

AMED理事長賞

遺伝統計学を駆使した「ゲノム個別化医療」への貢献

<受賞者>

岡田 随象 (大阪大学 大学院医学系研究科 遺伝統計学分野 教授)

<功績>

岡田氏は、遺伝情報と形質情報の因果関係を統計学の観点より評価する「遺伝統計学」の先駆的開拓者で、自ら開発した複数の解析手法を用いることで、ヒト疾患メカニズムの解明と新規治療戦略に関する研究開発を推進し、ゲノム個別化医療への貢献を果たした。また、人材不足が指摘される遺伝統計学の領域において、若手人材の育成にも尽力し、多くの研究者を輩出することに成功している。

<概要>

- 大規模全ゲノムデータを利用して、日本人集団の構造化を解明するために、ゲノムワイドに自然選択圧を推定する遺伝統計解析を行い、日本人集団が飲酒や肥満、腎機能への適応進化を遂げてきたことを報告した。更に、日本人集団内のゲノム多様性が、多因子疾患に対する個別化医療実装時のバイアスとなることを世界で初めて明らかにした (図1)。
- 疾患ゲノム情報と組織特異的マイクロRNA発現情報を統合する遺伝統計解析手法 (MIGWAS) を開発し、関節リウマチのマイクロRNAバイオマーカーを同定した (図2)。
- また、大規模疾患ゲノム情報を基軸とした横断的オミクス解析を活用し、多因子疾患や難病に対する個別化医療に資するコンパニオン診断薬の開発を進めている (図3)。
- 2016年度より毎年、遺伝統計学および疾患ゲノム解析のハンズオンセミナーを主催し、多くの若手研究者に専門的知識や技術を教育する等、次世代のライフサイエンスを担う人材の育成に積極的に取り組んでいる (図4)。

図1

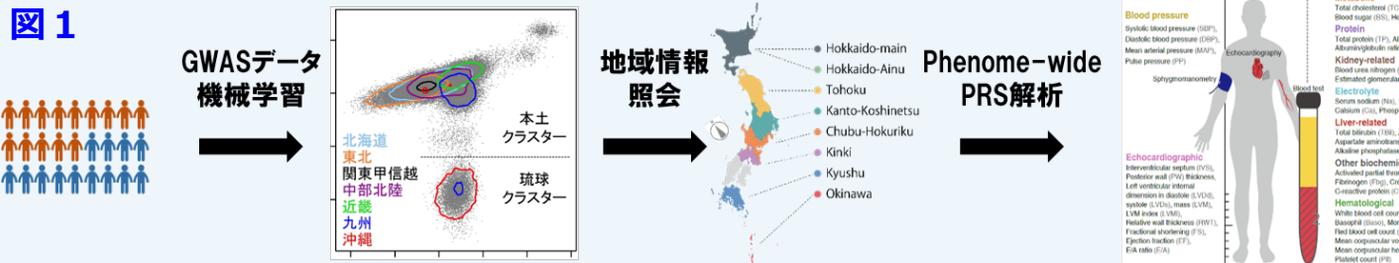


図2

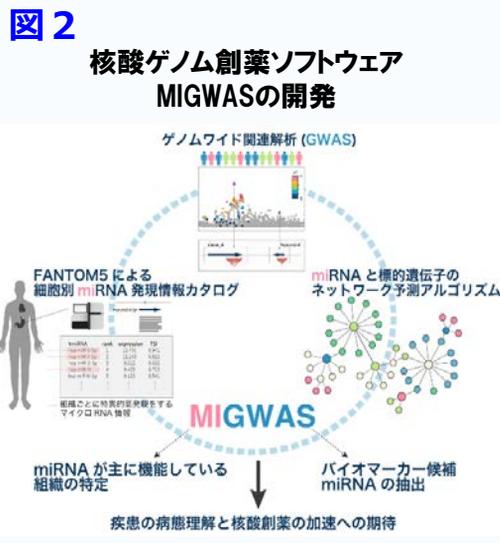


図3

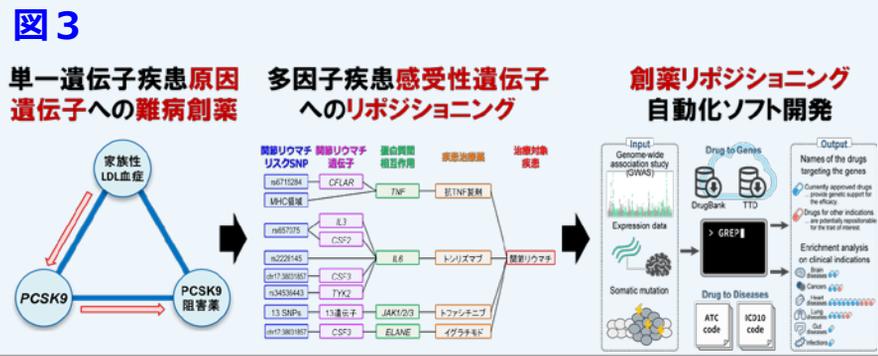
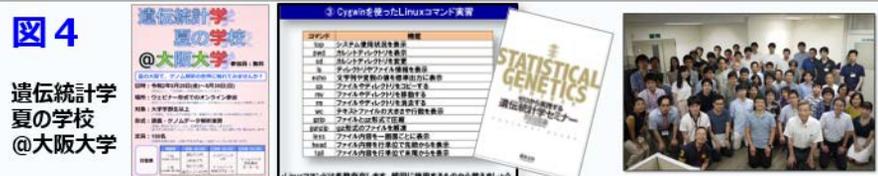


図4



AMED理事長賞

T細胞リンパ腫におけるゲノム異常を有するがん細胞と微小環境細胞の本態解明に基づくがん治療戦略の確立

<受賞者>

坂田(柳元) 麻実子 (筑波大学 医学医療系 准教授)

<功績>

坂田氏は、血管免疫芽球性T細胞リンパ腫のがん細胞および微小環境細胞に特有なゲノム異常を同定し、国際的診断法に影響を与えるとともに、ゲノム異常のあるがん細胞自体およびがん細胞-微小環境細胞の相互作用による分子病態を解明することで、新たな治療標的を同定した。本研究成果は、難治がんである血管免疫芽球性T細胞リンパ腫に対する革新的な治療法開発に繋がるものと期待される。

<概要>

血管免疫芽球性T細胞リンパ腫は、成熟T/NK細胞リンパ腫の一つであり、極めて難治性のがんである。分子病態が明らかではなく、診断法および治療法の開発の妨げになっていた。坂田氏は、本疾患のゲノム解析により世界に先駆けて高頻度変異遺伝子RHOAおよびTET2を同定し、RHOA変異は17番目のアミノ酸がグリシンからバリンに置換される変異(p.Gly17Val)に集積していることを示した。この発見は、新たな国際的診断法の基礎を築くとともに、本疾患の分子病態解明に革新的な進歩をもたらした。また、RHOA変異はがん細胞に限局するが、TET2変異は、がん細胞だけでなく、がん細胞周辺の炎症細胞にも存在することを発見した。加えて、がん細胞がもつRHOA変異体による発がんメカニズムを追及し、RHOA変異体がグアニンヌクレオチド交換因子VAV1の活性化を通じてがん細胞の増殖を誘導することを突き止めた。それらの作用がマルチキナーゼ活性阻害薬ダサチニブによって抑制されることを見出し、医師主導治験へ導出した。更に、加齢に伴うクローン造血において造血幹細胞にTET2機能欠損変異が加わることで前がん細胞となり、ここから分化・発生した炎症細胞が、がん細胞を支持する微小環境細胞として働くことを明らかにするとともに、新たな治療標的を同定した。本研究は、ゲノム異常のあるがん細胞および微小環境細胞を標的とする新規治療戦略を確立するための基盤を構築しており、実用化に向け、更なる進展を見込むものである。

T/NK細胞リンパ腫

血管免疫芽球性T細胞リンパ腫
および関連疾患



Precision Medicine
(最適化医療)
の実現を目指す



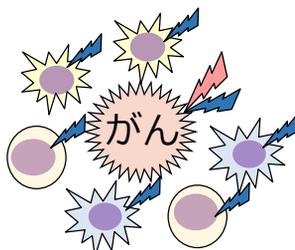
TET2, RHOA変異の共在



RHOA変異検出による診断

がん組織における
特徴的なゲノム異常分布

がん細胞: RHOA変異
& TET2変異
微小環境細胞: TET2変異



ダサチニブ
による阻害

RHOA変異体に
対する標的治療研究

AMED理事長賞

デング熱やジカ熱などの蚊媒介性感染症の伝播様式及び免疫応答解明への貢献

<受賞者>

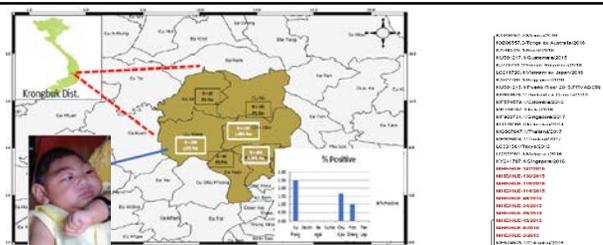
モイ メンリン（長崎大学熱帯医学研究所 教授）

<功績>

モイ氏は、東南アジアにおけるジカ熱の流行動態を遺伝子系統解析により明らかにし、対策案の提言により地域の感染症対策に貢献した。また、デング熱患者の免疫応答や重症化機構の一端を解明し、ワクチン及び抗体医薬品開発の基盤確立に貢献した。

<概要>

モイ氏は、地球温暖化の影響により、世界的に流行が急速に拡大しているにもかかわらず、ともに有効なワクチン・治療薬はない蚊媒介性感染症のデング熱やジカ熱に対し、ベトナムとミャンマーを対象国とし、①伝播様式の解明、及び②免疫応答の解明を行った。本研究開発で得られたジカ熱の伝播に関する情報を当該地域の政府やWHOとも迅速に共有したことで、地域における感染症対策に貢献することができた。また、本研究においてデング熱やジカ熱の免疫応答の一端を解明したことで、デング熱やジカ熱に対する、安全・有効なワクチン及び抗体医薬品開発の基盤確立が期待できる。さらに研究対象国をマレーシアやフィリピンに広げ、東南アジア諸国における蚊媒介性感染症の新たな動向や特徴について知見が得られている。日本でも輸入感染やその拡大は常に懸念されており、流行地域での科学的エビデンスや対策は、日本にとっても重要な知見である。



ジカ熱流行時の疫学調査：ジカウイルス感染による小頭症例、家族および住民に対する血清疫学調査を行い、流行実態を明らかにした。



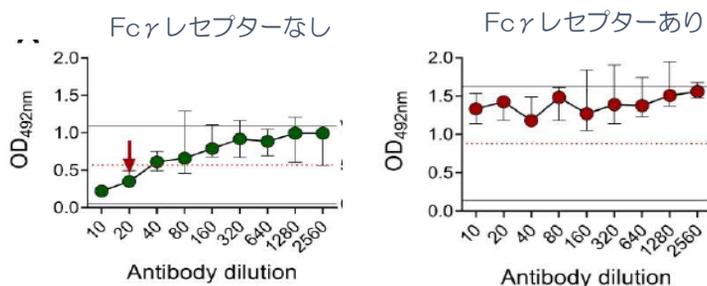
フエ市における調査結果（系統中解析）



WHO, ベトナム保健省との協力を得て流行地現地で調査研究、ジカ熱鑑別診断技術移転・支援を行っている。



デング熱再感染では、中和能がない抗体がウイルスの感染を増強させる現象を抗体依存性感染増強(ADE)という



ADE活性の検出が可能なるFc γ レセプターを有する中和試験を開発し、発症メカニズム解明、ワクチン開発に使用する。