

AMCoR

Asahikawa Medical University Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

旭川医科大学研究フォーラム (2017) 第17巻:68-69.

平成27年度「独創性のある生命科学研究」個別研究課題 19) 先天奇形症の出生前遺伝子診断およびオーダーメイド医療の展開

水無瀬 萌

とはもちろんのこと成人後に発症する疾患の場合には両親にその旨を十分に説明し、小児科医及び内科医と定期的に連絡を取り合い幼少期から定期的な経過観察を行い、疾患の早期発見及び早期に適切な治療を行うことによりその児の予後を大きく改善するシステムを構築することを本研究の1つめの目標とし、同時に今日日本の最も深刻な社会問題である少子化問題の背景にある不妊症の原因を解明することを第2の目的とする。

【方法】

旭川医科大学病院産婦人科には大学病院という性質上及び広大な面積を誇る北海道の地域特性から旭川市内及びその近郊のみならず、北は稚内、離島等を含む道北地区、網走、紋別等を含むオホーツク地区さらには帯広、釧路などを含む道東地区から様々な遺伝性疾患を有する妊婦がいる場合、旭川医科大学病院を紹介、搬送される背景がある。今日までの分子遺伝学の目覚ましい進歩により家族性の遺伝子疾患に関しては次世代シーケンスなどの方法を用いて原因遺伝子を同定することが可能となってきた。旭川医科大学医学部産婦人科学講座において、初診時妊婦の既往歴及び家族歴を詳細に問診し、遺伝性疾患が疑われた場合には詳細な家系図を作成し遺伝性疾患が疑われた場合には患者及び家族に遺伝カウンセリング外来の受診を促し詳細な説明と文章によるインフォームドコンセントを得た後に患者及びその家族から血液を採取し Genomic DNA を抽出し原因遺伝子の同定を行う。妊娠中に疾患原因遺伝子を同定し、特殊外来にて超音波検査等で胎児の詳細な観察を行うと同時に羊水穿刺もしくは分娩時に臍帯血採取を行い、胎児及び新生児の遺伝子診断を行い遺伝子疾患を有する児の早期発見及び早期治療を行うことにより、先天性疾患の予後の改善を目指す。また旭川医科大学産婦人科学教室には現在男性無精子症の患者 DNA を多数保持している。これらを用いて私はヒト男性不妊症、特に組織学的に減数分裂停止に起因する無精子症においてヒト RAD21L 遺伝子が何らかの関与をしているのではないかとこの仮説をもとに解析を行った。まず減数分裂停止による無精子症を呈する日本人患者 38 名において、ヒト RAD21L 遺伝子の全ての coding region 及び隣接するイントロン部位に primer を 2 組設定し、Nested PCR 法を行

19) 先天奇形症の出生前遺伝子診断およびオーグメンタド医療の展開

旭川医科大学医学部産婦人科学講座 水無瀬 萌

【目的】

胎児超音波検査は出生前診断を格段に進歩させ、今から約 20 年以上前であれば出生後に初めて診断が下されたであろう染色体異常を含む先天奇形を有する胎児がスクリーニング検査で診断されるに至りその進歩はめまぐるしいものがある。しかしながら、超音波検査では外表奇形を一切有さない聴覚、視覚障害などの精神神経疾患は診断が不可能であること、加えて多くの心疾患及び癌をはじめとする悪性新生物などは成人後に発症するために胎児期の超音波検査などでは診断は不可能である。私は家族歴を有する遺伝性疾患を有する妊婦を妊娠中に次世代シーケンス法などにより分娩前に疾患原因遺伝子を同定することにより、胎児にその疾患が起こるリスク、その頻度を妊婦及びその配偶者に詳細に説明し、児の両親が遺伝カウンセリングの後、希望すれば羊水穿刺もしくは出生直後に臍帯血から DNA を抽出し、その子が今後その肉親同様の疾患を発症するかどうかを分子遺伝学的に診断し、早期治療が必要な疾患では分娩前からその準備を行うこ

い、得られたPCR産物をダイレクトシーケンス法にて mutation 解析を行った。

【結果】

私は家族性の肥大型心筋症（本人、父親及び姉が患者であり全員ペースメーカーが挿入されている）の妊婦を外来にて管理し、上記患者3名及び健常者である夫及び母親からそれぞれ血液を採取し、Genomic DNAを抽出し次世代シーケンス法にてこの患者の肥大型心筋症の原因がヒト MYH7 遺伝子の異常に起因することを同定し、また同時に生まれてくる児に MYH7 の遺伝子異常がないことを確認し、将来肥大型心筋症を発症するリスクがないことを出生前診断にて証明した。

さらに、ヒト RAD21L 遺伝子をヒト無精子症患者 DNA を用いて解析した結果、明らかな mutation は検出されなかったものの coding region 内に3つの single nucleotide polymorphism (SNP) が検出された。SNP 1 から SNP 3 のうち SNP 1 のみがすでに報告されているものであり、ほかの2つの SNP は新規に特定されたものであった。妊孕性が確認されている正常日本人男性 200 名においてもこれら3つの SNP の出現頻度を確認したところ、SNP 2 及び SNP 3 においてゲノタイプ、アレルの出現頻度ともに患者群において統計学的に有意に高値を認めた ($p < 0.001$)。

【考察】

本研究により、まず家族性の肥大型心筋症の妊婦から生まれてくる児がそのリスクがないことを遺伝学的に診断することができた。またヒト RAD21L 遺伝子がヒト精子形成過程特にその減数分裂過程に何らかの関与をしていることが示唆された。