

分担研究「遺伝性疾患の発症予防に関する研究」総括

松田 一郎

要約：厚生省心身障害研究，「小児期の主な健康障害要因に関する研究」中、遺伝性疾患の発症予防に関する調査，研究は「最近進展が著しいDNA解析の臨床応用についての検討と、遺伝相談調査を中心にして班構成を組む」ようにとの指示を得て、松田を班長として昭和60年に編成された。松田は研究班の発足にあたり基本方針（資料1）を定め、この方針に従って研究を推進するように各班員に求め、最終的には「研究内容の医療行政への還元」を目標とした。

見出し語：遺伝性疾患，遺伝相談，DNA診断

DNA解析の臨床応用に関する研究

この班は、現在疾患DNAの解析に意欲的な基礎研究者とDNA解析を行っている臨床研究者、人類遺伝学者で構成された。

対象としては我が国での頻度の高い疾患、もしくは外国並の頻度をもつ疾患を選んだ。(1)高脂血症、(2)ヒスチジン血症、(3)先天性副腎過形成症、(4)Duchenne型筋ジストロフィー、(5)フェニルケトン尿症、(6)尿素サイクル異常症、(7)隣接遺伝子欠失症候群(染色体異常を伴う)などである。その他、緊張性筋ジストロフィー症(この疾患は常染色体優性で全国に広く存在している)と極めて近

い遺伝子座にあって、DNA多型を利用して出生前診断に役立つと報告されているプロリダーゼ遺伝子の単離も行った。このうち(1)、(2)、(3)、(4)、(5)、(6)は治療法が確立されており、特に(3)は胎児期治療も可能である。

以下、3年間を通じて行われた、代表的疾患についての研究成果をまとめる。

1. 高脂血症

本症は小児成人病の代表的疾患であり、いずれマススクリーニングが必要といわれている疾患である。この班の研究で明らかになっ

熊本大学小児科 (Dep. of Pediatrics, Kumamoto Univ.)

たことは、スクリーニングで高コレステロール値を示した学童を発端者として家系調査を行うと、変異遺伝子をもっている血清コレステロール値がそれ程高値でない小児のいることが判明した。今後(1)こうした小児での血清コレステロール値の follow up, (2)血清コレステロールをコントロールする他因子の検討などについての研究も必要と思われる。この問題は小児成人病の予防とも関係しており、小児の健康管理の面からも重要な研究である。

2. フェニルケトン尿症, OTC欠損症

DNA診断には変異遺伝子を直接検索する方法とDNA多型を利用する方法があるが、臨床的には後者が有用性がより高い。但し、この場合DNA多型の頻度が問題になり、我が国でのそれを知っておく必要がある。この意味で、今回の研究を通じて、フェニルケトン尿症, OTC欠損症(尿素サイクル異常症の1つ)で、それぞれ76%, 75%にDNA多型を利用して、出生前診断できることが判明したことは大きい収穫であった。

3. 先天性副腎過形成症

本症は、平成元年からマススクリーニングの中に入るが、出生時すでに著しい外性器異常を示すものがあり、諸外国では胎内治療の必要性が言われている。そこで妊娠9週に胎盤絨毛を用いて、本症をDNA診断することは大切である。本症は「マススクリーニング→患者発見→次の児の出生前診断→胎児治療」

の可能性が現在最も高い疾患である。このことを予想して、患者家族における遺伝子欠失とRFLP分析を行い、87.5%の家族で出生前診断が可能と推定された。今後、出生前診断の精度をあげ、胎児治療の症例検討を行う必要がある。

4. Duchenne型筋ジストロフィー

Duchenne型筋ジストロフィーの病因についての研究は、他の研究班でも行っているが、本班では出生前診断に限って研究し、その有用性を検討した。遺伝子欠失は患者の40%に、母におけるDMD遺伝子座近傍のRFLPが1種でもヘテロ接合になる確立は98.9%、DMD遺伝子座をはさみこむ3種のRFLPが母親で、すべてヘテロ接合になる確立が60%である。従って、全体的に76%の家族で出生前診断が可能と考えられるが、今後さらに検討が必要であろう。

5. 緊張性筋ジストロフィー症

この班では本症を直接対象疾患とはしていなかったが、これの出生前診断に有用といわれているプロリダーゼのcDNAの単離に成功し、DNA多型も見出したので今後の研究に期待している。

6. 隣接遺伝子症候群のうち、プラダー・ウイリー症候群及びアンシエルマン症候群についてDNA診断を行った。臨床的に診断確立しているプラダー・ウイリー症候群に全例遺伝子欠失(15p11.2)を認めたことから、この

疾患は出生直後にDNA診断が可能であり、更に早期治療(食餌制限)の可能性が示された。

7. この他、アルカリフォファクターゼ欠損症、成長ホルモン欠損症、オロトン酸尿症などのDNA診断(解析)についても検討がなされた。

多くの場合、遺伝病は心身障害の原因になるが、一般的には個々の疾患に罹患する患者数は必ずしも多くない。しかし、見方を変えれば、遺伝病は患者数は少なく、いわば難病の1つであるだけに厚生省主導で、その解明と対応についてさらに研究を続けているのが望ましい。

遺伝相談に関する調査研究

これまで出生前診断は技術としては欧米並の進歩を遂げてきたし、その普及も最近は特に著しい(1976-1980 : 2410件, 1981-1985 : 7283件)。これはその有効性が一般に認められてきたのと、当然のことながら、患者(クライアント)と術者の間で十分な相談が行われた後に施行され、両者間でトラブルが生じたケースがほとんどないことなどにも依っている。しかし、これまで出生前診断について、医の倫理の立場から討議をする機会が極めて少なかった。

今回の研究班では、現在すでにかかなりの件数の出生診断が行われているという事実に立脚して、これに関しての意識調査を行った。

その結果、今回の調査で、ある程度の方向性を打ち出すことは可能ではあったものの、問題は複雑で、さらにこうした努力を重ねることが必要との結論に至った。

われわれは、出生前診断については反対者がいることを当然のことと理解している。また“反対者”の存在することを貴重なこととも考えている。このことが安易な行動を阻止し、我々をして慎重な行為をとらせることにもなると信ずるからである。唯、この“反対”が出生前診断についての正しい理解の上に立ったものであることを望むものであり、そのためにも我々は正しい情報の普及に努力しなければならない。

遺伝相談(サービス)ネットワークの調査はこれまでも行われてきたが、今回より up to data のものができた。

各遺伝性疾患に罹患する患者数は多くなくとも、疾患数そのものはかなり多い(4,000以上)ので、1施設のみで全疾患の確定診断を行うことは実際上不可能である。

したがって、各施設が互いに分担してして広くカバーする以外に方法はない。この意味でも今回の調査は有用なものになった。

今回この班研究を通じて

- ① DNA解析という先端的な技術を医療の場、特に心身障害研究の場でどう生かすか?
 - ② それにまつわる幾つかの問題をどう解決していくか?
- という課題を総合的に討論できる場を持つことができた。

《 資 料 1 》

遺伝性疾患への対応——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明確に一線を画していることである。

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、双生児問題などをも含めるのに対し、「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

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、集団遺伝学の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り込むことで、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・ショ一博士)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。

遺伝性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4,000あるが、このうち変異酵素(蛋白)の決定されているものは約200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(ハンチントン舞蹈病, Duchenne筋ジストロフィーなど)によって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や胎盤絨毛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



要約:厚生省心身障害研究「小児期の主な健康障害要因に関する研究」中、遺伝性疾患の発症・予防に関する調査,研究は「最近進展が著しいDNA解析の臨床応用についての検討と、遺伝相談調査を中心にして班構成を組む」ようにとの指示を得て、松田を班長として昭和60年に編成された。松田は研究班の発足にあたり基本方針(資料1)を定め、この方針に従って研究を推進するように各班員に求め、最終的には「研究内容の医療行政への還元」を目標とした。