

テーラーメイド医療

～糖尿病における現状と展望～

新連載としてスタートしました！本連載では、「次世代の糖尿病テーラーメイド医療」について、基礎から臨床応用まで解説いたします。企画編集は、実際に1型糖尿病研究を通じてテーラーメイド医療を実践されている池上博司先生にお願ひし、初回は本連載にあたってその背景や今後の内容をご紹介します。本連載にぜひご期待ください！

第1回 I. テーラーメイド医療に必要な基礎知識

1. 総論： テーラーメイド医療実現のための 基礎理論

Key Word

- ・ヒトゲノムプロジェクト
- ・ゲノムワイド関連解析
- ・全ゲノムシーケンス
- ・ファーマコゲノミクス

執筆



前田士郎 (Maeda Shiro)
理化学研究所ゲノム医科学研究センター
内分泌代謝疾患研究チーム・チームリーダー

1985年滋賀医科大学卒業、滋賀医科大学第3内科入局、1990年滋賀医科大学大学院修了、医学博士、滋賀医科大学第3内科助手（1993～96年ミシガン大学病理学教室研究員）、2000年理化学研究所遺伝子多型センター研究員、2001年同センター糖尿病性腎症関連遺伝子研究チーム・チームリーダー、2008年より現職（2008年順天堂大学医学部大学院スポーツロジセンター客員教授兼任、2012年聖マリアンナ医科大学代謝内分泌内科客員教授兼任）。【研究分野】遺伝子探索を中心とした糖尿病および糖尿病性腎症の病因解明

はじめに

2001年2月にヒトゲノムのドラフトシーケンスが国際コンソーシアムチームと Celera Genomics 社の2つのグループにより「Nature」誌¹⁾と「Science」誌²⁾にそれぞれ発表された。それから10年あまりが経過し、その間、2003年にヒトゲノム配列解読完了宣言³⁾がなされ、2005年には国際ハップマッププロジェクトによって1塩基多型情報およびハプロタイプ地図の整備が行われた^{4,6)}。これらの情報をも

とに全ゲノムを網羅した疾患関連遺伝子探索（ゲノムワイド関連解析：GWAS）がスタートし、近い将来テーラーメイド医療（personalized medicine）が現実のものになると多くの研究者の期待が高まっていた。2007年にはこのGWASの成果が欧米の研究チームを中心として一気に発表され、その後も精力的にGWASは続けられており、現在までに複数の疾患について、多くの疾患感受性領域が確立されている⁷⁾。糖尿病領

域においても、2型糖尿病ではすでに50程度の感受性遺伝子領域が確立しており、この情報を用いて将来の発症予測に役立てようとの試みも行われた。

しかし、これらの情報すべてを統合しても、2型糖尿病の遺伝的要因のわずか1割程度の寄与しか説明できず⁸⁾、臨床の現場に還元するにはほど遠い現状といわざるをえない。GWASは、ありふれた病気の疾患感受性を規定しているのはあ

りふれた個人差（多型）であるという、いわゆる common disease-common variant 仮説に立脚しており、事実 GWAS で同定された領域は単独での関与の弱い（オッズ比

で1.5未満）common variant に限定されている。GWAS が common disease の感受性遺伝子研究の重い扉を開き、大きなブレイクスルーをもたらしたことは間違いなく、一

方でその限界もささやかれている。本稿では、そのような現状を踏まえ、GWASなどを支えるゲノム研究の基本的概念とGWASに続くゲノム研究の動向について述べる。

common disease-common variant 仮説

メンデルの法則によって説明可能な単一遺伝子病とは異なり、2型糖尿病などのありふれた疾患では、遺伝的要因が存在しても単純なメンデル型遺伝には従っていないように見受けられる。これは単一遺伝子病の遺伝因子（変異）が疾患の発症を規定する決定因子であるのに対し、ありふれた疾患の遺伝因子（多型）は単独効果の弱い（オッズ比1.1～1.4程度）リスク因子にしからず

（表1）、またこのような遺伝因子は複数存在するうえ（多因子遺伝病）個々の症例によってかわる遺伝因子の組み合わせが異なるためであると考えられている（図1）。多因子遺伝病の遺伝因子はそれ自体が重篤な障害に直結するものではなく、したがって選択の影響はほとんど受けない。現代社会では糖尿病などの疾患感受性対立遺伝子として作用していても、飢餓に曝されていた時代に

はむしろ有利に作用していたために、それらの対立遺伝子が多く保存されてきたとする仮説も存在する（儉約遺伝子仮説、図2）。このような common disease-common variant 仮説に基づき、GWASでは、単独効果は弱いものの比較的高頻度に存在する複数の遺伝因子を同定することで、ありふれた疾患の複雑な遺伝的背景を解明しようとする試みが行われた。

表1 決定因子とリスク因子(1000人あたりの疾患頻度)

遺伝子変化	決定因子	リスク因子	
+	300～1000	30	180
-	0	10	100

単一遺伝子病の遺伝子変化は決定因子であり、メンデル遺伝形式に従う。一方 common disease の遺伝子変化はリスク因子にすぎず、リスク因子を持っていても疾患に罹患する割合が少し増えるにすぎない。

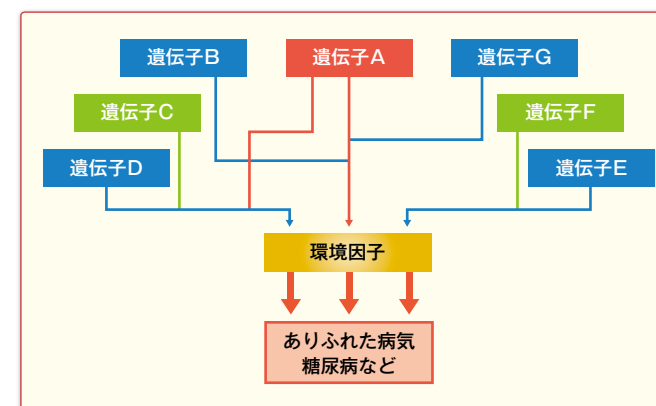


図1 遺伝因子と環境因子
common disease の遺伝因子は複数存在し、個々の単独効果は弱く、また関与する遺伝因子の組み合わせも個々の症例で異なる。さらに環境因子が複雑に関与するために、その全容解明は困難であった。

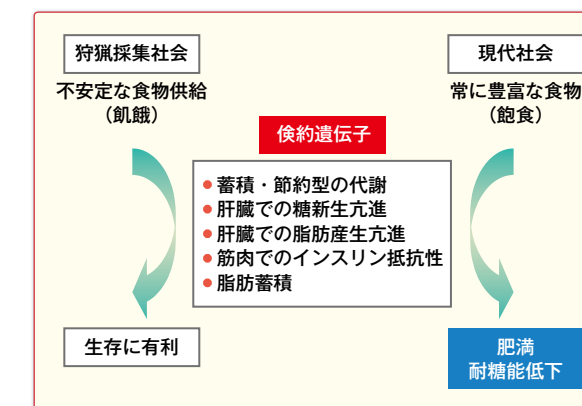


図2 儉約遺伝子仮説 (thrifty genotype hypothesis)
太古の昔、飢餓の時代では、外来から摂取した糖分などを節約する儉約遺伝子型のほうが生存に有利であり、選択を受けたために、現代でも数多くの人々が保有しているが、現代の飽食の時代では、この儉約遺伝子型は肥満や糖尿病の発症を促進しているという仮説である。