

ゲノム解析から、遺伝子の研究へ

03年にヒトゲノムの全配列が解析されました。遺伝子の研究はそれまでの生物学とはまったく異質な、情報学や数学などを用いた最先端の科学になっています。しかもその進化は加速度的で、何年もかかって世界中がやっきになって達成したゲノム解析ですが、今や個人個人の塩基配列がすぐわかるようになるのも時間の問題といわれるほどのスピードです。以来、研究はポスト・ゲノムへ。オーダーメイド医療、新薬開発、再生医療の研究など、ゲノム情報をベースに病気の治療や予防に画期的手法が手に入るのではないかと、大いに期待されているのです。テレビや新聞でも、〇〇の遺伝子が発見された、××疾患の遺伝子治療が効果をあげた、というようなニュースがたびたび報じられています。特に治療の決定打がないパーキンソン病やアルツハイマー病のような神経難病、がんなどに関しては期待を込めての注目が集まるのは当然なことでしょう。一方で、自分の遺伝子がわかることによる問題もあります。遺伝病、それが治療不可能であれば、その遺伝子保有を宣告された人はどう対応すればいいのでしょうか？また保険会社はそういう遺伝子保有者をどのように受け入れる、あるいは受け入れないのでしょうか。遺伝子情報という究極のプライバシーを、世の中はうまく使いこなしていけるのでしょうか。今回は、遺伝子にまつわる情報を、医療を中心にウォッチングします。



脊椎動物進化のカギ——トランスポゾンと超保存エレメント

ヒトゲノムの解析によって、ヒトには約22,000個の遺伝子があることがわかりました。当初ヒトとチンパンジーの遺伝子を比較したところ差異はわずか1.23%で、予想よりずっと少ないという報告でしたが、その後5.3%であると修正されました。4%の違いははとて大きいわけですが、このような間違いが生まれた理由は、トランスポゾンによるものだと分かりました。トランスポゾンとは、DNAの断片で、位置が動くのが特徴です。トランスポゾンが欠落していたり違う場所に挿入されていたり等、異なる

形となっている部分が6万8千ヶ所もあったのです。進化の過程でトランスポゾンがヒトとチンパンジーの違いを生み出したともいえます。両者のアミノ酸をコードする総塩基数はどちらも約3,300万個ですが、タンパク質の構成は両者間で80%も変異しています。これは身体的な特徴はタンパク質の構造によって決定されるからです。ところがこのように目に見える部分の遺伝子は大きく異なりますが、アミノ酸をコードしていない90%以上のゲノムは両者の差異がほとんどありません。それら

「ジャンク」と呼ばれて意味のない部分と思われてきた反復遺伝子・偽遺伝子などを、ヒトと類人猿だけでなく、脊椎動物のすべての種族はほとんど同じものを保存し遺伝させています。中には魚類から人類までほとんど変わることなく、世代・種を超えて共通に存在するものもあります。この共通のDNA断片は481個が知られて「超保存エレメント ultraconserved elements」と呼ばれ、遺伝子群を制御するなど生物の生存にかかわる大切な機能を担っているのではと考えられています。



遺伝子治療というけれど

ほとんどの病気は遺伝子が関係していますが、関係の仕方には単一性遺伝性疾患と多因子遺伝性疾患とがあります。単一性遺伝性疾患はひとつの遺伝子に異常があつて発症するもので、いわゆる遺伝病です。父母のいずれか、あるいは両方に特定の遺伝子異常がある場合に、その子が病気になります。一方、がんや糖尿病、高血圧、動脈硬化など多くの病気は、複数の遺伝子の異常が複雑に絡み合つて発症します。これが多因子遺伝性疾患です。単一性遺伝性疾患は異

常がわかっている遺伝子自体を修復して正しい遺伝子にできれば治ると考えられますし、それこそが遺伝子治療というイメージがあります。しかしそれはまだ夢物語です。現在の遺伝子治療は、悪い遺伝子を良くするのではなく、正常な遺伝子や異常な遺伝子のじゃまをするような遺伝子を付け足したり働かせて必要なたんぱく質を作らせるといったレベルにすぎません。ましてや多因子遺伝性疾患の場合は原因遺伝子が複雑にからみあい、また環境の影響をうけて発

症します。たとえば糖尿病といつても、インスリン遺伝子に異常があつて発症するだけでなく、ミトコンドリアの遺伝子異常によつても糖尿病になる場合があります。つまり糖尿病は、高血糖やインスリンの機能低下という同じような症状を起こす、いくつもの遺伝子病の総体であるとも考えられるのです。動脈硬化や高血圧なども複数の遺伝子異常がからみあつた症候群としてみるのが正解なのかもしれません。



寿命の遺伝子「クロトー」

寿命に関わる遺伝子の研究は、21世紀になってから飛躍的に進み、DNAエラーを修復する遺伝子などが明らかになってきています。2005年になって、米テキサ

ス大学の黒尾誠助教授らの研究チームが、「クロトー Klotho」(ギリシャ神話の生命を紡ぐ女神)と名づけられた抗老化ホルモンの遺伝子の所在をつきとめ、アメ

リカの科学雑誌「サイエンス」に発表しました。この発表に先立つこと7年前に、老化マウスではこのホルモンのタンパク質を作り出すクロトー遺伝子が破壊さ

れており、体内のクロトーが不足して早期に老化が進行することが知られていました。黒尾らは遺伝子が破壊されて老化が進行するなら、逆にクロトー・タンパク質を過剰に作らせてみようと、遺伝子操作でクロトーの血液中濃度が通常の2倍になるマウスを作りました。するとマウスの寿命が20~30%伸びたのです。

ヒトに換算すれば、120才に当たります。クロトーホルモンは細胞内へのインスリンの取り込みに関わっていて、クロトーが働くとインスリンの作用が抑えられ、糖が細胞に取り込まれず老化を抑えると考えられます。またクロトーは骨の劣化や筋力低下、静脈の詰まり等をかなり遅らせ、活性酸素の発生を抑制

する効果があることもわかっています。ヒトの場合は、個人差によって働きの弱いタイプのクロトー遺伝子を持つ人は動脈硬化を発症しやすかったり、閉経後の女性で骨密度が低くなって、寿命を縮める傾向があります。クロトーを使って老化を遅らせる薬の開発に取り組む製薬会社が現れています。



がんと遺伝子治療

遺伝子治療の研究は、単一性遺伝性疾患から他因子遺伝性疾患へと重心がうつり、遺伝子治療がもっとも多く研究されているのががんの分野です。がんは何百という遺伝子の多様な変化の連鎖によっておこる病気です。がんになるには、発がん遺伝子が働きだすか、発がんを抑制していた遺伝子が働かなくなるかが原因です。どちらにしても発がん、発がん抑制にかかわる遺伝子は何百もあります。また同じがんでも進行していくステー

ジによってもがん遺伝子は変化し、がんの性質も変化していきます。胃がんや肺がんなどと臓器別に病名をつけられますが、実はがんの数ほど個々の様子は違います。だからこそ人によって、がんによって、化学療法が劇的に効いたり全く効かずに副作用ばかりが表れたりするのです。がんの遺伝子治療が期待されるのは、がんがあまりに多様で治療の決め手がないからだともいえるでしょう。また遺伝子治療では激しい副作用がな

いという利点も研究の後押しをしています。しかしがんの遺伝子治療も、単独で効果を上げるという段階ではなく、腫瘍の縮小効果が一部にあるという段階にすぎません。それが遺伝子を導入したからがんが縮小したのかもはっきりとしていません。がんの遺伝子治療というと最先端の画期的な治療法かと受け取られがちですが、まだまだがんの治療としては実用化には遠く、とば口に過ぎないのだといえます。



がん細胞に兵糧攻め——デノボ合成とサルベージ合成

遺伝子の損傷は、やがてはがんなど重い生活習慣病へ成長していきます。がん細胞は高い増殖能力＝自己複製能力を持ち、血中から核酸を摂取してDNAの自己複製を際限なく続けています。肝臓で合成される核酸には、デノボ合成とサルベージ合成という二つの合成経路がありますが、がん細胞が栄養にする核酸は、「デノボ合成」される核酸だということがわかってきました。デノボ合成というのは肝臓内でアミノ酸から核酸を新しく作るこ

と(新成合成)で、サルベージ合成というのは食物あるいは壊れたDNAやRNAから、核酸の一部をリサイクルすること(再利用)です。人間の身体が必要として1日で合成される核酸の量は決まっています。サルベージ合成される核酸が増えれば増えるほど、デノボ合成される核酸の量が減少します。つまり、がん細胞が栄養にできるデノボ合成核酸を少なくしやれば、がんの増殖能力は格段に落ち、増殖材料不足でがんを抑えることになります。肝臓

でのデノボ合成能力は、20歳がピークで、1日約3000mgです。40歳をすぎると格段に減り1日800mg、70歳をすぎるとは作られなくなります。若い人のがんの進行が早いのは、デノボ合成が高齢者にくらべて活発だからです。高齢者でも核酸は必要なので、高分子核酸食品(白子や酵母など)を摂ることは、遺伝子修復機能を補うだけでなく、がんを抑え、新たにデノボ合成する負担が減って肝臓の助けにもなります。



高血圧の感受性遺伝子

高血圧を引き起こす原因は大きく遺伝性と生活習慣(食生活、ストレス、酒・タバコ、運動不足)等にわけられます。高血圧の感受性遺伝子は国際的には約20種が知られ、特に日本人の本態性高血圧患者の8割にはアンジオテンシノーゲン(ANG)遺伝子235Tなど、食塩を体内に貯えて血圧を高くする酵素の遺伝子多型が高血圧と大きく関係しています。ANG遺伝子の235番目のアミノ酸がスレオニンTまたはメチオニンMの2つのタイプがあり、それぞれTTとTMとMMという3つの型の組み合わせが存在します。TTだ

とアンジオテンシンの値が高くなり、TMだと中間、MMだと低くなるのがわかっています。つまりTT型の場合、高血圧になるリスクが極めて高く、MM型はリスクが低くなるのです。日本人の本態性高血圧患者の内、79%の人はANG遺伝子235TのTT型で占められ、2%が235MのMM型、19%が中間の型です。動物から塩分を摂れる牧畜・狩猟民族の白人ではTT型は45%でMM型が多いのです。農耕民族である日本人は、代謝への塩分の影響を受けやすく、体内に水分とナトリウムを過剰に溜め込みがちです。同じ

高血圧でも、食塩感受性の強い遺伝子をもつ人は、食生活の改善として「減塩」が有効ですが、MMの人は塩分摂取と高血圧とは因果関係がなく、逆に減塩で低ナトリウムによる別の疾病を引き起こしかねません。遺伝子多型の特性を調べることで、高血圧に対する予防・治療方法が異なってきます。しかし多くの日本人がTT型遺伝子を持っているとはいえ、すべて高血圧で循環器病になるわけではなく、むしろTT型遺伝子を持っている人の方が、減塩と減量さえすれば、高血圧が治りやすいのです。



遺伝子検査の精度は大丈夫？

遺伝子検査は、出生前診断など、多くの疾病で実用化されています。しかし遺伝子検査というのはそれだけではありません。たとえば、ある感染症の病原体のDNAの塩基配列がわかっていたら、体内(痰や分泌物など)からそのDNAが見つければ感染したと考えられます。分泌物から抽出して培養、観察して確認するよりはるかにすばやく感染が確認できるのです。またそのDNAからはその病原体の種類

だけでなく、病原性や薬剤耐性もわかります。感染症に限らず、たとえばがんの遺伝子検査では、そのがんの悪性度など病型の確定診断や進行度などがわかります。ですから治療方針を立てたり治療効果を判断するのに役立つのです。実際検査キットなどが開発されて、臨床などに急速に普及してきています。しかし問題なのは、その検査キットややり方によって検査結果が異なる場合があることで

す。画期的な診断だと期待されながら、遺伝子を検出するときの手法や検査キットによって違いが出るとすれば、かえって危険といえます。こうした危険性をなくすには、その検出手法を標準化したり、施設による差を解消しなければならぬのですが、残念ながら統一的な標準化は確立していません。検査キットの開発を増やすとともに、その精度を高く保つことが求められています。



遺伝子検査の将来

遺伝子検査の正確度が高くなったとき、役に立つ分野のひとつがオーダーメイド医療です。なかでも薬効の判定にとって、遺伝子検査は欠かせないものになるかもしれません。治療薬で

もっとも問題になるのが副作用です。キレ味がよいとされる薬ほど重篤な副作用がおこることが多いのですが、困ったことにその薬効、副作用の表れ方は人それぞれです。しかしどのよう

な人に副作用が生じるか、あるいはどのくらいの量でどのくらいの期間投与すれば副作用を免れるかが予想できれば、さまざまな疾患は飛躍的に治療できていくでしょう。薬の副作用は、

その薬の代謝がそれぞれの患者さんのからだの中で同じではないことから生じ、その違いは遺伝子多型に関係します。Aさんでは薬効を表したあとすみやかに代謝される薬が、Bさんにとっては薬効があるものの、そのあとの代謝がスムーズでないがためにいつまでも体内に残って余分な影響が出てしまうとい

うようなことがおこります。抗がん剤のイリノテカンはそのような種類の副作用です。あるいはAさんにはその薬のレセプターがあって薬効があるのに、Bさんにはその薬のレセプターがないために反応が違って表れ、それが副作用となる場合があります。悪名高きイレッサなどはそういう類の副作用の表れ方な

のです。ですからある薬が、どんな遺伝子に有効で、どんな薬効を表すかがわかっているならば、効くか効かないかわからないがとりあえず使ってみましょう、というような薬の使い方はなくなり、副作用の予想も的確にできるようになるでしょう。遺伝子検査の方向としてもっとも期待したい分野といえます。



免疫遺伝子治療とは？

がんはいろいろな細胞の遺伝子に変異が起こっておこりますが、個別の臓器の疾患というよりも、全身病と考えられるべきでしょう。細胞の中での遺伝子の変異は本来めずらしいものではなく、できては消え、できては消えを繰り返しています。本来免疫システムがしっかりしていればがんに進むことはありません。そう考えると、がんはがんに至るまで遺伝子の変異を見逃した免疫システムの異常

とみることもできるわけです。そこで個別臓器のがんに対するアプローチではなく、免疫システム自体に遺伝子治療をほどこしてがんをやっつけようというのが免疫遺伝子治療です。欧米ではすでに臨床応用も開始されています。たとえばがん細胞を攻撃するTリンパ球に対して遺伝子操作をして攻撃力を高めるのが受動免疫強化療法です。あるいは、免疫システムに見つけられにくいがん細胞を操作して

目印をつけ、T細胞が攻撃しやすくなるなどの方法もあり、これががんのワクチン療法です。しかし理論的には可能でも臨床的に治療効果は確認されていないのが現状です。ただしがん細胞の目印の抗原をリンパ球に伝えて、攻撃を司令する細胞である樹状細胞に、がん特異的抗原遺伝子を組み込むことで抗腫瘍活性が高まることが期待され、臨床試験が計画されている状態です。



遺伝子治療の成功例は？

現在の遺伝子治療とは、遺伝子そのものの修復ではありません。治療用の正常遺伝子を、組織の中に入れて、正常な遺伝子を働かせるようにするというものです。正常な遺伝子を運ぶのは無害化したウイルスです。ウイルスは好きな細胞が決まっているので、病気の細胞に特異的に感染するウイルスを利用します。つまり働いてほしい遺伝子をウイルスに組み込み、それを患部に感染させるのです。さて遺伝子治療の最初は1990年にADA(アデノシンデアミナーゼ)欠損症の4歳の女の子に対する治療

でした。遺伝子異常によってADAという酵素ができないために重症複合免疫不全を起こす病気です。日本の最初の遺伝子治療もこのADA欠損症の子どもでした。アメリカの場合は外遊びができるようになり、日本の患児も学校に通えるようになったということで、遺伝子治療として成功した例として挙げられます。ただし、これが“遺伝子治療”の成功例とみるのは難点があります。というのも、治療は遺伝子治療のみで行われたものではなく、既成の薬との併用で行われた治療だからです。他の遺

伝子治療の例をみても、遺伝子治療単独で治療が成功した例というのはなく、既存の治療とあわせて行われているのが、今の“遺伝子治療”です。鳴り物入りで行われる遺伝子治療ですが、残念ながらもまだまだ実験段階で、臨床で実用化するにはほど遠いといえるでしょう。遺伝子治療でしか治せないと思われる病気はあるわけで、それらに対する研究が意味のないこととは思えませんが、難病を持った人がいたずらに期待をかき立てられるような報道は罪作りといえるでしょう。



遺伝子検査と遺伝子診断

遺伝子検査と遺伝子診断はよく混同されて使われますが、本当はしっかり区別して使われることが必要です。遺伝子検査とは検査そのもの、検査方法や単なるデータのことを指しますが、遺伝子診断といった場合には検査の前後のカウンセリングやその後の治療を含めた方針までを含めた診療行為を指すのです。たとえば、遺伝病についての遺伝子検査は、ただ遺伝病の遺伝子の有無がわかればすむという

ものではありません。特に治療方法がない遺伝病では、検査結果をどう受け止めるか、その後どう対処するかという、難しい判断を迫られることとなります。それには患者だけに結果を丸投げにして判断をまかせるのではなく、専門家によるカウンセリングが欠かせないわけです。可能性があると考えられる遺伝病は、どのくらいのリスクがあるのか、その可能性はどのくらいで、それを避けるのは可

能なのか、またどのような方法があるのかなどの情報が与えられなければなりません。アメリカでは乳がんやスキルス胃がんの遺伝子を指摘された人が予防的に乳房や胃の摘出をするということも実際起こっています。遺伝子検査そのものをどう位置づけるかも社会全体が考えなければならない課題になっているといえます。



DNA鑑定とは？

最近、犯罪捜査などで個人の同一性を調べる場合にDNA鑑定が使われます。これはヒトによってDNAの塩基配列が異なるため、個人を特定することができるからです。ヒトの塩基対は約30億個ありますが、DNA鑑定という場合、そのすべての塩基配列を対照するわけではありません。DNAの塩基配列の中には、遺伝子とは関係ない部分に、いくつかの塩基配列のパターンが何回も繰り返している部分があります。これを縦列型

反復配列多型といいます。ヒトゲノムではこれがきわめて多くのパターンがあるのです。つまりその繰り返し回数によって個人を識別できるというわけです。DNA鑑定というのは、この繰り返しの回数を言い、しかもDNAのすべてではなく特定の一部分における繰り返しをいいます。ですから、指紋のようにひとつの試料から特定の個人が割り出されるというわけではなく、Aという人間とBという人間の一致度はどのくら

いか、という判断がされるだけです。日本の警察で使われている型はMCT118型というもので、これによって日本人は435パターンくらいに分けられます。この型の中でも14-14型とか14-15型などがあって、日本人に多い24-30型では100人に6人くらいは一致するのです。しかし35-35型では100万人に8人くらいしか一致しません。しかしこれでも125万人に1人は同じ型の人がいるわけです。



出生前診断をどう考えるか？

胎児の出生前診断は、羊水検査や絨毛検査によるもので、少なからず流産の危険性があったりして、それなりの歯止めがありました。しかし最近では母体の血液から胎児の細胞をみつけてDNA検査をすることが可能になってきています。このように出生前診断の技術が進歩することに

よって、女性は子どもの情報をより多く手にすることになって、生む、生まないの自己決定が複雑になってきています。しかしこれは逆にこれまでわかりようがなくて考える必要のなかった選択を迫られるということで、新たな不安を増やすことにもなります。このような状態

は人工妊娠中絶を増やすことにもつながりやすいものであり、胎児の人権と、産む・産まないの決定権の問題はこれまでとはくらべものにならないくらい倫理的な課題となつていくでしょう。安全だからと、希望する出生前検査を無条件に行つてよいかどうか、難しい問題といえま

すが、では、どこにどのような歯止めを設定するかは、もう医療を離れて社会倫理の問題にも

なってきます。これからも検査の技術が進歩していくことは間違いありませんが、それによっ

てもたらされる情報の氾濫に耐えられるかどうかは社会の問題といえます。



パーキンソン病の遺伝子治療

パーキンソン病は脳内のドーパミンが不足する神経難病のひとつです。現在は不足するドーパミンをL-ドーパというかたちで脳に届かせる治療法しかありませんが、遺伝子治療が有効だという報告があります。アメリカのコーネル大学の研究チームは、パーキンソン病では神経の興奮を抑えるGABAという物質が不足することに注目して、GABAを産生する酵素GADの遺伝子をベクターのウイルスに組み込んで脳内に入れました。対象は12人で、左右の脳のどちらかに入

れて効果を確認しました。その結果は、12人すべてで、注入した脳に対応する側の半身で震えなどの症状が緩和したといえます。1年後でも症状の重症度が平均27%も下がり、副作用はみられませんでした。つまりベクターのウイルスが脳に感染し、組み込まれた遺伝子が酵素のGADを産生してGABAが作られたとみられるのです。副作用もないと報告されています。日本でも今年5月自治医大病院で国内初のパーキンソン病遺伝子治療が実施されています。日本の場合

は、発病後11年経過の50代の男性にL-アミノ酸脱炭酸酵素(AADC)の遺伝子を注入しています。一般的な薬であるL-ドーパは、病気が長引くと効果が表れ難くなるのですが、AADCによってふたたびL-ドーパからドーパミンが作られるようになるというものです。この方法はアメリカで6例が行われています。これらの治療が成功すれば、パーキンソン病の画期的治療法になるのでは、と期待されています。



新型インフルエンザの誕生——ドリフトとシフト

毎年インフルエンザの流行期に話題になるインフルエンザウイルスの変異には、抗原連続変異(ドリフト)と抗原不連続変異(シフト)があります。インフルエンザの表面にはHA(赤血球凝集素)とNA(ノイラミターゼ)の2種類のスパイクとよばれる突起があって、ドリフトとはこのスパイクの遺伝子が前年と同じ型で、抗原構造がわずかに変異したものをいいます。シフトとはHAとNAのどちらかあるいは両方の遺伝子が別の型に置き換わった場合をいいます。冬に流行するタイプのインフルエンザは抗原連続変異(ドリフト)で、多少の変異が毎年見られます。ウイルス表面のHAとNAの抗原性が変異し、変異したウイルスのHA抗原

性は、その前に流行したウイルスと関連があり、以前のウイルスに対する抗体を保有していれば、ある程度の防御効果があります。しかし遺伝子の変異の程度が大きいとワクチンが効かなくなります。新型インフルエンザは、現在流行しているウイルスとは抗原性が全く異なる抗原不連続変異(シフト)によるもので、トリとヒトのインフルエンザの遺伝子の組み替えにより生まれます。またウイルスのスパイクだけの問題でなく、感染される宿主側のレセプターもヒトとトリでは異なるため、この点からも異種間感染は起こらないと考えられていました。ブタの気道上皮細胞にはヒトとトリのどちらのレセプターもあって、

ブタが同時にヒトとトリのインフルエンザに感染すると、両者間で遺伝子の組み替えが起こり、トリのHAをもった(時にはNAも持った)新型インフルエンザが誕生します。一部のヒトには遺伝的にトリ型のレセプターを持った人も報告されていてこれらのヒトには直接トリ由来ウイルスが感染する可能性が高いのです。