

2023年6月13日放送

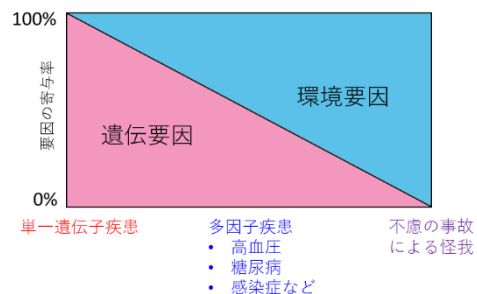
単一遺伝子疾患の分子生物学的理解

国立国際医療研究センター研究所 疾患ゲノム研究部
部長 三宅 紀子

まず、疾患の要因として「遺伝的要因」と「環境的要因」の二つがあります。多くの疾患は、この「遺伝的要因」と「環境的要因」の二つが様々な割合で寄与して発症する「多因子疾患」に該当します。例えば、高血圧、糖尿病、感染症といった **Common disease** と呼ばれる頻度の高い疾患が含まれます。「環境的要因」だけが要因となる疾患としては、「不慮の事故による怪我」などが挙げられます。一方、「遺伝的要因」がほぼ 100% で起こる疾患として、「単一遺伝子疾患」があります。今回は、この「単一遺伝子疾患」についてお話していきます。

単一遺伝子疾患とは、一つの遺伝子の病的バリエーションが原因で起こる疾患です。メンデル遺伝病とほぼ同義で使用されます。メンデル遺伝病とは、メンデル遺伝の法則に従って遺伝する病気の総称で、常染色体顕性遺伝、常染色体潜性遺伝、X連鎖性顕性遺伝、X連鎖性潜性遺伝があります。以前は、英語の **dominant** を優性、英語の **recessive** を劣性という言い方をしていましたが、現在は **dominant** を顕性、**recessive** を潜性という言い方になっています。

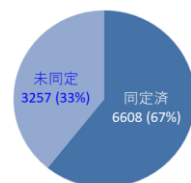
疾患のとりえ方



単一遺伝子疾患とは？

1つの遺伝子の病的バリエーションが原因で起こる疾患
メンデル遺伝病とほぼ同義
常染色体顕性（優性）遺伝
常染色体潜性（劣性）遺伝
X連鎖性顕性（優性）遺伝
X連鎖性潜性（劣性）遺伝

Online inheritance in Man (OMIM)
には2023年4月時点で9865疾患の登録あり



メンデル遺伝病を登録しているサイトがあり、Online inheritance in Man, 通称 OMIM といいます。2023 年 4 月時点で OMIM に登録されているメンデル遺伝病は 9865 疾患あり、そのうち 6608 疾患（全体の 67%）の疾患遺伝子は同定されていますが、残りの 3257 疾患（33%）の疾患遺伝子はまだわかっていません。

ヒトのゲノムは 22 本の常染色体と 2 本の性染色体によって構成されます。常染色体は基本的に大きな染色体の方から 1 番、2 番と番号が付けられていて、1 番から 22 番まであります。両親から 1 セットずつ継承するので、一つの細胞には 44 本の常染色体があります。また、性染色体は多くの男性で Y と X が 1 本ずつ、多くの女性の場合 X が 2 本あり、常染色体と合わせて 46 本になります。その染色体を構成しているのが DNA ですが、一細胞あたり 60 億塩基対あり、タンパク質をコードする遺伝子は 2 万 2 千個あると言われています。

ヒトのゲノムは 2003 年に完全解読され、「参照配列」と呼ばれる基準となる配列が公開されています。ゲノム解析技術の発展により、次世代シーケンサーを用いた全ゲノム解析が可能となりました。実際に一個人の配列を解読し、参照配列と比較すると、400-500 万個の違いが検出されることが分かりました。もちろん、これら 400-500 万個の違いがすべて病気と関係しているわけではありません。これは、皆さんのゲノムを解析しても同じで、参照配列とまったく同じゲノム配列の人はおらず、このゲノムの多様性により、ヒトの多様性が生まれていることとなります。

参照配列と異なるゲノム配列を「バリエント」といいますが、そのバリエントの種類を機能別に分けると

- ① 直接病気を起こす病的バリエント（単一遺伝子疾患を起こす影響の大きいバリエント）
- ② 疾患に関連するバリエント（多因子疾患に関連する影響の小さいバリエント）
- ③ 表現型に影響を与えるが、病的でないもの（例えば、体格、皮膚の色、代謝、気質など正常範囲内の遺伝的多様性をもたらすもの）
- ④ 表現型に影響をもたらさないものがあります。

バリエントの種類

- 直接病気を起こす病的バリエント（**単一遺伝子疾患**を起こす影響の大きいバリエント）
- 疾患に関連するバリエント（**多因子疾患**に関連する影響の小さいバリエント）
- 表現型に影響を与えるが、病的でないもの（**体格、皮膚の色、代謝、気質などに正常範囲内の遺伝的多様性**をもたらすもの）
- 表現型に影響をもたらさないもの

単一遺伝子疾患の原因となりうるゲノムの変化として、DNA 配列の ATCG の一つの塩基が別の塩基に置換する一塩基置換、小さいサイズの欠失や挿入、大きいサイズの欠失・挿入、染色体の構造異常、染色体の異常、リピート伸長、ミトコンドリア

ゲノムの変化、インプリンティング異常など、様々です。

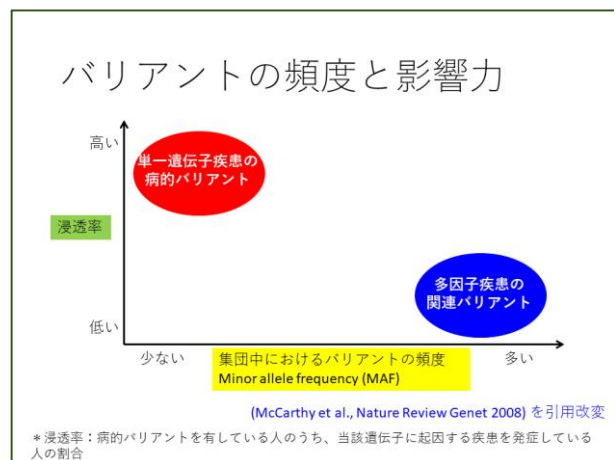
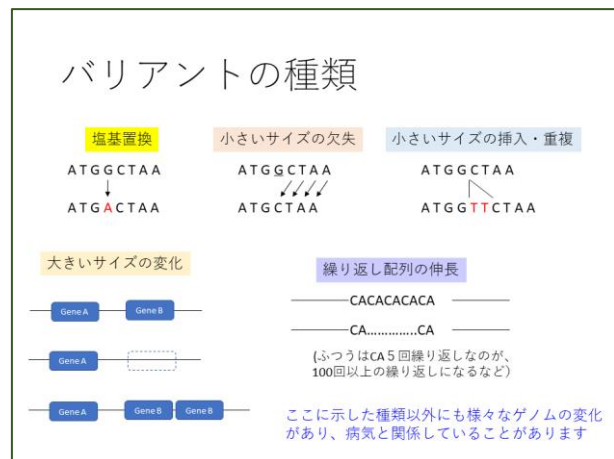
これらの変化を一度に検出できる解析系は今のところありませんので、疾患ごとにどのようなゲノムの変化が想定されるか、それを検出するためにはどの解析系が一番適しているかを考えてゲノム解析を行うことが重要です。

一人当たり 400-500 万個のバリエントが検出されますが、単一遺伝子疾患の原因となりうるバリエントは、通常 1 個~2 個です。単一遺伝子疾患を起こす原因となりうる病的バリエントは、一般集団における頻度が低く、かつ、バリエントが表現型にもたらす影響が高いものになります。病的バリエントを有している人のうち、当該遺伝子に起因する疾患を発症している人の割合を「浸透率」というのですが、単一遺伝子疾患の原因となるバリエントは、この浸透率が高いバリエントになります。一方、多因子疾患の要因となりうるバリエントは一般集団における頻度が高く、かつ、バリエントが表現型にもたらす影響が小さいものになります。

つまり、単一遺伝子疾患の原因となるバリエントを評価するうえでは、集団中におけるバリエントの頻度情報が非常に重要となります。バリエントの一般集団における頻度を調べることのできるサイトがあり、現時点で最大のものは **gnomad** と書いてノマドと呼ぶデータベースです。調べたいバリエントが一般集団中でどのくらいの頻度で認められるものか、ホモもしくはヘミで保有している人がいるか、また民族ごとの頻度も出されていて、そのバリエントが病的バリエントとして考えるかの評価を行う上で非常に有用です。また、バリエントの頻度は民族ごとに異なっているので、評価の上では、同じ民族集団のデータを使用することが重要です。日本人のバリエントのデータベースとして、**Human Genetic Variation Database** や東北メガバンクのデータベースなどがあります。

現在、よく使用されているバリエントの病的意義に関する評価方法の一つとして、アメリカの **ACMG/AMP** ガイドラインがあります。これは、2015 年に **Genetics in Medicine** に発表された論文で、バリエントに重みづけをしたエビデンスを出して、そのスコアの合計で、病的である可能性が高いかどうかを評価しています。

例えば、歌舞伎症候群の患者さんに、歌舞伎症候群の疾患遺伝子である **KMT2D** にナンセンスバリエントを認めたとします。歌舞伎症候群の発症メカニズムとして、**KMT2D** 遺伝子の機能喪



失型のバリエントで病気が起こることが分かっているため、今回のナンセンスバリエントは **Very strong** のスコアが一つつきます。さらに、このナンセンスバリエントが血縁関係のある両親に認められない新生バリエント (**de novo** の変化) の場合には、**Strong** のスコアが一つつきます。**Very strong** 一つと **Strong** 一つのエビデンスがある場合は、**Pathogenic** の判定となり、今回のバリエントが病的バリエントである可能性が極めて高いということになります。

ACMG/AMPガイドライン

エビデンス	カテゴリー	エビデンスの合計	判定
Very strong	機能喪失型で発症することが既知の遺伝子の機能喪失型バリエント	1 Very strong AND ≥ 1 Strong	Pathogenic
Strong	既知の病的バリエント De novo	1 Very strong AND ≥ 2 Moderate 2 Strong	
Moderate	一般集団中に認められない(顕性遺伝)もしくは非常に頻度が低い(潜性遺伝) 潜性遺伝の場合には病的バリエントがtransにある	1 Very strong AND 1 moderate 1 Strong AND 1-2 moderate	Likely pathogenic
Supportive	家系内で罹患状況とバリエントの保有状況が合致する 複数の予測プログラムで病的であると予測される	1 Strong AND 2 supporting	

Richards et al., 2015
Genetics in Medicineを一部引用改変・抜粋
*ACMG: American College of Medical Genetics
*AMP: Association for Molecular Pathology

今回はわかりやすい一例をお話しましたが、実際には細かな留意点もあり、評価される場合にはオリジナルの論文を確認してから評価されるようにしてください。

最後に、単一遺伝子疾患について調べる際に有用なサイトをご紹介します。

一つ目は、**Online Mendelian Inheritance in Man**、通称 **OMIM** というサイトで、メンデル遺伝病、もしくはメンデル遺伝病が疑われる疾患と、その疾患遺伝子、遺伝様式などが登録されています。疾患や疾患遺伝子が報告された経緯なども記載されています。一つの疾患でも複数の疾患遺伝子がある場合や、一つの遺伝子で複数の疾患を起こすことがあります。それらも検索することができます。また各疾患の症状などをまとめて書いてあるページがあり、その疾患の概要を知るのに非常に有用です。

単一遺伝子疾患を調べる際に 有効なサイトのご紹介

- ★ 疾患や原因遺伝子について
OMIM: <https://www.omim.org/>
GeneReviews: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/books/NBK1116/>
ClinGen: <https://www.clinicalgenome.org/>
- ★ バリエントの一般集団での頻度
gnomAD: <http://www.gnomad-sg.org/>
- ★ コピー数変化
DECIPHER: <https://www.deciphergenomics.org/>
Database of Genomic Variants: <http://dgv.tcag.ca/dgv/app/home>

二つ目は **GeneReviews** というサイトです。

これは、疾患ごとにその専門家が総説を書いているものです。時々アップデートされていますし、鑑別疾患や、患者さんのフォローの仕方等が書いてある場合もあり、臨床の現場にも役立つ情報が記載されています。日本語のサイトもあり、一部の疾患で翻訳されています。

三つめは **ClinGen** です。**ClinGen** は、どの遺伝子が病気と関連しているか、特定の領域の中に、ヒトの疾患と関連が知られている遺伝子が含まれているかどうかなどを検索することができます。遺伝子は通常父親から1個、母親から1個継承し、2個持っているのですが、その数が増えたり減ったりすると病気になる遺伝子があります。そのような「量感受性遺伝子」として報告されているかどうかを調べることもできます。最近、マイクロアレイが保険収載され、コピー数変化の検査をされる先生方も多いかと思います。その結果の解釈の際にも有用なサイトです。**ClinGen** のほかにも、コピー数変化の評価の際に有用なサイトとして、

何かしらの症状を呈する患者さんのコピー数変化を登録している **DECIPHER** というサイトがあります。必ずしも病的なコピー数変化だけが掲載されているわけではないのですが、コピー数変化の範囲、親由来かどうか、臨床症状が記載されており、比較検討することが可能です。一方、**Database of Genomic Variants** というサイトは、コントロール集団に認められるコピー数変化を登録しており、病気とは関係のないコピー数変化かどうかを調べることができます。

単一遺伝子疾患の疾患遺伝子は、毎年新しい遺伝子が同定されており、数年前には知られていなかった病気の原因が分かっていたりすることがあります。ゲノムの参照配列も、ゲノム解析技術の向上により、今まで読むことが難しかった領域や民族ごとのゲノムの特徴もわかってきました。ゲノム解析は常に最新の情報と最適な解析技術を用いて行われることが重要です。現在、本邦では保険診療として、染色体検査、マイクロアレイ解析、**FISH** 解析、**MLPA** 法、遺伝子パネル検査等が行われていますが、エクソーム解析や全ゲノム解析等の網羅的ゲノム解析は「研究」で行われています。イギリスやフランスでは、適応疾患は限られていますが、必要な患者さんへ網羅的ゲノム解析が保険診療として提供されています。日本でも、必要な患者さんがだれでも必要な時に検査ができるような仕組みができることが期待されます。

「小児科診療 UP-to-DATE」

<https://www.radionikkei.jp/uptodate/>