

厚生科学研究

ヒトゲノム・遺伝子治療研究事業

家族性遺伝性疾患の解析のための情報・検体の
集積分配ネットワーク構築に関する研究

平成10年度研究報告書

平成11年 3 月

主任研究者 鈴 森 薫

名古屋市立大学医学部産科婦人科学教室

厚生科学研究ヒトゲノム・遺伝子治療研究事業

家族性遺伝性疾患の解析のための情報・検体の 集積分配ネットワーク構築に関する研究

平成10年度研究報告書

総括研究報告

鈴森 薫

名古屋市立大学医学部産科婦人科、教授

分担研究者報告

千葉喜英

国立循環器病センター周産期科、部長

名取道也

国立大蔵病院臨床研究部、部長

堀尾裕幸

国立循環器病センター研究所疫学部、室長

石川睦男

旭川医科大学産婦人科、教授

佐藤昌司

九州大学医学部附属病院周産母子センター、助手

下山豊

国立大蔵病院外科、医員

由谷親夫

国立循環器病センター臨床検査部、部長

種村光代

名古屋市立大学医学部産科婦人科、助手

戸田達史

東京大学医科学研究所ヒトゲノム解析センター、助教授

羽田明

旭川医科大学公衆衛生学、教授

清水宏

慶應義塾大学医学部皮膚科、助教授

孫田 信一

愛知県心身障害者コロニー発達障害研究所遺伝部、室長

遠藤文夫

熊本大学医学部付属病院小児科、教授

大橋博文

埼玉県立小児医療センター内科、医長

田中一

信楽園病院神経内科、医長

厚生科学研究費補助金（ヒトゲノム・遺伝子治療研究事業） 総括研究報告書

家族性遺伝性疾患の解析のための情報・検体の集積分配ネットワーク構築に関する研究
主任研究者 鈴森 薫 名古屋市立大学医学部産科婦人科学教室教授

<研究要旨>

ヒト遺伝子・染色体分析技術、胎児形態診断手技、胎児由来細胞採取技術の進歩に呼応し、遺伝情報、環境因子、形態情報により標識された病的胎児の個体情報を集配するデータバンクと胎児由来細胞の検体バンクを構築する。情報の登録及び検体の集配規模は全国レベルとし、各地方、地域に分担研究者あるいは協力者が所属する地方・地域拠点施設を置く。情報ネットワークを用いて、世界及び日本のヒト遺伝子・染色体分析、胎児形態診断の情報を広く生殖医療、周産期医療の現場に公開し、本研究班の存在を認知させる。地方拠点施設では症例登録を行い、家系情報、環境、形態情報で登録された病的胎児の胎児由来細胞を採取する。胎児の個体情報と検体は、データバンク（国立循環器病センター）と検体バンク（名古屋市立大学）より診断・解析目的に応じて全国の遺伝子解析、胎児形態診断、胎児環境因子分析を行う分担研究者、研究協力者に配布される。なお、十分なインフォームドコンセントと個体情報についての秘守義務を十分に討議し実行する。まず平成10年度は、個体標識情報と検体の収集のため、多数の研究分担者、協力者とともに全国レベルのネットワークを構築し、過去の症例を用いシミュレーションをおこなった。データおよび検体バンク、集配システムについても準備が整った。今後、各研究者は本システムを実際に利用し、遺伝子解析をはじめとする個別研究をすすめ、さらに、今後の周産期医療への関わりと診療形態の予測、胎児管理・治療、早期療育への可能性を検討し、医療行政への提案を行う。

<分担研究者>

千葉喜英：国立循環器病センター周産期科、部長

名取道也：国立大蔵病院臨床研究部、部長

堀尾裕幸：国立循環器病センター研究所疫学部、室長

石川睦男：旭川医科大学産婦人科、教授

佐藤昌司：九州大学医学部附属病院

周産母子センター、助手

下山豊：国立大蔵病院外科、医員

由谷親夫：国立循環器病センター臨床検査部、部長

種村光代：名古屋市立大学医学部産科婦人科、助手

戸田達史：東京大学医科学研究所

ヒトゲノム解析センター、助教授

羽田明：旭川医科大学公衆衛生学、教授

清水宏：慶應義塾大学医学部皮膚科、助教授

孫田 信一：愛知県心身障害者ユニ-

発達障害研究所遺伝部、室長

遠藤文夫：熊本大学医学部附属病院小児科、教授

大橋博文：埼玉県立小児医療センター内科、医長

田中一：信楽園病院神経内科、医長

A. 研究目的

胎児由来細胞による遺伝情報の解析や発生過程の環境因子の評価を、広範な研究協力の元を実施するための情報・検体の集配システムを構築する。本システムを用いて胎児病や胎芽・胎児死亡素因の広範な解明を行うとともに、先天性疾患、家族性疾患にかかわるヒト胎児遺伝子、胎芽胎児形態学研究の世界的情報、およびわが国における研究実施施設を、広く周産期医療施設へ知らしめる情報ネットワークを構築し、生殖医療の現場にリアルタイムに正しい情報を伝えることを最終目標とする。本研究は患者への十分な説明と同意の上に行われるものであり、日本産科婦人科学会、人類遺伝学会をはじめとする日本医学会分科会、及び関連組織の倫理規定の元に推進する。

B. 研究方法

遺伝子・染色体診断研究状況の調査は主任研究者；鈴木と分担研究者；下山、由谷、種村、戸田、羽田、清水、孫田、遠藤、大橋、田中と、遺伝子研究にかかわる研究協力者が担当する。

個体標識情報と検体の収集：胎内で形態診断がなされた先天性疾患、もしくは流・死産した胎芽・胎児由来細胞（以下検体）を、家系、環境、形態情報と共に集積する。胎児異常の診断、検体の採取、個体標識情報の収集は、各地方ごとに設ける地方・地域拠点施設の周産期部門が担当する。主任研究者；鈴木は中部地区、分担研究者；佐藤は九州地区、千葉は近畿地区、名取は関東地区、石川は北海道地区の地域拠点施設の運営にあたる。他の地方、地域については研究協力者を配置する。なお、検体バンク用に分担研究者；孫田、大橋は患者細胞株を B リンパ芽球様細胞株樹

立法にて樹立する。

データバンクと検体バンク：データバンクに家系、環境、形態情報で標識登録された胎芽・胎児由来細胞、DNA は、検体バンクに保管され、遺伝子、形態、環境因子を研究する研究者に配分され解析される。解析されたデータもデータバンクに保管される。データバンクのホストコンピュータには国立循環器病センター研究所のコンピュータ、情報回線は ISDN 回線を使用する。データバンクの設計構築は分担研究者；名取があたり、システムの立ち上げ、情報回線の整備、システムの保守管理は分担研究者；堀尾が担当する。検体バンクは名古屋市立大学医学部産科婦人科に置き、主任研究者；鈴木と分担研究者；種村が管理する。検体集配システムは分担研究者；千葉、種村が設計する。なお、主任研究者；鈴木と分担研究者；由谷、羽田、名取、種村により、日本産科婦人科学会、人類遺伝学会をはじめとする日本医学会分科会、及び関連組織の倫理規定をふまえ本研究用のインフォームドコンセント用紙を作成し、関連施設の倫理委員会に提出し検討を依頼する。

追跡情報：死亡児や死亡胎芽・胎児については剖検、先存児は乳児期まで追跡調査を行う。これには地方・地域拠点病院の元に定点観測病院を依頼する。追跡情報は実時間でデータバンクに登録される。

C. 研究結果

データバンクのホストコンピュータには国立循環器病センター研究所のコンピュータ、回線はセキュリティを重視して ISDN 回線による直接ダイヤルアップとし、各研究者が日々利用しているパソコンを端末とするネットワークを構築した。平成10年度は過去の症例を参考にバンク登録のシュミレーションを行った。さら

に、検体と情報の収集・保存のための倫理に関するインフォームドコンセント用紙（添付）、検体の採取や集配、解析の潤滑化を図るために検体採取・輸送マニュアル、疾患分野ごとの遺伝子解析専門家リストを作成した。なお、バンクのシュミレーション結果を参考に検体バンクを名古屋市立大学産科婦人科研究室内に設置した。患者細胞からのBリンパ芽球様細胞株樹立とその管理は愛知県コロニーと埼玉県立小児医療センターにて行うこととし、既に検体収集を開始している。

1389、1998年

鈴森薫、出生前遺伝子診断、77（6）、595-600、1998年

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

D. 考察

既存の症例をもとにしたバンクのシュミレーションにより検体バンクの構築がほぼ完成した。データバンクもほぼネットワークが完成し、いずれも臨床実用化が可能となってきた。今後、参加施設の増加や検体の多様化、症例数の増大などが想定され、各種マニュアルの改良も望まれる。なお、倫理規定についての討議や、インフォームドコンセントの徹底などについては、今後も常に検討してゆく必要がある。なお、各個別研究についても徐々にすすみつつある段階である。

E. 結論

ネットワーク、バンクの構築がほぼ完成し、臨床実用化が進んできているが、細かい手順についてはまだ改良を加え更新して、さらに円滑なバンク運営を図る必要がある。なお、遺伝子染色体解析、胎児形態診断、環境因子解析などの個別研究も次年度への継続課題である。

F. 研究発表

1. 論文発表

鈴森薫、遺伝疾患、産科と婦人科 11、1385-

遺伝子検査について

病院では、厚生省厚生科学研究「家族性遺伝性疾患のための情報・検体の集積分配ネットワーク構築に関する研究」研究班（主任研究者：鈴木 薫）のメンバーとして、遺伝性疾患の遺伝子検査と、より正確な診断法や新しい治療法の開発を目的とした遺伝子に関する研究を行っています。

近年の進歩により、一部の疾患に関する遺伝子検査は簡便で確実に診断できる方法として一般的になってきたものも少なくありません。しかし通常の検査とは異なり、家族についての情報や本人の将来の病気の可能性までわかることもあります。遺伝子の違いは狭い意味での遺伝性疾患ばかりではなく、健康な人の間でもみられ（遺伝子多型といいます）、中には高血圧、糖尿病のような病気への罹りやすさに関係するものもあることがわかってきました。そのため、検査に際しては個人のプライバシーを最大限に保護する必要があります。今回の遺伝子検査の結果は、重要な個人情報の一つですので被検者の人権擁護の観点から厳重に保管され秘密は守られます。

この遺伝子検査は、従来の検査では判断できなかったことが明らかになり、それがよりよい治療法につながる可能性をもっています。病気の診断や治療法の研究には、遺伝子に関する体系的な基礎研究が不可欠です。私たちは、個人のプライバシーを最大限に保護して、遺伝子研究が合理的かつ道徳的に行われるためのネットワークの作成を目指しています。

検査のために採取が必要なものは（血液・組織）で、細胞として保存したり、DNAを取りだして、病気に関係すると思われる遺伝子の変化を調べます。この検査を受けるかどうかは、ご自身の自由意志によるものであり、強制されるべきものではなく、またこの検査を受けないことにより、本来の医療などに影響することはありません。また、検査の重要性を理解されてもその結果を知りたくないことがあるかもしれません。検査の結果の説明を受けるかどうかもご自身の自由意志により、検査の目的と内容をよく理解された上で判断して下さい。また、検査中・検査後でも、検査の中止や検査内容の変更、関連説明を受けるなどの判断の変更は可能です。

なお、検査の結果は必ずしも早急にお伝えできるとは限りません。通常、（血液・組織）の採取から結果が出るまでに数週間が必要で、さらにその後の詳細な検討が必要になることがあります。

一般的な事項に関する説明

* 遺伝子とは

遺伝子とは、生き物の体を作る設計図に相当し、細胞の中に存在しています。父親と母親から半分ずつ受け継いだ遺伝子という設計図に従って、一個の受精卵から体の様々な部分が作られ、最終的にヒトの体ができあがります。また、完成された体の機能をうまくコントロールするのも遺伝子の役目です。この遺伝子の情報を通して、ヒトの生命が維持されます。

* 病気と遺伝子

ほとんど全ての病気はヒトの持つ因子（遺伝因子）と病原体、環境などの影響（環境因子）の両者が組合わされて起こります。これらのどちらかの原因が強く影響しているもの（狭い意味での遺伝病や結核などの感染症）もあれば、高血圧や糖尿病などの生活習慣病のように両者が複雑に絡み合って発症に至るものもあります。つまり遺伝因子は遺伝子の特徴に基づくものですが、遺伝子の違いがあればいつも病気になるわけではなく、環境因子との組合わせが重要である場合が多いのです。

* 遺伝性の病気

遺伝性疾患とは、遺伝子の異常が主因になっておこる病気をいいます。これには親が遺伝子の異常を持っていて、その異常が子に伝わる（いわゆる遺伝する）場合と、親の遺伝子には全く異常がないのに、精子や卵子の遺伝子に突然変異が生じて病気になる場合があります。また、身体の細胞の一部に遺伝子の異常が生じて、がんやその他の病気になることもあります。

しかし、遺伝子の異常がいつも病気になるわけではありません。人間には染色体が2本（1対）ずつあり、一本の染色体の遺伝子に異常があっても正常なもう一本の遺伝子が機能を補って病気にならないこともあります。また、遺伝子の異常が身体の機能異常につながらないこともあります。一方、食事などを含めた環境（外的因子）への反応の違いが遺伝子の性質によることもあり、一見遺伝性ではないように見える病気が遺伝子の違いに起因することもわかってきました。

* 遺伝子検査とは

特定の病気が遺伝子の異常によるものである可能性が高く、かつその病気の原因となる遺伝子がわかっている場合には、遺伝子検査によって診断を確定し、治療に有用な情報が得られる場合があります。また原因となる遺伝子がまだよくわかっていない場合には、その原因を突き止める医学的研究が進むことにより、将来病気の治療や対策がより良く行えるようになり、これを通して人間の遺伝に関する認識一般が深まります。

平成 年 月 日

様

説明者

遺伝子検査に関する承諾書

私は遺伝子検査の目的について医師から必要かつ適切な説明を受けました。また医学的研究のために、プライバシー保護を目的として個人を同定する情報とは切り離した上、検体の一部が下記検体保存施設から他の施設に送られ使用されることのあることを十分理解しました。この検体に対して医学的研究の目的のために遺伝子検査が行われることを承諾致します。

検査結果の説明を（受ける、受けない）ことについても説明を受け、その趣旨を十分理解し、承諾します。

平成 _____ 年 _____ 月 _____ 日

受診者名（本人が承諾に関して判断できないときは代理人）（自署）

氏 名 _____ 印（代理人の場合：患者との関係 _____）

検体保存施設

施設名 _____

施設住所 _____

電 話 _____

特記事項 _____

説明者（自署）

氏 名 _____ 職名 _____

病院名 _____

住 所 _____

電 話 _____ FAX _____

検体の（保存、使用、結果告知） についての（中止・変更）請求

私（検体提供者名）_____は、検体の保存、使用、結果告知について以下のように中止・変更したいので通知します。

_____ 検体を遺伝子検査に使用することを中止する。

_____ 検体の保存を中止する。

_____ 検体の診断的検査およびその為の保存は良いが
他の研究目的使用を中止する。

_____ 検査結果の告知を受けないことにする。

_____ 検査結果の告知を受けることにする。

_____年__月__日

検体提供者名（本人が承諾に関して判断できないときは代理人）（自署）

氏 名 _____（代理人の場合：提供者との関係 _____）

上記のごとく、検体の（保存、使用、結果告知）について、（中止・変更）する申し出がありましたので知らせます。検体の破棄または検体の使用許可を変更したことを証明する文書をお送り下さい。

説明者（自署）

氏 名 _____ 職名 _____

病院名 _____

住 所 _____

電 話 _____ FAX _____

医師用説明文書

遺伝子の検査を行う前に

厚生省厚生科学研究「家族性遺伝性疾患のための情報・検体の集積分配ネットワーク構築に関する研究」研究班（主任研究者：鈴木 薫、以下研究班と略します）では、より正確な診断、新しい治療法の開発のために分子遺伝学的研究（遺伝子研究）を行っています。近年の遺伝子検査・診断、遺伝子研究の進歩は目をみはるものがあり、簡便で確実に診断できる方法として一般的になってきたものも少なくありません。しかし、一方で、こうした遺伝子検査・研究は通常の検査とは異なり、患者本人はもとより家族についての情報も知ることになる上、さらに保因者診断、発症前診断にも用いられるなど、この研究の特殊性を十分理解する必要があります。すなわち、患者さんやご家族のプライバシーを最大限に保護する必要があります。一方、遺伝子検査は他の検査法では得られない情報を提供してより良い治療法の選択につながることもあります。また、病気の研究は遺伝子の異常を検出することから急速に進歩することが多く、新しい治療法を開発するための研究に遺伝子研究が不可欠であるのも事実です。最近の研究の進歩により、遺伝子の異常は特殊な遺伝性疾患のみに見られるものではなく、健康な人でも他の人と遺伝子の違い（多型）が見られ、多くは個々の顔や指紋が違うのとなんら変わらないことが明らかとなってきましたが、同時にそうした変化の中に病気の原因や発症に直接あるいは間接的に関係するものもあることも知られるようになりました。このガイドラインは、臨床の現場で患者さんに直接接している主治医の方々が、患者さんに対して、採血を含む生検材料による遺伝子検査・研究について説明し、これらの検査及び研究を実施し、その結果を患者さんの為に有効に使う目的のために、前もって患者さんから承諾を得る際に用いる「検査に関する承諾書」を補完するものです。

説明に関して

検査に関することについては、以下のことを患者さんまたは代理人の方に判りやすい言葉で丁寧に説明して、主治医（担当医）の署名した説明書を患者さんまたは代理人に渡し、写しを主治医（担当医）がカルテとともに保管します。代理人とは、原則として、患者さんご本人が検査の趣旨や結果を十分に理解出来ない時に、患者さんご本人の利益のために代弁出来る最近親者とします。ただし、対象が乳幼児や未成年の場合は医学的にみて必然性が高いときのみ限定し、意志決定ができない幼年者に対する代理人同意による遺伝子検査は原則として控え、成年になってから改めて説明を行うようにする。

説明の手順

- 1) 遺伝子の検査の意義や限界、結果の解釈などの検査自体に関する説明をします。病理・生化学検査と遺伝子検査とを、明確に区別して説明して下さい（特に遺伝子検査の特殊性を十分説明して下さい）。主治医（担当医）は個別に別添の説明書を用意してください。こうした説明書を利用して、患者さんの病気のこと遺伝子検査との関係（遺伝子の名前、種類、また何がどこまで分かるのか）、結果と治療との関係を説明します。
- 2) 検体保存施設
検体保存施設は、承諾書に記入することとします。
- 3) プライバシーは最大限守られる

患者さんの氏名や患者番号などの患者さんを特定できる情報については秘密が守られるようになっていることを伝えることとします。

検査結果の説明

検査結果は、検査実施者から、検査の趣旨を説明した医師へ文書で知らされ、その医師は、前もって告知（説明）を希望しないと患者が選択されている場合、あるいは結果が得られた時点で改めて意志を確認し、主治医に対して告知（説明）を求めないと患者が選択された場合を除いて、患者に報告されることとします。（必要であれば、遺伝カウンセリングなどのサービスを受けられるようにして下さい。）

検体の保存の中止、使用内容の変更

検体の保存の中止、使用内容の変更は患者さん（または代理人）により随時行えるものとします。

文書の保管

文書の保管については、検査実施者が原本を保管し、説明した医師が写し1部をカルテに保管し、患者さんご本人（または代理人）が写し1部を保管することとします。

該当事項を「遺伝子検査に関する承諾書」に記入し、その上で、承諾をうけた項目を「承諾書」の指示に従って選択する。検査結果の説明を希望しない場合には「検査結果の説明を受けない」の欄を選択する。

承諾を得て、記入が終わったら、原則として患者名、医師名の氏名欄にそれぞれ自署、捺印する（印鑑のないときには自署のみ）ものとする。ここでいう代理人とは、原則として、患者さんご本人が検査の趣旨や結果を十分に理解出来ない時に、患者さんご本人の利益のために代弁出来る最近親者となります。

説明と承諾の確認事項

- 1) 遺伝子検査の意義、必要性、病気との関係の説明（一般論および各論）
- 2) 検査に関する事項（血液を用いるのか、何を用いるのか）、費用の説明
- 3) 検体の使用目的、保存についての説明
- 4) 検体保存施設の説明と記載
- 5) 検査結果の報告についての説明と、説明を受けるかどうかの選択
- 6) 検体の保存の中止、使用内容の変更がいつでも行えることの説明
- 7) 文書の保管についての説明
- 8) 患者名、医師名の署名、捺印

検体の保存の中止、使用内容の変更について

その場合、所定の様式に必要な事項を記入の上、自署と捺印（自署のみでも可）をしてもらい、説明した医師の自署及び捺印（自署のみでも可）を加えて、検査実施者に送ることとします。検査実施者は、医師に破棄報告書または使用許可変更書を返送し、医師が患者さんまたは代理人に知らせるものとします。

「本インフォームド・コンセントは国立循環器病センター倫理委員会において承認されであり、さらにその上で、一部改変したものである」

研究要旨； 家族性遺伝疾患の解析のための情報ネットワークの検証を目的にシミュレーション登録を行った。10施設より339例の登録があった。シミュレーション登録により、本研究班のデータバンクが機能できる事が証明された。検体バンクの能力として期待される検体数は、本班研究参加施設内からの集積として年間300件から500件と考えてよい。記述上若干のバイアス発生の可能性が存在したが改編が可能である。

A.研究目的

家族性遺伝疾患の解析のための情報ネットワークをスムーズに稼働させる事を目的にシミュレーションを行い、データ数、データの精度、記述上発生するバイアスを知る事を目的とした。

B.研究方法

本研究のために作成したデータ通信システムとデータファイルを用い、1998年に各施設で発生した胎児異常、母体疾患の症例登録を行った。

登録された症例は、本研究の目的である遺伝情報解析のためDNAを集積保存する事が必要であると各施設が判断した症例である。対象施設は分担研究者および研究協力者の産科施設とした。通信システムの開設が終了した施設はこれを用いてデータを送付し、未開設施設はフロッピーディスク郵送で対応した。データファイルへの記入項目は82項目であるが重複する項目は自動入力である。

C.研究結果

10施設より339例の症例がシミュレーション登録された。施設あたりの登録数は最大99例、最少3例であり、平均は33.9例であった。

児単独に登録の適応があるとされたのは339例中169例であり、母体疾患単独の適応は115例、母児ともに疾患があったものは53例、児と父に疾患があったもの、父母児に疾患のあったものが各1例ずつであった。同胞のに何らかの疾患がある登録例は11例であった。

児側に適応疾患がある例の分類内訳は循環器疾患91件、神経・筋疾患41件、消化器疾患34件、腎・泌尿器疾患33件、胎児水腫29件、外表奇形27件、染色体異常22件、呼吸器疾患17件、骨・軟骨疾患13件、代謝疾患1件、皮膚疾患1件、血液疾患1件、腫瘍なし、その他（IUGR、巨大児など）17件であった（延べ数、重複あり）。

母体疾患単独による登録の中で、循環器疾患41例、妊娠中毒症による登録は26例、糖尿病合併妊娠あ

るいは妊娠糖尿病は15例、神経疾患7例、代謝疾患6例、腎疾患6例、呼吸器疾患4例、家族性疾患3例、産科異常3例、染色体異常2例、その他2例であった。記入上のバイアスが発生する可能性がみられたのは、記述事項なし（空白）の部分にみられた「正常」「特記事項なし」などの記述である。これらはデータファイル検索時に問題が発生する。またファイルの自動処理過程で発生する空白データの混入も散見された。

D.考察

情報・検体バンク稼働に先立ち行ったシミュレーションでおおむね症例数の予測が可能となった。このシミュレーションに参加した施設の多くが紹介型のセンター機能を持った施設であったが、一施設は一般の開業産婦人科医院であり3例の登録数であった事から、対象施設を広げた場合の症例数も考察し得る。ただし、一般の市民病院クラスが対象施設に含まれていない事が今後の課題となった。施設によって登録した疾患の種類に偏りがあることも指摘される。一つにはそれぞれの施設により研究対象疾患が異なる事もあるが、将来の遺伝子診断に期待する対象疾患の偏りが表現されたのかも知れない。本研究の最終目的が広範疾患の遺伝子診断にある事を考えれば、施設間の意識の違いはむしろ歓迎されるであろう。

E.結論

シミュレーション登録により、本研究班のデータバンクが機能できる事が証明された。

検体バンクの能力として期待される検体数は、本班研究参加施設内からの集積として年間300件から500件と考えてよい。

データバンク作成上、特に検索方法において、記入上のバイアスが入る余地が若干認められたが記述方法の検討により改編が可能である。

厚生科学研究費補助金（ヒトゲノム・遺伝子治療研究事業）
分担 研究報告書

情報システム設計及びヒト遺伝子情報のあり方

分担研究者：名取 道也

国立大蔵病院臨床研究部

（研究要旨）遺伝情報、環境因子、形態情報からなる個体情報を集配するデータバンクを構築して、わが国における家族性遺伝性疾患解析のための情報・検体の集積分配ネットワークを構築するための基本思想及びハード面につき、プライバシー保護を前提に検討した。

A. 研究目的

家族性遺伝性疾患のための情報・検体の集積分配ネットワークの構築にあたり、一つ一つの症例の頻度が小さいためどのように症例を集積するか、またこれらの診療・研究情報の蓄積に当たりいかに患者の個人情報保護を確保するかは大きな問題である。本研究では、まず遺伝情報、環境因子、形態情報からなる個体情報を集配するデータバンクを構築するため電話回線を利用したデータ集積システムを構築し、これにともない大きな問題となる個人情報保護の方針を定めることを目的とした。

B. 研究方法

全国レベルにまたがる情報通信ネットワークにより接続された各研究班員のコンピュータと拠点におくデータベースサーバを結び、患者情報を効率的に収集するとともに、その検索が容易に行えるシステムを研究した。情報通信ネットワークとしてはインターネットを利用する方法が簡単であるが、セキュリティに対する考慮からPoint to Point による接続で且つ64 Kbpsの通信速度を確保できるISDN回線を利用することとし、回線を通る情報のプライバシー保護とセキュリティの確保を行った。なお上記思想に基づく実際の設計は堀尾分担研究者と共同で行った。

患者のプライバシー保護を含む倫理面での検討として、由谷、羽田、名取各分担研究者からなるグループにより国立循環器病センターにおける書式を基に本研究におけるガイドラインを起草し、倫理面での専門家である米本研究協力者に協力を依頼した。

C. 研究結果

集積されるべき適切なデータ項目数を検討し、

検体情報が発生した施設情報、プライバシー項目にあたる患者個人およびその関連情報、家族に関する情報、検体に関する情報、分娩に関する情報項目を決定した。なお検体が収集される施設と分析が行われる施設が異なる場合が多くあることを考慮し、インフォームドコンセントにも、この記述を含めた。現在18施設において本システムのもと、データベースサーバのある国立循環器病センターとの間で回線が接続され、常時情報の登録が可能である。また患者へのインフォームドコンセントの様式を含め、本研究のためのガイドラインを決定し各施設に配布した（別添）。

D. 考察

Point to Point による接続方式の採用により患者のプライバシー保護を十分に考慮し、かつ使いやすい構造のデータベースが作製された。なお一部の施設において、電話回線の新設に大きな困難を伴ったことは予想外であった。

E. 結論

日本における家族性遺伝性疾患解析のための情報・検体の集積分配ネットワーク構築のための情報を蓄積する遺伝子データベースの骨格を設計し併せて研究のためのガイドラインの設定を行った。

F. 研究発表

1. 論文発表

名取道也, 胎児の権利と母体の権利

東京母性衛生学会誌1998; 14: 11-13.

2. 学会発表

なし

G. 知的所有権の取得状況

なし

厚生科学研究費補助金（ヒトゲノム・遺伝子治療研究事業）
分担研究報告書

データバンクの構築と保守、集積データの数理解析に関する研究

分担研究者 堀尾裕幸 国立循環器病センター研究所 疫学部統計調査研究室 室長

研究要旨：日本における家族性遺伝性疾患解析のための情報・検体の集積分配ネットワーク構築を行うための情報システムを設計・開発しWebベースでの情報交換を実現した。

A. 研究目的

遺伝情報、環境因子、形態情報からなる病的胎児の個体情報を集積するデータバンクを構築して、日本における家族性遺伝性疾患解析のための情報・検体の集積分配ネットワーク構築を行うためのデータバンク、集積データの数理解析のためのシステムを構築する。これを各研究班員のデータ入力負荷を最小限で行えるように実現することを目的とする。

B. 研究方法

分担研究者である国立大蔵病院臨床研部長名取道也の研究成果をふまえ、それを実現するためのハードウェア・ソフトウェアを用意して、ネットワーク型の遺伝子データベースを構築した。その概念図を図1に示す。各研究班員は各自のパソコンをISDN回線またはPHSによるPIAFS通信により、循環器病センター研究所におかれた遺伝子データベースサーバにアクセスする。このとき、サーバ側のルータでは発信番号とパスワードによるセキュリティチェックを行なった。さらに、発信元へのコールバックを行うことにより、セキュリティをより強固なものにした。

サーバで使用するデータベースソフトはファイルメーカープロを利用し、これをWWW (World Wide Web)のHTML形式で表示させ、データベース項目の入力もこのWebページに入力することで、操作性の煩雑化を回避させるた。各班員が使用するソフトウェアはWebブラウザとして汎用的なNetscapeをデータの入力とデータベースの検索に利用した。

C. 研究結果

WebブラウザのNetscapeを用いることにより、操作性をインターネットのホームページの表示と検索の手順に沿った形での遺伝子データベースの入力と検索が可能システムを作ることができた。また、セキュリティに関するファイアウォールを強化す

ること、ならびに、ISDNを使ったイントラネットとして、全国規模にまたがるネットワークを構築することにより運用することができるようになった。

D. 考察

集積されたデータを自動的に統計処理して結果が班員にフィードバックがかかるシステムの開発が必要になり、今後の課題として残されている。

E. 結論

当初の目的である遺伝子データベースの作成のための全国レベルのシステムを、操作性のすぐれたWeb形式で行えるシステムを構築することができた。

F. 研究発表

なし

G. 知的所有権の取得状況

なし

各メンバーのパソコン

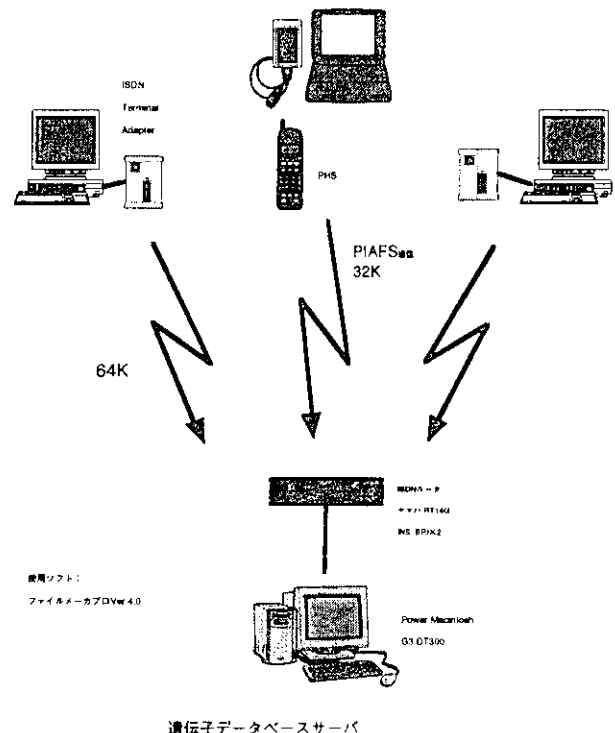


図1. 遺伝子データベースの概念図

家族性遺伝性疾患の解析のための情報検体の集積配分ネットワーク構築に関する研究

分担研究者	石川睦男	旭川医科大学産婦人科教授
研究協力者	山下剛	旭川医科大学産婦人科
	田熊直之	旭川医科大学産婦人科
	石郷岡哲朗	旭川医科大学産婦人科

研究要旨

ヒト遺伝子・染色体分析技術、胎児形態診断手技、胎児由来細胞採取技術の進歩に呼応し、病的胎児および家族性疾患の予想される妊婦らの個体情報を集積するデータバンクと胎児由来細胞を主とする検体バンクを構築する。これを全国レベルでネットワークとし、保守された情報と検体の速やかかつ効率的な運用によって、周産期における家族性遺伝性疾患の解析を行う。

A. 研究目的

周産期における病的な妊娠分娩に伴う異常胎児およびその付属物を検体として、参加施設より遠隔にアクセス可能な遺伝子、染色体及び家族の情報などを含んだデータバンクを構築する。さらにここに集積されたデータを利用することにより、表現系の異常としての流産ないし奇形と、遺伝子および染色体異常との間に何らかの関連づけが想定できる場合には、ヒト遺伝子、染色体分析技術を導入してデータバンクより取り寄せた検体の遺伝子、蛋白あるいは染色体の解析を行い、既知あるいは未知の疾患に対する発症メカニズムの解析や新たな治療方法の提案を試みるものである。よって、我々は（１）“家族性遺伝性疾患の解析のためのネットワーク”の北海道地方における中核施設として流産ならびに異常胎児およびその家族に関する検体の集積と分配を行い、同時に検体及び付随する情報の管

理と保守を確立し、地域拠点施設の運営に当たる。また収集されたデータを解析することで、（２）周産期初期における発生異常の要因として、初期発生に関わる転写因子群の異常と流産あるいは奇形に関する研究（主にLIMおよびその関連遺伝子）を予定している。また（３）臍帯の異常を伴う胎児奇形の検体を解析して、臍帯や胎盤の発育異常および位置異常と発生関連遺伝子の役割を解析する。さらには（４）女性外性器の発生異常と考えられるロキタンスキー症候群における原因あるいは関連遺伝子の同定についても試みる予定である。

B. 研究方法

（１）ネットワーク形成に関しては全国の各地方ごとに設けられた地方・地域拠点施設として、a. 個体標識情報の収集とデータバンク登録、およびその情報の保守を、b. 検体

の収集および検体バンクを通じての分配を行いネットワークを構築する

(2) 遺伝子解析に関しては、まず他の動物種で明らかになった遺伝子配列の一部をプローブとして、PCR ないしはハイブリダイゼーション方を用いてヒトにおける相同遺伝子を決定し、流産検体あるいは奇形胎児の一部を用いて、目的遺伝子の配列の異常の有無について PCR-SSCP 法及びシーケンス法にて検討する。想定される遺伝子が特定されていない場合は、他施設と共同で研究を行い染色体の欠失の有無を検索し、これが認められれば、その部分をカバーする既知の DNA プローブを用いて遺伝子の単離を試みる (positional cloning)。

C. 研究結果

(1) ネットワークの構築

データベースの作成および集配・分配システムの実行をした。検体採取に伴うプライバシーの保守のため、本研究実施に必要な説明書および承諾書の作成と倫理委員会により承認されたインフォームドコンセント規定を作成し、検体採取した。(本年度は上述のシステム構築の初年度のため、構築後に検体の採取を行い登録したのは 3 月 21 日現在 Cystic Hygroma の子宮内胎児死亡 (16 週) の一例である)

(2) 遺伝子解析

本年度は検体収集システムの構築がスタートして検体の収集が始まったばかりのため、その解析は次年度より行われる予定である。しかしながら予備的な結果として、当科では発

生に関与する転写因子の一つである LIM および LIM 関連遺伝子のマウスにおける構造解析、機能解析を進め、これらの遺伝子が発生初期での胚の前後軸の形成とりわけ頭部顔面の形成に深く関与することを明らかにした。また下垂体を含む内分泌細胞および一部の神経細胞の発生にも深く関与していることが示された。これらの遺伝子が種を越えて保存されていることから、ヒトでの遺伝子座に対応する染色体の欠失を伴う奇形症候群との関連が注目され、解析が待たれるところである。

D.E. 考察および結論

本研究班の主要な目的の一つである情報検体の集積配分ネットワークの構築は、我々により、北海道地区ですでに稼働を始めた。また、これらのデータの蓄積により、標的としている胎児異常の要因となる遺伝子異常の解析も十分可能であると考えている。

F. 研究発表

1. 論文発表

Yamashita T, Moriyama K, Sheng HZ, Westphal H. Lhx4, a LIM homeobox gene. *Genomics* 1997 Aug 15;44(1):144-6.

Yamashita T, Agulnick AD, Copeland NG, Gilbert DJ, Jenkins NA, Westphal H. Genomic structure and chromosomal localization of the mouse LIM domain-binding protein 1 gene, Ldb1. *Genomics* 1998 Feb 15;48(1):87-92

Takuma N, Sheng HZ, Furuta Y, Ward JM,
Sharma K, Hogan BL, Pfaff SL, Westphal H,
Kimura S, Mahon KA. Formation of Rathke's
pouch requires dual induction from the
diencephalon. *Development* 1998
Dec;125(23):4835-40

2、学会発表

石郷岡哲朗、石川睦男他、胎児超音波検査に
て臍帯周囲腫瘍及び十二指腸閉鎖を疑い、生
後臍帯潰瘍と高位小腸閉鎖を認めた一例。
1998年 第21回 日本産科婦人科 ME 懇
話会

厚生科学研究費補助金（ヒトゲノム・遺伝子治療研究事業）
分担研究報告書

家族性遺伝性疾患の解析のための情報・検体の集積分配
ネットワーク構築に関する研究
－胎児環境因子と形態の研究：胎児循環動態からみた
疾病双胎胎児の病態形成に関する検討－

分担研究者 佐藤 昌司

九州大学医学部附属病院周産母子センター助手

研究要旨

胎児の心動作および末梢循環動態の観察を介して、疾病双胎胎児を識別すること、および疾病双胎の循環動態の特徴と予後を明らかにすることを本研究の目的とした。対象は、妊娠24週から40週までに分娩に至った双胎妊娠71例である。胎児循環動態の指標として、右心室拡張終期径(EDD)、右心室収縮率(FS)、臍帯動脈 Resistance Index(RIUA)および尿産生率(UPR)を設定し、これらを変数としてクラスタ分析を行った。得られた各々のクラスターにおける指標の特徴を抽出し、臨床所見を比較した。その結果、双胎胎児は3つのクラスターに分類された。各々のクラスターの子宮内循環動態の特徴は、クラスター1(C1)：大きい方の児(L児)において、他のクラスターに比してEDDが有意に高値、FSおよびUPRが有意に高値であり、小さい方の児(S児)においてRIUAが高値、UPRが低値、クラスター2(C2)：S児において他のクラスターに比べてRIUAが高値、クラスター3(C3)：いずれの指標も正常範囲であった。分娩時妊娠週数は、C1がC3に比較して有意に早期であった($p<0.05$)。出産体重は、C1のL児がC3のL児に比較して有意に小さく($p<0.05$)、C1のS児およびC2のS児は、C3のS児に比較して有意に小さかった($p<0.05$)。新生児死亡は、C1がC2およびC3に比較して有意に高く($p<0.05$)、死因は、C1では心不全あるいは腎不全であり、一方、C2およびC3では呼吸不全であった。SGA児およびDiscordancyの頻度は、C1およびC2が、ともにC3より有意に高頻度であった。臍帯血Hb値に5g/dl以上の差を認めた症例は、C1は他のクラスターより高頻度であった($p<0.05$)。以上の成績から、1)胎児循環動態の観察を介して、双胎胎児は三つの群に識別可能であること、2)子宮内でL児に心機能不全と腎血流量の増大を呈し、かつ、S児に腎および胎盤循環不全を認める群、ならびにS児にのみ胎盤循環不全を呈する二つの疾病双胎群が存在することが明らかとなった。

A. 研究目的

多胎妊娠は、早産、双胎間輸血症候群などの多胎特有の胎児・新生児合併症を有するハイリスク妊娠である[1,2]。一方、近年の胎児診断法の進歩を背景に、子宮内で疾病胎児における循環動態の偏位が捉えられるようになってきた[3,4]。こうした背景から、今回、胎児の心動作および末梢循環動態から双胎妊娠を群別すること、ならびに児の

転帰との関連から、双胎胎児群間の臨床像の特徴を検討し、疾病双胎胎児を抽出することを目的として研究を行った。

B. 研究方法

1. 研究対象

対象は、当科で妊娠・分娩管理を行い生産に至った双胎妊娠71組、142例の胎児である。分娩週

数は、妊娠 24 週から 40 週、出産体重は、255g から 3,180g であった。すべての症例で研究に対する説明を行い同意を得た。

2. 研究方法

(1) 心動作および末梢循環動態の測定

心動作および末梢循環動態の指標として、右心室拡張終期径(EDD)、右心室収縮率(FS)、臍帯動脈血流波形の Resistance Index(RIUA)および胎児尿産生率(UPR)を設定した。

a. EDD および FS : 胎児心の四腔断面を求め、両房室弁直下の心室中隔に直行する径線で超音波Mモード記録を行い、この記録から右心室の EDD および FS を求めた[5]。

b. RIUA : 超音波パルスドプラー法を用いて、羊水中に浮遊する臍帯が可及的に直線状に描写される断面を選び、その部位において計測した血流波形から RI 値(RIUA)を算出した[6]。

c. UPR : 超音波電子スキャンによって観察される胎児膀胱を楕円体とみなし、互いに直行する三径線の計測値から膀胱容量を推定した。ついで、5分毎の膀胱容量の推移から 60 分間当たりの尿産生率(UPR)を求めた[7]。

解析にあたっては、分娩 10 日以内に得られた測定値を解析に用いた。使用した機器は Toshiba SSA-270A である。

(2) 統計学的解析

得られた各指標を、当該妊娠週数の単胎例の分布[1,21,23]を参照して、次式を用いて偏差値に変換した。

$$\text{偏差値} = (\text{実測値} - \text{当該週数の平均値}) / \text{当該週数の標準偏差}$$

得られた偏差値を変数として重心法によるクラスター分析[8,9]を行い、統計学的群化を行った。次いで、各々のクラスターにおける特性をみるために、偏差値をクラスター間で比較した。

(3) 各クラスターにおける臨床像に関する検討

児のプロフィールとして、分娩時妊娠週数、出

産体重、新生児死亡の頻度ならびに死因、SGA 児、Discordancy[10]ならびに Hb 差が 5 g/dl 以上であった症例の頻度について、クラスター間で比較した。

統計学的検討には、Kruskal-Wallis 検定、Mann-Whitney U-test および Fisher の直接確率法を用いた。

C. 研究結果

1. クラスター分析による群化 (図 1)

対象例は 3 群に分類された。

2. 各クラスターにおける循環動態の指標の比較 (図 2)

EDD は、クラスター 1 (C1) の L 児 (3.79 ± 2.14) において、他のクラスターに比較して有意に高値であった ($p < 0.01$)。FS は、C1 の L 児 (-6.69 ± 1.43) において C1 の S 児、クラスター 2 (C2) およびクラスター 3 (C3) に比較して有意に低値であった。RIUA は、C1 の S 児 (2.79 ± 2.41) および C2 の S 児 (4.57 ± 2.37) において、他のクラスターに比較して有意に高値であった ($p < 0.05$, $p < 0.01$)。UPR は、C1 の L 児 (2.23 ± 2.33) が、他の群に比較して有意に高値であった ($p < 0.01$)。また、C1 の S 児 (-1.91 ± 0.77) および C2 の S 児 (-1.01 ± 1.04) が、C3 の L 児および S 児に対して有意に低値であった ($p < 0.01$)。

3. 各クラスターにおける臨床像の特徴

(表 1)

(1) 分娩時妊娠週数 : 分娩時妊娠週数は、C1 では 28.2 ± 1.3 週、C2 で 33.1 ± 4.0 週、C3 で 35.4 ± 3.2 週であり、C1 は C2 および C3 に比較して有意に早期であった ($p < 0.05$, $p < 0.01$)。

(2) 出産体重 : 出産体重は、C1 の L 児が $1,189 \pm 125$ g、S 児が 747 ± 162 g、C2 の L 児が $1,977 \pm 508$ g、S 児が $1,200 \pm 582$ g、C3 の L 児が $2,265 \pm 560$ g、S 児が $2,007 \pm 558$ g であった。C1 の L 児は、C3 の L 児に比較して有意に小さく ($p < 0.05$)、C1 の S 児および C2 の S 児は、C3 の S 児に比較して

有意に小さかった($p<0.01$)。

(3) 新生児死亡：新生児死亡数は、C1、C2 および C3 が各々11例、4例および2例で、C1が他の群に対して有意に高い死亡率であった($p<0.05, 0.01$)。死因は、C1の11例のうち6例が心不全で、これらはすべてL児、他の5例は腎不全で、これらはすべてS児であった。C2およびC3の死因は、いずれも呼吸不全であった。

(4) SGA 児の頻度：SGA 児の頻度は、C1(5/12:41.7%)およびC2(10/20:50.0%)において、C3(6/55:10.9%)に比較して高頻度であった。

(5) Discordancy：Discordant twinの頻度は、C1(5/6:83.3%)およびC2(8/10:80.0%)において、C3(6/55:10.9%)に比較して高頻度であった。

(6) Hb 差を有する症例：臍帯血Hb値に5 g/dl以上の差を認めた症例は、C1のみに3例(3/6:50.0%)みられ、C2およびC3には認められなかった。

D. 考察

今回、双胎胎児の心動作および末梢循環動態の指標をクラスター分析を用いて統計学的に分類した結果、双胎胎児は少なくとも3つのクラスターに分類されることが明らかとなった。

クラスター1における心機能の特徴として、L児でEDDの有意な増大およびFSの有意な低下が挙げられる。このことは、本群のL児は子宮内で心機能不全の徴候を呈していたことを示唆する[11]。一方、UPRはL児で上昇、S児で低下を示していた。Kirshonら[12]は、双胎妊娠において、一方の児に尿産生率の増加を、他方の児に尿産生率の低下を示す症例があることを報告している。彼らによれば、尿産生率の増加した児は、双胎間輸血症候群に起因した受血児であり、このような児は腎血流量の増加を反映して尿量が増加しており、心不全のために高率に死亡するという。一方、Naeyeら[13]は、病理学的な観点から、双胎間輸血症候群の受血児には心拡大と腎系球体の

過形成を、他方、供血児には腎系球体の萎縮を認めたと報告し、これらの形態変化は当該臓器に対する血流量を反映していると述べている。これらの報告を参照すれば、クラスター1における尿産生率の異常の背景には、L児の腎血流量の増大およびS児の腎血流量の減少が存在することが考えられる。加えて、本群のS児においては、臍帯動脈RI値が高値を示していた。単胎妊娠において、臍帯動脈RI値上昇例では、高率に低酸素血症を認めることはよく知られている[14]。以上から、クラスター1のS児には腎および胎盤循環不全の両者が存在すると考えられる[4,15]。

クラスター1の臨床像の特徴は、他の群に比べて分娩時妊娠週数が早期であること、出産体重が小さいこと、ならびに新生児死亡およびSGA児の頻度が高いことであった。児の死因は、L児が心不全、S児が腎不全によるものが大部分であった。以上の成績から、クラスター1は、L児に心不全の腎血流量の増加が存在し、S児に腎および胎盤循環不全の存在する、双胎間輸血症候群に類似した群であると考えられる。そして本群では、臨床的に早産、低出生体重児の頻度および発育遅延の程度が高度であり、予後不良の疾病双胎群であることを示している。

クラスター2の胎児循環動態の特徴は、S児のみに有意に臍帯動脈RI値が高値であったこと、ならびにEDD、FSおよび尿産生率には両児ともに異常を認めなかったことである。この事実は、本群ではS児のみに胎盤循環不全が存在し、一方、L児の胎児循環には異常がみられないことを示している。単胎妊娠においては、子宮内発育遅延例で高率に臍帯動脈RI値の上昇を認めること、ならびに臍帯動脈RI値が上昇した症例では、病理学的に胎盤血管床の減少が存在することが報告されている[16]。さらに、本群の臨床像では、S児の全例ともSGA児であり、また、Discordancyの頻度も有意に高かった。この成績は、本群がS児のみに胎盤循環不全および子宮内発育遅延を