

## 金沢大学十全医学会総会・学術集会報告

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-04 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	<a href="http://hdl.handle.net/2297/35541">http://hdl.handle.net/2297/35541</a>

## 金沢大学十全医学会総会・学術集会

日 時 平成25年6月28日(金) 12:40～17:45

場 所 金沢大学十全講堂

### 【総会報告】

平成25年度 十全医学会総会次第

- 
- I・会 長 挨 拶
  - II・庶 務 報 告
  - 平成24-25年 事業計画および報告
  - III・会 計 報 告
  - 1. 平成24年 決算報告
  - 2. 平成25年 予算計画
  - IV・編 集 報 告
- 

#### I. 会長挨拶

太田哲生会長から、十全医学賞受賞式及び学術集会開催に先立って総会議事を行う旨の挨拶があり、会長が議長となって議事が進行された。

#### II. 庶務報告

中村裕之庶務担当理事が、資料に基づき平成24-25年度事業計画等について報告した。

##### 1. 十全医学会会員数について

十全医学会会員数(平成25年6月現在)約2,003名(学外1,770名, 学内233名)

##### 2. 役員について

##### 1) 平成25年役員について

平成24年1月1日より新役員として資料1に基づき、会長は太田哲生教授(がん局所制御学)、副会長に大島正伸教授(がん進展制御研究所所長)が就任された。他の役員については留任となった。

##### 2) 新評議員について

昨年(平成24年7月7日)に開催された総会でのご報告以降にご就任される評議員は次の通りである。

高橋祥友教授(筑波大学医学医療系災害精神支援学)

上木耕一郎教授(山梨大学)

河崎洋志教授(脳細胞遺伝子学)

##### 3) 定年評議員について

評議員の井上正樹先生(前会長, 分子移植学), 東田陽博先生(子どものこころ発達研究センター), 舟田久先生(富山大学), 松井 修先生(経血管診療学), 宮森 勇先生(福井大学), 宮脇利男先生(富山大学)が定年となり, 退会される。

##### 3. 会議開催日について

総会・学術集会は平成24年7月7日(詳細は十全医学会雑誌121巻2号に掲載)に開催し, 定例の理事会は平成24年11月16日, 平成25年2月21日及び評議員会は平成25年1月7日, 3月5日に開催された。

以上, 報告の通り承認された。

#### III. 会計報告

掘会計担当理事により, 平成24年度決算報告(河原, 佐々木両監事による監査報告添付)が説明され, 承認された。また, 引き続き平成25年度予算計画が提案, 説明され, 同様に承認された。

#### IV. 編集報告

121巻1号から4号について発行回数が4回, 受付論文(原著)7編(うち症例報告1編), 総説10編(うち高安賞4編, 十全医学賞1編), 研究紹介3編, 留学報告2編, 修士論文要約2編, 見聞記2編, 学会開催報告9編であった。

(文責: 中村裕之)

## 【第9回十全医学賞授賞式および記念講演】



毎田佳子先生

「テロメア伸長酵素の新たな機能がヒトのRNAサイレンシングを司る」(121巻4号掲載)

RNAに関する研究は、近年目を見張る勢いで拡大と深化を続けている。次世代シーケンサーによるトランスクリプトーム解析は、我々の細胞内に発現する多種多様な non-coding RNA の存在を明らかにした。また、Fire, Melloらにより報告されたRNA干渉は、RNAが遺伝子発現を直接的に制御することを明らかにした<sup>1)</sup>。Small interfering RNA (siRNA) はRNA干渉を引き起こす小さな non-coding RNA である。siRNAは特定の遺伝子発現を抑制するツールとして日常的に用いられているが、細胞内で合成されるヒト内在性 siRNA の存在は確認されていなかった。内在性 siRNA の合成には1本鎖RNAを鋳型に相補鎖RNAを合成するRNA依存性RNAポリメラーゼ (RNA-dependent RNA polymerase; RdRP) が関与する。植物や線虫、分裂酵母などのモデル生物ではRdRPの発現が知られているが、哺乳類ではRdRPの存在が立証されておらず、「RdRPを持たない哺乳類では、内在性 siRNA の合成は行われていない」ことが長年の定説であった。我々はこの定説を覆し、ヒトRdRPの存在を立証した<sup>2)</sup>。

### I. ヒトRdRPの候補分子

RdRPは構造的類似性に基づいてウイルス型RdRPと細胞型RdRPとに分類される<sup>3)</sup>。RNAウイルスが持つウイルス型RdRPはRight-hand型ポリメラーゼであり、モデル生物が持つ細胞型RdRPはDouble barrel型ポリメラーゼである<sup>3)</sup>。テロメラーゼの触媒サブユニットであるhTERT (human telomerase reverse transcriptase) は、ウイルス型RdRPと同様にRight-hand型ポリメラーゼに属し、系統遺伝学的にもRNAウイルスのRdRPと近縁にある<sup>4)</sup>。我々は、hTERTがRdRPとして機能し得るのではないかと考えた。

### II. hTERTはRdRP活性を有する

まず、hTERTと結合する新規RNAとしてRMRP (RNA component of mitochondrial RNA processing endoribonuclease) を同定した。hTERTとRMRPによるRdRP活性の有無を *in vitro* UTP incorporation assay により検討し、hTERTとRMRPにより特異的に合成される長短2本の生成物を確認した。hTERT-RMRP複合体により生成される長い(約530塩基)産物は、assayに用いたRMRPセンス鎖と新たに合成されたRMRPアンチセンス鎖から成り、センス鎖とアンチセンス鎖とが対合した約267塩基の2本鎖RNA部分を含むヘアピン型RNAであると推察された。このヘアピン型RNAの存在は、hTERTがRdRP活性によりRMRP 3'端からの back-priming により相補鎖を合成したことを示していた。

続いて、細胞内にも同様のヘアピン型RNAが存在するか否かを検討し、hTERTとRMRPをとともに発現する細胞にセンス+アンチセンス型RMRPの発現を確認した。RMRPアンチセンス鎖の発現はRNase protection assayでも確認されたが、hTERTの発現のない細胞ではセンス+アンチセンス型RMRPやRMRPアンチセンス鎖の発現は認められず、細胞内でのRMRPアンチセンス鎖合成はhTERT依存性であることが示唆された。

### III. hTERTを介した内在性 siRNA の発現とRNAサイレンシング

実験を進める中で、我々は興味深い現象に出会った。RMRPの過剰発現を試みると、hTERTを発現している細胞株では細胞内RMRPの総発現量が減少するのである。一方、hTERTを過剰発現させると内在性のRMRP発現量は減少し、逆にhTERTの発現を抑制するとRMRP発現量は増加した。これらの現象は、hTERT依存性にRMRPの発現量を転写後に抑制する機構の存在を示唆していた。そこで、「hTERTにより合成されたセンス+アンチセンス型RMRPがDicerによる切断を受けて内在性 siRNA となり、RMRPを標的としたRNAサイレンシングに関与する」との仮説を立て検討した結果、hTERTを発現する細胞にはRMRPに由来する22塩基のRNAの存在が確認された。このRNAはDicerによる切断端に合致する5'-monophosphate, 2',3'-hydroxyl groupの構造を有し、その発現がDicerに依存していたことから、Dicerが能動的に切断した生成物であると考えられた。また、このRNAの発現量はRMRPの発現量とは逆相関の関係にあり、22塩基のRNAがRMRPの発現を負に制御していることが示唆された。さらに、RMRPに由来するこの22塩基のRNAは、外来性の siRNA と同様にhAGO2に取り込まれていることが確認された。

我々は以上の結果より、hTERTがRdRP活性によってヘアピン型の長い2本鎖RNAを合成し、長い2本鎖RNAからDicerによる切断を受けて形成された内在性

siRNAを介して遺伝子の転写後抑制に関与すると結論づけた(図)。

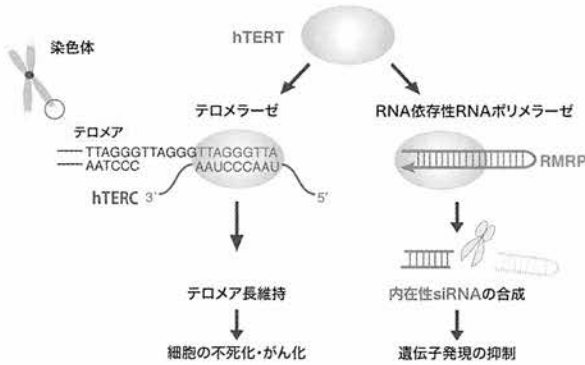


図 hTERTの新機能を介した遺伝子発現制御

hTERTはhTERCとともにテロメラーゼとして機能する。テロメラーゼは染色体末端のテロメアを特異的に伸長する酵素であり、細胞の不死化やがん化に不可欠である。一方、hTERTはRMRPとともにテロメラーゼとは異なる複合体を形成する。hTERT-RMRP複合体はRNA依存性RNAポリメラーゼ活性を有し、内在性siRNAの合成を介して遺伝子発現制御に関与する。

ヒトRdRPの発見に続き、哺乳類同様にRdRPはないとされていたショウジョウバエでもRdRPの存在が報告された<sup>5)</sup>。モデル生物ではすでに、RdRPや内在性siRNAが遺伝子発現の転写後抑制だけでなくヘテロクロマチン形成による転写抑制にも働くことが報告されている。ヒトRdRPはヘテロクロマチン形成に関与するのか、ヒトRdRPや内在性siRNAが制御する遺伝子群・生命現象はどのようなものかなど、明らかにすべき課題は山積している。これらの謎を一つ一つ解明し、今後は本研究の成果を*in vitro*、*in vivo*でのRNA増幅技術やRNA医薬開発へと発展させていきたい。



十全医学賞授賞式(左:毎田佳子先生,右:太田哲生会長)

## 参考文献

- 1) Fire A, Xu S, Montgomery MK, Kostas SA, Driver SE, Mello CC. Potent and specific genetic interference by double-stranded RNA in *Caenorhabditis elegans*. *Nature* 391: 806-811, 1998
- 2) Maida Y, Yasukawa M, Furuuchi M, Lassmann T, Possemato R, Okamoto N, Kasim V, Hayashizaki Y, Hahn WC, Masutomi K. An RNA-dependent RNA polymerase formed by TERT and the RMRP RNA. *Nature* 461: 230-235, 2009
- 3) Maida Y, Masutomi K. RNA-dependent RNA polymerases in RNA silencing. *Biol Chem* 392: 299-304, 2011
- 4) Nakamura TM, Morin GB, Chapman KB, Weinrich SL, Andrews WH, Lingner J, Harley CB, Cech TR. Telomerase catalytic subunit homologs from fission yeast and human. *Science* 277: 955-959, 1997
- 5) Lipardi C, Paterson BM. Identification of an RNA-dependent RNA polymerase in *Drosophila* involved in RNAi and transposon suppression. *Proc Natl Acad Sci U S A* 106: 15645-15650, 2009

## 【学術集会報告】

十全医学賞受賞式および記念講演に続いて、平成25年度十全医学会学術集会が開催された。本年度のテーマは「コホート研究と先端医学の融合」であった。会場となった十全講堂に209名が参加し、学内外の6名の講師による講演が行われた。はじめに、セッション1として九州大学大学院医学研究院環境医学の秦淳先生による「久山町研究を基盤とした脳梗塞関連遺伝子研究」、次いで本学医薬保健研究域医学系環境生態医学・公衆衛生学の中村裕之教授による「スーパー予防医学構想とゲノムコホート研究」の講演が行われた。コーヒープレークをさみ、セッション2として、理化学研究所統合生命医科学研究センター副センター長で疾患多様性医科学研究部門の久保充明先生から「オーダーメイド医療実現に向けた疾患関連遺伝子の解明」、本学がん進展制御研究所機

能ゲノミクス研究分野の鈴木健之教授による「がんの発症・悪性進展におけるヒストンの脱メチル化酵素の役割」に関する講演が行われた。引き続きセッション3として、東京大学先端科学技術研究センターゲノムサイエンス分野の油谷浩幸教授から「大規模がんゲノム解析がもたらすインパクト」、そして最後に本学医薬保健研究域医学系血液情報統御学の橋本真一特任教授から「免疫記憶T細胞のエピジェネティクス」の講演が行われた。最新の研究成果に対して大変活発な討論が行われ、本学のコホート研究、ゲノム医学研究の発展に大きなインパクトを与える充実した学術集会となった。講演の要旨は以下の通りであった。

(文責：学術集会担当理事 和田隆志)



秦 淳先生

脳梗塞などの生活習慣病は、複数の環境要因と遺伝要因が組み合わさることにより発症する。脳梗塞の危険因子として高血圧、糖尿病、脂質異常症、肥満などの疾患や、喫煙、多量飲酒などの生活習慣が知られている。一方、その遺伝要因については双生児研究や家族歴研究によってその存在が示唆されているものの、実際に脳梗塞の発症に影響を与える具体的な遺伝子についてはほとんど解明されていない。近年、多因子疾患の遺伝要因として一塩基多型 (single nucleotide polymorphism, SNP) などの遺伝子多型が注目されている。そこで、九州大学が

長年にわたって実施している生活習慣病の疫学調査 (久山町研究) を基盤として実施した脳梗塞関連遺伝子研究の成果について概説する。

久山町研究は、福岡県久山町の住民を対象として1961年に開始された生活習慣病の疫学研究である。2002年には文部科学省のリーディングプロジェクトの指定を受け、東京大学、理化学研究所との共同による生活習慣病のゲノム疫学研究が始まった。このプロジェクトでは、脳梗塞の関連遺伝子を同定するためにゲノムワイド患者対照研究を実施した。九州大学病院を含む福岡市近郊の7つの医療機関を受診した40歳以上の脳梗塞患者1,112名を患者群とした。一方、2002年の久山町の循環器健診を受診した心血管病の既往歴のない者から患者群と性と年齢をマッチさせた1,112名を選択し、対照群とした。

まず、一部のサンプル (患者群188名、対照群188名) を対象に、全ゲノムに分布する52,608個のSNPのアレル頻度や遺伝子型を2群間で比較した。その結果、 $P < 0.01$ の関連を示した1,098個のSNPについては、全ての患者と対照者を用いてアレル頻度・遺伝子型を比較した。この2段階のスクリーニングの結果、脳梗塞との関連が疑われた遺伝子領域について連鎖不平衡解析などの詳細な検討を行い、これまでにPRKCH<sup>1)</sup>、AGTRL1<sup>2)</sup>、ARHGEF10<sup>3)</sup>の3つを新規の脳梗塞関連遺伝子として見出した。

*PRKCH*はプロテインキナーゼC $\eta$  (PKC  $\eta$ ) をコードする遺伝子で、そのSNP rs2230500はPKC  $\eta$  の374番目のアミノ酸をバリン (Val) からイソロイシン (Ile) に置換させる。PKC  $\eta$  は自己リン酸化により細胞内伝達物質としてキナーゼ活性を発揮する。*In vitro*の実験で検討すると、Ile型のPKC  $\eta$  はVal型に比べ自己リン酸化が亢進し、キナーゼ活性が有意に高かった。また、免疫組織染色によるとPKC  $\eta$  は冠動脈の血管内皮細胞と動脈硬化巣の泡沫化マクロファージに発現し、動脈硬化の進展に伴いその量が増加した。

*AGTRL1*はG蛋白共役受容体であるアペリン受容体 (APJ) をコードし、血圧や動脈硬化との関連が報告されている。この遺伝子のプロモーター領域に存在するSNP rs9943582がG型の場合には転写因子Sp1が結合するが、A型の場合にはほとんど結合しないことが、ゲルシフトアッセイにより明らかとなった。また、培養細胞を用いたシフェラーゼアッセイの結果、Sp1の過剰発現下ではG型はA型に比べ転写活性が高かった。つまり、*AGTRL1* 遺伝子は転写因子Sp1によって転写制御を受け、G型ではA型に比べAPJが高発現することにより血圧の変化や動脈硬化の促進が起こりやすくなり、脳梗塞の発症につながると考えられる。

*ARHGEF10*はRho Gアンニヌクレオチド交換因子 (GEF) ファミリーに属するRhoGEF10蛋白をコードしている。*In vitro*の実験により、イントロンに存在するSNP rs4376531のG型はC型に比べ転写因子Sp1の結合能が高く、転写活性も高いことが明らかとなった。さらに、RhoGEF10は動脈硬化との関与が知られるRhoAを特異的に活性化することを見出した。つまり、G型ではC型に比べRhoGEF10が高発現し、RhoAの活性化に伴い脳梗塞の発症リスクが高くなると考えられる。

最後に、1988年に久山町の環器健診を受診した1642名を14年間追跡したコホート研究を用いて、3つのSNPが脳梗塞の発症リスクと関係するか検証した。その結果、*PRKCH*のSNPがAA型の群では、GG型の群と比べ有意に脳梗塞発症のリスクが高かった (ハザード比2.83, 95%信頼区間1.11-7.22, P=0.03)。同様に、*AGTRL1*の

SNPがGG型の群、*ARHGEF10*のSNPがCG型またはGG型の群では、それぞれ他の群と比べて脳梗塞になりやすいことを確認した (*AGTRL1*のハザード比2.00, 95%信頼区間1.22-3.29, P=0.006。 *ARHGEF10*のハザード比1.79, 95%信頼区間1.05-3.04, P=0.03)。以上のことから、ゲノムワイド患者対照研究で同定された3つの脳梗塞関連遺伝子のSNPは、それぞれ将来の脳梗塞発症を予測する上で有用な遺伝マーカーである可能性がある。



感謝状贈呈

(左から 中村裕之先生, 太田哲生会長, 秦 淳先生, 和田隆志先生)

#### 参 考 文 献

- 1) Kubo M, Hata J, Ninomiya T, Matsuda K, Yonemoto K, Nakano T, Matsushita T, Yamazaki K, Ohnishi Y, Saito S, Kitazono T, Ibayashi S, Sueishi K, Iida M, Nakamura Y, Kiyohara Y. A nonsynonymous SNP in *PRKCH* (protein kinase C  $\eta$ ) increases the risk of cerebral infarction. *Nat Genet* 2007; 39: 212-217.
- 2) Hata J, Matsuda K, Ninomiya T, Yonemoto K, Matsushita T, Ohnishi Y, Saito S, Kitazono T, Ibayashi S, Iida M, Kiyohara Y, Nakamura Y, Kubo M. Functional SNP in an Sp1-binding site of *AGTRL1* gene is associated with susceptibility to brain infarction. *Hum Mol Genet* 2007; 16: 630-639.
- 3) Matsushita T, Ashikawa K, Yonemoto K, Hirakawa Y, Hata J, Amitani H, Doi Y, Ninomiya T, Kitazono T, Ibayashi S, Iida M, Nakamura Y, Kiyohara Y, Kubo M. Functional SNP of *ARHGEF10* confers risk of atherothrombotic stroke. *Hum Mol Genet* 2010; 19: 1137-1146.



久保充明先生

### 1. はじめに

ヒトゲノムプロジェクトによりヒトゲノムの全塩基配列が決定され、引き続き国際ハップマッププロジェクトによりヒトゲノム全体の一塩基多型 (SNP) データベースが構築されたことを足がかりに、多因子疾患のゲノム医学研究という新たな扉が開かれたのはわずか10年ほど前のことである。この10年の間に、ヒトゲノム研究の基盤情報と解析技術は急速な進歩を遂げ、それに伴って多因子疾患に関する疾患関連遺伝子研究はめざましい発展を続けている。

### 2. オーダーメイド医療実現化プロジェクトとバイオバンク・ジャパン

オーダーメイド医療実現化プロジェクトは、文部科学省委託事業として2003年に開始されたプロジェクトであり、個人の持つ遺伝情報の違いと疾患や薬剤反応性の関連を明らかにすることにより、個人の遺伝情報に応じた医療、すなわちオーダーメイド医療の実現を目指すプロジェクトである。このプロジェクトでは、第1期 (2003年4月～2008年3月) の5年間の間に、全国の12医療機関、65病院の協力を得て、約20万人、30万症例のDNA、血清および臨床情報を有するバイオバンク・ジャパンを構築した。2008年からの第2期においては、バイオバンク・ジャパンに収集された患者サンプルを用いて、種々の疾患のゲノムワイド関連解析を実施し、多数の新規関連遺伝子を同定し報告してきた。

これまでに本プロジェクトを含め、世界中の研究者がゲノムワイド関連解析を用いて多数の疾患関連遺伝子を同定しているが、これらの疾患関連遺伝子を全て合わせても、まだ疾患の遺伝要因の一部しか解明されていないと考えられており、この未解決の遺伝率は *missing heritability* と呼ばれている。この *missing heritability* の原因として、頻度の低い多型 (レアバリエント) やコピー数多型などのSNP以外の多型の関与、遺伝子・遺伝子間相互作用、遺伝子・環境要因相互作用などの可能性が考えられ、世界中で解析が進められているが、いまだに決定打といえるようなものは見つからない。

一方、これまでに同定された関連遺伝子を用いて、早期の臨床応用へ向けた動きも加速している。疾患のなりやすさに関連する遺伝子多型は、一つ一つの遺伝子多型の影響力は小さいと考えられ、それらを組み合わせても将来の病気の発症を予測することは難しいと考えられている。これに対し、薬剤の効果や副作用に関連する遺伝子多型においては、その一部に影響力の大きい遺伝子多型が存在することが明らかとなっている。もし、これらの影響力の大きい薬剤関連遺伝子多型を薬剤を開始する前に調べて、その遺伝子型に基づいて適切な薬剤を投与することが可能になれば、個人の遺伝情報に応じた適切な薬剤選択が可能になるとともに、副作用等で苦しむ患者を減らすことができ、ひいては日本全体の医療の効率化につながるものと期待される。このコンセプトを基に、2011年12月に文部科学省委託事業として「がん薬物療法の個別適正化プログラム」が開始されることとなった。本プログラムにおいては、3種類の薬剤 (カルバマゼピン、ワルファリン、タモキシフェン) の効果や副作用に関連する遺伝子多型を用いて、薬剤開始前に遺伝子型を測定し、遺伝子型に基づいて薬剤の投与方法を決定する臨床介入研究を実施している。今後、遺伝子型に基づく薬剤投与方法の有用性が検証できれば、オーダーメイド医療実現への大きな一歩となるものと考えている。

### 3. バイオバンクの必要性と役割

このようにわが国は世界に先駆けて「バイオバンク」を構築し、ゲノム医学研究をリードしてきたわけであるが、そもそもなぜゲノム医学研究に「バイオバンク」が必要なのか、オーダーメイド医療の実現に向けてどのような役割を担っているのかについて考えてみたい。

すでに述べたように、近年のゲノム医学研究の急速な進歩は、個人ごとの塩基配列の違いが糖尿病、心筋梗塞やがんなどの一般的な疾患のなりやすさや薬剤の反応性 (効果・副作用) に関連することを明らかにしてきた。しかしながら、これらの遺伝子多型の情報を用いて、オーダーメイド医療や予防を実際に医療の現場で実現するためには、以下の3つの要素が必要不可欠であると考えられる。

- ① 病気の発症や進展、薬剤反応性にかかわる関連遺伝子を見つけること (網羅的な遺伝要因の解明)
- ② 関連遺伝子の集積が将来へもたらす影響を予測すること (個人個人の遺伝リスクに基づいた将来予測)
- ③ 個々人の遺伝リスクに応じた治療法・予防法を見つけること (遺伝リスクに応じた介入方法の開発)

これまでのSNPを用いたゲノムワイド関連解析により、ほとんどの一般的な疾患のなりやすさには、多数のゲノム上の文字の違い (遺伝子多型) が関与し、一つ一つの文字の違いの影響力は小さいことが明らかとな

っている。これらの影響力の小さい関連遺伝子多型を同定するためには、特定の患者サンプルを大規模に収集するバイオバンク・ジャパンのような患者バンク（患者試料収集型バイオバンク）が必要となる。つまり、①の遺伝要因の解明のためには、大規模な患者バンク（Disease-oriented Biobank）が不可欠である。また、患者バンクにおいては、詳細な臨床情報や病変組織を収集することにより、疾患関連遺伝子が病態の違いに与える影響などの詳細な解析も可能である。さらに、収集する臨床情報によっては、薬剤の反応性（効果・副作用）に関連する遺伝子の同定や疾患の予後に関連する遺伝子の同定も可能となる。一方、患者バンクによって発見された疾患関連遺伝子を用いて、②遺伝リスクに基づいた将来予測や③遺伝リスクに応じた介入方法を開発するためには、病気を発症していない集団を長期間追跡し、追跡中に疾患を発症した人と発症しなかった人について疾患関連遺伝子多型の影響を比較するとともに、疾患発症者と非発症者における環境要因の違いを比べ遺伝リスクを軽減する介入方法を見出すことが必要となる。従って、②、③の要素を解明するためには、一般集団を用いた長期の追跡研究、いわゆる住民バンク（Population-based Biobank）が必要である。すなわち、住民バンクにおける主目的は、大規模な一般集団を長期間観察することにより対象とする病気の発症に関する情報を継続して収集し、個人の持つ遺伝リスクが将来の病気の発症に与える影響を明らかにするとともに遺伝リスクを軽減する環境要因を発見して、個人の遺伝情報に応じた疾患予防を実現することである。以上のように、患者バンクと住民バンクがオーダーメイド医療や予防の実現に果たす役割は大きく異なるが、両者が協力し密に連携していくことが、我が国におけるオーダーメイド医療や予防を実現するために重要である。

## 5. おわりに

1859年にチャールズ・ダーウィンは、「種の起源」の中で遺伝的多様性が生物の進化・生存に重要であることを指摘した。それから150年以上が経ち、ゲノム研究の

急速な進歩とともに、ヒトゲノムの多様性が種々の疾患の発症に大きく関わっている事が科学的に証明されつつある。現在、海外ではすでに多数のSNPを測定し、個人の遺伝的リスクを判定する企業も複数存在する。個人の全ゲノム情報を調べるコストも急激に下がっており、一人あたり10万円以下で全ゲノムシーケンス解析ができる1000ドルゲノム時代も目の前に来ている。このような急速なゲノム解析技術の進歩に比べ、ゲノム情報を用いた医療への応用には、まだ数多くの課題が残されている。これらの課題を早急に克服し、個人のゲノム情報を考慮したオーダーメイド医療の実現を目指していく必要がある。



感謝状贈呈  
(左から 鈴木健之先生、太田哲生会長、久保充明先生、村松正道先生)

## 参 考 文 献

- 1) Manolio TA, Collins FS, Cox NJ, Goldstein DB, Hindorf LA, Hunter DJ, McCarthy MI, Ramos EM, Cardon LR, Chakravarti A, Cho JH, Guttmacher AE, Kong A, Kruglyak L, Mardis E, Rotimi CN, Slatkin M, Valle D, Whittemore AS, Boehnke M, Clark AG, Eichler EE, Gibson G, Haines JL, Mackay TF, McCarroll SA, Visscher PM: Finding the missing heritability of complex diseases. *Nature*. 461(7265): 747-53, 2009.
- 2) オーダーメイド医療実現化プロジェクトホームページ：  
<http://biobankjp.org/>
- 3) がん薬物療法の個別適正化プログラムホームページ：  
<http://biobankjp.org/pgx/>





油谷浩幸先生

次世代シーケンス技術の進歩によってパーソナルゲノム配列を解析することが可能となり、米国のTCGA (The Cancer Genome Atlas) およびICGC (International Cancer Genome Consortium)<sup>9)</sup>といった大規模がんゲノム解析プロジェクトが2008年頃よりスタートした。両者合わせて50種類の癌種について500症例のゲノム解析を行うことを目指したプロジェクトであり、我が国は肝細胞がんを担当している<sup>10)</sup>。他に米国、フランス、中国も肝細胞がん解析を進めており、人種、地域、食生活によって遺伝子変異の構成が如何に異なるか興味深い。遺伝子変異に加えてB型肝炎ウイルスがヒトゲノムに挿入される部位も検出でき、好発する挿入領域も同定されつつある。

多くの癌種における遺伝子変異パターンが明らかにされた結果、通常の成人固形腫瘍ではアミノ酸変異を伴う塩基変異が数十前後存在するのに対して、喫煙や紫外線の影響をうける肺がんや黒色腫では平均して150前後の変異が認められている。塩基置換のパターンも癌種によって異なることが認められ、成因の違いを反映すると考えられた。ミスマッチ修復遺伝子に異常を有する症例では1000以上の遺伝子変異が認められ、*MLH1* 遺伝子の片側欠失のみでもindel変異頻度が増えるhaploinsufficiencyが睥癌細胞株や腎がんにおいて認められた<sup>11)</sup>。また、正常造血幹細胞の単一細胞の解析から、加齢に伴い新たな遺伝子変異がゲノム中に蓄積していくことが明らかにされた。

がんゲノム解析により新たに*IDH1/2*, *ARID1A*, *TET2*, *UTX*, *EZH2*などエピゲノム修飾に関わる因子の変異が多くの腫瘍に存在することが明らかとなり、発がんプロセスにおけるエピゲノム異常の重要性が確認された。これらの変異遺伝子のなかには*RET1*融合遺伝子など新たなactionableな変異も同定されつつあり、最適の治療法を選択するために個々の腫瘍がどのような変異によって構成されるかを知ることは極めて重要であり、遺伝子変異のみならず、融合遺伝子検出、エピゲノム、ゲノムコピー数や非コードRNAの異常など統合的なゲノム解析を行う必要がある。*EGFR*や*BRAF*など特定遺伝子変異の有無は分子標的治療薬の適応を決定するために欠かせない診断情報である。一方、個々の症例が有する遺伝子変異パターンは症例ごとに異なるため、新規薬剤の臨床開発において治験成功率の向上や治験期間の短

縮を実現するには、奏功性の高い症例を予め特定可能なバイオマーカーを見いだすことが望まれる。

一方、腫瘍組織の不均一性 (heterogeneity) はがん細胞集団が低酸素環境<sup>12)</sup>や化学療法などの選択圧の下で新たなゲノム及びエピゲノム変異を蓄積し、多様な進化 (evolution) を行っていることを示しており、従来のリニアな「多段階発癌」モデルを考え直す必要がある。再発あるいは悪性転化などの予測を行うためには、高リスク症例の同定、サブ集団を検出出来るような解析方法を確立していく必要がある。また、現行の解析は専らコード領域のみに限定されていることから、今後調節領域の変異あるいはドライバー遺伝子の遺伝子多型にも注目していく必要がある。

がん患者のマネジメントにおいて、がんゲノム解析は有効な診断法になることは近い将来確実と思われる。生検組織には腫瘍細胞成分が低い検体も多く、腫瘍率を考慮した解析パイプラインを開発する必要がある。クリニカルシーケンシングを実施するにあたっては、検体前処理からゲノム解析、データ解析、患者への説明までをシームレスに行う体制の構築が求められる。

感謝状贈呈  
(左から 橋本真一先生、太田哲生会長、油谷浩幸先生、多久和陽先生)

## 参考文献

- i) International Cancer Genome Consortium. International network of cancer genome projects. *Nature*. 464(7291): 993-8. 2010
- ii) Totoki Y, Tatsuno K, Yamamoto S, Arai Y, Hosoda F, Ishikawa S, Tsutsumi S, Sonoda K, Totsuka H, Shirakihara T, Sakamoto H, Wang L, Ojima H, Shimada K, Kosuge T, Okusaka T, Kato K, Kusuda J, Yoshida T, Aburatani H, Shibata T. High-resolution characterization of a hepatocellular carcinoma genome. *Nat Genet*. 43(5): 464-9. 2011
- iii) Wang L, Tsutsumi S, Kawaguchi T, Nagasaki K, Tatsuno K, Yamamoto S, Sang F, Sonoda K, Sugawara M, Saiura A, Hirono S, Yamaue H, Miki Y, Isomura M, Totoki Y, Nagae G, Isagawa T, Ueda H, Murayama-Hosokawa S, Shibata T, Sakamoto H, Kanai Y, Kaneda A, Noda T, Aburatani H. Whole-exome sequencing of human pancreatic cancers and characterization of genomic instability caused by *MLH1* haploinsufficiency and complete deficiency. *Genome Research* 22(2): 208-19. 2012
- iv) Osawa T, Tsuchida R, Muramatsu M, Shimamura T, Wang F, Suehiro JI, Kanki Y, Wada Y, Yuasa Y, Aburatani H, Miyano S, Minami T, Kodama T, Shibuya M. Inhibition of histone demethylase JMJD1A improves anti-angiogenic therapy and reduces tumor associated macrophages. *Cancer Res*. 2013 Mar 14. [Epub ahead of print]

## 金沢大学十全医学会名誉会員

就任年次	氏 名	勤 務 機 関	職名または称号等
平成 8 年	西 田 尚 紀*	金 沢 大 学	名 誉 教 授
平成 12 年	岡 田 晃	金 沢 大 学	名 誉 教 授
平成 12 年	山 口 成 良	金 沢 大 学	名 誉 教 授
平成 19 年	河 崎 一 夫	金 沢 大 学	名 誉 教 授
平成 19 年	小 林 勉	金 沢 大 学	名 誉 教 授
平成 19 年	中 西 功 夫	金 沢 大 学	名 誉 教 授
平成 19 年	福 田 龍 二	金 沢 大 学	名 誉 教 授
平成 23 年	中 村 信 一	金 沢 大 学	学 長
			計 8 名 (*故人)

## 金沢大学十全医学会役員一覧表 (平成 25 年度)

平成 25 年 4 月 1 日現在

役 職 名	氏 名	勤 務 機 関	職名または称号等
会 長	太 田 哲 生	金沢大学医薬保健研究域医学系	教 授
副 会 長	横 田 崇	金沢大学医薬保健研究域医学系	教 授
副 会 長	大 島 正 伸	金沢大学がん進展制御研究所	所 長 ・ 教 授
理 事	中 村 裕 之	金沢大学医薬保健研究域医学系	教 授(庶務担当)
理 事	杉 山 和 久	金沢大学医薬保健研究域医学系	教 授(庶務担当)
理 事	堀 修	金沢大学医薬保健研究域医学系	教 授(会計担当)
理 事	吉 崎 智 一	金沢大学医薬保健研究域医学系	教 授(会計担当)
理 事	多 久 和 陽	金沢大学医薬保健研究域医学系	教 授(集会担当)
理 事	村 松 正 道	金沢大学医薬保健研究域医学系	教 授(集会担当)
理 事	和 田 隆 志	金沢大学医薬保健研究域医学系	教 授(集会担当)
理 事	井 関 尚 一	金沢大学医薬保健研究域医学系	研究域長・教授(編集担当)
理 事	松 本 邦 夫	金沢大学がん進展制御研究所	教 授(編集担当)
監 事	河 原 栄	金沢大学医薬保健研究域保健学系	教 授
監 事	佐々木 素子	金沢大学医薬保健研究域医学系	准 教 授
			計 14 名

## 十全医学会雑誌編集委員会

役 職 名	氏 名
編集委員長	井 関 尚 一
編集委員	松 本 邦 夫
編集委員	市 村 宏
編集委員	絹 谷 清 剛
編集委員	小 出 寛
編集委員	谷 井 秀 治
編集委員	土 屋 弘 行
編集委員	山 岸 正 和
	計 8 名

## 金沢大学十全医学会評議員

平成25年6月1日現在

役職名	氏名	勤務機関	職名または称号等
評議員	浅井 徹	滋賀医科大学医学部	教授
評議員	浅野 雅秀	金沢大学学際科学実験センター	センター長・教授
評議員	油野 民雄	旭川医科大学医学部	教授
評議員	有泉 誠	琉球大学医学部	教授
評議員	新井 隆成	金沢大学医薬保健学総合研究科	特任教授
評議員	市村 宏	金沢大学医薬保健研究域医学系	教授
評議員	伊藤 隆司	東京大学大学院新領域創成科学研究科	教授
評議員	稲垣 豊	東海大学医学部	教授
評議員	稲寺 秀邦	富山大学医学部	教授
評議員	稲葉 英夫	金沢大学医薬保健研究域医学系	教授
評議員	井上 啓	金沢大学医薬保健研究域医学系 肝臓・フェース・インテグレーション研究センター	教授
評議員	上木 耕一郎	山梨大学大学院医学工学総合研究部	教授
評議員	上田 善道	金沢医科大学医学部	教授
評議員	内潟 安子	東京女子医科大学糖尿病センター	教授
評議員	大井 章史	金沢大学医薬保健研究域医学系	教授
評議員	大島 徹	金沢大学医薬保健研究域医学系	教授
評議員	大竹 茂樹	金沢大学医薬保健研究域保健学系	保健学類長・教授
評議員	大野 博司	理研横浜研究所免疫アレルギー科学総合研究センター	チームリーダー
評議員	岡田 保典	慶應義塾大学医学部	教授
評議員	尾崎 紀之	金沢大学医薬保健研究域医学系	教授
評議員	垣塚 彰	京都大学大学院生命科学研究科	教授
評議員	笠原 善仁	かさほら小児科	院長
評議員	加藤 聖	金沢大学医薬保健研究域医学系	教授
評議員	角谷 眞澄	信州大学医学部	教授
評議員	狩野 方伸	東京大学大学院医学系研究科	教授
評議員	金子 周一	金沢大学医薬保健研究域医学系	教授
評議員	神谷 温之	北海道大学大学院医学系研究科	教授
評議員	神谷 茂	杏林大学医学部	教授
評議員	川島 博子	金沢大学医薬保健研究域保健学系	教授
評議員	川尻 秀一	金沢大学医薬保健研究域医学系	教授
評議員	川筋 道雄	熊本大学大学院医学薬学研究部	教授
評議員	河崎 洋志	金沢大学医薬保健研究域医学系	教授
評議員	喜多 一郎	金沢社会保険病院	病院長
評議員	木越 俊和	金沢医科大学医学部	教授
評議員	木村 弘	奈良県立医科大学医学部	教授
評議員	絹谷 清剛	金沢大学医薬保健研究域医学系	教授
評議員	城戸 照彦	金沢大学医薬保健研究域保健学系	教授
評議員	小泉 順二	金沢大学医薬保健研究域医学系	教授
評議員	小泉 潔	東京医科大学八王子医療センター	教授
評議員	小林 哲郎	山梨大学大学院医学工学総合研究部	教授
評議員	小林 淳二	金沢医科大学医学部	教授
評議員	古林 秀則	福井医療短期大学	学長

役職名	氏名	勤務機関	職名または称号等
評議員	近藤稔和	和歌山県立医科大学	教授
評議員	近藤峰生	三重大学大学院医学系研究科	教授
評議員	犀川太	金沢医科大学医学部	教授
評議員	西條清史	金沢大学医薬保健研究域医学系	教授
評議員	阪上洋行	北里大学医学部	教授
評議員	櫻井武	金沢大学医薬保健研究域医学系	教授
評議員	佐藤博	金沢大学がん進展制御研究所	教授
評議員	佐々木洋	金沢医科大学医学部	教授
評議員	佐藤純	金沢大学医薬保健研究域がん・肝臓・フェースマイン研究センター	教授
評議員	柴和弘	金沢大学学際科学実験センターアイソトープ総合研究施設	教授
評議員	清水徹	金沢大学医薬保健研究域医学系	教授
評議員	生水真紀夫	千葉大学大学院医学研究院	教授
評議員	鈴木信孝	金沢大学医薬保健学総合研究科	特任教授
評議員	鈴木健之	金沢大学がん進展制御研究所	教授
評議員	鈴木道雄	富山大学大学院医学薬学研究部	教授
評議員	須田貴司	金沢大学がん進展制御研究所	教授
評議員	清木元治	高知大学医学部附属病院	特任教授
評議員	関秀俊	独立行政法人国立病院機構 医王病院	病院長
評議員	染矢富士子	金沢大学医薬保健研究域保健学系	教授
評議員	高倉伸幸	大阪大学微生物病研究所	教授
評議員	高田重男	金沢市立病院	病院長
評議員	高橋啓介	埼玉医科大学医学部	教授
評議員	高橋豊	国際医療福祉大学	教授
評議員	高橋智聡	金沢大学がん進展制御研究所	教授
評議員	高橋祥友	筑波大学医学医療系	教授
評議員	竹原和彦	金沢大学医薬保健研究域医学系	教授
評議員	竹村博文	岐阜大学大学院医学系研究科	教授
評議員	田中榮司	信州大学医学部	教授
評議員	谷徹	滋賀医科大学医学部	教授
評議員	津川浩一郎	聖マリアンナ医科大学病院	教授
評議員	土屋弘行	金沢大学医薬保健研究域医学系	教授
評議員	寺崎浩子	名古屋大学大学院医学研究科	教授
評議員	寺田一志	東邦大学佐倉病院	教授
評議員	手取屋岳夫	上尾中央総合病院	科長
評議員	徳山研一	埼玉医科大学病院	教授
評議員	友杉直久	金沢医科大学医学部	教授
評議員	鳥越甲順	東海大学医学部	教授
評議員	長瀬啓介	金沢大学附属病院	教授
評議員	中尾眞二	金沢大学医薬保健研究域医学系	教授
評議員	中沼安二	金沢大学医薬保健研究域医学系	教授
評議員	中本安成	福井大学医学部	教授
評議員	中山光男	埼玉医科大学総合医療センター	教授
評議員	並木幹夫	金沢大学医薬保健研究域医学系	教授

役職名	氏名	勤務機関	職名または称号等
評議員	西村 栄美	東京医科歯科大学難治疾患研究所	教授
評議員	橋本 良明	高知大学医学部	医学部長・教授
評議員	長谷川 光広	藤田保健衛生大学医学部	教授
評議員	馬場 久敏	福井大学医学部	教授
評議員	濱田 潤一郎	金沢大学医薬保健研究域医学系	教授
評議員	平尾 敦	金沢大学がん進展制御研究所	教授
評議員	藤井 秀樹	山梨大学医学部	教授
評議員	藤田 信一	金沢大学医薬保健研究域保健学系	教授
評議員	藤原 勝夫	金沢大学医薬保健研究域医学系	教授
評議員	細 正博	金沢大学医薬保健研究域保健学系	教授
評議員	本多 政夫	金沢大学医薬保健研究域保健学系	教授
評議員	松井 宏晃	聖マリアンナ医科大学医学部	教授
評議員	松島 綱治	東京大学医学部	教授
評議員	松田 博史	埼玉医科大学医学部	教授
評議員	松本 忠美	金沢医科大学医学部	教授
評議員	水野谷 智	医療法人社団 翠明会 山王病院	部長
評議員	源 利成	金沢大学がん進展制御研究所	教授
評議員	三邊 義雄	金沢大学医薬保健研究域医学系	教授
評議員	宮川 眞一	信州大学医学部	教授
評議員	宮本 信也	筑波大学大学院人間総合科学研究科	教授
評議員	宮本 謙一	金沢大学附属病院	教授
評議員	向田 直史	金沢大学がん進展制御研究所	教授
評議員	森 泉哲次	信州大学医学部	教授
評議員	矢野 聖二	金沢大学がん進展制御研究所	教授
評議員	安田 秀喜	帝京平成大学地域医療学部	教授
評議員	谷内江 昭広	金沢大学医薬保健研究域医学系	教授
評議員	山岸 正和	金沢大学医薬保健研究域医学系	教授
評議員	山口 明夫	福井大学医学部	教授
評議員	山下 竜也	金沢大学附属病院	特任教授
評議員	山田 正仁	金沢大学医薬保健研究域医学系	教授
評議員	山本 健	金沢大学医薬保健研究域医学系	医学類長・教授
評議員	山本 健一	金沢大学がん進展制御研究所	教授
評議員	山本 博	金沢大学医薬保健研究域医学系	総合研究科長・教授
評議員	横山 修	福井大学医学部	教授
評議員	横山 仁	金沢医科大学医学部	教授
評議員	吉本 谷博	金沢大学医薬保健研究域医学系	教授
評議員	善岡 克次	金沢大学がん進展制御研究所	教授
評議員	和田 有司	福井大学医学部	教授
評議員	渡邊 剛	金沢大学医薬保健研究域医学系	教授
評議員	渡辺 秀人	愛知医科大学・分子医科学研究所	所長・教授
			計 125 名

## 平成24年金沢大学十全医学会収支決算書

自 平成24年1月1日  
至 平成24年12月31日

## 収 入 の 部

科 目	予算額(円)	決算額(円)	摘 要
前年度繰越金	484,724	484,724	銀行預金
会 費	5,971,000	5,512,200	年会費 @ 3,000円×1504名 4,482,000円 @ 6,000円×126名 756,000円 @ 9,000円× 24名 207,000円 @12,000円× 10名 120,000円 @その他 × 7名 97,000円 郵便払込手数料 ▲149,800円
広 告 料	400,000	430,000	製薬会社
文献許諾使用料	35,000	47,528	学術著作権協会, メテオインターゲート
雑 収 入	1,650,000	1,685,698	預金利子, 固定資金からの繰入金 等
合 計	8,540,724	8,160,150	

## 支 出 の 部

科 目	予算額(円)	決算額(円)	摘 要
事 業 費	4,325,000	3,953,390	
1. 学 会 誌	2,975,000	2,642,865	
1) 印 刷 費	(2,100,000)	(1,973,580)	学会企画頁, INFORMATION 等
2) 発 送 費	(500,000)	(545,285)	雑誌発送(年4回発行)
3) 編 集 費	(25,000)	(34,000)	論文査読・校正料(内容構成, 図, 表添削 等)
4) 依 頼 原 稿 料	(350,000)	(90,000)	非会員, 学生(大学院医学系研究科, 修士課程)
2. 研究会補助費	1,100,000	1,070,000	学会・研究会・シンポジウム ※ 医学部創立150周年記念事業 等開催補助費
3. 十全医学賞	250,000	240,525	賞金, 楯作成代 等
人 件 費	3,000,000	2,949,544	賃金(給与, 残業手当, 通勤手当)
事 務 費	450,000	457,010	封筒印刷代, 消耗品, 銀行手数料(年会費入金, 証明書発行) 等
通 信 費	250,000	178,790	論文・校正, 会議報告 等郵送代
会 議 費	20,000	4,880	理事会 等
予 備 費	495,724	50,000	
次年度繰越金		566,536	
合 計	8,540,724	8,160,150	

## 平成25年金沢大学十全医学会予算書

自 平成25年1月1日  
至 平成25年12月31日

## 収 入 の 部

科 目	予算額 (円)	摘 要
前年度繰越金	566,536	銀行預金
会費	5,870,000	年会費 @ 3,000円×1550名 4,650,000円 過年度会費 @ 6,000円×130名 780,000円 @ 9,000円×30名 270,000円 @12,000円×20名 240,000円 @その他×5名 90,000円 郵便払込手数料 ▲160,000円
広告料	400,000	製薬会社
文献許諾使用料	47,000	学術著作権協会, メテオインターゲート
雑収入	1,650,000	預金利子, 固定資金からの繰入金等
合 計	8,533,536	

## 支 出 の 部

科 目	予算額 (円)	摘 要
事業費	4,655,000	
1. 学会誌	2,785,000	
1) 印刷費	(2,000,000)	学会企画頁, INFORMATION 等
2) 発送費	(550,000)	雑誌発送 (年4回発行)
3) 編集費	(35,000)	論文査読・校正料 (内容構成, 図, 表添削等)
4) 依頼原稿料	(200,000)	非会員, 学生 (大学院医学系研究科, 修士課程)
2. 研究会補助費	850,000	学会・研究会・シンポジウム開催補助費
3. 十全医学賞	220,000	賞金, 楯作成代等
4. 総会・学術集会	800,000	
1) 印刷費	(250,000)	抄録・ポスター印刷, 製本等
2) 講演費	(350,000)	医学系教育研究資金への寄付金 (講演料, 旅費等)
3) 会議費	(200,000)	打合せ, 会場設営, 講演者送迎等
人件費	3,000,000	賃金 (給与, 残業手当, 通勤手当)
事務費	400,000	封筒印刷代, 消耗品, 銀行手数料 (年会費入金, 証明書発行)等
通信費	250,000	論文・校正, 会議報告等郵送代
会議費	20,000	理事会等
備品費	20,000	修理費 (プリンター等)
予備費	188,536	
合 計	8,533,536	