



## The case of the missing heritability

### 「失われた遺伝率」のミステリー

Nature Vol.456 (18-21) / 6 November 2008

ヒトゲノム時代の扉が開かれたとき、ありふれた形質や疾患の遺伝的要因は簡単に見つかるだろうと期待された。ところが、そんなものはほとんどどこにも見当たらなかった。こうした行方不明の「戦利品」が隠されていそうな6つの場所に、Brendan Maherが光を当てる。

自分の子どもが成人してどのくらいの身長になるかを予測したいなら、鏡に映る自分の背丈と、配偶者の背丈を見ればほぼ確実にわかるだろう。およそ1世紀前の研究で、身長は80～90%の確率で遺伝すると見積もられている。だとすると、集団の身長の高いほうの5%と低いほうの5%の差が29センチメートルの場合、そ

のうち27センチメートルは遺伝的要因によるもの、つまりほとんどは遺伝で説明がつくと考えられる<sup>1</sup>。

2008年に3つの研究グループ<sup>2-4</sup>が、身長差に関連する遺伝的変異について大規模ヒト集団（最大規模の調査<sup>4</sup>では対象者が3万人以上）のゲノムを詳しく調べた。すると、40個を超える遺伝子が見つかった。

ところが1つ問題があった。遺伝的変異の影響はわずかしかなかったのだ。それらの変異を総合しても、身長の遺伝率の5%しか説明がつかなかったのである。前述の計算によれば、相当するのはわずか6センチメートルにすぎない。これらのゲノムワイド相関解析（GWAS）で何十個もの変異が見つかったにもかかわらず



らず、こうした変異からの「予測は、両親の身長に基づく予測にほとんど及ばなかったのです」と、これらの研究の1つ<sup>3</sup>を指揮したブロード研究所（米国、マサチューセッツ州ケンブリッジ）のJoel Hirschhornはいう。

身長は、関連遺伝子の行方がわからない唯一の形質というわけでもないし、最も重要な形質というわけでもない。一卵性双生児と二卵性双生児の類似性に着目した研究では、自閉症の遺伝率は90%を超え<sup>5</sup>、統合失調症では80%を超える<sup>6</sup>と見積もられている。また、遺伝は肥満や糖尿病、心疾患などの疾患に大きくかかわっている。ゲノムワイド相関解析はこの5年間で最も華々しく取り上げられた技術の1つであり、関与する遺伝子を多数見つけ出せるものと期待された（21ページコラム「見返りはどこに？」を参照）。

そして、目標はある程度達成され、さまざまな形質やありふれた疾患に関与する遺伝的変異を400個以上見つけ出すことができた。しかし、数十個の遺伝子が1つの形質に関連づけられた場合であっても、個々の遺伝子の効果も全体の複合効果もがっかりするほど小さく、これまでの遺伝率の推定値を十分説明できるとはとていえない。「これは、ありふれた疾患の遺伝に関する、現時点での重要な課題です」と、米国立ヒトゲノム研究所（NHGRI；メリーランド州ベセスダ）の前所長であるFrancis Collinsはいう。こうした予想外の結果に、「研究者らは全員頭をかきつつ『あれ?』というよりほかありませんでした」と彼は語った。

この「失われた遺伝率（missing heritability）」という失敗があったにもかかわらず、遺伝学者たちはもっと見つけられると楽観的な姿勢を崩していない。「今は時期尚早なのです。しかし、1～2年で実現可能となり、相当な数の形質について遺伝率をうまく説明できるようになるのではないのでしょうか」とHirschhornはいう。では、遺伝率の不足分はどこにまぎれていると考えられるのだろうか。

### すぐ目の前に

見つからない遺伝子もあったが、それはゲノムワイド相関解析の限界ということの説明できた。この解析により、DNAの1文字（1塩基）の変異が多数見つかった。これは一塩基多型（SNP；スニップ）とよばれ、大勢の人で1つの疾患やその他の形質に関連して共通にみられる変異である。しかし、1個のSNPは、遺伝物質のかなり大きいブロック1個を代表する「指標」である。すると、例えば、もし2人のヒトが身長に関連するゲノム領域の1つの重要な位置にこうした変異の1つを共通してもっていたなら、実際にはそのうちの1人は身長に大きな影響を及ぼす比較的まれな変異を別の部位にもっている場合でも、2人ともその領域に身長に関

連する遺伝子の同一バージョンをもっているものとして記録されてしまう可能性がある。NHGRIの集団ゲノミクス局の局長を務めるTeri Manolioによれば、相関解析によって、身長差の原因となる変異を特定できるかもしれないが、何千人もの調査対象者を平均化することで、その効果がかかり薄まってしまいうようにみえるという。そして、「実際、薄まるでしょう」と彼女は話している。

この種の「失われた遺伝率」を見つけて出すことは、概念的にはたやすい。既に見ついている遺伝子をもっと詳しく調べればよいからだ。「既に見ついている遺伝子座にある遺伝的変異を非常に緻密に調べるだけで、失われた遺伝率を増加させることができるでしょう」とHirschhornは話す。疾患とのさらなる関連性を明らかにしようとするなら、千人単位のヒト集団を対象に、候補とされる遺伝子やその周囲領域の塩基配列の解読が必要になるだろう。

テキサス大学サウスウェスタン医療センター（米国、ダラス）のHelen HobbsとJonathan Cohenは、遺伝子ANGPTL4にある変異すべてをとらえようと、実際にこうした解析作業を行った。彼らは既に、この遺伝子がコレステロール値とトリグリセリド（中性脂肪）濃度に関連していることを明らかにしていた。ダラス心臓研究（Dallas Heart Study）の対象者およそ3500人でこの遺伝子の塩基配列解読を行い、それまで知られていなかったいくつかの変異がこれらの脂質の血中値に劇的な影響を及ぼしていることを見つけた<sup>7</sup>。英国のオックスフォード糖尿病内分泌代謝センターのMark McCarthyは、こうした調査によって「失われた遺伝率」の多くが明らかになるのではないかと話す。こうした調査に意欲をもつ人々はあまり多くないのだともいっている。ただし、塩基配列解読のコストが下がっているので、この状況は変化するのではないかと思われる。

### 見えないところに

ゲノムワイド相関解析では手がかりのヒントさえつかめなかったほかの変異は、見つけるのがもっとむずかしいことが明らかになるだろう。過去には、嚢胞性繊維症などの遺伝疾患に関する従来型の遺伝学研究から、浸透度の高い変異遺伝子がまれに同定されている。浸透度とは、遺伝子が実際に表現型として現れる割合のことで、これが高いということは、その遺伝子をもつほぼすべての人に効果が現れることを意味する。しかし、進化はこうした浸透度の高い変異を概して抑制するものなので、そうした変異は大半のありふれた疾患の基盤にはなっていないらしいことがじきに明らかになった。

ゲノムワイド相関解析を推し進めたのは、ある仮説だった。それは、運の悪い1人の人間にありふれた低浸透度の変異が十分な数だけ現れた場合、そうした変異によってありふれた疾患が引き起こされ

るのだとする仮説である。今やこの仮説は疑問視されるようになりつつある。「ありふれた変異のスクリーニングがかつて期待されたほどには形あるものを生み出していないことに、大勢の人が気づきつつあるのです」と、デューク大学（米国、ノースカロライナ州ダラム）で遺伝学教授を務める David Goldstein はいう。

しかし、非常に目立つ変異と、ゲノムワイド相関解析の「大きい網」にかかるくらいありふれた変異との中間には、浸透度は中程度だがゲノムワイド相関解析の網にはかからないくらい希少な変異が存在していると考えられる。また、それらよりも頻度が高く、ゲノムワイド相関解析では疾患との相関を統計的に関連づけることができないくらい浸透度の低い変異が、多数存在している可能性もある。

こうした非常に低浸透度の変異はいくつかの問題を突きつけていると、プリンストン大学（米国、ニュージャージー州）

で生態学と進化生物学の教授を務める Leonid Kruglyak はいう。「それぞれの変異は低浸透度であっても、全体として80%とか90%の遺伝性を示す何千という変異について言及することになるのです」。極端にいつてしまうと、例えばゲノム内の事実上すべての遺伝子に、身長に影響する変異が1つあるかもしれないということになる。「そんなモデルについて考えたくはないでしょう」と Kruglyak はいう。

低頻度で中くらいの浸透度か、あるいは高頻度で弱い浸透度の変異が「容疑者」だとすると、既存の相関解析で調査対象者の数を増やせば、これまで見逃されてきた遺伝的相関を見つけられるかもしれない。クィーンズランド医学研究所（オーストラリア、ブリスベン）の Peter Visscher によれば、およそ10万人を対象とする身長調査のメタ解析が現在進行中だという。関連づけの厳密性を緩くすればもっと多くの変異が拾い上げられるかもしれないが、「当たり」変異の信頼度は低下してしまうだろう。

SNP の利用をどこかの時点でやめて、全ゲノムの塩基配列解読に着手することは理にかなっているかもしれない。NHGRI では、世界中の少なくとも1000人のゲノム塩基配列の解読をめざす「1000人ゲノムプロジェクト」が始動している。Collins の意見によれば、この計画は隠れた遺伝率を見つけ出すのに大いに貢献できそうであり、塩基配列解読の費用が安くなっているのも、もっと大勢のゲノム解読が可能になるかもしれないと示唆している。

総力を挙げた膨大な量の塩基配列解読を誰も支持しているわけではない。Goldstein は、こうしたプロジェクトの「エンジンをかけ続ける」には、疾患の兆候を強く示す人たちのゲノム塩基配列を解読するなど、もっと合理的な方法を考え出すべきだと、警鐘を鳴らしている。「ゲノムワイド相関解析で行ったのと同じ塩基配列解読手法で再び解析を行うことには、賛



## 見返りはどこに？

「失われた遺伝率」の謎を解くことは、学術的な満足を得ることだけにとどまらない。ゲノムワイド相関解析は、ありふれた疾患に関連する変異を見つけ出して有意義な医療情報を提供してくれるものと期待され、ヒトゲノム解析への30億ドル（2700億円；1ドル＝90円で換算）やヒト変異マッピング研究への数百万ドルといった資金投入も当然だと考えられた。「これほどの大金が費やされてきたのは、遺伝率の大半がこれではっきりするだろうと考えられたからです」とケース・ウエスタン・リザーブ大学の遺伝学者であるJoseph Nadeauはいう。

誰かの遺伝子からその身長を予測するということは、ちょっとした手品程度のことなのかもしれない。しかしこれによって、生命をつづる「言語」、す

なわち遺伝情報が支配されたことになり、医療の多くの分野にまでその影響が及ぶと考えられる。しかし、一部の予期せぬ驚きの発見は別として、見つかった変異の多くはヒトの形質にささやかな影響しか及ぼさない。その一例が、加齢黄斑変性症という眼の疾患に結びつけられる免疫系遺伝子の変異である。現在のところ、遺伝解析によって家系解析よりもはっきりとした、将来かかりうる疾患に関する「答え」を得られた例はまれにしかない。そして治療への道も平坦ではないと、デューク大学のDavid Goldsteinは語る。「遺伝解析を用いて、大半のありふれた疾患に関する個人用リスクプロファイルを作成する話や、新しい薬剤標的が大量に見つかるという話などが話題になっています。それは

現時点では明らかに甘い考えだと私は思っています」。

米国立ヒトゲノム研究所の前身であるFrancis Collinsは、疾患予測は依然として無理なままだという見方に賛成しているが、治療的介入についてはまだ楽観的である。ゲノムワイド相関解析で見つかった遺伝的変異の大半は「比較的地味なリスクに関与しているが、これらの遺伝子が重要でないとは決していえない。こうした遺伝子には、びっくりするような治療のきっかけが潜んでいます」と彼は話す。

クィーンズランド医学研究所の遺伝学者であるPeter Visscherも、同じ意見である。「ゲノムワイド相関解析を非難して、あらゆることが期待されたのに何もたらさなかったと責めることはたやすいでしょう。しかし、疾患に関する遺伝

子や経路を突き止めるという意味では、非常に成功を収めました。この分野を大いに前進させたと私は思っています」。

結局のところ、ゲノムワイド相関解析で探し出された変異が臨床でどんな価値をもつかは、疾患によってまちまちかもしれない。この研究分野はいまだに、臨床に適用して疾患予測や疾患の個人プロファイリング、個人に適した治療に利用したり、薬剤標的の特定などに活用したりすることにこだわりすぎている。カリフォルニア大学サンフランシスコ校のRobert Nussbaumは単刀直入にこういっている。「ヒト遺伝学は、得られた成果を、すぐに具体的なものに転化すべきだとみなされるのが常です。しかし、現在行われているのは基礎研究なのです」。

**B.M.**

成ではありません」と彼はいう。「それは規模も大きく費用もかかる解析作業であり、誰を再び配列解読するかをもうちょっと厳しく検討したほうが良いと思います」。

### 構造の中に

現在、一部の研究者はコピー数変異(CNV)に的を絞って研究している。CNVとは、数十から数百個の塩基対にあたるDNA鎖が、個人によって欠失したり重複していたりする変異である。この種の変異は、統合失調症や自閉症などの疾患で、失われた遺伝率の説明に用いられ始めているようである。これまでゲノムワイド相関解析では、これらの疾患で失われている遺伝率についてほとんど何も見

つかっていない、最近の2つの研究では、健常者と統合失調症患者の数百のCNVを調べ、統合失調症といくつかのCNVの間に強い相関を見いだした<sup>8,9</sup>。これらのCNVは通常、新たに生じたもので、それらをもつ各個人の家系には同じ変異をもつ者がいない。

こうした構造上の変異で、個人間の遺伝的なばらつきの多くを説明できる可能性があり、また、ゲノムワイド相関解析では拾えない中浸透度の希少な「目につかない」変異の一部について説明できるかもしれない。多くのCNVはSNPの順序を変化させないので、検出されずにいる。重複した領域の配列解読もむずかしいことがある。

CNVを検出するための標準的な技術の1つは、アレイ比較ゲノムハイブリダイゼーションである。さまざまな人から採取した遺伝物質がマイクロアレイ上でどのようにハイブリッド形成するかを調べる手法である。アレイ上の特定のスポットが多少のDNAを検出した場合、そこにはCNVがあることを示していると考えられる。この手法やほかのいくつかの手法については、ウエルカムトラスト・サンガー研究所(英国、ケンブリッジ)が運営しているコンソーシアム、「コピー数変異プロジェクト(Copy Number Variation Project)」によって現在検証されているところである。同コンソーシアムは、疾患との関連づけができるCNVの特性解析を、可能

なかぎり数多く行うことをめざしている。McCarthyの話では、遺伝率におけるCNVの隠れた役割は、「6か月から1年で明らかになるはずです」という。しかしGoldsteinは、50塩基対からわずかに2塩基対までの反復のような小さいCNVの多くは、現在の技術では見逃されてしまうだろうと主張する。「我々が確認できるであろうCNVはすべて、検出の可能な大規模なCNVであり、そうしたものは失われた遺伝率の多くを説明できないことが明らかです」。

### 裏のネットワークに

大半の遺伝子は密接な関係にあるほかの遺伝子と一緒に働くので、遺伝率に対する1個の遺伝子の影響は、共同で働くほかの遺伝子の影響がわからないと検出できないと考えられる。これはエピスタシスの一例である。エピスタシスとは、1個の遺伝子が別の遺伝子の影響を覆い隠してしまったり、数個の遺伝子が同時に働いて影響し合ったりすることである。例えば2個の遺伝子があって、それぞれによって身長が1センチメートル加算されるが、2個そろって5センチメートル加算されるという具合である。ゲノムワイド相関解析はエピスタシスにあまりよく対応しておらず、こうした相互作用を見つける解析には通常、前もって、相互作用の相手に関して十分予測しておくことが必要である。

ケース・ウエスタン・リザーブ大学（米国、オハイオ州クリーブランド）の遺伝学者、Joseph Nadeauによれば、単純な機構の単一遺伝子疾患であっても、「修飾遺伝子」が働いているのだという。「これが単純な型のエピスタシスです」と彼はいう。例えば嚢胞性繊維症はCFTRという1個の遺伝子の変異によって起こるが、その症状や重症度には大きな差がある。このばらつきの原因の1つが修飾遺伝子なのではないかという疑惑は、以前からもたれていた。

しかし、何年も研究を重ねているにも

かわらず、研究者らはこうした遺伝子の検出に今もまだ四苦八苦している。「エピスタシスの影響の正確なモデル化がまだなされていないのです」と、ペンシルベニア大学（米国、フィラデルフィア）の集団遺伝学者 Sarah Tishkoff は話す。

当然のことながら、遺伝というものは、1個の遺伝子に1つの表現型が対応するか、もしくは数個の遺伝子に1つの表現型が対応するというものではなく、もっと複雑である。しかし、そうしたもっと複雑なありさまがどの程度把握されるようになってきたかという、現状はかなり悲惨である。近年の古典的な研究<sup>10</sup>でKruglyakたちは、酵母の遺伝子の大半ではいくつかの変異によって発現が制御されており、そうした変異は多くの場合6個以上であることを見つけた。遺伝率の不足部分をすべて埋めるためには、遺伝子と調節配列からなるネットワーク全体や、そうした遺伝子などが共同で1つの表現型を生じる仕組みについて、もっとすぐれたさまざまなモデルが必要なかもしれない。このプロセスはよりシステム生物学

に近づくと考えられ、研究者たちは既に、ヒトやその他の生物へシステム生物学の手法を適用している（Nature2008年11月6日号26ページ参照）。「我々が現在、こうした研究から学びつつあることは、複雑なモデルをより単純化したものではなく、複雑なモデルをより複雑化したものについて考える必要があるということです」とKruglyakはいう。

### あの世のご先祖様に

そもそも最初の段階で遺伝率の見積もりが間違っていたら、どうなるのだろうか。身長は遺伝率のもとと、両親の平均身長と子どもたちの成人時の身長を比較して算出されたものだ。両親の平均身長が高くなれば子どもの平均身長も高くなり、遺伝率は80～90%と計算された。

環境要因、なかでも重要な成長段階で栄養素や有害物質などの要因により、集団の平均身長に有意な影響が出てくることがある。しかし解析にあたって、例えば一卵性双生児が一緒に暮らして成長した場合と離れて暮らして成長した場合を比較することで、遺伝率の算定値における環境の影響を調整できる。大多数の研究者は、身長は遺伝率の算定値が妥当であると確信している。「本当は身長は遺伝率は10%であり、失われた遺伝率とされていたものの要因が環境だという専門家がいるとは思われません。環境要因が失われた遺伝率をうまく説明できると思えませんからね」とKruglyakはいう。

しかし、遺伝率研究で環境要因についてどのくらい的確に説明してきたかについては、根強い疑念がある。サウサンプトン大学（英国）のDavid Barkerによれば、子宮内での有害な経験が生涯にわたる健康格差につながる可能性があるが、それにもかかわらず、この種の研究には、胎児と母胎の子宮の共有という環境要因はなかなか織り込まれないのだという。「遺伝率の算定値は基本的に家族に集約するものであり、環境要因も家族に集約する



問題なのです」と Manolio はいう。

塩基配列の変化によらずに世代間で継承されるような遺伝子発現の変化を、エピジェネティクスといい、この現象により問題はさらに混乱している。例えば、マウスにある特定の餌を与えると、生まれてくる仔マウスの毛色が変わり、そればかりか孫の代のマウスまで毛色が変わる<sup>11</sup>。この場合、1個の毛色遺伝子の発現が、メチル化とよばれる DNA 修飾作用によって制御されている。しかし、次世代までメチル化パターンが「記憶される」仕組みは、それだけでは完全に明確にはならない。祖母の経験した環境がその後の世代にまで影響を及ぼすのではないかとする説は、現在議論をよんでいる。従来の「遺伝子による遺伝率」の算定値には、そうした環境の影響が含まれていると考えられる。

「この問題はすべてをややこしくします」と Nadeau はいう。「曾祖父や曾祖母が若いころや子どもを授かったときに、どんな環境にさらされていたかなど、いったいどうやったら知ることができるのでしょうか」。そこで役立ちそうなのが、モデル生物である。Nadeau の研究チームは、ヒトで高度な遺伝性のがんに似たマウスの精巣の胚細胞腫瘍を調べた。そして、1個の弱いがん促進遺伝子である *Dnd1<sup>Ter</sup>* の作用がほかのいくつかの変異型遺伝子によって大きく増強されることや、増強された影響はたとえそれらの原因遺伝子がなくても受け継がれることを見つけた<sup>12</sup>。「おそらくその存在は、何らかのエピジェネティックな方式で受け継がれるのでしょう」と Nadeau はいう。ただし、エピジェネティックな遺伝がいったいどんな仕組みで働くのかはまだ論争的になっている。一生の間の遺伝子発現を方向づけるメチル化などの刻印は、新しい胚ではすべていったんリセットされてやり直されると考えられている。Nadeau によれば、彼の観察結果に対して考えられる説明の1つは、RNA が精子または卵を介して DNA と一緒に受け継がれることだという。



Collins は、ヒトの「失われた遺伝率」にエピジェネティクスが大きな役割を果たしているとは思っておらず、「1つか2つの例を除けば、この説が正しいとは考えられない」と話す。Nadeau はこれに反発しており、「ほかのすべての生物で機能している機構が、ヒトだけが例外として機能していないとは考えにくいです」と述べている。

### 病名診断にまぎれて

研究者が遺伝率を追求しようとするとき、どうしても消えない懸念がある。それは、ありふれた疾患といわれるものが実際には「ありふれて」いないのではないかと疑う。医学では、さまざまな症状の複雑な集合体を何とかひとくくりにして、1つの病名をつけようとする。しかし、単一の疾患に数千ものまれな遺伝的変異が関与していて、その遺伝的な基盤が個人ごとに根本的に異なっている可能性がある場合、「ありふれている」といえるのだ

ろうか。本当は、これらは異なる疾患なのではないだろうか。

研究者たちは、たとえあったにしてもごく少数の素因遺伝子を共有するヒト集団で共通の素因遺伝子を探しているところであり、ゲノムワイド相関解析が実際にはかなりむずかしいことだと判りつつあるだろう。それでも、もっと踏み込んで遺伝的特性を解明しないかぎり、疾患をきちんと分類できるかどうかわからない。「まれな変異で起こるありふれた疾患なのかもしれない。そして、そうした変異を見つけるのは一段とむずかしいので、人々は何となく恐怖心を抱いてしまうのです」と Tishkoff はいう。

現在議論さえされていない行方不明の遺伝率には、もっと恐ろしくもっと手に負えない原因が潜んでいるのかもしれない。「我々が根本からまるで理解していないような何かが存在する可能性があります。それは我々が今考えているものとあまりにかけ離れており、想像もつかないようなものなのです」と Kruglyak はいう。

Kruglyak にとっても、ほかの多くの基礎研究者にとっても、この「失われた遺伝率」というミステリーは依然として謎に満ちている。「遺伝現象は、子どもは親に似るといって明白で目に見えるものです。小学校の理科の話題であるにもかかわらず、いったいどういう仕組みになっているのかはほとんどわかっていないのです」。彼はこう語っている。 ■

Brendan Maher は *Nature* 特集記事のエディター。

1. Visscher, P. M. *Nature Genet.* **40**, 489–490 (2008).
2. Weedon, M. N. et al. *Nature Genet.* **40**, 575–583 (2008).
3. Lettre, G. et al. *Nature Genet.* **40**, 584–591 (2008).
4. Gudbjartsson, D. F. et al. *Nature Genet.* **40**, 609–615 (2008).
5. Sullivan, P. F. *PLoS Med.* **2**, e212 (2005).
6. Freitag, C. M. *Mol. Psychiatr.* **12**, 2–22 (2007).
7. Romeo, S. et al. *Nature Genet.* **39**, 513–516 (2007).
8. Stefansson, H. et al. *Nature* **455**, 232–237 (2008).
9. The International Schizophrenia Consortium *Nature* **455**, 237–241 (2008).
10. Brem, R. B., Yvert, G., Clinton, R. & Kruglyak, L. *Science* **296**, 752–755 (2002).
11. Waterland, R. A. & Jirtle, R. L. *Mol. Cell. Biol.* **23**, 5293–5300 (2003).
12. Lam, M. Y., Heaney, J. D., Youngren, K. K., Kawasoe, J. H. & Nadeau, J. H. *Hum. Mol. Genet.* **16**, 2233–2240 (2007).