

Kumagai A., Fujita A., Yokoyama T., Nonobe Y., Hasaba Y., Sasaki T., Itoh Y., Koura M., Suzuki O., Adachi S., Ryo H., Kohara A., Tripathi L. P., Sanosaka M., Fukushima T., Takahashi H., Kitagawa K., Nagaoka Y., Kawahara H., Mizuguchi K., Nomura T., Matsuda J., Tabata T., Takemori H.	Altered Actions of Memantine and NMDA-Induced Currents in a New Grid2-Deleted Mouse Line	Genes (Basel)	5(4)	1095-114,	2014
Chen Y. A., Tripathi L. P., Dessailly B. H., Nyström-Persson J., Ahmad S., Mizuguchi K.	Integrated Pathway Clusters with Coherent Biological Themes for Target Prioritisation Blockade of TLR3 protects mice from lethal radiation-induced gastrointestinal syndrome	PLoS One	9(6)	e99030	2014
Igarashi Y., Nakatsu N., Yamashita T., Ono A., Ohno Y., Urushidani T., Yamada H.	Open TG-GATEs: a large-scale toxicogenomics database	Nucl. Acids Res.	on line 掲載		in press
Onishi M., Ozasa K., Kobiyama K., Ohata K., Kitano M., Taniguchi K., Homma T., Kobayashi M., Sato A., Katakai Y., Yasutomi Y., Wijaya E., Igarashi Y., Nakatsu N., Ise W., Inoue T., Yamada H., Vandenbon A., Standley D.M., Kurosaki T., Coban C., Aoshi T., Kuroda E., and Ishii K. J.	Hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrin spikes local inflammation that induce Th2 and Tfh 5 responses to the coadministered antigen	J. Immunol.			in press
Omura K. Uehara T., Morikawa Y., Hayashi H., Mitsumori K., Minami K., Kanki M., Yamada H., Ono A., Ohno Y., Urushidani T.	Comprehensive DNA methylation and gene expression study on livers using 2-stage hepatocarcinogenesis model in rats	J. Toxicol. Sci.	39(6)	837-848	2014
Saito K., Maekawa K., Ishikawa M., Senoo Y., Urata M., Murayama M., Nakatsu N., Yamada H., Saito Y.	Glucosylceramide and Lysophosphatidylcholines as Potential Blood Biomarkers for Drug-Induced Hepatic Phospholipidosis	Toxicol. Sci.	141(2)	377-386	2014
Omura K. Uehara T., Morikawa Y., Hayashi H., Mitsumori K., Minami K., Kanki M., Yamada H., Ono A., Urushidani T.	Detection of initiating potential of non-genotoxic carcinogens in a two-stage hepatocarcinogenesis study in rats	J. Toxicol. Sci.	39(5)	785-794	2014

Hanafusa H., Morikawa Y., Uehara T., Kaneto M., Ono A., <u>Yamada H.</u> , Ohno Y., Urushidani T.	Comparative gene and protein expression analyses of a panel of cytokines in acute and chronic drug-induced liver injury in rats,	Toxicology	324	43-54	2014
Minami K., Uehara T., Morikawa Y., Omura K., Kanki M., Horinouchi A., Ono A., <u>Yamada H.</u> , Ohno Y. and Urushidani T.	miRNA expression atlas in male rat	Scientific Data電子版	1		2014
Uehara T., Horinouchi A., Morikawa Y., Tonomura Y., Minami K., Ono A., Yamate J., <u>Yamada H.</u> , Ohno Y. and Urushidani T.	Identification of metabolomic biomarkers for drug-induced acute kidney injury in rats	J. Appl. Toxicol.	34(10)	1087-1095	2014
楠博文、坂手龍一、中谷知右、増井徹、武井貞治	希少疾病・難病の治験の現状（第1報）～ 医療現場の意識調査 ～	Clinical Research Professionals		-	2015 in press
中谷知右、楠博文、坂手龍一、武井貞治、増井徹	希少疾病・難病の治験の現状（第2報）～ 製薬企業の意識調査 ～	Clinical Research Professionals		-	2015 in press
Fan Z, Zhao G, Li P, Osada N, Xing J, Yi Y, Du L, Silva P, Wang H, <u>Sakate R</u> , Zhang X, Xu H, Yue B, Li J.	Whole genome sequencing of Tibetan macaque ( <i>Macaca thibetana</i> ) reveals its homozygous genetic background and genetic variation as compared with rhesus macaque and crab-eating macaque.	Mol Evol Biol.	Jun ; 31(6)	1475-89	2014
International Glossina Genome Initiative ( <u>Sakate R</u> )	International Glossina Genome Initiative. Genome Sequence of the Tsetse Fly ( <i>Glossina morsitans</i> ): Vector of African Trypanosomiasis.	Science	Apr 25; 344(6182)	380-6	2014



HUMAN MIND SPECIAL ISSUE 2014

こころの科学

# 遺伝子診断の 未来と罣

増井 徹  
齋藤加代子 [編]  
菅野純夫

ゲノム研究の成果と、ゲノム解析技術の高速化と低価格化を基盤として、遺伝子検査ビジネスが急速に展開されている。2012年に日本でも大々的に発表されたNIPT（母体血からの胎児遺伝子検査）は、遺伝子検査ビジネスの先進国である米国でも大きなインパクトがあったという。

ゲノム情報を利用した遺伝子検査は、研究の世界から、ヒト・モノ・カネの連動するビジネスの世界へと動いている。日本においては科学的、倫理的な議論、ゲノム情報の利用のルールが依然として不備ななかで、ビジネスの「スピード感」という、一種の“careless”で急速な動きが巻き起こっていることに、危機感を抱いている。とくに昨年（2013年）からの、米国での23andMe（Google出資の遺伝子検査ベンチャー企業）とFDA（米国食品医薬品局）の動きと、中国の動向はその思いを大きくさせる。

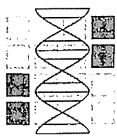
本特集は、不安定な足場の上で動いている遺伝子検査の現状と perspective について、遺伝子検査にまつわる多様な関係者の声を座談会と文章ですくい上げ、伝えるものとして企画した。多くの先生方にお忙しいなかご協力いただいたことに、心から感謝申し上げます。

ゲノム情報は「究極の個人情報」（私自身は違和感のある言葉なのだが）として「個別化医療」に使われる時代がきたといわれるのだが、ゲノム情報を利用する研究は優れて、ヒトという動物種（一生物種）、そして血縁者という最小単位を含む、多様なグループをベースにした情報の比較のなかで成り立つ。その考えを拡大していくと、これまで多くの人が述べてきたように、ヒトゲノムを研究することは地球上の生き物のつながりを研究することでもある。そして、その背景があるために、ゲノム情報を利用した「個別化医療」を「孤立化医療」にしてはならないと感じている。

不安定な足場の上で動く、ゲノム情報の利用と、それを取り巻く諸々の、落ち着いた探査針的な動きを感じていただければ望外である。

（編者代表・増井 徹）

# 新しい医療のときがけ 遺伝子診断を超えて



## 齋藤加代子

東京女子医科大学附属遺伝子医療センター所長・教授

## 白井泰子

元国立精神・神経センター精神保健研究所室長

## 古川洋一

東京大学医科学研究所臨床ゲノム腫瘍学分野教授

### ●司会●

## 増井 徹

慶應義塾大学医学部臨床遺伝学センター教授

## 遺伝子診断とのかかわり

増井 私が生命倫理といわれる領域にかかわりはじめたのは1995年です。人間の身体の一部を医学研究に使うために何が必要かというときに、そのバックグラウンド情報としてのゲノムあるいは遺伝子<sup>1)</sup>情報の研究利用が必須ということがかかわってきました。

1990年代の半ばから盛んに議論していた問題が、根本的には何も解決せずに残っている。当時は、遺伝子がかかるようになると、あんなこともこんなこともわかるようになるねという想像の領域にあったものが、技術の進歩により、現実にも目の前に突きつけられてくるようになったのです。そのうちに慣れて、何となくやり過ごすのでしょうかけれども、ふと立ち止まると不安になるという現実があります。ともあれ、遺伝子情報を使っていくのが必然的な流れなのだとすることを、日々感じています。

本日は先生方のお話がどのようにふくらんでいくか、楽しみに司会をさせていただきます。まずは、この分野へのかかわりを中心に自己紹介をお願いいたします。

注1) 本稿においては「遺伝子検査」を中心に座談会を行うが、全ゲノムにわたる SNP 解析やエクソン解析、さらには全ゲノム配列解析も視野に入る。そこで、できるかぎり「ゲノム」・「遺伝子」と表現する。

### ●診断を超えて「治す」時代へ

齋藤 この分野へかかわることになった一番最初のきっかけは、デュシェンヌ型筋ジストロフィーの遺伝子をクローニングしたボストン小児病院のクンケル氏が1989年に来日の際、患者さんの遺伝子診断をやらないかということで、プローブを分けてくださったことに始まります。それまでは臨床と細胞培養などをしながら診断や研究を行ってありまし

た。

その後、福山型筋ジストロフィーも遺伝子診断ができるようになって、1995年には両型の筋ジストロフィーの出生前診断、患者さんの確定診断としての遺伝子診断を高度先進医療（現在は先進医療と呼ぶ）に申請しました。東京女子医大が全国で初めての承認となり、外来で保険診療をしながら、診療の中で遺伝子診断を行なっていくことができるようになりました。

遺伝子診断をスタートして患者さんのご家族にその結果をお話するようになると、しだいに痛感してくることがありました。たとえばデュシェンヌ型の保因者/キャリアであるお母さんに対して、お腹の中の赤ちゃんが病気が病気でないか確定診断をつけられるようになりました。小児科の外来の、お子さん向けのキャラクターがたくさん置いてあるところで、一人のお子さんを中絶しなければならなくなってしまったご家族に対してカウンセリングをすることのむごさに非常に胸が痛みました。

そこで、遺伝子検査から遺伝カウンセリングまで専門にやるような施設ができないかと思い、東京女子医大病院とは独立した組織として、遺伝子医療センターを2004年に設立しました。ちょうど10年前になります。

昨年1年間の受診者は初診・再診を含めて2600人を超えています。初診だと1時間、再診は30分ですが、月曜日から土曜日まで診療枠が全部埋まっているのが2カ月くらいという状態です。本当にこんなにニーズがあるんだというのが実感です。

遺伝子診断ができるようになった時からずっと、小児科の臨床というより、遺伝学、遺伝子検査、遺伝カウンセリングといったことをやってきました。現在は NIPT（非侵襲的出生前検査）の話とか、アンジェリーナ・ジ

ョリーさんのように乳がんなどのリスクをもつ人たちからの相談を受けたり、脊髄小脳変性症などの成人の遺伝性疾患の相談を受けたりしています。

さらに最近では、遺伝性疾患を治す——DNAに作用するHDACインヒビター（ヒストン脱アセチル化酵素阻害剤）を遺伝性疾患に投与するという試みを始めました。まさに今月（7月）から脊髄性筋萎縮症に対するHDACインヒビターとしてのバルプロ酸ナトリウム投与の医師主導治験がスタートします。時代は診断から治療へと向かっているという気がしております。

### ●新しい技術が照らし出す「新しい」悩み

白井 私は大学時代、社会心理学を専攻していたので、この分野とのかかわりは、1974年に就職した愛知県心身障害者コロニー発達障害研究所で藤木典生先生と出会ったことに始まります。当時、藤木先生はコロニー中央病院の外来で遺伝相談をされていたのですが、ある時、新聞で紹介記事が載ったところ、遺伝相談を提供する機関が地元にあるにもかかわらず、わざわざ県外から相談を受けにくる方が少なくなかったそうです。なかでも、東北の方で、旧家に娘を嫁がせた母親が妊娠中の娘を心配するあまり、家族には行き先を告げずに、白装束を入れた風呂敷包みを抱えて相談にきたというケースは忘れられないと常々話しておられました。そんな経験をもつ藤木先生は、クライアントにとって真に意味のある遺伝相談を行うためには、医学的な問題に対する対応だけでは不十分で、来談者や一般の人びとの遺伝への心情や価値観に対する理解が欠かせないと考えるようになり、素人同然の私に声をかけてくださったようです。

当時、遺伝相談については、東京地区では大倉興司先生（日本家族計画協会遺伝相談セ



しらい やすこ 氏

ンター：当時）が中心となり、また名古屋地区では藤木先生や名古屋市立大学医学部の和田義郎教授（小児科）、八神喜昭教授（産婦人科）などが中心となってプロジェクト研究やセミナーが行われており、私も機会あるごとに参加させていただきました。

こうした経緯があったからでしょうか、国立精神・神経センター（現国立精神・神経医療研究センター）精神保健研究所に籍を移した1991年の4月から、高橋桂一先生（国立療養所兵庫中央病院：当時）を班長とする厚生省精神・神経疾患研究委託費「筋ジストロフィーの臨床・疫学及び遺伝相談に関する研究」（筋ジス第3班）に参加して、筋ジストロフィーの遺伝相談の問題に取り組むことになりました。この研究班の先生方の仕事を通じて、家系図の読み取りと遺伝確率の推定という方法ではなく、遺伝子検査で診断を確定するという新たな試みが始まっていることを知りました。そんなわけで、筋ジス第3班での仕事は、日本筋ジストロフィー協会のご協力を得て、意識調査という形で遺伝相談に対する会員の方がたのお考えをうかがうことから始まりました。

多くの人たちが新しい医療技術の恩恵に浴

する一方で、その登場によってそれまでは存在しなかった新たな問題が生み出される。遺伝子検査が進んでいけば、やがては保因者診断や出生前診断にも使われるようになるでしょう。遺伝子検査を中核とした遺伝相談システムの確立を旨とするのであれば、検査技術の精度を高めるだけでなく、先ほど齋藤先生がおっしゃったように、患者さんやご家族に寄り添った形での情報提供やサポートが必要だということを強く感じました。今は、確定診断のための使用は当然であり、むしろこれまでサブのような位置にあった問題の比重が大きくなるのではないかと、この問題について情報発信していくことが重要だと考えました。

**増井** サブというのは、中心に遺伝子検査があって、そのまわりということですか？

**白井** いいえ、遺伝子検査の用途についての問題です。

一般的な診療は確定診断から治療へと進みますが、遺伝性疾患の場合は、遺伝情報の血縁者間共有性という性質上、患者さん自身の問題であると同時に、家族や血縁者にもかわりをもつ問題となります。この点を考えると、遺伝子検査の実施は、家族・血縁者に対する情報提供や心理的サポートのあり方、出生前診断や保因者診断の問題へと広がっていく。この問題の広がりについては、コロニーの研究所で羊水検査と選択的妊娠中絶の問題に出会ったところから気になっていました。

1970年代から1980年代にかけて、遺伝相談の場でこうした問題が等閑視されていたわけではありませんが、主要な研究テーマではなかったように思います。医療場面だけでなくいろいろな形で遺伝子検査が行われるようになると、問題の比重はますます大きくなるだろうと感じています。

### ●カウンセリングで広がる治療の選択肢

**古川** 私はもともと外科医として研修を始めました。最初に大学病院で研修した時に、家族性大腸腺腫症（旧称：ガードナー症候群）の患者さんを受けもって、こういう遺伝的ながんというものがあるのだと驚いたものです。

当時の教授が、がんは遺伝子の病気だから、将来は遺伝子を調べなければいけない。外科医もそういうことを知っていなければならぬ時代が来るよとおっしゃっていたのです。

実際、研修のローテーションが終わって、5年目に大学に帰った時に、この家族性大腸腺腫症の原因遺伝子が日本人の手で見つかったのです。その方が癌研（現がん研）で研究をしているから、行ってみないかと教授から言われて、癌研生化学部に行ったのがちょうど1992年です。

それが中村祐輔先生との出会いでした。家族性大腸腺腫症の原因遺伝子は見つかったけれども、それ以外のがんに関係している遺伝子もあるだろうということで研究を続けていらっしやいました。当時はまだ遺伝子が何個あるかもわからないし、配列が決まっているものもまだ1000、2000という単位です。とにかく遺伝子の配列を決めるといのが、与えられた最初の仕事でした。

当時中村研で教わった堀井 明先生（現在は東北大）に、 $\alpha$ カテナン遺伝子が怪しいからと言われて、毎日毎日シークエンスをしてヒト $\alpha$ カテナン遺伝子の配列を決めて、いろいろがんの遺伝子異常を調べたのですが、結局全然遺伝子異常は見つかりませんでした。調べたのは $\alpha$ カテナンでしたが、 $\beta$ カテナンだったら、肝がんで遺伝子変異が見つかった可能性が非常に高いです。 $\beta$ だったら当たったのにと、ちょっと残念に思っていま



さいとう かよこ 氏

す。遺伝子変異は見つかりませんでした。当時は新しいシークエンス技術が使えて、アイソトープを使った実験で1回にだいたい200bp（塩基対）くらいを決めていくという作業を毎日続け、世界で初めてこの遺伝子の配列を決めるのだと意気込んでおりました。

大学に戻ると、今度は別の家族性大腸がんであるリンチ症候群の遺伝子がたて続けに見つかりました。おまえは遺伝子の研究をやってきたのに、この遺伝性の病気をちゃんと診断できないのかと教授に言われて、悔しい思いをしたのを覚えています。当時は、三つの原因遺伝子を全部シークエンスでスクリーニングするなんて無理だと言っていたのですが、何のことはない、その後すぐにキャピラリー・シークエンスが出てきて、2000年ごろにはもう、遺伝子三つくらいなら全部シークエンスして遺伝子変異を見つけれられるようになってしまいました。

その後いろいろあったのですが、東大医科研（東京大学医科学研究所）に移った時に、大腸癌研究会の研究班で「日本のリンチ症候群の登録と遺伝子解析」というプロジェクトに携わり、関連施設から検体を送ってもらってリンチ症候群の診断をしました。2002～



ふるかわ よういち 氏

2007年くらいのことです。

今は機械化され、配列情報はデジタルで見られるのですが、当時は全部人の目で配列の波を確認していたので、毎日テクニシャンと二人で「波」を見る作業を行い、大変な思いをしました。現在は次世代シーケンサーで、エクソンだけならすべての遺伝子を調べることができるようになりました。時代は変わったと思うのと同時に、これだけの膨大なデータをどう解釈すればよいのか、解釈できないバリエーション（病気の原因となる遺伝子変異か、病気とは関係のない変異なのか判定できない配列）がいっぱい見つかって困っているのが現状です。

2002年に東大医科研の中にゲノム診療部ができた時に、教授からカウンセリングをやりなさいと言われました。どんなことをやるのかよくわからないか手探りでスタートし、家族性腫瘍の患者さんに情報を提供することに基本的に取り組み、患者さんや近親者の治療の選択肢が広がるということを経験してきました。それから約10年になります。カウンセリングを実践するなかで、今はいろいろなところの問題に関しても興味もっていません。現在のわれわれの遺伝カウンセリング外

来は家族性腫瘍のカウンセリングがほしい3分の1、もう3分の1が神経変性疾患に対するもので、残る3分の1はその他いろいろな相談です。たとえばいとこ婚とかの相談もあります。

遺伝子変異はある意味生まれもったものなので避けようがないのですが、変異をもっていても、それを知ることによって選択肢が増え、早めに病気を見つけることでその人の命を救えるものもあります。遺伝子検査をする・しないはともかく、家族性腫瘍の家系の人には発症リスクがあることを知っておいてほしいですね。

これからもっと多くのことがわかってきたときに、さまざまな変異、バリエーションをどうやって受けとめていけばよいのかということについての問題が増えてくると思います。自分の中でもまだ答がなく、ずっと考えていかなければならない課題だと思っています。

### 精度の向上がもたらす皮肉

「変異」に対する誤解

……………

**増井** がんの遺伝子診断ということで、先ほどお話にも出ましたが、アンジェリーナ・ジョリーさんと有名になった乳がんのがん抑制遺伝子(BRCA1/2: breast cancer susceptibility gene 1/2)があります。この遺伝子が見つかったのは1990年代半ばで、その数年後に、乳房の予備的切除のことが『ニューズウィーク』のカバーを飾ったのを覚えています。当時はそういうことが問題になるのかという程度でした。しかし、現在予備的切除が目前に突きつけられ、23andMe (Google 出資の遺伝子検査ベンチャー企業)がFDA (米国食品医薬品局)に、遺伝子検査結果の利用について医療面でのエビデンスを問われている

のです。

検査の精度についていえば、サザンプロットでわかることから、シーケンサーの技術が上がったことでわかるところまで、いろいろなレベルで精度はどんどん上がっています。それにより、本当に細かな違いがたくさんわかってきた。こうした多様な変異をどう解釈するのかについて、遺伝カウンセリングの場ではどういうふうに対処していくのでしょうか。

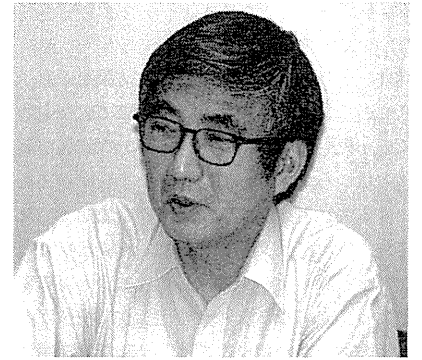
精度が上がって一人に対する情報がぐわしく、量が増えていくと、今度はその人から広がって、まわりの人たちのいろいろなことが明らかになってくるという構造が生まれているわけです。

漠然とした質問で申し訳ないのですが、そんなふうはこの先もっとわかっていった時に、まだ発症していない遺伝性の疾患があるということがわかると、それはご本人の情報であると同時に、血縁者全体の問題になっていくでしょうし、保因者診断という話にもなっていく。そういう波紋が、どのように広がっていくとお考えでしょうか。

**齋藤** 確定診断ができるがゆえに、本来知らずに幸せに暮らしていた家族が、遺伝子検査をしたことで気持ちがばらばらになっていく。そうした葛藤やバランスの崩れといったものがあるのだということを考えていかなければいけないと強く思っています。

たとえば<sup>2)</sup>三人きょうだいの一番下の男性が、「ちょっとふらつく」ということで、ある病院で相談して、遺伝子検査を受けたところ、脊髄小脳変性症という確定診断がつかました。

実はそのきょうだいのお母様が脊髄小脳変性症なのです。たまたま、ふらついたということで相談にいったことをきっかけに、病気のことを知らされてしまったのです。



ますい とおる 氏

するとその男性の奥様が、男性の姉二人が心配だ、うちだけが知らされてしまって不公平だとおっしゃったのです。それでその主張を受けて、姉たちもそれぞれ遺伝カウンセリングを受けることになりました。

兄がそうだとわかったことで、姉たちも知らなければいけない、姉たちの子どものことも心配だ、というふうに家族の問題にどんどん広がっていったわけです。

その男性のお母様は、それまで脊髄小脳変性症はあっても、とても幸せに暮らしていたのです。夫婦仲がよく、支え合ってこられた。それほど重症ではないので、杖をつきながら歩いて、人生を楽しんでいた。でも、息子さんの病気のことを知らされて、お母様は自分のせいだと自らを責めていらっやいますし、姉たちは、自らの子どもにどういうふうに知らせるかということ、まだ検査しないうちから悩んでいる。

このように、一人のちょっとしたきっかけから、家族全員が悩むことになる。他の血縁者が知らされないのは不公平だといった悩みが配偶者から出てくる。こうしたことは、遺伝子検査のもつ問題を象徴的に表すものといえそうです。

注2) 実例から再構成された架空のケースであることをおことわりする。

**増井** 先ほど齋藤先生は、出生前診断がお子さんのことだけではなくご家族まで広がるので、小児科の診察室でお母さんやご家族に話すのはつらいというお話をされました。また白井先生は、東北の人がわざわざ愛知まで来てカウンセリングを受けるというようなこと——近い人たちを避ける、近い人たちがかえって力にならないというような構造があると話されたのだと理解しました。血縁という、ある意味では一番近い人を包み込むはずのものが、逆に互いを遠ざける構造をつくっているところに、皮肉な状況があるということですね。

**白井** 私がこの問題に関心をもったころは、いま齋藤先生がおっしゃった問題のちょうど裏返し——つまり確定診断がついて、その病気に何か対処ができるのだったら、患者さんの同意を得て血縁者にも知らせて対処したい、という方向で考えていました。

お話のような逆転劇がおこることは想定にありませんでした。むしろ、知ることによって得られるメリットを阻害しないために、検査を受けた本人の同意を得て、どういう形でもいいから血縁者にも情報を共有していただく。そういうふうな姿勢だったのです。それが、あまりにも簡単に、いろいろなことがわかりすぎるようになって、メリットとして使うはずだった情報が、まったく違う意味をもつようになってしまった。それが今なのだと感じます。

**増井** 先に出てきた乳がんのように、ある種のがんでは予防的切除という選択肢があるわけです。BRCA1/2の検査などは、日本ではどういう扱いをされているのでしょうか。

**古川** 今のところ家族性腫瘍の遺伝子検査は保険収載されていませんし、厚生労働省の保

険収載に向けての動きは遅いようです。

先ほど齋藤先生が紹介された疾患（脊髄小脳変性症）は現在、治療法がありません。予防法もありません。そういう点で、家族性腫瘍とはだいぶ状況が違います。

家族性腫瘍の場合は、知ることによって予防できるものもあるし、早期発見ができるというメリットが明らかにあるので、「リスクがある」ことを知ってもらうのは大事なことです。遺伝性疾患の素因は誰でももっています。言い換えれば、だれにでも病気のリスクはあって、BRCA1/2に変異のある人はたまたま腫瘍発生のリスクが高い素因をもっているということだと思えます。家族や親族にがんの患者が多い家系だった場合、どういう腫瘍を発症するリスクがあるかということを知っていただいて、どういう行動をとるか、どういう選択肢があるかという流れの中に、遺伝子検査の話は位置づけられるのだと思います。

そのためには、一般の方の遺伝子検査に対する抵抗感や、遺伝性疾患に対する恐れや偏見を除いていくための啓発が必要だと思っています。たぶん、遺伝性疾患ということだけで「普通の人とは違うのだ」という感覚があるのではないかと思います。それが自分にとって大きな欠点であると考えたり、リスクがあるとわかるや「自分は絶対に病気になってしまう」といった不安を抱えてしまったりして、検査を避けておられる方もいるのです。

私のところに来られた方に、親も大腸がん、おじさんもいとも大腸がんということ、自分も将来いつか大腸がんになるかもしれないと思っていたところ、お腹が痛くて受診したら進行がんが見つかったという方がいました。

「あなたは、この遺伝性の大腸がんの家系で、がんになりやすい体質を受け継いだので

がんになってしまったのですが、それに対しては今できる最善の治療をいたします。」ご本人にはそうお話をして、ご本人から近親者に、健康管理上どういう選択肢があるのかを告げていただきました。

同時に、「遺伝性のがんであることを確かめるために遺伝子検査をするというあなた自身の選択がありますが、それがあなたの健康管理上すぐに役だつというわけではない」というお話もしました。すると、ご本人はやはり知りたいということで、遺伝子検査を受けられ、変異があることがわかりました。けれども、ごきょうだいや親戚の方にそういうお話をしても、今は知りたくないというお返事でした。

**齋藤** やはり、遺伝子変異は特別のことではないということを知っていただくことは必要ですね。遺伝カウンセリングの外来でいつもお話するのですが、それは、一人あたり数十個の変異をもっていますよ、ということ。みなさん、びっくりされます。まさか、私はそんなものをもっているはずない、と。次世代シーケンサーで実際にゲノム配列を調べると、数十個どころではすまないかもしれません。

医学生ですら、そうした認識がありません。医学部の遺伝と遺伝子の授業で、自分の遺伝子に変異をだいたい何個もっていると思いますかと尋ねると、「二つ」にたくさん手を挙げます。「一つ」とか「もっていないと思う」にも手を挙げる人がいます。医学生でさえこういう状況ですから、一般の方がたには、数十個というのは想像できないだろうと思います。

**増井** そのうち、結婚する時に釣書の中にそういう情報を入れてマッチングするとかいう話になりそうな感じですね。でも検査の精度からすると、まだまだ不足しているところが

ありますし、そうしたリスクを避けて子どもをもつのか、という話にもなりかねません。

## 欠けている情報発信

NIPTが突きつけたもの

……………

**増井** 2013年4月～2014年3月のNIPTコンソーシアムの結果が出そろってきました。結果の分析を含めた報告がまたれます。そこで、先生方はNIPTをどういふものとお感じになっていらっしゃいますか？

**齋藤** 私どものところでNIPTを行うとなると、初めのころは遺伝カウンセリングを、臨床遺伝専門医と認定遺伝カウンセラーの二人で一人あたり2時間近くかけていました。最近は1時間くらいです。遺伝カウンセリングの時間が10分や15分ということはありえません（後述）。

ですから、私たちはNIPTに関しては他施設ほどたくさん行ってはいないのです。1年近くで160例ですが、カウンセリング以前の、電話での問い合わせで、こういうことをやっていきますとお伝えすると、その時点で22例はキャンセルされました。第1回目のカウンセリングをしたのは残りの138例となりますが、そのうちNIPTを受けないことに決めて、そのまま妊娠継続をされたのが18例、11%です。このように、遺伝カウンセリングにより、実際にNIPTを受けるという人は減っていく印象があります。

NIPTがどういう意味をもっているか、これにより三つの疾患（ダウン症候群、18トリソミー症候群、13トリソミー症候群）は予測可能となるが、すべてでわかるわけではない。そして染色体による障害がなくても、病気になることはいくらでもある。そういった話や、陽性となった時の意味づけ、陰性となった時の意味づけというものを、きちんと時

間をかけてお伝えして、理解していただくと、NIPTを受けないことにしますとおっしゃる方もいるのです。

高齢で妊娠なさった方たちの場合は、もう二度と妊娠しないかもしれないのです。その点をもう一度考え直し、せっかく授かったのだからと、調べないで妊娠を継続するという方は、実際に遺伝カウンセリングをすると一定の割合でおられるのですね。

ですから報道（『陽性確定97%110人中絶』『朝日新聞』2014年6月28日付朝刊）を見ると、ぎょっとします。こんなことでいいのかなというのが遺伝カウンセリングの現場からの正直な感想です。日本の、マスメディアの情報が影響されて一方向に一直線に流れてしまう国民性というものをすごく感じます。私たちのところでも昨年5月あたりは、電話が鳴りつづけている状況でした。

産婦人科の忙しい外来での短い時間、検査の説明だけに終わり、NIPTの内容の真の理解なしに希望者は受けていくというようなことで、はたしてよいのだろうかと思えます。

もともと妊婦さんはみな、非常に不安をもっていらっしゃいますよね。これはどの病気の場合であれ、健康であってもそうなのです。

妊娠中の不安心理を理解しつつ、きちんとした情報を伝える——検査を用いる側にも確かな判断力をもってもらえるように、情報を発信していかなければならないと思っています。

**白井** メディアの影響というのは大きいですね。NIPTをめぐる一連の報道をみても、新型検査の有効性ばかりが強調されていて、検査対象となる疾患の意味や検査の限界などにはほとんど触れられていません。この検査が急速に普及していけば、暗黙のうちに、選択的出産への社会的圧力が高まるのではないかと

と気がかりです。先ほど齋藤先生が重視すべきだとおっしゃった検査結果の意味づけなどについて、もっと情報発信されてしかるべきだと思います。

出生前診断によってひきおこされる ELSI（倫理的・法的・社会的問題）について考える契機は、1970年代に始まった羊水診断、1990年代末に導入された母体血清マーカー検査、そして今回のNIPT導入と三度ありましたが、この問題への対処について日本社会として正面から向き合おうという機運は、まだ感じられません。日本のメディアは、こうした問題提起を継続した形で発信すべきではないでしょうか。

**増井** 情報の量と質についてですが、受検者アンケートで遺伝カウンセリング時間と満足度（NIPTコンソーシアム臨床研究報告）における「20分以上だと満足」とか「10分以上で満足」とかのレベルの議論を、プレスリリースの中でされるわけです。そもそも10分程度を話せるのか疑問なのですが。

齋藤先生のところの遺伝カウンセリングの費用が1時間いくらかかるのかわかりませんが、それだけのお金を払って受けようとするのは経済的にも余裕のある方だと思います。本当につらいのは、障害をもつ子どもが生まれてくることを、自分たちのQOL（quality of life）としてかぶってしまう人たちなのです。ある意味、短いカウンセリングで、その人たちの考える機会が少なくなっているのかもしれない。

古川先生の話された家族性腫瘍の場合は、やはり別格というか、アクションナブル（actionable）なものです。アクションナブルではない世界、たとえば出生前診断などは、自分の子どもとはいえ他人のことなのです。それを理解していくことは、段階を追ってこういう解決系がありますよというたくいもの

にするのではなく、あなたはそれをどうやって受け入れ、吸収していきますかという話ですから、ずいぶん違った要素が入ってくると思います。

## 知られざる遺伝カウンセリング

ゆらく医師-患者関係

.....

**増井** いま、DTC（direct-to-consumer）をやるためにカウンセラーを集めようとしている。それもある程度お金にものをいわせるとい形です。日本遺伝カウンセリング学会の会長はこうした状況に対し、さきごろ行われた学会で、「検査がカウンセラーのニーズをつくり出している」と語り、それまで遺伝カウンセリングにかかわってきた人たちがどういふ思いで遺伝というものに向き合ってきたのかを振り返ると「晩節を汚す」動きであるという言い方をされた人もいました。

今年の3月にエレン・クレイトンさんというヴァンダービルト大学の医師で法学者の先生がいらっしゃったのですが、米圏においてさえもNIPTが導入されたことにより遺伝カウンセリングの役目が広がることについて、いろいろと論じられているというお話をされました。

ましてやDTCの中で遺伝カウンセリングをやりましょうということになると、遺伝カウンセリングの非常に大きな需要先となるわけで、そうすると、かえって一番大事なところが手薄になる可能性もあると思います。元来カウンセラーとして働くには厳しい訓練が必要で、たとえば心理職だと教育分析などがあり、メンターがつくわけですが、いま遺伝カウンセリングにはそうしたメンターはつかないですよ。

**白井** そのようですね。個別にフィールドに行ってしまいますから。認定遺伝カウンセラ

ーはまだ150人くらいです。

**齋藤** 需要が高まっている割には少ないし、大切だといいながら、パーマネントポジション（常勤）ではない形が多いようにうかがっています。

**白井** 大学病院の遺伝子診療部などに所属していれば、チームとして連携した仕事ができますが、一人で、たとえば、不妊クリニックやDTC型の検査会社で働くような場合は、電話番号をさせられて、遺伝子検査を受けたいという人から簡単な手順で同意をとって…、といった仕事に忙殺されるのではないかと、それがとても心配です。

また、医療者側にも、委託という形で遺伝子検査ができるようになったことによる変化があるのではないのでしょうか。初期のころは、遺伝性疾患の診療を行っている医師がご自分で解析を行うか、解析技術をもつ研究者・医療機関に依頼されていたようですが、今のようになると、検査できるならやっておこうというスタンスで遺伝子検査が行われることもでてくるでしょう。今後、こうした傾向がますます強くなるのではないかと気になります。いろいろな病気が、hereditary（遺伝性）かどうかは別としても、遺伝子のバリエーションとの関連で発症するということがわかれば、これまで以上に広い領域で遺伝カウンセリングが必要になる可能性がありますね。検査結果を本人なり家族に伝えることの意味——医療上のメリット・デメリットだけでなく、心理的な意味でのメリット・デメリットや社会生活に及ぼす影響——をよく考えないまま、結果を伝えてしまうわけですから。

先ほど23andMeの話が出ましたが、日本でもDTC型の遺伝子検査で個人の健康情報が提供されるようになると、これまで医療の場で培われていたさまざまなルールが通用し



ない状況下で検査が行われ、結果が伝えられることになるわけです。

今日ここに来る前に、ASCO（米国癌治療学会）の2010年改正ステートメントのアップデート版を見てきたのですが、重点項目として、インフォームドコンセントや遺伝カウンセリング、ゲノム研究の新たな知見と臨床的有用性の関連などに加えて、医師・コメディカルを含めた医療関係者への遺伝教育の必要性があげられていました。

こうした問題については、日本医学会がまとめた「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年）でも、常に取り込んでゆく必要があると思います。技術としての遺伝子検査はどんどん進んで新たな知見が報告されると思いますが、それを医療に活かす（臨床的有用性につなげる）ということは、むしろ難しくなっていくのではないのでしょうか。

齋藤 遺伝カウンセリングという言葉は広まって共有されているようですが、中身———ということがきちんと行なわれたら遺伝カウンセリングがなされたといえるのかという点———が共有されていないような気がします。私も15分ではとても無理だと思います。インフォームドコンセントでも、15分では相当はしょらなければなりません。

増井 遺伝カウンセラーは150人いるとのことですが、遺伝専門医は何人くらいいるのですか？

齋藤 1000人を超えました。前は600人以上受けて200人くらいしか受からなかった。相当きびしく審査しています。

増井 がんの告知にはどのくらい時間をかけていらっしゃるのですか？

古川 いまは告知するのがあたり前になってきています。患者さんも、当然知りたいから隠さずに言ってくれという現状ですから、告

知にかかる時間は短くなっていると思います。検査結果を示しつつ、ある意味淡々と、あなたの病気は悪性ですとお伝えすることになります。現在は治療法がよくなってきているので、治る可能性が高くなってきており、昔に比べるとがんの告知はそれほど難しくなくなっているのではないのでしょうか。

齋藤 どういう薬を選択するかとか、治療方針の話になってくるのでしょうか。

古川 それを説明しなければいけないようになってきています。

齋藤 そこに遺伝子検査はかわりますね。

増井 ある意味でものすごくポジティブな遺伝子検査ですよ。

齋藤 治療法の選択につながる。

古川 そういう意味で、後天的な変異による病気は気が楽なのです。家族性腫瘍の場合は、本人の病気プラス近親者の病気ということになりますから、悩みの範囲が広く、また深くなります。とくに親が子どもに対し非常に責任を感じるのです。自分が病気をもっているために子どもも将来病気になるのではないかと、そしてそのことを子どもに話さなければならぬ。そうしたところの負担があります。NIPTでも、できれば病気のない子どもがほしい、という希望が強いのではないのでしょうか。

晩婚化、少子化も関係しているのかなと思います。昔は5人も6人も子どもがいて、1人くらい変わった子どもがいてもいいやという気持ちがあったかもしれませんが、今は少子化の時代で、しかも舅姑からも見られているし、なかなか子どもができないと、それについていろいろ言われる。子どもが障害をもっていたら、なおさらです。

齋藤 NIPTの場合、高齢になってから授かったお父さんが病気だと、成人しても自立できない状態の子どもを自分たちが育てきれな

いことが不安で、とおっしゃいます。

増井 こうしてみると、歴史的には明らかに正確な検査・診断、確定診断という方向に向かっていきます。そのような未来が見える、その未来に対してすっきりとアクションブルに治療法の選択なり何なりでかかわれるということであればよいのですが。

しかし、対症療法が少しはあるかもしれないけれども、とにかく見ているしかないという場合や、本人だけではなく自分の子どもも、という話になっていくと、実はずいぶんと不確かで幅のある世界なのだと思います。

## 未来のゲノム治療へ

遺伝子診断の可能性

……………

増井 時代がそういう方向に向う中で、「武器」のレパートリーがあるとしたら、どういう武器があれば戦えるかもしれないと先生方は思っているのでしょうか？

齋藤 これがあれば戦えるという武器は、やはり難病が治せるようなゲノムの治療ですね。私の目の黒いうちに、家族性腫瘍の治療に、遺伝性の難病の治療につながることに成功してほしいという思いが強いです。遺伝子医療センターは診断だけでなく、治療につながるまでいかなければならないというのが持論で、昔から遺伝子「治療」センターにしたいと思っています。これは夢ではなく、現実にしていかなければいけないと思っています。

ちょうど今月（7月）、医師主導治験を始めるのですが、これは脊髄性筋萎縮症にHDACインヒビターを投与して、遺伝子の発現に作用させて機能的タンパク質をつくらせるというものです。国際的なグローバル治験もそろそろ始まり、PMDA（医薬品医療機器総合機構）の対面助言があったところな

のですが、これには髄腔内注射が必要なのです。

脊髄性筋萎縮症の子どもたちに髄腔内注射でアンチセンス核酸を入れて、ちょうドスプレイングをおこすところを抑えることにより、正常に作用するタンパクをつくらせる方法です。海外では数例開始されていて、効いているのです。

今までだったら人工呼吸器を使っても2歳までに亡くなるというような赤ちゃんが助かるようになるかもしれないし、早くに治療することでよい状態にもっていける可能性も出てきます。

増井 最初に遺伝子検査が始まったとき、遺伝子治療的な解決がはかられるといわれていましたが、ようやく現実的になってきたということですね。

齋藤 そうですね。初めのころは、原因がわかれば治ると思っていましたが、なかなか大変でしたね。

増井 遺伝子情報が治療につながる可能性は、どれくらい広がりがあるものなのでしょうか。

齋藤 非常に夢のあるいい方をすれば、神経の病気だとか腫瘍だとかには関係なく、一定のDNA配列に対しての治療ですから、ユニバーサルなのです。何に対してもこの配列なら効くというものがつくられていく。そういう意味で（診療）科の壁がありません。病気の壁がないのです。これは画期的だと思います。

増井 古川先生はどうですか？

古川 病気の原因、病気発症のメカニズムがわかると、薬も開発されるし、予防法や対処方法も出てくるのかなと思います。歴史的に言えば、ADA（アデノシンデアミナーゼ）欠損症の治療などが最初のステップです。その次に出てきたものに、代謝疾患に対する酵

素補充療法があります。最近ではポリシステリックドニー（多発性嚢胞腎）の薬が認可されました。ただ、高価であるという問題があります。

また、日本では該当者が少ないけれども、嚢胞性線維症の原因遺伝子に特定の変異がある人にだけ効くという薬が開発されましたね。

齋藤 ストップ（終止）コドンを読みスルーする療法ですね。

古川 やはり病気の原因を知ることとは大事だと思います。

ピューリッツァー賞をとったドキュメンタリー（*One in a Billion: A boy's life, a medical mystery*）があります。腸に穴があく難病のニコラス・ヴォルガー君という子どもの話ですが、彼は何年も手術を繰り返している状態でした。ウィスコンシン大学のゲノムのグループと小児科のグループが協同して、次世代シーケンサーを用いて全エクソーム解析を進めたところ、免疫を担当しているXIAP（X-chromosome-linked inhibitor of apoptosis protein）という遺伝子の変異が原因で病気がおこったことがわかったのです。そこには、非常に多くの変異の中からたった一つの原因となる変異を見つけ出すという苦労話があります。それまでは難病とされてわからなかった原因が、解析技術が進んだことでわかったわけです。彼の場合治療として骨髄移植をしたら、すっかり治ってしまいました。こういう例は難病の患者さんにとって希望の光になります。

次のステップとしては、次世代シーケンサーによるゲノム解析をどうやって使っていくか、どういう人に使っていくかということが問題になるでしょう。私自身は、患者さんに使うのは構わないけれども、健康な人たちに使うのはまだ少し早いかなと思っています。

す。

増井 予防的なのという意味ですか？

古川 患者さんと同じ家系内の健康な人に対してならまだわかるのですが、そうでない健康な人にゲノム解析を提供するとなると、現時点では、精度の問題やすべての変異情報の意味を解釈できないので、まだ早いと思います。

## 「治療」の先にあるもの

個別化医療の異

……………

増井 もう5年くらい前になるでしょうか、WHO（世界保健機関）のマーガレット・チャンがUICC（国際対がん連合）の大会の時に、「すべての医療資源を尽くして一人の患者を助ける時代は終わった」という演説をしているのです。

われわれにとって「病気」というものは何なのかについて、もう少し向き合わなければいけないと思っています。「治る」ということは本当に素晴らしいことです。けれども、それが「普通の医療」になるためには、越さなければならないハードルもまたあるわけです。

チャンの言葉にある「患者」とは「がん患者」のことです。がんの場合、治療から予防のほうにシフトしていくことを言っているわけですが、がんを難病に置き換えて考えてみると、ちょっと恐ろしい気がするのです。

医療資源の問題として、われわれができることと、恒常的にできることとのあいだに差がある。その中で、どういうふうを考えていくのか。核酸治療薬が安価になることはあるかもしれませんが、個々人に即した核酸治療薬の品質管理をしていくとなると、相応のお金がかかるわけです。希望の部分はすごく大

きいし、いろいろなことが出てくるのは本当に素晴らしいことだと思います。でもそれが、特定の「あの子の」ではなく、「われわれの」といえるレベルになるとは、いったいどういうことなのか。

難病のバンクを始めるときに、企業からは「難病バンク、いいですね、やってください。われわれは興味もちませんが」とはつきり言われました。やはり企業はお金にならないことには手を出さないと感じました。でも逆に、難病の治療薬をもっと患者の多い一般疾患のほうに適用していくという動きもあるのです。そうなるものについては供給が確保される可能性もあります。

医療界全体あるいは医療経済全体の問題として考える必要があります。

確かに「治る」ということは素晴らしいことですが、それを一時的なスパイクのようにできるということで解決しない問題が多いのではないかと思います。あの子には治療できました、けど他の人には無理ですとなったときに、同じ病気の患者さん、ご家族がどう思われるかと考えてしまうのです。ましてやそうした例すらないという場合は、もっとつらいでしょう。自分と関係のない他人である患者の治癒が喜びとしてシェアできるような「システム」があれば、希望のとりえ方はすごく違ってくるように思います。すなわち、「治る」ことだけが希望ではないということです。

そういう中で、遺伝カウンセラーの大きな役割の一つである、「支えていく」ということがクローズアップされてくるのではないのでしょうか。

白井 今のお話からはちょっとずれるかもしれませんが、1990年代末に *Public Health* という米国雑誌で、遺伝医療の時代が始まったとき、医療はこれまでの医師-患者関係をベ

ースとしていた *medicine* から *public health* の視点へと切り替わったのではないかと指摘する論文を読んだことを思い出しました。

遺伝医療が疾病予防に向かう場合、医師-患者関係にもとづく個別医療から、あるポピュレーションを対象として疾患関連要因の同定や治療法の開発を考えるようになってきたことも確かです。

医師-患者関係にもとづく個別医療 (*medicine*) と集団を対象とする公衆衛生 (*public health*) というものの質的な違いを認めたいのでどう棲み分けていくのか。同じ「医療」という枠組みで括ったつもりでも、掘って立つ基盤が違っていることに気づくべきではないでしょうか。もちろん個別医療はこれからもずっと続いていくでしょうが、それとは質の異なったものが、重なり合いながら同時進行しているという気がします。

増井 ゲノム医療というのは個別化医療という言葉でとらえられているのです。

白井 実際は「孤立化」医療なのですが。

増井 そういう意味で、異に陥りやすいと思うのです。個別化医療が、実際には患者個人が切り離されているという医療にならないように努めることは重要だと考えています。

ゲノム医療というのは、*public health* という意味で人をつないでいると同時に、わざわざ住んでいるところから離れたところに相談に行ったり、治療法が見つからない難病をもった自分の子の医療の話を健康な子どもがたくさんいるところで聞くのはつらいというような中で、孤立化させずに、ともに生きる実感をもてる形を目指すべきではないかと思うのです。現実には難しいかもしれませんが。

白井先生に最後に発言いただいてまとまったような気がします。今日は本当にありがとうございました。（2014年7月1日）

# わたくしのものであって、 わたくしだけのものではない

近年の遺伝子検査の動きはめまぐるしい。2012年8月に報道があり2013年4月から臨床研究が開始されたNIPT（母体血による胎児の遺伝子検査）、2013年5月に公表された遺伝子検査にもとづく米国有名女優の予防的乳房の両側切除、2013年7月のACMG（米国臨床遺伝学会）の医療における遺伝子配列検査における偶発的所見の取り扱いに関するガイドライン、2013年11月のFDA（米国食品医薬品局）の23andMe（Google出資の遺伝子検査ベンチャー企業）への警告文、2013年12月の米国の生命倫理問題研究にかかわる大統領委員会の報告書（Anticipate and Communicate: Ethical Management of Incidental and Secondary Findings in the Clinical, Research, and Direct-to-Consumer Context）、同じ時期に、日本では2013年2月のヒトゲノム・遺伝子解析研究倫理指針の改正、また、本特集（増刊）でも各所で記載のあるDTC（direct to consumer）の遺伝子検査提供が盛んになっている。

本稿では本特集を組んだ経緯と、ここで語られている課題の、科学性に裏づけられた部分と、現実でおきていることとの関係について論考を試みる。

## 科学的な発見のもつ意味

二重らせん

"It has not escaped our notice that the specific pairing we have postulated immediately suggests a possible copying

mechanism for the genetic material"（「この特異的な対をなす構造〔リン酸の鎖を背骨にしてAT、CGが対をなす二重らせん構造〕が、直ちに遺伝物質の複製機構を示唆するものであるということにわれわれは気がついていないわけではない」と、ワトソンとクリックは論文の中で述べている<sup>1)</sup>）。

この発見がその後に続く分子生物学研究の端緒である。そして、本特集が取り上げた遺伝子検査のさまざまな課題の根底に位置する科学的な発見でもある。

その後、1970年代末から1980年代へかけてのがん遺伝子の研究により、がんが遺伝子の変異の積み重ねで発症する病気であることが明らかになった。1986年にヒトのがんの克服のためにヒトゲノムを全部解読するプロジェクトが提唱され<sup>2)</sup>、二重らせん構造の発見の50年を記念する行事として2003年、全ヒトゲノムの配列が公表された。そこから10年あまり、次世代シーケンサーが登場し、ゲノム解読技術の高速化と低価格化により、ゲノム研究や遺伝子検査の様相は大きく変化した。ただし、遺伝情報がヒトという動物種、人種、そして血縁者の中で共有されているという事実にもとづいて生まれる課題が解決されているわけではない。

現在の科学的な発見と技術の進歩に片足をおきながら、多様な分野において、踏み出そうとする地平はおぼつかない。ことによると底なし沼へと片足を突っ込んでいる。現在のゲノム研究の成果の普及は、その後の発展を支えるものなのか。また科学・技術から現実

## 増井 徹

慶應義塾大学医学部臨床遺伝学センター教授

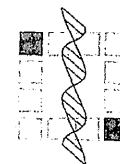
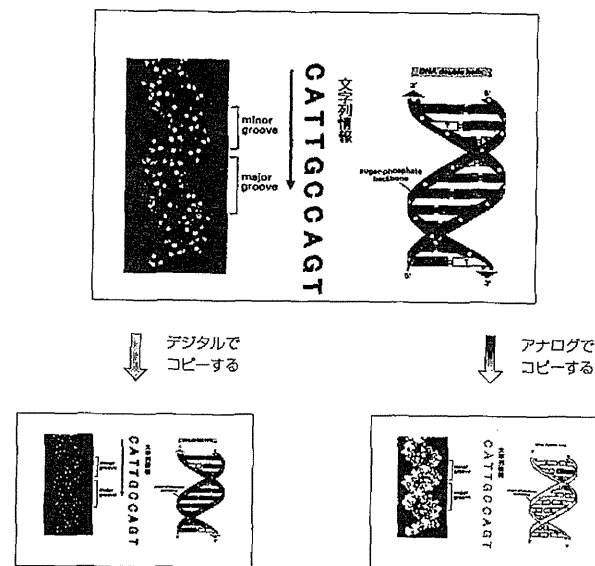


図1 コピーに強いデジタル情報



世界への実装へという営みのおぼつかなきは、どのような対処を必要としているのか。そのような疑問が今回の特集を企画したはじまりである。

## …… ゲノム情報の性質

ゲノム情報はATGCの4文字からなる文字列情報（デジタル情報）である。遺伝情報がデジタル情報であることには必然がある。それは、デジタル情報は複製（コピー）に強いという性質をもつからである。先の二重らせんの論文で述べられているように、コピー

され共有されるところに、遺伝情報を担うDNAの構造的な特徴が生きている。

中学生にゲノム情報の話をするために、実際に教科書にあるDNAの画像を取り込んで、それをデジタルコピー（電子ファイルのコンピュータ上でのコピー）とアナログコピー（印刷された紙媒体の光学コピー）にそれぞれ10回かけて結果を比べた。これほどの差が出るとは期待していなかったので、その違いに驚いた。図1に示すように、アナログコピーの劣化ははげしいが、デジタルコピーでは劣化はみられない。

DNAは遺伝物質として、1個の受精卵か



ら60兆個の細胞へと複製され、また、祖先から自分へ、そして子孫へと複製される。このような遺伝情報の複製の過程を考えると、遺伝情報がデジタル情報であることは、本質的な要請である。

#### …… デジタル情報の生む幻想

デジタル情報は、一つ、二つと数えることができるような数量的に明確な情報であり、科学研究に用いるのに適している。しかし、この明確さが生かされ、社会に受け入れられ、利用されていくためには、乗り越えなければならない幻想が存在する。それは、デジタル情報というゲノム情報の性質に起因すると私は考えている。

デジタル情報は明確であり比較することに優れている。実際に二人の人間の差を明確に相手に伝えることはむずかしい。しかし、ゲノム情報を比較すれば、「私はこの部分がAで、あなたはG」というように明確に記載することができる。また、その差異をほかの人たちに伝えることができる。しかし、ゲノム情報間の明確な違いが人体の生理現象で何を意味するかについては、明確ではないことが多い。

私とあなたの差をゲノム情報の差で示すことは、明確なレッテルを貼ることとなり、大多数が正常ということで、少数は異常として「差別」が生まれるのにそれほどの時間は必要としない。

平成24年（2012年）度の経済産業省の報告書は、「遺伝子検査を受けてみたいと考えている消費者（50名）の回答」を示している<sup>3)</sup>。

回答のトップ3は、「病気を発症前や早期に見つけてくれる検査」（29人）、「信頼性の高い検査結果」（21人）、「間違いのない絶対的な検査」（17人）となっている。ゲノム情報の利用という先端性の影響もある。「あなたの体質は〇〇〇である確率が△%」という形だといわれている。「△%」という形は科学的にみえる。そして、いろいろな確からしさの段階が示されているが、市民の期待は現実のゲノム研究の進歩を超えている。ゲノム情報の明確さと人の健康の曖昧さのあいだの適切な距離を測ることが重要となる。

#### …… ゲノム情報の利用可能範囲の認識

たとえばDTCなどで明らかになるゲノム情報は別の使い道もある。

菅野氏が本特集の論文で述べているが、DTCのパッケージを知的な贈り物として利用することが米国ではやっているという。家族でDTCを受けることは、親子鑑定のできるゲノム情報を利用することである。その情報を利用して親子鑑定をするアプリケーションをつくることもできるだろう。かかわっている企業自体がそのことを意識していない様子が気になる。

また、私たちはだれでも数十から百を超える、遺伝病の原因となる変異をもっている。実際に結婚に際して、子どもでそれらの変異が重ならないように、変異情報の提出が常識となるような「優生思想の社会」について、私たちはどのように考えるだろうか。わたくし（筆者）自身、『優生学と人間社会』<sup>4)</sup>を読んだときの、人がより良く生きたいという思



いをもつ以上、優生学的考え方からは抜けられないのではないかという絶望的な思いを思いつく。

#### …… 私たちは何のために考えるのか

「現代のわれわれの生きる社会のシステムが、何か根本から異なった理念に導かれるような体制によっておきかえられるべきものであるならば、このシステムの具体的な矛盾や欠陥についてつきつめて考えておくということは、それほど意味のあることではないということになるだろう」と見田宗介は述べている<sup>5)</sup>。

遺伝子検査、NIPT、DTCなどのゲノム情報の利用を考えると、現在の方向性が根本から変化することはないと考える。ただ、次に述べる米国の動きから示されるように、より良い方向へと向かうために、何に重点をおくかが重要となる。「〈自由な社会〉という理念をシステムの原理として手放すことなく」進むことを目指したい。

#### …… 米国の事例

2013年11月にFDAは23andMeに対して警告文を出し、検査キットの販売が停止された。そして、現在もFDAの許可はおりていない<sup>6)</sup>。一方で、NIH（米国国立衛生研究所）は2014年7月に、23andMeに対して約1億4000万円の研究助成をすることを明らかにした<sup>7)</sup>。重要な点は、企業としてpeer review journalに新しい研究結果を公表することであろう。

DTCにおけるゲノム情報の解釈の根拠を明らかにすることで、現在進められている証拠にもとづく医療（EBM）と同様に、公正な評価のもとでこの分野の科学的検証にもとづく発展を期待していると考えられる。

\*

本稿で論じてきたゲノム情報の共有性は「わたくしのものであって、わたくしだけのものではない」と表現できると考える。これは、現実味のない夢物語のように思われるかもしれない。しかし、実際には多くの場面でこの考え方が生きている。

たとえば、特許は排他的占有と考えられる。しかし、このシステムは、有用な発明を明細書により情報共有し、その見返りとして公開した者に占有権を与えるのである。

科学研究では研究成果をpeer reviewを通じて知識として共有する。それは研究成果を「わたくしのものであって、わたくしだけのものではない」とする営為である。私は科学研究を、その人間的な側面も含めて、「自由な社会」をつくるための手がかりと考えている。そして、ゲノム情報の流通を通じて、研究者、研究参加者を含めた社会が「わたくしのものであって、わたくしだけのものではない」という考えを体得することで、より豊かなものになると考えている。

#### 謝 辞

本特集を組むにあたって、菅野純夫氏、齋藤加代子氏との相談から始まり、多くの方がたの協力を得ることができました。お忙しい中での協力いただいたことを心から感謝いたします。



〈参考文献〉

- 1) Watson J, Click F : Molecular structure of nucleic acids. Nature 171(4356) : 737-738, 1953
- 2) Dulbecco R : A turning point in cancer research: sequencing the human genome. Science 231(4742) : 1055-1056, 1986
- 3) 株式会社三菱化学テクノリサーチ (委託元：経済産業省) : 平成24年度中小企業支援調査 (個人遺伝情報保護の環境整備に関する調査) [(遺伝子検査ビジネスに関する調査) 報告書] [2013年2月]. [http://www.meti.go.jp/policy/mono\\_info\\_service/mono/bio/24idenshibizinesu.pdf](http://www.meti.go.jp/policy/mono_info_service/mono/bio/24idenshibizinesu.pdf)
- 4) 米本昌平, 棚島次郎, 松原洋子, 市野川容孝 : 優生学と人間社会. 講談社現代新書, 2000
- 5) 見田宗介 : 現代社会の理論. 岩波新書, 1996
- 6) FDA : Inspections, Compliance, Enforcement, and Criminal Investigations. <http://www.fda.gov/oc/ceci/enforcementactions/warningletters/2013/ucm376296.htm>
- 7) 23andMeMedia : Press Releases "23andMe Scientists Receive More Than \$500,000 In Funding from the National Institutes of Health". <http://mediacenter.23andme.com/press-releases/23andme-scientists-receive-more-than-500000-in-funding-from-the-national-institutes-of-health/>

(ますい・とおる/ヒト生体資源学)

臨床医が語る

最新の脳科学が解明  
認知症の

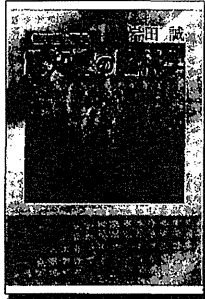
## 認知症の脳科学

岩田 誠 / 著

認知症になりにくい方法とは？  
認知症になっても幸せに暮らす方法とは？  
また、忘却という働きがなぜ重要なのか？  
本人の不安や、家族や介護者の疑問や困難を解決する深い  
智恵とヒントにあふれた本。

もくじ


- 第一話 脳と記憶とアルツハイマー病
- 第二話 認知症のいろいろ
- 第三話 「忘れる」という脳の働きについて
- 第四話 私が見てきた脳と記憶についての研究の歩み



◆好評発売中 / 本体1,800円＋税 / 四六判 / ISBN978-4-535-98319-9

〒170-8474 東京都豊島区南大塚3-12-4  
ご注文は日本評論社サービスセンターへ

TEL : 03-3987-8621 / FAX : 03-3987-8590  
TEL : 049-274-1780 / FAX : 049-274-1788

 日本評論社  
<http://www.nipponyo.co.jp/>

# Blood Pressure, Low-Density Lipoprotein Cholesterol, and Incidences of Coronary Artery Disease and Ischemic Stroke in Japanese: The Suita Study

Rumi Tsukinoki,<sup>1</sup> Tomonori Okamura,<sup>2</sup> Makoto Watanabe,<sup>3</sup> Yoshihiro Kokubo,<sup>3,4</sup> Aya Higashiyama,<sup>5</sup> Kunihiro Nishimura,<sup>4</sup> Misa Takegami,<sup>4</sup> Yoshitaka Murakami,<sup>6</sup> Akira Okayama,<sup>7</sup> and Yoshihiro Miyamoto<sup>3,4</sup>

## BACKGROUND

Blood pressure (BP) and low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) are risk factors for coronary artery disease (CAD) and ischemic stroke. However, the hazards of their coexistence are not fully understood in Asian populations. We investigated whether the relationship between BP and cardiovascular disease (CVD) outcomes are modified by LDL-C level in a Japanese population.

## METHODS

Individuals aged 30–79 years ( $n = 5,151$ ) were classified into 6 groups according to LDL-C levels ( $<140$  and  $\geq 140$  mg/dL or lipid medication) and BP levels (optimal BP, prehypertension, and hypertension; reference: low LDL-C and optimal BP). Hazard ratios (HRs) were calculated after adjusting for age, high-density lipoprotein cholesterol, diabetes, smoking status, and alcohol consumption. The effect modification of LDL-C on BP–CVD association was assessed using likelihood ratio tests.

## RESULTS

There were 264 CAD and 215 ischemic stroke events during 13 years of follow-up. With low LDL-C, the HRs of prehypertension and

hypertension for CAD were 2.01 and 4.71, respectively. Similar trends of HRs were observed with high LDL-C (optimal BP = 2.09, prehypertension = 3.45, hypertension = 5.94). However, the HRs for ischemic stroke did not differ between normal and high LDL-C levels at the same BP level. The apparent effect modification of LDL-C was not observed in the BP–CVD association in either CAD ( $P = 0.48$ ) or ischemic stroke ( $P = 0.39$ ).

## CONCLUSIONS

The HRs for CAD in prehypertensive and hypertensive groups were higher than those in the optimal BP group at the same LDL-C levels in a Japanese population; however, there was no statistical effect modification of LDL-C on the BP–CAD association.

**Keywords:** Asian; blood pressure; cohort study; coronary artery disease; hypertension; incidence; ischemic stroke; low-density lipoprotein cholesterol; Suita Study.

doi:10.1093/ajh/hpu059

Cardiovascular disease is a leading cause of mortality and morbidity in Asian countries.<sup>1</sup> Elevated blood pressure (BP)<sup>1–5</sup> and hypercholesterolemia<sup>1,6–10</sup> are well-established independent cardiovascular risk factors. Moreover, the combination of these risk factors is a better predictor of the risk of cardiovascular disease in Western populations.<sup>11,12</sup> In Japan, the Japan Lipid Intervention Trial (J-LIT) study showed that Japanese hypercholesterolemia patients with high systolic BP (SBP;  $\geq 130$  mm Hg) and high total cholesterol

levels ( $\geq 220$  mg/dl) treated with low-dose simvastatin had an increased risk of cardiovascular disease events.<sup>13</sup> In Asia, the Asia Pacific Cohort Studies Collaborations (APCSC) demonstrated that the combination of high SBP ( $\geq 130$  mm Hg) and high total cholesterol ( $\geq 212$  mg/dl) increased the risks of fatal and nonfatal cardiovascular disease among both Western and Asian populations.<sup>14</sup> However, the J-LIT and APCSC studies have some drawbacks, including relatively short follow-up periods (mean follow-up period

Correspondence: Rumi Tsukinoki (rumitsukinoki@gmail.com).

Initially submitted December 5, 2013; date of first revision December 31, 2013; accepted for publication March 2, 2014.

<sup>1</sup>Department of Public Health Nursing, Osaka Medical College, Takatsuki, Osaka, Japan; <sup>2</sup>Department of Preventive Medicine and Public Health, Keio University, Tokyo, Japan; <sup>3</sup>Department of Preventive Cardiology, National Cerebral and Cardiovascular Center, Osaka, Japan; <sup>4</sup>Department of Preventive Medicine and Epidemiologic Informatics, National Cerebral and Cardiovascular Center, Osaka, Japan; <sup>5</sup>Department of Environmental and Preventive Medicine, Hyogo College of Medicine, Nishinomiya, Hyogo, Japan; <sup>6</sup>Department of Medical Statistics, Shiga University of Medical Science, Otsu, Shiga, Japan; <sup>7</sup>First Institute of Health Service, Japan Anti-Tuberculosis Association, Tokyo, Japan.

© American Journal of Hypertension, Ltd 2014. All rights reserved. For Permissions, please email: journals.permissions@oup.com

of approximately 6 years) and lipid profiles based on total cholesterol and not low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C). Furthermore, the J-LIT study was a patient-based clinical trial,<sup>13</sup> and the APCSC study<sup>14</sup> did not exclusively involve Asian populations, which have a higher incidence of stroke and lower incidence of coronary artery disease (CAD) than Western populations.<sup>1</sup>

The purpose of our study was to examine whether the relationship between BP and CVD outcomes (CAD and ischemic stroke) is modified by LDL-C levels in a community-based cohort study in a Japanese population.

## METHODS

### Population

The Suita Study, a cohort study evaluating cardiovascular disease risk in an urban Japanese population, was established in 1989. This cohort study has been extensively used to evaluate risk factors associated with the incidences of CAD and stroke.<sup>4,15-18</sup> The details of this study have been described previously.<sup>4,15-18</sup> Briefly, 6,483 men and women aged 30-79 years underwent a baseline survey at the National Cerebral and Cardiovascular Centre (Japan) between September 1989 and March 1994. Subjects older than 80 years were excluded because it remains unconfirmed whether LDL-C is a risk factor for cardiovascular disease in the elderly population (aged  $\geq 80$  years).<sup>19</sup> A total of 1,332 participants were excluded for the following reasons: history of CAD or stroke ( $n = 208$ ); loss to follow-up ( $n = 535$ ); lack of participation in the baseline survey ( $n = 78$ ); nonfasting visit ( $n = 239$ ); triglyceride level  $>400$  mg/dl ( $n = 86$ ); LDL-C  $\leq 0$  ( $n = 1$ ); missing total cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), or triglyceride data ( $n = 30$ ); aged  $\geq 80$  years ( $n = 12$ ); and other missing data ( $n = 145$ ). Therefore, data from the remaining 5,151 participants (men:  $n = 2,399$ ; women:  $n = 2,752$ ) were included in our analysis.

This study was approved by the institutional review board of the National Cerebral and Cardiovascular Centre. Informed consent was obtained from all participants by health professions at the baseline examination. The collected data were anonymized.

### Baseline examination

Blood samples were collected at the National Cerebral and Cardiovascular Centre after the participants had fasted for at least 10 hours. The samples were immediately centrifuged, and a routine blood examination that included serum total cholesterol, HDL-C, triglyceride, and glucose levels was performed. LDL-C was estimated for both men and women using the Friedewald formula.<sup>20</sup> Participants with triglyceride levels  $>400$  mg/dl were excluded because LDL-C estimates are inaccurate among such persons.<sup>19,21,22</sup>

BP was measured by well-trained physicians using a standard mercury sphygmomanometer. After the participant had been in the seated position for 5 minutes, BP was measured 3 times on the right arm, and the average of the second and third measurements was used in the analyses to avoid bias due to white coat hypertension. Because HbA1c data from

before 1995 were unavailable, diabetes was defined according to the American Diabetes Association 2013 guidelines as a fasting serum glucose level  $\geq 126$  mg/dl, the use of diabetes medication, or both.<sup>23,24</sup> Height and weight were measured while the subjects wore socks and light clothing. Public health nurses obtained information about smoking status, alcohol consumption, and medical history of the participants.

The information about smoking and alcohol consumption have been reported previously.<sup>4,15-18</sup> Well-trained nurses obtained information on smoking and alcohol consumption. Smoking status was classified as never, ex-smoker, or current smoker. If a participant responded yes to "current smoker," the number of cigarettes smoked per day was ascertained. Alcohol consumption was categorized as never drinker, ex-drinker, or current drinker (i.e.,  $>1$  time per week).

### Endpoint determination

The endpoint determination in the Suita Study has been described previously.<sup>4,15-18</sup> The Suita Study is an ongoing cohort study, and the latest endpoint determination was performed on 31 December 2007. The endpoints in our follow-up study were as follows: (i) the date of the first CAD or stroke event, (ii) the date of death, (iii) the date of leaving Suita City, and (iv) 31 December 2007.

The first step in the CAD and stroke survey involved checking the health status of all participants at biennial clinical visits every 2 years and through annual questionnaires sent by mail or administered by telephone. The second step involved the review of the in-hospital medical records of participants suspected of having had CAD or stroke; the reviews were performed by registered hospital physicians or research physicians blinded to the baseline information. The diagnosis of stroke was based on the US National Survey of Stroke criteria.<sup>25</sup> Stroke subtypes, including ischemic stroke, intracerebral hemorrhage, and subarachnoid hemorrhage, were diagnosed on the basis of computed tomography, magnetic resonance imaging, or autopsy results. Definite and probable acute myocardial infarction were defined according to the criteria of the Monitoring Trends and Determinants of Cardiovascular Disease (MONICA) Project.<sup>26</sup> In addition to acute myocardial infarction, the criteria for CAD diagnosis included sudden cardiac death within 24 hours from symptom onset or CAD followed by coronary artery bypass or angioplasty. Furthermore, myocardial infarction and stroke fatalities were recorded by searching for systematic death certificates.

### Statistical analysis

BP was categorized into 3 groups; optimal BP (SBP  $<120$  mm Hg and diastolic blood pressure (DBP)  $<80$  mm Hg), prehypertension (SBP = 120-139 mm Hg, DBP = 80-89 mm Hg, or both), and hypertension (SBP  $\geq 140$  mm Hg, or DBP  $\geq 90$  mm Hg, or the use of antihypertensive agents). LDL-C was categorized into 2 groups; normal (LDL-C  $<140$  mg/dl) or high (LDL-C  $\geq 140$  mg/dl or lipid medication) according to the diagnostic criteria for screening of the Japan Atherosclerosis Society Guidelines for Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Diseases.<sup>19</sup>

This guideline has set the cutoff point of LDL-C to 140 mg/dl as diagnostic criteria of dyslipidemia. Using the abovementioned BP and LDL-C categories, combinations of BP and LDL-C (3 × 2 groups) were made to estimate hazard ratios (HRs) with optimal BP and normal LDL-C as the reference group. Analysis of variance and the Bonferroni test were used to compare continuous variables, and the  $\chi^2$  test was used to compare dichotomous variables.

Sex-stratified Cox proportional hazard models, accounting for different baseline hazards in men and women, were used to estimate the HRs of the combination of BP and LDL-C on cardiovascular disease outcomes. Age, HDL-C, smoking status, alcohol consumption, and diabetes were included in the models as confounders. For the primary analysis, HRs and 95% confidence intervals (CIs) were estimated for CAD and stroke events by analyzing BP as a categorical variable within each LDL-C group. Moreover, the association between BP and LDL-C was examined by comparing the HRs for CAD and stroke events across the 6 groups, adjusting for age, HDL-C, diabetes, smoking status, and alcohol consumption. The interaction between BP and LDL-C on cardiovascular outcomes was assessed using likelihood ratio tests.<sup>27</sup> The level of significance was set at  $P < 0.05$ . All statistical analyses were performed using STATA release 12 (Stata Corp LP, College Station, TX).

## RESULTS

Overall, 5,151 individuals (men:  $n = 2,399$ ; women:  $n = 2,752$ ) were analyzed. Table 1 shows the baseline characteristics of groups with BP and LDL-C combination in men. In both LDL-C groups, men with hypertension had the highest mean age, body mass index, and fasting blood glucose, as well as the most cases of diabetes and medications. There were fewer current drinkers in the high LDL-C group than the normal LDL-C group ( $P < 0.001$ ). Moreover, there were more current smokers in the normal LDL-C group than the high LDL-C group ( $P < 0.001$ ).

Table 2 shows the means and prevalence of baseline characteristics with respect to BP and LDL-C groups in women. As with the men, in both LDL-C groups, women with hypertension had the highest mean age, body mass index, and fasting blood glucose, as well as the most cases of diabetes and medications. There were fewer current drinkers in the high LDL-C group than the normal LDL-C group ( $P < 0.001$ ). Moreover, there were more current smokers in the normal LDL-C group than in high LDL-C group ( $P < 0.001$ ).

The associations of alcohol consumption and smoking status with LDL-C levels were similar in both sexes. In addition, the rates of current smokers and drinkers were obviously higher in men than women (Tables 1 and 2).

During the 13-year follow-up (total = 67,287 person-years), 164 CAD cases (men:  $n = 110$ ; women:  $n = 54$ ) and 215 stroke cases (ischemic:  $n = 126$ ; hemorrhagic:  $n = 48$ ; subarachnoid hemorrhage:  $n = 22$ ; and unclassified stroke:  $n = 19$ ) were documented. The adjusted HRs for CAD in hypertension were highest in both the normal and the high LDL-C groups. The high HRs were observed as both BP and LDL-C upgraded in CAD (Figure 1). In

the high LDL-C group, the HRs of CAD with optimal BP, prehypertension, and hypertension were 2.09 (95% CI = 0.88–4.98), 3.45 (95% CI = 1.59–7.51), and 5.94 (95% CI = 2.88–12.27), respectively. In the normal LDL-C group, the HR of CAD with prehypertension (2.01; 95% CI = 0.92–4.42) was almost the same as those with optimal BP and high LDL-C, whereas the HR with hypertension (2.95; 95% CI = 1.45–5.9) was significantly higher (Figure 1). The HR for ischemic stroke was 2.70 (95% CI = 1.37–5.35) in the hypertension and normal LDL-C group and 2.95 (95% CI = 1.47–5.90) in the hypertension and high LDL-C group. No apparent interaction between BP and LDL-C was detected with either CAD ( $P = 0.48$ ) or ischemic stroke ( $P = 0.39$ ).

These results have almost no differences when medication use (lipid-lowering medicine and BP-lowering medicine) is not considered the BP and LDL classification.

## DISCUSSION

This study showed that the HRs for CAD in prehypertensive and hypertensive groups were higher than those in the optimal BP group at the same LDL-C levels in the Japanese population; however, 95% CIs for these groups almost overlapped, and no apparent modification by LDL-C was observed in the BP-CVD relationship. Furthermore, the HRs for ischemic stroke were not different between normal and higher LDL-C levels at the same BP levels.

Our results support the results from the APCSC, which demonstrated that the combination of elevated BP and elevated total cholesterol increases the risks of fatal and non-fatal cardiovascular disease in Asian, Australian, and New Zealand populations.<sup>14</sup> The APCSC showed that cardiovascular disease events are particularly increased in individuals with SBP  $\geq 130$  mm Hg and the highest total cholesterol levels ( $\geq 212$  mg/dl). Furthermore, the relative risk of cardiovascular disease events in individuals with an SBP of 130–144 mm Hg and total cholesterol levels of 212–241 mg/dl is similar to that of individuals with an SBP of 145–159 mm Hg and total cholesterol levels  $< 212$  mg/dl. The J-LIT study, which was an observational study among Japanese patients that investigated the relationship between total cholesterol and BP on cardiovascular disease, also found that the relative risk of cardiovascular disease events was significantly higher in patients with poorly controlled hypercholesterolemia patients (total cholesterol  $> 220$  mg/dl), prehypertension (SBP = 130–139 mm Hg; DBP = 80–89 mm Hg), and hypertension (SBP  $> 140$  mm Hg; DBP  $> 90$  mm Hg) compared with the reference group (SBP  $< 130$  mm Hg; DBP  $< 80$  mm Hg).<sup>13</sup> Thus, our findings are concordant with those of the APCSC and J-LIT studies. However, it should be emphasized that our study cohort consisted exclusively of a general Asian population in contrast with the APCSC. In addition, hypercholesterolemia patients in the J-LIT study were treated with low-dose simvastatin.

The HRs for ischemic stroke did not differ between the normal and high LDL-C groups at the same BP levels. However, most cohort studies in Japan report that total cholesterol and LDL-C are not risk factors for total stroke<sup>28</sup> despite their



**Table 1.** Baseline characteristics of women with respect to blood pressure and serum low-density lipoprotein categories in men

	Normal LDL-C						High LDL-C						P value
	Optimal BP		Prehypertension		Hypertension		Optimal BP		Prehypertension		Hypertension		
No.	543		593		491		232		269		271		
Age, y	49.5	(13.2)	54.8	(13.2)**	61.3	(11.4)**	52.4	(12.5)*	56.2	(11.5)**	60.7	(10.8)**	<0.001
Systolic blood pressure, mm Hg	107.6	(7.5)	126.1	(7.3)**	150.8	(17.6)**	108.3	(7.4)*	126.3	(7.7)**	149.3	(16)**	<0.001
Diastolic blood pressure, mm Hg	67.9	(7)	67.9	(7)**	90.1	(10.6)**	69.3	(6.3)	79.5	(6.8)**	90.1	(10.3)**	<0.001
LDL-C, mg/dl	108.7	(20.5)	109.2	(20.7)*	108.6	(21.6)**	159.9	(18.5)**	159.8	(19.4)**	161.5	(22.5)**	<0.001
Fasting blood glucose, mg/dl	96.5	(13)	100.6	(17.8)*	102.6	(19.4)**	98.0	(20.7)**	102.9	(22.7)**	104.2	(21.2)**	<0.001
Body mass index, kg/m <sup>2</sup>	21.8	(2.7)	22.7	(2.7)**	23.1	(3)**	22.6	(2.5)*	23.3	(2.6)**	23.8	(2.7)**	<0.001
Diabetes, %	3.5		5.4		7.9		3.4		4.8		10		0.004
Medication for hypertension, %	0		0		49.7		0		0		34.3		
Medication for hypercholesterolemia, %	0		0		0		2.6		5.6		8.5		
Medication for diabetes, %	0.9		2		2		1.3		1.9		5.2		0.001
Smoking, %													<0.001
Current smoker	60.6		49.7		43.6		32.8		44.2		41.7		
Ex-smoker	22.7		29.3		36.9		67.8		32.7		40.6		
Never smoker	16.8		20.9		19.6		43.3		23		17.7		
Alcohol consumption, %													<0.001
Current drinker	74.2		78.8		79.6		65.1		72.9		73.1		
Ex-drinker	2.2		3.9		3.1		3.9		4.8		6.6		
Never drinker	23.6		17.4		17.3		31		22.3		20.3		

Age, systolic blood pressure, diastolic blood pressure, low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), fasting blood glucose, and body mass index were analyzed by analysis of variance. The percentages of diabetes, medication for hypertension, medication for hypercholesterolemia, medication for diabetes, smoking, and alcohol consumption were analyzed by the  $\chi^2$  test. Data are expressed as mean (SD) or percentages. Optimal BP: systolic blood pressure <120 mm Hg and diastolic blood pressure <80 mm Hg. Prehypertension: systolic blood pressure 120–139 mm Hg or diastolic blood pressure 80–89 mm Hg. Hypertension: systolic blood pressure  $\geq$ 140 mm Hg, diastolic blood pressure  $\geq$ 90 mm Hg, or the use of antihypertensive medication. Normal LDL-C: fasting LDL-C <140 mg/dl. High LDL-C: fasting LDL-C  $\geq$ 140 mg/dl or the use of medication for hypercholesterolemia. Diabetes: fasting plasma glucose  $\geq$ 126 mg/dl or the use of antidiabetic medication.

Abbreviations: BP, blood pressure; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol.

\* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.001$ : Bonferroni test (with normal LDL-C and optimal BP as the reference).

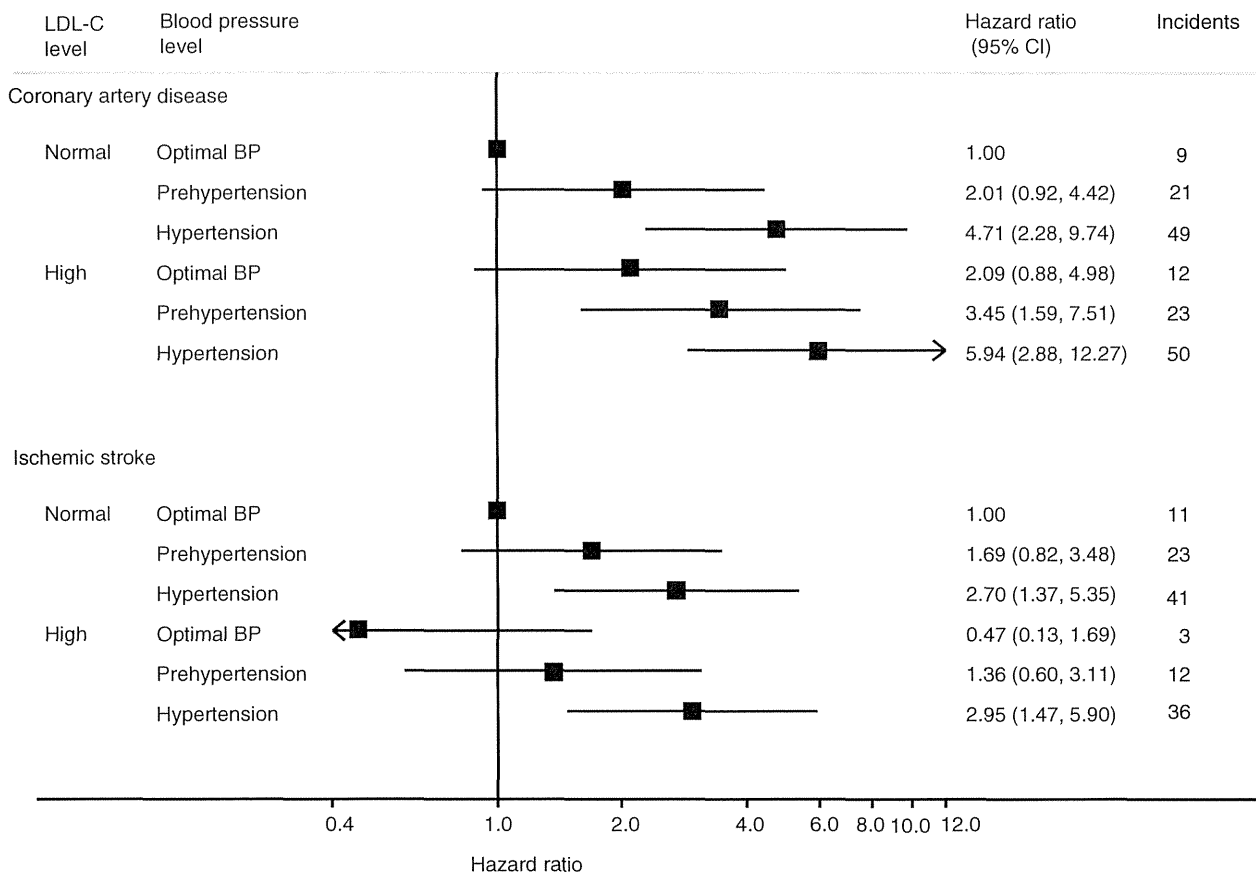
**Table 2.** Baseline characteristics of women with respect to blood pressure and serum LDL-C categories in women

	Normal LDL-C						High LDL-C			P value			
	Optimal BP		Prehypertension		Hypertension		Optimal BP		Prehypertension		Hypertension		
No.	837		427		311		364		403	410			
Age, y	44.9	(11.3)	53.2	(12.4)**	61.9	(10.4)**	53.3	(10.8)**	57.9	(10.1)**	62.5	(8.9)**	<0.001
Systolic blood pressure, mm Hg	104.8	(8.1)	126.3	(7.1)**	151.8	(16.9)**	106.9	(7.5)	127.5	(6.8)**	151.4	(16.6)**	<0.001
Diastolic blood pressure, mm Hg	66	(6.6)	77.4	(6.8)**	86.3	(11.2)**	67	(6.8)	77.7	(7)**	86.8	(11.3)**	<0.001
LDL-C, mg/dl	108.9	(19.4)	114.2	(18.2)	115.4	(18.1)	163.3	(23.6)**	167.2	(26.6)**	168	(26.3)**	<0.001
Fasting blood glucose, mg/dl	91.3	(8.3)	96.2	(14.7)**	100.1	(20.5)**	93.5	(11.4)	98.6	(22.7)**	101.9	(18.3)**	<0.001
Body mass index, kg/m <sup>2</sup>	20.9	(2.65)	22.2	(3.03)**	23.2	(3.81)**	21.7	(2.82)*	22.9	(3.08)**	23.8	(3.43)**	<0.001
Diabetes, %	1.2		2.3		6.1		1.4		4.5		6.3		<0.001
Medication for hypertension, %	0		0		37.6		0		0		39.3		
Medication for hypercholesterolemia, %	0		0		0		3.6		5.2		7.6		
Medication for diabetes, %	0.6		0.9		2.3		0.5		1.5		2		0.09
Smoking, %													<0.001
Current smoker	16.4		9.8		8.7		13.7		10.2		7.6		
Ex-smoker	3.8		3.5		2.3		2.7		3.2		5.6		
Never smoker	79.8		86.7		89.1		83.5		86.6		86.8		
Alcohol consumption, %													<0.001
Current drinker	41.1		33		29.3		26.1		29.3		27.8		
Ex-drinker	2		1.6		1.9		1.6		1.7		1.7		
Never drinker	56.9		65.3		68.8		72.3		69		70.5		

Age, systolic blood pressure, diastolic blood pressure, low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), fasting blood glucose, and body mass index were analyzed by analysis of variance. The percentages of diabetes, medication for hypertension, medication for hypercholesterolemia, medication for diabetes, smoking, and alcohol consumption were analyzed by the  $\chi^2$  test. Data are expressed as mean (SD) or percentages. Optimal BP: systolic blood pressure <120 mm Hg and diastolic blood pressure <80 mm Hg. Prehypertension: systolic blood pressure 120–139 mm Hg or diastolic blood pressure 80–89 mm Hg. Hypertension: systolic blood pressure  $\geq$ 140 mm Hg, diastolic blood pressure  $\geq$ 90 mm Hg, or the use of antihypertensive medication. Normal LDL-C: fasting LDL-C <140 mg/dl. High LDL-C: fasting LDL-C  $\geq$ 140 mg/dl or the use of medication for hypercholesterolemia. Diabetes: fasting plasma glucose  $\geq$ 126 mg/dl or the use of antidiabetic medication. When mean body mass index was examined in women, there were 836 women with normal blood pressure and normal LDL-C.

Abbreviation: BP, blood pressure.

\* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.001$ : Bonferroni test (with normal LDL-C and optimal BP as the reference).



**Figure 1.** Hazard ratios (HRs) for coronary artery disease and stroke by blood pressure (BP) group with respect to low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C; mg/dl) categories adjusted for age, high-density lipoprotein cholesterol, diabetes, smoking status, and alcohol consumption. ■ indicate HR estimates; — indicate 95% confidence intervals (CIs) by Cox proportional hazard model stratified by sex. The reference group had optimal BP (systolic BP <120 mm Hg and diastolic BP <80 mm Hg) and normal LDL-C levels (LDL-C <140 mg/dl).  $P = 0.48$  for CAD;  $P = 0.39$  for ischemic stroke.

weak association with ischemic stroke.<sup>29</sup> Given these contradictory results between clinical trials and cohort studies, the effects of statins on the prevention of stroke should be interpreted cautiously. Several studies report cholesterol-lowering statins are beneficial for the prevention of stroke in hypertensive patients.<sup>30,31</sup> The post hoc analysis of the Management of Elevated Cholesterol in the Primary Prevention Group of Adult Japanese study revealed that pravastatin effectively reduced the incidence of cardiovascular disease, particularly ischemic stroke, in individuals with both hypertension and mildly elevated cholesterol.<sup>30</sup> Meanwhile, the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial–Lipid Lowering Arm showed that atorvastatin significantly reduces CAD, stroke, and cardiovascular disease even in hypertensive patients without dyslipidemia.<sup>31</sup> Although there have been numerous clinical trials for statin therapy, the primary endpoint of these studies was CAD, with ischemic stroke as the secondary endpoint. Furthermore, statins have pleiotropic effects that help prevent cardiovascular disease, including anti-inflammatory effects, improved vascular endothelial function, and plaque stabilization. These factors may explain the significant discrepancy between cohort studies and clinical trials with respect to the efficacy of statins in stroke prevention. Therefore, further investigation is required to clarify

the role of statin therapy in stroke prevention. However, BP management should be the first priority in ischemic stroke prevention irrespective of LDL-C level.

Our study used a stratified Cox model that included 3 BP and 2 LDL-C categories, as well as their interaction terms and confounders. This combined model is statistically appropriate for the investigation of interactions between risk factors and disease outcomes. Furthermore, LDL-C and hypertension, which were the main targets of this study, and the abovementioned confounding factors encompass all major risk factors in the Framingham risk score,<sup>22</sup> the European SCORE chart,<sup>21</sup> and the Japanese Atherosclerosis Society risk chart<sup>19</sup> for predicting future coronary events.

We found that the HRs for CAD in high LDL-C group were higher than those in normal LDL-C at the same BP levels in the Japanese population. However, the apparent effect modification of LDL-C was not detected in the relation between BP and CAD. There are 3 possibilities to explain these results; no interaction, low statistical power, and bias. Our results suggested that BP and LDL-C were mutually independent risk factors and no interaction exist between them. This result was not as similar to other previous studies, and explanations were needed to claim the independence. A second possibility is that lack of statistical power induces

the results; a very small number of events was assigned in each category. The third possibility is that the single assessment of BP and LDL-C at the baseline survey and the fact that we did not evaluate the longitudinal trend for each risk factor may have underestimated the relationship between these conditions and CAD because of regression dilution bias.<sup>32</sup> All of these misclassification diluted the HRs and made the effect modification obscure. We are not quite sure which is the correct answer for this issue, but we believe our description of the BP, LDL-C, and CAD relationship among an Asian population gives important insight to future epidemiological studies.

In conclusion, to the best of our knowledge, this study is the first epidemiological study to examine the combined association between BP and LDL-C on the incidences of cardiovascular disease subtypes in an Asian population only. The results show that risk for CAD due to hypertension or prehypertension in the high LDL-C group was higher than those in the normal LDL-C group, although there were no statistical interaction between BP and LDL-C. Accordingly, BP and LDL-C should be managed for the early prevention of CAD in Japanese and other Asian individuals with hypertension, prehypertension, and high LDL-C levels. Furthermore, large-scale epidemiological studies should carefully assess the association between BP and LDL-C with the incidence of cardiovascular disease subtypes among Asian populations.

## ACKNOWLEDGMENTS

This work was supported by the Intramural Research Fund of the National Cerebral and Cardiovascular Center (22-4-5). This work was also supported by a Health and Labour Sciences Research Grant (H23-Junkankitou (Seisyu)-Ippan-005) from the Ministry of Health, Labour, and Welfare, Japan.

## DISCLOSURE

The authors declared no conflict of interest.

## REFERENCES

1. Ueshima H, Sekikawa A, Miura K, Turin TC, Takashima N, Kita Y, Watanabe M, Kadota A, Okuda N, Kadowaki T, Nakamura Y, Okamura T. Cardiovascular disease and risk factors in Asia: a selected review. *Circulation* 2008; 118:2702–2709.
2. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R; Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002; 360:1903–1913.
3. Lawes CM, Bennett DA, Parag V, Woodward M, Whitlock G, Lam TH, Suh I, Rodgers A; Asia Pacific Cohort Studies Collaboration. Blood pressure indices and cardiovascular disease in the Asia Pacific region: a pooled analysis. *Hypertension* 2003; 42:69–75.
4. Kokubo Y, Kamide K, Okamura T, Watanabe M, Higashiyama A, Kawanishi K, Okayama A, Kawano Y. Impact of high-normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease in a Japanese urban cohort: the Suita study. *Hypertension* 2008; 52:652–659.
5. Fujiyoshi A, Ohkubo T, Miura K, Murakami Y, Nagasawa SY, Okamura T, Ueshima H; Evidence for Cardiovascular Prevention from Observational Cohorts in Japan (EPOCH-JAPAN) Research Group. Blood pressure categories and long-term risk of cardiovascular disease according to age group in Japanese men and women. *Hypertens Res* 2012; 35:947–953.
6. Lewington S, Whitlock G, Clarke R, Sherliker P, Emberson J, Halsey J, Qizilbash N, Peto R, Collins R; Prospective Studies Collaboration. Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55,000 vascular deaths. *Lancet* 2007; 370:1829–1839.
7. Okamura T. Dyslipidemia and cardiovascular disease: a series of epidemiologic studies in Japanese populations. *J Epidemiol* 2010; 20:259–265.
8. Zhang X, Patel A, Horibe H, Wu Z, Barzi F, Rodgers A, MacMahon S, Woodward M; Asia Pacific Cohort Studies Collaboration. Cholesterol, coronary heart disease, and stroke in the Asia Pacific region. *Int J Epidemiol* 2003; 32:563–572.
9. Patel A, Woodward M, Campbell DJ, Sullivan DR, Colman S, Chalmers J, Neal B, MacMahon S. Plasma lipids predict myocardial infarction, but not stroke, in patients with established cerebrovascular disease. *Eur Heart J* 2005; 26:1910–1915.
10. Nagasawa SY, Okamura T, Iso H, Tamakoshi A, Yamada M, Watanabe M, Murakami Y, Miura K, Ueshima H; Evidence for Cardiovascular Prevention from Observational Cohorts in Japan (EPOCH-JAPAN) Research Group. Relation between serum total cholesterol level and cardiovascular disease stratified by sex and age group: a pooled analysis of 65 594 individuals from 10 cohort studies in Japan. *J Am Heart Assoc* 2012; 1:e001974.
11. Neaton JD, Wentworth D. Serum cholesterol, blood pressure, cigarette smoking, and death from coronary heart disease. Overall findings and differences by age for 316,099 white men. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. *Arch Intern Med* 1992; 152:56–64.
12. Marmot M, Elliott P. *Coronary Heart Disease Epidemiology*. 2nd ed. Oxford University Press: New York, 2005.
13. Shimamoto K, Kita T, Mabuchi H, Matsuzaki M, Matsuzawa Y, Nakaya N, Oikawa S, Saito Y, Sasaki J, Itakura H; J-LIT Study Group. The risk of cardiovascular events in Japanese hypertensive patients with hypercholesterolemia: sub-analysis of the Japan Lipid Intervention Trial (J-LIT) Study, a large-scale observational cohort study. *Hypertens Res* 2005; 28:879–887.
14. Asia Pacific Cohort Studies Collaboration. Joint effects of systolic blood pressure and serum cholesterol on cardiovascular disease in the Asia Pacific region. *Circulation* 2005; 112:3384–3390.
15. Higashiyama A, Wakabayashi I, Ono Y, Watanabe M, Kokubo Y, Okayama A, Miyamoto Y, Okamura T. Association with serum gamma-glutamyltransferase levels and alcohol consumption on stroke and coronary artery disease: the Suita study. *Stroke* 2011; 42:1764–1767.
16. Okamura T, Kokubo Y, Watanabe M, Higashiyama A, Ono Y, Nishimura K, Okayama A, Miyamoto Y. A revised definition of the metabolic syndrome predicts coronary artery disease and ischemic stroke after adjusting for low density lipoprotein cholesterol in a 13-year cohort study of Japanese: the Suita study. *Atherosclerosis* 2011; 217:201–206.
17. Watanabe M, Okamura T, Kokubo Y, Higashiyama A, Okayama A. Elevated serum creatine kinase predicts first-ever myocardial infarction: a 12-year population-based cohort study in Japan, the Suita study. *Int J Epidemiol* 2009; 38:1571–1579.
18. Kokubo Y, Okamura T, Watanabe M, Higashiyama A, Ono Y, Miyamoto Y, Furukawa Y, Kamide K, Kawanishi K, Okayama A, Yoshimasa Y. The combined impact of blood pressure category and glucose abnormality on the incidence of cardiovascular diseases in a Japanese urban cohort: the Suita study. *Hypertens Res* 2010; 33:1238–1243.
19. Teramoto T, Sasaki J, Ishibashi S, Birou S, Daida H, Dohi S, Egusa G, Hiro T, Hirobe K, Iida M, Kihara S, Kinoshita M, Maruyama C, Ohta T, Okamura T, Yamashita S, Yokode M, Yokote K; Japan Atherosclerosis Society. Executive summary of the Japan Atherosclerosis Society (JAS) guidelines for the diagnosis and prevention of atherosclerotic cardiovascular diseases in Japan—2012 version. *J Atheroscler Thromb* 2013; 20:517–523.
20. Friedewald W, Levy R, Fredrickson D. Estimation of the concentration of low density lipoprotein cholesterol in plasma without use of the ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972; 18:499–502.
21. European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation I, Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR,