

GENOM

ヒトの全遺伝子情報(ゲノム) 解読計画と糖尿病診療の未来



柏木厚典 助教授
(内科学第三)

1980年代から世界中の科学者が取り組んできたヒトゲノム計画とは、ヒト細胞のもつ全遺伝子情報(つまりヒトの設計図)を解読する計画であります。ヒトの遺伝子情報は、アデニン、シトシン、チミン、グアニンという4つの塩基の記号で書かれ、46個の染色体に含まれ、細胞の中の核に存在しています。現在までに遺伝子の全構造がわかっているのは酵母や大腸菌など17種ほどですが、ヒト全遺伝子についてもかなりのところまで解析が進んでいます。科学雑誌“NATURE”1999年12月2日号にヒト第22番染色体の全塩基配列が決定されたことが報告され、全世界から注目されています。西暦2003年、遅くとも2005年頃までにヒトの全遺伝子情報の解読が完成すると予想されていますが、この計画の進展が糖尿病診療に及ぼす影響について述べてみます。



ヒトの全遺伝子情報(ゲノム)
解読計画と糖尿病診療の未来

ヒトゲノム解析によって
医療はどう変わるか

現在、私たちの健康を脅かすほとんどの病気は、細菌の感染や生活習慣などの環境因子と両親より受け継がれてきた体質、つまり遺伝因子によりおこってきます。特に、寿命を決めている心筋梗塞や脳卒中などの病気は、血液の流れる血管(血管)の故障によってもおこってきます。この血管の病気にも遺伝的背景が存在し、更にガンや神経の病気でも遺伝子の異常によりおこってくるのが分かっています。

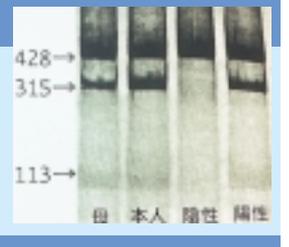
老化に伴う血管の病気を起こす原因として糖尿病、高血圧、高脂血症などがありますが、これらの病気は、環境因子と遺伝因子が複雑に絡み合ってもおこってきます。このような病気を起こす環境因子、遺伝因子を明らかにすることは、病気の診断、治療を的確に行う上で最も大切なことでもあります。このような非常に多い病気については、1つの遺伝子の異常だけでなく、多くの遺伝子の異常が原因となっていることもわかってきています。

ヒトゲノム構造がすべて解読されると、患者さんの遺伝子のうち障害のありそうな遺伝子をPCR (Polymerase chain reaction) という方法で増やして、予想されていた遺伝子異常を、簡単に検査できるようになります。糖尿病のような生

図1 ミトコンドリア糖尿病

ミトコンドリア遺伝子異常

tRNA^{Leu(UUR)} 遺伝子のうち3243A G点変異により、Apa 1 という制限酵素で切断される。そこでこの異常の陽性者では、塩基数315、113の2つのバンドが認められ、容易に診断することができる。



若年者にみられるミトコンドリア遺伝子異常による糖尿病には、いろいろな特徴がある。

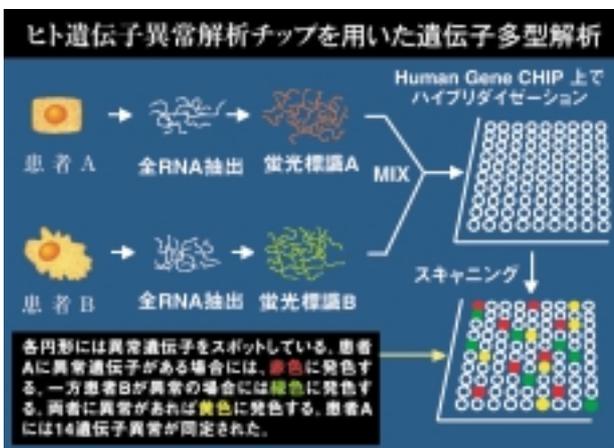
1. 母親から遺伝子異常を受け継ぐ。
2. 難聴を伴うことがある。
3. 心臓、神経、筋症状をおこすことがある。
4. 進行性にインスリン分泌が低下する。

生活習慣病は、1つの遺伝子の異常で発症することは少なく、複数の遺伝子異常が重なり、そこに生活習慣が深くかかわってゆつくりと病気がおこってきます。

現在進められている臨床研究とゲノム解析計画が進みますと、糖尿病をおこしてくる何十種類かの遺伝子異常が明らかになり、これに基づいて、個々どの遺伝子とどの遺伝子に異常を持っているかが検査できるようになります。例えば何番染色体の遺伝子1と何番染色体の遺伝

子2に異常があるので、普通に生活しているなら何年後に何%程度の危険性で糖尿病が発症するといったことがわかるようになるわけです。

これら多くの遺伝子の異常を短時間で検査するには、特別に開発された遺伝子異常解析用装置(DNAチップ)が用意され、希望者には一定の費用で検査できるようになると考えられます。簡単にこれら遺伝子の異常が見つけれられると、たくさんの方の異常を持っているヒトは、病気を起こす前から日常生活に特に気をつけることで病気を予防することができるようになります。



TaKara DNAチップから改変

ヒトの全遺伝子情報(ゲノム)
解読計画と糖尿病診療の未来糖尿病遺伝子診断の現状と
本学の取り組み

現在、遺伝子診断はガンや糖尿病、神経疾患などさまざまな病気を対象に行われています。糖尿病の領域で最近特に注目されているのは、遺伝が濃厚で、子孫にも病気が伝わる若年の糖尿病患者に発見された特殊の糖尿病であります。現在1型から5型まで見つかっており、5種類の蛋白質の遺伝子の異常が報告されています。

これらのタンパク質は、膵臓にある血糖をさげるホルモン(インスリン)を作っている細胞にとつても大切で、その異常によりインスリンの作られる量が減少してしまいます。また、細胞の中には、エネルギーをつくる工場であるミトコンドリアがありますが、図1に示すようなミトコンドリアの遺伝子の異常(ミトコンドリア遺伝子3243番目の変異)による糖尿病患者も見つかっており、この種の糖尿病は我が国の糖尿病患者の中には、少なくとも100人に1人程度にいたることが予想されています。

さらに免疫異常によつて起こる1型糖尿病患者についても、約15個程度の遺伝子の異常が予想されています。こついつたことから、糖尿病の背景には遺伝的要因があつて、遺伝子の検査によりその正



臨床検査室、遺伝子研究室風景

確な病気の予想ができることとなります。図2には、現在までに報告されている生活習慣病に関連した遺伝子異常を示しました。糖尿病に関連する遺伝子の異常が、染色体の多くの部位に散らばっていることが理解いただけると思います。

滋賀医科大学附属病院では、「生活習慣病の遺伝子診断法の開発とその予防」に関する研究グループが組織され、生活習慣病の遺伝的背景を明らかにする取り組みが徐々に開始されています。対象となる病気は、糖尿病のほか、肥満、高血圧、高脂血症、アトピー性皮膚炎など生活習慣病と言われる疾患群です。

さらに、糖尿病の患者さんでも、高血糖が続いても血管障害の起こりやすい人

とそうでない人がいることは事実で、恐らく血管の病気の悪化にも遺伝的な背景があると考えられています。どこからこの差が起こるのか、何種類かの遺伝子を検査することで明かにしていこうという試みも行われています。ゲノム計画の終了とも関連しますが、5~10年後には、どの遺伝子に異常があればどんな合併症を起こしやすいかといったことまで詳しくわかつてくるはずで、前もつて障害の発症を予想することで、遺伝子異常の程度によつて、キメ細かな治療や予防のための指導が行えます。

遺伝子治療の現状と
将来展望

現在までに行われた遺伝子治療は、北海道大学で行われたADA (adenosine deaminase)欠損症という免疫異常をきたす小児の治療、東京大学医学研究所で行われた腎癌の遺伝子治療、また岡山大学で行われた癌抑制遺伝子を用いた肺癌治療です。また心臓や足の血管が閉塞する病気の遺伝子治療に、VEGF (Vascular endothelial growth factor) 遺伝子を直接下肢の骨格筋や心筋内に注射し、新しい血管を作るといふ治療が行われています。

一方、糖尿病の遺伝子治療については、インスリン遺伝子を細胞に組み込んで、

ヒトの全遺伝子情報(ゲノム)
解読計画と糖尿病診療の未来

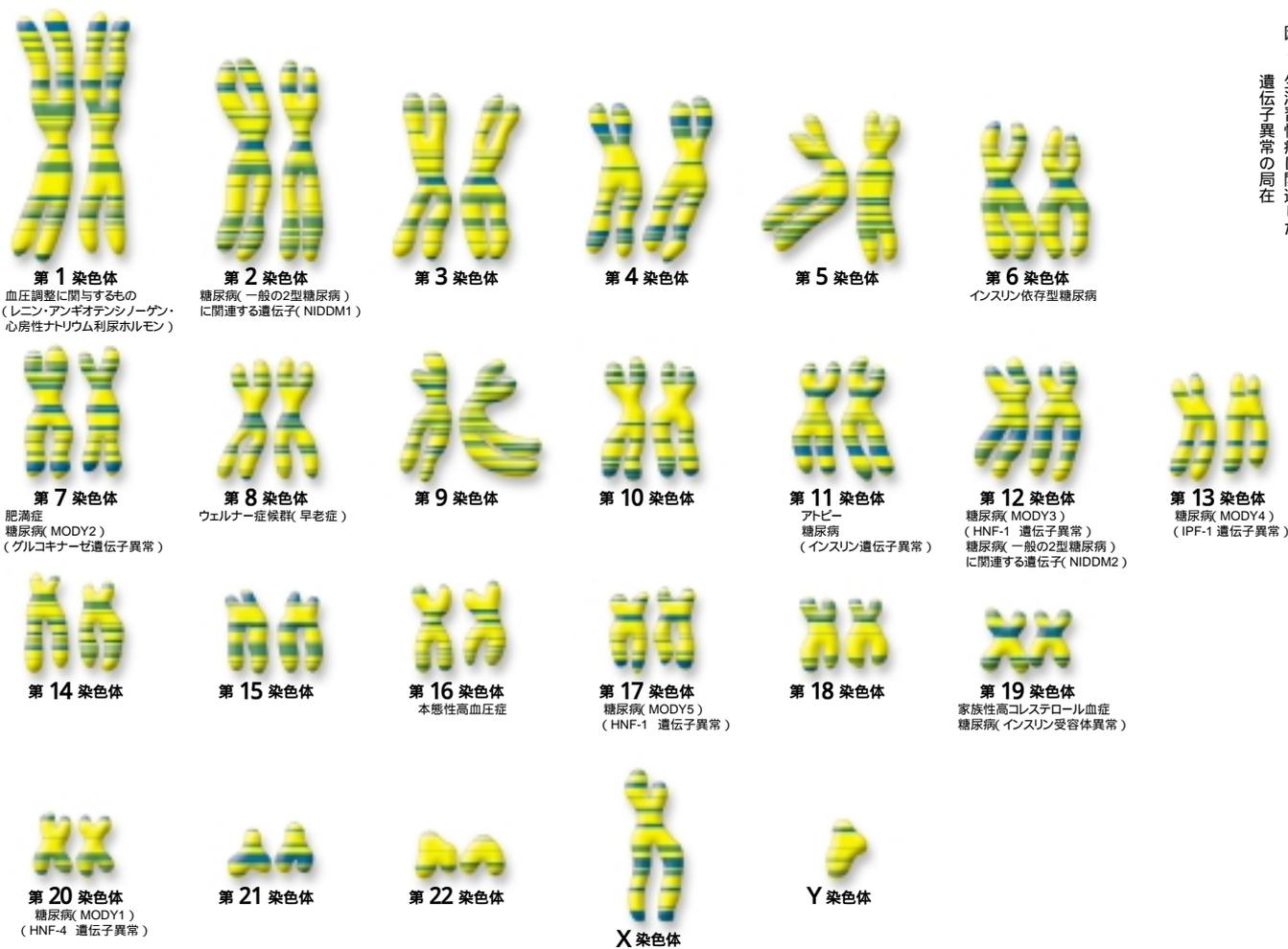


図2
生活習慣病に関連した
遺伝子異常の局在

一定量のインスリンを合成し血糖を低下させることが、動物実験では可能となっています。しかし、ヒト糖尿病患者さんへの応用にはまだ解決しなければならぬ課題が多くある事も事実です。特に、食後に血糖が上昇したときに必要な量だけインスリンを分泌させることが重要な検討課題です。更に、もう一つの糖尿病遺伝子治療の可能性として、滋賀医科大学では十二指腸上皮細胞の一部に遺伝子操作をして、インスリンを分泌させるという方法を検討していますが、現在のところまだ培養細胞段階ですが非常に興味深い結果を得ています。

遺伝子治療に用いるウイルスには、アデノウイルスやレトロウイルスなど数種類ありますが、ヒトへの応用に関するウイルスの安全性はもちろんのこと、長期間導入した遺伝子を維持すること、更には導入した遺伝子をいつでも取り除くことができるような安全装置を組み込んでいることが必要になります。今後10年くらいで遺伝子治療の技術は飛躍的に進歩し、さまざまな重症疾患に応用されるようになる予想されます。

遺伝子診断や遺伝子治療に取り組んでいくうえで、治療のできない病気の遺伝子診断をどのように取り扱うかが重要な課題となっています。滋賀医科大学でも国際評価に耐えうる遺伝子診療ガイドラインを作成し、遺伝子診療の未来に向かって前進するための体制づくりが現在検討されているところです。