

審査の結果の要旨

氏名 辰野 健二

本論文は薬剤感受性の個人差を規定する遺伝子多型の探索方法の研究を行ったものである。

薬剤感受性の個人差の機構を解明することは、医薬品の有効性と安全性の向上の点からももちろん、医療経済面からも重要な課題となっているが、これまでに薬剤感受性の個人差に関連する遺伝子多型が明らかになった薬剤はごく一部にすぎない。これは臨床サンプルを使った解析では薬剤を患者に投与する必要があり、収集できる患者サンプルの数や解析できる薬剤に制限があることに一因がある。

本研究が用いた不死化リンパ球での探索モデルは、人への薬剤投与を要しない評価系であるため、解析する薬剤の制限を受けない。本研究ではこのリンパ球細胞株のハイスループット測定系を構築し、多数の細胞株を用いた薬剤感受性の測定が精度よく効率的に実施できるようにしている。実際に3種の抗癌剤、5-FU、パクリタキセル、カンプトテシンでの感受性を、CEPHの5家系の53細胞株、および日本人の45細胞株に対して測定し、感受性の個人差を測定することに成功している。

感受性の個人差に関わる遺伝子の探索手法として連鎖解析を実施しているが、ここではDNAマイクロアレイ法による高密度のSNP情報を用いた連鎖解析の新しい手法を提示している。DNAマイクロアレイ法によって得られたSNPデータにはタイピングエラーが含まれることは避けられないが、本研究では高密度のSNP情報をもとにした組換え地図を作成し、タイピングエラーを正確に取り除いて確定的なIBDを計算している。この確定的なIBDを用いた連鎖解析は、従来のマイクロサテライトマーカーを用いた連鎖解析では検出できない連鎖領域を検出できることを示している。この手法を用いて連鎖解析によって、上記3種の抗癌剤の感受性と連鎖する領域を求め、3薬剤に共通する連鎖領域として11q23.3-24.1を同定している。

連鎖解析で同定できる領域は比較的広い領域であり、そこには複数の遺伝子や遺伝子多型が存在するが、本研究では遺伝子発現解析を組み合わせることで遺伝子の絞込みを行っている。ここで用いた発現解析は、家系サンプルでの発現解析であることを考慮し、また連鎖解析と整合性をもった解析手法を考案している。

本研究では薬剤感受性の個人差に関わる遺伝子多型の同定には至っていないが、候補となる遺伝子が探索されたことは、遺伝子多型の同定にとって大きな情報を与えるものである。

以上のように本研究が提示した探索手法は、これまでは不可能であった医薬品の開発段階にある薬剤に対しても感受性の個人差を探索できる手法を提示したものであり、また医薬品開発の実用的な見地に立った探索手法を開発したことで、個人差を考慮した安全で有効な医薬品開発に寄与することが期待できる。

よって本論文は博士(工学)の学位請求論文として合格と認められる。