

先天異常の予防対策に関する 研究小委員会のまとめ

分担研究者 藪内百治

研究協力者 岡田善雄 多田啓也 古山順一
松田一郎 宮井 潔 和田義郎

先天異常は遺伝子、染色体、胚、胎芽、胎児の各期における異常あるいは催奇形因子によって発生するが、先天性代謝異常症は遺伝子異常による蛋白の欠除、あるいは構造異常の結果発症する。予防対策小委員会では3年間を通じて、主として先天性代謝異常症の発症予防の立場から研究を行ってきた。研究の動向は、1) 遺伝子に関するもの、2) 診断技術に関するもの、3) 治療法の開発に関するものの3つに大別され、それぞれの立場から発症予防にとりくんできた。以下各個の研究についてその成果を概説する。

遺伝子に関するものとして岡田は色素性乾皮症の細胞で欠損する遺伝子のクローニングを目的として研究を行ってきた。マウス DNA のトランスフェクションを行い、紫外線に抵抗性を示すA群色素性乾皮症の細胞を得、さらにその細胞のゲノム DNA を親 XP 細胞に co-transfection することにより、紫外線抵抗性 XP 細胞を得た。これを制限酵素による切断から DNA 修復遺伝子が余り大きいものでないことを明らかにした。

松田は日本人に特有な遅发型（成人型）シトルリン血症の病態解明およびその DNA 診断を可能にするため、欠損酵素であるアルギニノコハク酸合成酵素の遺伝子解析を行ってきており、遺伝子の発現や転写調節に重要な働きをもつ5' 上流域の一次構造を明らかにした。そしてアルギニノコハク酸合成酵素遺伝子から3つの DNA 断片を分離し、それをプローブとして日本人におけるアルギニノコハク酸合成酵素遺伝子の多様性を検索し、ヘテロ接合体が40%の頻度で診断可能であることを示し、また発症前診断への応用の可能性を示した。

宮井らは先に先天性 TSH 単独欠損症を発見しているが、今回 TSH- β サブユニットの遺伝子クローニングを試み、TSH- β サブユニットのプロセッシング、遺伝子の構造を決定し、この遺伝子が一番染色体上にあることを明らかにした。さらに患者の遺伝子の塩基配列をも決定してそれが one point mutation であることを示した。

さらに宮井は先天性甲状腺形成障害の発症要因を検索しており、諸種ウイルス抗体と甲状腺形成障害について、両者の関連性がないことを示した。

診断に関するものとして古山は DNA 修復障害であるファンコニ症候群について研究し、末梢血リンパ球を EB ウイルスで芽球化し、これにマイトマイシン C のような cross linking agent を作用させて染色体異常を誘発させることにより、保因者の診断が可能であることを示

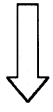
してきた。ファンconi症候群の患者についても cross linking agent を用いて末梢血リンパ球の染色体異常誘発を検した結果、末梢血リンパ球では診断が困難であり、EB ウイルスによる芽球化が必要であることを示した。

藪内は諸種リソゾーム病のハイリスクの21家系24症例について出生前診断を行い、8例、38%に患者をみいだした。とくに Tay-Sachs 病の診断に関しては N-アセチル- β -ヘキソサミンダーゼ A に特異的な新しい蛍光基質を開発し、従来の基質にくらべて操作が簡単であり、確実な診断が可能であることを示しその有用性を認めた。

治療に関して和田らは有機酸代謝異常症に L-カルニチンの投与を行い、有機酸をアシルカルニチンとして尿中への排泄を促進し、血中有機酸が著しく低下することを認め、その有用性を示してきた。尿中に排泄されるカルニチンおよびその誘導体を同定、定量することは治療上重要であるので、高速液体クロマトグラフィーとカルボン酸発色を用いてグルタル酸尿症での尿中排泄物を検索し、カルニチンおよびその誘導体の分離、同定および定量分析に成功した。

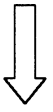
多田は従来から原発性免疫不全症、大理石骨病などに骨髄移植を行い、HLA タイプの異なった骨髄の移植およびその有効性を示してきた。今回 I-cell 病患者に兄弟の骨髄を移植し、その後の代謝変動について検索し、リンパ球および血清のリソゾーム酵素の正常化、症状の改善を認めた。

以上3年間の研究の結果、遺伝子レベルでは遺伝子のクローニング、塩基配列の決定が進み、病態の解明、患者および保因者の DNA 診断の可能性が示された。また患者、保因者の診断法、さらに出生前診断などの方法の開発、改良も進み、特定の疾患について正確な診断ができるようになった。治療面では有機酸代謝異常症でのカルニチンの有用性、先天性代謝異常症の骨髄移植の有用性が示され、治療が困難であった疾患に新しい治療法を提供するとともに、発症予防の可能性が示唆された。



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



先天異常は遺伝子,染色体,胚,胎芽,胎児の各期における異常あるいは催奇形因子によって発生するが,先天性代謝異常症は遺伝子異常による蛋白の欠除,あるいは構造異常の結果発症する。予防対策小委員会では3年間を通じて,主として先天性代謝異常症の発症予防の立場から研究を行ってきた。研究の動向は,1)遺伝子に関するもの,2)診断技術に関するもの,3)治療法の開発に関するものの3つに大別され,それぞれの立場から発症予防にとりくんできた。以下各個の研究についてその成果を概説する。