

## 1. 遺伝子診断と治療の倫理

近畿大学原子力研究所  
武部 啓

遺伝子診断の、他の診断との違いは次の2点にある。①発症のはるか前に確定診断ができる場合が多い。②ある人の診断結果はその人の血縁者全員に関係する。第1点ではある遺伝子に変異が見つかったとしても、必ずしも発症しないこともある。また酵素活性などでは検出できないことが多い劣性遺伝子のヘテロ状態（一对の遺伝子の一方のみが異常で一般に発症しない）が、遺伝子診断では確実に検出できる。第2点として、遺伝子が優性、劣性のいずれであっても、ある確率で血縁者に同じ遺伝子が伝わっていることを理解しなければならない。ある人に異常遺伝子が見つかったら、その人の血縁者全員にそれぞれどの確率でその遺伝子が存在するかを推定できることになる。

しかし、このような遺伝子診断の結果が、生命保険への加入に利用されることがあってはならない。なぜなら、人間は平等に生まれている、とする世界人権宣言（1949年、日本も批准している）に反するからである。

遺伝子治療に伴う最大の倫理的問題点は、どこまでが治療であり、どこからが非治療の遺伝子操作かである。例えば受精卵の遺伝子操作によって皮膚の色を変えることができたなら、それは治療といえるのだろうか。またある遺伝子が望ましいとされて、多くの人々が遺伝子治療（操作）を受けてその遺伝子を共有することになった結果、その遺伝子を保有している人だけに感染する病原菌やウイルスが現れる可能性は否定できない。根本的な問題点として、遺伝子操作によって望ましい人間を作るという発想は、私たちがかつて否定した優生思想の復活につながることを深く認識したい。

## 2. 遺伝子診断の手法

国立循環器病センター研究所病因部  
宮田 敏行

遺伝子の変異が原因でおこる疾患は数多く存在する。近年、疾患の原因となる遺伝子が次々に同定されている。原因遺伝子が解明されると、次のステップとして、遺伝子情報を診断に用いるステージへと移行する。この段階では、正確・迅速・安価に多数の検体の遺伝子情報を決定することが要求される。一般に変異の同定はDNAシーケンスで行われるが、手技の煩雑さやコストの面を考えると解決すべき点が多い。そのため、DNAシーケンスを行う前の検体を絞り込む方法としてSSCP (single strand conformational polymorphism) 法やDHPLC (denaturing high performance liquid chromatography) 法がある。これらの手法は、目的DNA領域をPCR (polymerase chain reaction) 法で増幅し、変異の有無を調べる手法であり広く用いられている。

一方、既知の変異の有無を調べる方法（タイピングと呼ばれる）として、FRET (Fluorescence resonance energy transfer) を利用した手法が用いられる。FRETとは、ドナー蛍光色素からアクセプター蛍光色素へ励起エネルギーが移動する現象を指し、TaqMan法やInvader法は、この原理をとり入れた極めて有用な手法である。特にInvader法はPCRによる増幅を必要としない点に特徴がある。

講演では、遺伝子診断に用いられるこれらの手法について実例を交えながら紹介したい。

## 3. 脳腫瘍の遺伝子診断

横浜市立大学脳神経外科  
菅野 洋

脳腫瘍の遺伝子診断は、①血液中のリンパ球のDNAから生殖細胞系列の遺伝子変異 (germline mutation) を解析するもの、②腫瘍細胞のDNAから体細胞レベルの遺伝子解析をするもの、③腫瘍細胞のmRNAの発現を解析するものの3種類に分類できる。具体的には、①は、腫瘍抑制遺伝子に生まれつき遺伝子変異があり遺伝性脳腫瘍を発生する場合で、代表的な例として、本演者らが1994年から行ってきたvon Hippel-Lindau (VHL) 病の遺伝子診断がある。②は、腫瘍細胞における腫瘍抑制遺伝子変異や癌遺伝子増幅、特定の染色体の欠失 (LOH) の解析、SNP解析などで、グリオーマにおけるp53遺伝子変異、EGFR遺伝子増幅の解析、1番染色体のLOH解析、血管芽腫におけるVHL遺伝子変異解析、悪性リンパ腫における免疫グロブリン遺伝子解析などがある。③は、腫瘍細胞における薬剤耐性遺伝子発現、テロメラーゼの発現解析などがある。②および③に関しては、最近ではDNAマイクロアレイを用いた解析も行われ始めている。

こうした遺伝子解析データが実際の臨床上直接有用であるものは、現在ではまだある程度限られているものの、特定の遺伝子変化が診断の決め手となるものもあり、脳腫瘍の遺伝子診断は臨床上も必須の診断法になりつつある。今後さらに遺伝子の機能解析が進めば、将来的には脳腫瘍細胞や各個人の遺伝子データに基づく個別化治療を施行するための治療方針の決定において、極めて有用な情報を提供してくれるものと期待し得る。

## 4. 脳腫瘍の遺伝子治療

名古屋大学脳神経外科  
水野 正明

原発性脳腫瘍の中で最も治療抵抗性を示すのが悪性グリオーマである。現在この腫瘍に対しては手術、放射線治療、化学療法、免疫療法等の治療を組み合わせた集学的治療法が行われているが、その予後は極めて不良で平均生存期間は2年以下である。このため新しい治療法の開発が待たれている。

遺伝子治療はその候補の一つである。

遺伝子治療は1990年に米国でスタートし、この10年間で500以上のプロトコールで、3,500人を越える患者に施行されてきた。悪性脳腫瘍に対しては1992年、米国国立衛生研究所(NIH)のOldfield博士らがトライアルを開始した。このときの遺伝子治療は、レトロウイルスベクターに単純ヘルペスウイルスチミジンキナーゼ遺伝子を組み込んでヒトの脳腫瘍に注射し、その後、ガンシクロビルを点滴で注射して脳腫瘍細胞を死滅させようとした、いわゆる自殺遺伝子治療である。結果は、残念ながら十分満足できるものではなかったが、それでも現在第3相試験が進められている。

一方、われわれは、悪性グリオーマに対しわが国はじめての純国産遺伝子治療を2000年4月から開始している。この遺伝子治療は免疫遺伝子治療とよばれる治療法の一つで、インターフェロン遺伝子が使われている。これまでに3症例に対して治療が施行され、その安全性と有効性が検討されている。ここではこれらの自験例も含め、悪性グリオーマに対する遺伝子治療の歴史と現状、そして将来展望について語りたい。

## 5. 脳血管障害の遺伝子診断

高山日赤病院脳神経外科  
竹中 勝信  
岐阜大学脳神経外科  
坂井 昇  
京都大学環境衛生学  
小泉 昭夫

分子生物学の急速な発展とヒトゲノムの解明に伴い、脳血管障害の領域においても家族性に発症する疾患の一部〔CADASIL (cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy) ではNotch3遺伝子, MELAS (mitochondrial encephalopathy with lactic acidosis and stroke-like episodes) ではミトコンドリアtRNA-leu遺伝子, 家族性アミロイドアンギオパチーではCystain C遺伝子等〕では遺伝子解析がなされ、すでに遺伝子診断に応用されている。家族性の海綿状血管腫(第7染色体長腕)や、家族性もやもや病(第3染色体短腕)でも連鎖解析がはじまり、さらに生活習慣病をベースとした、クモ膜下出血、脳出血、頸動脈狭窄症、脳梗塞においても関連遺伝子の検索(エラスチン遺伝子, エンドグリン遺伝子等が候補)が精力的に行われつつある。今後これら疾患にも遺伝子診断が応用されていくものと思われる。

本講演では、脳血管障害の疾患関連遺伝子の現況を概説するとともに自験家族性脳動脈瘤、家族性脳動脈奇形の遺伝子検索過程(倫理面、遺伝カウンセリング等)を紹介し、今後の問題点を提起したい。(家族性の症例を御経験の方は、kat927@oregano.ocn.ne.jpまでお知らせ下さい)

## 6. 脳疾患への遺伝子治療の応用

大阪大学大学院医学研究科遺伝子治療学  
森下 竜一

遺伝子治療は10年前より始まり、単一性遺伝子疾患からHIVなどの感染症、ガンへの治療へと移り、近年では循環器疾患を含む生活習慣病にまで適応されるに至った。もっとも現実の医療に近いと考えられているのは、血管再生を利用した遺伝子治療である。

閉塞性動脈硬化症による血流障害は、手術不能例においては現在治療法がなく、著しいQOL悪化をもたらす下肢切断に至る。したがって、側副血管の促進を目的とした血管新生は、これらの疾患の新治療法になる可能性がある。事実、欧米を中心に血管新生因子であるVEGF遺伝子の筋肉内投与により閉塞性動脈硬化症の治療が可能であることが明らかにされた。われわれもまた、国内で発見されたHGF(肝細胞増殖因子)による血管新生と治療の可能性を明らかにしている。2001年6月より、国内で初めての生活習慣病に対する血管新生を利用した遺伝子治療を開始し、現在までに6人の患者に投与した。予備的解析では、血管再生が確認され、良好な成績が明らかになりつつある。

本講演では、閉塞性動脈硬化症に対するHGF遺伝子を利用した遺伝子治療の臨床成績について述べる。さらに血管新生を利用した遺伝子治療は、心筋梗塞の治療として有効である可能性も報告されており、すでに欧米では虚血性心疾患に対するVEGFやFGF遺伝子を用いた臨床試験が実施され、良好な成績が報告されている。また、脳梗塞や脳血管性痴呆に対する血管再生療法も今後期待される。事実、HGF遺伝子の導入は、脳血管再生を促すのみならず、神経保護作用をもつことも明らかになった。核酸医薬による血管拡張術後再狭窄の治療も進展してきており、今後が期待される。

手術などの侵襲的治療がとりにくい老年者の増加に伴い、遺伝子治療は低侵襲の治療法として現実の治療法に近い将来なりうるであろう。