＜教育講演　(2)-3＞

遺伝子変異 up date

中川　正法[1)]

要旨：DNA 解析技術の画期的進歩（次世代シーケンス技術など）の結果，全ゲノム関連解析（GWAS），全エクソーム解析が可能となり，単一遺伝子病や“ありふれた疾患”の関連遺伝子解析研究が急速に進展し，パーソナルゲノムの時代へと進んでいる．現在，約 2,900 疾患の遺伝子検査が可能となっている．今後も飛躍的な疾患原因遺伝子・関連遺伝子の発見，ES 細胞，iPS 細胞の開発研究の急速な展開により，遺伝子治療，再生医療もより現実的になりつつある．このようなゲノム研究のいちじるしい進展により，医療のパラダイムシフトが展開されようとしているが，一方で従来の生命倫理観だけは解決困難な課題も多く，生命倫理に関する国民的論議が必要とされている．

（臨床神経 2013;53:903–906）
Key words：遺伝子変異，次世代シーケンス技術，エクソーム解析，遺伝カウンセリング，生命倫理

ゲノム研究の流れ

1953 年に DNA の二重らせん構造が解明されて，2003 年にはヒトゲノムの完全版の解読が宣言され，ヒト遺伝子は約 21,000 個であることが明らかとなった[1)]．さらに，選択的スプライシングによる多様性，翻訳後修飾，RNA 干渉などのメカニズム解明が進んでいる．また，DNA 解析技術の画期的進歩（次世代シーケンス技術など）の結果，全ゲノム関連解析（GWAS），全エクソーム解析が可能となり，単一遺伝子病や“ありふれた疾患”の関連遺伝子解析研究が急速に進展し，遺伝情報を共有するデータベースの構築も進められている（https://gwas.biosciencedbc.jp/index.Japanese.html）．現在，約 2,900 疾患遺伝子検査が可能となっており（http://www.ncbi.nlm.nih.gov/The Human Gene Mutation Database，http://neuromuscular.wustl.edu/，http://ghr.nlm.nih.gov/）（Fig. 1），今後も飛躍的な疾患原因遺伝子・関連遺伝子の発見，そして次世代の治療法，予防法の開発が期待されている[2)]．

遺伝子変異の基礎

遺伝子多型・変異の記載法は，Human Genome Variation Society（Australia）の記載法が一般的である（http://www.hgvs.org/mdifaq.html）．コーディング DNA レベルの記載法は「c.」とし，開始コドン ATG の A（翻訳開始点）を 1 とし intron は数えない（c.234C ＞ T など）．RNA レベルの記載法は「r.」とし，DNA レベルの記載法に準拠する．タンパク質レベルの記載法は「p.」としアミノ酸 N 端のメチオニンを 1 とする（p.Arg56Cys など）．

遺伝子関連検査は，1）病原体遺伝子検査（病原体核酸検査），2）ヒト体細胞遺伝子検査，3）ヒト遺伝学的検査に分類される．遺伝学的検査は，末梢血，生検組織筋，培養細胞，絨毛膜上皮，母体血などをもちいて，遺伝生化学的検査，染色体検査，DNA 検査などによっておこなわれる．FISH 法，多色蛍光染色体解析法，PCR 法，MLPA 法，Invader 法，サザンブロット法・ノーザンブロット法，DNA チップ法，GWAS，エクソーム解析などをもちいて，確定診断，保因者診断，発症前診断，出生前診断，着床前診断，新生児スクリーニング，易罹患性診断，薬剤感受性診断などを目的として実施される．近年，一般臨床検査として遺伝学的検査がおこなわれるようになっており，その品質管理，個人情報管理，採算性，遺伝カウンセリングなどが問題となっている．各疾患の遺伝子異常の検出に，もっとも適した方法が選択されなければ誤った診断をする可能性もあり，常に最新かつ最適な方法をもちいる必要がある．

メンデル遺伝をしめす疾患

単一遺伝子病の疾患であり多くの遺伝病がこのカテゴリーに分類されるが，一般的に各疾患の頻度は低い．遺伝子治療，酵素補充療法などによる治療が可能な単一遺伝子病（ADA 欠損症，ポンペ病，ゴーシェ病，ウイルソン病，シトルリン血症など）も増加している．健康保険が適応される遺伝子検査も増加している（Table 1）．エクソーム解析は，小家系例 / 孤発例でも病因遺伝子の同定が可能であるが，連鎖解析 / 発現実験などによる確認が必要である．エクソーム解析による最近の成果として，家族性パーキンソン病（VPS35），家族性 ALS（profilin I），HMSN-P（TRK-fused gene; TFG），Hereditary diffuse leukoencephalopathy with spheroids：HDLS

[1)] 京都府立医科大学附属北部医療センター〔〒 629-2261　京都府京都府与謝郡与謝野町字男山 481 番地〕
（受付日：2013 年 5 月 30 日）

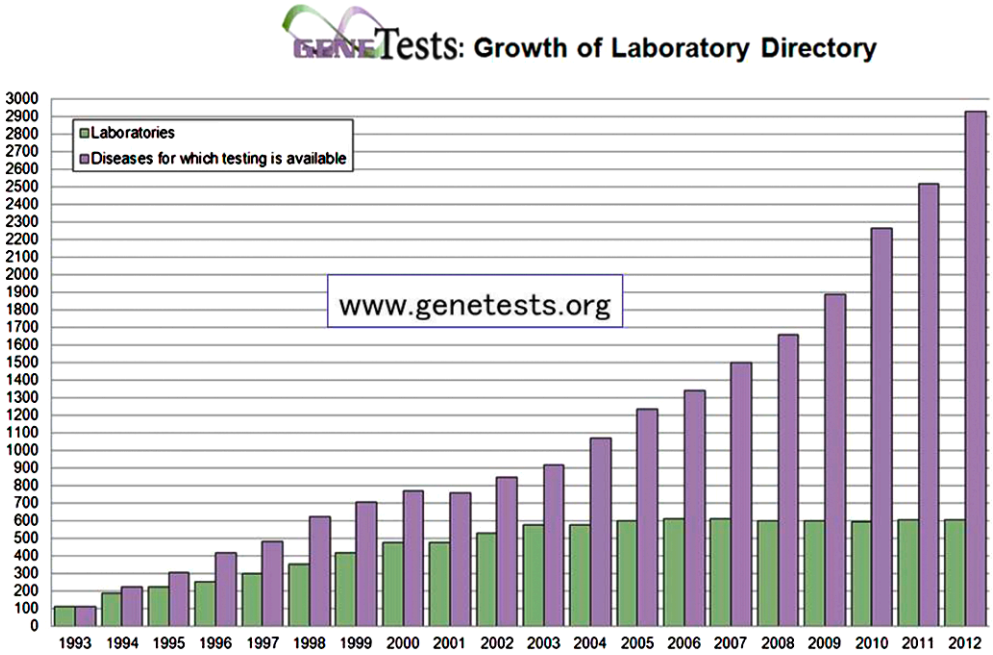

Fig. 1　現在，約 2,900 疾患遺伝子検査が可能になっている．
Gene Tests detabase (2012)/www.genetests.org より引用．

（CSF1R），ミラー症候群，歌舞伎症候群などの原因遺伝子が解明された．遺伝子異常に基づく病態解明の進行にともない臨床試験も進展し，Duchenne 型筋ジストロフィー，遠位型ミオパチー，福山型筋ジストロフィーなどの臨床試験が開始または準備されている．

非メンデル遺伝をしめす疾患

母性（細胞質）遺伝は母親を介して遺伝する疾患で，ミトコンドリア DNA（mDNA）の変異で発症する MELAS，LHON，Kearns-Sayre 症候群，MERRF などのミトコンドリア病が代表的である．MIDD（Maternal inherited diabetes and deafness）は mDNA の A3243G 変異と関連しており，全糖尿病患者の 0.5 ～ 3.0％を占めるといわれている．遺伝子刷込みは，遺伝子が雌雄いずれの生殖細胞から伝達されるかで異なった発現をする現象で，遺伝子のメチル化による後成現象（epigenetic phenomenon）などによるとされている．遺伝子刷り込み現象は，プラダー・ウイリー症候群やアンジェルマン症候群などでみられる．遺伝子刷り込み現象の破綻（loss of imprinting; LOI）は，ウィルムス腫瘍などの種々の腫瘍発生の原因となる．トリプレットリピート病は，CAG や CTG などの三塩基の反復配列数の伸長現象によってひきおこされる疾患である．現在，球脊髄性筋萎縮症，ハンチントン病，脊髄小脳失調症などの約 20 種類の疾患が報告されている．表現促進現象 anticipation とは，世代を経るごとに罹患者の発症年齢が低下し，重症度が増す現象であり，トリプレットリピート病でよくみられる現象である．複数の遺伝因子に加え環境因子が複雑に関与する形質の遺伝形式である多因子遺伝 multifactorial inheritance をとる疾患を多因子病と呼び，糖尿病，高血圧，統合失調症，先天奇形などが挙げられる．GWAS による多因子遺伝病の関連遺伝子の研究が進んでいる．糖尿病，高血圧症，心筋梗塞，癌，関節リウマチ，肺線維症，肥満など多くの疾患でそれぞれに特異的な遺伝子多型が報告されている．生活習慣病関連では，商業レベルで遺伝子多型に基づく疾病リスク情報が提供されるようになってきた．この消費者直結型遺伝子検査（Direct-to Consumer（DTC）Genetic Testing）が適切に行われるために，遺伝専門家の関与，関連ガイドラインの遵守に関する見解が日本人類遺伝学会より出されている．

染色体異常の頻度は，新生児の 0.54％，周産期死亡児の約 6％，自然流産児の約 50％，受精卵の約 50％であり，染色体異常の発生は決してまれなことではない．染色体異常受精卵・胎児の多くは，妊娠に気付かれる前・妊娠早期に自然淘汰されている．内科領域で診る機会が多いのは，ダウン症候群，ターナー症候群，クラインフェルター症候群などである．

遺伝学的検査・診断のガイドラインの概要

日本医学会の「医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン」（2011 年 2 月作成，http://jams.med.or.jp/guideline/genetics-diagnosis.html）は，遺伝医学関連 10 学会「遺伝学的検査に関するガイドライン」を基に，作成委員会（17 学会で構成）を結成し作成させたものである．その特徴は，1）

Table 1　検体検査判断料の加算（遺伝カウンセリング加算 500 点，平成 20 年 4 月より）．

十分な経験を有する常勤の医師が，遺伝病学的検査を実施し，その結果について患者などに対し情報提供をおこなう際に遺伝カウンセリングを実施したばあいに算定できる．

ア　デュシェンヌ型筋ジストロフィー
イ　ベッカー型筋ジストロフィー
ウ　福山型先天性筋ジストロフィー
エ　栄養障害型表皮水疱症
オ　家族性アミロイドーシス
カ　先天性 QT 延長症候群
キ　脊髄性筋萎縮症
ク　中枢神経白質形成異常症
ケ　ムコ多糖症 I 型
コ　ムコ多糖症 II 型
サ　ゴーシェ病
シ　ファブリ病
ス　ポンペ病
セ　ハンチントン舞踏病
ソ　球脊髄性筋萎縮症
タ　フェニルケトン尿症
チ　メープルシロップ尿症
ツ　ホモシスチン尿症
テ　シトルリン血症（I 型）
ト　アルギノコハク酸尿症
ナ　メチルマロン酸尿症
ニ　プロピオン酸血症
ヌ　イソ吉草酸血症
ネ　メチルクロトニルグリシン血症
ノ　HMG 血症
ハ　複合カルボキシラーゼ欠損症
ヒ　グルタル酸血症 1 型
フ　MCAD 欠損症
ヘ　VLCAD 欠損症
ホ　MTP（LCHAD）欠損症
マ　CPT1 欠損症
ミ　筋強直性ジストロフィー
ム　隆起性皮膚線維肉腫
メ　先天性銅代謝異常症
モ　色素性乾皮症
ヤ　先天性難聴

医療の場において遺伝学的検査・診断をその特性に留意した上で，適切かつ有効に実施するために必要な総論的事柄のまとめ，2）遺伝学的検査の留意点について，①すでに発症している患者の診断を目的としておこなわれる遺伝学的検査，②非発症保因者診断，発症前診断，出生前診断を目的におこなわれる遺伝学的検査，③未成年者など同意能力がない者を対象とする遺伝学的検査，④薬理遺伝学検査，⑤多因子疾患の遺伝学的検査（易罹患性診断）に分類して記載，3）個人遺伝情報の取扱いの原則について記載，4）遺伝カウンセリングの原則について記載していることである．

遺伝カウンセリング

遺伝子医療の課題として，遺伝カウンセリングの十分な実施，遺伝子検査の標準化（遺伝子検査に必要な機器・設備，検査法などの標準化），遺伝子医療を支える医療職の普及（染色体検査認定士，ゲノムリサーチコーディネーター，遺伝子分析科学認定士，認定遺伝カウンセラー，臨床遺伝専門医），DTC 遺伝子検査の評価システムなどがあり，早急に解決していく必要がある．日常診療においては，発症者の確定診断目的におこなう遺伝学的検査であっても，遺伝カウンセリング上の問題点があることを十分に認識しておく必要がある．日常診療における遺伝カウンセリング・マインド（傾聴と共感的理解）を高めることが医療従事者に求められている．

生命倫理をめぐる諸問題と今後の課題

保険会社は遺伝子の異常を理由に，医療保険の契約や加入の際に差別することが禁じられている．アメリカでは，乳がん関連遺伝子に異常のある人やその家族の 20％以上が医療保険への加入を断られた事実がある．日本においても，国の新生児検査で先天性の疾患と診断された患者が，保険への加入を断られたり，告知義務違反を理由に保険を解約されるなどの例がある．最近，BRCA1 変異，BRCA2 変異が明らかになったばあいに発症前に乳房切除，前立腺摘出をおこなったことが大きく報道されたが，生命倫理的な課題が解決されてはいない．

新型出生前診断が急速に広がっている．妊婦の血液による胎児の出生前診断が可能となる一方で，十分な遺伝カウンセリングを提供する体制とその内容が問題となっている．生命の重み付けの判断などの課題は重い．

これからの遺伝子医療は，ゲノム解析技術の進歩により，診断・治療・予防のすべての分野で個別化遺伝子医療が進むと考えられる．すでに，薬理遺伝学の臨床応用として薬剤感受性診断が始まっており，適切な治療法の選択，副作用の回避・軽減，臨床試験計画の作成などに利用されている．今後は，一人一人の全塩基配列を短時間に解析し，疾患発症リスク・薬剤感受性診断などに基づいた発症予防，治療法選択，健康指導などが可能になるであろう．最近の ES 細胞，iPS 細胞などの多能性幹細胞の開発研究の急速な展開により[3]，遺伝子治療，再生医療もより現実的になりつつある．このようなゲノム研究のいちじるしい進展により，医療のパラダイムシフトが展開されようとしているが，一方で従来の生命倫理観だけは解決困難な課題も多く，生命倫理に関する国民的論議が必要とされている．

※本論文に関連し，開示すべき COI 状態にある企業，組織，団体はいずれも有りません．

文　献

1）International Human Genome Sequencing Consortium. Finishing the euchromatic sequence of the human genome. Nature 2004;431:931-945.
2）Tsuji S. Genetics of neurodegenerative diseases: insights from high-throughput resequencing. Hum Mol Genet 2010;19:R65-70.
3）Plath K, Lowry WE.Progress in understanding reprogramming to the induced pluripotent state. Nat Rev Genet 2011;12:253-265.

Abstract

Gene mutations; up date

Masanori Nakagawa, M.D.[1)]

[1)] Kyoto Prefectural University of Medicine, North Medical Center

The advance of sequencing technology, the exome analysis using next-generation sequencing (NGS), of the human genome has dramatically accelerated biomedical research and about 2,900 causative gene tests are now available. The discoveries of the causative genes for hereditary neurodegenerative diseases accelerated the studies on the pathophysiologic mechanisms of diseases and therapeutic strategies. Genome-wide association studies (GWAS) have successfully revealed numerous susceptibility genes for “common diseases” and neurodegenerative diseases with low odds ratios associated with risk alleles. It is expected that the dramatic advance of genome analysis and regenerative medicine by ES and iPS research bring a paradigm shift in clinical practice. The nationwide discussion for biomedical ethics in this personal genome era is absolutely needed.

(Clin Neurol 2013;53:903–906)

Key words: gene mutations, next generation sequencer, exome sequencing analysis, genetic counseling, bioethics