

先天異常のモニタリングに関する研究、 第1ラウンドを終って

山 村 雄 一

はじめに

先進国の仲間入りをしてから急速な発展を遂げつつあるわが国の医療が21世紀を迎えるに当って最も重要な課題の一つとして取り上げた先天異常のモニタリングと取組んで3年、一部は4年を経過した。この間、社会情勢の変化とも相まって班組織そのものもある程度の修正を余儀なくされたが、班全体としては順調な活動が続けられている。

以下、反省をも含めて第1ラウンドを振り返ってみたい。

§ 催奇形原を求めて；外表奇形の実地調査のスタート

外表奇形は、催奇形原モニタリングのマーカーとして世界的にも広く取り上げられているが、当班でも種々の紆余曲折を経てつくられた「外表奇形診断の手引き」をもとに大阪府、神奈川県、および鳥取県をモデル地区として実地調査が開始された。その後の活動状況はきわめて順調で、各グループの報告書からも明らかなようにおびただしいデータが集積されつつある。以下ポイントをいくつかひろってみると、

1) 診断基準と成因別再分類：昨年度の報告書でも問題として取り上げたが、その不安をよそに1年間の調査結果からは少し評価が変わりそうである。すなわち、診断基準となるマーカーの数は異なるが、同様に人口ベースで実施された大阪府と神奈川県のデータが比較的良好一致していることは、方法論的には信頼度が高いことを意味している。しかしながら、スクリーニングされた外表奇形は、成因を異にする種々の疾患群から構成されており、必ずしも成因別に分類されたものではない。したがって、このデータを用いて正しい外表奇形のモニタリングを行うためには、成因に的を絞った外表奇形学の発展が必要である。

2) データの活用法について：調査活動が始まって貴重なデータがどんどん集積されつつあることは喜ばしいが、問題はデータの解析と得られた情報の利用である。現在、神奈川県のデータを用いて統計学的な解析が行われつつあり、異常の経時的変動を捉える方法がほぼ確立されている。しかしながら、このような方法が真価を発揮するためにも蓄積されたデータの成因別再分類が要求される。

3) 社会への還元：まだ調査が始まったばかりであるが、外表奇形モニタリングの真の目標は、最終的には催奇形原を見つけてこれを取除くことにある。勿論、この目標の達成は至難の

業であり、世界的にみてもこれまで意図的に成功した例はないといわれているが、この最終目標に到達する過程で避けて通れないのが患者への対応である。さし当り問題となるのは、

イ) 医療面から；医療という意味で外表奇形は現代医学の対象とはなりにくく、僅かに形成外科的な対応が唯一ともいえる手段と考えられている。しかしながら、最近の遺伝子工学の進歩をみているといずれ本格的な治療法の出現も夢ではないと考えられる。

ロ) 行政面から；実地調査が進展し、行政レベルへの移行を考えねばならぬ時、まず問題となるのは、受け皿を含めた社会保障の問題であろう。今後、班に対するより強力な国のバックアップとともに、国と自治体との協力態勢の整備が重要な課題である。

§ 先天性代謝異常マス・スクリーニングをめぐって

昭和52年にスタートしたわが国の新生児先天性代謝異常マス・スクリーニング事業は、現在では毎年生れる新生児の約98%をカバーするまでに至り、世界的にも大きな注目を浴びている。当先天異常モニタリング研究班としても、マス・スクリーニングがモニタリングの第一歩であるから、モニタリングの立場から先天性代謝異常マス・スクリーニング事業の現況を眺めてみる。

1) ガスリー法と遺伝的異質性：マス・スクリーニング事業が軌道にのり始めてからいろいろの問題が出ているが、その一つは遺伝的異質性に関するものである。すなわち、フェニルケトン尿症のマス・スクリーニングの過程で低フェニルアラニン食による治療効果のみられないいくつかの亜型が見出され注目され始めた。これはガスリー法の限界を示すもので、方法自体が本来遺伝子と直結していない代謝物の検出にもとづいているから当初から予測されていたことである。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行う必要がある。さらに、将来はスクリーニング法自体を遺伝子そのもの、またはその直接産物である蛋白質を目標とする方向に切換えていかなければならない。

2) 対象疾患の選定とそのモニタリング：現在先天性代謝異常マス・スクリーニングの対象となっている疾患の大部分は常染色体劣性遺伝病である。この種類の劣性形質は常識的に発生頻度が大きく変動するとは考えられないので先天異常モニタリングの対象としては不適當である。したがって、モニタリングの立場からは対象疾患の選定が重要な意味をもつことになり、とくに正確で容易にマス・スクリーニングしうる優性形質が対象として望ましい。

さらに、先天性代謝異常マス・スクリーニング事業は、ある意味で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。これがどういう意味をもつことになるか先天異常モニタリングの立場からも見守っていきたい。

§ 突然変異原を求めて；将来計画から

先天異常のモニタリングにおいて、突然変異原は催奇形原とならんで最も重要な追求目標であり、これから21世紀にかけその重要性はますます高くなるものと思われる。しかし、実際に

どのようにして追求するかということになるといろいろ困難な問題が多く、当研究班に与えられた将来の重要な課題である。

1) 追求のためのマーカー：突然変異原追求のマーカーとして一般に取り上げられているのは、種々の優性遺伝病を含む常染色体優性形質と染色体異常である。しかしながら、対象集団の大きさと得られたデータの精度を考えると前者がはるかに有利で、とくに現在実施されている新生児先天性代謝異常マス・スクリーニングのための濾紙乾燥血を利用した優性形質の追求がきわめて重要な意味をもってくる。

染色体異常も目標としては重要であるが、技術的にはまだまだ問題が残されており、とくに現在のところマス・スクリーニングの対象としては難点がある。したがって、特定の集団、例えば流産（自然および人工）児などが当面の目標としては適当であろう。

2) 先天異常への対応、遺伝子工学の導入：前述のごとく先天異常モニタリング本来の目標とは多少意味を異にするが、社会への還元という意味でどうしても避けて通れないのが治療の問題である。先天性代謝異常マス・スクリーニングは、環境要因の修正により治療可能な疾患を選んで出生直後にできるだけ早く診断し、治療を開始することにより障害を未然に防止することが本来の目的である。しかし、この治療法は遺伝要因そのものには手を触れておらず病気そのものは治療したわけではないからそのひずみがどこに現われても不思議ではない。その危惧が現実のものとなったのが、いわゆる母性フェニルケトン尿症 (maternal phenylketonuria) で、本来健康な状態で生れるはずの子供（大部分ヘテロ接合体）が、胎児期に母親の高い血中フェニルアラニン濃度の影響で重篤な身障児として出生してくるという事実が相次ぎ、マス・スクリーニング事業そのものに新しい波紋を投じている。したがって、いずれ近い将来、技術の進歩とともに遺伝要因そのものへの挑戦に目が向けられねばならない。

お わ り に

先天異常モニタリングの研究の最も基本的な目標の一つは異常の経時的な把握であり、計画の遂行には時間的な要素が大きい。この班の研究とも密接な関係のありそうな例をあげると、わが国の野生猿の外表奇形がある。この問題がマスコミに取り上げられてからすでに20年以上を経過したが、その発生の経時的な変化から最近になって漸く発生のピークが公害汚染の最も強かったといわれる昭和47～48年頃にあり、その後減少し始めているということが明らかになった。この問題の追求がどのような形でなされたか明らかでないが、その犯人はいまだに捕っていないと聞いている。このわれわれと最も近い関係にある動物の悲劇を黙視することはできないだけでなく、その教訓はわれわれの研究にも生かされなければならない。このような例からも明らかのように、国はより長い目でわれわれの研究成果を見守る必要があると思っている。



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



はじめに

先進国の仲間入りをしてから急速な発展を遂げつつあるわが国の医療が 21 世紀を迎えるに当たって最も重要な課題の一つとして取り上げた先天異常のモニタリングと取組んで 3 年,一部は 4 年を経過した。この間,社会情勢の変化とも相まって班組織そのものもある程度の修正を余儀なくされたが,班全体としては順調な活動が続けられている。

以下,反省をも含めて第 1 ラウンドを振り返ってみたい。