

第76回東京女子医科大学学会総会

日 時：平成 22年 9月 25日（土）13:40～16:30

会 場：東京女子医科大学 弥生記念講堂

挨拶

総 会 13:43～14:00

庶務報告

会計報告

総合司会（幹事）橋本悦子

（会長）宮崎俊一

（庶務担当幹事）吉岡俊正

（会計担当幹事）澤田達男

シンポジウム「統合医科学研究所（TIIMS）の紹介と今後の展望」 14:00～16:30

座長（統合医科学研究所所長，生理学（第二）教授）三谷昌平

1. ゲノム研究にもとづく脂肪酸受容体の機能解析

（統合医科学研究所客員教授，京都大学大学院薬学研究科准教授）平澤 明

2. リウマチ性疾患における遺伝子解析

（膠原病リウマチ痛風センター教授）谷口敦夫

—休憩—

3. 遺伝子機能解析から疾患解析へ

（統合医科学研究所所長，生理学（第二）教授）三谷昌平

4. がんの分子診療法開発

（統合医科学研究所教授）古川 徹

5. ゲノムコピー数異常と疾患 iPS 細胞を用いた病態解析

（統合医科学研究所准教授）山本俊至

シンポジウム

統合医科学研究所（TIIMS）の紹介と今後の展望

1. ゲノム研究にもとづく脂肪酸受容体の機能解析

（統合医科学研究所，京都大学大学院薬学研究科）平澤 明

遊離脂肪酸は栄養素として不可欠だけでなく，多くの細胞機能の調節に関与している。これまでに遊離脂肪酸の取り込み，分解，輸送などに関わる多数のタンパク質が知られているが，中でもPPARsを含む核内受容体は，生理学的・病態生理学的な状態において恒常性を維持する，脂肪酸“センサー”である。しかし，これらのタンパク質ですべての生物学的現象が説明できるわけではなく，細胞表面受容体の存在の可能性も示唆されていた。近年，ゲノム解析研究の成果を元にしたオーファンGタンパク結合受容体のリガンド探索の結果，代謝制御に重要な役割を果たす遊離脂肪酸受容体ファミリーの存在が明らかになり，生理機能の解明が進められつつある状況である。我々は，オーファン受容体のリガンド探索から遊離脂肪酸受容体GPR120を見出し，腸管，脂肪細

胞における発現と，新規の脂肪酸センサーとしての代謝調節機構への関与について解析を行った。さらに，GPR120に対して特異的な天然リガンド，合成リガンドの探索と構造活性相関を検討する等の創薬応用を目指した研究と，遺伝子改変マウスを用いたより詳細なGPR120の生理機能の解明を進めており，成果の概要について紹介したい。

2. リウマチ性疾患における遺伝子解析

（膠原病リウマチ痛風センター）谷口敦夫

最近の遺伝学の進歩により、「ありふれた疾患」の遺伝的な側面が明らかになりつつある。リウマチ性疾患においては関節リウマチ，痛風，結合組織病（膠原病）などを中心に遺伝要因の解析が行われている。今回は，関節リウマチと痛風について，当センターにおける検討も含めてこの領域の現状を報告し，今後の展望を述べてみたい。

関節リウマチにおいては，以前からHLA-DR4が発症あるいは重症化に関連することが知られていたが，全ゲノム関連解析によりPADI4との関連が報告されて以降，急速に遺伝要因の探索が行われるようになった。当

センターでも、PADI4をはじめ、STAT4, CTLA-4, FCRL-3 遺伝子などとの関連が示された。一方、関節リウマチの治療については、抗リウマチ薬の薬効の個人差の予測手段として遺伝解析が期待されている。我々は、代表的な抗リウマチ薬であるメトトレキサート、サルファサラジンについての薬理遺伝学的な検討を行い、さらにオーダーメイド医療を進めているが、今後は生物学的製剤についての検討が望まれる。

痛風は尿酸代謝異常により生じる疾患である。その遺伝的背景は日本や海外における血清尿酸値の遺伝要因の検討から、近位尿細管のトランスポーターやメタボリックシンドロームの形質に関連する遺伝子であることが明らかになった。これらの遺伝要因の集積と痛風発症との関係が注目される。

疾患の発症、重症化、合併症、治療反応性における遺伝要因の解明が、リウマチ性疾患の個別化医療の発展につながることを期待される。

3. 遺伝子機能解析から疾患解析へ

(統合医科学研究所, 生理学 (第二))

三谷昌平

疾患の発症には遺伝要因が関与することが多く、環境要因も、生体の生理機能の理解なしには解明できない。我々は、主として線虫と培養細胞を用いて遺伝子機能解析を行っている。線虫には約 20,000 の遺伝子が存在しており、ヒトゲノム解読に先立って解読が行われた。形態が全く異なるにもかかわらず、約 6 割の遺伝子は、ヒトなどの他の生物のホモログであると考えられており、既知の疾患遺伝子のホモログも多数存在する。ヒトなど哺乳類遺伝子で線虫変異体のレスキューが行える場合も多い。線虫では、RNA 干渉法が発見されたことが有名であるが、餌として与える大腸菌に二本鎖 RNA を発現させておくとこれを食べた個体あるいはその子供に標的遺伝子の機能低下を起こすことができる。線虫では、トランスジェニック個体を作製することも容易である。生殖細胞にプラスミドや PCR 産物などの DNA をインジェクションすることで、トランスジェニック個体を作製することができる。遺伝子ノックアウトを取得するのは、一般的には、哺乳類と同様に多くの労を要するが、我々は、効率良く欠失変異体を分離することができて、世界のシェアの半数程度を保有している。実際、我々の変異体を用いて多数の学術論文が出版されている。ヒトでの多型解析などで見つかった疾患原因遺伝子について、これらを組み合わせることで、発症過程を詳細に解析し、さらにヒト細胞などで再現・検証を行うこともできる。

4. がんの分子診療法開発

(統合医科学研究所)

古川 徹

TIIMS のコンセプトはゲノム情報に基づいた予防、診断、治療法の開発にある。がんはゲノムの病気であり、

ゲノムに傷がつく、すなわち、遺伝情報に異常がおこることで発生する。膀胱がんは 5 年生存率が 10% 未満という非常に難治のがんである。全がん死亡数の第 5 位であり、年間 20,000 人程が罹患し、19,000 人程が死亡している。ここ 25 年間で罹患者数は 3 倍となっており、画期的な予防あるいは診療技術の開発が喫緊の課題となっている。近年、がんの診療においてはがん発生進展の分子機構をふまえた分子診療戦略が有望であることが示されており、膀胱がんにおいても分子レベルでのがん発生、進展機構を詳細に解析することにより予防、診断、治療に有用な分子を見出すことが可能で、それらを用いた分子標的診療法の開発が先に述べた課題を解決する有力な手段となると考えられる。演者の研究のゴールはまさにそこにあり、膀胱がん発生進展の分子機構の解析から膀胱がんの予防、診断、治療に有用な分子標的を見出すことにある。これまでに網羅的なゲノム解析から、RAS-MAPK 信号伝達経路の異常が膀胱がんにおいてその発生、生存、増殖に中心的役割を果たしていることを見出し、RAS-MAPK 経路を標的とすることにより膀胱がんの新規分子診療法を開発できることを示してきた。本学会ではこれまでの取り組みと今後の進め方を報告する。

5. ゲノムコピー数異常と疾患 iPS 細胞を用いた病態解析

(統合医科学研究所)

山本俊至

ポストゲノムの時代となり、ヒトの全ゲノムの一次配列が明らかになったことにより、全染色体領域のゲノムコピー数をマイクロアレイを用いて網羅的に解析することが可能となった。それにより、ゲノムコピー数がヒトによって異なる領域が存在することが明らかとなってきている。その一方、非常に微細なゲノム断片の欠失や重複が疾患の原因となっている場合があることがこの数年の間に次々と明らかになってきている。実際にアレイ CGH 法を用いて原因不明の小児神経疾患患者約 500 名を対象にゲノムコピー数を解析した結果、約 15% で何らかのゲノムコピー数異常が存在することを明らかにしてきた。この中には過去に報告のない、まったく新規のゲノムコピー数異常も多数認められた。それらのゲノム領域の中で、中枢神経において強い発現を示す遺伝子に関して、ゼブラフィッシュのホモログ遺伝子をノックダウンしたところ、小頭症などヒトと同じ症状を示したため、それらが疾患関連遺伝子であることが証明できたものもある。しかし、ゼブラフィッシュなどの実験動物ではホモログ遺伝子が存在しない場合や、ヒトの脳は高次に発達しているため実験動物では証明できないなど、限界もあった。そこで人工多能性細胞、いわゆる iPS 細胞を当該患者から作製し、疾患臓器に分化誘導することにより、in vitro で病態解析するシステムを構築した。現在、疾患特異的 iPS 細胞を神経系に分化誘導させ、遺伝子発現の状態を検索するなどの解析を進めている。