

東京女子医科大学学会 第59回総会抄録

〔特別講演〕

循環器画像診断の新たな展開—核医学, CT, MRI
を中心として—

(放射線科) 重田 帝子

画像診断の歴史は X 線が発見された1895年にはじまるが, 20世紀後半に入って, 超音波 DSA, 核医学, X 線 CT, MRI など多種にわたる画像法が開発され, その進歩, 発展は目覚ましく, 循環器の分野においてもその診断体系が急速に変わりつつある。

まず, 心臓核医学も近年大きく発展した分野で, 従来の²⁰¹Tlを用いた心筋シンチグラフィと Tc ピロリン酸による心プールシンチグラフィが, ガンマカメラおよびコンピュータ解析装置の進歩によって, 心筋虚血の部位, 梗塞部残存心筋の有無評価が可能となり, 虚血性心疾患の治療方針決定の重要な指標となっている。また, 新しく脂肪代謝製剤(¹²³I-BMIPP), 交感神経機能製剤(¹²³I-MIBG)が開発され, 新たな心筋虚血評価や心筋症の病態把握にも期待されている。

一方, CT では検査台を移動させながらラセン状にスキャンを行うラセン CT が開発され, 特に一度の呼吸停止下で全胸部, または腹部の撮像が可能なることから, 大動脈瘤や大動脈解離の真腔, 偽腔の決定, 主要分枝の起始部判定には極めて有用である。

MRI では, 心電図との同期が容易であり, スピンエコー法では血流が無信号となること, 任意の断面が撮像できることから, 心・大血管の形態評価として有用で, 先天性心疾患, 肥大型心筋症, 先天性心疾患の術後評価の極めて効果的な画像が得られる。また, 心機能の評価にはシネ MRI がより有効で大動脈弁・僧帽弁逆流の評価にも適している。また, 心筋梗塞に関しては, 亜急性期に Gd-DTPA による造影 MRI が有用で, 発症 1~2 週間前後で最大の効果がみられ, 心筋梗塞の画像診断に大きく期待されている。

〔シンポジウム〕

分子生物学の臨床への応用

1. 神経難病の発症機序解明への分子生物学の導入

(東京大学医科学研究所化学研究部)

御子紫克彦

現在, 未だ原因も治療法もわからないいわゆる神経難病が数多くある。これらの難病の解析のためには,

その症候を正確に記載するとともにその病態像を把握することが重要である。特にその病態像の把握には, 病理学的解析のみならず生化学的に変化をとらえて, 形態的变化と物質的变化との対応づけをすることが必要である。難病の多くは遺伝的要因が深くかかわっているために, 遺伝学を利用した解析法が重要となる。

難病に関連する遺伝子を解析し, その病因・病態に結び付けて, 診断・治療・予防を確立するためには, 実験動物を利用することが必須となる。そのためにはヒト難治疾患の良いモデル動物が要求される訳である。これら動物モデル等の研究から原理・原則を見出し, 仮説を導き出して, 特に検証してゆく必要がある。一方, 診療の場から得た多くのデータにもとづく仮説をモデル動物へと戻して, 検証することが重要であろう。

トランスジェニックマウスや遺伝子欠損マウスを作製する発生工学的手法が導入されたことは, 診療の場から得られた仮説の検証のために多いに役立つであろう。難病はかなり複雑な仕組みで発生すると考えられ, しかも発生機序は単一でないため, 構成の単純な動物モデルは, 複数は必要となる。

一旦モデルがつくられれば, それを利用してヒトには応用しえないような様々な治療薬のスクリーニングが可能となる。勿論, ヒトと同じ遺伝子変異であったとしても症状がヒトとモデル動物とで大きく異なることも知られてきた。すなわち, その当該遺伝子以外に発現抑制に係わる関連遺伝子も存在することが示唆されている。

最近, 疾患の遺伝子解析が明らかになるとともに, ある特定の遺伝子異常があったとしても, 固体の発達段階, 環境条件, などにより症候が大きく異なること, また逆に, 同じ症候であると思われていたものの遺伝子解析により, 全く遺伝子のレベルでは異なるものも見出されてきた。これらの事実は疾患モデル動物を用いて明らかにされてきた例が多い。

本講演においては, 神経難病の発症機序解明への分子生物学の導入に関する最近の展開を紹介する。

2. プリン代謝酵素異常症の遺伝子診断

(膠原病リウマチ痛風センター)

鎌谷 直之

プリン代謝酵素異常症のうち、数が多いのは hypoxanthine phosphoribosyltransferase (HPRT) 欠損症と adenine phosphoribosyltransferase (APRT) 欠損症である。前者は痛風、神経症状と精神症状、後者は尿路結石症と腎症を来す。最近はどちらの疾患でも遺伝子診断が臨床応用されているが、その有用性と解釈には大きな違いがある。HPRT 欠損症の原因突然変異は家系によって異なることがほとんどである。また HPRT 欠損症は世界のどの地域でもほぼ同一頻度で見られ、地域差が認められない。これに比べ、APRT 欠損症は地域差が著しく、いままで報告された患者の約80%が日本人である。さらに、日本人患者に見られる原因突然変異の約80%は *APRT*J* という同一の変異を持っている。その他の変異遺伝子も複数の家系に存在する。日本人集団における APRT 欠損症の保因者の頻度は約1.2%にも達すると考えられている。この、HPRT 欠損症と、APRT 欠損症の原因突然変異の分布状態の違いは遺伝形式と重症度の違いのためであると考えられる。即ち、HPRT 欠損症は X 染色体性劣性遺伝で、しかも表現型は重症である。従って、淘汰圧が極めて高く、新たに生じた変異対立遺伝子の life span は短い。そのため、変異対立遺伝子の頻度は極めて低く、患者の持つ変異遺伝子は生の反映である。ところが、APRT 欠損症は常染色体性劣性の遺伝病で、しかも表現型は軽症である（重症であっても大人になって症状が出る場合も多い）。従って、淘汰圧が比較的低く、新たに生じた変異対立遺伝子の life span は比較的長い。そのため、変異対立遺伝子の頻度は極めて高く、患者の持つ変異遺伝子はそれぞれの属する集団の歴史を反映している部分大きい。これにより、HPRT 欠損症の遺伝子診断は家系ごとに異なるが、APRT 欠損症は同じ方法で同一集団（例えば日本人）の遺伝子診断を行いうる。

3. HBV 突然変異の臨床的意義

(消化器内科) 長谷川 潔

B 型肝炎には、急性肝炎 (AH)、劇症肝炎 (FH)、慢性肝炎 (CH)、肝硬変 (LC) そして肝癌 (HCC) など様々な病態を呈することが知られている。これらの病態の差が、どのような因子によって生じているかは、いまのところ完全には明らかとはなっていないが、しかし、そのいくつかは、B 型肝炎ウイルス (HBV) の株の違いによることが、証明されてきている。例えば、

AH と、FH の患者から、それぞれ HBV を採取し、その塩基配列を解析し比較すると、FH 患者の HBV は、その PreC 領域に終止コドンを生じるような変異が生じており、その結果として、HBe 抗原が作られなくなっている。その後の我々の研究で、FH を起こすためには、PreC 以外に、Core の変異も必要であることがわかっている。

HBV 突然変異の意義については、この FH の発症機序を説明可能にしたこと以外にも、例えば、何故、慢性肝炎の経過中、HBe 抗原から HBe 抗体への変化がみられるのか、何故、HBe 抗体陽性にもかかわらず活動性の肝炎が持続する症例があるのか、何故、HBs 抗原が消失し、肝炎が鎮静化する症例があるのかなど、臨床的によく知られた問題を解決する手がかりとなることなどが挙げられる。これらの知見に基づいて、HBV 変異と宿主の免疫反応がどのようにかかわっているのか、HBV 変異の研究成果を HCV 肝炎の研究にどう生かすかなどは、今後の課題である。

4. Duchenne 型筋ジストロフィーの分子遺伝学

(小児科) 斎藤加代子

Duchenne 型筋ジストロフィー (DMD) は、X 染色体連鎖性劣性遺伝形式をとる進行性の筋萎縮症であり、男児出生100,000人に21.7人の頻度で認められる。突然変異によると考えられる症例が多くみられ、Becker 型筋ジストロフィー (BMD) はこの良性型である。現在では両者とも、X 染色体短腕 (Xp21) に変異があることが明らかとなり、遺伝子がクローニングされた。DMD 遺伝子の cDNA から推定されるアミノ酸配列に対する抗体を用いた免疫組織化学的研究によって、その遺伝子産物が骨格筋の細胞膜に局在することがわかり、ジストロフィンと命名された。DMD 遺伝子の変異によって、ジストロフィンの欠損が生じ、ジストロフィンがまったく合成されなかったり、異常なジストロフィンとして合成されたりする。これらが、それぞれ DMD, BMD である。

遺伝子診断としては、polymerase chain reaction 法により、遺伝子変異をスクリーニングし、変異を証明できた例の家族については、cDNA プローブを用いた Southern blot 法により保因者診断が可能である。DMD/BMD の遺伝子欠失は、57家系中32家系 (56%) に認められた。cDNA プローブでは遺伝子変異の見出せない家系の保因者診断では RFLP 解析が必要である。