

## 出生前診断における遺伝子診断の応用

(分担研究：遺伝性疾患をもつ小児の生活管理・指導に関する研究)

遠藤文夫, 松田一郎

**要約：**全国の大学病院の小児科・産婦人科 161施設を対象として出生前診断とそれに対する遺伝子(DNA)診断の現状について調査した。アンケートへは、76%の施設から回答を得た。その結果、88施設において何らかの形で出生前診断を行っており、そのうち16施設がDNA診断を応用し、対象疾患は18疾患に及んでいることが判明した。対象疾患・対象家族・検査方法・検査施設等に関し、何らかの規定を設ける必要性も考えられた。

**見出し語：**出生前診断, 遺伝子診断, DNA解析, RNA解析

### 【はじめに】

予後不良の遺伝性疾患の児を持つ親は、出生前診断に対する強い希望を持っている。しかし、現在本邦においては、欧米に比較して、出生前診断が広く行われているとは言い難い。一方で、近年の遺伝医学の進歩は目覚ましく、組み換えDNAの技術が出生前診断にも応用されてきている。しかし、DNA解析による診断にも限界がある。そこで、①本邦における出生前診断へのDNA診断の応用、②RNA解析の出生前診断の応用、の2点について検討してみた。本邦のDNA診断の現状は、アンケート調査によった。

### 【方法・対象】

全国の大学病院の小児科及び産婦人科を対象として、以下の設問に答えていただいた。調査対象は 161施設であった。

- ①出生前診断を行っているか?
- ②出生前診断にDNA診断を応用しているか?
- ③DNA診断の対象になった疾患と、その際用いたプローブは?

これらのDNA診断には、RFLP解析もしくは、欠失・突然変異の同定必要である。また、遺伝子DNAをPCR法で解析するためには、遺伝子構造をある程度明らかにしておく必要がある。そこで、出生前診断において、RNAの解析が実

際に応用可能かどうかについて検討した。

胎生 8~20週の胎盤から、Total RNAを抽出し、RNAから特異的プライマーもしくはランダムプライマーを用いてcDNAを合成した。ここで合成した一本鎖cDNAを目的に応じて増幅し、解析してみた。本研究では、オルニチントランスカルバミラーゼ、カルバミルリン酸合成酵素の2つの尿素サイクルを構成する酵素と、どの細胞にも発現されている、プロリダーゼ、ピルビン酸脱水素酵素、フマリルアセト酢酸分解酵素について検討してみた。

#### 【結 果】

アンケートに対し、調査対象の74%にあたる119施設から回答が寄せられた。その内訳を表1に示す。回答いただいた産婦人科のうち 83.6%、小児科のうち 64.9%が、何らかの形で出生前診断を行っていた。出生前診断を行っている施設の中で、16施設がDNA診断を取り入れていた。

対象疾患は12疾患に及んでいた(表2)。これらの中では、X染色体の異常に基づく性染色体性遺伝性疾患が主要な部分を占めていた。対象疾患と使用したプローブの組み合わせから見ると、RFLP解析と遺伝子欠失の検出が主な診断の根拠とされていることが推定された。少数の疾患で、突然変異の直接的な検出が試みられた。

今回、我々が行った、胎盤RNAの解析では、尿素サイクルを構成する酵素のうち、オルニチントランスカルバミラーゼのmRNAがPCRで増幅されることが判った。これは、胎生 8週から20週にかけて、すべての胎盤で検出された。プロリダーゼ、ピルビン酸脱水素酵素、フマリルアセト

酢酸分解酵素についても、mRNAが検出された。

#### 【考 察】

今回のアンケートは、大学病院のみを対象に行った調査ではあるが、何らかの形で出生前診断を行っている施設は、産婦人科を中心にして半数以上に上った。これは、出生前診断に対する家族の希望の強さとともに、医療機関側の関心の高さと診断技術の普及を示している。しかし、欧米における現状と比較すると、本邦においての出生前診断は未だの感が深い。ただし、最近の組み換えDNA技術の進歩とともに、遺伝子診断の応用が進んで来ていることも事実である。DNA診断の対象疾患の中では、筋ジストロフィー症と血友病が比較的多数見られた。他の疾患については、まだ一般化しているとは言えないし、患者数も前2者よりは少ない。

今後は、出生前診断全体についてはもとより、DNA診断についても、対象疾患・対象家族・診断技術のレベルなどに関して討論を深め、可能なところから基準作りを考えて行くべきかと思う。

出生前診断にRNA解析を応用して行くことに関しては、特にRT-PCRを用いる方法で微量のRNAを検出することが可能であった。特に、これまで胎盤には存在しないと思われていたオルニチントランスカルバミラーゼのmRNAを検出できた意義は大きい。尿素サイクル異常症の中でも頻度が高く、遺伝子解析が困難であった疾患なので、その実際的応用を考えていく価値があろう。

研究協力者

熊本大学

”

”

松浦稔展

原口洋吾

田上昭人

出生前診断を行っている施設の内訳

表 1.

出生前診断 施設	Yes	No	total
小児科	37	20	57
産婦科	46	9	55
その他	5	2	7
	88	31	119

DNA診断 施設	Yes	No	total
小児科	9	28	37
産婦科	7	39	46
その他	0	5	5
	16	72	88

表 2.

DNA診断の対象疾患

	施設
デュシャン型筋ジストロフィー症	4
ベッカー	1
血友病A	4
性別診断	2
21ヒドロキシラーゼ欠損症	3
フェニルケトン尿症	1
ゴーシェ症	1
色素性乾皮症	2
低ホスファターゼ	3
レッシュナイハン	2
慢性肉芽腫症	1
筋緊張型筋ジストロフィー症	2
オルニチントランスカルバミラーゼ欠損症	1



## 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:全国の大学病院の小児科・産婦人科 161 施設を対象として出生前診断とそれに対する遺伝子(DNA)診断の現状について調査した。アンケートへは、76%の施設から回答を得た。その結果、88 施設において何らかの形で出生前診断を行っており、そのうち 16 施設が DNA 診断を応用し、対象疾患は 13 疾患に及んでいることが判明した。対象疾患・対象家族・検査方法・検査施設等に関し、何らかの規定を設ける必要性も考えられた。