

厚生科学研究費補助金  
ヒトゲノム・遺伝子治療研究事業

成人発症の遺伝性神経筋疾患に対する  
発症前遺伝子診断の社会的影響に関する研究

(H10-ゲノム-002)

平成11年度総括・分担研究報告書

2000年 3月

主任研究者	池田 修一 (信州大学医学部)
分担研究者	吉田 邦広 久保田健夫 玉井真理子

厚生科学研究費補助金  
ヒトゲノム・遺伝子治療研究事業

成人発症の遺伝性神経筋疾患に対する  
発症前遺伝子診断の社会的影響に関する研究  
(H10-ゲノム-002)

平成 11 年度総括・分担研究報告書

目 次

平成 11 年度総括研究報告書	池田修一 (信州大学医学部)
平成 11 年度分担研究報告書	池田修一 (信州大学医学部)
”	吉田邦広 (信州大学医学部)
”	久保田健夫 (信州大学医学部)
”	玉井真理子 (信州大学医療技術短期大学部)

## 成人発症の遺伝性神経筋疾患に対する 発症前遺伝子診断の社会的影響に関する研究

主任研究者 池田修一 信州大学医学部教授

研究要旨：本年度に家族性アミロイドポリニューロパチー(FAP)の発症前遺伝子診断を希望して来院した人は6名（男性1名、女性5名）であり、この内2名の陽性者はその後の精査でFAPを発病していることが判明した。1名は直ちに父親をドナーとして生体部分肝移植を受け、他の1名は脳死体からの肝移植を希望して待機リストへ登録した。この結果は発症前遺伝子診断が病気の早期発見・治療に繋がった実例である。また成人発症のBecker型筋ジストロフィー1名と筋緊張性ジストロフィー3名、遺伝性脊髄小脳変性症3名に対する発症前遺伝子診断を行い、これらの経験を基に「成人発症の遺伝性神経筋疾患に対する遺伝カウンセリングおよび発症前遺伝子診断の指針」と「発症前遺伝子診断にあたってのチェック項目」の作成を行った。

### 〔研究組織〕

池田修一（信州大学医学部教授）  
吉田邦広（信州大学医学部講師）  
久保田健夫（信州大学医学部助手）  
玉井真理子（信州大学医療技術短期大学  
部助教授）

### A. 研究目的

近年遺伝子診断に対する社会的関心が非常に高まってきており、特に家系内に重篤な遺伝病患者を有する人達にとっては、自分や子供の将来展望を考える上で遺伝相談、発症前遺伝子診断に期待するところが大きい。また医療側も遺伝子診断が日常診療で多用されるようになって

た今日の状況では、正当な理由をもって自らの意思で発症前遺伝子診断を希望する人に対しては、これを一概に拒むことは出来ないと考えられる。しかし現時点ではこうした遺伝病に対する発症前遺伝子診断の適応、本検査の社会的影響とそれに対応した遺伝相談の実施要項は専門医の間でも十分な検討がなされていない。

本研究では申請者らが既に数年前から実施している"家族性アミロイドポリニューロパチー"を中心とする、遺伝性神経筋疾患の家系内要員に対する発症前遺伝子診断ならびに遺伝相談をさらに体系的に実施して、その社会的影響を長期的観察から明らかにすることを目的とする。

具体的には i) 発症前遺伝子診断を希望するようになった動機とその情報起原、ii) 得られた遺伝情報を相談者個人が疾病の早期発見を含めて将来的にどのように利用しようとするのか、ii) 病的遺伝子を有することが判明したことがその後相談者の家庭生活や結婚、職業選択にどのような影響を与えるかなどの点を重点的に調査する。

平成 10 年度は家族性アミロイドポリニューロパチー、筋ジストロフィー、先天性奇形症候群の発症前遺伝子診断、子宮内胎児診断について検討した。平成 11 年度は疾患対象を拡大して遺伝性脊髄小脳変性症などの疾患も対象とし、さらにこれらの疾患に対する遺伝相談の体制を確立することを目指した。

## B. 研究方法

当院遺伝子診療部を受診したクライアントを対象とした。遺伝相談を含めた聞き取り調査は医師 1 名、臨床心理士 1 名の 2 名で行い、場合によっては専属看護婦も同席した。クライアントに対する主な質問事項は、1) 相談対象の疾患名と家系内でどのメンバーがこの対象疾患に罹患しているのか、2) その病気が遺伝性疾患であること、発症前遺伝子診断が可能であることをどのようにして知ったのか、3) 遺伝相談・発症前遺伝子診断を希望するようになった動機は、4) 家系内の他のメンバーに相談したか、5) 発症前遺伝子診断の結果を将来どのように使用しようと考えているか、などである。

遺伝子診断の方法は家族性アミロイドポリニューロパチーではトランスサイレチン遺伝子の部分塩基配列を PCR 法で増幅し、これを制限酵素で処理して解析す

るか、または mass spectrometry を用いて血清中に存在する変異トランスサイレチンを検出する方法で行った。筋ジストロフィー、遺伝性脊髄小脳変性症では関心領域の DNA を PCR 法で増幅して、遺伝子の欠損、triplet repeat の増大の有無を検索した。結果は被検者である本人のみに伝えることを原則とした。遺伝子診断陽性者は 6 カ月ごとの定期的検診を行い、長期的には遺伝子診断陽性の結果が被検者のその後の家庭生活（両親、配偶者、子供との関係）ならびに社会活動（職業の選択、結婚・妊娠など）にどのような影響を与えるかを検討し、さらにこの遺伝情報が他の家系内メンバーにおよぼす影響についても、遺伝情報の共有の観点から調査した。

## C. 結果

### I) FAP に対する遺伝相談と発症前遺伝子診断

FAP の発症前遺伝子診断を希望して来院した人は男性 1 名、女性 5 名の計 6 名、年齢 29～59 歳であった。本遺伝子診断を希望するようになった契機はテレビ、新聞などのマスコミ報道で自分の親の病気の詳細を知り、自分の将来に対する不安を覚えたことであった。2 名の女性が陽性で、両名はその後の精査で症状は軽微であるが、生検組織でアミロイド沈着が証明され、FAP 発病者であることが判明した。33 歳女性は直ちに父親をドナーして生体肝移植を受け、他の 1 名は脳死体からの肝移植を希望して待機リストに登録した。この結果から発症前遺伝子診断は FAP の早期診断・早期治療に繋がる可能性が示された。さらに 2 年前に本遺伝子診断を受けて陽性であることを知っ

ている 23 歳女性が結婚・妊娠して、胎児の遺伝相談目的に再度来院した。遺伝カウンセリングの結果、子宮内胎児診断は希望せず妊娠を継続することになった。

## II) 遺伝性神経筋疾患における発症前遺伝子診断

根治療法が確立されていない成人発症の遺伝性神経筋疾患に対する発症前遺伝子診断についてはその是非が論議されているが、未だ一定の指針は専門家の間でも出ていない。信州大学医学部附属病院遺伝子診療部では 1996 年 5 月から 1999 年 12 月までの間に Becker 型筋ジストロフィー 1 名、筋緊張性ジストロフィー 3 名、遺伝性脊髄小脳変性症 3 名の計 6 名について発症前遺伝子診断を実施した。いずれのクライアントも無症状であり、また神経学的診察所見にも異常を認めなかった。対象者に対しては発症前遺伝子診断を行う前に遺伝カウンセリングと病気についての詳細なインフォームドコンセントを複数回行った。結果は未婚の 23 歳男性が遺伝性歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症(DRPLA)遺伝子のキャリアーであることが判明した。この家系においては母親を含む母方家系に数名の発病者があり、このクライアントの兄は発症前遺伝子診断は陰性であった。これら過去の経験を基に「成人発症の遺伝性神経筋疾患に対する遺伝カウンセリングおよび発症前遺伝子診断の指針」を作成した。すなわち対象者には遺伝子診断前に 2 週間以上の間隔で最低 3 回の遺伝カウンセリングを実施する。各カウンセリングは 2 名以上の専門医と臨床心理士で行い、その際 i) 発症前遺伝子診断は自らの意思であり、誰からも強制されたものでない、ii)

対象となる疾患の明らかな家族歴があり、また家系内発症者の遺伝子異常が判明している、iii) 遺伝形式、疾病内容を十分理解できる知的能力がある、などの 10 項目をチェックする。また同時に発症前遺伝子診断に関する知識の入手経路ならびに本診断を希望する理由についても詳細に聴取するなどである。

告知後 1 週間、1 ヶ月、3 ヶ月、6 ヶ月の定期的な面談を行っているが、クライアントの日常生活状況に大きな変化はない。

## III) 信州大学医学部附属病院遺伝子診療部受診者における遺伝・遺伝子診断の情報源と理解度に関する研究

遺伝性疾患は家系内に発症を認めても、わが国ではその情報が家系内ですら上の世代から下の世代に正確に伝えられていない。一方、最近は多くの病気に関する遺伝情報がマスコミ、インターネットなどを通じて公開されているが、その理解度は個人々により大きく異なっており、必ずしも正しく理解されていない場合もある。本年度は本院の遺伝子診療部を子供の遺伝相談目的で受診したクライアントを対象として遺伝・遺伝子に関する情報源やその理解度の調査を行った。2 例は奇形に関する相談であり、情報源は医療機関であった。他の 1 例はダウン症候群であり、これは一般の啓蒙書を通じて、もう 1 例は血友病であり、相談者が看護婦ということもあり、職業上の知識として知り得た。この中でクライアントは、ダウン症候群は出生前診断が可能であることを正しく理解されていたが、本症候群は遺伝性疾患であるとの誤解をしていた。第一子がダウン症候群であっても第

二子をもうけた際に必ずしも子宮内胎児診断の必要性がないことを説明して理解が得られた。また血友病についても理解していた状況は重症者の経過であり、本疾患には軽症者も少ないこと、仮に重症でも現在は治療が十分できることなどは知られていなかった。医療従事者においてもこうした理解不足という状況があることが明らかになった。

#### D. 考察

マスコミやインターネットを通じて膨大な遺伝・遺伝子に関する情報が社会に流されているが、その際内容が誇張されたりしていて正確でないため、一般市民は混乱を生じることがある。信州大学医学部附属病院遺伝子診療部はわが国唯一の遺伝医療を専門とする部署であり、遺伝情報を正しく扱い、また同時にこれを一般市民に有益な情報として還元する責務があると考えている。実際本診療部を受診する人の数は年々増加しており、遺伝相談の内容も広範囲になっている。

本年度はFAPの発症前遺伝子診断を通じてこうした診療が疾病の早期診断、早期治療に役立つことを実証することが出来た。また成人発症の遺伝性神経筋疾患についても、慎重なステップを踏んで発症前遺伝子診断を行う体制を確立した。こうした疾患の相談者については、特に遺伝子診断陽性者を中心に今後の長期的な遺伝相談を必要としている。本研究が最終的に目指すところは長期的な社会生活への影響であり、クライアントとの接触を密にして検討を続けていく必要があると考える。

#### E. 結論

1. 遺伝性疾患に対する発症前遺伝子診断の社会的要請は予想以上に高い。
2. 病気の遺伝・遺伝子異常に関する情報は一般市民に必ずしも正しく伝わっていないし、また同時に受け取る側も正確に理解していない。
3. 遺伝医療の専門家がこうした状況に対して積極的に介入していく必要がある。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Tachibana N, Tokuda T, Yoshida K, Taketomi T, Nakazato M, Li Y-F, Masuda Y, Ikeda S: Usefulness of MALDI/TOF mass spectrometry of immunoprecipitated serum variant transthyretin in the diagnosis of familial amyloid polyneuropathy. *Amyloid: Int J Exp Clin Invest* 6:282-288, 1999.
- 2) Tamaoka A, Sekijima Y, Tokuda T, Shoji S, Ikeda S: Amyloid  $\beta$  protein species in cerebrospinal fluid and in brain from patients with Down's syndrome. *Ann Neurol* 46:933, 1999.
- 3) Misu K, Hattori N, Nagamatsu M, Ikeda S, Ando Y, Nakazato M, Takei Y, Hanyu N, Usui Y, Tanaka F, Harada T, Inukai A, Hashizume Y, Sobue G: Late-onset familial amyloid polyneuropathy type I (transthyretin Met 30-associated familial amyloid polyneuropathy) unrelated to endemic focus in Japan. Clinicopathological and genetic features. *Brain* 122:1951-1962, 1999.
- 4) Takei Y, Ikeda S, Hashikura Y, Ikegami T, Kawasaki S: Partial-liver transplantation to treat familial amyloid polyneuropathy: follow-up study of 11 patients. *Ann*

- Intern Med 131:592-593, 1999.
- 5) 池田修一: 家族性アミロイドポリニューロパチーと肝移植、その適応と治療効果. Annual Review 神経 1999、後藤文男、高倉公明、木下真男、柳澤信夫、清水輝夫編、中外医学社、pp95-101.
  - 6) 池田修一: 家族性アミロイドポリニューロパチーの診断・治療、最近の進歩. 日本醫事新報 3931:1-8, 1999.
  - 7) 池田修一: 家族性アミロイドポリニューロパチー. 生体の科学: 50:366-368, 1999.
  - 8) Kobayashi S, Yoshida K, Ward JM, Letterio JJ, Longenecker G, Yaswen L, Mittlemen B, Mozes E, Roberts AB, Karlsson S, Kulkarni AB:  $\beta_2$ -microglobulin-deficient background ameliorates lethal phenotype of TGF- $\beta$  1 null mouse. J. Immunol. 163: 4013-4019, 1999.
  - 9) Yazaki M, Yoshida K, Nakamura A, Koyama J, Nanba T, Ohori N, Ikeda S: Clinical characteristics of aged Becker muscular dystrophy patients with onset after 30 years. Eur. Neurol. 42: 145-149, 1999.
  - 10) Hanaoka N, Tokuda T, Yoshida K, Taketomi T, Nakazato M, Li Y-F, Masuda Y, Ikeda S: Usefulness of MALDI/TOF mass spectrometry of immunoprecipitated serum variant transthyretin in the diagnosis of familial amyloid polyneuropathy. Amyloid: Int. J. Exp. Clin. Invest. 6: 282-288, 1999.
  - 11) Hanaoka N, Yoshida K, Nakamura A, Furihata K, Seo T, Tani Y, Takahashi J, Ikeda S, Nanyu N: A novel frameshift mutation in the McLeod syndrome gene in a Japanese family. J. Neurol. Sci. 165: 6-9, 1999.
  - 12) Ghadami M, Makita Y, Yoshida K, Nishimura G, Fukushima Y, Wakui K, Ikegawa S, Yamada K, Kondo S, Niikawa N, Tomita H: Genetic mapping of the Camurati-Engelmann disease locus to chromosome 19q13.1-q13.3. Am. J. Hum. Genet. 66: 143-147, 2000.
  - 13) 吉田邦広: 無セルロプラスミン血症? 鉄の細胞内過剰沈着と酸化的ストレス? . 信州医誌 47: 103-112, 1999.
  - 14) 吉田邦広, 池田修一: 臨床における遺伝医学 遺伝疾患の治療. 臨床医 25: 1240-1243, 1999.
  - 15) 吉田邦広: 無セルロプラスミン血症の臨床と分子病態. Biomed. Res. Trace Elements 10: 151-152, 1999.
  - 16) Kubota T, Saitoh S, Matsumoto T, Narahara K, Fukushima Y, Jinno Y, Niikawa N: Excess functional copy of allele at chromosomal region 11p15 may cause Wiedemann-Beckwith (EMG) syndrome. Am J Med Genet 49:378-383, 1994.
  - 17) Kubota T, Sutcliffe JS, Aradhya S, Gillessen-Kaesbach G, Christian SL, Horsthemke B, Beaudet AL, Ledbetter DH: Validation studies of SNRPN methylation as a diagnostic test for Prader-Willi syndrome. Am J Med Genet 66:77-80, 1996.
  - 18) Kubota T, Aradhya S, Macha M, Smith ACM, Surh LC, Satish J, Verp MS, Nee HL, Johnson A, Christian SL, Ledbetter DH: Analysis of parent-of-origin specific DNA methylation at SNRPN and PW71 in tissues: implication for prenatal diagnosis. J Med Genet

- 33:1011-1014, 1996.
- 19) Kubota T, Das S, Christian SL, Baylin SB, Herman JG, Ledbetter DH: Methylation-specific PCR simplifies imprinting analysis. *Nat Genet* 16:16-17, 1997.
  - 20) Das S, Kubota T, Song M, Daniel R, Berry-Kravis EM., Prior TW, Popovich B, Rosser L, Arinami T, Ledbetter DH: Methylation analysis of the fragile X syndrome by PCR. *Genetic Test* 3:151-155, 1998.
  - 21) Kubota T, Sakurai A, Arakawa K, Shimazu M, Wakui K, Furihata K, Fukushima Y: Identification of two novel mutations in the OCRL1 gene in Japanese families with Lowe syndrome. *Clinical Genet* 54:199-202, 1998.
  - 22) Ping F, Lev-Lehman E, Tsai T-F, Matsuura T, Benton CS, Sutcliffe JS, Christian S, Kubota T, Halley DJ, Meijers-Heijboer H, Langlois S, Graham JM Jr, Beuten J, Willems PJ, Ledbetter DH, Beaudet AL: The spectrum of mutations in UBE3A causing Angelman syndrome. *Hum Mol Genet* 8:129-135, 1999.
  - 23) Kanai N, Yanai F, Hirose S, Nibu K, Izuhara K, Tani T, Kubota T, Mitsudome A: A G to A transition at the last nucleotide of exon 6 of the gc gene (868G>A) may result in either a splice or missences mutation in patients with X-linked severe combined immunodeficiency. *Hum Genet* 104:36-42, 1999.
  - 24) Kubota T, Nonoyama S, Tonoki H, Masuno M, Imaizumi K, Kojima M, Wakui K, Shimadzu M, Fukushima Y: A new assay for the analysis of X-chromosome inactivation based on methylation-specific PCR. *Hum Genet* 104:49-55, 1999.
  - 25) Wakui K, Tanemura M, Suzumori K, Hidaka E, Ishikawa M, Kubota T, Fukushima Y: Clinical applications of two-color telomeric FISH for prenatal diagnosis: Identification of chorosomal translocation in five families with recurrent miscarriages or a child of multiple congenital anomalies. *J Hum Genet* 44:85-90, 1999.
  - 26) Nakajima K, Sakurai A, Kubota T, Katai M, Mori J, Aizawa T, Fukushima Y, Hashizume K: Multiple Endocrine Neoplasia Type 1 Concomitant with Prader-Willi Syndrome: Case Report and Genetic Diagnosis. *Am J Med Sci* 317:346-349, 1999.
  - 27) Kubota T, Oga S, Ohashi H, Iwamoto Y, Fukushima Y: Borjeson-Forsman-Lehmann syndrome in a woman with skewed X-chromosome inactivation. *Am J Med Genet* 87:258-261, 1999.
  - 28) Nishimura G, Kuwashima S, Kohno T, Teramoto C, Hiroshi W, Kubota T. Fetal polycystic kidney disease in oro-facio-digital syndrome type I. *Pediatr Radiol* 29:506-508, 1999.
  - 29) 久保田健夫: 臨床医に必要な遺伝医学—臨床における遺伝医学(最新遺伝情報へのアクセス)。臨床医 25:72-72,1999.
  - 30) 久保田健夫: 遺伝外来・遺伝カウンセリング—最新遺伝情報へのアクセス。小児科診療 62:1011-1015, 1999.
  - 31) 久保田健夫: インプリンティング遺伝子の新知見 -子育て遺伝子と男女差遺伝子-. 信州医誌 47:615-616, 1999.
  - 32) 久保田健夫: Methylation-specific PCR



(M-PCR 法). 「臨床検査」シリーズ  
最新医学講座-遺伝子診断  
43:1533-1539, 1999.

- 33) 玉井真理子：遺伝カウンセリングと倫理、小児科診療、1999、62(7)：989～993
- 34) 玉井真理子：遺伝医療と倫理－プライマリーケアとしての遺伝医療、臨

床医、1999、25(6)：1244～1246

- 35) 玉井真理子：出生前診断という視座から見えるもの、発達、1999、80(20)：8～14

#### F. 知的所有権の取得状況

該当せず。

## 家族性アミロイドポリニューロパチーにおける 発症前遺伝子診断の意義とその社会的影響（第二報）

分担研究者 池田修一 信州大学医学部教授

研究要旨：家族性アミロイドポリニューロパチー(FAP)は常染色体優性遺伝を示す神経難病である。今年度 FAP の発症前遺伝子診断を希望して来院した人は男性 1 名、女性 5 名の計 6 名、年齢 29～59 歳であった。本遺伝子診断を希望する理由はいずれも自分の将来に対する不安であった。2 名の女性が陽性で、両名はその後の精査で FAP 発病者であることが判明した。1 名は直ちに父親をドナーして生体肝移植を受け、他の 1 名は脳屍体からの肝移植を希望して待機リストに登録した。発症前遺伝子診断は本疾患の早期診断・早期治療に繋がる可能性が示された。さらに 2 年前に本遺伝子診断を受けて陽性であることを知っている女性が新たに妊娠して、再度胎児の遺伝相談目的に来院した。遺伝カウンセリングの結果、子宮内胎児診断は希望せず妊娠を継続することになった。

キーワード：家族性アミロイドポリニューロパチー、トランスサイレチン遺伝子異常、遺伝相談、発症前遺伝子診断

### A. 研究目的

家族性アミロイドポリニューロパチー(以下 FAP と略す)は多発神経炎と自律神経障害を主徴とし、進行すると心臓・腎臓などの多くの内臓器官もアミロイド沈着で障害される。大部分の患者の発症年齢は 20? 40 歳代であり、平均余命は 10 年と短い。本疾患の遺伝形式は浸透率の高い常染色体優性であり、また原因遺伝子はアミロイド前駆蛋白であるトランス

サイレチン(TTR)の発現を規定する遺伝子の一塩基変異である。この遺伝子異常は polymerase chain reaction (PCR)法を用いた簡便な DNA 診断法で判明することができる。また最近は血清中に存在する異常 TTR を正常 TTR との質量差で検出しようとする mass spectrometry を用いた質量分析法も確立され、本法は実際の臨床の場で使用されている。

FAP の治療法については異常 TTR の産

生部位である肝臓を移植により正常肝にすることで血清中からアミロイド前駆蛋白である異常 TTR が消失することが判明して以来、肝移植は FAP の根治療法として一躍注目されるようになった。本邦ではわれわれが 1993 年から FAP 患者に対して成人間の生体部分肝移植を開始し、この 2 年間で国内の複数の施設本移植手術が実施されるようになった。さらに平成 11 年 2 月末にはわが国で初めての脳屍体からの肝移植がわれわれの施設で FAP 患者に実施され、FAP という疾患概念がマスコミを介して広く世間一般に報道される機会が増えた。こうした状況の中で最近、FAP の家系内メンバーが本疾患の発症前遺伝子診断を自らの意思で希望して来院する機会が増えている。

そこで本研究ではこうした遺伝相談を希望する人（クライアント）の遺伝的背景、発症前遺伝子診断を希望するに至った動機ならびにその情報源を検索することを目的として昨年から行われており、本年度も引き続き検討を行った。

## B. 研究方法

信州大学医学部附属病院では平成 8 年 5 月より内部処置として遺伝子診療部を設立し、外来部門として臨床遺伝外来を開設して院内の遺伝相談を一元化して対応している。対象者は平成 11 年度に自らの意思で FAP の発症前遺伝子診断を希望して来院したクライアントである。

方法は面接により発病者を含む家族構成、本遺伝子診断を希望する理由、本遺伝子診断が実施可能であることを知った経緯を聞く。その後 FAP について書面で詳細なインフォームドコンセントを行い、また同時に DNA 検査の一般的な方法と

意義についても説明して 1 回目の面接を終了した。本遺伝相談ならびに発症前遺伝子の実施の妥当性については、遺伝子診療部の定期的な全体ミーティングで検討した。この際、個人への倫理的配慮が十分保たれているかどうかを重視した。第 2 回目の面接では 1 回目の時の疑問点について回答し、DNA 保存の承諾書を得て採血を行った。DNA 診断法は FAP の原因遺伝子として最も頻度の高い Met30TTR（N 末端から 30 番目の valine が methionine に置換していることを示す）遺伝子を PCR-RFLP で検索し、それ以外の異常は TTR 遺伝子の全 exon を direct DNA sequence することで対応した。また TTR 遺伝子の異常に対応して血清中に異常 TTR が存在するかどうかを MALDI/TOF mass spectrometry で検索した。DNA 診断法の結果は第 3 回目の面接時に本人に直接口答で伝えた。

## C. 研究結果

男性 1 名、女性 5 名の 6 名が来院し、年齢は 29? 59 歳であった。家族歴では 6 名全員が両親の一方が FAP で死亡しており、また皆既婚者で 5 名は子供も持っていた。本遺伝子診断を希望するようになった契機は、テレビ、新聞などのマスコミ報道で自分の親の病気であった FAP を詳しく知り、将来の人生設計を考えるために発症前遺伝子診断を希望するに至った。さらに全員がこれらの主旨を配偶者に説明して了承を得ており、3 名は配偶者と共に来院した。

6 名中 2 名が陽性であり、TTR 遺伝子の異常は Met30TTR であった。これら 2 名はその後の精査で生検組織上アミロイド沈着が証明され、臨床症状には乏しい

が FAP を発病していることが判明した。両名に対して FAP の自然経過を詳細に説明したところ、33 歳女性は母親が激しい嘔吐発作を主症状としていたこと、現時点でも軽微な胃腸症状があることより直ちに肝移植を受けることを希望した。父親をドナーとして平成 12 年 2 月に生体部分肝移植が行われた。もう一方の 32 歳女性も現時点で肝移植を希望したが、家系内に適切なドナーがないことより脳屍体からの肝移植の待機リストに登録した。

上記とは別で 2 年前に結婚を前提に発症前遺伝子診断を受け陽性との結果を受けた 22 歳女性が妊娠したことで再度相談のため来院した。妊娠している胎児が本遺伝子異常を有している確立は 50% であること、子宮内胎児の遺伝子診断も技術的には可能であることを説明した。後日本人が再来して御主人とも十分相談した結果、子宮内胎児診断は希望せず、このまま妊娠を継続する意思であることを表明した。

#### D. 考察

FAP の発症前遺伝子診断が可能であることを知る機会として家庭内の情報伝達よりむしろマスコミの報道が有用であることは昨年の研究結果で明らかとなった。本年度は発症前遺伝子診断で陽性と判定された 2 名のいずれもが FAP を発病しており、こうした臨床症状が軽微な患者の肝移植の適応基準が問題となった。すなわち両患者は FAP の自覚症状に乏しかったが生検組織で明らかなアミロイド沈着が見られたため、詳細な病歴聴取で軽微な臨床症状があることが判ったわけである。こうした患者が今後何年後に通常の FAP 発病者となるのかは判らないが、少

なくともその間は普通の社会生活を送るのに何の支障もないと考えられる。逆にこの時期にリスクの高い肝移植を受けて、術後不幸にして悪い経過をとるとすればこれは決して好ましいことではない。われわれはこの点を今回の対象者に十分説明し、その結果本人を含む家族全員の意思で肝移植の希望が出された。既に平成 12 年 2 月に移植手術を受けた患者 1 名は術前の体力が通常の FAP 発症者に比して非常によいため、術後経過もたいへん良好である。この結果は FAP の発症前遺伝子診断が本症患者の早期診断・早期治療に繋がることを示唆している。

もう一点、今回の研究で発症前遺伝子診断が陽性と知っていても、その個人が新たな妊娠を望み、また子宮内胎児診断を希望しないことが示された。昨年と今年度の研究結果からは発症前遺伝子診断が陽性という事実がその個人の以後の社会生活を大きく変更しないということが強く示唆された。

#### E. 結論

FAP 患者の家系内メンバーに対する遺伝相談と発症前遺伝子診断を実施した。1 年間に 6 名が自らの意思で発症前遺伝子診断を希望して来院した。この内 2 名の女性が陽性で、両名はその後の精査で FAP 発病者であることが判明し、1 名は直ちに父親をドナーして生体肝移植を受け、他の 1 名は脳屍体からの肝移植を希望して待機リストに登録した。発症前遺伝子診断は本疾患の早期診断・早期治療に繋がる可能性が示された。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Tachibana N, Tokuda T, Yoshida K, Taketomi T, Nakazato M, Li Y-F, Masuda Y, Ikeda S: Usefulness of MALDI/TOF mass spectrometry of immunoprecipitated serum variant transthyretin in the diagnosis of familial amyloid polyneuropathy. *Amyloid: Int J Exp Clin Invest* 6:282-288, 1999.
  - 2) Tamaoka A, Sekijima Y, Tokuda T, Shoji S, Ikeda S: Amyloid  $\beta$  protein species in cerebrospinal fluid and in brain from patients with Down's syndrome. *Ann Neurol* 46:933, 1999.
  - 3) Misu K, Hattori N, Nagamatsu M, Ikeda S, Ando Y, Nakazato M, Takei Y, Hanyu N, Usui Y, Tanaka F, Harada T, Inukai A, Hashizume Y, Sobue G: Late-onset familial amyloid polyneuropathy type I (transthyretin Met 30-associated familial amyloid polyneuropathy) unrelated to endemic focus in Japan. Clinicopathological and genetic features. *Brain* 122:1951-1962, 1999.
  - 4) Takei Y, Ikeda S, Hashikura Y, Ikegami T, Kawasaki S: Partial-liver transplantation to treat familial amyloid polyneuropathy: follow-up study of 11 patients. *Ann Intern Med* 131:592-593, 1999.
  - 5) 池田修一：家族性アミロイドポリニューロパチーと肝移植、その適応と治療効果。Annual Review 神経 1999、後藤文男、高倉公明、木下真男、柳澤信夫、清水輝夫編、中外医学社、pp95-101.
  - 6) 池田修一：家族性アミロイドポリニューロパチーの診断・治療、最近の進歩。日本醫事新報 3931:1-8, 1999.
  - 7) 池田修一：家族性アミロイドポリニューロパチー。生体の科学:50:366-368, 1999.
- G. 知的所有権の取得状況  
該当せず。

## 遺伝性神経筋疾患における発症前遺伝子診断 －遺伝子診療システム構築に向けた試み－

分担研究者 吉田 邦広 信州大学医学部講師

研究要旨: 遺伝子診断は当該疾患患者において正確かつ迅速な診断および治療方針の決定という観点で不可欠な手法であるが、一方で血縁のある非発症者における将来の発病予測が可能という観点で倫理的、法的、社会的に重要な問題を内蔵している。特に有効な治療法が確立されていない遺伝性神経筋変性疾患においては発症前および出生前遺伝子診断の是非は大いに議論のあるところである。しかしながら現実には難治性の神経筋疾患においても発症前および出生前遺伝子診断を希望する at risk 者が増加しつつあり臨床現場での対応を避けて通れない現状である。そのような現状を考慮して遺伝性神経筋疾患の at risk 者における発症前遺伝子診断に対応するために一定の指針を作成し運用を始めた。

### A. 研究目的

遺伝情報は個人のみならず血縁者にも共有されていることからその取り扱いに慎重な配慮を欠くと遺伝的差別を助長したり、遺伝子検査を強要されたり、あるいは「知らないでいる権利」を侵害することになりかねない。このような倫理的、社会的側面にも十分配慮しながら遺伝情報を日常診療に的確に、かつ有効に活用するために信州大学医学部附属病院では1996年5月より遺伝子診療部が設置された。以後、現在までの3年8ヵ月の間に我々

は約300名の遺伝性疾患患者およびその家族の遺伝カウンセリングにあたってきた。その中でしばしば論議的になったのが、根治的治療法が確立されていない遺伝性神経筋疾患 at risk 者に対する発症前遺伝子診断である。神経内科領域における分子遺伝学的知見の集積はめざましく難治性神経筋疾患の原因遺伝子が次々と同定されている現状では今後とも発症前遺伝子診断を希望される at risk 者は増加することが予測されることから我々はその対応指針を作成する必要性を痛感し

た。そこでこのような要望に適正に対処するために過去の経験例を踏まえ一定の指針を作成することを目的とした。

## B. 研究方法

対象：1996年5月から1999年12月までに信州大学医学部附属病院遺伝子診療部において7名の遺伝性神経筋疾患 at risk 者 (Becker 型筋ジストロフィー1名, 筋緊張性ジストロフィー3名, 脊髄小脳変性症3名) において発症前遺伝子診断 (Becker 型筋ジストロフィー1名は出生前診断) を実施した。遺伝子診断の実施時点ではいずれのクライアントも全く無症状であり, 神経学的診察でも異常は見られなかった。個々のクライアントについては複数回のカウンセリングを経て, かつ遺伝子診療部にて十分に協議した上で発症前診断を実施した。

## C. 研究結果

このうち6名は陰性, 1名が陽性であった。それまでの経験を基に1999年9月に(A)「成人発症の遺伝性神経筋疾患に対する遺伝カウンセリングおよび発症前遺伝子診断の指針」および(B)「発症前遺伝子診断にあたってのチェック項目」を作成した。結果としてこれらの指針の作成前に実施した5名はすべて陰性, 作成後に実施した2名のうち1名が陰性, 1名が陽性であり, この陽性であった1名は脊髄小脳変性症家系の23歳男性であった。このクライアントについては現在も当診療部にて経過観察中であるが, 日常生活上, 告知前と著変は見られていない。

(A)では遺伝子診断前に原則として3回の遺伝カウンセリングを行うことを骨子としており, 3回のカウンセリングは2

人以上の別の専門医が行うこと, 2回目以降は臨床心理士が同席すること, 各カウンセリング間は2週間以上の間隔を開けること, 2回目以降のカウンセリングには信頼できる同伴者を伴うこと, 各カウンセリング毎に(B)のチェック項目を確認することなどを要点とした。さらに遺伝子診断の結果の告知は本人に対して直接面談で伝えることとした。また告知の際には必ず同伴者を伴うように指示することにしたが同伴者への告知は本人の承諾が得られた場合にのみ行うこととした。

(B)のチェック項目としては1)成人である, 2)発症前遺伝子診断が誰からも強制されたものではなく, 本人の自発的な意志に基づくものであることが確認できる, 3)当該疾患についての家族歴があり, 家系内発症者の遺伝子異常が判明している, 4)疾患の遺伝形式および臨床的特徴を理解している。特に進行性であり, 根治的な治療法および予防法がないことを理解している, 5)精神疾患を有していない, また思考や態度に一貫性があり, 感情の起伏が激しくない, 6)発症後(遺伝子診断後), 社会心理学的な側面からの支援を含むケアをする医療機関がある, などの10項目を上げた。さらに遺伝子診断により陽性と判定された場合には原則として当院遺伝子診療部および第三内科で経過を見ることとし, 具体的には結果告知後, 1週間以内, 1ヶ月後, 3ヶ月後, 6ヶ月後に定期的な直接の面談を行うこととした。

## D. 考察・結論

今後, 遺伝子診療への認識が高まるにつれ発症前遺伝子診断の要望は増加することが予測される。今年度はこれまで遺

伝子診療部において根治的治療法のない遺伝性神経筋疾患 at risk 者に対応していく中で発症前遺伝子診断には検査前後の遺伝カウンセリングおよび精神的な支援体制の確立が不可欠であることを痛切に実感し、一定の対応指針を作成した。

欧米ではすでに遺伝性神経筋疾患に対する発症前遺伝子診断は日常的に施行されており、特に頻度の高いHuntington病においては多数例の診断後追跡調査がなされている(Almqvist EW, et al. *Am. J. Hum. Genet.* 64:1293-1304, 1999)。これによれば遺伝子診断を受けた4,527名のうち44名(0.97%)が何らかの破滅的行動ないしは精神障害(内訳は5名が自殺,21名が自殺未遂,18名が入院を要するような精神障害)を示したことが報告されている。この中には有症状者も含まれるために厳密には発症前診断のみではないが、遺伝子診断においては診断後の精神的な支援体制がきわめて重要であることを強く示唆するものである。現時点で我々が経験した陽性者は1名のみであるが、先の44名の中の7名は遺伝子診断陰性者であり、結果のいかんにかかわらず検査結果の告知のあり方および告知後のフォローアップの仕方に関しては今後ともよりよい指針を模索していく必要があると考える。

## E. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Kobayashi S, Yoshida K, Ward JM, Letterio JJ, Longenecker G, Yaswen L, Mittlemen B, Mozes E, Roberts AB, Karlsson S, Kulkarni AB:  $\beta$ <sub>2</sub>-microglobulin-deficient background ameliorates lethal phenotype of TGF- $\beta$  1 null mouse. *J. Immunol.* 163: 4013-4019, 1999.
- 2) Yazaki M, Yoshida K, Nakamura A, Koyama J, Nanba T, Ohori N, Ikeda S: Clinical characteristics of aged Becker muscular dystrophy patients with onset after 30 years. *Eur. Neurol.* 42: 145-149, 1999.
- 3) Hanaoka N, Tokuda T, Yoshida K, Taketomi T, Nakazato M, Li Y-F, Masuda Y, Ikeda S: Usefulness of MALDI/TOF mass spectrometry of immunoprecipitated serum variant transthyretin in the diagnosis of familial amyloid polyneuropathy. *Amyloid: Int. J. Exp. Clin. Invest.* 6: 282-288, 1999.
- 4) Hanaoka N, Yoshida K, Nakamura A, Furihata K, Seo T, Tani Y, Takahashi J, Ikeda S, Nanyu N: A novel frameshift mutation in the McLeod syndrome gene in a Japanese family. *J. Neurol. Sci.* 165: 6-9, 1999.
- 5) Ghadami M, Makita Y, Yoshida K, Nishimura G, Fukushima Y, Wakui K, Ikegawa S, Yamada K, Kondo S, Niikawa N, Tomita H: Genetic mapping of the Camurati-Engelmann disease locus to chromosome 19q13.1-q13.3. *Am. J. Hum. Genet.* 66: 143-147, 2000.
- 6) 吉田邦広: 無セルロプラスミン血症? 鉄の細胞内過剰沈着と酸化的ストレス? . 信州医誌 47: 103-112, 1999.
- 7) 吉田邦広, 池田修一: 臨床における遺伝医学 遺伝疾患の治療. 臨床医 25: 1240-1243, 1999.
- 8) 吉田邦広: 無セルロプラスミン血症の臨床と分子病態. *Biomed. Res. Trace Elements* 10: 151-152, 1999.



F. 知的所有権の取得状況  
該当せず。

## 信州大学医学部附属病院遺伝子診療部受診者における 遺伝・遺伝子診断の情報源と理解度に関する研究

分担研究者 久保田 健夫 （信州大学医学部助手）

研究要旨：遺伝や遺伝子に関する情報は、ゲノムプロジェクトやインターネットの進歩・進展とともに急速に社会に広まっている。これに伴い遺伝性疾患を有する家系にありそれを必要としている当事者が、従来の親や医療機関からの情報に加え、これらの供給源から遺伝情報を得られるようになった。しかしながらこれらの情報が当事者に正しく伝達され、また当事者が正しく理解しているかは不明である。そこで我々は、信州大学病院遺伝子診療部を受診し遺伝子診断を含む遺伝カウンセリングを希望した相談者（クライアント）を対象に、遺伝・遺伝子に関する情報源やその理解などについて調査・検討した。その結果、遺伝・遺伝子に関する情報源は医療機関、一般啓蒙書、職業（看護職）上の知識であり、情報の理解の程度はさまざまであった。遺伝子研究やインターネットなど急速な進歩とともに、今後遺伝・遺伝子に関する誤解が社会に生じる可能性がある。このような中、正しい遺伝情報の普及に努めることも、信州大学病院遺伝子診療部の任務の一つであると考えられた。

キーワード：遺伝子診療，遺伝子診断，遺伝情報，情報源，出生前診断

### A. 研究目的

遺伝性疾患（遺伝病）は、家系内に発症を認めても、我が国ではその情報が公にされず家系内にとどめられることが少なくない。一方遺伝性疾患や遺伝子に関する情報は、ゲノムプロジェクトの進展やインターネットの普及とともに急速に社会に広まっている。従って、従来「疾患の遺伝性」に関する情報は医療機関や

家系内の上位世代（親など）から得られていたのに対し、最近ではインターネットやマスコミなど他の情報供給源から得ることが可能になった。しかしながらそれを必要としている当事者（クライアント）が、これらの供給源からの情報を正しく理解しているかは不明である。そこでわれわれは信州大学病院遺伝子診療部を受診し、遺伝子診断を希望したクライ

アントに対し、疾患の遺伝性や遺伝子診断の存在についての情報を、どのような経路で得て、それが正しく理解されているかどうかを調査した。

## B. 研究方法

対象は、1999年の1年間に出生前遺伝子診断を目的に信州大学病院遺伝子診療部を受診し、聞き取り調査の同意が得られたクライアント4名（家系）とした。このうち3家系は先天異常を有する患児の両親であり、残りの1家系は遺伝性疾患を有する患者の兄弟であった。

方法は、遺伝子診療部の通常の遺伝カウンセリング終了後、本人の承諾を得て聞き取り調査によって行った。この調査を通して、疾患の遺伝性や遺伝子診断に関する情報の経路、情報の理解度、さらに遺伝子診断を希望する理由とその目的を明らかにした。

## C. 研究結果

### 症例 A

1. 対象：第1子に Lowe 症候群（多臓器不全症候群）の患者をもつ両親。
2. 情報源：医療機関。具体的には、自宅（長野県内）近くの公立病院の小児科の医師。この医師から第1子が Lowe 症候群と診断され、責任遺伝子の解明により、遺伝子診断が可能であることを伝えられた。
3. クライアントの理解度：遺伝子診断により胎児期に罹患の有無を調べることについての理解は得られていたが、この疾患の遺伝性（X連鎖劣性遺伝）については漠然と理解しているだけで、正確には理解されていなかった。

4. 出生前遺伝子診断の動機：本症候群は重篤な先天代謝異常症であり、幼児期に死亡するケースが多い。従って、第2子は重篤な疾患に罹患していない健全な児を得たいという希望があり、そのために胎児期のうちに罹患の有無を知りたいということが出生前遺伝子診断の動機となった。
5. 出生前遺伝子診断の目的：胎児が第1子のような遺伝子異常を持たないことが明らかになれば妊娠を継続し、同じ異常を有することが判明した場合は、人工中絶を検討する。

### 症例 B

1. 対象：多発奇形を認める生後3ヶ月の男児をもつ両親。
2. 情報源：医療機関。具体的には、長野県内の小児病院の医師。染色体検査で15番染色体の大きな欠失を認め、遺伝性の可能性を指摘された。
3. クライアントの理解度：患児に認められた染色体異常についての一応の理解はされていたが、染色体変化の患児の予後に及ぼす影響や血縁者が共有する可能性についての理解はされていなかった。また出生前診断に先立ち、両親の染色体検査が不可欠であることは理解されていなかった。
4. 出生前遺伝子診断の動機：本児の予後が重得と予想されることから、次子は染色体異常のない健全児がほしい。
5. 出生前遺伝子診断の目的：胎児が第1子のような染色体異常を持たないことが明らかになれば妊娠を継

続し、同様の異常を有することが判明した場合は、人工中絶を検討する。

#### 症例 C

1. 対象：2歳のダウン症の男児をもつ両親。
2. 情報源：遺伝関係の啓蒙書。クライアントが出産した病院で患児の染色体検査が施行され、その結果、ダウン症であることが告知された。その後遺伝関係の書籍（ダウン症の育児ノート）を読んだところ「ダウン症は出生前診断が可能」と書かれているのを目にした。
3. クライアントの理解度：書籍の記載により、ダウン症において出生前診断が可能ということは理解したが、出生前診断の対象となるダウン症は特殊な染色体型を有するケースであり、通常は必要ないこと（いわゆる遺伝性はなく突然変異によるので）は理解されていなかった。
4. 出生前遺伝子診断の動機：第2子がダウン症であるかどうかを生まれる前に知っておきたい。
5. 出生前遺伝子診断の目的：第2子がダウン症であることが妊娠中にわかれば、その時点から、その心づもりで第2子の誕生に臨める。この場合、必ずしも妊娠中絶を希望する目的ではない。

#### 症例 D

1. 対象：弟に重篤な血友病（9歳で死亡）をもつ現在妊娠中の26歳の女性。
2. 情報源：親からの情報と職業からくる知識（看護婦）。血友病について

は弟における出血などの症状や親からの情報で知った。遺伝形式（X連鎖性劣性遺伝）については看護職授受者としての知識として持っていた。

3. クライアントの理解度：血友病の遺伝形式については十分な理解をしていたが、遺伝子診断の実際（発端者の遺伝子変異情報がないと診断確定がむずかしいなど）については理解していなかった。
4. 出生前遺伝子診断の動機：凝固因子定量検査から本人が本疾患の保因者であることが疑われている。保因者であることを遺伝子解析で知ること、それをふまえて胎児に同じ遺伝子異常が伝達されているかどうかを知ることが希望してきた。
5. 出生前遺伝子診断の目的：羊水検査により胎児が血友病非罹患であれば妊娠を継続。血友病罹患者であることが判明した場合、中絶を選択。

#### D. 考察

今回我々は、信州大学病院遺伝子診療部を受診し、遺伝子診断を希望した当事者（クライアント）を対象に、遺伝・遺伝子に関する情報源やその理解などについて、特に出生前遺伝子診断を希望した例において、調査・検討した。

その結果、情報源は症例AとBは医療機関、症例Cは一般啓蒙書、症例Dは親からの情報と職業（看護職）上の知識であった。遺伝上の理解度においては、症例A、Bは医療機関で遺伝・遺伝子診断の情報を得ており、クライアントは比較的正確に内容は把握されていたが、遺伝形式の理解など細部にわたっての理解はなされていなかった。症例Cは、一般啓蒙書を通