

遺伝子研究の現段階と臨床への適用のゆくえ

安東由喜雄

熊本大学医学部臨床検査医学

1. はじめに

我々ヒトの身体は、様々な蛋白質（機能別に考えると数十万種類存在すると推定されている）によって恒常性が維持されているが、この蛋白質を合成する情報を担っているのがゲノムである。ゲノムは、ヒトの場合、**24** 種類の染色体（**22** 種類の常染色体と **X、Y** の **2** 種類の性染色体）に分散する形で、遺伝情報、すなわち遺伝子が個々の細胞に蓄えられている。ヒトには約 4 万種類の遺伝子が存在すると考えられているが、まず一つの遺伝子配列を鋳型にしてその **DNA** に相当する **RNA** が作られ、次にスプライシングによってイントロンが切り出され、エクソン部分が結合することにより成熟型の **mRNA** となる。最終的には、この **mRNA** を鋳型にして蛋白質が合成されるが、4 万種類の遺伝子から機能的に異なる数十万種類の蛋白質が合成されるのは、異なるスプライシング形式によってエクソンの組み合わせが異なったり（**alternative splicing**）、翻訳後のリン酸化やアセチル化などの修飾や糖鎖などの付加により異なる物性を持つ蛋白を生み出すシステムを持っていることによる（図 1）。ヒトゲノムプロジェクトにより **30** 億の遺伝暗号からなるヒトのゲノム配列の全貌が明らかになったのは周知のことだが、その結果、生命現象の解明の飛躍的な促進が期待される。しかしながら、ゲノム研究の最終ゴールが医療や健康維持への貢献であることは言うまでもない。

具体的には、ゲノム研究の恩恵として以下のことがあげられる。1) 遺伝性疾患の原因遺伝子の解析に加えて、これまでアプローチが困難であった糖尿病や高血圧に代表される生活習慣病を引き起こす多因子疾患の遺伝的因子の解析に飛躍的な進展をもたらした。多数の遺伝子や遺伝子産物の質や量の違いをもとに、疾患の病態の分子機構を詳細かつ多面的に調べる方法が実用化されたのである。2) 個々人の病気に対するリスク判定が可能となり、病気を予防するための生活指導や早期発見・早期治療を行うことが可能になりつつある。3) 遺伝子解析の結果により個人の遺伝的背景を考慮に入れて薬剤を使い分けるなど、医療の個別化（テーラーメイド医療）が促進される。4) 病原微生物、特にウイルス感染症のゲノム解析により、これまで診断が困難であった感染症の診断が迅速かつ正確に行えるようになる。5) これまで遺伝子診断を施行しても保存的な治療しか出来なかった難治性疾患に対して、病気を起こす鍵となる遺伝子や蛋白質を標的分子とした画期的な治療法（ゲノム創薬や遺伝子治療を含む）の開発（**Evidence-Based Drug Development**）への扉が開かれつつある、などである。

本稿では、これらの遺伝子研究の進歩が将来の我々の健康維持や医療にもたらす恩恵について述べたい。

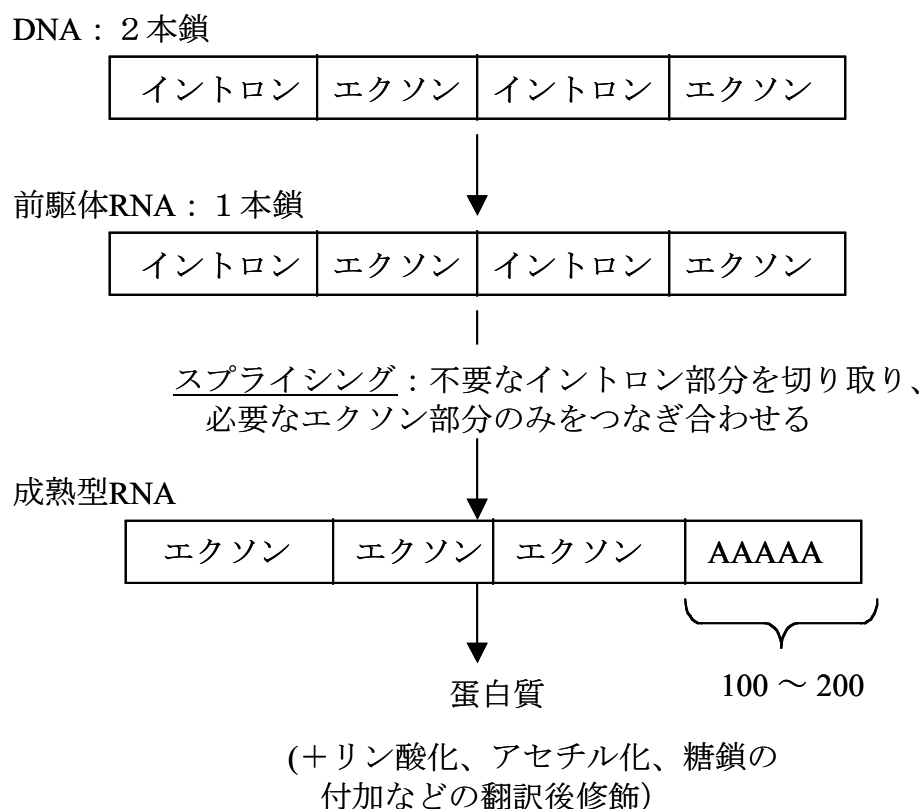


図 1 : 遺伝子から蛋白質合成までの過程

2. 疾患遺伝子の解析方法から臨床への応用

遺伝的要因の疾患への関与は、疾患の種類によって大きく異なる。単一遺伝性疾患の場合は、遺伝子異常が病気になるかどうかをほぼ決定しており、その遺伝子異常を有している人の数十%から100%の確率で特定の疾患にかかる予測される。これに対して、遺伝的变化を有している人が疾患にかかる確率が数十%から数倍の割合で高くなる場合、その遺伝子変化は「危険因子」と呼ばれる。生活習慣病のような多因子疾患の場合は、危険因子をいくつ持っているかである疾患にかかりやすいか、かかりにくいかが決定されると考えられる。こうした疾患関連遺伝子をみつけるのに有効な手段が、次に述べる遺伝子多型 (polymorphism) を利用する方法である。

容姿がおおの異なるように、30億からなる遺伝暗号も個々人で比較すると、かなり多くの部位で異なっている。この遺伝暗号の違いを遺伝子多型というが、多型は塩基変化が人口の1%以上の頻度で存在するものと定義されている。この遺伝多型には次のようないくつかの種類がある。1) 一つの塩基が他の塩基に置換しているもの (single nucleotide polymorphism = SNP) : SNP は約数百から千塩基対に1ヶ所の頻度で存在すると推定されているので、ゲノム中には300万から一千万ヶ所の SNP が存在すると考えられる。2) 欠失や挿入。3) 2から数十塩基の遺伝配列が繰り返している部位の繰り返し回数が異なっているもの : 繰り返し単位が2から4塩基単位程度のものをマイクロサテライト多型、数塩基から数十塩基のものを variable number of tandem repeat (VNTR) 多型という。これらのうち、SNP を利用して、関連法 (一般対照群と疾病罹患群で、特定の SNP の出現頻度に差があるかどうかを調べていく方法)、罹患同胞対法 (同

一疾患に罹患した兄弟姉妹が両親から共通の遺伝子座を受け継いでいるかを検討することで、疾病関連遺伝子が存在する染色体領域を特定する方法)、伝達不平衡解析法(患者と両親のサンプルを用いて、病気に関連するアレルが親から子へと受け継がれているかどうかを遺伝多型を用いて解析する方法)により、遺伝性疾患の原因遺伝子や生活習慣病の発症・増悪に関連する遺伝子を見つける試みがなされ、実際に成果をあげている。将来的には、これらの解析から得られた様々な医療上重要な遺伝子多型情報を各自が IC カードなどに保持し、医療機関において、それらの情報に基づいて個別の適切な、いわゆるテーラーメイド医療を受けることが出来るようなシステムが構築されるようになるものと推測される。

具体例を提示する。世の中には、飲酒を好む人、好まない人が存在するわけだが、そのような体質の違いもアルコールを代謝する酵素(アルデヒド脱水素酵素:ALDH2)の遺伝子の違いで起こる。すなわち、ALDH2 の遺伝子のグアニン塩基がアデニン塩基に置き換わることで、487 番目のグルタミン酸(活性型)がリジン(不活型)に置換すると、飲酒後に生成するアセトアルデヒドを分解することが出来ず、血中の濃度が上昇し、頭痛や嘔吐などを引き起こす。日本人の 20 人に一人がリジンのホモの遺伝子型を持っており、酒をほとんど飲めないと言われているが、逆に考えると飲酒継続が困難なためアルコール依存症に対する防御作用を持っていると解釈することもできる。この ALDH2 の遺伝子多型の情報を知っていることで、ALDH2 不活型の遺伝子型を持つ人には未然にアルコール中毒を防ぐことが出来るし、活性型の遺伝子型を持つ人には飲み過ぎに注意するように生活指導が出来ると考えられる。少し話がそれるが、この ALDH2 遺伝子多型の解析は、人類学的にも興味深い知見を提供してくれる。不活型の ALDH2 遺伝子多型は、日本人などモンゴロイド系民族に高頻度に存在し、白人や黒人では低いことがわかっており、この遺伝子多型は少なくとも白人、黒人、黄色人の三大人種に分岐した後、およそ 2 万 5 千年から 3 万年前に生じたと考えられている。また、日本人は南方系および北方系二つの特徴を兼ね備える 2 重構造を示すことが知られている。不活型の ALDH2 遺伝子多型が近畿・中部地方を最高に東西に向かうにつれて低くなり、アルコール消費量と反比例の関係にあることから、ALDH2 からみても日本人の人種が 2 つに大きく分かれることをうかがうことが出来る。このように、遺伝子多型の解析は、古代の謎を解き明かす方法の一つともなりうる。

もう一つ、遺伝子多型の情報が我々の健康の維持につながる例を紹介する。たばこを吸うと癌になりやすいことはよく知られているが、実は特定の遺伝子多型の型を持った人では特になりやすいことがわかってきた。CYP1A1 はたばこの煙に含まれる発癌物質を活性化する酵素の遺伝子で、GSTM1 はその活性化された発癌物質を解毒する酵素の遺伝子である(図 2)。CYP1A1 にはチミンがシトシンに置換した MspI 多型と呼ばれる遺伝子多型があり、両方とも MspI 多型である C 型の人では CYP1A1 活性が高くなることが知られている。GSTM1 の多型には活性のない null 型と呼ばれる多型がある。CYP1A1 が C 型の人や GSTM1 が null 型の人たばこを吸うと、活性化された発癌物質が蓄積し、これが細胞内の遺伝子の変異を惹起し、癌細胞を作るのではないかと考えられている。このように将来的には、病気に関連する遺伝子多型(表 1)の情報を得ることで、個人個人に適合した病気を予防するための生活指導や早期発見・早期治療など、きめの細かい医療が提供されると期待される。

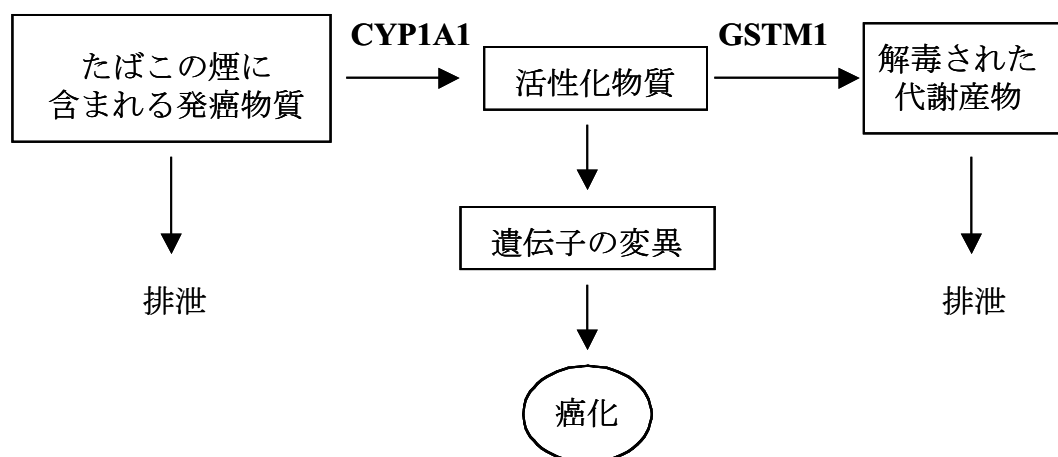


図2：喫煙による発癌の一つのメカニズム

表1：病気に関連した遺伝子多型

	遺伝子
癌物質の代謝酵素	CYP1A1, CYP1A2, CYP1B1, CYP2A6, CYP2D6 など
癌遺伝子	p53, BRCA1, MSH6, RET, CDK4, MET など
ホルモン関連の酵素や受容体	CYP11A, CYP17, CYP19, EDH17B2, COMT など
脂肪、ビタミン、アルコール関連の酵素や受容体	BAR2, BAR3, CD36, CETP, MTHFR, MS など
炎症や免疫関連の酵素や受容体	IL-1A, IL-1B, IL-6, MPO, COX2, iNOS, MnSOD など
DNA 補修酵素	XRCC1, ERCC1, RAG1, MGMT, MAD1, BUBR1 など

次に、DNA チップについて述べたい。DNA マイクロアレイおよび DNA チップとは、小さな基盤にプローブ DNA を整列固定し、蛍光などで標識化した標的 DNA と結合させ（ハイブリダイゼーション）、大量の遺伝子情報を得る技術で、遺伝子多型の検出や、正常組織と病変部、あるいは治療（薬剤や放射線照射など）前後の病変部の遺伝子発現変化を比較検討することが出来る。図3に簡単な DNA チップの原理を示す。A 細胞から mRNA を抽出して、これを緑色の色素で標識化しつつ、cDNA を合成する。B 細胞からも mRNA を抽出して、これを赤色の色素で標識化しつつ、cDNA を合成する。これらの標識化された cDNA を混合してスライドガラス上に固定化された遺伝子とハイブリダイゼーションさせることで、細胞間の遺伝子発現量を比較検討する。すなわち、緑のスポットは A 細胞に特異的に発現している遺伝子、赤のスポットは B 細胞に特異的に発現している遺伝子、黄のスポットは両方の細胞に特異的に発現している遺伝子、全く光らないスポットは両方で発現レベルが低い遺伝子であることがわかる。これにより、病態の原因となる一次的・二次的な要因となる一群の遺伝子（候補）の同定や、薬剤あるいは放射線に対する感受性の予測診断法の確立が期待される。特に、後者の検討で、同じ臓器に生じた癌でも、発現している遺伝子から症例毎に癌細胞の性質、ひいては抗癌剤や放射線感受性が推定され、個々の患者にとって最適の治療方針の確立が期待されることから、臨床的価値が高いと考えられる。

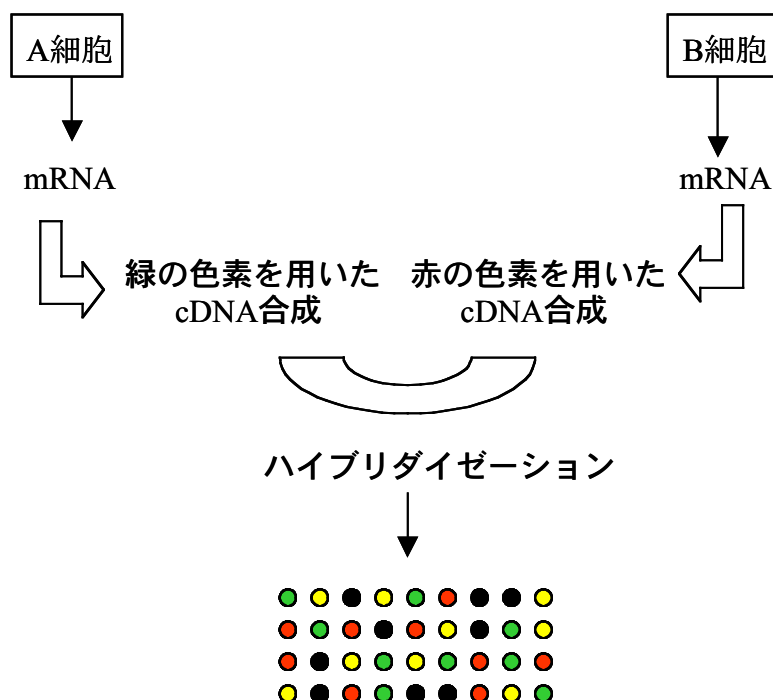


図3 : DNA チップによる遺伝子発現の比較検討

3. テーラーメイド医療への展望

薬剤が患者に効くかどうかの応答性に加えて、時に致死的となる強い副作用の問題も今後医療が対処していかなければならない大きな問題の一つである。薬は諸刃の剣であり、その代謝系に異常を持っている患者に対して重篤な副作用を引き起こす可能性が高くなることは当然と考えられる。従って、個々の患者に適したテーラーメイド医療を目指して、「必要な患者に、必要な薬剤を、必要な量だけ投与する」といった考え方が重要であり、これらは前述した遺伝子多型を解析することで実現可能となるのである。

ある疾患に薬剤を投与した場合、著効を示す患者とそうでない患者に別れることが多い。例えば、QT 延長症候群は心電図検査で QT 時間が延長していることからそのように命名されているが、不整脈による失神発作が繰り返され、最悪の場合、不整脈による突然死を引き起こす疾患である。この疾患に対して β ブロッカーが有効であるが、数十%の症例では無効である。これまでこの原因が不明であったが、遺伝子研究の進歩により、心電図上で同じ異常所見を呈しても、病気を引き起こす遺伝子の種類によって薬剤応答性が異なることがわかってきた。すなわち、原因遺伝子が LQT1 遺伝子の場合は β ブロッカーが有効で、LQT2 遺伝子の場合は β ブロッカーの応答性が低いため、 β ブロッカー+抗不整脈剤の投与（あるいはペースメーカーの装着）を行うことで、突然死という最悪の結末を防ぐことが出来ると考えられる。

次に、遺伝子多型を調べることで、薬剤の副作用を減少させることが可能性である例について述べたい。ストレプトマイシンなどのアミノグリコシド系に属する抗生物質は、副作用として聴覚障害を起こしやすいことが知られているが、最近、この副作用を起こしやすい人はミトコンドリア遺伝子の 1555 番目のアデニンがグアニンに置換していることが報告されており、これら

の遺伝子多型を解析することで投与の適否を決定する重要な指標になるものと考えられる。また最近、肺癌の治療薬であるイレッサが致死的な副作用を起こすとして問題になっているが、抗癌剤では、不活性化（あるいは活性化）に関与する酵素の遺伝子多型によって、個々の患者で活性やその産生量に大きな違いが生じることが報告されている。例えば、5-FU を不活性化する酵素（ジハイドロピリミジン脱水素酵素）では 10 倍、6-MP やアザチオプリン不活性化する酵素（TPMT）では 30 倍以上、イリノテカン不活性化する酵素（ウリジン 2 リン酸グルクロン酸転移酵素）では 50 倍以上、アモナフィドを活性化する酵素（N-アセチルトランスフェラーゼ）では 3 倍以上の差が遺伝子多型によって生じることが判明している。薬物代謝に重要な役割を果たすものとして、肝臓に存在する CYP が注目されている。喘息の治療薬であるテオフィリンは CYP1A2 によって代謝され、ワルファリンは CYP2C9 によって代謝されることがわかっている。これらの CYP の遺伝子多型と薬物のクリアランスの関係が判明すれば、個々の患者の薬物の投与量も今以上に厳密に設定することが可能と思われる。今後、さらに CYP に関する遺伝子多型や前項で述べた DNA チップによる情報が蓄積されれば、患者における薬物（放射線）の投与（照射）量の設定のみならず、薬物相互作用に関する知見が見出され、より安全で効果的な治療が可能になると考えられる。

このように、同じ疾患に対しても、投与薬物を含めた治療方針が患者によって異なり、しかも投与量も異なる、いわゆるテーラーメイド医療が確立されれば、医療費の抑制にもつながり、医療の大きなターニングポイントとなるものと期待される。

4. 感染症の遺伝子診断

感染症の病原体の検出は、これまで培養検査を中心として発展してきた。培養法は 1) 病原体の性状が詳細に観察できる、2) 検体中に共存する病原体の種類と菌量の情報が得られる、3) 培養条件を変えることで多種の病原体の検出が可能、などの優れた特徴があるが、1) 検査結果が得られるまでに時間を要する、2) 培養が不可能な特殊な設備を要する病原体が存在するなどの欠点がある。これに対して、最近、感染症の病原体の検出、病原因子や抗菌薬耐性因子の検出、病原体の型別などの分野に遺伝子検査が広く利用されるようになってきている（表 2）。遺伝子検査は、培養検査に比べて 1) 迅速性に優れている、2) 検出感度が高い、3) 特にウイルス感染症において定量的な検出ができるなどの利点があるが、1) 共存菌の情報が得られない、2) 生菌が得られないなどの欠点もある。特にウイルスやクラミジアなど、通常の検査室では培養検査が不可能な病原体の検出に遺伝子検査が有用である。B 型および C 型肝炎ウイルス、エイズウイルスに対する血中ウイルスまたはプロウイルス量の測定は、病気の進行状況の把握、抗ウイルス薬の治療効果を確認する際の重要な指標となっている。また、迅速な診断が不可欠な単純ヘルペス脳炎や、移植医療でしばしば問題となるサイトメガロウイルスあるいは EB ウイルス感染症に対して、こういったウイルスのコピー数を測定することは重要な検査となってきた。従来、この領域の診断には抗体検査が重要な役割を果たしてきたが、抗体検査は感染の結果をみるレトロスペクティブな検査であり、急性期の診断には役に立たないため、今後治療の緊急性の高い感染症の診断に遺伝子検査が占めるウエートはますます高まるものと考えられる。

表2：感染症における遺伝子検査

感染症	疾患	病原体
ウイルス性	脳炎	単純ヘルペスウイルス、日本脳炎ウイルス
	肝炎	肝炎ウイルス
	全身性	エイズウイルス
	移植関連	サイトメガロウイルス、EB ウイルス
細菌性	呼吸器系	結核、マイコプラズマ、レジオネラ、クラミジア
	消化器系	ボツリヌス、サルモネラ、赤痢、コレラ
	全身性	腸チフス、非定型抗酸菌
真菌性	呼吸器系	アスペルギルス
	全身性	カンジダ、クリプトコッカス
原虫性	呼吸器系	ニューモシスチス・カリニ、肺吸虫
	消化器系	赤痢アメーバ、マラリア原虫

5. Evidence-Based Drug Development への展望

遺伝子研究の進歩は、治療面においても、ゲノム創薬、遺伝子治療により革命をもたらすことが期待される。ゲノム創薬とは、ゲノム全体あるいは全遺伝子に関する情報を網羅的に把握した上で進める新薬開発を意味する。ヒトの全遺伝子 3～4 万のうち、既存薬の標的分子の種類はたかだか 400～500 であると推定されているが、ゲノム的な解析を駆使することで、さらに多くのより優れた分子が創薬の標的として出現し、これまで有効な治療法が無かった難治性疾患に対して福音をもたらすことが期待される。たとえば、慢性骨髄性白血病では、多くの症例でフィラデルフィア染色体と呼ばれる第9染色体と第22染色体の一部が融合した染色体が認められる。この融合部で、Bcr と Abl の二つの遺伝子が融合して新たに出来た遺伝子が、細胞増殖に対して促進的に働くことが白血病化の大きな要因となっていると考えられている。正常細胞には存在しないこの新規遺伝子産物のキナーゼ活性を抑制することが細胞増殖抑制につながる、との仮説のもとに阻害剤がスクリーニングされた結果、現在我が国においても治験が行われているグリベックという名の新薬が発見され、その効果がかなり期待されている。

遺伝子治療は、歴史的には遺伝病を遺伝子レベルで治療する方法として考え出された。遺伝病は遺伝子の異常が原因であり、遺伝子異常を修復することが可能になれば病気の根治治療になると考えられる。この方法は修復遺伝子治療と呼ばれ、RNA/DNA キメラオリゴヌクレオチドや修飾一本鎖オリゴヌクレオチドによる相同組換えによる遺伝子修復が注目されている。我々は家族性アミロイドポリニューロパチー（FAP）の治療法として、修飾一本鎖オリゴヌクレオチドによる遺伝子治療の検討を行っている。FAP はトランスサイレチン（TTR）の変異によって起こる、四肢の感覚障害や運動神経障害を伴う多発神経炎、立ちくらみ、発汗、涙液分泌低下などの自律神経障害、下痢や便秘などの消化器症状、心、腎、眼などの臓器障害などを主症状とする、常染色体優性遺伝の遺伝性アミロイドーシスである。TTR が主に肝臓で産生されることから、FAP の治療として肝移植が行われているが、肝移植には様々な問題点があるため、保存的な治療法として肝臓での TTR 遺伝子の修復を試みている。この方法が確立すれば、その他の酵素欠損症などの遺

伝性疾患の治療も可能になるものと考えられる。最近では正常遺伝子を遺伝子導入技術を用いて細胞内に導入することで、細胞を機能レベルで修復しようとする遺伝子補充 (replacement) や、アンチセンス、リボザイムなどを用いて異常遺伝子産物ができるのを防ぐ治療も遺伝子治療と呼ぶようになってきている。たとえば、閉塞性動脈硬化症や虚血性心疾患に対して血管新生を刺激するような遺伝子を導入することで、良好な結果が得られたという報告がなされているし、アンチセンスなどによる癌に対する遺伝子治療の研究も活発になされるようになってきている。

6. まとめ

遺伝子研究の進歩により、将来的には「必要な患者に、必要な薬剤を、必要な最小量だけ投与する」といったテーラーメイド医療が確立し、きめの細かい医療が患者に提供されるようになると考えられる。また、これまで診断が困難であった感染症、特にウイルス感染症の迅速な定量システムが構築されることで、より感染症対策が進むことが考えられる。最後に、これまで治療法の無かった難病に対しても、ゲノム創薬や遺伝子治療により根治治療への扉が開かれることが期待される。