# 先天異常予防対策に関する研究
# 小委員会のまとめ

分担研究者　薮内百治

研究協力者　岡田善雄　多田啓也　古山順一
松田一郎　宮井　潔　和田義郎

先天異常には先天奇形，染色体異常，先天性代謝異常など多くの疾患が含まれている。これらの疾患のうち先天奇形の発生要因は複雑で，ごく少数のものにのみ原因が分っているにすぎない。一方，先天性代謝異常症は多くのものについて病因が明らかにされており，常染色体あるいは性染色体，優性あるいは劣性に遺伝し，遺伝型式も多くのもので明らかとなっている。そしてその病因としては蛋白合成に与える遺伝子の異常によることが分かっている。近年，遺伝子組換技術が著しく進歩するとともに，先天性代謝異常症の遺伝子異常の研究が行われるようになり，その構造異常に関する知見が散見されるようになった。

本小委員会はこれら先天異常の予防対策にとり組んできた。先天異常の予防対策は大きく二つに分けられ，一つは患者の発生を予防することで，他は患者の症状発現を防ぐことである。

## 発　生　予　防

先天異常発生予防のためには表1のような方法があげられる。

**表1　先天異常の発生予防**

| |
|---|
| 1. 発生要因の解析 |
| 2. 保因者の発見 |
| 3. 遺伝相談 |
| 4. 出生前診断 |
| 5. 遺伝子へのアプローチ |

発生要因の解析に関して，宮井らはクレチン症の発生と HLA の関連を検索しており，患児の母親の AW24-BW22 が高頻度にみられ，本症発生と深い関連をもつのはA座ではないかと推測している。さらに下垂体甲状腺系の周生期発達とその異常発生におよぼす諸因子検索の一環として，新生ラットに TRH を連続投与し TSH 反応を検索した。その結果 TRH 中止後長期間にわたって TSH 分泌が抑制されることを認めている。

保因者の発見に関して古山らは DNA 修復障害を示す疾患についての検討を行っている。EB ウイルスで transform したリンパ芽球様細胞を用いて Bloom 症候群，Fanconi 貧血の保

因者検索を試みたが，診断は困難であった。常染色体優性遺伝を示す基底細胞母斑症候群については皮膚線維芽細胞を用い，紫外線照射により DNA 合成の中等度の低下が起こることを見いだしている。

近年，遺伝子組換技術を用いて，先天性代謝異常の DNA 異常部位の確定が試みられるようになった。このような知見は診断のみでなく将来遺伝子治療の道を開くものと思われる。松田らはシトルリン血症の遺伝生化学的研究で本症の原因であるアルギニノコハク酸合成酵素(AS)の異常を分子レベルで明らかにするため構造解析を行っている。ヒト胎盤由来の核 DNA AS 遺伝子配列は性染色体を含む複数の染色体上に分布することが示唆され，さらにヒト核 DNA のファージライブラリーから AS 遺伝子配列中の active gene と考えられるクローンを得，その機能について検討を行っている。

岡田らは Cockayne 症候群の皮膚線維芽細胞に正常ヒト DNA を移入することにより DNA 修復能の回復を試みた。患者由来の皮膚線維芽細胞は正常細胞に比し紫外線に高感受性を示すことが知られているが，紫外線による DNA 損傷の除去修復過程の異常は見いだされておらず，また複製後の修復も正常に行われ，DNA 修復障害の部位は不明である。岡田らはヒト胎児の DNA ライブラリーをラムダファージに挿入し，これを Cockayne 症候群の皮膚線維芽細胞に移入し，紫外線抵抗性をもつクローンの選別を行った。その結果，正常細胞と同じような紫外線抵抗性を示すクローンを得ることに成功した。しかしこのクローンがヒト DNA ライブラリーをとりこんだために回復したのか否かの検索を行っている。このような実験の成功は Cockayne 症候群の病因を DNA レベルで明らかにするだけでなく，今後の遺伝子治療への大きな足がかりを与えるものと思われ今後の発展が期待される。

## 発 症 予 防

先天性代謝異常症は先天的な酵素欠損により，その酵素が司る代謝経路の物質の蓄積や必要物質の不足のために組織障害がおこり種々の症状を発現する。従って患者の発症を予防するためには，早期に発見し早期に治療を開始することが必要である。そのアプローチの方法としては表2のような方法があげられる。

**表2　先天異常の発症予防**

| |
|---|
| 1. 食事療法 |
| 2. 不足物質の補給 |
| 3. 過剰物質の抑制 |
| 4. 酵素補充 |
| 5. 骨髄移植 |

薮内らは糖原病とくにⅠ型についての食事療法と夜間チューブ栄養法の研究を行っている。夜間に糖液あるいは含水炭素を80%程度含む栄養液あるいは乳汁を胃内に点滴注入するととも

に，昼間5回食を実施することにより，低血糖が是正され，インスリン，グルカゴンの分泌や血中乳酸，尿酸，血清脂質，肝機能が正常化するとともに，肝腫の縮少，成長の促進，運動機能の改善が起こることを認めている。

代謝異常の結果，組織内や血中に過剰となる物質は種々の障害をおよぼすことが知られている。有機酸代謝異常症の代表的な疾患としてプロピオン酸血症およびメチルマロン酸尿症があげられる。これらの疾患では酵素障害のためにそれぞれプロピオン酸，およびメチルマロン酸の蓄積が認められる。和田らはこれらの疾患にカルニチンの経口投与を行った結果，両疾患とも尿中へのプロピオニルカルニチンの排泄が著明に増加することを認めた。これは両疾患で蓄積するプロピオニル CoA がカルニチンアセチルトランスフェラーゼによってプロピオニルカルニチンとなり，尿中に排泄されたもので，治療法としてカルニチン投与が有効であることを示した。さらに乳汁中のカルニチン含量をしらべ，市販の先天代謝異常治療用の粉乳にはカルニチンが極めて少ないことを示し，治療乳へのカルニチン添加の必要性を示唆した。

骨髄移植は近年先天性代謝異常症の新しい治療法として認められ，試みられている。移植には HLA の適合した細胞を用いるのが生着し易いが，HLA の適合した細胞が得にくいことや，また HLA が適合し易い母や同胞では保因者の確率が高く折角生着しても活性が低いこともある。従って正常者から移植材料を得る場合，HLA を適合させることが難しい。多田らは HLA 不適合の骨髄を用いて重症複合免疫不全症の患者に移植を試みた。大豆凝集素および羊赤血球を用いて T-cell を除いて移植を行った結果，GVH も起こらず生着し，免疫不全症状の改善を認めた。このような方法は先天性代謝異常症の治療にも応用が可能であり，今後が期待される。

以上，先天異常の予防対策に関して種々の角度からのアプローチが試みられ，貴重な結果も得られている。今後この方向をさらに推進してゆくことにより成果が期待される。

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

先天異常には先天奇形,染色体異常,先天性代謝異常など多くの疾患が含まれている。これらの疾患のうち先天奇形の発生要因は複雑で,ごく少数のものにのみ原因が分っているにすぎない。一方,先天性代謝異常症は多くのものについて病因が明らかにされており, 常染色体あるいは性染色体,優性あるいは劣性に遺伝し,遺伝型式も多くのもので明らかとなっている。そしてその病因としては蛋白合成に与える遺伝子の異常によることが分かっている。近年,遺伝子組換技術が著しく進歩するとともに,先天性代謝異常症の遺伝子異常の研究が行われるようになり,その構造異常に関する知見が散見されるようになった。

本小委員会はこれら先天異常の予防対策にとり組んできた。先天異常の予防対策は大きく二つに分けられ,一つは患者の発生を予防することで,他は患者の症状発現を防ぐことである。