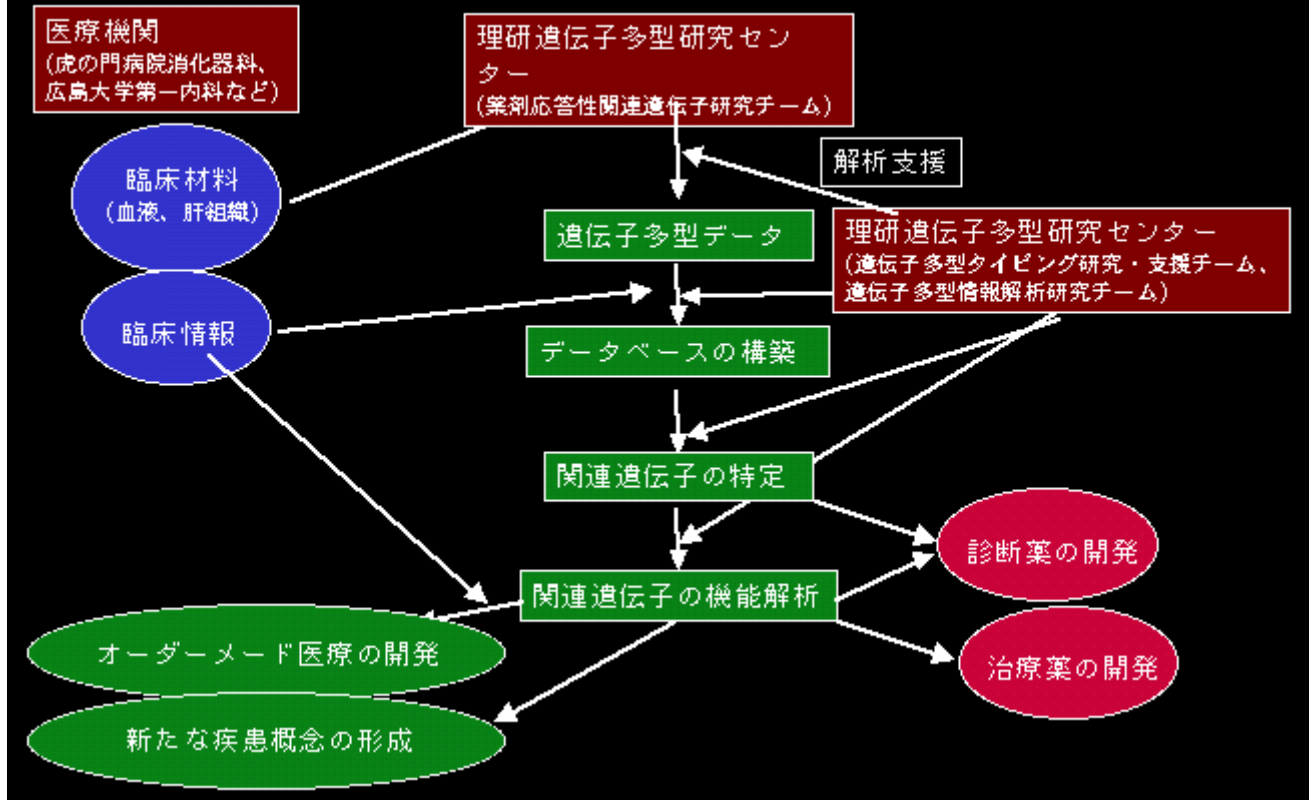


図 3. genotype、ウイルス量別にみたIFNの治療効果

図4. 研究の進め方と協力体制



(共同研究計画書)

責任者名：\_\_\_\_\_ 印

企業名：\_\_\_\_\_

担当部署名：\_\_\_\_\_

住所：\_\_\_\_\_

電話番号：\_\_\_\_\_

FAX 番号：\_\_\_\_\_

平成 年 月 日

## 遺伝子多型解析に関する共同研究計画書

1. 研究課題:(レ印を記入して下さい。)

- 変形性関節症関連遺伝子
- 糖尿病性腎症関連遺伝子
- 肥満関連遺伝子
- 薬剤応答性(慢性肝疾患)関連遺伝子

2. 共同研究希望の理由及び期待する成果:

3. 関連研究開発の実績及び研究実施内容:(企業選定の参考といたしますので、本共同研究を行うに当たって基礎となる工業所有権、基盤技術、研究実績等の詳細をお書き下さい。)

4. 研究実施場所・住所・研究担当者及び連絡先:(研究担当者の代表者の方については履歴書を添付して下さい。)

5. 研究期間:

平成 年 月 日 ~ 平成 年 月 日

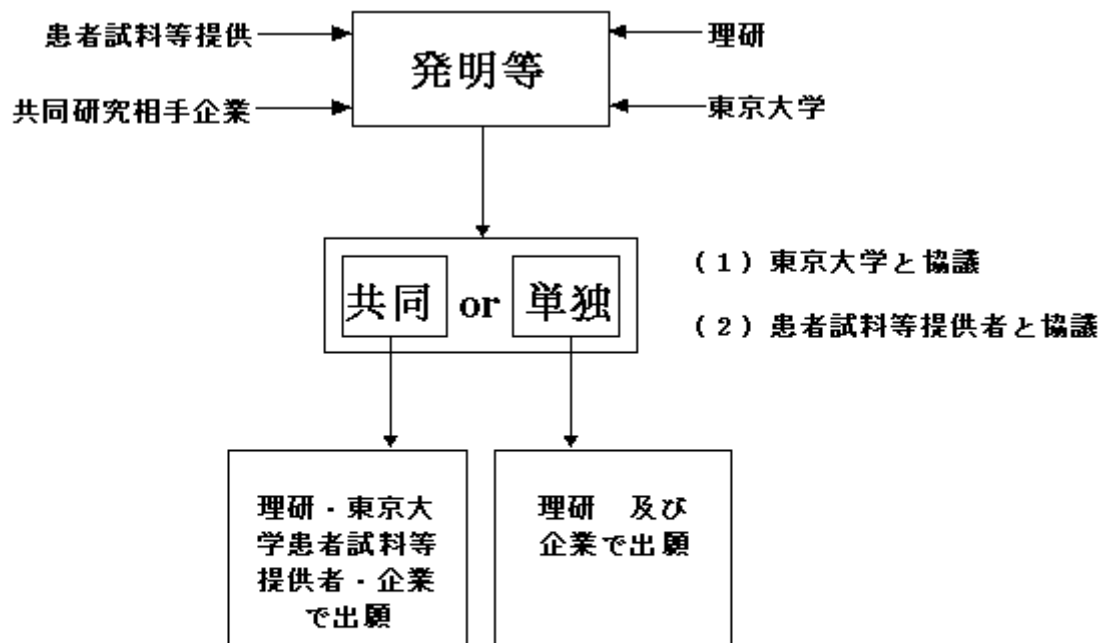
6. 理研への研究者派遣希望の有無及び派遣予定者氏名:(履歴書を添付して下さい。)

7. 理研への要望事項等:

( 以 上 )

(添付資料を除き全体を A4 版 5 枚以内にて作成して下さい。)

(参考図)



当研究所の遺伝子多型研究は、東京大学及び患者試料等提供者との共同研究により推進されています。  
このため、企業との共同研究における成果を特許出願しようとするとき、東京大学及び患者試料等提供者が権利を主張する場合は、それらの方との共同特許出願となります。  
東京大学及び患者試料等提供者への意向確認は、当研究所が行います。