糖尿病にかかわる遺伝子研究の次世代戦略

安田 和基

かつて「遺伝学者の悪夢」とよばれた2型糖尿病。ゲノムワイド関連解析の登場により、がんと並んで生活習慣病の中では最もゲノム解析が進んだ疾患となった。現在、一塩基多型からさらに「まれなゲノム変化」へと研究の焦点が変わろうとしている。国立国際医療センター研究所・代謝疾患研究部長の安田和基氏に、糖尿病におけるゲノム研究の現状と次世代戦略の必要性について話を聞いた。

ゲノムワイド関連解析の限界

Nature Digest — 現在の研究内容について教えてください。

安田 — 糖尿病は膵臓のβ細胞からのインスリン分泌の低下が特徴的です。私は、膵臓β細胞の機能を研究したり、得られた2型糖尿病関連遺伝子がβ細胞でどんな役割を果たすのかを調べたりしています。

生活習慣病のように多くの人がかかる病気の遺伝因子は、病気を引き起こす効果が弱いいためあまり淘汰されず、多くの人が持っているだろうという仮説が昔からあります。この2、3年、頻度の高い一塩基多型（common SNPs）を得意とするゲノムワイド関連解析（Genome-Wide Association Study; GWAS）がもてはやされ、2型糖尿病はいち早くSNPs解析の結果が報告されました。白人を対象にしたGWASの論文が爆発的に増え、現在までに少なくとも18の2型糖尿病関連遺伝子が同定されています。

これらの多くは糖尿病との関連性が想定されていなかったため、分子レベルでの病態にはまだ謎が多いことも明らかになりました。

2006年に、アイスランド人の家系を用いた解析から遺伝子 *TCF7L2* が報告されました。日本からは、私たちのグループと理化学研究所のグループがそれぞれ、同じ遺伝子 *KCNQ1* を報告しました^{1,2}。これまで報告された遺伝子の中で、この2つは糖尿病を生じる危険度が高く、かつSNPの頻度

に人種差があることを明確に示しています。

KCNQ1 のSNPsのうち、私たちの解析で糖尿病との相関が最も高かったSNPを全人口でみると、全体の30～40%が変化していました。このSNPのうち、リスク対立遺伝子をもっている人は、糖尿病になる危険性が1.4倍に高まりました。欧州ではこのSNPは人口の5～8%にみられ、リスク型の危険性は1.3倍でした。私たちは成果発表後、理研のチームとも互いに連携を深めています。

ND — その後も出現頻度の高いSNPsの探索は行われていますか。

安田 — もちろん、精力的に進められています。たくさんSNPsを取るためには、今の方法ではスタート時の患者さんの数を増やす必要があります。私たちは188人のデータしか使っていませんし、理研も約400人でした。欧米では、いくつかのスタディを合わせて5000人規模のデータを解析しています。

日本人でも早ければ1年以内に新しいGWASの成果報告ができるはずです。多ければ15から20くらいの新しい遺伝子があると思いますが、これまでの例からみて、*KCNQ1* よりも効果が弱いものになるでしょう。GWASで取れたSNPsは非常に再現性があるので、威力のある方法であるのは間違いありません。しかし、糖尿病は解析が早く進んだ分、GWASの限界、すなわち出現頻度の高いSNPsだけでは病気になるかどうかのリスク予測力が弱いことも、他の疾病より早くはつきりしてきました（図1）。

今のキーワードはレアバリエント（rare variant）、まれなゲノム変化です。頻度の高いSNPsとは、ある集団において5%以上の頻度を指すことが多いのですが、レアバリエントは1%未満の頻度でみられる遺伝子変化、しかも一塩基変化だけでなく、ゲノムの構造的変異やコピー数多型なども含みます。SNPsやレアバリエント、環境因子を複雑に組み合わせた疾患モデルを作る方向に世界は動きつつあります。

ND — レアバリエントの課題は何ですか。

安田 — レアバリエントには、塩基配列の大きな挿入・欠失や重複などいろいろな種類があり、SNPsのようにタイピングするのは簡単ではありません。またごく少数の個人に限られるもの、人種内である程度共有されているものもあります。解析すべき領域やサンプル数などの研究方法も確立しておらず、次世代シーケンサーでかたっぱしから調べようという動

安田和基

図1：白人と日本人で発見された11個の遺伝子をもとに、ミレニアム・ゲノム・プロジェクトの共同研究チームは糖尿病予測モデルを作った³。グラフは、感度と特異度を評価するROC曲線（受信者操作特性曲線）で、このAUC値（曲線下面積）が0.8以上だと妥当性が高いとされる。結果は、遺伝子だけを見たモデル2では0.63しかなく、年齢や性、ボディマス指数（BMI）などを入れたモデル1では0.72であった。よって、遺伝子のみでのリスク予測力は弱いという結論に至った。

安田和基（やすだ・かずき）/ 国立国際医療センター研究所・代謝疾患研究部部長。

1987年、東京大学医学部卒業。同附属病院内科、東芝中央病院内科、東京女子医科大学糖尿病センターで臨床に従事した後、1990年に米国シカゴ大学生化学/ハーワードヒューズ医学研究所へ留学。ソマトスタチン受容体、オビオイド受容体のcDNAの分子クローニングのほか、単一遺伝子病タイプの糖尿病遺伝子（MODY2）同定にも関与した。1993年帰国後、東京大学医学部第三内科、朝日生命糖尿病研究所で、糖尿病の分子生物学的解析および2型糖尿病の罹患同胞対解析に従事。1998年、千葉大学医学部

遺伝子病態学講座客員助教授に就任（2003年3月まで）。2000年4月より現職。厚生労働省ミレニアム・ゲノム・プロジェクト（2000～2005年）では糖尿病研究のまとめ役を務め、多施設共同研究により、日本人に重要な2型糖尿病遺伝因子 *KCNQ1* の同定に成功した。現在は新たな遺伝因子の探索を行う一方、得られた遺伝因子の機能解析や糖尿病の基礎的な分子生物学的研究を進めている。日本内科学会専門医、日本糖尿病学会指導医・評議員、日本臨床分子医学会評議員。

きが世界的に出てきていますが、ランニングコストが高いうえ、データ解析も複雑で難しいです。

今後日本がレアバリエーションのプロジェクトを進める際には、どのような患者さんを調べるのがいいのか、ゲノムのどの部分をどのように調べるのいいかなど、戦略的に進めていかなければならないと思います。

医師として、研究者として

ND — 診断薬や薬の開発への応用の可能性は。

安田 — 先に述べたように発症予測に関しては、現在の遺伝因子だけでは臨床的に不十分です。治療法の選択という点では、糖尿病で一番よく使う薬に、膵臓β細胞に効く「スルホニル尿素剤」という経口血糖降下剤がありますが、*TCF7L2* のSNPsのリスク対立遺伝子をもっている患者さんには、この薬の効きが悪いことがわかっています。*KCNQ1* でも何かの薬に対する反応性の差が出てくるかもしれないので、日本でも大規模検証をやらなければいけないと思っています。

GWASにより、予想されていなかった遺伝子が取れてきたということは、まだ未知の病態が隠れている可能性があります。例えば *KCNQ1* のSNPでも、それがなぜインスリン分泌障害を介して糖尿病を発症しやすくするのかがわかれば、時間はかかりますが創薬の標的がみえてくるかもしれません。

このように *KCNQ1* の臨床応用の方向性にはいくつか可能性があります。まだ時間がかかると思います。

ND — 外来もされているので、今の状況がもどかしいのでは。

安田 — そうですね。私はもともと人間全般に興味があり、糖尿病は全身病であるとともに、体質・ライフスタイルを含むその人の生き方と深く関係するという点で、この病態に一番魅かれました。遺伝子研究に携わるきっかけは留学で、いわば偶然だったのですが、研究を通じて糖尿病という病気の本質を考え、それが患者さんと接するうえでも私なりの世界観・スタンスを確立するのに一役買っていると思います。一方で患者さんから教えられ、研究のヒントになることも大変多い毎日です。

患者さんは遺伝子に興味をもっており、なぜ自分が病気になったか知りたいという気持ちが強いので、研究にすごく協力的です。むしろ、「今はまだ統計的なことしかわかりません」と話して、患者さんの期待に十分応えられないのが、心苦しく思われます。

遺伝子を臨床応用する場合、その意義がかなりはっきりしていないと、医療不信や問題が起きる可能性があると思います。臨床応用は早いほうがいいと思われがちですが、なまじ期待も大きいだけに、拙速に進めないほうがいいと思います。

研究への壁

ND — 今後の研究に対する壁はありますか？

安田 — 例えば患者さんの家族のゲノムサンプルを収集しようとする際、完全に匿名化して集めることは理論的に難しいのですが、現在の倫理指針では厳しい基準が要求されます。今後レアバリエーションが出てくると、病気との関連性を調べるのは集団だけではなく家系になる可能性があります。しかし今の日本の体制では、家系サンプルはやや集めにくいと思います。

欧米では、家系を集めること自体が1つのプロジェクトになります。日本にはそういう発想はなくて、家系集めだけでなく、説明補助者を雇うこと、採血してゲノムを取ることなどは、研究の基盤なのにプロジェクト的にとても軽視されています。日本は、疾患研究の全体としての見通しが少し甘いのかなと思います。

ND — 最後に、若い人へのメッセージをお願いします。

安田 — 「ミレニアム・ゲノム・プロジェクト」の糖尿病研究は、全国から10以上の施設が参加した大規模プロジェクトでした。一時は海外に追い抜かれたりして、「お金の無駄遣いで結果が出ていない」という非難もありました。私たちは、解析手法の問題もあって確かに時間がかかりましたが、逆にいうと、しっかりした成果を、世界のGWASの結果を踏まえて発表でき、人種の違いもしっかり示せたので、遅れを取り戻して最後にはプラスにできたと思います。こうした予期せぬ展開も研究の醍醐味ですね。

臨床も基礎科学も、常識と思われたことがどんどん変わっていく。それで苦労することもあります。そのおもしろさを実感しながら研究してほしいです。

聞き手は、冬野いち子（NPGネイチャーアジア・パシフィック サイエンスライター）

1. Yasuda, K. et al. *Nature Genetics* **40**, 1092-1097 (2008)
2. Unoki, H. et al. *Nature Genetics* **40**, 1098-1102 (2008)
3. Miyake, K. et al. *Journal of Human Genetics* **54**, 236-241 (2009)