

先天異常の予防対策に関する研究小委員会のまとめ

分担研究者 藪 内 百 治

先天異常の発症を予防する方法としては種々の段階でのアプローチが考えられる。異常遺伝子により異常な個体が発生するが、異常遺伝子の分子遺伝学的研究は診断、治療に有用な手段となる。岡田、松田はそれぞれ遺伝子への直接的なアプローチを試みている。異常個体の発生に深い関連をもつ保因者および環境の問題については古山、宮井によってそれぞれ研究が行われている。また患者が出生した場合、適切な治療を行うことにより発症を防ぐことができるか、あるいは症状を著しく軽減することができる。これらの面から多田、藪内、和田が研究を行っている（図1）。

岡田は色素性乾皮症の細胞で欠損している遺伝子のクローニングを目的として、マウスゲノム DNA を用いて DNA transfection を行い、紫外線抵抗性を示す細胞をスクリーニングし、紫外線に抵抗する A 群色素性乾皮症の細胞を 2 株得ることに成功した。ついでこの細胞から DNA を抽出して Eco R₁ による切断、B₁-probe による分析を行い、マウス遺伝子がとりこまれて修復されたことを明らかにした。

松田は日本人に特有な遅発型（成人型）のシトルリン血症の病態解明を分子レベルで研究するため、アルギニノコハク酸合成酵素遺伝子の DNA の解析を行っている。遺伝子の発現調節に重要な役割をもつ 5' 隣接領域を含む遺伝子を単離し、その構造解析を行って、5' 側半分に対応する 60 Kb の DNA 断片を分離した。そして組織特異性に関与する配列や、転写調節に重要な配列を含む 5' 領域の一次構造を決定した。これらの研究をさらに進めてシトルリン血症の診断に役立つものと思われる。

古山は DNA 修復障害によってひきおこされる種々の疾患の保因者診断法について研究を行っており、本年は常染色体性劣性に遺伝する Fanconi 貧血について研究を行った。Fanconi 貧血は保因者でも発癌性が高く、診断的意義も大きい。患者および両親、同胞からリンパ球を採取し EB ウイルスで transform した芽球様細胞を用いて、diepoxybutane および mitomycin C による細胞生存率と染色体異常の誘発を検索した。その結果 mitomycin C による染色体異常の誘発は患者と正常人では明らかに異なっており、保因者は患者と正常人の中間の頻度で異常が誘発されることを認めた。本症の保因者診断は世界で初めての成功であり、意義が深いと思われる。

宮井は先天性甲状腺形成障害の発生には季節変動があることを大阪地区、さらに日本全国の

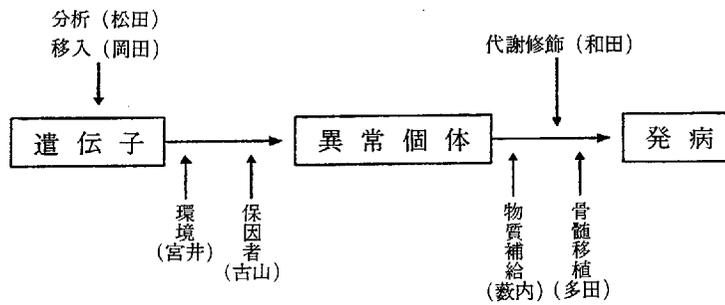


図 1

症例で認め、世界的な共通性の有無を確かめるために、世界各国での先天性甲状腺形成障害の発生調査を行った。オーストラリア、カナダ、アメリカ、ノルウェー、スイス、日本の820例について4つの季節に分類して検討を行った結果、日本、オーストラリア、カナダでは季節変動との有意の相関を認めたが、各国での季候は一定せず、従って本症の発生には他の環境要因の関与が推測されている。

多田は骨髄移植による先天性代謝異常症の治療を試みている。骨髄移植は、兄弟のようにHLAタイプが一致し易い供与者から骨髄を得ることが好ましく、成功率も高いが、実際にはそのような骨髄を入手することは困難である。親からは骨髄の提供を受け易いが、HLAタイプが異なっていることが多く、生着させるには困難が多い。58年度にはHLAタイプの異なった親から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、生着を認め、その後も良好な経過を保っている。本年度は大理石骨病の患者に親から得た骨髄の移植を試みた。昨年同様、大豆凝集素と羊赤血球ロゼット形成を用いてT細胞を除去した後、患者に移植した。移植は生後7ヵ月と10ヵ月の2回実施したが、移植片の十分な生着を認めず、X線上でもまた血液学的にも改善は認められなかった。骨髄移植は神経症状を示さない先天性代謝異常症には極めて有効な治療法となり得るので、今後さらに方法の改良が必要である。

藪内は前年に引き続き糖原病I型の治療に関する研究を行った。糖原病I型の患者に夜間胃内への持続的な栄養を行い、臨床症状、生化学的、内分泌的な変化を症例数を増し、さらに長期的な観察を行った。4例の糖原病I型の患者に夜間持続胃内栄養を行い、肝腫の縮小、肝機能、血液生化学所見の著明な改善を認め、さらに身長発育のcatch upを認めた。内分泌検査ではインスリン分泌能の著明な改善があり、患者の呼吸商は治療前は低く、ブドウ糖負荷でも上昇がみられなかったが、治療により呼吸商は上昇し、インスリン分泌の改善と相まって糖利用率の上昇が認められた。一方インスリン分泌能が良くなるとともに低血糖になり易くなった。長期治療により再び肝の腫大、肝機能の悪化を認め、原因を明らかにする必要が認められた。

和田はプロピオン酸血症およびメチルマロン酸尿症の治療法としてカルニチンの投与を試み、その有効性を検討した。カルニチンは患児組織に蓄積するプロピオニル CoA と結合して

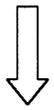
プロピオニルカルニチンとなり、ミトコンドリア外へ転送されて排泄されるようになる。そしてこれは投与量を増すことにより排泄量も増加することを認めた。このことは患者の発達によって問題の多い低蛋白食療法を軽減することを可能にするもので、有望な治療法といえる。さらに羊水中のプロピオニルカルニチンが患者の妊娠では著しく増量することを認め、出生前診断が可能であることを示唆した。

予防対策は極めて広範囲な領域を含んでいるが、班員それぞれの立場で研究を進め、それぞれに成果をあげており、目標に向かって少しずつ前進していると思われる。



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



先天異常の発症を予防する方法としては種々の段階でのアプローチが考えられる。異常遺伝子により異常な個体が発生するが、異常遺伝子の分子遺伝学的研究は診断、治療に有用な手段となる。岡田、松田はそれぞれ遺伝子への直接的なアプローチを試みている。異常個体の発生に深い関連をもつ保因者および環境の問題については古山、宮井によってそれぞれ研究が行われている。また患者が出生した場合、適切な治療を行うことにより発症を防ぐことができるか、あるいは症状を著しく軽減することができる。これらの面から多田、藪内、和田が研究を行っている(図1)。