



2008年(第24回)

日本国際賞 受賞記念講演会

2008(24rd)

JAPAN PRIZE Commemorative Lectures

財団法人 国際科学技術財団

THE SCIENCE AND TECHNOLOGY FOUNDATION OF JAPAN



ビクター・マキューズィック博士 (米国)

ジョンズホプキンス大学医学部遺伝医学部門教授

1921年生れ

授賞業績： 遺伝医学の確立と発展

遺伝医学とゲノミクス：この60年をふり返って

私は医学・遺伝学における60年余りのキャリアのすべてをジョンズホプキンス大学とジョンズホプキンス病院に捧げてきましたが、その間、医学の「3種競技」とも呼ぶべき研究、指導、患者ケアを総合的に追求するという榮譽に浴することができました。

私たち自身の存在は大部分が遺伝子に基づくものですが、私が早くから医学に関心を持つようになったのは間違いなく環境の影響です。一卵性双生児であるビンセントと私は同じDNAを持つ確率が高いとされます。ふたりが違う職業を選んだのは、15歳のときの私の経験からきています。長期間の感染症にかかった私は否が応でも医学と接することになりました。その経験がないビンセントは科学者(医師)ではなく法律家(弁護士)になりました。

1940～43年にタフツ大学に通った後、私はジョンズホプキンス大学医学部に早期入学する機会を得て、1946年には医学博士号を取得のうえ卒業しました。以来、私は部分的に重複する4つのキャリアをつねに追い求めてきました。第一に、心臓専門医として。第二に、先駆的な遺伝医学部門の創設者・指

揮者として。第三に、ジョンズホプキンス大学内科学科長およびジョンズホプキンス病院主任医師として。第四に、人類遺伝学の知識ベースであるオンライン版「ヒトのメンデル遺伝」(OMIMとして世界的に知られる)の創出者およびヒトゲノムプロジェクトの推進者・助言者として。

私の臨床遺伝学に対する関心が促されたのは1947年のことです。インターンだった私は、唇のメラニン斑と小腸ポリープとが合併したハロルド・パーカーという患者に出会いました。この多面的形質発現(いろいろな変調が複数の臓器などに現れること)の原理が、遺伝的症候群のいくつかの特徴の基本であることを私は理解しました。

心臓医としての最初の数年間に、マルファン症候群ならびに「結合組織の遺伝的障害」と名づけたその他の障害が、私にとって関心事となり終生続きました。これらの障害も多面的形質発現の原理を説明してくれました。

1957年7月1日、私はジョンズホプキンス病院のムーアクリニック内に、あらゆる遺伝疾患に関する研究、指導、患者ケアを専門とす

る遺伝医学部門を設立しました。これは1999年にジョンズホプキンス遺伝医学研究所へと進化します。

私自身の研究への熱意は2つの分野で遺伝疾患の分類と遺伝子のマッピングです。前者は明確な疾患単位を識別することであり、メンデル性疾患の場合は障害の根拠となる遺伝子の特定を意味します。結合組織の遺伝的障害やさまざまな遺伝性ポリープ症以外にも、ムーアクリニックでの初期の分類研究には、オールド・オーダー・アーミッシュに発見された劣性疾患やさまざまな骨格形成異常も含まれました。明確なメンデル単位の認識に適用された一般原則は、多面的形質発現、遺伝的異質性、可変性などです。

ムーアクリニックでの遺伝子マッピングは1960年頃に始まりました。スタッフは連鎖研究の実行（当時は連鎖がマッピングの主な手段でした）に必要な5つの分野の専門家で構成されていました。すなわち細胞遺伝学、遺伝生化学と免疫遺伝学、家族データ分析のための統計遺伝学、表現型を定義するための臨床遺伝学です。初期の研究ではX連鎖を重視しました。1968年に同僚と私は、特定遺伝子（ダッフィ血液型）の1番染色体への初のマッピングに成功しました。

私は疾病分類とマッピングの双方を、メンデル形質および疾患遺伝子の包括的概論書に統合し、「ヒトのメンデル遺伝：常染色体優性・常染色体劣性・X連鎖表現型のカタログ」と題して1966年に刊行しました。この本は最新の1998年版まで12版を重ねています。1987年にはオンライン版のOMIMができ、今も私自身とジョンズホプキンスなどの仲間が毎日これを更新しています。現在は国立衛生研究所の国立医学図書館によって配信されています。

先天性欠損における基本的異常を特定するために遺伝子をマッピングすることが有用であると信じる私は、1973年にフランク・ラドルとともに「ヒト遺伝子マッピングワークショップ」を設立しました（開催は毎年または2年ごと）。疾患遺伝子のマッピングは現在もヒトゲノムプロジェクトの一環として行われていますが、全ゲノム配列がわかったことで作業が容易になりました。

1986年、私はマッピングとシーケンシングの新雑誌『ゲノミクス』の創刊共同編集者を務めました。「ゲノミクス」というのは当初の編集局メンバーだったトーマス・ロデリックが考え出した言葉です。

私は1988年9月にスイスのモントルーで創設された国際ヒトゲノム解析機構（HUGO）の初代プレジデントを務めました。創設会議には19カ国、31名の科学者が参加しました。

マルファン症候群（私が研究した最初の遺伝疾患のひとつ）の理解や治療に関する最近の進歩は、疾病分類とマッピングの有用性を表しています。1955年と1956年に発表した結合組織の遺伝的障害に関する論文のなかで、私は結合組織の構造（繊維）要素の欠陥が、骨格系、目、大動脈におけるマルファン症候群の多面的形質発現の原因であると結論づけましたが、特異的要素が何であるかはわかりませんでした。1991年、マルファン症候群は15番染色体にマッピングされ、フィブリリンをコードする遺伝子（FBN1）（これはマルファン症候群における組織化学的異常のために疑われるようになっていました）がやはり15番染色体の同じ領域にマッピングされました。そしてジョンズホプキンスの私の同僚ハル・ディーツが、フィブリリン遺伝子の突然変異を最初に特定しました。

フィブリリンは弾性繊維の形成や構造的完

全性に関連しており、1991年には1956年当時と同様、構造的な弱さがマルファンの発現を説明すると思われていました。しかし実際には、マルファン症候群の病因はフィブリリンの非構造的機能にあり、一見もっと複雑だが治療しやすいメカニズムがかかわっていたのです。フィブリリンは形質転換成長因子 β (TGF β) 経路の制御に重要な役割を果たします。ディーツと彼の同僚は、変異フィブリリンが通常のTGF β 抑制機能を失うので、マルファン症候群ではTGF β 経路が過活性化することを実証しました。その結果、結合組織の損傷が生じます。マルファン症候群は進行性疾患です。この発見が大変重要なのは、マルファン症候群を忠実に再現した遺伝子導入マウスにおいて、TGF β の抗体またはTGF β を抑制する医薬品ロサルタンを使うことでTGF β 経路の過活性化を抑え、疾病の予防や病変の転換ができるということです。さらに、高血圧の治療に実績のあるロサルタンを、マルファン症候群の患者のTGF β 抑制に利用することができるのです。すでに有望な成果が出ています。

研究活動と同じく遺伝医学の発展に重要だったのは、私の指導・教育経験です。その対象は次の3つです。1) ジョンスホプキンス遺伝医学部門の初期の多くの博士研究員、2) 過去48回毎年開催されている2週間集中の「バーハーバーコース」(ジャクソン研究所と合同で1960年にスタート)の何千もの学生、3) 過去20回イタリアで毎年開催されている1週間の講座「European School of Medical Genetics」(ジョバンニ・ロメオとの共催)の数多くの学生。

今日、ヒトゲノムプロジェクトが特定した遺伝子の機能研究は、メンデル性疾患だけでなく、

心臓病、糖尿病、癌、精神疾患などの通常疾患にも関係する知識を提供しています。この知識は診断の改善をもたらすほか、医薬品の向上、病気の予防・治療法のかつてない進歩につながるでしょう。私自身および全世界の同僚の貢献が、将来の研究、指導、患者ケアの基礎となるに違いありません。

財団法人 国際科学技術財団
THE SCIENCE AND TECHNOLOGY FOUNDATION OF JAPAN

〒107-0052 東京都港区赤坂二丁目17番22号 赤坂ツインタワー東館13階
Akasaka Twin Tower East, 13th Floor, 17-22 Akasaka 2-chome, Minato-ku, Tokyo, 107-0052 Japan

Tel: 03(5545)0551 Fax: 03(5545)0554 E-Mail: info@japanprize.jp
URL: <http://www.japanprize.jp>