

特定疾患遺伝子ヘテロ保因者に着目した老化性疾患の抑制に関する地域長寿保健システムの構築

(課題番号: H11-長寿-010)

平成11年度厚生科学研究費補助金(長寿科学総合研究事業)
総括研究報告書・分担研究報告書

平成12年 3月

主任研究者 小泉昭夫 (秋田大学医学部衛生学教授)

分担研究者 本橋豊 (秋田大学医学部公衆衛生学教授)

立身正信 (岩手医科大学衛生学公衆衛生学助教授)

大浦博俊 (東北大学大学院・医学研究科・小児科助教授)

厚生科学研究費補助金（長寿科学研究事業）
総括研究報告書

主任研究者 小泉 昭夫 秋田大学医学部衛生学講座

研究要旨：稀な常染色体劣性疾患であっても保因者の頻度は数百名から数十名に一名の割合で存在することが考えられる。我々は、このように多数存在すると思われる種々の遺伝子異常のヘテロ保因者における健康リスクを、加齢および遺伝的変異の両面から評価した。また、これら遺伝子異常による健康リスクをマクロ的に評価する目的で、LPI を例にとり多発地域における死亡構造に与える影響を他の地域と比較し分析した。これら遺伝的要因の解析に欠かすことの出来ない要件として倫理的問題の解決がある。我々は、アイスランド、イギリス、米国、フランスを例に倫理的問題を考察した。

小泉 昭夫（秋田大学医学部衛生学講座・教授）（主任研究者）

本橋 豊（秋田大学公衆衛生学講座・教授）（分担研究者）

立身 政信（岩手医科大学衛生学公衆衛生学・助教授）（分担研究者）

大浦 敏博（東北大学大学院・医学研究科・小児科学・助教授）（分担研究者）

A. 研究目的

我々の研究目的は以下の3点である。

1) 比較的稀な劣性疾患のヘテロ保因者の加齢による健康リスク：地方の高齢化が進行している地域では外部からの人口流入は少なく江戸時代の社会的隔離による遺伝的隔離を温存している可能性が強い。我々は、東北地方で発症が報告される6つの先天性代謝性疾患を対象に、ヘテロ保因者の健康リスクを

明らかにするために遺伝疫学的検討を行った。

2) 高密度ヘテロ保因者による疾病構造の影響

3) 倫理問題

B. 研究方法

1) ヘテロ保因者の加齢による健康リスク：我々は、地方で創始者効果の認められる Wolfram syndrome (WS), Lysinuric protein intolerance (LPI), Systemic carnitine deficiency (SCD), Hartnup disease (HD)、および Fanconi-Bickel 症候群のヘテロ保因者に注目し検討した。

2) ヘテロ保因者の高密度地域における疾病構造の影響：平成6年岩手県衛生年報等の岩手県統計資料、所管保健所の衛生統計資料を用いて以下の検討を

した。

1) 死亡統計から見た平均余命の統計的分析

2) 社会的関連要因に係わる調査

特に、社会的関連要因の調査にあたっては、家庭訪問を含めた聞き取り調査を行った。

3) 各国の倫理規定の検討：アイスランド、英国、フランス、アメリカの遺伝子倫理問題に関する法律上の条項を検索し現状および社会背景を検討した。

1)の調査において用いられた研究プロトコールについては、すべて秋田大学倫理委員会の承認を得ている。また遺伝子の分析については、研究者あるいは主治医の面接による説明により、被検者からの同意を得た。

C.研究結果

1) ヘテロ保因者の健康リスク：今回遺伝疫学的調査を行えた Wolfram syndrome (WS), Systemic carnitine deficiency (SCD), Hartnup disease (HD), Fanconi-Bickel 症候群(FB)の各疾患は各々常染色体劣勢疾患と考えられている。しかし、これら4疾患について家系内で遺伝子検索によりヘテロと特定された個人について、加齢による種々の健康障害を検討したところ、認めるべき影響が出ていた。

WSにおいては66歳以上の高齢のヘテロ保因者では、1,000Hz付近が保たれ低音域高音域がやや低下する「山型」の特徴的なオーディオグラムを示した。

SCDの家系調査では、6家系を用い、

心肥大の有無について検討を行った。

高齢者のヘテロ保因者では、心エコーにより心肥大が証明され OCTN2 の遺伝子変異が心肥大のリスク要因であることが証明された (Odds Ratio 15.1, CI: 1.39-164)。この一方脂質代謝におけるカルニチンの役割から推測される高トリグリセライド、高コレステロール血症などのリスク要因への影響は認められなかった。

HD 宮城県家系においては、家系内で加齢により腎症の多発傾向を認めた。特に確実なヘテロ保因者である祖父母に腎症を認め、母、祖父母、母の姉妹、祖父母の姉妹に妊娠時にむくみなど妊娠中毒症の既往を認めた。

FB 症候群3家系を対象として GLUT2 遺伝子の解析を行ない V423E、IVS2-2A>G、Q287X、L389P の4つの変異を新たに同定した。V423E と L389P のヘテロ保因者においては腎性糖尿が見られることが明らかとなった。

2) 疾病および社会経済的分析

(1) 死亡統計から見た平均余命の分析：平成6年の平均余命をLPI多発地域では、男ではK医療圏が0歳平均余命(平均寿命)で73.99(全県76.23)、65歳平均余命で15.90(全県16.82)といずれも最下位であり、男のN医療圏も0歳平均余命で74.53、65歳平均余命で16.15と低い。しかし、女の場合はK医療圏が0歳平均余命で83.38(全県82.98)、65歳平均余命で21.86(全県21.98)とほぼ県平均並みで、N医療圏では0歳平均余命で84.13、65歳平均余命で22.16とトップクラスであった。

年齢階級別死亡率（人口10万対）では、男性の50歳代においてK医療圏が50-54歳734.3、55-59歳1121.7、N医療圏が50-54歳890.7、55-59歳1213.2と全国平均（50-54歳478.6、55-59歳783.9）及び岩手県平均（50-54歳555.6、55-59歳806.5）よりかなり高い傾向にあった。また、死因別には、男性において、悪性新生物ではK医療圏が50-54歳165.2、55-59歳269.6、N医療圏が50-54歳174.5、55-59歳299.0と全国平均（50-54歳169.6、55-59歳326.1）及び岩手県平均（50-54歳174.8、55-59歳275.6）と同程度か、より低い傾向があるのに対し、心疾患と脳血管疾患を合計したものは、K医療圏が50-54歳238.6、55-59歳304.3、N医療圏が50-54歳312.2、55-59歳393.0と全国平均（50-54歳115.5、55-59歳185.9）及び岩手県平均（50-54歳145.7、55-59歳210.1）よりかなり高い傾向にあった。この他、例数が少ないのだが、両医療圏に共通して男性の55-59歳で肝疾患、不慮の事故、自殺が多い傾向があった。これらの傾向は女性では殆ど認められなかった。

（2）社会的関連要因に係わる調査：この地域における社会的環境の特徴は出稼ぎ者が未だに極めて多いことである。岩手県における出稼ぎ労働者は平成8年度15,203人であり、就業者数に占める割合は2.03%であるが、K職業安定所管内（K医療圏と同じ）では5,305人（就業者中15.84%）N職業安定所管内（N医療圏と同じ）では2,725人（就業者中7.05%）であり、岩手県の出稼ぎ者の52.8%を占めている。

老人保健法による基本健康診査の結果から両医療圏における40-59歳の男性29,086人の有所見者率を抽出し、同地域の出稼ぎ者健康診断における40-59歳の男性3,418人の有所見者率と比較すると、基本健診では高血圧5.2%、心電図異常8.1%、貧血15.4%、肝機能異常22.6%（うちアルコール性9.0%）、耐糖能異常11.4%、腎機能異常1.2%であり、出稼ぎ者健診では、高血圧9.5%、心電図異常6.1%、貧血7.2%、肝機能異常46.7%（うちアルコール性26.8%）、耐糖能異常19.7%、腎機能異常0.6%であった。出稼ぎ者健診では、貧血は少ないものの高血圧、特にアルコール性の肝機能異常、耐糖能異常などが多かった。

聞き取り調査を含めたアンケート調査の結果によると、出稼ぎ者では砂糖入りの缶入りコーヒーなどの飲用が多く、一日の平均飲用本数は3本に及んでいた。非出稼ぎ者では平均2本であった。また、ストレスを感じている人の割合に差は無いものの、出稼ぎ者では酒やギャンブルでストレスに対処するという人が多く見られた。

こうした生活態様の傾向と、健診成績や死亡状況との関連性が示唆された。

3) 各国の倫理問題：アイスランドにおける遺伝子倫理問題の最も基本的な問題点は国家的遺伝子データベース計画と個人の自由の問題である。均質な集団の遺伝子情報がデータベース化されることで、遺伝疾患の予防や治療に役立つ貴重な学術的情報が得られる可能性は非常に高い。法律の規定は、データベースへのアクセスに関する規定、患者

の権利に関する規定、秘密保持に関する規定、データベースのモニタリングに関する規定、罰則規定が主なものである。倫理上とくに問題となるのは次の3点である。①インフォームド・コンセントの問題、② 秘密保持とプライバシーの問題、③独占と科学的公正さの問題

イギリスにおける遺伝子倫理問題の現状では雇用の場における遺伝子倫理問題が最大の論争となっている。雇用における遺伝子検査については(1)個人は雇用のために遺伝子検査を受けるべきではない。(2)業務の安全な遂行に明らかに影響がある場合を除いて、個人は以前に行われた遺伝子検査の結果を公表する必要はない。(3)健康上や安全上の理由から特殊な労働条件下で安全上の問題がおきる可能性がある場合には雇主は遺伝子検査を提供する必要がある。遺伝子検査の結果の扱いについては公正さと立方趣旨に合致するものでなければならない。1998年のデータ保護法にもとづき遺伝子検査の結果が取り扱われる必要がある。今後のこの問題の進展を見極め、5年以内に再びレビューする必要がある。

フランスにおける遺伝子倫理問題の現状では—DNAバンクとプライバシー権—が問題となっている。

フランスでは1990年代のはじめより医学研究と遺伝子倫理問題が取り上げられ、法的整備もなされてきた。フランスの制度文化の一般的特徴として、個人主義の伝統が強くプライバシー権

に対する意識に敏感であること、社会システムとしては国家の介入を重視する中央集権的傾向が強いことが指摘される。

フランスにおいてはこうした種々の法律に守られており、違反した場合、刑法上の罰則として、禁固刑と罰金10万フランを科す。

アメリカにおける遺伝子倫理問題の現状では自由社会の情報コントロール権が大きな問題である。アメリカに特徴的な問題として遺伝性疾患を有する者の民間医療保険会社の加入者拒否あるいは契約時の保険料の差別化という問題がすでに論じられている。倫理上とくに問題となるのは次の3点である。1) インフォームド・コンセントの問題(国民は自分のデータをデータベースから取り除くことはできると規定されているが、その他の同意は与えられていない。2) 秘密保持とプライバシーの問題[無記名でのデータベースと規定されているものの、個人情報の入手が可能である]3) 独占と科学的公正さの問題[一企業が独占的に事業を行なうことと科学データを独占すること]。

D. 考察

我々は、複数の疾患で、ヘテロ保因者においては加齢により原疾患の症状に含まれる健康リスクが含まれることを見い出した。

地域における健康リスクをマクロレベルで観察することは、期待される疾患健康リスクが他の公衆衛生指標に比べ

どの程度の重みをもつものか示唆を与えてくれる。今回の調査では、骨密度など本来 LPI に関連する項目を検討することは出来なかった。そのため有為な結果を認めることが出来無かった可能性が高い。

倫理問題は非常に重要であり、多くの国が対応に苦慮している。我々は各国の倫理的課題の解決法を検討したところ、罰則規定をとる法律による条文化が共通した倫理的解決として示された。

我が国においては江戸期における社会的隔離のために、現在もなお地方では創始者効果が残存している。このような場合の取り扱いは、米国におけるアメリカ原住民への倫理的解決と共通するところがある。今後地域集団を倫理問題の対象とするためどのように解決するのか今後の課題であろう。

E. 結論

我々、ヘテロ保因者は加齢により健康リスクを有することが明らかになった。現在の所死亡を主とした地域のマクロ的健康指標ではヘテロ保因者の健康リスクが明らかでない。今後ヘテロ保因者への予防対策のためには今回検討した倫理的問題を解決して行く必要が示された。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. A.Koizumi, J. Nozaki, T. Ohura, T. Kayo, Y. Wada, J.Nezu, R. Ohashi, I. Tamai, Y. Shoji, G.

Takada, S.Kibira, T. Matsuishi and A. Tsuji (1999) Genetic epidemiology of carnitine transporter OCTN2 gene in a Japanese population and phenotypic characterizations in Japanese pedigrees with primary systemic carnitine deficiency. Human Molec. Genet.8:2247-2254.

2. Kubota T, Hara M, Nozaki J, Manabe M, Koizumi A.(1999) Probable involvement of a germline mutation of an unknown mismatch repair gene in a Japanese Muir-Torre syndrome phenotype. J. Dermatol. Sci. IN press

3. Habuchi T, Suzuki T, Sasaki Ryusei, Kizhong Wang, Sato Kazunari, Satoh Shigeru, Akao Toshiya, Tsuchiya N, Shimada Naotake, Wada Yasuhiko Koizumi Akio, Chihara Junnichi, Ogawa Osamu, Kato Teturo. (2000) Association of Vitamin F receptor gene polymorphisms with prostata cancer and benign prostatic hyperplasia in a Japanese population. Cancer Res. 60: 305-308.

4. Noguchi. A, Shoji.Y, A. Koizumi, Takahashi T, Shoji Y, Matsumori M, Kayo T, T. Ohhata, Y.

Wada, Yoshimura I, Maisawa S, Konishi M, Takasago Y, Takada G. SLC7A7 genomic structure and novel variants in three Japanese lysinuric protein intolerance families. Human Mutation. In Press.

5. Kayo T, Fujita H, Nozaki J, E Xiaofei, Koizumi A. Identification of two chromosomal Loci determining glucose intolerance in a C57BL/6 mouse strain. Laboratory Animal Science Accepted

6. Akio Koizumi, Yutaka Shoji, Jun-ichi Nozaki, Atsuko Noguchi, Xiaofei E, Dakeishi Miwako, Ohura Hirotohi, Kayo Tsuyoshi, Wada Yasuhiko, Motomu Manabe, Yuhei Takasago, Goro Takada, and the mass screening group. Excessive clustering of lysinuric protein intolerance (LPI) patients in a northern part of Japan due to a founder effect. Human Mutation. 投稿中

2. 学会発表

1) 野崎 潤一、鄂 曉飛、小松 真紀、獄石美和子、和田 安彦、小泉 昭夫: 東北地方におけるリジン尿性蛋白不耐症の主たる遺伝子 y+/LAT-1 へ変異の検索 第70回 日本衛生学会、大阪、

2000年

2) 獄石 美和子、野崎 潤一、鄂 曉飛、小松 真紀、和田 安彦、小泉 昭夫: 東北地方における高 HDL 血症個体における CETP の変異 第70回 日本衛生学会、大阪、2000年

3) 小泉 昭夫、野崎 潤一、鄂 曉飛、和田 安彦: 遺伝的隔離の存在する地方集団における遺伝性疾患の遺伝子の検索 第70回 日本衛生学会、大阪、2000年

4. 和田 安彦、鄂 曉飛、野崎 潤一、獄石 美和子、平澤 富士子、小泉 昭夫: 一般人口における Wolfram 症候群ヘテロ 保因者の頻度およびその聴力低下リスク 第70回 日本衛生学会、大阪、2000年

5. 稲葉 洋子、本多 孝 (K 保健所) 鈴木 久子 (盛岡保健所) 澤里 栄介、小泉 明 (N 保健所) 中村 晴彦 (大野村診療所) 立身 政信 (岩手医大・医・衛生公衆衛生): 岩手県北地域における平均寿命とその関連要因の検討 ~生活習慣に関する実態調査~

第11回岩手公衆衛生学会(2000年2月19日 盛岡市)

6. 大浦敏博、坂本修、小川英伸他: マス・スクリーニングで発見された Fanconi-Bickel 症候群の一例。日本マス・スクリーニング学会誌、第9巻2号、

60、1999年

7.坂本修、大浦敏博、小川英伸他：
Fanconi-Bickel 症候群の遺伝子解析。
日本先天代謝異常学会雑誌、第15巻2
号、257、1999年

G. 知的所有権

なし

厚生科学研究費補助金（長寿科学研究事業）
分担研究報告書

主任研究者 小泉 昭夫 秋田大学医学部衛生学講座

研究要旨：稀な常染色体劣性疾患であっても保因者の頻度は数百名から数十名に一名の割合で存在することが考えられる。我々は、このように多数存在すると思われるヘテロ保因者における健康リスクを、加齢および遺伝的変異の両面から評価した。

A. 研究目的

稀な劣性疾患であってもヘテロ保因者は数百名から数十名に一名の割合で存在すると推定されている。特に、地方の高齢化が進行している地域では外部からの人口流入は少なく江戸時代の社会的隔離による遺伝的隔離を温存している可能性が強い。我々は、東北地方で発症が報告される Wolfram syndrome (WS), Lysinurin protein intolerance(LPI), Systemic carnitine deficiency (SCD), Hartnup disease (HD) の5つの先天性代謝性疾患を対象に、ヘテロ保因者の健康リスクを明らかにするために遺伝疫学的検討を行った。また、SCDについては、我々の研究過程で乳幼児の突然死の症例が家系内に証明された為併せて若年者の突然死についても焦点を当て病因について検討した。

B. 研究方法

1. WS：北日本の農村地域住民で調査に協力することを了承した738名（男273名、女465名；平均年齢55.6

歳）から全血を得た。（なお事前に遺伝子検索を含む調査と研究の主旨を説明し同意書を得た。拒否率は1%未満であった。）

ヘテロ保因者と判明した住民に対しては、更にその親族に調査協力を依頼した。これに同意した計11名についてDNA検査に加え、聴力検査を行った。

2. LPI：東北地方で確認されている11名の8家系から面接により研究目的を説明し同意を得てSLC7A7遺伝子の解析を行った。また、これら患者全員がR410X変異を共通して保有していたことから、創始者効果があるものと考え多発地帯でマススクリーニングを行った。

3. SCD：6家系の説明と同意による協力を得て、ヘテロ保因者健康リスクを明らかにする目的で心エコーを行った。また、ある産業従事者の説明と同意による協力を得て、血清カルニチン値によるスクリーニングを行い、血清カルニチンが低値のものについてOCTN2の遺伝的解析を行った。また同時にヘテロ

を行い同意を得た。また、今回の研究プロトコールについては、すべて秋田大学倫理委員会の承認を得ている。

C.研究結果

1) WS: (1) ヘテロ保因者: 738名中、1名に *WFS1* 遺伝子の 15 塩基対の欠失を認め、ヘテロ保因者と同定した。出現頻度は 0.14% [90%信頼区間は 0.007%~0.64%, 14389~156 人に一人] と推定された。

(2) 聴力: 聴力検査に協力した 33 歳~77 歳男女 11 人の遺伝子型はヘテロ保因者 6 名 [男 1 名、女 5 名]、ワイルドタイプ 5 名 [男 1 名、女 4 名] であった。「重ね合わせオーディオグラム」では、65 歳以下はヘテロ保因者、ワイルドタイプとも概ね正常のオーディオグラムを示し、66 歳以上の高齢のヘテロ保因者では、1,000Hz 付近が保たれ低音域高音域がやや低下する「山型」の特徴的なオーディオグラムを示した。

2) LPI (MIM222700): 東北地方における患者 11 名について *SLC7A7* の

AA, AB, BB は Hardy Weinburg の法則を満たしていた。

R 4 1 0 X のアリルを、アリル特異的 PCR で増幅し検討したところ 11 名の患者および家系内ヘテロでアリル B に載っていることが証明された。

患者 11 名中 7 名が岩手県東北部に集中していることから、創始者効果が考えられた。そこで R 4 1 0 X の変異を分子マーカーとしてマススクリーニングを行った。1190 名の新生児をマススクリーニングし 10 名の保因者を見出した。一方他の東北地方で検索した所、この変異の頻度は 2000 名に 1 名以下と非常に低いことが判明し改めて岩手県東北部がヘテロ保因者が多いことが確認された。岩手県東北部における LPI の頻度は 57000 名に 1 名であると推測された。

3) SDC: 973 名の職域労働者において血清の遊離カルニチンの検討を行った。その結果、血清の遊離カルニチン値の低位 5% 値は、男子が 38 μ M、女子が

27 μ M であった。以上の低値を示した 36 名がについて再度測定を行ったところ 14 名が再び低値を示した。これら 14 名について OCTN2 全領域にわたり配列決定を行った。その結果、3 名において Trp132X, 4 名において Ser467Cys, 1 名に Met179L さらに 1 名に Trp283Cys を認め合計 9 名に変異を認めた。これら変異の機能解析を行い Met179L を除き全変異で carnitine の輸送機能の異常を認めた。以上から、今回遺伝疫学的検討を行った地域での発症頻度は、4 万人出生に 1 名と予測され、現在マススクリーニングが行われているどの先天性代謝疾患よりも頻度が高いことが明らかになった。

家系調査では、6 家系を用い、心肥大の有無および乳幼児の突然変異について検討を行った。

高齢者のヘテロ保因者では、心エコーにより心肥大が証明され OCTN2 の遺伝子変異が心肥大のリスク要因であることが証明された (Odds Ratio 15.1, CI: 1.39-164)。一方脂質代謝におけるカルニチンの役割から推測される高トリグリセライド、高コレステロール血症などのリスク要因への影響は認められなかった。

1 歳から 6 歳における幼児の突然死が、2 家系 3 名に認められた為我々は、保存されているへその緒を用い全身性カルニチン欠乏症であったかどうか診断を試みた。その結果、3 例とも全身性カルニチン欠乏症であることが証明さ

れた。

4) HD: HD は中性アミノ酸のトランスポーターの異常であり、トリプトプアンの吸収障害によりニコチン酸の欠乏が生じ、ペラグラ様皮疹、精神症状、間歇性小脳運動失調を生じる。我々は、現在まで臨床所見から HD と考えられる症例 3 名 3 家系を見い出した。これら 3 家系は宮城、石川、兵庫に渡っている。このうち宮城、兵庫の症例で父母にいとこ婚が認められた。

兵庫の症例は、兄弟例であり 2 名の発症者が死亡している。遺伝的検索は、弟 1 名の血液以外の組織および母親の血液を用いて行われた。また宮城の症例においては、家系 25 名の説明にもとづく同意による協力が得られ血液の寄贈を受けた。金沢の症例では近親婚は証明されず、父母と患者、兄弟の 4 名の協力が得られた。

全ゲノム 3000 cM に渡るマッピングを行ったところ、候補領域として 3 領域が認められた。現在、兵庫の既に死亡した同胞と発症者の弟で発症していない同胞を連鎖解析に組み込む事により 3 候補領域をさらに一つの染色体に特定できる段階まで来ている。

宮城家系においては、家系内で腎症の多発傾向を認める。特に確実なヘテロ保因者である祖父母に腎症を認め、母、祖父母、母の姉妹、祖父母の姉妹に妊娠時にむくみなど妊娠中毒症の既往を認めた。これらの症状が HD の遺伝子異常に関連するものかどうか検討中である。

D. 考察

我々は、LPIを除く3つの劣性疾患のヘテロ保因者の健康リスクについて検討してきた。その結果、ホモで発症する疾患に類縁の症状を加齢により発症する可能性があることを確認することが出来た。これらの事から加齢という生理的機能の低下した状況下ではヘテロ保因者においても機能を十分に補えない可能性を示唆する。

現在まで訳3000種類の先天性代謝性疾患が知られている。これら疾患の頻度は、①日本人にはほぼ共通しており差が認められないもの、②地域毎に異なるものに分けることが出来よう。今回我々は、検討した4疾患では、地域毎にヘテロ保因者の頻度が大きく変る可能性が示唆された。したがって我々日本人では、日本人に共通な変異の外に地域で特徴ある遺伝的変異が重なる可能性を有する。したがって、ヘテロ保因者を考えた場合、日本人の多くが地域に寄らない何らかの遺伝性疾患のキャリアーでありまた地域で頻度の高い疾患のキャリアーである。今回検討した疾患が示すようにこれらキャリアーにおける健康リスクは存在すると考えられるため寿命を含めた老化過程に影響を及ぼすものと考えられる。

作用メカニズムについて考察すると、これら変異は多くの場合産物である蛋白の構造変化を伴う。その結果、これら蛋白は、もしERにおけるQuality Controlを潜り抜けることができた場合に

は、何らかのgain-of-functionをもつ可能性がある。またERのQuality Controlを通過出来ない場合、非分裂細胞ではER内部で長期間では老廃物として成長し、物理的にERあるいは核を破壊する可能性がある。こうした点については今後さらに検討したい。

E. 結論

現在に至るまで劣性疾患のヘテロ保因者についての検討はなされたことがない。しかし今回の我々が示したようにヘテロ保因者においても何らかの健康リスクが存在することが確認された。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. A.Koizumi, J. Nozaki, T. Ohura, T. Kayo, Y. Wada, J. Nezu, R. Ohashi, I. Tamai, Y. Shoji, G. Takada, S. Kibira, T. Matsuishi and A. Tsuji (1999): Genetic epidemiology of carnitine transporter *OCTN2* gene in a Japanese population and phenotypic characterizations in Japanese pedigrees with primary systemic carnitine deficiency. *Human Molec. Genet.* 8:2247-2254

2. Kubota T, Hara M, Nozaki J, Manabe M, Koizumi A. (1999): Probable involvement of a germ-line mutation of an unknown mismatch repair gene in a

Japanese Muir-Torre syndrome phenotype. J. Dermatol. Sci. IN press

3. Habuchi.T, Suzuki.T, Sasaki.Ryusei, Kizhong.Wang, Sato.Kazunari, Satoh.Shigeru, Akao.Toshiya, Tsuchiya.N, Shimada.Naotake, Wada.Yasuhiko Koizumi.Akio, Chihara.Junnichi, Ogawa.Osamu, Kato.Teturou. (2000): Association of Vitamin F receptor gene polymorphisms with prostata cancer and benign prostatic hyperplasia in a Japanese population. Cancer Res. 60: 305-308.

4. Noguchi. A, Shoji. Y, A. Koizumi, Takahashi.T, Shoji.Y, Matsumori. M, Kayo.T, T. Ohhata, Wada.Y, Yoshimura.I, Maisawa.S, Konishi M, Takasago Y, Takada G. (2000):SLC7A7 genomic structure and novel variants in three Japanese lysinuric prootein intolerance families. Human Mutation. In Press.

5. Kayo T, Fujita.H, Nozaki .J, E. Xiaofei, Koizumi.A Identification of two chromosomal Loci determining glucose intolerance in a C57BL/6 mouse

strain. Laboratory Animal Science Accepted

6. Akio.Koizumi, Yutaka.Shoji, Junichi.Nozaki, Atsuko.Noguchi, Xiaofei.E, Dakeishi.Miwako, Ohura.Hirotohi, Kayo.Tsuyoshi, Wada.Yasuhiko, Motomu.Manabe, Yuhei.Takasago, Goro.Takada, and the mass screening group.:Excesive clustring of lysinuric protein intolerance (LPI) patinets in a nothermn part of Japan due to a founder effect. Human Mutation. 投稿中

2. 学会発表

1) 野崎 潤一、鄂 曉飛、小松 真紀、獄石 美和子、和田 安彦、小泉 昭夫: 東北地方におけるリジン尿性蛋白不耐症の主たる遺伝子 y+/LAT-1 へ変異の検索 第70回 日本衛生学会、大阪、2000年.

2) 獄石 美和子、野崎 潤一、鄂 曉飛、小松 真紀、、和田 安彦、小泉 昭夫: 東北地方における高 HDL 血症個体における CETP の変異 第70回 日本衛生学会、大阪、2000年.

3) 小泉 昭夫、野崎 潤一、鄂 曉飛、和田 安彦:遺伝的隔離の存在する地方

集団における遺伝性疾患の遺伝子の検索 第70回 日本衛生学会、大阪、2000年.

4. 和田 安彦, 鄂 暁飛, 野崎 潤一, 嶽石 美和子, 平澤 富士子, 小泉 昭夫:
一般人口における Wolfram 症候群ヘテロ保因者の頻度およびその聴力低下リスク 第70回 日本衛生学会、大阪、2000年.

G. 知的所有権

なし

厚生科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）

特定疾患遺伝子ヘテロ保因者に着目した老化性疾患の抑制に関する
地域長寿保健システムの構築
—遺伝子倫理問題に関する諸外国の現状に関する研究—

分担研究報告者 本橋 豊 秋田大学医学部教授

研究要旨： 遺伝子倫理問題の諸外国の現状と問題点を把握するために、アイスランド、イギリス、フランス、アメリカの実状を文献的に調査した。アイスランドにおいては国家的遺伝子データベース計画が進行中であり、国家が個人のプライバシーに介入する危険が人権侵害の可能性として指摘されている。イギリスにおいては雇用の場における遺伝子差別の問題に対してどう対処するか議論があり、雇用と遺伝子倫理に関する倫理的原則が提言されている。フランスにおいては、遺伝子研究と遺伝子医療における個人のプライバシー保護に関する法律が制定されており、インフォームド・コンセントを重視した内容が盛り込まれ、罰則規定も加えられている。アメリカでは民間医療保険会社の加入と遺伝子差別の問題が危惧されており、最近大統領令で政府機関の雇用の場における遺伝子差別の禁止が求められた。これらの諸外国の現状を考慮して、我が国においても遺伝子倫理問題に十分配慮した地域長寿保健システムの構築がなされなければならない。

A. 研究目的

本研究の目的は遺伝子倫理問題に関する諸外国の現状を分析し、日本の地域長寿保健システムの構築において問題となる遺伝子倫理問題に対する解決の端緒を提供することである。今年度の研究においては、アイスランド、英国、フランス、アメリカの遺伝子倫理問題に関する現状を分析する。

B. 研究方法

アイスランドの遺伝子倫理問題については、同国の Act on Health Sector Database の原文と同法に反対する立場の批判者の文書を検討した。イギリスの遺伝子倫理問題については、同国のヒト遺伝子問題諮問委員会（Human Genetics Advisory Commission）の年次報告書原文を検討した。イギリスではとくに遺伝子倫理と雇用問題

について調べることにした。フランスについては、生命科学・健康科学のための国家倫理問題諮問委員会（Comité Consultatif National d'Ethique pour les sciences de la vie e de la santé）の「DNA バンク関連問題」の報告書（1991）及びフランス公衆衛生法規集の中の「予知医学、遺伝子による個人情報、遺伝子研究」に関する法律（1996年5月28日、法律番号96-452）の原文を検討した。アメリカにおいては、サイエンティフィック・アメリカンの論文を参考に遺伝子倫理問題の現状を調べた。

（倫理的問題）本研究は文献的考察により研究を進めるもので、倫理的問題はない。

C. 研究結果

アイスランドにおける遺伝子倫理問題 —国家的遺伝子データベース計画と倫理—

アイスランドでは現在、全国民の健康情報データベースを構築する国家的プロジェクトが進行中である。このプロジェクトの発端は1996年にデコード社（DeCode社）というベンチャー企業が設立されたことである。この会社は米国ハーバード大学医学部の前教授がアイスランドの全国民の遺伝子データベースを構築することを目的に設立したものである。アイスランドを研究対象とした理由は人口が27万5千人と少なく、しかも遺伝的に均質な集団であり、祖先に関する記録が残されていることが挙げられている。このような均質な集団の遺伝子情報がデータベース化されることで、遺伝疾患の予防や治療に役立つ貴重な学術的情報が得られるという展望がこの国家プロジェクト推進の理由となっている。デコード社は2億ドルでこの国家プロジェクトをアイスランド政府から請け負うことになった。「デコード社は2億ドルでアイスランドの遺伝情報を買った」とも揶揄されることもあるこの国家プロジェクトは倫理的な問題を含んでおり、批判も多い。以下にこのプロジェクトの具体的内容について触れ、その倫理的問題点について考察する。

<プロジェクトの具体的内容> Act on Health Sector Database はアイスランドの第123回国会を通過した。法律の目的は「健康増進および保健サービスの向上のための知識を増加させるために個人の特定ができない中央で管理される健康データベースを

構築することである」。法律の規定は、健康データベースの構築のためにライセンス契約を行なうための手続の規定、政府側の委員会の規定、データベースへのアクセスに関する規定、患者の権利に関する規定、秘密保持に関する規定、データベースのモニタリングに関する規定、罰則規定が主なものである。倫理上とくに問題となるのは次の3点である。1) インフォームド・コンセントの問題（国民は自分のデータをデータベースから取り除くことはできると規定されているが、その他の同意は与えられていない）2) 秘密保持とプライバシーの問題（無記名でのデータベースと規定されているものの、個人情報の入手が可能である）3) 独占と科学的公正さの問題（一企業が独占的に事業を行なうことと科学データを独占すること）。これらの問題点に対して、データベース登録前に各個人から自由な説明と同意を得ること、個人情報の保護と疾病の遺伝的可能性を識別することを禁止する法律の立法化が主張されている。

このアイスランドの国家的遺伝子データベース計画においては、国家が個人情報を管理するに際してのインフォームドコンセントのあり方の問題、および国家の個人のプライバシー権への侵害の危険性を科学的利益の尊重といかに調整すべきかという問題が問われている。前者については批判者の提案のようにデータベース登録前のインフォームド・コンセントの義務化が妥当なように思われる。後者については、国家権力による個人のプライバシー権の侵害を守る法制度の確立が望まれる。

イギリスにおける遺伝子倫理問題の現状 —雇用の場における遺伝子倫理問題—

雇用の場に遺伝子検査が持ち込まれた場合に、不公正な差別が雇用者の選別に使われる可能性がある。現在のところイギリスでは1例を除いて遺伝子検査が雇用者の選別に使われた事例はない。その1例とは国防省の空軍パイロットの採用において、鎌状赤血球症をスクリーニングするというものである。当初国防省は検査の妥当性を主張していたが、最近では見直しの方向で検討を進めている。将来的にこの問題が現実化する場合には次のような政策が取られるべきであるとしている。(1) 個人は雇用のために遺伝子検査を受けるべきではない。(2) 業務の安全な遂行に明らかに影響がある場合を除いて、個人は以前に行われた遺伝子検査の結果を公表する必要はない。

(3) 健康上や安全上の理由から特殊な労働条件下で安全上の問題がおきる可能性がある場合には雇主は遺伝子検査を提供する必要がある。公衆への安全が脅かされる可能性がある場合、雇主は該当する遺伝子検査を拒否する雇用者に対して雇用を拒否することができる。(4) 雇用目的で行われる遺伝子検査は正確さと信頼性が保証されなければならない。それは証拠に基づくものであるとともにコンセンサスが得られるものでなければならない。結果の扱いはデータ保護の原則に従わなければならない。(5) 複数の遺伝子検査が行われる場合には(2)

(3) (4) の原則に合致しなければならない。雇用の場における遺伝子検査の

実施は保健安全委員会の監督を受ける必要がある。遺伝子検査の結果の扱いについては公正さと立方趣旨に合致するものでなければならない。1998年のデータ保護法にもとづき遺伝子検査の結果が取り扱われる必要がある。今後のこの問題の進展を見極め、5年以内に再びレビューする必要がある。

フランスにおける遺伝子倫理問題の現状 —DNAバンクとプライバシー権—

フランスでは1990年代のはじめより医学研究と遺伝子倫理問題が取り上げられ、法的整備もなされてきた。フランスの制度文化の一般的特徴として、個人主義の伝統が強くプライバシー権に対する意識に敏感であること、社会システムとしては国家の介入を重視する中央集権的傾向が強いことが指摘される。

フランスの生命科学・健康科学のための国家倫理問題諮問委員会(Comité Consultatif National d'Éthique pour les sciences de la vie e de la santé)は「DNAバンク関連問題」と題する報告書の中でDNAバンクに関して配慮されるべき倫理的観点として次の4点を列挙している。すなわち、自己決定権の尊重、知る権利の確保、秘密の保持とプライバシーの尊重、情報開示と医学専門家の訓練、である。このような原則を踏まえた上で1996年に「予知医学、遺伝子による個人情報、遺伝子研究」に関する法律が成立している。この法律の原文を次に紹介する。

「予知医学、遺伝子による個人情報、遺伝子研究」に関する法律(1996年5月28日、法律番号96-452)

1. 個人の遺伝形質あるいは個人を特定する検査は、法定手続きによらない場合には、本人の同意を得た後に医療あるいは科学研究の目的の場合しか実施してはならない。医療目的で行う場合には書面での承諾を必要とする。科学研究で行う場合には公衆衛生法規の別に定める方法に拠らなければならない。例外として、被験者本人の利益と信頼が認められる場合には、医療目的において同意がなくても実施することが可能である。同様に、遺伝的検査で個人同定が医療目的でなされる場合にも同意が必要でない場合がありうる。

2. 患者の利益のため、医療目的で個人の遺伝子検査を処方し実施することが可能であるが、その条件は国務院の政令により定められる。保健大臣は、布告により、医療目的の個人の遺伝子検査を処方し実施するための最良の技術的・衛生的な実施方法あるいは医学的方法の大綱を示すものとする。

3. 国務院の政令により示された条件に同意した者は医療目的あるいは科学研究目的の遺伝的個人同定の手続きに入ることができる。

4. 公衆衛生法規の別に定める規定は別として、ヒトの生物学的試料を収集し利用することは、いかなる者もできない。また、同様に過去において採取された試料は行政当局への申告をしなければ利用することができない。

1-4については違反した場合、刑法上の

罰則として、禁固刑と罰金10万フランを科す。

アメリカにおける遺伝子倫理問題の現状
—自由社会の情報コントロール権—

アメリカは遺伝子研究の最先端を走る国であり、遺伝子倫理の問題が顕在化するとともにこれに対する研究も進んでいる国である。アメリカにおいてもイギリス、フランスで見たような遺伝子倫理問題が存在する。そのほかにアメリカに特徴的な問題として遺伝性疾患を有する者の民間医療保険会社の加入者拒否あるいは契約時の保険料の差別化という問題がすでに論じられている。実際に保険会社は個人の遺伝情報を知りたがっているという調査があり、遠からずこの問題が先鋭化する可能性は否定できない。このような問題は最終的には遺伝的プライバシーの問題に還元される。個人が遺伝子情報のコントロールができないために、結果として遺伝的差別を受けるという構図である。これに対する立法的措置としていくつかの州で議論が始まっている。また、つい最近クリントン大統領は政府機関の採用・昇進で遺伝子差別を禁止する大統領令に署名した。同時に大統領は個人加入の保険が遺伝子を理由に断られないように防ぐ法律の制定を急ぐように求めている。遺伝子差別に関する問題の取り組みは今後アメリカでは急がれると考えられる。日本は医療が市場原理にはゆだねられていないため、アメリカにおける問題がただちに起きるとは考えられないが、問題への取り組みは必要である。

D. 考 察

アイスランド、イギリス、フランス、アメリカの4国について遺伝子倫理問題の現状と取り組みについて調べた。イギリス、フランスでは遺伝子という個人情報への国家の介入を厳しく制限する方向で進めているのに対して、アイスランドでは間接的ではあるが、国家が遺伝子という個人情報を管理する方向で進んでいる。アイスランドの事例は科学の進歩と国家の役割という別の論点も含まれており、さらに議論が深められる必要がある。アメリカにおいては自由社会における個人の情報コントロール権をいかに守るかという問題の具体的解決が今後様々な形で現れてくるものと考えられ、その後の展開を注視する必要があるであろう。我が国においても遺伝子倫理の医学的問題は生殖医学や疫学の領域で問題となっており、早急な対応が迫られている。本研究で明らかになった諸外国の動向を十分に考慮しつつ、我が国でも地域長寿保健システムの構築がなされなければならない。

E. 参考文献

- (1) Government of Iceland. Act on Health Sector Database no. 139/1998.
- (2) Iceland Psychiatric Human Rights Group. Iceland Psychiatric Human Rights Group needs your help. <http://www.oikos.org/iceland.htm>
- (3) HGAC. The implications of genetic testing for employment.

1999.

- (4) Anonym. *Médecine prédictive, identification génétique et recherché génétique.* In: *Code la Sante Publique.* Dalloz, Paris, 1997.
- (5) レニー 着床前受精卵診断と米国社会、サイエンティフィック・アメリカン、遺伝子技術が変える世界、126-136, 1999.

厚生科学研究費補助金（長寿科学総合）
分担研究報告書

岩手県北地方における平均余命とその関連要因から見た疾病構造の特徴に関する研究

分担研究者 立身政信 岩手医科大学医学部衛生学公衆衛生学講座 助教授

研究要旨

Wolfram syndrome では糖尿病および難聴、全身性カルニチン欠乏症では心肥大、リジン尿性蛋白不耐症では骨粗鬆症、Hartnup disease では腎疾患などがそのヘテロ個体において増加すると予測されるが、リジン尿性蛋白不耐症の多発地帯とみなされる岩手県北地域の疾病構造を概観する目的で、平均余命とその関連要因を検討した。

平成6年の主要死因を年齢調整死亡率でみると、男性の心疾患及び脳血管疾患による死亡率が高く、全国及び岩手県平均を上回っていた。しかし、女性ではむしろ低い傾向があった。

死因別の年齢階級別死亡率では、男性の50歳年齢層において心疾患及び脳血管疾患死亡率が高く、全国及び岩手県平均との較差が大きかった。

こうした疾病構造の特徴と、上記4疾患の遺伝子との関係は全く未知である。むしろこの地域は岩手県における出稼ぎ労働者の半数以上を占めており、出稼ぎによる過重労働やストレスが心疾患及び脳血管疾患発症リスクを増大させていることが推測される。このことは、出稼ぎ者健康診断と老人保健法による基本健康診査の結果において、非出稼ぎ者に比較して出稼ぎ者で要医療者と判定される者の割合が高くなっていることでも示唆された。

一般地域住民におけるリジン尿性蛋白不耐症等の原因遺伝子のヘテロ個体を確認することは倫理上にも不可能であるため、こうした社会的背景を押さえた上で検討を進めていく必要があると思われる。

A. 研究目的

家計調査により、リジン尿性蛋白不耐症などの先天性代謝疾患の原因遺伝子のヘテロ個体がリジン尿性蛋白不耐症における骨粗鬆症などのように、ある疾病のハイリスク者となっていることが報告されている。したがってこうした先天性代謝疾患の多発地域においては、ある種の疾患が同時に多発していることが考えられる。しかし、そうした疾患は生活習慣病として捉えられるような一般的なものが多く、遺伝子解析まで含めた調査を行うことは倫理上にもほぼ不可能である。

そこで、リジン尿性蛋白不耐症の多発地帯とみなされる岩手県北地域の疾病構造を概観する目的で、平均余命とその関連要因を検討した。

B. 研究方法

平成6年岩手県衛生年報等の岩手県統計資料、岩手県久慈保健所および岩手県二戸保健所の衛生統計資料を用いて以下の検討をした。

- 1) 死亡統計から見た平均余命の統計的分析
- 2) 社会的関連要因に係わる調査

特に、社会的関連要因の調査にあたっては、家庭訪問を含めた聞き取り調査を行った。

（倫理面への配慮）

既に報告されている統計数値の使用に関しては倫理的に問題はないものと判断する。検診結果の公表と聞き取り調査を含めたアンケート調査結果の公表については、個人データの公表はせず、集計した結果のみを公表することで対象者の同意を得た。