

## 川崎医療福祉学会 第36回研究集会（講演会）

日時：平成21年6月10日（水）14：00～

場所：川崎医療福祉大学 10階 大会議室

### 全体テーマ『遺伝と多様性』

#### 遺伝は人の多様性

川崎医療福祉大学 医療福祉学部 医療福祉学科 教授 升野 光雄

#### 講演要旨

##### はじめに

遺伝学（Genetics）は遺伝（Heredity）と多様性（Variation）の科学である。Genetics が Heredity と同じ“遺伝”学と翻訳されたことも、遺伝学が Heredity のみを対象とする科学との誤解を招いている一因と考えられる。人類遺伝学は人の多様性の科学であり、医療福祉学の根幹にも通じ、本学の理念である「やさしさを科学する」学問の一つである。人の多様性についての最近の研究の動向を提示し、「遺伝学を通して人の多様性を学ぶ」ことの教育的意義を強調したい。

##### 遺伝的多型

遺伝的多型とは、一般集団に1%以上の頻度で見られる遺伝的多様性をいう。個体の生存に不利でも有利でもなく、親から子へ伝達される。メンデル形質としては、血液型（赤血球 ABO 式）、耳垢型（乾型、湿型）がよく知られている。遺伝的多型と生活習慣の健康への影響の一例として、アセトアルデヒド脱水素酵素2を取り上げた。アセトアルデヒド脱水素酵素2の487番目のグルタミン酸（GAA）がリジン（AAA）に変異すると、悪酔いの原因物質であるアセトアルデヒドを分解する酵素活性が低下する。対立遺伝子の組み合わせで酒の強さ（上戸、下戸）が決められる。すなわち、遺伝子型が GG の人は酒に強いタイプ、GA は酒に弱いタイプ、AA は酒が飲めないタイプとなる。人類が飲酒という生活習慣をもたなければ、この変異は単なる DNA 多型であり、アルコール依存症や急性アルコール中毒といった健康への影響はきたさなかつたであろう。

##### SNP と個別化医療（オーダーメイド医療）

ヒトゲノムプロジェクト（1990～2003）により、ヒトの全塩基配列が決定された。ゲノムには0.1%の個体差があり、その大半が SNP（Single Nucleotide Polymorphism：スニップ）と呼ばれる1塩基多型である。国際 HapMap プロジェクト（2002～2004）により、SNP は平均1,000塩基対あたり1カ所（1ゲノム上に300万）存在し、個性、薬剤に対する反応性、疾患感受性に関与することが明らかにされつつある。

##### 薬理遺伝学

既存薬は、1/4～1/3の人には無効である。さらに、全米入院患者を対象とした副作用調査（1998年）では、適正な薬剤使用によっても避けられなかった重度の副作用は、220万人（6.7%）にみられ、そのうち11万人が死亡（0.32%）していた。副作用による医療費は8.4兆円であった。このような副作用は投薬前には予測不可能であり、個人の薬物代謝に関わるゲノム情報に応じた処方確立が望まれている。

チトクロ-M P450は、肝細胞内にある薬物代謝酵素（56種類）で、遺伝子多型が薬物代謝に関係している。遺伝的多型利用の一例として、ワーファリンを取り上げた。ワーファリンは、ビタミン K の阻害による血液凝固阻害薬で、脳梗塞再発予防などの血栓予防に用いられる。治療域が狭いのが問題で、投与量が多すぎれば出

血(0.5%~6.5%)をきたし、少なすぎれば予防効果が得られない。現在は、血液検査(凝固時間)により、凝固時間が正常より延長した適正な治療域になるよう、適切な投与量を決めるのに数カ月を要している。投与量の個人差は最大で5~6倍にもなる。

ワーファリンの適切な投与量は *CYP2C9*(肝臓の薬物代謝酵素)と *VKORC1*(ビタミン K 代謝関連酵素)の遺伝子多型で約50%が予測可能となっている。米国での試算(2006)では、ワーファリン治療を年間2千万人が受けており、遺伝学的検査を取り入れると、重篤な出血予防が年間85,000件、脳卒中予防が17,000件、医療費が10億ドル削減できるとされる(Genetics in Medicine 10:1-3,2008)。

近い将来、個人のゲノム情報に基づいた最適の投薬治療が実現されようとしている。

#### 多因子遺伝病と疾患感受性遺伝子(生活習慣病の遺伝要因)

生活習慣病は複数の遺伝要因(疾患感受性遺伝子)と環境要因による多因子遺伝病である。生活習慣病の遺伝要因は、2~3個の比較的大きな効果を持った疾患感受性遺伝子の塩基配列の違いと多くの小さい効果を持った疾患感受性遺伝子の塩基配列の違いによる。このように疾患感受性遺伝子の個人差により、病気になりやすさが決まっている。

#### Common disease-common variant 仮説

生活習慣病の疾患感受性遺伝子研究の理論的根拠は、生活習慣病の遺伝要因は共通のバリエーション(SNP)であるという仮説に基づいている:まだヒトの人口が少なかった時代のあるヒトに1塩基置換(疾患をおこしやすくする多型)が発生したが、これまでの人類の環境(寿命や食糧不足の環境)では、この多型は特に不利益ではなかったので、他のSNPと同様に集団内でひろがった。現代の環境になって、生活習慣病などの疾患感受性を決める多型となったというものである。

糖尿病と俊約遺伝子が一例で、日本では、糖尿病は50年間で70倍に増加し、平成19年の厚生労働省による糖尿病実態調査では、「糖尿病が強く疑われる人」(ヘモグロビン A1c が6.1%以上あるいは糖尿病の治療中の人)は890万人と推定されている。人類の歴史に比べて、わずか数十年の間に急速に変化した生活習慣や環境要因が糖尿病の増加をきたしたと考えられる。

#### Common variant と rare variant

多くの小さい効果を持った疾患感受性遺伝子の塩基配列の違いとして、common variant(対立遺伝子頻度5%以上)が精力的に探索され、糖尿病では20個ほどの多型が確認されている。しかし、症例対照研究で得られたオッズ比は、1.2~1.5程度であり、2~3個の比較的大きな効果を持った疾患感受性遺伝子の塩基配列の違いとして、rare variant(対立遺伝子頻度0.1~3%)の探索が家族例、若年発症例を対象に始められている。オッズ比は2以上で、診療・予防への応用研究や環境要因との相互作用の検出が可能になると期待されている(日本臨床 67:1063-1067,2009)。

このように生活習慣病の遺伝要因解明も実を結びつつあるが、医療・公衆衛生への応用にはゲノムコホート研究など、さらに10~20年を要すると予測されている。

#### 個人ゲノム解析

1953年にDNA二重らせん構造を共同発見したジェームズ・ワトソン博士の全ゲノム塩基配列が、ゲノム医療の発展に寄与するため2007年に公開された。詳細な解析により、330万のSNP、32のタンパクの機能変化が確認されている変異、310のタンパクの機能変化が予測される多型および20の疾患罹患性を高める多型を認め、12の常染色体劣性遺伝病(あるいは遺伝形質)の保因者であることが示され、一個人のゲノムの多様性が初めて明らかにされた(Nature 452:872-877,2008)。ワトソン博士の全ゲノム塩基配列決定には、2カ月、約100万ドルを要したが、次世代シーケンサーの改良により2009年末には5,000ドルで受託する企業が現れている。2008年からは1,000人ゲノムプロジェクトも始まり、個別化医療の実現を目指した個人ゲノム研究の時代を迎えている。

#### 遺伝性疾患は人の多様性

人は誰もが10前後の常染色体劣性遺伝病の変異遺伝子のヘテロ接合体(保因者)であり、生活習慣病も含め

ると一生の間に約 7 割の人が遺伝性疾患に罹患する。人は皆、それぞれ異なった遺伝子構成をもつという点で、個別性と唯一性をもつ貴重な存在である。言葉をかえれば、人類全体が多様であることを示している。このように考えると、遺伝性疾患も人の多様性の一つと理解することができる（川崎医療福祉学会誌 14：1-9，2004）。