

先天性代謝異常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 多田啓也

三輪史朗 松田一郎 宮井 潔

武内 望

この3,あるいは4年間,先天性代謝異常のモニタリングという難問に,文字通り手探りに近い状態で取組んできたが,いずれも最終年度を迎え,ある程度の区切りがつけられた。

全般的な立場から研究目的を眺めると,以下のごとくモニタリングを目標とするマス・スクリーニング技術の開発とその試行,および診断,治療技術の開発を目標とする病態解析にしばられる。

表のごとく,マス・スクリーニング技術の開発は,いずれも遺伝性赤血球異常症を対象とするもので,三輪らは成人のグルコース-6-リン酸脱水素酵素(G-6-PD)異常症の,林らは新生児異常ヘモグロビン(Hb)症のマス・スクリーニング技術の開発と試行をおこなった。これら疾患のマーカーであるG-6-PDおよびHbは,前者はX-染色体,後者は常染色体にある遺伝子の支配を受けている蛋白質で,いずれも世界的に最も信頼度の高い普遍的な遺伝子マーカーである。わが国では,従来からこれら疾患の頻度が少ないと思われてきたこともあって,まとまった調査をされたこともなかったが,当先天異常モニタリング研究班としては,とくに諸外国からの要請も強く,当初から本格的に取組んできた。詳細は各報告書にゆずるが,方法論的にはいずれもほぼ完成に近く,試行の結果も予想をはるかに上まわるものがあり,今

先天性代謝異常小委員会のまとめ

氏 名	対 象 疾 患	研 究 目 的	成 果
三輪史朗	G-6-PD 異常症	マス・スクリーニング	方法の確立とその試行
林 昭	異常ヘモグロビン症	新生児を対象とするマス・スクリーニング	方法の確立とその試行
武内 望	リポ蛋白異常症	スクリーニング	方法の検討と病態の再分類
北川照男	先天性代謝異常症	出生前診断	診断技術の検討と遺伝的異質性の意義
藪内百治	GM ₁ -ガングリオシドーシス	病態の解析	ケラタン硫酸代謝の検討
松田一郎	先天性高アンモニア血症	診断とスクリーニング	試料としての小腸粘膜の有用性の確認
多田啓也	高オルニチン血症	病態の解析	治療法の確立とその意義
宮井 潔	先天性甲状腺形成障害	疫 学	遺伝と環境要因の相関

後一層の発展が期待される。

武内は、リポ蛋白異常症を対象にスクリーニング法を検討し、病態の再分類をはかるとともにアポ蛋白測定の重要性を提唱してきた。すなわち、1次スクリーニングを自動分析にまかせ、2次スクリーニングとして血清リポ蛋白異常例につき、アポ蛋白の分析をおこない、血管病変と関係のある血清リポ蛋白異常症を検出しようというものである。現在のところ、なお大規模なマス・スクリーニングというレベルには達していないが、各種リポ蛋白異常症の代謝動態を明らかにするとともにわが国第3家系目に当る LCAT 欠損症の家族が見出された。

一方、わが国における先天性代謝異常症の出生前診断の草分け的存在である北川らは、13年間にわたる豊かな経験をもとにわが国における先天性代謝異常症の出生前診断の現状を分析し、個々の疾患の適確な診断について自験例からの貴重な成績をまとめた。とくに遺伝的異質性の存在は、出生前診断の安易な適用への警告でもあり、発端者の病態生化学とくに異常の生化学的特徴を十分に把握することがきめてであると強調している。

また、藪内らは終始ムコ多糖症の病態解析に取り組んでいるが、最終年度は GM1-ガングリオシドーシスの臨床的異質性をプロテオグリカン代謝異常という見地から酵素化学的な証明を試みたが果せなかった。この事實は、GM1-ガングリオシドーシスの異常酵素とされる β -ガラクトシダーゼの生体内での役割が完全には明らかでなく、GM1-ガングリオシドーシスの臨床的異質性の発現には未知の糖蛋白質代謝異常の存在が示唆される。

松田らは、本年度は一転して先天性高アンモニア血症の診断—スクリーニング法の改良すなわち、より侵襲度の低い方法の確立を目標として研究をおこなった。その結果、試料として肝の代わりに小腸粘膜を用いるが、より採取の容易な白血球は困難であるという結論がえられた。

高オルニチン血症は、視力障害をともなう遅発性の遺伝病であるが、この疾患に数年来取り組んだ多田らは、幅広い精力的な病態解析を続け、治療を目標とする早期プロリン補充療法を確立した。これは、高オルニチン血症の視力障害の原因となる脳回転状萎縮がオルニチンの増量によるものではなく、むしろプロリンの乏欠に由来するという仮説にもとづくもので、とくに早期にプロリン補充療法を開始した症例でその効果が証明されている。

先天性甲状腺形成障害（クレチン症）は、すでに行政レベルに取り上げられて、新生児マス・スクリーニングがおこなわれているが、宮井らはこの疾患の成因について環境、遺伝の両面から幅広いモニタリングをおこなってきた。すなわち、本症の発生には季節的な変動および地域差がみられ、母親の HLA 型（AW24）との密接な関連を見出した。これは、明らかに環境と遺伝のつながりを示唆するもので、未知環境要因の同定が待たれる。

以上述べたごとく、対象とする疾患、用いられた技法、当面の目標などすべて異なるが、いずれも最終目標であるモニタリングを目指して研究が進められている。



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



この3,あるいは4年間,先天性代謝異常のモニタリングという難問に,文字通り手探りに近い状態で行ってきたが,いずれも最終年度を迎え,ある程度の区切りがつけられた。

全般的な立場から研究目的を眺めると,以下のごとくモニタリングを目標とするマス・スクリーニング技術の開発とその試行,および診断,治療技術の開発を目標とする病態解析にしばられる。