

## 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、自然科学の中ですでに確立した体系である人類遺伝学と臨床医学の接点にある学問領域であって、数多くの遺伝性疾患の一つ一つについて、その遺伝機構を研究し、予防と治療に役立てることを目的としている。

McKusick の著書によれば、人類の 2000 以上の遺伝子座における変異遺伝子が知られている。その少なくない部分は、健康に何らかの有害な作用を及ぼす疾患であり、それらの発生頻度は合計 1% に達すると推定されている。

染色体異常についての細胞遺伝学的研究も、臨床遺伝学の重要な部分である。その種類は、どのように分類するかによって大きく違ってくるが、その発生頻度は合計 0.5% ないし 1% と推定されている。

遺伝性疾患の第三のカテゴリーは、単一遺伝子の変異の場合に観察されるような一定の分離比はみられず、また染色体の異常もみつからないが、罹患者の近親に同一又は類縁の疾患が多発することから、遺伝的要因が関与すると考えられる疾患群である。臨床家が日常接することの多い種々の慢性疾患や奇形には、この種のものも多く、発生頻度は合計 3.5% に達すると推定されている。

この第三のカテゴリーに属する疾患の遺伝機構は、単一遺伝子の変異であって、遺伝子の浸透の低下、環境の作用による表現型の修飾、異った遺伝子座における変異遺伝子のための複数の疾患や環境の作用による表型模写などの混在などのために、一定の分離比から偏って発現したものである可能性がある。一方では、複数の遺伝子座における対立遺伝子の組合せ（遺伝子型）と環境の作用の両者が、発病しやすさを規定する場合もあると考えられており、個々の疾患について、以上の二つ、あるいはそれ以外の遺伝機構の研究も進められている。

以上の三つのカテゴリーの何れかに属する遺伝性疾患は、すべて臨床遺伝学

の対象である。しかしながら、限られた研究班活動の中で、このすべての問題を扱うことは不可能である。

そこで、この分科会では、多くの遺伝性疾患の研究に共通して用いられる方法を発展させることを目的とし、三つの細分課題を選び、3年間の研究を行なった。この際の遺伝性疾患の種類としては、副課題1および2でとり上げられない第三の категорияに属するものに重点を置いた。

細分課題10は、経験的遺伝予后についての資料の蒐集、評価、分析、結果の利用を目的としたものである。単一遺伝子の変異による遺伝性疾患の場合には、理論的に罹患者の近親における同一疾患の再発危険率を予測できる。その中の一部については、さらに罹患者の出生前の診断、あるいは罹患者を生む危険率の高い保因者の診断も可能である。また染色体異常のうち、構造異常による疾患についても同様な予測と診断が可能であり、その他高令の母から染色体異常児が生まれる危険率の予測も、疫学データを用いれば可能である。これらの方法や資料は、遺伝相談のクライアントの提出する疑問に答えるものである。

しかし、前記の第三の categoriaに属する遺伝性疾患については、その遺伝機構が明らかにされるまで、以上の方法は適用できない。クライアントに判断の資料として提供される経験的遺伝予后は、もっとも重要な資料の一つである。

経験的遺伝予后とは、おのおのの疾患について、できるだけ多くの家系を調査した結果に基いて推定された同一疾患の再発危険率のことである。家系数は十分に大きくなければならず、調査の精度はもちろん重要である。3年間の共同研究によって、34疾患についての調査結果が評価、分析され、分離比、近親婚率、罹患者の同胞における経験的遺伝予后その他のデータが得られた。このデータは、我が国ではじめて系統的に集められ分析されたデータであり、今後の遺伝機構の研究のためにも重要である。現在なお、一部の調査結果は集まりつつあり、それを加えて何らかの形で利用に供することになっている。もちろん、今後さらに調査結果の蒐集をつみ重ねれば、一そう正確なデータとなり、同胞以外の近親における経験的遺伝予后のデータも得られるであろう。

細分課題11は、遺伝性疾患の第三の categoriaに属し、いまだその遺伝機構が十分に解明されていない疾患の成因の研究に双生児研究を適用する際の必要な条件を整備することを主な目的としたものである。双生児研究法が、この

種の疾患の成因の研究に有力な少数の手段の一つであることは、広く知られた事実である。

この研究を意図した動機は、従来の我が国では、双生児研究者の層が薄く、一部に偏在していたことであったが、3年間の共同研究によって、少なくとも一部の地域では、今後双生児研究を駆使して研究を行なう地盤ができ上がったと考えている。この研究領域では、これは一時期を画する発展である。

一方では、双生児研究の有効度を一そう高める情報の蓄積や、その有効度についての検討も行なった。その中の一つは、1卵性のふたごのふたりの間の変動の幅から臨床検査の正常値を判定する試みであって、今までのように、集団における分布から推定される正常値とは違うものである。

細分課題12では、比較的稀な疾患についての資料などの貴重な情報がそれぞれ孤立し散在しているために、疫学的研究はもとより、診断精度の向上、成因、予防、治療についての研究が妨げられていた実情を改善して、資料の相互利用と研究者間の協力を推進することを目的としたものである。用いた方法は、大別して、医療機関等に対するアンケート調査による情報の蒐集・整理・分析・配布と、複数の地域における資料の比較照合である。研究対象は、前者の方法を用いたものは、フェニルケトン尿症その他の先天性代謝異常症の症例およびそれぞれの先天性代謝異常の診断ができる機関であり、後者の方法を用いたものは小児糖尿病などである。さらに、前記の目標の達成のために、現在では欠かすことのできない細胞バンク設立の具体案を作成した。

細胞バンクは、培養皮膚線維芽細胞、その他の細胞を集中して冷凍保存し、臨床家や研究者が必要な時に供給を受け、種々の検査や研究を行なうために設立されるものである。細胞バンクには、各細胞株の供託者、由来、家族関係、個体における表現型、酵素欠損や核型等の細胞特性、生存能などが記録されており、臨床家や研究者は、体細胞遺伝学や細胞遺伝学の技法を使って、新しい症例の診断の確定、予防、治療、遺伝相談などの資料とすることができる。このようなバンクが設立されれば、早期に死亡してしまう罹患者の体細胞を半永久的に保存できるから、新しい罹患者の発生まで研究を待たなければならないという研究上の基本的な障害が除かれる。

アメリカ合衆国では連邦政府の事業として1972年に細胞バンク(The

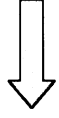
Human Genetic Mutant Cell Repository) が設立された。1976年8月までに1000株に近い細胞株が登録保存されており、そのおよその内訳は表1の通りである。

我が国では、特定の研究者が特定の目的に限って、多大の困難に直面しながら、細々と細胞の蒐集、保存、利用を行なっているが、この現状は、アメリカ合衆国の水準とは雲泥の差があることは、誰の目にも明瞭である。カナダの一大学にも同様なシステムがあり、これらと同一規模のものは差当って不用であっても、我が国でもこの種の細胞バンクを設立することは喫緊事であることに議論の余地はない。

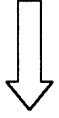
表1 The Human Genetic Cell Repository(N.J., U.S.A.)における細胞株の数\*

	先天性 代謝異常	染色体異常	その他疾患 と正常変異	正常
皮膚線維芽細胞	378	240	117	46
羊水細胞	64		34	
淋巴球		15	5	28
SV40ウイルスによる 形質転換細胞	3			1
その他のヒト細胞			34	28

\* List of Genetic Variants, Chromosomal Aberrations and Normal Cell Cultures Submitted to the Repository, 3rd ed., US Dept, Health, Education, and Welfare, 1976  
による。



**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、自然科学の中ですでに確立した体系である人類遺伝学と臨床医学の接点にある学問領域であって、数多くの遺伝性疾患の一つ一つについて、その遺伝機構を研究し、予防と治療に役立てることを目的としている。

McKusick の著書によれば、人類の 2000 以上の遺伝子座における変異遺伝子が知られている。その少なくない部分は、健康に何らかの有害な作用を及ぼす疾患であり、それらの発生頻度は合計 1%に達すると推定されている。