

# 小児科診療 UP-to-DATE

2015年1月28日放送

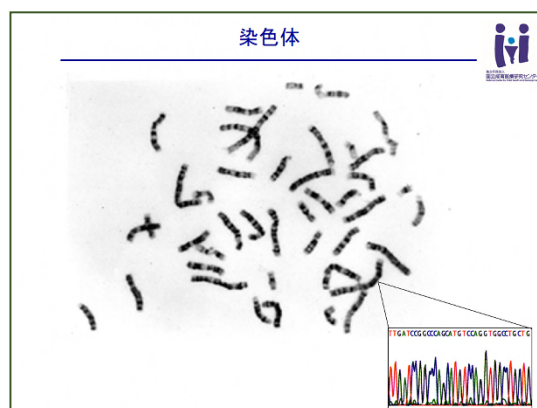
## 医学領域における世界のゲノム解析の最近の動向

国立成育医療研究センター研究所  
所長 松原 洋一

きょうは、私自身の専門でもあるゲノム解析研究の最近の進歩について、お話しさせていただきます。ゲノムというのは、遺伝子全体を総称する言葉です。従来、ゲノム解析あるいは遺伝子解析は、ごく一部の稀な遺伝性疾患のみに関わる特殊な検査方法と考えられてきました。しかし、今それが大きく変わろうとしています。近い将来、一般の小児科診療にも遺伝情報に基づく新しい医療が導入されてくるのではないかと考えられます。

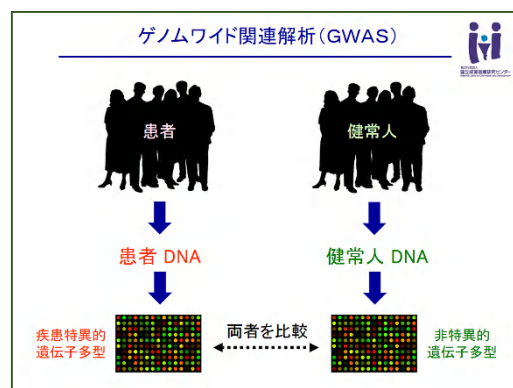
ご存じのように、私たちの身体は数十兆個の細胞でできており、その細胞の中心には核があります。核の中には46本の染色体があり、その染色体は二重らせん構造を持つDNAがヒストン蛋白に巻きついた形で存在しています。このDNAはA, C, G, Tの4種類の塩基が30億、ペアで連なってできており、これが遺伝子の本体となっています。遺伝子は私たちの身体を作る部品の設計図で、その数は2万数千です。私たちは、この遺伝子を父親と母親から半分ずつ受け継いでいます。

遺伝性疾患は遺伝子に異常があるために病気を生じるもので、現在、約7千種類が知られています。そのほとんどは、数万人から数十万人に1人という稀な疾患です。メンデル遺伝病とも呼ばれ、その遺伝形式から、常染色体優性遺伝、常染色体劣性遺伝、X染色体連鎖遺伝、ミトコンドリア遺伝などに分類されています。1980年代ごろからこのような遺伝性疾患の研究に分子遺伝学が導入され、次々と病因遺伝子が明らかになってきました。これまでに約4千種類の遺伝性疾患の原因遺伝子が明らかにされて遺伝子診断ができるようになり、臨床の場でも活用されています。すでに欧米ではこれらの遺伝子診断が医療保険でカバーされていますが、残念ながらわが国ではわずか36種類の遺伝性疾患にしか医療保険が適用されていません。それ以外の疾患については、大学の研究室などが研究の一環として無償で検査を提供してきました。しかしながらその維持がだんだんと難しくなり、国内での遺伝子検査ができないものも増えてきているのはとても残念です。今後の対策が望まれます。ところで、このような稀な遺伝性疾患の研究は、医療全体への貢献が乏しいと考えられて

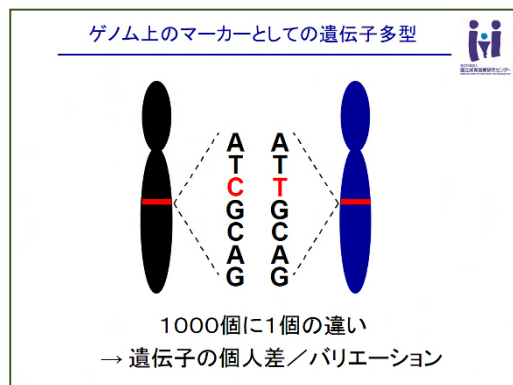


きましたが、最近開発された糖尿病の新しい治療薬やこれから市場に出てくる新しい高コレステロール血症の治療薬は、いずれも稀な遺伝病の病態を参考にして作られています。このため、欧米の巨大製薬メーカーが続々とこの分野の研究に参画するようになってきました。

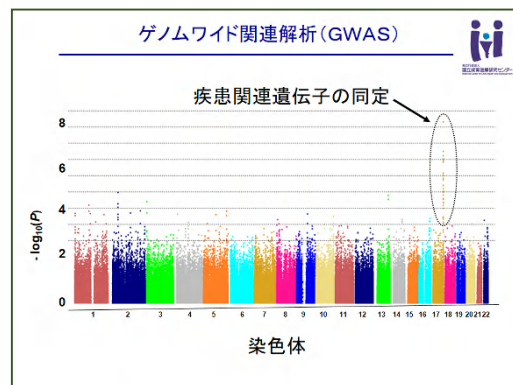
遺伝性疾患には、メンデル遺伝病以外にも 21 トリソミー、18 トリソミーなどの染色体の数や構造が大きく変化する染色体異常症も知られています。これらは、従来、染色体分析という方法で解析されてきました。一般の小児科診療でも、多発奇形や原因不明の発達障害でこの染色体検査をオーダーすることがあると思います。染色体分析は、細胞の染色体を染色液で染めて顕微鏡で観察する方法が用いられてきましたが、近年、マイクロアレイあるいは CGH アレイと呼ばれる新しい方法が登場してきました。この方法は、スライドガラスの大きさのガラス板に半導体で用いられる技術を用いてゲノムの数十万から百万か所に相当する遺伝子断片を張り付けておき、そこに蛍光色素でラベルした患者の DNA をまぶして解析する方法です。この方法を用いることによって、格段に解像度が高い分析ができるようになるとともに、従来検出することが難しかった遺伝子のコピー数も解析することができるようになりました。例えば 1 番染色体短腕のごく一部が欠けた 1 p 3 6 症候群などの新しい疾患群もみつかるようになってきました。以前の染色体検査では精神発達遅滞を持つ症例で異常を検出する率は約 5% でしたが、マイクロアレイ法を用いるとその検出率は約 20% にまで高くなるという報告が国内外の施設から報告されています。すでに、欧米では、染色体検査に代わってこのマイクロアレイが第一選択の検査として推奨されるようになっています。



以上お話ししたのはいわゆる遺伝性疾患ですが、それ以外にも、その病気の発症に遺伝的体質が疑われるものの、特定の遺伝子だけに原因を求めることが難しい疾患があります。それらの疾患についても、ゲノム解析が成果を挙げるようになってきました。ゲノムワイド関連解析 Genome-wide association study、略して GWAS と呼ばれる方法です。この方法では、ある特定の疾患に罹患している人のグループと罹患していない人のグループについて、ゲノム上の目印となる遺伝子マーカーの違いを比較します。この遺伝子マーカーというのは、ヒトのゲノム上に約千塩基に 1 個の割合で存在する個々人の遺伝子のバリエーションのことです。数十万から百万か所のマーカーについて、病気のあるなしで異なっているところを統計学的に分析することにより、ゲノム上のどの部分が怪しいかを推定していきます。この方法では、ある疾患を持つ患者を一定数集めれば解析が可能という特徴があり、大家系を集めたりする必要がありません。どんな疾患にも応用が可能のため、すでに数千を超す論文が出ています。例を



あげると、心筋梗塞、関節リウマチ、パーキンソン病などの疾患でこれまで予測できなかった遺伝子が発症に関わっていることが判明し、これらの遺伝子がどのようなメカニズムで病気の発症に関わっているのかという研究が進んでいます。小児科領域でも、川崎病やモヤモヤ病の発症に

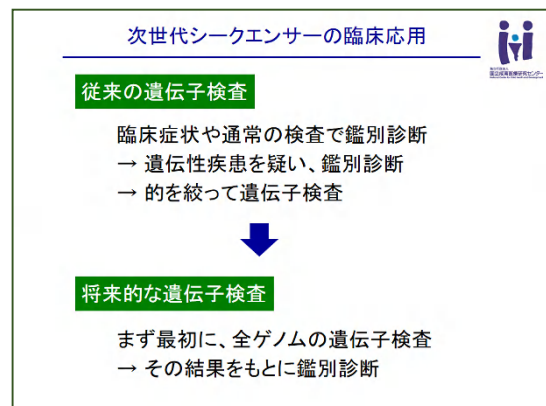


関連する遺伝子が同定されるなどの実績があります。このゲノムワイド関連解析で見つかった遺伝子は、その病気の発症に関わる遺伝的体質解明の糸口となるものですが、今のところ、それ自体の遺伝子診断で発症が予測できるものは数がすくなく、今後の研究の進展に期待が寄せられています。

最近さらに大きな注目をあつめているのが、次世代シーケンサーとよばれる機器です。次世代シーケンサーは、ゲノム上のすべての遺伝子をいちどに網羅的に解析することができます。

従来のシーケンサーは、狙いを定めた遺伝子を一つつつ解析していく方法なので、それ以外の遺伝子に関して情報を得ることができません。たとえば言うと、釣り堀で魚取りをする際、従来のシーケンサーは釣り糸を垂れて一本釣りするようなもので、これに対して次世代シーケンサーは大きな網で釣り堀全体の魚を根こそぎすくい取るようなものです。この次世代シーケンサーが登場したおかげで、この数年、遺伝子解析研究が飛躍的に進んでいます。とくに従来の手法では解明できなかった稀な遺伝性疾患の原因遺伝子が次々と明らかにされてきています。例えば、ある疾患を持つ子供とその健康な両親の3人について次世代シーケンサーでの解析を行い、その子供だけに見られる新しい遺伝子変異が見つかったり、あるいは両親それぞれがヘテロで遺伝子変異を持ち、子どもがその変異をともに両親から受け継いでいけば、その遺伝子が病気の原因になっているということがわかります。また、この次世代シーケンサーを用いれば、個別に解析していた遺伝子診断をまとめて一斉に調べることも可能です。

いまのところ、遺伝子全体を調べるにはコストが高いため、先天性心疾患をおこす遺伝子数十個のパネルや、筋疾患をおこす遺伝子数十個のパネルを作って解析するなどということが行われています。こうすることによって、詳細な鑑別診断をおこなう前にまず網羅的な遺伝子解析を実施し、その結果を見ながら診断することができます。実際、すでに米国のある小児病院の新生児 NICU では、原因不明で全身状態が悪い新生児に対して次世代シーケンサーによる遺伝病のスクリーニングをおこなうということも行われています。ちょうど、その昔、神経内科医が詳細な神経学的所見や脳波などで脳内の病巣を推定するしかなかった時代に、CT スキャンが登場したことを思い出させます。近い将来、入院時のスクリーニング検査の一つとして次世代シーケンサーによる解析が行われるようになるかもしれません。今後、医療の場で、ますます遺伝子やゲノムの知識が必要になってくることでしょう。



「小児科診療 UP-to-DATE」

<http://medical.radionikkei.jp/uptodate/>