

## 遺伝子の個性を見る

村松 正明

東京医科歯科大学 難治疾患研究所 生命情報科学部 分子疫学教室

〒101-0062 東京都千代田区神田駿河台 2-3-10

E-mail: muramatsu.epi@mri.tmd.ac.jp

**抄録** ヒトゲノムを構成する 30 億 DNA 文字の配列が決定されたことによって、個人間の DNA 配列の違いのありかたが明らかになりつつある。DNA 一文字の違いのことを一塩基多型(single nucleotide polymorphism=SNP;スニップ)と呼ぶ。SNP はおよそ 1000 塩基にひとつ存在する。SNP では任意の二つの DNA 文字をとる。ゲノムの内、遺伝子部分はわずか 3%であり、それ以外は遺伝子をコードしていないジャンク DNA である。遺伝子の中にある SNP は遺伝子を設計図として作られるタンパク質の形(構造)や量(発現量)を変える事によって表現形質に影響を及ぼすものがある。遺伝子の個性を記載して、疾患の罹りやすさや、薬に対する反応の違いに関連する遺伝子/SNP の探索が続けられている。多くの日常的疾患(生活習慣病や癌)の発症には遺伝子だけでなく環境因子の重要性が改めて浮き彫りになってきている。遺伝子-環境因子の交互作用が焦点となってきている。このような遺伝子の個性をみる研究は膨大な情報処理が必要になり、新しい手法の開発が求められている。

## Looking at the Variation of Human Genome

Masaaki Muramatsu

Department of Molecular Epidemiology, Medical Research Institute, Tokyo Medical Dental University

**Abstract** The human genome sequence consisting of 30 billion DNA letter is unraveled. This information is a rich source for the development of futuristic medicine. Almost all human diseases arise from interaction between inherited gene variants and environmental factors. This raises the possibility of targeting disease prevention and health promotion according to genetic makeup of the individual. The use of single nucleotide polymorphism (SNP) for clinical and epidemiological studies will be presented.

### 1. ゲノムと SNP

ヒトの遺伝情報は 30 億の DNA 文字に書かれたデジタル情報である。そのうち 99.9%はどの人にも共通である。従って、違いのある 0.1%の中に遺伝子の個性が書き込まれていると考えて良い。そうはいつでも 300 万文字が異なっており、これがゲノム中に散在している。この違いには色々な種類があるが、ほとんどが SNP であることがわかった。SNP は二つの文字のいずれかをとるので、そこだけを 0 か 1 のデジタル情報で示す事が出来る。ヒトは父親、母親それぞれから一本ずつゲノムを受け取っているの、一カ所の SNP によって、ヒトは 00, 01, 11 の三通りの「遺伝子型」に分類される。SNP が 300 万カ所(1000 文字に 1 つ)あるので、SNP パターンとして記載することが理論的に可能である。では実際にはどのように SNP をはかるのであろうか。ヒトの細胞はどれも一対のゲノムを持っているので、採取する試料はどこでも良いが通常は採血して血液細胞を取り、そこから DNA を抽出する。一連の DNA 配列を読むためにハイブリダイゼーションの原理が用いられる。これは相補的な DNA 鎖は強く結合すること

によっている。

SNP 測定は、ここ数年のあいだに簡便な方法が次々に開発されたとはいえ、300 万カ所をすぐに解析するような技術はまだない。現在、これに一番近いのが、DNA チップとよばれる技術であり、一度に 10 万の SNP を解析するような DNA チップがすでに市販されるようになった。年内には 50 万のものへとバージョンアップする予定であると言われている。ほぼ全ての SNP を測定することが可能になる日は確実に近づいている。

そもそも SNP の成り立ちを考えてみたい。ヒトゲノムは DNA 複製と呼ばれる機構によって細胞分裂と同期して 30 億文字が正しくコピーされる。DNA 複製機構は極めて精度が高く、複製のエラーを校正(ブルーリード)機構もあるが、それでも 100%ではない。全くミスがなければ、進化は存在しなかったといえる。それでは、どれくらいの頻度でミスが起るかを正確に算定することは難しいが、およそ 1 億文字に 1 文字(エラー率:10<sup>-9</sup>)と考えて良さそうである。従って世代交代の際に 1 ゲノムあたり 30 箇所ぐらいの違いを

起こすことになる。ミスが入る場所によってその影響は著しく違うことは想像に難くない。重要な遺伝子の決定的な場所に入った場合はその個体は生まれなかったり、重篤な遺伝病になるかもしれない。しかし幸いなことに、遺伝子部分はヒトゲノム上の3%にすぎず、他の大部分は遺伝子と遺伝子間の意味のない、あるいは少なくとも現在は意味のわからない、「ジャンクDNA」と呼ばれる部分であり、重篤な病気が起る頻度は極めて少ない。たいていの新しい変異はその個体にとって大きな可も不可もなく、あるものは自然選択圧や遺伝子浮動によって消え去りながら、世代に渡って伝播していく。これは故木村資男博士の進化の中立説の説くところである。こうしてDNA文字の違いは特定の集団に固定化し、現在観察されるSNPとなる。このことはたいていのSNPには大きな遺伝的な効果がないことを示している。

## 2. ゲノム疫学

たばこを吸うと肺癌になりやすい、血圧が高いと脳卒中を起しやすい、血清コレステロールが高いと心筋梗塞を起しやすいという、医学的常識は疫学(epidemiology)と呼ばれる手法によって結論づけられてきた。疫学はヒト集団を対象として調査を行い、統計学的な解析を行うことによって、健康や疾患を宿主、病因、環境の各方面から包括的に研究する。解析対象が実際の人間集団であるため、健康増進と疾病予防を目標とする公衆衛生の立場に近く、実践的・社会的な面を強く持っている。

今や、疾患の発症には環境因子と遺伝子の両者が関わっていることに異論を差し挟むものはいない。患者数が多く、医療費増大の原因となっていることから社会的な問題になっている、糖尿病、高血圧、肥満、高脂血症などの生活習慣病(life-style diseases)や癌は間違いなくそうである。例えば、糖尿病患者数は近年増加の一途である事実は、この1、2世代で遺伝子型が大きく変化したとは考えられないので、食事および運動習慣が劇的に変化したことが大きな要因であることは疑い得ない。これはまさに従来の疫学研究は繰り返し明らかにしてきたことである。しかし生活習慣のみに原因を帰することはできない。同じレベルの生活習慣でも病気になる人とならない人は存在し、遺伝性も弱いながら認められ、遺伝子の影響は無視できない。

昨今の研究により種々の生活習慣病の疾患関連遺伝子がいくつも報告されることようになってきた。たいていの場合、これらは患者群と対象群で遺伝子多型の違いをみる、症例-対象研究という手法をとっている。年齢や性など基本的な要素をなるべく両群で合わせ、さらに統計学的に調整と呼ばれる作業を行うにしても、実際には、患者群と対象群が同一の生活習慣ではない、

同じ疾患でも違う遺伝子(群)が発症の引き金になっている、などの理由で必ずしも明快な答えがでないことも多い。症例-対象研究から出てきた遺伝子は、より大きな集団で、しかも時間軸を考慮にいった、前向きコホート研究という手法で再度検討しなければならない。いくつかの順序を経て始めて遺伝子が実際のひと集団においてどの程度疾患に影響しているのか、またその遺伝子を検査することによってどれくらい個人のリスクを正しく判定できるかがわかるようになる。

## 3. 遺伝子の個性をどう生かすか

ヒトゲノムに存在するSNPは個人の遺伝子の個性を明らかにするための有力なツールである。SNPを用いた臨床研究により、次第に疾患関連遺伝子が明らかになり、診断や治療法に繋がっていくことが期待される。現在、ヒトの遺伝子解析研究は倫理規定に則ってインフォームドコンセントが得られたボランティアの患者、コントロールの人々のゲノムを対象に行われる。これらの研究は、患者が受け身に診断、治療を受けるだけでなく、積極的に医療に参加して自分の病気の原因を探ってもらいたい、と自由意志で考えなければ成立しえない。しかも参加する人数も疾患数を考慮すると数千から数万にもなる。ゲノム研究の成果を医学の中に取り込んでいくためには、こうした個人参加型の医療が必要になってくるであろう。医療を提供する側と需要する側の信頼関係、正しい手順と情報公開に基づいた参加型医療-臨床研究モデルのあり方を積極的に模索するべき時にきているように思われる。

## 文 献

- [1] 村松正明「遺伝子の個性を生かした医療に向けて」岩波書店 科学 2004年5月号
- [2] 村松正明「遺伝子の個性を医療に生かす」日経サイエンス 2002年1月号 p28-35
- [3] 「久山町がゲノム疫学の聖地になる」日経バイオビジネス 2002年11月号 p56-65
- [4] 「SNPが変える疾患研究と創薬研究」村松正明・企画編集、バイオベンチャー、Vol.1, No.1.(2001)
- [5] 「ポストゲノム時代の遺伝統計学」鎌谷直之編 羊土社 (2001)