

10 学会ガイドラインが義務づけていた検査前の遺伝カウンセリングは、必要に応じて行うこととした点である。

3) 薬理遺伝学的検査については、通常の診療情報と同様に扱うことが明記された。

4) 遺伝学的検査の結果は診療録に記載することが明記された。遺伝カウンセリングの内容については、プライバシーの観点から、個別に対応することが求められる。

5) 医学会分科会が、遺伝カウンセリングの在り方についての教育・啓発を行う必要があることが明記された。

6) 遺伝カウンセリングに、当該疾患の診療経験が豊富な医師が関与することが明記された。

D. 考察

近年のゲノム医学の進歩により、今日、多くの遺伝学的検査が日常診療の中に組み入れられている。しかし、一般の臨床医を対象とした遺伝学的検査のガイドラインは我が国ではこれまで示されてこなかった。そのため、遺伝学関連 10 学会が編纂した「遺伝学的検査ガイドライン」を参考に対応している現状であったが、10 学会ガイドラインはすべての遺伝学的検査について、検査前に十分な遺伝カウンセリングを行うことや遺伝カウンセリング内容の記録は通常の診療録とは別に保管するよう求めるなど実行困難な記載が多く、現実の医療に即した新しいガイドラインの必要性が指摘されていた。

今回の医学会ガイドラインは、広く遺伝学的検査が普及することを目的として、10 学会ガイドラインの全面的な改訂を行ったものである。結果の項目で述べたように、現実に対応した内容となっているが、下記の如く一部不明確な部分があり、今後、各分科会が作成するガイドラインの中で明確にする必要がある。

1) 新生児マススクリーニングの扱いが不明瞭

新生児マススクリーニングの対象疾患の大部分は遺伝学的検査であり、医学会ガイドラインの発症前診断に相当するが、本検査は日本で出生するすべての新生児を対象とした検査のため、全例に検査前の

遺伝カウンセリングを行うことは事実上不可能である。新生児マススクリーニングをカバーする医学会分科会である日本小児科学会等により、医学会ガイドラインの例外的事項として、適切なガイドラインを設定する必要がある。

2) 日本医学会分科会の役割について具体的記述に乏しい

医学会ガイドラインでは、「医学会分科会が、遺伝カウンセリングの在り方についての教育・啓発を行う必要がある」とあるが具体性がない。各分科会としては、講習会などを行い個々の分科会の会員に対して、当該疾患の遺伝学的検査の事前説明や遺伝カウンセリングが適切に行えるように指導することが求められていると解釈できるが、各分科会での対応が異なると、アンブレラとしての医学会ガイドラインの意義が損なわれるので、より具体的な記載が望まれる。

E. 結論

日本医学会の「遺伝学的検査・診断に関するガイドライン」について、旧来の 10 学会による遺伝学的検査ガイドラインとの比較に基づき検討した。おおむね、我が国の現実の医療現場に即した内容となっており、適切に改良されているといえる。今後は、日本医学会各分科会での対応が重要となる。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表 該当なし

(英語論文)

1) Furukawa Y, Hamaguchi A, Nozaki I, Iizuka T, Sasagawa T, Shima Y, Demura S, Murakami H, Kawahara N, Okuyama T, Iwasa K, Yamada M. Cervical pachymeningeal hypertrophy as the initial and cardinal manifestation of mucopolysaccharidosis type I in monozygotic twins with a novel mutation in the alpha-1-iduronidase gene. J Neurol Sci. 2010 Dec20.

2) Hayashi S, Imoto I, Aizu Y, Okamoto N, Mizuno S, Kurosawa K, Okamoto N, Honda S, Araki S, Mizutani S, Numabe H, Saitoh S, Kosho T, Fukushima Y, Mitsubuchi H, Endo F, Chinen Y, Kosaki R, Okuyama T, Ohki H, Yoshihashi H, Ono M, Takada F, Ono H, Yagi M, Matsumoto H, Makita Y, Hata A, Inazawa J. Clinical application of array-based comparative genomic hybridization by two-stage screening for 536 patients with mental retardation and multiple congenital anomalies. *J Hum Genet.* 2010 Oct28.

3) Okuyama T, Tanaka A, Suzuki Y, Ida H, Tanaka T, Cox GF, Eto Y, Orii T. Japan Elaprase((R)) Treatment (JET) study: Idursulfase enzyme replacement therapy in adult patients with attenuated Hunter syndrome (Mucopolysaccharidosis II, MPS II). *Mol Genet Metab.* 2010;99:18-25.

(和文)

1) 奥山虎之: 「ライソゾーム病の診断」特集「わが国のライソゾーム病の病因、病態、診断、治療」: *血液フロンティア Vol.20, No.4,47-50,2010.*

2) 小須賀基通、奥山虎之: 「先天代謝異常症の遺伝学・遺伝相談」見逃せない先天代謝異常、小児科臨床ピクシス **23,197-201,2010.**

(学会発表)

1) 田尾絵里子、徐朱 玟、四元淳子、小須賀基通、田中藤樹、大森美香、川目裕、Dong-kyu Jin、奥山虎之. 日韓のムコ多糖症における新生児マス・スクリーニングに関する意識調査. 第37回 日本マス・スクリーニング学会、横浜、2010. 8. 29.

2) Tao-Nishida Eriko, See Joo-Hyun, Sohn Young-Bae, Yotsumoto Junko, Kosuga Motomichi, Tanaka Toju, Omori Mika, Kawame Hiroshi, Jin Dong-Kyu, Okuyama Torayuki. WHAT DO YOU THINK OF ENZYME REPLACEMENT THERAPY AND NEWBORN SCREENING FOR MUCOPOLYSACCHARIDOSIS? OPINIONS FROM PATIENTS AND FAMILIES OF PATIENTS IN JAPAN

AND KOREA. Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism (SSIEM) ANNUAL SYMPOSIUM 2010、イスタンブール、2010. 8. 31.

3) 田中 あけみ、鈴木 健、奥山 虎之、藤川 研人、坂口 知子、小田 絵里、藤 直子、斎藤 三佳、澤田 智、北川 照男. ライソゾーム病マス・スクリーニングの試みと遺伝カウンセリング. 第55回人類遺伝学会、大宮、2010. 10. 28.

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。) 該当なし

ミトコンドリア病の遺伝学的検査に関する研究

分担研究者 後藤 雄一 国立精神・神経センター神経研究所 部長

ミトコンドリア病の病因は核DNA上の遺伝子の場合、ミトコンドリアDNAの変異の場合など多様であり、網羅的に検査することは現状では困難である。またミトコンドリアDNA変異の場合は、野生型と変異型が1細胞内に併存することがあり、罹患臓器を用いないと遺伝子変化が捉えられない場合がある。さらに遺伝子検査単独で確定診断に至ることは少なく、罹患臓器を用いた病理学的、生化学的検査を組み合わせた判断が必要になる。このようなミトコンドリア病における遺伝子検査の問題点を踏まえて、その標準化をめざした対処法を考察した。

A. 研究目的

ミトコンドリア病の病因は、核DNA上に存在する種々の遺伝子、もしくはミトコンドリアDNAの変異、もしくはその両方の場合など多様である。それらを一度に網羅的に検査し、確定診断に至ることは現状では無理である。

このようなミトコンドリア病の遺伝子検査の問題点を把握し、標準化をめざすための方策を考えることを目的とする。

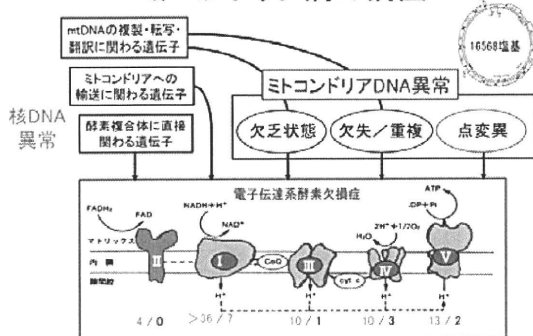
B. 研究方法

- 1. ミトコンドリア病遺伝子検査の問題点の掌握
- 1) ミトコンドリア病の病因の多様性

複製・転写・翻訳に関わる遺伝子などその数は増加の一途をたどっている。現在までに約50個ほどの核遺伝子が疾患と関わる事が報告されている。

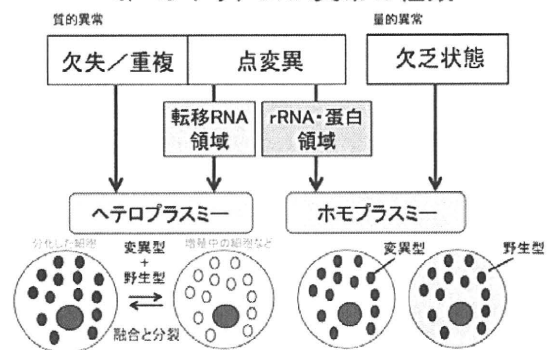
一方、ミトコンドリアDNAは、16500余りのヌクレオチドで構成される環状2本鎖DNAであるが、こちらにも現在までに200近くの病因的変異が報告されている。ミトコンドリアDNAは、1細胞内に数千コピー存在してことから、変異型がすべてを締めるホモプラスミーと変異型が野生型と共存しているヘテロプラスミーが知られており、最も頻度の高いMELASや慢性外眼筋麻痺症候群は、ヘテロプラスミーの状態に変異型が同定される。

ミトコンドリア病の病因



ミトコンドリア病の病因は、核DNA上に存在している呼吸鎖酵素サブユニットをコードしている遺伝子の変異、ミトコンドリアへのタンパク輸送に関わる産物の遺伝子、ミトコンドリアDNAの

ミトコンドリアDNA異常の種類

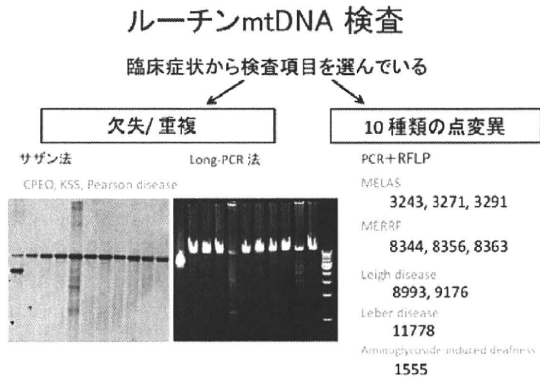


さらに、ミトコンドリアDNA量が細胞内で減少するミトコンドリアDNA欠乏（枯渇）症候群という病態が知られるようになり、この場合はミトコンドリアDNAの複製に関わる核DNA上の遺伝子変

異が原因となる子が多い。

2) ミトコンドリア DNA 変異検出の問題

ア. ヘテロプラスミーの検出



これまでのミトコンドリア DNA のルーチン検査は、サザン法と PCR 法を組み合わせた欠失/重複の検査、頻度の高い 10 種類の PCR+RFLP 法による点変異の検査である。過去約 20 年間に 500 例近くの陽性例を診断してきた。

ミトコンドリアDNA検査の実績

1990 - 2006

総検体数 2479 検体	
骨格筋 1495、血液 895、両方 89	
CPEQ	Leigh脳症
単一欠失 140	8993変異 21
多重欠失 35	9176変異 7
MELAS	13513変異 16
3243変異 210	Leber視神経萎縮症
3271変異 10	11778変異 8
3291変異 1	アミノグリコシド性難聴
MERRF	1555変異 5
8344変異 23	
8356変異 3	2007年以降は、これら検査を
8363変異 4	ルーチン化した先進医療を開始

しかし、ヘテロプラスミーの比率は、骨格筋で高く血液では低いことが一般的であり、血液を用いた場合に検出法の感度によっては見逃してしまう事態が起きている。その代表例は、ミトコンドリア病では最も頻度の高い MELAS に関連する 3243 変異で、PCR-RFLP 法ではその感度が 15% 程度であり、臨床的に問題となることがあった。

イ. 検査する組織・細胞の問題

また、ミトコンドリア DNA の多重欠失の場合は、骨格筋では欠失が存在するが、血液にはほとんど存在しないことが多い。したがって、血液を用いて遺伝子診断しようとしても不可能であり、やは

り罹患臓器である骨格筋を用いる事が必要になる。

2. 標準化にむけた対処法

1) ミトコンドリア病の病因の多様性

核 DNA 上に存在する病因的遺伝子変異を同定するには 2 つの方法があり、一つは生化学的データから候補となる遺伝子を絞り込んで変異検索を行う方法、もう一つは関連すると思われる遺伝子を網羅的に検索する方法である。

従来から生化学的検査を行って絞り込む試みは行われているが、患者からの検体が生化学検査に十分な量がとれない（特に骨格筋以外の心筋、腎臓など）、生化学検査では多くの細胞をまとめて検査するので細胞ごとの変化を捉えが難しいなど、確実な証拠が得られない場合は多い。したがって、候補遺伝子を絞り込むことが必ずしもうまくいかない現実がある。

したがって、近年のシーケンス技術の進歩で次世代シーケンサーを用いた網羅的な遺伝子検査が現実味を帯びてきており、具体的な費用-成果の検討を始めるべき時期に来ていると考える。

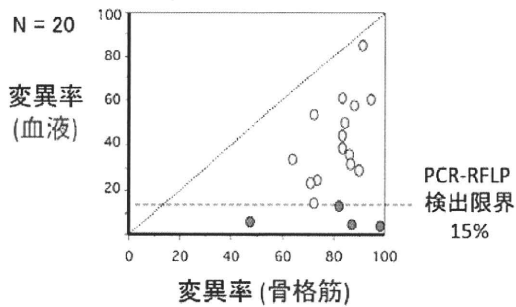
一方、ミトコンドリア DNA に関しては、辺土の高い 10 個の変異だけではなく、ミトコンドリア全体の塩基配列を調べる方法は必須であると考えられ、すでにその検査法が定着しつつある。サンガー法では、バンクグラウンドのの高低に左右されるこの、おおよそ 10% の変異型が存在すれば同定可能と考えられる。

2) ミトコンドリア DNA 変異検出の問題

ア. ヘテロプラスミーの検出

頻度の低い変異ミトコンドリア DNA を検出する方法（インベータ法、蛍光検出法など）はいくつかあり、実際に応用されてきている。我々も定量 PCR 法を用いて、血液と骨格筋の両方から DNA を分離できた 20 例の 3243 変異をもつ症例を調べてみた。その結果、4 例で PCR+RFLP 法で検出できない 15% 以下の変異率を認め、それらはすべて血液であった。中でも骨格筋では 90% 以上の変異率でありながら、血液では 5% 程度の症例のあることが判明した。

血液と骨格筋における3243変異率



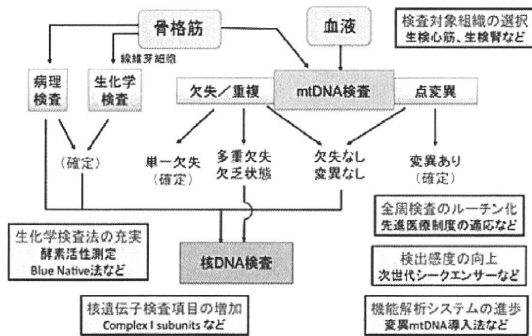
イ. 検査する組織・細胞の問題

上述のように、ヘテロプラスミーでおきる病気の遺伝子検査を行う場合は、骨格筋が優れていると言える。実際、ミトコンドリア心筋症という病気の場合も、心筋生検では十分な検索ができず、骨格筋を用いて確実に診断するという方策も考慮する必要がある。

シ. 研究結果と考察

ミトコンドリア病の遺伝子検査については、病としての遺伝子の多様性、ミトコンドリア DNA 特有のコピー数の多さからくる検査の困難さなどを考慮して、いくつかの対処法を考察した。それらを下図にまとめておく。

ミトコンドリア病検査の標準化と課題



ディ. 結論

ミトコンドリア病の遺伝子検査の問題点とその対処法を考察した。特に核 DNA とは異なる特性をもつミトコンドリア DNA の検査法については、標準化を行って、確実に診断がおこなわれ、その情報を臨床にいかすことが肝要と考える。

E. 健康危険情報
特になし

F. 研究発表

1. 論文発表

後藤雄一. ミトコンドリア病. 日本医師会雑誌 139, 589-592, 2010

後藤雄一: ミトコンドリア遺伝病. 27-32 頁 (遺伝子診断学、第2版、日本臨床、東京) 2010

Matsushima Y, Goto Y, Kaguni LS. Mitochondrial Lon protease regulates mitochondrial DNA copy number and transcription by selective degeneration of mitochondrial transcription factor A (TFAM). *Proc Natl Acad Sci USA* 107:18410-18415, 2010.

Mimaki M, Hatakeyama H, Komaki H, Yokoyama M, Arai H, Kirino Y, Suzuki T, Nishino I, Nonaka I, Goto Y. Reversible infantile respiratory chain deficiency: a clinical and molecular study. *Ann Neurol* 68:845-854, 2010.

2. 学会発表

(国際学会)

Matsushima Y, Goto Y, Kaguni LS:

Mitochondrial Lon protease regulates mitochondrial DNA copy number and transcription by selective degradation of TFAM. Gordon Research Conference: Mitochondria and Chloroplasts, Lucca, Italy, July 11-16, 2010

Goto Y. Whole mitochondrial DNA sequencing as a screening method of mitochondrial diseases. The 7th Conference of Asian Society for Mitochondrial Research and Medicine (ASMRM) and the 10th Conference of Japanese Society of Mitochondrial Research and Medicine (J-mit), Fukuoka, Japan, 12.18, 2010.

Mitsuhashi S, Hatakeyama H, Nonaka I, Sher RB, Cox GA, Goto Y, Nishino I.

Mitochondrial dysfunction and mitophagy in muscle choline kinase beta

defect. The 7th Conference of Asian Society for Mitochondrial Research and Medicine (ASMRM) and the 10th Conference of Japanese Society of Mitochondrial Research and Medicine (J-mit), Fukuoka, Japan, 12.16, 2010.

(国内学会)

後藤雄一. ミトコンドリア病の病態、診断. 第113回日本小児科学会総会、盛岡、4.23、2010

新井ひでえ、田辺雄三、小俣卓、後藤雄一、三牧正和. 基底核病変を認めた良性乳児型チトクロームc酸化酵素欠損症と思われる姉弟例. 第52回日本小児神経学会、福岡、5.20、2010

宮本雄策、栗原八千代、橋本修二、山本寿子、福田美穂、新井奈津子、神山紀子、村上浩史、瀧正志、小牧宏文、後藤雄一、山本仁：Cytochrome c oxidase 欠損を伴う Leigh 脳症の兄弟例. 第52回日本小児神経学会、福岡、5.20、2010

後藤雄一：ミトコンドリア病、教育プログラム「難治性疾患のマネージメントと新規治療法の展望」、日本人類遺伝学会第55回大会、大宮、10.30、2010

H. 知的所有権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
「遺伝学的手法における診断の効果的な実施体制に関する研究」
平成 22 年度 研究報告書

9. 神経疾患の遺伝学的検査提供体制に関する研究

研究代表者：辻 省次 東京大学医学部附属病院神経内科
研究分担者：青木 正志 東北大学医学部附属病院神経内科
研究分担者：小野寺 理 新潟大学脳研究施設神経内科
研究協力者：後藤 順 東京大学医学部附属病院神経内科
研究協力者：市川弥生子 東京大学医学部附属病院神経内科

研究要旨 研究代表者及び研究分担者の属する3施設における遺伝性神経疾患の臨床経験または遺伝子診断実施経験実績を検討し、神経疾患の遺伝学的検査提供体制の必要性・重要性及び附帯する課題について検討した。

A. 研究目的

神経内科領域においては、遺伝性疾患の診療を行う機会は比較的多く、対象とする疾患の種類も多い。図1は、文献的に関連領域の疾患も含め、原因遺伝子の同定された疾患について2007年までの研究協力者による累計を示したものである。数百の疾患の原因遺伝子が同定されており、原理的にそれらの疾患の遺伝子診断が可能であることを意味している。遺伝性疾患の診断において常に病因となっている突然変異を同定すること（遺伝子診断）が必須というわけではないが、遺伝子診断により確定診断のつくことは、診療の根本をなすもので、その臨床的有用性は基本的に疑問の余地はない。また、鑑別診断に際して、遺伝子診断を必要とする病態ないし疾患群も少なくない。さらに、未だ数は少ないが、有効な治療法の確立した遺伝性疾患もあり、それらでは、積極的にリスクを有する対象者を

診断し、早期の治療導入を考慮することが重要で、遺伝子診断の果たす役割は大きい。

しかしながら、保険収載されている遺伝病学的検査は、他領域も含め現在15疾患に過ぎず、また国内民間検査機関で提供している神経内科領域の遺伝子検査は10数遺伝子であり、国内における遺伝学的検査提供体制は十分な状況とは言えない。

一般に、遺伝性疾患の頻度は、少ない。図2は、いくつかの遺伝性疾患とありふれた疾患ないし一般の神経難病の有病率の概略を示したものである（有病率は難病情報センター、厚生労働省、慢性頭痛ガイドラインなどの記載などから推計）。多いものでは、孤発性の神経難病の有病率のレベルかそれを若干下回るレベルであり、頻度の少ない疾患は、国内に高々数家系程度しかないものまで、頻度に幅がある。

以上の背景を踏まえ、東京大学、東北大学、新潟大学における経験実績をもとに、

検査を適応する臨床現場から、臨床遺伝学的問題や倫理的問題を含め、検査提供体制を構築するに考慮すべき点の検討を行った。

B. 研究方法

東京大学、東北大学、新潟大学における遺伝子診断の経験、実績に基づいて、遺伝子診断の臨床的有用性を検討し、臨床遺伝学的問題点を含め、検査提供体制を構築するに際しての臨床現場からの要望・提言の基礎資料とする。

(倫理面への配慮)

インフォームド・コンセントに基づく解析についての解析数及び結果についての集計である。個人同定情報、プライバシーに関わる情報は含まれない。

C. 研究結果

1. 東京大学 (研究代表: 辻 省次)

表1は、東京大学においてこれまでに収集した検体で遺伝子診断が陽性であったものについての内訳の概数である。期間は約20年、総数1300強である。収集検体のソースは、当該機関受診例、他機関から診断ないし研究目的で収集されたものが含まれている。疾患数は82疾患で、そのうち約1/3は、比較的頻度の高い疾患であるが、他は、稀または極めて稀な疾患である。

図3と4に2007年から2009年の3年間の入院患者における遺伝性疾患と考えられる患者の割合と遺伝子診断の解析結果のまとめである。3年間の入院患者数614名のうち95名(15.5%)が遺伝性疾患の可能性が疑われ、うち56名(58.9%)について遺伝子診断による診断が確定した。計32疾患で、うち複数例の経験は8疾患(25%)で

あった。

2. 東北大学 (分担研究者: 青木正志)

表2は、東北大学で行っているディスフェルリン遺伝子(*DYSF*)の解析実績である。*DYSF*は肢帯型筋ジストロフィー2B型(LGMD2B)と三好型の遠位型ミオパチー(MM)の原因遺伝子である。肢帯型筋ジストロフィーの原因遺伝子は、少なくとも19同定されているが、LGMD2BとLGMD2Aの頻度が高い。日本においては、MMも代表的なミオパチーである。骨格筋疾患の診断には、生検筋の免疫組織化学的検索を含む病理学的検査が有用であるが、遺伝子診断は、これらを補完する。

3. 新潟大学 (分担研究者: 小野寺理)

図5は、2004年から2010年までの遺伝子診断の実績である。平均年間診断数は186例で、近年増加している。施設外からの依頼が内部の3倍である。陽性率は37%である。遺伝子診断の需要がそれなりに高いことが推察される。未発症者診断の適応もあり、これまでに22例について施行し、半数が陽性であった。これらのうち18例は外部症例であった。

D. 考察

1. 対象とする疾患の数が多い。
2. 遺伝性疾患が診療対象の一定の割合を占めている。
3. 比較的頻度の高いものから、稀ないし極めて稀な疾患まで、多種類の疾患を経験する。
4. 疾患頻度によって、検査提供体制を分ける必要もあり得ると考えられる。
5. 肢帯型筋ジストロフィー、シャルコー・マリー・トゥース病、遺伝性脊髄小脳性運

動失調症、遺伝性痙性対麻痺など鑑別診断上、遺伝子診断が必須ないし有用な疾患群が多い。また、肢帯型筋ジストロフィーのように他の検査が確定診断に有用な疾患においても遺伝子診断はそれらを補完・確認する上で有用性がある。

6. 遺伝子診断の需要はかなりあり、大学病院のような高度専門機関以外の一般的な診療場面においての必要性・需要がある。

7. 発症者の確定診断、鑑別診断のみならず、未発症者の遺伝子診断の需要も相当数存在する。

8. 安定した検査提供体制の構築・普及と同時に、一般臨床医の臨床遺伝医学的リテラシーの向上、専門的臨床遺伝医学及び遺伝子解析結果の解釈についての支援体制の充実をはかる必要がある。

E. 結論

神経疾患の遺伝子診断は臨床的に有用であり、その需要も一般に高い。対象とする疾患の種類は多く、提供体制の構築に当たっては、頻度に基づいた配慮も必要と考えられる。検査提供体制の構築に当たっては、同時に臨床遺伝医学や検査結果の解釈についての支援体制などの充実・向上も進める必要がある。

F. 研究発表

辻 省次 (研究代表者)

1. 論文発表

後藤順、辻省次：神経疾患の遺伝診断ガイドライン. *Annual Review 2011* 神経 pp.139-149. 中外医学社. 東京. 2011.1.25.

2. 学会発表

市川弥生子、石浦浩之、三井純、松川敬志、

成瀬紘也、高橋祐二、岩田淳、後藤順、辻省次：神経内科診療における遺伝子解析の有用性. 日本人類遺伝学会第 55 回大会. 抄録集 p.219, 2010.10.27-30. 大宮.

青木正志 (研究分担者)

1. 論文発表

Suzuki N, Aoki M, Warita H, et al. FALS with FUS mutation in Japan with early onset, rapid progress and basophilic inclusion. *J Hum Genet* 55: 252-4, 2010
Maruyama H, ...Aoki M, ...Kawakami H. Mutations of optineurin in amyotrophic lateral sclerosis. *Nature* 465: 223-6, 2010
Hayashi S, Ohsawa Y, Takahashi T, Suzuki N, Okada T, Rikimaru M, Murakami T, Aoki M, Sunada Y. Rapid screening for Japanese dysferlinopathy by fluorescent primer extension. *Intern Med* 49: 2693-6, 2011

2. 学会発表

なし

小野寺理 (研究分担者)

1. 論文発表

小野寺理：遺伝子診断は誰のためか. 日本遺伝カウンセリング学会誌 87-91 第 31 巻 2 号 2010 年 9 月

2. 学会発表

小野寺理：遺伝子診断は誰のためか. 第 34 回日本遺伝子カウンセリング学会学術集会. ランチョンセミナー. 2010 年 5 月 29 日 東京女子医科大学弥生記念講堂

小野寺理：成人発症神経疾患の出生前診断は許されるか. 甲信越発症前診断研究会 2010 年 10 月 3 日 新潟東急イン

G. 知的財産権の出願・登録状況

辻 省次（研究代表者）

1. 特許取得

2. 実用新案登録

3. その他

青木正志（研究分担者）

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

小野寺理（研究分担者）

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

図1 原因遺伝子の同定された神経・筋及び関連疾患

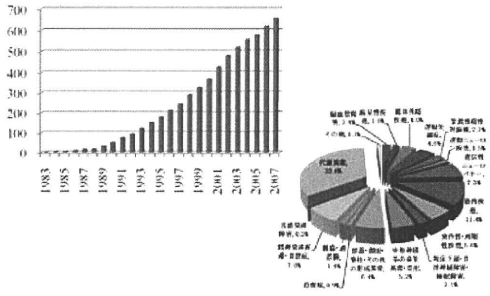


図3 東京大学入院患者における遺伝子解析対象 2007年-2009年

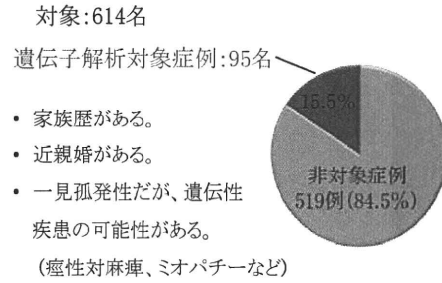
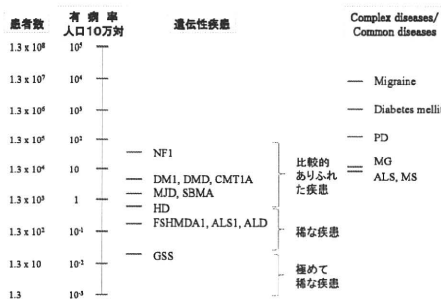


図2 遺伝性疾患の有病率



NF1；神経線維腫症1型、DM1；筋強直性ジストロフィー1型、DMD；デュシャンヌ型筋ジストロフィー、CMT1A；シャルコー・マリー・トゥース病1A、MJD；マシャド・ジョセフ病、SBMA；球脊髄性筋萎縮症、HD；ハンチントン病、FSHMDA1；顔面肩腕型筋ジストロフィー、ALS1；筋萎縮性側索硬化症1型、ALD；副腎白質ジストロフィー、GSS；ゲルスマン・ストラウス・シェンカー症候群、PD；パーキンソン病、MG；重症筋無力症、ALS；筋萎縮性側索硬化症、MS；多発性硬化症

図4 遺伝子診断がついた症例

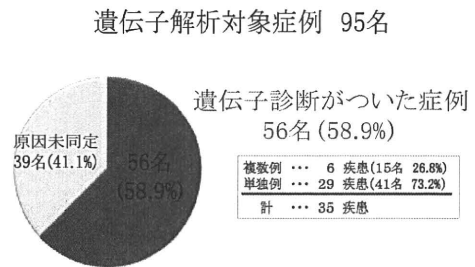


図5 新潟大学での遺伝子診断の現状

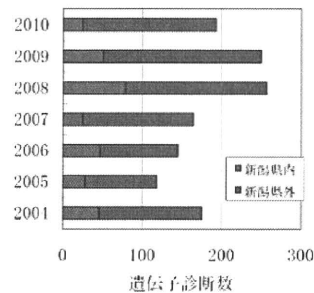


表1 東京大学遺伝子診断陽性検体総数(概要)
平成23年1月まで:約20年間、1300検体強、82疾患

疾患	遺伝子	検体数	疾患	遺伝子	検体数
CADASIL	CADASIL	NOTCH3	1	同一家系	
家族性Alzheimer病	APP	PSEN2	3(2)		
家族性Creutzfeldt-Jakob病	PRNP		≥1		
成人病状Alzheimer病	APP	PSEN2	2(2)		
Hamilton病	HD	HIT	343		
Neurofibromatosis	NF1	NF1	4(3)		
Wilson病	WD	ATP7B	1		
鎌状赤血球症	CF		1		
常染色体劣性骨髄性パーキンソン症	PARK2	PARK2	10		
常染色体劣性骨髄性パーキンソン症	SCA1	ATXN3	29		
常染色体劣性骨髄性パーキンソン症 (SCA)	SCA2	ATXN2	19		
	SCA3	ATXN3	147		
	SCA6	CACNA1A	88		
	SCA7	ATXN7	3	2 Kowata	
	SCA8	ATXN8OS	10		
	SCA11	PPP2R2B	1		
	SCA13	TTR	1	4(1)	
	SCA17	TRP	9		
	SCA31	EEAN	70		
	DRPLA	ATN1	88		
Triallelic運動失調症	FRDA	FRDA	1	Nipase	
ビスレチン骨髄炎	VED	TRPA	2(1)		
Mitosen-Spindel欠陥症	MES	SLF	1		
常染色体劣性骨髄性運動失調症	PCSK9	PCSK9	2(1)		
変異性(遺伝性) 遺伝子検査	SPQ2	PLP1	2		
	SPQ3A	ATL1	8		
	SPQ4	SPAG7	78		
	SPQ8	KZAB1/6	2		
	SPQ10	RTTN	2		
	SPQ11	SPG11	8		
	SPQ12	SPG21	1		
	SPQ21	REEP7	6		
変異性筋萎縮性筋硬化症	ALS1	SOD1	25		
	ALS2	FUS	5		
	ALS3	TARDIF	3		
	EMNA	AR	126		
脊髄性筋萎縮症 (SMA)	SMA3	SMN2	1		
Kugelberg-Wielander病	CNTF1A	FRF2	1	≥1	
Charcot-Marie-Tooth disease	CMT1B	MPZ	2		
	CMTX	GJB1	1	1	
	CMT2A	MPZ	1		
	CMT2E	PLX	1		
遠位性感覚神経ニューロパチー1型	HAN1	SPTCL1	1		
Tangier type amyloidosis	TR		3		
French type amyloidosis	GGY		10(9)		
Duchenne/Becker型ジストロフィー	DMD/BMD	DMD	2	≥1	
前肢前上腕筋型ジストロフィー	FKRP	FKRP	1	≥1	
肢帯型ジストロフィー	LMNB2	LMNB2	1		
	LMNB3	CAPN3	2		
三好タイプ	MM	DRP	1		
肢帯型遠位型ジストロフィー	DMRY	DMRY	1	10	
Emery-Dreifuss型ジストロフィー	EDMD	EDMD	3(1)		
眼筋型遠位型ジストロフィー	OPMD	PABN1	2		
慢性進行性セクタンニア病	MUC2B	FRS1	8(1)		
Myotonic stupa myopathy	MYO10	MYO10	4(1)		
Yamanote myopathy	NEMO	TRAF3	4(1)		
肢帯型ジストロフィー1型	DM1	DM1	≥1		
Myotonia congenita (Thomsen)	CLCN2	CLCN2	1		
Panmyotonia congenita (von Eschenberg)	SCN4A	SCN4A	1		
Hypokalaemic periodic paralysis type 2	SCN4A	SCN4A	1		
Familial hemiplegic migraine 1	CACNA1A	CACNA1A	1		
Familial hemiplegic migraine 2	ARXIA2	ARXIA2	1		
Ocular	GJA3	GJA3	3		
Fabry病	G4A	G4A	2		
O ₁ gangliosidosis type II	G4B1	G4B1	3(1)		
galactosidosis	PGC8	PGC8	1	1	
Adrenoleukodystrophy	ALD	ABCG2	47		
Adult onset type II adrenoleukodystrophy	CTLN2	SC2DJA3	2		
Centronuclear myofibrils	CTN	CTPFA1	1	2	
Vanishing white matter disease	VWM1	EPH2	1		
	EPH3	EPH3	1		
	EPH4	EPH4	1		
Propria	GJB1	GJB1	10		
CPED	MELAS (p. 3141A>G)	MTTL1	8		
	MELAS (p. 8344A>G)	MTXK	2		
Myopathy	MTA	MTA	1		
Leber's hereditary optic atrophy plus	MTND4	MTND4	1		
	MTND6	MTND6	1		
Leber's hereditary optic atrophy and dystonia	LDYT	MTND3	1		
	MTND3	MTND3	17(1)	Chinese	
Long syndromes and dystonia	MTND3	MTND3	1		
計			1366	≥41	≥1107

表2 東北大学におけるDysferlin遺伝子解析実績

臨床診断	免疫染色	遺伝子変異(家系数)	
		確定	未確定
肢帯型	陰性	18	8
	他の異常	1	2
	正常	0	1
	未施行	17*	49
	計	36	60
三好型 遠位型	陰性	10	3
	他の異常	6	1
	正常	0	2
	未施行	31*	8
	計	47	14

*1家系共通

分担研究報告書

循環器領域の遺伝学的検査提供体制に関する研究

研究分担者 森田 啓行（東京大学大学院医学系研究科健康医科学創造講座）

研究協力者 山田 奈美恵（同研究科トランスレーショナルリサーチセンター）

研究要旨

遺伝子診断の臨床的有用性が高まっているのは、循環器領域においても例外ではない。ここでは肥大型心筋症と先天性 QT 延長症候群を対象に遺伝子診断の臨床的有用性を考察する。肥大型心筋症は循環器領域における単一遺伝子疾患として最も高頻度である。心筋収縮をつかさどる筋原線維(サルコメア)タンパクの遺伝子変異が主原因であり、変異と臨床症状との相関に関する研究が進んでいる。一方、先天性 QT 延長症候群は心筋の電氣的興奮をつかさどるイオンチャネル構成タンパクの遺伝子変異が主原因であるが、遺伝子診断を臨床診断に活用するためのアルゴリズムも提唱されており、遺伝子診断が既に保険収載されている。両疾患の遺伝子変異の特徴と、臨床症状、予後、治療反応性との相関についてこれまでに明らかになっている研究成果をまとめ、遺伝子診断を臨床現場で展開する際の意義、問題点、留意点に関して考察する。遺伝子診断の有用性を高めるためには、原因変異同定促進はもちろんのこと、変異-臨床所見連関を明らかにするための臨床志向型研究推進が大前提である。そこから得られた臨床データに基づき、医療関係者、患者および社会に「遺伝子診断は不可欠だ」という認識を惹起し定着させることこそ最も重要と考える。

A. 研究目的

循環器領域において遺伝が関与する疾患には大別して1)心筋梗塞などの多遺伝子疾患と、2)心筋症や遺伝性不整脈などの単一遺伝子疾患、とがある。多遺伝子疾患では比較的高頻度であるが個々のインパクトは弱い遺伝子変化(SNP)が複数組み合わせられて発症素因を形成するのに対し、単一遺伝子疾患は稀なひとつの遺伝子変異(mutation)が発症と結びついていると考えられる。循環器領域において遺伝子診断の普及を考えると、結果解釈の簡明さからみても、これまでの研究データの蓄積量からみても、単一遺伝子疾患が対象になるのはきわめて自然な成り行きといえる。本研究でも単一遺伝子疾患に絞って議論する。循環器領域における単一遺伝子疾患として最も頻度が高いのは**肥大型心筋症**である。また頻度は高くないが遺伝子変異と臨床所見との相関に関する検討が進んでおり、既に遺伝子診断が保険収載された疾患として**先天性 QT 延長症候群**がある。ここでは両疾患の遺伝子変異に関してまとめ、遺伝子診断の臨床的有用性を考察する。

B. 研究方法

関連文献(末尾に参考文献として記載)を検索し、それらを参考にまとめと考察をおこなった。

C. 研究結果

[1] 肥大型心筋症

心筋症とは、収縮拡張異常ないし電気生理学的異常を伴い、不適切な心室の肥大あるいは拡張をきたす一群の心筋疾患をいう[1]。

肥大型心筋症(HCM)は心室中隔優位の心室壁肥厚を特徴とする心筋疾患であり、病理組織学的には心筋細胞の肥大、錯綜配列および間質線維化を特徴とする。比較的予後は良好だが、10%程度は拡張相へと移行、急速に増悪し心不全をきたす。米国での疫学調査[2]によると肥大型心筋症の頻度は一般人口の500人に1人といわれており、単純に本邦にあてはめると20万人余ということになる。すなわち遺伝子診断の臨床現場への導入が進めばその需要は多い。事実循環器領域における単一遺伝子疾患の中では遺伝子変異研究が最も進んでいる。10歳代に発症することが多く若年者において突然死の原因の首位を占める疾患として重要である。肥大型心筋症と原因不明の左心室肥大をあわせると若年

者アスリートの心臓突然死原因の約3分の1に相当する[3]。

遺伝子研究の概要

サルコメアは心筋細胞内にある筋原線維であり心筋の収縮弛緩をつかさどる。心筋ミオシンは2分子の重鎖と4分子の軽鎖からなる。ミオシン重鎖の頭部にはATPase活性がありアクチンによって活性化され、アクチンとミオシンとの間にスライディングがおこる、これが心筋の収縮である。サルコメアはこれらミオシン、アクチンの他、トロポニンT、トロポニンI、トロポニンC、トロポミオシン、ミオシン結合タンパクC、タイチンからなる。肥大型心筋症の約60%はサルコメアタンパク遺伝子の優性変異により起こる(<http://cardiogenomics.med.harvard.edu/home>)。具体的にはβ-ミオシン重鎖遺伝子(MYH7)、ミオシンアルカリ軽鎖遺伝子(MYL3)、ミオシン調節軽鎖遺伝子(MYL2)、ミオシン結合タンパク遺伝子(MYBPC3)、トロポニンT遺伝子(TNNT2)、トロポニンI遺伝子(TNNI3)、α-トロポミオシン遺伝子(TPM1)、α-アクチン遺伝子(ACTC)、タイチン遺伝子(TTN)、稀にα-ミオシン重鎖遺伝子(MYH6)である。現在600種類をこえる遺伝子変異が報告されている。タイチンは巨大なタンパク(33423アミノ酸からなる、コーディング領域に限っても315エクソン)であり未だに体系的なシークエンス解析はおこなわれていない。最近肥大型心筋症患者群でタイチンを除くサルコメアタンパク遺伝子の包括的シークエンス解析がおこなわれ、MYBPC3とMYH7とが最も高頻度であることが分かっている。心室肥大の重症度やパターン、発症年齢や臨床症状、心不全への進行とサルコメアタンパク遺伝子変異との対応関係が報告されている。たとえば、TNNT2変異は心室肥大が軽いわりには突然死が多くみられる[4]、ACTC Glu101Lys変異は心尖部肥厚型が多い[5]などである。Elderly-onsetの肥大型心筋症に関しては米国での検討によりMYBPC3遺伝子変異が多いことが報告されていたが、本邦の40歳以降発症の肥大型心筋症患者で家族歴のないケース41名を対象にした解析結果[6]によると、4名にMYBPC3遺伝子変異、1名にMYH7遺伝子変異が同定され、そのほとんどはde novo変異であった。一方、前述したように、肥大型心筋症患者の10-15%には心不全への進行、「burnt-out」型拡張相への移行をみるが、このような症例では予後が不良で心移植を必要とすることも多い。臨床症状の急激な悪化をみる変異としてMYH7 Arg719Trp、TNNT2 Lys273Glu、TNNI3 Lys183del、TPM1 Glu180Valなどの報告がある。

少数ではあるがMuscle LIM protein(CSRP3)、telethonin(TCAP)、メタビンキュリン(MVCL)、myozenin2(MYOZ2)、junctophilin-2(JPH2)、転写因子CARP(ANKRD1)の遺伝子に肥大型心筋症原因変異が報告されている。

肥大型心筋症と鑑別すべき疾患

心Fabry病は心臓限局性のスフィンゴ脂質蓄積症であり心肥大を主徴とする。全身性のFabry病がα-ガラクトシダーゼ活性の完全欠損によっておこる稀な疾患(約4万人に1人)であるのに対し、心Fabry病はα-ガラクトシダーゼ活性の部分欠損によっておこり、決して稀な疾患ではない。心Fabry病も全身性Fabry病と同様、α-ガラクトシダーゼA遺伝子(GLA; Xq22)変異による。肥大型心筋症が常染色体優性遺伝であるのに対して本症はX染色体劣性遺伝である。40歳以降の男性にみられる。本邦での検討[7]では心肥大男性症例の3%程度にみられることが明らかにされている。α-ガラクトシダーゼの補充により心肥大の改善をみることが報告されているので、本症は他の心肥大と明確に鑑別して治療にあたる必要がある。本邦でも2004年から一般臨床使用が可能になった。全身性のFabry病、心Fabry病の原因としてα-ガラクトシダーゼA遺伝子(GLA)の変異が現在までに合計250種類以上報告されている。両者の原因変異には多少のオーバーラップがみられる。

心臓限局型のグリコゲン貯留性疾患も心Fabry病同様、肥大型心筋症との鑑別が問題になる。骨格筋病変も伴うケースは診断がつきやすいが、心筋症単独症例では肥大型心筋症と診断されがちである。心筋生検での心筋細胞の空胞変性、空胞内のグリコゲン貯留(PAS染色)所見をもって正確な診断にいたることが多い。肥大型心筋症とは異なり、心筋細胞の錯綜配列は少なく、間質線維化も有意でない。成人において特に問題になるのはAMP kinaseのγ2サブユニットをコードするPRKAG2遺伝子の変異である。

III 先天性QT延長症候群

家族性QT延長症候群とは、心電図上のQT部分(心筋の再分極過程)の延長(心拍数補正後のQT時間(QTc)が男性で440msec以上、女性で460msec以上)をきたし、心室性(多形性)頻拍発作(Torsade de Pointes; QRSの極性と振幅が心拍ごとに变化して等電位線を軸にしてねじれるような特徴的波形を呈する)による失神発作や突然死を高率に生ずる疾患である[8]。心筋のイオンチャンネル異常により電気的異常をきたすことによる。器質的障害は認めず、非発作時の身体所見に異常はない。二次性QT延長症候群(薬剤、低K血症、甲状腺機能低下症、徐脈性不整脈、心疾患、頭部疾患など)を除外する必要がある。本邦では数百の家系が報告されている。有症状の患者は5千~1万人に1人程度であるが、中学校心電図検診データによる検討では1200人に1人もいわれる[9]。初回発作や突然死は40歳未満で起こる。初回発作が突然死になることもある(7-8%)。男性の方が初回発作は早く15歳未満という報告がある。SIDS(Sudden Infant Death Syndrome)と診断されているケースの約10%は本症候群といわれる[10]。薬物療法無効例ではLCSD(Left Cardiac

Sympathetic Denervation)もおこなわれる。ペースメーカー有効例もある。ICD(植え込み型除細動器)による突然死予防を考慮すべきである。

遺伝子研究の概要

心筋活動電位の再分極相を形成する外向き電流は主として遅延整流カリウム電流である。遅延整流カリウム電流には急速活性化型(IKr)と緩徐活性化型(IKs)の2種類が存在する。KCNQ1はIKsを構成するKチャンネルの α サブユニットを、KCNH2はIKrを構成するKチャンネルの α サブユニットを、それぞれコードする。このためKCNQ1、KCNH2の遺伝子変異は外向き電流の低下あるいは消失をもたらすQT時間が延長すると考えられる。また、Kチャンネルは4量体で機能する特徴があり正常蛋白と変異蛋白が複合体を形成した場合は、dominant-negative抑制によりチャンネル機能が抑制される。一方、SCN5Aは電位依存性Naチャンネル α サブユニットをコードする。SCN5Aの遺伝子異常ではチャンネルの不活性化が障害されており、再分極相になっても間欠的なNaチャンネルの再開口が生じ(Gain of Function)内向き電流が持続。このため活動電位の再分極が遅延し心電図上QTが延長する。メキシレンによるナトリウムチャンネルの遮断が有効である。

QT延長症候群患者の約7割で原因変異が判明している。約600種類の変異が報告されている(<http://www.fsm.it/cardmoc/>)。優性遺伝が多いが、劣性遺伝をとることもある。LQT1(KCNQ1)、LQT2(KCNH2)、LQT3(SCN5A)をあわせると原因変異が判明しているケースの9割を上回る(LQT1>LQT2>LQT3)。別個の遺伝子異常を2つ有するcompound heterozygoteも少数(4-8%)ながら存在し心事故が多いとされる。心臓突然死はLQT1 1%、LQT2 7%、LQT3 14%である。浸透率はLQT1<LQT2<LQT3であるが全体では60%程度である。逆に言うと40%程度ではQTcは正常範囲である。LQT1は運動(水泳、ダイビングが多い)など交感神経活性化状態で発作が起こりやすく[11]、それに対してLQT3は安静時に発作が起こりやすい。LQT1では β ブロッカーが有効という事実と符合する[12]。一般にQTcが長いものは高リスクであるが、遺伝子型との組み合わせで判断すべきである。LQT1、LQT2ではQTcが短いものについては低リスクであるが、LQT3ではQTcと無関係にリスクは高い。またKCNH2やSCN5A遺伝子変異例には同一遺伝子内のSNPがmodifierとして作用しているケースが報告されている。

D. 考察

[1] 肥大型心筋症

○心エコー検査での心室壁肥厚確認と心肥大をきたしうる他疾患の除外が診断に必須であるが、遺伝

子診断の併用により診断を確定することができる。重症度を予測することがある程度は可能である。家族歴のない孤発例患者では*de novo*変異を同定することになるか、あるいは親から遺伝したものであっても浸透率の低い変異を同定することになる。発端者の遺伝子検査が陽性となれば血縁者のリスク評価を遺伝子診断によりおこなうことが可能になる。しかしながら現状では、全ての原因遺伝子がわかっているわけではないこと、この遺伝子変異陽性ならこの治療をという対応関係が未確立であること、から遺伝子診断が陰性であっても陽性であっても治療ないしフォローアップには大きなインパクトを与えることが出来ていない。急速進行型とリンクする変異が陽性の場合にはフォローアップを半年に一回程度おこなう、などの調整を施すことは行われている。

○血縁者の遺伝子診断により、無症候性あるいは未発症患者の同定をおこなうことができる。これらの患者を対象にフォローアップをスタートさせることになる。肥大型心筋症は初発症状が運動時突然死ということもあり、変異陽性者では過激な運動を回避するといった生活指導がイベント回避に奏功する可能性がある。米国では心室性不整脈・突然死と強くリンクする変異が肥大型心筋症患者に同定されればICD(植え込み型除細動器)植込みを推奨される。しかし本邦の場合、同様の患者に対して、致死的心室性不整脈発生の証明、ないしは失神の既往をもってICD植込みが推奨される、というのが現状である。また、ごく軽度の段階から薬物治療を始めた方が予後良好かどうかに関しては未結論である。近い将来これが結論づけられれば、遺伝子診断による陽性者早期検出はきわめて重要な診断項目として位置づけられる。

○現状では血縁者は「発症するかもしれない候補」として漠然とした不安を抱えながら年1回程度の心エコー検査を受けている。遺伝子診断で陰性であることがはっきりすれば、根拠なき精神的不安から開放され、また無駄な受診・検査を回避できる。発端者が10万人いると仮定すればサルコメア変異が同定されるのが5万人、血縁者が1人の発端者あたり4人いるとして血縁者は20万人、常染色体優性遺伝疾患であるから理論上50%の血縁者が変異陰性のはずであり、すなわち10万人が「根拠のない発症予備軍」として年1回の「不必要な」検査を繰り返している。これは国家財政からみても大きな損害である。事実、心エコー検査・心臓MRI検査(日本ではそれぞれ8800円、16000円)の費用が本邦に比べて桁違いに高い米国では遺伝子診断が医療費節減にもたらすメリットが大いに議論されている。一方、遺伝子診断の結果が陽性であったとしても対策を講じるなど前向きな取り組みが可能になる。

○心Fabry病など既に治療法が確立している疾患を肥大型心筋症と明確に鑑別することが重要である。その意味でも心筋生検とGLA遺伝子変異検出はき

わめて有用性が高い。確定診断はあくまで酵素活性測定によるが、実際に遺伝子診断をルーチンでおこなっている施設では酵素活性のアッセイよりも遺伝子診断の方が簡便におこないうる検査といえる。なお、Fabry病は遺伝子診断が既に保険収載されている。

III 先天性 QT 延長症候群

○遺伝子診断は補助診断として有用である。安静時心電図で QTc 延長を確認し、心エコー検査で器質的障害を否定、二次性 QT 延長を除外することにより診断を確定。運動負荷による QTc 反応性は治療選択に有効である。遺伝子診断の結果を QTc および性別と組み合わせることによりリスク分類が試みられており^[13]、また、発作の誘因予測、治療(β遮断薬、メキシレチンや運動制限)反応性の予測にも有用である。さらに臨床応用には至っていないものの、変異部位と臨床症状との相関が報告されている。発症者の遺伝子検査が陽性となれば血縁者のリスク評価を遺伝子診断によりおこなうことが可能になる。現状では全ての原因遺伝子がわかっているわけではないということ認識する必要がある。

○血縁者の遺伝子診断により、無症候性あるいは未発症患者の同定をおこなうことができる。これらの患者を対象にフォローアップをスタートさせることになる。QTc が正常範囲でも変異陽性であれば 10%に 40 歳までの心イベントが報告されている^[13]。ガイドライン^[14]では遺伝子診断が陽性の血縁者は QTc が正常範囲でも運動制限が推奨されており(エビデンスレベル I)、βブロッカー投与が勧められている(エビデンスレベル IIa)。また QT 延長をきたしうる薬剤(キニジン、プロカインアミド、ジソピラミド、アミオダロン、三環系抗うつ薬、テルフェナジン、エリスロマイシンなど)投与を避けるなどの配慮が可能になる。

○現状では血縁者は「発症するかもしれない候補」として漠然とした不安を抱えながら年 1 回程度の検査を受けている。遺伝子診断で陰性であることがはっきりすれば、根拠なき精神的不安から開放される。一方、遺伝子診断の結果が陽性であったとしても対策を講じるなど前向きな取り組みが可能になる。

E. 結論

循環器領域における遺伝子診断を効果的に実施するためには、原因変異同定促進はもちろんのこと、変異-臨床所見連関を明らかにするための臨床志向型研究推進が大前提である。そこから得られた臨床データに基づき、医療関係者、患者および社会に「遺伝子診断は不可欠だ」という認識を惹起し定着させることこそ最も重要である。

G. 研究発表

Morita H, et al. Sarcomere gene mutations in hypertrophy and heart failure. *J Cardiovasc Transl Res* 2010;3:297-303.

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

参考文献

1. Maron BJ, et al. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies. *Circulation* 2006;113(14):1807-1816.
2. Maron BJ, et al. Prevalence of hypertrophic cardiomyopathy in a general population of young adults. *Circulation* 1995;92(4):785-789.
3. Maron BJ. Sudden death in young athletes. *N Engl J Med* 2003;349(11):1064-1075.
4. Watkins H, et al. Mutations in the genes for cardiac troponin T and alpha-tropomyosin in hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1995;332(16):1058-1064.
5. Arad M, et al. Gene mutations in apical hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2005;112(18):2805-2811.
6. Anan R, et al. Mutations in the genes for sarcomeric proteins in Japanese patients with onset sporadic hypertrophic cardiomyopathy after age 40 years. *Am J Cardiol* 2007;99(12):1750-1754.
7. Nakao S, et al. An atypical variant of Fabry's disease in men with left ventricular hypertrophy. *N Engl J Med* 1995;333(5):288-293.
8. Schwartz PJ, et al. Diagnostic criteria for the long QT syndrome. An update. *Circulation* 1993;88(2):782-784.
9. Fukushima T, et al. Effect of age and overweight on the QT interval and the prevalence of long QT syndrome in children. *Am J Cardiol* 2002;89(4):395-398.
10. Arnestad M, et al. Prevalence of long-QT syndrome gene variants in sudden infant death syndrome. *Circulation* 2007;115(3):361-367.
11. Schwartz PJ, et al. Genotype-phenotype correlation in the long-QT syndrome: gene-specific triggers for life-threatening arrhythmias. *Circulation* 2001;103(1):89-95.
12. Priori SG, et al. Association of long QT syndrome loci and cardiac events among patients treated with beta-blockers. *JAMA* 2004;292(11):1341-1344.
13. Priori SG, et al. Risk stratification in the long-QT syndrome. *N Engl J Med* 2003;348(19):1866-1874.
14. Zipes DP, et al. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death. *Circulation* 2006;114(10):e385-e484.

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

研究要旨：本研究の目的は、我が国における皮膚科領域の適切な遺伝学的検査の提供体制の実現である。本研究では、これまでの実績の上に、皮膚科領域での最適な遺伝学的検査提供体制の構築を目指し、平成22年度において、皮膚科領域の遺伝学的検査提供体制に関する、国内および海外の調査研究を開始するとともに、遺伝学的検査に関わる問題点について研究を開始した。その結果、国内においても、海外においても、皮膚科領域の疾患について、組織的・効率的・包括的に遺伝学的検査を提供する体制が、不足していることが明らかになった。特定の疾患については、遺伝学的検査を提供する施設がないことにより、診断が困難な状況も来していることが、問題点として浮き彫りになった。

遺伝学的手法における診断の効果的な実施体制に関する研究

皮膚科領域の遺伝学的検査提供体制についての研究

研究分担者 清水 宏 北海道大学大学院医学研究科皮膚科学分野 教授

A. 研究目的

本研究の目的は、我が国において、皮膚科領域の遺伝性疾患に対する遺伝学的検査の提供体制における課題を調査研究し、我が国において最適な遺伝性皮膚疾患の遺伝子診断体制の提供についての提言を行うことである。皮膚科領域の遺伝性疾患に対する遺伝学的検査の提供体制について、我が国の現状を把握し、適切な遺伝学的検査の提供体制についての提言を行い、方策を具体化することを目的として研究を行った。

B. 研究方法

他診療科領域の研究分担者との連携に基づき、皮膚科領域の遺伝性疾患に対する遺伝学的検査の提供体制についての、検討課題の具体化を行い、kick-off シンポジウムを開催した。そのシンポジウムの討議の成果に基づき、遺伝学的検査提供体制に関する、国内および海外の調査研究を開始した。皮膚科領域の遺伝学的検査に

関わる問題点について、国内外の文献調査を施行し、皮膚科領域における遺伝学的検査提供体制の問題点を明らかにした。本邦での皮膚科領域での遺伝学的検査提供体制の実態についての情報は非常に限られたものであることが明らかになったことから、全国の皮膚科関連基幹診療施設に、新たに、遺伝学的検査提供体制の現状のアンケート調査を施行すべく、準備を進める。

（倫理面への配慮）

本研究は、ヒト遺伝子解析結果等の情報を含む可能性があるため、倫理的配慮と研究対象者に対する十分なインフォームドコンセントの下、施行した。

C. 研究結果

kick-off シンポジウム等での討議により、他診療科領域の研究分担者との連携を確認し、皮膚科領域の遺伝性疾患に対する遺伝学的検査の提供体制についての国内外の文献調査を施

行した。その結果、皮膚科領域では、遺伝学的検査をどのように提供するかという方針がしっかり定まっていないこと、遺伝学的検査が提供されていない遺伝性皮膚疾患が数多く存在すること、研究レベルの段階が終了した遺伝性皮膚疾患の場合、大学などの研究機関でその診断サービスを継続して提供することが困難になること等の問題点が明らかとなり、検討課題の具体化がなされた。さらに、遺伝学的検査提供体制に関する、国内および海外の調査研究の結果、本邦での皮膚科領域での遺伝学的検査提供体制の実態についての情報は非常に限られたものであることが明らかになった。そこで、全国の皮膚科関連基幹診療施設に、新たに、遺伝学的検査提供体制の現状のアンケート調査を施行すべく、対象施設の絞り込みなどの準備作業が行われた。

D. 考察

他の臨床領域同様、遺伝学的検査の供給体制には大きな問題がいくつかある。それらは、まず、遺伝学的検査が提供されていない疾患がまだまだ、数多く存在することと、研究レベルの段階が終了した疾患にたいしては、大学等の研究機関の研究者による診断サービスが、継続して提供されなくなること等である。その他にも、本研究から、新規変異が見いだされた場合、その解釈については十分な経験と専門性を必要とするが、必ずしも、あらゆる皮膚科領域の疾患にたいして、専門家が、本邦にいるわけではないことも明らかになった。また、疾患によっては、病因遺伝子が巨大な遺伝子であったり、多数の遺伝子を同時に解析する必要があることなどから、遺伝子診断を施行する事が全く不可能な遺伝性皮膚疾患も多数あるのが現状である。これらの課題を克服すべく、3年間の本研究では、我が国において、遺伝学的検査の提供に関す

る問題点を明らかにし、海外における遺伝学的検査の提供体制についても明らかにする。そして、本研究の到達目標は、これらの分析に基づき、わが国における皮膚疾患の遺伝学的検査の最適な提供の体制について、取るべき方策を示すことにある。

E. 結論

皮膚科領域での遺伝学的検査の提供体制について、国内外の文献調査、調査研究の結果、皮膚科領域における遺伝性疾患を対象とした遺伝学的検査の供給体制には、1.遺伝学的検査をどのように提供するのか、という基本方針が定まっていないこと、2.遺伝学的検査が提供されていない疾患が未だに数多く存在すること、3. 研究レベルの段階が終了した疾患に対しては、大学などの研究機関でその診断サービスを継続して提供することが困難になること等の問題点が明らかになった。次年度以降、これらの問題を克服する方策を模索する方向で、研究が進められるべきである。

F. 研究発表

1. 論文発表

論文 1) Tsuruta D, Akiyama M, Ishida-Yamamoto A, Imanishi H, Mizuno N, Sowa J, Kobayashi H, Ishii M, Kurokawa I, **Shimizu H**:

Three-base deletion mutation c.120_122delGTT in ATP2A2 leads to the unique phenotype of comedonal Darier disease.

Br J Dermatol 162: 687-689, 2010.

論文 2) Shinkuma S, Akiyama M, Inoue A, Aoki J, Natsuga K, Nomura T, Arita K, Abe R, Ito K, Nakamura H, Ujiie H, Shibaki A, Suga H, Tsunemi Y, Nishie W, **Shimizu H**:

Prevalent LIPH founder mutations lead to loss of P2Y5 activation ability of PA-PLA1alpha in

autosomal recessive hypotrichosis.
Hum Mutat 31: 602-610, 2010.

論文 3) Sakai K, Akiyama M, Yanagi T,
Nampoothiri S, Mampilly T, Sunitha V, **Shimizu H**:
An Indian family with Sjogren-Larsson syndrome
caused by a novel ALDH3A2 mutation.
Int J Dermatol 49: 1031-1033, 2010.

論文 4) Natsuga K, Nishie W, Shinkuma S,
Nakamura H, Arita K, Yoneda K, Kusaka T,
Yanagihara T, Kosaki R, Sago H, Akiyama M,
Shimizu H:
A founder effect of c.1938delC in ITGB4 underlies
junctional epidermolysis bullosa and its application
for prenatal testing.
Exp Dermatol 20: 74-76, 2010.

論文 5) Natsuga K, Nishie W, Shinkuma S, Arita K,
Nakamura H, Ohyama M, Osaka H, Kambara T,
Hirako Y, **Shimizu H**:
Plectin deficiency leads to both muscular dystrophy
and pyloric atresia in epidermolysis bullosa
simplex.
Hum Mutat 31: E1687-1698, 2010.

論文 6) Natsuga K, Nishie W, Arita K, Shinkuma S,
Nakamura H, Kubota S, Imakado S, Akiyama M,
Shimizu H:
Complete paternal isodisomy of chromosome 17 in
junctional epidermolysis bullosa with pyloric
atresia.
J Invest Dermatol 130: 2671-2674, 2010.

論文 7) Akiyama M, Sakai K, Yanagi T, Tabata N,
Yamada M, **Shimizu H**:
Partially disturbed lamellar granule secretion in

mild congenital ichthyosiform erythroderma with
ALOX12B mutations.
Br J Dermatol 163: 201-204, 2010.

G. 知的財産権の出願・登録状況
特に無し。

耳鼻科領域の遺伝学的検査提供体制に関する研究

研究分担者：野口 佳裕（東京医科歯科大学耳鼻咽喉科）

研究要旨

耳鼻咽喉科領域の疾患の中で、難聴の遺伝子診断の臨床的意義づけ、臨床的有用性、現状の問題点について検討した。難聴は頻度の高い感覚器疾患であり、先天性難聴では約半数がメンデル病としての遺伝性疾患と考えられている。難聴の遺伝学的検査の臨床的意義としては、乳幼児難聴診断をより正確なものにすること、難聴や *GJB2* 変異例などにおける人工内耳手術成績における予後推定、ミトコンドリア DNA 1555A>G や *SLC26A4* 変異例における難聴の予防的治療などが挙げられる。一方、患者側、検査を依頼する耳鼻咽喉科医師側には、現状としていくつかの問題が認められる。検査上の問題としては変異同定率が必ずしも高くはないことであり、日本人に認められる新規変異を数多く同定し、遺伝子ごとの臨床的特徴を明らかにしていく必要がある。

A. 研究目的

耳鼻咽喉科領域の単一遺伝病としては、多発性内分泌腫瘍症 2 型 (*RET* 遺伝子、常染色体優性遺伝)、Cowden 病 (*PTEN* 遺伝子、常染色体優性遺伝)、神経線維腫症 2 型 (*NF2* 遺伝子、常染色体優性遺伝)、オスラー病 (*ENG* 遺伝子、*ALK1* 遺伝子、常染色体優性遺伝) などがある。しかし、遺伝学的検査が最も多く施行されていると考えられるのは遺伝性難聴である。

難聴は先天性および後天性に生じるが、先天性難聴は出生数 650~1000 人に 1 人という比較的高頻度に生じうる障害である。先天性難聴の 50% は、遺伝性難聴と考えられている。一方、常染色体優性遺伝やミトコンドリア遺伝などでは、後天性の進行性難聴をきたすことが多い。遺伝性難聴は、症候群性のものと非症候群性のものに分類される。非症候群性遺伝性難聴の遺伝性難聴に占める割合は約 70% と多い。また、現在までに 100 以上の遺伝子座、50 以上の原因遺伝子 (難聴遺伝子) が同定されており、実際には 200 種類程度存在すると想定されている。本研究の目的は、遺伝性難聴の遺伝学的検

査における臨床的意義、臨床的有用性、現状の問題点を検討することである。

B. 研究方法

本邦における過去の学会および論文報告をもとに、遺伝性難聴における遺伝学的検査の意義、有用性、問題点を検討した。

C. 研究結果

(1) 臨床的意義

先天性難聴を早期に診断し、補聴器あるいは人工内耳装用をしかるべき時期に開始することは、児の言語能力やコミュニケーション能力の発達において極めて重要である。その診断には乳幼児聴力検査や聴性脳幹反応などが主に用いられるが、乳幼児であるが故に正確な聴覚機能の評価が困難な場合がある。難聴の遺伝学的検査は、聴覚検査結果により得られれば、難聴の診断をより正確なものにすることが可能である。また、難聴遺伝子の種類によっては、難聴の程度、進行の有無、人工内耳装用の効果、保因者の頻度などが判明しており、これらは遺伝カ