[認定時公表]

## 高精密医療・トランスレーショナル研究ユニット

リサーチ ユニット名称

## Precision medicine · Translational Research Unit

組織			
	氏名	部局・職	主な研究テーマ
(代表者 高田	皆) 康徳	医学系研究科・准教授	代謝学・臨床検査医学・分子生物学
(構成員 山口		医学系研究科・教授	循環器学・分子生物学
山下	政克	医学系研究科・教授	免疫学・細胞生物学
増本	純也	プロテオサイエンスセンター・教授	病理学・臨床検査医学・生化学・薬化学
竹中	克斗	医学系研究科・教授	血液学・分子生物学
杉山	隆	医学系研究科・教授	周産期医学・内分泌代謝学
茂木	正樹	医学系研究科・教授	薬理学・老年病学
武森	信曉	学術支援センター・講師	分析化学
丸山	広達	農学研究科・准教授	疫学・栄養学
川村	良一	医学系研究科・特任講師	代謝学・遺伝疫学
	-1		

計10名

高精密医療・トランスレーショナル研究ユニット リサーチユニット名称

## 代表者 氏 名 高田 康徳

現在、多くの医療機関で、科学的根拠に基づく医療 (Evidence-Based Medicine (EBM)) が行われている。 EBM は主に大規模臨床試験の結果に基づいており、"平均的な患者"に対する"標準的な検査、治療"といえる 一方で、何割かの患者には有用でないという問題が生じる。この問題を解決するために世界中で precision medicine (高精密医療) を推進するための研究が行われている。高精密医療とは、個人の遺伝子情報や生活環 境についての詳細な情報を把握した上で、その違いを考慮し、特定の疾患にかかりやすい集団(サブグル-プ) にわけ、疾患予防や治療を行うことを指す。

高精密医療の重要な要素は遺伝子検査である。予防医学においても、遺伝子検査により、疾患の発症前に ハイリスク者を抽出し、早期から生活習慣などに介入する試みがなされてきた。例えば、生活習慣病の代表 である 2 型糖尿病は、遺伝因子に過剰な糖質の摂取、運動不足などの後天的な環境因子が重積して発症に たることがほとんどである。これまでに、主として全ゲノム関連解析により 100 以上の 2 型糖尿病感受性の 一塩基多型(SNP)が同定されてきた。しかし、主な SNP を全てあわせても遺伝性のせいぜい 10%を説明でき るにすぎない状況であり、残りは "missing heritability (失われた遺伝性)" と呼ばれている。この理由として 疾患の発症を clinical endpoint" とする phenotype の解析(疾患あり、なしの case control による association study)が行われてきたことがあげられる。また、癌治療とは異なり、予防医学の観点からは、SNP などによ る遺伝子検査を用いた高精密医療の対象は一般住民(健常人)である。従って、"最終表現型"である糖尿 病という"疾患の発症"ではなく、発症前のインスリン抵抗性や炎症、疾患特異的なバイオマーカーの変化 といった定量可能な"中間表現型"の方がフエノタイプとして適切であると考えられるようになってきてい る。そのためには、まだ疾患の発症に至っていない(健常な)一般住民を対象とした前向き研究により、① 遺伝、生活・環境因子から疾患の発症に至るパスウェイの途中に位置する特徴的な中間表現型を解明し、② これに影響を及ぼす SNP やメチル化などのエピジェネティクスの解析を行うことが疾患発症予知方法を確立 する上で必須である。

我々は、愛媛大学の第二期中期計画から東温 スタディ及び東温ゲノムスタディに取り組んで いる。これまでに、東温市の一般住民約2400名 に健診を行い、詳細な生活習慣調査(食事、運動、 喫煙、睡眠など)、代謝(糖負荷試験など)、心血 管病、体力、認知機能等に関する定量化した広 範なデータ、及び血液、DNA、RNA 、尿等のサ ンプルを収集した。さらに、2018 年度には、5 年間の前向き調査が終了し、リスク因子(遺伝 や環境、血圧、肥満などの生活習慣)とアウト カム(糖尿病、心血管病、認知症などの新規発 症)の因果関係を証明できる環境が整った。

東温スタディ、東温ゲノムスタディのデータ・サンプルを利用した 基礎・臨床医学研究の成果を統合し、 プレシジョン・メディシン(高精密医療)の実現を目指す 糖尿病やインスリン抵抗性を中心に、疾患感受性連 伝子の保護を規定する一塩基多型(SNP) や遺伝の理 血液脂類門破綻の斬規パ イオマーカーと多別され るマイクロRNAの由中濃 位すりが持ち相ばりる一場を多定はN91や適当の場 構造子による修飾 (エピジェネティクス)、中間表 現態 (パイオマーカーの変化)を機構的に関定し メンデルランダム化解析や前向き研究によりSNPと の送集関係を証明する。 出生師の環境(子宮内) 田生物の協議 (チョル 環境によるエピジェネ ティクス)) が将来の 肥潤・糖尿病や心血管 病などの生活図慣病発 度を定量し、類知機能と の関連性、糖尿病や炎 症・動脈硬化への影響に ついて検討 直に与える影響を明ら かにする。 クローン性適血に関連 する遺伝子変質をもつ 一般住民の割合と、 5-10年級の血球数の 変化、動脈硬化、原知 東庭スタディ、東庭ゲノムスタデ (5年毎の前向き研究、現在3期目) 一般住民約2400名の生活習慣(食生活、運動 DNA. RNA. MIREOUT 機能、誘尿的発症の限 速について検討 の命管病に駆逐する命の 市内のインフラマソール等 の制理パイオマーカーを 質量分析により保存曲・駅中の特定のアミノ酸を 測定し、疾患-体験中アミノ酸ーサイトカイン発 性疾患、インスリン抵抗性 の関連について独自の測定 我の関係を明らかにし、新規パイオマーカーとし 易(特異抗体による機量分 予測因子の探索を行う。 ての血中アミノ酸組成の可能性について検討 析) 在用いて検討する。

そこで本リサーチユニットでは、遺伝子・免疫・代謝・心血管ネットワークをキーワードとして、これま でに共同研究の実績のある基礎と臨床の研究者が有機的かつ密に連携し、各分野の専門家が基礎・臨床研究 から得た知見と既に収集している東温スタディ及び東温ゲノムスタディの臨床データとサンプルを統合し た研究を行い、糖尿病、心血管病、認知症といったcommon diseaseの①疾患の発症に関連する感受性遺伝子 (疾患感受性SNP)や環境因子によるその修飾(メチル化などのエピジェネティクス)の同定、②遺伝、生活 習慣・環境因子から疾患発症に至るパスウェイの途中に位置する疾患特異的な中間表現型(例えば、疾患発 症前に変化するバイオマーカーやマイクロRNAなど)の同定・解析を推進する。③更に、これら①と②の因 子に定量化した生活習慣・環境因子を加え、統合的な解析を行うことにより疾患の発症モデル・予測式を作 成・証明し高精密医療の実現を目指す