

心身障害の予防に関する 集団遺伝学的研究

東京医科歯科大学難治疾患研究所

田 中 克 己

心身障害への対策を立てるには、まず対象となる疾患・異常の病因と種類、ならびに集団内におけるそれぞれの患者数および毎年の発生率を正確に知る必要がある。また心身障害の発生が将来増加するか減少するかの長期的見とおしと、その原因を明かにしなければならない。

本来、集団遺伝学の主な役割は、集団内に存在している各種遺伝子の頻度と、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にある。従って集団遺伝学の基本的原理や方法論を応用するならば、心身障害に関する諸施策に役立つ上記の資料が得られるであろう。

本研究では、まずわが国における心身障害の種類と頻度、ならびに遺伝要因が関与しているものの割合を調べる。遺伝性のものは遺伝様式によって分類し、さらに病因別に再分類を要するものもあろう。これら障害者の頻度や有害遺伝子の頻度には、しばしば人種差が存在するので、外国の調査結果は必ずしも日本人に当てはまらないし、国内でも地域差があり、時代とともに変化する可能性も大きい。

時代差の原因としては、まず近年における高年出産の減少と遺伝学知識の普及が遺伝病患者の発生防止に役立つし、近親婚率の低下と通婚圏の拡大も短期的には劣性遺伝病の発生を減少させるであろう。他方、公衆衛生の発達と医療の進歩に伴い、これまで強い淘汰を受けてきた遺伝病患者も正常者に近い生存力や増殖力を有するようになり、淘汰は著しく緩和されてきたので、遺伝性心身障害は今後増加するおそれがある。人間環境内には突然変異誘発原として働く化学物質や放射能が増加しつつあるので、この面からも有害遺伝子、ひいては遺伝性異常の増加をきたすかもしれない。従って、これら諸要因の働きと現

状ならびに将来を明らかにすることも、本研究の重要な課題である。

また環境の激変に伴い、外因による疾患や遺伝と環境との相互作用による多数の疾患・異常には減少するものも増加するものもあろう。そのため心身障害全体の頻度が変化するだけでなく、疾患・異常の内訳もかなり急速に変化する可能性があり、その1例は昭和50年度報告書に報告した盲学校生の失明原因別相対頻度の変動に見られる。このような変化をつねに監視するためのモニタリングの体制は将来、重点的に推進されるべき課題の一つであって、疫学的調査方法を加味した遺伝疫学的研究がその基礎になるであろう。

これらを考慮し、本研究は三つの柱を立て、それぞれの分担研究者と研究協力者により研究が進められた。三つの課題は

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：遺伝性疾患の頻度、ならびにこれに影響する諸要因の研究、である。このうち細分課題14と15はともに集団遺伝学本来の方法論に基づき、患者の頻度とその将来への予測を目標としている。細分課題13はやや異なり、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患者を漏れなく発見するという実地上の要請を満たすことに主な目的がある。しかし、個々の患者を観察しながらも、つねに個体の集合体（集団）全体の福祉を目ざす点で三つの細分課題は共通している。

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。これら班員の専門分野別内訳は小児科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属外の研究者も多数協力した。

先天性代謝異常症には精神薄弱や乳幼児死亡の原因になるものが多いが、生後早期に適切な処置を行えば、発症を予防できる見込みが大きい。そのため新生児全員を検査して、すべての異常者を発見し、早期治療による心身障害防止をはかるマス・スクリーニングの実施が待望されてきた。本研究はそれに伴う多数の問題を解決するため昭和49年度以来努力を重ねてきた。

検査の目標はさしあたり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

とし、生後5-7日目の新生児の足底から数滴の血液をとり、特別の採血用濾紙に浸ませて乾燥後に検査機関に送る方法がとられている。

本研究の協力者により全国10か所の機関において、昭和52年2月末までに40万名以上からの採血濾紙が検査され、うち28名に異常が確認され、ほかに精密検査中のもの7例を数える。上記6疾患のうちガラクトース血症以外のスクリーニングに当り、ガスリー法が実施可能であることは確実に成り、BIA法、ポイトラー法も多少の注意を払えば信頼できることが確認された。ペイゲン法にはなお問題があり、それが解決されない限り全国の実施には不相当とされた。

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。ことに実施しやすいのは濾紙上血液を利用する方法で、高アラニン血症、高グリシン血症、先天性甲状腺機能低下症のほか、鉛中毒や乳酸菌を用いるアミノ酸測定にも試みられ、すでに数名の患者が発見され、治療にも成功している。また尿検査によるスフィンゴリピドージスやシスチン尿症のスクリーニング法開発も成功に近づいてきた。

フェニルケトン尿症など6疾患のマス・スクリーニングが全国的に実施されるに当り、新生児からの採血は主として産婦人科医の手で行われるので、この方法の意義と実施方法についての理解と知識を深めるため、日本母性保護医協会研修部と協力して、全国産婦人科医に対し啓蒙を行いつつある。また採血→検査→結果通知→精密検査のシステムを検討し成案を得た。一方、厚生省母子衛生課、日本公衆衛生協会共催による、代謝異常スクリーニング技術研修には本研究班も協力し、指導に当たった。

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」は松永英分担研究者によって行われた。医学が進歩した結果、遺伝性疾患がほぼ完全に治癒するようになると、淘汰が緩和され、遺伝病を支配する有害遺伝子は子孫に伝わって、子孫の世代に患者の増加をきたすおそれがある。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、治療による患者の増殖力回復の程度など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。

本研究は昭和49年度に常染色体劣性の先天代謝異常の代表としてフェニルケトン尿症、50年度に代表的な常染色体優性遺伝病の網膜芽細胞腫を取り

上げたが、本年度は伴性劣性遺伝病と多因子性疾患について詳しく検討した。

(1) 伴性劣性遺伝病

Duchenne 型進行性筋ジストロフィー症のように、患者の繁殖率ゼロの伴性劣性遺伝病が完全に治癒するようになった場合、患者の頻度における毎世代の増加を支える式を用いて推定した結果、4代後に2.1倍、10代後に4.1倍と、増加速度はかなり速いことがわかった。

(2) 多因子性疾患・異常

糖尿病や高血圧症、あるいは頻度の比較的高い先天奇形の罹病傾向は、多数の遺伝・環境要因に支配され、連続変異を示すが、ある一定の「しきい値」を越えた個体のみにも異常が現われる。

このような異常で、従来は完全に致死性だったもの（心奇形、二分脊椎など）が完全に治癒するようになった場合の患者発生率の変化を、いくつかの仮定のもとで検討した結果、毎世代数パーセントずつ増加する程度と推定された。

以上3年間の研究結果からみて、淘汰の緩和による患者の増加は無視できないものがあり、特に常染色体優性遺伝と伴性劣性遺伝の疾病・異常の急増を防止するための対策が必要と考えられる。その一つとして遺伝相談の普及が急務であろう。

細分課題15「遺伝性疾患の頻度、ならびにそれに影響する諸要因の研究」は田中克己分担研究者と6名の研究協力者によって行われた。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。

前年度に引きつづき遺伝性疾患・異常の完全なリストを作る作業が進められた。登載された遺伝病の種類は2,409に達し、それぞれについて罹患者頻度、遺伝子頻度、遺伝様式、異質性、淘汰の強さなど36項目の精細な記載が行われている。障害の程度を示す一つの指標として適応度を用いると、子孫をまったく残し得ない最重症疾患は総数の $\frac{1}{4}$ を占める。

疾患の分類に当たって最も注意を要するのは、類似の症状を呈する疾患の中にしばしば遺伝要因の異なるものが混在していることで、このような遺伝的異質性を無視すると、遺伝様式、治療、予後、環境との関係などについて結論に混乱をきたすし、予防の成績もあがらない。そこで本研究では異質性を考慮した脊髄小脳変性症の詳しい分類が、家系内発現状態・近親婚と病理解剖学的所見

とに基づいて検討され、従来同一診断名のもとに総括されていたものの中にも遺伝様式の異なる型の存在することが明かになった。

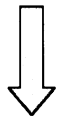
脳性麻痺と精神遅滞でも従来から異質性が指摘されていたが、本年度の研究により先天代謝異常による精神遅滞と家族性脳性麻痺は主として単純劣性遺伝子に支配されること、原因不明の脳性麻痺と精神遅滞、および精神遅滞を伴うてんかんなどの少なくとも一部にも劣性有害遺伝子の関与していることが明らかにされ、また母の近交（母方祖父母の近親婚）の影響も示唆された。

無脳症・二分脊椎・先天性水頭症など中枢神経系の先天奇形に関する遺伝疫学的分析が前年度に継続して行われ、これら異常の形成に劣性有害遺伝子の効果は皆無、またはごく僅かであると結論された。

淘汰に関しては血友病について検討された。家族性発現家系における患者同胞の乳幼児期死亡率が著しく高いことなどから、血友病への淘汰率は従来の推定値よりも高く、突然変異率も高いことが示唆された。

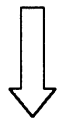
外因性失明者の激減に伴い、失明における遺伝要因の相対的重要性は急速に高まりつつある。失明者の親における近親婚資料を分析した結果、失明原因となる劣性有害遺伝子は日本人6～7人につき1個の割合で存在するものと推定された。

近年における近親婚率の低下は劣性遺伝性疾患の発生頻度に大きな影響を与えることが予測される。詳しい分析の結果、これまでの近親婚率低下は主として通婚圏の拡大などによるものであって、異性近親の減少による効果はむしろ今後に見われてくると考えられる。



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



心身障害への対策を立てるには、まず対象となる疾患・異常の病因と種類、ならびに集団内におけるそれぞれの患者数および毎年の発生率を正確に知る必要がある。また心身障害の発生が将来増加するか減少するかの長期的見とおしと、その原因を明かにしなければならない。