

遺伝性疾患の発症予防に関する研究班総括

昭和62年度研究報告

松 田 一 郎

要約：「遺伝相談」遂行にあたっての今後の問題点を倫理問題なども含めて広く検討した。「遺伝子診断」についても、その内容はいずれ遺伝相談に役立て得る情報の集積を目標としたものを優先させて研究した。

見出し語：遺伝相談、遺伝子診断

本研究班は「遺伝相談」と「遺伝子診断」を中心に構成され、昨年度に引き続き以下に述べるような研究が行われた。なお本年も、この研究班の編成にあたって示された研究方針（62年度報告書を参照のこと）に従って研究活動が推進されるように要請し、遂行された。

1-1 松井一郎を中心とする研究班は、「遺伝相談と遺伝性疾患の診断向上および普及に関する研究」の課題のもとに、6項目について研究した。(1)「遺伝性疾患の診断、医療対応および遺伝相談に必要な情報のシステム化」(松井ら)では遺伝相談の基礎デー

ターの集積と、その有効な利用法について検討し、さらに国内で行われている出生前診断に関する正確なデータ集積を継続して行うことを提言している。(2)「性染色体異常と遺伝相談」(浅香)は染色体異常の出生前診断に関連し、特に性染色体異常が診断された場合、家族の対応について、自験例、文献例をまとめて検討した。胎児の染色体異常が診断された場合でも妊婦、家族の中には人工流産を避ける人々がいることが判明した。ダウン症候群の出生前診断が下された場合でも同様に出産を希望する妊婦のいることを考慮し、将来、田中らを中心とした研究班との合同討

※ 熊本大学 小児科

(Dep. of Pediatrics, Kumamoto Univ. Med. School)

議の必要性が痛感される。(3)「多発性奇形の診断技術向上と遺伝相談」(梶井) 過去10年間に受診した先天異常患者 926例を分析した。特に多発奇形患者の診断率は58%で、

1960年代の報告者自信の診断率20%を大幅に上廻ったことが示された。また今後、分子生物学的手法の導入により、より詳細な検討が可能になり、多発奇形研究に向けて分子遺伝学の道が開ける可能性を期待している。(4)

「遺伝相談・胎児診断の普及とそれに伴ういくつかの問題」(佐藤)は、遺伝相談件数が近年益々増加の傾向があるのに、それへの対応が様々な面からみて不十分であることを指摘した。特に(DNA診断を含めて)出生前診断技術の向上は最近では目覚ましいが、その精度管理・普及が十分でなく、今後の課題であると提言している。(5)「先天性進行性筋ジストロフィ症(福山型)の胎児血分析による出生前診断の試み」(鈴森ら)、福山型筋ジストロフィ症の出生前診断を3症例に亘って行った。検査材料は胎児血で胎児肝、もしくは臍帯から採取し、CPK活性を測定し、1児に本症を診断した。本症についてはまだ不明な点が多々あるので、この出生前診断の成功は病因解析について将来への展望を示唆するものと解されよう。(6)「先天異常コンサルテーションシステムの遺伝相談での利用」(和田ら)、種々の先天異常診断に際しては、診断根拠となるパラメーターの集積、解析、それに基づく正確な判断が常に要求される。実際にあたっては、個々の症例のパラメーターを既知の疾患(症候群)と対比させなくて

はならないが、この目的のためにコンピューターを導入することは真に理にかなっている。本研究はそれを目指し、開発を進めているもので、診断率の向上に直接つながるものとして期待したい。

1-2 田中 倬を中心とする研究班は「遺伝相談における倫理問題の検討」を研究課題とした。我が国ではこれまでほとんど避けて通ってきた大きな課題である。アンケート形式による調査を遂行するのに際し、その設問については、特に慎重に検討した。その内容は回答者の倫理原則にかかわる基本的態度を調査することを目的としたもので倫理原則については、1. 自律性、2. 害の排除、3. 善行・恩恵、4. 判断、5. 倫理以外の答え、に分け、さらに6. 利益、7. 行為の責任、8. 矛盾について分類し、得られた回答をこれらに基づいて集計することとしていた。設問は20用意し、500名を対象に選んで、アンケート用紙を送り、回送される毎にコード化し、コンピューターに入力・解析を行っている。

問題が極めて微妙な問題だけに、設問の設定などにも時間がかかり、現在までに、150名の解析がなされている段階である。

最終年度は、他の班との合同討議を行い、今後の方向を探る予定である。

## II. 遺伝子診断

遺伝子診断は、保因者診断、出生前診断、発症前診断などに今後、さらに広く利用されることは間違いなく、遺伝相談について有力

な情報を提供することになる。診断法としては、①病因遺伝子そのものの解析、②DNA多型と連鎖解析、などがあるが、一般的な見解としては後者が臨床的にはより有効に利用されるものと考えられている。現在、解析に用いられているプローブの多くは、外国研究室からの供与によるもので、今後我が国独自のcDNA採取が必要になると考えられる。

(1)「遺伝性疾患の病因遺伝子のクローニングとDNAを利用する診断法の確立(高木)オロト酸尿症はオロト酸ホスホリボース転移酵素(OPRT)とオロチジン酸脱水酵素の異常によるものと考えられてきた。今回これを遺伝子レベルで証明し、将来のDNA診断に役立てるため、OPRTのcDNAのクローニングを試みた。高等真核細胞ではOPRTと脱炭酸酵素(ODC)は多機能タンパクUMP合成酵素の一部として働いていると考えられるところからエールリッヒ腹水癌細胞のODCのメッセージを含む42merのオリゴヌクレオチド鎖を合成し、それをプローブとして、 $\lambda$ gt11 cDNAライブラリーをスクリーニングし、目的とするDNA断片を単離した。この塩基配列の解析も終え、今後、疾患解析に応用する予定である。

(2)「肝型アルギナーゼcDNAの配列多型と同遺伝子座のRFLP」(森)アルギナーゼ異常症は尿素サイクル異常症の1つであるが、他の尿素サイクル異常症に比べて治療が困難で、現在遺伝子治療の対象疾患の1つと考えられている。すでに得られているラット肝アルギナーゼcDNAをプローブとし、

ヒトcDNAライブラリーをスクリーニングし、8個のcDNAクローンを得た。その解析の結果、5ヵ所にアミノ酸置換を伴った塩基配列の多型が見い出された。またPvuIIとHincIIを用いてアルギナーゼゲノムDNAにRFLPが存在することが見い出されたので、将来これを用いればDNA診断が可能になる。

(3)「プロリダーゼ欠損症」(遠藤・松田ら)抗プロリダーゼウサギ血清を用いて $\lambda$ gt11ヒトcDNAライブラリーをスクリーニングし、目的とするDNA断片を単離した。それをプローブし、さらにスクリーニングを重ね全長1.8kbpのクローンを得、その塩基配列を決めた。別に純化したプロリダーゼについてそのアミノ酸配列を決め、cDNAとの間の相同性を確認した。

この酵素の座位は緊張性筋ジストロフィ症のそれと極めて近いので、今後この疾患患者について連鎖解析を進める予定である。

(4)「我が国における家族性成長ホルモン単独欠損症の遺伝子解析—第2報」(松田ら)昨年度に引き続き5症例の解析を行い、全例にヒト成長ホルモンN遺伝子を含んだ全長7.5kbのDNA欠失のあることを示した。

(5)「成長ホルモン単独欠損症1A型と同一臨床像を呈し、成長ホルモン遺伝子欠失を認めない1女子例の遺伝子解析」(玉井・松尾ら)臨床的にはIII型型の疾患でありながら、DNA解析ではヒト成長ホルモンN遺伝子の欠失は証明されず、むしろN遺伝子内の点突然変異の可能性が示唆され、今後の精査

が期待される症例の呈示があった。

(6) 「兄が軽症PKU, 妹が持続性高フェニルアラニン血症の1家系における遺伝子解析と日本人正常集団のPAH遺伝子におけるRFLPs」(荒木・松尾ら) 昨年に引き続いて、臨床的に異なる血中Phe高値の兄妹例をもつ家系の解析がなされた。用いられたPAHcDNAはWooらから提供されたものである。Msp I, EcoR I処理によるRFLPは兄妹いずれも同一ハプロタイプを示し、表現型の違いは、遺伝子レベルによる差異によるものでないことが示された。日本人集団(10人)におけるRFLPハプロタイプ頻度はWooらの白人集団(20人)のそれとはかなり異なるものであった。

今後は日本人におけるPKUの解析も必要になる。

(7) 「ホスホリラーゼ欠損症の遺伝的異質性」(相川・多田) ホスホリラーゼ欠損症6例について、生化学的レベルでの異質性を解析した。

今後、酵素の純化を試み、抗体を作製し、cDNAクローニングに持ち込む予定である。

(8) 「分子遺伝学的方法によるPrader-Willi症候群の早期診断」(新川ら) PWS例について p3-21, PMLをプローブとして、サザンブロット解析を行った。核型分析でPWS患者では15q11-q13腕内欠失があると言われている。事実今回研究対象のPWSと診断された患者ではこれが見い出され、さらにサザンブロットにより p32-21, PMLいずれも1コピーであることが証明された。

一部、(15:15)転座例やPWS疑似例では、2コピーあり、これらについては今後なお検討が必要であろう。

この研究は、ある疾患について細胞遺伝及び分子遺伝の双方からアプローチし、その病因を解析するモデルともなり、有意義なものと思われる。

(9) 「Duchenne筋ジストロフィー症女性患者のDNA解析」(新川ら) Duchenne筋ジストロフィーはX連鎖の疾患で、男性に出現するが、ごく稀に女性例もある。本研究では女性例につき、J66-H1, P20, J-Bir, ERT87-30, ERT87-15, ERT87-8, ERT87-1の7種のクローン化DNAをプローブとして用い、解析した。3例中2例は遺伝子欠失が認められたが、残りの1例では用いたプローブでは欠失が証明されず、常染色体劣性の可能性が推定された。

(10) 「家族性高コレステロール血症の小児期遺伝子診断」(浜口) 家族性高コレステロール血症9家系について、LDLレセプターのcDNAをプローブとしてサザンブロット解析を行った。このうち2家系でエクソン部分の欠失が、また1家系でTaq Iで異常DNAバンドの出現がみられた。また他の家系ではRFLPsを用いて診断可能なことが判明した。

今後この情報は、本症のDNA診断確立に有用であり、動脈硬化症の発症前診断にも応用でき、早期治療に役立つことが証明された。

以上、本研究班を組織して得られた情報は、

遺伝性疾患に対して、今後「医療」としてどう対処していくべきなのか、その可能性と限界を探るのに極めて貴重なものであると思われる。



## 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



要約: 「遺伝相談」遂行にあたっての今後の問題点を倫理問題なども含めて広く検討した。  
「遺伝子診断についても、その内容はいずれ遺伝相談に役立て得る情報の集積を目標としたものを優先させて研究した。