トピックス VII. ゲノムと医療制度

ゲノムと医療制度

要旨

ゲノム検査が急速に医療に入ってきた。一部は高額であり、保険の対象外であるが、重要なゲノム検査もある。ゲノムの分野は微生物、遺伝病、多因子病、がんなど多方面にわたっており、統一的な理解は容易ではない。筆者はゲノムに関する分野を生命、種、集団、家族、個体、細胞の六層の階層構造に整理し（六層構造）、ゲノム検査はそれぞれの層で要素をゲノム配列により区別する手法である、という統一的定義により理解することを勧める。

〔日内会誌 105：2367～2373, 2016〕

Key words ゲノミクス, 六層構造, VUS, NIPT, 家族性がん

鎌谷 直之

はじめに

「ゲノム」は最近広がった用語であり、戸惑いを感じる読者も多いのではないだろうか。以前は、ゲノムは研究の対象であり、ゲノム検査などが医療制度の枠内に入ってくるのは未来のことであろうとの考えが大勢であった。現在でも保険制度の中で認められているゲノム検査は一部である。しかし、保険外診療も含めると急速にゲノム医療は広がっている。しかも、新規のゲノム検査は高額であることも稀ではない。内科領域でもゲノムの知識なしには日常診療にも支障がある段階となってきた。本稿では、ゲノム検査の具体例について詳細に述べるのではなく、ゲノム医療の全体を深く理解するために必要な概念的枠組みについて解説する。

1. ゲノムとは？

ゲノムとは「1つの種の遺伝的データのワンセット」と定義されている。「遺伝的データ」とは世代を越え、継承されるデータである。

以前は「DNA」(deoxyribonucleic acid) や「遺伝子」という言葉が多く使われていたが、最近では「ゲノム」という言葉が多く用いられる。それらの概念の違いは何であろう。もともと、genomeはgene（遺伝子）とchromosome（染色体）を結合させた造語である（1920年Winkler）。染色体と遺伝子の関係を明確にした画期的な研究は、1910年代のMorganによるショウジョウバエを用いた研究である。当時、Mendelにより最初に提唱された遺伝子はDNAや配列として観察されたのではなく、えんどう豆の形態、あるいはハエの眼や羽の形態、即ち形質と対応する抽象的概念として認識できた。この時点ではヌクレオチド配列などの概念はなく、顕微鏡で観

東京女子医科大学膠原病リウマチ痛風センター

The Framework for Clinical Practice : Current Trends. Topics : VII. Genome and medical administration system.
Naoyuki Kamatani : Institute of Rheumatology, Tokyo Women's Medical University, Japan.

察できる染色体と、形質の発現で確認できる遺伝子が研究者の認識対象であった。ゲノムは、染色体の上に遺伝子が直線上に並んだ概念として最初に提唱された。

しかし、ヌクレオチド配列（あるいは塩基配列）が観察できるようになると、ゲノムはまた異なった意味で使われるようになった。1953年のWatson-Crickの発表により、遺伝子はDNA上に並ぶ4種類のヌクレオチド（アデニン、シトシン、グアニン、チミン）のACGTの文字の並び、すなわち、データとしてとらえることができることがわかった。これにより、染色体上の遺伝子は、ヌクレオチド配列のデータ上に存在すると考えられ、それぞれの種における全データを「ゲノム」ととらえる考え方が普及してきた。ゲノムをヌクレオチド配列としてとらえる傾向は1990年に開始され、2003年に完了した、ヒトの、約30億個の全ゲノムの解読を目指す「ヒトゲノム計画」により明確になってきた。

そして、遺伝子を、蛋白質をコードするヌクレオチド配列と狭く定義すると、約30億個の一部しか遺伝子とは呼べないこともわかってきた。アミノ酸配列に相当するコード領域は全ゲノムの2%以下であり、イントロンや5', 3'の付属部分を加え、広い意味で遺伝子と呼べる領域を加えても、せいぜい20~30%にしかならない。しかも、遺伝子とはいえない部分ではあったとしても、RNA (ribonucleic acid) 合成などを通じ、機能がなはいとはいきれないことが明らかになり、遺伝子よりゲノムという言葉が用いられることが多くなってきたのである。ミトコンドリアにあるDNAは、もともとの意味からはゲノムとはいえないが、継承される遺伝的データであるため、ミトコンドリアゲノムと呼ばれることもある。

以上のように、DNAは物質であり、ゲノムはヌクレオチド配列のデータととらえることができる。そして、遺伝子とは、もともと表現型、あるいは形質（表現型の集合）に対応した抽象

的な存在であったが、現在では蛋白質などを合成するためのデータとなるゲノム配列の一部と考えることができる。遺伝子の数はヒトゲノムの上で約2万個存在すると考えられている。

2. 様々なゲノム医療と、その統合的理解

DNAは物質であり、ゲノムはデータである。しかし、物質とデータのみを対象としては医療には役立たない。医療の対象は個人であり、その表現型 (phenotype) が最大の関心事である。表現型とは個人の属性で、個人間で異なる性質である。例えば、「身長178 cmである」「糖尿病である」「ある薬の効果がある」などは表現型である。表現型にはこのように連続量のこと（身長など）と、カテゴリー（疾患など）のことがある。また、「身長」「糖尿病」「ある薬の効果」などを「形質 (trait)」と呼ぶ。1つの形質は複数の表現型の集合と考えられる。前述のように「遺伝子」という概念には表現型との関連が含まれていたが、「ゲノム」には必ずしも含まれていない。したがって、ゲノムと表現型の関連に関する概念が必要である。しかし、ゲノム配列と表現型の関係は単純ではない。ゲノムが医療にどのように利用されているかを考えれば、その複雑さを理解できる。

すなわち、遺伝病のゲノム検査、家族性がんのゲノム検査、病原微生物のゲノム検査、がん細胞のゲノム検査、ゲノム薬理学のゲノム検査、出生前診断のゲノム検査、非侵襲性出生前診断のゲノム検査などである。これらの様々なゲノム検査においても、モノとデータについては、それほどの違いはなく、用いられる手法もDNA抽出、電気泳動、遺伝型タイピング、ターゲットを絞った配列決定、網羅的配列決定など共通している。しかし、表現型との関連、すなわち、「情報」としての側面からは互いに異なる。それは表現型の性格がそれぞれの場合で異なるからである。表現型の性格が様々であるた

図 ゲノミクスのための六層構造 (six-layer structure for genomics)

(文献2の図2より)

六層は上位層から順に、生命、種、集団、家族、個体、細胞により構成され、上位層の1つの要素が下位層の集合を構成するという構造をもつ。

め、「情報」としてのゲノムの統合的理解は容易ではない。この問題を克服するため、私はゲノミクスのための概念的フレームワーク (conceptual framework) として、六層構造 (6-layer structure for genomics) を発表した^{1,2)}(図)。

六層構造は、上位層より「生命 (life)」「種 (species)」「集団 (population)」「家族 (family)」「個体 (individual)」「細胞 (cell)」から構成される。隣り合った層の関係は、下位層の要素の集合が、上位層の集合の要素を構成する。それぞれの層の要素にゲノム配列が対応し、また表現型が対応する。

それぞれの層の中では、要素は全てつながりをもち、個体層では親子の関係である。しかし、この因果関係 (causal relationship) は各層に拡張することが可能である。例えば、個体内の全ての細胞は1つの受精卵に由来し、ゲノムのコピーがつけられていく。

さらに、それぞれの層で、要素にゲノム配列と表現型が対応する。これまでは個体層でのみ表現型が定義されていたが、各層に表現型の定義を拡張できる。例えば、細胞層ではがんなどであり、種層では形態や化合物に対する反応性などである。そして、それらの各層で定義でき

る表現型にはゲノムが関係している。例えば、細胞層においては、がんという表現型や、がんの薬物反応性という表現型に、がん細胞のゲノムが関係し、家族層においては、特定の遺伝病家系の変異をターゲットにした治療薬の薬物効果という表現型にゲノム配列が関係する。さらには、種層においては、抗生物質や抗ウイルス薬への反応性にゲノムが関係する。

この六層構造に基づけば、様々なゲノム研究は、異なった層をゲノム配列をもとに橋渡しする試みと定義される¹⁾。歴史的には、Darwinの進化説は生命層と種層を、Mendelの法則は家族層と個体層を橋渡ししたと考えられる。20世紀初期には2つの説の統合ができていなかったが、Fisherなどによる集団遺伝学の確立により、集団層が挿入されたことにより、総合説 (modern evolutionary synthesis) が提唱され、現代の生物学の根本的考えが完成した^{1,2)}。その後の分子進化学、連鎖解析、GWAS (genome-wide association study, ゲノムワイド関連解析) はそれぞれ、生命層と種層、家族層と個体層、集団層と個体層の橋渡しをする研究と考えられる¹⁾。

さらに、医薬品はそれぞれの層の要素間のゲノムの違いを基礎にした、化学物質に対する感

受性の違いを利用するものが多い。抗ウイルス薬、抗生物質、抗がん薬などがそのような性格をもつ^{1,2)}。

実際のゲノム医療は、検査に関するものがほとんどである。この場合も六層構造を念頭に置けば、極めて効率的に統合的にとらえることが可能となる。すなわち、全てのゲノム検査は「各層でゲノムにより要素を区別する方法」と定義できる。以下、六層構造を念頭に置いて、医療におけるゲノム検査について解説する。

3. 微生物のゲノム検査

ウイルス、細菌、真菌はヒト体内で病原性をもつことがあり、これらの感染症は医学、医療の最大の問題の1つである。古くは結核、AIDS (acquired immunodeficiency syndrome)、最近でもエボラ出血熱、新型インフルエンザなど、対象疾患は数多い。かつては、顕微鏡検査、生化学的検査、免疫学的検査などにより診断されていたが、近年、微生物のゲノム検査が必須となっている。これらは、六層構造をもとに考えると、「種層において、ゲノムデータをもとに要素を区別する方法」と考えられる^{1,2)}。

これまでの、個々の生物の同定、あるいは亜種や族の同定を目的とした検査であったが、今後は網羅的微生物ゲノム検査も一般的となる可能性もある。すなわち、大規模並列シーケンサーを用いた網羅的生物ゲノム同定（マイクロバイーム研究）である。例えば、腸内細菌の網羅的検出、体内ウイルスの網羅的検出などが可能となるであろう。

4. 所属集団判定のためのゲノム検査

米国などでは自らの由来集団を特定したいという希望をもつ人が多い。最近、主成分分析などの方法で所属する集団を判定できるが、これは「集団層において、ゲノムの違いにより要素

を区別する方法」と定義できる^{1,2)}。GWASでは通常、個人ごとに50万個以上のSNP (single nucleotide polymorphism) 遺伝型が用いられる。多数の個人からのSNP遺伝型データを対象に主成分分析（最も分散が大きくなるように軸を選択する）を行うと、小集団に明確に分離することができる。例えば、白人、アフリカ人、アジア人が明確に別れるだけではなく、日本人、韓国人、中国人も分離できる。日本在住の人々の分離では、沖縄住民と本土住民が明確に分離し、本土の中でも各地に住む住民が分離できる³⁾。

5. 遺伝病 (inherited disease) などのゲノム検査

genetic disease, genomic diseaseはがんなども含むこともあるので、ここでは一般のinherited diseaseの意味での遺伝病を考える。遺伝病は個人のゲノムデータと疾患がほぼ1対1に対応する場合をいう。詳細はもう少し複雑で、父母由来のゲノムデータの組み合わせである遺伝型 (genotype) が疾患と1対1に対応する。遺伝型と表現型の対応の様式により、優性、劣性遺伝などの違いがある。遺伝病のゲノム検査は「家族層において、ゲノムの違いにより要素を区別する方法」と定義できるが、同一家族でも病因ゲノム保有者と非保有者を区別する場合は、「個体層でゲノムの違いにより要素を区別する方法」と定義することもできる^{1,2)}。

遺伝病においては、まず個人が特定の遺伝子に変異をもつか否かの検査を行うことがほとんどである。その後、変異が病原性をもつかの検討に移り、病原性をもてば他の家族がその病原性変異を保有するか否かという問題となる。発症はしないが、病原性をもつゲノムを保有するか否かを診断するための保因者診断、出生前の母体の中でのゲノムを検査する出生前診断なども盛んに行われている。

最近の遺伝病のゲノム研究の進歩により、発

見した変異が病原性をもつか否かの判定の困難さが注目されている。変異はあっても本当に病原性があるかがわからないもの（variant of unknown significance：VUS）がかなり多い⁴⁾。

このようなVUSの問題は網羅的ゲノム検査により、さらに大きな問題となっている。すなわち、偶発的所見（incidental findings）の問題である。これまでは1つ、あるいは数個の遺伝子を対象に変異の検索が行われてきたが、網羅的ゲノム検査では多くの遺伝子、あるいは遺伝子以外の領域の変異が検出される。しかも、すでに病原性、あるいは非病原性が明らかな変異にはそれなりの対処ができるが、VUSに対しては定まった対処法がない。

今後、ゲノム配列と表現型の対応のデータが蓄積されれば、このような問題も次第に解決される方向に向かうであろう。しかし、当面の間、このような問題をどう処理するかが大きな問題である。

6. 非侵襲性出生前診断

近年、妊婦の血液から胎児の染色体異常を診断する、非侵襲性出生前診断（non-invasive prenatal testing：NIPT）が普及してきた⁵⁾。妊婦の血液に含まれる細胞外DNAを網羅的に読み、それに含まれる微量の胎児のゲノムデータを検出する。例えば、Down症を検出する場合は21番染色体のゲノム配列が他の染色体のゲノム配列より相対的に多いことを検出する。このゲノム検査も「個体層においてゲノムの違いにより要素を区別する方法」と定義できる^{1,2)}。この方法で胎児が染色体異常の疑いと診断されても、羊水診断で確定診断を行うことが必須である。なぜなら、たとえNIPTの感度が99.9%、特異度が99.9%であったとしても、若い妊婦で胎児の染色体異常の確率が0.1%とすると、NIPTで陽性と診断されても、実際の羊水診断で陽性と確定される確率（陽性的中率）は50%だからである

（計算して確認のこと）。高齢出産で、胎児の染色体異常の確率が1%とすると、NIPTで陽性と診断された場合、確定診断で陽性と診断される確率は91%となる。

このように、妊婦の年齢などにより、胎児の染色体異常の事前確率が異なる場合、NIPTで陽性と診断されても、真に胎児が染色体異常をもつ確率（陽性的中率）は事前確率により大きく変化することを十分理解する必要がある。

7. 家族性がんのゲノム検査

家族性がんも遺伝病ととらえることもできるが、必ずしも同一視できない。家族性がんには、生殖細胞系列の変異（個体層のゲノム変異）と体細胞の変異（細胞層のゲノム変異）が組み合わさって発病する場合が多いからである。Rb, APC, BRCA1, BRCA2, TP53をはじめ、多くの遺伝子が関係する疾患が知られている。多くの例では個体層ではヘテロ接合であり、細胞層でホモ接合となり、発がんに至る場合が多い。また、病原性をもつ変異を個体層でもっていたとしても、生涯の間で100%がんを発症するとは限らないことが知られている⁶⁾。

家族性がんの遺伝子検査はスクリーニング的に行うのではなく、家系に特定のがんが多い場合や所属集団に多い場合に行うことが適当と考えられる。また、個人に病原性の変異が発見された場合にどうすべきかについては、さらに議論が必要である。

8. ゲノム薬理学的検査

ゲノムの個人間の違いにより、薬物反応性が異なる場合がある。例えば、カルバマゼピン⁷⁾やアロプリノールによるStevens-Johnson症候群やTEN（toxic epidermal necrolysis）には、それぞれHLA-B*1502, HLA-B*5801が関係している。したがって、これらのアレルの保有者は非

保有者より薬物服用による重症皮膚副作用を来たしやす。これは「個体層において、ゲノムの違いにより要素間の区別を行う方法」^{1,2)}と定義できる。

9. 多因子病のゲノム検査

糖尿病や関節リウマチの多因子病は様々な遺伝的要因と環境要因が関係して発病する。そのため、Mendel型遺伝病のように明確な遺伝様式を定義するのは難しい。

近年のGWASにより、多因子病や臨床検査などの関連遺伝子とSNPが多数発見された⁸⁾。しかし、多くのSNPが疾患と確実に関連しているとはいえ、その関連の程度は弱い。その強さは、オッズ比のような効果サイズという指標により示される。例えば、オッズ比1.2や1.5という具合である。これらの場合、1つの遺伝子の疾患への寄与度はせいぜい数%であり、他の要因(例えば糖尿病のリスクとしての肥満)に比較すると小さな寄与度である。ただし、たとえ1%の寄与度の要因であっても、それを集団から除去することができる疾患が約25%減少するという試算もなされている⁹⁾。

今後、肥満者や喫煙者になされるように、ゲノムにより疾患リスクが高い集団にターゲットを絞って予防的な働きかけを行うことの有効性を検証すべきである。

10. 腫瘍のゲノム検査

がん細胞を対象としたゲノム検査が一般的になった。特に、どの薬剤が効果的かを調べる体細胞を対象としたゲノム薬理学検査が治療法選択に極めて有効である。さらには、予後判定のためのゲノム検査もしばしば行われている。これらは、家族性がんの検査とは異なるものである。

がん細胞を対象としたゲノム検査は「細胞層でゲノムの違いにより要素を区別する方法」と

定義できる^{1,2)}。それに比較して、家族性がんのゲノム検査は「個体層でゲノムの違いにより要素を区別する方法」と定義される。

がん細胞を対象としたゲノム検査の場合も、特定の遺伝子を対象とする場合と、網羅的に変異を検出する場合がある。1つのがんであっても多数の変異が存在することがわかっており、今後は網羅的ながん細胞のゲノム検査が普及すると予想される。

11. ゲノムに関するガイドラインと倫理

ゲノムは、蛋白質や小分子など、生物の他の対象物と異なった性格がある。特に、約30億個のデータが一生変わらないという性格と(実際にはわずかに変化する)、親族と同じデータを共有するという性格は特異である。そのため、個人識別が可能であり、また、差別に用いられる可能性があるとして倫理問題の対象となる。個人識別が可能となる個人識別符号はゲノムデータであり、差別につながるのはむしろゲノムと表現型との関連である。しかし、ゲノムであっても、細胞層、種層、生命層において倫理問題は存在せず、個体層、家族層、集団層において大きな問題となる。集団層におけるゲノムの倫理問題は見逃しがちであるが、重要な問題となり得ることを認識すべきである。

全てを網羅する余裕はないが、ゲノムを用いた研究、検査においては、三省指針¹⁰⁾をはじめ、いくつかのガイドラインが定められている。

おわりに

新規のゲノム検査はしばしば高額であり、保険でカバーされないことも多い。しかも、多くのゲノム検査は欧米発であり、検査料の多くは欧米に支払われている。新薬、新規医療機器と同じように、基礎研究から臨床への橋渡しが困難であるという日本の医学研究、医療制度全体

の問題がゲノム検査にも存在し、しかもその問題は拡大しつつある。著者は、その原因が、社会や医療従事者の理解が表面的であり、浅いことにあると考えている。日本の医療制度の中で前述したゲノム医療（特にゲノム検査）をどの

ように位置づけるかはこれからの大きな問題である。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関連して特に申告なし

文献

- 1) Kamatani N : Six-layer structure for genomics and its applications. J Hum Genet 61 : 267–270, 2016.
- 2) 鎌谷直之：ゲノミクスのための「六層構造」：ゲノムデータを用いた研究，検査，治療を統合する強力な概念的フレームワーク. CLINICAL CALCIUM 26 : 73–79, 2016.
- 3) Yamaguchi-Kabata Y, et al : Japanese population structure, based on SNP genotypes from 7003 individuals compared to other ethnic groups : effects on population-based association studies. Am J Hum Genet 83 : 445–456, 2008.
- 4) Larsen MJ, et al : Hereditary breast cancer : clinical, pathological and molecular characteristics. Breast Cancer (Auckl) 8 : 145–155, 2014.
- 5) Norton ME, et al : Cell-free DNA analysis for noninvasive examination of trisomy. N Engl J Med 372 : 1589–1597, 2015.
- 6) Easton DF, et al : Genetic linkage analysis in familial breast and ovarian cancer : results from 214 families. The Breast Cancer Linkage Consortium. Am J Hum Genet 52 : 678–701, 1993.
- 7) Chung WH, et al : Medical genetics : a marker for Stevens-Johnson syndrome. Nature 428 : 486, 2004.
- 8) Kamatani Y, et al : Genome-wide association study of hematological and biochemical traits in a Japanese population. Nat Genet 42 : 210–215, 2010.
- 9) 鎌谷直之：尿酸産生における遺伝と環境の影響. 高尿酸血症と痛風 17 : 112–117, 2009.
- 10) 文部科学省，厚生労働省，経済産業省：ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針. <http://www.mhlw.go.jp/general/seido/kousei/i-kenkyu/genome/0504sisin.html>