

## 4. 先天性代謝異常症のモニタリングに関する 研究小委員会のまとめ

|       |    |    |
|-------|----|----|
| 分担研究者 | 林  | 昭  |
| 研究協力者 | 北川 | 照男 |
|       | 藪内 | 百治 |

先天性代謝異常は、数ある先天異常のなかでも病態解析の最もすすんだ疾患で、現在ではその大部分が分子病であろうと考えられている。すなわち、今世紀のはじめ英国の医学者 Garrod の提出した “inborn errors of metabolism” がその基本概念で、現在でも立派に通用するものである。しかし、この考えは当時としてはあまりにも進歩的すぎて医学界では認められず、かえって遺伝生化学者らにより取り上げられ、カビ、バクテリアを対象として提出された “one gene one enzyme” 説の基礎となった事実はよく知られている。その後、Pauling らの鎌状赤血球貧血の研究から分子病の概念が確立され、さらに “one gene one enzyme” から “one gene one polypeptide” 説へと展開するとともに先天性代謝異常の概念は、より明確で、より普遍的なものとなった。現在では、遺伝子DNAの構造を直接調べることにより、この概念の正しいことが実証されている。

このような歴史的な過程からも明らかなように、先天性代謝異常は他の先天異常のモデル的存在で、最近とみにその重要性を増しつつある。それにもかかわらず、我国では、数の多い特定の先天性代謝異常が見出されなかったこともあって一般の関心はうすく、むしろ病気とつながった遺伝という言葉タブー視する動きすらもみられた。しかし、目を世界に転ずれば、サラセミア、鎌状赤血球貧血症、グルコース・6・リン酸脱水素酵素異常症などの遺伝子を有する人々は、地中海沿岸、アフリカ、中近東、東南アジアからアメリカにまで広く分布し、その数もおそらく数億に達するものと思われる。したがって、今後世界との交流もますます盛んになることが予測されるから、我国だけが遺伝病にいつまでも目をそむけていることは、もはやできなくなっている。

このような状況をふまえて、我国における先天性代謝異常の現状と動向を正確に把握しうるか否かは、この班全体の帰趨にもかかわる問題であり、慎重に取り組んでいきたい。

### モニタリングに関する基本方針

原則として、常に遺伝子そのもの、あるいはその直接支配下にある物質を目標に研究を進めていきたい。すなわち、モニターするマーカーが遺伝子の機能又は構造そのものに近づけば近づく程より正確な情報が得られ、より正しい病態解析が可能になる。その理由を以下に述べる。

### 1. 表型模写 (phenocopy) の除外：

遺伝子産物を正確に解析することにより、みかけ上よく似て、まったく病因の異なる疾患を拾いあげることがなくなり、誤った頻度の算定や治療を防ぐことにもつながる。現在広くおこなわれている種々のマス・スクリーニング技術のなかにはこの表型模写を区別できないものもあり、その時には第2次スクリーニングが必要になる。

### 2. 遺伝的異質性 (genetic heterogeneity) の把握：

遺伝的背景の解析が正しくおこなわれれば、特定の先天性代謝異常につき遺伝的異質性の存在を正確に把握してこれに対応することが可能である。

ヘモグロビン変異種を例にとると、同じ遺伝子の変異でありながら表現型がまったく異なる場合が数多くみられる。すなわち、臨床的に無症状のもの、溶血性貧血を呈するもの、逆に赤血球増多症をおこすもの、あるいはチアノーゼを呈するものなど多彩な表現型をとり得る。したがって、疾患によっては遺伝子産物の解析から得られた正しい情報に基づいて従来の診断基準そのものを改訂する必要も考慮せねばならない。

### 3. 遺伝子機能の多面発現性 (pleiotropy) の理解：

遺伝病の分類に単因子病および多因子病という表現を用いることが多く、前者は Mendel の法則に従うが後者は従わないといわれている。

鎌状赤血球貧血症は単因子遺伝病の代表的な疾患であるが、その臨床像は、溶血性貧血、脳血管障害、心肺の異常、腎障害、関節の異常など多種多様で、しかもその病像は患者ひとりひとり少しずつ異なっている。したがって、臨床像だけをとり上げると多因子病のごとくみえるが、この疾患の単因子病たるゆえんは、どの患者も共通にヘモグロビンSという変異蛋白を持つことにある。

一方、糖尿病は多因子病の代表的な疾患であるが、最近では病因を異にする種々の疾患の寄せ集めであるという考え方が強くなっており、その中からヘモグロビン変異種と同様なメカニズムで発症すると考えられるインシュリン変異種の存在も確認され始めている。

これらの事実は、単因子遺伝病と多因子遺伝病の区別が本質的なものではなく、変異遺伝子のマーカーが明らかなものは単因子遺伝病、明らかでないものは多因子遺伝病であるという見方も成り立ち、この見方によれば、真の多因子遺伝病は、複数の単因子遺伝病の組み合わせということになる。

以上述べたように、特定の変異遺伝子そのものあるいはその産物をマーカーとして先天性代謝異常をモニターすることは、我国における先天性代謝異常の現状と動向を正しく把握し、正確な病態解析をおこなうことを可能とする。その結果に基づいて先天性代謝異常の発生および発症を予防することが当研究班の使命であり、近い将来の本格的治療の開始の礎になるものと信じている。

## 対象とする疾患の選定基準と問題点

我国では、すでに昭和52年から厚生省がフェニルケトン尿症、メープルシロップ尿症、ホ

モシスチン尿症，ヒスチジン血症，ガラクトース血症を対象疾患として新生児マス・スクリーニングが始まり，昨年度からはこれらにクレチン症が加えられ，すでに300例以上の患者が早期発見されてそれぞれ治療がおこなわれている。これら疾患の選定基準は，

- イ) 我国にも存在することが確実で，しかも諸外国との比較の可能なもの。
- ロ) 比較的重症度が高く，将来重篤な心身障害を発生する可能性の高いもの。
- ハ) 正確な病態解析に基づいた発症予防法の確立されたもの。

ニ) 新生児マス・スクリーニング法が確立されており，諸外国と同一の基準で実施の可能なもの。

となっており，基本的には我々も，この基準にしたがって対象を選んでいきたい。

つぎに，当研究班が先天性代謝異常モニタリングの効果を挙げるために取り上げていかねばならぬ問題は，

イ) 現行のマス・スクリーニング法により得られたデータの解釈とその限界

現在おこなわれているガスリー法やアイソトープを用いる方法は，いずれも変異遺伝子に関係のある代謝物をスクリーニングするものであるから，得られたデータには，結果的に同じ代謝物の増量を伴う異なる病因の代謝異常も含まれ，また同じ疾患でもその遺伝的異質性を区別できない。したがって，スクリーニングにより見出された症例は，そのまま画一的な治療にうつす前に十分な解析をおこなう必要がある。さらに，将来はスクリーニング法それ自体を遺伝子（DNA）そのもの，またはその直接の産物である蛋白質を目標とする方向に切換えていかねばならない。

ロ) 治療効果の再確認

現在先天性代謝異常の主たる治療方法である特定代謝物の制限，または補充療法の効果は広く認められているが，その治療続行期間，効果の判定基準などにはかなり議論がある。とくに，フェニルケトン尿症，ガラクトース血症などではすでに10年以上におよぶ治療経験の蓄積があり，これらの情報をすべて蒐集し，解析した上で今後の治療に役立てていかなければならない。

ハ) 変異遺伝子頻度への影響

人類遺伝学的な立場から従来のスクリーニングに続く早期治療は，これまで自然に淘汰されていた変異遺伝子を救い上げることになる。この点につき，当班の疫学・遺伝小委員会と特に緊密な連絡をとって正確な解析をおこない，将来に役立てていきたい。

ニ) 治療児への対策

現在用いられている治療法は，いわば対症療法的な性格をもつものであるから，完全な治療効果は望み得ないし変異遺伝子もそのままである。したがって，この問題をどう取り上げるかは，昭和55年度発足する予定の行政グループとの連携が必要である。最も早期から治療を受けた患児はそろそろ成人期に近づきつつあるといわれているから，医学，人類遺伝学，優生学のみならず倫理的な立場からも早急な対応を迫られるはずで，我々としてもより広い視野からモニタリングを考えていかねばならない。

## 初年度のグループ活動から

初年度でもあり、メンバーの数も3名と少ないこともあってとくに目立った成果は上っていない。

厚生省の先天性代謝異常のマス・スクリーニングに関与してすでに実績のある北川は、フェニルケトン尿症、ヒスチジン血症、肝型糖原病、Tay-Sachs病、Gaucher病、Niemann-Pick病につき地域別発生頻度の概要を検討し、次年度以降への足がためをおこなっている。

また、藪内は Hunter 症候群を対象に保因者検索に目標をおき、とくに技術的な面から突然変異率算出の可能性を探っている。

一方、林は2つの異なるモデル疾患を対象に研究を開始した。すなわち、第1は世界的なモデル疾患でもあるヘモグロビン異常症（変異種およびサラセミア）に関するもので、とくに新しいモニタリング技術の開発を目指している。第2は家族性アミロイドニューロパチーに関するもので、遅発性優性遺伝病のモデルという見地から病態の完全解明と、それに基づく治療および発症予防を目標としている。

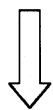
## 将来への展望

現在おこなわれている先天性代謝異常への対応策は発生と発症の予防に大別され、医療および行政の緊密なネットワークに基づいてすすめられている。

マス・スクリーニング、家族歴の聴取、保因者の検索、羊水による出生前診断などの結果から重篤な先天性代謝異常の出現が予測される時には、発生の予防としては受胎調節や妊娠中絶などの優生学的な処置がとられる。また、発症の予防は、正確な病態解析から得られた情報をもとに発症を促進する環境要因を修正することによりおこなわれる。したがって、これらはいずれも先天性代謝異常の本質的な治療とはいいがたく、遺伝要因そのものは手つかずのまま残されている。

ところが、最近この分野にも、一つの革命が起ころうとしている。すなわち、遺伝子工学への期待がそれで故障した遺伝子を直接修繕しようというもので、現在はまだ基礎的な段階ではあるが、先天性代謝異常の種類によっては予想外に早い時期に人間への応用が実現するかも知れない。例えば、人類の病気のなかで最も数が多く、しかも重篤な鎌状赤血球貧血やサラセミアは、最近遺伝子の故障の状態もよく判ってきているので、その征服も遠くはないと思われる。

しかし、遺伝子というと、祖先から子孫への絆で、自然におこる突然変異を除いては我々の近づくことのできない聖域のような存在であっただけに、これを人為的に動かすということには期待とともに強い抵抗を感じることにもまた事実である。したがって、人類社会全般に通ずる秩序ある受け入れ態勢を整えて、静かにこの革命の到来を待たねばならない。



## 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



先天性代謝異常は、数ある先天異常のなかでも病態解析の最もすすんだ疾患で、現在ではその大部分が分子病であろうと考えられている。すなわち、今世紀のはじめ英国の医学者 Garrod の提出した "inborn errors of metabolism" がその基本概念で、現在でも立派に通用するものである。しかし、この考えは当時としてはあまりにも進歩的すぎて医学界では認められず、かえって遺伝生化学者らにより取り上げられ、カビ、バクテリアを対象として提出された "one gene one enzyme" 説の基礎となった事実はよく知られている。その後、Pauling らの鎌状赤血球貧血の研究から分子病の概念が確立され、さらに "one gene one enzyme" から "one gene one polypeptide" 説へと展開するとともに先天性代謝異常の概念は、より明確で、より普遍的なものとなった。現在では、遺伝子 DNA の構造を直接調べることにより、この概念の正しいことが実証されている。