

イン(案)」などが提案されているので参考にされたい。

司会 分かりやすいイントロダクションお話をいただきました。このあとの悪性腫瘍の場合と対比されるかと思いますが、遺伝性の神経疾患については今のところ治療法がない疾患が少なからずあることから、どのように遺伝子診断を適用していくかという点で、問題点があるのだと思いますが、どなたかご質問ございますでしょうか。よく外来診療で経験しますが、自分はそういう家系に属するメンバーであって自分にもそういう病気があるのかどうか知りたい、という希望をお聞きすることがありますが、どのように対応するのは医師によって違うかと思いますが、いかがですか。

田中 そういう問題についてはきちんと整備されていないので各医者で対応はまちまちだと思いますが、私の

基本的な考え方といたしましては、誰かが規定するものではなく、ご本人が選び取るものであると思います。選び取るには十分な情報が必要です。それをいかに提供するか、それに尽きるかだと思います。その上で遺伝子診断をするかしないかはある程度ご本人の意思を尊重すべきだろうと思います。そこまでの途中経過対して十分な対応がとれないことにより、いろいろな問題が出現しますので、今後はそこを検討すべきだと思います。

司会 日本では遺伝カウンセラーという立場の方々が存在しないのが非常に大きな問題になっていて、学会でも整備しようという動きはあるのですが、医師がカウンセリングに十分時間をかけられない場合があるというのが問題の一つであると思います。それでは次に稲野先生よろしくお願ひします。

## 2) 予防医学的見地から見た Common Disease における遺伝子診断の現状

新潟大学検査診断学(主任:岡田 正彦教授)  
稲野 浩一

### Current Conception of Diagnostic Genetic Testing for Common Diseases Regarding with Preventive Medicine

Koichi INANO

*Department of Laboratory Medicine,  
Niigata University School of Medicine  
(Director: Prof. Masahiko Okada)*

Current conception of diagnostic genetic testings for common diseases were discussed. Common diseases, *i.e.* atherosclerosis, hyperlipidaemia, hypertension, and diabetic mellitus, are concerned with genetic and environmental (life style) multiple factors. It is also known that these diseases are often consisted upon several genetic background. So that, it is important for prevention of causing these diseases, to determine whether a patient has genetic deficiency or not. If the existence of genetic disorders of a patient is

Reprint requests to: Koichi INANO,  
Department of Laboratory Medicine,  
Niigata University School of Medicine,  
1-757 Asahimachi, Niigata 951-8510, JAPAN

別刷請求先: 〒951-8510 新潟市旭町通1-757  
新潟大学医学部検査診断学講座 稲野 浩一

noticed by the clinical genetic testing, several clinical prevention therapies (alimentotherapy, kinesitherapy and medication) will be a very reasonable choice to prevent the crisis of these diseases. In the near future, therefore, it may be routine works to analyze genetic backgrounds of common diseases in the preventive medicine area.

Key words: clinical genetic testing, common disease, preventive medicine, hyperlipidaemia  
 遺伝子診断, 生活習慣病, 予防医学, 高脂血症

はじめに

近年の分子生物学の発展によって、臨床検査の分野でも日常的に遺伝子検査が行えるようになってきた。この背景には遺伝子解析技術の発展のみならず、高脂血症、糖尿病、動脈硬化症、高血圧症といった個々の疾患における発症メカニズムが遺伝子レベルで理解できるようになってきたことが大きい。またこれらの疾患では、生活習慣などの環境因子だけではなく、患者の持っている遺伝的背景がその発症メカニズムに大きく寄与していることもわかってきた<sup>1)</sup>。本稿では当講座で取り組んでいる高脂血症を例に、予防医学的側面から common disease の遺伝子診断の現状を考察する。

1. 疾患の発生様式からとらえた common disease<sup>2)</sup>

疾患の発生様式を概念を図1に示した。疾患の素因は大きく「遺伝因子」と「環境因子」に分けて考えること

ができる。例えば先天性疾患に代表される遺伝性疾患や、一部の家族性の腫瘍などでは遺伝因子の寄与する割合がほとんどを占め、これらが「単因子病」と呼ばれる理由となっている。したがって、これらの疾患では、責任遺伝子の異常を同定することで確定診断が原理的には可能である。一方、糖尿病や高血圧症、動脈硬化症、高脂血症に代表されるいわゆる common disease では、このように両者の寄与は拮抗していると考えられている。さらにこれらの因子が複数あることが予想され、これらの疾患は「多因子病」と呼ばれている。最近の研究ではこれらの疾患の患者背景には遺伝的素因があり、そこに環境因子が加わることで発症してくることが次々と明らかになってきている。つまり、common disease が発症に至るには遺伝的素因だけでは充分ではなく、環境因子の影響が必要であるということである。このことはこれらの疾患が、ある程度予防することができる可能性のあることを示唆している。

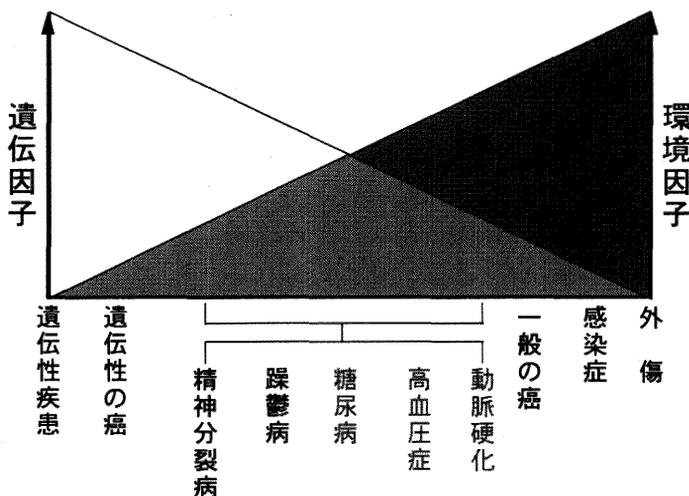


図1 疾患発生様式概念図

## 2. 予防医学と遺伝子診断<sup>3)</sup>

一般に、患者が医療機関を受診する際には何らかの自覚症状を主訴としていることが多い。したがって、その時点では既に発症していることが少なくなく、中にはかなり進行しているケースも多い。とくに、糖尿病、高血圧、高脂血症、動脈硬化症といった common disease では、ごく初期の段階では自覚症状がないため、早期発見のシステム作りが大切である。

予防医学では、発症を予防するのが目的であるため、患者の自覚症状を待つのではなく、集団検診や人間ドックといったスクリーニング検査で発症予備群を積極的に発見することが重要である。これらのスクリーニング検査において、一定の基準値をはずれた人には医療機関を受診してもらい、そこで危険因子の精査と病状程度の把握を行う。その結果のうえで、食事療法や運動療法といった生活指導や、予防的投薬などを実施していくことになる。ここで遺伝子診断は危険因子の精査に大きな意義を持つと考えられる。common disease は環境因子と遺伝的素因との相乗効果で発症してくることが明らかになってきている。したがって、遺伝子診断で遺伝的素因を明らかにすることができれば、原因そのものや発症機構に基づいたよりきめ細かな follow up を行うことが可能になると考えられる。また common disease では多くの場合、発症してからでもある程度の治療法が確立しており、かつ罹病頻度も比較的高いことから、遺伝子診断に対する一般の理解が得られやすいと考えられる。この様な背景から考えても、common disease の遺伝子診断は予防医学においてかなり重要な位置を占めるものであると考えられる。

### 3. 高脂血症の遺伝子診断の現状<sup>1)</sup>

#### (1) 家族性高コレステロール血症 (FH)

本症は、血清コレステロール値が非常に高値となることが特徴で、しばしばアキレス腱や眼瞼の黄色腫を伴う。原因は低比重リポ蛋白 (LDL) 受容体の遺伝子異常にあることが明らかにされている。遺伝子異常はこれまで多くの報告が見られるが、その種類は非常に多岐にわたっており、かつ全長45kb の遺伝子全体にわたって散在しているため、遺伝子異常のホットスポットは無いと考えられている。したがって、この遺伝子を多検体にわたってスクリーニング的に検査することは現在のところあまり現実的ではない。しかしながら、患者に家族歴のある場合や高コレステロール血症、アキレス腱肥厚などの所

見がある場合には、確定診断として LDL 受容体の遺伝子診断が有効になると考えられる。

#### (2) III型高脂血症

本症は高コレステロール血症と共に高トリグリセライド血症を呈するのが特徴である。リポ蛋白分析を行うと、正常ではほとんど見られないレムナントと呼ばれる代謝途中の異常なリポ蛋白が著明に増加している。この原因の1つはレムナントに含まれるアポ蛋白 E の遺伝子型にあることが明らかとなっている。アポ蛋白 E には遺伝子多型が存在し、3つのアイソフォームが存在する。肝臓にはアポ蛋白 E を介して結合するレムナント受容体が存在するが、それぞれの表現型のうち E2 だけがほとんど結合できないことがわかっている。したがって、E2 のホモ接合体ではレムナントが肝臓で代謝されず血中に停滞する。しかしながら、本症は食事などの環境因子の寄与が大きく、E2 のホモ接合体であることが発症の十分条件ではない。それだけに、アポ蛋白 E の表現型を遺伝子診断で解析することは本症の“なりやすさ”を検索するという意義があり、予防医学上も非常に有用な検査であると考えられる。

#### (3) 高 HDL コレステロール血症 (CETP 欠損症)<sup>4)-6)</sup>

本症では、末梢組織から余剰のコレステロールを引き抜いた HDL がコレステロールを LDL や VLDL に受け渡す際の CETP 活性が低下もしくは全く無くなっているために、HDL が代謝されずに高 HDL コレステロール血症を呈する。一般に HDL-C 値が高いと“長寿症候群”などと呼ばれ、良い傾向とされるが、本症の場合は本来の HDL の機能を欠如した異常な HDL が増加するため、動脈硬化促進的に働く可能性も示されている。遺伝子診断によって変異が確定すれば、動脈硬化促進的な高 HDL コレステロール血症になる遺伝的素因が明白になるわけで、この場合も発症機序に基づいた予防的治療法を選択する際の大きな指標になるものと考えられる。

### ま と め

common disease の遺伝子診断では、(1) 原因の直接的診断が可能のため、(2) 原因や発症機序に基づいた効果的な治療法を選択することができるようになる。さらに、(3) 発端者のみならず家族全体も視野に入れた予防医学的な対処がしやすくなると考えられる。一方、もし遺伝子診断で異常が見つからなかった場合でも、他の遺伝因子の関与を考えるきっかけを作ることができた

め、(4) common disease における発症機序のさらなる解明に寄与できる可能性もある。こうした点をふまえると、(5) 将来的には予測診断法や予防的治療法の確立への道を開くことにも貢献できるものと考えられる。

### 参 考 文 献

- 1) 森崎信尋編集：分子リビドロジー，メジカルセンス社刊，1997.
- 2) 野島 博：遺伝子診断入門，羊土社刊，1994.
- 3) 岡田正彦：予防的医療の展望，日本醫事新報，3819：6～11，1998.
- 4) 稲野浩一，三井田孝，松戸隆之，岡田正彦：非 RI 発色法を用いた PCR-SSCP 法の日常遺伝子検査法としての有用性，臨床病理，44：90～92，1996.
- 5) 稲野浩一，三井田孝，岡田正彦：高 HDL 血症における血清 apo E-rich HDL-C 値について，臨床病理，45：903～907，1997.
- 6) 三井田孝，稲野浩一，中村裕一，松戸隆之，星山真理，金子兼三，岡田正彦：コレステリルエステル転送蛋白 (CETP) 欠損症における HDL 亜分画異常の検討，臨床病理，44：865～870，1996.

司会 稲野先生，どうもありがとうございました。ただいまのご発表について御討論をお願いします。岡田先生どうぞ。

岡田 コメントなのですが，先ほど田中先生がおっしゃったように，単一遺伝子病つまり，遺伝子の異常により 100%発症し，かつ，それが深刻な予後をもたらすような病気が一群にあって，その反対側には今お話にあったような common disease，つまり原因となる遺伝子は無数にあり，疾病をもたらす環境因子が沢山あって，かつ頻度も非常に高くて，遺伝子診断をしても言われた本人は必ずしもびっくりしないという病気があります。おそらく多くの病気はその中間にあると思いますが，従来から言われてきた遺伝病とは一体何かという定義がよく分からなくなってきています。神経内科の先生のお話を

お聞きしていると，確かに従来の遺伝病の概念は分かるのですが，そうでないものも出てきています。田中先生が強調されましたように，informed consent をお取りになるときに従来の遺伝病ではこれが非常に大きな意味を持つことはよく理解できるのですが，その一方で common disease でも informed consent を全部取るとなると，対象者が無数におりますので，日常診療が大混乱してしまいます。この意味でも，どこかに線を引いて，遺伝子病とは何かという定義について改めて考えなくてはならないかと思えます。

司会 ありがとうございます。確かに，線を引くことが困難で，連続的に広がっていくという問題があるように思えます。

奥泉 3型高脂血症のことでお伺いしたいのですが，apolipoprotein E の 2型が homozygote になったときに発症するというお話だったのですが，E2型がまれで hetero でも少ないので，それを homo で持っている方は更にまれだと思います。また，homozygote の方でも，必ずしも発症しないということもあるかと思いますが，それは，homo で持っているほかに何か更に要因が必要ではないかと思っているのですが，いかがでしょうか。

稲野 おっしゃるとおりだと思います。Ⅲ型の高脂血症の場合，E2の homo でも必ずしも発症するというわけではなく，お話ししましたように，環境的な因子，食生活の影響も非常に大きいかと思えます。実際Ⅲ型の高脂血症は治療によく反応することが知られております。例えばカロリー制限とかアルコール制限でも高脂血症が改善されるということが知られているので，E2遺伝子を持っていても必ずしも重症な状態になるとは限りません。高コレステロール血症と高 TG 血症が見られた上で E2遺伝子が homo であればこの機序で発症しているだろうと考えて差し支えないと言うことであって絶対条件ではありません。

司会 ありがとうございます。これから先は悪性腫瘍に関連する話題ですが，まずは，無菌治療部の古川先生にお願いいたします。