TMDU

「研究力強化へ」世界水準の活動さらに前進

国立大学法人 東京医科歯科大学

東京医科歯科大学（東京都文京区）は2013年、研究力強化のための戦略、それを担う研究マネジメント人材を確保するための文部科学省「研究大学強化促進事業」に採択された。この事業が創設された背景には、国内大学の研究力が、新興国の経済発展に伴う研究力向上等で低下しているという問題がある。「世界を先導するリサーチ・ユニバーシティ」を標榜する同大では事業開始から3年が経ち、URA（ユニバーシティ・リサーチ・アドミニストレータ）の増員、研究支援のための組織、支援体制が整いつつある。RU機構の副機構長である森田育男・研究担当理事のインタビュー、研究成果の社会還元のキーとなる医療イノベーション推進センターの試みを中心に紹介する。

「遺伝統計学」展開

大学院医歯学総合研究科
疾患多種性遺伝学分野
岡田随象テニュアトラック講師

バイオマーカー同定・病態解明進む

高まる期待 医科歯科大の研究

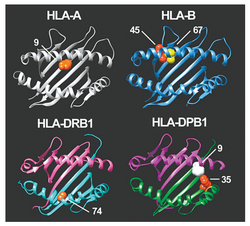
大学院医歯学総合研究科疾患多種性遺伝学分野の岡田随象テニュアトラック講師は、遺伝情報と形質情報の関わりを統計的に解析する新しい学問分野「遺伝統計学」で、疾患関連遺伝子の探索や病態解明を目指した研究を展開している。

ヒトのゲノム配列は、ヒトの23番染色体である1Bp塩基対ほどの長さ。自己免疫疾患やアレルギー性疾患、精神疾患、感染症などの発症に関わるとされている。一方で、この領域の遺伝子配列は複雑で、2012年に米国ハーバード大学が開発した「HLAインピュテーション」法という解析手法が開発されるまで利用が困難だった。同手法ではHLA遺伝子の配列やSNPsなどのデータベースを照らし、コピーナンバーHLA遺伝子間の個人差を統計的に推測することで、HLA領域に解析を行う。参照データ多くいれば2万人分のデータを収集した。この結果、関節リウマチのリスク因子である遺伝子多型を発見するなど数々の重要な知見が得られた。

一方で、このデータをそのまま使って日本人を対象とした疾患発症リスク解析が可能かどうかは、人種間による差を要因に疑問視されていた。

これに対し、岡田講師は、東京大学や理化学研究所と共同で、日本人集団による1Bp遺伝子配列データの作成に挑戦。3年をかけて約90人の参照データを作成した。さらに、高次元のビッグデータ情報を圧縮・可視化する遺伝統計解析手法を開発、複数のHLA遺伝子間における遺伝子配列の組み合わせ（ハプロタイプ情報）が人種によって異なり、特に日本人集団では1人種特異的なHLA遺伝子ハプロタイプが高い頻度で存在することを明らかにした。作成した日本人集団における1Bp HLA遺伝子配列データは、科学技術振興機構バイオリソースデータベースセンターを通じた研究利用が予定されている。

昨年、岡田講師は作成した参照データを用いて、日本人集団における疾患発症リスク解析が可能となった。その結果、複数の日本人遺伝子のアミノ酸配列の違いがパーキンソン病の発症リスクを規定していることが明らかになった。特にHLA-DQB1遺伝子の35番目のアミノ酸配列で、同部位のアミノ酸にロイシンを有するA群と、信頼度がパーキンソン病を発症しやすくなることが明らかになった。この配列はパーキンソン病の発症リスクを予測する新バイオマーカーとしての活用が期待される。他の疾患についても、同様にバイオマーカーの同定や病態解明に資する知見が得られる期待されている。



パセドウ病の発症リスクを有するHLA遺伝子部位

分子標的治療に貢献

大学院医歯学総合研究科
脳神経病態学分野
横田隆徳教授

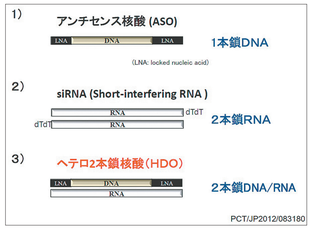
第3の核酸医薬、ヘテロ2本鎖核酸の開発

大学院医歯学総合研究科脳神経病態学分野の横田隆徳教授は全く新しい日本発の核酸医薬で分子標的治療への貢献を目指して研究を進めている。横田教授らが開発した核酸医薬「ヘテロ２本鎖核酸（HDO）」は、DNAとRNAの２本鎖で構成され、既存の核酸医薬とは異なる分子構造と作用機序により、既存の核酸医薬と比較して10―1000倍の効果を発揮し、第３の核酸医薬として臨床応用が期待されている。従来の核酸医薬は、肝臓以外で効果を発揮できないことが最大の課題とされていたが、HDOは心臓、肺、腎臓などの肝臓以外の多くの臓器でも効果を発揮する汎用性の高い核酸であることがわかっている。

核酸医薬は、化学合成によって人工的に作製された核酸（DNAやRNAなどの構成要素）が、特定の塩基配列や特定のタンパク質を認識して遺伝子発現を抑制したり、タンパク質の機能を阻害することで疾患の治療効果を期待する技術。これまでに１本鎖DNAのアンチセンス核酸（ASO）、２本鎖RNAのsiRNAが開発され、2013年にはASOの高脂血症薬ミポメルセンが米国で承認されれた。しかしこれらのASOやsiRNAの特許は全て海外企業が独占し、日本で医薬品として利用するとき高価になり患者の負担となることが問題になっていた。

横田教授は、核酸医薬の創薬には核酸医薬自体の新規の概念の基盤特許が必要と考え、試行錯誤の末、新規分子構造のHDOを考案した。新規分子の創生には、分野融合的な視点が必要との観点から、薬学系や工学系など異なる分野の共同研究者と検討を積み重ね、ついにHDOの開発に成功した。2012年に山本尚治教授（シカゴ大学）が統括する科学技術振興機構のCREST「新機能創出を目指した分子技術の創出」に申請。医学系で唯一採択され、昨年、また東京医科歯科大学のリサーチ・ユニバーシティ推進機構に研究初期から知的財産の確保や維持に関わる支援を受け、HDOを日本発の技術として確立することに成功した。さらに産業革命機構の支援でベンチャー企業「レナセラピューティクス株式会社（矢野純一代表取締役）」を設立。製薬企業との橋渡し研究を行うことで、いち早く患者のもとに有効な核酸医薬を届けることを目指すという。

横田教授は現在、HDOの改良を進めると共に薬剤耐性菌の撲滅を目指した分子生物学的研究も行い、その有効性の背景に新規の核酸細胞内輸送系が存在することが示唆されている。



ヘテロ2本鎖核酸の分子構造図

致死性不整脈を解明

難治疾患研究所
生体情報薬理学分野
古川哲史教授

進化医学の視点で新医療提案

難治疾患研究所生体情報薬理学分野の古川哲史教授は、致死性不整脈の研究を進化医学の視点で展開している。致死性不整脈は、心臓に器質的な異常がないにも関わらず、マラソンなどの激しい運動中に突然発症し、心臓に強い負担がかかっている。この電気信号の異常が起こる原因の一つとされている。

古川教授は昨年9月、保健医療学部理療技師学科教授に就任。同学部の前身である東京都立医療技術、医療福祉大学の国際大学院研究科で研究所と共同で、遺伝子情報を活用した医療機器開発を進めている。これまで「Hs-Purkinje系」に属する遺伝子の発現が、心室の内皮下に特有の細胞間ギャップ結合タンパク質「コネキシン40」の発現と関連していることを明らかにした。ヒトの心臓は2心房2心室で構成され、心房は下方に位置する心室に血液を送るための電気信号が上から下に伝わる。この電気信号の伝達は、心室に送られる血液量に応じて調整されていることが知られているが、その理由は明らかでなかった。

ここで古川教授らは、心室内の伝達に必要な転写因子「Hs-Purkinje系」の発現と心室内の血液量との関係を調べた。その結果、「Hs-Purkinje系」の発現が心室内の血液量に応じて増減していることが明らかになった。

古川教授は、「Hs-Purkinje系」は建て増しのように増殖したり、不安定だったりすることが知られている。この中で、心室内の血液量が増加すると、「Hs-Purkinje系」の発現が増加したり、不安定だったりすることが確認でき