

「先天異常のモニタリングに関する研究」

第2ラウンドの出発にあたって

主任研究者 山 村 雄 一

今や世界のトップクラスに躍り出たわが国民の平均寿命の延びの一因は、周知のごとく、わが国の医療および環境衛生の進歩改善による乳幼児感染症の大幅な減少によるものである。これとともにクローズアップされてきたのがいわゆる先天異常と呼ばれる一群の疾患で、その乳幼児死因に占める割合は日を追って増加の一途を辿りつつある。これら乳幼児が次の世代を担うことを考えるとその動向には強い関心が向けられねばならない。

このような時代の要請を受けて活動を続けてきた当「先天異常のモニタリングに関する研究」班もいよいよ第2ラウンドを迎え体勢を整えて新しい展開を試みることになった。

§ 基本方針の再確認

代表的な先天異常（広義）を対象として、遺伝要因の正しい把握に基づいた環境要因の解析を目標とする。

§ 新しい組織のあらまし

研究班の構成は、その発生調査、要因解析および予防対策に関する3つの小委員会が中心となり、すでに試行段階に入っている外表奇形のモニタリングに関する小委員会と、わが国における遺伝相談事業のまとめと調整を目標とする小委員会とから成立っている。

1. 発生調査小委員会

先天異常発生状況の調査を目標とするグループで、新しい研究組織の出発点でもある。

信頼度が高く、しかも国際的な視野で比較のできる優性形質を主な対象として取上げて1次スクリーニングを行いつつある。すなわち、サラセミア、グルコース-6-リン酸脱水素酵素変異種、およびヘモグロビン変異種は、わが国にはほとんど見るべきデータが無いが、国際的には広く研究されており、とくに最近ではこれら優性形質は変異原のモニタリングの対象としても注目されている。現在わが国で生れる新生児の94%以上に実施されている先天性代謝異常マス・スクリーニング用の濾紙乾燥血を利用することができれば国際的にも大きな注目を浴びることになるであろう。

さらに複雑な代謝異常症については、とくに新しい技法をとり入れた2次スクリーニングにより遺伝要因を整理するという方針で活動を進めている。その意味は、現在実施されている先天性代謝異常マス・スクリーニングは、いずれも変異遺伝子の直接支配下にある蛋白質より下

位の代謝物であるため、実際にスクリーニングされる疾患には、目標とする疾患だけではなく、遺伝的に異質なものと、全く種類の異なる疾患も含まれることになる。このような場合には、原因が異なるために治療方針も変わってくるはずで、もし見落されたままになれば、患児およびその家族の不幸になるだけでなく、国の行政にも影響をおよぼしかねない。事実、バイオプテリン異常症をはじめとする一連の高フェニールアラニン血症の発見はこのような背景から生れてきたものである。したがって、ガスクロマト・質量分析法や特異的高感度酵素活性測定法による2次スクリーニングは上述の、似て非なる疾患の病態解析にもつながり、また新しい治療法の発見とも結びつくものである。

2. 要因解析小委員会

モニタリングシステムの開発と先天異常発症の要因解明を目標とした活動が続けられている。

すでに昨年度までに開発されている統計学的方法の有用性をテストし、要因解析の方法論およびシステムの確立がほぼ完成に近い状態にある。すなわち、第1ラウンドから続いている先天異常モニタリングの統計学的方法の研究は、すでに開発を終り試行段階に入っている。とくに、発生頻度の地域差を明らかにするためのプログラムは、新生児先天性代謝異常マス・スクリーニングで得られたデータを対象に検討され、わが国における常染色体劣性遺伝病、とくにヒスチジン血症の発生頻度が西日本地区で有意に高いという結果が得られ、その実用性が証明された。

また一方では代表的な先天異常の発症機構の解明が、染色体、あるいは遺伝子レベルで進められている。染色体レベルでは、現在世界的な注目を浴びている脆弱X症候群に焦点を当て解析が進められているが、一般の染色体異常症に共通するあいまいさが目につき、今後この分野での研究の方向が、形態学から、より実質的な生化学への脱皮であることを示唆している。これに対して遺伝子レベルでの解析は技術的には世界的にみてもほぼ軌道に乗った感があり、研究対象に何を選ぶかが成功の鍵を握っているように思われる。このグループで取り上げたDNA修復酵素異常症、先天性副腎過形成、家族性大腸ポリポーシスなどは、対象としてはまことに適切と考えられ、次年度以降の大きな発展が期待される。

3. 予防対策小委員会

各種先天異常の予防対策の研究を目標とするグループで、モニタリングの最終目標ともつながっている。先天異常の予防対策として現在われわれのとりうる方法は大きく2つになる。

その1つは患者そのものの発生を予防することで、遺伝要因の修正が本来の姿であるが、現在のところは保因者の発見・出生前診断および遺伝相談による消極的な方法が主流である。しかし、最近遺伝子への直接のアプローチが注目され、このグループでもアルギニノコハク酸合成酵素異常症およびコケイン症候群を対象として遺伝子レベルでの研究が始められ、病因解析を行うとともに遺伝要因そのものの修正を目指して努力が続けられている。

他の1つは患者の症状発現を防ぐことで、現在の先天異常の治療といわれるものはすべてこれに属する。言うまでもなく環境要因の修正が本命であるが、本年度はI型糖原病、有機酸血症および重症複合免疫不全症を対象に新しい発症予防法が考案されそれぞれ成果があげられており、とくにプロピオン酸血症およびメチルマロン酸尿症に対するカルニチン療法が注目される。

このように先天異常の発生・発症予防を適切に行うためには、異常の本質を正確な病態生化学的解析に基づいておこなわなければならない、現在この線に沿った活動が進められつつある。

以上3つの小委員会は、それぞれ独立した形をとっているが、内容的に多少の重複もあり、むしろこの3つが相互に有機的なつながりをもってこそはじめて正しい先天異常のモニタリングが可能になると考えている。すなわち、発生調査小委員会で特定の異常の発生状況を正しく把握し、要因解析小委員会で疫学的な解析を行って必要があれば警報を発し、予防対策小委員会で発生を未然に防ぐとともに発症を制圧しようという意図で、次代を担う健康な子孫の育成という最終目標に少しでも役立てばと考えている。

4. 外表奇形の実地調査小委員会

現在、大阪府、神奈川県および鳥取県で実地調査が行われているが、その大きな特徴は前2府県での調査が人口動態ベースに基づいているという点である。すでにかかなりの数にのぼるデータが集積されており、マーカー奇形の頻度についても信頼しうる数字が得られ、その疫学的な解析も活発に進められている。

しかし残念なことは、これら3府県でのマーカー奇形の種類が共通でなく、しかも調査方法に統一性を欠いていたことである。今年度はこの点について3府県の間で検討が始められ、したがって近い将来、この外表奇形モニタリングを行政レベルにのせることを考えれば、できるだけ早く調査方法の統一をはかるとともに懸案の外表奇形成因別再分類にもとりかかってもらいたいと考えている。

5. 遺伝相談小委員会

前年度に比べ組織は大幅に縮小されたが、遺伝相談の適切な実施と普及に関する基本理念は変わらない。具体的には、遺伝相談ガイドブックの改訂、遺伝相談システムのあり方、および遺伝相談実施機関の検討などがなされ、遺伝相談事業の位置づけと基本的な方向づけが行われている。

§おわりに

全般的にみた印象は、第1ラウンドと比較してぜい肉がとれすっきりとまとまりが良くなっている。また、遺伝要因と環境要因の複雑なからみ合いの産物としての先天異常を十分に理解した研究が軌道にのり始めており、まことに喜ばしい。願わくは、極めて困難な目標ではあるが、すでに実地調査の段階に入った外表奇形に対する環境要因のうちの催奇形原物質とともに、遺伝要因に対する変異原物質の探求をも常に念願において研究を進めていきたい。そのためとくに重要なことは、各小委員会間の緊密なネットワークで、その情報交換には格別の配慮が必要であろう。



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



今や世界のトップクラスに躍り出たわが国民の平均寿命の延びの一因は、周知のごとく、わが国の医療および環境衛生の進歩改善による乳幼児感染症の大幅な減少によるものである。これとともにクローズアップされてきたのがいわゆる先天異常と呼ばれる一群の疾患で、その乳幼児死因に占める割合は日を追って増加の一途を辿りつつある。これら乳幼児が次の世代を担うことを考えるとその動向には強い関心が向けられねばならない。

このような時代の要請を受けて活動を続けてきた当「先天異常のモニタリングに関する研究」班もいよいよ第2ラウンドを迎え体勢を整えて新しい展開を試みることになった。