

## 第 11 回公開シンポジウム

## ゲノム医学の進歩と臨床応用

## Advances and Clinical Applications of Genome Science

## 序論：cDNA マイクロアレイと SNP 解析

江見 充

日本医科大学 老人病研究所分子生物学部門

cDNA Microarray and SNP Analysis

Mitsuru Emi

Department of Molecular Biology, Institute of Gerontology, Nippon Medical School

ゲノム解析研究が急速に進展し、30 億からなるヒトの全ゲノム遺伝暗号は、近年中には完全に明らかにされると予測されている。これと平行して全遺伝子の機能解析を含むゲノム機能解析も進められており、まさに、ゲノム時代を迎えているといえる。現在のヒトゲノム研究は(1)大規模な遺伝暗号の解析(2)体系的な遺伝子発現情報(発現プロファイル)解析(3)体系的な遺伝子多型解析の3つの柱から構成されているといえる。

これらのゲノム解析研究を通して、膨大な遺伝子情報が蓄積され、また、SNP(一塩基多型)、マイクロアレイ・DNA チップなどの革新的技術の開発によって簡便かつ短時間に、多数の遺伝子発現の変化を網羅的に解析することや遺伝子多型を体系的に解析することが可能となってきた。

これらの技術によって、現在では困難な疾患の発症リスクや薬剤感受性に対する予測なども可能になるものと期待されている。ヒトゲノム解析研究を通じて開発された技術や基盤研究資材が医学研究に革新的な変革をもたらしたことは確実である。これまでの疾患遺伝子研究は、単一、あるいは少数の遺伝子や遺伝子産物を中心に病気を起こすしくみを説明しようと進められてきたが、結果的には複雑かつ多彩な病態を理解するには至らず、大きな壁に直面していたと言わざる

を得ない。生活習慣病のような多因子疾患の遺伝的な因子にアプローチすることも非常に困難であった。しかし、ゲノム研究の進展により「個の遺伝子研究」ではなく、数万～数十万種類の遺伝子多型や数千～数万類に及ぶ遺伝子の発現情報を体系的に解析する「ネットワーク的遺伝子研究」を実行することが可能となった。これにより、数千の遺伝子・遺伝子産物の質や量の違いをもとに多面的に疾患やその病態の分子機構を詳細に調べていくことが現実化されてきたのである。

これらのゲノム解析研究を通して、膨大な遺伝子情報が蓄積され、また、SNP(一塩基多型)、マイクロアレイ・DNA チップなどの革新的技術の開発によって簡便かつ短時間に、多数の遺伝子発現の変化を網羅的に解析することや遺伝子多型を体系的に解析することが可能となってきた。これらの技術によって、現在では困難な疾患の発症リスクや薬剤感受性に対する予測なども可能になるものと期待されている。

ゲノム解析研究が急速に進展し、これと平行して全遺伝子の機能解析を含むゲノム機能解析も進められており、疾患の遺伝子研究もこの流れに沿って、体系的な遺伝子発現情報(発現プロファイル)解析を中心に進んでいくDNA マイクロアレイなどの革新的技術の開発によって簡便かつ短時間に、数万種類の遺伝子の発現変化の網羅的解析が可能となる。cDNA マイクロアレイ技術は、数万種類の遺伝子のノーザン解析を一回の実験で行うことのできる、非常に強力な手法であ

る。従来は、少数の遺伝子の動態とそれらの関連で数々の現象を説明してきたが、この方法を用いることで、まずは遺伝子全体の動きを見渡す、すなわち、ある現象を個々の遺伝子の発現量の変化の“総和”として記述できるようになる。さらに、コンピュータによるデータ解析を行うことで、ある事象を“定義”している関連遺伝子群を、未知、既知を問わず数多く同定できることが期待される。

DNA 多型性のマーカーとして、最近では一塩基多型(Single Nucleotide Polymorphism: SNP)マーカーの有効性が注目されている。SNPは、ゲノム上に数百万コピーちかく存在することから、原因遺伝子の絞り込みが容易である、判定が非常に容易でタイピングの技術も向上しており、自動化により高速、大量のタイピングも可能になっている、などの理由から非常に有力視されている多型マーカーである。特に多因子性疾患の場合、一つの遺伝子多型が疾患のリスクと強く関連している場合は稀である。しかし、SNPマーカーを用

いたゲノムワイドな遺伝子多型解析により、複数の遺伝子多型を複合的に観察することで、リスクを増大させる幾つかの多型のタイプが明らかになると考えられる。

今後同定されると予測される、多数の感受性遺伝子の組み合わせと重み付けについては、多変量解析の利用により、いくつかの関連遺伝子群のクラスタリングが行われうると思われる。データの蓄積に加えて、疫学・統計学的方法論の進歩が欠かせないが、この領域の学際的進歩と貢献が得られるならば、将来多因子性疾患の予防的診断のみならず、予防への取り組みや、有効な治療法の選択について実際的な貢献のできるSNPマーカー群が同定され、臨床応用される日も遠くないものと期待している。

(受付：2001年8月1日)

(受理：2001年8月16日)