

先天異常のモニタリング—将来への提言

主任研究者 山 村 雄 一
(大阪大学名誉教授)

最近の紙上を賑わしている話題の中で特に印象深いのは、ソ連の原子力発電所の事故に伴う大規模な放射能汚染に関する記事で、当研究班のテーマである先天異常モニタリングと密接に関連している。従って、この事故は、先天異常モニタリングの先進国であるヨーロッパ諸国、なかでもスウェーデン、ノルウェー等にも近く、今後数年間に亘るこれら諸国での先天異常モニタリングの結果が注目されるところである。

この様な話題を耳にしながら、数年間にわたった厚生省「先天異常のモニタリングに関する研究」班は、当初からの目標である「方法論の確立とその試行」の大部分を達成しその幕を閉じることになった。

以下、いくつかの残された問題点を解説しながら将来への提言をまとめてみたい。

§ 突然変異原のモニタリング

先づ、生殖細胞突然変異に付いては、対象とするマーカーとして染色体異常、優性遺伝病、血液蛋白変異種などが検討されたが、蒐集しうる例数（とくに人口ベースが可能かどうか）、経済性、方法論などを考慮して各種血液蛋白質変異種が選ばれた。この中でも、国際的な比較が可能なヘモグロビン変異種、サラセミア、および G-6-PD 異常症について研究が進められ、そのレベルは実用化可能の域にまで到達している。とくに、ヘモグロビン変異種の場合は、対象が新生児であるから異常の増加を迅速に探知しうるという利点がある。さらに、こんかいのソ連の事故のごとく原因となる因子が明らかな場合には、放射能の生殖細胞への影響を監視するにはもっとも適した対象のように思われる。

一方、体細胞突然変異については、現在なお方法論的に問題が多く、当研究班として取り上げることが出来なかったが、最近癌や白血病などの悪性腫瘍についてその発症機構が明らかにされつつあるから、将来は対象として考慮されなければならない。

§ 催奇形原のモニタリングについて

催奇形原については、すでに国際的に確立され実施されている外表奇形モニタリングが、神奈川県、大阪府、および鳥取県で試行の形で進められている。方法論的にはわが国独自の工夫も盛り込まれ、マーカー奇形については各府県に共通し国際的にも比較しうる対象が選ばれた。統計学的な解析法については、新しくポアソン確率を用いて異常数の経時的変化を解析す

るという方法が確立されて実際に応用された。

試行の結果は、外表奇形のベースライン発生頻度が約1%で地域差がなく、各府県ともに異常高値は認められなかった。但し、特定の因子について外表奇形の発生を調べてみると、糖尿病妊婦や喫煙習慣を有する妊婦から外表奇形児の生まれる確率が有意に高いという従来からの成績が裏付けられた。

§ 研究面に現れた問題点

1. 突然変異原について

これまで、全く未知の突然変異原を求めて常時先天異常の発生を監視するという試みは、わが国では勿論のこと、国際的にも殆ど見かけない。それは、突然変異の発生が極めて少なく、解析を可能にする十分な数の母数を揃える方法がなかったからであろう。

しかし、特定の突然変異原については種々の試みがなされている。とくに、わが国は原子爆弾の被爆国でもあるから国際的にも大きな関心を持たれ、いくつかのプロジェクトが広島や長崎で実施されてきたが、成果の意義は必ずしも明確ではない。

当研究班でも、種々の疾患について検討されたが、班としての目標である人口ベースの母数を処理することができ、しかも分子レベルの内容を維持し得た試みは、ヘモグロビン変異種を対象とする研究のみであった。しかし、この一種類だけで突然変異全体をカバーすることは到底困難とも考えられるが、新生児の試料を用いると、このヘモグロビン変異種だけで理論的には合計12の遺伝子座位 (α 座位2つ、 β 座位1つ、 δ 座位1つ、 γ 座位2つ、各々が両親から由来するから合計12になる) に起こる異常を監視することが出来る。現在はまだ技術的な限界がありとても理論どおりには行かないが将来性は充分にある。

2. 催奇形原について

催奇形原のモニタリングには、外表奇形症候群と呼ばれる一連の奇形群がマーカーとして用いられたが、これは先天異常モニタリングの先進国の方法をそのまま取り入れたからである。これまで3年あまりの試行実績から問題点を取り上げると、どうしても外表奇形そのものの内容に触れざるを得ない。即ち、この外表奇形症候群は病因論的にはきわめて異質なグループの集まりで、遺伝と環境両要因の複雑な相互関係から由来すると考えられているが、その詳細は明かでない。従ってこの病因論的な異質性は、今後病因となる因子を同定しようとする場合には必ず問題となる。

遺伝子突然変異による奇形で注目されるのは、結合織に関する遺伝子変異であろう。それは結合織そのものが骨を始め我々の体の基幹物質を構成しているからで、その遺伝子変異は種々の外表・内臓奇形を伴うことで知られている。最近、世界的なバレーボール選手の突然死で話題を呼んだ Marfan 症候群や新生児によく見られる Osteogenesis Imperfecta などはいずれもこの結合織の遺伝子変異に由来するもので、広範囲に亘る複雑な奇形症候群を呈する。

環境要因の中でも病因論的に本質に近づきつつあるのは糖尿病妊婦から発生する奇形である。この場合、主役を演ずるのはグルコースで、最近この物質による種々の蛋白質の修飾が、Hb A1c（糖尿病コントロールの指標として広く用いられている）をはじめ網膜症やニューロパチーの原因としてクローズアップされつつあり、胎児の奇形についても大きな役割を担っていることは疑いないと考えられている。

3. 各種情報の有効な利用とプライバシーの保護にからむ問題

最近では情報ばやりの世の中で、特定の事項について色々の立場で情報が集められている。すなわち、薬剤の副作用については厚生省・自治体で、農薬については農水省・厚生省・特定の大学などで、更に感染症については厚生省・自治体・医師会・検査業者などの情報が入り乱れている。これら情報の内容は、各々の立場で少しずつ異なっており、必ずしも一律ではない。

先天異常モニタリングをすすめる上で最も重要なことは、モニタリングで得られたデータとこれら情報との照合作業であるが、これは必ずしも容易ではない。すなわち、障害となるのは、

イ 情報の利用：特に行政の場合が問題で、所管が変わっても有効な情報を円滑に利用できるシステム作りが必要である。

ロ 照合作業の方法論：必ずしも容易ではなく、極めて丹念な作業が要求される。

ハ プライバシーの保護：種々の場合に問題となることが多く、特に利害が絡んで泥沼に陥ると、間に立つ行政は身動きできなくなるのが通例である。

§ 将来への提言

1. 先ず手近かな問題から着手を

当研究班の成果のなかから拾ってみると、

イ インシュリン依存型糖尿病（IDDM）：この疾患は近年その数を増しつつあり、国際的にも注目されている。我が国では、小児期には国が特定疾患の一つとして取り上げ種々の対応策が講じられているが、本来治療の困難な疾患であるから問題はそのまま成人期に持ち越されることになる。ところが、小児期を過ぎると国の手が離れるので、特に適齢期に入った糖尿病女性はプライバシーの問題もからんで全く無防備のまま結婚から妊娠することが多い。これが糖尿病妊婦の外表奇形の発生率が正常妊婦と比べて5倍以上にも達する所以である。従って、IDDM患者、特に女性については、小児期に続く行政の谷間を埋める諸施策の実施が必要であり、糖尿病専門医の管理下での本格的な計画妊娠へのより積極的なキャンペーンが強く求められている。

ロ 風疹の予防接種：風疹は奇形を誘発することの明らかにされたウイルス疾患の一つであり、これを予防するために数年前から中学校3年の女性徒を対象に国の手で予防接種が実施されている。ところが、問題はその実施状況で、定期予防接種制ではあるが、地区によっては実施率が50%に満たないところもあるらしい。これでは風疹ウイルスによる奇形の発生は完全に

は予防し得ない。したがって定期接種の実施率を上昇させることと、さらには未婚女性への接種を積極的に働きかけることが今後重要であろう。

ここに挙げた2例は、いずれも僅かな努力で効果が期待されるので早急に対策を講ずる必要がある。

2. 調査データの整理と関連情報とのつき合わせ

イ 先天異常の病因に関する研究の推進：最近のバイオテクノロジーの目覚ましい進展にともない、突然変異により起こる先天異常の病因は急速に明らかになりつつあるが、一方の催奇形原により起こる先天異常については必ずしも満足しうる状況ではない。とくに当班の取り上げた外表奇形症候群は、前述のごとく病因論的には玉石混じりともいえる状況で、単に先天奇形の発生を監視して警報を発するだけでなく特に問題はないが、原因となる催奇形原にまで結び付けるためには、現在蓄積されつつあるデータを病因論的に整理する必要がある。

ロ プライバシー問題に対する国の態度：前述のごとく、先天異常モニタリングを成功させるためには、得られた調査データと原因となりうる物質に関する種々の情報とを照合させることが絶対に必要である。これにともなう方法論上の困難さはさておいて、避けて通れないのがプライバシー問題である。したがって、国としてはこの問題に対して国際的にも通用するような見識ある方針を打ち出して欲しいものである。

3. 先天異常モニタリングのための行政システム

昭和56年度研究報告書に当研究班の行政システムに関する研究小委員会から詳細な提言がなされているが、これはそのまま現在でも通用する。とくに、国立先天異常モニタリングセンターの計画については、その後の行政改革の進展とともに中断された状態になっているが、わが国で先天異常モニタリングを本格的に推進するためには、この様な国の直営する基幹施設がどうしても必要であろう。



検索用テキスト OCR(光学的文字認識)ソフト使用

論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります



最近の紙上を賑わしている話題の中で特に印象深いのは、ソ連の原子力発電所の事故に伴う大規模な放射能汚染に関する記事で、当研究班のテーマである先天異常モニタリングと密接に関連している。従って、この事故は、先天異常モニタリングの先進国であるヨーロッパ諸国、なかでもスウェーデン、ノルウェー等にも近く、今後数年間に亘るこれら諸国での先天異常モニタリングの結果が注目されるところである。

この様な話題を耳にしながら、数年間にわたった厚生省「先天異常のモニタリングに関する研究」班は、当初からの目標である「方法論の確立とその試行」の大部分を達成しその幕を閉じることになった。

以下、いくつかの残された問題点を解説しながら将来への提言をまとめてみたい。