

平成14年度十全医学会総会・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 | http://hdl.handle.net/2297/4633 |

平成14年度 十全医学会総会・学術集会報告

平成14年度 十全医学会総会次第

日 時 平成14年6月1日(土) 午後1時～午後1時20分
場 所 金沢大学医学部記念館

-
- I・会 長 挨拶
 - II・庶 務 報 告
 - 平成13～14年度事業計画および報告
 - III・会 計 報 告
 - 1. 平成13年度決算報告
 - 2. 平成14年度予算計画
 - IV・編 集 報 告
 - V・そ の 他
-

I. 会 長 挨拶

山下純宏会長が挨拶された後、議長となられ議事を進行された。

II. 庶 務 報 告

田中重徳(庶務理事)が平成13・14年度事業として、次の報告をした。

(1) 十全医学会の会員数と名誉会員について

会員数は平成14年3月1日現在で、約2,300名(学外1,840名、学内460名)である。名誉会員は西田尚紀名誉教授、岡田 晃名誉教授と山口成良名誉教授である。

(2) 役員人事については後頁の役員一覧表(席上配布、平成14年5月1日現在)に記載される通り(任期は平成13年1月1日から平成14年12月31日まで)。平成14年1月1日より、山下純宏教授が小林 勉前会長(平成14年3月31日を以ってご退官)の後を継がれ会長に、三輪晃一教授が河崎一夫前副会長(平成14年3月31日を以ってご退官)の後を継がれ副会長に、並木幹夫教授が山下純宏教授の後を継がれ集会担当理事に、小作隆子助教授が唐澤忠宏助教授(外国留学中)の後を継がれ監事に就任された。他の役員については継続である。新たに浅井 徹教授(滋賀医科大学)、高倉伸幸教授(がん研細胞分化)、鳥越甲順教授(東海大学医学部)、源 利成教授(がん研遺伝子診断)、横田崇教授(医学系研究科再生分子医学)、横田 護教授(聖マリアンナ医科大学)、横山 修教授(福井医科大学)、善岡克次教授(がん研細胞周期制御)が評議員に就任された〔50音順〕。

(3) 会議開催について

平成13年度において、総会・学術集会は平成13年6月2日(詳細は十全医学会雑誌110巻3・4合併号に掲載)、理事会は平成13年2月15日と同年11月26日)、評議員会は2回(平成13年3月7日と同年12月15日)、学術集会委員会(委員長 山下純宏教授)は平成13年10月5日に開催された。

(4) 平成14年度の事業計画(案)については、基本的には平成13年度と同じ。平成14年7月23日に医学部記念館で開催される日本学術会議第7部会夏季公開シンポジウム(世話人は本学会評議員、第18期日本学術会議会員であられる渡辺洋宇名誉教授)を学会として後援する。

以上が承認された。

III. 会 計 報 告

中沼安二会計担当理事が提出された平成13年度十全医学会決算、特別基金報告および備品充実引当金の報告書(後頁の別表資料)に基づいて説明され、承認された。引き続いて平成14年度同予算(案)が提案され、承認された。

IV. 編 集 報 告

福田龍二編集担当理事が平成13年度における十全医学会雑誌の刊行について報告された。平成13年度において、金沢大学十全医学会雑誌は第110巻1号から6号(3号と4号、5号と6号は合併号)が刊行され、掲載論文数は37編であった。平成14年度から英文論文も和文論文と同等に受理する事になった。

現在の編集委員は井関尚一教授、加藤 聖教授、小林健一教授、長井雅子教授、向田直史教授、森 厚文教授、渡邊 剛教授、太田哲生助教授、小田恵夫助教授〔役職、50音順〕である。

学術集会報告

総会に引き続いて、午後1時20分より医学部記念館において「ゲノム科学の臨床医学へのインパクト」という主題の下、学術集会(シンポジウム)が行われた。当学術集会の企画と準備等々において、集会担当理事の並木幹夫教授と清水賢己助教授、座長の小林健一教授、米倉秀人助教授(山本 博教授代理)、伊藤隆司教授と集会担当の研究分野(旧講座)の先生方、そして事務担当の御福美香さんの多大な尽力を頂いた。また、各研究分野(同)と会社から協賛を頂いた。本年度も早期にポスターを掲示し、和文抄録(参考文献等も入れ、更に内容を充実した。)を作製し、全講座・分野に予め送付した。また、会場においても配布した。

まず、山下純宏会長が挨拶をされ、シンポジウムの趣旨を説明された。そして、多忙の中、遠路来沢された4人の講師の先生と学内から選ばれた指定発言の先生にお礼の言葉を述べられた。続いて、並木幹夫集会担当理事がシンポジウム開催に至る経緯を説明され、シンポジストの講演に移った。セッションIでは、小林健一教授が座長席に着かれ、三木哲郎先生(愛媛大学医学部老年医学講座教授)を紹介された。三木先生は「生活習慣病とテーラーメイド医療」と題して講演された。続いて、

東方利徳先生(血管分子遺伝学助手)が指定発言をされた。セッションⅡでは、米倉秀人助教授が座長席につかれ、大木 操先生(国立がんセンター研究所腫瘍ゲノム解析情報研究部長)が「ゲノム解析・情報に基づいた研究」と題して、講演された。続いて、金子周一先生(がん遺伝子治療学助教授)が指定発言をされた。15分間のコーヒープレイクの後に、セッションⅢに移った。伊藤隆司教授が座長席につかれ、大久保公策先生(九州大学生体防御医学研究所教授)を紹介された。大久保先生は「ゲノム科学データの機械的解釈：データ洪水を防ぐ仕組み」と題して講演された。伊藤隆司先生は指定発言も担当して下さった。

セッションが終了した後、全体討論に入り、活発な質疑応答がなされた。最後に、座長である小林健一教授が講師にお礼の言葉を述べられ、午後6時20分に閉会した。参加者は約103名であり、意義深い学術集会(シンポジウム)であった。

(文責：田中重徳)

生活習慣病とテラーメイド医療

愛媛大学医学部老年医学講座

三木 哲郎

ヒトの全ゲノムの塩基はハプロイド当たり約30億個、約3-4万種の発現遺伝子からなると最近判明した。蛋白質への翻訳される部分の発現遺伝子の塩基配列は、個人の間で比較すると、平均数百塩基対に一ヶ所異なる。この塩基置換が、アミノ酸置換を引き起こし、蛋白質の発現、構造や機能の変化、最後は各個人における身長や眼の色などの表現型の差や疾病に対する感受性の差となっている。分子遺伝学の臨床医学への応用により、単一遺伝子が原因となる多くの遺伝性疾患(筋強直性ジストロフィー、家族性アルツハイマー病等)の責任遺伝子が単離同定され、個々の疾患の発症と遺伝子の変異部位との間で、一対一の対応が可能となった。今後、ゲノム解析計画の方向は、単一遺伝子病の分野においては発症頻度の稀な疾患の原因遺伝子究明、さらに高血圧や糖尿病などの多因子病(複数の遺伝子と複数の環境因子がその発症に関与している。さらに加齢の要素が加わる。)の解析へと、発展すると考えられる。

高血圧などのように、誰もが罹患する可能性のある common diseases(=多因子病)の解析は、誰にでも存在する variation がどのように各個人の発症に関与しているか、ゲノム情報とともに、全く新しい解析方法、考え方が必要となる。遺伝子解析の結果、発症前診断が可能となるが、情報を得たあとの問題が山積みしている。治療法のある高血圧と、治療が困難な筋強直性ジストロフィーでは、対処の仕方が全く異なる。知る権利と知りたくない権利、プライバシーの保護、カウンセリングなどが問題と成ってくる。

私たちは、愛媛県地方で、地域・職域健診を中心に5000人を超える大規模かつ臨床データの整った集団を対象に、既知および未知の高血圧・高血圧関連候補遺伝子を統計学的に選別することを目的とした。既知の候補遺伝子に関して、ACE, GNAS1などの30種類以上の遺伝子型決定が進行中である。その結果、特に解析の進んでいる約300人および約2700人のサブグループにおいて、以下の結果を得た。1) ACEと随時血圧との相関、2) NOS3と随時血圧との相関、3) ACEと入院後の血圧



との相関、4) ACEと心血管系危険因子の有無との相関、5) ACEと経年的血圧変動との相関、6) ACEと傷病数との相関、7) ACEと医療費との相関、その他12項目。さらに、各候補遺伝子をより詳細に調べるためにACEの日本人におけるハプロタイプを作成して、白人との相違を明らかにし、またAT2R2では2種類の新規の多型を同定して多型間の連鎖不平衡を証明した。

一方、未知の動脈硬化・高血圧関連候補遺伝子を同定するために選別した血圧の高い群と低い群、各々150人を対象にしたゲノムワイドスクリーニングを約1300のマーカーによって行っているが、約600のマーカーについての解析を終えて23の陽性候補マーカーを選定した。なお、本方法論ではスクリーニングという性格上、TypeIIエラーを減らすためにゲノムワイドの有意基準を考慮に入れず、暫定的に $p < 0.05$ を有意基準とした。したがって、23の陽性候補マーカーを順次、同一集団からのより多数のサンプルを対象とした解析、他集団における相関の再現性を確認する解析やメタアナリシス解析によってふるいにかけてTypeIエラーを減らさなければならぬ。

今回は、2000年春から5年計画で始まった、ミレニアム・ゲノム・プロジェクトの疾患遺伝子チームの中の高血圧チーム(全国12施設)における、高血圧・動脈硬化関連遺伝子単離同定に向けた取り組みについても概説する。

参考文献

1. 三木哲郎：高血圧生活習慣病とヒトゲノム，ゲノム医学1: 121-125, 2001.
2. 三木哲郎：高血圧遺伝子解析プロジェクト，遺伝子医学5: 704-708, 2001.
3. 名倉 潤，三木哲郎：動脈硬化・高血圧関連遺伝子群の解明，蛋白質核酸酵素46: 2328-2331, 2001.

ヒトゲノム解析とそのがん研究への応用

国立がんセンター研究所 腫瘍ゲノム解析・情報研究部

大木 操

我々は、世界に先駆けヒト21番染色体長腕全域のNotI制限酵素地図を作製した。(1) このマップは分子生物学的手法を駆使してつくられたリンキングクローンやジャンピングクローンライブラリーを用いて作製したもので、21番染色体上の遺伝病原因遺伝子の同定等に、広く国の内外で使用されている。またシーケンス解析では標準マップとして使われ貢献した。(2) またこのマップを用い、急性骨髄性白血病で最も高頻度に見られる染色体異常であるt(8;21)転座の切断点を解析し、白血病化の原因遺伝子であるAML1-MTG8融合遺伝子の同定に成功した。(3) 上記の研究で培った知識・経験をもとに、引き続きヒト11番染色体長腕全域(>80Mb)の制限酵素地図を完成させた。(4) これらのマップを用い白血病関連ではt(16;21) (p11;q22), inv(11) (p15q23), t(16;21) (q24;q22)やt(8;22) (P11;q13)転座のゲノム解析を行いFUS-ERG, NUP98-DDX10, AML1-AML16およびMOZ-p300融合遺伝子が、それぞれでの白血病化の原因であることを明らかにした。t(8;21)でのAML1-MTG8に加え、これらの融合遺伝子についての知見は治療方針の決定や予後の推定、さらには治療効果の追跡等に広く臨床で応用されている。

11qのマップを用い各種の固形腫瘍での構造異常の解析を行った。子宮体がんについて詳細なLOH解析を行い、共通欠失領域のひとつとして11q23.2-23.3の0.5Mbを同定した。子宮体がん全95症例の中でマイクロサテライト不安定性を示さない71症例のうち、本領域に欠失を持つものが19症例あった。本領域内に見出した膜蛋白質遺伝子について遺伝子変異スクリーニングを行い、7症例においてコーディングエクソン内に11種の変異(10ミスセンス, 1ナンセンス)を見出した。子宮体がんに関与する有力ながん抑制遺伝子候補と考え、現在、機能解析等を進めている。食道扁平上皮がん55症例を用いて11q全域についての詳細なLOH解析を行い、11q13.4領域と11q22領域の2カ所に欠失のピークを見出した。11q13.4領域については新たなマイクロサテライトマーカーの開発を行い、1Mbの最小欠失領域を同定した。本領域内には4個の既知遺伝子の他、5個のcDNAシーケンスが含まれることを見出した。これらは現在進行中の課題であるが、結果についても紹介できると考える。

AML1-MTG8融合遺伝子産物を中心に機能解析を進め、転写因子であるAML1は転写のコアクチベーターであるp300/CBPと特異的に結合し、AML1転写因子複合体はヒストンアセチル化活性を有することを示した。(5) 一方、キメラ転写因子AML1-MTG8はヒストン脱アセチル化酵素とMTG8の特定ドメインを介して複合体を形成することを示した。これらはヒストンのアセチル化・脱アセチル化が造血細胞の腫瘍化とカップルしていることを示唆するもので、各所で現在進められているヒストン脱アセチル化酵素阻害剤等の抗がん剤開発への基礎データとなるものである。

AML1は転写因子である。またp53を含め多くの転写因子の異常が多種のがんの原因となっている。この事はそれらにより転写調節を受ける下流の遺伝子の発現異常が、がん化の原因となっていることを示す。従って、がん化の全容を理解するためには下流の遺伝子に関する知見が不可欠である。AML1-MTG8等の下流の遺伝子の解析をディファレンシャルディスプレイ法やDNAチップによる解析を網羅的に行い、G-CSFリセプター



やmRNAの安定性に関与することが示唆されるTIS11の発現昂進が白血病化の一因を担ったターゲットであることを示した。(6,7)

参 考 文 献

1. H. Ichikawa, F. Hosoda, Y. Arai, K. Shimizu, M. Ohira, M. Ohki: A NotI restriction map of the entire long arm of human chromosome 21. *Nature Genet.* 4: 361-366, 1993.
2. M. Hattori, A. Fujiyama, T. D. Taylor, H. Watanabe, T. Yada, H.-S. Park, A. Toyoda, K. Ishii, Y. Totoki, D.-K. Choi, E. Soeda, M. Ohki, T. Takagi, Y. Sakaki, S. Taudien, K. Blechschmidt, A. Polley, U. Menzel, J. Delabar, K. Kumpf, R. Lehmann, D. Patterson, K. Reichwald, A. Rump, M. Schillhabel, A. Schudy, W. Zimmermann, A. Rposenthal, J. Kudoh, K. Shibuya, K. Kawasaki, S. Asakawa, A. Sahintani, T. Sasaki, K. Nagamine, S. Mitsuyama, S. E. Antonarkis, S. Minoshima, N. Shimizu, G. Nordtsiek, K. Hornishcher, P. Brandt, M. Scharfe, O. Schon, A. Desario, J. Reichelt, G. Kauer, H. Blocker, J. Ranser, A. Beck, S. Klages, S. Hennig, L. Riesselmann, E. Dagand, T. Haaf, S. Wehrmeyer, K. Borzym, K. Gardiner, D. Nizetic, F. Francis, H. Lehrach, R. Reinhardt & M.-L. Yaspo: The DNA sequence of human chromosome 21. *Nature* 405, 311-319, 2000.
3. H. Miyoshi, K. Shimizu, T. Kozu, N. Maseki, Y. Kaneko, M. Ohki: t(8;21) breakpoints on chromosome 21 in acute myeloid leukemia are clustered within a limited region of a single gene, AML1. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 88: 10431-10434, 1991.
4. F. Hosoda, Y. Arai, E. Kitamura, J. Inazawa, M. Fukushima, T. Tokino, Y. Nakamura, C. Jones, N.

- Kakazu, T. Abe and M. Ohki: A complete NotI restriction map covering the entire long arm of human chromosome 11. *Genes to Cells* 2, 345-357, 1997.
5. I. Kitabayashi, A. Yokoyama, K. Shimizu and M. Ohki: Interaction and functional cooperation of the leukemia-associated factors AML1 and p300 in myeloid cell differentiation. *EMBO J.* 17, 2994-3004, 1998.
 6. K. Shimizu, I. Kitabayashi, N. Kamada, T. Abe, N. Maseki, K. Suzukawa, and M. Ohki: AML1-MTG8 leukemic protein induces the expression of granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) receptor through the up-regulation of CCAAT/enhancer binding protein epsilon. *Blood* 96, 288-296, 2000.
 7. H. Shimada, H. Ichikawa, S. Nakamura, R. Katsu, M. Iwasa, I. Kitabayashi, and M. Ohki: Analysis of genes under the Downstream control of the t(8;21) fusion protein AML1-MTG8: Overexpression of the TIS1 1b (ERF-1, cMG1) gene induces myeloid cell proliferation in response to G-CSF. *Blood* 96, 655-663, 2000.

ゲノム科学データの機械的解釈：
データ洪水を防ぐ仕組み

九州大学 生体防御医学研究所

大久保 公 策

1. ゲノム科学データの特徴

ゲノム科学は新しい測定手法の開発と機械化による、ゲノムトランスクリプトーム プロテオームの高速高精度測定を特徴としている。3オームの測定は遺伝子・蛋白という生体構成単位に様々な特徴値(数値データ, またはパターンデータ)を与えるが、個々の分子データと違いオームデータは大多数の要素に比較可能なデータを与えることで要素関係の構造データを与える。ゲノム科学が生み出すデータからの専門知識を発見とは、遺伝子蛋白群がつくる構造のなかに説明可能な部分を探し、知識と対応するモチーフを見つける作業である。

2. データ洪水

最近しばしば指摘されるデータ洪水とはデータ量に見合った知識が出ない状況を指している。一般にデータ洪水の解消には、データ整理 保存 共有 DB化 (Data Management) と数値データとしての解析法の確立 (Data analysis) そしてドメイン的知識を見つける (Interpretation) の3つが全て効率よく行われなければならない。特に医学的解釈は専門家みの領域と信じられておりデータ洪水解消のための難関である。医学知識表現を明示的に行うことが解釈を機械化する第一歩であるが、これを宣言的に行う方法はジーンオントロジーとして最近注目を集めている。しかし専門家による知識の宣言には多くの労力と調整労力を要し、知識の更新に伴って永久に続く宣言の更新作業が必要になるなどの問題点も指摘されている。

3. 機械学習による機械的解釈法

ゲノム科学でのデータ解釈の一般的構造はデータ内にある要



素関係の構造に既存の知識で説明できる部分を探すという行為である。例えばゲノム上のオペロンの検出や発現クラスタの解釈 phylogenetic profile の解釈や蛋白間の結合データの解釈全て共通である。これは測定データ集合が作る遺伝子列または遺伝子群を与えられたときにそれらに共通の機能的な特徴を探すことである。これは既知の遺伝子間の知識中での機能的な距離をあらかじめ教育しておけば機械にも可能な行為である。従って、一番の問題はどうやって機能的距離を定義しそれを機械に学習させるかという点である。ここで紹介するBOBは、ベクター空間モデルと行列のランク下げによる特徴抽出を用いて①教科書からの小分野別基本用語の収集と構造化②遺伝子機能の文献データを用いたベクター表現③分野別の基本用語関係空間への遺伝子ベクターの写像の3つの工程を行い、小分野別の観点からみた遺伝子の相関構造を100次元の高次空間で表現する。そしてBOBはゲノム科学データがつくる遺伝子間構造内に知識的なクラスタを探す方法で、定量的に説明可能部分を検出し、さらに分野空間を用いてクラスタに適当な言語表現を与える。BOBはあらゆるオームデータに有効な解釈機械である。

参考文献

1. Indexing by Latent Semantic Analysis Scott Deerwester, Susan T. Dumais, George W. Fumas, Thomas K. Landauer, Richard Harshman J. Am. Soci. Inf. Sci. 41: 391-407, 1990.
2. Gene Ontology: tool for the unification of biology The gene ontology Consortium Nature Gen. 25: 25-28.