

図2 WFS1 遺伝子の構造と Wolfram 症候群患者で同定された変異(文献4)

WFS1 遺伝子は8つのエクソンより構成される。第1エクソンは非翻訳領域である。日本人で同定された変異を赤色で示した。

群患者とは異なり、尿崩症の合併がなく、一方で消化性潰瘍および出血傾向があるという⁸⁾。

臨床的に Wolfram 症候群と診断される患者のうち、WFS1 遺伝子変異によるものは、報告によって異なるが約 60～95%である。糖尿病が「若年発症」であることを重視して「15歳以下の発症」と「視神経萎縮」を診断基準とした英国の解析では、WFS1 遺伝子変異による Wolfram 症候群が全体の95%であった²⁾。日本人での解析では、遺伝子解析が可能であった Wolfram 症候群22症例のうち、現在まで WFS1 遺伝子に変異が同定されたのは14例(63.6%)であった。

難聴と WFS1 遺伝子

Wolfram 症候群の患者の約62%が聴力障害を合併する²⁾。Ohataらは、WFS1 遺伝子の変異による Wolfram 症候群の家系内解析で、WFS1 遺伝子変異をヘテロで有するキャリアにおいて難聴の合併が多いことを報告した⁹⁾。そ

の後、WFS1 遺伝子の変異が常染色体優性遺伝を示す低音障害型感音難聴 (low-frequency sensorineural hearing loss ; LFSNHL) の原因となることが報告された¹⁰⁾。LFSNHLの患者で同定された変異は主に、WFS1のカルボキシル末端に近い部位のミスセンス変異である。Wolfram 症候群の原因となる変異と LFSNHL の変異の間で WFS1 機能に与える影響に本質的差異があるのか否か、興味深い。

WFS1 遺伝子ノックアウトマウス

WFS1の機能解析および Wolfram 症候群の発症メカニズム解明のために、WFS1 遺伝子ノックアウトマウスを作製した¹¹⁾。Wfs1^{-/-}では16週齢以降、半数以上の個体で著しい高血糖を呈し、進行性の膵β細胞の脱落とインスリン分泌の低下がみられた(図3・図4)。糖尿病を発症した36週齢の Wfs1^{-/-}マウスの膵ラ氏島では著しいβ細胞の脱落とα細胞の増加が認められた。この表

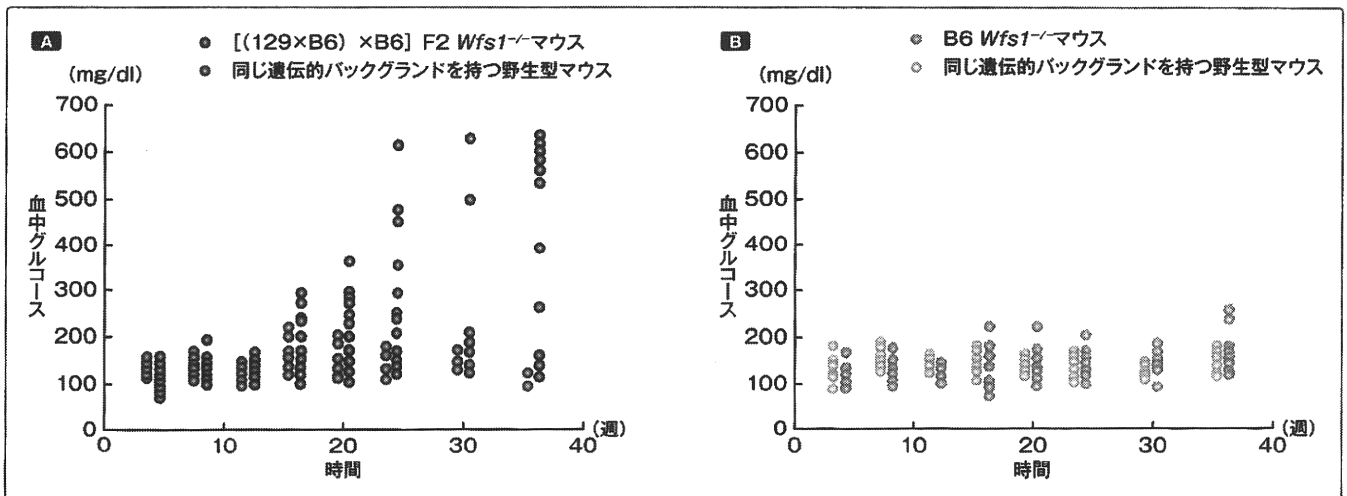


図3 WFS1遺伝子ノックアウトマウスの随時血糖値(文献11)

A: [(129×B6)×B6] F2 *Wfs1*^{-/-}マウス / B: B6 *Wfs1*^{-/-}マウス

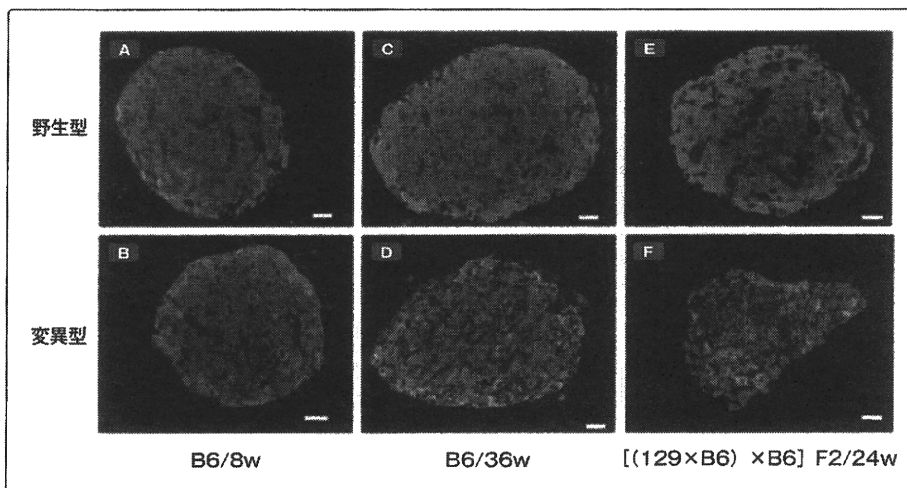


図4 WFS1遺伝子ノックアウトマウスでの進行性の膵β細胞の減少(文献11)

インスリンを緑、グルカゴン赤で染色している。

B: 8週齢の *Wfs1*^{-/-}マウス (B6) の膵ラ氏島ではα細胞が中央に迷入し、膵ラ氏島内の構築の乱れがみられる。 / D: 36週齢では膵ラ氏島の乱れとともにβ細胞数の減少が認められる。 / F: [(129×B6)×B6] F2 *Wfs1*^{-/-}マウス (24週齢) ではβ細胞の減少はさらに顕著であり、膵ラ氏島はほとんどα細胞で占められる。スケールバー=10 μm

現型はマウスの遺伝的バックグラウンドによって影響され、129Sv (129) と B57BL/6J (B6) のハイブリッドのバックグラウンドを持つ [(129×B6)×B6] F2 *Wfs1*^{-/-}マウスでは上述のような表現型を呈したが(図3-A), B6マウスと5回バッククロスすることにより得たB6のバックグラウンドを持つB6 *Wfs1*^{-/-}マウスでは、36週までの観察では明らかな高血糖を示さなかった(図3-B)。

しかし、このバックグラウンドを持つ個体でも進行性の膵β細胞の減少という表現型には本質的に差がなく、耐糖能異常の存在は明らかである。糖負荷試験ではインスリン分泌

が障害され、血糖値の有意な上昇が認められた。また、8週齢以降で膵ラ氏島内の構築が乱れて(α細胞が膵ラ氏島の中央部にみられるようになる)、膵β細胞は野生型と比較して明らかに減少してくる(図4B)。36週齢では膵ラ氏島の構築の乱れと膵β細胞の減少はさらに顕著となる(図4D)。これらの観察は、WFS1が膵β細胞量の維持に必須の役割を果たすことを示している。一方、[(129×B6)×B6] F2 *Wfs1*^{-/-}マウスではさらにWFS1の機能を修飾する未知の因子が存在し、より強い表現型を呈するようになったと考えられる。WFS1の機能を考えるうえで興味深い知見である。

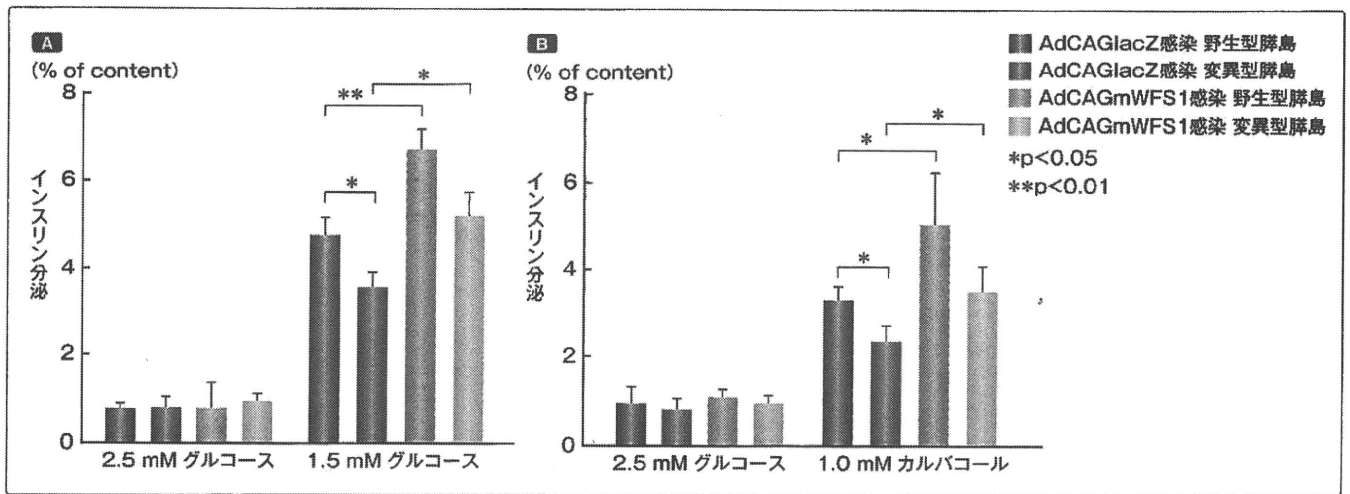


図5 野生型(*Wfs1*^{+/+})または変異型(*Wfs1*^{-/-})マウス単離膵ラ氏島におけるグルコース(A)およびカルバコール(B)刺激によるインスリン分泌(文献11)

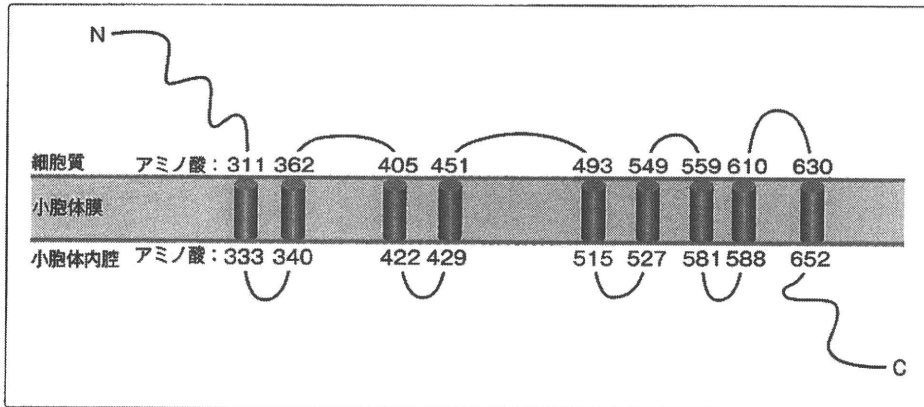


図6 WFS1の構造(文献19)
WFS1は小胞体の膜蛋白である。アミノ末端を細胞質側に、カルボキシル末端を小胞体内腔側に向けて9回膜を貫通する構造を持つ。

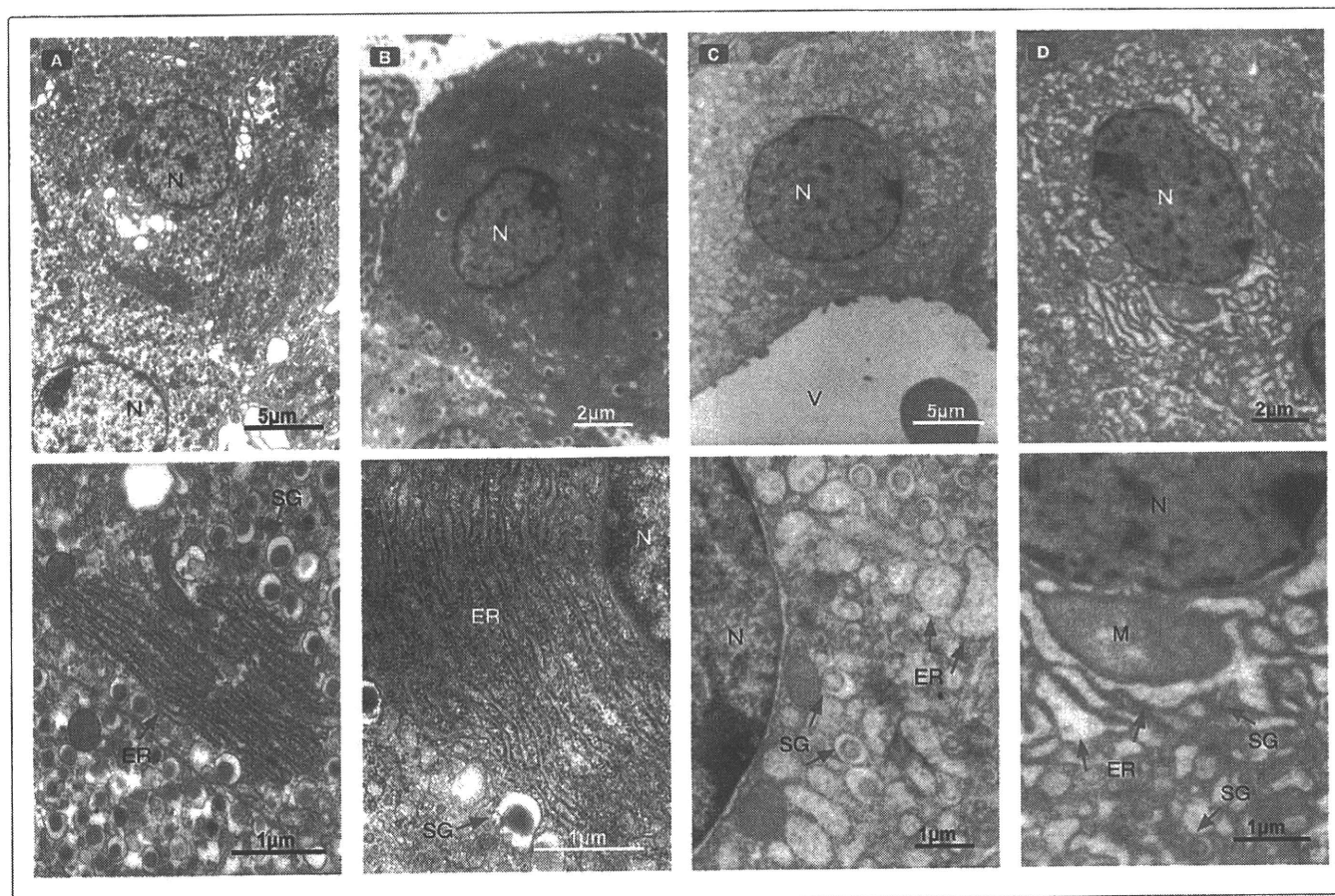
このことに関連して、後述のように筆者らは、B6 *Wfs1*^{-/-}マウスを軽度の肥満、インスリン抵抗性により、 β 細胞の脱落が著しく加速されることを見いだしている¹³⁾。

また、*Wfs1*^{-/-}マウスの膵ラ氏島では、 β 細胞の量的減少のみならず機能的変化も観察された。すなわち、グルコースやカルバコール刺激によるインスリン分泌が有意に低下し(図5)、同時にグルコースによる膵 β 細胞内のカルシウム上昇の低下が認められた¹¹⁾。このとき、アデノウイルスベクターによりWFS1の発現を回復させると、インスリン分泌障害も回復した。

て9回膜を貫通する構造を持つ⁶⁾(図6)。小胞体は膜蛋白や分泌蛋白の翻訳後修飾やfoldingを行い、さらにはカルシウムを貯蔵、細胞質内に放出することによって細胞内カルシウムのホメオスタシスに重要な役割を持つ。これらの小胞体機能に対する負荷は小胞体ストレスとして知られ、細胞にunfolding protein responseと呼ばれる翻訳の停止やシャペロンの誘導など、種々の応答を誘導する。また、小胞体ストレスはときにアポトーシスを誘導する¹²⁾。最近、小胞体ストレスと糖尿病の関連が注目され、とくに膵 β 細胞は大量のインスリンを産生・分泌することから、小胞体ストレスに曝されやすいと考えられている。事実、小胞体ストレスセンサーであるPERKの欠損は、マウスやヒトで膵 β 細胞の脱落を伴う糖尿病を発症することが報告されている¹²⁾。膵 β 細胞が小胞体ストレスによってアポトーシスを誘導されやすく、進行性に脱落するという*Wfs1*^{-/-}マウスでの観察は、WFS1が小胞体ストレス応答に関連する役割を演じる可能性を示唆している。

WFS1の機能

上述のように、WFS1は小胞体の膜蛋白である。アミノ末端を細胞質側に、カルボキシル末端を小胞体内腔側に向け



■ 図7 電子顕微鏡による膵ラ氏島の観察(12週齢)(文献13)

A: $Wfs1^{+/+}$ a/a マウス / B: $Wfs1^{+/+}$ A^y/a マウス / C: $Wfs1^{-/-}$ a/a マウス / D: $Wfs1^{-/-}$ A^y/a マウス (下段は上段の拡大図を示す)

Aの野生型マウスのβ細胞では分泌顆粒が豊富に認められ、発達した粗面小胞体が観察される。Bのagoutiマウスのβ細胞内ではさらに発達した小胞体が軽度拡張している。CのWFS1遺伝子ノックアウトマウスのβ細胞内では小胞体が膨張している。小胞体変化がごく軽度な細胞から顕著な細胞までさまざまである。DのWFS1遺伝子ノックアウトagoutiマウスではほぼすべてのβ細胞で小胞体が顕著に拡張している。

N: 核, V: 脈管腔, ER: 小胞体, SG: 分泌顆粒, M: ミトコンドリア

WFS1 遺伝子の欠損と小胞体ストレス

WFS1 遺伝子ノックアウトマウスの膵ラ氏島において、小胞体ストレス応答の亢進が明らかにされている。また、小胞体ストレスはWFS1の発現を誘導する。 $Wfs1^{-/-}$ マウスに過食・肥満をきたすagoutiマウス(A^y/a)を交配して得た二重変異マウス($Wfs1^{-/-}$:A^y/a)において、高血糖および膵β細胞の脱落が加速した。 $Wfs1^{-/-}$:A^y/aマウスの膵β細胞においては、小胞体が著明に拡張し、野生型マウスで観察される小胞体構造は消失していた(図7)。このような小胞体構造の変化は、小胞体ストレスに関連した膵β細胞アポトーシスをきたすマウスモデルにおいても観察される。実際に $Wfs1^{-/-}$:A^y/aマウスの膵ラ氏島において、アポトーシスマー

カーである活性型caspase 3の発現およびTUNEL陽性細胞の増加が認められた。一方、このマウスにインスリン抵抗性改善薬であるピオグリタゾン投与したところ、膵β細胞の脱落が劇的に改善するとともに糖尿病が改善した。このとき小胞体構造においてもその拡張が軽減されていた。すなわち、小胞体ストレスに対して脆弱なWFS1遺伝子を欠損している膵β細胞において、インスリン需要の増大やインスリン抵抗性に基づく種々の代謝障害によって小胞体ストレスが亢進した結果、アポトーシスが増加したと考えられた¹³⁾。

WFS1 遺伝子の欠損がどのように小胞体ストレスを増強するかについては、十分には明らかになっていない。WFS1は小胞体膜においてCa²⁺の小胞体への取り込みに関与することが示されており、WFS1はイオンチャネル、またはその活性を調節する蛋白質である可能性を示唆する。小胞体でのカルシウムのホメオスタシスの異常が小胞体ストレスを惹起す

ることはよく知られており、WFS1 遺伝子の欠損が小胞体ストレスを誘導する機序の一部である可能性がある。一方、WFS1 は ATF6 のユビキチン化の調節に関与し、ATF6 の蛋白量を制御することによって小胞体ストレス応答のブレーキとして働くことが示唆されている。魅力ある知見である¹⁴⁾。

分泌顆粒上の WFS1

筆者らは最近、WFS1 は膵β細胞において小胞体だけでなく分泌顆粒上にも存在していることを見いだした¹⁵⁾。野生型マウスの膵切片に対して WFS1 やオルガネラマーカーの蛍光免疫共染色を行って細胞内局在解析を行ったところ、**図3-A ~ C**に示すように、WFS1 と小胞体マーカーである GRP78 が共局在してみえる領域は限定的であったが、**図3-D ~ F**で示されるように、WFS1 は分泌顆粒マーカーである Chromogranin A とより共局在していた。また、抗 WFS1 抗体を用いた免疫電子顕微鏡による解析においても、WFS1 免疫活性は小胞体のみならず分泌顆粒上においても顕著に認められ、WFS1 が膵β細胞において、小胞体だけでなく分泌顆粒上にも局在していることが証明された。さらに、膵β細胞分泌顆粒内酸性化の解析では、*Wfs1*^{-/-}膵β細胞において分泌顆粒内酸性化障害が存在することが証明された。

インスリン分泌顆粒内が酸性に維持されることは、インスリンのプロセッシングにとって重要であり、また最近、インスリンの開口放出の際の顆粒のプライミングに必要であることが示されている。数多くの分泌顆粒膜蛋白質は顆粒の輸送や顆粒内酸性化などの重要なプロセスに関与しており、顆粒内酸性化障害は分泌顆粒膜上の WFS1 機能障害によるものと推察された。また、*Wfs1*^{-/-}単離豚ラ氏島ではインスリンのプロセッシング障害をきたすことも確認されている。*Wfs1*^{-/-}膵β細胞ではグルコース刺激によるインスリン分泌障害も認められており、これまでに報告さ

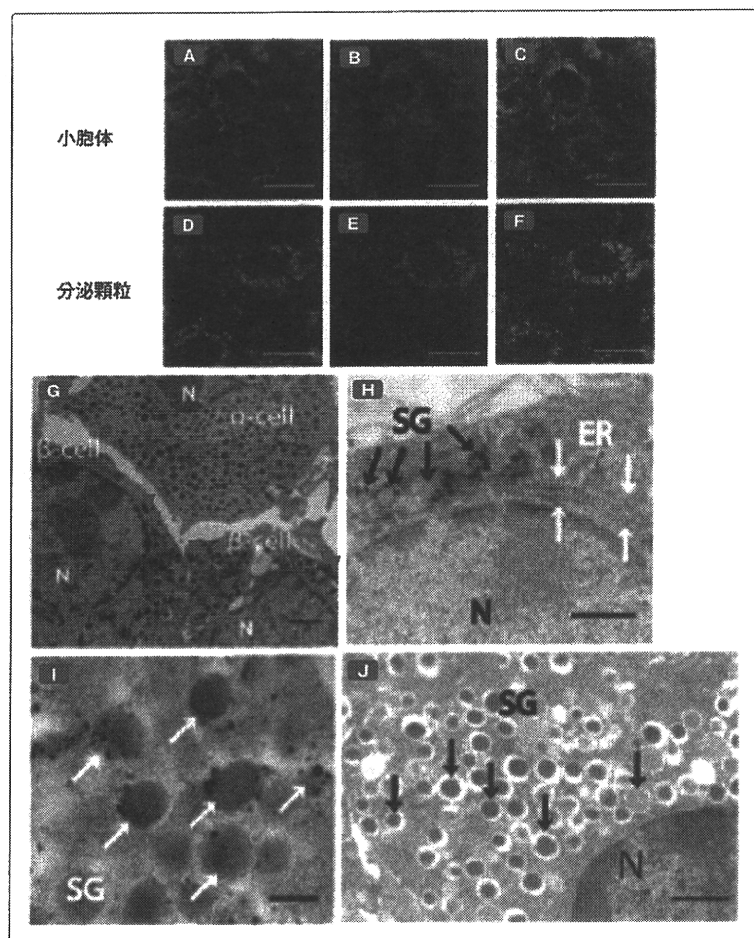
れていた WFS1 の小胞体ストレス応答に関連する機能障害以外に、新たにインスリン分泌顆粒上の WFS1 機能障害がインスリン分泌障害に寄与していることが示唆されている¹⁵⁾。WFS1 の機能は少しずつ紐解かれつつあり、その解明は今後加速されていくであろう。

WFS1 遺伝子多型と一般の1型、2型糖尿病との関連

従来より、Wolfram 症候群の家系には糖尿病が多発することが報告されている。Awata らは、WFS1 遺伝子の SNPs と1型糖尿病に相関が認められることを報告した¹⁶⁾。また、英国のグループは、WFS1 遺伝子の SNPs と2型糖尿病発症との関連を報告している¹⁷⁾。WFS1 遺伝子は膵β細胞量の維持に重要な役割を持つことは疑いなく、また、2型糖尿病でも膵β細胞の質的異常のみならず量的異常がその発症や進展を規定することから、WFS1 遺伝子の変異(多型)が一般の1型および2型糖尿病の病態形成に深く関与している可能性があり、今後さらに検討される必要がある。

おわりに

ポジショナルクローニングによって Wolfram 症候群の原因遺伝子 (WFS1) が明らかとなり、さらにノックアウトマウスの解析などから WFS1 の機能が明らかになりつつある。その解明を通して、さらに一般の糖尿病の発症機構の解明につながっていくことが期待される。また、イギリスを始めとした各国から、Wolfram 症候群患者の臨床症状、遺伝子変異についての報告がなされている。現在筆者らは日本人 Wolfram 症候群の実態解明を行っており、今後、日本における Wolfram 症候群患者の臨床的特徴が明らかになることが期待される。



【図2】 マウス膵β細胞におけるWFS1の細胞内局在解析 (文献15 改変)

A～F: 野生型マウス膵ラ氏島の蛍光免疫染色法による解析 (A: GRP78 / D: ChromograninA / B, E: WFS1 / C, F: 合成像) / G～J: マウス膵切片における免疫電子顕微鏡法 (DAB法) による解析 (G: 野生型マウス膵β細胞とα細胞 [▲はWFS1免疫活性所見を示す] / H: 野生型マウス膵β細胞 / I: 膵β細胞分泌顆粒の拡大写真 / J: *Wfs1*^{-/-}マウス膵β細胞)
 N: 核, SG: 分泌顆粒, ER: 小胞体
 スケールバー (A～F: 10 μm, G: 1 μm, H: 500 nm, I: 200 nm, J: 500 nm)

文献

- 1) Wolfram DJ *et al.*, Mayo Clin Proc. 1938; 13: 715-8.
- 2) Barrett TG *et al.*, Lancet. 1995; 346: 1458-63.
- 3) Karasik A *et al.*, Diabetes Care. 1989; 12: 135-8.
- 4) Inoue H *et al.*, Nat Genet. 1998; 20: 143-8.
- 5) Takeda K *et al.*, Hum Mol Genet. 2001; 10: 477-84.
- 6) Yamaguchi S *et al.*, Biochem Biophys Res Commun. 2004; 325: 250-6.
- 7) El-Shanti H *et al.*, Am J Hum Genet. 2000; 66: 1229-36.
- 8) Sami Amr *et al.*, Am J Hum Genet. 2007; 81: 673-83.
- 9) Ohata T *et al.*, Hum Genet. 1998; 103: 470-4.
- 10) Young TL *et al.*, Hum Mol Genet. 2001; 10: 2509-14.
- 11) Ishihara H *et al.*, Hum Mol Genet. 2004; 13: 1159-70.
- 12) Harding HP *et al.*, Diabetes. 2002; 51: S455-61.
- 13) Akiyama M *et al.*, Diabetologia. 2009; 52: 653-63.
- 14) Fonseca SG *et al.*, J Clin Invest. 2010; 120: 744-55.
- 15) Hatanaka M *et al.*, Hum Mol Genet. 2011. [Epub ahead of print]
- 16) Awata T *et al.*, Biochem Biophys Res Commun. 2000; 268: 612-6.
- 17) Minton JA *et al.*, Diabetes. 2000; 51: 1287.
- 18) A Chaussenot MD *et al.*, Ann Neurol. 2010. [Epub ahead of print]
- 19) Rigoll L *et al.*, Clin Genet. 2011; 79: 103-17.

Profile

松永仁恵 (まつなが きみえ)

2006年 金沢医科大学 医学部 医学科 卒業, 社会医療法人財団 慈泉会 相澤病院 研修医
 2008年 山口大学医学部附属病院 第三内科 医員
 2010年 山口大学大学院 医学系研究科 病態制御内科学分野 入学, 現在に至る

谷澤幸生 (たにざわ ゆきお)

1983年 山口大学 医学部 医学科 卒業
 1987年 山口大学大学院 医学系研究科 (内科系内科学専攻) 修了
 1990年 ワシントン大学 (セントルイス) 内科内分泌代謝糖尿病部門 (M.Alan Permutt 教授) 研究員
 1993年 山口大学医学部附属病院 第三内科 医員
 1995年 同 助手
 1997年 同 講師
 2002年 山口大学大学院 医学系研究科 分子病態解析学 (旧内科学第三講座) 教授
 2006年 山口大学大学院 医学系研究科 病態制御内科学分野 教授 (組織替えによる名称変更), 現在に至る

糖尿病の遺伝子診断・治療と生命倫理

谷澤幸生

*Bioethics in Genetic
Diagnosis and Gene Therapy
of Diabetes Mellitus*

遺伝情報は生涯変化しない個人情報で、その影響は血縁者にも及ぶ。したがって遺伝子検査に際しては格別の倫理的配慮が必要である。遺伝カウンセリングも欠かせない。遺伝子治療の開発においては十分な倫理的配慮のもとに有効性、安全性の検討が行われるべきである。

糖尿病の遺伝子検査

ヒトゲノム研究と並行して、糖尿病に関連する遺伝子についての研究が進展している。MODY やミトコンドリア遺伝子異常に代表される単一遺伝子病としての特殊な型の糖尿病や、糖尿病を合併する遺伝的症候群の原因遺伝子が解明され、遺伝子診断が可能となった。また、多因子遺伝病の代表である、1型糖尿病、2型糖尿病についても、その発症に関連する遺伝子が同定されている。さらに糖尿病合併症と関連する遺伝子も同定されつつある。これらは糖尿病やその合併症の発症リスクの予知に役立つ。

このように、遺伝子検査は糖尿病領域でも日常的な検査となりつつある。一方で遺伝情報は生涯変化しない個人情報であり、また血縁者で一部共有されており、その影響は本人のみにとどまらないという特徴をもつ。したがって遺伝情報にかかわる検査を行う際には格別の倫理的配慮が必要である¹⁾²⁾。

遺伝子検査にかかわる倫理的配慮

糖尿病に関連する遺伝子検査は、おもに生殖細胞系における遺伝子変異(多型)もしくは染色体異常に関する検査である。確定診断のための検査、保因者検査、発症前検査、易罹患性検査、薬理遺伝学的検査、出生前検査などの目的によるものが考えられる。研究として実施される場合には文部科学省・厚生労働省・経済産業省による「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」に従って、また、臨床検査として遺伝子検査を行う際には遺伝医学関連学会による「遺伝学的検査に関するガイドライン」に準拠して行う³⁾(表)。

診療において実施され、解析結果が提供者およびその血縁者の診療に直接活かされることが医学的に確立されている臨床検査、およびそれに準ずるヒトゲノム・遺伝子解析は「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」の対象外とされ、臨床検査として「遺伝学的検査に関するガイドライン」に準拠して行うが、臨床検査と研究とは必ずしも明確に区別できるものではない。いずれの場合でも重要なこととして、①当該検査または研究が社会または被検者個人にとって有益なものであること、②被検者に対する十分な説明と自由意志による同意(インフォームド・コンセント)が得られていること、③個人情報の保護に十分配慮されていること、④遺伝カウンセリングの実施体制が整っていること、などが挙げられる。

遺伝子検査を臨床検査として実施する際には、加えて、①その検査の検査法が確立しており、信頼できる再現性の高い結果が得られること(分析的妥当性)、②検査結果の意味づけが十分になされていること(臨床的妥当性)、③検査の結果によって今後の見通しについて情報が得られたり、適切な予防法や治療法に結びつけることができるなど、臨床上のメリットがあること(臨床的有用性)、④遺伝カウンセリングを含めた総合的な臨床遺伝医療を行う体制が用意されていること、が必要である。

遺伝学的検査および遺伝カウンセリングなどの遺伝医療に関与する者は、被検者、その血縁者およ

用語解説——易罹患性検査

糖尿病のような個々の遺伝子の表現型に及ぼす効果がそれほど高くない疾患についての予測的遺伝学的検査。臨床応用には感度と特異度などが問題になる。

用語解説——薬理遺伝学的検査

薬物代謝に関連する遺伝子の変異や多型などを検出する検査で、薬効や副作用などの予見に有用である。たとえば、CYP2C9の多型はSU薬の代謝に影響することが知られている。

表 関連ガイドライン等とその入手先

遺伝子検査・診断			
遺伝学的検査に関するガイドライン	2003年8月	遺伝医学関連10学会	http://www.congre.co.jp/gene/frame/f_guideline.html
遺伝子研究			
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針(改正)	2004年12月	文部科学省 厚生労働省 経済産業省	http://www.lifescience.mext.go.jp/bioethics/hito_genom.html http://www.mhlw.go.jp/general/seido/kousei/i-kenkyu/index.html http://www.meti.go.jp/policy/mono_info_service/mono/bio/Seimeirinnri/ethics-20-12-01.pdf
遺伝子治療			
遺伝子治療臨床研究に関する指針(改正)	2004年12月	文部科学省 厚生労働省	http://www.lifescience.mext.go.jp/bioethics/anzen.html http://www.mhlw.go.jp/general/seido/kousei/i-kenkyu/index.html
臨床研究			
臨床研究に関する倫理指針	2009年4月1日	厚生労働省	http://www.mhlw.go.jp/general/seido/kousei/i-kenkyu/index.html
個人情報			
個人情報保護法	2003年	内閣府	http://www.kantei.go.jp/jp/it/privacy/houseika/hourituan/index.html
医学研究等における個人情報の取扱いの在り方等について	2004年12月	文部科学省	http://www.mext.go.jp/b_menu/shingi/gijyutu/gijyutu0/shiryu/05052001/004/003.htm
疫学研究に関する倫理指針(改正)	2004年12月	文部科学省 厚生労働省	http://www.lifescience.mext.go.jp/bioethics/ekigaku.html http://www.mhlw.go.jp/general/seido/kousei/i-kenkyu/index.html
医学・生命倫理			
ヒト遺伝情報に関する国際宣言	2003年	UNESCO	http://www.mext.go.jp/unesco/009/005.htm
ヒトゲノムと人権に関する世界宣言	1997年	UNESCO	http://www.mext.go.jp/unesco/009/005.htm
WMAヘルシンキ宣言—ヒトを対象とする医学研究の倫理的原則(1964年, 2000.10 エジンバラにて修正, 2002年注釈追加)	1964採択 2008年修正	世界医師会	http://www.med.or.jp/wma/helsinki08_j.html

び家族の人権を尊重しなければならず、被検者や血縁者が特定の遺伝子型(変異)をもつことで不当な差別(遺伝的差別)を受けることがないように努めなければならない。

遺伝カウンセリング

遺伝カウンセリングはインフォームド・コンセントを得るための説明に際して、また、検査後においても重要である⁴⁾。遺伝カウンセリングは十分な遺伝学的知識・経験をもつ臨床遺伝専門医などによって、被検者の心理状態を常に把握しながら行われるべきである。必要に応じて精神科医、臨床心理専門職、ソーシャルワーカーなどの協力を求めチームで行うことが望ましい。平易な言葉で被検者が十分理解できていることを確認しながら進める。被検者、家族または血縁者に正確な情報を提供し、疑問に適切に答え、疾患に対する理解を深め、不安や悩みに応えることによって検査や研究への協力への受諾や、自身の今後の生活に向けて、自らの意志で選択し、行動できるように支援または援助することが目的である。

遺伝子治療と倫理

糖尿病に関連する遺伝子治療としては、閉塞性動脈硬化症(arteriosclerosis obliterans; ASO)に対するものが臨床応用されつつある。肝細胞増殖因子(hepatocyte growth factor; HGF)を産生する遺伝子を虚血部位に投与することで局所にHGF蛋白を発現させ、血管新生を促して虚血状態の改善を図るもので、国内で第Ⅲ相試験を終了し厚生労働省に承認申請中である⁵⁾。そのほかの多くのものは研究段階であり、現時点では有効性と安全性に関して倫理的配慮が問題となる。新しい治療法であるだけに、被験者の安全を確保し、被験者のみならず、一般国民に対しても必要性、意義、危険性、費用などの情報を適切に開示しながら研究を進めるべきである⁵⁾。3省による「遺伝子治療臨床研究に関する指針」に遵守すべき事項が定められている。

References

- 1) 松田一郎: 日本未熟児新生児学会雑誌 21: 1-4, 2009
- 2) 吉田邦広: 神経治療 19: 465-470, 2002
- 3) 佐藤洋一: 薬事 46: 1125-1131, 2004
- 4) 桜井晃洋: 臨床と研究 79: 26-29, 2002
- 5) 田原 稔: 分子呼吸器病 9: 257-263, 2005

関連事項

- 2型糖尿病遺伝子 ▶▶ 122頁
- グルコキナーゼ遺伝子異常 ▶▶ 138頁
- ミトコンドリア遺伝子異常 ▶▶ 140頁
- インスリン受容体異常症 ▶▶ 142頁
- MODY ▶▶ 144頁

