

## 2. 多因子疾患の遺伝学的検査

---

順天堂大学客員教授

村松正明

# CONTENTS

---

1. 多因子疾患の遺伝学的検査の成り立ち
2. 多因子疾患と単一遺伝子疾患について
3. 多因子疾患の遺伝学的検査の留意点
4. TAKE HOME MESSAGE

# CONTENTS

---

1. 多因子疾患の遺伝学的検査の成り立ち
2. 多因子疾患と単一遺伝子疾患について
3. 多因子疾患の遺伝学的検査の留意点
4. TAKE HOME MESSAGE

# 多因子疾患の遺伝学的検査の成り立ち

ゲノムワイド関連解析 (GWAS) 手法で、  
多因子疾患のリスク・バリエーションが多数発見

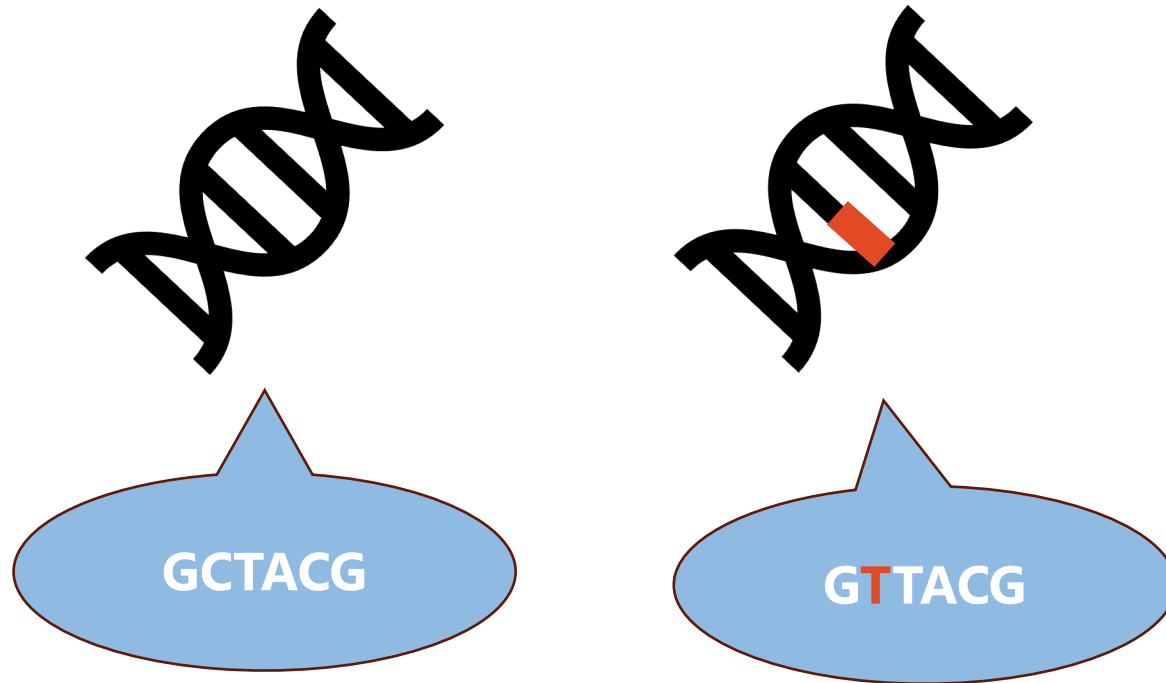
発見された個々のリスク・バリエーションは  
疾患の罹患リスクをごく僅かに上げるに過ぎない

ポリジェニック・スコアでリスク判定が行われる

リスク・バリエーションを多く持っている  
発症リスクが高いことが明らかになっている

単一遺伝子疾患の遺伝学的検査とは  
全く異なることを理解する必要がある

# SNP（一塩基多型）とは



塩基配列中に、一塩基が変異（置換、欠失、挿入）した多様性が見られること。バリエーションとも呼ばれる。

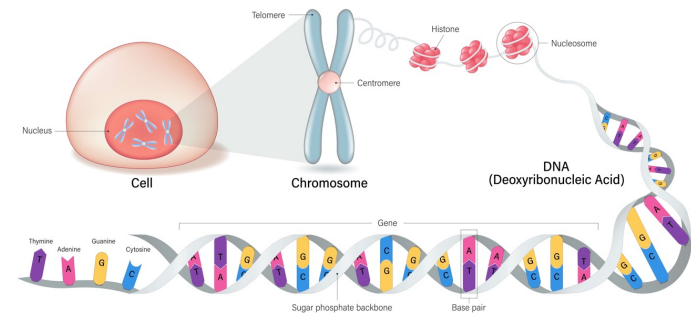
# ゲノムワイド関連解析 (GWAS) とは

特定の病気や体質の遺伝的特徴を見つけ出すために行われる手法。

疾患Aを持つ人の集団



一般の人の集団



ゲノム情報を比較 (GWAS)

多数の人のゲノム情報を集めて網羅的に解析し、遺伝情報の差を比較することで、病気に関連するSNPを特定する。

# ゲノムワイド関連解析 (GWAS)

病気に関連するSNP

生活習慣病などの多因子疾患

体質に関連するSNP

アルコール代謝  
ニコチン依存症  
葉酸代謝

薬剤に関連するSNP

薬剤の効きやすさ  
副作用の出やすさ

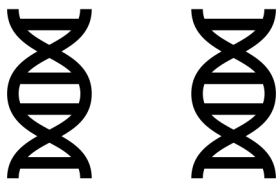
個人に合った予防法や治療法を行うことが可能になる  
プレシジョン・メディシンの実現に欠かせない情報。

# アルコール代謝に関わるALDH2遺伝子のSNP

アルコール分解の過程で働く酵素であるALDH2遺伝子にも活性を変えるSNPがある。

ALDH2遺伝子rs671SNPのパターンがGGの人は酵素の働きがよいのでお酒に強く、AGの人は酵素の働きが弱いのでお酒に弱く、AAの人は酵素が働かないのでお酒が飲めない。

SNPなし  
(ワイルド)

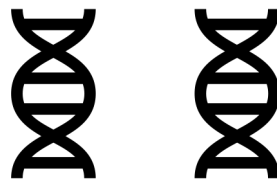


G

G

遺伝子型:GG型  
代謝できる

片方だけSNP  
(ヘテロ)

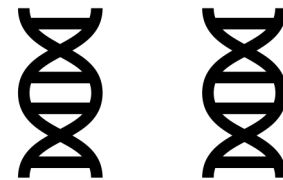


A

G

遺伝子型:AG型  
代謝が弱い

片方だけSNP  
(ホモ)



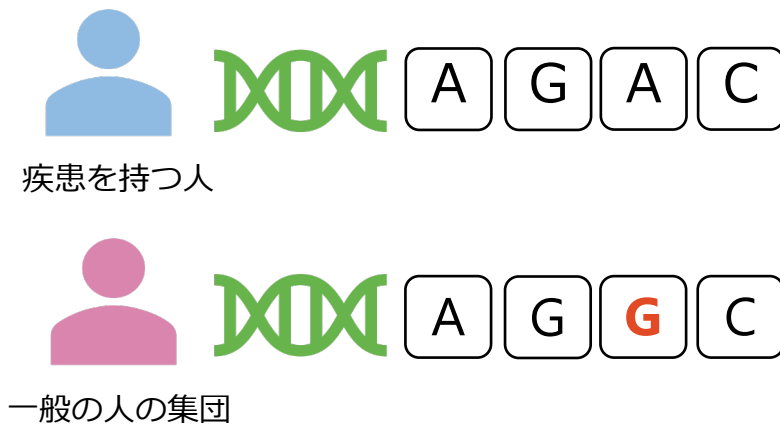
A

A

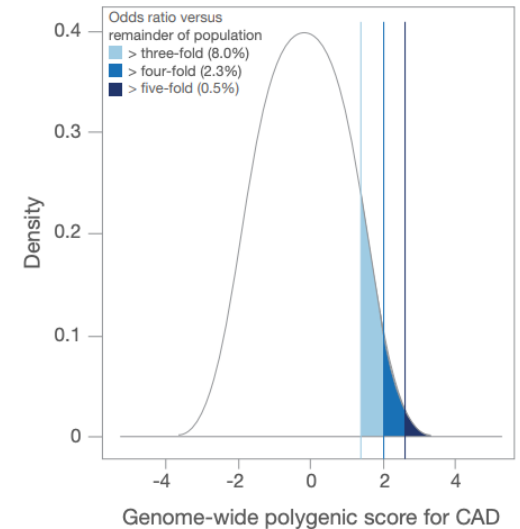
遺伝子型:AA型  
代謝できない

# ポリジェニックリスクスコアとは

ポリジェニックリスクスコアは、多因子疾患を多数のバリエーションを評価してスコア化し、病気の発症を予測する手法



多数のバリエーションをスコア化して、分布を調べる



# CONTENTS

---

1. 多因子疾患の遺伝学的検査の成り立ち
2. 多因子疾患と単一遺伝子疾患について
3. 多因子疾患の遺伝学的検査の留意点
4. TAKE HOME MESSAGE

# 多因子疾患 VS. 単一遺伝子疾患

種類	多因子疾患	単一遺伝子疾患
分類	ゲノム医療	臨床遺伝医学
対象	予防医学	希少遺伝性疾患など
目的	リスク検査	確定診断(変異の有無)
結果回付・対応	一般医(DTC)※	臨床遺伝専門医
対応可能性※※	大きい	小さい
期待	行動変容・リスク回避	陰/陽性判定・保因者等
血縁者への影響	小さい	大きい
倫理問題	小さい	大きい

※ 消費者直結型として提供されているが、理解度の問題がある

※※ actionability : 検査結果に応じて疾患への対処法があること

# アレルとアレル頻度とは

## ・アレル

同じ遺伝子座に複数（ヒトだと父母由来の二つ）の遺伝子がある場合の片方の遺伝子をアレル（対立遺伝子）という。

※染色体と遺伝子レベルの片親由来のものもある

## ・アレル頻度 = 出現頻度

ALDH2遺伝子を例にすると、  
SNP rs671のアレル頻度が以下のとき、両親から受け継ぐアレル頻度は

A = 0.238  
G = 0.762

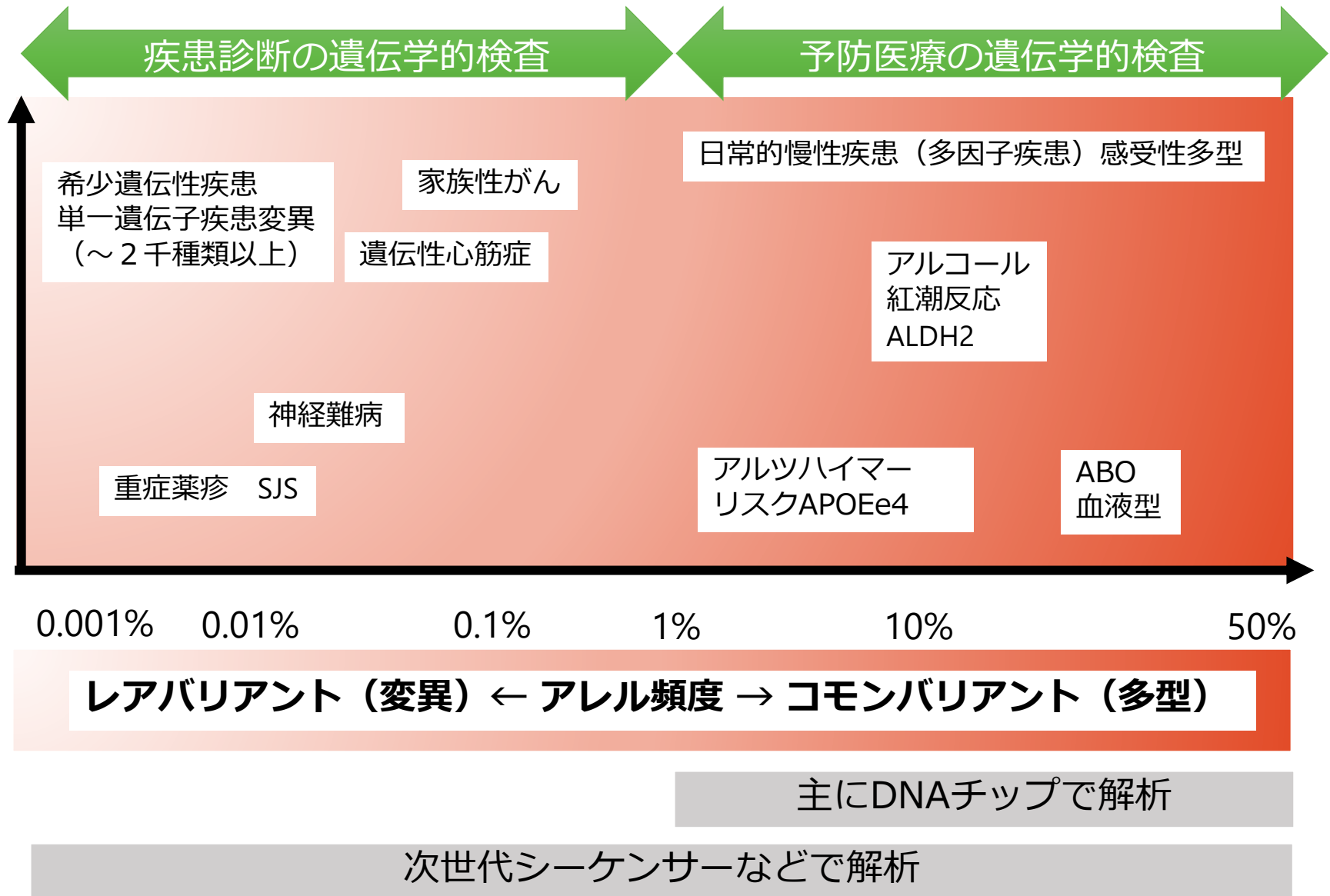
塩基の組み合わせ		組み合わせの頻度
AA	$A=0.238 \times A=0.238$	5.7%
AG	$A=0.238 \times G=0.762 \times 2$	36.3%
GG	$G=0.762 \times G=0.762$	58.0%
合計		100%

※日本人の頻度はアレル頻度ではありません

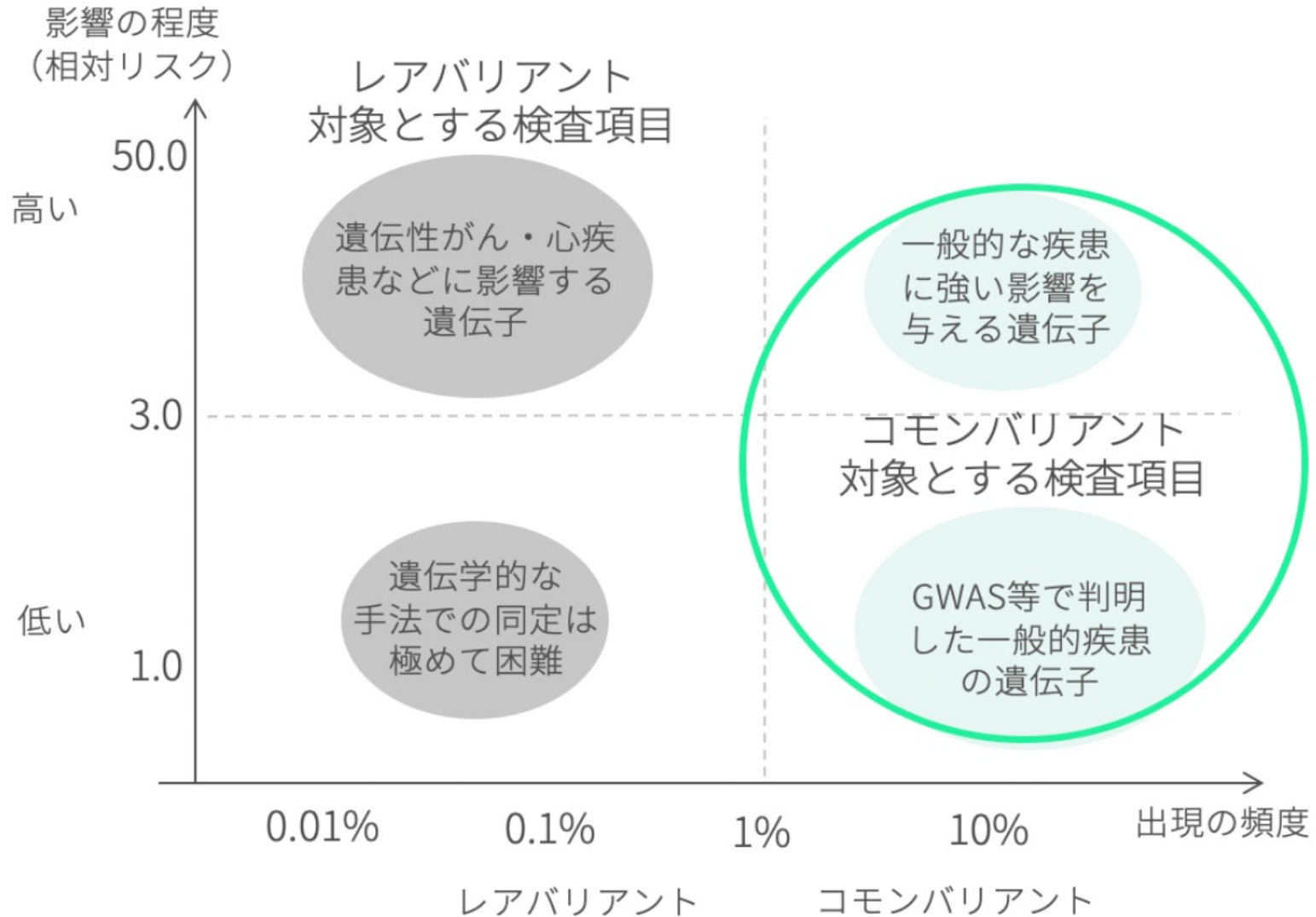
# アレル頻度からみた疾患・体質と遺伝子変異について

- 多因子疾患の遺伝学的検査で扱うバリエーションは遺伝情報を次世代へ伝える役割を持つ細胞の生殖細胞系の変異であり、がんにおける変異の体細胞変異とは異なる。
- コモンバリエーションの疾患とレアバリエーション疾患のアレル頻度の境界は1%が目安。
- 多因子疾患の易罹患性に影響する変異はコモンバリエーションの疾患がほとんどである。
- 遺伝性疾患の確定診断のために測定される変異はレアバリエーションがほとんどである。
- 解析手法は多因子疾患の遺伝学的検査はDNAチップ法が、遺伝性疾患の確定診断にはシーケンス法が、用いられることが多い。

# アレル頻度の図



# コモンバリエント・レアバリエントについて



# コモンバリエント・レアバリエントについて

---

## ・コモンバリエント

集団全体のおよそ1%以上の頻度で見られるもの。  
血液型やお酒を飲んで顔が赤くなるなどの体質だけでなく、  
心筋梗塞、糖尿病、高血圧などの生活習慣病に関わるものが  
含まれる。

## ・レアバリエント

集団全体のおよそ1%未満の頻度で見られるもの。  
家族性のがんや希少遺伝性疾患など「親から子へ遺伝する  
病気」に関連するものが含まれる。

# CONTENTS

---

1. 多因子疾患の遺伝学的検査の成り立ち
2. 多因子疾患と単一遺伝子疾患について
- 3. 多因子疾患の遺伝学的検査の留意点**
4. TAKE HOME MESSAGE

# 多因子疾患の遺伝学的検査を行うときの注意点

---

- 遺伝因子と環境因子が発症に関与する。
- ポリジェニック・スコアに用いる遺伝子の選択、計算手法、リスク判定方法等は統一されていない。
- 全てのリスク変異が明らかになっているわけではない。今後、新たにリスク変異が発見される可能性もある。

# 多因子疾患の遺伝学的検査結果の解釈

---

- 遺伝性疾患は対象でないので、受検者が遺伝性疾患の有無を知りたい場合は他の検査が必要であること。
- リスクが高いと判定された疾患に関しても必ず発症するわけではない。その疾患に対するごく一般的な生活上の注意、予防法、定期的な検診を勧めること。
- 診察において遺伝学的検査結果は、目の前の受検者の病状を推論するための情報になる可能性がある。
- 遺伝学的検査を取り入れた予防医療には、定型的なものがなく、今後改善して、最善の手法を策定していく必要がある。

# 受検者への教育・エンパワメント

---

- 単一遺伝子疾患と違って多因子疾患の遺伝学的検査は、結果が決定論ではない。
- 遺伝学的検査は、受検者自身が体質を知るツール。健康に対しての理解を深めてもらう手段のひとつ。その上で、体質に合わせて、生活習慣の改善を促すことができれば尚良いだろう。
- 予防医療にとって大切なのは、「これをやれば健康になる」といった歯切れの良い健康法を一方向的に示すのではなく、受検者自身が、病気の罹患リスクをコントロールしたり、早期発見、生活習慣の改善を主体的に行うことだろう。

# CONTENTS

---

1. 多因子疾患の遺伝学的検査の成り立ち
2. 多因子疾患と単一遺伝子疾患について
3. 多因子疾患の遺伝学的検査の留意点
4. TAKE HOME MESSAGE

# TAKE HOME MESSAGE

---

- 多因子疾患の遺伝学的検査は、単一遺伝子疾患のような確定診断ではなく、将来罹患する可能性を示す検査である。

▶ **個人の将来かかるかもしれないリスクを測っている。**

- ライフスタイルの改善で発症リスクの低下が期待できる。

- 予防医療で大切なことは、受検者自身が、病気の罹患リスクをコントロールしたり、早期発見、生活習慣の改善を主体的に行うことだろう。

▶ **生活習慣の改善へのモチベーションに使ってほしい。**