

<Editorial Comment>

22q11.2欠失症候群の遺伝学  
ヒトゲノムプロジェクト時代の期待と現実

九州厚生年金病院小児科 城尾 邦隆

本誌掲載、山岸敬幸氏の「22q11.2欠失症候群の遺伝学」は出色の総説である。留学中のテキサス大学研究室から投稿された論文には研究の先端にある著者の若さと意欲があふれ、読者に本症候群へのかかわりを触発するものがある。以下、論文にそって研究の進展を確認し、つぎに臨床の側からも眺め、その間のギャップを考えたい。

研究の展開を、1980年代初めの細胞遺伝学から分子遺伝学を経て発生生物学に至る経過としてレビューした前半は、文献紹介をともなって、簡潔にして要をえたものである。そして、1998年から1999年にかけて得られた発生生物学の成果は、遺伝子 *HIRA* につづいて、*dHAND* から候補遺伝子 *UFD1L* の特定にいたる経過が当事者から詳しく解説され明解である。したがって、「*HIRA* および *UFD1L* は...どちらもその遺伝子単独の異常では、本症候群発症には十分ではない」とつづく記述には一層の重味がある。しかし、ここで直面している「遺伝学の複雑性」にひるむことなく、本症候群発症の分子機構の解明にいくつかの仮説を呈示して研究の方向を示しながら、ほぼ同時に樹立されたマウスモデルの意義を解説している。研究の一線にある著者が、今研究室で行っている議論の雰囲気伝えるかのような、真に興味深い記述がつづく。著者は最後に「*UFD1L* から *ARVCF* までの7つの遺伝子のどれか一つまたはいくつかの欠失が、大動脈弓の異常の原因となっている可能性が示唆されるが」、一次的な遺伝子欠失に加えて、二次的な遺伝的または環境的要因がその病態形成に関与する」と、装いを新たにした多因子遺伝説を展開しているが、これからの細かな実験と解釈により実体をともなったものになるう。

ここで、発生生物学への期待と予想される困難に関連して、「図に示すようにヒト22q11.2領域の遺伝子は、マウス第16番染色体上によく保存されている」との記載の背景を考えてみよう。ヒトの遺伝病や発癌研究の立場からモデル動物の重要性は極めて高く、多彩な遺伝学的特性を有する系統と長年にわたる膨大な遺伝学的データの蓄積があるマウスが最適の哺乳類実験動物とされ、ヒトマウス染色体比較地図がさまざまな手法を用いて作成されてきたが<sup>2)</sup>、その成果応用が一気に加速される時がきた。Nature掲載論文「22番染色体の全DNA塩基配列」<sup>3)</sup>によれば、一般報道でもヒトゲノムプロジェクトの最初の成果と大きく取り上げられたが、日英の国際協力でヒト22番染色体の塩基配列は3,346万塩基対(全塩基の97%)が決定、545個の遺伝子が確認された。本症候群の遺伝子特定の歴史と重なり興味深いものである。Wilson-Burnによる22q11欠失の報告から同領域の20個の遺伝子の特定に6年間要した。ヒトゲノムプロジェクトが完成すればこの種の作業は一気に圧縮、研究のテンポが確実に促進される。スタートライン上で欠失領域にあるべき遺伝子はすでに知られており、問題はその遺伝子機能(欠失や変異による影響)を明らかにすることである。発生生物学がますます脚光をあび、動物実験で、ハプロ不全が発生段階でもたらすさまざまな異常(奇形)がつぎつぎに呈示されるだろう。さらに同論文には、ヒト22番染色体がマウスの7個の染色体(8ブロック)に分散してよく保存され、種の進化の過程での組み替えを示しており、切断点や欠落部分の検討の重要性が指摘されている(図)。そういえば、図で示された類似性のある領域は逆位である。ヒトの最小サイズ染色体22番の類似性に限っても、動物モデルとの比較には慎重さが求められる。

そして、ヒトの心臓発生の重要な過程は胎生19から42のわずか24日間に集約される<sup>4)</sup>。そこに動員される遺伝子の数と階層性、すなわち順序と限られた時間、もちろん遺伝子発現にも時間を要する(ヒトの培養細胞では全DNA複製に8時間)。さらに、神経堤で分化した細胞の移動には量と速度において偶然の関与があろう。しかも拍動しながら血行動態の影響を受けながらの形態形成。先天性心疾患の原因遺伝子をさぐる研究は着実に進歩しているのだが<sup>5)</sup>、このように考えていくと、事は気が遠くなるほど複雑である。むしろ、種あるいは個

のレベルによる組み替えにともなう切断点に焦点をあてた欠失発生のメカニズムに迫る研究などが、一次予防への早道かもしれない。

ここで臨床の場にもどる。遺伝型と表現型的一致、心疾患の重症度とは何だろうか。例えば、父親を起源とした姉妹同胞例をかつて経験したが、Fallot 四徴症と Fallot 四徴肺動脈弁欠如の症例であった。表現型は一致だろうか。また、Fallot 四徴症と、総動脈幹症あるいは大動脈弓離断症 B 型を比較すれば、臨床像は低酸素症状と高肺血流心不全の対極にある。これら的一致不一致は基準次第である。重症度についていえば、外科治療成績との関連で考える臨床的評価と発生学的評価には違いがある。臨床徴候に関する知識の普及と FISH での確認、今日、本症候群の診断は容易となった。直面する課題のひとつは、感染症、血小板減少、小人症、側彎、口蓋裂、言語、精神遅滞ときに分裂病にいたる事態など加齢と共に明らかとなる多彩な問題への対処。つぎに、手術を終えた「軽症者」には結婚と妊娠の機会がおとずれる。家族性発生はかつては後方視的研究の対象でしかなかったが、遺伝相談が現実の課題となる。「軽症者」とはいえ当事者(患者)の理解力に不安があるとき、誰を対象にインフォームドコンセントは成り立つのであろうか。患者? 両親? 配偶者? 配偶者への情報提供は家庭崩壊を意味しないだろうか。患者のプライバシーの保護と主治医の立場を明確にしなければならない。再発予防にはこのような複雑な倫理的障壁があることの指摘にとどめる。「患者や家族と共に歩み、つねにともにあり」あらゆる相談に応じる姿勢を持ちたいものである。

最後に、留学研究中の貴重な時間を執筆に割かれた著者に改めて感謝したい。心疾患患者の診療にあたっては「心臓のみならず全身の表現型を正確に把握して、それらを動物実験データと比較しながら原因論を考えることが、今や cardiologist の基本的タスク<sup>9)</sup>と自覚するもの思うにまかせない臨床医にとって貴重な総説である。若い読者には、研究への参加をうながす力強いメッセージである。熟読を期待する。

#### 文 献

- 1) 山岸敬幸, 松岡瑠美子, 小島好文: 22q11.2 欠失症候群の遺伝学. 日小循誌 2000; 4: 610-616.
- 2) 松田洋一: マウス染色体地図の作製と応用. 山村研一, 勝木元也, 相沢慎一(編集). 疾患モデルマウス. 中山書店, 1994年, p 30-38
- 3) Dunham I, Shimizu N, Roe BA, Chissole S, et al.: The DNA sequence of human chromosome 22. Nature 1999; 402: 489-495
- 4) Larsen WJ (相川英三ら訳): 最新人体発生学. 西村書店, 新潟, 1999年, p 171-207
- 5) 富田幸子: 先天性心疾患の原因遺伝子をさぐる最近の動向. 日小循誌 1999; 15(5・6): 648-649
- 6) 中澤 誠, 宮川 富田幸子: 先天性心疾患: 心臓大血管奇形の原因の分子生物学的検討を中心に. 呼吸と循環 2000; 48: 175-179

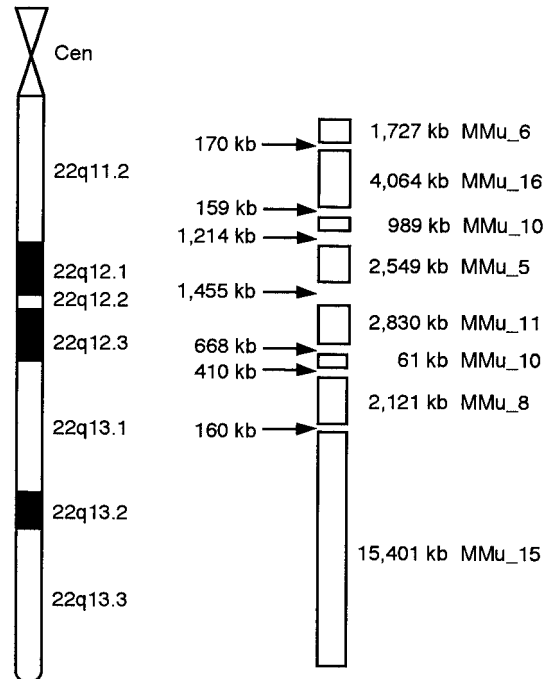


図 ヒト 22 番染色体とマウス染色体の類似性  
ヒトの 22 番染色体の遺伝子配列は、マウスの染色体 7 個(8 ブロック)に分散して保存され、各ブロック間に欠落( )がある。マウスモデルとの対比に注意が必要で、かつ、切断点の検討は哺乳類の進化やヒトの欠失症候群の理解に重要である(文献 3, Dunham, I. et al. Nature 1999 より)