

令和 6 年 6 月 27 日現在

機関番号：33920

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2023

課題番号：20K11402

研究課題名(和文) 家族性先端巨大症罹患アスリートの発掘 新規原因遺伝子同定への学際的アプローチ

研究課題名(英文) Digging up athletes affected by familial acromegaly. - Interdisciplinary approach towards the identification of a new genesponsible gene

研究代表者

森田 博之 (Morita, Hiroyuki)

愛知医科大学・愛知医科大学・客員教授

研究者番号：00311994

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：分子生物学が進歩した現在では稀少疾患患者のゲノムDNA解析にて、その病気に特異的な症状を引き起こす原因遺伝子を同定すること、及び、その遺伝子が如何なる分子機序で症状を引き起こすか解析することが可能となった。家族性先端巨大症の原因遺伝子同定はある種のスポーツ能力を分子的に理解し得る貴重なテーマであったが、遺伝疾患に対する世の中の偏見がスポーツ選手の職業契約に不利益をもたらす可能性は否定出来ず、血液検体供与拒否に阻まれた。超高齢者の家系構成員は諸状況の変化で研究遂行が可能となる将来の為に現時点でゲノムDNA保存目的の血液検体を提供された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

結論として、本研究は計画通りに進まなかった。主な理由はゲノムDNA供与を拒否した家系構成員は本研究の趣旨そのものには同意したが、世間から遺伝疾患罹患患者故の偏見に晒され職業契約上不利になる可能性を懸念したからであった。失敗からの学びは「この種の研究は個人と個人の同意のみならず個人と社会の関わりに対する周到な配慮と緻密な対策が必須」であった。一方このような状況下で後期高齢者の疾患罹患家系構成員は、将来偏見が弱まり上述の懸念も解消され研究が可能となる時の招来を信じ、ゲノムDNAを供給してくれた。草の根レベルで科学研究に対して前向きな姿勢を示された点は貴い。

研究成果の概要(英文)：Molecular biologic analysis of genomic DNA in a rare genetic disease enables us to identify a responsible gene, and its molecular mechanism. Study of familial acromegaly we attempted to conduct is capable of identifying a gene responsible for increasing certain athletic ability/function. In the world, however, prejudice still exists against genetic diseases that will give an unreasonable disadvantage in the contract of a professional athlete. This situation resulted in refusal of donating blood sample in some family members. One member who is over 85 years of age, understood importance of this study and donated blood sample. He certainly agreed to our opinion that understanding molecular mechanism enhancing athletic function will contribute to the world. In the future, where prejudices is largely broken down, and unreasonable disadvantages in the contract disappears, someone can continue this study.

研究分野：内分泌・代謝内科領域の臨床医学

キーワード：先端巨大症 遺伝疾患 原因遺伝子

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

(1) 先端巨大症は遺伝性のものが全体の5%といわれる。現時点で家族性下垂体腺腫に關与する既知遺伝子は15個見つかっていて、(*GNAS*, *AIP*, *MEN1*, *CDKN1B*, *GPR101*, *PRAKAR1A*)が家族性巨人症の原因遺伝子である。一方、未知遺伝子によるものもあり、新規原因遺伝子同定に向けて国際競争が展開している。先端巨大症のアスリートはいる。アスリート集団から遺伝性先端巨大症患者を探し分子遺伝学的手法で原因遺伝子を同定する試みは方法論としても合理的であろう。研究代表者は家族性先端巨大症の候補家系を見つけた。新規遺伝子同定は、筋力低下や軟部組織減少に対する根本的治療戦略を提供する可能性がある。将来的には再生医療との接点も考えられる。

(2) 先端巨大症は発見が遅れることが多い。本症放置では、罹患後数十年で大腸癌や心疾患を含む各種合併症が顕性化し、QOLが低下し、寿命が30%程短くなる。適切な診断・治療はこれらを改善させうる。その意味で研究参加者には医学的利益もありうる。

(3) アスリートで家族性先端巨大症の新規原因遺伝子を同定しようとする研究には特殊事情がある。即ち、生命倫理的・社会的・法的・心理的問題が生じるのは必至で、各々にきちっと対応する必要がある。とりわけ、雇用契約上の問題が生じる可能性は留意すべきであろう。内分泌内科専門医、遺伝カウンセラー、生命倫理に造詣が深い法律専門家が関わる学際的アプローチが必要であろう。

2. 研究の目的

(1) 家族性先端巨大症のヒトにおける新規原因遺伝子を同定するのが本研究の目的である。

3. 研究の方法

(1) エキスパート会議

臨床医、遺伝カウンセラー、生命倫理専門の法家が一同に会する。アスリートおよび家系構成員の研究参加を仰ぐに際して、生命倫理と生涯を視野に入れた長期的展望を踏まえ、健康管理診断・治療時期は何時が適切か多面的に議論する。派生する可能性がある社会・法的問題に対する対応策がおろそかにされていないか各論的に議論する。

(2) 診断・治療時期の決定

研究代表者が研究参加者と面接し、1の内容と結論を提示し、質問に答える。その後に診断・治療時期を決める。

(3) 遺伝性疑い患者と家系構成員のDNA採取

発端者と複数の家系構成員に遺伝カウンセリングを行い、詳細な家系図を作成する。正確な医学情報を提供し、心理面でも不安に寄り添う。同意が得られた場合、研究代表者が抹消血よりゲノムDNAを抽出する。解析結果について、知る権利と知らないでいる権利、自己決定権について分かり易く説明する。遺伝カウンセリングは要請に応じ、複数回行う。

(4) 連結可能匿名化エキソーム解析

共同研究者が外部から切り離された専用のコンピューター（施設付収納場所に設置）を用いて系統的番号を付し、個人情報削除されたDNAをエクソーム解析にまわす。エクソーム解析は研究受託専門会社に委託する。

(5) 既知遺伝子の遺伝子の病的遺伝子の病的バリエーションの有無

研究代表者がClinVar等を利用して既知遺伝子の病的バリエーションを除外可能か調べる。既知遺伝子によると考えられたら、家系構成員のDNAを用いて、genetic segregation studyを施行し、確からしさを検証する。既知遺伝子の病的バリエーションが除外された場合、下記のプロセスに進む。

(6) 家族構成員の全ゲノム配列

新規候補遺伝子ハンティングは、高度に専門的な実験系なので、研究代表者が専門家と共同で候補遺伝子を選び出す。

(7) 候補遺伝子遺伝子編集実験相談/依頼

CRISPR/Cas9を駆使する実験系なので、専門家に依頼する。

4. 研究成果

(1) 結論的として本研究は計画通りに進まなかった。ゲノムDNA供給者が、個人-個人ベースでは研究に同意して頂けたが個人-社会ベースで問題が生じる危惧が払拭出来なかったことが主な理由であった。遺伝疾患に罹患というだけの理由で競技チームへの参加を拒否されたり、不特定多数の人から特別の目でみられ当事者に心理的ストレスがかかったり、婚約者の親から婚姻に反対されないかという疑義。勿論、上述の行為に正当な医学的根拠はない。「個人vs 個人」なら医学的根拠を拠り所に説明し、当事者に同意して頂けた可能性は「高かったが、問題は「個人vs 社会」にて、同意は世間が相手であるだけに極めて困難であった。ここから得られた教訓は、「社会的偏見から如何にして個人を守るかの方法論を綿密に組み立てることがこの種の研究施行上必須」であった。

(2) アスリートが「プロ（＝運動が主たる職業）」に近づけば近づく程、想定外の展開で個人情報漏出する可能性に配慮する必要がある。これは生命倫理に精通した法家のゆるぎない信念であり、某家系構成員は職業的アスリートである。研究代表者は「この程度の個人情報保護策を講じれば漏出は防げる」と繰り返し主張したが、法家は常に「その程度では不十分」との見解であった。喧々諤々たる議論を繰り返し、ついに法家は共同研究者を辞退すると展開と

なった。本経験から得られた教訓は、「職業人としてのアスリートを研究対象として選ぶ際には別枠と心得、周到的な用意の後に本人と時間をかけて徹底的に話し合う必要がある」であった。今回の場合、母親の猛烈な反対により徹底的な話し合いが出来なかった。一方で教訓の裏を返せば、アスリートの現役引退後は通常レベルの個人情報保護が適用されると考えられる。そこまで待つ作戦はあり得る。

(3) 家族性先端巨大症別家系探索を、本県を含む東海地方において診断・治療の緻密さ及び症例数が屈指の某脳外科の非公式協力を得て探索した。その結果、本研究にふさわしい候補家系皆無であった。

(4) このような状況下で、ゲノムDNAを実際に供与してくれた超後期高齢者の家系構成員の科学研究に対する理解を深く称賛したい。この方の自由意思が、職業的アスリートの現役引退等による諸情勢の変化と相まって、当初の予定通り実施可能な研究環境改善に繋がることを切に願う。

引用文献

- 1) Rostomyan L., Beckers A. Growth Horm IGF Res. 2016; 30-31:52-57
- 2) Gadelha MR, Kasuki L, Korbonits M. Pituitary. 2017; 20:10-21
- 3) Sato Y, Tsukaguchi H, Morita H et al., Kidney Int. 2018; Kidney Int. 2018; 94: 396-407
- 4) Katznelson L, Laws ER Jr, Melmed S, et al., J Clin Endocrinol Metab. 2014; 99: 3933-3951
- 5) Holdaway, IM., Bolland, MJ, Gamble, GD. Eur. J. Endocrinol. 2008; 159: 89-95
- 6) Melmed, S. Acromegaly pathogenesis and treatment J Clin Invest. 2009; 119: 3189-3202
- 7) Bamshad MJ, Ng SB, Bigham AW, et al. Nat Rev Genet. 2011; 12:745-755.
- 8) Chong JX, Buckingham KJ, Jhangiani SN, et al. Am J Hum Genet. 2015; 97:199-215
- 9) Marigorta UM, Rodríguez JA, Gibson G, et al., Trends Genet. 2018; 34:504-517
- 10) Beckers A et al., Endocr Rev 2013; 34: 239-277
- 11) Malicka J, Swirska J, Nowakowski A et al., Endocrin Polish 2011; 62: 554-557
- 12) Trivellin G et al., N Engl J Med 2014; 371: 2363-2374

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	平瀬 翔 (Hirase Sho) (30762653)	愛知医科大学・医学部・助教 (33920)	
研究分担者	田邊 昇 (Tanabe Noboru) (40839495)	大阪医科大学・医学部・非常勤講師 (34401)	削除：2021年2月26日

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関