

# 高血圧等循環器疾患のゲノム情報多元的意義付けと画期的診断・治療法の開発

研究期間 平成17年度～平成21年度(予定)

## 研究体制

総括 森崎 隆幸[国立循環器病センター] — 三木 哲郎[愛媛大学]

※平成21年度における研究体制

## 診断・治療に向けたゲノム情報解明の進捗

Project KeyWord

### 病気に関係するゲノム情報の探索

病気には体質(遺伝要因)が生活習慣など外的要因とともに関係し、病気になりやすい人となりにくい人がいます。遺伝子全体の情報(ゲノム)から病気に関する情報を探すことは個々人に応じた医療の実現につながります。

### 薬剤応答性に関する遺伝子情報

薬の効き方は病気の性質とともに体内での代謝のされ方の違いにより変わります。薬の代謝のされ方は対応する遺伝子の個々人の性質の違いに左右されるので、遺伝子の情報は適切な薬の使い方に繋がると期待されます。

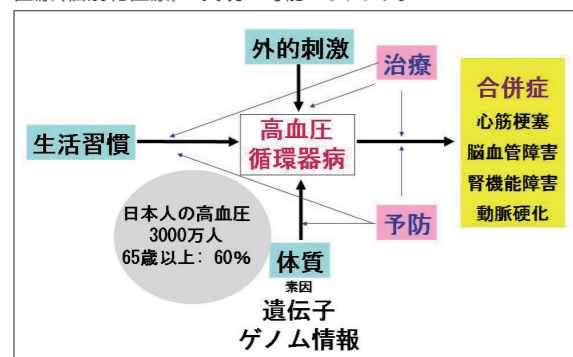
### 疾患モデル動物の開発とその活用

病気の原因解明や新しい治療法の開発には、適切な病気のモデル(動物)が欠かせません。遺伝子の働きを変えた動物の作製はモデル動物として有用で、遺伝子の働きと病気との関係を知る手がかりになります。

## 1 研究の背景・意義

### ゲノム研究による循環器病の克服にむけて

高血圧・循環器病は、高齢人口の増加とともに、医療や介護の最重要課題であり、その予防、患者さんの生活レベルの維持、そして、救命救急の側面からも早急な克服が必要です。この研究プロジェクトは過去に実施したゲノム(遺伝子)研究の成果を引き継ぎ発展させるものであり、情報の精度を高め、最終的には高血圧・循環器病の患者一人一人の病気の原因に即した質の高い医療を実現することを目標とします。病気の原因には、ゲノム(遺伝子)による遺伝素因が外的要因である環境要因と並んで重要な因子として関係します。以前の研究成果を生かして「より質の高い医療を実現するには、一人一人のゲノム(遺伝子)の違い(多型情報)を、病気との因果関係や重症度と関連付けて検討しなければなりません。同時に、ゲノム(遺伝子)の身体での働きや役割(機能)を明らかにして、新しい診断法や治療薬の開発につなげることも重要です。こうした取り組みにより、個人の遺伝素因に適切に対応した医療、一人一人の病気の原因に即した質の高い医療(個別化医療)の実現が可能となります。

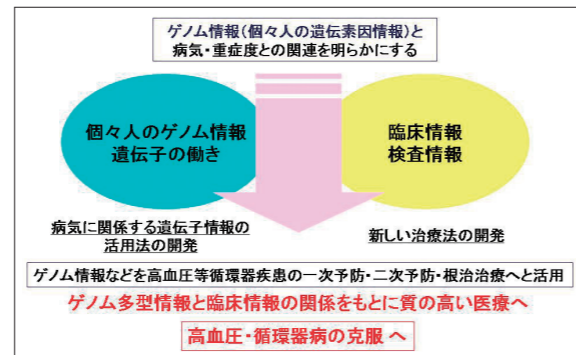


▲高血圧・循環器病は医療や介護の最重要課題であり、原因となるゲノム情報(体質)を明らかにすることによる克服が望まれます。

## 2 研究プロジェクトの目標

### ゲノム研究を推進して質の高い医療をめざす

この研究プロジェクトでは、より質の高い医療の実現をめざして、必要な基礎研究を行い、応用ができるようにゲノム研究を推進します。これまでの研究で高血圧・循環器病に関する遺伝子の候補が見つっていますが、この研究では、これまでの研究成果を土台に、病気との関係が予想される遺伝子の働きを明らかにし、また、いろいろな遺伝子の互いの関係や、遺伝子と薬物との関係、遺伝子と生活習慣を含めた環境因子との関係などを調べて、病気の原因や分類につながるゲノム(遺伝子)の情報、とくに、一人一人のゲノム情報の違いの中で病気に関する情報を明らかにします。さらに、こうしたゲノム情報を診断や病気の予防に応用できるようにします。また、ゲノムの情報から治療法につながる特異点を探して新しい薬の開発につなげます。最終的には、ゲノム情報など新しい発見を、高血圧・循環器病の一次予防・二次予防、あるいは根治療法開発につなげて、より質の高い医療の実現をめざします。

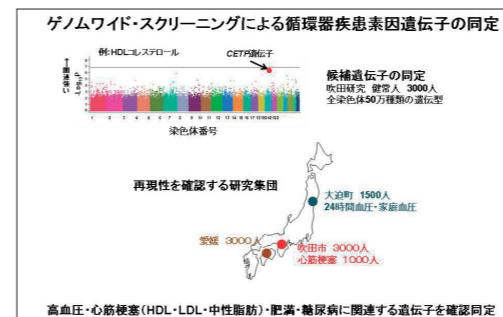


▲ゲノム研究の推進により、高血圧・循環器病の予防・治療に関してより高い質の医療の実現をめざす。

## 3 研究プロジェクトの成果

### 全ゲノム解析から循環器病関連遺伝子を同定

高血圧・循環器病に関する遺伝子多型を新規に同定するために、従来より行っている候補遺伝子に関する探索に加えて、これまでの研究成果により情報や機器の整備が進み解析基盤が整ったことを受け、全ゲノムを対象に網羅的な探索(ゲノムワイド・スクリーニング)を実施し、高血圧・心筋梗塞・肥満・糖尿病などについて、関連が認められる遺伝子(多型)の探索が推進できました。多数の対象遺伝子について評価を行うので、統計的な偽陽性が含まれます。そこで、共同研究機関との連携により、別の対象集団についても検討を行い、同定した遺伝子候補の確認も行えるようになりました。



▲ゲノム全体を網羅的にスクリーニングして、循環器病(高血圧・心筋梗塞・肥満・糖尿病)に関連する遺伝子を確認同定しました。

### 高血圧とその合併症に関する遺伝子の解明

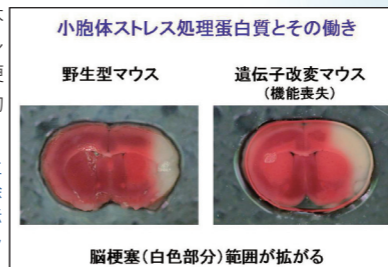
本プロジェクトでは、高血圧のテーラーメイド(個別化)診療に繋がる高血圧合併症関連遺伝子の解析を、前向き臨床試験を用いたゲノム網羅的なアプローチと従来の候補遺伝子法にて明らかにして来ました。さらに、これらの解析で得られた有力な遺伝子については、動物を用いた機能解析を行うことで機能的な裏付けを確認しました。特にRGS2遺伝子の多型は、我々が世界で初めて高血圧への関与を報告した遺伝子であり、人種を越えた再現性が報告されています。本遺伝子の多型は、動脈硬化にも関与することが分かりました。



▶高血圧は動脈硬化や心臓肥大、慢性腎臓病などに関係します。これらの合併症にいくつかの遺伝子が関係することが分かりました。

### 小胞体ストレス処理蛋白質の脳梗塞保護効果

立体構造不全タンパク質の小胞体内腔への蓄積は小胞体ストレスを誘導し、様々な病態に関連することが近年報告され注目されています。立体構造不全タンパク質を小胞体内腔から除去できれば、小胞体ストレスの減弱に繋がります。こうした病態の改善が見込まれます。そこで、独自に同定した小胞体内腔の立体構造不全タンパク質の除去にかかわるとされる遺伝子のノックアウトマウスを作製し、脳梗塞への脆弱性を検討したところ、予想通り、本遺伝子の欠損により脳梗塞の増大が観察されました。本成果から、小胞体ストレス処理蛋白質は、脳梗塞の軽減を考える標的として注目されます。



▶小胞体内腔に蓄積する立体構造不全タンパク質の除去に関わるとされる遺伝子は脳梗塞保護効果を示しました。

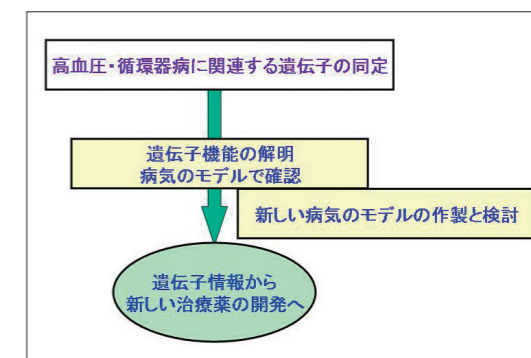
### 参考文献

神出計, 宮田敏之, 河野雄平, 友池仁暢: 高血圧テーラーメイド治療を目指した薬理遺伝学アプローチ. 循環器専門医17: 62-67, 2009

## 4 実用化にあたっての今後の課題及び研究方針

### 薬の開発などへ応用可能な遺伝子情報の確認

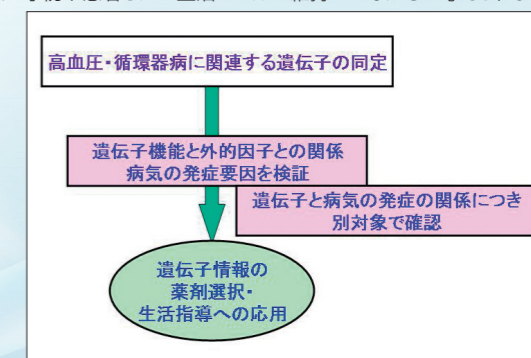
プロジェクトで明らかにした遺伝子の情報を新しい薬の開発などへ応用するために、遺伝子の機能を、病気のモデル(動物・細胞)作製やその詳細な検討を通して推進する必要があります。遺伝子と病気との関係を明らかにするには、まず細胞での遺伝子の機能を十分に理解することが必要です。その上で、病気のモデルを作製して検討することが可能になります。また、病気の発症に関する遺伝子の機能を知るためには、一つの遺伝子の機能だけでなく、他の遺伝子との関係も知り、複数の遺伝子の相互作用がどのように病気の発症に関係するかについても理解する必要があります。明らかにした遺伝子機能の情報は、病気の予防や治療の方策につながるよう、薬剤作用点としての標的分子の解明などを通して新しい治療薬の開発をめざすことが必要です。



▲遺伝子情報から新しい治療法の開発を目指すためには、遺伝子機能の解明と新しい病気のモデルの作製と検討が必要です。

### 予防や良い治療に活用する遺伝子情報の検証

プロジェクトで明らかにしたゲノム情報を高血圧・循環器病の予防や良い治療に結びつけるためには、病気の原因に関する因子のなかで遺伝子機能と生活習慣や環境要因とがどのような関係であるかを再確認する必要があります。そのために、明らかにしたゲノム情報(候補遺伝子)について、生活習慣や環境の異なる別の集団で病気と遺伝子との関係を検証することが重要です。病気の細胞モデルや動物モデルで、明らかにした候補遺伝子の病気との関わりを再確認するとともに、様々な生活習慣や環境が遺伝子の機能と相まって病気の発症にどのように関係するのを知ることにより、個々人の遺伝子情報に対応して、適切に病気を克服するための新しい方策につなげてことが可能になり、最終的には、高齢人口の増加とともに医療や介護の最重要課題となっている高血圧・循環器疾患の予防や患者さんの生活レベルの維持へつなげると考えられます。



▲遺伝子情報を薬剤選択や生活指導に応用するためには遺伝子と病気との関係を再検証することが必要です。