

多発性硬化症の双子のゲノム解析

Twin study surveys genome for cause of multiple sclerosis

ALLA KATSNELSON 2010年4月29日号 Vol. 464 (1259)

www.nature.com/news/2010/100428/full/4641259a.html

一方のみが多発性硬化症を発症している一卵性双生児のゲノム解析の結果、発症の違いを説明できる、遺伝的レベル、エピジェネティックレベル、発現レベルでの差異は見つからなかった。

このほど、一方のみが多発性硬化症 (MS) を発症している女性一卵性双生児のゲノムを詳細に比較解析するという、画期的な研究が行われた。しかし、その結果わかったのは、たとえ徹底的に遺伝的解析を行っても明確な答えが得られるとは限らない、ということだった。

MS は、神経細胞の軸索を包んで絶縁体の役目をする髄鞘が、炎症により破壊される疾患である。MS には遺伝的要因があり、患者の血縁者の発症リスクは高く、一卵性双生児の一方が患者なら、もう一方の発症リスクは 25 パーセント以上になる。ところが、カリフォルニア大学サンフランシスコ校 (米国) の Sergio Baranzini と米国立ゲノムリソースセンター (ニューメキシコ州サンタフェ) の Stephen Kingsmore らが、一方だけが MS を発症している女性の一卵性双生児 1 組の全ゲノムの塩基配列を比較したところ、原因となりそうな遺伝的差異を発見できなかった。

そこで研究チームは、この一卵性双生児の免疫細胞と、同じく一方のみ発症している別の 2 組の一卵性双生児の免疫細胞で、エピジェネティクス (遺伝子発現に影響する後天的な DNA の化学的修飾) の差異を探した。ところが、いずれも重要な遺伝子の発現レベルに相違はみられなかった。この研究結果は、*Nature* 2010 年 4 月 29 日号に掲載された¹。

研究チームは、1 組しかゲノムの塩基配列を解析しなかったが、残り 2 組については、発症者と無発症者の塩基配

列で 100 万か所の特異的な一塩基多型 (SNP) を比較し、双子間のゲノムに差異がないことを確認している。

今回の研究は、徹底的にゲノムを調べており、「結果は極めて重要な否定的材料になります」と、エール大学 (米国コネチカット州ニューヘイヴン) の神経学者 David Hafler は話す。つまり、一卵性双生児の一方が MS を発症し他方が発症しない理由を、遺伝学的には明確に説明できないということである。

疾患の遺伝学研究では、疾患と関連する SNP を見つけ出すために大規模な患者集団を調べる場合が多い。しかし、一方のみが疾患を発症している一卵性双生児の塩基配列を解読すれば、ゲノムをより詳しく比較解析でき、見過ごされていた差異を明らかにできる。一卵性双生児のゲノムは受精時点では同じものだが、発症初期に一方に変異が起り、もう一方には起らない場合があると考えられる。

既に過去の研究で MS の発症リスクと関連する SNP がいくつか見つかっており、今回の被験者でも全員いくつかの SNP がみられ、ゲノム解析した 1 組の一卵性双生児では同じ MS 発症リスクを受け継いでいた、と Kingsmore は説明する。しかし、遺伝的要因だけでは十分でなかったようだ。Baranzini によれば、一方だけが発症した要因の 1 つとして、「1 人だけが発症に必要な環境要因にさらされた」ことが考えられるという。

血縁者の全ゲノムを比較解析して疾患



MS 発症の詳しいメカニズムは不明だが、自己免疫異常が考えられている。

原因の遺伝的変異を見つけることは、新たな研究領域だと、カリフォルニア大学ロサンゼルス校 (米国) の神経遺伝学者 Daniel Geschwind は話す。これまでも、さまざまな疾患の原因と考えられる遺伝的変異が見つかった。ただし、今回の研究は、全ゲノム塩基配列解読と、エピジェネティクス解析および遺伝子発現の研究とを初めて統合したという点で、他とは一線を画している。

しかし、この研究成果から、MS の解明に直結する手がかりはあまり得られそうにない。Geschwind はその理由を、エピジェネティクスや遺伝子発現について 3 組の一卵性双生児で調べたのに、完全なゲノム塩基配列は 1 組しか調べなかったからだ、としている。Kingsmore は、「さらに 10 組以上の双子の塩基配列を調べれば、もっとはっきりした結果を出せるでしょうけど」と話し、「免疫細胞だけでなく、脳組織の DNA 解析にも重点を置くべきでしょう。脳は、一卵性双生児の発症者と無発症者の間で遺伝的な差異を示すもう 1 つの部位だと思われるからです」と付け加えた。

(翻訳: 船田晶子)

1. Baranzini, S. E. et al. *Nature* **464**, 1351-1356 (2010).