

## 流れ

## ゲノム医学の医療応用と今後の展開

秦 健一郎<sup>1</sup>

1 群馬県前橋市昭和町 3-39-22 群馬大学大学院医学系研究科分子細胞生物学講座

## 文献情報

## 投稿履歴：

受付 令和5年3月7日

修正 令和5年3月14日

採択 令和5年3月15日

## 論文別刷請求先：

秦 健一郎

〒371-8511 群馬県前橋市昭和町3-39-22

群馬大学大学院医学系研究科分子細胞生物学講座

電話：027-220-7950

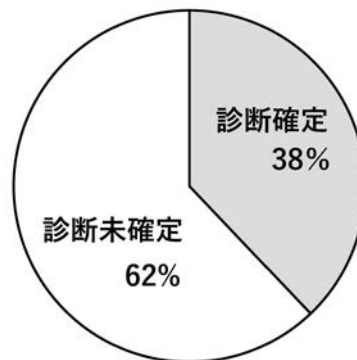
E-mail: khata@gunma-u.ac.jp



ヒトゲノム（すべての遺伝情報）の解明が進み、数百個のがん関連遺伝子の網羅的解析試薬であるオンコパネルが保険適用されました。がん以外の疾患への網羅的遺伝子解析も、数年以内に保険医療として提供されるべく準備が進んでいます。本稿では、我々が進めているゲノム医学関連の研究を、医療応用という観点と併せて概説します。

## ゲノムの異常と疾患に関する研究

様々な遺伝学的解析手法（Gバンド法、PCR法、マイクロアレイ法、DNAシーケンス法、等々）が臨床検査として実用化され、原理的特長やコストを考慮して適切に利用されています。一方で、全遺伝子のエクソンを解析するエクソーム解析（≒全遺伝子の配列解析）は、試薬代だけなら3~4万円で済むため、単純計算では1遺伝子あたり2円程度で遺伝子の配列データが得られます。その結果、研究用途では、どんな疾患でもいきなりエクソーム解析を行う方が「早くて安い」状況になりつつあります。ただ、このような網羅的解析が万能というわけではありません。自験例では、過去7年の計約2,500症例のエクソーム解析のうち38%には病因あるいは病因候補遺伝子が見つかり（図1）、諸家からの報告でも似たような成績です。逆に言えば、残りの6割は、現在の技術では同定できない「何か未知の異常」があることを示唆します。今後当講座では、全ゲノム



2015年~2022年に  
我々が解析した2,484症例

図1 網羅的遺伝子解析の限界

解析、長鎖シーケンサー解析、エピゲノム解析、等を利用した病因解析手法の開発と研究を進めていきたいと考えています。

## エピゲノムの異常と疾患に関する研究

遺伝子機能を変化させる際に、塩基配列そのものを取り替えるわけにはいかないため、DNAやヒストンタンパク質の化学的修飾などによる微調整が行われます。これらの化学的修飾は、細胞分裂を経ても安定して受け継がれるため、

遺伝子を介さずに「遺伝」します。この現象は従来の genetics では説明できないため、epi という接頭辞をつけて epigenetics (エピジェネティクス) と呼び、エピジェネティックな情報全体を指す用語が epigenome (エピゲノム) です。エピゲノム異常 (DNA メチル化やヒストンの化学的修飾状態の異常) は、一部のがんや様々な疾患の原因となり得ることがすでに報告されています。

またエピゲノムは、環境の影響を受けて変化します。これらの変化は環境適応と考えることもできますが、過剰な適応や適応失敗は、疾患素因となる可能性が懸念されています (図 2)。例えば、胎児期や乳幼児期の栄養不良状態が児のエピゲノムを変化させ、見かけ上は正常に発育してもエピゲノム変化が成人期まで遺残し、遺伝子機能を乱して疾患素因となる可能性が、DOHaD 学説 (Developmental Origins of Health and Disease, 健康と病気の発生源説) として知られています。我々の研究でも、やせ or 肥満の妊婦から生まれた児にはエピゲノムの乱れが高頻度で観察される事<sup>1</sup>、あるいは早産児の異常なエピゲノム状態は出生後もしばらく遺残している事<sup>2</sup> が明らかになりました。今後は、長期の健康への影響を追跡精査できるようにデザインされた大規模出生コホート研究の展開が待たれます。

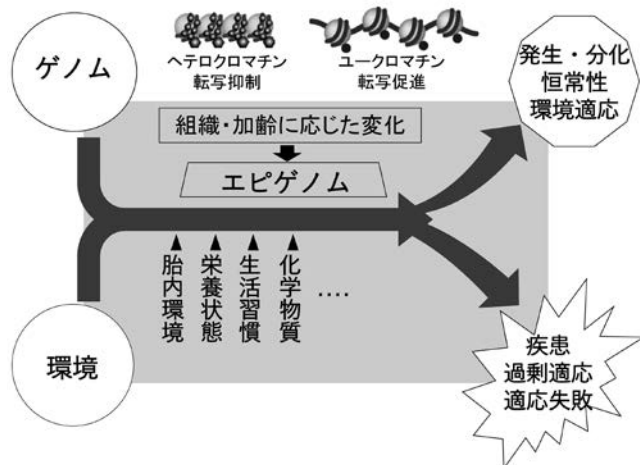


図 2 ゲノム機能への環境とエピゲノムの影響

## 今後の展開

本邦での喫緊の課題は、ゲノムデータと付随臨床情報の扱いに関するルール作り、です。研究者にとっては垂涎のビッグデータですが、各研究者の独自性、知財、個人情報保護法、等を如何にすり合わせて医学の発展に活用するのか、国民全体での議論が望まれます。また、網羅的ゲノム解析を行うと、いわゆる二次的所見 (現疾患と直接関係のない疾患のリスク情報など) に稀ならず遭遇します。私の講義では、分子遺伝学と併せてゲノムリテラシーについても、医師の基本的素養として指導したいと思います。

私自身は、臨床では群馬大学附属病院遺伝子診療部を兼任し、微力ながらもゲノム医療に貢献する所存です。基礎研究での目標は、前述のように原因のわからない6割の症例から、新たな病因病態を発見提唱することです。皆様からご紹介いただいた貴重な症例を対象に、これまで解析されていなかったゲノム領域に焦点を当て、実験データと生物情報学的手法を駆使し、未知の病因病態解明を目指します。

## 文献

1. Kawai T, Yamada T, Abe K et al. Increased epigenetic alterations at the promoters of transcriptional regulators following inadequate maternal gestational weight gain. *Sci Rep* 2015; 5: 14224.
2. Kashima K, Kawai T, Nshimura R et al. Identification of epigenetic memory candidates associated with gestational age at birth through analysis of methylome and transcriptional data. *Sci Rep* 2021; 11: 3381.