

鳥取県における先天異常の頻度と対策

先天異常発生の地域差と先天異常児の免疫学的特性に関する研究

研究協力者：竹下研三、山本俊二、州崎一郎、吉良龍太郎
(鳥取大学医学部脳神経小児科、九州大学医学部小児科)

【研究目的】

先天異常は、人種、民族を越えてほぼ共通した頻度で発生している。しかし、福山型先天性筋ジストロフィーのように日本民族にのみ高い頻度で発生している疾患もある。ある先天異常がわが国のある地域に多発した場合、その資料の背景には、このような地域差などの面からも検討を行っておかないと間違った結論を導き出す危険性がある。

目的1：日本人に比較的多くみられる先天異常に中国地方と九州地方という地域差による頻度差はないかを検討する。

目的2：原因不明の先天性と考えられる発達障害児の免疫学的な特性はないかを検討する。

【研究対象と計画】

目的1については、地域差を日本人にもっとも多く、多分にこの異常が弥生時代に生じた推測されているC9欠損症遺伝子を九州と山陰の住民を対象に比較する。

目的2については、原因不明の先天性発達障害児の末梢リンパ球 $\gamma\sigma$ T細胞の分布に特異な内容はないか否かを神経症候を有する群と外表奇形を有する群とで比較する。

【方法】

目的1の資料は、九州地方は九州大学医学部小児科を受診した患児と鳥取大学医学部脳神経小児科を受診した患児で、住居がそれぞれの地域にある患児の末梢血から得たリンパ球、300検体を対象とした。

目的2の資料は、鳥取大学医学部脳神経小児科を1994年から1998.10年にかけて受診した患児1,090の末梢血リンパ球を対象とした。

リンパ球分析は、C σ 、V σ 1、V σ 2、V σ 1-J σ 1/J σ 、V γ IIのモノクローナル抗体を使用したflow cytometrie分析で行い、詳細なDNA分析はPCR/SSCP分析で行った。C9遺伝子のexon 4にあるArg95stop変

異は、allele-specific PCR法によりすでに報告した方法で行った。

【検討項目】

C9欠損症については、遺伝子頻度の差を山陰地方と九州地方で比較した。

リンパ球分析については、神経学に異常をもっている群と外表奇形をもっている群のそれぞれについて、その内容を臨床診断名、家族歴、周産期歴、感染歴、を含む推定病因と比較した。

【結果】

C9欠損症の遺伝子について：C9欠損症の遺伝子は、Arg95stop変異であり、頻度は150名に1名で発見された。頻度は山陰、九州ともまったく同じであった。

先天性発達障害児で $\gamma\sigma$ T細胞の高値を示したのは、1090名中140名(12.8%)であった。神経学的な異常を示した群では、原因不明の脳性麻痺がもっとも多く、より男性に多かった(Fig. 1, Tab. 1)。外表奇形を有している群では、ダウン症候群とCTACH22などが多かった(Tab. 2)。

【考察】

わが国でもっとも多く、かつ時代的に近い弥生時代に変異が生じたとされるC9の頻度は、山陰、九州間に差はなかった。福山型先天性筋ジストロフィー症の遺伝子変異も弥生時代が推定されているが、この疾患の発生頻度については明確な報告はないが、各地方からの症例報告をみると全国的にほぼ同じ発生頻度と推測される。わが国の遺伝子頻度をこのような視点から調査したデータはないため、すべての遺伝子頻度が日本人において均等であるという証拠はないが、ほぼ同じではないかと想像してもよいように思われる。

一方、免疫リンパ球の発生と神経組織の発生には、発生学上での類似性がある。先天性発達障害について、神経症候からと外表奇形

からとリンパ球の免疫学的性状について検討した報告もほとんどない。原因不明の脳性麻痺とダウン症候群に $\gamma\delta$ T細胞の高値異常が多かったのは、前者については想像以上であった。この異常の裏に感染が関与しているのか、まったく遺伝子変異としての背景があるのかは今後の問題である。

【結論】

わが国の先天異常は、ほぼ均一集団から発生していると考えてもよいように思われる。異常発生のアラームに遺伝子レベルでの地域差が本来的に存在すると考える必要はないと考えられる。

原因不明の先天性発達障害児には、免疫学的異常が関与している症例が異常に多い。今後の原因研究に一考を必要とする結果であった。

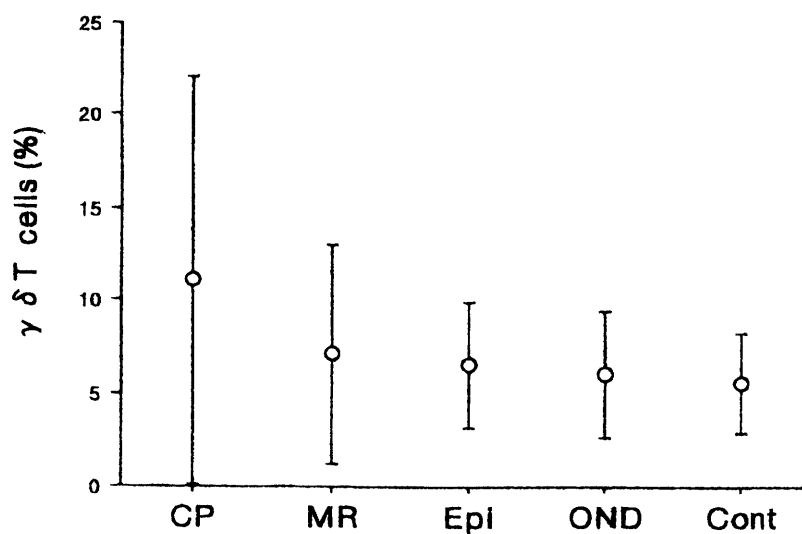


FIG. 1. Proportions of peripheral blood $\gamma\delta$ T cells in five groups. The bars indicate the ranges (mean \pm SD) of $\gamma\delta$ T cells. The percentages of $\gamma\delta$ T cells in peripheral blood were $11.1 \pm 11.0\%$ (mean \pm SD), $7.1 \pm 5.9\%$, $6.5 \pm 3.4\%$, $6.0 \pm 3.4\%$, and $5.6 \pm 2.6\%$ in the groups with CP, MR, Epi, OND, and controls (Cont), respectively.

Table 2. T cell analysis of the patients with Down syndrome

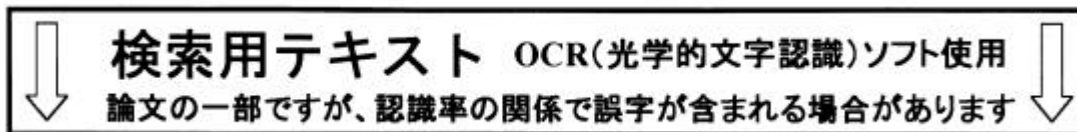
T.M.(M)	CD4 ↑		
Y.N.(F)	γ δ T ↑、	CD4/8 ↓、	CD56 ↑
A.H.(M)	γ δ T ↑		
Y.M.(M)	γ δ T ↑		
T.M.(M)	γ δ T ↑		
Y.A.(M)	CD4/8 ↓、	CD56 ↑	
A.T.(M)	CD4/8 ↓、	CD56 ↑	
K.F.(M)	CD4/8 ↓、	CD56 ↑、	γ δ T ↑
N.T.(F)	CD4 ↓		

TABLE 1

Clinical Features in Cases with γ δ T Cell Expansion

Case	Age	Sex	Clinical features	Consanguinity	Familial neurologic disorders	Perinatal events	History of infections
1	12	M	CP(PP), MR, microcephalus	(-)	(+)familial	(-)	(-)
2	12	M	CP(DP), MR, Schizencephaly	(-)	(-)	(+)SFD	(-)
3	26	M	CP(PP), MR, Epi	(+)	(+)brothers	(-)	(+)UTI
4	20	M	CP(QP), MR, congenital cataract	(-)	(-)	(+)RA	(-)
5	29	M	CP(QP), MR, Epi.	(-)	(-)	(+)asphyxia	(-)
6	22	M	CP(QP), MR, Epi	(-)	(-)	(-)	(+)
7	24	M	CP(QP), MR	(-)	(-)	(-)	(+)
8	21	M	CP(QP), MR, Epi	(-)	(+)sister	(+)SFD	(+)
9	26	M	CP(PP), MR, Epi	(-)	(-)	(+)asphyxia	(-)
10	2	F	Ataxia, microcephalus	(-)	(-)	(-)	(-)
11	7	F	MR	(-)	(-)	(+)TA	(-)
12	12	M	MR	(-)	(-)	(-)	(-)
13	11	M	MR (de Lange syndrome)	(-)	(-)	(+)LBW	(-)
14	19	M	MR, Epi	(+)	(-)	(-)	(-)
15	27	M	MR, Epi	(-)	(+)sister	(-)	(+)encephalitis

Note. MR, mental retardation; Epi, epilepsy; CP, cerebral palsy; PP, paraplegia; DP, diplegia; QP, quadriplegia; TA, threatened abortion; SFD, small for date; LBW, low birth weight; UTI, urinary tract infection; RA, respiratory arrest.



【研究目的】

先天異常は、人種、民族を越えてほぼ共通した頻度で発生している。しかし、福山型先天性筋ジストロフィーのように日本民族にのみ高い頻度で発生している疾患もある。ある先天異常がわが国のある地域に多発した場合、その資料の背景には、このような地域差などの面からも検討を行っておかないと間違った結論を導き出す危険性がある。

目的 1:日本人に比較的多くみられる先天異常に中国地方と九州地方という地域差による頻度差はないかを検討する。

目的 2:原因不明の先天性と考えられる発達障害児の免疫学的な特性はないかを検討する。