

第4回青森県臨床内科医会生涯教育講座（講演要旨）

日時：平成25年5月10日（金）18:45～20:15

場所：ホテル青森 3階 あすなろの間

特別講演

座長 青森県臨床内科医会 会長 今村クリニック院長 今村 憲市先生

「生活習慣病と体質」

弘前大学大学院医学研究科 内分泌代謝内科学講座

教授 大門 真先生

大門先生

今村先生、どうも過分なご紹介ありがとうございます。

生活習慣病と体質、当たり前の話じゃないかなと思われるかもしれません。生活習慣病は遺伝するか？うちの家系は糖尿病の家系だなんていうお話があるように、当たり前かもしれない。では、どのように遺伝するのか？どのくらいわかってきたかほか？そして、分かった情報というのは、実際の臨床に役に立つのか？そして、遺伝情報が利用がこれからどうなっていくのか？この様な内容でお話したいと思います。生活習慣病に、糖尿病も入りますが、遺伝するか？家族歴を有する人の発症率が高い。両親共に糖尿病の場合は、日本の場合は65歳までに、40～50%の確立で発症すると言われています。一般人口での糖尿病発症率は10%ぐらいですから、4～5倍有るという事です。1卵生双生児、これはクローン人間と同じですね。1卵生双生児、遺伝子がまったく一緒の人の共に糖尿病となる一致率は、41～94%。と報告されており、2卵生双生児、これは兄弟と同じですが、その一致率3～37%より明らかに高い。すなわち、遺伝因子が絡んでいるということです。また、同時に言える事です、決してどの報告も100%ではない。遺伝子が同じなら、必ず糖尿病になるというものではないということです。生活習慣が悪いのに、生活習慣病にならない人がいますし、逆に生活習慣が悪くないのに生活習慣病になる人もいます。何故でしょう？生活習慣病になるのではなくて、生活習慣病に成り易い体質があるということです。生活習慣病という名前から、不適切な生活習慣が原因でなる病気と思いがちですが、決してそうではありません。本人が持っている体質、遺伝素因と本人が行なっている生活習慣、これが合わない、

ミスマッチがおきておこるのが生活習慣病です。このミスマッチを解消するには、自分の遺伝素因が何かというのが分からないと、どうミスマッチなのかが分からないということになります。そこで、遺伝因子と生活習慣と併せて研究することが必要になってきます。生活習慣病は、これら多くの遺伝素因と多くの生活習慣因子が合わさって起こる、すなわち、多くの原因によっておこる疾患で、多因子疾患と位置づけられます。この多因子疾患というのが、キーワードです。一つの因子で起こる病気ではない。遺伝素因も一つではなくて、多数ある。

まず、遺伝素因、体質とは何か？それから体質と病気の関連について、お話ししたいと思います。体質とは、生まれながら持っている個人の特徴、個性です。マスコミとかで出る、体質改善は療法等の様に変える事の出来るものでは決してありません。医学の上では、体質とは、遺伝的素因という意味で使います。親から子へ伝えられる素因、遺伝子の違いによって決められているものです。病気の発症や増悪に関与している因子は、この遺伝要因の他に環境要因、生活習慣要因があります。人の体は40兆個の細胞からなり、各細胞の核に遺伝子が凝集されています。遺伝子はDNAという物質で出来ており人体を作る設計図です。二重らせん構造を取っていますが、人の場合、DNAの二重らせん上には、遺伝子をコードする文字が30億個並んでいます。この文字は、ただ羅列されているだけにも見え、どうして設計図になるのか？どのようにして働くのかと不思議かもしれません。コンピュータのプログラムは皆さんよくご存知のように2進法ですね。ゼロか1か。ゼロ1ゼロゼロゼロゼロ・・・こんなふうに並んでいます。一見何だかわかんないですが、実はそれはエイトビットというコンピュータであれば、8文字ずつ区切って動いているわけです。エイトビット1バイトという形にして、1バイトの単位で意味を持ちます。DNAにはA T G Cと4つの核酸があって、4進法で遺伝子はプログラムされています。4進法でエイトビットではなくて、3つずつが組み合わせになっています。この3つの塩基を1コドンといいまして、これ1つ1つが対応するアミノ酸をコードし、対応するたんぱく質の設計図になります。人の遺伝子は30億塩基だといいましたが、コドンになおすと、10億コドン、もしこれをコンピュータに例えると10の9乗ですので、1ギガです。1ギガバイトのコンピュータ、これは10年前だったらすごいコンピュータという話でしたが、今だったら、その辺で簡単に買えると、その位のプログラムでしかないのです。それでも、その機能を解明するのはとても難しいということです。コンピュータのプログラムは我々が作ったものですが、自然が作ったプログラム、遺

伝情報を全部くみ取ってみるというのは、多くの方々が一生懸命研究していますが、なかなか至難のワザです。遺伝情報の解釈です。コドンを構成する3つの塩基が1つのアミノ酸に対応しますので、遺伝情報としては塩基の連続は3つ、3つ、3つとコドンに区切られ、1つ1つのコドンに対応するアミノ酸、例えば、アラニン、アルギニン、グリシンとこういうふうになっています。ここの塩基1文字がGからAに変わると、これは変異したということになります。違うアミノ酸をコードするものに変った場合、ミスセンス変異といいます。あるタンパク質を構成する多くのアミノ酸の内1個が変わったという形になるので、この形の変異の影響はわずかです。しかし、例えば、塩基の間にAという塩基が入ってしまった、挿入されると、その場所のアミノ酸がリジンに変わるというだけではなくて、そこから後ろの塩基が1つずつずれ、そこから後のアミノ酸がみんな変わっていきます。これをフレームシフト変異といい、大きな変異を招きます。すなわち、どのような変異が起こるかという事もポイントで、蛋白質のコードの変化に大きく関わっています。因みに直線的に塩基が並んでいるのがDNAですが、染色体という用語も良く耳にするかと思えます。この染色体と遺伝子の関係はどうなっているんでしょう。実は染色体というのはたとえて言うと糸巻です。糸巻に巻きついている糸が、遺伝子がのっているDNAそのものです。糸巻の数が23対あるというのが、人間の遺伝子です。大きい糸巻から順番に1番から22番まで名前がついており、他に、性染色体XとYがあります。染色体は、お父さんからきたものとお母さんからきたものが対になっています。対の片側のセットを1纏めにハプロイドという言い方をします。このハプロイド1つに入っているDNAの塩基の数が30億塩基ということです。1つの細胞にはハプロイドが2つはあって、デプロイドゲノムといいます。合わせて、1つの細胞は60億塩基対のDNAを持っているということになります。ゲノムプロジェクトという言葉がよく使われましたが、このゲノムという言葉はそもそも遺伝子、geneと染色体、chromosomeという言葉から作られた造語です。合わせて作ったものですので、ゲノムといった場合は遺伝子だけを意味している訳ではありません。遺伝子と染色体も含めた、遺伝子以外のところも含めた全体の事を意味しています。ゲノムは30億塩基対でできていますが、実は遺伝子がある所はこの3%しかなく、数え方はいろいろありますが遺伝子の数は2万3千-3万個ぐらいしかありません。ゲノム全体の50%以上は反復配列という同じ塩基配列がくり返し入っています。この部位は、何をしているか分からない。もしかしたら寄生しているんじ

やないかと。寄生した遺伝子がいっぱいはいっているんじゃないかと、そういう説もあります。実際には、この僅か3%位の領域しかタンパク質を構成していない訳です。

人と猿のゲノムはどのくらい違いますか？1%です。チンパンジーと1%。この1%の違いがチンパンジーと人間を分けるということで、チンパンジーのゲノムプロジェクトというのも行なわれ、既に終わりました。人とチンパンジーのゲノムを比較して、その違いから何が猿と人を分けたかというのを明らかにしようという研究も動いていますが、まだ明確には分かってはいません。では、AさんとBさんはどれだけ違うか？人同士の個人差はどのくらいあるか。0.3%ぐらいです。チンパンジーとは1%、あなたと私は0.3%。この違いは大きいのか、小さいか？この違いが一人一人の顔の違い、あるいは病気のなりやすさ、そういうものをつかさどっており、この違いを遺伝子の多型といいます。この多型がある程度の表現型の違いになった場合は、明確に見てとれる個人差ということになります。例えば、ある薬に対して副作用が出る人がいますが、そういう人はその薬を使った時だけ表現型の違いが出ます。その薬が使われるまでは全く普通の人と変わらず遺伝子多型の影響はなかったわけです。実際の表現型の違いとしては明らかになっていない遺伝子多型がほとんどですが、この例の様に、普通に生活している分には、全く違わないが、何らかの役割を果たしている遺伝子多型が多数あると考えられており、これら多型が個人差を司っています。

遺伝子多型には、ここにあげた様に種々のものがあります。単塩基多型というのは、1つ塩基が他のものとおきかわっているもので、これは500~1000塩基に1つ程度あって、これだけで0.1~0.2%位の違いとなります。それからインサクションディレイション多型といって1~数10塩基が入っている場合、或は入っていない場合というもののや、もっと数個から数10塩基のものが繰り返して入っていて、その個数がある人では4個で、ある人では6個、ある人は8個というふうに違うというVNTRもあります。マイクロサテライトといわれる2~4塩基の繰り返し、例えばCG2塩基の繰り返し、CGCGCGCGという塩基配列が入っておりCGの数が個人間で異なるもの、それからもっと大きな領域です。1kbp以上の長い領域の1細胞当たりのコピー数が個人間で違うもの、1個入っている人、3個の人、4個の人と、そういうコピーナンバーバリエーションというものがあります。こういうものを全て調べて総当たりに疾患との関連を調べる事が考えられますが、技術的にどこまでできるか問い事がポイントです。ところで、遺伝子多型と似た言葉、遺伝子異常という言葉もよく出てきます。この異常と多型はどう違うのかと言うと、遺伝子異常

というのは遺伝性疾患、単一遺伝性疾患の病因となる遺伝子の変異です。一般的に頻度は1%以下と、稀です。遺伝子異常はその遺伝子変異があれば、必ず病気になるというものです。一方、遺伝子多型は個性をつかさどるもので、遺伝子多型は病気へのなりやすさ、罹患率を高め危険因子となるものです。遺伝子多型の頻度は1%以上と高頻度であるのが通常です。2型糖尿病、生活習慣病の遺伝素因としては、この遺伝子多型が関与する事になります。体質と疾患の関連ですが、病気というのは、心臓の病気であるとか、呼吸器の病気であるとか、臓器系統別に分けて考えられます。一方、遺伝子の観点から見ると、一個の遺伝子の異常により起こる疾患、単一遺伝性疾患と多くの遺伝子が絡む病気、多因子疾患に分けるということができます。さきほど病気は遺伝的素因と環境生活要因が相まって起こるんだといいましたが、これを図にしてまとめました。交通事故は、環境要因だけで起こるので、100%環境要因が原因。単一性遺伝疾患、例えば、ハンチントン舞踏病とか、ABOの血液型とか、は100%遺伝因子で起こる。では、生活習慣病はどうか？遺伝的素因が半分と環境生活要因が半分。しかもある程度幅をもって書きましたが、ある人は生活習慣要因が多いし、ある人は遺伝素因が多く関与しています。この様に同じ糖尿病といっても遺伝素因のかかわり具合は人それぞれ一人ずつ違うというのが特徴で、ここが生活習慣病の遺伝素因の検査を調べる上での難しい所になります。単一性遺伝疾患は、例えばお父さんからもらった遺伝子とお母さんからもらった遺伝子がありますが、このラージAというのは病気になる遺伝子異常だとして、子どもにお父さんとお母さんからきたAが重なったら子供は病気になります。それ以外の人は病気にならない。これが単一性遺伝疾患ですね。これは劣性遺伝の例で、メンデル遺伝方式で遺伝しますので調べやすい例です。単一性遺伝疾患の例を挙げます。これで筋ジストロフィーですが、ジストロフィン遺伝子の異常で、また血友病は第8因子の異常で起こります。一方、多因子遺伝疾患は多くの遺伝素因に環境生活習慣が加わって起るもので、糖尿病、高血圧、癌等、種々の病気があります。遺伝因子に加えて、生活習慣等の環境要因も合わせて考えなくてはいけない、そこが難しいところです。もう一度繰り返しになりますが、遺伝子異常はその遺伝子変異があれば決定因子として働いて病気になる。遺伝子多型は、遺伝的バリエーション、個性、であり、病気に成り易さに関与する危険因子として働いているという事です。あくまでも危険因子で決して100%病気に成るという事を意味する物ではありません。それに加わる他の因子をコントロールできれば病気の発症を抑えることが出来ます。では遺伝因子は同の様に生活習慣病と関連ですが、いくつかの遺伝因子が生活習慣

病に同じように働くのではなくて、遺伝因子毎に寄与する程度は異なる。強く働いているものから順番に見つかる事が多いが、関与する遺伝因子が多いと、個々の全体に占める関与する度合いはあまり大きくはならない。また、関与する形式だが、他の遺伝子を介して働いたり、或は正に関与する遺伝因子をブロックする、働くのを抑える、すなわち保護的に働いたりとか種々の作用があり、こういう点も含めて全体的に統合的に調べないと実臨床に役立つレベルの結果を出すのは難しいかもしれない。

多因子疾患は多くの遺伝因子と環境因子が重なって起るんだと言いましたが、これは二つに大別されます。量的形質と閾値形質に分かれます。量的形質というのは、危険遺伝因子が増えれば増えるほど数値が悪くなるというものです。血圧とか血清コレステロール値、は量的形質になります。ところが、糖尿病は閾値形質なんです。すなわち、脂質異常症と糖尿病は全然カテゴリが違うものであるということです。閾値形質とは危険遺伝因子の効果がある一定基準、閾値と言いますが、閾値を超えると発症するというもので、てんかん、口唇裂、尿道下裂、等が上げられますが、それと同じカテゴリに糖尿病は入ります。糖尿病は、血糖値は一定に保とうという体のメカニズムがあって、それが破たんして起る病気ですが、脂質コレステロールの値は一定に保とうというメカニズムはあるわけではなくて、環境要因、要因に基づいて上ったり下がったりしている、その結果として発症する脂質異常症とは全然違うものであるという事です。この閾値形質と量的形質の事をも図で説明します。量的形質と、例えば身長等が高くなるという因子を多く持っている人の割合は少なく、平均的な数を持っている人が一番多い。遺伝因子を保有している数の多寡の頻度は、この様に正規分布しており、それに対応する形で身長が高い人低い人の数も分布する、こういう形になっているわけです。閾値形質ではどうかというと、実は例えば糖尿病になりやすい遺伝子をいっぱい持っている人はすくなくて、平均的な人が一番多いという、先ほどの量的形質と同じような正規分布をしています。違うのは、ある一定の閾値を超えた人だけが糖尿病になるという点です。これが閾値形質です。この閾値というのは、実は環境要因の影響で少し動くと考えられます。閾値がそんなに大きく動くわけがないじゃないかと思いますが、実際、少ししか動かないのかも知れません。しかしながら、糖尿病、生活習慣病等の有病率の高い疾患では、この大きいところのスロープのところで閾値が動くので少しの動きでも患者の数に大きく影響を与えると考えられます。稀な病気では、低いスロープの所に閾値があるので、ちょっとした閾値の動きは、ほとんど患者さんの数には影響しません。

ところで、糖尿病の遺伝因子を考える時に、とても難しい問題があります。閾値を越えたら糖尿病になりますが、その形式が一人一人違うという事です。閾値より上になると糖尿病になるんですが、Aさんは一つの因子で閾値を超えちゃった。これは単一遺伝性疾患に伴う糖尿病で、MODYと言われる病気等です。Bさんは3つ重なったらなったと。これは多因子ですね。Cさんは5つ重なったら閾値を超えた。しかしながら、よく中身を見るとBさんとCさんには違う遺伝因子が重なっているわけです。そうすると、ある遺伝因子を危険因子だして調べ、Cさんにないから、Cさん大丈夫と、こんなことは言えないわけです。たまたまこれを調べると、二人共にあったから、この二人共糖尿病に成り易い体質だろうというような事も言えるかもしれませんが、要は糖尿病とひとくくりにいっても、その背景にある遺伝因子は一人一人異なるという事です。遺伝因子の種類も異なるし、組み合わせも異なるので、体系的に考えていかないと、なかなか糖尿病の遺伝因子というのを明らかにしていくことはできない。現在、それが十分にできていないので、あまり一般臨床にはおちていないということです。遺伝背景がことならないので、有病率が現在増えていることをスライドで説明します。閾値を超えたこの二人だけが、糖尿病を発症するという状況でしたが、生活習慣が悪化して閾値が下がると、遺伝因子は変わらずとも。ここから上の人みんな発症する事になります。遺伝的な背景は、全く変わらないのに糖尿病の数が増えてきているというのは、こういうことですね。700~800万年前から猿と枝分かれして、現生人類が生まれてからまだ15万年ぐらいしかたっていないと言われていています。飽食になってこんな状態になったのは、ごくここ100年ぐらいで、遺伝的な素因は全く変化していない。そこに環境要因が加わってきて、それで糖尿病がどんどん増えている。環境による閾値の低下、それに対応するような遺伝子の変異は追いついてはいない。それもあって糖尿病の人数はうなぎ上りに増えて、予備軍も増えているというのが現状です。公衆衛生的に言うなら、環境因子を抑えてやれば、こっちに戻れるんじゃないかということになりますが、確かに一般論としてはそうですが、個々の人にとってはどうか？その答えは出ていません。

遺伝因子はどのぐらい分かってきたか？先ほど言った、種々の遺伝子多型を全部調べればいいのかも知れませんが、現実的には難しいです。単一遺伝子病の場合は、少数の大家系で連鎖解析を行います。ある病気、ハンチントン病の家系で3世代、4世代にわたって、多くの患者さんを調べて、その中で全ての患者さんが持っている遺伝因子の異常はどれかと言うことを調べます。単因子疾患の場合は、以前は罹患同胞対解析というのが盛んに行なわれ

ました。同じ病気になっている兄弟のペアを集めてきて、兄弟間で持っている遺伝子の変異、遺伝子の型に偏りは無いかという事を調べました。最近、症例対象関連性解析というのが主です。患者さんと患者さんでない群を集めてきて、その間に遺伝子の多型の偏りはないかという事で調べる方法です。何故、方法が移って来たかといいますと、こっちが罹患同胞対解析という方法ですが、ここに示します様に連鎖が強ければ強いほど山の頂は高くなる。この山の中に病気に関連する遺伝子があるという事がわかるわけですが、横軸でしめされるその範囲が問題です。その範囲は、この山全体の距離10～20センチモルガンと書いてありますが、10～20ミリオンベースペアという広大な領域となります。いくなれば犯人は青森県のどこかにいる事を見つけたという研究です。当時はこういう研究がいっぱい出たんですが、じゃ、その中のどいつ？というのがまったく分からなかったんです。この罹患同胞対解析の中でやって、本物までいきつきましたというような報告がほとんどないのが現状です。症例対象関連性解析には、単塩基多型、SNP というものを用います。これだと数十から数百キロベースペア、このぐらいの範囲に犯人はいるということがわかります。つまり、犯人は青森市の駅前周辺にいる、それぐらいまでわかります。これでもまだ分かってはいない訳ですが、駅前周辺にいる人をみんな見てみようというようなことは出来ます。ただし、罹患同胞対解析だとわずかに400ぐらいのマーカーを使って、人の遺伝子全体を調べることができましたが、症例対象関連性解析だと数十万のマーカーが必要で、以前だと不可能だった訳ですが、DNAチップという技術ができて、いっぺんに数十万塩基を調べることができるという事になって、症例対象関連性解析が爆発的に行われるようになってきました。単塩基多型、SNP を図に示します。こういうことで、A氏とB氏で遺伝子の塩基配列が並んでいますが、ここの場所がちょっと違う、これが単塩基多型です。例えばお酒に弱い・強いという事に関係するアルデヒドデハイドロゲネース遺伝子の多型を予め調べておけば、酒を飲まなくとも、酒に強いかわかるということになります。こういう変異をどうやって症例対照研究で見つけるか？実際にやっていることは実に単純です。例えば、糖尿病の人を100人集めました。糖尿病でない人、正常な人を100人を集めました。ある遺伝子多型で分けました。そうすると、黄色い型を持っている人が60人で青い型が40人でした。対照の方では黄色い型が40人で、青い型が60人でした。糖尿病のほうで黄色い方が多い。だからこの黄色い型を持っている人が糖尿病になりやすいんだというのが関連解析ですね。これが確からしいかというのをp値というもので、統計学的に出します。p値は0.05を下回る

と、一般的には確からしいと言っています。では、関与する程度ですが、オッズ比、というもので表します。この数字だけを見ると、60と40ですので、一般的な感覚としては1.5倍じゃないかというふうに思いますが、科学的な評価ではオッズ比というもを用います。論文の中に出てくるオッズ比というのは、ここに示したオッズの比で、実は1.5倍ではなくて各群のオッズの比、すなわち60/40割る40/60で、2.25という値になります。オッズ比が2.25というふうに出た時はこのぐらいの差という事です。そうするとオッズ比が1点なんぼというと、ごくわずかしかならないという事が分かるかと思えます。オッズ比が2.25とは、決して2.25倍じゃなくて、じっさいはこんな割合なわけです。すなわち、オッズ比というのを、そのまま単純に何倍という型で見るのではなく、割り引いたイメージで捉える必要が有る。関連解析の方法としては、このスライドに示したように種々ある。糖尿病との関連が疑われる伝子を調べる候補遺伝子法、網羅的に全部遺伝子を調べるという方法、大規模に調べるが機能的に関係しそうなものに集中してやろうという方法がある。そして、関連することが分かった遺伝因子については、次に実際に糖尿病と関係する役割をしているかどうかを機能解析にて確かめる事で、原因遺伝因子であるかがはっきりしてくる。

実例としてあげますが、私がやったもの、及び文献的な物も加えてお話します。 β 3アドレナリン受容体は、熱産性、脂肪分解に絡み、本遺伝子のノックアウトマウスは肥満になる。そこで、人の β 3アドレナリン遺伝子の多型と肥満、糖尿病との関連を調べた。 β 3アドレナリン遺伝子の64番目のアミノ酸がトリプトファンとアルギニン多型があり、アルギニン／アルギニン多型を持っている人は肥満にも糖尿病にも明らかになりやすいということがわかった。糖尿病になると、酸化ストレスが増えますので、DNAは障害され細胞死に繋がって β 細胞の機能障害に陥る。しかしながら、この現象がストレートにおきないようにDNAを修復するという酵素の活性が高まっていて、ブレーキをかけるということが糖尿病ではおこっている。そこで、この酵素がうまく働かないという多型を持っている人は、より糖尿病になりやすくなるのではないかという仮説を立てて解析を行った。この酵素ヒューマン8オキソグアニンDNAグリコシレース、hOGG1と言いますが、その多型セリン326システインのシステイン多型を持っている人は、オッズ比で2倍位糖尿病になりやすい。しかも他のここに示した因子で補正してもなりやすいということがわかりました。また、単塩基多型のみならず、ACEのインサージョン／デリーション(I/D)多型での解析も同様に行いました。ACE遺伝子のイントロンの16番にAluとい反復配列が入っている人と、入

っていない人がいます。この入っていないタイプ人ではACEの酵素活性が高いということがわかっていますので、この多型を持っている人はACEの濃度が高くなり、レニンアンギオテンシン系が活性化されて糖尿病発症に繋がるのではということで調べたら、このDD多型を持っている人では糖尿病の頻度は明らかに高いという事が分かった。また、この違い、例えばDD多型を持っている人は、持久力が落ちるとの報告もあり、身体活動量あるいは食事、またACEなので高血圧の有無等も関与すると思われるが、これらの因子で補正しても本多型は有意に糖尿病と関係している事が分かった。このように関係しそうなもので調べるという候補遺伝子アプローチというもので、いくつかの遺伝子多型というのも見つけてきましたし、他にも報告は山ほどあります。網羅的な報告はゲノムワイドアソシエスタディ、GWASといわれるものが行われています。2007年に糖尿病に関係する遺伝子をGWASで解析した報告が、ネイチャーサイエンスに3報連続出た。GWASとは、ゲノム全体にわたって、30-100万SNP、30-100万のマーカーを網羅的に解析し、糖尿病に関連している遺伝因子を見つけようという方法です。関連の確からしさはp値で見えますが、低ければ低いほど確からしいとなります。p値が0.001というのは、10のマイナス3乗という言い方になり、この図ではマイナス3乗ということで、3という値で表示されます。10のマイナス6乗では、0が6つ並んだという事ですが、この図の上にいけばいく程、p値が低い、すなわち、それらしいということになります。ほとんどのマーカーは、10のマイナスの2乗、3乗、このあたりにはいってきますが、一部こんな突出したものがありますね。こういうものが糖尿病に関連しているものとして判断されます。因みにこの図の横軸の番号は染色体の番号で、その上実際のマーカーの解析結果を染色体上の位置にあわせて表示したありますが、この様にビルが林立しているように見える、マンハッタンにビルが並んでいるように見えるということで、マンハッタンプロットというふうに名前がついた解析法です。GWAS解析は、2007年に始めて発表されて以来、2012年には少し頭打ちになりますが、報告が多数出て来ています。その結果分かった遺伝因子は、この図に示す様にこんなに積み重ねられていますが、この図で見て欲しいポイントは個々の遺伝子の名前ではなく、オッズ比です。認められた遺伝因子の、平均オッズ比は1.2、このぐらいしかないんです。さっき言った様に、危険度というものと、オッズ比は大分違います。GWASでいろんな遺伝因子が見つかったと、糖尿病と病因が分かったと、たまに新聞やメディアに大々的に出たりしますが、このぐらいのインパクトのものということです。ラージスケールで行う方法ですが、先ほど

の1個、1個でなくて、多数に一遍に行う候補遺伝子解析です。ソリューション、液体の中で行うラージスケール解析は、私たちも行いました。舟形町の糖尿病と糖尿病にならない人を集めて704個の遺伝子のスニップ2039個というのを調べてみましたところ、ここに示した遺伝子が糖尿病に関連しているという事がわかりました。SU剤の受容体とか、解糖系の酵素アルドラーゼBとか、もっともらしいものが含まれていますが、この中のABCA1というものに関して更に解析しました。この遺伝子は200塩基対ぐらいある大きな遺伝子で、この中の34個のマーカーを調べ、このマーカーのを組み合わせても解析するという、ハプロタイプ解析も加えました。実は、遺伝子というのは親から子、子から孫、受け継がれている間このままいくのではなくて、お母さんからもらったものと、お父さんからもらったものが交差という言い方をしますが、混じって子供に伝わります。そっくりそのまま遺伝して行く訳ではなにのです。混ざり方ですが、すべてが混じるのではなくて、断片的に混ざります。年代が経てば経つほど細かな断片として混ざる訳ですが、繋がっている場所、これをLDブロックといますが、このLDブロックを解析をしました。この図で示す様なLDブロックをつう認めましたが、一番5‘側にあるLDブロック、これが糖尿病とすごく関係しているということがわかりました。このLDブロックは、SNP1 (C/G)とSNP2 (C/G)の組み合わせですので、単純には4つの組み合わせがなくてはいけないわけですが、ハプロタイプ解析を行ったところ、実際は3つしか組み合わせがない。このハプロタイプの3番というのが、糖尿病と強く関係しているということがわかりました。しかしながら、このような液体で行う解析は数千マーカーが限界です。最近ではメタボチップという、やっぱりDNAチップを使い、機能的に関連する多数の遺伝子をチップの上にのせてやるというようなことが行われ出しています。例えば、この手法で、2012年ですが、今までのGWASで分かっていたもの以外に更に10個見つけた。メラノコルチン4のレセプターもそれだったという報告がされています。更にタンパク質の機能が関連するもの同士を系統樹で描くことができますが、その中で既に糖尿病に関連しているという事がGWASでわかっているとか、個々の研究から分かっている遺伝因子をマークし、既報の因子と密接に関連している因子を抽出するという事も行われている。例えば、この図に示した、CREBBPが挙げられる。

いろいろな研究があって、いろいろな発表があってこの分野の研究は進んでいると単純に考えて良いのか？候補遺伝子アプローチで見つかっているものは、多数ある。PubMedでの報告を検索するだけでも7千とか、そういうレベルででてきます。GWASでも75

位あるかもしれないですし、前述のラージスケールで10個プラスにしましたという報告も最近出ましたし、山ほどある。それで臨床に役立つのかというところがポイントになります。見つかった遺伝子多型は個別指導に使えるか。これは必ずしもそうではないというのが、現状なわけですね。何故だろうか。例えば前述の $\beta 3$ のアドレナリン受容体、この多型は肥満及び糖尿病の危険因子として臨床応用可能か？これは肥満因子という名前で“あるある大事典”とかそういう番組で大々的に取り上げられて、若い女の子をつかまえて、「あなた肥満遺伝子を持っているから肥満に成るよ」というようなことをまことしやかに言って、「キヤ一怖い」とか言ってやっていた遺伝子です。全然使えないです、こんなものは。我々がやったような集団的遺伝医学研究からは $\beta 3$ アドレナリン受容体の多型は確かに肥満及び糖尿病の危険因子ですが、しかし一人一人の人で本遺伝子多型の有無で、その人の危険度がどの程度かわるか不明なんです。何故だろうか？一番最初に言ったこれですね。多因子疾患なわけですね。つまり、糖尿病も肥満も1個の遺伝因子なるわけではないんです。危険遺伝因子は多数あるのに、これ1個をもってものを言おうというのは難しいということです。又更に、この遺伝因子を相互作用、遺伝子遺伝子相互作用や環境因子の相互作用、遺伝子、環境因子の相互作用が大事です。こういうものをふまえないと、まったく使えないというのが、現状なわけですね。そういうものを踏まえた研究はないかと言うと、実はこの遺伝子環境相互因子なんていうのは、昔から動物実験等で言われていたし、最近の研究でもよく分かってきたわけですね。例えばアディポネクチン、これは善玉のサイトカインとして有名ですが、これのノックアウトマウス、アディポネクチンをノックアウトしたんだから、ひどいものになるんじゃないかと思うかもしれませんが、実はたいした事がおきません。この図のChowと書いているのは正常の食事を食べていたネズミです。ノックアウトしてもインスリン抵抗性はあがらないし、血糖値も正常なんです。全然糖尿病にも何にもならない。だけど、高脂肪、高ショ糖食を食べさせると、初めて血糖値が上がって糖尿病になります。インスリン抵抗性が上がって血糖糖尿病になるという事がおこるわけですね。つまり環境負荷がかからないと、アディポネクチンがノックアウトと、こんなにすごい変異は人では考えられないですが、こんなひどい異常があっても糖尿病は起きない。また逆にインスリン受容体を非活性化する、インスリン受容体の活性を落とす作用が有るPTP1Bのノックアウトマウスでの研究では、インスリン受容体活性化されていて非常にいいじゃないかと思われそうですが、正常食で食べている限りはノックアウトした方、ノックアウトされていない方、血糖値は変わらないわけですね。高

脂肪食を食べさすと、正常の方は血糖値が上がって来るんですが、ノックアウトしているほうは、血糖値が割と低めに保たれているということで、これによるいい面というのは、高脂肪食を食べてはじめて見えるということです。GIPの受容体のノックアウト。インクレチンの話でいっぱい出ていますが、正常食を食べている限りは、ノックアウトしてもインスリンの分泌は変わらない。ところが、高脂肪食を食べさすと、正常なネズミはインスリンをいっぱい出すんですが、ノックアウトした方はインスリンが出せないで、血糖値が上昇する。ノックアウトと言う、こんなにひどい遺伝子の異常があってもその違いを出すには、高脂肪食、あるいは高ショ糖食とそういう環境負荷をかけないとわからない。それはネズミの話で人では違うんじゃないかとも思うかもしれませんが、TCF7L2というものの遺伝子多型で調べた人での報告があります。この遺伝子多型は、GWASといった大規模なスタディで、糖尿病と関連するということはわかっていますが、それが環境要因とどう関係するかということで、DPPスタディというアメリカでの研究にあてはめてみたものです。プラセボを飲ませた人では、確かにTT多型の方は、IGTから糖尿病になる割合が明らかに高いんですね。なのでこのTT多型を持っている人は糖尿病に成り易いという事は確かだろうが、生活習慣介入群だとまったく変わらないというデータも出ております。すなわち、生活習慣介入すれば、この糖尿病になりやすいという遺伝子多型を持っていても糖尿病にならないという事です。ところで、この研究ではライフスタイルは包括的に介入したわけですが、どう介入したら本当にいいのかということの答えはだしてはくれませんでした。

遺伝子型を考慮した介入方法に関しては、私達も解析してみました。これは私達がグアニンヌクレオチドバインディングプロテイン3遺伝子多型と糖尿病の関連をみたという研究ですが、このGNB3遺伝子のエクソン10というところに糖尿病、血糖値と関連する遺伝子多型が複数ありました。これがいわゆる一番有名なタグスニップというのですが、これを用いて糖尿病との関連性を環境を絡めて調べました。このGNB3遺伝子多型というのは、ソディウムプロトンエキスチェンジャーというものの活性化を促し、塩分の吸収に関係すると言われているので、塩分摂取量に分けて調べましたが、塩分摂取量は高い群ではこの遺伝子多型では、実はヘモグロビンA1Cも血糖値も変わらないんです。しかしながら、塩分摂取量が少ない群だと明らかに有意に違うということがわかったわけです。すなわち、このTTという多型を持っている人こそが塩分制限すると、「あなたはいいですよ」というふうに推奨することができる人たちであるということです。逆に言うと、AA、ATという型の人達に

推奨してもあまり効果がないかもしれないという事です。すなわち、生活習慣としての塩分摂取量の多寡は問題がないと言える人たちが分かったということです。こういうことを細かに積み重ねていかないと、なかなか遺伝子多型の利用を実臨床までにはもってこれない。

遺伝子解析の現状は、期待外れのようにであると。なぜかという、あまりにも多くの遺伝因子が報告された。それから、関連する個々の遺伝因子のインパクト、オッズ比が小さい事です。1点なんぼと、その程度だと、少なくとも個々の遺伝子多型を使って臨床的に意味のある事を言うのは難しいかもしれない。しかしながら、先ほど私が示したような環境因子とあわせると個々の遺伝子多型でも使えるかもしれない。さきほどの結果だと環境因子とあわせてオッズが2を超えるくらいになりますので、いいかもしれない。しかしながら、現状ではそのようなデータは揃っていないが、現在ある遺伝子多型を何とか利用するにはどうしたらいいか？多因子を統合するというのが一つの解決法。統合して危険度を推定する有用な方法、これを見いだす必要があるんですが、現実では確立していない。既報の遺伝因子の単純な組み合わせでは、遺伝率の多くても5%ぐらいしか説明ができないと言われていています。そういう事もあって、日本糖尿病学会学術総会で遺伝因子の解析報告は現在絵減少傾向です。遺伝子をキーワードに発表数をみると、2000年ごろに大きく増えました。ゲノムプロジェクトのドラフトが、この年に出たんですが、そして2年後にゲノムプロジェクトの完了宣言が出ましたが、遺伝子の発表はその後減少してきているというのが現状で、セッションとかそれに参加する人達とかも随分減ってきて、すごい淋しい状態になっているというのが現状です。ただし、将来的にブレイクが必ず来ると思います。

糖尿病の病因遺伝子はどの位あるか。我々が研究を始めたときには、数個あって、ジグソーパズルに例えると数個のピースを明らかにしたら、全体図がわかるんじゃないかと思っていたら、その数はどんどん増え、10個位あるんじゃないか、100個ぐらいあるかもしれない、数100個あるかもしれない、なんだかよくわからないぞというような現状になってきました。多数の遺伝子が関与している。実際数は不明だし、現在どのぐらい分かっているか、全体像がどの位わかっているのか全くわからんない。また、さきほど言ったような環境因子、こういうものも重なっている、実は単純なジグソーパズルのようは平面ではなくて、立体的に重なっているんじゃないか。実はこのスライドに示すようにこんなふうな立体像でみないといけないんじゃないかと思われる。単純に平面的に見たのとは異なり、

実は中に中庭があったりとか、花が咲いていたりとか、そこまでいかないと実臨床まではもっていけないと思われます。何でそういう状況になったか。現在、多因子遺伝の病気の病因の主体としてコモンディジーズ、コモンバリエーション仮説と言って、一つ一つの効果は小さいけれども、高頻度の多型が多く関与しているという仮説が研究の中心となっているが、この仮説での説明はあまり出来ないのではとの考えもある。レアバリエーション仮説という別の仮説、効果は大きいが高頻度が低い多型、これが病因の主体であるとの仮説だが、この仮説に沿っての研究はまだあまり進んではいない。それから、スニップという多型でみているのが主である事も問題かもしれない。1塩基の変異という小さな多型でみっていますが、実はもっと大きな遺伝子の構造異常、何キロという大きさの構造異常が関係しているんじゃないか、こういう説もあります。一方、この主体となるコモンディジーズ、コモンバリエーション仮説でも十分説明できるんだとの論文も近年出されています。GWASデータでこの人たちは63個の確立された遺伝子多型を認めたが、これら確立した糖尿病と関連する遺伝子多型を除いたGWASデータの糖尿病と関係していると明確になっていない3400個の遺伝子多型を用いて、その分布を見たというのがこのスライドの図です。この3400何個が糖尿病と全く関係していないのであれば、糖尿病との関連の指数はゼロを中心に正規分布でするわけですが、実にちょっと、関連する側にずれているように見える。実際のこの分布をなぞったのが、この緑のラインですが、正規分布しているとしたら、この青いラインで少しずれている。このずれているのを埋めるには、この赤いラインで示した分布のかたまりが必要だろうとの事です。この赤い分布にあたる数が、なんと488個にもなるというような論文があります。つまり、やっぱり病因となるコモンバリエーションはたくさん埋もれていて見つかっていないだけではないかと。しかし、この研究では、これだけ多くの遺伝子多型が関与していると言っているだけで、一つ一つの遺伝子多型が何かは全く特定していない。しかしながら、こういうものもふくめて、どれだけ説明出来るかを調べたら、63%ぐらいあるんだというような報告もされています。すなわち、コモンバリエーション仮説で50~60%説明できると発表もされています。でも、どうやって、これら残りの因子を、missing heritageを埋めて行くかはこれからになっている。因みに、これは少し前に纏められたGWASから得られた糖尿病と確実に関連していると言われているものの一覧ですが、オッズは軒並み、1.2とか、高くても2位と、その程度です。さきほどオッズが低いから、ちょっとインパクトがね、と言いましたが、本当にインパクトが低いんだろうかという事についてお話を一つ。遺伝子の変位

が有る群とない群と、千人あたり有病数はある遺伝子の変位の有る群だと30人無い群だと10人。これは、この遺伝子変異があると3倍危険ですという話になりますが、こちらの場合、180人と100人だったら、1.8倍ですね。3倍と1.8倍。これは倍数を比べたら、3倍の方が悪いに違いないというふうになりますが、でも、ちょっとよくみると、絶対数の差は前者は20人ですが、後者は80人なんですね。つまり糖尿病のようなありふれた病気、有病率が高いものであれば、倍率は小さくても意味があるんだということが言えます。従って、オッズ比があまり高くなくとも何とかこれを明らかにしていきたいということになりますが、問題は、統合方法です。これはなかなかむずかしい。単純な事を言うと、一つ一つ関係すると認められたものを「俺、この10個選んで足し算しましたよ」という風に纏めて解析した、そういう学会報告ばいっぱいあります。いくつか選択してとという事ですが、これは足し算ですね。足し算の方法としてはジェネティックリスクスケール(GRS)というのがあって、例えば遺伝子多型を10個調べて、危険因子が6個以上だと危ないよとか、8個以上だと危ないよとか、そういうような研究があります。10個選んだ遺伝子の多型が1つ1つ重みが違うので、1つ1つに重みの差をつけるというウエイティッドGRSというものもありますが、これでも基本的にはあくまでも足し算です。掛け算、相互作用を考えるとこの事が必要でしょう。統合の計算式としては、スライドに示したように、相互作用を後ろにつけていかないといけないんですが、その統計法として、SVMとかGMDR(マルチファクタリアディメショナリリダクション)とか、こういうような統計手法が使われています。しかし、それでも結局、自分が選んでいくつかの因子しか入らないわけです。全てリスク遺伝子を盛り込んで、網羅的にやるとしたら、例えば100万SNP調べたら、2個の相互作用でも0.5チョウ通りの組み合わせがあって、現時点ではスーパーコンピュータでも解析できない。このような単純な足し算、掛け算では無理です。しかしながら、カオス理論じゃないですけども、左脳で考えるのではなくて、右脳で考えたような統計手法を統計学者がそのうち編み出したら、あっという間に解析されるかもしれないと思います。そういう方向で解析しようという数学者があちこちに居るので、近い将来そういう方法が開発されたら、あっという間にブレイクスルーできるようになるのかも知れない。DNAチップができる前、例えば一滴の血液をとって、人の遺伝子の型を調べて、それが保険診療なんかで悪用されたりしないかというような事をおっしゃる方が人類遺伝学会でもいて、そんなことはありえないよと、というような返答を学会でしていたのを覚えています。ところがDNAチップが出て、

あつという間に、それ現実的な問題として挙げられ状況と成っています。それからゲノムプロジェクトでは、2000年ごろに終了したと言いましたが、世界中で手分けして行い、総額数千億円というお金をかけてやったわけですが、今では千ドルプロジェクトというのが動いていて、千ドルで1人のゲノムを全部調べようという状況になっています。エクソンという、さっきタンパク質に関係するゲノムの領域は3%といいましたが、そのタンパク質に関係するところだけを調べるという全エクソームシーケンスは、今、コマーシャルベースでもできてまして、20~30万円払えばどなたのものも調べて貰えます。そういう時代になりました。なので、圧倒的に技術は進んできていますので、ソフトの開発は必要ですが、種々の遺伝子解析も行なわれるようになるんだろう。しかし、その時に一番大事なのは、遺伝子、環境相互関係のデータの集積、これが大事なわけです。これは決して実験室の人ではできないので、臨床科医が調べていかなくちゃいけないものです。

展望ですが、生活習慣病は、多因子病です。種々遺伝因子と環境因子の相互作用の結果、発症するわけです。どうやって予防しようか？遺伝因子の治療は不可能です。環境因子を改善させることにより、発症或は症状の増悪を予防する。そうするしかないんですが、現在は、その疾患の危険因子であることがわかっている全ての環境因子の改善を全ての人に推奨するという手をとっています。どんな人にも同じ説明、これは現実的には違いますが、優秀な臨床科医はその人の家系とか、いろんな事を踏まえて、それぞれ少し変えてやっています。この事は医者さじ加減という言葉でいわれましたが、それこそが医療はアートだということに繋がって、素晴らしいことだったんですが、それにサイエンスを持ち込んで将来的には個々の人が持つ危険因子、遺伝因子の確認の上、個々の人に応じた環境因子の改善の推進をする事が出来るようになると思います。これは、オーダーメイド医療と言い、実現に繋がっていくんだということです。例えて言うなら、ある40歳の男性の遺伝因子を解析し、生活習慣の調査も行う。現状のままだと50歳の糖尿病発症リスクは30%だよ、60歳では50%だよ、でもここで体重を5キロ減らしたら、そのリスクは50歳で20、60歳で30%になる。どうしますか。そういうようなことがお話しして、本人がこのぐらいしかよくならないなら嫌だ、俺は太ったままでいるというふうにするか、どうか。そういうのは、ご相談の上で患者さんが選択するというようなことになるんじゃないかと思います。オーダーメイド医療の遺伝子解析の技術、ハード面はもう十分進んでいます。現在、ソフト面で問題が残っていますが、でも、遠いようにも思うかもしれませんが、ある1つの技術革新がき

たら、あっという間に進むというのは、今までの、さきほどいったDNAチップの件でもそうですが、経験していることですし、10年ぐらいしたら、具体化されるかもしれないというふうに思っています。

以上、ご清聴ありがとうございました。