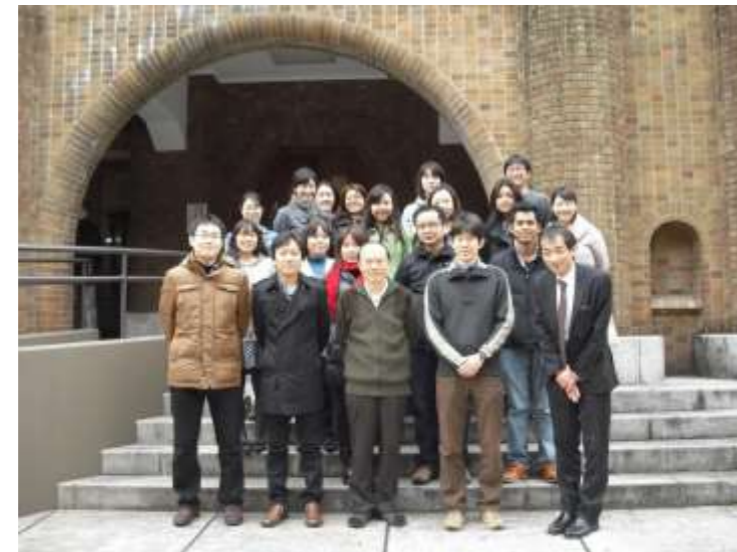


人類遺伝学教室 (医学系研究科 国際保健学専攻)

Department of Human Genetics, School of International Health, Graduate School of Medicine

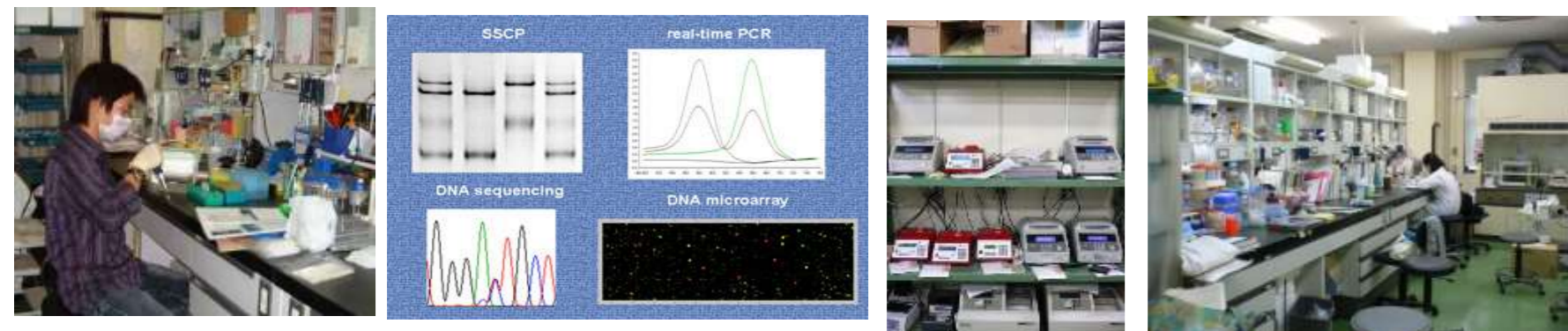
教授: 徳永勝士
准教授: 馬淵昭彦
助教/特任助教:
宮川卓、人見祐基、
澤井裕美



ポスドク: 3名
技術員: 6名
大学院博士課程: 8名 (海外より4名)
大学院修士課程: 1名 (海外より1名)
卒研究生: 2名
臨床教室からの大学院生受け入れ: 1名

興味のある方は
ホームページをご覧ください。
<http://www.humgenet.m.u-tokyo.ac.jp/>

ラボ見学も随時受け付けています。
連絡先: (tokunaga@m.u-tokyo.ac.jp)



我々の研究室では、ゲノム研究の方法論を導入した人類遺伝学的アプローチに基づき、アジア集団を中心とした人類集団の遺伝学的多様性を明らかにするとともに、睡眠障害・肝疾患・重症薬疹・感染症・骨関節疾患などの各種多因子疾患の遺伝素因・病態の解明を進めています。

現在、以下のような研究テーマを中心に研究を行っています。

- * 睡眠障害の遺伝素因の解明 (ナルコレプシーなど)
- * 肝疾患の遺伝素因の探索 (B型肝炎・C型肝炎・原発性胆汁性肝硬変)
- * 重症薬疹の遺伝素因の探索
- * 感染症の宿主側素因の解明 (結核など)
- * 骨関節疾患の遺伝素因、病態の解明
- * ゲノム多型解析システムの開発
- * アジア系集団のゲノム多様性とその成因の解明



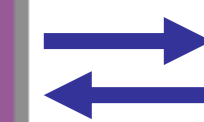
人類遺伝学教室の研究活動

疾患関連遺伝子

睡眠障害、肝疾患、重症薬疹、マラリア、骨関節疾患、結核、糖尿病など

ヒトゲノム多様性

アジア集団の近縁性集団の起源と形成
自然淘汰と遺伝的適応



ポストゲノム解析技術と理論の開発

ヒトSNP (多型) タイピングセンター
統計遺伝学の理論開発
遺伝子多型解析技術の開発

人類遺伝学教室が目指すこと

多因子疾患の遺伝素因、発症メカニズムの解明
生活習慣病、common disease、感染症など
国内外の多くのグループとの活発な共同研究
民族差、個人差の解明



新たな治療法への貢献
民族、個人に適した医療への貢献
発症危険率の予測
環境因子から発症を予防する

I. ヒトゲノム多型解析システムの確立:

ヒトSNPタイピングセンターを設置し、ゲノムワイド関連解析(GWAS)を用いた網羅的な一塩基多型(SNP)解析を実施しています。さらに、一部の疾患を対象に、次世代シーケンサーを利用した全ゲノムシーケンスを実施しています。

ヒトSNPタイピングセンター

(目的)

- 疾患遺伝子同定の促進
- 「応用ゲノム」班員よりSNPタイピングを受託
- 多施設共同研究を支援

(タイピング受託基準)

- 1) 検出された候補領域における網羅的SNP解析
- 2) 推定される発症機序に基づく候補遺伝子群のSNP解析
- 3) ゲノムワイド関連解析(GWAS)

(解析実績)

- 1,2) 10,000タイピング/日
- 3) 90万タイピング x 64 検体/週

(サンプル)

- 1,2) whole genome amplification処理試料

(テクノロジー)

- 1,2) DigiTag2
- 3) 90万SNPタイピングアレイ



ゲノムワイド関連解析 (GWAS)

- ヒトゲノム全体を密に網羅する30~100万のSNPを用いてケース・コントロール関連解析を行う、遺伝統計学的手法
- 病気に関連するSNPが犯人だとしたら宇宙の人工衛星で犯人を捜すみたいいな感じ



```

..AC TT TT CC TT AG CG CG TT AT CC GG AA AA.. Control
..CC TT TT TC TG GG GG CG TT TT TC GG AC AA.. Control
..AA GG AT CC TT GG CC CG TT AT CC GG AC AC.. Control
..CC TG AT TT GG AG CG CC TC AA TT GG AC AA.. Control

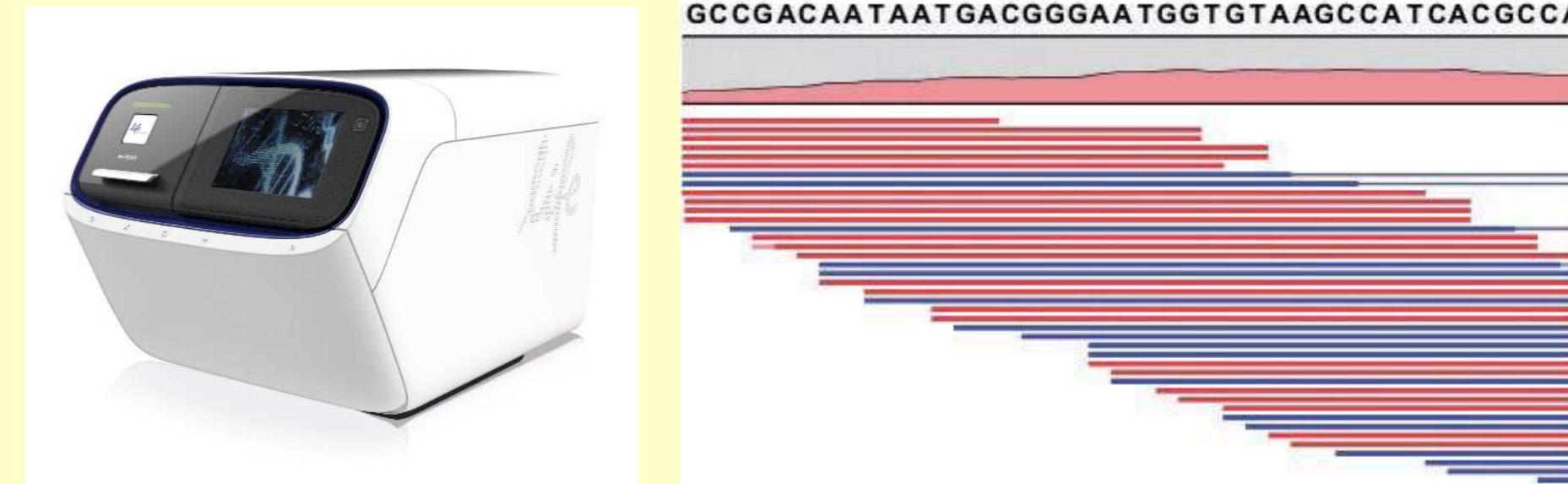
..AC TT TT CC TG AG CG CG TC TT TC GG CC AA.. Case
..CC GG AT TC TG AG CG CC CC AT CC GG AA AC.. Case
..AC TG AT TC TT AG CG CG CC AT CC GG AC AC.. Case
..AA TG TT CC GG AA CC CG TC AA TC GG AC AA.. Case
    
```

ヒトSNPタイピングセンターのおもな成果

- 2型糖尿病** (神戸大、東京女子医大他との共同研究)
 - 感受性遺伝子 *KCNQ1* を同定 (Yasuda K et al, *Nat Genet* 2008)
- ナルコレプシー** (多施設共同研究)
 - 感受性遺伝子 *HLA-DQB1*・*CPT1B*・*CHKB* を同定 (Miyagawa T et al, *Nat Genet* 2008)
- C型肝炎治療の有効性** (名古屋市立大他との共同研究)
 - 感受性遺伝子 *IL28B* を同定 (Tanaka Y et al, *Nat Genet* 2009)
- 関節リウマチ** (多施設共同研究)
 - 9ヶ所の感受性遺伝子を同定 (Okada Y et al, *Nat Genet* 2009)
- 原発性胆汁性肝硬変** (長崎大他との共同研究)
 - 感受性遺伝子 *HLA*・*TNFSF15*・*POU2AF1* を同定 (Nakamura M et al, *Am J Hum Genet* 2012)
- スティーブンス・ジョンソン症候群** (京都府立医科大他との共同研究)
 - 複数の感受性遺伝子を同定 (Ueta M et al, 論文投稿中)

次世代シーケンサー・全ゲノムシーケンス

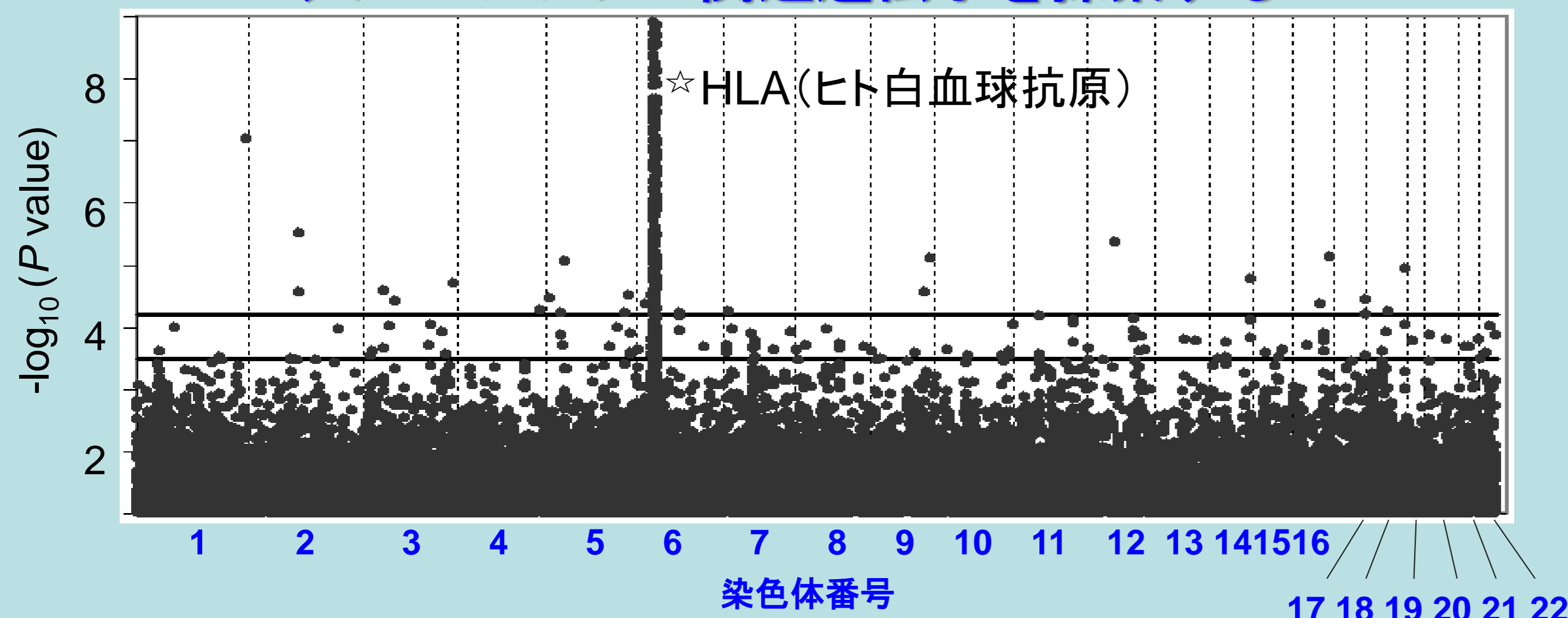
- 全ゲノムにわたって、200bp程度のDNA配列をランダムに解読し、得られた数千万~数億のDNA断片の配列をパソコンで並列処理する
- 1~2日で、ヒトの全ゲノム塩基配列の解読が可能
- Ion Proton (Thermo-Fisher Scientific)



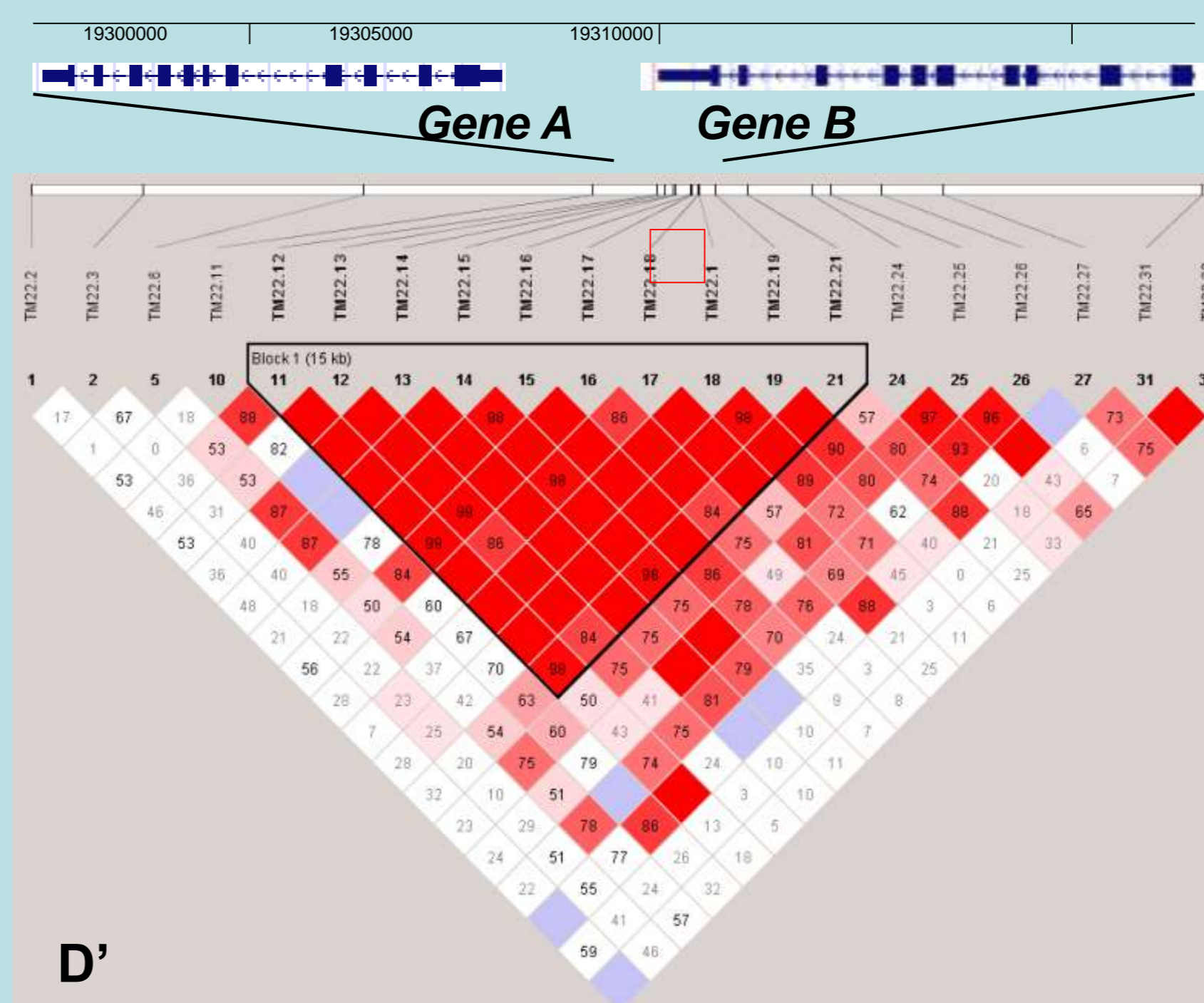
II. 疾患感受性遺伝子の同定:

睡眠障害・肝疾患・重症薬疹・感染症・骨関節疾患などの疾患感受性遺伝子の探索を行っています。

ゲノム全域からナルコレプシー関連遺伝子を探索する

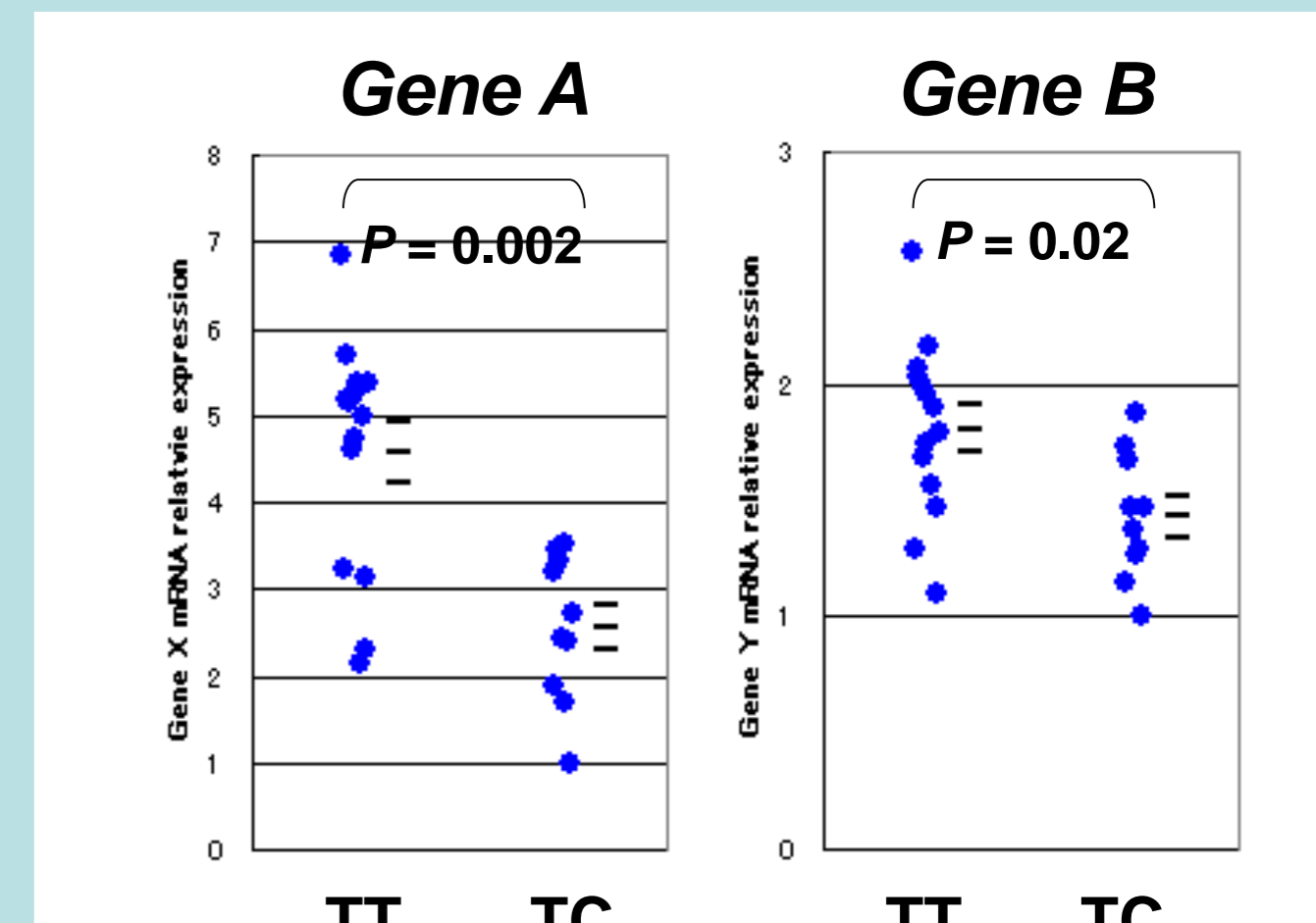


候補領域の絞込み



機能解析

各遺伝子のmRNA発現量を比較



Chr Position	Genome-wide stage				Replication stage				Combined	
	MAF (case)	MAF (control)	Risk allele	OR (95% c.i.)	MAF (case)	MAF (control)	OR (95% c.i.)	P_{allele}	OR (95% c.i.)	P_{allele}
Chr22 49307497	0.259	0.168	C	1.74 (1.31-2.31)	0.242	0.140	1.97 (1.34-2.90)	5.2×10^{-4}	1.79 (1.43-2.25)	4.4×10^{-7}

MAF:マイナーアレル頻度、OR:オッズ比、95%c.i.:95%信頼区間

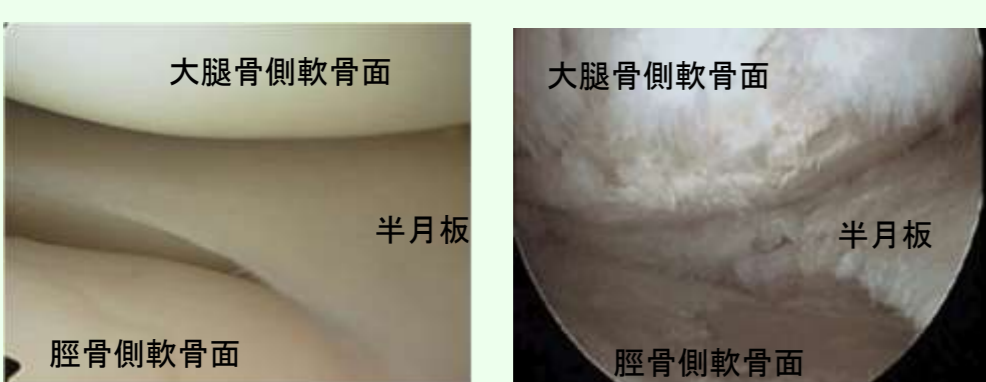
(Miyagawa T et al., *Nat Genet* 2008、他)

骨関節疾患の関連遺伝子を探索する

Common Disease (ありふれた病気) への挑戦

変形性関節症/脊椎症

骨や関節の老化
国内推定患者数: 2000万人以上
根本的治療法: 未開発



大規模な地域集団において臨床-ゲノム統合データベースを構築し診断・治療法開発へ

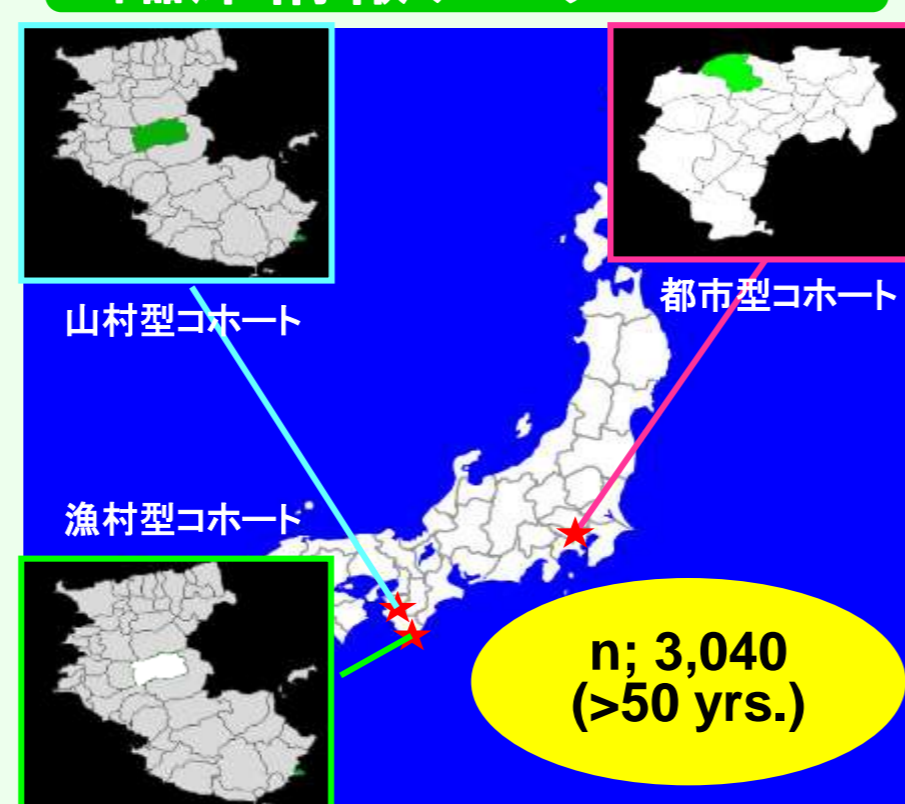
股関節 膝関節



脊椎 手指

大規模コホート研究: 統合データベース構築とゲノム疫学

臨床情報データベース



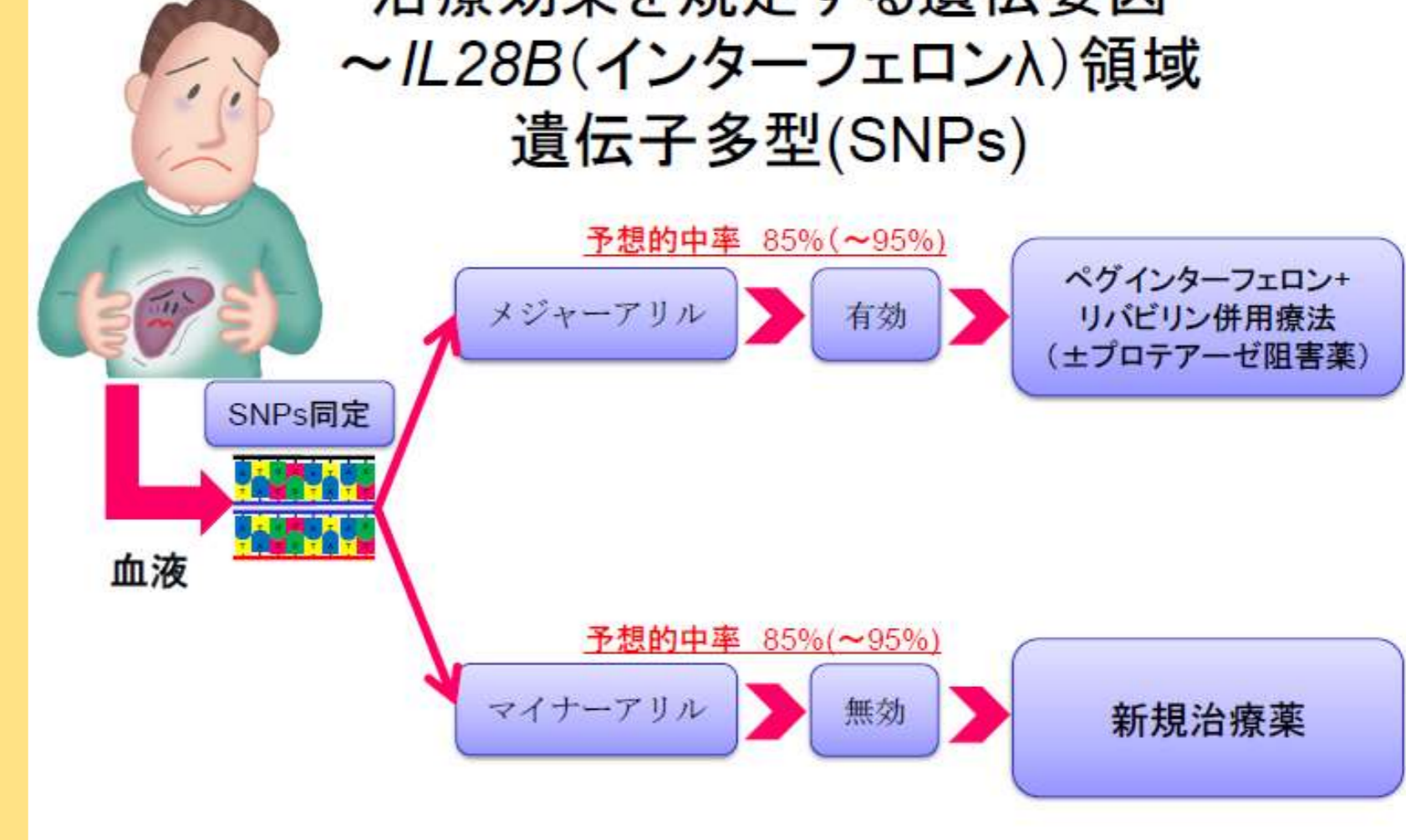
ゲノム情報データベース



遺伝学を変形性関節症へ適応環境要因と遺伝的素因の解明
新規診断法・根本的治療法の開発

薬の応答性と遺伝的要因に関する研究

ベグインターフェロン+リバビリン併用療法
治療効果を規定する遺伝的要因
~*IL28B*(インターフェロンλ)領域
遺伝子多型(SNPs)



(Tanaka Y et al., *Nat Genet* 2009)

III. ヒトゲノムバリエーションデータベース:

SNPタイピングデータの半永続的な集約管理と研究者間の情報共有を目指したデータベースを構築しました。

ヒトゲノムバリエーションデータベース

疾患解析から医療応用を実現するDB開発



(<http://gwas.biosciencedbc.jp/index.Japanese.html>)

1. 日本人健常者のデータを登録した「標準SNPデータベース」
2. 日本人健常者のコピー数多型(CNV)を登録した「CNVデータベース」
3. 日本人を対象として実施されたGWASの情報を登録した「GWASデータベース」

