

ヒトの病気に関係する遺伝子の研究分野で、近年、一遺伝子における変異に起因する遺伝性疾患である単一性遺伝病の研究から、癌や糖尿病のような、複数の遺伝子が関与する疾患である多因子性遺伝病の研究への急速なシフトが起こっている。ジェノバ医科大学のアントナラキス教授らは、2006年4月発行のNature Reviews Geneticsにこの状況を発表し、今後の行き過ぎたシフトに警鐘を鳴らした。アントナラキス教授らは、単一性遺伝病研究が多因子性遺伝病の解明にも貢献すること、単一性遺伝病研究においてまだ多くの解明すべき研究課題が残っていること、単一性遺伝病研究が遺伝子を取り巻く環境や遺伝子の修飾因子などの機構の解明に繋がることなどを挙げ、研究者や社会が単一性遺伝病研究にもっと関心を向けることが必要であると提唱した。

## トピックス 1 単一性遺伝病研究から多因子性への過度なシフトに対する警鐘

単一性遺伝病は、1つの遺伝子における変異が原因で生じる遺伝病であり、メンデルの法則により遺伝することからメンデル病とも呼ばれる。それに対し、高血圧、糖尿病、癌など複数の遺伝子や環境要因も関与する疾患である多因子性遺伝病があり、一般に、単一性遺伝病の患者は少なく、多因子性遺伝病の患者は多い。

ヒトの病気に関係する遺伝子の研究分野は、近年、単一性遺伝病から多因子性遺伝病の研究へと急速にシフトしていることを、スイスのジェノバ医科大学のアントナラキス教授およびローザンヌ大学のベックマン教授が、2006年4月発行の遺伝学のレビュー誌であるNature Reviews Genetics(7巻4号、277-282、2006)に発表した。しかし、同教授らは今後の行き過ぎたシフトには警鐘を鳴らしている。

同教授らによると、単一性遺伝病に関連する遺伝子登録データベース(OMIM)における遺伝子変異の登録件数は2000年頃をピークに最近では減少傾向を示し、一方、ヒトゲノム中で見つかった遺伝子変異を登録するデータベース(Human Gene Database)の登録件数は、2000年以降もほぼ安定しているという。

大規模なヒトゲノム解析の実施や遺伝子発現解析法の確立、ヒトゲノムの個体における多様性の発見以前から、単一性遺伝病に関連する遺伝子は多数発見されていたことから考えると、現在、様々な遺伝子の解析ツールが揃い、ヒトゲノムに関する知見が増えたにもかかわらず、上記のような登録件数の減少という状況は奇妙であると著者らは指摘した。また、遺伝学の専門誌であるNature Geneticsにおける単一性遺伝病研究の掲載論文数が激減しているなど、研究の対象が多因子性遺伝病に過度にシフトしていると述べた。

同教授らは、以下の点から、単一性遺伝病研究

の量の維持の必要性を提唱している。

- 現在、ゲノムおよび各遺伝子の機能の解明が求められており、様々な研究のアプローチの内、最も堅実な方法が、自然に生じた変異に基づく表現型の変化、すなわち単一性遺伝病に基づく遺伝子機能解明である
- 単一性遺伝病研究の対象疾患は未だ多数残っており、特にホモ致死性(流産を生じ、見かけ上、不妊となる)の遺伝子変異はほとんど未着手の状態である
- マウスなどモデル動物を用いた研究では、人為的変異の導入による表現型の変化を観察しているが、ヒトとマウスでは寿命が大きく異なる等により、ヒトとは現れる症状が異なることが多く、また、知能など測定困難な表現型も多いことから、多因子性遺伝病の解明には、モデル動物からの知見より単一性遺伝病からの知見が重要である
- 単一性遺伝病では同一遺伝子内での異なる場所の変異によって、表現型(病態や症状)が異なる場合が多く、遺伝子のドメイン等の機能解明に役立ち、さらに、全く同一の変異によっても病態が異なる例も多数報告され、遺伝的背景や遺伝子を修飾する因子などの解明が必要である
- 多因子性遺伝病とされる糖尿病、アルツハイマー病等においても1つの遺伝子の変異が発症の原因であるという家系があり、単一性遺伝病と多因子性遺伝病は別々ではなく連続的な現象と理解されるべきである
- SNPsによる集団の相関研究から多因子性遺伝病を解明するという戦略の他に、単一遺伝性を示す家系の遺伝的背景や修飾因子の探索、原因遺伝子の機能や発現調節の解明などから、多因子性遺伝病発症に関与する遺伝子を探索する方法も有力であると考えられる