

De novo変異で発症した先天性21水酸化酵素欠損症
の一家系

(分担研究：マススクリーニングシステムの情報収集、
利用に関する研究)

藤枝 憲二、 田島 敏広

要約 21水酸化酵素欠損症は約1.5万人に一人の割合で発症する頻度の高い遺伝病である。この遺伝子はHLAと連鎖しているためHLAタイピングが保因者の診断に使われてきた。今回我々は患児とHLAのタイピングが全く同一にもかかわらず発症しなかった姉弟を有する一家系について内分泌学的並びに分子遺伝学的検索を行った。その結果この差異がde novo変異に由来することを明らかにしたので報告する。

見出し語 21水酸化酵素欠損症、HLA、de novo変異

研究方法 対象の発症者は新生児マススクリーニングで発見された単純男性型の女児である。同胞は姉及び弟各一人である。血族結婚はない。遺伝相談の目的にて家系構成員全員の補体、HLAのタイピングを行った。内分泌学的検討では副腎機能について患児及び姉には3日間筋注法によるACTH負荷試験を、両親については静注法によるRapid ACTH負荷試験を行った。遺伝子解析は患者及び家系構成員全員の血液よりDNAを抽出、P450C21遺伝子のプローブを用いてサザ

ンハイブリを行った。さらにPCR-ダイレクトシークエンス法にてP450C21遺伝子の塩基配列を決定した。

結果 HLA解析の結果患児及び同胞2名とも同じ補体、HLAハプロタイプを有していた。このことより同胞2名とも発症が予想されたが、表現型は問題なかった。ACTH負荷試験の結果、患児の血中17-OHPは著明に高値を示し21水酸化酵素欠損症に典型的反応であった。しかしながら姉は正常対象者とほぼ同等の反応を示した。ACT

H負荷試験後の尿中ステロイドの分析でも患児は21水酸化酵素欠損症、姉は正常対象者と差異は認めなかった。両親における血中17-OHPの反応では、父親は保因者、母親は正常を示すものであった。さらに分子遺伝学的解析の目的で、患児及び家系構成員全員のゲノムDNAを制限酵素TaqI、BglIIIにて切断し、P450C21遺伝子のプローブを用いてサザンハイブリダイゼーションを行ったが、P450C21遺伝子の欠失は認めなかった。さらに点突然変異を検索するためPCR-ダイレクトシーケンスによりP450C21遺伝子を増幅、塩基配列を決定した。その結果患児は第2イントロンのスプライシングに異常を引き起こす変異並びに第4エクソンのIle(ATC)をAsn(AAC)に置換する変異のヘテロ接合体であった。一方姉弟は第4エクソンの変異は認めたが、第2イントロンの変異は検出できなかった。保因者と考えられた両親のうち父親には第4エクソンの変異を認めたが、一方第2イントロンの変異の保因者と思われた母親にはこの変異が検出できなかった。このことより患児に認められた第2イントロンの変異は母親由来の染色体にde novoの変異の結果もたらされたと考えられた。この第2イントロンの変異の結果患児のみ発症し、姉弟は発症しなかったと考えられた。

考案 本症は常染色体劣性遺伝の形式をとりHLAと連鎖していることから、患児と同じHLAハプロタイプを共有する同胞は本症を発症する可能性が考えられる。今回検索した家系では患児を含む同胞3例とも同じHLAハプロタイプを有しているにも関わらず患児のみ発症し、他の同胞は臨床的にも正常であり、副腎機能検査でも正

常な反応を示した。本家系における分子遺伝学的解析の結果、患児は第2イントロン、第4エクソンの変異のヘテロ接合体であったが姉弟では第4エクソンの変異が検出されたのみであった。保因者と推定された両親のうち、父親には第4エクソンの変異を認めたが、母親には第2イントロンの変異が検出できなかった。HLAのタイピングより遺伝子の組み換えは考えられないため、患児に認められた第2イントロンの変異は母親由来の染色体にde novoの変異の結果起こったものと考えられた。我々は他の本症の家系でもde novo変異によって発症した家系を認めておりこのde novoの変異の存在は遺伝相談を行う上で極めて重要である。

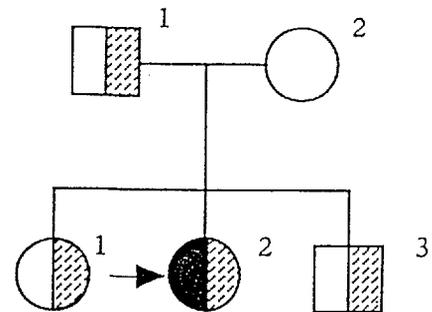


図 父親、姉、弟は第4エクソンの変異のみ認められた。発症した患児は第4エクソンの変異、第2イントロンの変異のヘテロ接合体であった。第2イントロンの保因者と考えられた母親では第2イントロンの変異が検出できなかった。

文献

- 1) Tajima T, Fujieda K et al: Molecular analysis of patient and carrier gene with congenital steroid 21-hydroxylase (CYP21B) deficiency by using polymerase chain reaction and single strand conformation polymorphism. J Clin Invest, 92, 2182, 1993
- 2) Tajima T, Fujieda K et al: De novo mutation causes steroid 21-hydroxylase deficiency in one family of HLA-identical affected and unaffected sibilings. J Clin Endocrinol Metab, 77, 86, 1993
- 3) 田島 敏広ら：21-水酸化酵素欠損症(P-450 C21)の分子遺伝学的解析：最新医学, 48, 1189, 1993
- 4) 田島 敏広、藤枝 憲二：21-ヒドロキシラーゼ欠損症：小児内科, 23, 1799, 1991
- 5) 藤枝 憲二ら：新生児マススクリーニングで発見された先天性副腎過形成について：ホルモンと臨床, 38, 9, 1990

北海道大学小児科(Dep. of Pediatrics, Hokkaido Univ.)



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



要約 21 水酸化酵素欠損症は約 1.5 万人に一人の割合で発症する頻度の高い遺伝病である。この遺伝子は HLA と連鎖しているため HLA ダイビングが保因者の診断に使われてきた。今回我々は患児と HLA のダイビングが全く同一にもかかわらず発症しなかった姉弟を有する一家系について内分泌学的並びに分子遺伝学的検索を行った。その結果この差異が de novo 変異に由来することを明らかにしたので報告する。