

特別講演

主催 医学教育センター 卒後教育委員会

後援 ゲノム医学研究センター

平成29年10月23日 於 本部棟1階第3講堂

東北メディカル・メガバンク計画の目標と進捗状況
—世界最先端のバイオバンクの構築を目指して—

山本 雅之

(東北大学大学院医学系研究科・教授, 東北メディカル・メガバンク・機構長)

東北メディカル・メガバンク機構 (ToMMO) は、東日本大震災被災地の創造的な復興に取り組むために2012年に作られて機構です。なお、ToMMOは、Tohoku Medical Megabank Organizationの略ですが、そこには「友」という意味も込められているとのこと。本講演の演者である山本雅之先生は、Nrf2転写因子の共役因子がMafタンパク質であるとか、そのNrf2-Maf転写複合体を機能しないようにするKeap1タンパク質のクローニングに代表されるように、細胞の酸化防御機構に関する研究における世界の第一人者ですが、同時に、山本先生は、ToMMOの機構長でもあり、この度のセミナーでは、ToMMOの機構長というお立場で御講演いただきました。ToMMOは、未来型の地域医療モデルを創出する基盤事業であり、東北住民の個別化予防・医療の達成を目指しておられますが、地域住民コホートと三世代コホートの構築が、その目的達成の根幹であり、それぞれ、約8万4千人、7万人からの協力を得ているとのこと。特に、この三世代コホートの一部である出生コホートについては、他国では失敗に終わったケースが多く、少なくとも現状では、ToMMOの出生コホートは世界最大であるようです。なお、ToMMOには、580万個の試料をバイオバンクとして保存できるcapacityがあるようで、現在は、その約半分の数の試料が実際に保存されているそうです。

遺伝学の世界では、よく、missing heritabilityという言葉が使われます。このmissing heritabilityとは、様々な事実から、ある特定の疾患について、ほぼ間違いなく遺伝子の変異によるものであることが明らかにされており、しかし、実際には、その疾患を規定している遺伝子の変異を解明できていない状況を指す言葉ですが、ToMMOの大きな目標の一つは、原因不明の遺伝子疾患について、その原因となる遺伝子を同定することで、missing heritabilityという状況を解消していくこととあります。ToMMOは、その目的を

達成するために、まず、約4,000人の全ゲノム配列を次世代シーケンサーを用いて決定されたそうです。そして、それらの配列を既にデータベースとして登録されている欧米人の全ゲノム配列と比較するであるとか、ToMMOで決定した配列について相互に比較するといった解析を行い、その結果、2,600万個もの日本人特有と思われる遺伝子変異を見出されました。そして、それら日本人特有の遺伝子変異についてアレイ (ジャポニカアレイと命名) を作製されました。そして、そのアレイの特定の疾患の原因遺伝子を同定する上での有用性を事例でもって示されました。具体的な疾患名及び遺伝子名については示されませんでした。ある特定の疾患を引き起こしている遺伝子変異を同定すべくエキソーム解析を行ったところ、約12万個の疾患候補遺伝子変異が同定され、その中から遺伝子のコード領域であり、かつその変異がアミノ酸置換を引き起こすという基準を設けることで、疾患を規定している可能性のある遺伝子変異の数を、9,774個まで絞り込むことができたとのことである。このように、検討すべき遺伝子が約1万個もあると、それぞれについて、1つずつ解析するは現実的ではなく、手をこまねいていたところ、ジャポニカアレイを用いた解析結果を導入することで、候補が9,774個から556個までに絞り込むことができたそうです。そして、その後、さらに別の角度からの解析を加えることで、最終的に、疾患の原因となっている遺伝子の変異を明らかにできたとのこと。また、山本先生は、一昔前まではエキソーム解析がゲノム解析の主流であったが、それだけでは大事な一塩基多型 (SNP) を見落とす可能性があることを、Nrf2の発現を司るプロモーターの配列に関するSNPでもって示されました。Nrf2遺伝子プロモーターの中の-617の位置のヌクレオチドは、ほとんどシチジン (C) であるが、その位置のヌクレオチドがアデニン (A) であるSNPを持っている人もおり、また、稀に、そのSNPをホモでもっている人

(A/A) がいる。そして、そのような人は、Nrf2 遺伝子の発現量がそうでない人 (C/C もしくは C/A) と比べ優位に低く、それに伴って、優位に肺がん発症の頻度が高い。それ故、ジェノタイプが A/A の人は、煙草を吸わなくても肺がんを発症する可能性は一般の人よりも高く、煙草を吸うことでその可能性はさらに高まる訳だから、そういった人が見つかった場合、「あなたは煙草を吸うべきでない」と、理由と共に指導すべきであるのご意見を述べられました。山本先生は、まさにこれが、ToMMO が目指す個別化予防の一例であると力説されておられました。また、山本先生は、今年 1 月、御自身の研究で、大気汚染物質が、AhR 転写因子の活性化を介して神経栄養因子 artemin の発現を高め、そのことが、神経を皮膚表面まで伸長させ、その結果、異常な痒みが発生するという、アトピー性皮膚炎の仕組みの一旦を解明され、Nature Immunology に発表されました

が、同程大気汚染を同程度受けたとしても、アトピー性皮膚炎を発症する人と発症しない人といったように明らかに個人差があり、山本先生は、ToMMO のデータでもって、その個人差がどのように規定されているか、是非とも、明らかにしたいという御自身の夢を語られておりました。

なお、本稿では、学術的な内容を中心に記載させていただきましたが、本セミナーでは、それらに加え、東日本大震災の被害に受けた方々が、いかに ToMMO と共に完全復興に向けて、歩みを進めているかも示されており、私たち医学部に身を置いている教職員としては、まず第一に地域の住民の健康・医療を一番に考えるべきであるということのを再認識する良い機会でありました。そういった意味で、山本先生の御講演は、卒後教育委員会主催学術集会として相応しいものであったと考えています。

(文責 ゲノム医学研究センター所長 奥田晶彦)