

平成 22 年 5 月 10 日現在

研究種目：特定領域研究

研究期間：2005 年度～2009 年度

課題番号：17019004

研究課題名（和文） ゲノム医学研究支援委員会

研究課題名（英文） Genome medical research supporting committee

研究代表者

氏名（ローマ字）：羽田 明 (Akira HATA)

所属機関・部局・職：千葉大学・大学院医学研究院・教授

研究者番号：00244541

研究成果の概要（和文）：ヒト試料収集と遺伝子タイピング支援が主要な目的である。具体的な対象疾患は糖尿病，パニック障害，脳動脈瘤，アルツハイマー病など，比較的頻度の高い疾患と，多系統萎縮症をはじめとする神経疾患など，個々には頻度の低い疾患群である。後半の主要な支援は，これまでに収集したヒト試料を使った Genome-wide association study (GWAS) の遺伝子タイピングである。糖尿病，パーキンソン病，脳動脈瘤などの遺伝的背景を明らかにする成果となった。

研究成果の概要（英文）：The aim of this study is to support human genome sample collection and genome typing. Target diseases are common diseases including type 2 diabetes mellitus (DM), panic disorder, intracranial aneurysm, Alzheimer disease, and rare diseases such as multiple system atrophy. Main support of later half was a financial support for genotyping of genome-wide association study (GWAS). Through this support, genetic background of DM, Parkinson disease, intracranial aneurysm and other diseases was clarified.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
17 年度	67,800,000	0	67,800,000
18 年度	68,100,000	0	68,100,000
19 年度	84,200,000	0	84,200,000
20 年度	102,100,000	0	102,100,000
21 年度	102,100,000	0	102,100,000
総計	424,300,000	0	424,300,000

研究分野：医歯薬分野

科研費の分科・細目：応用ゲノム

キーワード：遺伝子タイピング，ゲノム医学研究，インフォームド・コンセント

1. 研究開始当初の背景

わが国のゲノム疫学研究は，研究者個々人の努力によってヒト試料収集を進めていたため，その規模において欧米に比べ立ち後れ

が明らかであった。また，臨床現場でのヒト試料収集も，我が国特有の忙しさから，医療スタッフは研究協力をしたくてもできない状況にあった。また，頻度の少ない疾患群を

研究対象とする場合、個々の施設で専門医が対応する事が多く、わが国全体での共同研究体制構築が求められる状況であった。

2. 研究の目的

応用ゲノム C05 の「ゲノム医学研究支援体制の構築に関する研究」の解析に基づき、応用ゲノム内の研究項目 C01「ゲノム情報を基盤とした疾患遺伝子の探索・検証と医療への応用」、C02「臨床データとゲノム情報の統合を基礎とした疾患のシステムの理解と医療への応用」において研究成果を出すためにヒト試料収集が重要となる研究の支援を実施することが主要な目的である。具体的な対象疾患は糖尿病、パニック障害、脳動脈瘤、アルツハイマー病など、比較的頻度の高い疾患と、多系統萎縮症をはじめとする神経疾患、遺伝外来受診者を対象とした先天異常など、個々には頻度の低い疾患群である。必要とされる支援体制には共通する部分と、固有の部分がある。固有部分の多くは、その疾患頻度に起因する。

また、プロジェクトの後半では、成果を出すために、試料収集支援中心から、タイピング支援など実際の解析が必要となってきた。そこで、タイピング支援の妥当性を検討しながら、支援を実施する。

3. 研究の方法

共通する研究支援には、まずヒト試料集配システムの構築がある。これまでのゲノム研究では、研究者が個人的なつながりから臨床医の協力を得る事が多かった。その為、臨床医は通常の業務に加えて、研究の説明をおこない同意を得る、インフォームド・コンセントのステップ、提供を受けたヒト試料送付作業をも自ら行わざるを得なかった。その為、症例収集が進まず、諸外国の研究に遅れをとる場合もあった。そこで、支援委員会では、共通する研究支援として、臨床医は必要事項を試料提出申込書に記載するだけで、匿名化、試料の送付、DNA 抽出、必要な場合の株化、およびそれらの解析機関への送付など、ヒト試料集配システム構築をめざす。

また、改訂版のゲノム指針で記載が追加された、「インフォームド・コンセント履行補助者」をゲノム・メディカルリサーチコーディネーター (GMRC) と名付けて教育および人材の供給をおこなう。頻度の低い疾患群では主治医が直接おこなうため、この人材の必要性は低い、頻度の高い疾患では必須である。

また、インフォームド・コンセントをおこなう場合の説明資料を脳動脈瘤で作成し、その有用性を検討する。他のプロジェクトでの作成希望がある場合は支援をおこなう。

研究協力を得るためのウェブページの作成をおこなう。これには当該疾患の現状、治

療法、予防法を含めた説明も加え、一般の方にもわかりやすく、信頼性の高いものを作る。

また、海外のゲノム研究支援体制を調査し、日本の社会に受容できる体制をめざす。

4. 研究成果

(1) ヒト試料収集支援システムの構築

ヒト試料収集支援は、以下の疾患研究を対象として実施した。

- *2 型糖尿病
- *アルツハイマー病
- *脳動脈瘤
- *パニック障害
- *ハンチントン病
- *多系統萎縮症
- *多発奇形/精神発達遅滞 (MCA/MR)

ヒト試料収集は主に病院外来から提出されることが多い。そこで、通常の検査用生体材料とほぼ、同様の手順で提出できるようにすることを目指した。但し、ゲノム医学研究が目的であるため、3省合同で作成したヒトゲノム指針に従う必要がある。DNA 抽出のためのヒト試料を病院外に出すにあたって、匿名化することが望まれる。そこで、検査会社と話し合い、複写式のヒト試料提出用の申込書をプロジェクト毎に作成し、検査会社用の申込書には、個人情報複写されないようにした。DNA 抽出、リンパ球株化を検査会社に業務委託することで、病院から解析機関までの流れをすべて1つの業者で進めることとした。

各疾患の支援内容を簡単に記載する。

2 型糖尿病

- 血液からの DNA 抽出
- インスリン測定
- 抗 GAD 抗体測定

アルツハイマー病

- DNA 抽出
- 血漿分離

パニック障害

- リンパ球株化
- DNA 抽出

MCA/MR

- リンパ球株化
- 株化後 DNA 抽出
- DNA 抽出

ハンチントン病

- リンパ球株化
- DNA 抽出

多系統萎縮症

- リンパ球株化
- DNA 抽出

構築したヒト試料収集システムは順調に研究期間中、順調に稼働した。匿名化などでの問題、個人情報漏洩も発生していない。検

査会社との連携もスムーズに進んでいる。このシステムを活用することにより臨床医、研究者の満足度も高いと思われる。収集したヒト試料は検査会社でDNA抽出、必要とされる場合は、株化をおこなう。その後、解析研究機関へ配送する。

(2) GMRC 雇用支援

GMRC の雇用を糖尿病解析グループ、パニック障害解析グループ、脳動脈瘤解析グループ、神経疾患解析グループにおいておこなった。最初の3年間はフルに、後半の2年間は減額して支援した。

(3) GMRC 制度構築のための支援

2005年度に応用ゲノム内のGMRC養成セミナーを支援班の予算から執行し開催した。開催までに以下の手順を踏んだ。

- * 5月17日、第1回制度準備委員会で到達目標、資格認定の話し合い。
- * 6月3日、応用ゲノム支援委員会会議で養成セミナーの必要性について検討、総括班の意見聴取
- * 7月4-8日 第1回養成セミナーの実施。
対象は応用ゲノムの班員関係者が中心であったが、がん遺伝疫学グループと共同で開催した。

その後、複数学会を主体とした制度設計をするために、日本医学会に属する関連学会に呼びかけ、賛同された学会から委員を出し、GMRC制度準備委員会を立ち上げた。会議を開き、その後、メール会議でいくつかの問題を議論したが、多くの点で各学会の思惑が異なり、残念ながら頓挫した。そこで、一旦、各学会の連携を解消し、日本人類遺伝学会単独で、制度設計をおこない、確立できた時点で他学会への呼びかけを進めることにした。その結果、以下の様な到達目標と制度規則を策定し、2009年4月1日を施行日とした。内容は委員会を作って検討した。

(4) ゲノム解析支援

プロジェクト後半の支援の大部分は、遺伝子タイピングである。

アルツハイマー病、糖尿病、多系統萎縮症の解析に、アフィメトリックス社のキットによる全ゲノム SNP タイピング (GWAS: genome-wide association study) 支援を消耗品購入という形で実行した。引き続いてパニック障害、パーキンソン病、心筋梗塞、自己免疫性甲状腺炎、脳動脈瘤、若年発症家族性糖尿病などへの支援を広げた。イルミナ社のキットも使用されている。

ヒトゲノム医学研究を進めるために、インフォームド・コンセント履行補助者に該当するGMRC制度をプロジェクト期間中に構築し、

修了後も続く制度になったことは特筆すべき成果と考える。

タイピング支援により、糖尿病、脳動脈瘤、パーキンソン病、数種類の単一遺伝子疾患の解析が進み、一流紙に掲載されたことも成果と言ってよいだろう。

ヒトゲノム研究の解析を各研究室ですべて実施する時代は終わり、大規模な解析は特定ラボで効率よく実施するのが妥当であろう。一方、ヒト試料収集は一人の対象に20-30分かけて研究の説明とそれに伴うリスクなどを説明し、自律的な判断を促すことは、国民の理解を得ながら研究を進めるには必要不可欠である。また、これからのヒトを対象とした研究プロジェクトは大型にならざるを得ないため、それに対応する人材の教育と認定は極めて重要である。臨床遺伝専門医、認定遺伝カウンセラー、今回、制度設計ができたGMRCなどが、パーソナルゲノム時代が間近になった現在、どのように分担連携して、ゲノム研究の成果を社会で使える様にするかは、早急に検討すべき課題であると思われる。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計5件)

- ① Yamamoto M, Funamizu M, Muto K, Hata A. International web-based survey of informed consent procedures in genetic epidemiological studies: towards the establishment of a research coordinator accreditation system. *J Hum Genet.* 54, 713-720, 2009
- ② Suzuki Y, Hattori S, Mashimo Y, Funamizu M, Kohno Y, Okamoto Y, Hata A, Shimojo N. CD14 and IL4R gene polymorphisms modify the effect of day care attendance on serum IgE levels. *J Allergy Clin Immunol.* 123, 1408-1411, 2009
- ③ Bilguvar K, Yasuno K, Niemelä M, Ruigrok YM, von Und Zu Fraunberg M, van Duijn CM, van den Berg LH, Mane S, Mason CE, Choi M, Gaál E, Bayri Y, Kolb L, Arlier Z, Ravuri S, Ronkainen A, Tajima A, Laakso A, Hata A, Kasuya H, Koivisto T, Rinne J, Ohman J, Breteler MM, Wijmenga C, State MW, Rinkel GJ, Hernesniemi J, Jääskeläinen JE, Palotie A, Inoue I, Lifton RP, Günel M. Susceptibility loci for intracranial aneurysm in European and Japanese populations. *Nature Genet* 40, 1472-1477, 2008

- ④ Hayashi S, Okamoto N, Yoshio Makita Y, Hata A, Imoto I, Inazawa J. Heterozygous Deletion at 14q22.1-q22.3 including the *BMP4* gene in a Patient with Psychomotor Retardation, Congenital Corneal Opacity and Feet Polysyndactyly. *Am J Med Genet.* 146A, 2905-2910, 2008
- ⑤ Hayashi S, Mizuno S, Migita O, Okuyama T, Makita Y, Hata A, Imoto I, Inazawa J. The *CASK* gene harbored in a deletion detected by array-CGH as a potential candidate for a gene causative of X-linked dominant mental retardation. *Am J Med Genet.* 146A, 2145-2151, 2008

[その他]

ホームページ等

<http://www.genome-sci.jp/kumomaku/>

<http://jshg.jp/qualifications/gmrc.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

氏名：羽田 明 (Akira HATA)
千葉大学・大学院医学研究院・教授
研究者番号：00244541

(2) 研究分担者

氏名：辻 省次 (Shoji Tsuji)
東京大学・医学部附属病院・教授
研究者番号：70150612

氏名：春日雅人 (Masato Kasuga)
国立国際医療センター・所長
研究者番号：50161047
(H20→H21:連携研究者)

氏名：岡崎祐士 (Yuji Okazaki)
(財)東京都医学研究機構・東京都精神医学
研究所・研究員
研究者番号：40010318

氏名：井ノ上逸朗 (Ituro Inoue)
東海大学医学部・教授
研究者番号：00192500

氏名：武田雅俊 (Masatoshi Takeda)
大阪大学・大学院医学系研究科・教授
研究者番号：00179649
(H19→H20:連携研究者)

氏名：徳永勝士 (Katsushi Tokunaga)
東京大学・大学院医学系研究科・教授
研究者番号：40163977
(H19→H20:連携研究者)

氏名：桑野良三 (Ryozo Kuwano)
新潟大学・脳研究所・教授
研究者番号：20111734
(H19→H20:連携研究者)