

### 副課題3

## 心身障害の予防に関する臨床遺伝学的研究

東京大学医学部

井上英二

臨床遺伝学は、人類遺伝学の多くの分野のうち、臨床医学との接点に存在する領域であって、遺伝的要因が関与する諸疾患の診断および治療のための研究を行なうことを目的とするものである。この学問領域が扱かう疾患には、したがって種々の遺伝的機構に基づくものがふくまれている。

これらの遺伝的機構は、単一遺伝子の異常、染色体異常、および複雑な遺伝的機構に大別することができる。その中の単一遺伝子の異常に起因し、異常遺伝子から症状形成に至る過程についての理解がもっとも進んでいる先天性代謝異常症と分子病は副課題1の分科会の研究対象であり、また染色体異常に基づく心身障害は副課題2の分科会において研究が進められている。副課題3は、第三の遺伝的機構、すなわち複雑な遺伝的要因に基づく心身障害をその対象とする分科会である。

昨年度の報告書にも述べたように、この種の疾患の頻度は、全出生児の3.5%に達すると考えられており、将来の国民の健康水準の維持向上のためには、その予防についての研究がきわめて重要であることは疑いない。

この種の遺伝的機構に基づく疾患が存在する根拠を要約すると、一定の遺伝形式に従うことがなく、また染色体の形態的異常も認められないにもかかわらず、罹患者の近親における同一疾患の罹患者率は一般集団よりも高く、また1卵性のふたごにおける一致率が2卵性のそれよりも高いことである。別の言葉で言えば、罹患者と共通な遺伝子を数多く持っている人ほど、同一の疾患に罹患する頻度が高く、したがって、遺伝子または遺伝子群が病因的意義を有する可能性は極めて大きい。

このような疾患の病因となる複雑な遺伝的機構には、理論的に以下のようないくつかの機構が考えられる。すなわち、単一遺伝子の異常に起因するが、異

常遺伝子の浸透の低下、あるいは異った遺伝子座に存在する別種の異常遺伝子によって臨床的に類似の症状が形成される遺伝的異質性、又は環境の作用による異常遺伝子の作用の修飾が存在する場合、および複数の遺伝子座における遺伝子の組合せと環境要因の相互作用による場合などである。

これらの遺伝的機構に基づく心身障害の予防法として、疾患の種類と遺伝的機構の差を問わず有効な方法は、罹患者あるいはその近親者が、子孫における同一疾患の再発率を目途として挙子に関する意志決定を行なうことであり、そのための資料を提供し助言を与えるための行為である遺伝相談を活用することである。当然のことながら、子孫における同一疾患の再発率は、一定の遺伝形式に従うことがないから、実際の経験的なデータから推定する必要があり、そのためには、正確なデータの蒐集と分析を個々の疾患について行なうことが必要である。細分課題10は、これを第一の目的とするものであるが、この際、蒐集されたデータから、一定の遺伝モデルに合致する疾患が選別されれば、その疾患については、単なる経験的な遺伝予後から脱却した理論的遺伝予後を推定することが可能となる。さらに、蒐集されたデータを用いて、複数の遺伝子座における遺伝子の組合せと環境要因の相互作用を分析するための現在のモデルを改良することも可能となる。

遺伝的要因が関与するにもかかわらず、一定の遺伝形式に従わない理由の一つは、前にものべたように、環境要因の関与である。この種の疾患が存在する症との根拠は数多いが、その一つは、過去に集積されたふたごのデータである。比較的頻度が高く、しかも一定の遺伝形式に従うことのない種々の疾患についてのふたごの一致率は、少数の例外を除いて、1卵性が2卵性よりも高く、かつ1卵性のふたごの一致率は100%よりも低い。この事実は、これらの疾患の病因が、遺伝と環境の両要因であるという仮説を強く示持するものである。この遺伝的要因と環境要因は、独立な要因で、偶然同一個人において作用する場合もあり得るが、一方、特定の遺伝子型をもつ個体のみ作用する特異的な環境要因の存在も少なからず知られている。この種の疾患、すなわち、遺伝と環境の相互作用に基づく疾患の病因を研究する方法としては、単一遺伝子の異常に基づく場合には集団遺伝学的方法が有力であり、複数の遺伝子座における遺伝子の組合せが関与する場合にはふたごの研究が有効である。ふたごについ

ての過去の研究の蓄積によって、この種のもっとも複雑な遺伝的要因が次第に  
解明されつつあることからみて、ふたごについての研究をさらに推進すること  
は、この種の心身障害の成因の研究と予防にとって重要であることは疑いない。  
これが細分課題11の目的である。

さらに、副課題3にふくまれる細分課題12は、罹患者を診療した臨床家の  
得た貴重な経験や資料を、それら疾患の予防に資するためには、どのような協  
力体制が望ましく、また一定の協力体制によってどのような成果が上げられる  
か、という問題を検討するものである。とくに、頻度の低い先天性代謝異常な  
どの疾患では、罹患者自身や家族のプライバシーおよび人権の擁護を前提とし  
て、資料を相互に利用することが、最終的な目標である予防のために、欠かす  
ことのできない方策である。

本年度の研究成果を要約すると、細分課題10は、新たに加えたものをふく  
む56疾患のそれぞれについての臨床遺伝学的研究の第一人者を研究協力者と  
し、以下の順で研究を進めた。すなわち家系調査による資料蒐集、蒐集された  
家系資料の各項目に関する評価、必要とされた場合の再調査、データ・シート  
への記入、パンチカード穿孔である。この作業と並行して、電算機プログラ  
ムの開発を行ない、近く完成の予定である。上記56疾患の中、データ・シート  
記入以上に進行したものは37疾患、データ・シート記入およびパンチカード  
穿孔を終了したものは14疾患であるが、いうまでもなくこの数字は時間の経  
過と共に増加している。

電算機が行なう分析は、出生時の親年齢、出生順位、性、近親婚などの影響  
についての分析、確認の種類を考慮した単純仮説（単一遺伝子の異常によると  
する仮説）への適合性の検定、多因子仮説（多数の遺伝子座における遺伝子と  
罹患閾値を仮定した仮説）への適合性の検定を行ない、最終的に、実際の血縁  
関係ごとの経験的再発率の算出を行なう。3年間の研究によって本研究が終了  
すれば、予防のための資料を整備するというきわめて重要な目的の多くは達成  
されるであろう。

細分課題11は、将来ふたごのデータを用いて、複雑な遺伝的要因が関与す

る心身障害の成因を研究し、その成果を予防のために用いるための態勢の整備に関するパイロットスタディーを行なうことを目的としている。そのために、本年度の研究課題として、4課題を選んだ。すなわち、外因性疾患においても遺伝的要因が多少とも関与していることを示した A.「ふたごにおける感染症の一致率」、ふたごの偏りのない記録を整備しこれを一定期間後に用いる際の効率を調査した B.「ふたごコホートの追跡調査」、昨年度から継続中で偏りのないふたご記録を整備し前向き調査の態勢を整備するための C.「出生時のふたごの把握」、および健康時における種々の記録および検査資料を整備した D.「ふたごの健康資料の整備」である。これらの中、A.では、対象となった感染症の中約1/3の疾患では、遺伝的要因の関与の程度（遺伝率）が予想外に高かった。この結果は、これらの疾患では、感染成立後の経過、すなわち個体の病原体に対する反応には、遺伝的個体差が軽視できない役割をしていることを示すものである。B.では、記録開始から20年経過した後でも、約30%はアプローチが可能であることが示され、長期間にわたる追跡調査と予防のための態勢としてのふたご記録の有効性は、容易には消滅しないことが示された。C.では対象地域を増加し、4県でふたご把握を行なっている。またD.は、比較的小さいサイズのコホートについて詳細な健康記録を整備した。C.およびD.は対象となった人々が、万一罹患した時にはじめてその効果を発揮する、いわば医学的な保険事業についてのパイロットスタディーを研究者側の負担で行なうという意味を同時にもつものであって、将来この種の疾患予防対策が多くの国民の要望となった時に採用さるべき資料の項目を選定する際の基礎資料ともなりうるものである。

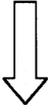
細分課題12では、本年度は4課題を選んだ。その第一は、臨床家の間で資料の相互利用を行なうことがとくに必要な先天性代謝異常について、新たに発生する罹患者の診断・治療に役立てるため、昭和43年に行なわれた調査結果から姓名を削除したリストを用意した。第二の課題は、先天性代謝異常のみでなく、染色体異常についても、その診断精度を向上するためにきわめて有効な方法である細胞バンク設立のための基礎調査である。300種の細胞株（皮膚線維芽細胞株）を保存するための所要人員は3名、建築物の床面積は450m<sup>2</sup>、

装置機器類購入費2,695万円と見積られ、一方収入としては細胞1株の保存料1カ月2000~4000円とすれば、月間60~120万円が見込まれる。一方この細胞バンクに株を提供するラボラトリーにおける経費は、件数を羊水細胞培養は2カ月に1件、皮膚細胞培養は1カ月に2件として、人件費月額42,500円、消耗品62,225円と見積られた。

第三の課題は、小児糖尿病に関する研究である。一定地域の合計22万人の児童生徒について、早朝尿を試験紙法でスクリーニングし、陽性者中同一検査で再び陽性であったものに糖負荷試験を行なった。この検査を昭和49年、50年に行なった結果、第一次検査陽性率は第1年度は小学生0.12%、中学生0.25%、第2年度はそれぞれ0.09%、0.21%であった。第二次検査で陽性であったものの全体に対する率は、第1年度は小学生0.03%、中学生0.08%、第2年度はそれぞれ0.02%、0.04%であった。その中、糖負荷試験で糖尿病型を示したものは、第1年度9例第2年度3例で、後者はいずれも、この1年の間に発症したものと考えられた。ほかに、この地域ですでに治療中の者を加え、頻度は10万に12と計算された。

第四の課題は、各地の小児糖尿病サマーキャンプ参加者119名についての臨床遺伝学的調査である。各地の担当医師の協力を得てアンケート調査を行なった結果、発見時年齢は8才前と8才後の二峯性を示し、それぞれ男女比は1:1、1:2である。14%は他人によって発見されており、スクリーニングの必要性が示された。両親の近親婚率は9.4%であるが、これが一般集団より有意に高いか否かについては、今後の検討が必要である。24.4%には近親中に糖尿病患者があり、とくに父親の近親に糖尿病患者があった場合の発端者の男女比は1:10という結果が得られた。ウィルス感染との関連についても調査したが、まだ結論はえられていない。

以上の第三、および第四の課題は、稀な疾患について臨床家が協力して研究したものであり、資料の相互利用が、この種の心身障害の成因および予防に関する研究にとって重要であることを示す一例である。

 **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

臨床遺伝学は、人類遺伝学の多くの分野のうち、臨床医学との接点に存在する領域であって、遺伝的要因が関与する諸疾患の診断および治療のための研究を行なうことを目的とするものである。この学問領域が扱かう疾患には、したがって種々の遺伝的機構に基づくものがふくまれている。