

## ゲノム医療実現推進の意義と必要性について (先天異常研究の立場から)

塩田浩平 (滋賀医科大学)

- ・新生児の約3%が先天異常をもって生まれている (日本で年間3万人以上)
- ・ヒトの先天異常症例の遺伝子解析により、遺伝子の働き、遺伝子異常と表現型の関連が明らかになってきた。しかし、多くの異常症例で、その原因が特定できない。

### 先天異常の成因

1. 単一遺伝子の異常 (変異) 単遺伝子性疾患 (稀少疾患が多い)  
→ iPS 細胞などによる細胞治療の可能性
2. 環境要因 (催奇形因子)
3. 多くの先天異常の原因は多様である。また、遺伝子と複数の環境要因が複合的に関与していることが多い (生活習慣病などと共通)。  
特に、比較的頻度の高い先天異常 (common malformation; 口唇口蓋裂、心臓奇形など) の原因は一様でない (heterogeneous)。

→今のところ予防などの手段が少ない。

例) 口唇口蓋裂: 関連遺伝子 (PAX3, IRF6, MSX1 など)、催奇形因子 (レチノイン酸、てんかん薬など)、多くの症例は多因子性 (multifactorial)。

関与する遺伝子異常や他の関連因子を明らかにすることが必要。

### 遺伝子型と表現型 (症状) の相関は単純ではない

- ・ 遺伝子型と表現型は一対一に対応しない。
- ・ 特定の疾患の原因となる遺伝子異常は一様でない (genetic heterogeneity)。
- ・ 一つの遺伝子異常が複数の臨床疾患の原因になることがある

例 1 : 頭蓋骨早期癒合症 (craniosynostosis)

①一つの遺伝子異常がアペール症候群、クルーゾン症候群、ファイファー症候群などの原因になる。

②一つの疾患単位 (例 Apert syndrome) に様々な遺伝子異常が見つかる。

例 2 : 全前脳胞症 (holoprosencephaly)

遺伝子異常 (Shh, Ptch, ZIC2, SIX3 など)、環境要因 (アルコール、レチノイン酸など)、

環境要因 (アルコールなど) が正常な遺伝子発現を阻害する例が知られている (含エピジェネティック異常)

・成人だけでなく、新生児集団を対象としたコホート研究が新しい情報を提供すると期待される。

ヒトの先天異常は“Nature's experiment”と言われるように、様々な遺伝子変異を含んでおり、その解析は遺伝子機能についての新しい知見をもたらすものが多い。

頭蓋骨早期癒合症、全前脳胞症などの稀少疾患で得られた成果を他の稀少先天異常疾患にも広げ、さらには新生児・小児の common disease の解明を進めることが必要。

### コホート研究に重要なもの

目的と研究デザイン

サンプル数

データの質

正しい臨床診断、検査値など

解析方法（医学生物学の知識をもつ人間がデータ解析に関与すべき）

### National Children's Study（米）の教訓

2000 年に開始

目的：10 万人を対象に出生前から 21 歳まで追跡調査を行い、生活環境や諸種の要因が児の心身発達、健康、疾病などに及ぼす影響を調査する

これまでに投入された予算 \$1.6 billion (1,400 億円)

パイロット研究（Vanguard Study）の段階から進まず、批判にさらされる。

2014 年 12 月 NIH の Collins 所長が NCS の中止を発表