

小児科診療 UP-to-DATE

2023年12月26日放送

新生児医療におけるゲノム診断の意義

慶應義塾大学 小児科
専任講師 武内 俊樹

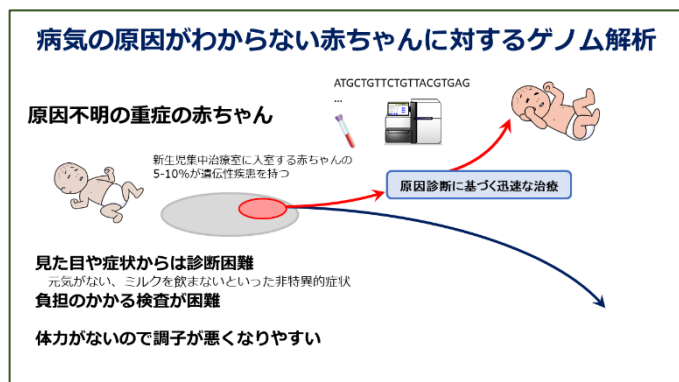
新生児医療の中で、遺伝子を調べるゲノム解析がどのような役割を果たすようになってきているかということについてお話をさせていただきます。

重症新生児の現状

ほとんどの赤ちゃんは元気に生まれてくるわけですが、残念ながら、一定の確率で、生まれつき調子の悪い赤ちゃんというのがいます。赤ちゃんは当然、自分から調子が悪いとは言いませんし、症状を細かく訴えることができません。ただ、ミルクの飲みが悪い、泣き方が弱いといったようなことしかわからず、なかなか病気の原因が特定できない場合も多くあります。同時に、赤ちゃんというのは、体が小さく、体力がなく、抵抗力が弱いということもあります。そのため、体に負担のかかる検査もできませんし、感染症などですぐに調子が悪くなってしまうこともあります。

生まれてすぐ調子が悪い赤ちゃんは、新生児集中治療室に入室します。新生児集中治療室に入室する重症の赤ちゃんのうち、5~10%は遺伝性疾患を持つとされています。遺伝性疾患というのは、遺伝する、すなわち親から子へ伝わるといった意味もありますが、遺伝子の変化が原因で病気が発症している、という意味でもあります。

では、遺伝子とは何でしょうか。遺伝子というのは、私たちの体の中にある、DNA という化学物質に書き込まれている情報のことで、



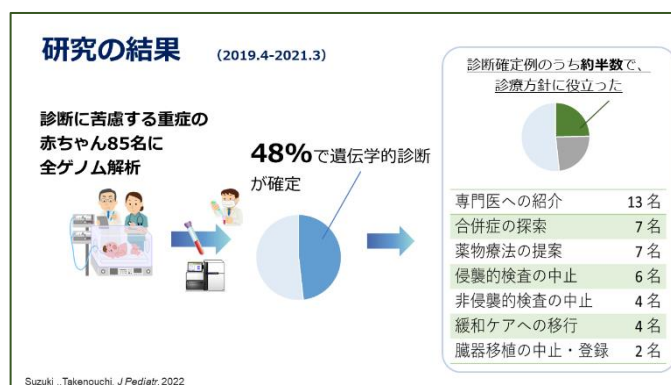
人体の設計図とも呼ばれます。これは、一生変わらない情報ですので、子どもであっても大人であっても、いつ調べても変わりません。この遺伝子の情報が書き込まれている DNA というのは、目に見えないほど小さい化学物質ですが、ATGC という 4 種類の文字が 30 億個も続いた複雑な構造をしています。以前はこの DNA の膨大な情報を端から端まで調べるのが難しかったのですが、分析技術が進み、比較的短期間で調べることができるようになりました。コンピュータの処理速度を含めた技術革新により遺伝子を細かく分析できるようになったことで、病気の原因を遺伝子のレベルで見つけることができるようになってきました。

Priorit-i : 新生児集中治療室における精緻・迅速な遺伝子診断に関する研究開発

私たちのグループでは、国からの支援を受けて、2019 年度から重症の赤ちゃんを対象とした遺伝子診断の研究を行ってきました。この研究は、普段の診療中で行われる検査では原因がわからない重症の赤ちゃんに対して、その赤ちゃんが持つすべての遺伝子の情報を解析し、病気の原因を見つけ、診療に役立てることを目的としています。

私たちの研究で対象としたのは原則 6 か月以下で、様々な臓器に症状があることなどから遺伝子の異常による病気が疑われているものの、その原因が特定できていない赤ちゃんです。このような原因不明の重症の赤ちゃんで、すべての遺伝子を調べてみますと、約半数で診断が付けられることがわかりました。

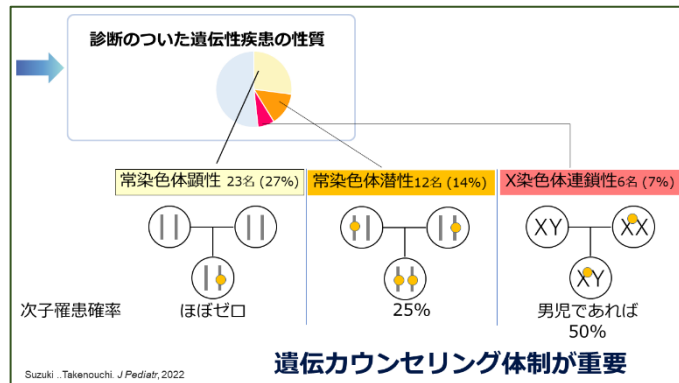
もう少し詳しくご説明します。2019 年 4 月から 2021 年 3 月までの 2 年間に、原因不明の重症の赤ちゃん 85 人が私たちの研究に参加しました。これらの赤ちゃんのご両親から採血を行い、全ゲノム解析という方法で全ての遺伝子を調べました。その結果、85 人中 41 人 (48%) で病気の原因となっている遺伝子の変化を特定することができました。研究に参加された重症の赤ちゃんの症状を見てみると、肝臓や脾臓が腫れているといった、何か体の中で、タンパク質や糖分などの分解や合成がうまくいかない体質が疑われる症状や、けいれん等の脳や神経に異常があることが疑われる場合には、特に病気の原因となっている遺伝子の変化を見つけられる確率が高いこともわかりました。



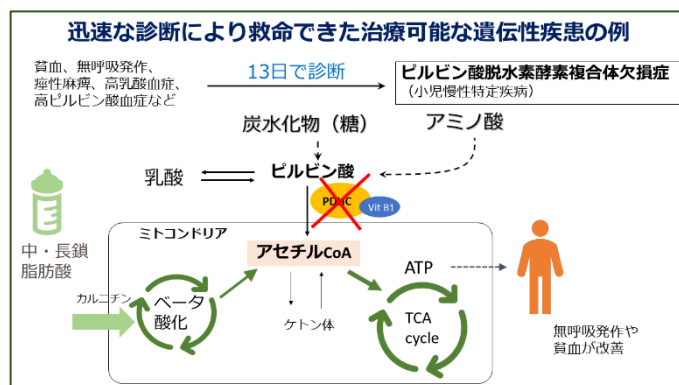
診断が付いた後に、それぞれの赤ちゃんを診ている先生に診断が付いたことが実際の診療にどのように役立ったのかをお伺いしました。診断が付いた 41 人のうち 20 人 (49%) では、診断がその後の実際の診療に役立ったとお答えいただきました。具体的には、より専門の先生を紹介する必要あることがわかった、からだに大きな負担のかかる検査をしないで済んだ、薬による治療法がわかった、臓器移植の中止あるいは登録する必要がわかった、などといったことが挙げられました。

「遺伝」という側面からは、病気の原因が特定できた41人のうち23人（56%）は、常染色体顕性遺伝と呼ばれる性質の病気を持っていました。この場合、ご両親がその原因となる遺伝子の変化を持っていなければ、このご両親から生まれる次のお子さんが同じ病気を持つ確率は極めて低いことをお伝えできます。また、病気の原因が特定できた41人のうち12人（29%）は、が常染色体潜性遺伝性疾患と呼ばれる病気を持っていました。この場合には、次のお子さんが同じ病気を持つ可能性が25%と高くなります。

このように、重症の赤ちゃんがどの遺伝性疾患を持っているのかという診断を付けるだけではなく、次のお子さんがどれくらいの確率で同じ病気になるのかといった情報をも含めて、親御さんにしっかりとご理解をいただくための仕組み、これを遺伝カウンセリングといいます。こちらもとても重要であることがわかりました。



原因不明の重症の赤ちゃんで、私たちの研究を通じて実際に診断が付き、治療ができた例をご紹介します。この赤ちゃんは、貧血、無呼吸発作、手足の緊張が強いといった症状があり、血液検査で、乳酸、ピルビン酸が異常に高い数値でした。遺伝子を調べたところ、ピルビン酸脱水素酵素欠損症という病気であることがわかりました。この病気では、炭水化物を分解することができないために必要なエネルギーを作ることができずいろいろな症状が出てしまいます。そこで、炭水化物の代わりに脂肪分の多いミルクを開始し、別の経路からエネルギーを作ることによって無呼吸や貧血などの症状が改善しました。ご両親は、診断がつき、治療ができたことでとても安心したとおっしゃっていました。



ネットワークの構築

私たちは、このような取り組みをさきほどご紹介した研究に参加された病院以外の医療機関にも広げることでお役に立てるのではないかと考えました。そこで、全国の総合周産期母子医療センター、大学病院、小児病院、地域基幹病院を中心に全国の医療機関にお声がけをいたしました。コロナ以前はオンラインで遠方の医療機関と連携することが難しかったのですが、コロナ禍でオンラインを用いた連携ができるようになったことも追い風になったと思います。

その結果、この1年ほどで、ほとんどの都道府県をカバーする全国ネットワークを構築することができました。現在では、全国の100以上の高度医療センターが参加され、日本にある新生児集中治療室の全病床の4割以上から常時検体を受け付けられる体制を取っています。新生児集中治療室に入院中であっても、遠隔カンファレンスシステムを活用することによって迅速に研究参加でき、ご両親に研究内容や結果を説明する遺伝カウンセリングを提供しています。

原因不明の重症の赤ちゃんに対して、1cc程度の採血からDNAを取り出して、多くの遺伝子を同時に調べて病気の原因を突き止める取り組みは、世界各国で進められています。実際に、アメリカやヨーロッパだけでなく、香港や台湾といったアジアの国々、そしてイスラエルなどの中東の国でも、このような取り組みが広がっています。

遺伝子の変化によって起こる病気に対する治療法も増えてきています。治療法があり、ある程度頻度の高い遺伝性疾患については、健康な赤ちゃんも含めてすべての赤ちゃんを調べる、いわゆるマススクリーニングによって診断する取り組みも進んではいますが、現在のマススクリーニングで全ての遺伝性疾患の診断をすることはできません。

次世代シーケンサーという機械を用いて多くの遺伝子を同時に調べる技術は信頼性が高く、新生児・小児の医療現場で、不可欠な診断技術になっています。日本のどこで生まれた重症の赤ちゃんであっても、必要な場合には、速やかに診断がつき、適切な遺伝カウンセリングが受けられるような仕組みを作っていくことが必要と考えています。

「小児科診療 UP-to-DATE」

<https://www.radionikkei.jp/uptodate/>