

## 【研究紹介】

## ゲノム全域解析に基づくヒト疾患・形質遺伝子座マッピング

## Genome-wide association and mutational analyses for mapping loci involved in human disease and traits

金沢大学医薬保健研究域医学系 革新ゲノム情報学  
田 嶋 敦

## はじめに

ヒトゲノムプロジェクトにより、ヒトゲノム塩基配列の解読宣言がなされたのは2003年。その翌年10月に、Nature誌において、解読結果がヒトゲノム標準配列として報告された<sup>1)</sup>。この標準配列の決定が一つの契機となり、ヒトゲノムの多様性(個人差、地域差)を量的・質的に理解するための国際研究プロジェクトが数多く実施され、国際HapMap計画や1000人ゲノムプロジェクトなどからの成果を通じて、ヒトの遺伝的多様性に関する理解は深まってきた。疾患ゲノム科学の観点から特記すべきは、ヒトゲノム多様性研究の進展とともに、非常に多くのヒト疾患・形質とゲノム多様性との関連が明らかにされたことである。すなわち、個々人のDNA配列の違いに基づき、ヒト疾患・形質それぞれの表現型発現に関わるゲノム領域(遺伝子座)の特定がなされてきた。このような学術的な成功もあり、ヒト疾患・形質の成因の理解、ならびにその理解に基づく個別化・精密医療実現のためにはヒトゲノム多様性研究は必須であると考えられ、現在では、大規模ゲノムコホート研究の時代に突入している。2013年に英国保健省管轄下に設立されたGenomics Englandによる10万人ゲノム解析プロジェクトを皮切りとして、世界各地で、10万人規模の全ゲノム配列を決定・解析する大規模ゲノムコホート研究が推進されている。アジア地域でも、2016年にGenomeAsia 100Kコンソーシアムが発足し、アジア広域にわたる10万人ゲノム解析プロジェクトが始動している。

このように、疾患ゲノム研究はますます「大型化」しているものの、その目指すところが遺伝子型-表現型相関の解明にあることには変わりがない。本稿では、私どもの研究グループで取り組んでいる「ゲノム全域解析に基づくヒト疾患・形質遺伝子座マッピング」に係わる研究の一端を紹介する。

## 1. 単一遺伝性疾患、希少・未診断疾患研究

図1に示すように、一般に、ヒト疾患・形質に関わる多型・変異の集団中アレル頻度と、表現型発現に対する効果の大きさは負に相関すると考えられている。単一遺伝性疾患の発症に寄与するアレルのほとんどは、効果サイズが大きく、ごく低頻度である。地域集団を対象とし

たゲノムコホート研究からは、対象における頻度情報付き変異カタログを得ることができる。この集団頻度情報は、単一遺伝性疾患の発症に関わる変異をゲノム全域から探査する時に、関与する可能性が低い高頻度変異を除外するためのフィルターとして使用することができるため、非常に有用である。日本人集団では、東北メディカル・メガバンク機構によるintegrative Japanese Genome Variation Database (iJGVD)や、京都大学、国立成育医療研究センターらのグループによるHuman Genetic Variation Databaseなどが、それぞれ1000人以上の集団解析に基づく変異頻度の公開データベースとして利活用されている。実際、このようなデータベースを活用するなどして、徳島大学などとの共同研究により、精神運動発育遅滞および錐体路徴候を伴う小脳失調症患者3名を含む血族婚家系を報告するとともに、ホモ接合マッピングおよび全エクソンDNA配列解析(エクソーム解析)から、家系内発症の原因となる新規な常染色体劣性変異(*VWA3B* p.K622T)を最近同定するに至った<sup>2)</sup>。

エクソーム解析や全ゲノムDNA配列解析は、単一遺伝性疾患の原因遺伝子の探査研究において有用であるばかりでなく、遺伝学的検査・診断手段としても世界的に注目されている。とりわけ、欧米諸国においては国家プロジェクトとして、臨床所見を有しながらも通常診療では診断に至ることが困難な患者(未診断疾患患者)に対する体系的な「ゲノム診断」が始まっている。日本においても、2015年に始動した未診断疾患イニシアチブ(Initiative on Rare and Undiagnosed Diseases: IRUD)のもと、希少疾患や未診断疾患のIRUD診断体制の構築が図られるとともに、ゲノム解析研究に基づき、新たな疾患概念の確立につながる成果も得られ始めている<sup>3)</sup>。私たちの研究グループは、小児希少・未診断疾患イニシアチブ(IRUD-P)における遺伝子解析センターとしての活動を開始しており、学内共同研究として、ヘテロ接合性家族性高コレステロール血症罹患児におけるエクソーム解析からの分子診断事例を報告した<sup>4)</sup>。今後も、原因・診断不明の多種多様な疾患群につき、それぞれの発症に寄与する効果サイズの大きな遺伝要因の特定を精力的に推進していきたいと考えている。

## 2. 多因子性疾患・形質研究

生活習慣病などのありふれた疾患 (common disease) や、身長・体重などの量的形質は、多数の遺伝・環境要因の影響で各疾患・形質が発現すると考えられており、多因子性疾患・形質と呼ばれる。ゲノム多様性研究から見いだされた多数の一塩基多型 (single-nucleotide polymorphism: SNP) を用いたゲノム全域関連研究 (genome-wide association study: GWAS) 手法が確立したことで多因子性疾患・形質に関わる遺伝要因の同定は急速に進み、それぞれの疾患・形質の発現には、集団頻度が比較的高く、効果サイズが小さいSNPが主に関与することが明らかにされてきた (図1)。アメリカ国立ヒトゲノム研究所と欧州バイオインフォマティクス研究所とによる公開データベースであるGWAS catalogには、2016年8月の時点で、2万を超える遺伝子型-表現型関連情報が登録され、種々の研究などに活用されている。

私たちの研究グループではヒト形質の個人差に注目し、種々の形質発現に関与する遺伝子の同定研究を進めている。例えば、国内大規模共同研究から、日本人男性生殖機能<sup>5)</sup>や生殖能関連ホルモンの血中濃度<sup>6)</sup>の個人差に関わる遺伝子座を最近報告した。また、琉球大学などとの共同研究により、可視的形態形質 (顔面形態など) についても、特徴的な表現型に関与する遺伝子を同定するためのGWASを実施している。これらの研究は、石川県志賀町コホート研究と連携する計画となっており、生物としてのヒトの理解につながる研究成果を得ることを期待している。

他方、集団頻度が高いアレルでありながら、遺伝的効果サイズが大きい遺伝子型-表現型関連が存在することも明らかになってきており (図1)、例えば、主要組織適合

遺伝子複合体 (Human leukocyte antigen: HLA) と薬剤副作用との強い相関は広く知られている<sup>7)</sup>。一般に、HLA遺伝子のような高頻度で効果サイズの大きなアレルは、個別化医療実現のための有望なマーカー (分析対象) になり得ると考えられている。私たちの研究グループは、次世代シーケンサーを用いたHLA遺伝子タイピング手法の確立を通じて<sup>8)</sup>、薬剤副作用などに関連した個別化・精密医療実現 (予防診断システム開発など) にも精力的に取り組んでいる。

## おわりに

次世代シーケンサーをはじめとする網羅的ゲノム解析技術の革新とともに、ゲノム多様性研究の大規模化が達成され、結果、真の遺伝子型-表現型関連の発見につながってきた。疾患ゲノム科学領域においても、今しばらくは「ヒト疾患・形質遺伝子座マッピング」研究が盛んに行われるものと思われる。しかしながら、「マッピング」はゴールではなく、特に多因子性疾患・形質の場合、表現型に関わる「ゲノム領域」が特定されたに過ぎない。ようやくこれから本番で、ゲノム科学が疾患病態や表現型発現機序の解明に真に寄与する時代を迎えることになる。新たな時代を切り拓く、意欲あふれた人材の参入を期待しています。

## 文 献

- 1) International Human Genome Sequencing Consortium. Finishing the euchromatic sequence of the human genome. *Nature* 431:931-945 (2004).
- 2) Kawarai T, Tajima A, Kuroda Y et al., A homozygous mutation of *VWA3B* causes cerebellar ataxia with intellectual disability. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 87:656-662 (2016).
- 3) Takenouchi T et al., Macrothrombocytopenia and developmental delay with a *de novo* *CDC42* mutation: Yet another locus for thrombocytopenia and developmental delay. *Am J Med Genet A* 167A:2822-2825 (2015).
- 4) Tada H et al., A *de novo* mutation of the LDL receptor gene as the cause of familial hypercholesterolemia identified using whole exome sequencing. *Clin Chim Acta* 453:194-196 (2016).
- 5) Sato Y et al., Lack of replication of four candidate SNPs implicated in human male fertility traits: a large-scale population-based study. *Hum Reprod* 30:1505-1509 (2015).
- 6) Sato Y et al., A replication study of a candidate locus for follicle-stimulating hormone levels and association analysis for semen quality traits in Japanese men. *J Hum Genet* in press.
- 7) Chung WH et al., Medical genetics: a marker for Stevens-Johnson syndrome. *Nature* 428:486 (2004).
- 8) Hosomichi K et al., The impact of next-generation sequencing technologies on HLA research. *J Hum Genet* 60:665-673 (2015).

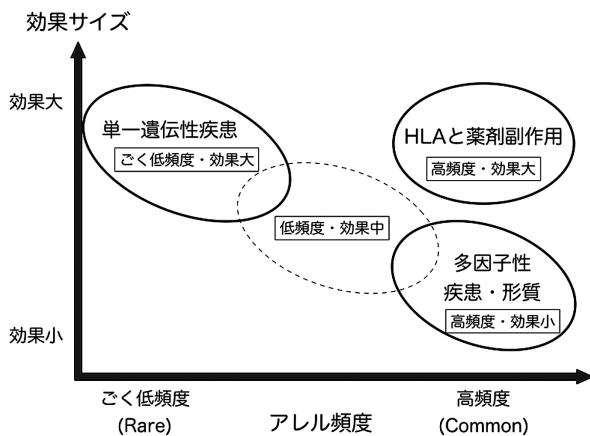


図1. ヒト疾患・形質に関わる多型・変異の集団中アレル頻度と効果サイズとの関係性を表す模式図