

平成28年度厚生労働行政推進調査事業補助金 厚生労働科学特別研究事業
「遺伝学的検査の市場化に伴う国民の健康・安全確保への課題抽出と
法規制へ向けた遺伝医療政策学的研究」
分担研究報告書

各個研究1：多因子疾患の検査の科学的正当性に関する検討

鎌谷洋一郎¹、櫻井晃洋²、福嶋義光³、三宅秀彦⁴、山田重人⁵、
小西郁生⁶、福田令⁷、堀あすか⁸、堤正好⁹、高田史男⁷

¹ 理化学研究所統合生命医科学研究センター、² 札幌医科大学医学部遺伝医学、
³ 信州大学医学部遺伝医学・予防医学、⁴ 京都大学医学部附属病院遺伝子診療部、
⁵ 京都大学大学院医学研究科人間健康科学系専攻、⁶ 国立病院機構京都医療センター、
⁷ 北里大学大学院医療系研究科臨床遺伝医学、⁸ 北里大学病院遺伝診療部、⁹ 株式会社エスアールエル

研究要旨

医療を介さない「遺伝子検査ビジネス」においては、ほとんどの場合、SNPチップの実験結果をもとに顧客の健康に関するリスク判定を行っている。こうした手法の科学的正当性について検討を行った。現在の遺伝学的な知見に基づくリスク評価には限界があり、消費者を誤った健康行動に誘導する危険性が内在する。消費者保護を最優先するにあたり、個々の「遺伝子検査ビジネス」の内容について、拘束力を伴って学術的な質を客観的に評価する第三者機関の設置など、しかるべき体制の構築が必要である。

A. 研究目的

ゲノム解析技術が発展したことにより、21世紀に入ってから多因子遺伝形質を対象としたゲノムワイド関連解析 (GWAS; Genome Wide Association Study、Box4) が可能となった。これにより、幅広いヒト形質に関連する多数の遺伝的バリエーション (Box1) が同定され、こうした知見をもとにして、一般市民を対象に医療機関を介することなく遺伝学

的検査を提供する「DTC 遺伝子検査」がそのマーケットを広げている。しかしながら、こうしたサービスにおける遺伝学的検査結果の評価とそれに基づくリスク判定の科学的正当性について十分な検討がなされてこなかった。本研究では、GWASの結果に基づく個人の健康リスク評価について遺伝統計学的見地から検証を行うこととした。

Box1：遺伝的バリエーション

ヒトの遺伝的情報は、ヒト細胞の核内に存在するDNA (デオキシリボ核酸) として親から子へと伝達される。DNAはデオキシリボースとリン酸、塩基からなるデオキシヌクレオチドが連なったものであるが、デオキシヌクレオチドの塩基としてはアデニン (A)、シトシン (C)、グアニン (G)、チミン (T) の4種類を取り得る。DNAでは、デオキシヌクレオチドが連なることによってA、C、G、Tの塩基がいろいろな並び方で並んだ状態 (塩基配列) になっていて、ヒトの場合、30億塩基におよぶ情報を22の常染色体と、性染色体上に持っている。このような遺伝情報を総体として捉えたとき「ゲノム」と呼び、遺伝情報としてのDNA配列を「ゲノム配列」と呼ぶ。ヒトゲノム上には、実際に様々な生物学的機能を担うタンパク質を生成するために必要なメッセンジャーRNAが書き込まれている領域の他、それらタンパク質の生成量を調節する領域、タンパク質をコードしないノンコーディングRNAが書き込まれている領域などがある。

ヒトゲノム30億塩基のうち、99.9%程度の配列は個人間で共通であると言われている。残り0.1%程度において個人間でゲノム配列の違いがあって、このような違いが遺伝情報にもとづく個人間の違いをもたらす。このような個人間のゲノム配列の違いが生じているようなゲノム上の部位のことを、本稿では遺伝的バリエーションと呼ぶ。遺伝的バリエーションのうち最も多いものは一塩基だけ個人間で異なるような部位で、SNV (Single Nucleotide Variant) と呼び、実際に現在の全ゲノムシーケンシング技術は一人当たり350万前後 (30億の0.15%) のSNVを検出する¹。SNVのうち、ある集団において1%以上の頻度をもつもの (ありふれた変異) を、特にSNPと呼ぶ。

遺伝的バリエーションとしては、SNVのほかに挿入欠失変異、構造変異など様々な種類がある。SNV以外の変異は、遺伝的情報を変化させる程度が大きい一方、その数はSNVよりもかなり少なく、たとえば大きな欠失で一人当たり3000弱、ミトコンドリア配列挿入変異が1200程度、逆位だと40弱と報告されている²。

なお、本稿が対象とする多因子疾患の検査とは、研究目的ではなく、診療または一般市民を対象として個人のゲノム情報に基づく疾患発症リスクを提供するサービスで、ゲノムシーケンシングを実験によ

って取得し、それについての一定の解釈を返却することによって多因子疾患の発症に関する遺伝的リスクを提示するものを指すことにする。

また本報告では、特に現状ほとんどの検査ビジネ

¹ The 1000 Genomes Project Consortium. A global reference for human genetic variation. Nature 2015; 526: 68-74.

² Sudmant PH et al. An integrated map of structural variation in 2,504 human genomes. Nature 2015; 526: 75-81.

ス会社が行っていると思われる、SNP チップの実験結果をもととするサービスを対象として検討する。

B. 研究方法

多因子形質の予測評価法について、現在の知見を文献等からまとめた。また、遺伝学的検査結果に基づくリスク判定プロセスを公開している検査会社の

判定アルゴリズムの科学的妥当性を検討した。

C. 研究結果

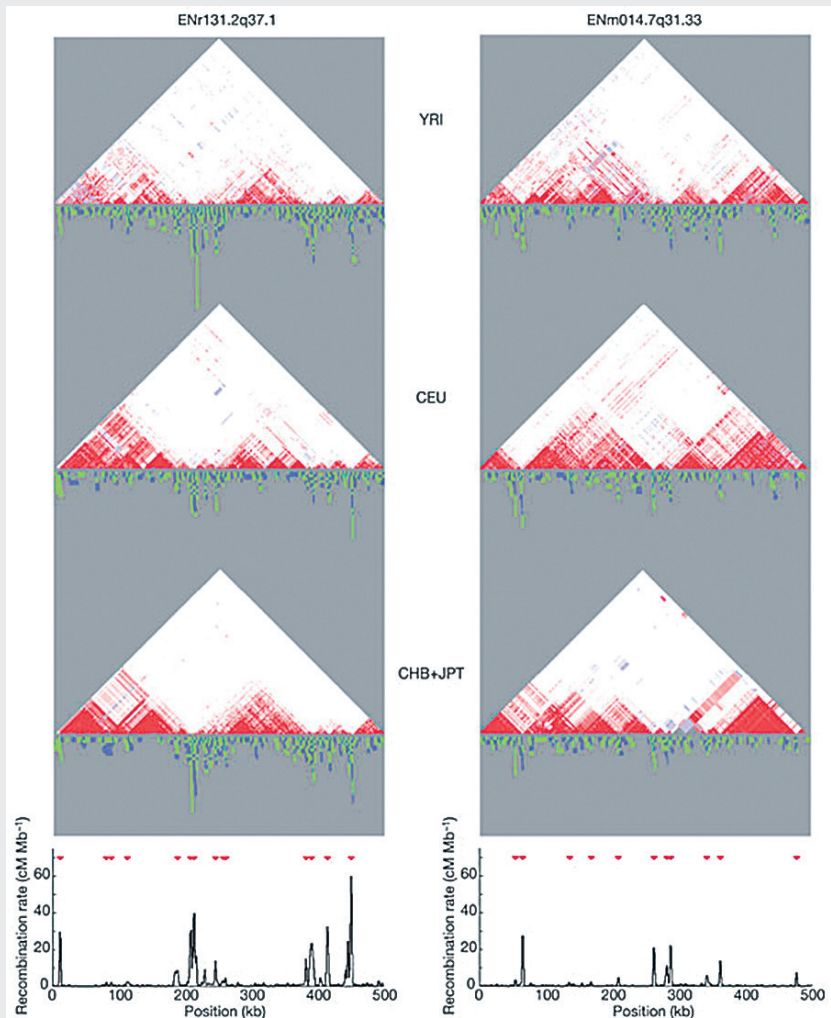
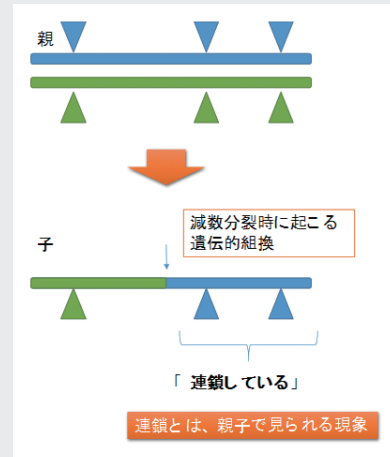
遺伝的情報による多因子遺伝形質の予測を謳う「遺伝子検査ビジネス」は、GWAS の成果を利用し、論文などが報告するリスク効果を使用し、個人リスクを算出しているようである³ (Box6)。

Box2：遺伝的連鎖と連鎖不平衡

親から子へと遺伝情報が伝達される時、別々の染色体上にある二つの遺伝的座位上の遺伝情報は、メンデルの独立の法則にもとづき、ランダムに分配される。ところが、同じ染色体上の近傍にある場合は、同じ染色体上に乗って伝達される。例えば、二つの遺伝的座位 M と N について、それぞれアレル M, m と N, n があるとする。親の片方の染色体上には M-N、もう片方の染色体上には m-n として並んでいたとする（このような同じ染色体上のアレルの並びのことをハプロタイプと呼ぶ）と、子の遺伝的座位 M のアレルが M だったとき、もう片方の座位のアレルは高い確率で N であろう。このように別の遺伝的座位のアレルが固まって伝達されるとき、これを遺伝的連鎖という（右上図参照）。とはいえ、実際には同じ染色体上でもかなり距離が遠い場合、遺伝的組換が起こることによってアレルの組み合わせは変化しうる。この性質を利用し、特に機能的意味のないパリアント部位を遺伝的マーカーとし、全ゲノムに遺伝的マーカーを配置して疾患の原因変異と連鎖するものをつきとめることで原因変異の部位を同定するのが遺伝的連鎖解析で、それを行うためには親子の遺伝情報が必要である。このように、遺伝的連鎖とは親子の間の遺伝的伝達について起きる現象を表すものである。

それに対し、連鎖不平衡は集団の特性である。ヒトの歴史上、ある地域のヒト集団は、通常は初期の小さいヒト集団がだんだんと子孫を増やして大きくなって、現在の集団につながっているものだと考えられる。このとき、親子の間にみられた遺伝的連鎖の結果として起きていた遺伝的座位間の非独立性は、何世代も伝達されていくにつれ徐々に遺伝的組換が蓄積していくことで減衰していく。それでもとても近い遺伝的座位同士のあいだにはある程度の関連が保たれる。このように、集団においてみられる遺伝的座位間の関連を連鎖不平衡と呼び、これと遺伝的連鎖とは厳格に区別しなければならない。国際 HapMap 計画は、このような連鎖不平衡構造を欧州系、東アジア系、アフリカ系の 3 グループ (4 集団) についてカタログ化した⁴。右下図は文献 4 の Figure 8 より引用した。赤い三角形の中の遺伝的座位は、互いに相関している。

連鎖不平衡を利用すれば、全ゲノム解析をするときに必ずしも全ゲノム情報を得る必要はない。なぜなら、ある遺伝的パリアントと別のパリアントが強い連鎖不平衡があれば、そのうちどちらかだけを解析すればもう片方についても十分評価可能だからである。連鎖不平衡の程度を測定する方法はいろいろあるが、最もよく使われるのは r^2 である⁵。 r^2 が 0.8 程度で選択した場合、東アジア人集団・欧州系集団であればそれぞれ 30 万 SNP、アフリカ系集団なら 100 万 SNP あれば全ゲノムを十分代表できると推定されている。



³ 後段「DeNA ライフサイエンス社の遺伝的リスク計算法について」参照

⁴ The International HapMap Consortium. A haplotype map of the human genome. Nature 2005; 437: 1299-1320.

⁵ Hill, WG and Robertson, A. Linkage disequilibrium in finite populations. Theor Appl Genet 1968; 38: 226-31.

Box3：遺伝的関連解析

遺伝的関連とは、集団において、疾患の有無、身長・体重などといった離散的もしくは連続的な生物の計測値（表現型）について、遺伝型のあいだで分布に偏りが生じていることを指す。具体的には、ある遺伝的座位のアレル A、B に関して、有病者のほうが健常者よりも A アレル保有者が多いならば、A アレルをリスクアレルとした遺伝的関連を認める、とする。

遺伝的関連は、次の 3 つの場合に生じうる。

1. その遺伝的座位は生物学的に、その計測値の変化を起こす原因座位である
2. その遺伝的座位のアレルは、原因座位と連鎖不平衡にある
3. 実験品質の問題、集団構造化、隠れた近縁関係などといった交絡因子がある

遺伝的関連を観察した場合、1. であると考えたいところだが、その解釈には注意が必要である。実践的には遺伝的関連の有無は、回帰分析などにより統計学的仮説検定を行うことによって判定する。

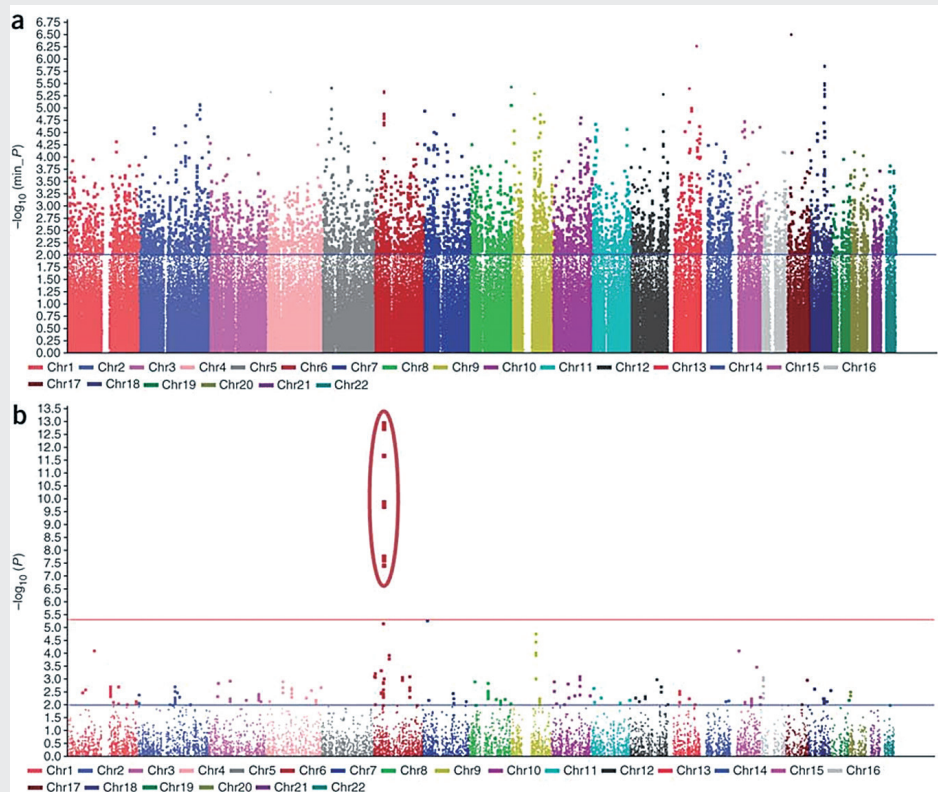
Box4：ゲノムワイド関連解析（GWAS）

2017 年現在では、国際 HapMap 研究や 1000 ゲノム研究などの連鎖不平衡情報をもとに、全ゲノム SNP を代表するものとして選ばれた 30 万～100 万の SNP を対象に遺伝的関連解析を行ったものを GWAS と呼んでいる。

ある遺伝的座位 A と別の遺伝的座位 B があるとし、B が原因座位で、A と B は連鎖不平衡にあってその程度は r^2 であり、A には特別生物学的意義はないものとする。このような連鎖不平衡の下では、マーカー座位 A を GWAS で調べているとき、マーカー遺伝子 B については nr^2 の人数を調べているのと同じ検出力を持つ⁶。以下に例を示すように 50 万の SNP を使った GWAS というのが多数みられるが、これは通常 $r^2=0.8$ であるように選ばれているので、例えば 1600 人を用いた 50 万 SNP の GWAS は、1280 人を用いた全ゲノム SNP の GWAS を行ったことと遺伝統計学的に等価である。

GWAS の例を示す⁷。図は文献 7 の Figure 1 より引用した。上の図はステージ 1 で、50 万の SNP について遺伝的関連解析を行い、横軸に SNP の染色体位置を、縦軸に遺伝的関連解析の結果を対数化 P 値として示している。下の図がステージ 2 で、ステージ 1 と比べて SNP 数を減らしているが人数を大幅に増やすことで、このように有意な遺伝的座位を検出する。ここにあったのは *HLA-DP* 遺伝子であった。オッズ比は 2 弱で、SNP としては例外的に高いが、これは *HLA* 遺伝子に関してはよく見られる傾向である。一般的にはオッズ比 1.05～1.2 程度の弱い効果を持つ SNP が多い。

この研究を含め、多くの GWAS は遺伝的座位の効果として相対的効果モデルのみを対象として解析している。



1. GWAS におけるバイアス

GWAS は一般的に、数千人以上の参加者を募って全ゲノムの遺伝的バリエーション、特に SNP（一塩基多型、Single Nucleotide Polymorphism）を測定し、連鎖不平衡構造（Box2）を元を選択された SNP もしくは imputation された SNP の個数分（30 万～数千万回）について症例対照研究デザインなどを用いた遺伝的関連解析（Box3）を 1 SNP ごとに行う。また、各施設で行った遺伝的関連解析を統合し、メタ解析を行うなどする⁸。

この解析には以下のバイアスが生じることが知られている⁹（Box5）。

1. 実験精度によるバイアス
2. 集団構造化によるバイアス
3. 隠れた近縁関係（cryptic relatedness）によるバイアス

発症予測を正しく行うためには、リスク効果の推定にあたって、これらのバイアスに対し適切な対処を行った研究の結果を利用している必要がある。

⁶ Chapman, J et al. Detecting disease association due to linkage disequilibrium using haplotype tags: a class of tests and the determinants of statistical power. Hum Hered 2003; 56: 18–31.

⁷ Kamatani, Y et al. A genome-wide association study identifies variants in the HLA-DP locus associated with chronic hepatitis B in Asians. Nat Genet 2009; 41: 591–5.

⁸ Winkler TW et al. Quality control and conduct of genome-wide association meta-analyses. Nat Protocol 2014; 9: 1192–212.

⁹ Astle W, Balding DJ. Population Structure and Cryptic Relatedness in Genetic Association Studies. Stat Sci 2009; 24: 451–71.

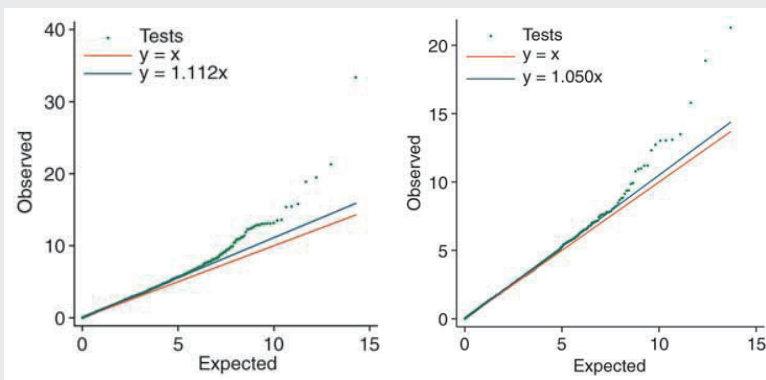
Box5：遺伝的関連解析のバイアス

遺伝的関連解析は、単に行えばよいというわけではなく、下記に詳述するようなバイアスを注意深く取り除くように行わなければならない。そうでない場合、誤ったリスク効果を推定してしまう危険性がある。

1. 実験精度のバイアス

GWASに実験品質が悪いSNPが混ざることによって偽陽性が生じる。イギリスのClaytonらは、各SNPについて実験成功率を考慮することで、GWAS全体のエラーを減少させることができることを示した¹⁰。

(図は文献10のFig 2(左図)とFig 3(右図)から引用)エラーがない場合、大多数の遺伝的関連解析の検定統計量は帰無仮説(Expected)に沿うことが期待される。左図はSNPの実験成功率を考慮しない場合、右図は考慮する場合、考慮するとExpectedに近づいていることがわかる。

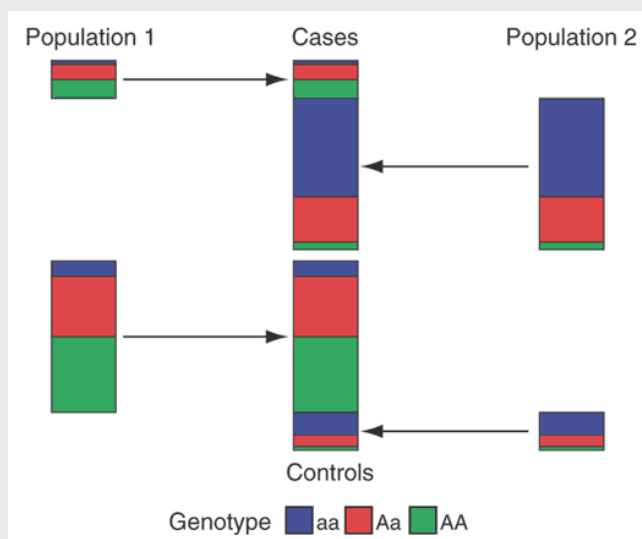


2. 集団構造化

遺伝的関連解析において症例側と対照側とで由来する遺伝的集団が異なると、重大なバイアスが生じる。各遺伝的集団それぞれにおいては特に疾患との関連を示さない(アレル頻度が症例と対照で同様である)にもかかわらず、集団間では違いがある場合、その集団の割合が症例・対照間で異なるとアレル頻度の差が生じてしまい、遺伝的関連が生じてしまい、しかもその危険性はサンプルサイズが増大すればするほど大きくなる¹¹。これを集団構造化という。

例として、右図を文献11のFig 1より引用した。Population 1と2のそれぞれの中では、症例と対照とにアレル頻度の差はないが、実は各集団の基本的なアレル頻度に違いがある(これは遺伝的浮動により起こる)。そのため、症例と対照でPopulation 1と2の混合比率に違いがあると、症例・対照間のアレル頻度の差として検出してしまふ。

このような集団構造化による悪影響を防ぐためには、GWASで調べている各個人の属する遺伝的集団を正確に推定し、調整することが必要である。アメリカのPriceらは機械学習の手法である主成分分析を用いることによって、遺伝的集団をかなり正確に推定できることを示した¹²。このほかいくつかの手法があるが、正しくGWASを行うためには何らかの方法で集団構造化の補正を行う必要がある。



3. 隠れた近縁関係

解析集団の血縁関係の程度によっては、遺伝的関連解析にバイアスが生じる。たとえば罹患集団内に親子がいるとき、親子は同じアレルが伝達されて共有するので、その家系が持つアレルの頻度は上昇する。兄弟でも同様である。するとそれをアレル頻度の症例と対照との間の差として検出してしまふ。したがって遺伝的関連解析を行う場合は第一度近親や第二度近親などの強い血縁関係を持たないようにサンプルデザインを行わなければならない。

しかし、そのようにデザインしてもなお、臨床情報からは明らかにならないような弱めの血縁関係があつて症例対照間でその程度が異なる場合、やはりバイアスとなってしまう。これを隠れた近縁関係 cryptic relatedness と呼ぶ¹³。

このバイアスの影響は、実験品質や集団構造化と比較すると弱いため、これを考慮していないGWASも多数存在する。これを正しく補正する方法も確立したとはいえ、初期の手法^{14,15,16}は過剰に補正してしまっていると評価されている¹⁷が、検出力を失わず補正できるとする手法も提唱されている¹⁸。

¹⁰ Clayton, D et al. Population structure, differential bias and genomic control in a large-scale, case-control association study. Nat Genet 2005; 37: 1243-6.

¹¹ Marchini, J et al. The effects of human population structure on large genetic association studies. Nat Genet 2004; 36: 512-7.

¹² Price, AL et al. Principal components analysis corrects for stratification in genome-wide association studies. Nat Genet 2006; 38: 904-9.

¹³ Devlin, B and Roeder, K. Genomic control for association studies. Biometrics 1999; 55: 997-1004.

¹⁴ Kang, HM et al. Variance component model to account for sample structure in genome-wide association studies. Nat Genet 2010; 42: 348-54.

¹⁵ Lippert, C et al. FaST linear mixed models for genome-wide association studies. Nat Methods 2011; 8: 833-5.

¹⁶ Zhou, X and Stephens, M. Genome-wide efficient mixed-model analysis for association studies. Nat Genet 2012; 44: 821-4.

¹⁷ Yang, J et al. Advantages and pitfalls in the application of mixed-model association methods. Nat Genet 2014; 46: 100-6.

¹⁸ Loh PR et al. Efficient Bayesian mixed-model analysis increases association power in large cohorts. Nat Genet 2015; 47: 284-90.

発症予測を行う際には、GWASにより得られた SNP i についての効果量を用いて以下のような線形予測子を構築すると想定される。

$$Y = b_1x_1 + b_2x_2 + \dots + b_Mx_M = \sum_{i=1}^M b_ix_i \dots (1)$$

ここで x_i は対象となる人が SNP i において持っているリスクアレル本数 (0,1,2) であり、 M は、予測に用いる SNP 数である。これを GRS (Genetic Risk Score) などと呼ぶ。

Box6 : DeNA ライフサイエンス社の遺伝的リスク計算法について

ほとんどの「遺伝子検査ビジネス」会社は、どのように遺伝的リスクを計算し顧客に返却しているかについて公開していないが、DeNA ライフサイエンス社が販売する「遺伝子検査」サービスである“MYCODE”はインターネット上に公開していることを確認した。我々研究班は、情報公開についての DeNA ライフサイエンス社の姿勢を称賛したい。

MYCODE のリスク計算法を当研究班が検討するため、公開インターネット web ページ <https://mycode.jp/benefits/basis.html> を 2017 年 2 月 2 日に参照した。「実際に報告しているのはこれである」という明示的な記載はないものの、文脈から類推すると、以下の同 web ページのスクリーンショットにある数式から P/q を計算し、報告しているものと思われる。

補足となりますが、

$$\frac{d_i}{q} = \frac{d_i/d_1^{(i)}}{q/d_1^{(i)}}$$

です。ここで、 $\alpha_i = d_i/d_1^{(i)}$, $\beta_i = q/d_1^{(i)}$ とおくと、 α_i は、この集団のノンリスクホモ (NN) に対する発症のリスク比、 $\beta_i = (1-p)^2 + 2p(1-p) \cdot d_2^{(i)}/d_1^{(i)} + p^2 \cdot d_3^{(i)}/d_1^{(i)}$ は、この SNP の発症リスク比の平均となり

$$\frac{P}{q} = \prod_{i=1}^n \left(\frac{\alpha_i}{\beta_i} \right) = \frac{\prod_{i=1}^n \alpha_i}{\prod_{i=1}^n \beta_i}$$

の分母はこの疾患の平均発症リスク比、分子は n 個の SNP に基づくこの集団のリスク比を表しています。ただし、 p_i は i 番目の SNP におけるリスクアレル頻度です。

上記スクリーンショット外にある同ページの情報を補足すると、 q は対象疾患の有病率、 d_i は MYCODE の論文選定フローに従って選択された論文上の数値から計算している。 d_i は遺伝型 1 における発症確率と定義されていることから $a_i = d_i/d_1$ は遺伝型 1 に対する遺伝型 i の相対リスクであり、 $a_1 = d_1/d_1 = 1$ である。ところで MYCODE 数式は変数名が混乱している。これを整理するため、SNP i における遺伝型 j の相対リスクを $a_{i,j}$ と置きなおすと、最後の式を

$$\frac{P}{q} = \prod_{i=1}^n \frac{\alpha_{i,g_i}}{(1-p_i)^2 \alpha_{i,1} + 2p_i(1-p_i) \alpha_{i,2} + p_i^2 \alpha_{i,3}}$$

と書きなおすことができる。新たに導入した変数は、対象となる人の SNP i における遺伝型 (1, 2 もしくは 3) である。 p_i は集団における SNP i のリスクアレル頻度であり、各 SNP の頻度と相対リスクを得ているとき、分母は各 SNP について定数である。

ここで式 (1) の b_i は GWAS のロジスティック回帰分析において対数オッズ比と等しい。GWAS の状況でオッズ比が相対リスクと等しいものと仮定する。現在発表されているほとんどの GWAS が相加的効果のリスク効果を報告していることを考えると、

$$\begin{aligned} \log \alpha_{i,1} &= 0 \\ \log \alpha_{i,2} &= b_i \\ \log \alpha_{i,3} &= 2b_i \end{aligned}$$

である。したがって、MYCODE が報告と思われる P/q を対数化してみると、

$$\begin{aligned} \log \frac{P}{q} &= \log \left[\prod_{i=1}^n \frac{\alpha_{i,g_i}}{(1-p_i)^2 \alpha_{i,1} + 2p_i(1-p_i) \alpha_{i,2} + p_i^2 \alpha_{i,3}} \right] = C + \sum_{i=1}^n \log \alpha_{i,g_i} \\ &= C + \sum_{i=1}^n (g_i - 1) b_i \end{aligned}$$

を得る。 $(g_i - 1)$ はリスクアレル本数であることから、

$$\log \frac{P}{q} = C + \sum_{i=1}^n (g_i - 1) b_i = C + \sum_{i=1}^n b_i x_i = C + \text{GRS}$$

となるので、MYCODE の遺伝的リスクを対数化したものは前項に挙げた式 (1) の GRS に定数項を足したものになり、本報告が取り扱っているようなアカデミアでも一般的な遺伝的リスクスコアと同等のものを計算していると認めることができる。

この単純な線形結合が成立するためには、各 x_i あるいは各 b_i が互いに統計学的に独立であり、また環境因子とも独立であることが必要である。これを遺伝統計学的に言い直すと、

1. 用いる SNP は互いに独立（連鎖平衡）でなければならない (x_i の独立性)。
2. 用いる SNP の間にドミナンス効果・エピスタシス効果は存在しないか、無視できるほど小さくなければならない (b_i の独立性)。

3. 用いる SNP に遺伝・環境交互作用は存在しないか、無視できるほど小さくなければならない。

ドミナンス効果、エピスタシス効果、遺伝子・環境交互作用のことを「非相加的效果」と呼ぶ (Box7)。非相加的效果が存在しないか無視できるほど小さい、というのは、GRS を作成するために単に仮定しているのであり、多因子遺伝形質について非相加的效果が働いていない、という科学的コンセンサスがあるわけではない。

Box7：遺伝的関連における非相加的效果

多因子形質には通常多数の遺伝的因子がかかわる。このとき、これら多数の遺伝因子が単純にそれぞれ互いに独立に働くのではなく、複雑に絡み合って効果を示しているかもしれない。このような効果を非相加的效果と呼び、以下のような種類のものがある。

1. ドミナンス効果

A/A、A/B、B/B の三つの遺伝型について、例えば B アレルが 1 本、2 本となるとそれに比例してリスクが上がっていくとするものを相加的モデルと言う（症例対照研究の時、ロジスティック回帰分析のように対数オッズ比についてモデル化している場合は、相乗的モデルとなる）。それに対して、A/B と B/B のリスク効果が同じ（優性モデル）、B/B のみがリスク効果を持つ（劣性モデル）もしくは A/B にのみとりわけリスクを認める（超優性モデル）などがありえて、これらのように単一座位において相加的モデルから外れる効果をまとめてドミナンス効果と呼ぶ。起源をたどれば 1866 年のグレゴール・メンデルの論文にそれを求めることになるだろう。

これらの効果はメンデル型形質についてはふつうに見られるが、多因子遺伝形質についてはないか弱いものと見られている。そのため、通常 GWAS は相加的效果のみについて解析している。しかし、本報告者も参加した国際共同研究¹⁹ は多因子形質においてもドミナンス効果が存在することを証明している。

2. エピスタシス効果

遺伝統計学におけるエピスタシス効果は、二つ以上の遺伝的座位の効果が相互に影響しあうことを意味し、遺伝子-遺伝子交互作用とも呼ぶ。1909 年にウィリアム・ベイトソンが提唱した²⁰ 際には、ある遺伝的座位の特別な遺伝型により、別の遺伝的座位の効果が「マスクされる」ことを特に意味したが、現在では、複数座位を組み合わせた効果における相加的效果からの乖離全般を意味する。

多因子形質におけるエピスタシス効果の検出は一般に難しい。トランス交互作用も含めれば、単一変異解析のゲノムワイド有意水準 5.0×10^{-8} に対して、エピスタシス効果の有意水準は 10^{-16} などとも考えられるからである。エピスタシス効果の存在の証明としては、HLA 遺伝子と他の遺伝的変異とのエピスタシス効果についての報告をいくつか認めるほかは、実際に前述の有意水準を適用した Hemani らの研究成果がある²¹。また、形質全般への影響について、Sharp らの考察がある²²。

3. 遺伝・環境交互作用

遺伝・環境交互作用とは、ある環境因子のリスク効果がある特定の遺伝情報をもつ者にしか現れないという効果を指す。膀胱癌発症における NAT2 遺伝子多型と喫煙の交互作用²³ や、食道癌発症における ALDH2 遺伝子とアルコール摂取の交互作用の存在²⁴ が知られている。環境因子は量的かつ経時的なデータであるため、これを検討するには詳細な疫学コホートが必要であり、一般的な症例対照研究デザインの GWAS では難しい。

最後に、特定の SNP の同じ形質に対する効果サイズはヨーロッパ系集団、アジア系集団、アフリカ系集団など、地域集団によって異なることがある²⁵。ある集団の GWAS により他の集団の遺伝的リスクを予測することについて大きな問題があるとする信頼できる考察がある²⁶。疾患発症リスクを測る個人と、そのために使うデータの由来する血縁集団の関

係性については考察されている必要がある (Box8)。

2. 予測に用いる変異の種類について

ほとんどの GWAS は、SNP アレイまたはそれについての imputation 法 (Box9) の結果について行われている。このような場合、対象となる変異はほぼ全てありふれた一塩基多型、すなわち SNP である。

¹⁹ Joshi, P et al. Directional dominance on stature and cognition in diverse human populations. Nature 2015; 523: 459–62.

²⁰ Bateson, W. Mendel's principle of Heredity. Cambridge University Press, Cambridge, 1909.

²¹ Hemani, G et al. Detection and replication of epistasis influencing transcription in humans. Nature 2014; 508: 249–53.

²² Sharp, K et al. Explaining Missing Heritability Using Gaussian Process Regression. bioRxiv <https://doi.org/10.1101/040576>

²³ Garcia-Closas, M et al. NAT2 slow acetylation and GSTM1 null genotypes increase bladder cancer risk: results from the Spanish Bladder Cancer Study and meta-analyses. Lancet 2005; 366: 649–59.

²⁴ Wu, C et al. Genome-wide association analyses of esophageal squamous cell carcinoma in Chinese identify multiple susceptible loci and gene-environment interactions. Nat Genet 2012; 44: 1090–7.

²⁵ Morris, A. Transethnic meta-analysis of genomewide association studies. Genet Epidemiol 2011; 35: 809–22.

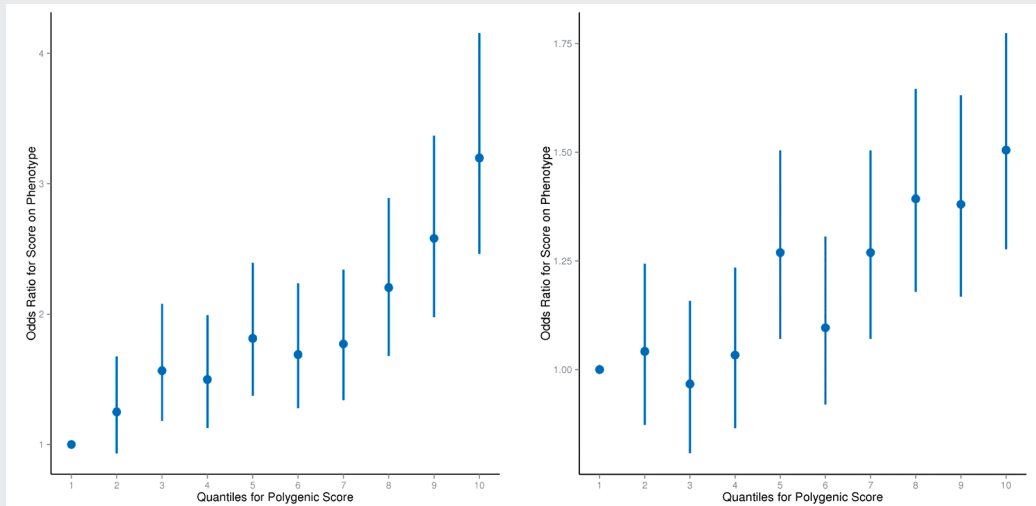
²⁶ Martin, AR et al. Human demographic history impacts genetic risk prediction across diverse populations. Am J Hum Genet 2017; 100: 635–49.

Box8：集団の違いと予測性能の違い

GWASにより、たとえば欧州系集団で行った GWAS と日本人集団で行った GWAS とでは、同じ SNP の同じ病気に対するものでも、効果サイズが異なることがある。このため、欧州系集団の GWAS 結果のリスク効果量を使用して日本人のリスクを推定することには問題がある可能性がある。

例えば、下に挙げる報告者を含むグループの検討²⁷では、欧州系集団 GWAS 結果を用いて GRS を構築して日本人の疾患発症を予測しようとした場合、日本人 GWAS 結果による GRS を使用した場合と比較して予測リスク効果量が下がっていたことを確認した。

ここから得られる遺伝子ビジネス検査における示唆としては、欧州系集団におけるリスク数値を取得し、それを日本人の顧客について返却した場合、そのリスク数値は本来のものよりも誤って高く見積もられてしまっている、となっている可能性が考えられる。



(文献 27、Supplementary Figure 5. より引用) 左図と右図で縦軸のスケールが異なることに注意。

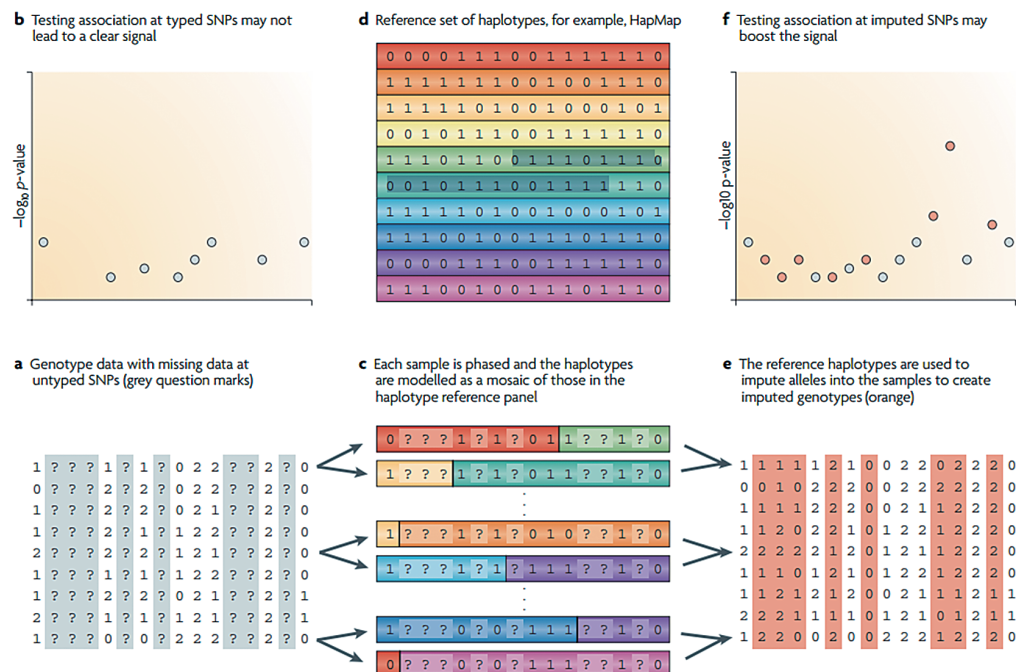
Box9：Imputation 法

GWAS では全ゲノム SNP から連鎖不平衡を元を選択した 30 ~ 100 万の SNP を実験的に測定する。これは、連鎖不平衡があるもとは二つの SNP はある程度関連するため、片方を調べるだけでももう片方の SNP についても nr^2 調べたのと同様の意味を持つからである。とはいえ、この方法だと、「連鎖不平衡にある一群の SNP の中から選んだマーカー SNP を検出した」というのが GWAS の成果ということになり、その後の生物学的検討をやりづらい。

そこで、逆に連鎖不平衡構造を利用して、実際に実験的に測定した SNP から、それら SNP を選択する際に使用した参照

データ (国際 HapMap 計画や 1000 ゲノム計画など) 上にある測定していない SNP を推定する手法が imputation である²⁸。これは、アレルの並び (ハプロタイプ) が集団内で、疾患群と対照群とにかかわらず保存されているということを前提とするが、実際の推定精度はかなり高い。これを行うことで、実験的には 50 万 SNP の測定によって、全ゲノム 1,000 万以上の SNP の GWAS 結果を作成することができる。

Box 1 | How genotype imputation works



(手法について。文献 28 の Box 1 より引用)

²⁷ Ikeda, M et al. A genome-wide association study identifies two novel susceptibility loci and trans population polygenicity associated with bipolar disorder. Mol Psychiatry 2017 AOP.

²⁸ Marchini, J and Howie, B. Genotype imputation for genome-wide association studies. Nat Rev Genet 2010; 11: 499-511.

その他の種類の遺伝的バリエーションとしては次世代シーケンサーなどによって測定できる短い挿入欠失や構造多型、ありふれていない変異（レアバリエーション）などがあるが、GWASをもとに発症予測計算を行う場合、通常これらのバリエーションは対象外となっ

ている（Box10も参照）。多因子遺伝形質についてこれらのバリエーションの役割は解明が始まったばかりだが、レアバリエーションが大きな役割を果たすとの論文もある^{29,30}。

Box10 : Imputation 法とレアバリエーションの関係について

Imputation 法により推定する参照パネルとは、現在ではすなわち次世代シーケンサーの結果を意味する。したがって、実際には前述のレアバリエーション、短い挿入・欠失多型、構造多型も imputation 法による推定の対象であるので、発症予測に関しては imputation 法の結果を使用すれば、次世代シーケンサー結果を待つまでもないのではないかと考えが成立する。ただし、imputation 法によるレアバリエーションの推定精度は低いことが知られている。これについては、参照パネルを非常に厚くする（例えば3万人の全ゲノムシーケンス解析結果を使用する）ことで問題を解決できる面があるという報告もある³¹。

また、実際に全ゲノムシーケンス結果と比較したところ、imputation 法によりすべての必要な遺伝的情報を GWAS で捉えることができるのではないかとする報告もある³²。

これらは現在世界的に鋭意研究がなされている範囲であり、今後の研究の発展に伴って結論が得られるであろう。

3. 説明度合いについて

集団での疾患発症などの多因子遺伝形質に対する遺伝因子による説明の度合いは、以下のような一般モデルで表される³³。このモデルの起源は古く、1919年のロナルド・エイルマー・フィッシャー論文³⁴まで遡る。

$$V_P = V_A + V_D + V_E + V_I + Cov_{GE} \dots (2)$$

V_P は連続変数である形質 P の分散である。疾患発症の場合、P は疾患発症に関わる未知のスコア（易罹患性 liability）であり、Y が一定の閾値を超えると疾患を発症する（liability threshold model）とする。A は相加的効果、D はドミナンス効果またはエピスタシス効果により生じる相加的効果からの乖離を表し、E は環境因子である。I は遺伝子・環境相互作用を表す。 Cov_{GE} は、対象とする形質に関わらず存在する遺伝因子と環境因子の関連である。

GWAS は一般的に非相加的効果 D については解析していないことが多く、GWAS 結果を用いた疾患発症予測モデルの式として提示した式（1）は、式（2）のうち効果 A による成分のみを検討し、その他の成分を無視したものとなる。しかし、非相加的効

果 D は存在しないわけではない。また、式（2）に示されるように、多因子遺伝性疾患の発症モデルはメンデル型疾患と異なり、環境因子が大きく影響する。さらには、遺伝子・環境相互作用もほとんどわかっていない。

そのうえ、A 自体の解明もまだ十分進んでいるとは言えない。これを以下のモデル式と、身長を例として挙げて説明する。下記は、SNP チップ上全 SNP の相加的効果成分による理想的モデルである。M は疾患発症に関わる全 SNP 数で、 M_1 はそのうちこれまでに判明している関連 SNP 数である。

$$Y = \underbrace{\sum_{m=1}^{M_1} \beta_m g_m}_{\text{現在のGWAS結果を用いて、SNPで説明できる部分}} + \underbrace{\sum_{m=M_1+1}^M \beta_m g_m}_{\text{今は説明できないが、将来的にSNPにより説明可能となりうる部分}} + \underbrace{E}_{\text{環境因子}} \dots (3)$$

25万人余りの欧州系集団を用いた GWAS により身長に関連する個の SNP が見つかった。これら関連 SNP により、（3）式の緑色の項が構成される。しかし、それにより説明可能な身長のばらつきは、たかだか 16% であった³⁵（GWAS 遺伝率）。

²⁹ Do, R et al. Exome sequencing identifies rare LDLR and APOA5 alleles conferring risk for myocardial infarction. Nature 2015; 518: 102-6.

³⁰ Mancuso, N et al. The contribution of rare variation to prostate cancer heritability. Nat Genet 2016; 48: 30-5.

³¹ Loh, PR et al. Reference-based phasing using the Haplotype Reference Consortium panel. Nat Genet 2016; 48: 1443-8.

³² Yang, J et al. Genetic variance estimation with imputed variants finds negligible missing heritability for human height and body mass index

³³ Vogel, F and Motulsky, A. "Formal genetics of humans: multifactorial inheritance and common diseases." In Human Genetics. Third Ed. Springer. 1997, pp.206.

³⁴ Fisher, RA. The Correlation between Relatives on the Supposition of Mendelian Inheritance. Trans R Soc 1919; 52: 399-433.

³⁵ Wood A, et al. Defining the role of common variation in the genomic and biological architecture of adult human height. Nat Genet 2014; 46: 1173-82.

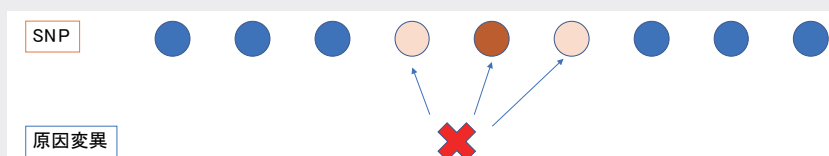
GREML 法という特殊な手法³⁶を用いると、(3) 式の緑色と青色を合わせた成分による説明割合を推定可能である。それによれば、SNP チップ上の全 SNP により 50% 程度までが説明可能であると推定されている (チップ遺伝率)。古くから行なわれている双生児研究は、SNP に限らず全ての相加的な遺伝因子による説明率を求めることができるとされている。これによると身長のおおよそ 80% が遺伝因子により説明可能である (双生児遺伝率)。最終的に残る 20% は、遺伝情報では説明不可能である (環境因子やエピゲノム修飾などによると思われる)。とはいえ、双生児研究による推定は過剰推定である可能性がある。

このように SNP アレイ全体 (緑+青) では 50% を説明できるが、現在同定されている関連バリエーション (緑) では 16% しか説明できない (Box11 も参照)。残り 34% は、今後 GWAS などの解析の進展により解明されてゆくだろう。それでも最終的に 20% の環境因子などの成分は、どうしても遺伝情報からは説明できない (実際にはこれよりも大きいだろう)。すなわち、多因子疾患の発症リスク予測は、本質的に予測の上限があり、なおかつ現在までのアカデミアの努力によってもその上限の範囲の中で一部しか説明できていないという状況下で、不十分な情報を用いて多因子遺伝形質の予測を行っているのが現状であると認識すべきである。

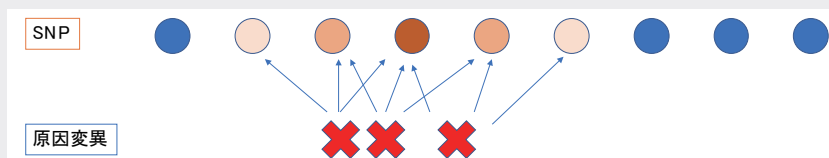
Box11 : 多因子遺伝形質と関連する SNP の数について

多因子遺伝形質の GWAS は、2002 年に理化学研究所が世界で初めての GWAS を発表した³⁷ のち、2006 年ごろから盛んにおこなわれるようになった。当初は数百人~数千人の GWAS により一つの疾患や形質につき数 SNP が発見されていたが、そのうち数万人単位の GWAS を用いて数十を超える SNP が報告されるようになり、前述の身長についての Wood らの論文ではついに数十万人の GWAS から 697 の SNP という数に至った。

今後の展望はどうだろうか。また、何個くらいの SNP を使用するべきか、あるいは何人レベルの GWAS が行われれば充分であるのか。個数について考える前に、SNP と原因変異 causal variant の関係について理解する必要がある。GWAS は SNP を調べているが、これは背景にある遺伝的変異を代表するものとして、連鎖不平衡を元には選ばれていることをすでに述べた。とすると、ある形質についての原因変異がたった 1 個であったとしても、実際には複数の SNP が「関連 SNP」として検出される。



このような場合は、連鎖不平衡を元に 1 つの SNP を選択すれば、原因変異数と予測に用いる SNP 数は同じとなることもある (SNP と原因変異の連鎖不平衡係数が $r^2=1$ の場合)。しかし、同じ領域に複数の原因変異があることもある (大多数の場合かもしれない)。



この場合、SNP をいくつか相加的に足したときに最も原因変異をよく説明できることになると思われる。とすると原因変異数よりも予測に用いる SNP 数のほうが多いということになるだろう。

このような状況を考えつつ、現在あるデータをもとに原因変異数を推定しようと試みた論文が存在し、それによると身長に関して最低数千個の原因変異が存在するのではないかと報告された³⁸。そして予測に使用すべき SNP 数はこの数千をさらに上回ると予想されるのであり、そうすると現在の GWAS が同定した 697 個はまだまだ少ないと捉えることができるだろう。

また、Chatterjee らによればクローン病なら数十万人、2 型糖尿病なら 100 万人以上の GWAS を行えば SNP だけである程度の予測性能を持つモデルを構築可能だが、冠動脈疾患 (心筋梗塞など) では 100 万人でもまだ不十分である、と推定されており、この推定は国際的に受け入れられている³⁹。これらの疾患について、これまで最大の GWAS の人数は 86,640 人 (炎症性腸疾患⁴⁰)、187,590 人 (2 型糖尿病⁴¹)、もしくは 194,000 人 (冠動脈疾患⁴²) であるため、さらにサンプル数を増やさない限り、望ましい予測性能は得られない、というのが 2017 年初頭の現状であると捉えることができる。

³⁶ Yang J, et al. GCTA: a tool for genome-wide complex trait analysis. Am J Hum Genet 2011; 88: 76-82.

³⁷ Ozaki, K et al. Functional SNPs in the lymphotoxin-alpha gene that are associated with susceptibility to myocardial infarction. Nat Genet 2002; 32: 650-4.

³⁸ Yang, J et al. Genomic inflation factors under polygenic inheritance. Eur J Hum Genet 2011; 19: 807-12.

³⁹ Chatterjee, N et al. Projecting the performance of risk prediction based on polygenic analyses of genome-wide association studies. Nat Genet 2013; 45: 400-5.

⁴⁰ Liu JZ et al. Association analyses identify 38 susceptibility loci for inflammatory bowel disease and highlight shared genetic risk across populations. Nat Genet 2015; 47: 979-86.

⁴¹ DIAGRAM Consortium, et al. Genome-wide trans-ancestry meta-analysis provides insight into the genetic architecture of type 2 diabetes susceptibility. Nat Genet 2014; 46: 234-44.

⁴² CADIoGRAMplusC4D Consortium. Large-scale association analysis identifies new risk loci for coronary artery disease. Nat Genet 2013; 45: 25-33.

環境因子についてもさらに検討すべき点がある。環境因子が発症モデルに存在するという事は、とりもなおさず環境因子を考慮に入ればより正確なリスク推定ができることを意味するという事である。しかし環境リスク因子の正確な定量は極めて困難である。

4. Winner's curse (勝者の呪い) バイアス

GWAS は 30 万~数千万にも及ぶ全ゲノムの SNP についてそれぞれ関連解析を行う。各 SNP の効果である対数オッズ比は正規分布することが知られているため、これを数十万回以上行くと、全く関連がなくても統計学的なばらつきの結果、「有意に疾患と関連する」として SNP を同定してしまう危険性がある (タイプ I のエラー)。これを防ぐため、「ゲノムワイド有意水準⁴³⁾」をクリアすることが求められている。それでもなお、ばらつきがマイナス方向に向いてしまった真の関連は検出されず、ばらつきがプラス方向に向けば検出されるという一般的傾向が生じる。その結果、「有意である」と判定された SNP だけをまとめると、必然的にプラス方向のバイアスがかかっている SNP 群を認めることになる。このようなことは、検出力が小さい (まさしく多因子遺伝形質の GWAS の場合を指す) 場合に起こる。この SNP の効果量を独立したサンプルにおいて求めると、GWAS の時よりも小さめのリスク効果を算

出ることがあるが、この方が正しいことがほとんどである。このように、全ゲノム解析の結果から有意なもののみを抽出した場合、本質的に推定リスク効果量には上向きバイアスがかかっていることが多い⁴⁴⁾。とすると、このような GWAS 結果のリスク推定値を発症予測計算に用いると、必ずリスクを高め推定することになる。これを Winner's curse (勝者の呪い) と呼ぶ。これを防ぐためには独立したサンプルで再度効果量を推定し、それを予測に用いる必要がある。研究試料の面からこれは必ずしも現実的ではない時もあるが、少なくとも推定精度における限界については把握しておく必要がある。

5. 発症を評価する必要性について

最後に、あるデータから推定された効果量は、その特定のデータに特に適合している可能性がある (過剰適合 overfitting)。また、GWAS で多く用いられている症例対照研究デザインでは、発症前の人の発症リスクについて正確に評価できるとは言えない。発症リスクを正確に推定するためには、発症 (インシデント) を評価できる前向きコホートで評価しなければならない。すなわち、疾患発症予測モデルは、それを構築した後、さらに独立した、前向きコホートでその妥当性を評価しなければならない (Box12)。また被験者とは同じ遺伝的集団に属したコホートである必要がある。

Box12 : SNP を用いた予測モデルの、精密な前向きコホートによる検討

すでに GWAS の結果を用いて、独立した精密な前向きコホートでその予測性能を評価した、という報告は存在するが、主に欧州系集団のものである。初期には「SNP 単独でリスク予測は可能だが、家族歴をリスク因子として考慮した場合、それに SNP を追加しても予測性は有意に上がらない」という結果が相次いだ。これらの研究では、例えば 2 型糖尿病の発症を予測するために 18 個の SNP を使用するなどしている⁴⁵⁾。

その後 GWAS も大サンプルで行われるようになり、最近になってアメリカの Kathiresan らにより冠動脈疾患について 50 の SNP を用いた検討が行われている。50 SNP を使うと、家族歴とは独立して、GRS によりリスクを予測することができたと報告された⁴⁶⁾。さらに、表に示すように、GRS はハザード比 1.75 ~ 1.98 とそれなりのリスク効果を示した⁴⁷⁾。このように、2017 年初頭の現在、大規模 GWAS が行われたことにより、前向き精密コホートを用いて GRS の有効性を科学的に示す報告が出始めたところであると認められる。

この結果はまた、本報告書が取り上げている非相加的效果やレアバリエントをどう扱うかにも示唆を与える。すなわちこの研究は、現実的にレアバリエントなどを無視し、非相加的效果も無視して SNP の相加的效果のみにより構築した GRS が、正しくリスク効果を層別化できた、という科学的観察であることを意味する。とはいえこれが冠動脈疾患以外の形質に一律に適用できることを証明できたわけではない。

ところで、この論文報告と、MYCODE における遺伝的リスク報告では、実は微妙に異なるところがある。MYCODE は、GRS の数値を有病率などで補正したのち、ほぼ直接顧客に返却している。しかし Kathiresan らは、GRS の数値はリスク層別化に用いたのみで、その後 GRS 各五分位のリスク効果を別個に評価しており、それをさらに 3 つの独立した

⁴³⁾ Pe'er I et al. Estimation of the multiple testing burden for genomewide association studies of nearly all common variants. *Genet Epidemiol* 2008; 32: 381-5.

⁴⁴⁾ Garner C. Upward bias in odds ratio estimates from genome-wide association studies. *Genet Epidemiol* 2007; 31: 288-95.

⁴⁵⁾ Meigs, JB et al. Genotype score in addition to common risk factors for prediction of type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 359: 2208-19.

⁴⁶⁾ Tada, H et al. Risk prediction by genetic risk scores for coronary heart disease is independent of self-reported family history. *Eur Heart J* 2016; 37: 561-7.

⁴⁷⁾ Khera AV et al. Genetic Risk, Adherence to a Healthy Lifestyle, and Coronary Disease. *N Engl J Med* 2016.

精密コホートで評価している。ここまでに本報告書が挙げた点をすべてクリアした研究である。

ここでは、欄外の試みとして MYCODE の遺伝的リスク数値が、実際の精密コホートから計算された Kathiresan らの数値とどれくらい一致するかを検討した。とはいえ、Kathiresan らの報告に使われた個々人の遺伝情報データは公開されていない。

Table S5. Risk of Coronary Events According to Genetic Risk Score Quintiles

	Atherosclerosis Risk in Communities	Women's Genome Health Study	Malmö Diet and Cancer Study	Combined
Genetic Risk Category				
Quintile 1	Reference	Reference	Reference	Reference
Quintile 2	1.16 (0.96 – 1.40)	1.20 (0.83 – 0.96)	1.26 (1.11 – 1.43)	1.22 (1.11 – 1.34)
Quintile 3	1.26 (1.04 – 1.52)	1.40 (1.13 – 1.74)	1.28 (1.13 – 1.45)	1.30 (1.18 – 1.42)
Quintile 4	1.41 (1.17 – 1.69)	1.53 (1.23 – 1.89)	1.53 (1.35 – 1.73)	1.50 (1.36 – 1.64)
Quintile 5	1.75 (1.46 – 2.10)	1.94 (1.58 – 2.39)	1.98 (1.76 – 2.23)	1.91 (1.75 – 2.09)
P-Trend	8.1×10^{-11}	7.4×10^{-12}	3.2×10^{-33}	

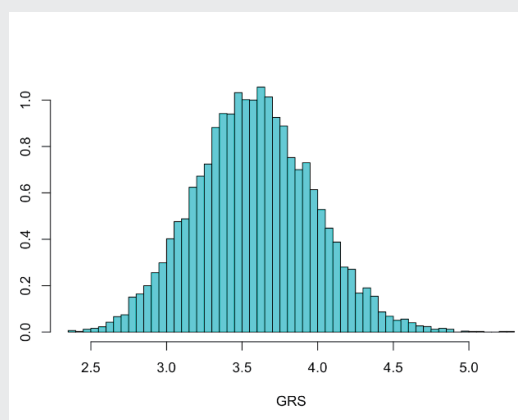
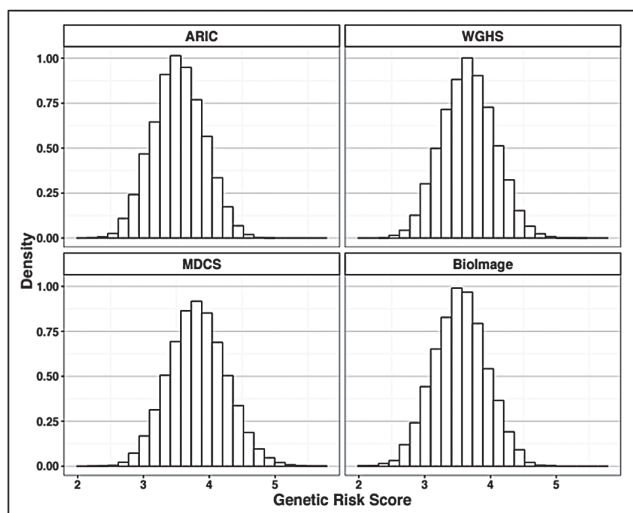
Cox regression models were adjusted for age, gender (in ARIC and MDCS), randomization to Vitamin E or aspirin (in WGHS), education level, and principal components of ancestry (in ARIC and WGHS). Cohort-specific findings were combined using random effects meta-analysis. Those in the lowest quintile of genetic risk serve as the reference group. Values displayed represent hazard ratios and 95% confidence intervals.

(文献 47 Table S5 より引用)

しかし、同論文 Table S1 には使用した SNP と効果量がすべて明記されていて、その各 SNP の欧州系集団におけるアレル頻度は 1000 ゲノム研究から参照することができる。また、Figure S2 に示されているように GRS は正規分布することがわかっている。各 SNP が連鎖不平衡にないなら、各個人の遺伝情報はアレル頻度を元にハーディ・ワインベルグ法則を用いて生成できる。そこで、アレル頻度と Table S1 のリスク数値を用いて 10,000 人分のシミュレーションデータを作成し、シミュレーションした各個人について MYCODE 方式の遺伝的リスクを計算した。「DeNA ライフサイエンス社の遺伝的リスク計算法について」を参照すればわかる通り、これは GRS と定数項から計算可能で、定数項は各 SNP の頻度と効果量から算出できる。次いで Kathiresan らと同様に五分位に分けた。

論文の GRS の分布を下左図に、シミュレーションデータ GRS の分布を下右図に示す。ほぼ同様である。

Figure S2. Distribution of Genetic Risk Score by Cohort
Average (Range) genetic risk scores were 3.53 (2.15 – 4.87) in ARIC, 3.66 (2.33 – 5.41) in WGHS, 3.82 (2.20 – 5.71) in MDCS and 3.54 (2.07 – 4.90) in the Biomag Study. Variation in scores across cohorts was related to slight differences in number of available component SNPs as noted in Table S1.



(左図は文献 47 Figure S2. より引用)

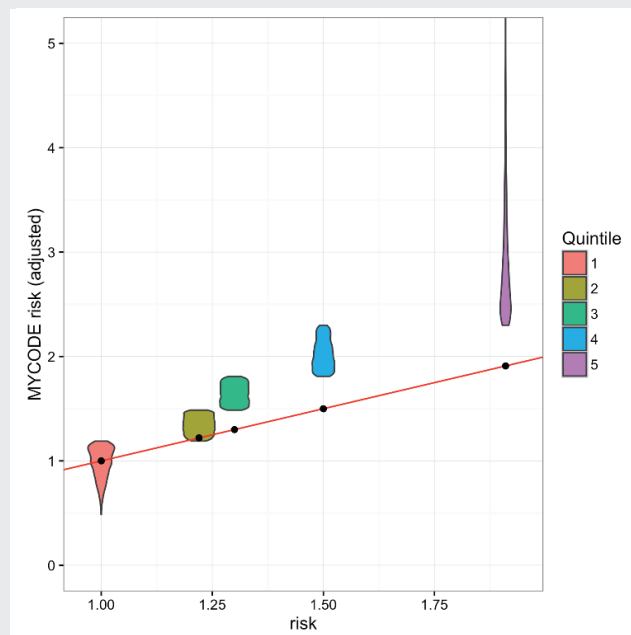
シミュレーションデータについて GRS を元に五分位に分け、また GRS を元に MYCODE リスク数値を計算した。Kathiresan らの場合、最小五分位のリスク比を 1 と置いているので、MYCODE リスクについても最小五分位の中央値で割ることで調整した。

結果を図に示している。横軸は精密コホートから推定された実際のリスク、縦軸はMYCODEがこのデータを利用したと仮定した時にこれを顧客に返却するものと考えられるMYCODE方式のリスク数値を第1五分位で調整したものである。色は各五分位を表す。明らかに示されている通り、MYCODEのリスク数値は、精密コホートのリスクよりも高めに偏りを示す。実際は第4五分位ではリスク比1.50程度であるにもかかわらず、MYCODEの結果では1.81～2.30というリスクが計算されており、これは第5五分位の実際のリスク1.91に近いほどで、上向きバイアスが生じている。このようなバイアスは、すでに述べたWinner's curseによって起きたものと思われ、MYCODEのリスク計算結果は、この研究結果のデータをもとにした検討からは正確ではないと考えられることを示している（より正確には、GWAS結果から構築されたGRSをもとに絶対的数値としてリスクを報告するのは正しくない、と言える）。

一方、リスクの高さの順序は合っていることも図から認められる。MYCODE方式の計算では（あるいはGRSは）、「高いか」「低い」という相対的な程度については、精密なコホートにおいても合致する結果を得ていることがわかる。

さて、上に挙げたような違いは、しかしベストエフォートの時の結果である。実際には、Kathiesanらの研究では50 SNPsのうち35は194,000人⁴²を用いた欧州系集団最大のGWAS結果、12 SNPsは87,000人のGWAS⁴⁸による比較的均質なSNPを用いて、欧州系集団精密コホートで妥当性を検討した。日本人精密コホートでのこのような検討がほとんどないのみならず、日本人やアジア人ではここまで大規模のGWASは存在しないため、日本人のGWAS結果を主に利用したMYCODEのリスク数値⁴⁹を日本人顧客に返した場合はその正確さは、これよりも劣るものと考えられる。

日本人やアジア人集団での同様の検討はほとんどないので、正確性を議論しがたいが、報告者を含む検討により、脳梗塞についてGRS最高五分位でリスク比1.17～1.45とするものがある⁵⁰。



6. 対象形質について

本研究班報告「DTC等の遺伝子関連検査の国内事業者・医療機関等に関する実態調査 報告書」の「図表6-1-8 検査項目別のアンケート回答事業者数」(p.106)を見ると、「遺伝子検査ビジネス」会社が提供する検査項目がリスト化されている。また、「図表6-1-14 データ解析・解釈の根拠」(p.112)を見ると、多くの「遺伝子検査ビジネス」会社が論文誌の結果を用いてデータ解析をしていることがわかる。

多因子形質について、基本的にはGWASが根拠論文となるであろう。ほかに、すでに数万人を超える全ゲノムSNPデータを持つ「遺伝子検査ビジネス」会社が出現していることを考えると、各検査会社が独自にデータを蓄積して、GWAS解析を行って解釈用のモデルを作成している場合もありうる。しかしそのような場合であっても、世界的には23andMeを筆頭としてアカデミアに論文報告することで全人類の財産とし、かつ科学的査読の洗礼を受けること

が一般的態度であると考えられる。

ヨーロッパバイオインフォマティクス研究所(EBI)が管理するGWAS Catalogサイト⁵¹を見れば、「信頼できるGWAS」のリストを取得可能である。そこで本章では、上記の各「遺伝子検査ビジネス」会社の提供する検査項目について、それをサービスとして提供するのが妥当かどうかについての考察を行った。

図表6-1-18によると「潜在能力」を検査項目として挙げている企業が4社ある。しかし、表に示すように、「絵画の才能」については信頼できるGWASの報告がない。また、ほかにも全般に「才能や知能」に関するGWASは報告数が少なく、かつ日本人集団でのGWAS報告が存在しない。

「体質」について、肥満やアルコール代謝については論文数が多いが、「美肌」については（「しわ」と「しみ」で検索した結果）やはり日本人集団での報告がない。また、肌について言うと、GWAS報告

⁴⁸ Cardiogram Consortium. Large-scale association analysis identifies 13 new susceptibility loci for coronary artery disease. *Nat Genet* 2011; 43: 333-8.

⁴⁹ <https://mycode.jp/benefits/basis.html> (2017/2/6 参照) に「日本人対象の研究論文 → 分析候補論文 (優先度1)」とある。

⁵⁰ Hachiya, T et al. Genetic predisposition to ischemic stroke; a polygenic risk score. *Stroke* 2017 AOP.

⁵¹ <https://www.ebi.ac.uk/gwas/>

「図表 6-1-8 検査項目別のアンケート回答事業者数」があげる形質について、GWAS Catalog に報告されている GWAS 数

形質	検索文字列*	ALL	EAS	JPN
<u>病気のかかりやすさ・リスクに関する検査（糖尿病、生活習慣病、等）</u>				
糖尿病	Type 2 diabetes	52	16	7
<u>病気のかかりやすさ・リスクに関する検査（がん、アルツハイマー、等）</u>				
がん	[Cc]ancer [Cc]arcinoma	275	86	25
アルツハイマー	Alzheimer	63	2	2
<u>体質に関する検査（肥満、アルコール代謝、美肌、等）</u>				
肥満	[Oo]besity [BMI] [Bb]ody mass index	84	9	1
アルコール代謝	^[Aa]lcohol	25	4	0
美肌	[Ww]rinkle [Ff]reckle	2	0	0
<u>薬剤の効果・副作用・代謝</u>				
<u>潜在能力に関する検査（音楽、絵画、運動、正確、知能、等）</u>				
音楽	Musical aptitude	1	0	0
絵画	[Pp]aint	0	0	0
運動	Sports Exercise	2	0	0
性格	Personality dimensions	6	1	0
知能	Intelligence	3	0	0
<u>長寿遺伝子</u>				
長寿	[Ll]ongevity	10	1	0

* GWAS Catalog サイトからダウンロードしたファイルの TRAIT 列を、表記の正規表現で検索した。

としては肌の色そのものの GWAS が多いが、これは人種差別問題に絡む可能性があって問題点が他よりも大きい。

「病気」に関しては、多数の報告があって日本人の報告もあることが多い。実際に、多くの「遺伝子検査ビジネス」会社はこれらの項目を検査項目として取り扱っている。

最後に「長寿」については、10 の報告があるが日本人の報告がない。また、各研究間で再現性が取れないことが問題とされていて、APOE2 アレル以外に確立された遺伝的変異がないため、現時点ではこれについても「遺伝子検査ビジネス」会社がサービスを行うのは不適切である可能性が高い。これを行っている会社は、図表 6-1-18 によると 2 社である。

これら形質について、「遺伝子検査ビジネス」会社が独自の GWAS を行っている可能性もあるが、その場合でも学術誌に報告して掲載されることをもって妥当であると評価することになるとするの、本研究班の立場である。

D. 考察

前節までに述べたとおり、SNP を用いた多因子疾患のリスク評価には、以下のような限界が存在する。

- 遺伝的関連解析には特有のバイアスがあり、リスク予測の精度が悪化する。そのようなバイアスのある論文データの使用を避けなければならない。

- これまでに科学的に明らかにされている SNP による多因子疾患のリスク効果は相加的効果モデルにもとづいたもので、SNP の組み合わせなど非相加的効果の影響についてはまだ十分考察されていない。
- 遺伝的集団が異なると、SNP による疾患リスクの予測性能も異なってくるが、現在までに論文報告されている大規模ゲノム研究はその大部分が欧米系集団を対象としており、日本人（もしくは東アジア人）の信頼できるデータは少ない。また、欧米人集団の論文データを用いてリスク予測モデルを構築した場合、日本人において誤った予測をすることになると考えられる。
- 多因子疾患の発症には SNP 以外にも欠失や挿入、構造多型や低頻度バリエーションなどが影響する可能性があるが、SNP アレイにはこれらの変異は含まれないか、含まれていてもタイピングの正確性が低い。
- 身長についての例を前述したように、現在までに得られている既知の SNP による知見では、表現型のばらつきの一部しか説明できない。
- 多因子遺伝形質の発症には環境要因が関与しているため、遺伝情報と環境因子を組み合わせることによって真の発症予測となるが、環境因子の定量評価は極めて困難である。
- GWAS の有意な SNP を選択して、その論文データを用いてモデルを構築した場合、リスクの過大評価を生じうる。

- 発症リスクを正確に定量するためには精密な前向きコホートによる発症リスクの評価が不可欠であるが、そのような研究はまだ始まったばかりで、データの蓄積がない。

理想的な疾患発症予測モデルは、適切にバイアスを除去した GWAS によって予測に用いる SNP を同定し、独立したサンプルで効果量を推定した上で、その効果量を用いた発症予測モデルをさらに独立したサンプルで評価しなければならない。とはいえ、多因子疾患の発症リスクについてはアカデミアの最先端であっても、このように正しく構築されたモデルはまだほとんど存在しないのが現状であり、現在提供されている「遺伝子検査ビジネス」は科学的には相応の限界を有する状態において消費者に対してリスク判定を行っているのが現状である。

「遺伝子検査ビジネス」においては、被検者（消費者）の健康状態に関する情報を提供することから、消費者がその情報によって誤った健康行動・社会行動に向かうことや、誤った価値判断により自他の尊厳を棄損する可能性を排除することは、生命倫理的にも企業倫理としても疑う余地のない義務と言える。そのために「遺伝子検査ビジネス」を提供する会社は、ここまで述べてきたようなさまざまな限界について消費者に明示しなければならないのは必然と言える。前章までを踏まえると、多因子遺伝形質の「遺伝子検査ビジネス」の信頼性を担保するためには、検査会社は最低限、以下の情報を公開する必要がある。

1. リスク計算の具体的な手法
2. 論文選定の具体的な手法
3. 使用したリスク数値の由来（遺伝的集団、解析手法、バイアス補正処理の方法など）
4. リスクモデルの妥当性評価の手法を行ったか（独立した前向きゲノムコホートによるリスクモデルの評価、陽性的中率など）

前述のように、現時点ではほとんどの「遺伝子検査ビジネス」を提供している会社はこうした情報を公開していない。したがって、DeNA ライフサイエンス社が自社商品 MYCODE について自主的にリスク判定の手法をホームページに公開している姿勢は評価できる。もちろん、このように手法が公開されたとしても、大多数の一般市民はその情報によって検査の質を判断することはできないが、本報告書で例示したように、専門家がその手法の妥当性を客観的に評価できる情報を提示していることは重要である。

前述の通り多因子遺伝形質の場合、遺伝情報のみならず環境リスク因子に関する正確な評価を合わせると、より予測精度が向上するものと考えられる。逆に言えば SNP のみを用いたリスク評価には大きな限界がある。環境リスク因子とは喫煙・飲酒・食事・運動習慣といった生活習慣や各種の環境曝露、そしてその継続期間などである。実際に「遺伝子検査ビジネス」においては顧客の生活習慣について質問紙表によって情報を入手している例がある。ただしこれらの会社がこのような情報をリスク判定に用いているか、用いているとすればどのような根拠に基づいたものかは明らかにされていない。こうした疾患発症に関わる環境リスク因子を「遺伝子検査ビジネス」において信頼に足るレベルで定量するのは困難であり、したがって仮にリスク判定に用いるとしてもそこには限界がある。それゆえ、それに基づく生活習慣指導は更に困難である。また、生活習慣に関する情報を私企業が匿名化することなく収集することは、個人情報保護の理念からも問題をはらむ。

これまでに述べてきたように、多因子遺伝形質のリスクを量的にも質的にも限られた遺伝情報に基づいて判断することには大きな制約がある一方で、限界があるとはいえ、現在のリスク判定においても相当のレベルで相対的リスク評価が可能な疾患もあり、「遺伝子検査ビジネス」において提供されるリスク判定が短絡的に否定されなければならないものともいえない。本研究班は現時点での科学的正当性の限界を根拠に「遺伝子検査ビジネス」の展開に強力な制限を設けるよりは、利害関係の生じない第三者機関による科学的な認証をもとに、消費者がその質を評価できる条件を整備することが適切と考える。

E. 結論

多因子疾患の検査の科学的正当性に関し、以下に現時点での問題点を要約する。

- GWAS による疾患リスク判定においては、さまざまなバイアスによって精度が低下することが知られているが、現在「遺伝子検査ビジネス」として販売されているサービスではこうしたバイアスに対する対応がなされていない可能性が高い。
- 日本で販売されている「遺伝子検査ビジネス」においては、根拠となるデータとして欧州系民族集団を対象とした研究に依拠しているものが多いと考えられるが、異なる遺伝的集団のデータをもとにした解釈は、誤った結論を導く可能性がある。
- わが国で「遺伝子検査ビジネス」を展開している

数多くの企業のうち、遺伝情報からリスクを判定するプロセスを公開しているのはわずか1社に過ぎない。他の会社においては、判定の根拠も明らかにされていない。

- GWASの解析に基づく多因子疾患のリスク判定において許容できる予測性能を得るためには十分な被検者数のデータの集積が必要であるが、現在までに実施された研究はその水準に合致する検体数による解析は行えていない。こうした予測性能が不十分なリスク判定が、民間の「遺伝子検査」サービスとして規制なく販売されているのが現状である。
- さらには、根拠となる科学論文が存在しない、あるいは極めて不十分と考えられる検査も販売されている。
- 「遺伝子検査ビジネス」によって提供される解析結果とそのリスク判定について、一般市民がその科学的妥当性や信頼度を判断するのは不可能である。

本研究班は、多因子疾患の遺伝学的検査の将来について、以下の通り提言する。

多因子形質にかかわる遺伝学的検査は、特に多因子疾患に対するリスク判定とそれに基づく医療介入による有効な疾患発症予防が実現すれば、国民の健康の向上と医療コストの削減につながることを期待される。しかしながら現時点において、多因子疾患の発症予測についてはまだ研究すべき未解明の部分が多く、その克服には多数の検体の収集と適切な形での研究への活用が不可欠である。これまでに述べたような手順を追って多因子疾患の適切なリスク効果を推定するモデルを構築することが必要であり、そのためには国家をあげての研究の推進が不可欠である。

消費者の不利益を回避することを最優先するにあたり、個々の「遺伝子検査ビジネス」の内容について、拘束力を持つ第三者機関が個々の「遺伝子検査ビジネス」についてその科学的正当性を評価するとともに、国民に理解できる形でその結果を公表し、結果に基づいて個々の検査についての認証を与える制度の構築が必要と考える。