

遺伝子検査の目的とは？

Point

- ▶ 生活習慣病の増加となりやすい体質とは
- ▶ 動脈硬化ハイリスク群の診断



生活習慣病の増加となりやすい体質

過食・飽食ならびに車社会の到来により、肥満、糖尿病、動脈硬化症などの“生活習慣病”が爆発的に増加し、個人のみならず国民経済上も大きな問題となっています。しかしながら、同程度の過食・運動不足によりすべてのヒトが同じように肥満・糖尿病になるわけではありません。最近、親から生活習慣病をこししやすい体質(遺伝因子)を受けついでヒトが、過食・運動不足の生活を長期間続けることにより生活習慣病を起こすことがわかってきました。したがって、これらの遺伝因子を持っているヒトでも、遺伝因子に即した食事や運動・日常活動を持続することで、生活習慣病を起こさせないことが十分可能であることがわかってきました。



動脈硬化症のハイリスク群

成人の2大死因は、悪性新生物(癌)と心筋梗塞・脳卒中に代表される動脈硬化症です。動脈硬化症は、高血圧、脂質異常症、糖尿病、肥満などの生活習慣病を基礎として、動脈硬化が進行して起こります。生活習慣病を持っていても全員が動脈硬化を発症することはありません。動脈硬化症を起こす可能性が高い人々が“ハイリスク”群と呼ばれています。しかしながら、現在、どのような因子が人々を動脈硬化症の“ハイリスク”群にするのかが徐々にわかってきましたが、完全に解明されたわけではありません。

動脈硬化を促進させる原因は、“動脈硬化の危険因子”と呼ばれます。代表的なものとして前述の高血圧、脂質異常症、糖尿病、肥満をはじめとする生活習慣病と喫煙、運動不足、動脈硬化症の家族歴などもよく知られています。また、

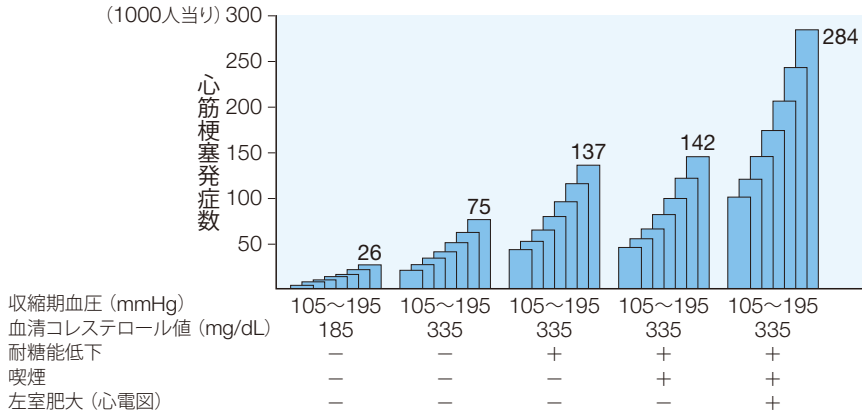


図1 大規模疫学研究(フラミンガム研究)

心筋梗塞の危険因子を初めて大規模に検討した有名な研究で、危険因子の加算により、心筋梗塞の危険度が加速的に増加することを示しました。収縮期血圧、血清コレステロール値の高値、耐糖能低下、喫煙、心電図上の左室肥大を伴うほど(図の右に行くほど)、1000人・年当たりの心筋梗塞発症数が増えることを示しています

慢性炎症反応、凝固線溶系異常、高ホモシステイン血症なども新たな“動脈硬化の危険因子”として知られてきました。これらの“動脈硬化の危険因子”を複数個有している人々が動脈硬化症のハイリスク群とされ、動脈硬化症の発症予防のため、積極的な生活習慣の指導(食生活の改善、運動指導、禁煙指導など)や抗動脈硬化効果を有する薬剤投与が行われてきました(図1)。

現在、内臓肥満を基礎として、血圧高値、血清脂質異常、高血糖のうち2つ以上を有する人々が“メタボリックシンドローム(MS)”として保健指導の対象となり、動脈硬化症のハイリスク群とされています。しかしながら、この基準では成人の半数近くがMS群になること、MSを有するヒトは、有さないヒトに比べ、将来的に動脈硬化症が発症する危険性がたかだか2倍となるだけにすぎないなど、MSの有無を評価するだけでは動脈硬化症のハイリスク群の抽出は十分だとは言えません。したがって、真の意味での“動脈硬化症のハイリスク群”の抽出方法・手段の開発と予防的な治療が必要とされています。



生活習慣病・動脈硬化症の2大原因—環境因子と遺伝因子—

では、具体的にどのようにしてハイリスク群を抽出するのか。その鍵は、生活習慣病・動脈硬化症発症の基礎となる個人の両親から受け継がれた体質(遺伝因子)にあります(図2)。

肥満、糖尿病のような生活習慣病は、飽食・過食、運動不足の現代社会で爆発的に増加し、社会問題化しています。もともと、一部のヒトには、他のヒトよりも日常活動をするためのエネルギーが少し少なくてすむタイプの遺伝子

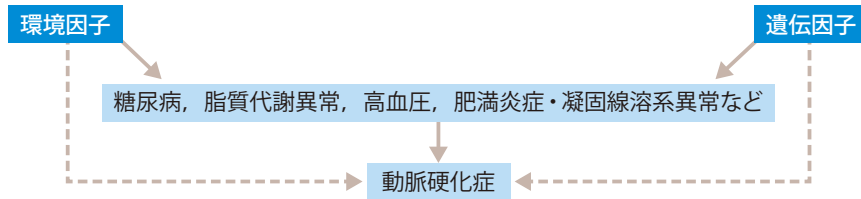


図2 動脈硬化症の発症・進展に関わる要因

糖尿病, 脂質異常症, 高血圧, 肥満, 炎症反応の異常, 凝固線溶系異常などを引き起こしやすいタイプの遺伝子(遺伝因子)を持ったヒトが, 過食・運動不足などを続けると(環境因子の負荷がかかる), 生活習慣病を引き起こし, さらに動脈硬化症に至ると考えられています

儉約遺伝子
by J.V.Neel 1963

食物が足りないときには, 少ないエネルギー消費量で生き残れる『儉約遺伝子型』を持っているヒトが生存に有利です。しかし, 食物が豊かになると『儉約遺伝子型』を持っているヒトは, 生活習慣病になりやすいと考えられます

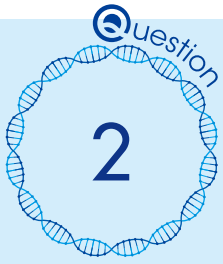
ピーマインディアン

「儉約型」の $\beta 3$ アドレナリン受容体遺伝子を持っている頻度が高いピーマインディアンは, 狩猟採集生活から, からだを動かさない生活を送るようになり, 急速に肥満, 糖尿病が増加しました

図3 生活習慣病(肥満)と儉約遺伝子

米国のピーマインディアンは生活環境と遺伝因子が肥満を起こす典型例として有名です。米国のインディアン保護区に居留するピーマインディアンとメキシコに住むインディアンとは同一の種族です。米国のピーマインディアンは, 肥満, 糖尿病の頻度が著しく, メキシコのインディアンにはピーマインディアンほど肥満, 糖尿病は認められません。これは, 両インディアンとも少ないエネルギー消費量で生きることができる「儉約遺伝子」を他の人種よりも高頻度には持っていますが, 米国のピーマインディアンは, 国から食料などを与えられており, からだをあまり動かさない生活を続けたためと考えられています。日本人とピーマインディアンとは近縁の人種であり, ピーマインディアンほどではありませんが, 日本人も儉約遺伝子を他の人種より高頻度(約30%)に持っています

(儉約遺伝子)を受け継いだヒトがいます。とくに日本人には, このタイプの遺伝子が多いことが知られています。この儉約遺伝子は, 食べるものが十分に手に入らない環境では, 飢餓に耐えうる遺伝的体質として有益な体質であったわけですが。しかしながら容易に食べるものが手に入る現代社会では, 余分なエネルギーを脂肪として蓄え肥満を引き起こすタイプの遺伝子になってしまいます。肥満, 高血圧, 脂質異常症, 糖尿病(2型糖尿病)は, 親がこれらの病気を有しているとき, その子どもも発症しやすいことがよく知られています。すなわち, もともと肥満, 糖尿病, 高血圧, 脂質異常症になりやすいタイプの遺伝子を親から受け継いだヒトに, 過食, 塩分摂取過多, 運動不足などの環境因子の負荷が長期間加わり, 生活習慣病を発症したと考えられます(図3)。生活習慣病以外の動脈硬化症の危険因子である慢性炎症や凝固線溶系異常に関しても遺伝因子が関係するため, 動脈硬化症の危険因子として, 遺伝因子の関与が大きいことが推測されています。



遺伝因子 — 疾患の発症に関わる 遺伝子とは？

Point

- ▶ ゲノム
- ▶ エピジェネティック
- ▶ 遺伝子の構造
- ▶ 遺伝子からからだまで
- ▶ 遺伝子のタイプと遺伝子異常・疾患発症



からだをつくる設計図としてのゲノム

ヒトのからだは、蛋白質と脂肪と水と骨やその他のものでできています。また、脂肪は、酵素という一種の蛋白質で産生されます。また、ヒトのエネルギー源であるブドウ糖などの糖分の代謝も酵素によりコントロールされていますので、ヒトのからだは、蛋白質によりコントロールされているといっても間違いはありません。さらに、蛋白質はアミノ酸が並んだものですが、蛋白質の量が増加・減少したり、その構成要素であるアミノ酸が変わると、病気が起こります。蛋白質のアミノ酸の並び方、蛋白質の産生の時期や増減の詳細を記載したもの、すなわちからだをつくる設計図がゲノム(遺伝情報)です。遺伝子はこのゲノムの約1割しか占めないと言われています。

ヒトの設計図である遺伝情報は、ひとつひとつの細胞の核に存在する染色体に保存されており、総称して“ゲノム”と呼ばれています。このゲノムの一部に作成するアミノ酸の並び方を記載した領域があり、前後の調節領域と併せて遺伝子を形づくっています(図1)。

ゲノムは、A(アデニン)、C(シトシン)、G(グアニン)、T(チミン)の4つの塩基の文字で記載された約30億文字対からなる書物のようなものです。



遺伝子からからだへ

遺伝子は、細胞の核内のゲノムから必要な部分の遺伝子(DNA：デオキシリ

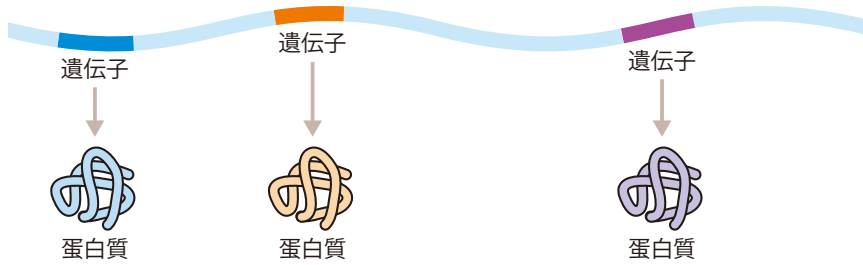


図1 ゲノム(遺伝子情報)

ゲノム(遺伝子情報)のほんの一部(約1.5%)の情報から蛋白質がつくられます。この蛋白質をつくるゲノムの一部が遺伝子です

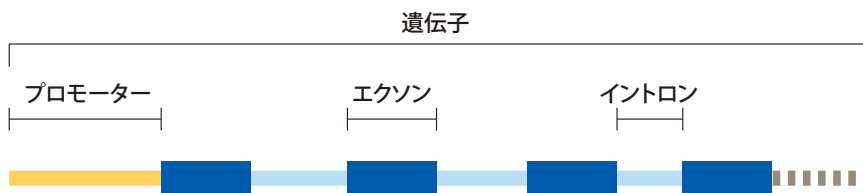


図2 遺伝子の構造

遺伝子は1つのプロモーター領域、多数のエクソン領域、エクソンとエクソンの間にあるイントロン領域からなっています。プロモーターは、蛋白質をどの時期に、どの細胞で、どれだけ生産するかなどを調整する遺伝情報が集まっている領域です。エクソンは、実際にできる蛋白質の元となるアミノ酸に対応した3つの塩基配列(この関係を記載したものがコドン表です)がつながっている領域です。イントロンは、蛋白質の構造や生産する量を調整する領域です

ボ核酸)がコピーされ(転写といいます)、メッセンジャーRNA(伝達RNA:mRNA)の前駆体が作成されます(図2)。このmRNAの前駆体は、多様なスプライシングによりエクソンの組み合わせが異なったりし、多様なmRNAができます(図3)。mRNAは、細胞内の蛋白質合成工場であるミクロゾームに移動し、mRNAの塩基配列にしたがって、アミノ酸が結合され(翻訳といいます)、蛋白質が産生されます。したがって、1種類の遺伝子から多様な蛋白質ができることもあります。プロモーターやイントロンは、転写・翻訳過程において蛋白質の産生や構造決定をコントロールします。

このようにしてできた蛋白質は、からだの構造を形成したり、酵素として働いて、からだを形成していきます。

3 遺伝子のタイプ：遺伝因子とは

ゲノムを形成する塩基配列は、ヒトでは大部分同じですが、数百塩基に1つ程度の割合で、ヒトによる塩基の違いがあります。最も多いのが、1つの塩基が別の塩基に置き換わった1塩基置換といわれるもの(狭義のSNP:single

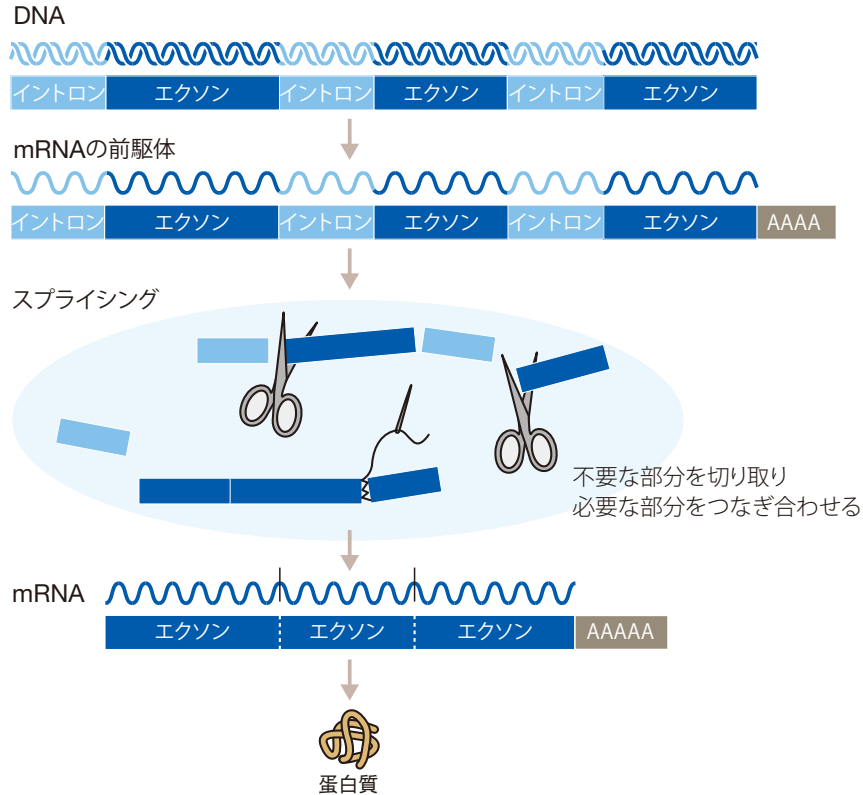


図3 遺伝子(DNA)から蛋白質ができるまで

ゲノム上の遺伝子が読み取られ、mRNAの前駆体ができます。mRNAの前駆体から、不要な部分が切り取られ、必要な部分がつなぎ合わされ(スプライシングと称されます)、mRNAができ、mRNAから蛋白質ができあがります

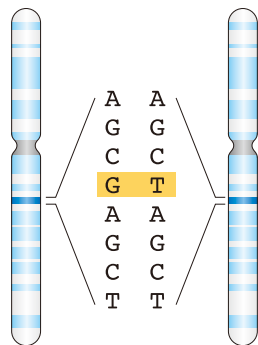


図4 塩基置換

左の遺伝子のG(グアニン)が右の遺伝子ではT(チミジン)に置換しています

nucleotide polymorphism)です(図4)。その他には、塩基配列の一部が欠落した(欠失: Deletion)、逆に塩基配列が追加された(挿入: Insertion)、同じ塩基配列が繰り返しみられる多型(Repeat多型)などが存在し、これらを総称してSNP(広義)や遺伝子多型と呼びます。この広義のSNPは、0.1~0.2%の割合でヒト1人に1000万個以上存在すると言われています。

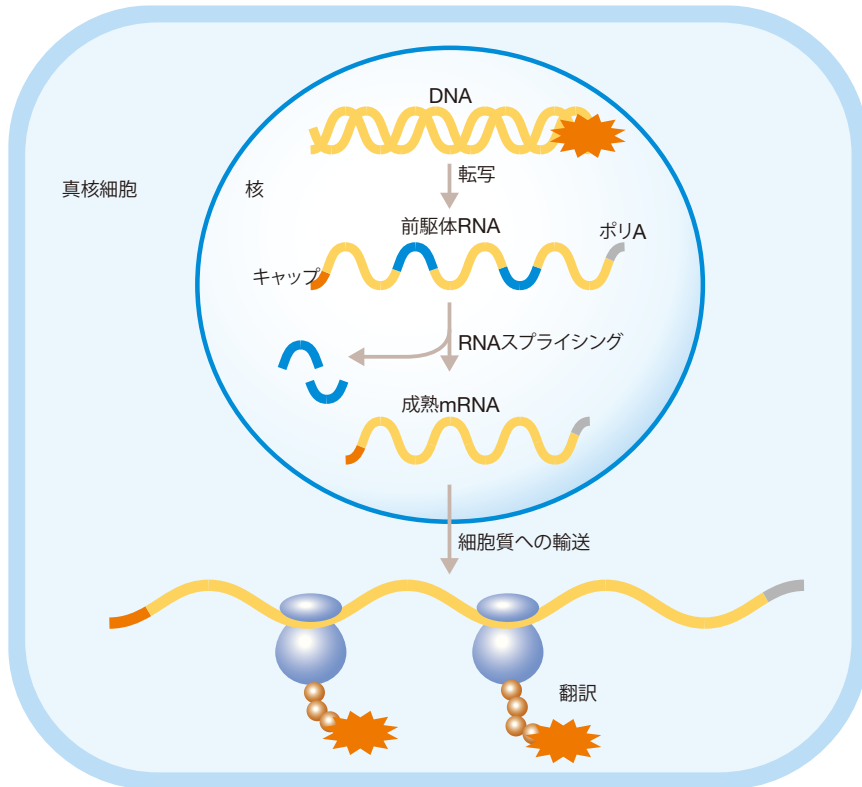


図5 遺伝子上の1塩基多型による異常蛋白質の産生

遺伝子(DNA)のエクソン領域に1塩基多型が存在すると、その塩基の違いは転写、スプライシングを受けて成熟mRNAにコピーされ、間違ったアミノ酸や、極端な場合アミノ酸の結合がその部位で終了することが起こります。このようにして、遺伝子上の1塩基多型は、蛋白質の1つのアミノ酸が置き換わったり、あるいは“しり切れトンボ”のような蛋白質ができることがあります。また、プロモーターやイントロン領域の塩基多型では、蛋白質は正常ですが、産生量が増えたり減ったりすることが起こります

これらの膨大な数のSNPのほとんどは、ヒトのからだの特徴(身長、肌色、髪の毛の色など)やいわゆる体質、病気のなりやすさに影響を及ぼさないことが知られています。しかし、その中の一部は、蛋白質をコードする塩基配列の置換によりアミノ酸が別のアミノ酸に置き換わること(アミノ酸置換)や、イントロンやプロモーター領域の変異による蛋白質の産生量の異常が起こる“functional SNP”で、ヒトのからだの特徴や体質、病気のなりやすさに影響を及ぼします。

たとえば、アミノ酸の一種であるイソロイシンは、ATC(ATT, ATAでもよい)という塩基配列で記載されます。もし、最初のアデニン(A)が何らかの原因でシトシン(C)に変化すると、イソロイシンはロイシンに置き換わります。蛋白質のたった1つのアミノ酸が変化しても、蛋白質の立体構造に変化が起こり、その働きに変化が起こり、中には病気にかかること(病気になりやすくなる、あるいはそのヒトの体質が変わるなど)があります(図5)。