

学術セッションⅡ

ゲノム多様性と健康・長寿

Academic Session II

Human Genome Variation and Health/Longevity

座 長

Chairperson

梶村 春彦 (浜松医科大学 医学部 腫瘍病理学講座 教授)

Haruhiko Sugimura (Professor, Department of Tumor Pathology, Faculty of Medicine,
Hamamatsu University School of Medicine)

小林 公子 (静岡県立大学 食品栄養科学部 教授)

Kimiko Kobayashi (Professor, School of Food and Nutritional Sciences,
University of Shizuoka)

ゲノム多様性から見る病気

徳永勝士／東京大学大学院 医学系研究科 教授

ヒトの白血球抗原（以下、HLA）は、さまざまな病原体に対する免疫反応の要であり、各種の臓器移植にも深く関わる事が知られている。HLA遺伝子群はヒトゲノム中で最高度の多様性を示し、個人差、集団差に富んでいる。日本人および近隣の集団におけるHLA遺伝子群の多様性の分析により、これらの集団間の遺伝的近縁性が示され、先史時代に複数の先祖集団が異なる移住ルートを経て日本列島にやって来たことが推定された。

HLA遺伝子群の顕著な特徴の一つは多くの病気との関連である。特定のHLA遺伝子型がさまざまなアレルギー、自己免疫病、感染症や薬剤過敏症と強い関連を示す。したがって、病気の頻度分布がしばしば特定のHLA型の分布との関わっている。典型的な例が、イン

スリン自己免疫症候群と特定のHLA-DRB1遺伝子型との強い関連である：この病気もHLA型も共に東アジアに限定された分布を示す。風邪薬が起因となる重症の薬剤過敏症と特定のHLA-A遺伝子型の関わりや、B型慢性肝炎と特定のHLA-DPB1遺伝子型の関わりについても紹介したい。

病気との関わりは、HLA遺伝子群以外のヒトゲノム多様性との間にも見られる。一つの例は、福山型先天性筋ジストロフィーとのその原因遺伝子変異の関わりである。この病気の患者はほぼ日本人に限定されることが知られているが、その原因遺伝子変異はおよそ3,000年前（弥生時代の始まりの頃）に生じたことが推定された。



徳永 勝士

略 歴	1977年	東京大学理学部生物学科（人類学）卒業	
	1982年	東京大学理学系大学院博士課程単位取得	
	1982年	日本学術振興会奨励研究員	
	1983年	東京大学理学部人類学教室 助手 (1987年から1988年オーストラリアRoyal Perth Hospital, Dept. of Clinical Immunology にてSenior Research Fellowとして研究)	
	1989年	東京大学医学部附属病院輸血部 助手	
	1992年	日本赤十字中央血液センター研究部 課長	
	1995年	東京大学大学院医学系研究科人類遺伝学分野 教授	
	受 賞 歴	平成2年	日本人類遺伝学会・奨励賞
		平成8年	日本輸血学会・奨励賞
		平成27年	日本人類遺伝学会・学会賞 など

Diseases Viewed from Human Genome Diversity

Katsushi Tokunaga / Professor, Graduate School of Medicine, University of Tokyo

Human leucocyte antigens (HLA) are key molecules in immune responses to a variety of pathogens and in various organ/tissue transplantations. HLA genes exhibit highest degrees of polymorphisms in human genome and remarkable individual and population differences. Genetic affinities of Japanese and neighboring populations based on HLA diversity have been investigated. Moreover, multiple migration routes of prehistoric ancestral populations into Japanese Archipelago were postulated.

Another outstanding feature of HLA genes is their associations to a number of diseases. Particular HLA variants show strong associations with various allergies, autoimmune diseases, infectious diseases, and drug hypersensitivities. Accordingly, the prevalence of certain disease is often related to the distribution of disease-

associated HLA variants. A typical example is the strong association of insulin autoimmune syndrome with a specific HLA-DRB1 gene variant: both the disease and the variant show a limited regional distribution in East Asia. Other examples including relationships of cold-medicine-related severe drug hypersensitivity with a particular HLA-A gene variant and of hepatitis B with HLA-DPB1 gene variants are also presented.

Moreover, there are many examples of relationships between disease and genome diversity other than HLA genes. One example is the distribution of Fukuyama type congenital muscular dystrophy and the disease-causing mutation. The mutation was estimated to be generated about 3,000 years ago and the disease incidence is mostly limited in Japanese.

Katsushi Tokunaga

Past Records	1977	Graduate School of Science, University of Tokyo
	1982	Research Fellow, JSPS
	1983	Assistant Professor, Faculty of Science, University of Tokyo (1987-1988 Senior Research Fellow, Department of Clinical Immunology, Royal Perth Hospital, Australia)
	1989	Assistant Professor, Department of Transfusion Medicine, Faculty of Medicine, University of Tokyo
Special Awards	1992	Head, First Research Section, Japanese Red Cross Central Blood Center
	1995	Professor, Department of Human Genetics, Graduate School of Medicine, University of Tokyo
	1990	Young Investigator Award of The Japan Society of Human Genetics
	1996	Young Investigator Award of The Japan Society of Blood Transfusion
	2015	Society Award of The Japan Society of Human Genetics

テロメア・細胞ストレスと寿命・がん化

石川冬木／京都大学大学院 生命科学研究所 教授

私たちの体を作る組織には、生涯にわたって細胞が増殖をし続けることではじめて機能を維持できるものがある。例えば、皮膚を作る上皮細胞は、毎日、たくさんの細胞が死ぬ（入浴時の垢として見える）ので、それと同じだけの細胞を新しく生み出さないと皮膚を維持できないであろう。一方で、正常細胞は細胞分裂を無限回にわたって起こすことができず、ちょうど、回数券のように、生まれた時に決まった細胞分裂回数があり、その上限の回数に達すると増殖を停止しまう。

この状態は細胞老化と呼ばれ、個体老化の原因の一つである。正常細胞がもつ回数券は、染色体の末端部分テロメアの短小化で説明されている。ところが、最近、細胞老化が回数券とは関係なしに起こることが明らかになった。正常細胞がストレスを受けると、細胞老化を引き起こす。このように個体機能を低下させ老化を引き起こす原因は多岐にわたるが、それらはどのように考えられ、老化の進行を遅らせるためにはどのような生活習慣が望ましいのかを議論したい。



石川 冬木

略	歴	1982年3月	東京大学 医学部 医学科 卒業
		1982年5月	第73回医師国家試験合格
		1990年5月	医学博士（東京大学）
		1982年6月	東京大学 医学部 附属病院内科 研修医
		1983年6月	自治医科大学 附属病院 ジュニア・レジデント
		1984年6月	東京大学 医学部 第三内科（高久史麿教授）入局、同非常勤医員
		1984年10月	国立がんセンター研究所 発癌研究部リサーチレジデント
		1987年6月	東京大学 附属病院 助手
		1990年10月	米国Colorado大学 化学生化学部博士研究員（Thomas R. Cech）
		1992年10月	東京工業大学 生命理工学部 生命理学科 遺伝生化学講座 助教授
		1998年1月	東京工業大学 生命理工学部 生命理学科 遺伝生化学講座 教授
		2002年4月	京都大学 大学院生命科学研究所 統合生命科学専攻 遺伝機構学講座 細胞周期学分野 教授
		2013年10月	日本学術会議第二部幹事
		2013年～17年	京都大学 大学院生命科学研究所科長
		2017年10月	日本学術会議第二部長
受	賞	2005年	日本癌学会 JCA-Mauvernay Award
		2006年	日本人類遺伝学会賞
		2009年	第16回日産科学賞

Telomere, Stress, Aging and Cancer

Fuyuki Ishikawa / Professor, Graduate School of Biostudies, Kyoto University

Some vital organs and tissues that comprise our body depend on continuous cell proliferation to maintain their normal functions. However, it is well established that normal cells do not proliferate for indefinite time. Rather, the number of cell division a normal cell undergoes is limited. Once a cell has reached this threshold, it no longer can proliferate. This state of irreversible arrest of cell division is called cellular senescence. Cellular senescence causes organismal aging. At the molecular level, it is now established that the number of cell division is counted as progressive shortening of telomeres, the end of chromosomes. It has become clear that cellular senescence is caused by not only excessive cell proliferation, but also continuous stresses. In my talk, I would like to review the recent understanding of cellular senescence and propose tips in daily life to delay the cellular senescence.

Fuyuki Ishikawa

Past Records	- Ph.D. Degree in Medicine, University of Tokyo, May 1990 - M.D., University of Tokyo School of Medicine, March 1982
	2017- Science Council of Japan, Member and Chairperson of Section II
	2014-2017 Science Council of Japan, Member and Secretary of Section II
	2013-2017 Dean, Graduate School of Biostudies, Kyoto University
	2002- present Professor, Graduate School of Biostudies, Kyoto University
	1999-2002 Professor, Graduate School of Bioscience and Biotechnology, Tokyo Institute of Technology
	1998-1999 Professor, Department of Life Science, Tokyo Institute of Technology
	1992-1998 Associate Professor, Department of Life Science, Tokyo Institute of Technology
	1990-1992 Post-doctoral Fellow (Supervisor: Thomas R. Cech), University of Colorado at Boulder
	1987-1990 Assistant Professor, The Third Department of Internal Medicine, University of Tokyo
	1984-1987 Research Associate, Carcinogenesis Division, National Cancer Center Research Institute
	1984 Hematologist, The Third Department of Internal Medicine, University of Tokyo
Special Awards	2005年 Japanese Cancer Association, JCA-Mauvernay Award
	2006年 Award of the Japan Society of Genetics
	2009年 Nissan Science Award

生活習慣病の病態基盤 — 慢性炎症とエピゲノム —

菅波孝祥／名古屋大学 環境医学研究所 分子代謝医学分野 教授

ライフスタイルの欧米化に伴って、我が国においても肥満が増加し、メタボリックシンドロームや様々な生活習慣病の誘因となっています。生活習慣病は遺伝素因と環境因子の相互作用により発症する代表的な多因子疾患であり、我々を取り巻く環境の変化と生体のストレス応答が大きく関わっています。近年、生活習慣病を解くキーワードとして、“慢性炎症”や“エピゲノム”が注目されています。例えば、様々な慢性疾患に共通の病態基盤として“慢性炎症”が関与することが明らかになってきました。従来から慢性炎症性疾患として考えられてきた慢性関節リウマチなどの膠原病に加えて、現在では、肥満や糖尿病、動脈硬化性疾患などの生活習慣も慢性炎症性疾患と捉えられています。また、胎児期や新生児期の栄養状態により、我々の遺伝子に後天的な変化が加わって、将来の生活習慣病の大きなリスク因子となることも分かってきました。このような“エピゲノム”変化は長期間、時には世代を超えてその影響が持続することから、新たなリスク因子として注目されています。本講演では、“慢性炎症”や“エピゲノム”を中心に、生活習慣病のメカニズムに関して最近の知見をご紹介します。



菅波 孝祥

略 歴	平成6年	京都大学医学部医学科 卒業
	平成6年	京都大学医学部附属病院・内科研修医
受 賞 歴	平成7年	静岡県立総合病院・内科研修医
	平成9年	京都大学大学院医学研究科 博士課程 入学 (内科系専攻・臨床病態医科学講座 中尾一和教授)
略 歴	平成13年	京都大学医学部附属病院 内分泌・代謝内科・医員
	平成14年	京都大学医学博士 取得
受 賞 歴	平成15年	東京医科歯科大学 難治疾患研究所 分子代謝医学分野・助手 (小川佳宏教授)
	平成23年	同・准教授
略 歴	平成25年	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 臓器代謝ネットワーク講座・特任教授
	平成27年	名古屋大学環境医学研究所 分子代謝医学分野・教授
受 賞 歴	平成14年	日本内分泌学会 若手研究奨励賞
	平成15年	分子腎臓研究会 優秀研究賞
略 歴	平成15年	日本心血管内分泌代謝学会 若手研究奨励賞
	平成17年	日本臨床分子医学会 学術奨励賞
受 賞 歴	平成17年	日本肥満学会 若手研究奨励賞
	平成18年	日本内科学会 研究奨励賞
略 歴	平成18年	Werner Risau New Investigator Award in Vascular Biology; 米国心臓協会動脈硬化部門
	平成19年	CKD Award 2007 奨励賞
受 賞 歴	平成21年	成人血管病研究振興財団 岡本研究奨励賞
	平成23年	日本肥満学会 学術奨励賞
略 歴	平成24年	日本内分泌学会 研究奨励賞
	平成24年	東京医科歯科大学 優秀研究賞
受 賞 歴	平成26年	臨床薬理研究振興財団 研究大賞
	平成26年	日本心血管内分泌学会 高峰讓吉研究奨励賞

Molecular Mechanisms of Lifestyle-Related Disease: Role of Chronic Inflammation and Epigenetic Regulation

**Takayoshi Suganami / Professor, Department of Molecular Medicine and Metabolism,
Research Institute of Environmental Medicine, Nagoya University**

Due to the Westernization of our daily life, the number of obese subjects is still increasing year by year in Japan, which leads to a number of obesity-related diseases such as diabetes. These lifestyle-related diseases are caused by a combination of genetic predisposition and environmental factors, in which "chronic inflammation" and "epigenetic regulation" have been intensively investigated. For instance, obesity, diabetes and atherosclerosis are now viewed as a state of chronic, low-grade inflammation, in addition to

previously known chronic inflammatory diseases such as rheumatoid arthritis. Moreover, nutritional status of fetal and neonatal period may affect epigenetic regulation, thereby increasing a risk for lifestyle-related disease in the future. Interestingly, such epigenetic mechanisms are sometimes stable beyond the generations. In this lecture, we will discuss the recent progress of the molecular mechanisms underlying lifestyle-related diseases, especially focusing on chronic inflammation and epigenetic regulation.

Takayoshi Suganami

Past Records	1988-1994	Kyoto University Faculty of Medicine
	1994-1995	Intern in Internal Medicine, Kyoto University Hospital
	1995-1997	Resident in Internal Medicine, Shizuoka General Hospital
	1997-2001	Kyoto University Graduate School of Medicine
	2001-2003	Clinical Fellow of Internal Medicine, Kyoto University Hospital
	2003-2011	Assistant Professor,
	2011-2014	Associate Professor, Department of Molecular Medicine and Metabolism, Medical Research Institute, Tokyo Medical and Dental University
	2013-2015	Research Professor, Department of Organ Network and Metabolism, Graduate School of Medical and Dental Sciences, Tokyo Medical and Dental University
	2015-	Professor, Department of Molecular Medicine and Metabolism, Research Institute of Environmental Medicine, Nagoya University
	Special Awards	2002
2003		The Japanese Society of Cardiovascular Endocrinology and Metabolism, Young Investigator's Award
2005		Japanese Society of Molecular Medicine, Young Investigator's Award
2005		Japan Society for the Study of Obesity, Young Investigator's Award
2006		Japanese Society of Internal Medicine, Research Award
2006		ATVB/AHA, Werner Risau New Investigator Award in Vascular Biology
2009		Japan Vascular Disease Research Foundation, Young Investigator's Award
2011		Japan Society for the Study of Obesity, Research Award
2012		The Japan Endocrine Society, Research Award
2012		TMDU Award for Excellence in Research
2014		Research Award of Japan Research Foundation for Clinical Pharmacology
2014		The Japanese Society of Cardiovascular Endocrinology and Metabolism, Jokichi Takamine Young Investigator Award