

# 先天異常の発生調査に関する 研究小委員会のまとめ

林 昭

(大阪府立母子保健総合医療センター)

当小委員会は、先天異常の発生状況を種々の技法を用いて正確に把握することを初期の目的として出発し、得られた成果を解析することにより、一方では突然変異原のモニタリングを、他方では先天異常の治療を試みつつある。

## 1. 集団を対象とする一次スクリーニングへの挑戦

林はヘモグロビン (Hb) 変異種、今村はサラセミア、三輪はグルコース・6・リン酸脱水素酵素 (G6PD) 異常症というそれぞれ世界共通の突然変異原モニタリングのマーカーを対象として研究を進めてきた。

Hb 変異種については、新生児先天性代謝異常のマス・スクリーニングに用いられる濾紙乾燥血を利用する新しい技法が開発され、人口ベースでの新生児 Hb 変異種のマス・スクリーニングが続けられている。しかも、同じ濾紙乾燥血を試料とする Hb 変異種の超微量構造解析法の開発およびその応用によりマス・スクリーニングの質が飛躍的に向上し、理想的な突然変異原のモニタリングシステムが完成された。

一方、サラセミアについては、病院ベースでのマス・スクリーニングの結果から、 $\beta$ -サラセミア保因者が従来予測されてきた以上の頻度で存在することが明らかにされた。しかし、これにはまだ問題があり、将来サラセミアの本態により接近した技法の開発が期待される。

また、G6PD 異常症については、人口ベースのマス・スクリーニングにも応用可能な技法が開発された。しかし、その意義は上述の Hb 変異種の場合とは少し異なる。すなわち、Hb 変異種の場合には異常蛋白質の存在が目標であるが、G6PD 異常症ではあくまでも酵素活性の低下が目標であるから、むしろ臨床的に有用な方法といえよう。注目されるのは、Hb 変異種の場合と同様に、重篤な溶血性貧血を伴う G6PD 変異種のほとんど全例が新しい突然変異により出現したと考えられる事実である。

このように、いずれも技術的には完成の域にあるが、種々の事情により家族調査が困難なため突然変異原のモニタリングという目標を前に足踏みの状態にある。

## 2. 早期治療を目標とする保因者のスクリーニング

山本らが家族性高脂血症を、鈴木 (友和) らが家族性アミロイドポリニューロパチー

(FAP) をそれぞれ対象として研究を進めている。これら疾患はいずれも難治性、場合によっては致死性の難病であったが、最近分子病理学の進展と共に、保因者の早期発見と適切な治療によりその効果を期待できるようになりつつある。

高脂血症、特に家族性高コレステロール血症については、低密度リポ蛋白 (LDL) に対するレセプターの働きを解析することにより異質性の存在が明らかになり、保因者の早期診断が可能となった。この事実は重要で、現在積極的に進められつつある蓄積した LDL の除去を食事療法と併用することにより患者の治療もまた夢ではない。また、アポ E 変異種に伴う高脂血症についての解析も進みつつあり動脈硬化症も完全に分子病の時代に入ったといえる。

一方、FAP については、昨年度報告したごとく、この難病がプレアルブミン変異種の存在により発病することがほぼ確定的となった。したがって、今回報告された未発症保因者の簡易診断法の確立および早期診断への応用は、致命的とも考えられる本症の発症予防への道を拓くものである。

### 3. 各種先天異常の 2 次スクリーニング

このグループの評価は、どうしても方法論が中心となる。

まず、鈴木 (義之) らは、遺伝性リソゾーム病を対象として試料および酵素測定法の両面から研究を進めている。試料面では、貴重な患者由来細胞の安定化をはかるため、Simian Virus 40 (SV40) を用いて細胞の株化を試み、無限増殖株の確立に成功した。一方、酵素測定法については、従来からの方法の微量化に成功するとともに、酵素サイクリング法を組み込んだ自動分析装置を試作してすでに試運転に入っている。

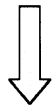
また、松本らはガスクロマト質量分析法を用いる各種先天性代謝異常症の 2 次スクリーニング法を確立し、これまで数々の成果を挙げてきた。特に、典型的な症例の確定診断には大きな威力を発揮しているようである。しかし、直接の測定対象が代謝物であるために、特に非定型的、あるいは未知の症例では複雑な問題がおこりかねない。このような場合、やはり最終的には蛋白質、あるいは遺伝子からのアプローチが必要と考えられる。

最後に、荻田は遺伝子および発生工学的な立場から先天異常と取り組んでいる。勿論、現在はまだ基礎研究の段階ではあるが、世界的な趨勢から応用への道が意外に近くなるかも知れない。

別表に各委員のテーマと成果を一覧する。

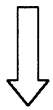
先天異常のモニタリングに関する研究班  
発生調査小委員会

班 員	テ ー マ	成 果
林 昭	新生児ヘモグロビン変異種をモデルとする先天異常モニタリングの試み	大阪地区での全新生児につき調査中、頻度119/140, 597, $\alpha$ -変異種28 (1/5,000), $\gamma$ -変異種91 (1/1,500), 一次構造の決定: Hb F 山口: 40, Hb F 府中: 4, Hb F 寿: 1, Hb F 箕面: 1, Hb F 岩田: 2。
今村 孝	サラセミアの発生頻度に関する調査	病院ベースでの $\beta$ -サラセミア (ヘテロ型) のマス・スクリーニング法の開発に成功し、九大病院での頻度が6/5,809, すなわち約0.1%で、新生児マス・スクリーニングによる $\alpha$ -サラセミアの頻度と一致する。
三輪 史朗	わが国における G6PD 異常症	ホルマザンリングテストによるマス・スクリーニング法を確立、東京、山口、鹿児島、沖縄、北海道の各地区で試行、その頻度は31/40,082, すなわち約0.1%, 大きな地域差なし。
山本 章	わが国における家族性高脂血症の病態生化学	家族性高コレステロール血症については、ホモ21例の検索から LDL-リセプター異常の異質性を証明、さらにヘテロの早期診断法を確立。また、アポ蛋白変異種については、特定の変異種 (E-5, E-7) のみが動脈硬化症をとまなうことを証明。
鈴木 友和	家族性アミロイドポリニューロパチーの診断に関する研究	本症の病因であるプレアルブミン変異種を HPLC 法と SIMS 法により発症前に検出する早期診断法を確立し、この重篤な難病の新しい治療法への道を開いた。
鈴木 義之	遺伝性リソゾーム病診断のための新しい酵素測定法の開発ならびに患者由来細胞の無限増殖株の樹立	自動化超微量酵素診断法の確立と酵素欠損繊維芽細胞株の樹立により、リソゾーム病への基礎データの蒐集を可能とした。
松本 勇	GC/MS による精密・多項目 2 次スクリーニングと応用例	GC-MS による先天性代謝異常症、とくにチロジン症や高アンモニア血症の精密化学診断とその有用性の立証。
荻田 善一	先天異常解析への遺伝子および発生工学的アプローチ	最終目標として病態モデル動物の作成とその DNA 診断を目指しているが、すでに新しい遺伝子クローニング法の開発にも成功し、目標の達成も間近である。



## 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



当小委員会は、先天異常の発生状況を種々の技法を用いて正確に把握することを初期の目的として出発し、得られた成果を解析することにより、一方では突然変異原のモニタリングを、他方では先天異常の治療を試みつつある。