

テーラーメイド医療

～糖尿病における現状と展望～

第5回

1. テーラーメイド医療に必要な基礎知識

2. 遺伝子解析

肥満関連遺伝子の最新情報

Key Word

一塩基多型, ゲノム, 関連解析, 効果量, アリル頻度

執筆

原 一雄 (Hara Kazuo)

東京大学大学院 医学系研究科 糖尿病・代謝内科

1993年 東京大学 医学部 医学科 卒業, 1995年 東京大学 医学部 第三内科, 2001年 ヒューマンサイエンス振興財団 特別研究員, 2002年 東京大学大学院 医学系研究科 クリニカルバイオインフォマティクス研究ユニット 特任教員, 2005年 東京大学医学部附属病院 糖尿病・代謝内科, 2007年 東京大学医学部附属病院 医療評価・安全・研修部, 2010年 東京大学医学部附属病院 統合的分子代謝疾患科学講座

門脇 孝 (Kadowaki Takashi)

東京大学大学院 医学系研究科 糖尿病・代謝内科 教授

1978年 東京大学 医学部 医学科 卒業, 東京大学医学部附属病院 内科研修医, 1980年 東京大学 医学部 第三内科 入局, 1986年 同 助手, 米国国立衛生研究所 (NIH) 糖尿病部門 客員研究員, 1990年 東京大学 医学部 第三内科 助手, 1996年 同 講師, 1998年 東京大学大学院 医学系研究科 代謝栄養病態学 (糖尿病・代謝内科) 講師, 2001年 同 助教授, 2003年より現職, 2011年 東京大学医学部附属病院 院長 (兼任)

はじめに

昔、「やせの大食い」という文言があった（今はあまり聞かないような気がする）が、外来や病棟で「私は少し食べるだけで太る（体質）んです」といわれる機会が大変多い。体質とは形質であり、質的形質が肥満やメタボリックシンドロームなどで、量的形質がBMI やウエスト周囲長などであり、これらの形

質の個人間の差には多数の遺伝子と環境と偶然が関与していることを遺伝学は明らかにしてきた。ヒトの設計図といわれるヒトゲノム上に存在する一塩基多型 (single nucleotide polymorphism ; SNP) を網羅的に解析し、形質を遺伝的に規定する領域を同定しようという genome-wide association study (GWAS)

が理化学研究所から世界に先駆けて提唱されてから、その後のテクノロジーの急速な進歩によって爆発的にGWASが実施され、肥満についても多くの研究が行われてきた。

本稿では、GWASが明らかにしてきた肥満関連遺伝子について概説したい。

肥満関連遺伝子の探索方法

肥満関連遺伝子には幼少期に極端な表現型を呈するものから、中年期以降に次第に肥満としての表現型を示してくるものまで幅がある。前者による肥満は環境因子の影響が少なく、原則として単独の遺伝子に変異があつて発症する単一遺伝子疾患・先天性疾患で、後者は複数の遺伝素因に環境因子が重なって発症する多因子疾患・遅発性疾患であ

る (図1)。前者は世界で20家系しか存在しないレプチン遺伝子異常によるものが代表的で、後者の一般の肥満は日本で1000万人程度も存在する common disease である。前者と後者ではおのずと原因となる遺伝子を同定するためのアプローチが異なっている。本稿では後者の common disease としての肥満関連遺伝子を同定しようとする研究について概説する。

候補遺伝子アプローチとは、摂食やエネルギー代謝に関係し、脂肪の蓄積に関係することが明らかになってきた遺伝子について変異を検索するアプローチである (図2-①)。この方法はシーケンスや遺伝子型のタイピング技術が今ほど進歩してなかった時代においても実施可能であったが、機能が不明の未知の遺伝子を同定することができないという

欠点があった。この候補遺伝子アプローチに対して、全ゲノムを網羅的に検索し、未知の感受性遺伝子を同定する方法として全ゲノムアプローチがある (図2)。全ゲノムアプローチとしては、罹患同胞対間では疾患感受性遺伝子近傍の遺伝子マーカーの共有アリル数が高くなるという原理から、ゲノム上に疾患感受性遺伝子座をマップする罹患同胞対 (図2-②) が行われてきたが、これでは数 Mb という範囲にしか感受性遺伝子の存在領域をマップすることができない。これに対して1塩基多型を網羅的にタイピングする技術が飛躍的に進歩したことで (図3)、ゲノム上に存在する数十万 (現在では数百万) 個の SNP について関連を検定する全ゲノム関連解析 (図2-③) が盛んに実施されるようになってきた。

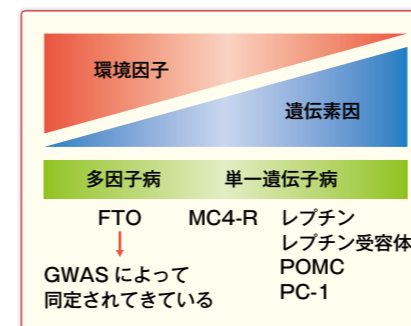


図1 単一遺伝子病と多因子病としての肥満症ありふれた肥満症は多因子病としての肥満症であり、多数の遺伝子(多型)と環境因子が組み合わさって発症する。

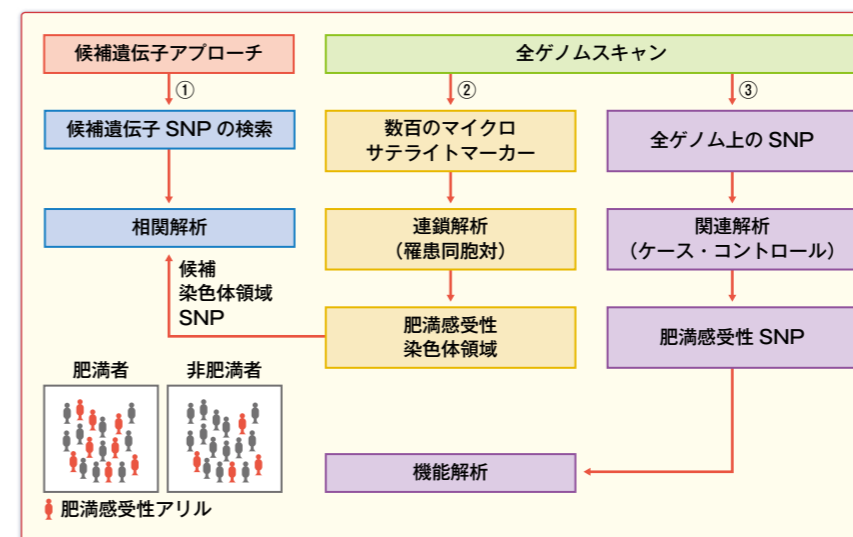


図2 肥満感受性遺伝子同定の戦略

DNA chip®
(Affymetrix)

Beads Array®
(イルミナ)

今や 2.5 M の SNP タイピングが可能となってきた

スピード感をもって GWAS を施行する技術的基盤が確立

図3 全ゲノム関連解析 (GWAS) を可能とした技術革新-ハイスループットで SNP をタイピングする技術の進歩-