

ザ・クインテッセンス
the Quintessence

生活習慣病の体質遺伝子検査が 歯科の未来を開く

第1回 注目される遺伝子(ゲノム)検査を知る

—その期待と責任

新谷 悟

昭和大学歯学部顎口腔疾患制御外科学教室・教授
連絡先：〒142-8515 東京都大田区北千束2-1-1

Disease Risk Prediction by Genomic Test

Satoru Shintani

キーワード：予防医学、遺伝子(ゲノム)検査、疾病リスク、予測、統合医療

—「2型糖尿病のリスクがやや高いですか?」とある地方都市の歯科医院で風間哲也さん(仮名)は、ため息をついた。そして、「先生、私は糖尿病になるのも歯周病になって好きなものを食べられなくなるのも、どちらも嫌です。元気で健康なうちに、自分の夢だった喫茶店を開くために早期退職したのですから……」

風間は、この春、長年の夢である喫茶店を経営するために自宅の庭の一部を改築していた。放送局の営業で長年各地を飛び回っていた彼は、退職後に体重が増えたため心配に思い、内科に行き健康診断をもらった。その結果、血圧は高めであるものの、糖尿病や肝臓などの臨床検査値は正常範囲内というものであった。安心して、おいしいものを食べていた彼は、2週間前に歯の定期検査で通っている歯科医院で、1枚のパンフレットを手にした。

「歯科医があなたの病気のリスク予測をします～病気にならないために～」とそのパンフレットには書かれてあった。その歯科医院は、地域でも親身になってくれると評判であった。風間は思い切って院長に相談し、遺伝子(ゲノム)検査による疾病リスク予測を受けることになった。

その院長によると、「十人十色といいますが、人には

それぞれがもつ特徴＝個性がありますよね。ただ、親と子、あるいは祖父や祖母と孫は似ています。これは遺伝によるものです。顔や声、体格、性格のみならず、病気になりやすいなどの体質が、親から子に伝えられるのです。くせ毛や髪の毛の色、お酒に強い・弱いといったことまでもが、親から子に伝えられる遺伝子のスニップ(SNP/一塩基多型/ゲノム塩基配列中に一塩基が変異した多様性)によるものであることがわかってきました。同じ薬を飲んでも、その薬の効果や副作用の程度が人によって異なるように、同じ生活をしていても病気になりやすい人となりにくい人がいるのも、このSNPという遺伝子の状態に依存しているのです。今、そのゲノム(遺伝子)を調べて、さまざまな病気になるリスク予測を簡単に受けることができるようになりました。いわゆる病気になる前の未病の時にリスクを知って、病気にならないように予防しようということです。」

風間は、目を見開き、「先生、どこでそんなことができるのですか? 私の父は糖尿病で、歳をとって食べることが楽しみになった時に糖尿病に罹り、味の薄い食事を、それも少ししか食べられなくなったことが辛いと言っていました。実際に糖尿病食はおいしくないし、糖尿病だけはなりたくないと思っていたのです。それに、

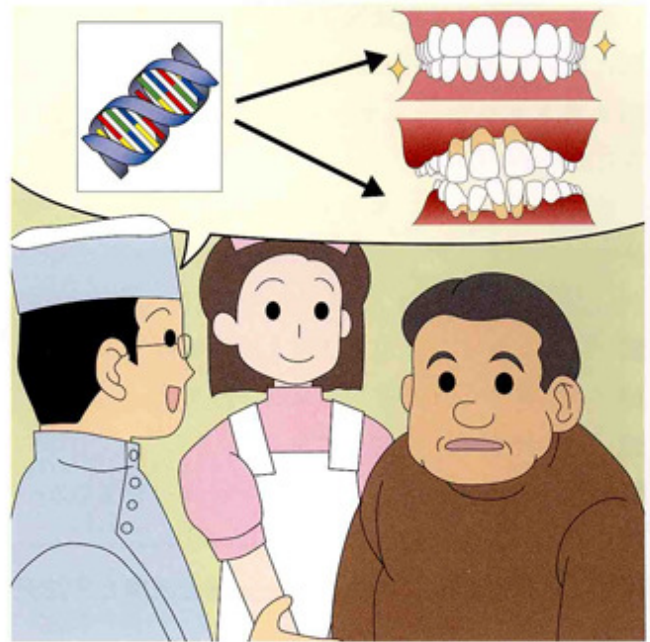
生活習慣病の体質遺伝子検査が 歯科の未来を開く

糖尿病と歯周病の関係は深く、歯も弱くなると聞きました。私は自慢ではないのですが、食べることが生きがいなのです。」

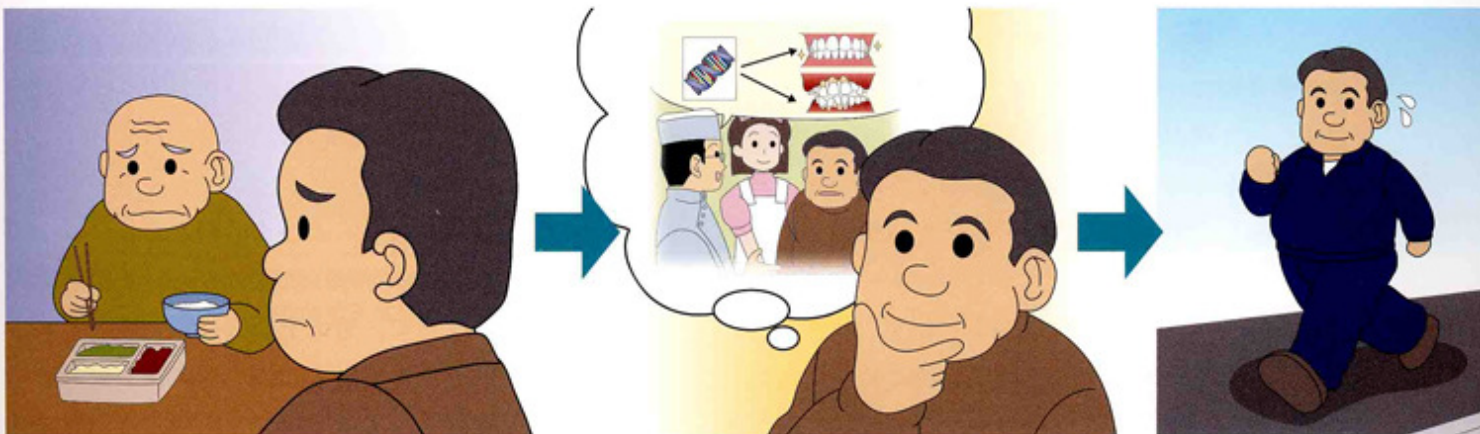
「ゲノム検査はここで簡単にできますよ、やってみますか？」

その後、風間は院長と歯科衛生士さんから、十分な説明を受け(ゲノムの勉強をされていて、わかりやすく説明をしてくれました)、同意書にサインをしてゲノム検査を受けることにした。先生には、頬の粘膜から細胞を綿棒のようなもので採取するって言われたけど、遺伝子をとるんだから、結構、痛いのかな？ 麻酔はしないって言うけど大丈夫かな？と、一抹の不安を抱きながら……。

「では、頬粘膜の細胞を採取しますよ」と、院長が手にしたのは、本当に綿棒でした。そして、風間の頬を数回～10回くらい擦っただけで、「はい、終わりました」と告げられた。「もう終わりですか？ 遺伝子取れました？」と思わず言ってしまうほど簡単でした。2週間後、その歯科医院を訪れた風間は、ゲノム検査の結果を見ながらいねいな説明を受けた。念のため高血圧や口腔がんのリスクなども含めて検査してもらった結果、高血圧のリスクは高く(もうすでに、別の医院で高血圧の診断がなされており、薬も飲んでいる)、2型糖尿病のリスクも高いものの、口腔癌と骨粗鬆症のリスクは低いとの結果であった。院長は「私は内科医ではありませんが、今までにも、歯科治療の前に行う血圧測定や血糖の検査などで、高血圧や糖尿病など多くの内科的疾患



を発見してきています。内科の先生には、歯科医は病気のスクリーナーだねと言われているのですよ。今後、このゲノム診断で病気のリスクを検査して患者さんと内科の先生とともに病気にならない元気な社会にしていきたいのです」と言われ、その後、歯周病と2型糖尿病の関連やその予防法に関していろいろと説明してくれた。風間は、心があたたかくなり「あの先生のためにも、病気にならないぞ。今日から、ウォーキングを始めよう。いつも三日坊主だったけど、今回は続けられそうだ。親父のように、糖尿病食を食べなくてよいように、病気にならないために」と決意するのであった――



読者の先生に体質遺伝子検査による疾患リスク予測について具体的にわかっていただきたく、短いお話を書きました(ミリオンセラーの小説家にはなれそうにありませんね)。

さて、ここから、筆者が提案する「体質遺伝子検査による疾患リスク予測から始まる歯科医療の新展開」の可能性に関して説明したいと思います。

- 1 ゲノムと病気——遺伝要因と環境要因
- 2 ゲノム検査による疾病リスク予測とは
- 3 ゲノム検査の問題点・注意点
- 4 なぜ、歯科医師がゲノム検査を行うべきなのか
- 5 ビジネス優先にならないために
- 6 ゲノム検査の次にあるもの——統合医療と予防医学

1 ゲノムと病気 ——遺伝要因と環境要因

ゲノムとは?

「ゲノム」(genome)という言葉は、「遺伝子」(gene)と「染色体」(chromosome)の合成語です。人間は細胞でできており、細胞は細胞質と核により構成され、核のなかには染色体があり、生物の機能や活動をコントロールするための指示である遺伝子が二重らせん状に収まっています。遺伝子という情報という設計図を親から受け取り、その設計図通りに、いろいろなタンパク質をつくり、そのタンパク質が細胞を営み、生きています。私たち1人ひとりのもつ形や能力を大まかに決め、祖先から何世代も受けつがれ、私たちの類似性や個性を伝えているのです(図1)。

遺伝子多型

遺伝子を構成しているDNAの配列の個体差を遺伝子多型といいます。遺伝子多型は、遺伝病などの病的影響を与えず、人口の1%以上の頻度で存在する遺伝子の変異(=個人レベルのバリエーション)です。たとえば、お酒を例にしてみましょう。お酒の強い人と弱い人がいますが、見た目ではお酒の強さはわかりません。酵素活性のないアルデヒド脱水素酵素

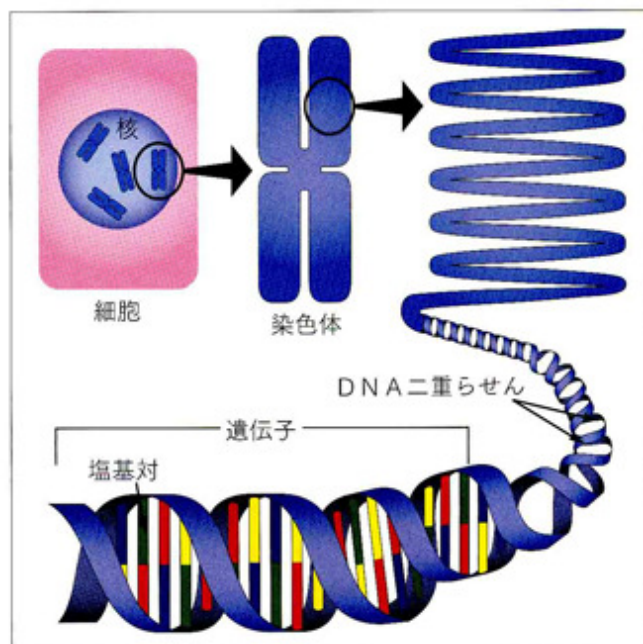


図1 ゲノムとは?

しかつぐれない人がアルコール類を飲みますと、少量(ビールをグラス半分程度)で胸がドキドキしたり、気分が悪くなります。このような方のALDH(アセトアルデヒド脱水酵素)2遺伝子は、グアニンという塩基がアデニンという塩基に置き換わり、487番目のグルタミン酸がリジンに置き換わっているからです。日本人では20人に1人ぐら이가リジンのホモの遺伝子型をもっていて、お酒が飲めません。このように、見た目(表現型)や病的な影響を与えない遺伝子の変化を遺伝子多型といいます。このお酒の例のように、人は皆いっしょではなく、薬に対する反応(副作用が強く出る人とあまり出ない人がいる)のみならず病気になるやすさ(リスク)も異なるのです(図2)。

遺伝子要因は環境因子によって修飾される

遺伝子情報(遺伝子多型)は親から子へと引き継がれます。その一方で、遺伝子要因は環境因子によって修飾を受け、変化します。例えばダウン症などの遺伝病は環境因子によってできる病気ではありません

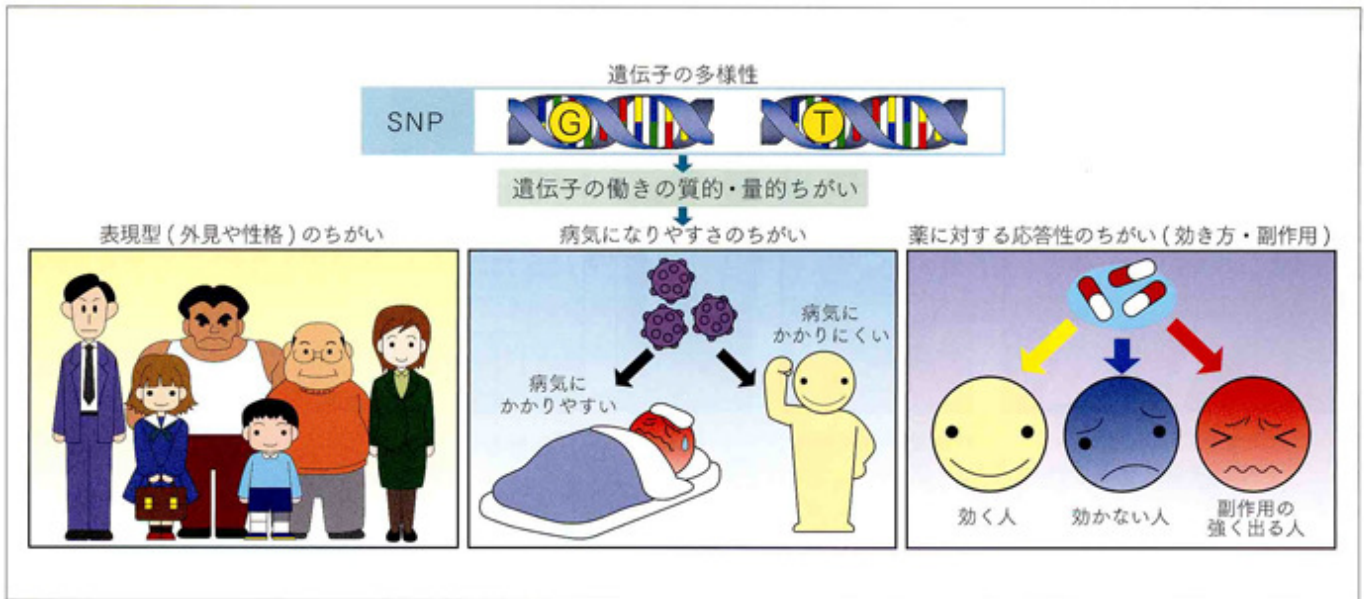


図2 遺伝子多型により病気へのなりやすさも異なるが、薬に対しての効果も変わってくる。

ん。一方、外傷などは遺伝により左右されません。しかし、心臓病、高血圧、糖尿病、がんなどの一般的な病気の多くは、病気になりやすさの遺伝子多型(遺伝要因)と「塩辛いものを食べる」、「脂っこい物を食べる」、「煙草を吸う」、「運動しない」などの環境要因による遺伝子変化といった複雑な遺伝子の相互作用、そして遺伝子と環境の相互作用から発生すると考えられています(図3a, b)。

2 ゲノム検査による疾患リスク予想とは

ゲノム検査とは、一般に疾患や機能異常を引き起こす遺伝子変異の有無を検出するために、頬粘膜の細胞や血液などから採取したDNAやRNAを調べることです(図4)。ゲノム検査にはさまざまな方法がありますが、親から受け継がれ一生変わらない遺伝子多型を調べる方法と、がんなどの病気に

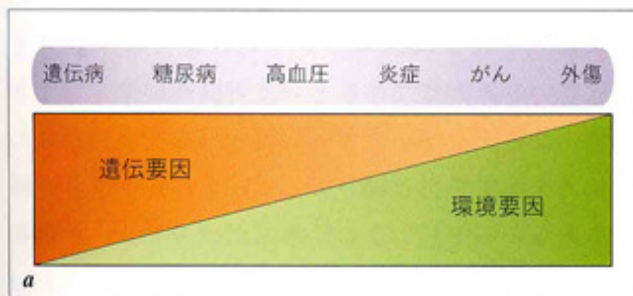


図3a, b 遺伝要因と環境要因の関係(a)。がんは遺伝子異常の蓄積でできるが、その遺伝子異常は環境による遺伝子異常が大きい割合を占める(b)。



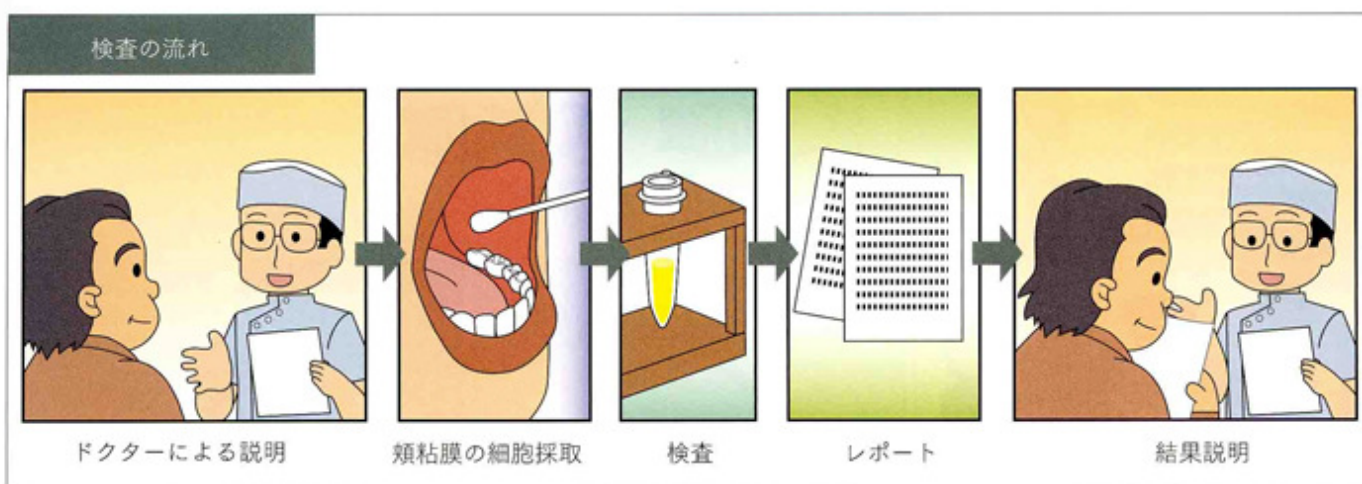


図4 歯科医院におけるゲノム検査の流れ。

関連する遺伝子発現の程度や変異の有無などを調べる方法があります。このことで、個人やその人の家系における遺伝子変異の有無を確認すると同時に、疾患のかかりやすさの素因を調べることができます。

3 ゲノム検査の問題点・注意点

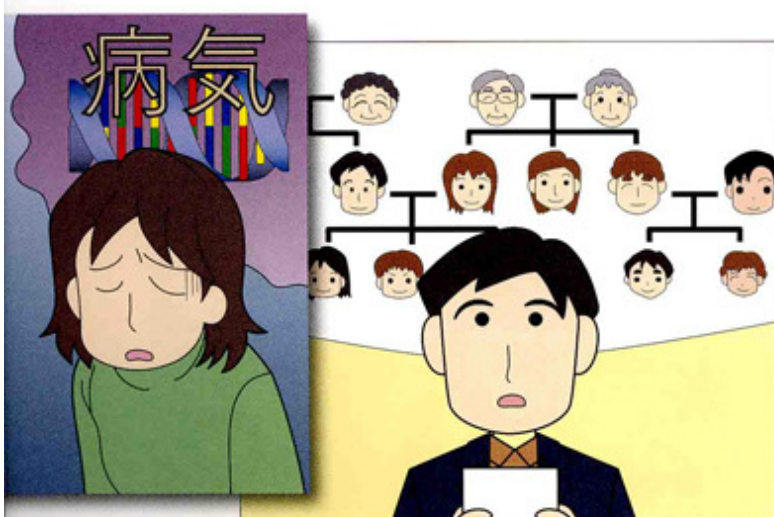
ゲノムを調べることにより、病気を調べるゲノム検査が急速に普及してきています。ゲノム検査にもなう身体的なリスクはほとんどありませんが、ゲノム検査には、以下に示すような問題点・注意点があります。

第1のリスク

病気にかかりやすい遺伝的背景をもっていることを知ることにより、鬱的になったり、絶望感にさいなまれることになりかねません。そのような疾患遺伝子をもつ家系の人びとの多くは、すでにその病気で身近な血縁者が悩んでいるのを見ていることが数多く、疾患遺伝子の保因者であることがわかった場合、精神的にショックを受けることになります。

第2のリスク

一般的な臨床検査とは違い、ゲノム検査は検査を受けた人だけではなくその血縁者についての遺伝情報が得られることにもなり、血縁関係者や家族全体に影響を与える可能性がでてきます。例えば、ある赤ちゃんがある疾患のゲノム診断でリスクが高くなれば、その子の両親のいずれかがそのリスクをもっている保因者であるという可能性が強くてできます。リスクが高いとされた場合、なぜ自分がそんなリスク体質を引き継いでしまったのかと憤りを感じる人もいるでしょうし、本人だけでなく、血縁者の人たちのなかにはそういった遺伝的なリスクを知りたくない人もいるかもしれません。ゲノム検査を受けようとする人は、その結果を他の家族と共有するかどうか、誰に告げるべきなのか？ 配偶者？ 子どもたち？ 両親？ それとも婚約者？ 結婚前



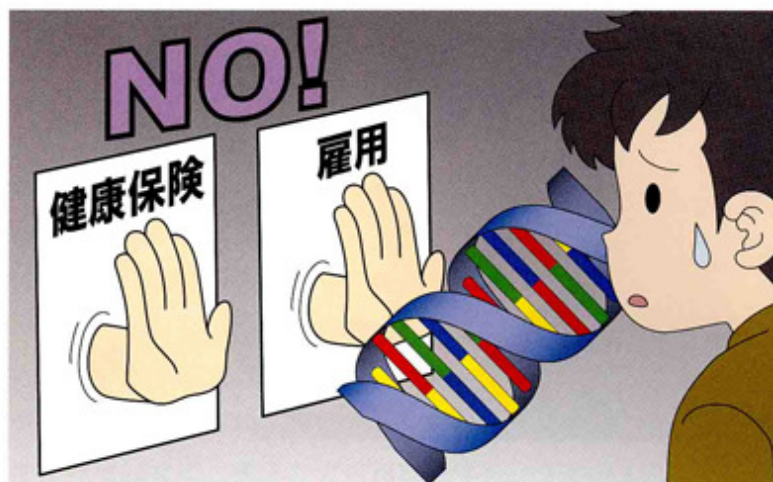
に検査を受けるべきなのか？ また、そのことが人間関係にどんな意味をもつのか？ などなど、多くの問題を生む結果になるかもしれないことを知っておく必要があります。

第3のリスク

ゲノム検査結果の秘密保持は、非常に重大な課題です。ゲノム情報は検査を受けたひと自身の重要な個人情報であり、また間接的には血縁者の個人情報です。その情報に関与した人はその個人情報を守らなければなりません。これらのゲノム検査の結果が被験者にとって不利に使用されるということも懸念されます。たとえば、遺伝子異常のために健康保険に入ることを拒否されたり、職を失ったりあるいは結婚できなかつたりする問題が、諸外国ではすでに起こっています。

その他の問題——カウンセラーの育成など

ゲノム検査は、その結果をどのように解釈し理解するか、また心理的なストレスに対応するために、ゲノム検査に専門家による情報提供や助言を必要とします。ゲノム検査が広く普及した場合、検査を受けた人へのカウンセリングといった仕事はゲノム検査を理解した医療従事者が行わなければなりません。このような領域の訓練を受けている医療従事者がほとんどいないことは問題です。



4なぜ、歯科医師がゲノム検査を行うべきなのか

歯科医師がゲノム検査に関与すべきと考えられる理由には、以下の点があげられると思います。

秘密保持の重要性

ゲノム検査の結果は先述したように重要な個人情報です(図5)。その取り扱いに対して守秘義務をもたない人が行うことは、非常に危険です。われわれ歯科医師には、医師と同様に患者さんの情報についての守秘義務があります。この守秘義務は、歯科医師のみならずパラデンタルスタッフにおいても守られなければならない、歯科医院ではカルテに記載された個人情報の管理などがすでに実践されています。その意味で、歯科医師がゲノム検査を行うことは適切と思われま

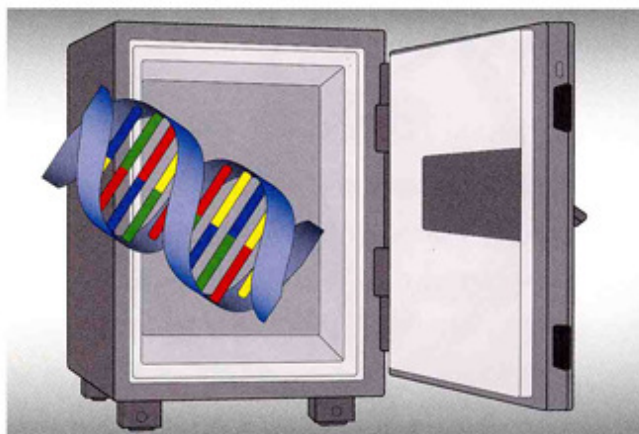


図5 ゲノムは究極の個人情報であり、守秘義務が不可欠。



ゲノム検査従事者としての知識を確固たるものに

ゲノム検査を受けた人へのカウンセリングはゲノム検査を理解した医療従事者が行わなければならないが、現状ではこのような領域の訓練を受けている医療従事者は医師も含めてほとんどいないことは先述しました。われわれ歯科医師には、遺伝や遺伝子、全身の疾患についての基礎知識があります。ゲノム検査に従事するために、ゲノム検査や全身疾患と遺伝子異常、遺伝子多型に関する継続学習をしていくことは必要ですが、そのベースがあるという意味で歯科医師が医師とともにこの分野を発展させていくべきです。

歯科医師は内科疾患のスクリーナー

われわれ歯科医師は従来から、歯科治療前の患者さんに関して問診をし、高血圧や糖尿病の可能性のある患者さんに血圧測定や簡易測定器などによる血糖値測定などを通して、内科的な疾患を発見し、内科への受診を勧める内科的疾患あるいは全身疾患のスクリーニングを行ってきています。今後はこれを病気のリスク予測という範囲に広げることで国民の健康向上に寄与すべきと考えます。

Cure & Care

歯科医療は、口の疾患を治療する Cure の部分と小児のむし歯予防や8020運動など国民が歯を失わないように予防する Care の部分を両立させてきました。歯周病と糖尿病、心臓病の密接な関係や口腔ケアによる肺炎の予防、あるいは歯の喪失とメタボリックシンドロームとの関係など歯科疾患と全身疾

患の関連などが明らかになってきています。歯科口腔疾患は全身疾患との関連の下で治療、予防することが必要になるとともに、歯科口腔疾患から全身疾患を予防する時代に突入しています。ゲノム検査は、頬粘膜の細胞あるいは血液によって全身疾患のリスクを予測し、予防しようとするものであり、われわれ歯科医師も行うべきと考えます。

地域のコアデンティストの役割と新たなステップ

歯科医療はその地域に密着して展開されており、かかりつけの歯科医師が、口の健康のみならず、その地域の方々の全身的な健康にも地域の医師とともに寄与すべき時代が訪れたと思います。「噛む」ことが「肥満予防」や「ボケ予防」なども含め、生活習慣病の予防に役立つことは知られています。香川県歯科医師会の報告では、残っている歯の本数によって、年間1人25万5千円以上の医療費の違いがあるとされています。頬粘膜の細胞から採取した遺伝子を調べることで、地域の方々に、個々がもつ疾患のリスクを説明し、医師とともに病気の予防をする新たなステップを歩みだす時代がここに来ていると思います。栄養療法や運動療法、サプリメントやビタミン療法などを含めた統合医療(後述します)により高齢者を含めた地域の方々を病気にしない、元気で健康でいていただくための入り口にゲノム検査があると思います。

5 ビジネス優先にならないために

ゲノム検査は、歯科医療に新しい展開をもたらす可能性を秘めています。しかし、そこには個人情報の問題やそれをとり扱う人の倫理観など解決すべき問題も多いと思います。ビジネスとしてこの展開をとらえる歯科医師がこの分野に参入すると、新たな社会的な問題を引き起こす危険性も潜んでいると思います。

歯科口腔疾患をいくらわれわれ歯科医師が必死で治療し予防しても、全身的に健康でなければ国民は

統合医療によって予防医学を慎重に実践する

ゲノム検査による疾病リスク予測の次には、この統合医療によって予防医学を実践するというステップがあると考えています(図7)。

一方で、われわれ医療従事者は、サプリメントや補完代替医療に慎重でなければなりません。がんなどに対して行われる免疫療法などで、ゲノム検査におけるがんのリスクが低下する事例も報告されており、サプリメントなどによる疾患予防に対してもゲノム検査により客観的な評価ができるのではないかと考えられています。安易にゲノム検査を受けた方々に推薦するものではなく、この点に関しても継続的な学習が求められると思います。

おわりに

一部の遺伝子を取り扱う研究者のなかには「ゲノム検査は疾患関連の遺伝子異常、遺伝子多型のすべてを解明してから取り組むべきではないか」という意見の先生もおられます。しかし、「遺伝子によるリスク判定はすでに個人で容易に受けられるようになってきており、疾患関連遺伝子の研究により、疾患との関連において間違いのない真正な情報がどんどん増えている。すべてを解明してからの取り組み

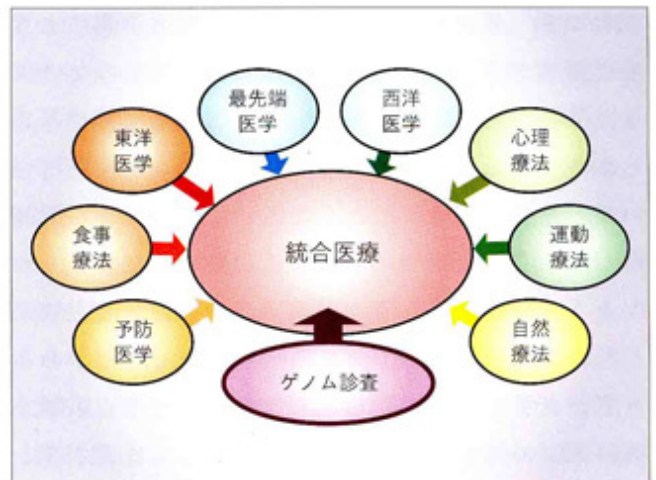


図7 ゲノム診査は統合医療のエビデンスに。

を考えているといつまでたっても始まらない。」(東京大学名誉教授・村松正實先生)という意見もあります。

今回、私が提案した内容は、真摯に歯科医療の新しい流れを受け止め、慎重に誠意をもって国民の健康を考える立場におられる先生方によって進められることを祈ります(図8)。

特別連載第2回(5月号)では、筆者と沼部幸博先生(日本歯科大学生命歯学部教授)による対談で、一般開業医はゲノム診断とどうかかわっていくべきか、その道筋をディスカッションしていきます。

図8 遺伝子検査：運動&栄養プログラム・大阪大学医学部発のベンチャー「Signpost」のパンフレット。