

第4回

ダウン症候群トータル医療ケア・フォーラム

平成22年3月7日(日) 13:00~16:00

長崎大学医学部記念講堂

主催：長崎大学医学部小児科学教室

共催：染色体障害児・者を支える会
(バンビの会)

プログラム

ご挨拶 長崎大学医学部小児科教授 森内浩幸

第1部 司会 近藤達郎

(1) ダウン症候群自然歴について…………… 13:00～13:30

長崎大学医学部保健学科教授 松本 正

(2) ダウン症候群の精神的諸問題について …… 13:30～14:00

長崎大学医学部精神神経科名誉教授 中根允文

(3) ダウン症候群患者へのアリセプト療法 …… 14:00～14:30

重症心身障害児・者施設 みさかえの園むつみの家診療部長
近藤達郎

----- 休憩10分 -----

第2部

バンビーズ・ダンス …………… 14:40～15:00

第3部

司会 森内浩幸

米国のダウン症候群についての現状 …………… 15:00～16:00

Medical Director of the Jane and Richard Thomas Center for Down Syndrome

Dr. Karen L. Summar

ご挨拶

長崎大学医学部小児科教授

森内浩幸

多くの方々のご協力を得て、こうして第4回目のダウン症候群トータル医療ケア・フォーラムを開くことができました。第1回目を平成18年6月18日に行って以来、ダウン症候群をもつ方々への様々な医療的ケアに関する情報交換が続けることができていることを心から喜んでおります。

今回のテーマは、「ダウン症候群の方々の精神的な問題を含む長期的展望」です。ダウン症候群をもつ人の数は、試算によりますと少しずつ増加傾向を示しているといわれ、現在、約2,500名位のダウン症候群の赤ちゃんが毎年生まれてきています。平均寿命も60歳を超えている可能性もあり、そうであれば、心身両面にわたる総合的な健康管理の重要性は益々大きくなると思われまます。

今回のフォーラムでは、まず、ダウン症候群の方々の現状を把握するために行った「自然歴」のアンケート調査についてお話をお聞きします。昨年の秋頃より企画立案して昨年末に回収終了したもので、長崎県在住の方々を中心に概略が分かってくるものと期待されます。ご協力いただいた多くの方にこの場をお借りして深謝申し上げます。この調査で示される現状を分析することで、私たちが取り組むべき課題が見えてくるのではないかと思います。次に、成人期になると、様々な精神的な問題に遭遇することもあります。このような状況についてどう考えたら良いかなどのお話もお聞きする機会を得ました。更には、長崎大学小児科が全国に先駆けて行っている塩酸ドネペジル療法が、ダウン症候群をもつ方々のQOLの改善にどのように働いているのかについても、最近の状況を含めてお話を聞く予定です。

染色体障害児・者を支える会(バンビの会)のお子様で構成されているダンスユニット「バンビーズ」にもお披露目をしていただきます。元気に活動されている状況を是非ご覧いただきたく存じます。

更に今回は、The Jane and Richard Thomas Center for Down Syndrome(米国)からKaren L. Summar先生をお招きして、米国のダウン症候群の方々の状況をお聞きする機会も得ることができました。

是非、この機会に多くのことを共に学んでいき、情報を交換し、お互いに認識を高めていくことができますことを、心より祈っております。

I-1. ダウン症候群自然歴について

長崎大学医学部保健学科教授

松本 正

.....メ モ.....

I-2. ダウン症候群の精神的諸問題について

長崎大学医学部精神神経科名誉教授

中根 允文

.....メ モ.....

I-3. ダウン症候群患者へのアリセプト療法

重症心身障害児・者施設 みさかえの園むつみの家診療部長

近藤達郎

.....メ モ.....

III. 米国のダウン症候群についての現状

Medical Director of the Jane and Richard Thomas Center for Down Syndrome

Dr. Karen L. Summar

.....メ モ.....

カレン・サマー先生の講演抄録

2010. 3. 7 第4回ダウン症候群トータル医療ケア・フォーラム

Translational research is defined by the United States National Institutes of Health (NIH) scientific discoveries that are translated into clinical care. Historically, scientific discoveries began with basic, "bench" science and then progressed to the clinical level, "the bedside". Now it is understood that translational research is a two way street. In addition to the model above, clinical scientists can make observations about the natural history of illness that in turn, can stimulate novel scientific discovery.

トランスレーショナルリサーチは米国国立衛生研究所(NIH)により「臨床ケアに結び付けられる科学的発見」と定義されています。歴史的に、科学的発見は基礎的な研究(ベンチ)から始まり、臨床段階(ベッドサイド)へと進展してきました。それが、現在、トランスレーショナルリサーチは相互方向的なものであると理解されています。臨床医が病気の自然歴を観察することで、新しい科学的発見を刺激することができるからです。

The field of rare disease research is a fertile area for translational research. Rare diseases have very clearly defined phenotypes (symptoms) which can be observed for between group comparisons and differences in epigenetic effects. This information can then be used to inform basic scientists to pursue novel discoveries.

希少疾患研究の分野はトランスレーショナルリサーチにはもってこいの領域です。希少疾患は、非常に明確な表現型(症状)を有しているため、遺伝子以外による影響に関して、グループ間の比較やその違いを観察することができます。そして、研究者がこういった情報を使って新たな発見を追跡するのです。

Down syndrome is considered by some to be a rare disease. There are 400,000 people with Down syndrome living in the United States. In order for translational research to benefit people with rare disorders, including Down syndrome, there is a need to develop research infrastructure. This infrastructure must include formal as well as informal elements.

ダウン症は希な疾患だと考えている人もいますが、米国では40万人の患者がいます。トランスレーショナルリサーチによって、ダウン症を含む希少疾患を有する人々が何らかの利益を得ることができるようにするには、研究基盤を発達させなくてはなりません。この研究基盤には、公的と公的でない方法が必要です。

Dr. Karen Summar's work on one of the formal elements is the development of a patient registry for Down syndrome. This will be a prospective, longitudinal study of individuals with Down syndrome. The information collected will be used to more clearly study the natural history of Down syndrome, particularly in adults where almost nothing is known about the medical problems suffered.

Dr. Karen Summar は公的な方法として、ダウン症の患者登録の推進しています。これはダウン症個々の患者に対する、前向き、縦断的(経時的)な調査です。集められた情報は自然歴の研究に用いられます。特に、大人の患者に関しては、どのような医学的問題があるかが殆ど判っていないため、この点を明らかにすることができます。

In addition, Dr. Summar is interested in developing informal research infrastructure around Down syndrome. To this aim, she is working with a number of collaborators from many different fields.

更に、Dr. Summar はダウン症に関わる、公的ではない方法の発展にも関心を持っています。この目的のために、多くの異なる分野の研究者と共同研究を行っています。

Dr. Summar will discuss her plans for a patient registry as well as some of the results of collaborative research in which she is currently working.

Dr. Summar は患者登録に関する計画と、最近の共同研究の結果についてお話をさせていただきます。

カレン・サマー先生の講演内容

2010.3.7 第4回ダウン症候群トータル医療ケア・フォーラム

スライド 1: I would like to thank you all for inviting me to speak about Down syndrome.
ダウン症候群について話す機会をいただき感謝申し上げます。

スライド 2: The objective's of today's lecture are the following:

- To review what is known about Down syndrome
- To discuss special education as it exists in the US
- To discuss clinical and translational research about Down syndrome

講演の目的(内容)を以下に示します。

- ダウン症候群について現在分かっていることのまとめ
- 米国で行われている特殊教育について
- ダウン症候群についての臨床的研究とトランスレーショナル・リサーチについて

*トランスレーショナル・リサーチ (translational research) : トランスレーショナル・リサーチは、20世紀の後半に登場した演繹的な厳密科学の方法と、臨床医科学という古代に淵源する経験科学の、相互翻訳と融合の場とされている。言い換えると、基礎研究で見出された新規発見を応用して、臨床に役立つように「翻訳」するために必要な一連の研究を、立案・実行する過程をいう。

スライド 3: Down syndrome is the most common genetic cause of intellectual disability. There are 400,000 people with DS living in the US currently.
ダウン症候群は知的障がいでも最も一般的な遺伝的原因です。現在米国に40万人のダウン症候群の方が生活されています。

Life expectancy has significantly increased for people with DS in the past 20 to 30 years.
ダウン症者の平均余命は過去20〜30年間でかなり延びました。

DS is associated with both increased and decreased frequency of secondary medical conditions.
ダウン症候群ではその生涯で罹患する疾患の中に、他の人達と比べて多いものと少ないものがあります。

People with DS are a population that is underserved in both medical care and in research.
ダウン症候群をもっている人々は、医療と研究の両面でサービスが行き届いていません。

スライド 4: John Langdon Down, for whom the syndrome is named, described in great detail the classic phenotype in his treatise "An Ethnic Classification of Idiots".

ダウン症候群の名前の由来となるジョン・ラングドン・ダウン (John Langdon Down) 博士は、「An Ethnic Classification of Idiots」という彼の論文の中で古典的表現型について極めて詳細に説明しました。

He was the resident physician of the Royal Earlswood Asylum for the feeble minded. He was also a grandfather of a child with DS.
彼は知的障害のための王立アールウッド保護施設 (the Royal Earlswood Asylum) のレジデント*医師でした。彼はダウン症の子供の祖父でもありました。
レジデント*: 専門医学実習者 (インターンを終了した後の(病院住み込みの)研修医)。

Down was very observant and descriptive, however, his hypothesis that maternal tuberculosis caused the syndrome was not quite correct.
ダウン先生は、非常に観察力が鋭くて、描写に優れた先生でした。しかしながら、母が結核であることが本症候群の原因であるという彼の仮説は全然正しくありませんでした。

スライド 5: Jerome Lejeune was the physician-scientist who discovered the etiology of DS. In 1959, he reported that this syndrome was due to a duplication of human chromosome 21.

ジェローム・ルジュン (Jerome Lejeune) 博士は、ダウン症候群の病因を発見した医師でもある科学者でした。1959年に彼はこの症候群がヒトの21番染色体の重複によって起こると報告しました。

スライド 6: This slide shows a karyotype of typical trisomy 21. This is what Lejeune first saw with a light microscopy (although his patient was a boy).

このスライドは典型的な 21 トリソミーの核型です。これはまさに、ルジューンが最初に光学顕微鏡で見えたものです (彼の患者は男の子でしたが)。

スライド 7: We now know that the cause of trisomy 21 can be due to several mechanisms. Trisomy 21, which is responsible for approximately 95% of DS, is caused by nondysjunction which can occur during meiosis or mitosis.

私たちは、現在、21 トリソミーの原因がいくつかのメカニズムによることを知っています。21 トリソミーはダウン症候群の原因の約 95%を占め、生殖分裂か体細胞分裂の間におこる染色体不分離によって引き起こされます。

This slide also shows that mosaicism is responsible for DS in approximately 2.5% of cases and that translocation of portions of chromosomes are responsible for another 2.5%. Recently, other descriptions have been made, including partial trisomies, ring chromosomes, and isochromosomes.

このスライドは、ダウン症候群の約 2.5%を占めるモザイクとやはり約 2.5%を占める転座を示しています。最近、部分的トリソミー、環状染色体、および同腕染色体などの他の状況も報告されるようになりました。

スライド 8: Most cases of DS are caused by nondysjunction that occurs during maternal meiosis. There is an observed correlation between maternal age and risk of DS.

ダウン症候群のほとんどの例が、母の生殖分裂間での不分離によって起こります。母親の年齢とダウン症児の出生頻度の間に相関が認められます。

スライド 9: Approximately 2.5% cases of DS are caused by a Robertsonian translocation, named for R. B. Robertson, the geneticist who first described this finding in grasshoppers in 1916. A Robertsonian translocation is a non-reciprocal change involving two chromosomes from two different pairs of chromosomes.

ダウン症候群の約 2.5%は R.B.ロバートソン博士 (遺伝学者) にちなんで命名されたロバートソン転座によって引き起こされます (彼は 1916 年にバッタにおいてこの現象を報告しました) ロバートソン転座は、異なる 2 組の染色体による 2 つの染色体が含まれる非相互性の変化です。

If the translocation is balanced (no net change of genetic information) the individual has a normal phenotype. If the translocation is not balanced the individual will have DS.

もし転座が均衡型であれば (つまり遺伝情報の正味の変化がなければ)、その人は正常表現型です。転座が非均衡型であれば、ダウン症候群が起こり得ます。

スライド 10: The presence of a translocation becomes significant in genetic counseling. If a baby with DS has a karyotype revealing a non-balanced translocation, it is important to obtain karyotypes on the parent. If a parent is the carrier of a balanced translocation, the risk of having another baby with DS is significantly increased.

転座の存在は遺伝カウンセリングで重要になります。ダウン症候群をもっている赤ちゃんに非均衡型転座の核型が認められれば、両親の核型を明らかにすることが重要です。親が均衡型転座の保因者であれば、次の赤ちゃんがダウン症候群となる可能性はかなり高くなります。

スライド 11: The physical phenotype of DS has been known since the time of John Langdon Down. (read slide)

ジョン・ラングドン・ダウン先生の時以来、ダウン症候群の身体的表現型は明らかになっています。(スライド参照)

スライド 12: (スライド参照)

スライド 13: In infants, particularly those who are not of Caucasian background, it can be difficult to decide if an infant has DS. I find Hall's criteria helpful in determining whether or not DS is present. One additional trick is to make the baby cry. This tends to accentuate the facial features of DS.

幼児、特に白人以外の幼児では、ダウン症候群かどうかを決定するのが難しい場合があります。ダウン症候群かどうかを決定する際に Hall の評価基準が役立ちました。診断の手助けとなることを 1 つ追加するなら、それは赤ちゃんを泣かせることです。そうすると、ダウン症候群の顔貌の特徴が強調されます。

スライド 14: (スライド参照)

スライド 15: This is a cartoon of an atrioventricular canal defect. The most common defect in DS that requires surgery. (point out the defects)

これは房室中隔欠損症（心内膜欠損症）のイラストです。外科的処置を必要とするダウン症候群で最も一般的な合併症です（欠損部を指摘します）。

スライド 16: This is a ventricular septal defect. (point out the defect)

これは心室中隔欠損症です（欠損部を指摘します）。

スライド 17: This is a tetralogy of Fallot. This occurs less frequently in DS. It is one of the few cyanotic heart lesions seen in DS.

これはファロー四徴症です。これはダウン症に先に述べた心疾患と比べ、さほど頻度が高いわけではありませんが、ダウン症候群で見られる数少ないチアノーゼ型心疾患の1つです。

スライド 18: This slide demonstrates the "double bubble" sign of duodenal stenosis. (pointer). This is the air in the stomach of the baby. This second bubble is air in the intestine past the obstruction. This area in the middle is the obstruction due to stenosis or atresia.

このスライドでは十二指腸狭窄で認められる「二重気泡」兆候を示しています。これは赤ちゃんの胃の空気です。この2番目の気泡は狭窄部の先における腸の空気です。この中央部の領域は狭窄症か閉鎖症によって空気の通りが悪くなっています。

スライド 19: This is an xray of the abdomen demonstrating the findings with Hirschsprung's disease. (pointer). Here you will notice an absence of intestinal gas.

これは、ヒルシュスプルング病の所見を示す腹部レントゲン写真です。この部分に、腸管ガスがないことに気付かれると思います。

スライド 20: (スライド参照)

スライド 21: In addition to many physical features of DS, there is a behavioral phenotype as well. Many parents have told me that their child with DS is stubborn. I answer by saying that the stubborn gene is on chromosome 21.

ダウン症候群の多くの身体的特性に加えて、精神行動的特徴もよく知られています。多くの両親が、ダウン症児は頑固だと私におっしゃいます。私は「21番染色体上に頑固遺伝子があるのよ」と言って答えるようにしています。

In all seriousness, however, children with DS are frequently perceived as sweet, loving children without any behavioral concerns. I agree that they are sweet and loving, but up to 20-40% will have significant behavioral problems. Many of these problems will persist into adulthood. 8 to 10% of children with DS will meet diagnostic criteria for autism spectrum disorder.

しかしながら、冗談抜きに、ダウン症候群のお子様は行動上の問題など全くない優しく愛すべき子供として多くの場合認識されています。私は、彼らが優しく愛すべき人たちであることに賛成しますが、20-40%の子ども達は明らかに行動上の問題を伴います。これらの問題の多くが成人期まで続き得ます。ダウン症児の8-10%は自閉症スペクトラム障がい診断基準を満たします。

Most of the behavior problems in DS are due to internalizing symptoms, such as depression and anxiety. Few children with DS have externalizing behaviors such as unprovoked aggression.

ダウン症候群の行動上の問題のほとんどは、憂うつや不安症などのように内向的な徴候に起因するものです。ダウン症児では、いわれのない攻撃性のような外向的な行動をとることは滅多にありません。

These behaviors can occur at any time, but many commonly begin in late adolescence and young adulthood.

これらの行動はいつでも起こりえますが、多くが思春期後期や青年期に始まるのが一般的です。

50% of adults with DS will develop Alzheimer's disease by the age of 50 years.

ダウン症候群の成人の50%は50歳までにアルツハイマー病を発症するとされています。

スライド 22: Due, in part, to improved medical care, including surgical repair of congenital heart and gastrointestinal malformations, life expectancy has greatly increased in the past 20 to 30 years for people with DS.

先天性心疾患や消化器系の異常の外科的治療を含む医療ケアの改善が理由の一つとなって、ダウン症候群の人々の平均寿命は過去 20〜30 年間で大いに延びました。

A baby born in 2010 with DS can be expected to live to 60 or 70 years in the US.

2010 年に生まれたダウン症の赤ちゃんは米国では 60 歳か 70 歳までは生きることができると予測されています。

These graphs show the result of a study conducted by the Centers for Disease Control in the US. The investigators reviewed death certificates of 17,000 people with DS and compared them to the death certificates of 17,000 people without DS during the years 1983 until 1997. They found that median age of death had increased from 29 years to 59 years in Caucasians with DS. (point to slide). They also found that not all racial groups benefited equally. Median age of death for blacks with DS in the US is approximately 20 years and 10 years for other racial groups. This raises a question about access to proper medical care or possibly a genetic variation that has not been.

このグラフは、米国の疾病対策センター(CDC)によって報告されている研究の結果を示しています。1983年から1997年までにダウン症候群の人々1万7000人の死亡診断書とダウン症候群でない1万7000人の死亡診断書との比較がなされました。その結果、死亡年齢の中央値がダウン症候群の白人で29歳から59歳まで増加したことがわかりました。ただし、すべての人種集団が等しく利益を得たというわけではありません。米国のダウン症候群黒人の死亡年齢の中央値はおよそ20歳であり、他の人種集団では10歳でした。このことは、これらの人種集団では適切な医療ケアが受けられないでいるためか、ことによると未知の遺伝的変異があるのか、という問題を提起しています。

スライド 23: The same CDC study looked at the causes of death and found that there is both an increased and decreased frequency of death due to secondary illnesses. As expected, there are more deaths in people with DS due to congenital heart disease, dementia, leukemia, and seizures than in the general population (point to slide). However, this study also found fewer than expected deaths due to atherosclerosis and solid tumors (point to slide).

同じ CDC の研究では死亡原因も検討していますが、続発性に生じる疾患による死亡の頻度をみると、疾患によって一般人口よりも多いものと少ないものがあることがわかりました。予想されるように、ダウン症の人々は先天性心疾患、認知症、白血病、および痙攣発作における死亡は一般人口より多くみられました。しかしながら、アテローム性動脈硬化症や固形腫瘍による死亡は、一般人口から予測されるより少ないことがわかりました。

スライド 24: Now we will change directions and talk about the educational system for children with DS in the US. (read slide)

さて、話題を変えて、米国のダウン症児の教育システムについて話をします。(スライド参照)

スライド 25: (スライド参照)

スライド 26: (スライド参照)

スライド 27: The phrase "individualized education plan" or IEP is used to describe a legally binding contract between a child with a disability and the public school system. The term is also used to refer to the meeting at which the terms of this contract are determined. (read slide)

「個別教育プラン (individualized education plan、IEP と略されます)」という語句は、障がいをもっている子どもと公立校システムとの間の法的に拘束力がある契約について説明するのに用いられます。この言葉はまた、この契約の合意が決められる会議について言及する場合にも使われます。

スライド 28: The previous slide described the legal contract. Now I will discuss the IEP meeting. (read slide)

前のスライドは法的な契約について説明しました。今度は IEP 会議について議論します。(スライド参照)

スライド 29: (スライド参照)

スライド 30: Now I would like to talk about clinical and translational research in DS.

今度は、ダウン症候群における臨床研究とトランスレーショナル・リサーチに関して話したいと思います。

スライド 31: Because people with DS are living longer than ever, we know almost nothing about the secondary illnesses that affect adults with DS.

ダウン症者はますます長寿になってきているため、私たちはダウン症成人に起こる続発性疾患に関してほとんど何も分からない状況になっています。

People with DS are frequently excluded from clinical trials for new medicines. This occurs because they and their families are unaware of such trials or because investigators chose to exclude them.

ダウン症候群の人々は、新薬の臨床試験からしばしば除外されます。これは、ダウン症者や彼らの家族がそのようなトライアルに気づいていないか、または研究者が彼らを除外することを選択するために起こります。

Because trisomy 21 is a unique biological model, there is no reason to assume that people with DS will respond to medicines in the same manner as people who do not have trisomy 21. In fact, we have evidence that they do not always tolerate the same doses of medications that others tolerate.

21 トリソミーは生物学的にユニークなところがあるので、ダウン症の人々が21トリソミーを持たない人々と同じように薬剤に反応すると仮定する根拠はありません。実際、ダウン症の人々は他の人々が許容できるレベルの薬物投与量に必ずしも耐えきれないものではないという事実を、私たちはつかんでいます。

For these reasons, my primary research focus has been in developing a patient registry for DS. This registry would serve two primary purposes: 1. collection of prospective, longitudinal data about secondary illnesses that occur in a large population of people with DS (there is currently no such collection of data) and 2. collection of people with DS who are interested in participating in research that could be quickly re-contacted by researchers when needed.

これらの理由で、私は主たる研究として、ダウン症の人々の登録を勧めて行くことに焦点を当てました。この登録の目的は主として二つあります: 1. ダウン症候群の人々の大規模な集団において、続発性疾患に関しての前方視的かつ縦断的なデータを集積すること (現在このようなデータの集積はありません) と 2. 研究に参加することに興味を持っているダウン症の人々を集積し、必要に応じて研究者がすぐに再度コンタクトできるようにすること です。

By using a web-based electronic data capture system, we hope to enroll people with DS even when they live a long distance from our participating institutions.

ウェブベースの電子データ検索取り込みシステムを使用することによって、登録への参加施設から遠方で暮らしておられる時でさえ、ダウン症の人々の登録が望めます。

There are two steps to this process, the first is a web portal where individuals with DS (or their families) may enter data. From that portal, they will be able to opt to be contacted by one of the participating institutions. At that point, a research assistant from the participating institutions can contact the family and obtain more detailed information, including source documents such as medical and educational records.

この過程への2ステップがあって、1番目は、ダウン症者個人(または家族)がデータを入力できるウェブ入り口です。その入り口から、参加施設の中のどこから連絡してもらおうのかを選ぶことができます。その段階で、参加施設に所属する研究助手が家族と連絡を取って、医療記録や教育記録などの基礎データを含む、より詳細な情報を得ることができるのです。

In the very near future, we would like to connect this database with a biobank which will collect DNA, plasma, and possibly other biological specimens. This would then be a tool for basic scientists to begin new investigations.

ごく近い将来、DNA、血漿、およびことによると他の生物学的資料を集めるバイオバンクを、このデータベースに連結したいと思います。そうすると、基礎科学者が新しい研究を始める手段となるでしょう。

スライド 32: Now to go from a large scale project to a smaller project. I would like to discuss my DS sleep study that I did as my Master's thesis.

さて今度は、大規模なプロジェクトから、より小さいプロジェクトに話を移します。私の修士課程論文として行なったダウン症候群の睡眠に関する研究について議論したいと思います。

I think that this study demonstrates translational research. The investigators included a pediatrician, a psychologist and a neurologist with board certification in sleep disorders.

私は、この研究がトランスレーショナル・リサーチだと思います。研究者は、睡眠障害に関する専門委員会により認証されている小児科医、心理学者、および神経科医が含まれました。(スライド参照)

スライド 33: Now the disappointing thing to me was that Dr. Shott beat me to press. (point to slide)

さて私にとってがっかりしたことは、ショット博士が私よりも早く論文発表に漕ぎ着けたことです。

What I find significant about this is that Dr. Shott and I had very similar findings in our cohorts. This was despite the fact that the demographics of our studies were very different. My cohort was chosen from the general population of DS in Nashville, TN and Dr. Shott's cohort was from patients referred for otolaryngologic care.

ただ私がこの件に関して重要だと思ったことは、ショット博士と私がそれぞれの研究集団においてとても似通った調査結果を得たということです。それぞれの研究集団が人口統計学的に非常に異なっていたという事実にもかかわらず、そうだったのです。私の研究集団はナッシュビル(テネシー州)の一般人口の中から選ばれたダウン症候群の人々だったのに対し、ショット博士の研究集団は耳鼻咽喉科に紹介された患者から抽出されています。

スライド 34: Now moving to another example of translational research.

では、トランスレーショナル・リサーチの別の例に移ります。(スライド参照)

スライド 35: SMOR stands for Standardized Mortality Odds Ratio. This is a risk ratio. In this case we are comparing the risk of death due to a secondary illness in patients with DS to those without DS. A SMOR higher than 1 indicates an increased risk of death. A SMOR less than 1 indicates a reduced risk of death. Therefore, people with DS have a reduced risk of death due to solid tumors.

SMORは標準化死亡オッズ比を示します。これはリスク比です。この場合私たちは、ダウン症の人々とそうでない人々との間で続発性疾患による死亡の危険性を比較しています。1より高いSMORは死亡の危険性の増加を示します。1未満のSMORは死亡リスクの低下を示します。したがって、ダウン症の人々は、固形腫瘍での死亡リスクは低いことが分かります。

I will also mention at this point that this epidemiologic finding has confirmed in prospective, tumor registries in the Netherlands and Great Britain.

私はこの疫学的発見が、オランダと英国での前方視的腫瘍登録で確認されたことを申し添えます。

スライド 36: So knowing this, my friend Roger Reeves, at Johns Hopkins hypothesized that if you bred a DS mouse with a mouse with increased tumor risk, you should have progeny with fewer tumors than the parent mouse with increased tumor risk.

それで、これを知った私の友人であるジョーンズ・ホプキンス大学のロジャー・リーブズ博士は、腫瘍のリスクが高いマウスとダウン症モデルマウスを掛け合わせると、腫瘍のリスクが高い親マウスより腫瘍になることが少ない子孫が出来るのではないかと仮定しました。

スライド 37: Dr. Reeves did just that. When he crossed these mice, he did indeed find that the progeny had fewer tumors than the parent. So, he asked himself, why would trisomy 21 (or its homologue in the mouse) be protective against solid tumors?

リーブズ博士はまさしくそれをしました。これらのネズミを掛け合わせた時、本当に、子孫には親より腫瘍が少ないことがわかりました。彼はそれで、なぜ21トリソミーで固形腫瘍ができにくいのかと自問自答しました。

スライド 38: Dr. Reeves identified 3 candidate genes on chromosome 21 that might explain cancer risk.

リーブズ博士は癌の危険について説明出来るかもしれない21番染色体上の3つの候補遺伝子を特定しました。

RCAN1 and Endostatin are both genes involved in regulation of angiogenesis.

RCAN1とEndostatinはともに血管形成の調節にかかわる遺伝子です。

Ets2 is an oncogene. So he picked Ets2.

Ets2はがん遺伝子です。そのため彼はEts2を選択しました。

スライド 39: In order to drill down to his candidate gene, Dr. Reeves generated a mouse that was missing a copy of Ets2 (a knockout). Ms1Rhr was crossed with the mouse with increased tumor risk. The progeny that was euploid for Ets2 had fewer tumors than the progeny with only one Ets2.

彼の候補遺伝子が本物であることを確かめるために、リーブズ博士はEts2遺伝子を欠いたマウス(ノックアウトマウス)を作成しました。Ms1Rhr(ノックアウトマウス)は腫瘍のリスクが高いマウスと交配されました。Ets2が正倍数体(2個)であった子孫は、Ets2が1つのみの子孫より少ない腫瘍を示しました。

So, having more than one copy of Ets2 seemed to protect against tumors.

それで、Ets2 遺伝子を 2 コピー以上持っていることは腫瘍を予防すると推測されました。

スライド 40: Finally, Dr. Reeves crossed a mouse that was trisomic for Ets 2 (Ts1Rhr) with the mouse at increased cancer risk. The progeny that were trisomic for Ets 2 had fewer tumors than their litter mates with only 2 copies of Ets 2.

最終的に、リーブズ博士は Ets 2 遺伝子が 3 コピーであるマウス(Ts1Rhr)と癌のリスクが増加しているマウスを交配させました。Ets2 が 3 コピーあるマウスの子孫は Ets2 遺伝子が 2 コピーの子孫より、さらに腫瘍を形成することが少ないことを示しました。

スライド 41: This very complicated table shows that there is an inverse relationship between the number of Ets 2 genes and tumor risk.

この非常に複雑な表は、Ets2遺伝子の数と腫瘍リスクの間に逆相関があるのを示しています。

Now this is well and good for mice.... But what if you had a population of people with extra copies of Ets 2 and decreased cancer risk? But wait, we do....people with DS. Would this be a starting place to look at novel cancer treatments in people with cancer?

さて、このことはネズミにとっては、健康的で良いことです。...しかし、あなたが Ets2 の過剰コピー数を持ち癌のリスクが低い集団を持っていれば、どうなるでしょうか?しかし、待ってください、いるではありませんかーダウン症の人々です。これって、癌患者に対する新たな治療法を見つけ出すスタート地点になっていないでしょうか?

スライド 42: Now just when I have you thinking in one direction, I am going to change directions again. As another example of clinical/translational research, my husband and I are studying the pro oxidant state of people with DS.

さて、あなた方に一つの研究の方向性について考えてもらいましたが、私は再び方向を変えてお話ししたいと思います。別の臨床研究/トランスレーショナル・リサーチの例として、私の夫と私はダウン症候群の人々の酸化状態を研究しています。(スライド参照)

スライド 43: We found significantly elevated levels of circulating NO levels in babies with DS when compared to babies without DS undergoing heart surgery.

心臓外科手術を受けたダウン症候群の赤ちゃんの血中一酸化窒素値が、同様に手術を受けたダウン症でない赤ちゃんと比べて非常に高いことが分かりました。

スライド 44: (スライド参照)

スライド 45: This cartoon depicts some of the known mechanisms of oxidant damage that occurs due to peroxynitrite. (point to slide)

このイラストはパーオキシナイトライト*のため発生する酸化ダメージのメカニズムとして分かっているものをいくつか示しています。

*パーオキシナイトライト(peroxynitrite) : Peroxynitrite は、生体内において NO とスーパーオキシドとの反応によって生成され、神経系などにおいて NO とは異なった生理活性を有することが報告されている。

Peroxynitrite is formed when free radical oxygen molecules combine with NO.

遊離の活性酸素分子が NO と化合すると、パーオキシナイトライトが形成されます。

Many of these mechanisms of oxidant damage are currently under investigation as they relate to diseases of aging such as Alzheimer's disease.

酸化障害は、そのメカニズムの多くはアルツハイマー病のような加齢の疾患と関連するので、現在検討中です。

スライド 46: (スライド参照)

スライド 47: Thank you very much for inviting me to speak today.

今日は本当に有り難うございました。