

20000370

厚生科学研究費補助金

ヒトゲノム・再生医療等研究事業

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12年度 総括・分担研究報告書

平成13(2001)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

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12年度総括・分担研究報告書 目次

I. 総括研究報告書

鈴森 薫	名古屋市立大学医学部産科婦人科、教授	1
------	--------------------	---

II. 分担研究報告書

1. 千葉喜英	国立循環器病センター周産期科、部長	7
2. 名取道也	国立大蔵病院臨床研究部、部長	9
3. 堀尾裕幸	国立循環器病センター研究所疫学部、室長	10
4. 石川睦男	旭川医科大学産婦人科、教授	13
5. 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	16
6. 下山豊	国立大蔵病院外科、医員	19
7. 由谷親夫	国立循環器病センター臨床検査部、部長	21
8. 種村光代	名古屋市立大学医学部産科婦人科、助手	22
9. 戸田達史	大阪大学大学院医学系研究科バイオメディカル教育研究センター、 遺伝医学部門臨床遺伝学研究部、教授	24
10. 羽田明	旭川医科大学公衆衛生学、教授	26
11. 清水宏	北海道大学医学部皮膚科、教授	29
12. 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	33
13. 遠藤文夫	熊本大学医学部付属病院小児科、教授	37
14. 大橋博文	埼玉県立小児医療センター内科、医長	39
15. 田中一	信楽園病院神経内科、医長	41

III. 研究成果の刊行に関する一覧表	45
---------------------	----

IV. 研究成果の刊行物・別冊	54
-----------------	----

I. 総括研究報告書

厚生科学研究費補助金（ヒトゲノム・再生医療等研究事業） 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、家族性遺伝性疾患や胎児死亡素因の解明を、広範な研究協力の元に推進することを目的とし、周産期・解析部門を統合した全国規模のネットワークを企画して、病的胎児の情報・検体を共有できる集積分配システムを構築した。この研究の注目される点は、先天異常の形成は、原因遺伝子の異常に加えて臓器循環不全などの環境因子にも由来するとの実験仮説を、ヒト胎芽・胎児で証明することにある。分子生物学的手法の発展により疾患遺伝子の解明は進んできたが、先天異常児の大部分は流死産に帰結すること、先天性心疾患に代表される先天異常の60～70%が多因子遺伝であり遺伝・環境の両因子に起因することより、出生前の絨毛・胎芽・胎児における多数の候補遺伝子の解析と二次的奇形形成過程の観察なくしては疾患形成過程と分布の理解は有り得ない。そのため、胎芽・胎児ならびに従来は未解析に終わってきた流死産児も対象とし、胎内情報も含めて、より多くの症例について多方面からの包括的な研究が必要とされる。本研究の実現には全国規模の情報と検体の集積ネットワークの構築が必須であり、全国各地、地域に周産期部門と解析部門の分担研究者あるいは研究協力者が所属する地方・地域拠点施設を置いた。国立循環器病センターにデータバンクを設置するとともに、名古屋市立大学を中心とする検体バンクを企画し、DNA以外の細胞株については、愛知県コロニー、埼玉県立小児医療センターに保存と管理を依頼した。一方、遺伝子や染色体分析などの広い領域にわたる研究者による解析部門も全国レベルで構成し、情報工学や倫理学の専門家にも研究協力を依頼した。北海道から九州まで各地方ごとに設けられた拠点施設の周産期部門では、診断、個体情報の収集を担当し、症例登録を行い、家系情報、環境、形態情報で標識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、データバンクと検体バンクより診断・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、研究協力者に送付される。登録された個体情報については研究者は秘守義務を追う。地方・地域拠点施設の元には追跡にあたる定点観測施設を依頼、設置した。まず平成10年度に、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成し、データバンクと検体バンクを企画した。臨床運営に先立ち、平成9年度の症例を参考にシミュレーション登録を行い、その情報をもとにデータ数と検体数を推定しバンクを整備した。本研究用インフォームドコンセント書式も作成して、倫理委員会からの承認を得た施設より臨床運営を開始した。なお、各研究者は本システムを実際に利用し、個別研究として遺伝子・染色体分析、胎児形態診断、環境因子解析に関する研究も継続している。平成12年度には、症例の登録、解析、追跡調査を継続しつつバンクとネットワークシステムの改良を行い、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た。

<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：大阪大学大学院医学系研究科バイ
オメディカル教育研究センター
遺伝医学部門臨床遺伝学研究部
教授
- 羽田 明：旭川医科大学公衆衛生学、教授
- 清水 宏：北海道大学医学部皮膚科、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

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に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。

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分担研究者、研究協力者に送付され解析される。解析されたデータもデータバンクに保管される。情報回線はISDN回線を使用し、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を用い、分担研究者；千葉、堀尾がシステムの整備・管理を行う。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。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。平成12年度は、平成11年度に引き続き症例登録の継続と、集積されつつある患者データと検体をもとに疾患関連遺伝子の解析等の個別研究を推進する。また、これまでのシステム運用により明らかとなってきた問題点の解決を図り、旧システムをそのまま維持しつつ、通信の困難さ、データ入力や検体送付システムの煩雑さなどを改変した新システムを導入し、シュミレーション稼働を経て新システムへ移行する。検体バンクのサンプル情報もデータバンクへ登録し、検体の保存や解析の進行状況がネットワーク上で検索できるようなシステムへの改変を目指し、安全で円滑なサンプルの管理、保全に努める。なお、各種の遺伝子検査ガイドラインの内容も考慮し、倫理面での問題点や、インフォームドコンセント書式内容、遺伝カウンセリング方法について再度討議する。

（倫理面への配慮）

本研究は、患者から自由意志による十分な説明を受けた上での同意を得て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、省庁の倫理規定の元に実施されるものとする。本研究班で得られた情報はレベルに応じ、公開、研究班内限定公開、非公開とする。また公開にかかわるレベルは患者及び、患者が胎児にあってはその親権者にあらかじめ説明、同意を得る。本研究班には遺伝カウ

ンセリング認定医も研究分担・協力しており、カウンセリング体制が整っている。なお、ヒトのクローン、ヒトの細胞を用いたキメラやハイブリッド、ヒト胚細胞などに関する研究等には該当しない。動物を実験に用いる場合には、動物愛護に配慮した。平成10年度に作成した本研究用の倫理ガイドライン、インフォームドコンセント書式は、ヒト遺伝子解析研究実施に関する厚生省指針に適合している。臨床運用に先だて、関連施設の倫理委員会に審議を依頼し承認を得た施設からのみ、インフォームドコンセントを得て患者検体を採取した。

C. 研究結果

平成10、11年度の本研究事業では、産婦人科、小児科、内科などの臨床医と、遺伝分野、情報工学、倫理学の専門家とともに全国レベルのネットワークを構築し、国立循環器病センター研究所にはデータバンクを設置した。各施設では既存のコンピュータ端末を使用し、セキュリティを重視しインターネットの使用は避けてISDN回線あるいはPHSを用いたPIAFS通信による専用回線にて、国立循環器病センター内のホストコンピュータのデータベースサーバと接続した。サーバ内ではファイルメーカープロを用い、これをWWWのHTML形式で表示させ、データベースへの入力を簡素化した。このシステムを基盤として、周産期部門では、絨毛や羊水、胎児血、新生児血、また両親や同胞の血液などを家系や環境、形態情報などと共にデータバンクに症例登録した。採取された検体は、名古屋市立大学医学部産科婦人科学教室を中心とする検体バンクに送られ、DNAや細胞株として保

存されている。症例の情報はデータバンクを通じて共有され、検体バンクからは研究目的に応じて解析部門の研究者に検体が送付され、遺伝子・染色体分析、環境因子の解析などを行い、その結果もデータバンクに返送、入力されている。現在までに約170症例が登録され、保存されている検体数は約500検体、また約130の細胞株も樹立され、無脳症や全前脳胞症、四肢短縮症、心奇形などの関連遺伝子の解析、環境因子との比較、疾患予防方法について検討されている。無脳症のMTHFR(Methylene-tetrahydrofolate reductase) 遺伝子多型や全前脳胞症ではSHH(sonic hedgehog gene)の解析、さらに流産や奇形症候群の染色体分析などが現在進行中である。登録症例の内訳としては、流死産に関するものが最多となっているが、原因不明の先天異常も少なくない。施設ごとの症例登録件数については、数十件から0件の施設までばらつきが見られ、登録症例の内訳もかなり異なっている。なお、登録0の理由は、インターネットを用いていないためデータベースへの接続が不安定であること、所属施設倫理委員会での審議が滞っていることなどが報告されている。一方、ネットワーク外の全国の周産期施設からの問い合わせは少なくない。拠点施設への患者紹介、症例登録や解析が進み、臨床現場へのリアルタイムな成果還元が実現しつつある。

システムについては、平成11年度までの臨床運用により、専用回線による通信の困難さやデータ入力や検体送付システムの煩雑さなどが明らかとなった。さらに、検体バンクとデータバンクの連携を図るためにもシステム設計の変更が必要となり、平成12年度には、旧システムをそのまま維持しつつ、問題

点を改変したシステムを導入し、シュミレーション稼働を経て新システムへ移行した。新システムでは、症例情報の入力・閲覧に留まらず、ネットワーク上で、採取された検体の登録や保存、バンクへの検体送付指示、解析結果の入力を行うことが可能となった。EメールやFAXの送信指示も可能であり研究者間の連携がよりスムーズになっている。なお、検体バンクで保存されているサンプルの詳細についてもデータバンクに入力され、検体の管理が容易となった。

なお、便宜上、研究開始当初の計画のまま、バンクの名称を継続使用してきたが、今後、遺伝子検査ガイドラインの内容も考慮し、バンクの定義とは異なる趣旨のシステムであるため、データセンター、検体センターの名称に改める予定である。

D. 考察および結論

本年度は、データバンク、検体バンクも整備され、セキュリティを重視したネットワークがほぼ完成した。しかし、参加希望施設の増加や検体種類の多様化もあり、専用回線の持続の困難さが明らかとなり、今後の運営にはインターネット利用の可能性についても検討してゆく必要がある。また、倫理規定やインフォームドコンセント書式、カウンセリング方法などについては継続検討してゆくが、各施設での倫理委員会での審議進行の格差は、本研究のみならずヒトゲノム研究全般にも影響することが示唆され、全国レベルでの協議が必要であろう。ネットワーク外の臨床施設からの症例問い合わせや患者紹介は少なくなく、本ネットワークのような総合遺伝診療システムの潜在的需要は大きいと推察され、研

究事業期間の終了後も、日本産科婦人科学会や人類遺伝学会、及び関連組織と連携を図り、これまでに登録されている症例については解析を続行し、システム運営も継続して登録症例の追加を行い、臨床医療の場への研究成果の還元を目指す。

E. 健康危険情報

なし

F. 研究発表

1. 論文発表

種村光代、鈴木薫：家族性遺伝性疾患の解析のための情報・検体集積分配ネットワーク、産婦人科の世界 52(12); 93-104, 2000

2. 学会発表

Suzumori K: Development and delivery of genetic services for prenatal diagnosis in Japan. 10th International Conference on Prenatal Diagnosis and Therapy, Barcelona, 2000

種村光代（家族性遺伝性疾患解析のためのネットワーク構築に関する研究グループ，名古屋市大他 13 機関，責任者：鈴木薫）：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の構築. 第 52 回日本産科婦人科学会学術講演会，2000

種村光代、鈴木薫：家族性遺伝性疾患の情報・検体の集積分配ネットワークシステム. 第 7 回日本遺伝子診療学会大会，2000

種村光代、鈴木薫：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の構築. 第 36 回日本新生児学会総会，2000

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

本ネットワークシステムについては、特許申請を予定している。

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

II. 分担研究報告書

厚生科学研究事業補助金（ヒトゲノム・遺伝子・再生医療等研究事業）

分担研究報告書

家族性遺伝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

分担研究者 千葉喜英 国立循環器病センター専門外来部長

研究要旨；本システムに登録された疾患の種類と発生施設を解析し、システム運用上の問題点を明らかにした。今後、行政により策定される遺伝子診断に関わる倫理指針とシステムの学会管理に伴う変更点と作業量を点検した。

A.研究目的

家族性遺伝疾患の解析のための情報集積と検体集積がなされた146症例、383検体個票を解析し、システム上の問題点を浮上させ登録システムの完成と、日本産科婦人科学会にシステム管理を移管した場合の運用とシステム管理に寄与する事を目的とした。

また、わが国の行政により、今後定められる予定の「ヒトゲノム・遺伝子解析に関する倫理指針（案）」に照らし、本システムの改変点を明らかにした。

B.研究方法

本研究のデータ通信システムとデータファイルを用い、2000年1月末までに集積された146症例、383検体個票をもとに集計し、情報システムの運用状況を解析した。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。

C.研究結果

昨年度末の検体数が188検体であったので、約1年間で、195検体の増加であった。

主たる疾患の症例数は表-1の通りであった。表-1において、既知の遺伝疾患及び疑いとは、表-2に示す疾患である。

施設別に疾患数を見ると、鹿児島市立病院に流産が多く、岐阜大学に無脳・無頭蓋が多いなどの傾向が見られたが、これは、地域別傾向より、患者発生施設の医師の遺伝子診断への期待度による。

「ヒトゲノム・遺伝子解析に関する倫理指針（案）」と照らして、本システム運用上、問題となる部分は少ない。個人情報保護の観点で、個人情報識別管理者を各施設が設ける点につき、現行の管理を各施設の人的指示システムの運用変更が必要である。現行システムでは、個人情報は入力者とシステム管理者以外は見ることが出来ないが、各施設の個人情報識別管理者と協議の上、システム変更が必要となる。個人情報に関わる情報にどの項目を指定するかも重要な課題であり、日本産科婦人科学会周産期委員会では全国周産期管理登

主たる胎芽・胎児疾患	症例数
感染症	1
既往妊娠の児異常	1
腫瘍	1
原因不明の胎児死亡	1
Lim-bodywall complex	2
消化管疾患	2
発育遅延	2
腹壁破裂・臍ヘルニア	2
水頭症及び類症	3
全前脳胞症	3
母疾患	3
横隔膜ヘルニア	5
頸部リンパ管腫	5
無機能腎	5
四肢短縮・小人症	7
特発胎児水腫	9
重複奇形	10
心血管疾患	10
既知の遺伝疾患及び疑い	15
無脳・無頭蓋	18
流産・中絶	35
重複染色体異常・疑	19
記述不備	6
重複除外計	146

表-1

メイプルシロップ尿症	1
アルポート症候群	1
表皮水疱症	1
血友病	1
ong QT.	2
SMA.	2
21OHD	3
筋ジストロフィー	4
計	15

表-2

録業務として参加施設全分娩の登録業務を行っているが、この周産期管理登録業務との連動を考えると、個人情報とは以下の項目となる；母の氏名、母の生年月日、母の入院番号、児の入院番号、児の氏名、母の外来番号、父の氏名、父の生年月日、患者住所、患者電話番号、分娩番号、新生児番号、母の初診年月日、母の退院日、児の退院日、患者退院後の住所、患者退院後の電話番号。これらを、システム上、特定の個人情報管理者以外に見ることが出来なくすることは直ちに可能である。

以上の事より、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針（案）」が実施の実施に伴う、本システムの改変は、容易に行い得る。

本研究終了後の本システムの管理は日本産科婦人科学会の周産期委員会に移管される予定である。
D. 考察

症例の登録数及び検体の送付保管数については、前年同様施設間にばらつきが見られる。これは、倫理委員会などによる本事業への理解と対応に差があるため、遺伝子研究等への全国共通倫理指針の出現が待たれる。本システムの「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針（案）」への対応は比較的少ない作業で可能であり、それに伴い日本産科婦人科学会への管理移管もシステム上は容易である。

個人情報の漏洩を防止するためには、漏洩防止作業によるデータや検体の取り違えが発生する問題があるとされ、本システムのように、次世代の臨床的遺伝情報を扱う場合には十分に注意が必要である。本システムは、入力から個人情報の隠匿・保護まで一つのサーバー上で、あらかじめ定められたプログラムで処理されるため、誤入力による情報、検体の取り違えは起こり得ない。患者情報入力者、通常の臨床業務と同等の複数のデータから検証が可能であり、また修正が可能である。

E、結論

本システムは、倫理的、個人情報保護の観点から今後も継続して運用が可能である。施設数の拡大への対応は維持費の供給が課題であるが、技術的には可能である。

F、研究発表

論文

1, Chiba Y; The future of biomedical ultrasound, Fetal intervention. Ultrasound in Medicine and Biol. 2000, Vol.26, Supplement 1, S135-S136

2, Hosono T, Chiba Y, Kanagawa T, Kanai H.,

Watanabe N. Different prognoses in recurrent nonimmune hydrops fetalis -Spontaneous resolution and fetal death in utero: Report of two cases. Journal of Medical Ultrasound. 2000,8:120-123

3, Hosono T, Chiba Y, Shinto M, Miyashita S, Muramaki K, Kandori A, Tsukada K..A case of fetal complete heart block recorded by magnetocardiography, ultrasonography and direct fetal electrocardiography. Fetal Diagnosis and Therapy. 2001,16: 38-41

学会発表

千葉喜英.胎児治療の現状と将来.日本臨床遺伝学会第24回大会.大阪.2000.05.26

Chiba Y .Interventional ultrasound in fetal diagnosis and medicine. Congress of the World Federation for Ultrasound and Medicine and Biology (WFUMB). Florence (Italy). 2000.05.10

Chiba Y. Fetal cardiology.Congress of the World Federation for Ultrasound and Medicine and Biology (WFUMB). Florence (Italy). 2000.05.10

Chiba Y, Shinntou M, Kanagawa T .Perinatal Managements for 23 Cases of Fetal Complete A-V block not Complicated with Structural Heart disease.10th Taiwan-Japan Symposium on Obstetrical / 1Gynecological Ultrasound& Perinatology. Taipei . June28-29, 2000

Chiba Y .Present Situation of Fetal Therapy in all Japan, from the Registration of Fetal Therapy Conducated by Japanese Society of Obstetrics and Gynecology .10th Taiwan-Japan Symposium on Obstetrical Gynecological Ultrasound & Perinatology.Taipei .June28-29,2000

Chiba Y, Kawamata K, Bando K, ,Kawahira Y .New Findings of Doppler in Fetal Cardiology to Consider Fetal Interventions.International Perinatal Doppler Society. Taipei. 29 June-2July,2000

Chiba Y. nterventional ultrasound based on national registrations of fetal interventions in Japan.10th world congress on Ultrasound in Obstetrics and Gynechology . Zagreb Croatia.October 6,2000

Chiba Y, Kawamata K, Bandou K, Kawahira Y, .Fetal cardiology considering fetal intervention,and animal model of fetal pacing and fetal cardiopulmonary bypass.10th world congress on Ultrasound in Obstetrics and Gynechology. Zagreb Croatia. October 7, 2000

G,知的所有権取得状況

なし。

厚生科学研究費補助金（ヒトゲノム・再生医療等研究事業）
分担 研究報告書

本研究班における倫理面での取り組み
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人情報を集配するデータバンクを構築し、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上での倫理的問題につき、3年間の結果をまとめた。

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構築に関する研究」研究班において、ガイドラインの策定、インフォームドコンセント書式の案などに、本研究班における倫理問題への取り組みに関する経過を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

本研究班におけるガイドラインの策定、及びそれに準拠したインフォームドコンセント書式案、厚生省が策定した、「遺伝子解析研究に附随する倫理問題等に対応するための指針」との整合性につき検討を行った。（倫理面への配慮：本研究課題は研究班の倫理面を検討するものである）

C. 研究結果

個人の遺伝子解析を行うにあたって検討しなければならない事項は、1.医療側から提案された検査の取り扱いに関する決定権は検体を採取される側にある、2.診療の対象となる者は検査に関する決定により診療上の不利益を蒙らない、3.診療の対象となる者は検査に関する事項の決定を行うために必要な情報を得ることができる、の3点に要約される。

3の、検査に関する事項の決定を行うために必要な情報には、検査の目的、採取する検査材料の種類と量、検査の結果、得られる情報の内容とその精度、結果が得られるまでに要する時間及び検査を実施する機関、採取された検体の保存場所、保存期間、廃棄に関する事項などである。

1の検査の取り扱いに関する決定には、検査の実施、検査の中止（検査開始後を含む）、検査の結果について説明を受ける、検査の結果について説明を受けない、まどが含まれる。

これらに加えて、個人のプライバシー擁護の立場からの個人情報管理が挙げられる。ここで強調

したいことは、遺伝子の検査に特有な点として、検査結果が検体を採取される者と遺伝関係を持つ他者における情報を示唆することがあることの説明が必要となることである。

D. 考察

研究の倫理性に問題点が予想される場合、倫理委員会の審査が必須の条件となるが、各機関における倫理委員会の機動性に改善の予知がある点は昨年度に述べた。

先に述べたように、検査結果が検体を採取される者と遺伝関係を持つ他者における情報を示唆することがあることは、カウンセラーの設置に関連して重要な問題である。今後の整備が強く望まれるが、医療機関にとってカウンセラーの雇用が可能であるような体制が必要である。

遺伝子検査に関連しての厚生省指針において、試料等提供者を4群にわけ、また既提供試料を3群にわけて検討していることは、医療の現場に即したもので意義あるものと考ええる。

E. 結論

遺伝子検査の重要性は今後益々高まると予想され、診断や治療と密接に関連するであろう。研究の倫理性の審査は益々その重要性が高まると考えられる。今後多施設が共同しての臨床研究でevidenceの蓄積が求められていくと思われるので、全てのプロジェクトにおいて、適切なガイドラインの遵守が徹底されることが必要である。

F. 研究発表

名取道也、分担執筆：胎児医療と生命論理
新女性医学大系33、中山書店、2000年11月、
281-287.

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、WWW (World Wide Web)ベースで操作の容易なデータベースを実現した。登録された研究班のメンバーは、このシステムにより全国レベルでの患者・検体情報の蓄積と検索ならびに交換を実現した。ただし、個々の病的胎児および家族に関するプライバシーおよびDNA解析情報を扱うため、その設計と運用は科学技術会議生命倫理委員会におけるヒトゲノムに関する基本原則等に則るとともに、そのアクセスにはセキュリティに十分考慮し、ISDN回線でのコールバックを利用し、サーバ側ではルータおよびデータベースでの2重のセキュリティチェックを行うとともに、アクセスログの記録を残すことで不正アクセスの追跡を可能とした。平成13年2月26日現在、190名の患者と402検体がデータベースに登録されている。

A. 研究目的

現在ではヒトゲノム遺伝子解析研究の進歩により、多くの疾患の原因遺伝子が同定されようとしている。このような状況の中で、遺伝子および環境因子に起因する先天奇形などの胎児疾患から、家族性の遺伝子の異常にまでさかのぼって検索可能な症例データベースの構築とその検体サンプルの蓄積は、将来にわたり全国規模での先天異常と環境要因の因果関係や、遺伝子にかかわる胎児疾患の解明への糸口を与えるものと期待される。そこで、遺伝情報、環境因子、形態情報からなる病的胎児の検体と個人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なった。

ベースはWWW画面を通してアクセスする方式をとっており、インフォームドコンセントが得られた患者からの検体サンプルの発生に対応して、症例発生グループの産科臨床医が(1)患者情報、(2)原検体情報からなる病的胎児のデータをWWWブラウザでデータベースに入力することにより開始される。表1にこれらのデータの概要を示す。患者情報については登録IDと登録理由のみが、リストサーバによりインターネット経由で研究班メンバーにE-mailで報告される。検体は宅配便により検体バンクに発送され、検体情報はE-Mailと自動Faxでも検体バンク担当者に報告される。なお、これらには個人情報に含まれない。

なお、このデータベースの設計と運用は

- 1) 科学技術会議生命倫理委員会におけるヒトゲノムに関する基本原則
- 2) 日本産科婦人科学会、人類遺伝学会等の日本医学会分科会および関連組織での倫理規定
- 3) 各参加施設の倫理委員会での承認
- 4) インフォームドコンセントすなわち、患者への十分な説明と同意
- 5) 患者の個人データの守秘の遵守の元に実施されている。

B. 研究方法

B-1) システムの構成

このシステム全体の概要を図1に示す。このシステムではデータ

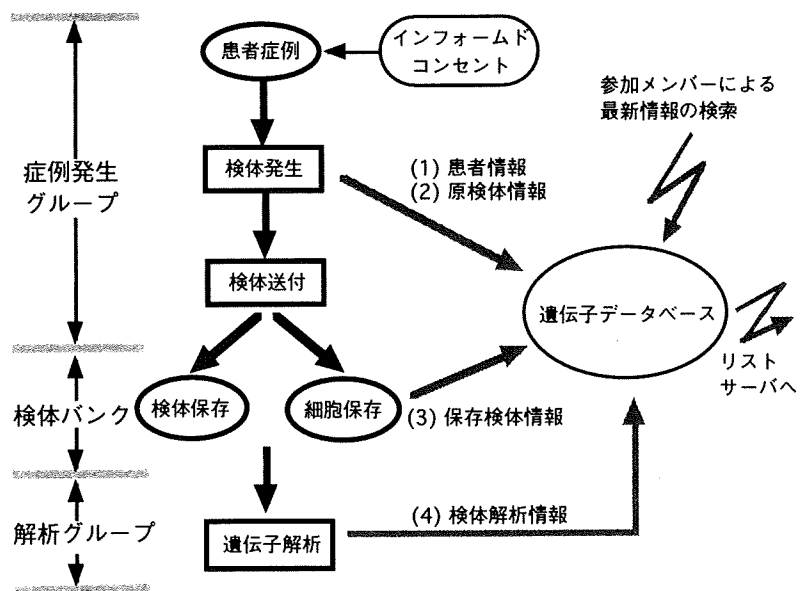


図1. 家族性遺伝性疾患解析のための情報・検体の集積分配ネットワークシステムの概要

検体バンクでの検体の処理や分割に伴う保存形態の変更などは、産科臨床医が入力した原検体情報から自動的に作られた(3)保存検体情報 に対しての追加や変更のみで完了する。解析グループの研究者によるDNA解析の結果は(4)検体解析情報として、登録IDをキーとして同様にブラウザにより入力する。このとき、登録IDと解析結果が同様にE-mailで自動的に配布される。したがって、1つの検体の現況は、解析結果も含めてこのデータベースをWWW画面を通して検索することにより、また、更新状況はメイリングリストからのE-Mailにより、データベースにアクセスすることなく把握可能である。

ただし、これらの登録されたデータには病的胎児のプライバシー項目を含むことから、症例発生グループ・解析グループそれぞれで、個人情報へのアクセスが制限される。したがって、症例発生グループの患者担当医は患者プライバシーに関わる項目を入力・訂正・表示可能で、他のメンバーはプライバシーを除く項目のみを参照可能である。

表 1. 登録されるデータの概要

(1) 患者情報

- 1. 患者ID ID、作成日時
- 2. 施設情報 発生施設名、担当医師、連絡先
- 3. 患者個人 氏名、診断名/症状など
- 4. 父・母・同胞 診断名、家族歴など
- 5. 分娩情報 日時、アプガー、体重、産科異常

(2) 原検体情報

- 1. 検体情報 検体の種類、採取回数、採取日
- 2. 送付情報 送付施設名、送付条件、発送日

(3) 保存検体情報

- 1. 識別ID バンクID、作成日時
- 2. 依頼施設 依頼施設、患者ID、氏名
- 3. 保存施設 種類、保存条件、保存施設
- 4. 検体の状況 現在位置、状態、消滅理由

(4) 検体解析情報

- 1. 識別ID、解析日時
- 2. 解析施設、担当者
- 3. 解析結果

B-2) データベースの構成とサーバへのアクセス

データベースの概要は図2に示す。ここでは、患者ファイルと原検体ファイル、検体の保存を担当する検体バンクでの検体の管理のための保存検体ファイル、さらに遺伝子研究者による解析結果の記録のための解析結果ファイルから構成される。それぞれのファイル上での必要項目はお互いにリレーショナルデータベースとして保持させ、重複データ項目はできる限り排除する設計とした。また、ファイルへのアクセス権限は、症例発生グループ・解析グループ・バンクグループ・管理グループに分けることにより、入力責任の範囲を明確化し、さらに、各フィールドへのアクセス制限を行うことにより、ヒトゲノムに関する基本原則に則った。データベースはWWWの画面を通して入力および参照が可能システムとして構成した。

このデータベースへのアクセスはNetscapeが稼働するWindowsまたはMacからISDN回線経由で指定の電話番号にダイヤルすることで開始される(図3参照のこと)。そのセキュリティに十分考慮し、ISDN回線でのコールバックを利用し、サーバ側ではルータおよびデータベースでの2重のセキュリティチェックを行うとともに、アクセスログの記録を残すことで不正アクセスの追跡を可能とした。

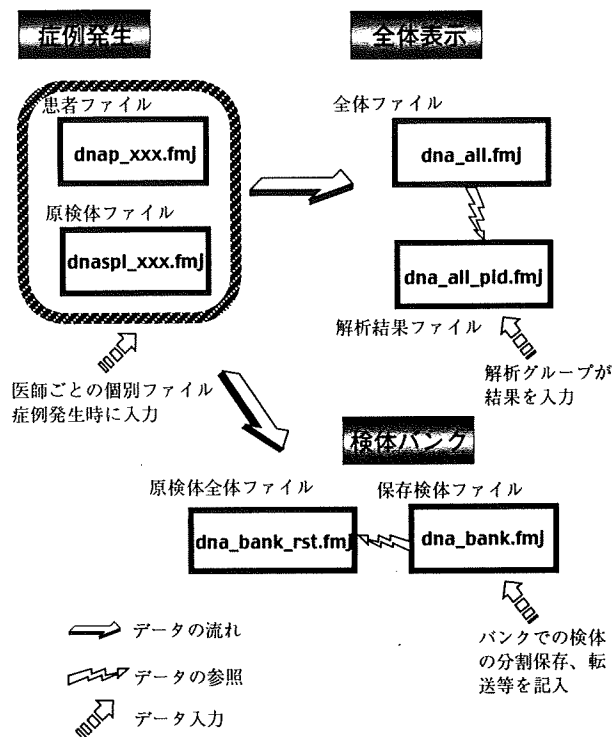


図 2. データベースの概要

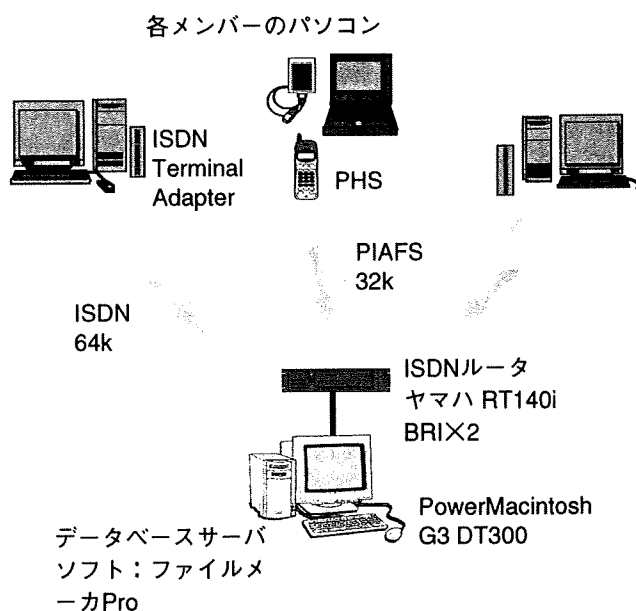


図 3. 遺伝子データベースシステム実装図

図4は新規患者登録のためのWWW画面である。これは(1)患者情報の入力画面で、データ入力後、送信ボタンをクリックすることによりデータベースへの登録が行われる。また、データの変更も同様の画面を用意して、操作の統一性と簡便性を計った。

B-3) 現在の状況

表2にこの研究班の参加施設の一覧を示す。症例発生グループはほぼ全国にまたがっている。平成13年2月26日現在、190名の患者と402検体、16件の解析情報が登録されている(図5参照)。

表2. 研究班メンバーの構成

症例発生グループ

旭川医科大学、岩手医科大学、西島産婦人科医院、国立大蔵病院、聖隷三方原病院、聖隷浜松病院、名古屋市立大学、岐阜大学、国立循環器病センター、大阪大学、高知医科大学、九州大学、鹿児島市立病院

検体バンク

名古屋市立大学
愛知県心身障害者コロニー
埼玉県立小児医療センター

解析グループ

名古屋市立大学、国立大蔵病院、旭川医科大学、埼玉県立小児医療センター、大阪大学、国立循環器病センター、熊本大学、信楽園病院、愛知県心身障害者コロニー、北海道大学、神戸大学

C. 研究結果

このデータベース化により、検体の発生する臨床医側においても、DNAバンクにおける保存検体の解析状況・結果が検索・表示可能となり、検体発生側から遺伝子研究者まで検体状況の把握が容易になった。また、このシステムにより、これまで人手を介して行われていた保存施設へのファックス送信などが、自動的に完了できる。しかし、このことは、検体発生側で入力されていない検体が検体バンクに送付された場合にはシステムは機能しなくなることを意味する。

D. 考察

今後、このシステムに参加する研究者の増加や、参加研究者の負担を軽減させることを考慮すると、インターネット経由でのデータベースへのアクセスを可能にすべきと考える。これにより、より多くの研究者の参加への道程が短縮され、日本全国に分散したより多くの検体発生施設からの参加が可能となる。これを実現する上での大きな問題点であるセキュリティについても、IPV6の実現が目前に予想されることから、IP sec (IP Security) プロトコルによるVPN (Virtual Private Network) 通信によるインターネット環境により、セキュリティについても十分考

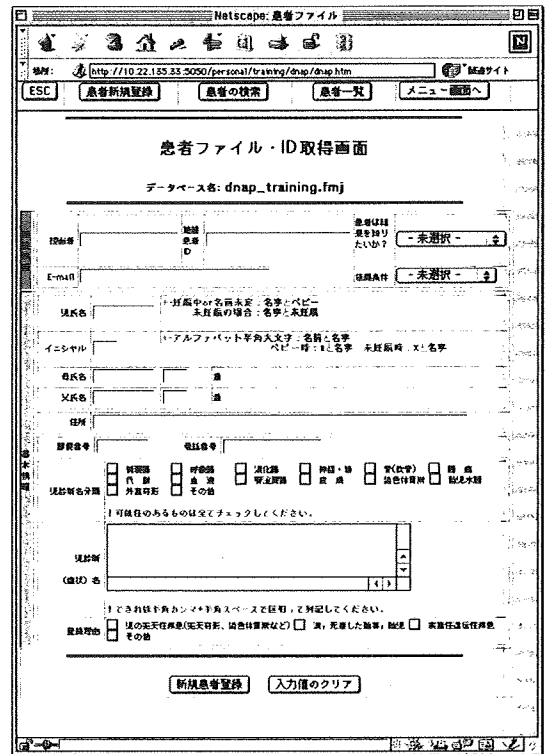


図4. WWWでの新規患者登録画面

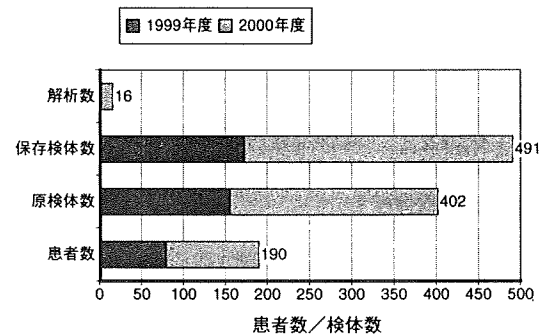


図5. 患者・原検体・保存検体、解析数の登録状況

慮されたシステムを構築可能である。これが実現すると、ISDN回線を利用した隔離ネットワークでの運用は時間とコストを浪費するシステムとなろう。

E. 結論

今年度の目標とした検体の発生から保存、解析までの一連の検体の移動とそれに付随するデータをデータベース化することが可能となった。

F. 研究発表

堀尾裕幸; 種村光代; 千葉喜英; 名取道也; 鈴森薫: 家族性遺伝性疾患解析のためのデータベース—患者情報から検体保存およびDNA解析結果まで—, 第20回医療情報学連合大会論文集, pp.938-939 (2000)

G. 知的所有権の取得状況
なし

平成12年度 鈴森班研究報告

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
	石郷岡哲郎	同上
	加藤育民	同上

<研究の要旨>

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配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で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。

<研究の目的>

我々は、“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検体の集積と分配を運営し、同時に検体及び付随する情報の管理と保守を確立し、この活用によって周産期領域の新たな治療方法の提案と生殖医療における遺伝・環境因子の世界的情報発信を行うための一端となる。

<研究方法>

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、(1) 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、(2) 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。

研究事業として、中枢神経系の発生異常とその責任遺伝子の解明を行う。

<平成12年度結果>

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

本年度は主に道北地域を中心に北海道内のネットワーク構築を同時進行させ、本研究所属施設以外からも患者の紹介を経て、4症例の検体採取を行った。

検体採取に伴うプライバシーの保守とインフォームドコンセント

：本研究実施に必要な説明書および承諾書（倫理委員会による承認済み）を用いて口頭・文章で行った。

検体採取

：四肢短縮症、一絨毛膜双胎、胎児水腫、先天性消化管閉鎖など10症例に関して検体採取（複数種類の検体、母・父親の血液を含む）を試み、7症例に関して採取を行った（検体採取できなかった例、最終承諾の得られなかった例があった）。

<遺伝子研究（研究事業）>

胎児中枢神経系の発生異常に関し、前脳胞の発生異常におけるホメオボックス遺伝子の役割について解析することを主眼にして、神経管閉鎖不全のうちの無脳症について、前年度に引き続いて解析を進めている。

①研究の背景

神経管閉鎖不全(NTDs)は古くから疫学的解析などにより原因究明が努められているが、未だ明らかになってはいない。原因の一端として出産順位や一部の染色体異常の関連から遺伝的因子が考えられているものの、地域差やビタミンなどの関連から多因子遺伝に様々な環境因子が影響していると考えられ究明を困難にしている。最近では葉酸との関連性に関する種々の研究結果からは、同じ神経管閉鎖不全に分類されていても無脳症、外脳症などでは二分脊椎とは原因論的に異なるとも考えられてきている(NTDs と MTHFR, 5,10-methyltetrahydrofolate reductase の研究報告)。現に神経管の形成・分化の時期からの考察では神経管閉鎖が完了する以前と以後ではその障害による表現型に差がみられる(例えば正常な皮膚の欠損の合併有無の点)。

一方、近年の分子生物学的研究のめざましい進歩からヒト発生における遺伝子の役割が解明されつつあり、特定の体節構造に特有な器官形成の情報を与え、体づくりの基本的役割を担っている遺伝子が見つかった。我々の教室でも LIM ホメオボックス遺伝子について研究を行ってきた。LIM ホメオボックス遺伝子がコードする転写制御因子、すなわち LIM-HD 蛋白質(LIM クラスのホメオドメイン蛋白質)は脊椎動物の頭部形成や他の組織・器官形成においてさまざまな役割を担っており、ニューロンの分化に関しては線虫から脊椎動物まで共通して関与していることが特徴的とされる。特に *Lim1* ノックアウトマウスでは少なくとも *ロンボメア 2* から上部が欠失し、あたかもヒトの無脳児様の頭部を呈する。

②研究内容

オーガナイザー形成に関与する転写因子のうちマウス *Lim1* 遺伝子、ヒトにおける *Lhx1* について無脳児の発生要因的検討を行った。マウス *Lim1* 遺伝子のノックアウトマウスでは中脳より前方部の頭部欠失がみられるが、これの無脳児との類似性から、前年度に引き続き、*Lhx1* を中心に検討を行った。

方法として、正常組織のコントロールとして正常胎盤における *Lhx1* の発現がない(*Lhx1* は神経に特異的に発現する)ことを確認したあとに、無脳児症例の神経組織(延髄? 中脳の部分より採取)における発現を検討した。

Lhx1 の発現状態の解析方法は、検体より total RNA を注出し、cDNA に逆転写した後に PCR 法を行い発現の有無を確認し、さらに *Lhx1* の全コード領域をカバーするように設計されたプライマーを用いて PCR 法が行われた後、プラスミドにサブクローンして sequence 法にて cDNA の構造異常の有無を確認した。さらに、リンカー配列及び genomicDNA 上の調節領域の構造異常に関して検討を行った。

③研究結果

追加検討した無脳児症例のからは、

(1)ニューロンにおいてLhx1 遺伝子の mRNA の発現が認められた。

また Lim ドメイン, ホメオドメインをコードする領域でのシーケンスでは cDNA には point mutation を認めなかったが, 調節領域の可能性のある部分に point mutation を認めた。

(2)また両ドメインを連結するリンカー配列のシーケンスに関しては、リンカー配列及び genomicDNA 上の調節領域の構造異常は認められなかった。

④考察

現時点で LIM および Homeobox における構造異常と神経管閉鎖不全 (NTDs) の関連性を積極的に示唆する結果は得られなかった。今後機会があったら無脳症以外の NTDs に関しても検討を行いたい。

<研究発表>

1. 論文発表

1) Ken Nagaya, Michael D Fetters, Mutsuo Ishikawa et al. Causes of Maternal Mortality In Japan. JAMA 2000;283(20):2661-2667

2) Y. Yaginuma, T. Yamashita, T. Ishiya, A. Morizaki, Y. Katoh, T. Takahashi, H. Hayashi, M. Ishikawa. Abnormal Structure and Expression of PTEN/MMAC1 Gene In Human Uterine Cancers. Molecular Carcinogenesis 2000 Feb 27(2):110-116

2. 学会発表

石郷岡哲郎, 石川睦男 他: 広域周産期医療情報ネットワークの構築
第 23 回 日本産科婦人科 ME 懇話会 (2000. 7. 28 美瑛)

厚生科学研究費補助金(ヒトゲノム・再生医療等研究事業)
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
—ネットワークを介した遺伝子解析により致死性骨異形成症と胎児診断した一例—

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 講師
羽田 明 旭川医科大学公衆衛生学教室 教授

研究要旨: 超音波断層検査で胎児四肢短縮症と診断され、本研究班の情報ネットワークを介して遺伝子診断した致死性骨異形成症の一例を報告する。

【緒言】 致死性骨異形成症は、胎児期に胸郭低形成を招来し、四肢短縮性小人症のなかでも予後不良の疾患である。今回、本研究班における情報ネットワークを介して、遺伝子解析により胎児致死性骨異形成症と出生前診断した症例を経験したので報告する。

【症例】 32歳 初妊婦

家族歴・既往歴: 特記事項なし

現病歴: 平成11年10月3日より5日間を最終月経として妊娠し、近医で妊婦健診を受けていた。妊娠23週時の超音波胎児計測で、児頭大横径は5.8cmと当該妊娠週数の平均値であったが、大腿骨長が2.0cmと低値であったために、胎児精査目的で妊娠28週3日、九州大学医学部附属病院周産母子センターに入院となった。

入院時検査所見: 母体は身長158cm、体重60kgで、理学的所見には異常を認めなかった。母体血TORCHスクリーニングは陰性であった。

胎児超音波断層所見: 児頭大横径は8.1cmと妊娠週数相当で、クローバー状頭蓋などの形態的異常は認められなかった。胸郭周囲長は17cmと低値であり、四肢長幹骨の計測では上肢、下肢ともに遠位骨、近位骨は短く、いわゆるmicromeliaの所見を認めた(表1)。さらに、両側の大腿骨は軽度、受話器様の彎曲が認められた。AFIは28cmと、軽度の羊水過多と考えられた。

入院後の経過および遺伝子診断: 上記の所見より、胎児診断として胎児四肢短縮性小人症、な

かでも致死性骨異形成症が疑われた。児の予後推定および妊娠・分娩管理方針を確定するためには、本症の確定診断が必要と判断し、本人および夫の承諾を得た後、本症の遺伝子診断可能施設に関してネットワーク検索を行い、旭川医科大学 公衆衛生学教室で羊水細胞による遺伝子検査を施行した。

線維芽細胞成長因子受容体Ⅲ遺伝子変異に関して報告されている7種類の部位をすべて含むようにプライマーを設計し、PCR法で本症例における塩基配列を決定し、さらにPCR直接シーケンス法により増幅された本遺伝子のDNA塩基配列を蛍光シーケンサーを用いて決定したところ、正常例ではシトシンである742番目の塩基が、本症例ではチミジンに変異していた(表2)。加えて、この断片を制限酵素A1w21 Iにより処理したところ、本症例から得られた検体ではミスセンス変異により新たな制限酵素の認識部位が生じ、正常例でみられる355塩基対のフラグメントが197塩基対と158塩基対の2つのフラグメントに切断された(図1)。以上より致死性骨異形成症と確定診断した。

患者に診断および児の予後を説明し、児頭骨盤不均衡による帝王切開術を回避する目的で人工早産を提案したが、患者の意志によって妊娠は継続され、本症例は妊娠38週1日に児頭骨盤不均衡の適応で帝王切開術を施行された。児は2270gの女児で、Apgar値は1分後2点、5分後4点であった。児は保育器内で呼吸管理を行ったが、

2生日に胸郭低形成による呼吸不全により早期新生児死亡となった。

【考察】: 致死性骨異形成症は、1995年に Tavormina ら[1]によって遺伝子変異が発表され、1999年沢井ら[2]によって初めてその出生前診断が報告された。近年では、超音波断層法の進歩にとともに、妊娠中期における諸種の四肢短縮性小人症の出生前診断が報告されていることから、形態的特徴からある程度、本症を強く疑うことは可能である。しかしながら、骨系統疾患の出生前診断に関しては2つの問題点をなお念頭におく必要がある。ひとつには、いわゆる“致死性”な骨系統疾患が早期に診断できるか否かである。本症をはじめとして、Achondrogenesis、Short-rib-polydactyly syndrome の一部、胎児型 Osteogenesis imperfecta および胎児型 Hypophosphatasia 等は、胸郭形成不全を招来する致死性異常である。一方、長管骨の骨化は妊娠24週前後から開始されるため、この時期以前では achondroplasia などの診断は不可能である[3]。Sandersら[4]は、8例の自験例を検討し、1例の campomelic dwarfism および3例の osteogenesis imperfecta を各々、逆に診断していたことから、second trimester での overdiagnosis に警鐘を唱えている。このように、四肢骨と胸郭の異常発現時期のずれ、あるいは骨系統疾患の多種性などと相まって、子宮内で“致死性”疾患を確定診断することに対しては慎重であるべきである。また、Stollら[5]の metaanalysis によれば、四肢欠損症の平均診断週数および発見率は各々、妊娠16～32週および4.0～18.2%といずれも大きなばらつきが認められた。このように、経時的かつ詳細な観察を通じて診断率あるいは診断週数に限界がある背景には、発生学的な発症週数の差異に加え、個体差および骨異形成症候群の heterogeneity が存すると推察される。このような点を念頭におき、出生前診断のうえで overdiagnosis を避けるためには、本症をはじめとした胎児の致死性骨形成異常に対して、形態診断のみならず、

遺伝子診断を用いた診断確定が不可欠である。

一方、本症を疑う症例に対する診断面での問題としては、検体採取施設と分析可能施設の情報網の整備不足があった。当センターでも従来、本症を疑った症例があっても連絡面あるいは情報交換の限界から遺伝子診断を施行するまでに至らなかった症例も存在した。その意味で、本症例は妊娠中期に確定診断し得た貴重な症例であり、同様の症例に対する診断手順に関して、一定の方向性を示した例と考えられる。

【文献】

- [1] Tavormina PL, et al.: Thanatophoric dysplasia (types I and II) caused by distinct mutations in fibroblast growth factor receptor 3. *Nature Genet.* 9:321,1995.
- [2] Sawai H, et al.: Prenatal diagnosis of thanatophoric dysplasia by mutational analysis of the fibroblast growth factor receptor 3 gene and a proposed correction of previously published PCR results. *Prenat.Diagn.* 19:21,1999.
- [3] Kurtz AB, et al.: Ultrasonographic diagnosis of second trimester skeletal dysplasia: A prospective analysis in high-risk population. *J.Ultrasound Med.* 2:99,1983.
- [4] Sanders RC, et al.: Osteogenesis imperfecta and campomelic dysplasia: Difficulties in prenatal diagnosis. *J.Ultrasound Med.* 13:691,1994.
- [5] Stoll C, et al.: Evaluation of prenatal diagnosis of limb reduction defects by a registry of congenital anomalies. *Prenat.Diagn.* 14:781,1994.

【研究発表】

1. 論文発表: なし
2. 学会発表: 第安永昌史 他: 遺伝子解析により致死性骨異形成症と出生前診断した一症例. 第56回日本産科婦人科学会九州連合地方部会, 2000年11月, 熊本.

【知的所有権の取得状況】なし