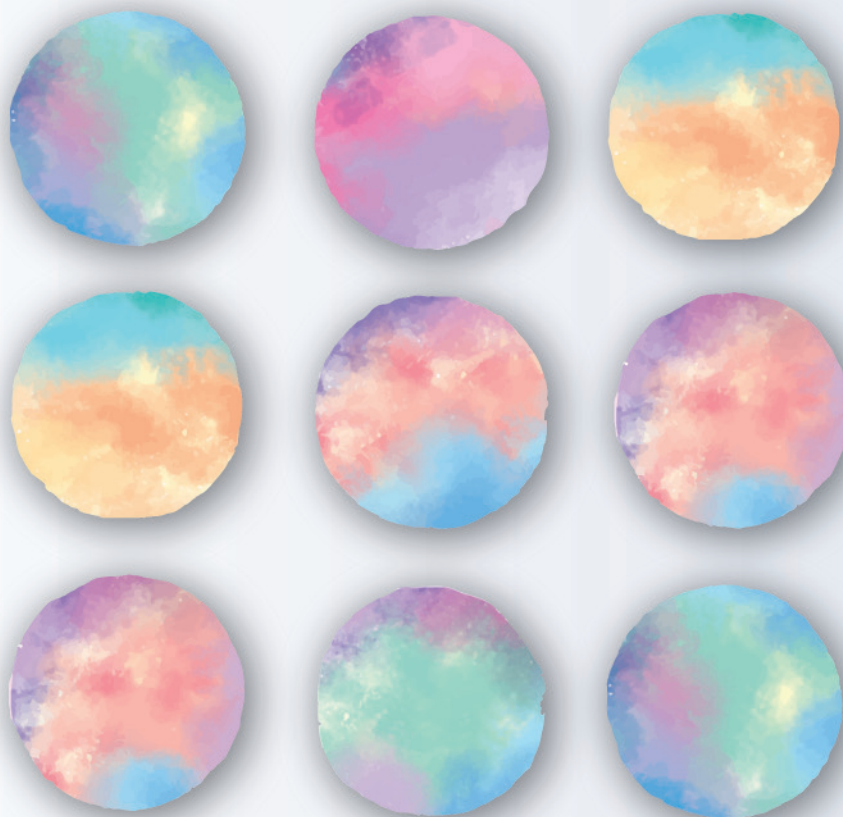


用途特定寄附金のご案内

理化学研究所では、ご関心のある・応援したい研究テーマや研究室・チーム等への寄附金も（用途特定寄附金として）お受けしております。

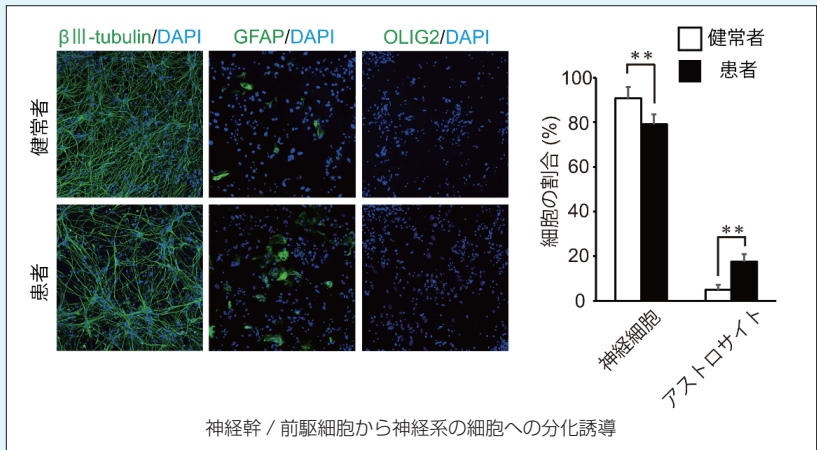
その一例として、我々の身近な問題でもある「**五大疾病（精神疾患、がん、脳卒中、急性心筋梗塞、糖尿病）**」にかかる最新の研究成果等をご紹介します。



統合失調症は、最も代表的かつ重篤な精神疾患です。症状には、主に幻聴や妄想などの陽性症状と意欲の低下や感情の平板化などの陰性症状があります。生涯罹患率は人口の約1%と高く、国内の総患者数は71万3,000人と推定されています(2011年厚生労働省の統計より)。また、発症年齢のピークは男性で18歳、女性で22歳と若い時期にかかりやすいという特徴があります。

病気の予防と治療には病因の解明が必須です。しかし、統合失調症は患者数が非常に多いにも関わらず、その病因は十分に解明されていません。発症のしやすさの一つとして、「神経発達障害仮説」という胎生期から生後早期にかけての脳の微細な発達障害が考えられています。しかし、神経発達初期やその後の分化過程の異常を、ヒトの脳を直接使って調べることは不可能です。したがって、これまでその具体像は明らかになっていませんでした。

今回、理研を中心とする国際共同研究グループは、分化誘導によってiPS細胞(人工多能性幹細胞)から、神経幹細胞と神経前駆細胞の塊(神経幹/前駆細胞)、神経細胞、グリア細胞(神経系そのものを作る細胞の中で神経細胞ではない細胞)が作製できることに着目しました。統合失調症の発症率を大きく上昇させる22q11.2欠失症候群(22番染色体の長腕11.2領域に微細欠失を持つ)の患者からiPS細胞を作製し、神経幹/前駆細胞から神経細胞、グリア細胞への分化を解析しました。



神経幹/前駆細胞から神経系の細胞への分化誘導

その結果、患者由来の神経幹/前駆細胞は健常者と比べて、①大きさが約30%小さいこと、②神経細胞への分化効率が約10%低く、グリア細胞の一種であるアストロサイトへの分化効率が約10%高いことが分かりました(図参照)。また、分化した神経細胞では、興奮を伝導する役目をする神経突起が短い、移動能が低いなどの異常がみられました。この異常には特定の「マイクロRNA(miRNA)」が関わっていることが分かりました。miRNAとはタンパク質をコードしていない短い1本鎖RNAのことで、標的となるmRNAの翻訳を阻害します。さらに、患者の死後脳を用いた解析でも、健常者の死後脳と比べて神経細胞とアストロサイトの量比に異常がみられることも分かりました。

現在使用されている向精神薬は、主に神経伝達物質の受容体をターゲットとするものです。今後、miRNAが標的とする遺伝子を詳しく解析することで、新たな創薬ターゲットの発見に役立つと期待できます。

うつ状態と躁状態を伴う「双極性障害」は、人口の1%弱の人々がかかる疾患で、「統合失調症」と並ぶ二大精神疾患の一つとされています。双極性障害は、うつ状態と社会生活に支障をきたす躁状態を伴う「双極I型障害」と、うつ状態と社会生活にはあまり支障をきたさない程度の軽躁状態を伴う「双極II型障害」の2種類に分類されます。治療には気分安定薬などが有効ですが、副作用のために服用を中断した結果、再発してしまう患者が多いことや、初めて発症したときのうつ状態では診断が難しいため、適切な治療を受けられるまで何年も要する場合があります。そのため、新たな治療法・診断法の開発が求められています。

通常、子のゲノムは、精子に含まれる父親のゲノムの半分と卵子に含まれる母親のゲノムの半分を受け継ぎます。ところが、精子、卵子が作られる際にエラーが生じて、子のゲノムに両親が持たない変異が生じる場合があります。これを「デノボ変異」と呼んでおり、ヒトは平均して、ゲノムのうちタンパク質をコードしている部分である全エクソンに1個弱のデノボ変異を持っています。また、デノボ変異は父親が高齢になるほど増えることや、「自閉スペクトラム症」や統合失調症では「タンパク質配列を変化させるデノボ変異」のなかでもタンパク質の機能を失わせる「機能喪失変異」が多いことが明らかになっています。

理研の研究者を中心とする共同研究グループは、双極性障害患者とその両親のトリオ79組において、全エクソン(ゲノムのうちタンパク質をコードしている部分)の塩基配列を解読し、その特徴について調べました。その結果、一般人口ではタンパク質配列を変化させるデノボ変異がほとんど起きない遺伝子に、双極性障害患者では、タンパク質配列を変化させるデノボ変異、タンパク質機能を喪

失させるデノボ変異が多いことが分かりました(図参照)。他に行った大規模データ解析の結果も含めると、自閉スペクトラム症や統合失調症と同様に、双極性障害、特に症状が比較的重い群(双極I型障害と「統合失調感情障害」)では、タンパク質配列を変化させるデノボ変異が発症に寄与していることが示されました。

今後、どの遺伝子の変異が双極性障害の原因となるのかを特定することで、双極性障害の原因解明、治療法、診断法の開発につながるかと期待できます。

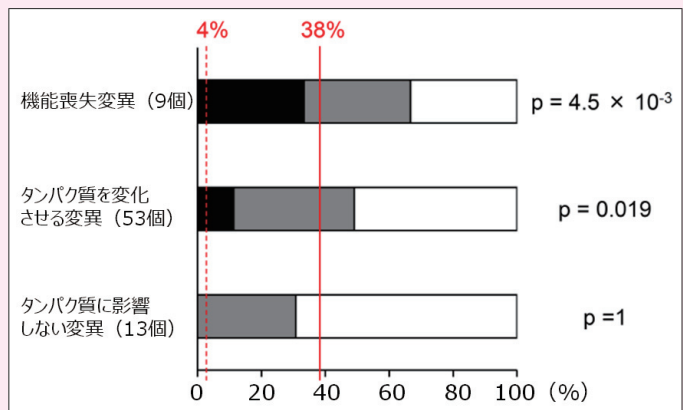


図 双極性障害患者でみられるタンパク質配列を変化させるデノボ変異の性質

横軸は、双極性障害患者で見つかったデノボ変異を一般人口における変異の起きやすさにより分類した割合を表す。一般人口における変異の頻度が分かっている66個のデノボ変異について解析した。双極性障害患者でタンパク質の機能を失わせる変異がみられる遺伝子には、一般人口ではこうした変異がほとんど起きない遺伝子(黒で示した)が、偶然に起きる頻度(4%)に比べて統計学的に有意に多いことが分かる。

素のプロテインキナーゼ C (PKC) による CaMKII β の「リン酸化」により制御されていること、③②のリン酸化が障害されると、成熟したプルキンエ細胞に過剰なスパインの形成と伸長が生じることが分かりました。以上から、神経活動依存的な PKC による CaMKII β のリン酸化は、プルキンエ細胞のスパインが過剰に発達するのを抑制しており、この機構が運動の学習・記憶を担う小脳の神経回路を正常に維持するのに重要な役割を果たすことが明らかになりました (図参照)。

本研究の成果は今後、精神・神経疾患の原因解明や治療法の確立につながるかと期待できます。

私たちの脳では、数千億個の神経細胞が「シナプス」を介して互いに結合し、神経回路を形成しています。神経細胞の末端にある神経軸索終末はシナプス前部と呼ばれ、グルタミン酸などの神経伝達物質を放出します。その神経伝達物質を受け取るシナプス後部は「スパイン」です。スパインは樹状突起上に無数に存在する小さな突起で、受容体やシグナル伝達物質が多く存在しています。

近年、自閉症や精神発達障害、統合失調症などの精神・神経疾患では、スパインの形や数に異常が生じていることが報告されており、その病態とスパインとの関連が注目されています。スパインは成熟後の神経細胞では比較的安定に存在し、機能的な神経回路を維持していますが、スパインの形や数がどのようにして制御されるのか、そのメカニズムについては多くの謎が残されています。

今回、理研の研究チームは、スパインの形はアクチン細胞骨格と呼ばれる繊維状の構造によって制御されているため、アクチンに結合する「カルシウム / カルモジュリン依存性タンパク質キナーゼ β サブユニット (CaMKII β)」というタンパク質に注目しました。詳しく解析した結果、①CaMKII β が小脳プルキンエ細胞におけるスパインの形成と伸長を促すこと、②①の効果は、タンパク質リン酸化酵

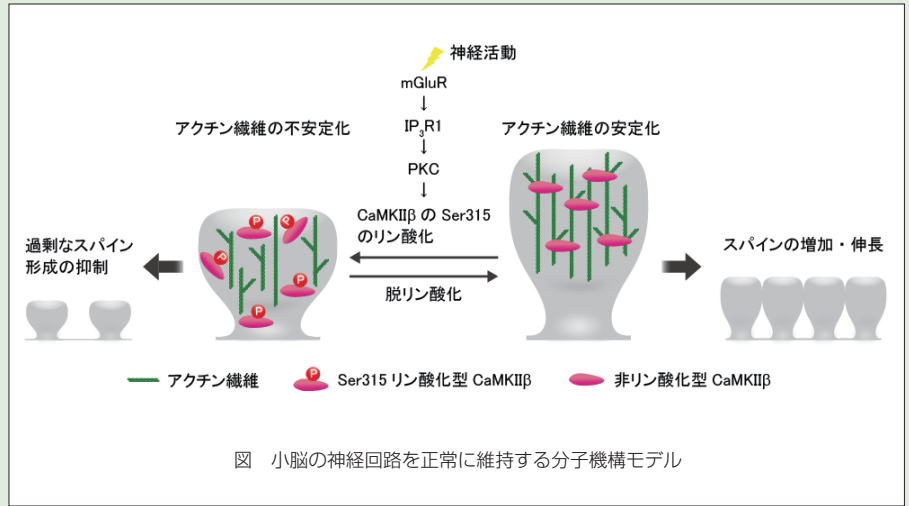


図 小脳の神経回路を正常に維持する分子機構モデル

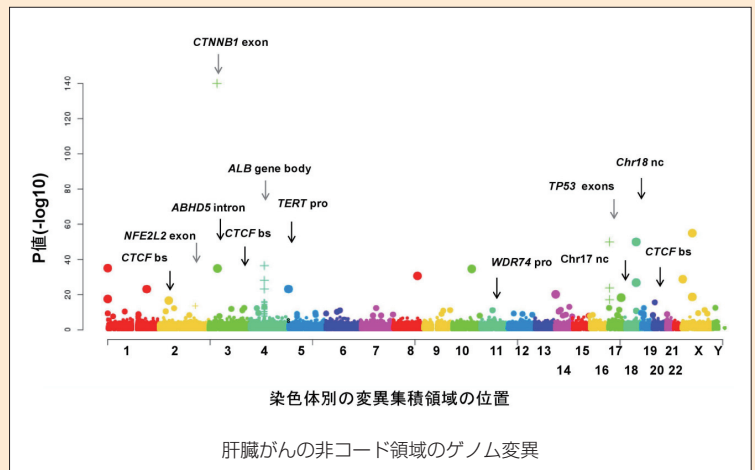
加えて、新規のがん遺伝子の染色体構造異常を多数検出しました。染色体構造異常とは、1塩基の配列が変化するポイント変異とは異なり、数百~数百万塩基の大きな配列が変化する変異のことです。その他、HBV と DNA ゲノムを持つアデノ随伴ウイルスの肝臓がんゲノムへの組み込み、遺伝子発現に影響を及ぼす可能性のある非コード領域や非コード RNA の変異も多数検出しました (図)。これらは、肝臓がんの発症や進行に深く関与すると考えられます。また、これらゲノム情報によって肝臓がんは6つに大きく分類され、肝臓がん予後の生存率はこれらの分類によって異なることが分かりました。

本成果は今後、がんのゲノム配列情報に基づいた肝臓がんの治療の個別化や新しい治療法、予防法への発展へつながる可能性があります。

国立がんセンターの2013年の統計によると、肝臓がんは、日本における部位別がん死亡者数で、男性では3位、女性では6位です。年間約4万人が肝臓がんと診断され、3万人以上が亡くなっています。世界保健機関 (WHO) の2012年の統計では、特に日本を含むアジアとアフリカで発症頻度が高く、世界全体の部位別がん死亡率では第2位となっています。

主な原因は肝炎ウイルスの持続感染です。B型 (HBV) や C型肝炎ウイルス (HCV) の感染に伴う慢性肝炎から、肝硬変を経て、高い確率で肝臓がんを発症します。一般的に、がんはゲノム変異が蓄積することによって発症し、進行する“ゲノムの病気”であり、世界中でがんの網羅的解析やそのゲノム情報に基づく薬の開発、個別化医療が精力的に行われています。2008年、がんのゲノム変異の全容解明とカタログ化を目指し、世界最大規模のがんゲノム国際共同体である「国際がんゲノムコンソーシアム (ICGC)」が発足しました。理研の研究者を中心とする共同研究グループも ICGC に参加し、主に肝炎ウイルス関連の肝臓がんのゲノム解析を担当し、研究を進めてきました。

今回、共同研究グループは、日本人300例の肝臓がんの腫瘍と正常DNAと全ゲノムの塩基配列情報を次世代シーケンサーと東京大学ヒトゲノム解析センターのスーパーコンピュータ「SIROKANE」で解読し、がん細胞のゲノム変異を網羅的に解析しました。データ総量は、約70兆個もの塩基配列情報に上りました。その結果、ゲノム異常は1つの腫瘍あたり平均で約10,000カ所でした。既知のがん関連遺伝子の染色体構造異常に



肝臓がんの非コード領域のゲノム変異

— 新たな治療薬開発の一助に —
2型糖尿病に関わる新たな遺伝子領域を発見

日本の糖尿病患者数は、予備軍を合わせると 2,000 万人にも上ると推計されています。まぎれもなく国民病といえます。日本人糖尿病患者の9割以上を占める「2型糖尿病」の発症には生活習慣などの環境要因だけでなく、遺伝的な要因も関わっていることが知られています。これまでに疾患感受性遺伝子を見つける代表的手法である「ゲノムワイド関連解析 (GWAS)」を使って、80 以上の2型糖尿病の「疾患感受性遺伝子領域」が発見されています。その多くは欧米人を対象に行われた解析によるものでした。しかし、2型糖尿病を引き起こす仕組みは人種によって異なると考えられており、事実、日本人以外を対象とした解析で見つかった遺伝子領域には、日本人の2型糖尿病との関連が見られないものも存在します。日本人における遺伝要因を解明するためには、日本人を対象としたGWASを行うことが必要です。

理研の研究者を中心とした共同研究チームは、約 4 万人という日本人2型糖尿病のGWASとしては最大規模の解析を行い、新たに同定された疾患感受性領域を別の約 1 万 3 千人の日本人集団を用いて検証しました。その結果、2型糖尿病疾患感受性と関連するこれまでに報告されていなかった 7 つの遺伝子領域を同定しました。約 22 万人の外国人のゲノムを用いて、その7領域の関連を検証したところ、日本人集団で同定された7領域のうち5領域で外国人でも疾患感受性との関連が再現されました。

さらに、今回同定した7領域を含む90の疾患感受性遺伝子領域内の遺伝子について、様々な遺伝子情報データベースと照合したところ、既存の2型糖尿病治療薬に加え、他の病気の治療薬として開発された薬の中にも2型糖尿病の疾患感受性遺伝子領域をターゲットとしているものが複数ありました。この結果は、これらの薬が2型糖尿病の治療にも適応できる可能性があることを示しています。

本研究で新たに同定された7つの領域内の遺伝子については、その働きを詳細に解析することで、今後、2型糖尿病患者の個人の体質に合わせた治療法確立に貢献できる可能性があります。

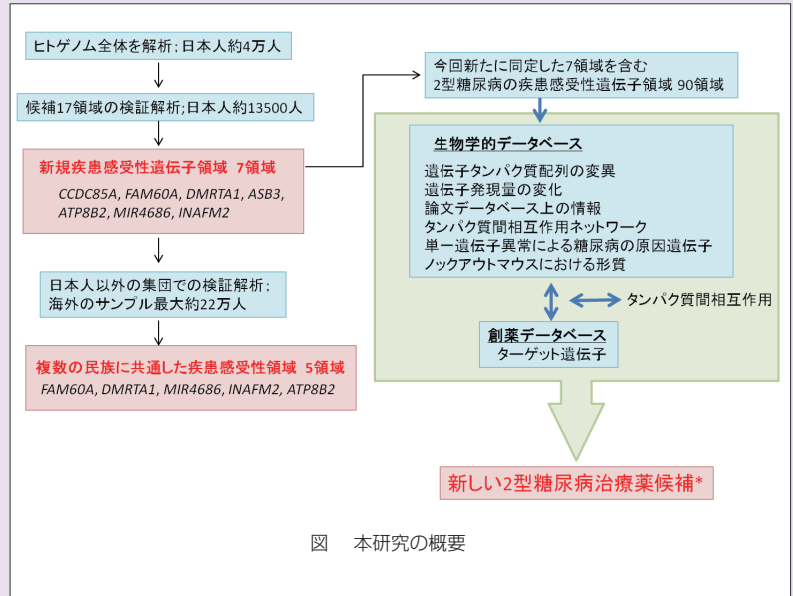


図 本研究の概要

これら研究成果に関する詳しい解説は、次のWEBサイトにてご覧いただけます。

<http://www.riken.jp/pr/press/>

用途をご指定いただいでのご寄附（用途特定寄附金）につきましては、
次のWEBサイトをご利用ください。

<http://www.riken.jp/about/support/designated/>

お問い合わせ先

国立研究開発法人理化学研究所 外部資金室寄附金担当

Tel : 048-462-4955 Fax : 048-462-4950

E-mail : kifu-info@riken.jp