

# 高発癌性遺伝病における保因者診断の可能性

研究協力者 古 山 順 一

共同研究者 橋 本 知 子  
(兵庫医科大学医学部遺伝学)

## はじめに

DNA 修復障害をもつ一連の疾患は、高発癌性遺伝病としてよく知られている。この疾患群には常染色体性劣性遺伝形式をとるものと、常染色体性優性遺伝形式をとるものがある。常染色体性劣性遺伝形式をとるものは、患者頻度が極めて低いが、保因者であるヘテロ接合体 (heterozygote) の頻度はこの疾患群の合計で人口の数パーセントにおよぶと報告されている。保因者の発癌率が一般集団の数倍以上高いとの報告もあり、発癌の遺伝的基盤を知るとともにその予防をも考える意味で重要な疾患群と言える。また、同胞の1人が発症している場合まだ発症していないホモ接合体 (homozygote) を診断し、前向きにフォローアップすることも疾患の発症・予防対策に欠くことができない。一方、常染色体性優性遺伝病に関しては、病的遺伝子をもつにもかかわらずその発現をみない不完全浸透のヘテロ接合体が“保因者”と考えられ、この保因者に将来症状が見出される可能性があると同時に、その個人に症状が発現しなくても子供の半数に当該遺伝子を伝え、子供が発症することもしばしば見出される。その点でも正確な保因者診断が将来の対策に必要とされる。

臨床的に高発癌性遺伝病の保因者診断を行うには、保因者が患者に見られる症状を全く発現していないかもしくは軽度なために不可能な場合が多い。そのためわれわれは、保因者診断の手段として、細胞レベルの検索を行った。細胞レベルの検索には、従来、皮膚線維芽細胞と末梢血リンパ球がよく用いられてきた。しかし末梢血リンパ球は検査のたびごとに採血を必要とする。線維芽細胞培養には皮膚生検が必要で患者や家族に負担が大きく、得られた細胞の寿命も限定され研究上制約がある。被検者の負担を減らし1回の検体採取で永久増殖株を得て検索が可能となれば最良である。この観点からわれわれは主として末梢血リンパ球から永久増殖株として樹立したリンパ芽球様細胞株を本研究の被検材料として用いた。

今回とりあげた疾患としては、常染色体性劣性遺伝病では Bloom 症候群、Fanconi 貧血、常染色体性優性遺伝病としては基底細胞母斑症候群 (basal cell nevus syndrome) 等である。とくに Fanconi 貧血では患者の確定診断と保因者診断に従来の報告とは異なる知見を見出し基底細胞母斑症候群では新しい方法を見出した。

## 材料と方法

### 1. 細胞

末梢血リンパ球、皮膚生検から得られた線維芽細胞、末梢 B-リンパ球から Epstein-Barr

ウイルス (EB ウイルス) を用いて永久増殖株化したリンパ芽球様細胞株 (lymphoblastoid cell line, LCL) を用いた。LCL 樹立には末梢血 3 ~ 5 ml で十分であり、われわれの研究室では株樹立の成功率は90%と高い。そのため採血を許可されたほぼ全例の LCL を樹立した。線維芽細胞は皮膚生検の可能であった症例のみで用いた。

## 2. 培 養

末梢血リンパ球は主として全血培養を行い、RPMI 1640培地に牛胎児血清 (FBS) 20%と PHA (0.1  $\mu\text{g}/\text{ml}$ ) を添加した。この条件では T-cell のみが増殖する。

皮膚線維芽細胞は、皮膚生検材料から初代培養を行って得た。培地は MEM に FBS 10% を添加したものをを用いた。

樹立した LCL は、RPMI に10% FBS を加えて培養した。

## 3. 細胞遺伝学的検査

姉妹染色分体交換 (sister chromatid exchange, SCE) は、培養液に5'-bromodeoxyuridine (Brd U) を加え72時間培養し染色体標本を作製・観察した。SCE 誘発薬剤には、ethylmethanesulfonate (EMS) を用いた。

染色体異常 (染色体切断・断片・染色分体交換など) は通常の条件で染色体標本を作製して観察した。染色体異常の誘発には、diepoxybutane (DEB) と mitomycin C (MMC) を用いた。

## 4. 細胞の生存率

LCL では、薬剤を投与した後72~96時間培養し、生存した細胞を dye exclusion 法でカウントして生存率を算出した。線維芽細胞では、放射線照射もしくは薬剤投与後、出現したコロニーをカウントし、生存率を得た。

# 症例および結果と考察

## 1. Bloom 症候群 (BS)

BS は、低身長・日光過敏性・上顎骨の発達の不全からなる独特の顔貌に加えて、悪性リンパ腫・白血病が多発することで知られる常染色体性遺伝病である。BS の細胞遺伝学的な特徴として、四放射状配列をなす染色分体交換 (interchange) を中心とした染色体異常の多発と、SCE 頻度の著明な増加が末梢血 T-cell を中心として見られることがあげられる。特に SCE 頻度は末梢血 T-cell で80~150/cell と、正常の20倍以上の高値を示すことから診断の重要なポイントとされている。

症例は3例 (表1) で、LCL はわれわれが樹立した2株 (EB-BS-Noki, EB-BS-AkSak)<sup>2)</sup> と、東北大より分与を受けた1株 (EB-BS2KA) を用いた。保因者としては、BS-Noki の両親 (BSF-Noki, BSM-Noki) の LCL を樹立して検討した。

BS は3例とも末梢血 T-cell における SCE 頻度は正常の20倍以上の高値を示しているが、BS の両親では正常範囲である (表2)。LCL での SCE を検討すると、われわれの樹立した

表1 Three Cases with Bloom Syndrome

Case	BS-NoKi	BS-AkSak	BS2KA
Age	5 y (F)	16 y (M)	3 y (M)
Low birth weight	+	+	+
Dwarfism	+	+	+
Thin face with hypoplastic malar bone	+	+	+
Facial erythema	+	+	-
Telangiectasia	+	+	-
Sensitivity to sunlight	+	-	--
Cancer	-	+(13y) (malignant lymphoma)	--
Chromosomal aberrations	+	+	+
High frequency of SCEs	+	+	+

表2 Spontaneous SCE Frequency in Peripheral Blood Lymphocytes and Lymphoblastoid Cell Lines

Blood Donors	SCEs/Metaphase		SCE Rate* (%)
	Peripheral Blood Lymphocytes	Lymphoblastoid Cells	
BS-NoKi-2	77.13	7.70	10.0
BS-AkSak	94.94	8.07	8.5
BS 2 KA	94.71	39.80	42.0
BSF-NoKi	3.44	3.77	109.6
BSM-NoKi	3.36	3.53	105.1
NL-Mu	3.48	3.74	107.5
NL-Ha	3.51	3.43	97.7

\* (SCEs in Lymphoblastoid Cells in Peripheral Blood Lymphocytes) × 100.  
NL : Normal Control.

表3 Increase in SCE Frequency Induced by EMS in Lymphoblastoid Cell Lines

Cell Lines	SCEs/Metaphase		
	Base Line	+EMS (×10 <sup>-3</sup> M)	Net Increase*
EB-BS-NoKi-2	8.29	20.48	12.19
EB-BS-AkSak	8.44	22.08	13.64
EB-BS 2 KA	39.80	78.90	39.10
EB-BSF-NoKi	3.77	22.03	18.26
EB-NL-Mu	3.72	19.66	15.94
EB-NL-Ha	3.57	17.06	13.49

\* Net Increase of SCEs/Metaphase above the Spontaneous SCE Frequency.

2株(EB-BS-Noki, EB-BS-AkSak)では末梢血 T-cell の約10%と頻度が低下していたが、この値は保因者と正常コントロールの LCL のSCE 値の2.2倍であった(表2)。しかし EB-BS2KA では SCE 値は末梢血 T-cell の40%で、正常コントロール LCL の約10倍の値を示した(表2)。

つづいて、BS 末梢血 T-cell での SCE の誘発が、正常コントロール由来の T-cell に比して有意に高いことで知られている EMS を用いて、LCL における SCE 誘発頻度を検討した。SCE の実質増加頻度(net increase)をみると、ベースライン SCE 頻度の高い EB-BS2KA でのみ有意に高く誘発された(表3)。しかしあと2株の BS-LCL と BS 保因者の LCL では、正常コントロール LCL と同程度の誘発しか見出せなかった(表3)。BS 由来の LCL はこの他に染色体異常頻度の解析を含めて2種類の性格を示すことをわれわれはすでに発表している<sup>3)</sup>が、BS-LCL の解析から SCE 著増の現象は BS 細胞の本質的な特徴ではなく、培養条件や細胞の種類によっても変化しうる性格であることが明らかになった。このことは、BS イコール高頻度 SCE という従来からの観点と対立するもので、BS の症状や発癌を考える上での新しい局面が提示されたと考えられる。また、保因者に関しては従来から SCE 頻度は増加しないと報告されていたが、日本の症例でも同様であると同時に、誘発 SCE でも正常コントロールと差がないことが示された。

## 2. Fanconi 貧血 (FA)

FA はその名前の通り、難治性の再生不良性貧血に、拇指の奇形やその他の骨の異常・皮膚色素沈着を合併する常染色体性劣性遺伝病である。白血病・悪性リンパ腫・肝細胞癌・消化器癌と、多種類の悪性腫瘍を伴うことでも知られている。患者の報告は世界的にも約300例と多くはないが、再生不良性貧血以外の特異的な異常に乏しい症例もあり、実際の症例数はもっと多いことも想像される。細胞遺伝学的な立場からは、染色体異常が多種類出現し、また高頻度であることでよく知られている。と同時に、DNA 2本鎖間に架橋する薬剤—mitomycin C (MMC), diepoxybutane (DEB) など—で染色体異常が有意に高く誘発され、細胞の感受性も高いことが報告されている。また、FA 保因者細胞では、MMC を加えても染色体異常は高頻度に誘発されないが DEB を用いて染色体異常を誘発すると、患者・保因者・正常の3つのグループにクリアカットに分類できるとも報告され、欧米では出生前診断に利用されている<sup>4)</sup>。一方、FA は同一の家系内でも発症年齢や症状に差があるとされ、発端者が FA と確定診断されれば、その同胞のなかに現在はまだ FA に特徴的な臨床症状を伴わなくても将来 FA へと発展する、FA のホモ接合体が存在する可能性がある。また孤発例の場合には、両親・同胞に保因者がいなければ突然変異による発生と考えられ、家族全体の follow up は必要がないが、両親が保因者と診断された場合は保因者自身の follow up と、発症予防が重要となる。このような観点からわれわれは以下の2家系の検索を行った。

FA 家系は診断時5歳の女児 FA1NI を発端者とする Y 家系(図1左)と、10歳の男児 FA4NI を発端者とする K 家系(図1右)である。

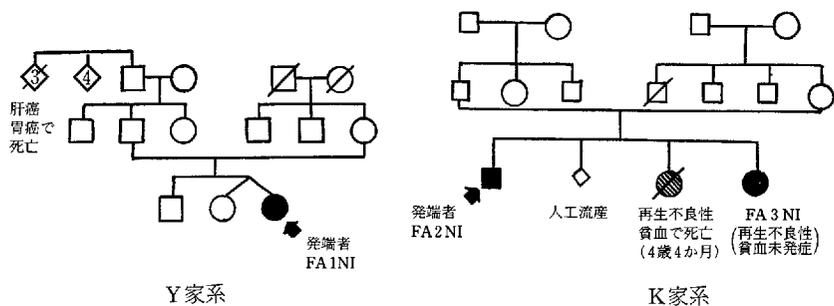


図1 FA家系図

●染色体検査でFAと診断した症例    ●臨床症状からFAと考えられる症例    2家系とも血族結婚はない

表4 FA症例の症状

症例	再生不良性貧血				皮沈着 色素	拇指異常	低体重 出生	低身長	発 癌	染色体異常** 染色体 異常/細胞
	発症年齢	RBC* ( $\times 10^4/\text{mm}^3$ )	WBC* ( $/\text{mm}^3$ )	Platelet* ( $\times 10^4/\text{mm}^3$ )						
FA1NI (9歳, ♀)	5歳2ヵ月	148	2200	3.5	+	+ 重複拇指**	+	-	-	0.323
FA2NI (10歳, ♂)	6歳5ヵ月	160	2700	2.2	+	+ 拇指低形成** 橈骨欠損	+	-	-	0.305
FA3NI (5歳, ♀)	未発症	335	3600	21.5	+	-	-	-	-	0.354

\* 当科初診時。 \*\* すでに手術をうけている。

\*\*\* 末梢血リンパ球48時間培養時。正常コントロールの頻度は0.013~0.015。

表5 Chromosomal Aberrations in Peripheral Lymphocytes

Blood Donors	Breaks/Cell
FA1NI	0.146
Sh-Yam*	0.025
Yu-Yam**	0.036
NL-Hi	0.015
NL-Ha	0.019
NL-Ot***	0.010
NL-Su***	0.019

\* Brother of FA1NI

\*\* Sister of FA1NI

\*\*\* Patients with Aplastic Anemia.

Lymphocytes were stimulated with PHA and cultured for 72 hrs.

Y家系では、両親と2人の同胞は健康である。患者 FA1NI は典型的な臨床症状を示した(表4)。兄 (Sh-Ya) と二卵性双生児の姉 (Yu-Ya) が FA のホモ接合体ではないかどうかの診断がまず必要となった。末梢血 T-cell を72時間培養して染色体標本を作製、染色体異常頻度をみると、患者 FA1NI では0.146/cell と高いが Sh-Ya, Yu-Ya の2人は0.025~0.036/

表6 Chromosomal aberrations in lymphoblastoid cell lines induced by DEB (1nM)

Cell line	Cell with aberrations (%)	Total breaks/cell
EB-FA1NI	100	20.0
EB-FA-AmAs	100	12.0
EB-FAM1NI	10.8	0.2000
EB-FAF1NI	22.2	0.2778
EB-ShYa	20.2	0.2600
EB-YuYa	33.8	0.4706
EB-NL-Ch	54.4	1.1087

表7 Chromosomal aberrations in lymphoblastoid cell lines induced by MMC (50 ng/ml)

Cell line	Cell with aberrations (%)	Total breaks/cell
EB-FA1NI	100	4.80
EB-FA-AmAs	100	8.00
EB-FAM1NI	58.6	1.5806
EA-FAF1NI	66.7	1.1515
EB-ShYa	86.7	2.5333
EB-YuYa	100	3.3750
EB-NL-Ch	28.8	0.5151

cell と低く、少なくとも FA 患者ではないことが判明した (表5)。また、正常コントロールでは染色体異常を誘発せず、保因者では中等度に、患者では高頻度に染色体異常を誘発すると報告されている $10^{-9}$  M の DEB を加えて、末梢血 T-cell の染色体異常頻度を観察したところ、母(FAM1NI)と2人の同胞はいずれも染色体異常頻度は上昇しなかった。

そこでこの家族5人全員の末梢血リンパ球から LCL を樹立し、MMC・DEB 添加時の染色体異常と生存率の変化を検討した。MMC 添加後の LCL 生存率をみると、FA1NI から樹立した EB-FA1NI と他家系の FA 患者から樹立した EB-FA AmAs は MMC に高感受性であり、FA1NI 家系の LCL は軽度ないし中等度の MMC 感受性を示した。DEB 添加による細胞生存率の検討でも同様の結果が得られた。

つづいて MMC 50 ng/ml、DEB  $10^{-9}$ M 添加時の LCL の染色体異常誘発頻度を検討した。保因者診断が可能と報告された DEB  $10^{-9}$ M 添加<sup>4)</sup>では、表6のように FA1NI 家族はいずれも正常コントロール LCL の EB-NL-Ch より低値を示した。一方 MMC 添加では、EB-FAM1NI、EB-FAF1NI の両親由来の LCL と同胞由来の2つの LCL のいずれにおいても、コントロール LCL の2倍以上の誘発頻度が見出された (表7)。以上から Y 家系では両親ならびに同胞2人が FA 保因者であると考えられた。これは、MMC を用いて FA 保因者診断が可能であるという最初の報告である<sup>5)</sup>。

K 家系 (図1) では、両親は健康、同胞は第2子が人工流産、第3子は4歳時再生不良性貧

表 8 Chromosomal Aberrations of PBLs Induced by DEB or MMC

Case	Chromosomal aberrations (Total breaks/cell)		
	Base line*	Net increase**	
		DEB	MMC
FA2NI	0.3047	0.0898	0.2957
FA1NI	0.3226	7.5465	7.2000
FA4NI	0.5273	0.5600	Mitosis 0 (5ng/ml : 1.2798)
NL-Su	0.0454	0.0425	0.3027
NL-HA	0.0137	0.0869	0.0869

DEB : 1.0nM, 72 hour culture

MMC : 50ng/ml, 96 hour culture

\* : chromosomal aberrations in 48 hour culture

\*\* : net increase in the frequency of chromosomal aberrations induced by DEB or MMC.

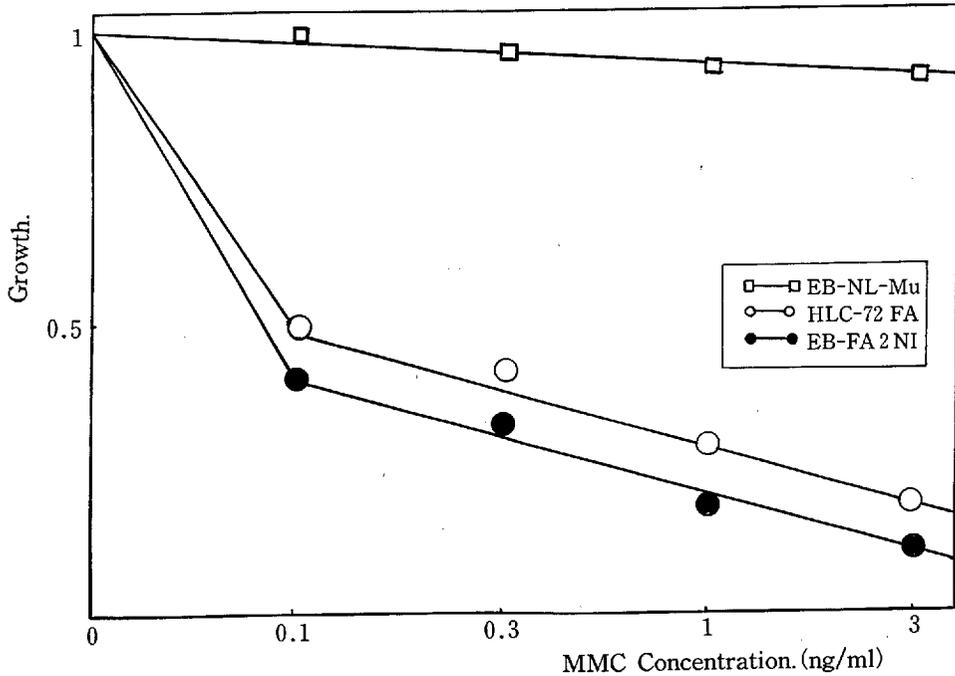


図 2 Growth of lymphoblastoid cell lines in the presence of mitomycin C (MMC)

血で死亡，第 4 子は健康である。患児(FA2NI)は拇指の異常等を含め，典型的な FA 症状を示した(表 4)。同胞がすでに再生不良性貧血で死亡していることもあり，突然変異による FA の発症ではないことが家系から予測された。FA2NI の末梢血リンパ球の染色体異常頻度が高く，細胞遺伝学的にも FA と診断できると考えられ(表 8)，確定診断のため DEB, MMC を添加して末梢血 T-cell を培養し染色体異常の増加を検討した。FA2NI においては，MMC DEB いずれの添加時にも，FA1NI や他家系の FA 症例 FA4NI に見出されるような誘発頻度

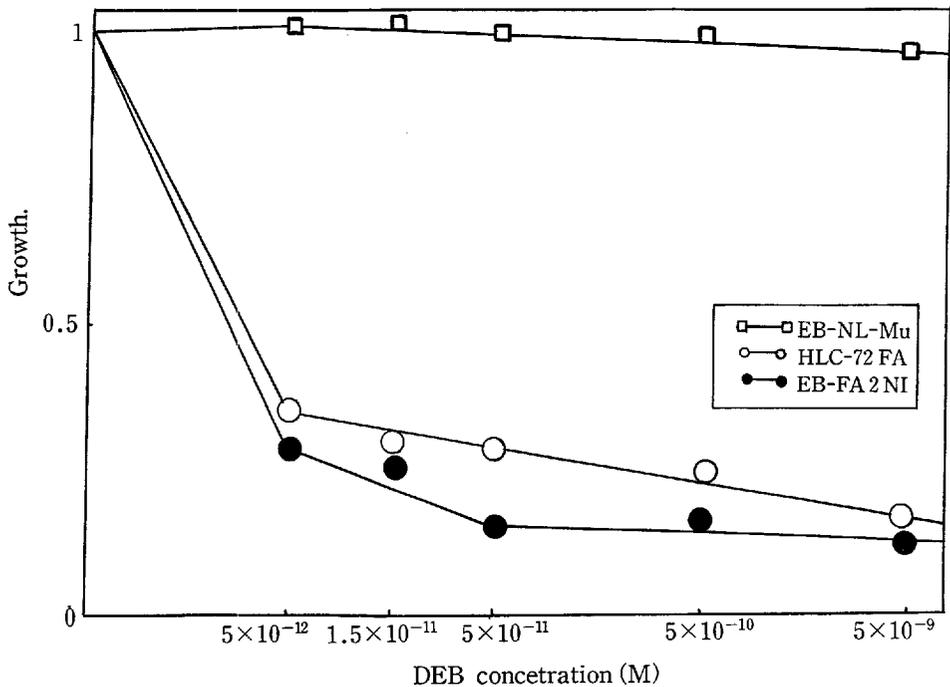


図3 Growth of lymphoblastoid cell lines in the presence of diepoxybutane (DEB)

表9 Chromosomal Aberrations of LCLs (72 hour culture)

LCL	Total beraks/cell		
	Base line	DEB	MMC
EB-FA2NI	0.673	3.867	4.389
EB-FA1NI	1.195	25.000	N*
EB-FA-AmAsa	2.037	18.000	8.000
EB-NL-Mu	0	0.036	0.157

DEB : 1nM    MMC : 50ng/ml    \* : no metaphase.

の上昇はなかった (表8)。FA2NI 末梢血リンパ球から樹立した LCL, EB-FA2NI を用いて DEB・MMC に対する生存率を検討したところ、いずれの薬剤に対しても高感受性を示し (図2, 3), LCL は典型的な FA 細胞の特徴を有していることが見出された<sup>6)</sup>。なお図で positive control の細胞として用いた HLC-72 FA はカナダで樹立された LCL で、愛知ガンセンターより分与を受けた。また LCL を用いた DEB, MMC による染色体異常誘発頻度からも、EB-FA2NI は FA の特徴を有していることが明らかとなった (表9)。以上末梢血全血培養からは FA と確定診断が下せなかった FA2NI 症例で、LCL を用いることで FA の確定が可能になったと言える。

つづいてこの家系の第4子について、FA 患者ではないかを検索した。この女兒 (FA3NI) は、表4に示す通り、臨床症状からは FA の特徴に乏しく、貧血はもちろん発癌も見出され

表10 臨床像の比較

	BCNS 1NI	BCNS 2NI	BCNS 3NI	BCNS 4NI
皮膚症状				
母斑	-	-	+	-
小陥凹	+	-	+	+
口腔外科的異常				
唇裂	+	-	+	-
多発性顎嚢胞	+	+	+	+
顎裂	-	-	-	-
レ線所見				
2分肋骨	-	-	-	-
中手骨短小	+	+	+	-
大脳鎌の層状石灰化	+	+	-	-
小奇形				
両眼離開	+	+	+	-
内眼角贅皮	+	+	+	+
幅広い鼻	+	+	+	+
母趾球部 A <sup>+</sup> -A <sup>+</sup>	+	+	+	+
発癌の既往	-	-	-	-

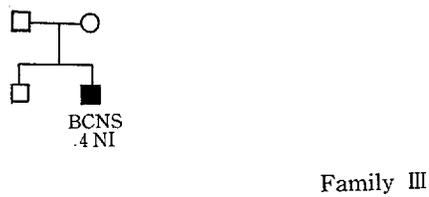
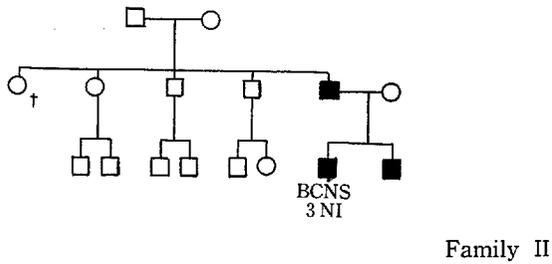
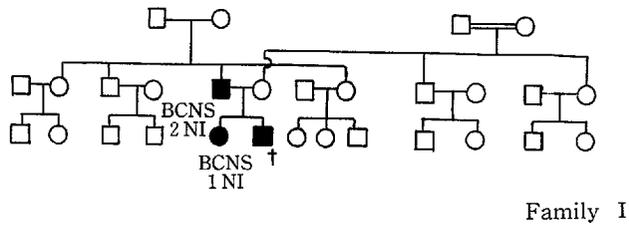


図4 BCNS 家系図

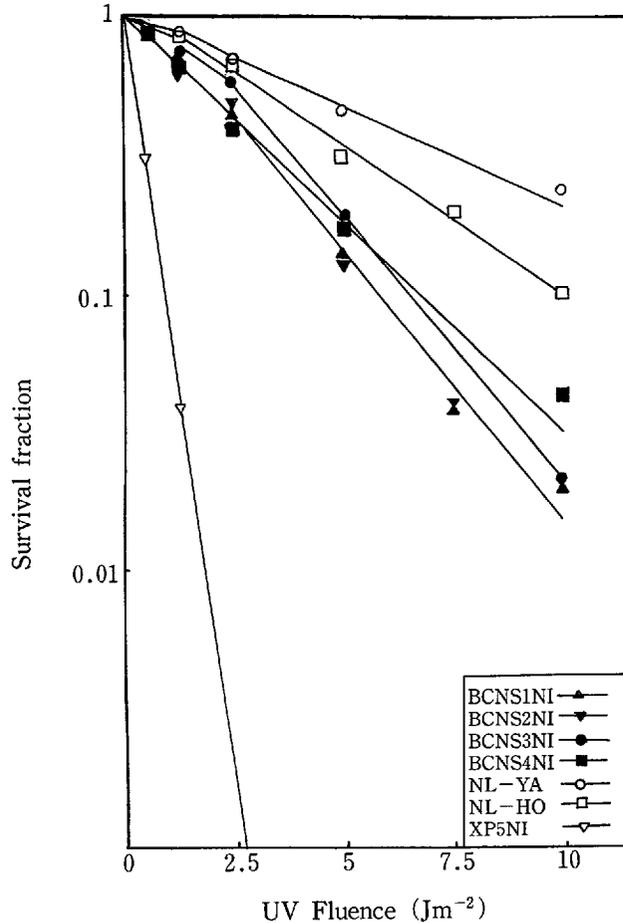


図5 BCNS 線維芽細胞の紫外線照射後のコロニー形成率

ていない。しかし末梢血 T-cell を用いた染色体検査で染色体異常が兄の FA2NI と同様に高く、兄が FA と確定診断されたのでこの妹も FA と考えられ(FA3NI)た。現在のところ、末梢血・骨髄ともに再生不良性貧血は見出されておらず、定期的に follow up 中である。

### 3. 基底細胞母斑症候群 (basal cell nevus syndrome, BCNS)

BCNS は、顎骨の嚢胞、皮膚の母斑と中年以降に生じる皮膚癌、その他の骨異常で知られる常染色体性優性遺伝病である。この遺伝形式をとることから、発端者が確定できれば家系内に次々と患者が発見されていくことが多い。われわれは3家系から7人の患者(1人は幼児期にすでに死亡)を臨床的に診断することができたが(図4)、そのうちの4人について皮膚線維芽細胞を得、放射線と薬剤感受性を検討した。4人の臨床症状を表10に示す。BCNS2NI は、この家系の発端者である BCNS1NI の父であり、典型的な症状がありながら発端者が診断されてはじめて BCNS と判明した症例である。

BCNS については単発例で末梢血リンパ球の紫外線照射後の DNA 合成能低下が報告されている。また皮膚症状を有することもあり、線維芽細胞を用いて紫外線(UV)感受性を中心と

して検討を加えた。UV 照射後のコロニー形成能をみると、4例の BCNS 線維芽細胞はいずれも正常コントロール細胞(NL-YA, NL-HO)に比べて高感受性を示した(図5)。また父・子とも同等の UV 感受性を示したことから、これらの3家系での BCNS の細胞を用いての診断として有効と考えられた。なお、BCNS のこれらの細胞は、X線、MMC、カフェインには高感受性は示さなかった。以上の結果は、BCNS における UV 感受性が、症状と同様優性に遺伝されることを示す最初のデータである<sup>7)</sup>。

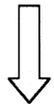
## おわりに

DNA 修復障害をもつ遺伝病の中で最も有名な色素性乾皮症でさえ、その本態には未だ疑問が多く、保因者診断も困難である。今回とりあげられた BS, FA, BCNS についても確定診断・保因者診断ともに未解決な点が多く、今回われわれのデータで示されたように欧米のデータとは一致しない点もある。しかし、FA で LCL を利用した患者と保因者診断、BCNS で線維芽細胞を利用した保因者診断と、今回の研究で新しい知見が得られた。今後症例を集中し、一定の基準で症例とその家系の検索を積み重ねていくことが、発癌の遺伝学的な基礎を見出すためにも必要と考えられる。

また一方で、DNA を制限酵素で切断し、その断片の長さの多型をもとにして遺伝子マッピングを行う方法が RFLP(restriction fragment length polymorphism)として知られるようになった。RFLP を用いての保因者・患者の診断のいくつかが実用化もされている<sup>8)</sup>。このような DNA レベルの検索には比較的大量の細胞を必要とするため、われわれが主として用いている LCL は大量の細胞を得ることが容易で、この目的には最も適している系と考えられる。また、未だ遺伝子マッピングがなされていない今回とりあげたような疾患群で、正確なマッピングには正確な患者と保因者診断が要求される。遺伝子マッピングが可能となれば、疾患と発癌の関係も遺伝子レベルから検索可能となろう。そのためにも、これらの疾患を中心とした症例の蓄積と cell bank の早期の実現は不可欠なものと考えられる。

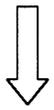
## 文 献

- 1) 武部 啓：代謝，**17**：1487～1497，1980。
- 2) Hashimoto, T., Gamo, S., Furuyama, J. and Chiyo, H. : Hum. Genet., **63**：75～76, 1983.
- 3) Hashimoto, T., Sukenaga, T., Lopetegui, P. and Furuyama, J. : In Sister Chromatid Exchange : 25 Years of Experimental Research. ed. by R.R. Tice and A. Holleander, Plenum Press, New York, pp, 765～775, 1985.
- 4) Auerbach, A.D., Adler, B. and Chaganti, R.S.K. : Pediatrics., **67**：128～135, 1981.
- 5) Hashimoto, T., Sukenaga, T., Yamasaki, M., Yoshioka, K., Yamamoto, Y., Nakamura, K. and Furuyama, J. : Jpn. J. Human Genet., **30**：181, 1985.
- 6) Sukenaga, T., Hashimoto, T., Maysumoto, N., Nakamura, K., Nakamura, K., Yamamoto, Y., Sakamoto, H. and Furuyama, J. : 日本人類遺伝学会口演。
- 7) Hashimoto, T., Sakamoto, H., Chiyo, H., Takeda, C., Lopetegui, P. and Furuyama, J. : Jpn. J. Human Genet., **29**：206.
- 8) Human Gene Mapping VIII, Cytogenetics and Cell Genetics., **40**：360～489, 1985.



## 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



はじめに

DNA 修復障害をもつ一連の疾患は、高発癌性遺伝病としてよく知られている。この疾患群には常染色体性劣性遺伝形式をとるものと、常染色体性優性遺伝形式をとるものがある。常染色体性劣性遺伝形式をとるものは、患者頻度が極めて低いが、保因者であるヘテロ接合体(heterozygote)の頻度はこの疾患群の合計で人口の数パーセントにおよぶと報告されている。保因者の発癌率が一般集団の数倍以上高いとの報告もあり、発癌の遺伝的基盤を知るとともにその予防をも考える意味で重要な疾患群と言える。また、同胞の1人が発症している場合まだ発症していないホモ接合体(homozygote)を診断し、前向きにフォローアップすることも疾患の発症・予防対策に欠くことができない。一方、常染色体性優性遺伝病に関しては、病的遺伝子をもつにもかかわらずその発現をみない不完全浸透のヘテロ接合体が"保因者"と考えられ、この保因者に将来症状が見出される可能性があると同時に、その個人に症状が発現しなくても子供の半数に当該遺伝子を伝え、子供が発症することもしばしば見出される。その点でも正確な保因者診断が将来の対策に必要とされる。

臨床的に高発癌性遺伝病の保因者診断を行うには、保因者が患者に見られる症状を全く発現していないかもしくは軽度なために不可能な場合が多い。そのためわれわれは、保因者診断の手段として、細胞レベルの検索を行った。細胞レベルの検索には、従来、皮膚線維芽細胞と末梢血リンパ球がよく用いられてきた。しかし末梢血リンパ球は検査のたびごとに採血を必要とする。線維芽細胞培養には皮膚生検が必要で患者や家族に負担が大きく、得られた細胞の寿命も限定され研究上制約がある。被検者の負担を減らし1回の検体採取で永久増殖株を得て検索が可能となれば最良である。この観点からわれわれは主として末梢血リンパ球から永久増殖株として樹立したリンパ芽球様細胞株を本研究の被検材料として用いた。今回とりあげた疾患としては、常染色体性劣性遺伝病ではBloom症候群、Fanconi 貧血、常染色体性優性遺伝病としては基底細胞母斑症候群(basal cell nevus syndrome)等である。とくに Fanconi 貧血では患者の確定診断と保因者診断に従来の報告とは異なる知見を見出し基底細胞母斑症候群では新しい方法を見出した。