

臨床遺伝学資料の蓄積と保存

和歌山県立医科大学

半田 順俊

研究目的

臨床遺伝学という学問の分野が拓かれてから、それ程長い年月が経過したわけではない。そもそも臨床遺伝学という言葉はその定義も判然としないままに使われてきた。そして、一般的には、遺伝性疾患の臨床的研究、あるいは臨床医学的研究の遺伝学的アプローチといった程度の認識しかなかった。しかし、1960年前後から、上述のような認識にとどまるものではなく、人類遺伝学と遺伝相談の結合したものが臨床遺伝学だと考えられるようになってきている (Porter, I. H. 1977)。すなわち、臨床遺伝学的研究は、やはり遺伝相談に寄与しうる内容を含んでこそ、その意義があるといえるであろう。臨床遺伝学に限らず、過去30年程の間に急速に遺伝学の各分野に進展がみられ、特に異常や疾患を含む人類に関する遺伝学的研究の進歩から、必ずしも判然とした定義もないままに□□遺伝学と名乗りをあげ、あたかもそれが新しい独立した分野であるかの如くに喧伝され、ある種の混乱を招いてきた。臨床遺伝学という言葉の発生も、ほぼこれと期を一にしているといえた。しかしながら、ようやく臨床遺伝学は少なくともその一つの目的を明確にし、軌道に乗るに至ったのである。

しかし、臨床遺伝学という言葉の有無にかかわらず、遺伝性疾患に臨床医学的研究は古くから行われており、既に長い歴史の蓄積がある。また、近年は一層この分野の研究がさかんに行われるようになった。

そもそも臨床医学の進歩発展の基礎は、個々の症例の正確な観察の集積にあるといえる。しかしながら、この重要な資料の集積の可能な条件を考えると、これまで臨床医学の分野で一般的に考えられていることと、遺伝性疾患に対する考え方とは同じ次元で律しえない根本的な違いが存在することに気付かねばならない。すなわち、遺伝性疾患は一般に頻度が極めて低いことと、その分布は感染症のような水平分布ではなく、世代を追う垂直分布であるという

二点である。症例の収集にしても、急性の感染症では一時期に多数を集めることが可能であるが、遺伝性疾患では統計的処理の可能な数の症例を集めるにも、膨大な調査、あるいは長い年月を必要とし、したがって、資料の収集、蓄積、そして保存には、感染症に対するそれとは違った次元で方策を検策し、計画してゆく必要がある。

遺伝相談を支持する内容を持ち、またその基礎となる情報を含む臨床遺伝学的資料をいかに収集し、蓄積させ、保存し、かつこれらが有効に利用しうるかの方法を解明することを本研究の目的とし、初年度は、問題点の発掘と、それに対応する基本的な考え方を検討し、またごく一部分であるが具体的な方法へのアプローチを開始することとした。

研究 方法 と 結 果

(1) 収集・保存すべき資料

(a) 家系資料

医学的な資料の収集、保存という点、一般には文献として公表されたものについていう場合が大部であり、また、病院等では保存を義務づけられた病歴等であり、病理学部門では剖検記録などである。

しかし、特定の疾患などについての研究に用いられた多くの詳細な観察結果などの情報は、必ずしもそのすべてが病歴などの公的記録文書に記載されず、個々の研究者がその目的のために収集し、個人的に記録は残されるが、論文発表ないしその問題への研究者の関心が薄れ、あるいは失われると共に記録そのものの散逸する機会が多かった。散逸しないまでも、再び利用するには耐えぬような保存状態であった。

遺伝性の異常や疾患に関する研究は、これまでは臨床医学の中で決して主流に属するものではなく、比較的陽の当らぬ条件のもとに行われてきたものが多かった。また現在でもかなりの関心を集めているとはいえ、この状況と必ずしも遠くはない。したがって、過去の記録と同様に、現在行われている研究の資料も、このままではやがて散逸することが予想される。

臨床遺伝学的調査資料はその多くが家系図と共に家系資料を含んでいる。逆にいえば、家系資料は臨床遺伝学の基礎でもあるわけである。家系資料の収集

というものは、実際には想像もつかぬほどの時間と努力を要するもので、特に遠い世代の関する資料は、次第に得難いものになる。すなわち、ある世代における発端者から出発して家系資料を求める場合に、遡りうる世代というものにはかなり制限がある。したがって、過去に調べられた情報と同一の質と量の情報を、現在を起点にして調査しても、なかなか得られるものではないのである。

現実に、近年定年退職された其研究者は、ある遺伝性疾患について臨床遺伝学的研究を行い、膨大な貴重な資料を残されているが、その研究の途中において観察された発端者を中心に家系調査を行ったところ、その親の世代までは既に極めて広い範囲にわたる家系調査が行われており、家系構成員の住所に至るまでの資料のあることが判明したとのことである。そして、論文として詳細な分析結果も報告されていた。そこで、現在の新しい知見に加え、既に調査された資料の再検討を計画したところ、その貴重な資料はまったく行方不明ということであった。このような経緯から、同氏は退職を機に、氏の収集した資料の一切の保存管理の方法の検討と実行を申出られている。

家系資料の収集は、近年の核家族化の傾向さらにプライバシーの保護ということのためにますます難渋を極めるに至っている。このような努力の結晶といえる家系資料も、大学等においてすら永続性のある保存の対象とはならず、利用可能な形での保存は到底望めないのが常で、せいぜい雑書類として放置される程度で、時によれば捨て去られてしまっている。あるいは、これらの資料は個々の研究者の私物として持ち去られ、いつの間にか廃棄されてしまっている。

ようやく前述のように、利用しうる形での保存管理への希望、そして資料の提供がなされる気運になったことは、極めてよろこばしいことである。と同時に、その具体化が急がれるわけである。

(b) 症 例

遺伝性疾患の特徴であり、その故に症例の臨床医学的ならびに臨床遺伝学的観察結果の収集と蓄積が行われなければならない。例えば、ある極めて稀な疾患を、1人の医師あるいは研究者が観察し、精密な観察資料をもっていたとしても、それではたんに症例報告が行いうるに過ぎない。しかし、それらが集積され、家系資料を含む各症例に関する資料が、総合的な分析の目にさらされることによって、直ちにその疾患に関する臨床医学的ならびに臨床遺伝学的情報

は質、量ともに飛躍的に大きなものとなり、その後の症例への対応に大きな寄与をするであろうことは言をまたない。

また、それほど稀でないにしても、遺伝相談に必要な資料は、やはり十分な数を集め、統計的解析を行うことができるような資料の集積が必要である。例えば、発病年齢の遅い優性遺伝性疾患にかかわる遺伝相談では、より合理的な遺伝的危険率の推定を行うには、Bayesの理論を用いるが、その時に用いられる条件確率として、発病年齢毎の患者の累積度数分布がえられていなくてはならない。症例報告ではもちろんのこと、少数についてまとめたとしても、それだけでは遺伝相談の役には立たず、正しい資料にもとづく有効な遺伝相談を行うには、やはりこのような貴重な情報を集積させ、解析できるようなシステムが必要なのである。

(c) 臨床的研究への臨床遺伝学的資料追加

遺伝性疾患、あるいは原因に遺伝的背景を考慮しなければならぬ疾患の臨床的研究において、臨床医学的な観察がいかに詳しく、細やかであっても、また生化学的、病理学的、生理学的検索がいかに精緻を極めたものであっても、それだけでは臨床医学的観察に留る。それが遺伝相談につながる情報を含み、また遺伝相談に必要とされる資料が収集され、解析されてはじめて臨床遺伝学的研究として価値が生じるのである。

単に遺伝形式の推定にとどまらず、その疾患の遺伝的属性のすべてについて情報が集められなければならないし、また遺伝疫学的調査も集団遺伝学の理論にもとづいて、遺伝子頻度の推定が行いえるように計画されることも必要である。これは劣性遺伝性疾患の遺伝予後の推定に欠かせない保因者の頻度を知る基礎であることはいうまでもない。

前述のように発病の遅い優性遺伝性疾患の発病年齢の分布にしても、前項bの症例報告の収集場合と共に、調査時点での発病年齢の集計に留まらず、その血族において発病の可能性のある個体、あるいは予期しなければならぬ個体についても、発病に至るまでの計画的な長期継続観察が必要であり、それを可能にするような動的な症例の記録保存と追跡調査の運動したシステムも計画されてしかるべきであろう。

わが国においては、遺伝相談でしばしば遭遇する疾患であり、数年あるいは

十数年にわたる臨床医学的調査が続けられ、相当量の観察資料があるにもかかわらず、臨床遺伝学的な調査の配慮がほとんどされていないものが決して少なくないことは、関係者衆知の事実である。それらの資料の収集過程をみると、当然入手することが可能であり、しかも容易に入手しうるはずのものが欠けていたり、いささか手を加えることによって遺伝相談に役立つ重要な資料となりうる情報が分析されずに捨てられている場合が多い。もちろん、それぞれの研究者の意図する方向での研究は当然自由に行われるべきで、干渉は許されるところではないが、やはり、わずかの配慮によって、遺伝相談を支持する重要な情報がえられるのであるから、この目的のために最低必要な情報の種類をあげ、あるいは情報の収集、分析の方法を準備し、これら臨床医学研究者の協力を求める体制を備える必要があると考えられる。また、その根本は、当然のことながら医学教育において正しく人類遺伝学あるいは臨床遺伝学の教育が行われ、知識の普及、また啓蒙が行われることであろう。

これまでの経験では、臨床各分野での研究に、ごく僅かな注意と労力を掛けることによって、貴重な資料が保存され、臨床遺伝学的な利用に供せられるような場合が少なからずあった。臨床家としての興味と関心、あるいは研究者としての新しい分野の開拓の熱意は、必ずしも臨床遺伝学的関心や必要性とは一致しない場合がある。一般的にいえば、臨床遺伝学は *research minded* の医師や研究者によって進められるよりは、本来 *patient minded* の学問であり、より応用的である。したがって、ややともすると、臨床遺伝学的研究は一段低い研究と見なされ、遺伝相談にかかわる研究は医学的研究ではないと見るものもないわけではない。

このような条件のもとで、なお *patient minded* の姿勢を保ちながら、広い意味での医学的情報と遺伝学的情報の収集におけるギャップをいかにして埋めてゆくかの方法は、今後十分検討される必要がある。

この目的のために、本研究においては、既に300例ほどの重度近視の眼科学的研究資料から、臨床遺伝学的に必要とする資料のうち、いかなる部分が不足し、それをどのように埋めてゆくか、さらに既に得られている資料の再分析から、いかなる情報がえられるかなどの検討を開始した。これを通じて、臨床医学の分野で、日常の業務および臨床的研究で、可能な臨床遺伝学的情報収集

の一般の方策を検討しようと考えている。

同様に、整形外科領域における遺伝学的研究の一つとして内反足、先天性股関節脱臼をえらび、臨床遺伝学的資料の収集の困難さから、資料の収集、蓄積、ならびに奨来への解析のための保存の方法の検討を開始した。これまでの調査の経緯から、まず一般病院等における臨床観察の、というよりもその記録そのもの、および保存の杜撰さが指摘され、家系資料収集の困難さが明らかにされた。このような障害を排除しつつ、現在の医療スタッフの中で、臨床遺伝学的資料をどのようにして完備させ、蓄積してゆくかは、理論的な方策はたてられても、具体的な方策をたてるには、まだしばらくの日時が必要である。資料収集の具体的な経験を分析し、可能な方法へのアプローチを行ってゆく。

(d) 遺伝相談例

わが国において行われてきた遺伝相談は、その大部分がボランティア活動としてであって、公的機関における業務として行われたものは極めて少ない。この状況は現在でもあまりかわらない。したがって、個人的に収集した記録であるとして、個人の所有に帰するのが一般で、またわが国での風習でもあった。病院における病歴のように、法に定められた保存業務はなくとも、遺伝相談の記録がカウンセラーの所属機関に保存されることはなかった。

また、遺伝相談の記録というものは、その性質上かなり記録しにくいもので、正確なカウンセリングの内容を残すということは、至難のわざである。病名や家系資料（家系図）のような性質の情報は的確な表現で記録しうるが、カウンセリングの対話過剰での微妙なニュアンスを文章にして残すことはほとんど不可能といえるであろう。

遺伝相談の記録を残し、使用に耐える形で保存するにはいくつかの目的があり、必要性がある。その一つは、遺伝相談の質の向上のためである。遺伝相談では同一疾患で、遺伝学的には同じような場合であっても、カウンセラーのおかれた社会的環境や、科学的事実の理解の程度はさまざまで、同じようにカウンセリングを進めるわけにはゆかない。したがって、カウンセリング技術の向上は、徒弟的な訓練しか方法がないともいえる。しかしもしそこに十分な記録が残されていれば、それによって、多くの症例に接したに近い知識を得る手段をえられたことになる。

また、正確な記録を残しておくことによって、カウンセリングの追跡調査が

らえられたカウンセラーの反応（意志の決定等）を比較し、自らのカウンセリングの適否を知ることができる。

さらに、具体的な日常の相談業務の中で、カウンセラーがしばしば複数のカウンセラーを訪れ、あるいは同じカウンセラーに同一問題にかかわる複数の個体が相談を求めることがある。後者の場合は同一機関で、特定のカウンセラーあるいはパラメディカル・スタッフが相談申込みをチェックしていれば、これを同じものと認めることができるが、問題は前者の場合である。

同一問題に複数のカウンセラーが関与した場合に、推定された危険率がたとえ同じであっても、それを理解させ、評価させる対話過程は同じではない。そのことは、時にクライアントは2種類の答を得たと感じせしめることになり、クライアントはどちらの答、どちらのアドバイスを取るべきかに迷うことになる。場合によっては、さらに別のカウンセラーを訪れる。このことは、決してクライアントに利益をもたらすものではない。個人のプライバシーの問題はあるが、ある程度まで、同一方針でアドバイスを行うということを可能にするため、クライアントの個人識別と、相談上の問題点をチェックできるような方法が存在してもよいのではないかという考え方もある。これはいろいろな意味で問題が多いが、一応問題として検討をしておく必要があると考えられる。

(e) 発病阻止の行われた個体

例えば、先天代謝異常のスクリーニングによって早期発見され、発病阻止が講ぜられた個体について、特にPKUの女性患者について、一生一定の医師の指導下に、あるいは管理下におかれる場合はともかく、医師の手を離れた場合には、いくつかの問題の生じることが予期される。今後、優性遺伝性疾患についても早期に発病が阻止された場合に、もし本人がその事実を知らなければ、その個体の子供での高い遺伝的危険率を知ることもなく、再び不幸は再発する。

このような個体の少なくとも生殖年齢に至るまでの追跡は、今後いかなる機関によって、いかなる方法で行われ、遺伝的な危険に対して誰が責任を負うのかはまったく検討されていない。あらゆる方面からこの問題は検討されなければならないし、そのための個体の記録の保存、個体の追跡について、技術的な方法も開発されなければならない。

(f) 文 献

臨床遺伝学にかかわる文献は、医学、生物学のほとんどあらゆる分野にわたる定期・不特定の刊行物に発表される。これらを収集、保存し、遺伝相談においていつでも利用できるようにしておくことは、遺伝相談の質を高める上で不可欠であり、それによってより良きサービスが行えることになる。特に重要なことは、それらが日本人に適用できる内容を含むものであり、わが国の医師、研究者、カウンセラーによって利用しやすい機能と形態であることが望まれる。

(2) 資料の収集、保存の方法

臨床遺伝学的資料は前述のようにいくつかのカテゴリーに分けて考えることができる。それぞれは独立しているものもあり、相互に関連があり、場合によれば一組の大きな家系資料からの抽出（将来は追加も当然含まれることになる）である。

これらの方法は何かと問うた場合に、おそらく返ってくる答はコンピューターの利用ということであろう。しかし、そのような技術の問題の解明、開発の以前に行われるべきことがある。

すなわち、これまでの医療で取り扱われた大部分の疾患とは異り、遺伝性であるということから、それだけを中心に、個体にかかわる、さらにその血族にかかわる医学的、遺伝学的（特に家系図）情報が収集され、保存されるということに対しては、一般の国民は情緒的にも、にわかにかこれを認めるということにならないであろう。倫理的、道徳的な側面から、これらの資料の保存、蓄積の必要性和、プライバシーの保護などとの関係を十分に検討しなければならない。一部に遺伝性疾患の登録ということを軽々に論じる研究者もあるが、余程の検討を経なければ社会の許容するところとならないであろう。また無用の不安を与えることが予想され、真の目的の達成を阻害することになる。

医療、保健の面で、ますます遺伝性の異常や疾患への対応がせまられるようになり、そこで必要とする資料を収集し、蓄積し、保存し、なおかつこれらを再検討、再分析してゆくことの重要性は、それが直ちに国民に還元されうるものであるという視点からみれば、国民がなっとくし、理解を深め、協力する方向へは向うであろう。そして、日本人について必要とする資料、情報のいちじるしく不足している現在、また、遺伝性疾患に対する研究体制の不備な状況の中であって、緊急に検討される必要がある。国民の要望の激増している遺伝相

談において、これらの資料の不足は、遺伝相談をいつまでも初歩的段階に留めることであり、国民に高度のサービスを提供し、その不安を除き、あるいは不幸を少しでも排除しようという目的は達せられない。

これらの資料の集約は、例えばいかなる形態の機関によって行われることが可能かを、検討の手順を考える予備的段階で一つのモデルを想定して、条件の検討を行ってみた。

例えば、小児白血病などについての症例や資料が多年にわたって国立がんセンターに集められている。これと同じように資料の収集、整理、保管が恒久的に可能な機関において行われ、一定の規約のもとにそれらが適正な立場にある研究者の使用に供される形態がありうると判断された。しかし、ここに国立がんセンターでの事業とは異り、このような計画の基本に触れ、一步誤れば基本をくつがえすような条件の存在に気付かざるをえない。すなわち、既に指摘したように、遺伝性疾患なるが故のプライバシーの問題であり、また、その機関の運営母体のいかんによっては、いわゆる国家管理的なニュアンスを含みかねない遺伝性疾患の登録との混同である。わが国では、既にこの種の資料、情報の収集、蓄積ということで手痛い失敗をした例があり、十分にも十分な、そして幅広い国民の各層のコンセンサスの得られるような方法を検討しなければ実行に移すことは困難であろう。国民感情を無視することはできないし、その分析も適時行われなければならない。

いわゆる情報の集積と保存の方法は一般的な技術論でいえば、マイクロフィルムやフィッシュの利用であり、コンピューターの利用である。しかし、コンピューターを用いるにしても、例えば分類、検索を行うためには、遺伝性の異常や疾患が完全にコード化されていなければならないが、現実にはそれさえないのである。まずコード化から検討しなければならない。

さらに、家系図そのものがコンピューターに記憶されたとしても、一家系を構成する各個体を、血縁関係の明確にされた系列で検索する方法も、まだ十分に利用できるようなものとしては開発されていない。いずれにせよ、個体に関してはともかく、世代を重ねて構成された家系員を平面的に認識、把握してゆく検索法は知られていないのである。

特に、コンピューターを用いる場合は、他の分野でも問題があるように、個

人の秘密の保持の方法はかなり難しいことである。管理機構、関係者のモラルというだけでなく、機械的にもそれを保障してゆく技術の開発が要求されるであろう。

適正と考えられる方法で、資料の収集、蓄積、保存の行いような機構が設定されたとし、また、十分な活動のしうる規模が設定されたとしても、さらに綿密な検討を要する問題が残る。すなわち、運（経）営母体の基盤と、それを支持する経済的基盤（背景）の問題であり、さらに運営管理の具体策である。想定しうる運営母体としては、基本的には国、民間、その中間としての特殊法人があげられるが、何を主たる目的とし、いかなる機構をもつ、いかなる形態の機関とするかによって、さらに広い観点から検討してゆかねばならない。

要 約

国民の中に高い需要をもつ遺伝相談を支持する臨床遺伝学的資料の収集、蓄積、保存の必要性と、その具体化の緊急性を考慮し、その方法として考えるべき問題点を指摘し、次年度以後の検討の方向を求めた。

↓
検索用テキスト OCR(光学的文字認識)ソフト使用
論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります
↓

研究目的

臨床遺伝学という学問の分野が拓かれてから、それ程長い年月が経過したわけではない。そもそも臨床遺伝学という言葉はその定義も判然としないままに使われてきた。そして、一般的には、遺伝性疾患の臨床的研究、あるいは臨床医学的研究の遺伝学的アプローチといった程度の認識しかなかった。しかし、1960年前後から、上述のような認識にとどまるものではなく、人類遺伝学と遺伝相談の結合したものが臨床遺伝学だと考えられるようになってきている (Porter, I.H. 1977)。すなわち、臨床遺伝学的研究は、やはり遺伝相談に寄与する内容を含んでこそ、その意義があるといえるであろう。