

——最 終 講 義——

2018年2月16日：星陵オーデトリウム講堂

単一遺伝子病と多因子疾患の間

東北大学教授

鈴木 洋 一



略 歴

昭和 57 年 3 月 東北大学医学部卒業
昭和 63 年 3 月 東北大学大学院医学研究科博士課程修了
昭和 63 年 4 月 仙台赤十字病院
昭和 63 年 11 月 公立佐沼総合病院
昭和 63 年 12 月 東北大学医学部附属病院医員
平成 1 年 8 月 東北大学医学部病態代謝学講座助手
平成 8 年 8 月 米国インディアナ大学 Department of Biochemistry and Molecular Biology ポストドクトラルフェロー
平成 10 年 2 月 東北大学医学部病態代謝学講座助手 復職
平成 11 年 4 月 東北大学大学院医学系研究科遺伝病学分野 助手
平成 14 年 1 月 同 講師
平成 16 年 11 月 千葉大学大学院医学研究院公衆衛生学講座 助教授
平成 19 年 4 月 同 准教授
平成 24 年 9 月 東北大学 東北メディカル・メガバンク機構 教授
平成 29 年 6 月 退職

単一遺伝子病と多因子疾患の間

Between single-gene and multifactorial disorders

鈴木 洋 一

東北大学東北メディカル・メガバンク機構 遺伝疫学研究支援分野

単一遺伝子病が美しいと思えた時代

私が本学医学部卒業後、小児科に進むきっかけとなったのは、学生時代の小児科学の講義で多田啓也教授が話された小児科学教室でなされた病態解明の仕事でした。それは、先天性代謝異常症の一つの糖源病1型の新たな原因を突き止めたものでしたが、当時、病気の原因が分子レベルで明快に説明できるものは少なかったため、その明快さに感激し、自分も何か病気の原因を明快な形で突き止める研究がしたいと思い、2年間の小児科医としての研修後、小児科の大学院生となり研究の旅を始めることとなりました。大学院では、加齢医学研究所の生化学部門で立木蔚教授、田村眞理助手（その後同部門の教授）にお世話になり、酵素活性の制御機構にかかわるタンパク脱リン酸化酵素の精製に挑みました。めざした酵素の精製に成功したとは言えませんが、小児科に戻ってからの酵素精製の仕事で成功するための知識と技術を学んだことになりました。

1988年に小児の代謝性疾患の研究のために東北大学医学部病態代謝学講座が立ち上がりました。初代教授の成澤邦明先生には、学位を取ったばかりの私をこの講座の助手にさせていただき、多くの貴重なご指導をいただきました。そこでは、水溶性ビタミンの一種、ビオチンの生体内利用不全を示す先天代謝異常症の原因とみられていたホロカルボキシラーゼ合成酵素の分子レベルの病態解析をめざし、牛の肝臓から本酵素の精製を試み、ほぼ単一にまで精製することに成功し、それをもとに本酵素の一次構造の決定することができました。現在、ヒトの遺伝子の配列はウェブ上で検索すれば簡単に手に入るものですが、当時は、一つのタンパク質の配列を決めるだけで数年かかる大仕事だったので、大変な達成感がありました。さらにビオチンを大量に接種しなければ生存できない本酵素の欠損症の患者さんに遺伝子変異があることも確認でき、1994

年のNature Genetics誌に発表することができました。

ビオチンは、栄養状態が悪かった時代においても、他のビタミンと異なり欠乏状態にはなりにくいビタミンとして知られていましたが、2000年頃から、食物アレルギーのある乳児が治療用ペプチドミルクを飲んでいてビオチン欠乏の症状を起こしてくることが頻回に報告されるようになりました。これは、治療用ペプチドミルクへのビオチン添加が食品衛生法上認められておらず、ビオチン接種が不足するためであることが明らかでした。私たちは、2010年に全国規模でビオチン欠乏症の発生状況を調査し、2000年以降の10年間に本欠乏症が70例ほど起こっているという結果を得、論文化し、アレルギー児の治療の際のビオチン補充についての啓発を行いました。その後、食品衛生法の改正で一般食品へのビオチン添加が認められ、ビオチンを補強した治療用ミルクが発売され、ビオチン欠乏の問題は解決に向かいました。

多因子疾患の研究

1998年以降、私は多因子疾患であるアレルギー疾患にかかわる遺伝子の研究を始めました。2004年からは、千葉大学に移り、そこでアレルギー疾患の患者さんや小学生児童の検体を収集でき、独自の解析ができるようになりました。疾患と遺伝子多型の関連解析では、当初、患者、対照それぞれ100~200人について候補となる遺伝子の遺伝子型を決定し、 χ^2 乗検定で有意差のP値0.05以下で関連ありとして、アレルギー疾患の関連遺伝子という報告をしていました。多くの候補遺伝子について報告しましたが、特に喘息、アレルギー性鼻炎とマトリックスメタロプロテアーゼ(MMP)については詳しく調べました。特に気道上皮にインターフェロンやポリリボ核酸を暴露した際のMMP-13の変化は大きく、MMPは感染防御機構の一部を担っていることが推察され、それが喘息とも関連

することから、喘息発症における気道上皮の感染や炎症のメカニズムの重要性を示唆する結果となりました。一方、対象者数百人規模の遺伝子多型関連解析の再現性は良くないことが次第に明らかになり、多因子疾患における遺伝子多型の関連解析は、数千人以上の規模、独立したサンプルでの確認、 P 値 10^{-7} 以下の有意差を一流誌では求められるようになり、一研究室で完結する仕事ではなくなっていました。多因子疾患のなかでも、アレルギー疾患は特に環境要因による影響が大きいことも明らかになり、遺伝子多型の効果が環境によっては逆転するような結果も報告されました。2010年頃には、多因子疾患における真の遺伝子の同定と意義づけには、環境要因も十分取り入れた大規模なコホート研究が必須であると考えに至りました。

単一遺伝子病と多因子疾患の間

2011年の東日本大震災を契機として設立された東北大学東北メディカル・メガバンク機構では、遺伝情報の取得を含めた一般集団の大規模コホート研究が計画されました。私は多因子疾患の遺伝・環境要因の研究の一端を担えればと思い、2012年から機構の一員となりました。これまで経験したことのない短期間での15万人の参加者のリクルート遂行を目指し、いわて東北メディカル・メガバンク機構とともに、機構のスタッフおよび関係者は、多くの困難を乗り越えて事業を進めてきました。私は200名を超えるゲノム・メディカルリサーチコーディネーター(インフォームド・コンセント取得の担当者)の教育を担当しましたが、非医療分野出身者に遺伝疫学的研究を理解してもらう難しさを痛感しました。

関係各位の努力の集積により、成人コホート研究の8万人のリクルートは2015年度に、三世代コホート研究の7万人のリクルートは2016年度に目標を達成することができました。コホート研究は息の長い研究デザインであり、コホート内の新規疾患の発症をとらえた本来の結果が出るまでにはまだ数年を要すると思われませんが、本コホート参加者から得られたDNAを解析し、日本人全ゲノム参照パネルを2015年より公表することができました。データは、当初約千人分でしたが、2017年には約3,500人分に拡大しており、日本の先端ゲノム科学・医療を推進するための重要な基盤に成長しました。当機構からは、もし遺伝子変異が見つかった場合には対処法のある50種ほどの遺伝性疾患に関する遺伝子の一般集団における変異の頻度を明らかにした論文を発表できました。これらの成果は、機構のみならず東北大学全体としての画期的な成果と言ってよいと思われます。今後、コホート研究による成果が加わることにより、機構の様々な取り組みは、個別化予防の進展にも必ず貢献できると思っております。

私の研究者としての旅は、病因遺伝子が比較的明快な単一遺伝子病とアレルギー疾患のように複雑でなかなか答えの出ない多因子疾患との間を行ったり来たりしてさまよってきた道のりでした。

これからも、東北大学には、東北メディカル・メガバンク計画をさらに発展させ、ゲノムやオミックス情報を生かした次世代医療の開発に貢献する画期的な研究成果を発信していくことを期待しています。

最後になりましたが、これまで私を育ててくださった先生方、共同研究者、大学院生だった方々に心からの御礼を申し上げて私の最終講義を終わりたいと思います。