

先天異常発症要因解析に関する研究 小委員会のまとめ

分担研究者 笹月 健彦

研究協力者 松井 一郎 梶井 正 安田 徳一
 関口 睦夫 塩田 浩平 芦沢 正見
 信友 浩一

先天異常モニタリングシステムの確立とその運用により先天異常発症要因を解明し、以て先天異常発生を未然に防ぐことを目的として、

1. 先天異常モニタリングの統計学的方法の開発とその応用
2. 先天異常発生の原因となった環境要因の究明のための疫学的方法の確立
3. 環境要因による先天異常発症機構の解明
4. 先天異常の染色体レベルでの発症機構の解明
5. 先天異常の遺伝子レベルでの解明

についての研究を行い、以下のような成果をあげた。

1. 先天異常モニタリングの統計学的方法の開発とその応用

先天異常モニタリングにおいては、経時的モニタリングのみならず先天異常発生頻度の地域差を明らかにすることは、発生の原因となった環境要因の解析のために貴重な情報を提供することになる。安田は発生頻度の地域差を明らかにするためのプログラムを作成し、現在全国で行われている先天性代謝異常等検査実施状況資料（厚生省母子衛生課）のデータを用いて、わが国における常染色体劣性遺伝病の発生頻度の地域差を検討することにより、このプログラムの実用性を証明した。ちなみに昭和54～56年の3年間の出生4,708,874名の94%が検査を受け、ヒスチジン血症621名、フェニルケトン尿症72名、ガラクトース血症61名、ホモシスチン尿症31名が同定されている。地域を都道府県単位としてこれらの発生頻度を検定すると、ヒスチジン血症において、中国・四国地域（島根、岡山、広島、徳島、香川、愛媛）と大阪で統計的に有意の高頻度を示した。この地域差の原因は、対象疾患が単因子遺伝性疾患であることから、近親婚率（集団の近交係数）、遺伝的浮動、創始者効果、淘汰の差などが推測されたが不詳である。いずれにせよこの方法は、先天異常モニタリングが全国規模で行われ資料が利用できるならば、非常に有用な方法であることが明らかにされた。

2. 先天異常発生の原因となった環境要因の究明のための疫学的方法の確立

ある特定の先天異常の発生が全国的にあるいは特定の地域に有意に上昇を示した時点で、疫

学的に環境要因を追究することは一つの方法であるが、一方ある集団に関し可能な限り環境要因との接触の情報を蓄積し、この集団で発生した先天異常に関して、その両親の環境要因暴露の記録を解析するという方法が存在する。この場合この集団の大きさが充分大きく、年間出産数が少なくとも数万である必要がある。このようなシステムを具現化する際、個人のプライバシー、情報の質と量、費用など数多くの解決すべき問題が存在するが、信友はこれらの問題点を克服しながら、モデルシステムとして working population の exposure registry の立案に取りかかり、3年をめどにこれの先天異常モニタリングとの linkage の可能性を探ることになった。

松井は、同じ前向き調査を特定の地方自治体（小都市）の全出生児につき、家族歴、妊娠・分娩歴、出生後の経時的疾病歴などを確実に把握するという方法によって行うことを立案し、母子一貫管理の方策により、このような地域モデルを全国に普及させようことを示唆した。

3. 環境要因による先天異常発症機構の解明

塩田は、ヒトでは他の動物種に比べて子宮内死亡率が著しく高く、発生の過程で生じた奇形や染色体異常の90%以上が自然流産によって失われると推定されることから、先天異常発生と母の妊娠・流産歴との関連を検討した。この結果、外脳症、二分脊椎、単前脳症、唇裂、初期死亡吸収胚の母において過去の自然流産頻度が有意に高く、また平均妊娠回数が対照群に比し少ないことを明らかにした。また唇裂においては、単独奇形よりも複合奇形群で、また片側唇裂よりも両側唇裂で、母の自然流産頻度が高く平均妊娠回数が少ないことを明らかにし、重症度と妊娠歴との関連を明らかにした。これらのことから、特定の原因（環境、遺伝）が反復して作用したことを示唆し、胎児死亡と奇形発生の2つの閾値の存在 multifactorial/two threshold model に合致することを示した。

一方、芦沢は、年齢階級、出産順位、地域をマッチさせた対照例を用い、昭和51年より57年12月まで6年9ヵ月間の出産54,801につき、口蓋裂・唇裂88例（出産1,000対1.6）を中心に解析した。生下時体重2,000グラム未満のものが対照群1.7%に比し15.6%と有意に増加していること、母親の妊娠期間中の習慣、嗜好では、ピルを含む性ホルモン服用歴、喫煙歴、飲酒歴「あり」群が対照群に比し頻度が高いことを明らかにした（それぞれのオッズ比は7.5, 1.5, 1.1）。

4. 先天異常の染色体レベルでの発症機構の解明

梶井は全国8ヵ所の染色体検査センターに葉酸欠乏培地を配布し、これを用いた染色体分析を行うことにより、兄弟2人以上に精神遅滞を認めた52家系中1家系、その他の34家系中3家系に脆弱X症候群を認めた。この調査を通じ、脆弱X症候群は臨床症状のみでは診断が困難であること、巨大睪丸は参考になるが、この症状を呈する精神遅滞で本症候群陰性の者が多数存在すること、2人以上の原因不詳の精神遅滞者の認められる家系は脆弱X症候群についてのス

クリーニングをすべきこと、obligate carrier でも脆弱X染色体陰性のことがあること、ヘテロ接合女性でも脆弱X染色体陽性、軽度の精神遅滞を示すことがあることを明らかにした。

5. 先天異常の遺伝子レベルでの解明

DNA に生じた傷を修復する機構として、DNA 修復酵素系が存在する。色素性乾皮症、コケイン症候群、ファンコニー症など DNA 修復酵素欠損症が知られている。関口は、DNA 修復第2段階以降の反応に異常があると推測されるコケイン症の修復酵素異常を解明することを目的とし、DNA 修復の第2段階に作用すると考えられる大腸菌酵素の遺伝子をクローニングし、その産物を大量に生成させ詳細な解析を行った。その結果、この遺伝子産物は分子量75,000ダルトンで、DNA 依存性の ATPase 活性とヘリカーゼ活性を有することを明らかにし、同様の酵素がヒトにも存在することを明らかにし、基礎的情報を蓄積した。

単純劣性遺伝性疾患21ハイドロキシラーゼ欠損症（先天性副腎過形成）は臨床像が明らかに異なる2型が存在することから、笹月は、これらはともに HLA と密に連鎖するが、独立の遺伝子座の突然変異遺伝子に由来するのか、同じ遺伝子座の異なった突然変異遺伝子に由来するのか、あるいは modifier 遺伝子の存在によるのかを明らかにすることを目的として、HLA 遺伝子を probe として本症発症の遺伝子機構の解明を目指した。HLA-DR 2 β 鎖の全一次構造が報告されたことから、これより塩基配列を推測し3ヵ所の合成オリゴマーを合成し、これを用いて Dw12-DR2 ホモ接合体の cDNA ライブラリーから HLA-D 領域 cDNA を5種得た。これらは制限酵素マッピングから3種に分類された。これを probe として次年度以降解析を進めることとした。また、クラス I 遺伝子の probe も作成することにした。

単純優性遺伝性疾患、家族性大腸ポリポーシスに関して遺伝子解析への手掛りを得ることを目的として、遺伝子産物に対する単クローン抗体作製に着手した。

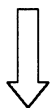
多因子疾患として口蓋裂、唇裂につき遺伝標識との相関を手掛りとして解析を進めることを立案し、血液資料収集を開始した。

以上のように本小委員会では、将来への研究に向けて初年度に基礎的成果を蓄積した。



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



先天異常モニタリングシステムの確立とその運用により先天異常発症要因を解明し, 以て先天異常発生を未然に防ぐことを目的として,

1. 先天異常モニタリングの統計学的方法の開発とその応用
2. 先天異常発生の原因となった環境要因の究明のための疫学的方法の確立
3. 環境要因による先天異常発症機構の解明
4. 先天異常の染色体レベルでの発症機構の解明
5. 先天異常の遺伝子レベルでの解明

についての研究を行い, 以下のような成果をあげた。