

# HIS DAUGHTER'S DNA

## 娘のDNA

Nature Vol.449 (773-776)  
18 October 2007

臨床遺伝学を修めたというのに、娘の体の異常がどこから来ているのか Hugh Rienhoff にはいっこうにわからなかった。そこで彼は Brendan Maher にこういった。だったら自分で突き止めてやろう。

4年ほど前、米国の Hugh Rienhoff は妻のおなかの小さな切開口から娘が取り上げられるのを見つめていた。彼にとって3番目の子どもだった。上の息子2人もやはり帝王切開で生まれており、お産に立ち会うのも3回目だった。ところが、この子はようすが違っていた。彼の記憶では、出生時のストレスのせいなのか、肌の色が少しばかりくすんでいて、体がちょっとグニャグニャしているようにみえた。足をちらっと見た。その足は普通よりほんの少し長かった。一瞬、臨床遺伝学者としての彼の頭が働いた。この子はマルファン症候群ではないだろうか。



しかしそんな疑念は、誕生の喜びの中ですぐにかき消された。「少なくともその日は、医学的な見地から何かを考えたりはしなかった。私は、新しい命を前に誰もが当たり前を感じる喜びをかみしめていたのである」と Rienhoff はいう。生まれたばかりの娘が Rienhoff に手渡されるとき、小児科医は専門用語を交えて説明した。顔の真ん中にあるポートワイン色のあざは炎症状血管腫で、小さな指をしっかりと伸ばせないのは関節拘縮（関節が固まって動きにくくなっている状態）であるという。Rienhoff はそうした言葉を忘れぬよう書き留めた。

生後数週間～数か月でポートワイン色のあざは薄くなったが、Rienhoff はまもなく、娘が正常に発育していないことに気づいた。娘の手足の指はまっすぐに伸びることはなかった。さらに心配なことに、十分に食べさせているにもかかわらず体重がいっこうに増えなかった。誕生時のふと浮かんで消えた第一印象を別にすれば、娘はマルファン症候群ではなかった。この症候群はフィブリン-1というタンパク質の遺伝子異常が原因で、5000人に1人の割合で発生する。娘は、やせていて鳥に似た顔立ちをし、手の指は長く、扁平足という、マルファン症候

C. PICKENS

群の身体的な特徴が多くみられたが、診断規準となるいくつかの特徴がなかった。なかでも典型的な心血管系の異常は、差し当たってないようだった。幸いなことだった。

Rienhoffの娘と同じように、はっきりとした診断ができない先天性異常をもって生まれてくる子どもは、米国内だけでも毎年数千人いる。既に知られている疾患であって表現型が普通と異なるだけなのかもしれないし、医学書やデータベースにもないくらいまれな変異が原因で起こったものかもしれない。こうした症例では、はっきりとした共通性をもつ家系群が見つからないかぎり、詳しい遺伝解析に取りかかることはまずない。子どもたちはその時点での可能な最善のケアを受けるだけである。

しかし、Rienhoffはそうしなくなかった。彼は既に医師としての職業を離れていたが、臨床遺伝学の権威であるVictor McKusickの下で臨床医として経験を積んだことがあった。Rienhoffは遺伝子に関する知識があり、娘の遺伝子について知りたいと考えた。これまでほぼ4年にわたって、彼は娘の異常が分子レベルでどのようなものかを知ろうとし、得られた知識が娘のケアや治療に役立つ情報をもたらしてくれることを期待した。専門家を質問攻めにし、会議に出かけ、しまいには自分の仮説を塩基配列データによって検証できるように、自宅に遺伝子増幅装置まで設置した。また、手に入れた情報のインターネット上での公開も始め、同じように原因不明の疾患に苦しむ人々の助けになる知識を提供できるように、自分の経験談も掲載した。そして、彼は娘の病状を改善する治療法を見つけたとさえいえるのかもしれない。

\*\*\*\*\*

Rienhoffは、1970年代後半と1980年代の大部分を、米国メリーランド州ボルチモアのジョンズ・ホプキンス病院で、医学生、インターン、レジデント、研究員として、研修・研究生活を送った。1992年にジョンズ・ホプキンスを

辞め、臨床医学や臨床研究に別れを告げた。ボルチモアのベンチャー企業であるNew Enterprise Associatesの共同出資者となったのである。彼は数年間、複数のバイオテック企業を設立して軌道に乗せる手助けをし、やがて、自分自身の企業を立ち上げようと決心した。1998年、妻のLisa Haneとサンフランシスコに移り、Kiva Geneticsを設立した。この会社は、遺伝子の発見や診断に使うためのハイスループット塩基配列決定装置の開発を狙ったもので、後に社名をDNA Sciencesへ変更した。2001年には勇退したが、バイオテック関連のベンチャー企業へ助言や設立の手助けを続けた。

今年54歳のRienhoffは、めまぐるしく変化する起業の世界を10年以上にわたって生き抜いてきた実業家タイプだろうという予想に反し、忍耐強く思慮深く、穏やかに話す人物である。彼は、あらゆる考えについて短所と長所を注意深く一覧表にしてバックアップしてあるかのように、順序立てて話をする。彼が娘のケアをしっかりとやってきたことは確かだ。娘が新しい医者からの診察を受けるたびに、また検査のたびに、彼女が受けるかもしれないリスクと利益について、注意深く比較検討してきた。

彼は娘の疾患に際し、最初に慎重に検討して決断したあることについて、未だに意見を変えていない。「私は娘の主治医になりたくはなかった」（そして彼はすぐにテーブルの向こう側で、自分は小児科医ではないのだからといった）。再び医師の仕事の始めたとはいえ、Rienhoffは父親という立場にあり、それ以外は望んでいない。彼は自分自身の採血なら問題なくできるが、いざ娘のDNA配列を知りたいと考えたときには、彼女を採血専門の担当者のところへ連れて行った。自分の手で娘に痛い思いをさせることはどうしてもできなかったのである。

\*\*\*\*\*

娘には関節拘縮があったので、Rienhoffが最初に連れて行ったのは整形外科だった。生後10日目に、ある整形外科医の

診察を受けたのである。「彼は思慮深い人だった」とRienhoffは回想した。「彼はこうだったのだ。『この症状はビールス症候群を思わせませんが、完全には当てはまりません』」。ビールス症候群は先天性の疾患で、主な特徴として、関節が拘縮し、手足の指も同じように曲がっている。それ以外の点では、ビールス症候群はマルファン症候群の症状と極めてよく似ており、ビールス症候群がマルファン症候群から初めて区別されたのも35年ほど前のことだった。原因も、マルファン症候群とよく似ている。しかしビールス症候群では、変異がフィブリン-1ではなくフィブリン-2の遺伝子にある。

遺伝学の研究コミュニティーに通じていることで、メリットもある。Rienhoffはビールス症候群に関するいくつかの論文を読み、著者たちに連絡をとった。そのうちの1人が、この症候群の名前の由来となったオレゴン保健科学大学（ポートランド）のRodney Bealsに、Rienhoffを紹介してくれた。整形外科医でもあるBealsは、自分が1971年に報告した症候群ではないようだと言ってきた。Bealsの報告した患者たちには一般に、手足の指よりも大きい関節に拘縮がみられた。ところがRienhoffの娘の肘や膝は緩んでいて、ひどく伸びきっていた。Bealsには、自分が力を貸せるとは思えなかった。

とはいえ、マルファン症候群やビールス症候群などの疾患を確実に除外するのがむずかしいことは、Rienhoffにはよくわかっている。どちらも遺伝的に優性であって、2つの遺伝子コピーのうち一方が変異しているだけで発症する。このような変異遺伝子は、両親の一方から遺伝すると考えられるが、必ずしもそれが原因ではないこともある。精子か卵で新しい変異が突然生じる場合もあるのだ。また、1つの遺伝子に生じたすべての変異が、その遺伝子の発現、もしくはそれに関連するタンパク質の構造に影響を及ぼすわけではない。したがって、そうした変異に伴う症状は疾患の「標準」型とかけ離れる場合がある。しかも、こうした



疾患の徴候が現れるのに数年かかる可能性もある。そのため、Rienhoffの娘の場合は、フィブリン-1または2にまだまったく知られていない異常がある、マルファン症候群かビールズ症候群の未知の型なのかもしれない。彼の娘がこれらの疾患のどちらかであることを示す十分な証拠はまだ得られていないので、娘の2種類のフィブリン遺伝子については、今はまだ塩基配列の解読は行われていない。しかし将来的には、行われるかもしれない。

Rienhoffが初めて遺伝学専門家を訪問した際には、あまりはっきりした答えが得られなかった。その医師は先天性筋形成不全ではないかといった。それはRienhoffにいわせれば、埃まみれの遺物であり、診断のつかないさまざまな症状の子どもを放り込む「ゴミ箱」である。そのうえ、この症状に伴う一連の問題はあまりに異質でばらばらであり、何の役にも立たない。先天性筋形成不全は、関節拘縮と同じように、娘の症状をただ記述したものに過ぎなかった。これと同じような診断を数千人もの子どもたちが受けているというのに、問題の原因や可能性のある治療法については何も解明が進んでいない。「私は先天性筋形成不全という診断に同意できなかった。専門家を訪れたことで明らかになったのは、彼女が何らかの症候群であるということだった」とRienhoffはいう。彼は、娘の複数の症状が互に関連したものであり、おそらく遺伝子に特異的な何かによって引き起こされていると考えた。

何の病気なのかははっきりさせたいというRienhoffの思いは、単に知的好奇心からくるものではなかった。誕生から5か月経っても、RienhoffとHaneは娘がなかなか成長しないのを見てひどく不安になった。背は伸びたが、体重が増えなかったのである。「娘はまるで溶けて細っていくようだった」とRienhoffはいう。胃腸の専門医に娘を連れて行ったところ、カロリーを取らせるよう助言を受けたが、何も好転しなかった。医師たちは、問題の原因となっていそうな事柄をリストにした。代謝障害、胃腸の栄養摂取機

能障害、細胞内のミトコンドリアのエネルギー生成機能障害などである。浮かんだ1つの可能性は、嚢胞性線維症の珍しい型というものだったが、娘の症状はこの病態とはまったく違うようにみえた。

こうした原因の中で特に可能性があるのは、ミトコンドリア異常だとRienhoffは考えた。ミトコンドリア異常の典型的な症状は筋肉の衰弱であり、娘に明らかにみられる症状だが、正確な診断を下すのは非常にむずかしい。Rienhoffは文献を読みあさり、専門家と話し、すぐに、彼がいうところの「非常にとりこめのない領域」に自分自身がいることに気づいた。「8~9か月という実にたくさん時間を浪費してしまった」とRienhoffはいう。

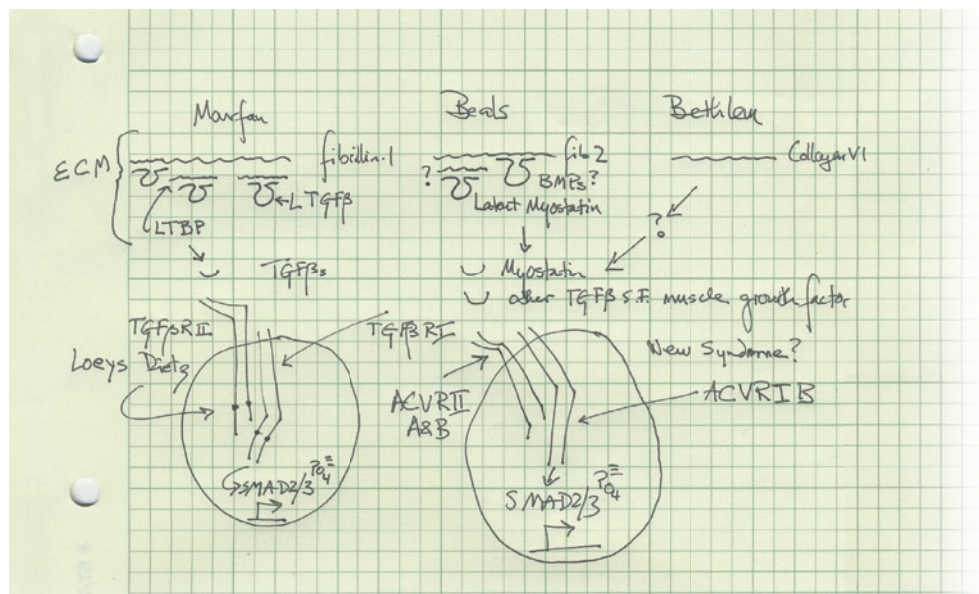
Rienhoffがミトコンドリアの謎めいた世界を調べているうちに、娘は最初の誕生日を迎え、自らも第一歩を踏み出した。彼女は成長しており、結果として、それが彼女の症状を示すことになった。しゃがんだ姿勢から立ち上がる時、彼女は太ももに両手を置いて支えねばならなかった。この行動はガワーズ徴候として知られるもので、デュシェンヌ型筋ジストロフィーなど、筋肉が衰える疾患をもつ子どもによくみられる。診断を下すがむずかしい場合には、何か基本的な原則を1つ見つけ出そうとしてみるとよいと、

Rienhoffは話す。十分な量の筋肉を生成できなかったり、筋肉が正常に機能できなかったりする症状は、「娘の病態の目印、つまり『北極星』になった」のだと話す。

\*\*\*\*\*

2005年の春、Rienhoffは娘とポルチモアの親類や友人を訪ねた。彼は、McKusickの下で働いていたときに知り合った小児臨床遺伝学者のDavid Valleと会う約束をしていた。現在ジョンズ・ホプキンスの遺伝医学研究所の所長をしているValleは、誰よりも自分の研究分野の限界をよく知っている。「近年大きな進展があったものの、結局のところ、詳しい病歴や家族歴、身体診察にまだ頼っている。規準となる実験データを参照しつつ臨床的な特徴をすべて総合して、何らかの診断の可能性を見つげようとするしかない」と彼はいう。そして、一連の標準的な遺伝子スクリーニングを終えたとしても、「形態異常をもって生まれる患者のおそらく3分の1については、診断を下せないままになる」といった。

しかし、Valleが同僚2人とともにRienhoffの娘を診察したとき、ピンとくるものがあつた。彼女の両目が離れていることやマルファン症候群に似た特徴は、確かに遺伝子疾患に広くみられるも



Hugh Rienhoffは、自分のノートに娘の病態に関する理論を書き込んでいる。

のであり、定義されたばかりのある症候群に非常に似ているようにみえた。医師たちはRienhoffの娘に口を大きく開けるようにいい、彼女のどの奥のをぞいたとき、答えが出たと思った。

その年の1月、当時ジョンズ・ホプキンスにいたHal DietzとBart Loeysは、それまでマルファン症候群に似ているために混同されていた別の病態をLoeys-Dietz症候群として、論文で発表していた。2人は、その症候群がマルファン症候群と似ているが原因は異なっていると考えた<sup>1</sup>。

マルファン症候群で変異しているフィブリンというタンパク質は、細胞をタンパク質で包み込んでまとめる細胞外マトリックスの構成成分である。そのため、マルファン症候群にみられる長くて細い体の特徴や心血管系の疾患は、「糊」の役目をする細胞外マトリックスが構造的に異常になった結果であると、長く考えられていた。さらに最近になって、Dietzやその他の研究者によるマルファン症候群の研究など、各方面の証拠から、細胞外マトリックスは受動的に細胞をまとめているだけでなく、細胞どうしのコミュニケーションの仲介もしていることが示唆された<sup>2</sup>。フィブリンは、発生に重要な役割を果たす因子、TGF-βスーパーファミリーの細胞間シグナル伝達分子に結合して、それを隔離する。フィブリンの異常により、広範な作用を及ぼすTGF-βシグナル伝達系が制御されなくなり、そのため骨は長くなりすぎ、血管組織はぼろぼろになる可能性がある。

LoeysとDietzは、マルファン症候群の中に、フィブリン-1の遺伝子にはなく、2種類のTGF-β受容体遺伝子に変異をもっていると思われる患者を見つけた。TGF-β受容体の機能を無効にするとと思われる変異が、どうやってTGF-βシグナル伝達系に活性化作用を及ぼすのかは、目下のところ謎である。しかし、同じ生体機能系を破壊するため、マルファン症候群のフィブリン-1の欠損による症状とまったく同様の症状が現れる。

LoeysとDietzは、そうした人々の症候群について、分子レベルで詳細に調べた



うえ、身体上の明らかな症状を3つ見いだした。離れた目、口蓋裂や口蓋垂裂（のどの奥に垂れ下がっている軟組織が分かれている）、動脈の重度の構造異常である。

驚いたことに、Rienhoffの娘の口蓋垂は二股に分かれていた。それまで医療関係者や両親が詳しく身体の様子をみていたにもかかわらず、まったく気づかなかったのである。ValleとLoeysはTGF-β受容体遺伝子の塩基配列を解読するため血液試料を採取し、できるだけ早く心エコー検査を受けさせるように勧めた。偶然にもRienhoffはその1か月前に、ボストンの小児病院にいるDavid Claphamの示唆を仰ぐ予定を入れていた。Claphamは、Rienhoffの娘の発育が思わしくないのは心臓の異常が関係しているのではないかと疑っていた。帰路の機上でRienhoffは、DietzとLoeysの書いた論文を読んだ。そこには、患者の詳細なようすや大動脈にある悲惨な異常が示されており、彼自身の心は重く沈んだ。

\*\*\*\*\*

サンフランシスコのカフェでRienhoffと最初に会った日、彼は私のほうを向いていった。「問題は、娘がものすごくかわいってことだ」。そうやって微笑んだ彼の表情には、真の診断を必死に求めても行き着く先が悪い診断結果ということもあるという悟りが漂っていた。Loeys-Dietz症候群の場合、平均寿命は26歳である。心身を消耗しつつ1年半にわたってさまざまな医師を訪問したこ

とで、Rienhoffと娘の間には特別な絆ができ上がっていた。彼は、1冊のノートに、娘の症例に関する自身の調査結果でほとんど埋め尽くしていた。また別の2冊のノートには、娘とともに経験したことの個人的記録と、娘のようすや、娘が話したり行ったりした興味深い出来事を気軽に書き留めてある。記録ノートは、2人の息子についても同様のものがある。娘は一度、Rienhoffの右目の端にある良性腫瘍について尋ねたことがあった。彼女は父親を「ポピー (Poppy)」とよんでいるので、その腫瘍は「ポピーオマ (poppy-oma)」とよばれたのだという。

ウエストコーストに戻った翌週の木曜日、父娘は心臓検診に出かけた。Rienhoffは心エコーを一瞬も逃さず見つめ、娘の大動脈への「嫌疑がきれいに晴れ」て、大きく安堵した。TGF-β受容体の塩基配列データはその数週間後に届き、Loeys-Dietz症候群で特定されている変異はどれもみられなかった。翌年、RienhoffはDietzを訪ねたが、Dietzがいうには、遺伝子検査で陰性の結果が出たことにさほど驚かなかった。Rienhoffの娘は、この症候群の「典型的」な症状をすべてもっているわけではなかったからである。

恐ろしい診断名の1つがほぼ除外されたことは心強かった。しかし、実際に何が原因で病状が進行しているのかという問題は、相変わらず未解決のままだった。LoeysやDietz、Valleに触発され、Rienhoffは新たにTGF-βシグナル伝達



系に注目した。彼の娘の疾患がマルファン症候群やLoeys-Dietz症候群のようにみえるのは、よく似た分子が損傷しているからかもしれない。Rienhoffは、もう一度、筋肉を構築できないという娘の症状の「北極星」を頼りに、TGF-βの活性化に関する文献を読みあさった。

TGF-β スーパーファミリーには数十種類の成長因子があり、そのうちの1つであるミオスタチンは主に骨格筋で発現する。ミオスタチン遺伝子の異常によって筋肉量が異常に多い個体ができることがあり、その顕著な例は、異様がっしりしたベルギーブルー種の畜牛である。2004年には、ドイツと米国の研究チームが、元プロ運動選手の子として生まれた男の子について研究報告をしている<sup>3</sup>。この子は並外れた筋肉質で、4歳半で3キログラムの重りを両手にそれぞれもって手を伸ばした状態で肩の高さに保つことができた。彼のミオシン遺伝子の2つのコピーはどちらも欠損していて、骨格筋形成が制御されていなかったのである。

ミオスタチンは、ACVR1B、ACVR2A、ACVR2Bという3つのアクチビン受容体を介して働く。これらの受容体の塩基配列はLoeys-Dietz症候群で変異しているTGF-β受容体に似ているようにみえる。これらの特異的な受容体のうち1つが変異しているとすれば、娘の骨格筋が激しく影響を受けている一方で血管は影響を受けていない理由を説明できるのではないかと、Rienhoffは考えた。しかし、彼の知るかぎり、これらの受容体を疾患と関連づけた研究はそれまでなかった。そこで彼は、中古のPCR装置、マイクロ遠心分離機、数本の小容量ピペット、新品の電気泳動装置を購入した。かかった費用は合計でおよそ2000ドル（約23万円）だった。これらの簡単な道具と自分で設計した配列特異的なDNAプライマー数種とを使って、娘のゲノムから関連する遺伝子を複数拾いだし、配列解読作業に十分な程度に増幅させることができた。Rienhoffは、試料を冷凍し、それらの入った小さいチューブを氷詰めにして、1サンプルにつきおよそ3.50ドル（約

400円）で塩基配列の解読をしてもらうために送った。彼は200サンプル以上用意した。自分がもし正しければ、戻ってきたデータは、Loeys-Dietz症候群に見られる変異とよく似たアクチビン受容体遺伝子の1つに変異が見つかるだろう。

届いた配列情報を手にしたRienhoffは、GenBankの参照用ヒト塩基配列と比較した。すると、ACVR1B受容体をコードする遺伝子で変異が見つかった。しかしそれは、彼の予想した場所よりもはるか上流にあった。TGF-β受容体遺伝子にあるLoeys-Dietz変異の多くが見つかる活性ドメインからは、遠く離れていたのである。

その変異が原因かどうかを明らかにする確実な方法の1つは、Rienhoffが自分のゲノムと妻のゲノムにある遺伝子のコピーの塩基配列を解読することである。もし、2人のうち一方が問題の変異をもっていれば、それはおそらく関係がない無害な変異であって、症候群を説明することはできない。なぜなら、もし原因の変異であるなら、不良な遺伝子コピーをもつ親も同じ症状を示すはずだからである。Rienhoffは、時宜を得たら自分とHaneの遺伝子の塩基配列解読をするつもりだと話す。

\*\*\*\*\*

Rienhoffのノートには、娘のDNAについての記録のみではなく、MyDaughtersDNA.orgのことも書かれている。このウェブサイトでは、専門家でない人々にもわかる平易な言葉による記述と、医学的知識をもった人々が知りたいと思う専門的で詳しい記述で、娘の症例の臨床所見を紹介している。ある意味で、このサイトはブログ的なカタルシスの場となっているが、Rienhoffはこれを、未知の遺伝疾患を抱えて答えを探している人々の役に立てようと考えている。お互いの体験を共有する機会を設け、患者の親と患者支援組織の縁結びをし、願わくば自分の娘と同じような症状をもつ患者を見つけ出せるような場になりたいというのが、彼の思いである。サイ

トの滑り出しはゆっくりだったが、現在では数人が自らの体験を投稿し始めている。Rienhoffの同僚であるClaphamもその1人である。彼は息子のBenを不可解な神経疾患で亡くした悲しい体験をつぶさに語っている。

Rienhoffは、George Churchの助けを借りて、娘の臨床履歴を記録する「表現型一覧表」を開発した。Churchはハーバード大学医学系大学院の教授で、DNAの配列解読や合成の新技術に豊富な実績をもっている。これは、データを一覧形式に表すことで、やがてはコンピューターを使って、自分の娘の症状や、臨床的に共通性があるようにみえる未知の遺伝疾患をもつほかの患者たちの症状を合わせて検索できるようにしたいと考え出されたものだ。Churchは、自分の貢献は有用な検査法につながりそうなアイデアの種をまいたことくらいだと謙遜しつつ、Rienhoffの前向きな姿勢に興味をそそられたと語った。「遺伝学に向き合い、社会活動家になる機会を逃さず、社会の意識を高めるため、そしておそらく、自分の家族や友人に影響を及ぼす疾患の研究資金を調達するために活動する利他主義者。私はそうした人物にとっても興味を引かれている」。

こうした活動は目新しいものではない。患者の親が子どものために研究支援をすることは結構頻繁にある。親が裕福であったり、有名であったり、粘り強く、運がよく、あるいは社会的地位が非常に高かったりする場合、世の中に一石を投じることできる。ところがRienhoffは、1台の塩基配列解読装置と1つのウェブサイトを使って、個人のゲノムを解析するという一線を越え、世間の関心を引きつけたのである。昔に比べて塩基配列の解読はずっと簡単になり、情報データベースも拡大しているので、彼に続いて遺伝子異常に関する理論を進展させ、その理論を塩基配列の解読によって検証する人がしだいに増えるという予想もできなくはない。こうした試みはたびたび失敗するだろうし、場合によっては失意や悲嘆を招くだろう。しかし、なかには、さま

ざまなヒト遺伝子の機能の解明に大きく貢献する例が出てくるかもしれない。

Rienhoffは、自分の経歴や人脈によって恩恵を受けていることを承知している。しかし、彼は、自分の使命の一部は、同じように未知の疾患に苦しむ人々に力を与えることだと語った。「人々が私の活動から得られる一番重要なものはおそらく、疾患の発症過程は原因不明のものではないということだと思う」と彼はいう。

彼の情熱は半端なものではない。自分の娘の主治医たちに、私の取材に応じて構わないと許可を出してくれた。しかし、皆が、彼がまっとうなことをやっていると言っていると賛同したわけではなかった。Dietzによれば、Rienhoffの例によって一部の親たちが道を誤ってしまい、遺伝子を探すほうに力を注いで、子どもの適切なケアを確実に続けるという大事な目標から資金や労力をそいでしまわないか心配だという。

Rienhoffはこうした批判の声を既に耳にしており、人々が抱く不快感を理解している。それでも、「人々の後押しを受けて、このすべてが明らかになるはずだという確かな感触がある」と彼はいう。彼はDietzに敬意を表して、自分のウェブサイトから1つのフォルダを削除した。それは、彼がけっしてファイルで満たすことのなかった「DNA塩基配列の解読法」(How to sequence DNA)というフォルダだった。「このサイトの目的は、DNA塩基配列の解読法を教示することではない。少なくとも今のところは」と彼はいう。だがそれでも彼は、患者と支援組織によって、遺伝学研究の黄金期の1つとなるであろう時代が訪れると考えている。それはすべての人々にとって黄金期とはならないだろうが、Rienhoffの研究はゆっくりとした秩序だったもので、まだ結論には達していないが、充実しつつある。「皆が望むのなら、このサイトで、遺伝学の歴史の中で今この時代に得られる機会を提供しよう」。

彼の旅は続いている。娘のDNAは予想していたものと違っていたが、Rienhoffはまだ、自分のミオスタチン仮説に希望



自宅でつづくRienhoff、妻のHaneと子どもたち。

をもっており、そのため、娘に関して最もむずかしい決断を下すことになった。今年の5月、誤って活性化されたシグナルのために筋肉が形成されない可能性があるという仮説に基づいて、Rienhoff、Haneと娘の心臓専門医は、高血圧治療薬であるロサルタンを彼女に処方することを決めたのである。最新の証拠から、ロサルタンは、TGF- $\beta$ 受容体に誘導される二次メッセンジャーの活性を低減させる<sup>4</sup>ことや、マルファン症候群様のマウスの症状がこの薬剤で改善されることが示されている。

Rienhoffは、これが議論をよぶ行為であることを承知しているが、使用の裏づけとして2つの非常に強力な要因をあげている。第一に、もし娘がLoeys-Dietz症候群かマルファン症候群のやや異なる型だとすれば、ロサルタンはその病態に伴う心疾患を未然に防げるかもしれない。娘のフィブリン遺伝子やこれらの症候群に関係するほかの遺伝子の塩基配列を最終的には解読でき、疾患の原因を解明できるかもしれないが、定期的な心電図検診が最も確実な診断を与えてくれるだろう。ロサルタンの副作用は小さく回復可能だが、心疾患はそうではない、と彼はいう。第二に、娘の筋肉量が少し改善される可能性もある。「ロサルタン投与に関しては自分を責めた」と彼

はいう。「私は何者をも傷つけないとする医師としての誓いだけでなく、親としての誓いも立てたのだ」。

その一方で彼は、TGF- $\beta$ シグナル伝達に関して見つかるかぎりあらゆる文献をむさぼるように読んでいる。また、彼が注目している遺伝子に変異があって同様の症状をもつほかの患者を見つけ出すことや、ノックアウトマウスを作製することなど、関連するプロジェクトを共同でやってくれそうな研究者を探し始めた。彼は自分のウェブサイトをもっと多くの人が利用してくれることを願っている。また、娘の病状の進行を注意深く見守っており、そこに希望のよりどころを見いだしている。「娘の体の中心に近いところの筋肉は成長しつつあるようだ。少しの介助で階段を上ることができるんだ」と彼は語った。

しかし彼は、あまり深読みして先走らないように用心している。「この筋肉の成長を何かのせいだということはできない。私にできるのは、娘が心疾患にならないよう静かに祈ることだけだ」。

Brendan Maher は *Nature* の特集記事編集者。

1. Loeys, B. L. et al. *Nature Genet.* **37**, 275-281 (2005).
2. Dietz, H. C., Loeys, B., Carta, L. & Ramirez, F. *Am. J. Med. Genet.* **139C**, 4-9 (2005).
3. Schuelke, M. et al. *N. Engl. J. Med.* **350**, 2682-2688 (2004).
4. Habashi, J. P. et al. *Science* **312**, 117-121 (2007).