

## 第16回東海支部専門医部会教育セミナーまとめ

### 内科疾患における遺伝子異常

司会 石塚 達夫 (岐阜大学大学院医学系研究科総合病態内科学)

福沢 嘉孝 (愛知医科大学医学教育センター)

講演 田中 章景 (横浜市立大学神経内科)

堅村 信介 (鈴鹿回生病院腎臓センター)

堀川 幸男 (岐阜大学大学院医学系研究科内分泌代謝病態学)

松林 宏行 (静岡県立静岡がんセンター内視鏡科)

質問者 保住 功 (岐阜薬科大学薬物治療学)

[日内会誌 102:1001~1009, 2013]

**Key words** 遺伝疾患, ポリグルタミン病, 多発性嚢胞腎, 糖尿病, 家族性膵癌

#### セミナーの目的

石塚 内科の各分野で遺伝子異常に基づく疾患はいろいろありますが、今回は神経、腎臓、内分泌・代謝、消化器の4分野に絞って、それぞれの専門分野の先生方に疾患とその遺伝子異常との関連について講演をしていただくことにいたします。

#### 1. 神経疾患における遺伝子異常—ポリグルタミン病を中心に—

横浜市立大学神経内科 田中 章景  
1990年代以降、遺伝性神経疾患の病因遺伝子が次々と同定されてきている。その遺伝子異常の種類には、点変異、欠失、重複など様々なものが存在するが、神経疾患に特有な遺伝子異常として、病因遺伝子内に存在するCAG繰り返し配列の異常延長が挙げられる。この遺伝子異常に基づく疾患は、CAGがアミノ酸レベルではグルタミンをコードすることよりポリグルタミン

(2012年10月28日(日):名古屋国際会議場)

Report from the 16th Tokai Chapter Educational Seminar: Genetic disorders in internal medicine

Tatsuo Ishizuka<sup>1</sup>, Yoshitaka Fukuzawa<sup>2</sup>, Fumiaki Tanaka<sup>3</sup>, Shinsuke Nomura<sup>4</sup>, Yukio Horikawa<sup>5</sup>, Hiroyuki Matsubayashi<sup>6</sup> and Isao Hozumi<sup>7</sup>: <sup>1</sup>)Department of General Internal Medicine, Gifu University Graduate School of Medicine, Japan,

<sup>2</sup>)Aichi Medical Education Center, Aichi Medical University Graduate School of Medicine, Japan, <sup>3</sup>)Department of Neurology and Stroke Medicine Yokohama City University Graduate School of Medicine, Japan, <sup>4</sup>)Kidney Center, Nephrology and Dialysis Unit, Suzuka Kaisei Hospital, Japan, <sup>5</sup>)Department of Diabetes and Endocrinology, Gifu University, Graduate School of Medicine, Japan, <sup>6</sup>)Division of Endoscopy, Shizuoka Cancer Center, Japan and <sup>7</sup>)Laboratory of Medical Therapeutics and

Molecular Therapeutics, Gifu Pharmaceutical University, Japan.

病と呼ばれている。ポリグルタミン病として、現在までのところ9つの疾患が知られており、そのうち7つが脊髄小脳変性症〔脊髄小脳失調症1型: spinocerebellar ataxia type 1 (SCA1), SCA2, SCA3, SCA6, SCA7, SCA17, 歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症: dentatorubral-pallidoluysian atrophy (DRPLA)]であり、さらに運動ニューロン病の球脊髄性筋萎縮症: spinal and bulbar muscular atrophy (SBMA)と基底核疾患であるハンチントン舞踏病: Huntington disease (HD)が存在する。これらポリグルタミン病は、神経内科領域の日常診療の上でも比較的高頻度に遭遇するものであり重要な位置を占めている。ポリグルタミン病は、各々の表現型は、脊髄小脳変性症、運動ニューロン病、基底核疾患と大きく異なっているにも関わらず、CAG繰り返し数が多いほど若年発症化、重症化するという点、さらに世代を経るごとに発症年齢が若年化し重症化するという表現促進現象がみられる点で臨床的共通性も有している。病態機序の上でも、CAG繰り返し配列の異常延長が神経細胞の機能障害、神経細胞死の出発点であるという点で共通性が高い。本セミナーでは、これらポリグルタミン病の臨床的特徴を概説するとともに、病態解明に基づく治療法開発の例について述べた。さらに、日常臨床上、ポリグルタミン病を含めた各種遺伝性神経疾患の遺伝子診断の重要性が増していることより、新たな網羅的遺伝子診断システムの開発についても触れた。

松林 脊髄小脳変性症の表現促進現象が進んでいくと淘汰されるということでしたが、リピートがあまりに膨大に増えた症例では胎生致死になってしまうということでしょうか。

田中 リピート数が疾患値を超えると、DNAの高次構造上、複製障害が起こり易くなり、リピート部分が正確に複製されずにリピート数が増加してしまう傾向が出てきます。これが生殖細胞にも起こっていますので、子のリピート数

は親よりも大きくなる可能性が高くなるわけですし、そして、世代を経てリピート数がどんどん増えていくと、発症年齢が低下し、生殖適齢期、もしくはそれ以前になる場合には子孫を残せずにその家系では疾患が淘汰されることもあり得るということです。ですから、無限にリピート数が増えるということにはなりません。また、ある家系で疾患が淘汰されたとしても、新たな家系が発生していると考えられていますので、全体として疾患が淘汰されてしまうわけではありません。

## 2. 遺伝性腎疾患の診療における、遺伝子検査の適応について

鈴鹿回生病院腎臓センター 堅村 信介

腎臓内科医は、日常の診療の中で遺伝性腎疾患を担当する頻度が多いのではないだろうか。常染色体優性遺伝型多発性嚢胞腎 (ADPKD) やアルポート症候群・良性家族性血尿、ファブリー病は、決して稀でない代表的な遺伝性疾患だからである。よって、腎臓内科医は、疾患に対する知識に加えて、遺伝性疾患であるがゆえのマネジメントや技術も求められている。ADPKDにおけるPKD1, PKD2 遺伝子異常、アルポート症候群と良性家族性血尿 (非薄化基底膜病) のCOL4A3, COL4A4, COL4A5 遺伝子異常、さらに、ファブリー病のGLA遺伝子異常が判明し、糸球体基底膜におけるIV型コラーゲン $\alpha$ 鎖の役割、嚢胞性腎疾患におけるPKD1, PKD2 遺伝子異常と嚢胞形成の関連性が次第に解明されつつある。また、ファブリー病においては酵素補充療法が開始され、治療方法が一変した。我が国の腎臓内科の診療現場において、遺伝子診断はいかに行われるべきであろうか。遺伝子診断がもっとも得意とするのは「確実性」である。よって患者の病状が非典型的な場合、『確定診断』としての遺伝子診断が求められる。その診断によっ

て、診療方針が明らかに異なる場合、医師は患者にとって最もプライベートな遺伝子診断を選択するであろう。酵素補充療法が治療のひとつとして確立された結果、ファブリー病においては、末期腎不全に進行した後であっても遺伝子診断が実施される機会が増えている。しかし、ADPKDでは臨床的に診断が比較的容易であることと、その確定によって方針が大きく変換する診療体制には至っていないことから、遺伝子診断の必要性は高くない。伴性(X連鎖)遺伝性疾患であるアルポート症候群やファブリー病では、女性患者の症状が個人ごとに様々なので、確定診断のための遺伝子診断の対象となることも多い。

腎臓医は、健全なインフォームド Consent のもとで、遺伝子診断が患者に最大限の恩恵をもたらすよう努めなければならない。

保住 ファブリー病に心型がありますが、心型に対応する遺伝子変異があるのでしょうか。

堅村 データベースが次第に詳細な情報を蓄積していますが、遺伝子型だけではいまだに表現型の説明がつかないようです。

### 3. 糖尿病遺伝素因の解明と臨床的意義

岐阜大学大学院医学系研究科内分泌代謝病態学

堀川 幸男

『遺伝子異常による糖尿病』とは糖尿病の成因分類の“III. その他の特定の機序、疾患によるもの”のうち、“A. 遺伝因子として遺伝子異常が同定されたもの”と、“B-⑦ その他の遺伝的症候群で糖尿病を伴うことの多いもの”の一部が含まれる。糖尿病全体の数%を占めるに過ぎないが、コモン2型糖尿病の病態解明のヒントを与える可能性もあり、新生児糖尿病(NDM)や家族性若年糖尿病(MODY)遺伝子はじめ原因遺伝子の同定が進められてきた。原因遺伝子を同定することにより、糖尿病の病型を正確に診

断できる上に、病態にあった治療法を選択することができ、予後の改善にもつながることになる。これら単一遺伝子型糖尿病に対して、コモン2型糖尿病は多遺伝子型である。全世界で全ゲノム関連解析(GWAS)が施行され、人種を超えた糖尿病感受性遺伝子アレルが存在することが証明された。しかし個々の遺伝子効果は小さく、全てを合わせても、約40%と言われる2型糖尿病の遺伝率のほんの数%しか説明できない。現時点では、従来からの臨床情報(年齢、性、肥満歴、家族歴など)と比べて、発症予測における有用性は低いと言わざるを得ない。今後も糖尿病感受性遺伝子アレル数は増えていくが、関連解析で獲得できる発症オッズ比(易発症度)はあくまで集団でのデータであり、個々人においてはその遺伝素因の全貌が明らかにならない限り、正確な発症予測には活用できないことにも注意すべきである。従って現段階では糖尿病感受性遺伝子アレル同定の意義は、発症予測というよりもむしろ糖尿病発症メカニズム解明への分子手がかりを与えることである。また現在の急速な糖尿病患者数の増加には、脂肪過量摂取、運動不足、ストレスなどのいわゆる環境因子はもちろん、母体肥満、低栄養など子宮内環境としての生前環境因子も、メチル化など可逆性のエピジェネティクスなメカニズムによりかかわっていると考えられており、これらの解明も急務である。

福沢 糖尿病ではカロリー制限よりも最近は、糖質制限がより重要と言われることもあります。そのことと遺伝子診断との関連はどの程度解析されているのでしょうか。

堀川 糖質制限食と遺伝子診断の関連は今のところはないです。糖質制限食には様々な捉え方がありまして、糖質を摂らなければ確かに血糖は上がり難いですが、短期的なデータしかなく長期間で予後がどうなるかはわかりません。カロリー制限なら、総カロリーのうちの飽和脂

肪酸分を7%以下にするのがよいというエビデンスはあります。

#### 4. 家族性膵癌

静岡県立静岡がんセンター内視鏡科

松林 宏行

膵癌は約12,000人に1人の頻度で発症する比較的稀な腫瘍であるが、その4~10%の症例では第一度近親者にも膵癌が認められる。欧米ではこのような膵癌家族歴を有する膵癌のことを「家族性膵癌」と呼称している。膵癌家系では、近親者に膵癌例が多いほど新たな膵癌の発生リスクは高くなり、近親者に1人膵癌がいる場合の膵癌リスク（標準化罹患比：SIR）は4.6、2人では6.4、3人以上では32に達する。Peutz-Jeghers症候群（相対危険度：RR 132）、遺伝性膵炎（RR：53~87）、家族性異型多発母斑黒色腫症候群（RR：13~22）、遺伝性乳癌卵巣癌症候群（HBOC, RR：4~13）、遺伝性非ポリポーシス大腸癌（HNPCC, RR：4.5）、家族性大腸ポリポーシス（FAP, RR：4.5）等、いくつかの遺伝性症候群でも膵癌のリスクは高い。家族性膵癌のリスク因子も散发例のそれと同様で、糖尿病や喫煙などが挙げられている。散发例に比較して発症年齢が若い傾向（散发：61~62歳vs. 家族性：58~62歳）、若年化を伴う遺伝的促進現象、民族性（アッシュケナージ系ユダヤ人）など、他の家族性腫瘍と類似した特徴を認める。遺伝性乳癌の原因遺伝子であるBRCA2のgermline変異が家族性膵癌例の8~19%に、BRCA2結合蛋白をコードするPALB2の変異が3%に、毛細血管拡張性失調症の原因遺伝子であるATMの変異が2.4%に報告されているが、他の大部分の症例では原因遺伝子は明らかではない。欧米諸国では1990年代から家族性膵癌登録が設立され、これら膵癌家系を臨床的に経過観察することで小膵癌の拾い上げが試みられているが、本邦ではまだな

されていない。膵癌は5年生存率5~10%の予後不良な腫瘍であり、既知のリスク因子に膵癌家族歴や遺伝性症候群を加えたハイリスク群のスクリーニングに膵癌早期発見の期待が持たれる。

石塚 糖尿病の男性では膵癌発症が多いと言われていますが、疫学研究ではいかがでしょうか。

松林 糖尿病は膵癌のリスクであると報告されています。ですが、膵癌によって閉塞性膵炎を起こせば糖代謝が悪くなるのは当たり前ですので、後ろ向きに膵癌に対する糖尿病のリスクを考えた場合、それが原因か結果かを正確に評価するのは難しいです。当センターでのcase-control studyでは膵癌発症1年以上前に糖尿病を罹患していたものを対象として、オッズ比で2くらい、他の報告もだいたい同じです。直接的な原因が何かはわかっていないと思います。

#### 総合討論

石塚 内科医が診断すべき遺伝性疾患を挙げてください。

田中 神経内科以外を専門にされている先生方が診る神経疾患で多いのがパーキンソン病やアルツハイマー病で、脊髄小脳変性症や球脊髄性筋萎縮症はかなり稀です。パーキンソン病やアルツハイマー病は孤発性のものがほとんどですが、一部に遺伝性のものが含まれています。この遺伝性のものを診断していく上では、家族歴を詳細に聞くことが重要と思いますが、例えば、物忘れというのは病的なものと非病的なものを併せると頻度が高いですので、もし家族に物忘れしやすい人がいたとしても、それが本当にアルツハイマー病かどうかは必ずしもはっきりしません。パーキンソン病についても、歩き方がおかしかった家族は実は腰が悪かったということもあり、家族歴の抽出は意外と難しいで

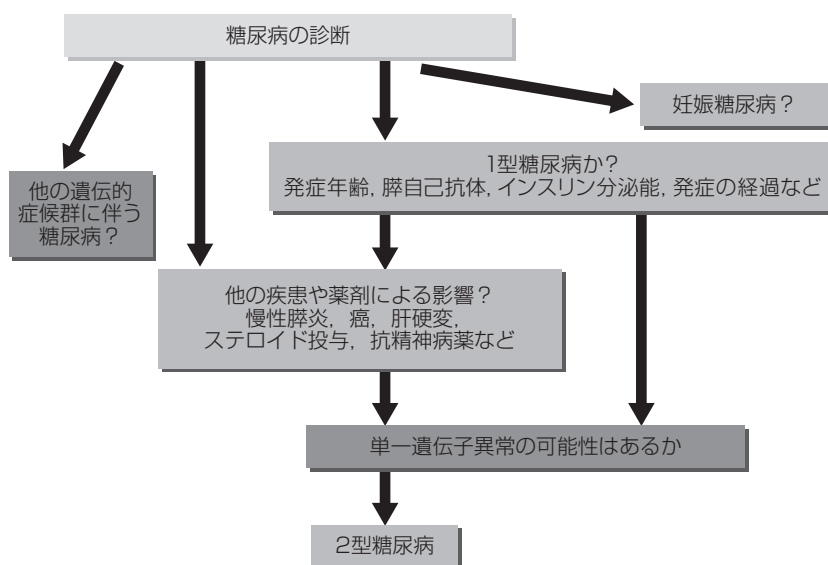


図. 糖尿病の成因分類のながれ

す。家族歴が疑われる場合には、なるべく具体的な症状を尋ねて、本人と似た症状かどうかを確認したり、家族が通院していた病院の名前を聞いたりしていただくとよいと思います。家系内で多発しているようでしたら、病気を解明する上で貴重な症例のこともありますので、神経内科にご紹介いただければと思います。

堅村 初めて血尿が出た場合、中年の方だったら癌を探すことになるでしょうが、血尿が毎年の健診で続いていて、また「病院に行け」と言われて患者さんもうんざりで、先生方も「また来たのか」という感じになると思います。蛋白尿があるかどうかで病気が全く違うものになってきます。血尿を繰り返している人に家族のことを聞くと「父親もそうです」とか、遠い親戚が透析を受けているという話が出てきます。蛋白尿に続いて血尿が加わっていくことは稀です。血尿が続いていて蛋白尿が加わるということは、糸球体に炎症が起こっていると考えて、腎機能が加速度的に失われていきつつあるという認識を持っていただけたらと思います。

石塚 多発性嚢胞腎、ファブリー病、アルポート症候群でも、血尿に蛋白尿が加わってくるといっていいのでしょうか。

堅村 遺伝的なものも含めて一般論としてそうですね。日本腎臓学会では2013年に血尿ガイドラインが改定されることになっており、今のような趣旨で進められていると思います。

石塚 血尿に蛋白尿が加わってくると予後が悪いということでしょうか。

堅村 その時に降圧薬など蛋白尿を抑える治療をすれば、十分に対処可能な時期があるはずです。健診で「毎年引っかかっているからもういい」とと放置する人がいて、むしろ健診が治療の機会を失わせていることもあります。

石塚 堀川先生はいかがでしょう。

堀川 糖尿病の95%は多遺伝子型のcommon 2型糖尿病で、50歳くらいで発症するのに対して、若く発症する方は、少数とはいえ単一遺伝子型の可能性があるため家族歴を注意深くとるべきです(図・表)。第3度近親者まで、時には住居が離れた方までも調査用紙等をお渡しして

表. 単一遺伝子異常による糖尿病を疑う症例とは？

1) 新生児糖尿病 (生後 3 ~ 6 カ月以内にインスリン治療)
2) 1 型糖尿病と診断されているが、非典型的な臨床像を呈する場合
①生後 6 カ月以内に診断
②両親のうち、どちらかに糖尿病がある
③診断 3 年以上経過しても、インスリン分泌がみられる
④診断時に膵島自己抗体が陰性
3) 小児期、あるいは青年期に 2 型糖尿病と診断されたが、非典型的な臨床像を呈する場合
①著明な肥満歴がない
②インスリン抵抗性の欠如
③非肥満の糖尿病家族歴

調べるのが大切です。糖尿病の場合は、最初に特効薬のインスリンが開発されていますが費用がかかります。打ち続けることが、特に小さなお子さんでは大変だということを鑑みても、原因遺伝子を見極めることは治療法を選択するうえで重要な情報になります。

石塚 均一な集団を対象とした遺伝子の解析が必要で、それが新薬などの開発へ繋がっていくというお話でしたが、どのような基準をお考えでしょうか。

堀川 糖尿病では、インスリン分泌が低下するところが発症のクリティカルポイントになるのですが、インスリン分泌能から抵抗性まで様々なデータの取り方があります。臨床表現型を詳細に分け、表現型の比較的均一なものの中から原因遺伝子を見つける方が、より遺伝子同定の感度が上がり今まで落としているものも拾い上げることができ、個々の遺伝子効果の小さいcommon 2 型糖尿病に対して有利です。若年発症の家族性糖尿病 (MODY) の場合は、ときに詳細な表現型がわかっていないものもありますが、遺伝歴が濃いので、少人数でもまったく未知の遺伝子を同定できる可能性があります。

松林 遺伝をバックグラウンドにして膵癌を発生しやすい症候群がいくつか報告されているのですが、一番はHBOC (遺伝性乳癌卵巣癌症候群) です。乳癌の 5 ~ 7 % には乳癌の家族歴があ

ります。このような家系の一部には若年乳癌、両側乳癌、男性乳癌のような特徴があり、膵癌も発症しやすいといわれています。BRCA1、BRCA2 の遺伝子変異によって発症しやすい癌には、乳癌以外にも卵巣癌と、男性の場合には前立腺癌があります。もう 1 つは遺伝性膵炎ですね。アルコール多飲歴なく、若年者が膵のあちこちに石灰化や嚢胞を伴って膵管が拡張してくる。このような症例では遺伝性の膵炎も考慮して、PRSS1 やSPINK1 の遺伝子変異を検索してみることをお勧めします。家族性膵癌の初期病変は、いわゆる慢性膵炎のような超音波画像を示します。こういう方には必ず家族歴を聞くようにしていただいて、リスクが高ければ経過観察していくと良いかと考えます。

石塚 疫学的に特発性慢性膵炎に乳癌の合併が多いということがあるのでしょうか。

松林 特発性慢性膵炎で乳癌のリスクが高いという報告は目にすることがないですが、特発性慢性膵炎の方が、アルコール性膵炎よりも圧倒的に膵癌の発症リスクが高いことはよく言われています。アルコール性膵炎を 8 ~ 10 年経過観察しても膵癌の標準化罹患比 (SIR) は 2 ぐらいにしかならないのですが、それ以外の特発性慢性膵炎では、遺伝性ということがわかっていなくても SIR で 9 程度まで高くなるという論文もありますので、遺伝性膵炎と言えなくても経過

観察する価値はあると思っています。先ほどの糖尿病に関して追加になりますが、最近発症した例あるいは急に悪化した例のスクリーニングが早期膵癌の発見に繋がる可能性が言われています。糖尿病は予備軍も含め全国で800万人と言っていますが、発症初期とか急に増悪したときだけでも超音波検査を行うというのは、コスト・ベネフィットを含めて堀川先生いかがでしょうか。

堀川 全員に超音波検査をするとするとコストなど大変なことになるかと思いますが、エコーの検出限界もあります。論点が逸れてしましますが、先生のご講演で非常に印象的だったのは、膵癌に関連する遺伝子に糖尿病に関わる遺伝子が多いことです。ATMはメトホルミン応答性の遺伝子検索でのGWASで、有意差トップの遺伝子なのです。血糖を下げるものと膵癌発症、メトホルミンには抗癌作用もあることが注目されていますので、その辺、私としては非常に興味深く聞きました。インスリンという成長因子のシグナルと癌発症機構には、やはり何らかのクロストークがあるのではないかと考えます。

石塚 インスリン治療をしている人としていない人で、癌の発症が異なるとかいう疫学研究もありますし、高インスリン血症、すなわちインスリン作用が過剰になることが発癌遺伝子を刺激するのではないかという考えもありますよね。

福沢 堀川先生より網羅的遺伝子解析、更には個別化医療という比較的新しい言葉が出てきたのですが、一般病院では検査費用が高額でなかなかできないのが現状です。従って、その検査をスクリーニング化、もしくは健診システムとして、どのように普及し、確立していったらよいのでしょうか。

堀川 例えば、メタボリックシンドロームになりやすい遺伝子多型を積極的にタイピングしているところは、ごく限られた施設しかありま

せん。ただ、現時点では遺伝子診断の正確な意義付けはまだできず、個人ゲノムを全て同時に俯瞰することができて初めて可能になると考えます。全ゲノムシーケンスのコストや個人情報管理の問題など乗り越えなければいけない壁があり、すべてクリアして初めてできるジャンルですので、common 2型糖尿病の体質診断の臨床応用にはもう少し時間がかかるのではないかと考えております。

田中 神経内科領域ですと、ゲノム解析によって孤発性のアルツハイマー病やALSになりやすい人をスクリーニングするシステムが作れるとよいのですが、GWASでわかってくる疾患易罹患性遺伝子は非常にオッズ比が低いです。我々もALSの国内GWASプロジェクトに参加しましたが、見つかった遺伝子は1つだけで、しかもオッズ比が1.3程度でした。オッズ比が低いものをいくつか組み合わせてスクリーニングシステムを作るというのは非常に危険だと思うのです。今までSNPとかGWASが対象としてきたのはcommon variantで、今はrare variantを探していこうという動きになってきています。そして、40~50倍という高いオッズ比のrare variantを見つけるには、次世代シーケンサーを使わないとできません。オッズ比が例えば50~100倍のものを組み合わせれば、スクリーニングシステムが可能になるのではないかと思います。ただ、次世代シーケンサーでは膨大なデータ量を扱うことになりますので、それをいかにしてゲノム・インフォマティクスで処理・解析していくかというのが大きな問題で、いま日本ではその専門家は非常に少ないのです。また、このようなスクリーニングシステムが本当に意味を持つのは、あくまでも疾患の発症予防法、根本的治療法が確立してからという点が最も重要です。

堅村 腎臓疾患に関しては、臨床の現場で遺伝子診断がどれほど必要かという話になります。

病態を解析したり診断したりする上では必要ですが、患者さんは必要としていないということです。遺伝子診断に対する研究者や医師と患者さんとの間にギャップがあります。

石塚 それぞれの分野で見逃してはいけない遺伝性疾患があると思いますが、いかがでしょうか。

松林 早期発見に主眼に置くと、膵管拡張、膵嚢胞ですね。膵管拡張性病変や嚢胞性病変では結節性変化が膵癌の芽であることが多く、これを見逃さないようにするためには体外式の超音波だけではなく、超音波内視鏡（EUS）をお勧めします。EUSは膵管も膵実質も感度高く観察できるのでスクリーニングには適していると思いますが、技術の習熟が非常に大切だと思います。アメリカの早期膵癌スクリーニングプロジェクトでも、画像の解釈や技術面で施設間格差が問題だと言われています。

堀川 新生児糖尿病では痙攣など様々な神経症状もよくみられます。膵臓に発現している遺伝子は多く脳にも発現しているからかと考えます。全く不必要な治療を受けていたり、低血糖から症状が出ていたりする症例もありますので、病因にもとづく適切な診断は患者さんの予後に大きく影響すると思います。

堅村 稀ですが結構見逃しているのが腎性尿崩症です。腎杯や膀胱が広がっている症例が30歳位まで気が付かれずにいることもあります。「なぜこんなに尿量が多いのだろう」とか、「子どもの時からよく水を飲む子だな」と言われている人の中にいることがあります。

田中 ファブリー病は神経内科領域でも扱うことがあり、酵素遺伝子異常や補充療法が有効な遺伝性疾患は見逃してはいけません。また、家族性アミロイドニューロパチーでは肝移植が有効です。ただ、これらの例外を除くと、神経変性疾患が特にそうですが、遺伝子診断をしたら治るのか、治療方針が変わるのかと言われる

と、確かに現時点では根本的な治療がない状況です。しかし、きちんとした遺伝子診断を経由した症例が蓄積されることによって、家族性疾患では単一遺伝子異常が明らかになったり、また、多因子性の孤発性疾患の病態解明に繋がったりした例が今までにも数多くあります。言うまでもなく、これが神経変性疾患の治療法を開発していく上での第一歩として重要なわけです。

松林 家族性腫瘍に関する遺伝子検索の意義ですが、例えば、家族性大腸腺腫症（FAP）の古典型では大腸内視鏡で覗けば簡単にわかるわけで、絶対に遺伝子診断をする必要があるかという微妙だと思います。ですが、HBOCでは遺伝子異常の有無によって提供できる医療が変わってきますので、遺伝子検索は有用だと思います。卵巣癌のリスク低減を目的とした予防的卵管卵巣切除術や、対側乳房の乳癌リスク低減のための予防的乳房切除術も海外では行われています。もう1つはHNPCCで、FAPほど内視鏡でわかりやすくなく、胃癌、子宮体癌、腎盂尿管癌等が出てきて初めてわかることもあります。ミスマッチ修復遺伝子を早目に検索しておくことは大腸癌以外の様々な腫瘍のスクリーニング・早期診断に繋がり、患者さんにとって利益があると思います。

石塚 その他に甲状腺髄様癌を起こすMEN type 2ですね。幼少期に発症するためRET遺伝子変異を同定することが必要です。福沢先生にまとめていただきます。

福沢 神経分野では、ポリグルタミン病としてSBMA、HD、脊髄小脳変性症の説明がありましたが、特に重要な点は、詳細な家族歴聴取、家族性アミロイドニューロパチーを見落とさないこと、単一遺伝子異常を発見するための症例集積が必要です。腎臓分野では、ADPKD、ライソゾーム病（含、ファブリー病）、IV型コラーゲン関連腎症の説明がありましたが、血尿から蛋白尿への進展について、腎性尿崩症等をより早



期に発見することが重要です。糖尿病分野では、新生児糖尿病（NDM）、家族性若年糖尿病（MODY）、common 2 型糖尿病の説明がありましたが、若年糖尿病では第3度近親者まで踏み込んだ家族歴を詳細にチェックすることにより、原因遺伝子が早期に解明されれば患者さんのQOLに直接繋がるため、病因をより明確にすることが大切とのことです。新生児糖尿病（NDM）では神経症状も見落とさないようにということでした。家族性膵癌では、必ずしも家族性は遺伝性と同一ではなく、遺伝性は20%以下です。見

落としてはならないのは、HBOCと遺伝性膵炎です。画像診断を十分に活用して、膵嚢胞や膵管拡張等を早期に発見することが重要です。

石塚 「内科疾患における遺伝子異常」という難しいテーマでしたが、すべて網羅しているわけではありませんので、またの機会を設けたと思います。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関連して特に申告なし