

図5 重症度別治療ガイドライン  
IST：免疫抑制療法，SCT：造血幹細胞移植

ぞれ20%，30%であった。現在ではフルダラビンを含む移植前治療が頻用されている。近年の解析では大幅な全生存率の向上(1993～2000年55.9%±4.6% vs. 2001～2005年72.7%±3.8%)が認められた<sup>25)</sup>。

#### 6. 非血縁者間臍帯血移植

日本における31人の再不貧に対する非血縁者間臍帯血移植の成績が報告されている<sup>26)</sup>。全体での5年生存率は40%と非血縁者間骨髓移植に対して成績は劣るものの、フルダラビンを含む前処置で移植した症例は比較的良好な成績であった。

#### 7. 重症度別治療ガイドライン

図5に重症度別治療ガイドラインを示す。初回の免疫抑制療法が無効であった症例に対して、代替ドナーからの造血幹細胞移植と再度の免疫抑制療法を前方視的に比較した報告は国際的にもみられない。日本小児再不貧治療研究会のAA-97治療研究において、初回免疫抑制療法から6か月後に造血能の回復が得られなかった患者60例(最重症32例，重症28例)に対する救済療法の検討がなされた<sup>27)</sup>。適切なドナーが得られなかった21例には2回目の免疫抑制療法(馬ATG+CsA)が、代替ドナーが得られた31例には同種造血幹細胞移植(HLA一致非血縁骨髓25例，非血縁臍帯血2例，HLA不一致血縁骨髓4例)が施行された。救済療法開始後の5年生存率は両群間に差はみられなかった(93.5%±4.2% vs. 95.2%±6.7

%)が，5年無病生存率は代替ドナーによる移植群が免疫抑制療法反復群と比較して有意に良好であった(83.9%±16.1% vs. 9.5%±9.0%， $P=0.001$ )。この結果から，免疫抑制療法が無効な小児再不貧患者においては，適切な代替ドナーが得られれば造血幹細胞移植を選択するべきであると考えられる。

#### 文 献

- 1) Baumann I, Niemeyer CM, Benett JM, et al. Childhood myelodysplastic syndrome. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al, editors. WHO Classification of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Vol. 4. Lyon: IARC Press; 2008. p. 104.
- 2) The International Agranulocytosis and Aplastic Anemia Study. Incidence of aplastic anemia: the relevance of diagnostic criteria. *Blood* 1987; 70: 1718.
- 3) Appelbaum FR, Barrall J, Storb R, et al. Clonal cytogenetic abnormalities in patients with otherwise typical aplastic anemia. *Exp Hematol* 1987; 15: 1134.
- 4) Maciejewski JP, Risitano A, Sloand EM, et al. Distinct clinical outcomes for cytogenetic abnormalities evolving from aplastic anemia. *Blood* 2002; 99: 3129.
- 5) Camitta BM, Thomas ED, Nathan DG, et al. Severe aplastic anemia: a prospective study of the effect of early marrow transplantation on acute mortality.

- Blood 1976 ; 48 : 63.
- 6) Auerbach AD, Rogatko A, Schroeder-Kurth TM, et al. International Fanconi Anemia Registry : the relevance of diagnostic criteria. By the International Agranulocytosis and Aplastic Anemia Study. Blood 1989 ; 73 : 391.
  - 7) Liang J, Yagasaki H, Kamachi Y, et al. Mutations in telomerase catalytic protein in Japanese children with aplastic anemia. Haematologica 2006 ; 91 : 656.
  - 8) Ohara A, Kojima S, Okamura J, et al. Evolution of myelodysplastic syndrome and acute myelogenous leukemia in children with hepatitis-associated aplastic anemia. Br J Haematol 2002 ; 116 : 151.
  - 9) Frickhofen N, Kaltwasser JP, Schrezenmeier H, et al. Treatments of aplastic anemia with antilymphocyte globulin and methylprednisolone with or without cyclosporine. The German Aplastic Anemia Study Groupe. N Engl J Med 1991 ; 324 : 1297.
  - 10) Bacigalupo A, Chapel A, Hows J, et al. Treatments of aplastic anemia (AA) with antilymphocyte globulin (ALG) and methylprednisolone (MPred) with or without androgens. : a randomized trial from the EBMT SAA working party. Br J Haematol 1993 ; 83 : 145.
  - 11) Marsh J, Schrezenmeier H, Marin P, et al. Prospective randomized multicenter study comparing cyclosporine alone versus the combination of antithymocyte globulin and cyclosporine for treatment of patients with nonsevere aplastic anemia : a report from the European Blood and Marrow Transplant (EBMT) Severe Aplastic Anemia Working Party. Blood 1999 ; 93 : 2191.
  - 12) Kojima S, Hibi S, Kosaka Y, et al. Immunosuppressive therapy using antithymocyte globulin, cyclosporine, and danazol with or without human granulocyte colony-stimulating factor in children with acquired aplastic anemia. Blood 2000 ; 96 : 2049.
  - 13) Scheinberg P, Nunez O, Wu C, Young NS. Treatment of severe aplastic anemia with combined immunosuppression : anti-thymocyte globulin, ciclosporin and mycophenolate mofetil. Br J Haematol 2006 ; 133 : 606.
  - 14) Scheinberg P, Wu C, Nunez O, et al. Treatment of severe aplastic anemia with a combination of horse antithymocyte globulin and cyclosporine, with or without sirolimus : a prospective randomized study. Haematologica 2009 ; 94 : 348.
  - 15) Tichelli A, Schrezenmeier H, Socie G, et al. A randomized controlled study in patients with newly diagnosed severe aplastic anemia receiving antithymocyte globulin (ATG), cyclosporine, with or without G-CSF : a study of the SAA Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. Blood 2011 ; 117 : 4434.
  - 16) Socie G, Henry-Amar M, Cosset JM, et al. Increased incidence of solid malignant tumors after bone marrow transplantation for severe aplastic anemia. Blood 1991 ; 78 : 277.
  - 17) Deeg HJ, Socie G, Schoch G, et al. Malignancies after marrow transplantation for aplastic anemia and fanconi anemia : a joint Seattle and Paris analysis of results in 700 patients. Blood 1996 ; 87 : 386.
  - 18) Kroger N, Zabelina T, Renges H, et al. Long-term follow-up of allogeneic stem cell transplantation in patients with severe aplastic anemia after conditioning with cyclophosphamide plus antithymocyte globulin. Ann Hematol 2002 ; 81 : 627.
  - 19) Storb R, Blume KG, O'Donnell MR, et al. Cyclophosphamide and antithymocyte globulin to condition patients with aplastic anemia for allogeneic marrow transplantations : the experience in four centers. Biol Blood Marrow Transplant 2001 ; 7 : 39.
  - 20) Kojima S, Kobayashi R, Yabe H, et al. High incidence of graft rejection in children with severe aplastic anemia preconditioned with cyclophosphamide and antithymocyte globulin regimen [abstract]. Blood 2001 ; 98 : 376b.
  - 21) Abdelkefi A, Othman TB, Ladeb S, et al. Bone marrow transplantation for patients with acquired aplastic anemia using cyclophosphamide and antithymocyte globulin : the experience from a single center. Hematol J 2003 ; 4 : 208.
  - 22) Kobayashi R, Yabe H, Hara J, et al. Preceding immunosuppressive therapy with antilymphocyte globulin and ciclosporin increases the incidence of graft rejection in children with aplastic anemia who

- underwent allogeneic bone marrow transplantation from HLA-identical siblings. *Br J Haematol* 2006 ; 135 : 693.
- 23) Locatelli F, Bruno B, Zecca M, et al. Cyclosporin A and short-term methotrexate versus cyclosporin A as graft versus host disease prophylaxis in patients with severe aplastic anemia given allogeneic bone marrow cell transplantation from an HLA-identical siblings : results of a GITMO/EBMT randomized trial. *Blood* 2000 ; 96 : 1690.
- 24) Kojima S, Matsuyama T, Kato S, et al. Outcome of 154 patients with severe aplastic anemia who received transplants from unrelated donors : the Japan Marrow Donor Program. *Blood* 2002 ; 100 : 799.
- 25) Yagasaki H, Kojima S, Yabe H, et al. Improved outcome of unrelated bone marrow transplantation for severe aplastic anemia [abstract]. *Blood* 2007 ; 110 : 897a.
- 26) Yoshimi A, Kojima S, Taniguchi S, et al. Unrelated cord blood cell transplantation for acquired severe aplastic anemia : The report from the Japan Cord Blood Bank Network. *Biol Bone Marrow Transplant* 2008 ; 14 : 1057.
- 27) Kosaka Y, Yagasaki H, Sano K, et al. Prospective multicenter trial comparing repeated immunosuppressive therapy with stem-cell transplantation from an alternative donor as second-line treatment for children with severe and very severe aplastic anemia. *Blood* 2008 ; 111 : 1054.

\* \* \*

# 新生児における鉄恒常性とヘプシジン

## Iron homeostasis and hepcidin in the neonates

北島順子 <sup>1)</sup> Junko KITAJIMA	金城唯宗 <sup>1)</sup> Tadamune KINJO	大賀正一 <sup>2)</sup> Shouichi OHGA	落合正行 <sup>1)</sup> Masayuki OCHIAI
井上普介 <sup>1)</sup> Hirosuke INOUE	楠田 剛 <sup>1)</sup> Takeshi KUSUDA	井原健二 <sup>1,3)</sup> Kenji IHARA	原 寿郎 <sup>1,3)</sup> Toshiro HARA

### 要 旨

鉄は、酸素を運搬するヘモグロビンの構成原子であるが、エネルギー産生、核酸合成などに必須の微量元素である。一方、この重金属は毒性のある活性酸素種の産生源でもあるため生体は厳密な制御機構を有している。鉄の恒常性を司るいくつかの因子は感染や炎症にも関わる分子であり、細胞内外における鉄代謝の仕組みが解明されつつある。新生児とくに低出生体重児は、鉄代謝機構が未熟なため、鉄欠乏と過剰に陥りやすく、神経障害、慢性肺疾患、および未熟児網膜症への影響が懸念されている。しかし、周産期における胎児・新生児の鉄代謝は未開拓の分野であり、輸血や鉄剤投与の方法に関して多くの議論がある。ここでは肝から産生される鉄代謝ホルモン、hepcidinを中心に新生児における鉄の恒常性維持機構について概説する。

### ABSTRACT

Iron is a constituent of hemoglobin for the oxygen transport, as well as an essential element for the energy production and DNA synthesis. On the other hand, the heavy metal produces radical oxygen species that have detrimental effects on the human body. The strict regulatory system is then required for the element of double-edged sword. Recently, the molecular mechanism of intra- and extra-cellular iron metabolism has been elucidated. Several factors governing the iron homeostasis are involved in the responses to infection and inflammation. Preterm infants are prone to both the iron deficiency and overload because of the immature regulation. It may contribute to the brain development, and the disease process of chronic lung disease and retinopathy of immaturity. However, the appropriate strategy for iron supplement and blood transfusion is in controversy due to the difficult evaluation of iron status and little information on the maturation of iron regulatory system during the perinatal period. We here review the iron homeostasis in neonates, with special reference to the negative regulator of iron, "hepcidin".

*Key words; prohepcidin, iron homeostasis, anemia of prematurity, inflammation*

1) 九州大学病院総合周産期母子医療センター新生児内科部門: Division of Neonatology, Comprehensive Maternity and Perinatal Care Center, Kyushu University

2) 九州大学大学院医学研究院 周産期・小児医療学: Department of Perinatal and Pediatric Medicine, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University

3) 九州大学大学院医学研究院 成長発達医学: Department of Pediatrics, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University

著者連絡先: 〒812-8582 福岡市東区馬出3丁目1番1号 九州大学大学院医学研究院 大賀正一  
TEL: 092-642-5421 FAX: 92-642-5435 e-mail: ohgas@pediatr.med.kyushu-u.ac.jp

## はじめに

鉄は酸素運搬や各種酵素反応などに利用される必須元素である。一方、遊離鉄から産生される活性酸素種 (Radical Oxygen Species : ROS) には毒性がある。このため生体内の鉄量は巧妙に制御されている。新生児とくに早産児は未熟な鉄代謝機構から不均衡を来しやすい。鉄欠乏は脳エネルギー代謝、髄鞘化、シナプス形成、神経伝達物質などを変化させ、発達過程の脳に及ぼす影響が指摘されている<sup>1)</sup>。鉄過剰はFenton反応によるROS産生を招くが、早産児は抗酸化能が低く、慢性肺疾患、未熟児網膜症、および壊死性腸炎との関連が報告されている<sup>2)</sup>。近年、鉄調節ホルモンであるhepcidinが発見され、生体鉄の恒常性に関する研究が急速に進んだ<sup>3)</sup>。しかし、胎児、新生児の鉄代謝機構の発達は未知の領域である。未熟児貧血の判定に有用な鉄代謝パラメータはなく、臨床的ガイドラインに基づいて輸血や鉄療法が行われている。本稿ではhepcidinを中心に新生児とくに早産児における鉄の恒常性調節維持機構について最新の知見を紹介する。

## 生体と鉄

鉄は生体内で最も多い重金属で、その量はおよそ成人男性で4g、女性で2.5gである。このうち60%はヘム鉄としてヘモグロビン (Hb) の酸素運搬を担い、20%はミオグロビンや酵素反応に利用され、残りは網内系に貯蔵される。この遷移金属は酸化還元反応を触媒する酵素の活性中心として機能し、ミトコンドリアの酸化的リン酸化、DNA合成、薬物代謝などに欠かせない。一方、その高反応性ゆえにfree radicalを産生し、組織やDNAを傷害するため、生体内で量が厳密に調節されている。水溶性であるが溶解性は低く、細胞外ではおもにtransferrin (Tf) と、また細胞内ではferritinと結合している。ほ乳類には過剰鉄の特異的排出機構はなく、腸管上皮や皮膚の剥離などで生理的に喪失する。食餌から摂取される鉄 (10~20mg) は近位十二指腸から10%ほどしか吸収されない。この半閉鎖系で赤血球から再利用して鉄平衡が保たれる。鉄は、腸、肝およびマクロファージに発現する細胞外輸送体ferroporin (FPN) を介して血中に放出され、組織に供給される。食餌中の鉄はほとんどが $Fe^{3+}$

は腸上皮細胞頂側のduodenal cytochrome b (Dcytb) で $Fe^{2+}$ に還元され、divalent metal transporter-1 (DMT1) により細胞内に取り込まれる<sup>4)</sup>。ヘム鉄は同じく上皮頂側のheme responsive gene-1 (HRG-1) とheme carrier protein-1 (HCP1 : 葉酸輸送体でもある) を介して細胞内に取り込まれ、細胞内hemeoxygenaseにより $Fe^{2+}$ となる。 $Fe^{2+}$ はferritinと結合して細胞内に蓄えられ、残りがFPNから細胞外へ放出される。 $Fe^{2+}$ は膜表面のhephaestinにより $Fe^{3+}$ に酸化され、Tfと速やかに結合し血中を循環する。即ち、高反応性かつfree radical産生能のある $Fe^{2+}$ は担体を介して細胞内外を通過するとき以外は、Tfと結合可能な $Fe^{3+}$ に変換されている。血中のceruloplasmin (Cp) は前駆体ApoCpに銅を抱合して、 $Fe^{2+}$ を $Fe^{3+}$ に酸化するferroxidase活性を得る。さらにCpはFPNを安定化させ細胞から鉄放出を促進する。無Cp血症のWilson病ではROSが増加し、血清鉄減少とferritin著増の貧血をみる。

血中の $(Fe^{3+})_2$ -Tf複合体は細胞に発現するTf受容体1 (TfR1) を介して取り込まれ、利用される。細胞内ではferritinと結合するが、この貯蔵と放出、ミトコンドリアへの輸送機構は明らかでない。TfR1とferritinの発現はiron responsive element (IRE) /iron regulatory protein (IRP) 系に制御されるが、細胞内の鉄のセンサーは未解明である。細胞外でTfと結合できない鉄はnon-Tf bound iron (NTBI) として存在し、無秩序に細胞内に入りROSを産生し傷害する。

## ヘプシジンとその機能

Hepcidinは2001年に内因性抗菌ペプチドとして尿中に発見された。この鉄代謝ホルモンは腸、肝およびマクロファージのFPNに結合し細胞内のlysosomeで分解される。その結果、FPN発現が低下して鉄放出が抑制される。Hepcidinは主に肝で前駆体のpre-hepcidin (84アミノ酸) として産生され、pro-hepcidin (60アミノ酸) から活性型 (25アミノ酸) になる。これが体内を循環し、鉄代謝のnegative regulatorとして腸の鉄吸収を抑制し、網内系から鉄放出を抑制する。ヒトhepcidin遺伝子 (*HAMP*) は19q13に位置し3つのexonからなる。その塩基配列は種をこえてよく保存されている。

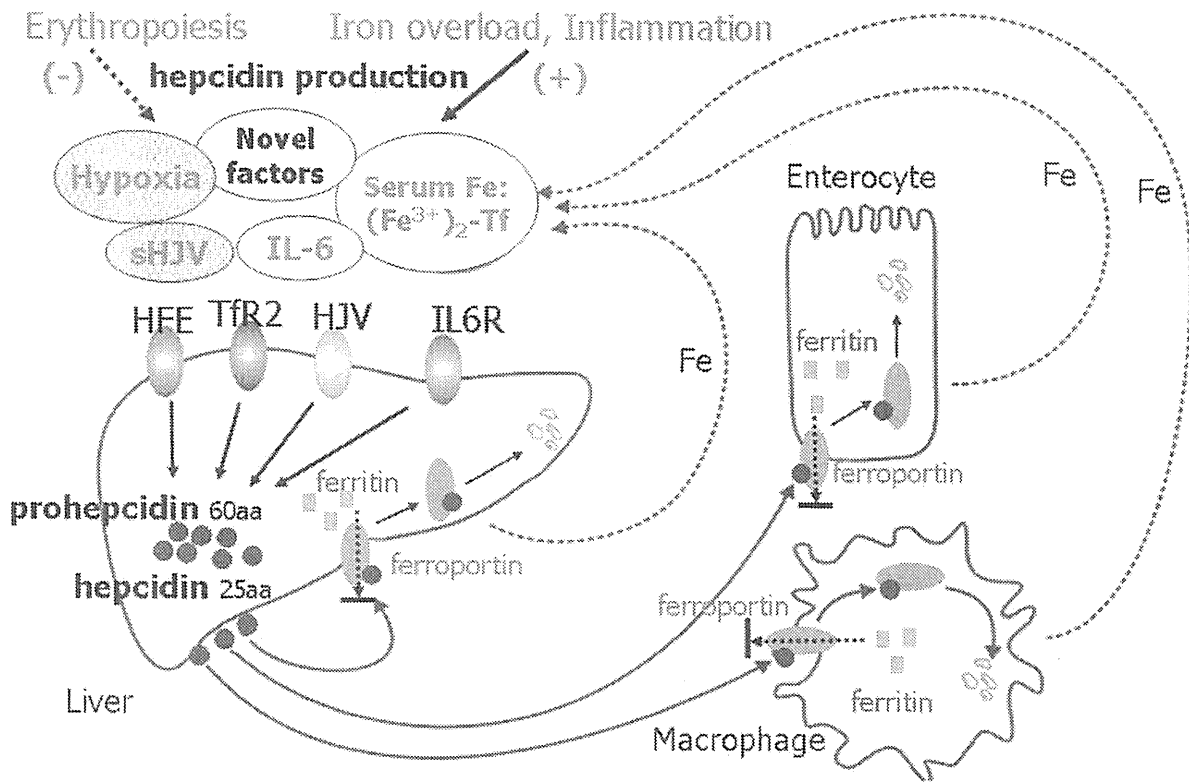


Figure 1. Liver-dependent regulation of the iron homeostasis by circulating hepcidin.

The signals that alter body iron homeostasis (iron stores, erythropoiesis, inflammation, hypoxia) act on the hepatocytes in the liver to modulate *HAMP* gene expression. Some stimuli act directly on the liver cells (hypoxia), while others act indirectly (e.g. iron stores) and/or act through changing the levels of diferric transferrin in the circulation. HFE, Tfr2 and HJV are involved in the process. Pro-inflammatory cytokines (IL-6) act through the JAK/STAT pathway to regulate *HAMP* transcription. Hepcidin secreted by the liver acts on mature enterocytes in the proximal small intestine to reduce iron export into the circulation. High hepcidin levels reduce the iron absorption. Hepcidin also acts on macrophages and hepatocytes to regulate their release of iron for the iron homeostasis in the body.

HAMP: hepcidine antimicrobial peptide, HFE: hypoxia responsive element, Tfr2: transferrin receptor 2, HJV: hemojuvelin, JAK: Janus tyrosine kinase, STAT: signal transducer and activator of transcription (modified from reference 5)

Hepcidin産生は、鉄過剰、炎症および骨髄不全において上昇し、鉄欠乏、低酸素および造血亢進で低下する (Figure 1)<sup>5)</sup>。低酸素、血清鉄、可溶性hemojuvelin (HJV) およびinterleukin (IL) -6 が、肝に発現する hypoxia responsive element (HFE)、transferrin receptor 2 (Tfr2)、HJVおよびIL-6 受容体を介して、hepcidin産生を調節する。HFEとTfr2蛋白は細胞膜上で複合体を形成し、Tf結合鉄のセンサーとなる。HFE-Tfr2複合体の下流にはHJVとbone morphogenetic protein (BMP) 受容体の

複合体があり、*HAMP* promoterへ情報を伝達する。新生児ヘモクロマトーシスのうち、遺伝性鉄過剰症の責任遺伝子として、*HFE*、*TFR2*、*HAMP*、*HJV* および*SLC40A1* (FPN遺伝子) が見つかっている。FPN病以外は、hepcidin産生が抑制され腸管から鉄過剰吸収が持続する。無効造血を伴う遺伝性貧血も鉄過剰症をきたす。 $\beta$ サラセミアでは輸血非依存でも鉄過剰症による心不全や肝硬変を起こす。 $\beta$ サラセミア患者の骨髄から分泌されるgrowth differentiation factor (GDF) 15はTGF  $\beta$  superfamilyに属

する液性因子で肝のhepcidin産生を抑制する<sup>8)</sup>。先天性赤血球異形成貧血や鉄芽球性貧血患者も血清GDF15が高い。

細菌もまた鉄を必須とする。鉄過剰患者は、*Yersinia*、*Vibrio*、*Salmonella*感染症などのリスクが高く、動物モデルでも鉄負荷による菌の増殖と感染症の増悪が報告されている。IL-6刺激によるhepcidin産生は菌への鉄供給を減らす生体防御反応と理解される。慢性関節リウマチやCastleman病患者の炎症性貧血もIL-6によるhepcidin過剰産生が一因とされる。低酸素は筋肉から可溶性HJVを放出させ、hepcidin発現を抑制する。赤芽球造血もhepcidin発現を負に制御するが、いずれもヘム鉄の必要性から合目的といえる。このように、慢性炎症に伴う貧血や腸管のmucosal block theoryは、hepcidinを中心とした鉄の恒常性に関わる分子機構から説明されるようになった。

#### 新生児と早産児の鉄代謝

新生児（体重3.5kg）の体鉄量は250mgで4か月（同6kg）まで変化しないが、1歳（同10kg）までに急増し420mgになる。乳児期後半に鉄の必要量が増加し、鉄欠乏に傾くが、正常産児は出生時すでに十分な鉄を供給されている<sup>7)</sup>。母体から胎盤を介した胎児への鉄移行は、妊娠後期に急速に増加する。早産児は鉄移行が不十分なまま出生し、母体合併症からさらに鉄供給が不足する。出生後は急速な成長に伴い、鉄需要が増加して正常産児より1～2か月早く鉄欠乏に陥る。

新生児の鉄吸収能は出生後、日齢とともに増加する。正常産児の鉄吸収率は生後3か月までは21%、その後6か月までに37%となる。生後10日までのラットは、DMT1とFPN遺伝子発現が鉄欠乏に応じて上昇しない。新生ラットにおける生後の鉄吸収能の増加は、腸管上皮のDMT1、FPNおよびhephaestinの発現量の増加と腸管上皮細胞頂側と底側への各分子の適正配置によると考えられる<sup>8)</sup>。一方、肝のDMT1は出生早期でも鉄欠乏で増加し、鉄過剰時に減少する<sup>9)</sup>。これは新生児腸管の鉄吸収調節が未熟であることを示唆する。母乳の鉄含量は多くない。母乳中lactoferrinは遊離鉄と結合して鉄吸収を抑制し、さらに腸管上皮のlactoferrin受容体を介して鉄

輸送を調節する。これらは早期新生児期の母乳の意義を再認識させるとともに、ROS傷害を受けやすい早産児への母乳の生理的有用性を示唆する。

新生児はTfとCpの血中濃度が低く、Tf飽和度もCp (ferroxidase) 活性も低い。また遊離鉄と結合して抗酸化作用をもつalbumin濃度も低い。これは蛋白合成能に依存する。新生児赤血球は寿命が短く、膜の抗酸化能が低い。また、HbFはHbAより鉄を遊離しやすい。以上より、新生児は鉄による酸化傷害を受けやすく、早産児ではこの危険性がさらに高くなる。早産児は輸血後NTBIが増加するが正常産児は増加しない<sup>10)</sup>。慢性肺疾患、未熟児網膜症および壊死性腸炎には鉄傷害が関与する<sup>11)</sup>。早期新生児期は血液脳関門が未成熟で、鉄欠乏や鉄過剰が中枢神経の発達に影響する。新生ラットは血液脳関門が成熟するまでの生後10日までは脳内への鉄移行が制御できない。早産児のリスクはさらに高くなると考えられる。

以上から、早産児における鉄代謝の特徴は、①母体からの不十分な鉄供給、②腸管鉄吸収調節の未熟性、③抗酸化作用の脆弱性、そして④脳内への鉄移行の未熟性、である。早産児のErythropoietin (EPO) 産生は肝に長く依存する。EPO産生に関して、肝の低酸素に対する感受性は腎の約10%と低い。相対的EPO欠乏に加え、早産児は採血や出血性疾患など貧血をきたす要因が多い。輸血は、新生児GVHDのリスクのみならず鉄過剰をきたすため、早産児に適正な輸血と鉄剤投与のガイドラインが作成されている。同時に早産児には適切な鉄補充が必要である<sup>11)</sup>。私たちは新生児における鉄恒常性の発達を知るために、出生後のhepcidinの濃度を解析した。

#### 早産児におけるプロヘプシジンの動態

成熟型hepcidinには、prohepcidinのC末から25、22および20のアミノ酸からなる3つがある。鉄代謝制御は主に活性型hepcidin-25が担い、残り2つは抗菌作用を有する。Hepcidinの定量にはWestern blot法、質量分析計を用いた方法<sup>13,14)</sup>、抗体によるRIAやEIAが開発されてきた<sup>15,16)</sup>。Hepcidinは種特異性に乏しく、3種の成熟hepcidinを区別するhigh affinity抗体の作成は困難である<sup>17)</sup>。採血量や検体処理の問題から私たちは高感度EIA-466 (DRG

Table 1. Serum Prohepcidin Concentration in Infants at Birth and 1 Month after Birth

	Number of infants	Prohepcidin (ng/dL)			*P-value
		At birth		1 month after birth	
Total		32.0 (4.0-139.9)		45.8 (4.0-204.7)	0.0001
Pre-term infants	61	29.9 (4.0-110.6) $\Uparrow$	**p=0.0001	45.8 (4.0-104.5) $\Uparrow$	0.0000
Full-term infants	10	89.9 (10.1-139.9) $\Downarrow$		90.2 (4.0-204.7) $\Downarrow$	0.8785
Birth weight <2,500g	63	29.9 (4.0-110.6) $\Uparrow$	**p=0.0001	45.8 (4.0-104.5) $\Uparrow$	0.0001
$\geq 2,500g$	8	92.61 (77.3-139.9) $\Downarrow$		104.06 (4.0-204.7) $\Downarrow$	0.7794

Median (range), \* P-value: At birth vs. 1 month after birth, \*\* p-value: Pre-term vs. Full-term, Birth weight < 2500 vs.  $\geq 2500$

Instruments, Marburg, Germany) prohepcidinを用いた。新生児仮死、出血、感染、奇形などの基礎疾患のない71名の新生児(61早産、10正常産)の出生時と、1か月後の血清prohepcidin濃度を測定した<sup>18)</sup>。早産児(appropriate-for-gestational age: AGA)における出生時prohepcidin値は、正常産児より低く、在胎週数と正の相関を認めた(Table 1)。早産児(AGA)のprohepcidin値は、出生から1生月までに増加した。この上昇は、蛋白合成能の改善や鉄貯蔵の反応を反映していると推測された(Figure 2)。さらに、多変量解析で妊娠高血圧症候群と前期破水は、出生時のprohepcidin値を低くすることが示唆された(Table 2)。Prohepcidin産生は早産児では出生時に在胎週数に応じて低く、かつその値は子宮内でのストレスに影響されるのであろう。出生後のprohepcidin上昇は鉄恒常性の成熟と適応、即ち1生月までの鉄調節機構の確立を想起させる。Prohepcidinと鉄パラメータとの関連は明らかでなかったが、hepcidin-25の測定が今後必要であろう。

これまでに新生児のprohepcidin濃度を検討した報告は6つである(Table 3)<sup>18-24)</sup>。Tikerら<sup>19)</sup>は、私たちと同じEIAを用いたが、早産児と正常産児で差を認めなかった。この相違は、彼らの幅広い検体

採取期間によると考えられる。Baloghら<sup>20)</sup>は、健康正常産児の半分は、出生後数日以内にprohepcidin濃度が上昇すると報告し、周産期に適応した合成であるとした。Yapakçiら<sup>21)</sup>は、敗血症を伴うとprohepcidin値は早産でも正常産でもそれぞれの対照より高いと報告した。対照群早産児のprohepcidin値(平均279.8ng/ml)は、正常産児の値(平均482.0ng/ml)より低い有意差に至っていない。これも出生後の検体採取の期間が30日と広がったためかもしれない。これらの報告から、早産児のprohepcidin値は低く、出生後に増加することが明らかである。早産児のprohepcidin低値は総蛋白、albuminやUIBC値と相関したが、これは蛋白合成あるいは肝依存性鉄恒常性の未熟性によると思われる。新生ラットでも、DMT1を介した肝依存性鉄制御機構は生後20日までに確立するが、腸管のDMT1とFPN1の発現は生後40日までに上昇する<sup>25)</sup>。不十分なhepcidin産生は、遊離鉄過剰とその酸化ストレスを引き起こし肺と網膜の組織傷害を促進する。早産児において経口鉄剤の開始時期は慎重に検討すべきと考える<sup>26)</sup>。今後HJVなど他の鉄代謝関連分子を包括的に検討することにより<sup>27)</sup>、早産児と新生児における鉄恒常性機構確立の時期が明確になるであろう。



おわりに

鉄の恒常性に関する生理と病理について分子レベルでの理解が深まった。しかし、まだ細胞内の動態と制御、そして細胞内外の調節機構の発達については不明である。諸刃の剣である鉄を、生体は精密な半閉鎖系で管理しながら、状況に応じて生体防御の

一端を担う機構を進化の過程で獲得していったのかもしれない。周産期は母体、胎盤、および児の間で鉄バランスが制御される<sup>28)</sup>。早産児の長期予後を改善するため、鉄恒常性維持機構の確立する時期と病態における変化を明らかにし、適切な鉄供給法に関するエビデンスを集積していく必要がある。

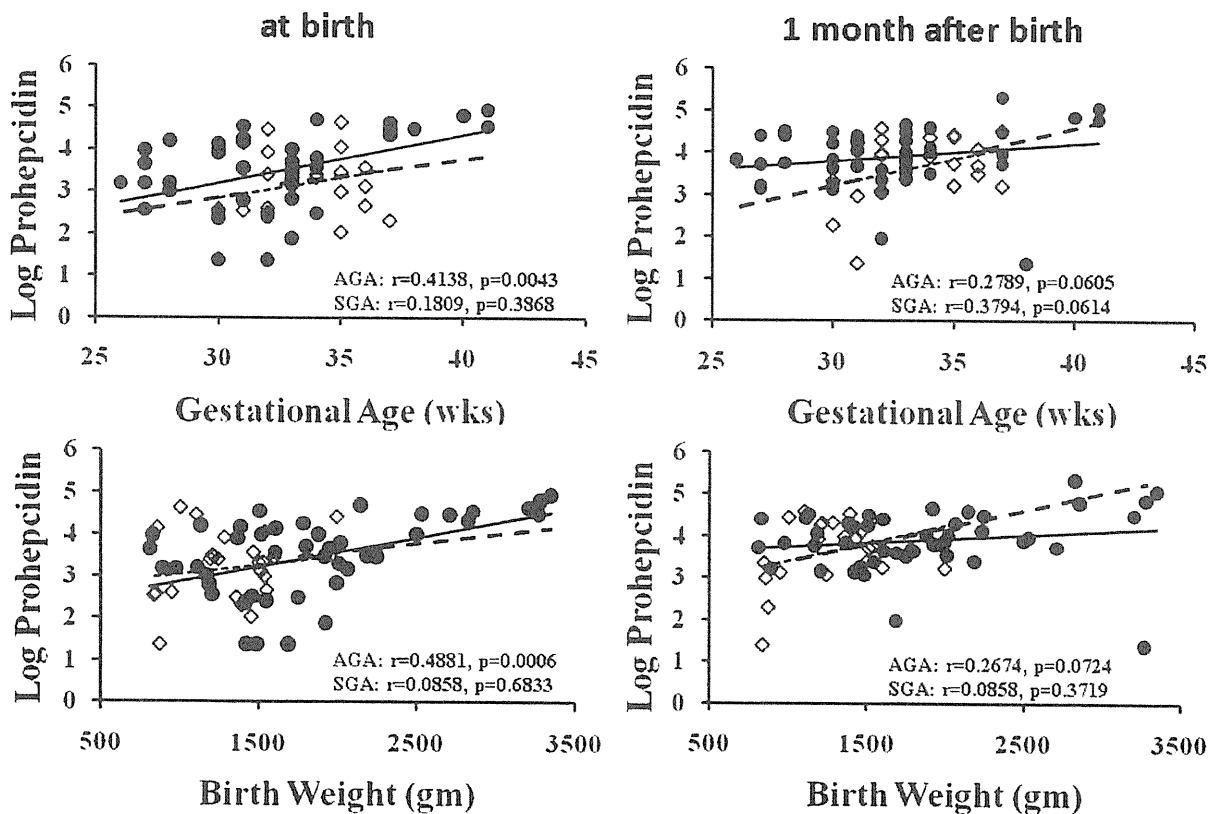


Figure 2. Correlations of prohepcidin levels with gestational age or birth weight at birth and 1 month after birth.

Closed circles (●) and solid lines (—) represent appropriate-for-gestational age (AGA) infants (n=46), and open diamonds (◇) and dashed lines (----) represent small-for-gestational age (SGA) infants (n=25). Upper left: Prohepcidin levels at birth correlated with gestational ages of all infants, (correlation coefficient [cc]: 0.3223,  $p=0.061$ ,  $y=0.1015x-0.0036$ ), AGA infants (cc: 0.4138,  $p=0.0043$ ,  $y=0.114x-0.2208$ ), but not SGA infants. Upper right: Prohepcidin levels at 1 month of age correlated with gestational ages of all infants, (cc: 0.2476,  $p=0.0373$ ,  $y=0.0499x+2.1516$ ), but neither AGA infants nor SGA infants. Lower left: Prohepcidin levels at birth correlated with birth weight of all infants, (cc: 0.366,  $p=0.0017$ ,  $y=0.0007x+2.2649$ ), AGA infants (cc: 0.4881,  $p=0.0006$ ,  $y=0.0007x+2.144$ ), but not SGA infants. Lower right: One month after birth, there was no significant correlation between prohepcidin levels and birth weight in any infants. (modified from reference 18)

*Table 2. Associated Factors with Prohepcidin Levels at Birth*

Factors	n	adjusted means*	95% Confidence interval			P-value	
			lower	~	upper		
PROM	no	18	38.9	23.9	~	63.2	0.01
	yes	3	6.1	1.7	~	21.4	
PIH	no	18	38.7	23.0	~	65.2	0.03
	yes	3	6.3	1.5	~	26.2	
Respiratory failure	no	14	48.2	20.9	~	111.2	0.14
	yes	7	11.5	2.8	~	46.6	

PIH: pregnancy induced hypertension, PROM: premature rupture of the membranes

\* The Cox model analysis was performed with adjustment for red cell counts and serum albumin levels at birth. Prohepcidin and albumin values were calculated after logarithmic transformation.

*Table 3. Previous Reports on the Prohepcidin Levels in Neonates*

Results	Subject	Report [reference]
No correlation between prohepcidin levels and GA in preterm infants	Preterm (GA<37wks) 26 Full-term 16 healthy	Tiker et al. 2006 [19]
Correlation between prohepcidin levels and MCHC, and post-natal increase of prohepcidin levels in half of the neonates	Full-term 20 healthy	Balogh et al. 2007 [20]
Higher prohepcidin levels in either premature or full-term newborns with sepsis than in healthy newborns	Pre-term 15 septic 17 Full-term 6 septic 16 healthy	Yapakçi et al. 2009 [21]
No differences between serum prohepcidin levels before and after a single erythrocyte transfusion	Pre-term 19	Yapak içet al. 2009 [22]
No difference of prohepcidin levels between SGA and AGA infants, despite higher levels of EPO and circulating erythroid progenitors during IUGR	SGA (GA>35wks) 20 AGA 20	Amarilyo et al. 2010 [23]
Lower prohepcidin concentrations in the neonates with detectable non-protein-bound iron levels in cord blood	Full-term 20 healthy	Balogh et al. 2010 [24]
Prohepcidin production was physiologically low at birth of preterm infants according to the gestational age, and the levels might be susceptible to the <i>in utero</i> stress.	Pre-term 61 Full-term 10 healthy	Kitajima et al. 2011 [18]

GA: gestational age, MCHC: mean corpuscular hemoglobin concentration, SGA: small-for-gestational age, AGA: appropriate-for-gestational age, EPO: erythropoietin, IUGR: intrauterine growth retardation

文 献

- 1) Buonocore G, Perrone S, Bracci R. Free radicals and brain damage in the newborn. *Biol Neonate* 2001; 79: 180-6.
- 2) Hirano K, Morinobu T, Kim H, Hiroi M, Ban R, Ogawa S, Ogihara H, Tamai H, Ogihara T. Blood transfusion increases radical promoting non-transferrin bound iron in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2001; 84: 188-93.
- 3) Bergamaschi G, Villani L. Serum hepcidin: a novel diagnostic tool in disorders of iron metabolism. *Haematologica* 2009; 94: 1631-3.
- 4) Hentze MW, Muckenthaler MU, Galy B, Camaschella C. Two to tango: regulation of Mammalian iron metabolism. *Cell* 2010; 142: 24-38.
- 5) Darshan D, Anderson GJ. Liver-gut axis in the regulation of iron homeostasis. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 4737-45.
- 6) Tanno T, Bhanu NV, Oneal PA, Goh SH, Staker P, Lee YT, Moroney JW, Reed CH, Luban NL, Wang RH, Eling TE, Childs R, Ganz T, Leitman SF, Fucharoen S, Miller JL. High levels of GDF15 in thalassemia suppress expression of the iron regulatory protein hepcidin. *Nat Med* 2007; 13: 1096-101.
- 7) Collard KJ. Iron homeostasis in the neonate. *Pediatrics* 2009; 123: 1208-16.
- 8) Kelleher L. Effects of the age and mineral intake on the regulation of iron absorption in infants. *J Pediatr* 2006; 149: 69-73.
- 9) Leong WI, Bowlus CL, Tallkvist J, Lonnerdal B. DMT1 and FPN1 expression during infancy: developmental regulation of iron absorption. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2003; 285: 1153-61.
- 10) Dani C, Martelli E, Bertini G, Pezzati M, Rossetti M, Buonocore G, Paffetti P, Rubaltelli FF. Effect of blood transfusions on oxidative stress in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2004; 89: 408-11.
- 11) Rao R, Georgieff MK. Iron therapy for preterm infants. *Clin Perinatol* 2009; 36: 27-42.
- 12) Berglund S, Westrup B, Domellof M. Iron supplements reduce the risk of iron deficiency anemia in marginally low birth weight infants. *Pediatrics* 2010; 126: 874-83.
- 13) Tomosugi N, Kawabata H, Wakatabe R, Higuchi M, Yamaya H, Umehara H, Ishikawa I. Detection of serum hepcidin in renal failure and inflammation by using ProteinChip System. *Blood* 2006; 108: 1381-7.
- 14) Castagna A, Campostrini N, Zaninotto F, Girelli D. Hepcidin assay in serum by SELDI-TOF-MS and other approaches. *J Proteomics* 2010; 73: 527-36.
- 15) Ashby DR, Gale DP, Busbridge M, Murphy KG, Duncan ND, Cairns TD, Taube DH, Bloom SR, Tam FW, Chapman RS, Maxwell PH, Choi P. Plasma hepcidin levels are elevated but responsive to erythropoietin therapy in renal disease. *Kidney Int* 2009; 75: 976-81.
- 16) Ganz T, Olbina G, Girelli D, Nemeth E, Westerman M. Immunoassay for human serum hepcidin. *Blood* 2008; 112: 4292-7.
- 17) Grebenchtchikov N, Geurts-Moespot AJ, Kroot JJ, den Heijer M, Tjalsma H, Swinkels DW, Sweep FG. High-sensitive radioimmunoassay for human serum hepcidin. *Br J Haematol* 2009; 146: 317-25.
- 18) Kitajima J, Ohga S, Kinjo T, Ochiai M, Takahata Y, Honjo S, Hara T. Serum pro-hepcidin concentrations at birth and 1 month after birth in premature infants. *Pediatr Blood Cancer* 2011; 56: 267-72.
- 19) Tiker F, Celik B, Tarcan A, Kilicdag H, Ozbek N, Gurakan B. Serum pro-hepcidin levels and relationships with iron parameters in healthy preterm and term newborns. *Pediatr Hematol Oncol* 2006; 23: 293-7.
- 20) Balogh A, Szabó M, Kelen D, Bokodi G,

- Prechl J, Bosze S, Vasarhelyi B. Prohepcidin levels during human perinatal adaptation. *Pediatr Hematol Oncol* 2007; 24: 361-8.
- 21) Yapakçi E, Tarcan A, Celik B, Ozbek N, Gurakan B. Serum pro-hepcidin levels in term and preterm newborns with sepsis. *Pediatr Int* 2009; 51: 289-92.
- 22) Yapakçi E, Ecevit A, Gö kmen Z, Tarcan A, Ozbek N. Erythrocyte transfusions and serum prohepcidin levels in premature newborns with anemia of prematurity. *J Pediatr Hematol Oncol* 2009; 31: 840-2.
- 23) Amarilyo G, Mimouni FB, Oren A, Ochshorn Y, Ballin A, Deutsch V, Mandel D. Pro-hepcidin concentrations and erythroid progenitors in cord blood of appropriate versus small for gestational age neonates. *J Perinatol* 2010; 30: 396-8.
- 24) Balogh A, Bosze S, Horvati K, Mezo G, Keki S, Nagy L, Bokodi G, Szabo M, Vasarhelyi B. [Role of iron metabolism-regulator hepcidin in perinatal iron homeostasis]. *Orv Hetil* 2010; 151: 83-91.
- 25) Leong Wl, Bowlus CL, Tallkvist J, Lönnerdal B. Iron supplementation during infancy -Effects on expression of iron transporters, iron absorption, and iron utilization in rat pups. *Am J Clin Nutr* 2003; 78: 1203-11.
- 26) Braekke K, Bechensteen AG, Halvorsen BL, Blomhoff R, Haaland K, Staff AC. Oxidative stress markers and antioxidant status after oral iron supplementation to very low birth weight infants. *J Pediatr* 2007; 151: 23-8.
- 27) Brasse-Lagnel C, Poli M, Lesueur C, Grandchamp B, Lavoine A, Beaumont C, and Bekri S. Immunoassay for human serum hemojuvelin. *Haematologica* 2010; 95: 2031-7.
- 28) Young MF, Pressman E, Foehr ML, McNanley T, Cooper E, Guillet R, Orlando M, McIntyre AW, Lafond J, O'Brien KO. Impact of maternal and neonatal iron status on placental transferrin receptor expression in pregnant adolescents. *Placenta* 2010; 31: 1010-4.

## 小児科領域における研究と治療の進歩

## (11) 遺伝子医療

<sup>1</sup>東京女子医科大学附属遺伝子医療センター<sup>2</sup>同 大学院医学研究科先端生命医科学系専攻遺伝子医学分野<sup>3</sup>同 小児科<sup>4</sup>東京女子医科大学病院輸血・細胞プロセッシング部サイトウカヨコ<sup>1-3</sup>・マツオマリ<sup>1,3</sup>・カンノヒトシ<sup>1,2,4</sup>・ウラノマリ<sup>1</sup>・サガラユキコ<sup>1</sup>  
斎藤加代子<sup>1-3</sup>・松尾 真理<sup>1,3</sup>・菅野 仁<sup>1,2,4</sup>・浦野 真理<sup>1</sup>・相楽有規子<sup>1</sup>

(受理 平成23年9月26日)

## Up-to-date Information on Medical Care and Research in Pediatrics

## (11) Genetic Medicine

Kayoko SAITO<sup>1-3</sup>, Mari MATSUO<sup>1,3</sup>, Hitoshi KANNO<sup>1,2,4</sup>,  
Mari URANO<sup>1</sup> and Yukiko SAGARA<sup>1</sup><sup>1</sup>Institute of Medical Genetics, Tokyo Women's Medical University<sup>2</sup>Division of Genomic Medicine, Institute of Advanced Biomedical Engineering and Science,  
Graduate School of Medicine, Tokyo Women's Medical University<sup>3</sup>Department of Pediatrics, Tokyo Women's Medical University<sup>4</sup>Department of Transfusion Medicine and Cell Processing, Tokyo Women's Medical University

Advances in genomic research have made great contributions to the development of genetic medicine. Next-generation sequencing technologies are revolutionizing genomics and genetic medicine by high-throughput analyses of personal genomes. Thus, genetic testing has been used clinically as part of laboratory tests. With more accurate molecular diagnosis, it is possible to predict the prognosis of a patient or make a diagnosis pre-symptomatically or prenatally. In 2003, the UNESCO report on the International Declaration on Human Genetic Data, stated that, "as human genetic data have a special status, appropriate and special protection should be afforded to human genetic data and biological samples." Ethical issues arise in all branches of medicine but particular emphasis is placed on genetics due to the significant impact it has not only on individuals but also on extended families and society in general.

The Institute of Medical Genetics was established in 2004. As genetic testing conveys important genetic information that remains unchanged throughout an individual's lifetime, there are some important issues for discussion. These include protection of an individual's genetic information in computerized medical records system, handling of specimens used in testing, genetic counseling before and after testing, and development of a genetic literacy. Clinical geneticists, physicians and genetic counselors should work as a team to provide the best care for patients and their families.

**Key Words:** genetic testing, ethical issues, genetic counseling, genetic information

## はじめに

ゲノム研究の進歩により、診療の現場において確定診断としての遺伝子検査がなされるようになって

た。大量のDNA断片の並列シーケンスによる革新的な遺伝子解析技術である次世代シーケンサーの開発により個人ゲノム解析が格段にハイスルー

プット化され、臨床応用される時代となりつつある<sup>1)</sup>。従来の臨床検査、さらに遺伝子検査でも診断が困難であった症例で確定診断がつく可能性も高くなってきている。そのような背景において、発症リスクを有する人々における発症前診断、保因者診断、さらに出生前診断も可能な時代となった。遺伝子情報は個人と血縁者で共通性があり診断結果が血縁者に影響を及ぼす場合がある。遺伝子情報漏洩の危険性、遺伝的差別への危惧など倫理的法的社会的問題が生じる可能性もある。診療においては、遺伝カウンセリング実施体制の構築と遺伝子情報の管理が重要である。また、わが国の医療事情や倫理的問題に対処でき、オーダーメイド医療にも対応できる人材の育成が求められている。2004年に創設された本学遺伝子医療センターにおける遺伝子医療と東京女子医科大学病院の電子カルテにおける遺伝子情報管理について解説する。

## 1. 遺伝性疾患と遺伝子検査—単一遺伝子病と多因子遺伝病—

### 1) 単一遺伝子病

一種類の遺伝子変異を原因とする疾患を単一遺伝子病という。染色体上の遺伝子変異により発症するメンデル遺伝病と、ミトコンドリアにおける遺伝子変異により発症する疾患が含まれる。単一遺伝子変異のすべてが疾患になるわけではないが、何らかの遺伝形質発現の原因になり得る。生まれてくる子どもの1~2%に何らかの先天性の異常を認めることが分かっており、現在、2万を超える遺伝形質が知られている。メンデル遺伝病は、常染色体優性遺伝、常染色体劣性遺伝、X連鎖優性、X連鎖劣性の遺伝形式をとる。

遺伝子検査は単一遺伝子病における確定診断の方法として発展してきている。例えば家族性腫瘍であれば、DNA配列における変異が明らかになることにより、腫瘍の早期発見・治療がなされ、家族における遺伝に関する問題を明らかにすることが可能となる。腫瘍摘出による早期治療に結びつくこともある一方で、患者・家族にとって、自身や子どもにも同様の疾患が出るのか、他の親族への影響はどうか、など具体的な検査動機となる。確定診断につながる遺伝子検査であれば有効な治療法が確立されていなくても、自然歴情報を入手することで医療管理方針決定が可能となり、その他の無駄な検査を回避できるなどメリットがあるため、被検者が未成年であっても検査の適応となる場合が多い。一方で、発症前

診断、保因者診断の場合には、症状がない個人が検査の対象となるため被検者の「知る権利」と「知らない権利」を守るために、発症時に有効な治療法が確立されている疾患の場合を除いては、未成年者の検査は回避されるべきである。さらに成人であっても、本人の自発的意思に基づいているか、時期や状況が妥当か、フォローアップ体制が整っているかなど、万全の体制で臨む必要がある。着床前診断を含む出生前診断の場合には、検査を希望し同意する親と被検者である胎児の立場が異なるため、検査の実施にあたっては疾患ごとの議論と症例ごとの慎重な対応が必要不可欠である。

### 2) 多因子遺伝病

複数の遺伝子変異と環境要因が相互に影響して惹起される疾患を多因子遺伝病という。先天奇形、糖尿病、高血圧、高脂血症、肥満、癌などが含まれる。浸透率あるいは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という特徴がある。罹患者の頻度が高く、かつ環境因子の調整による発症予防、早期発見、早期治療が可能となることから、ゲノムワイドな研究が進み、予測的遺伝学的検査としての易罹患性検査の開発が求められている。ただし、これら多因子遺伝病の発症予測に用いられる遺伝学的検査、特に体質遺伝子検査においては、検査の分析的妥当性、臨床的妥当性、臨床的有用性、環境因子の分析を含むコホート研究と確率的解析による科学的根拠を明確にする必要がある。「肥満遺伝子検査」や「子どもの能力判定遺伝子検査」など、頬粘膜でDNAを採取できる手軽さから、分析的妥当性に欠ける遺伝子検査を実施する健診クリニックや検体を直接に検査会社にとって分析結果を得るようなDirect-to-Consumer(DTC)遺伝子検査を実施する検査企業が現れてきている<sup>2)</sup>。体質遺伝子検査と呼ばれている遺伝学的検査の多くは、個人の体質を確実に表すもの、あるいはある疾患を発症するかどうかについて明確な答えを与えるものではなく、体質あるいは発症のリスクについて、その確率を示しているにすぎない。またその検査の有用性が科学的に証明されているものは極めて少ないのが現状である<sup>3)</sup>。将来的には適切な運用により個別化健康増進が可能となると考えられるが、一方で営利目的の検査のみが先行してしまう場合や、妥当性・有用性が不明瞭な場合など問題点が少なくない。

### 2. 遺伝性疾患に対する対応

「遺伝医学関連学会による遺伝学的検査に関する

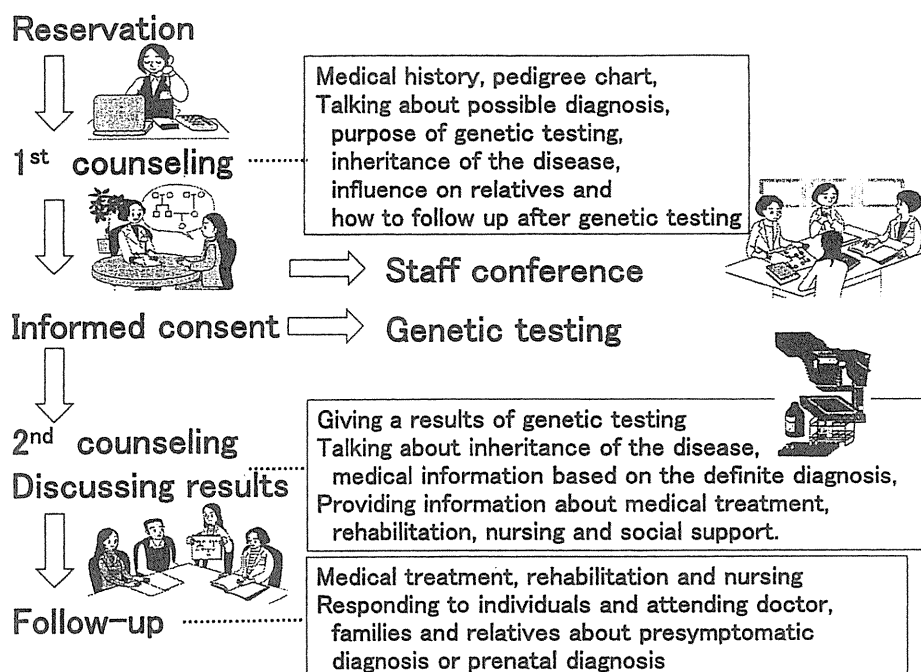


Fig. 1 Genetic outpatient clinic practice at the Institute of Medical Genetics, TWMU

ガイドライン(2003)<sup>14)</sup>は、遺伝学的検査が医療全域にわたって広く有効に利用される時代に対応して、2011年に日本医学会「医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン」<sup>15)</sup>として改訂がなされた。この改訂では、すでに発症している患者の診断目的として行われる遺伝学的検査において、各診療科の医師自身が遺伝に関する十分な理解と知識および経験をもつことが重要であり、検査の意義や目的の説明と共に、結果が得られた後の状況や検査結果が血縁者に影響を与える可能性があることなどについて十分に説明し、被検者が理解して自己決定できるように支援する体制を整えることを述べている。医療機関は、遺伝医学の基本的事項および個人の遺伝情報の取扱いに関する啓発や教育を行い、適切な遺伝医療を実施できる体制を整備することが望まれる。

#### 1) 単一遺伝子病に対する対応

Fig.1に示すように、遺伝子医療センターにおける診療は、遺伝カウンセリングと遺伝子検査を中心としている。初回の遺伝子診療において、患者とその家族の疾患に関する状況(主治医からの紹介状、発端者本人の症状、経過、検査所見など)、家族歴を聴取し、家系図を描く。家系図は遺伝子診療の基本である。Fig.2に家系図を記録する場合に用いる記号の主なものと家系図の一例としてX連鎖劣性遺伝形式をとる副腎白質ジストロフィーの家系を图示した<sup>6)</sup>。できるだけ詳しく、3世代位は遡って情報を

得ることが望ましい。家系図を分析することにより単一遺伝子病における遺伝形式がわかり、疾患の診断がなされたり、否定されたりする。例えば、各世代の男女に同様の疾患の患者が認められるとき、常染色体性劣性遺伝は考えがたい。また、母親を介して疾患が遺伝していることが考えられるとき、X連鎖性疾患やミトコンドリア病を考える。父と息子が同様の疾患であるとき、X連鎖性の疾患は否定される。

遺伝カウンセリングを実施するには、疾患の臨床診断がなされていることが重要であり、筋ジストロフィーにおいても、脊髄性筋萎縮症においても、臨床診断が違えば遺伝形式が異なり、また遺伝子検査を実施しても、原因の遺伝子変異の同定ができない。そして、誤った情報に基づく遺伝カウンセリングとなる。

#### 2) 薬理遺伝学(pharmacogenomics: PGx)検査における対応

薬剤の効果や副作用の予測としてのPGx検査に関わる遺伝子診療<sup>7)</sup>は、これからの重要なゲノム医療のフィールドである。薬に対する反応などの体質の違いを遺伝子多型から予測し、遺伝子の情報をもとに個人個人にあった治療をすることである。薬の効果が高いかどうか、副作用を起こしやすいかどうかを予め遺伝子多型で調べる。効果が高い薬剤や、副作用がでない薬剤を選択することにより、安全で有効な治療が期待できる。例えば、てんかんに対して抗けいれん剤を用いたり<sup>8)</sup>、がんに対抗がん剤を使う場合<sup>9)</sup>

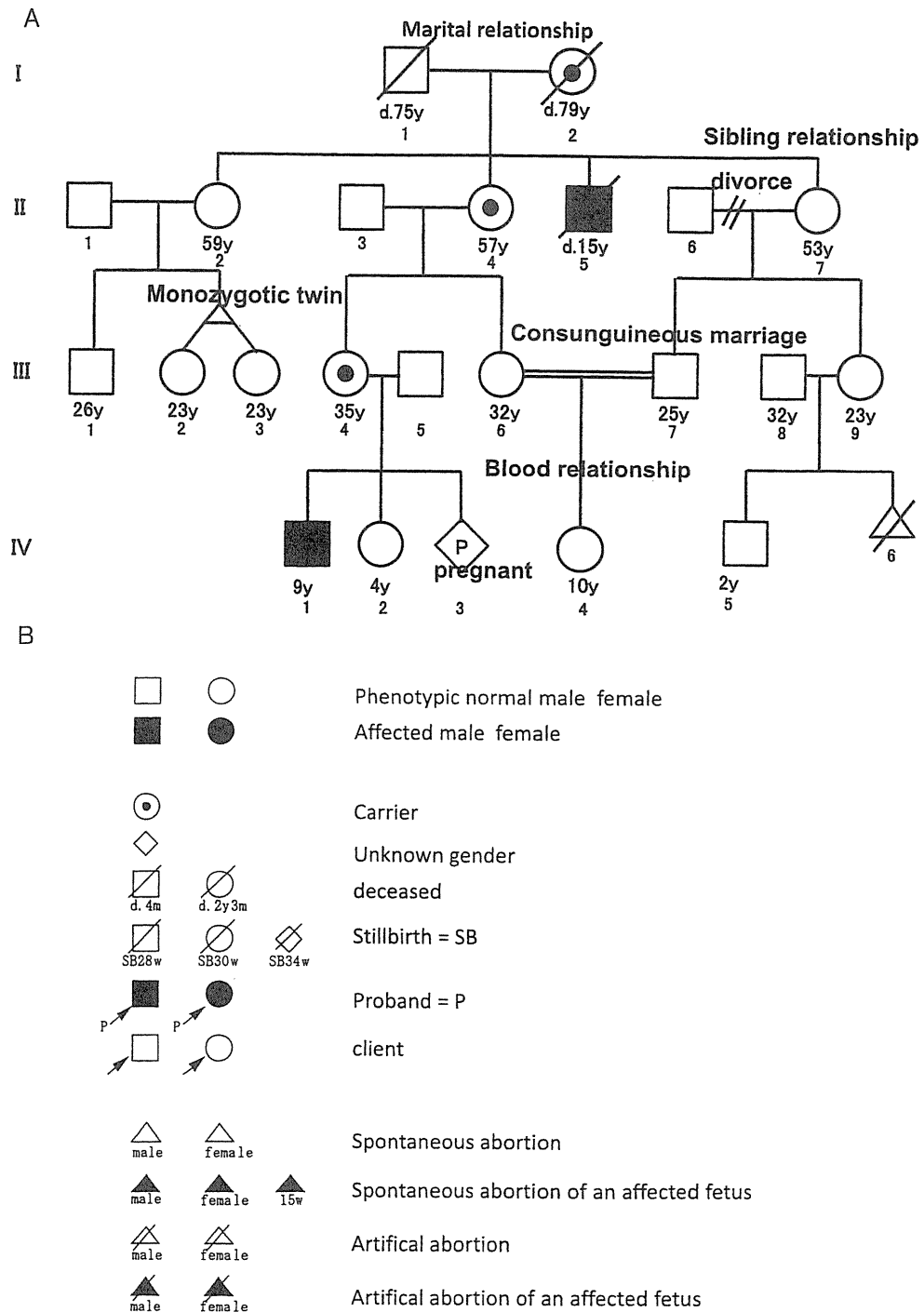


Fig. 2

A: Standardized pedigree chart nomenclature: A family with adrenoleukodystrophy.  
 B: Symbols of the pedigree chart.

においても、遺伝子情報をもとに、抗けいれん剤や抗がん剤について、個人個人への効果や副作用の起こしやすさを事前に予測し、薬剤を適正に使用することができれば、副作用を避けられる可能性がある。

薬物の動態に関連する遺伝子は Fig. 3 に示すようにひとつの薬でも吸収、分布、代謝、排泄のプロセ

スにおいて、複数のトランスポーター、受容体、イオンチャネル、代謝酵素などが関わっている。従って、ある遺伝子多型であれば「必ず副作用が出る」とか「必ず効果が強い」、などと確定的なことはいいがたい。現在のところ、薬理遺伝学は 100% の予測ではない。しかし、診療に応用するメリットは高い。



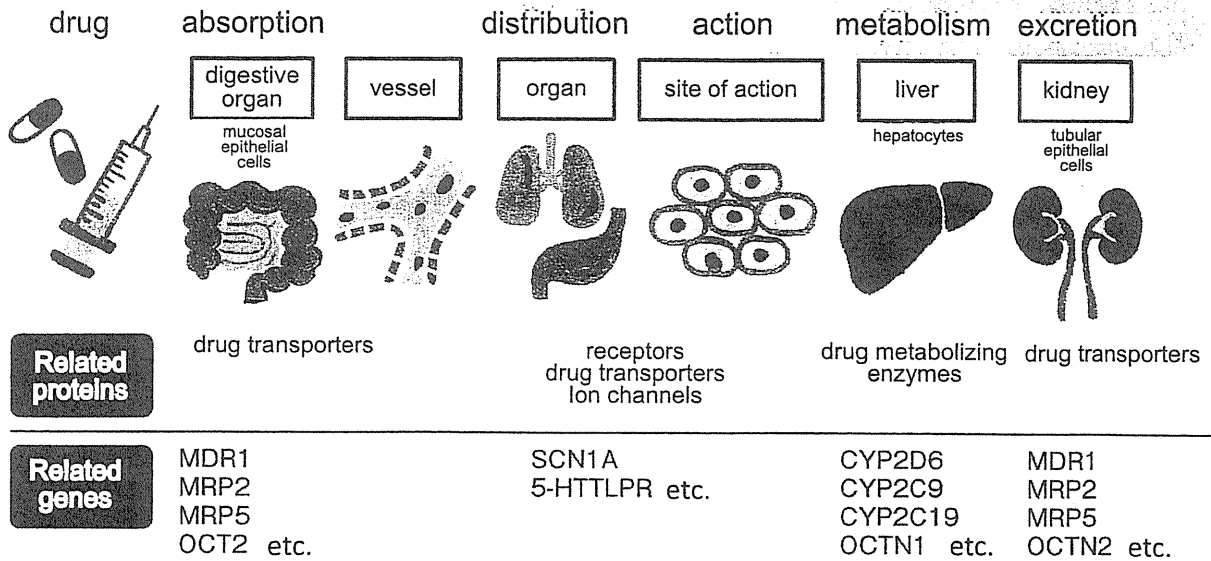


Fig. 3 Pharmacokinetics and related genes

もしPGx検査により副作用出現のリスクが高いと考えられても、他の選択肢はなく、その薬を使わざるを得ない場合がある。その場合には、副作用出現のための細やかなチェックをしつつ、副作用出現を未然に防ぐことが必要となる。臨床研究の積み重ねによって薬理遺伝学の診療は発展をする。現在、PGx検査においては研究的要素を含みながら診療に応用していくプロセスにある。そこには患者本人と家族に対して、十分な理解を得られるような説明が必要である。生殖細胞系列のゲノムの多型を見る検査が含まれることを認識し、メンデル遺伝を示す疾患の原因遺伝子が薬理遺伝学の対象となり得ることも知っておく必要がある。オーダーメイド医療の対象者への説明と、状況によっては遺伝カウンセリングが必要となる。

### 3. 遺伝情報の取扱い

UNESCOの「ヒト遺伝情報に関する国際宣言(2003)」<sup>10)</sup>第14条では、「プライバシー及び機密性」として、個人を特定できるヒト遺伝情報、ヒトのプロテオーム情報及び生物学的試料は(中略)第三者、特に雇用主、保険会社、教育機関及び家族に対して開示、若しくは入手可能とすべきではない。ヒト遺伝情報、ヒトのプロテオーム情報及び生物学的試料を使用する研究に参加する個人のプライバシーは保護され、これらの情報は機密情報として取扱われるべきである」と述べられている。厚生労働省「医療・介護関係事業者における個人情報の適切な取扱いのためのガイドライン(2004)」<sup>11)</sup>にも「これが漏えいし

た場合には、本人及び血縁者が被る被害及び苦痛は大きなものとなるおそれがある。したがって、検査結果及び血液等の試料の取扱いについては、UNESCO国際宣言、医学研究分野の関連指針及び関連団体等が定めるガイドラインを参考とし、特に留意する必要がある。」とされている。一方で、PGx検査の臨床現場における普及により、薬剤の副作用の出現予測や薬剤必要量の予測が可能となった。被検者の薬物治療において、遺伝子情報であるPGx検査結果を医師、看護師、薬剤師、臨床検査技師などが共有することで、副作用の出現を防ぎ、適正量を投与するオーダーメイド医療がなされる。遺伝情報ならば何もかも厳重なセキュリティの下に置かなければならないとすると、むしろ弊害が出現することになる。遺伝情報の内容に合わせた適切なレベルの取扱いが求められる。

#### 1) 電子カルテの利点と欠点

1999年に厚生省(当時)は診療録の電子媒体による保存を認める通達を出し、2001年には厚生労働省が「保健医療分野の情報化に向けてのグランドデザイン」を策定し、「経済財政諮問会議」は、医療情報システムの構築において、医療サービスのIT化(電子カルテ・レセプト電算処理システムの推進)を決定した。それを受けて、全国の医療機関は、電子カルテを臨床現場に導入し、総合医療管理システムとして発展させている。カルテ記載を電子化することは多くの利点があり、カルテの紛失がないこと、文字の巧緻、拙劣の差がなく判読不能なことがなくな

**Table 1** Comparison between medical information, PGx information and genetic information according to the International Declaration on Human Genetic Data (UNESCO) 16 October 2003

	General medical information	PGx information	Genetic information
Predictive genetic predispositions	±	+	+
Significant impact on the family	-	-	+
Containing unknown information	-	+	+
Cultural significance	-	-	+

**Table 2** Standard on handling personal information including genetic testing at TWMU hospital

Level	Subject	Management
A	Monogenic disorders Chromosomal abnormalities Polygenic disorders Susceptibility genetic testing	Genetic counseling is obligatory Limited access to records and electronic medical records
B	Pharmacogenomics (PGx) Pharmacogenetics	Request for written IC by attending doctor Arrange genetic counseling with clinical geneticist, when needed Unlimited access for medical staff to records electronic medical records
C	Characterization of cancer cells Somatic cells genetic testing Infection (bacteria and viral examination)	Written IC; leave to the discretion of attending doctor Can leave as general medical information on electronic medical records
X	Character, mental state, violence, motor ability, identity of person, parentage test, racial or ancestry derivation	Not subject to medical services

ること、院内のネットワーク化により任意の場所でカルテを参照できること、検査結果や画像をデータ処理できることなどが挙げられる。それに対して、紙カルテに劣る面のひとつとして、セキュリティへの配慮の必要性が高いことが挙げられ、この点が、遺伝情報を電子カルテに載せることへの躊躇の理由となっている。

#### 2) 電子カルテにおける遺伝情報の取扱い

薬理遺伝学的検査 (PGx 検査) の臨床現場における普及により、薬剤の副作用の出現予測や薬剤必要量の予測が可能となった。被検者の薬物治療において、遺伝子情報である PGx 検査結果を医師、看護師、薬剤師、臨床検査技師などが共有することで、副作用の出現を防ぎ、適正量を投与するオーダーメイド医療がなされる。遺伝子情報ならば、何もかも厳重なセキュリティの下に置かなければならないとすると、むしろ弊害が出現することになる。Table 1 に示すように、薬理遺伝学的検査は単一遺伝子病の遺伝情報ほど特別な地位のものではないが、非遺伝的検査よりは高い基準の配慮が求められる。

このような背景の下に、東京女子医科大学病院では、Table 2 のように遺伝子情報を階層化して、その取扱いレベルを決めた<sup>12)</sup>。高いアクセス制限を要するレベル (レベル A, B) では、遺伝子情報サーバー

に遺伝子検査データを格納し、ID とパスワードにてアクセスする権限を定めた。単一遺伝子病、染色体検査などの患者本人の確定診断はレベル A とした。保因者診断、発症前診断は将来的にはレベル A の中でさらに高いアクセス制限とする計画であるが、その設定がなされるまでは遺伝子医療センターにおける紙カルテの管理としている。PGx 検査の結果は遺伝子情報サーバーに格納する一方で、そのアクセスは医師、看護師、薬剤師、臨床検査技師など職種により可能とした (レベル B)。さらに、白血病やがん細胞における遺伝子発現などの細胞特性を調べる体細胞遺伝子検査については、遺伝子情報サーバーには格納せず通常の医療情報と同等の扱いとしている (レベル C)。

#### 4. 遺伝子医療に携わる人材育成

自分が発症するか (発症前診断)、自分は発症しないが保因者であるか (保因者診断)、妊娠中の胎児がある疾患に罹患しているか (出生前診断) などに関する遺伝カウンセリングにおいて、また、パーソナルゲノム時代ともいえる個の医療、オーダーメイド医療を診療の場に導入すべき状況を迎えるにあたって、臨床遺伝学の専門的教育と、遺伝カウンセリング教育が必要である。医師においては、被検者の心理状態をつねに把握しながら遺伝子医療、遺伝カウ

ンセリングを実施する資格として、臨床遺伝専門医（日本人類遺伝学会と日本遺伝カウンセリング学会の共同認定）の養成が行われている。非医師の職種としては、上記二学会の共同認定の認定遺伝カウンセラー養成が大学院教育としてなされている。本学遺伝子医療センターでは大学院医学研究科先端生命医科学系専攻遺伝子医学分野において遺伝カウンセラー養成コースを設けて、臨床遺伝専門医の教育と共に、遺伝医療、遺伝教育、さらに企業において活躍する認定遺伝カウンセラーとしての人材育成を実施している。遺伝カウンセリングでは、本人・家族・血縁者に対して、生活設計上の選択を自らの意思で決定し行動できるよう臨床遺伝学的診断を行い、遺伝医学的判断に基づき遺伝予後などの適切な情報を提供し支援する。患者・家族と遺伝カウンセリング担当者との良好な信頼関係に基づき、さまざまなコミュニケーションが行われ、この過程で医療的心理的・精神的援助がなされる。一方的な医学情報提供だけではないことに留意すべきである。

#### おわりに

ゲノム解析研究が実を結び、多くの疾患の正確な診断と根本治療へのプロセスを現在、我々は歩んでいる。高度医療の臨床応用の過程において大切なことは、遺伝子医学というハード面と、その医療を受ける患者、家族への情報提供、支援というソフト面である。患者、家族の人権および、生命の尊厳への慎重な配慮が求められる。遺伝子診療が実地医療の一部となりつつある現在、遺伝カウンセリングの必要性は増しており、生命倫理、医療倫理、社会倫理に関する十分な教育と人材育成がなされることが重要である。

#### 文 献

- 1) Schuster SC: Next-generation sequencing transforms today's biology. *Nat Methods* 5: 16-18, 2008
- 2) **Human Genetics Commission: More Genes Direct: A report on developments in the availability, marketing and regulation of genetic tests supplied directly to the public.** (2007) <http://www.hgc.gov.uk/UploadDocs/DocPub/Document/More%20Genes%20Direct%20-%20final.pdf> (accessed on Sept. 1, 2011)
- 3) 日本人類遺伝学会:「DTC 遺伝学的検査に関する見解」2008年10月2日 <http://jshg.jp/dtc/index.html> (参照 2011年9月1日)
- 4) 遺伝医学関連学会:「遺伝学的検査に関するガイドライン (2003)」<http://jshg.jp/resources/data/10academies.pdf> (参照 2011年9月1日)
- 5) 日本医学会:「医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン (2011)」<http://jams.med.or.jp/guideline/genetics-diagnosis.pdf> (参照 2011年9月1日)
- 6) Bennett RL, Steinhaus KA, Uhrich SB et al: Recommendations for standardized human pedigree nomenclature. *Am J Hum Genet* 56: 745-752, 1995
- 7) Guidance for Industry E15 Definitions for Genomic Biomarkers, Pharmacogenomics, Pharmacogenetics, Genomic Data and Sample Coding Categories by FDA, 2008
- 8) Chen P, Lin JJ, Lu CS et al: Carbamazepine-induced toxic effects and HLA-B \* 1502 screening in Taiwan. *N Engl J Med* 364: 1126-1133, 2011
- 9) Minami H, Sai K, Saeki M et al: Irinotecan pharmacokinetics/pharmacodynamics and UGT1A1 \* 6 and \* 28. *Pharmacogenet Genomics* 17: 497-504, 2007
- 10) UNESCO:「ヒト遺伝情報に関する国際宣言 (2003)」[http://portal.unesco.org/en/ev.php-URL\\_ID=17720&URL\\_DO=DO\\_TOPIC&URL\\_SECTION=201.html](http://portal.unesco.org/en/ev.php-URL_ID=17720&URL_DO=DO_TOPIC&URL_SECTION=201.html) (参照 2011年9月1日)
- 11) 厚生労働省:「医療・介護関係事業者における個人情報 の適切な取扱いのためのガイドライン (2004)」<http://www.mhlw.go.jp/houdou/2004/12/h1227-6.html> (参照 2011年9月1日)
- 12) 福島武春, 斎藤加代子, 菅野 仁ほか: 遺伝子検査結果の電子化. *日本遺伝カウンセリング学会誌* 31: 131-135, 2011

