

解 説

一塩基多型と個人差

田島 靖浩¹⁾, 佐竹 一紘¹⁾, 塚本めぐみ²⁾, 村瀬 隼人¹⁾, 三谷 勇仁¹⁾, 中川 大²⁾¹⁾中部大学 応用生物学研究科, ²⁾中部大学 応用生物学部

要 旨

ヒトゲノムの全配列が解読され、ヒト個人間のゲノム上に「一塩基多型」と呼ばれる一塩基の差異が多数存在することが明らかになった。これに伴い、外見から性格、体質に至るまでヒト個人間に存在する様々な差異が一塩基多型に起因するという知見が蓄積されつつある。生活習慣病のような複数の因子によって発症が制御される「多因子疾患」は、その原因が十分に理解されていない。この多因子疾患の発症に関与する一因として注目を集めているのが一塩基多型であり、多因子疾患の発症に関与する遺伝子(感受性遺伝子)を探る手法の一つであるゲノムワイド関連解析によって、多因子疾患の発症に一塩基多型が関与するという知見が蓄積されつつある。本解説では、ポストゲノム時代の生命科学研究において多くの知見を提供してくれることが期待される一塩基多型について紹介したい。また、読者の理解と関心を高めてもらうために、身近な例を取り上げながら一塩基多型と個人差との関係について解説したい。

1. はじめに

「理由は分からないが、同じ生物種であっても個体間では根本的な部分で何かが違う」ということが、古代から考えられてきたように思える。この「根本的な部分」という概念は、「生命の設計図」という概念の下、20世紀初頭に「遺伝子」として提唱され、1950年代にはDNAであることが明らかにされた。そして、2003年には、約30億塩基対から成るヒトゲノムの全配列が解読され、ヒトの設計図の全容が明らかになった。この結果、ヒトとチンパンジーとの間には、ゲノムの構成という点において約1.2%の差異しかないことが明らかになり、ヒト個人間においても0.1%ほどの差異がゲノムの構成に認められることが明らかになった。自身の設計図を読み解く技術を手にした現在、人類は、疾患が発症する原因やヒトが一人一人異なる理由を科学的に解き明かし、ヒトの多様性にたいする理解を深めつつある。本解説では、ヒトゲノムの解読によって実体が明らかにされた「一塩基多型」について概説すると共に、この一塩基多型が個人差を決定している事例とそ

のメカニズム、地域・人種間における分布の差について紹介したい。

2. 一塩基多型 (SNP, Single Nucleotide Polymorphism)

ヒト個人間には、一卵性の双生児を除き、外見から性格、体質に至るまで様々な差異が認められる。これは、ヒトゲノムの構成に違いがあることに一因がある。特に、染色体の転座や塩基配列の欠失および挿入等によってゲノムの構成が大きく変化している場合には、各種先天性異常症の原因になることが明らかにされている(表1)。

病名	原因	症状
ターナー症候群	X染色体のうちの1本が完全または部分的に欠失することが原因。	著しい低身長、翼状頭、先天性心疾患、不妊など。女性のみに発生。
猫鳴き症候群	5番染色体短腕の一部が欠失することが原因。	出生時における猫のような高い声、重度の知的障害。
ブラダー・ウィリー症候群	父親由来の15番染色体q11-q13が欠損するか、母親染色体ゲノムインプリンティングダイソミーが原因。	筋緊張低下、性腺発育不全、知的障害、肥満。
網膜芽細胞腫	13番染色体の長腕の欠失が原因。	眼の悪性腫瘍。時に、網膜剥離、強い眼内炎症、緑内障などを伴う。遺伝性で両眼性が多い。
転座型ダウン症候群	家族内に複数のダウン症候群の患者がいる場合、両親の少なくとも1人が14番染色体と21番染色体の短腕の転座ヘテロであることが原因。	知的障害、先天性心疾患、低身長、肥満、筋力の弱さ、難聴など。

表1 各種先天性異常症

このようなゲノム構成の差異は、その大小を問わず「変異」と呼ばれている。ただし、集団における頻度が1%以上である場合には、「変異」と区別して「多型」と呼ばれている。特に、多型における差異が一塩基である場合には、「一塩基多型 (SNP, Single Nucleotide Polymorphism)」と呼ばれ、総計約 30 億塩基対から成るヒトゲノムには、全体の 0.1%に相当する約 300 万ヶ所に「一塩基多型」が存在すると推定されている。

ヒトゲノムは、タンパク質をコードしている領域（コード領域）とそれ以外の領域（非コード領域）に二分することができ、ヒトゲノムの 98.8%が非コード領域であり、コード領域は全体のわずか 1.2%程度にすぎない (International Human Genome Sequencing Consortium, 2004)。つまり、一塩基多型の大部分は、非コード領域に存在していることになる。これらの一塩基多型は、その存在領域によって表2に示すように大別されている。

部位	分類	影響	表現型の変化
非翻訳領域	uSNP	遺伝子の発現量に影響する可能性がある	可能性あり
翻訳領域	sSNP	アミノ酸は変わらない 例:UUG から CUG	可能性ほとんどなし (まれにスプライス異常につながる)
翻訳領域	cSNP	アミノ酸が変わる 例:UUC から UUA(Phe から Leu)	可能性あり (アミノ酸の種類と部位による)
翻訳領域	cSNP	ストップコドンに変わる 例:UCA から UGA(Ser から Stop)	あり
調節領域	rSNP iSNP	遺伝子の発現量に影響する可能性がある	可能性あり
他の領域	gSNP	遺伝子の発現量にはほとんど影響しない	可能性ほとんどなし

表2 SNPの分類と特徴

これらの中で、コード領域に存在する一塩基多型 (cSNP) は、その塩基を含むコドンにおいて対応するアミノ酸が変化する場合がある。また、時として翻訳が中断される場合もある。そのため、生活習慣病のような多因子疾患の発症に関与する遺伝子 (感受性遺伝子) を探る指標として、一塩基多型は大きな注目を集めている。また、非コード領域に存在する一塩基多型 (iSNP, rSNP) が転写の調節に影響を及ぼすという知見が見出されており (Marzec JM et al., 2007)、非コード領域に

存在する一塩基多型の重要性も認識されつつある。本解説では、身近な事例である血液型とお酒にたいする感受性を用いて、一塩基多型と個人差との関係について紹介していきたい。

3. 一塩基多型と血液型

ヒトの血液型が A 型, B 型, O 型, AB 型に分類されることは、多くの人の知るところになっている。しかしながら、この差異に一塩基多型が関与していることは、あまり知られていない。そもそこの ABO 式血液型は、赤血球の表面に結合している糖鎖の構造に基づいて分類する血液型である。この糖鎖の構造を決定しているのが、糖転移酵素の一つである α -1,3-N-アセチルガラクトサミニルトランスフェラーゼである。そして、赤血球の表面に結合している糖鎖の末端にアセチルガラクトサミンが結合していれば A 型、ガラクトースが結合していれば B 型、両方が結合していれば AB 型、両方が結合していなければ O 型になる (図1)。

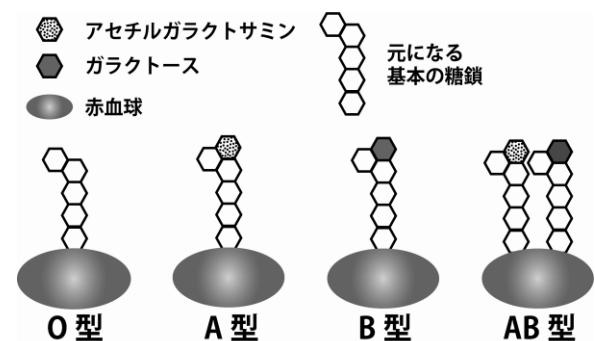


図1 ABO式血液型

α -1,3-N-アセチルガラクトサミニルトランスフェラーゼ遺伝子上には 70 以上の一塩基多型が存在するが (Yip SP, 2002)、このうち 261 番目, 796 番目, 803 番目の塩基に存在する一塩基多型によって糖鎖の末端構造は決定される (Ogasawara K et al., 1996)。つまり、これら 3 つの一塩基多型によって血液型が決定する。まず、261 番目の塩基における一塩基多型では、塩基の欠失が認められる。この場合、フレームシフトによって翻訳が途中で終了するので、86 番目のアミノ酸までしか翻訳さ

れず、 α -1,3-N-アセチルガラクトサミニルトランスフェラーゼが産生されない。つまり、261番目の塩基における一塩基多型は、糖鎖の末端にアセチルガラクトサミンもガラクトースも結合していないO型の原因になる。一方、796番目の塩基における一塩基多型ではCからA、803番目の塩基における一塩基多型ではGからCに塩基が置き換わり、266番目と268番目のアミノ酸がそれぞれロイシンからメチオニン、グリシンからアラニンに置換される。この場合、いずれの場合も α -1,3-N-アセチルガラクトサミニルトランスフェラーゼとしての機能が消失し、 α -1,3-N-ガラクトシルトランスフェラーゼとしての機能が替わりに備わる。つまり、796番目と803番目の塩基における一塩基多型は、糖鎖の末端にガラクトースが結合しているB型の原因になる。このように、これら3塩基における一塩基多型を対立遺伝子中でどのような組み合わせで有するかによってABO式血液型は決定される。なお、余談であるが、血液型をABCではなくABOとしている理由は、働かない遺伝子を「0（ゼロ）」で表現しているためであると言われている。

4. 一塩基多型とお酒にたいする感受性

広く知られていることであるが、お酒にたいする感受性は、ヒトによって異なる。実は、この背景にも一塩基多型が関与している。まず、摂取したお酒に含まれるエタノールであるが、その90%は肝臓で代謝される。このエタノール代謝の中心を担っているのが、1B型アルコールデヒドロゲナーゼ（ADH1B）と2型アルデヒドデヒドロゲナーゼ（ALDH2）である。エタノールは、まず1B型アルコールデヒドロゲナーゼによってアセトアルデヒドに代謝され、2型アルデヒドデヒドロゲナーゼによって無毒な酢酸に代謝される（図2）。そして、最終的には二酸化炭素と水にまで代謝される。この一連の代謝過程の中で、顔を紅潮させたり気分を悪くさせたりするのがアセトアルデヒドである。つまり、アセトアルデヒドの合成と

分解を担う1B型アルコールデヒドロゲナーゼと2型アルデヒドデヒドロゲナーゼの機能がお酒にたいする感受性を大きく左右しているのである。

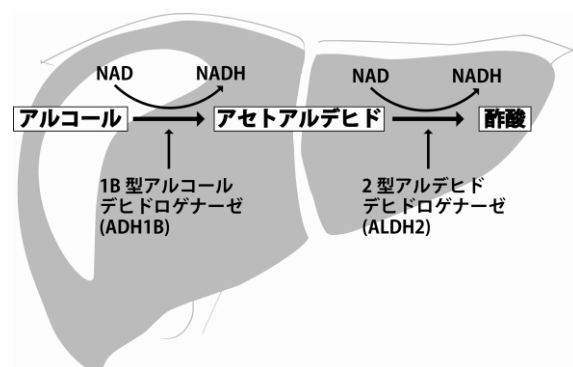


図2 アルコール代謝のメカニズム

1B型アルコールデヒドロゲナーゼ遺伝子には、143番目の塩基がAからGに置き換わる一塩基多型（ADH1B*2）と1108番目の塩基がCからTに置き換わる一塩基多型（ADH1B*3）が存在する（Jörnvall et al., 1984, Burnell et al., 1987）。これらの一塩基多型を有する1B型アルコールデヒドロゲナーゼでは、それぞれ48番目のアミノ酸がアルギニンからヒスチジン（ADH1B*2）、370番目のアミノ酸がアルギニンからシステイン（ADH1B*3）に置き換わり、それぞれの1B型アルコールデヒドロゲナーゼの酵素活性は、野生型の対立遺伝子（ADH1B*1）に由来する酵素と比して約80倍（ADH1B*2）、約30倍（ADH1B*3）に上昇する（Yoshida et al., 1981）。つまり、野生型の対立遺伝子（ADH1B*1）を有するヒトの方が一塩基多型の対立遺伝子（ADH1B*2, ADH1B*3）を有するヒトよりもアセトアルデヒドが合成されにくい。つまり、お酒にたいする感受性が低くなる。一方、2型アルデヒドデヒドロゲナーゼ遺伝子には、1510番目の塩基がGからAに置き換わる一塩基多型が存在する（Yoshida et al., 1984）。この一塩基多型を有する2型アルデヒドデヒドロゲナーゼ（ALDH2*2）では、504番目のアミノ酸がグルタミン酸からリジンに置き換わり、酵素活性が約100倍低下する（Farrés et al., 1994）。つまり、一塩基多型の対立遺伝子（ALDH2*2）を有するヒトの方が野生型の対立遺伝子（ALDH2*1）を有す

るヒトよりもアセトアルデヒドが分解されにくい。つまり、お酒にたいする感受性が高くなる。したがって、1B 型アルコールデヒドロゲナーゼと 2 型アルデヒドデヒドロゲナーゼに関して、野生型の対立遺伝子（ADH1B*1, ALDH2*1）と一塩基多型の対立遺伝子（ADH1B*2, ADH1B*3, ALDH2*2）をどのような組み合わせで有しているかによって、お酒にたいする感受性が決まると言える（表 3）。

	ADH1B*1	ADH1B*2	ADH1B*3
ALDH2*1	+	+++	++
ALDH2*2	+++	++++	++++

アセトアルデヒドの蓄積量：+

表3 ADH1BとALDH2の組み合わせによるアセトアルデヒドの蓄積量

例えば、1B 型アルコールデヒドロゲナーゼの一塩基多型ホモ接合体（ADH1B*2/*2）と 2 型アルデヒドデヒドロゲナーゼの野生型ホモ接合体（ALDH2*1/*1）を併せ持つヒトでは、アセトアルデヒドが合成されやすいが、アセトアルデヒドが速やかに分解されるので、アセトアルデヒドが体内に蓄積しにくい。つまり、顔面紅潮等の症状が現れるがお酒を飲める体質を持つ。しかしながら、1B 型アルコールデヒドロゲナーゼの一塩基多型ホモ接合体（ADH1B*2/*2）を持つヒトでも、2 型アルデヒドデヒドロゲナーゼの一塩基多型ホモ接合体（ALDH2*2/*2）を併せ持つヒトでは、アセトアルデヒドが合成されやすく、アセトアルデヒドをほとんど分解することができない。つまり、この組み合わせで二つの遺伝子を有するヒトは、ごく少量のお酒を飲んでも顔面紅潮や動悸、嘔気、眠気、頭痛といった症状を呈し、お酒を全く飲めない「下戸」の体質を持つ。

なお、1B 型アルコールデヒドロゲナーゼの一塩基多型については、がんの発症リスクとの関係も近年明らかになりつつある。先に記述したように、野生型ホモ接合体（ADH1B*1/*1）を有するヒトは、摂取したアルコールが分解されにくい体質を

持つ。つまり、体内にアルコールが蓄積しやすい。そのため、頭頸部がんや食道がんのリスクが高まるということが報告されている（Hiraki et al., 2007, Yang et al., 2007）。

5. 人種間における一塩基多型の分布の差異

ヒト個人間には、外見から性格、体質に至るまで様々な差異が認められ、この一因が一塩基多型にあることを述べてきた。外見を例に考えると、ヒトの目や肌の色にも一塩基多型が影響を及ぼしていると言える。この目や肌の色に注目すると、国や地域によって特徴ある色が存在する。つまり、ある一塩基多型が存在する頻度は、国や地域によって異なる、ということである。実際、本解説で取り上げた 1B 型アルコールデヒドロゲナーゼ遺伝子と 2 型アルデヒドデヒドロゲナーゼ遺伝子に存在する一塩基多型についても、その頻度には人種差が認められる（図 3A, B）。

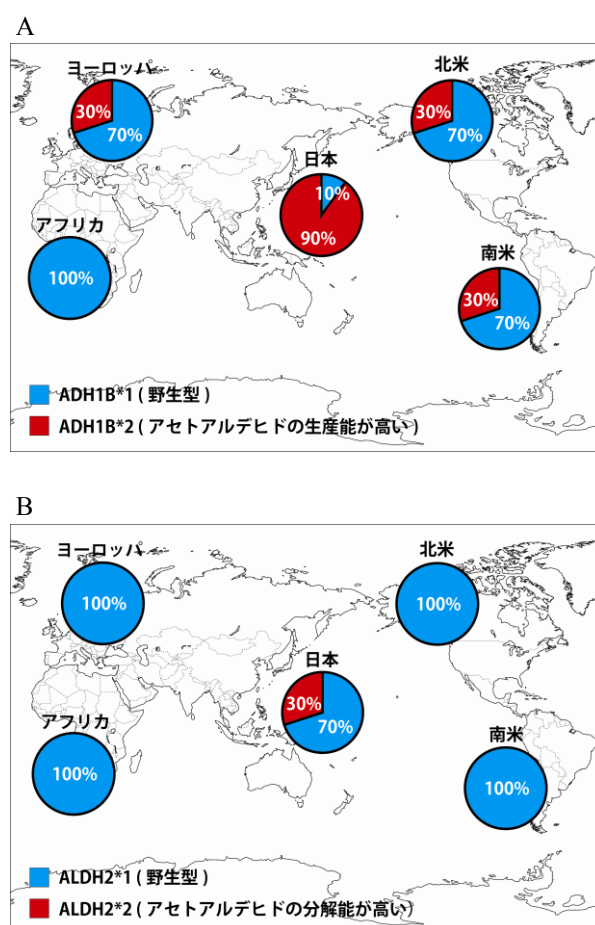


図3 アルコール代謝に関わる一塩基多型の頻度

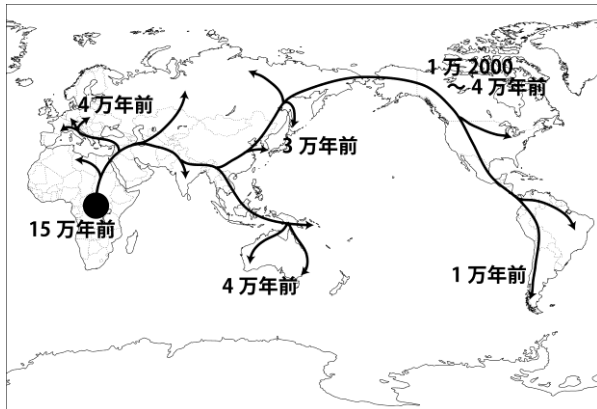


図4 人類の大陸移動図

6. おわりに

ヒトゲノムの全配列を解読して自身の設計図を手にした人類は、個人のゲノム間に0.1%ほどの差異が一塩基多型として認められることを明らかにした。そして、この一塩基多型が、外見から性格、体質に至るまでの様々な個人間の差異に関係していることを科学的に証明してきた。本解説では、一塩基多型と個人差との関係にたいする理解が深まるように、一つまたは二つの一塩基多型によって決定される生命現象について、身近な例である「体質」を取り上げて説明した。ヒトゲノムプロジェクトでは1人のゲノムを完全に解読するために13年を要したが、塩基配列の解析技術が日進月歩の勢いで向上し、約30億塩基対からなるヒトゲノムをわずか1日で解析できる時代に突入しつつある。この技術革新によって、今後は、多数の遺伝子多型によって決定される複雑な生命現象についても科学的に説明できるようになるであろう。そして、生活習慣病のような多因子疾患については、その発症を制御する感受性遺伝子とその遺伝子上の一塩基多型について、全体像を詳細に理解できるようになるに違いない。この成果が疾患を予知するための遺伝子診断に応用され、より健やかに生活できる社会が創成されることを期待したい。また、一塩基多型の頻度が地域・人種間でどのように異なるかという知見が蓄積することによって、人類のどのような集団が、いつどのように大陸間を移動し、いつど

こで合流したかという謎も解明されるであろう。一塩基多型研究は、個人から情報を得る必要があるため慎重に実施される必要があるが、ポストゲノム時代の生命科学研究におけるその可能性と期待は尽きない。

引用文献

- Farrés J, Wang X, Takahashi K, Cunningham SJ, Wang TT, Weiner H., Effects of changing glutamate 487 to lysine in rat and human liver mitochondrial aldehyde dehydrogenase. A model to study human (Oriental type) class 2 aldehyde dehydrogenase., J Biol Chem., 269, 13854-60 (1994).
- Hiraki A, Matsuo K, Wakai K, Suzuki T, Hasegawa Y, Tajima K., Gene-gene and gene-environment interactions between alcohol drinking habit and polymorphisms in alcohol-metabolizing enzyme genes and the risk of head and neck cancer in Japan., Cancer Sci., 98, 1087-91 (2007).
- Ingelman-Sundberg M., Pharmacogenetics: an opportunity for a safer and more efficient pharmacotherapy., J. Inter. Med., 250, 186-200 (2001).
- International Human Genome Sequencing Consortium, Finishing the euchromatic sequence of the human genome., Nature, 431, 931-945 (2004).
- Jörnvall H, Hempel J, Vallee BL, Bosron WF, Li TK., Human liver alcohol dehydrogenase: amino acid substitution in the beta 2 beta 2 Oriental isozyme explains functional properties, establishes an active site structure, and parallels mutational exchanges in the yeast enzyme., Proc Natl Acad Sci U S A, 81, 3024-8 (1984).

Marzec JM, Christie JD, Reddy SP, Jedlicka AE, Vuong H, Lanken PN, Aplenc R, Yamamoto T, Yamamoto M, Cho HY, Kleeberger SR., Functional polymorphisms in the transcription factor NRF2 in humans increase the risk of acute lung injury., *FASEB J.*, 21, 2237-2246 (2007).

Ogasawara K, Bannai M, Saitou N, Yabe R, Nakata K, Takenaka M, Fujisawa K, Uchikawa M, Ishikawa Y, Juji T, Tokunaga K., Extensive polymorphism of ABO blood group gene: three major lineages of the alleles for the common ABO phenotypes., *Hum Genet.*, 97, 777-83 (1996).

Yang SJ, Wang HY, Li XQ, Du HZ, Zheng CJ, Chen HG, Mu XY, Yang CX., Genetic polymorphisms of ADH2 and ALDH2 association with esophageal cancer risk in southwest China., *World J Gastroenterol.* 13, 5760-4 (2007).

Yip SP, Sequence variation at the human ABO locus., *Ann Hum Genet.*, 66, 1-27 (2002).

Yoshida A, Imprim CC, Huang IY., Enzymatic and structural differences between usual and atypical human liver alcohol dehydrogenases., *J Biol Chem.*, 256, 12430-6 (1981).

Yoshida A, Huang IY, Ikawa M., Molecular abnormality of an inactive aldehyde dehydrogenase variant commonly found in Orientals., *Proc Natl Acad Sci U S A.*, 81, 258-61 (1984).

Nakagawa

Addresses : Graduate School of Bioscience and Biotechnology, Chubu University, 1200 Matsumoto-cho, Kasugai, Aichi 487-8501, Japan

Keywords : Single Nucleotide Polymorphisms, ABO blood group, Alcohol Dehydrogenase-1B, Aldehyde Dehydrogenase-2

Title : Individual variation and Single Nucleotide Polymorphisms

Authors : Yasuhiro Tajima, Kazuhiro Satake, Megumi Tsukamoto, Hayato Murase, Yuji Mitani, Hiroshi