

スモンのバイオバンク構築 進捗状況について

南山 誠 (国立病院機構鈴鹿病院脳神経内科)
 小長谷正明 (国立病院機構鈴鹿病院脳神経内科)
 久留 聡 (国立病院機構鈴鹿病院脳神経内科)
 鷺見 幸彦 (国立長寿医療研究センター神経内科)
 徳田 治彦 (国立長寿医療研究センターメディカルゲノムセンター)
 大西 秀典 (岐阜大学大学院医学系研究科小児科病態学)
 松本 英樹 (岐阜大学大学院医学系研究科小児科病態学)

A. 研究目的

スモンの病態機序解明の努力が続けられているが、発症から50年以上が経過した今も解明されていない。近年、生体試料とそれに付随する情報を集積保存し、疾患の原因究明や治療法開発を行う研究基盤とするバイオバンクの構築が進められてきている。このバイオバンクによりスモンの病態解明研究の裾野が広がることを期待し、患者様のDNAを主体とした生体資料を収集・保管し一連の研究が可能な研究基盤を構築することが本研究の目的である。

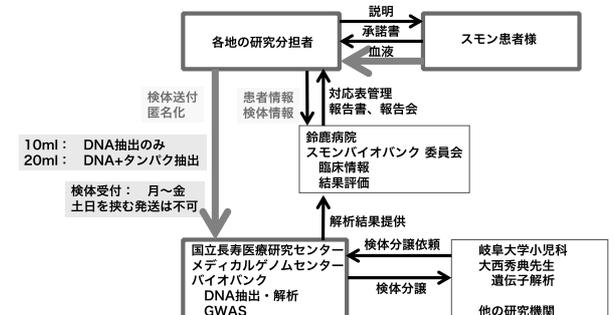
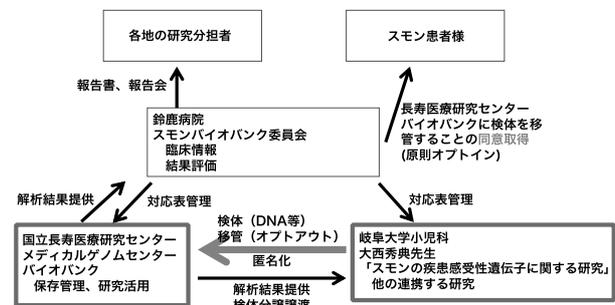
B. 研究方法

岐阜大学における先行研究「スモン (SMON) 病の感受性遺伝子に関する研究」において採血収集された保管検体を、患者様に文書による同意を得、国立長寿医療研究センターバイオバンクに倫理審査承認を得た上で移管手続きを進めた (図1)。

バイオバンクに未参加の患者様に対しては、各分担研究者施設において倫理承認いただいた上であらためてバイオバンクについて文書を以て説明、協力をお願いする。同意いただいた患者様の血液を採取し、国立長寿医療研究センターバイオバンクに送付し保管する (図2)。

(倫理面への配慮)

各検体は連結可能匿名化とし、患者情報を把握している国立病院機構鈴鹿病院で対照表を管理する。本バイオバンクの利用に関しては、スモンバイオバンク委



員会が適正に審査したうえで承認し研究に役立てられるように配慮する。

C. 研究結果

鈴鹿病院を含め3施設の各倫理審査委員会にて検体移管が認可され、岐阜大学から国立長寿医療研究センターに患者様より同意の得られた検体を移管手続き中である。

薬 剤	用途	代表的な副作用	感受性遺伝子
エタノール	嗜好品	嘔吐、頭痛、意識障害	ALDH2, ADH1B
ワーファリン	抗凝固薬 脳梗塞予防	出血傾向、脳出血	CYP2C9, VKORC1など
メトトレキサート	関節リウマチ	血球減少、間質性肺炎、感染症	MTHFR
イリノテカン	肺癌、子宮頸癌など	下痢、白血球減少	UGT1A1 (保険収載)
キノホルム	元整腸剤	腹痛、視力障害、下肢感覚障害	? (NQO1ほか解析予定)

薬剤の副作用や効果の予測に、遺伝子解析がすでに用いられている
単一遺伝子病の検査とは異なって、表現型である副作用などの回避が可能である

図3 薬剤感受性遺伝子の解析例

D. 考察

岐阜大学での先行研究に参加いただいていない患者様にバイオバンクへの参加を新たをお願いするべく、各医療機関に倫理審査、検体採取と移送を今後依頼する必要がある。

スモンの病態機序の解明の一手段として、薬剤感受性遺伝子についての研究が岐阜大学においてなされている。薬剤の副作用や効果の予測に遺伝子解析がすでに多分野で用いられておりその解析例を呈示する(図3)。エタノールのような嗜好品から、脳神経内科でもよく使われるワーファリン、関節リウマチに対するメトトレキサートがよく知られているほか、抗癌剤であるイリノテカンにおいては感受性遺伝子 UGT1A1 の検査が保険収載されている。これらの薬剤は、過量な投与により副作用をきたすということは一般の化学物質と同様であるが、患者様によって副作用をきたす量に大きな幅があるという特徴がある。スモンの原因がキノホルムの過量投与を背景にしていることは間違いない事実であるが、キノホルムにも感受性遺伝子が想定され、このバイオバンクを介してスモンの病態解明が進むことが期待される。

なお薬剤感受性遺伝子の検査は、単一遺伝子病の検査と違って表現型である副作用の回避が可能である点、適量の推定が投薬量の調整によって可能という点で、通常の診療情報と同様に扱うことができるということを確認しておきたい。

E. 結論

岐阜大学に保管されていたスモン患者様の検体が、同意を得られた分についてバイオバンクに移管されることとなった。スモンの病態解明のためには研究の裾

野を広げることが重要であり、その一つの方法としてバイオバンクの構築が必要と考える。一方で、患者様の平均年齢は80歳を超えており、生体試料の収集が可能な機会は減ってきている。また、患者様自身に貢献できる可能性も年々低くなっており、これからの医療のための研究としての意味合いが強くなっている。新型コロナウイルス流行にて推進困難な状況にあるが、患者数は依然減少している今、病態解明の基盤となるバイオバンクの整備が急務であることに変わりはない。

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

I. 文献

- 1) 深尾敏幸ら, スモン (SMON) の疾患感受性遺伝子に関する研究, スモンに関する調査研究 令和元年度総括・分担研究報告書: 227-229, 2020
- 2) 日本臨床検査医学会 日本人類遺伝学会 日本臨床検査標準協議会, ファーマコゲノミクス検査の運用指針, 2012
- 3) 斎藤加代子, 薬理遺伝学, 遺伝カウンセリングハンドブック, 112-115, メディカルドゥ, 2011
- 4) 小長谷正明, スモン, Brain and Nerve 67 (1): 49-62, 2015
- 5) ヒト疾患のデータベースとバイオバンク, 実験医学, 35 (17), 羊土社, 2017

謝辞

スモンのバイオバンク構築にあたりご尽力いただきました岐阜大学大学院小児病態学教授の故深尾敏幸先生に厚く御礼申し上げます。