

## プロテオミクス・ゲノミクス・臨床データベースを 組み合わせた疾患マーカーの探索

中山智祥<sup>1)</sup>, 石井敬基<sup>2)</sup>, 高橋泰夫<sup>3)</sup>, 石原寿光<sup>4)</sup>, 亀井 聡<sup>5)</sup>, 高橋 栄<sup>6)</sup>,  
山本樹生<sup>7)</sup>, 千島史尚<sup>7)</sup>, 湯澤美都子<sup>8)</sup>, 森隆三郎<sup>8)</sup>, 吉野篤緒<sup>9)</sup>, 鈴木久仁博<sup>10)</sup>

### Searching for the markers of diseases by the combination of proteomics, genomics and clinical database

Tomohiro NAKAYAMA<sup>1)</sup>, Yukimoto ISHII<sup>1)</sup>, Yasuo TAKAHASHI<sup>1)</sup>, Hisamitsu ISHIHARA<sup>1)</sup>,  
Satoshi KAMEI<sup>1)</sup>, Sakae TAKAHASHI<sup>1)</sup>, Tatsuo YAMAMOTO<sup>7)</sup>, Fumihisa CHISHIMA<sup>7)</sup>,  
Mitsuko YUZAWA<sup>8)</sup>, Ryuzaburo MORI<sup>8)</sup>, Atsuo YOSHINO<sup>9)</sup>, Kunihiro SUZUKI<sup>10)</sup>

#### 要旨

平成25年度の日本大学医学部高度化推進事業に採択された研究テーマ「プロテオミクス・ゲノミクス・臨床データベースを組み合わせた疾患マーカーの探索」について報告する。本研究は日本大学医学部の9学系分野と日本大学松戸歯学部1講座、計12名の研究者を中心としてスタートした。本研究プロジェクトではプロテオミクス、ゲノミクス、臨床データベースの3方向から解析する手法をとり入れ、各スペシャリストを配置し、連携解析方式を採用するというユニークなシステムを採った。予算を有効に活かして次世代シーケンサーを購入し、既存の設備とともに研究体制を構築した。

#### 1. 研究目的

ポストゲノム時代に入りプロテオーム解析が注目され、様々な疾患における新規疾患マーカー探索が盛んに行われている。これは最近の液体クロマトグラフィー質量分析計 (liquid chromatography mass spectrometer: LC-MS) などの性能向上に依るところが大きい。ゲノム解析においても次世代シーケンサーの台頭とともに一人の全塩基配列読み取りが可能になるなど研究ツールの大幅な進展があった。しかしこうした技術革新とは裏腹に疾患マーカーの探索においては研究・臨床応用ともに今一歩進展がはかどっていない。タンパク質つまりプロテオミクスを主とする研究者、遺伝子・ゲノムを取り扱うゲノミクス研究者、臨床データを用いる研究者間の共同

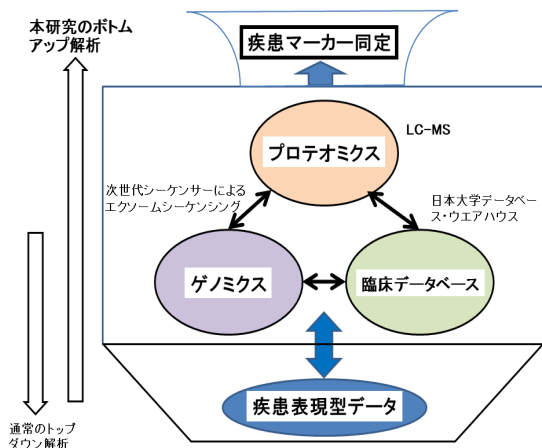
研究体制が乏しい事に一因があると思われる。本研究プロジェクトの目的はプロテオミクス・ゲノミクス・臨床データベースを有機的に組み合わせ診断と治療に役立つ疾患マーカーの探索を目指すことである。この取り組みは動物や細胞レベルの基礎的研究ではなく直接人間の疾患病態解明や治療方法開発に結び付く研究であり、意義の深いものと考えられる。

#### 2. 研究体制

本研究プロジェクトではプロテオミクス、ゲノミクス、臨床データベースの3方向から解析する手法をとり入れ、各スペシャリストを配置し、連携解析方式を採用する。それに各臨床医師が臨床研究の中で構築した疾患表現系データを絡めることによって

1) 日本大学医学部病態病理学系臨床検査医学分野  
2) 日本大学医学部医学研究企画・推進室  
3) 日本大学医学部臨床試験研究センター探索医療・ゲノム疫学分野  
4) 日本大学医学部内科学系糖尿病代謝学分野  
5) 日本大学医学部内科学系神経内科学分野  
6) 日本大学医学部精神医学系精神医学分野  
7) 日本大学医学部産婦人科学系産婦人科学分野  
8) 日本大学医学部視覚科学系眼科学分野  
9) 日本大学医学部脳神経外科学系神経外科学分野  
10) 日本大学医学部松戸歯学部生物学  
中山智祥: nakayama.tomohiro@nihon-u.ac.jp

上記3方向からのどこからでもアプローチできる研究体制を作る。スペシャリストや設備が存在して可能になることであって、必要な機器備品を購入することで研究拠点を形成に値するものとなる。それぞれが独立しているわけではなく、ダイレクトにデータを結びつけることによって、各方向からの研究結果検証段階での確実性を増す。こうした研究プロジェクト体制は、各研究テーマごとにばらばらに研究を遂行するという体制にはない非常にユニークなものであり、本学部が実施する高度化推進事業として理想的なものとする。研究プロジェクトの中に研究テーマをいくつかに分けて実施することは、研究組織としてのまとまりを欠く可能性があり採用しない。本研究体制が確立される次年度以降は本研究システムに沿った新たな研究者の参入も視野に入れ研究を拡大していく予定である。

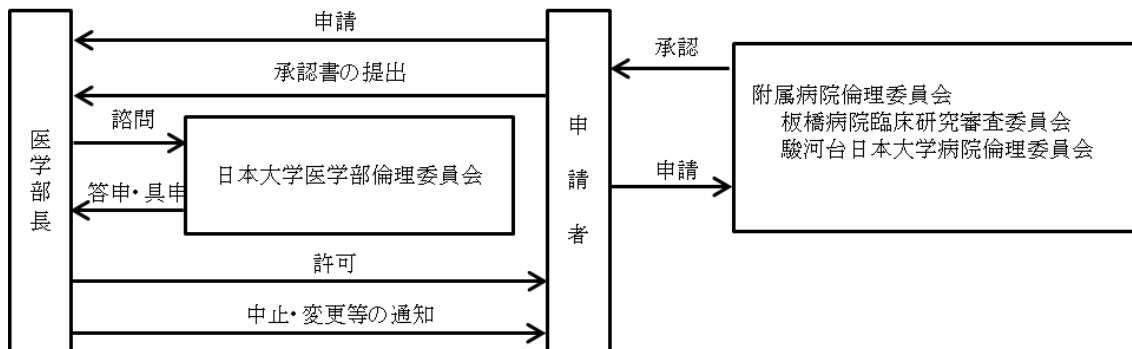


### 3. 研究方法

まず研究全体の計画を日本大学医学部倫理委員会と附属病院の臨床研究審査委員会に申請する。そして研究のスタート体制を整えるために、新規機器の購入、既存機器のメンテナンスを進める。具体的には新規機器としてゲノミクスに用いる次世代シーケンサーMiSeqシステム (illumina社) を購入した。プロテオミクスに用いるLC-MSのQuattro Premier XE (MS TECHNOLOGIES社) とゲノミクスの遺伝子型決定 (ゲノタイピング) に用いるシーケンスデテクションシステム SDS7700 (ライフテクノロジー社) は設置済みで使用している。臨床検査を主とする日本大学データベース・ウェアハウスはすでに構築・稼働している。サンプルと疾患表現型データを収集するのは糖尿病、神経疾患、精神疾患、黄斑変性疾患、妊娠高血圧症候群、脳腫瘍などである。各疾患の目標収集サンプル数は1000人とする。血液はEDTA塩入り試験管とプレーン試験管とにより前者はDNA抽出と血漿用、後者は血清用とする。収集と同時にDNAを抽出する。疾患表現型データは日本大学データベース・ウェアハウスでフォローしきれないデータであるバイタルサイン、家系図情報、既往歴、生活歴、投薬情報、治療前後や回復前後でのデータ変動などターゲットを絞り込んでいくのに有用なものをリストアップしデータベース化している段階である。

### 4. 研究により期待される効果

まず研究体制で研究テーマごとに細分化するのではなく、各研究者が密に連携できる体制を作ったこ



【生命倫理申請に係る組織図】

とによって効果的に研究結果が出る効果が期待できる。また本研究プロジェクトの3つの柱となるプロテオミクス、ゲノミクス、臨床データベースの解析ではそれぞれにスペシャリストを配置することで、研究者は自分の研究に専念でき、かつ高い研究レベルに到達することができることが期待できる。

研究結果は疾患の診断と治療に直接むすびつくような疾患マーカーの発見、開発のため新規臨床検査診断法、新規創薬の特許取得や開発に至る可能性が高い。ひいては人類の健康増進、疾患発症予防に役立つものになりたい。

#### 採択後の本テーマ関連論文

- 1) 中山智祥：ハプロタイプを用いた関連解析の効用。(総説)日本臨床検査自動化学会会誌. 39 (2) : 157-165, 2014. 4
- 2) 中山智祥：遺伝子・DNA利用の製品研究開発における規制・倫理対応と解析，操作技術のトラブル対策7章 各疾患における遺伝子治療，遺伝子診断の現状と今後有望な開発ターゲットの考察，第1節 遺伝カウンセリング，遺伝学的検査現状と今後の課題. 遺伝子治療診断の最先端技術と新しい医薬品・診断薬の開発. 技術情報協会 pp.291-299. 2014. 5. 30
- 3) 中山智祥：遺伝子医療の現状とゲノム医療の近未来，遺伝子医療・ゲノム医療を支える社会基盤，人材養成4：ジェネティックエキスパート. 週刊医学のあゆみ 第1土曜特集号，医歯薬出版 2014印刷中
- 4) 中山智祥：コンパニオン診断の進展 — 個別化医療を進めるために — 認定制度ジェネティックエキスパートの立ち上げ. 臨床病理レビュー特集号. 2014印刷中
- 5) 中山智祥：ますます臨床利用がすすむ遺伝子検査—その現状と今後の展望そして課題—第1章. 実用化へ向かう次世代シーケンサーとその周辺6. 遺伝子関連検査におけるネットの活用とその人材育成. 遺伝子医学MOOK メディカル ドゥ. 2014印刷中