

遺伝性疾患の発症予防に関する研究班総括

昭和61年度研究報告

分担研究者 松田一郎 (熊本大学小児科)

「遺伝性疾患の発症予防に関する研究」は「遺伝相談」を中心とした研究班と「遺伝子診断」とその臨床応用を目指した研究班により構成されて、一年間施行された。班を組むにあたり、松田は本研究班の基本概念(付録参照)を設定し、各班員にはこの主旨に沿って研究活動を行うように要請した。

I. 松井一郎を中心とする遺伝相談研究班は遺伝相談と「遺伝性疾患の診断技術向上および普及に関する研究」を課題として選び、具体的検討事項をまとめて将来「遺伝相談マニュアル」を刊行することも目標としている。遺伝性疾患の発症予防の方法論として胎児診断・胎児治療の方向性を探ることは先進諸国ではごく当然のこととされており、今後この方面の研究が進む可能性が強い。鈴木は「胎児治療」、特に胎児外科と「遺伝相談」について内外の情勢の解析を行った。

田中 倬を中心とする遺伝相談研究班は「遺伝相談における倫理問題の検討」を課題として選び、本年度はその基本項目の検討を行い、次年度からのアンケート調査実施に備えた。

調査項目としてあげたのは、1. 情報公開：個人に関する遺伝的情報の公開、2. 個人(患者等)の秘密と第三者(特に血族)に対する義務、3. 指示的カウンセリングと対応しうるすべての情報(選択肢)の提供、4. 胎児診断の適応、5. 就職・就学に際してのスクリーニングテストの適応などである。

これまで我が国でも医療技術としてはかなり高度なものが開発されてきているが、これの実施応用に当たっての倫理問題については、やや避けて通ってきた感がある。この班の研究成果が少しでもその問題の解決にあたることが望まれる。

今後の課題として、ヒト遺伝医学の知識をどのようにして普及していくべきなのかを検討する必要がある。また諸外国(たとえばイギリス、キプロスなどで)成功している遺伝相談の実態を調査し、我が国での問題点との対比を試みるべきであろう。

II. 遺伝子診断には(1)変異遺伝子の直接同定、(2)DNA多型(RFLPs)を利用する方法の2つがあるが、特に後者の場合我が国でのDNA多型の頻度を知っておく必要がある。そこで早急にしなければならないのは① cDNA・染色体DNA断片クローニング (外国からの

提供を受けるだけでなく我が国独自で開発する必要がある), またクローニングした cDNA の集中管理システムの検討, ②我が国ヒト集団での RFLP の基礎調査であろう。

治療法の開発として, いずれ遺伝子治療がその目標とされようが, 現時点では実験段階である。但し, それを指向した研究は進められるべきと思う。以上が遺伝子解析を目的とした研究班の構成にあたっての基本概念である。

高木康敬はヒスチジン血症・オロト酸尿症・アルカプトン尿症を対象疾患に選び, それぞれの病因酵素であるヒスチターゼ・オロト酸ホスホリボシルトランスフェラーゼとオロチジル酸カルボキシラーゼ・ホモゲンチジカーゼを純化し抗体を作成し, 遺伝子クローニングに備えた。

いずれの酵素も外国でもまだクローニングが行われていないし, それぞれ遺伝性疾患としては特別な関心のもたれているものである。

ヒスチジン血症の我が国での頻度は諸外国より高く, この点多くの関心を集めているし, その遺伝異質性は以前から種々議論されてきた。オロト酸尿症はこれまでその病因酵素の解明が十分とは言えず, オロト酸ホスホリボシルトランスフェラーゼとオロチジル酸カルボキシラーゼの双方が傷害している可能性も示唆されたりし, 結論を得ていなかった。

森 正敬はヒトのアルギナーゼ cDNA の単離に世界で初めて成功し, その全構造を解明した。現在我が国には少なくとも 4 人の本症患者がいるし, この cDNA を用いて変異アルギナーゼ遺伝子の解明される日も近いと思われる。アルギナーゼ欠損症は遺伝子治療の最初の標的疾患であり, 臨床的に赤血球交換術により治療効果を治めているので, 今後遺伝子治療に向けての研究も期待されよう。

松田一郎らはプロリダーゼの純化を行い, これに対する抗血清(ウサギ)とモノクローナル抗体を作成した。さらにこれを用いて, λ gt11 の発現ライブラリーをスクリーニングし, プロリダーゼ cDNA (推定)を得た。得られた cDNA によって作られた酵素蛋白を免疫学的に精査し, cDNA の可能性が支持される所見を得たが, 今後さらに検討し, 確認する必要がある。本プロリダーゼと連鎖している疾患として, 緊張型筋ジストロフィーが知られており, 将来本遺伝子からのクロモソームウオーセングでジストロフィーの病因遺伝子の単離が可能になるかもしれない。

新川詔夫は先天性副腎過形成, 21-ヒドロキシレース欠損症について, pC 21/3 C (PC. White より入手) プローブを用いて遺伝子診断を行った。21-ヒドロキシレース遺伝子は A.B. (真・偽遺伝子) が接近して存在しているが, Taq I で切断するとそれぞれの欠失を診断することができる。新川はこの遺伝子欠失患児の同胞例について採取絨毛による胎児診断を行い, 非罹患児であることを診断し, 出生後確認した。

新川詔夫はグリセロールキナーゼ欠損症 5 症例について、Xp21 領域のクローニング DNA 断片 C-7, PERT 87-8, 87-1, 754 をもちいて、それぞれの症例の欠失部位を同定した。全例に共通した欠失部位は存在しなかったが、それぞれのプローブがカバーする領域と染色体分染法の結果とを比較し、グリセロールキナーゼの推定座位は PERT-87-8 と C-7 の間と考えられた。本症にはしばしば Duchenne 筋ジストロフィー様の筋疾患が合併するが、今回の 5 症例中の 2 症例にそれを認め、いずれも Kunkel によってクローニングされた PERT 87 プローブを用いて検出される DNA 配列部位の欠失が確認された。

本症はグリセロキナーゼ単一遺伝子の変異でなく、それを含んだ DNA 配列の欠失による場合がほとんどであると思われた。

松田一郎らは 5 家系の家族性成長ホルモン単独欠損症 IA 型と診断された遺伝子解析を行った。プローブは Seeberg 博士から入手したもので、これは hGH 33-189 アミノ酸配列をコードしている 490 bp の DNA である。3 家系中 4 人は hGH-N 遺伝子が欠失しており、家族性成長ホルモン単独欠損症 IA であることが確認された。他の 2 家系 2 症例は臨床的には本症と区別できなかったが、hGH-N 遺伝子は存在していた。またいずれも成長ホルモンの投与後、正常の反応が得られた。今後 hGH 欠失の 4 症例については、使用する制限酵素を変えて、欠失部位の長さについても検討する予定である。

浜口秀夫はアポ A I-C III 遺伝子の RFLPs と若年性虚血性心疾患との関係を研究した。その結果ハプロタイプ S_1M_2 の保因者 (S_1M_1/S_1M_2 , S_2M_2/S_1M_2) の頻度は心筋硬塞患者では 24.6%, 健常者群は 11.0% で両者間の差は有意であることが示された。以上の事から日本人ではハプロタイプ S_1M_2 がその有害遺伝子のリンケージマーカーであることが示唆された。

多田啓也らはミトコンドリア疾患の解明の方法の 1 つとしてヒト ATP 合成酵素サブユニットの RFLPs を調べた。正常ヒト集団についての解析では PSt 1 サイトに関してのハプロタイプは 3.4 kb のホモ接合体 AA 6.3%, 1.8 kb と 1.6 kb のホモ接合体 BB は 5%, A・B のヘテロ接合体 32% であり、メンデル遺伝に従うことが確認された。まだ患者家系での解析は行っていないが、今後の検討が楽しみである。

松尾宣武はフェニルケトン尿症と高フェニルアラニン血症の 1 家系同胞例について遺伝子レベルでの解析を目標として Woo 博士より供与されたフェニルアラニンヒドロキシレースの cDNA プローブを用いての解析に着手した。

遺伝疾患への対応—その将来像

基本概念

1900年の「メンデル遺伝法則の再発見」は育種学の領域に多大の貢献を与えることになった。このことはヒトを対象とした遺伝学にも影響を与え、現在我々が「人類遺伝学」と言っている学問は、育種学とほぼ同様の理論に立脚した優生学でスタートすることになった。これは我が国を含め世界各国に共通してみられる歴史的事実である。しかし、ナチスドイツが行った「アーリア民族を最高とする人種差別」に優生学の思想が関与していたことが推定され、これに対する批判が強まると共にそれまでの優生学は変革を迫られることになった。ここで明言しておかなくてはいけないのは、少なくとも現在の人類遺伝学は優生学とは一線を画している。

ところでヒトの遺伝を扱うもう一つの学問として「遺伝医学」がある。「人類遺伝学」と「遺伝医学」はかなりの共通分野を相互に領有しているが、人類遺伝学が必ずしも疾患を対象とせず、疾患とは関係のない個人形質、例えば耳垢の乾燥度、双生児の問題などを含めるのに対し、「遺伝医学」は遺伝性疾患そのものを対象としている。「遺伝医学」が医学の中で確立した地位を獲得したのは、戦後、それも染色体数、形態の検査、変異酵素の同定等が可能になってからのことで、比較的近年である。最近に変異酵素遺伝子、疾患遺伝子のDNA解析も行なわれるようになった。これまで家系調査を基本にし、集団遺伝学的手法により解析されてきた遺伝疾患が、これらの新しい手法を取込むことで、さらに飛躍的な進歩を遂げようとしている。

ところで、集団遺伝研究者の中には「疾患遺伝子プール」の縮小効果を説く人もいるが、直接医療に関わっている医師の立場からすれば、異論がないわけではない。むしろ「遺伝指導や遺伝検診を着実に実施することが公共の福祉に貢献するのだと主張する者があるが、それは幻想であるばかりか、道徳的にみて危険なことである。遺伝相談員の義務は彼の扱っている家族にとっての利害を考慮することに限定されるべきであろう。」(ヒューストン遺伝医学センター所長、マーガリー・ショー博士)の考えの方がより受け入れ易い。こうした努力の結果が疾患遺伝子プールの縮小につながればそれは肯定されるべきものと考えられる。また、その結果ハイリスク家系からの患者数が減少すれば、突然変異により発

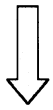
症する患者へのより厚い福祉が期待されることにもなる。

医学が「いわゆる“弱者”への愛」を基本にしている学問である以上、その医学の中に位置を占める「遺伝医学」もまたそれと同じものを基本概念としている。

遺伝疾患の医療の将来像

遺伝疾患は McKusick のカタログによれば約 3,000 あり、このうち変異酵素（蛋白）の決定されているものは約 200 あるに過ぎない。今後残りの変異酵素（蛋白）が、これまでと同様の手法で解明されることも可能であるが、むしろ遺伝子を直接対象とした研究方法（ハッチントン舞踏病, Duchenne 筋ジストロフィーなど）により疾患遺伝子が同定されることが以後多くなる可能性がある。したがって、遺伝疾患の診断法として遺伝子診断が臨床の場でも、より重要な位置を持つようになることは間違いない。

特に、出生前診断・保因者診断など、遺伝相談に直接役立つ情報を患者家族に伝える必要に迫られる場合には有用になろう。これまでの出生前診断は染色体分析・雌雄の判定・羊水もしくは羊水培養細胞の生化学的分析・フェトスコープや超音波を用いた胎児診断がとられてきた。しかし、肝・血液細胞などにのみ変異遺伝子が発現している疾患の場合は診断は不可能であった。それを可能にしたのが羊水細胞を用いた遺伝子診断である。



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



「遺伝性疾患の発症予防に関する研究」は「遺伝相談」を中心とした研究班と「遺伝子診断」とその臨床応用を目指した研究班により構成されて、一年間施行された。班を組むにあたり、松田は本研究班の基本概念(付録参照)を設定し、各班員にはこの主旨に沿って研究活動を行うように要請した。

1. 松井一郎を中心とする遺伝相談研究班は遺伝相談と「遺伝性疾患の診断技術向上および普及に関する研究」を課題として選び、具体的検討事項をまとめて将来「遺伝相談マニュアル」を刊行することも目標としている。遺伝性疾患の発症予防の方法論として胎児診断・胎児治療の方向性を探ることは先進諸国ではごく当然のこととされており、今後この方面の研究が進む可能性が強い。鈴森は「胎児治療」、特に胎児外科と「遺伝相談」について内外の情勢の解析を行った。