

先天異常の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

先天異常モニタリングシステムの確立とその運用，さらに基礎的研究を通して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. 先天異常発症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の統計学的方法の開発およびその試験的実地応用を通して，安田はポアソン確率による統計的方法がメンデルの遺伝法則に従う先天性代謝異常症のみならず，外表奇型のモニタリングにも当然のことながら適用出来ることを示してきた。さらにこの方法を利用して，経時的モニタリングだけでなく鋭敏な地域差の検定が可能なることを先天性代謝異常症について検討した結果をすでに報告している。そこで，本年度は先天異常モニタリングの調査班（神奈川県および大阪府）の実地調査の成績についてポアソン確率による方法で比較検討し，本法の実用化への最終的検を行った。神奈川県（昭和56年10月から21ヵ月）での全外表奇型の月別発生数の経時変化から最終的に得られたベースラインは44.2，90%信頼区間が(33, 56)で，大阪府（昭和56年12月から22ヵ月）のベースラインは42.6，90%信頼区間が(32, 54)であった。

両調査ともモニタリングのスタートの時点で一時的変動を示すが，人為的な偏りによるモニタリングの初期的段階に見られる現象と推測された。これらの成果をふまえて，安田は全国的規模で外表奇型モニタリングを行う際の統計学の問題点を人口ベース，病院ベースに分けて詳細に提示した。

2. 先天異常発症の環境要因究明のための疫学的方法の確立

先天異常の発症の原因となった環境要因を同定するための疫学的方法として，信友は昨年度

から特定の集団の環境要因暴露の情報の蓄積とその活用のための条件づくりに関する検討を行ってきた。最終年度にモデルを提出出来るよう理論的検討を行う一方、現実の問題として直面する種々の条件を詳細に検討し、解決策を探索中である。

芦沢はインターナショナルクリアリングハウスの構成メンバーとして、四肢減数異常の国際的協同研究に参加した。四肢減数異常のベースラインは1976年から6年間の東京都内5ヵ所の日赤病産院における46,156の出産中29例が観察され、10,000の出産対6.28ということになる。29例中10例は単独の四肢減数異常。19例は他の部位の奇形を合併していた。

このモニタリングを通じ、最終的に国際協力のもとで発症要因を疫学的に解析するためには、用語、定義、診断基準の統一、サンプルサイズが十分に大きいこと、観察期間およびスタッフのレベルの統一など重要な点が今後の問題として残されていることが指摘された。

3. 環境要因による先天異常の発症機構の解明

先天異常の発生に関与する環境要因を明らかにする手がかりを得る方法として同一人種で食餌など生活習慣、気候、その他の環境が異なった地域に居住する2つの集団を比較的検討することが可能である。先天異常の発症に関与する環境要因を明らかにすることを目的として、塩田は米国ハワイ州在住日系人の1959年から21年間の出産59,732例（混血は除く）につき先天異常の発生状況を調査し、今後の解析のための基礎的結果をまとめた。その結果157例の先天異常が存在し、10,000対26.3であった。日本人に多い唇裂、口蓋裂の頻度は日系人とその他の人類の間で差が認められなかったことをはじめとして、多くの先天異常の頻度がこれまで報告された一般の新生児集団における頻度に比して低いこと、特にダウン症の頻度は0.27とこれまでの日本人集団の頻度として認められているものに比し著しく低いことから資料の偏りなど問題点が指摘され、今後のより詳細な解析への提言がなされた。

4. 先天異常の染色体レベルでの発症機構の解明

梶井は脆弱X症候群を対象として、その発症機構解明のため、昨年より本症の診断技術に関する詳細な検討を行ってきた。一般に染色体脆弱部位は遺伝性の認められる heritable fragile sites とそれ以外の constitutive fragile sites に分けられるが、検出法によっては両者の区別はそれほど明確ではないことが判明した。そこで種々の培地を用いて健常人と脆弱X症候群とについて検討した結果 Xg27 は脆弱X症候群のみに見出され診断の確からしさが確認された。

5. 先天異常の遺伝子レベルでの解明

先天異常発症要因の遺伝子レベルでの解明を目的として、関口は特定の遺伝子（群）の欠損または構造異常に由来する先天異常の遺伝子を同定、単離するための方法を工夫し、新しいシステムを開発した。すなわちネオマイシン耐性遺伝子と、大腸菌のサプレッサー tRNA 遺伝子 supF とが同一の EcoRI フラグメント上に位置するプラスミドを作成し、これとリンクさ

せたヒト DNA を適当な受容細胞に移入し、ネオマイシン耐性コロニーを得る。この転換細胞から目的の遺伝子をそれぞれの方法で特定し、新しく開発したコスミドベクター pKT8 に組み込み、テトラサイクリンを含む培地で選択し、supF 遺伝子の近傍に目的の遺伝子を得ることが出来る。この方法は目的の遺伝子産物が不明で、しかも受容細胞として他の生物由来でなく供与細胞と同じくヒトの細胞を使用する場合に特に有用であり、種々のヒトの遺伝子のクローニングに威力を発揮すると思われる。

先天異常発症機序の遺伝子レベルでの解析のモデル疾患として、21-ヒドロキシラーゼ欠損症を用いて、笹月は臨床的に異なる二型、すなわち塩喪失型と単純男性型患者の末梢リンパ球から確立した EBV 株化 B 細胞からの DNA を用いてサザンプロット法にて21-ヒドロキシラーゼ遺伝子解析を行った。これまでに調べた塩喪失型患者3名中1名は21-ヒドロキシラーゼ遺伝子を欠損していたが他の2名は欠損ではなく変異であることが知られた。また単純男性型患者1名では、欠損は認められず変異であると推測される。21-ヒドロキシラーゼ遺伝子は、A、B 2 個ともに HLA と密に連鎖して存在し、白人の健常な HLA-A1-B8-DR3 ハプロタイプはこの21-ヒドロキシラーゼ A を欠くが全く正常であることから、21-ヒドロキシラーゼ欠損症の発症および臨床病型の差をこれで説明することは出来ない。さらに興味深いことは白人集団における HLA-A1-B8-DR3 ハプロタイプのように21-ヒドロキシラーゼ A を欠く HLA ハプロタイプが日本人集団にはこれまで調べた限りでは見出せないことである。

今後例数を増し、単純男性型には決して21-ヒドロキシラーゼ B 遺伝子の欠損はなくすべて変異なのか否か、変異であっても単純男性型と塩喪失型ではどのような差を示すのかななどを明らかにしてゆかねばならない。

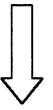
単純優性遺伝病である家族性大腸ポリポーシスについて、家系ごとに末梢リンパ球、皮膚由来の線維芽細胞の収集と単クローン抗体作りを続け、遺伝子レベルでの発症機構解析への資料をそろえている。

多因子疾患としての唇裂、口蓋裂について多発家系の収集を昨年に引き続いて行っている。

以上のように、本小委員会ではそれぞれ集団から遺伝子レベルまでの広い範囲の方法論を駆使し、発症機構解明への努力を続け成果を蓄積している。



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



先天異常モニタリングシステムの確立とその運用,さらに基礎的研究を通して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。