

先天異常の発症要因解析に関する 研究小委員会のまとめ

分担研究者 笹月 健彦

研究協力者 松井 一郎 梶井 正 安田 徳一

関口 睦夫 塩田 浩平 芦沢 正見

信友 浩一

先天異常モニタリングシステムの確立とその運用，さらに基礎的研究を通して先天異常発症要因を解明し，以て先天異常発生を予防し，また治療する方法の開発を目的として，

1. 先天異常モニタリングの統計学的方法の開発とその応用
2. 先天異常発生の原因となった環境要因の解明のための疫学的方法の確立とその応用
3. 環境要因による先天異常発症機構の解明
4. 先天異常の染色体レベルでの発症機構の解明
5. 先天異常の遺伝子レベルでの解明

についての研究を行い以下のような成果を挙げた。

1. 先天異常モニタリングの統計学的方法の開発とその応用

先天異常モニタリングの統計学的方法の開発およびその実地応用を行い，安田は，ポアソン確率を用いて異常数の経時変化を解析する方法が先天性代謝異常症（単因子疾患）および外表奇形（多因子疾患）のいずれにも応用することが出来ることを示した。この方法を用いて出産後1週間以内の観察で，全ての体表奇形のベースライン発生頻度がほぼ1%で地域差のないことが明らかにされた。

2. 先天異常発症の原因となった環境要因の解明のための 疫学的方法の確立とその応用

先天異常症の環境要因解析に必要な情報収集を行うために，松井は，地域レジスターを設計し，妊娠—出生—乳児期—幼児期の母子保健情報を系統的に集積するシステムモデルを開発した。このシステムを用いて得た保健情報より，先天異常全体の発生率は出生あたり6.0%であることを明らかにした。

芦沢は，先天異常モニタリングインターナショナルクリアリングハウス（ICBDMS）加入のモニタリング資料を用いてダウン症候群の月別，季節別発生頻度を高齢産婦（35歳以上）

と非高齢産婦（35歳未満）別に検討した。高齢産婦において5月の頻度が警告レベルに達するのを明らかにした。その原因は現在検討中である。

信友は Community-based record linkage system を用いた発症要因解析における問題点を指摘し、その解決法として Community-based Case-Control 法が有効であることを明らかにした。

3. 環境要因による先天異常発症機構の解明

発生の過程におけるヒトに対する有害な因子を同定し、その因子によって惹起される先天異常発症機構の解明のため塩田は、妊娠の極く早期の死亡胚（empty chorionic sac, ECS）について、case control study を行い、その関連因子を分析した。ECS の母親の過去の妊娠において、流死産が有意に多いことが明らかにされ、反復して胎芽の死亡を起こす何らかの環境または遺伝要因が働いていることが推定された。そのうち環境要因として母親の喫煙、および飲酒習慣が明らかにされ、タバコおよびアルコールが胎芽の早期死亡に関与していることが明らかにされた。

4. 先天異常の染色体レベルでの発症機構の解明

梶井は、脆弱X症候群を対象として、その発症機構解明のため、種々の条件下における fragile site の種類、およびその頻度を検討した。脆弱X症候群の患者と一般集団において種類の培養条件下での fragile site を検討し、common fragile site の部位および出現頻度には両者で差がないことを明らかにした。また common fragile site は葉酸の除外、および Brd U にて相乗的に増加することを明らかにした。

5. 先天異常の遺伝子レベルでの解析

先天異常の遺伝子レベルでの解析を目的として関口は、劣性の遺伝形質を制御する遺伝子をクローニングする方法を確立した。培養温度に感受性を持ち、G1 期からS期への進行を制御する遺伝子が欠損した細胞株を樹立した。この細胞株にヒト DNA を移入し、培養温度によりスクリーニングを行ない G1 期からS期への進行を制御する遺伝子をクローニングすることに成功した。このことは、多くの難治性疾患や先天異常の原因となる劣性の遺伝形質を制御する遺伝子をクローニングする方法が確立されたものとして意義が大きい。

笹月は、先天異常発症機序の遺伝子レベルでのモデル疾患として、21-ヒドロキシラーゼ欠損症を用いて遺伝子解析を行った。21-ヒドロキシラーゼ遺伝子は補体第4成分遺伝子（C4A, C4B）に隣接して、21-A 遺伝子（偽遺伝子）と 21-B 遺伝子が存在し、それらは Taq I および Bal II 断片の大きさの違いによって区別される。本症の罹患ハプロタイプの約30%において、21-B 遺伝子に対応する3.7 kb の Taq I 断片は認められなかったが、その罹患ハ

プロタイプの多くでは21-B 遺伝子に対応する11 kb Bal II 断片は認められることから、21-A 遺伝子と 21-B 遺伝子の中で遺伝子変換が生じている可能性が示唆された。欠失や点変異の他に、重複した遺伝子間において生じる遺伝子変換の存在が本症の遺伝子頻度を高率にし、臨床型にも、塩喪失型および単純男性型などの多様性をもたらしている可能性を明らかにした。

単純優性遺伝病である家族性大腸ポリポージスについて笹月は、家系ごとの末梢リンパ球、皮膚由来の線維芽細胞の収集と EB リンパ芽球様細胞株の樹立、および大腸ポリープに対する単クローン抗体の作成を行っている。

以上のように、本小委員会では、それぞれ集団レベルから遺伝子レベルまでの幅広い方法論を用いて発症機構解明への成果を挙げている。



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



先天異常モニタリングシステムの確立とその運用,さらに基礎的研究を通して先天異常発症要因を解明し,以て先天異常発生を予防し,また治療する方法の開発を目的として,

1. 先天異常モニタリングの統計学的方法の開発とその応用
2. 先天異常発生の原因となった環境要因の解明のための疫学的方法の確立とその応用
3. 環境要因による先天異常発症機構の解明
4. 先天異常の染色体レベルでの発症機構の解明
5. 先天異常の遺伝子レベルでの解明についての研究を行い以下のような成果を挙げた。