

心身障害の予防に関する

集団遺伝学的研究

東京医科歯科大学

田 中 克 己

心身障害への対策を立てるに当って、まず必須な基礎資料は、対象となるべき疾患の種類と、それぞれの正確な患者数および毎年の発生数であろう。それと同時に、心身障害者が将来どのように増加するか、あるいは減少して行くかという長期的見とおしをつけることも重要である。もしも増加の傾向にあるならば、その原因を明らかにして防止策を講じなければならないし、逆に減少しつつあるものならば、この傾向をさらに助長するよう努力すべきであることは、いうまでもない。

もともと集団遺伝学は、集団内に存在している遺伝子の頻度と、その組合せ（遺伝子型）の頻度、ならびにこれらに影響する諸要因の働きを明らかにすることが主な目的になっている。従って集団遺伝学の基本的原理や方法論を心身障害の問題に応用することによって、現在および将来の諸施策に有益な資料が得られるのである。

そのためには、まずわが国における心身障害の種類と頻度、ならびに遺伝要因に支配されるものの割合を調べる。この遺伝性のもについては遺伝様式別に分類して、それぞれの遺伝子頻度を求める。これら障害者の頻度や有害遺伝子の頻度は決して一定不変ではなくて、しばしば人種・民族ごとに異なっているから、外国の調査資料で代用させるわけにはいかない。また日本人でも地域によって頻度の異なることがあるし、時代とともに変化する可能性も大きい。

例えば、文明の発達・医療の進歩・社会福祉の向上に伴い、これまで強い淘汰を受けていた遺伝病患者も正常者なみに生存し、子孫を残すようになり淘汰は著しく緩和されてきたので、患者は今後しだいに増加するかもしれない。人類を取り巻く環境内には突然変異を誘発する化学物質や放射能が増加しつつあ

るので、有害遺伝子と遺伝病患者の増加をもたらすおそれがある。一方、近親婚率の低下、通婚圏の拡大、高年出産の減少、遺伝学の知識の普及などは遺伝病患者の減少に役立つ。従って、これら諸要因の働きと現状を明らかにすることも本研究の重要な課題でなければならない。

また環境の激変に伴い、外因による疾患には減少するものもあれば、逆に増加するものもあろうし、いままで知られていなかった新しい疾患が出現する可能性もある。純粋に外因のみによる疾患だけでなく、遺伝と環境との両者の相互作用による多数の疾患・異常でも同様の関係にある。従って心身障害全体の頻度が増加することはもちろんであるが、上記諸要因とその効果は疾患ごとに異なるので、疾患・異常の内訳もかなり急速に変化して行くものと考えられ、その変化をつねに監視する必要がある。このようなモニタリングの体制は将来、重点的に推し進めねばならない分野の一つであって、疫学的調査方法を加味した、いわゆる遺伝疫学的研究が基礎になるであろう。

これらを考慮し、本研究では三つの柱を立て、細分課題 13、14 および 15 に分けて、それぞれの分担研究者と協力者により研究が進められた。細分課題の主題は

細分課題 13 : 先天性代謝異常症のスクリーニングに関する研究、

細分課題 14 : 集団の遺伝的荷重に及ぼす遺伝病治療の影響に関する研究、

細分課題 15 : 日本人集団における有害遺伝子の頻度、とくに自然淘汰、突然変異率、ならびに近親婚の影響に関する研究、

である。このうち細分課題 14 と 15 はともに集団遺伝学の中心課題に立脚した心身障害の予防と、患者頻度の将来への見とおしを旨としている。細分課題 13 は、やや趣を異にするもので、先天性代謝異常症の早期治療のため新生児全員を検査して早期に患者を漏れなく発見するにはどうしたらよいか、という要請を満たすことに目標がある。しかし三つの細分課題に共通していることは、患者個体を観察しながらも最終の目標はいつも個体の集合体(集団)全体の健康増進と福祉向上にあるという点である。

細分課題 13 「先天性代謝異常症のスクリーニングに関する研究」は森山豊分担研究者と 14 名の研究協力者が中心となって進められた。これら班員の専門別内訳は小児科 8、産婦人科 3、精神科 3、生理学 1 である。ほかに班員の所属する機関や所外からも多数の研究者が本研究に協力しており、いわば関係

分野の総力をあげてこの問題に取り組んでいる。

先天性代謝異常症には多数の種類があり、精神薄弱や乳幼児死亡の原因として重視されている。これらの多くは発症機序が生化学レベルで解明されているので、出生後、早期に診断して適当な処置を行えば、発症を予防できる見込みが大きい。そのため欧米諸国では新生児全員を検査し、患者を早期に漏れなく発見するというマス・スクリーニングの体制が確立され、早期治療によって心身障害発生防止の実をあげている。

わが国でもマス・スクリーニングの実施が待望されてきたのであるが、それに伴う多数の問題を解決するため、本研究は昨年度以来努力を傾けてきた。

まず検査の目標をフェニールケトン尿症、メイプルシロップ尿症、ホモシスチン尿症、ヒスチジン血症、チロジン血症、ガラクトース血症の6疾患においた。方法は生後5-7日目の新生児の足底から数滴の血液をとり、特別に作製した採血用濾紙に浸ませ、乾燥させた後、検査機関に送るのである。

本研究の協力者により全国10か所の機関において昭和51年1月末までに30万名以上の採血濾紙が検査され、その中から19名の患者を確認し、ほかに死亡のため未確認ではあるが疑の濃い症例9名を発見した。まだ例数が十分でないため正確な頻度は得にくいだが、ガラクトース血症とメイプルシロップ尿症の発生頻度は白人集団と大差がないようである。フェニールケトン尿症、高フェニールアラニン血症、ヒスチジン血症の頻度は白人に比べて著しく低いらしく、今後の調査の結果が待たれる。

これら検査法は一応確立しているが、なお改良の余地があり、本研究でもいくつかの方法を考案して実地に応用した。

上記6疾患以外の先天性代謝異常症に対するスクリーニング法の開発も進められた。中でも採血濾紙による先天性甲状腺機能低下症(クレチン症)のスクリーニング法が新しく本研究で考案され、実施に移して、すでに数名の患者が発見された。またアデノシンデアミナーゼ欠損症のスクリーニング法、ラジオイムノアッセイや酵素活性測定などによる新技術の開発も成功に近づいてきた。

さてフェニールケトン尿症など6疾患のマス・スクリーニング法は技術がほぼ確立したので、今すぐ全国的に実施するとしても技術の面からの不安はほとんどない。しかし新生児からの採血は産婦人科医の手で行われねばならないので、その協力が不可欠である。本研究で本年度に行った産婦人科医の意識調査

によると、マス・スクリーニングの意義や実施方法についての理解と知識は必ずしも十分でないことがわかった。そこで日本母性保護医協会に働きかけ、機関誌日母医報を通じて情報を提供した。また同協会は昭和51年度の研修テーマとして「先天性代謝異常の早期発見と治療」を選んだが、これに必要なパンフレットの作製など準備のために本研究班も協力した。一方、厚生省で行う予定の全国検査技術者の研修にも、本研究班は全面的に協力する態勢を整えている。

細分課題 14 「集団の遺伝的荷重に及ぼす遺伝病治療の影響に関する研究」は分担研究者松永英によって行われた。前述のとおり遺伝病の治療や発症予防が効果的に行われるようになると、淘汰が緩和される結果、遺伝病を支配する有害遺伝子が子孫に伝わって、子孫の世代に患者の増加を来すおそれがある。このような遺伝的荷重が増大する速度は病気の遺伝様式や過去・現在・未来における淘汰の変化量によって異なるので、個々の疾患について検討する必要がある。

本研究は昨年度に常染色体性劣性の先天代謝異常の代表としてフェニルケトン尿症を取り上げたが、今年度には代表的な常染色体性優性遺伝病である網膜芽細胞腫について詳しく検討した。

本症の年間発生率は乳児 22,000 人につき 1 人の割合で、散发例の $\frac{2}{3}$ が片側性で $\frac{1}{3}$ が両側性である。両側性のほとんど全部と片側性の約 5% が優性遺伝子によるもので、合計すると患者総数の 40% に相当し、大部分は新しい突然変異による。片側性の残りは非遺伝性である。昔は患者はすべて死亡したが、現在の治癒率は約 60% で、近い将来には 80% 以上に達するであろう。しかし結婚率・産児数の低いことから淘汰を受ける。ことに両側性のものは全盲になるのでハンディキャップが大きい。

もしも患者がすべて治癒し、正常者と同様に増殖するならば、患者の頻度は 1 代後に 1.4 倍、2 代後に 1.8 倍と増加して行くはずである。この増加率は最大限であるが、治癒率や増殖率がもっと低いと仮定しても、優性遺伝病では淘汰の緩和による患者の増加が急速に現われる。しかし治癒した患者に対し遺伝の危険度を教えることにより、結婚・挙子が自発的に抑制されるならば、患者の増加はある程度食い止められるであろう。

細分課題 15 「日本人集団における有害遺伝子の頻度，とくに自然淘汰，突然変異率，ならびに近親婚の影響に関する研究」は分担研究者田中克己と研究協力者 6 名によって行われた。班員の専門は人類遺伝学 4，内科学 1，神経内科学 1，眼科学 1 である。

本研究の目標は日本人における有害遺伝子と遺伝性疾患の頻度を推定するとともに，これに影響する多くの要因を検討し，遺伝病患者の頻度が将来どのように変化するか，この変化を監視するにはどうしたらよいかを明らかにすることにある。

そのため，まず遺伝性疾患・異常の完全なリストを作る作業が始められた。登載される遺伝病の種類は 3000 を越えると予想されるが，それぞれについて遺伝様式，異質性，遺伝子頻度，淘汰の強さなど 36 項目が記録される。中間的集計によると約半数は出生時または生後 1 年以内に発現し，わずか 60 種類だけでも患者発生数の合計は毎年 9 万人に達する。この作業が完成すれば世界に類を見ない大集成となるであろう。

生存力を低下させる劣性遺伝子の頻度は今年度も新しい調査に基づいて推定され，完全致死遺伝子に換算して 1 人当たり 2.31 個という値が得られた。この種の遺伝子は，何とはなしに身体が弱く，病気にかかりやすく，病気にかかれば死亡率が高いといった非特異的な形で発現するので，国民健康レベルの維持のため特に注意が必要である。

特に疑問の多い疾患については独自の調査研究を行った。幼年型重症筋ジストロフィー症を常染色体性劣性型と伴性型に分け，患者の発生頻度，突然変異率，保因者の検出法，胎児診断による出生防止まで明らかにできたことは今年度の収穫である。また脳性麻痺と原因不明の精神薄弱では患者の両親の近親婚率がかなり高いことから常染色体性劣性遺伝子の関与が示唆された。

自然淘汰の動向を監視する必要性については前に述べたが，本研究では唇裂患者の結婚率と産児率に基づいて自然淘汰の強さが推定された。また本研究では別に簡便な新しい方法が考案されたので，これを用いて淘汰の強さについて新知見が得られた。

近親婚が全国的に急減してきたことは昨年度の研究で明らかになったが，今年度に行われた 4 地区の調査も同じ傾向を示しており，ことに東京都では近親婚全体の頻度が 1.03% という低率であった。異性近親者の数は急激に減って

おり、近親婚率低下の重要な要因であることがわかった。近親婚は今後も当分のあいだ減少を続け、劣性遺伝病患者の減少をもたらすであろう。

遺伝性疾患の出現率の年次的変化を監視するためのモニタリングとして役立つ二つの研究が行われた。一つは全国の眼疾患分布に関するもので、若年者における視力障害者の頻度が過去10年間に1/3以下に低下し、その原因は主として外因性疾患によるものの減少にあること、そのため遺伝性疾患の割合が相対的に高まったことが明らかになった。第2は全国の無脳症と先天性水頭症による死亡に関するもので、都市と郡部で発生率に差があること、先天性水頭症の発生率は東北から西南に向かい増大することなどが指摘され、遺伝疫学的検討の必要性を感じさせた。

（以下は非常に薄い文字で印刷された、ほとんど読めない文字列が続く）

（以下は非常に薄い文字で印刷された、ほとんど読めない文字列が続く）

（以下は非常に薄い文字で印刷された、ほとんど読めない文字列が続く）

 **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

心身障害への対策を立てるに当って、まず必須な基礎資料は、対象となるべき疾患の種類と、それぞれの正確な患者数および毎年の発生数であろう。それと同時に、心身障害者が将来どのように増加するか、あるいは減少して行くかという長期的見とおしをつけることも重要である。もしも増加の傾向にあるならば、その原因を明らかにして防止策を講じなければならないし、逆に減少しつつあるものならば、この傾向をさらに助長するよう努力すべきであることは、いうまでもない。