

3) Nemaline myopathy の遺伝

椿 忠雄*

研究協力者 近藤 喜代太郎* 福原 信義*
湯 浅 龍彦*

Nemaline myopathy への興味は各方向から寄せられている。本症には家族性例が多く、遺伝的成因も考えられるが、これまでのこの面での検討は、個々の家系が、単優性、単劣性などと解決されたにとどまり、多数例を対象とする分析は行われたことがない。一方、本症には非定型例もあり、また本症が全体として単一疾患であるかどうかも決定されていない。しかし、桿状物質は本症に特有がないにせよ、それをきわめて多量に保有し、臨床的にもひとつのまとまりをもつ本症について、遺伝的分析を試みることは有意義である。

材料と方法

自験例および文献例から得られた男子17例、女子27例を用い、それらの臨床的特徴と家族集積性の特徴とを比較検討し、本症が全体としてひとつの遺伝機構で説明できるかどうかを調べる。個々の対象例の詳細は Caille ら(1971)、Conen ら(1963)、Engel ら(1964)、Engel と Gomez (1967)、Fulthorpe ら(1969)、Gonatas ら(1966)、Hefferman ら(1968)、Hopkins ら(1966)、Hudgson ら(1967)、Jewis ら(1969)、Karpati ら(1971)、木下ら(1974)、Kulakowski ら(1973)、Kuitunen ら(1972)、Lindsey ら(1961)、Martin と

Reniers (1968)、三杉ら(1974)、三吉野(1976)、中尾ら(1968)、Neustein (1973)、Nienhuis ら(1967)、Price ら(1965)、Radu ら(1974)、Shafiq ら(1967)、Shy ら(1963)、Spiro と Kennedy (1965)、湯浅ら(1977)にのべられている。

結果とその考察

まず44例の臨床的特徴をのべ、つぎに家族性発生の特徴をのべる。

1) 臨床的特徴

家族性発生の有無に関係なく、臨床像は比較的均一であり、性差、民族差はない。

発病は36例(82%)が5才以下で、6~10才は4例、11才以上は2例にすぎない。出産時、筋緊張低下、チアノーゼ、呼吸困難を示した例が少なくない。患者の現在年齢はすべての年齢域にわたる。死亡例は11例(2次例3例をふくむ)あるが、10例は19才以前に斃れている。死因は多くの場合、呼吸器合併症である。

本症患者の正常近親の筋生検で、桿状物質を検出した例がある。

2) 家族性発生の特徴

本症は高率に家族性である。本症患者をひとりでもふくむ罹患同胞群35組中、累代性(片親が罹患したものは11(5)組(カッコ内は記載が不十分でやや疑わしいもの)である。の

*新潟大学脳研究所神経内科

こりの24組中、5組は同胞群内に2人以上の患者をふくむ。19(7)組は孤発性である。

少数例で染色体検査が行われたが、すべて正常であった。

3) 否定できる遺伝機構

染色体異常は上記の検査成績から否定できる。

単劣性遺伝は、累代性発生がかなり多いこと、両親の近親婚が、記載のある16組中2組にすぎないことから否定すべきである。

伴性劣性遺伝は、全体として女子患者が多く、おなじ同胞群内に男女患者をみた例があることから否定すべきである。

4) 単復性遺伝仮説の当否

一般に単復性の疾患は、比較的良性で生命の危険が少なく、中年に発病し、それまでに子が残っていることが多い。このような性質をもつ、稀な、単復性の病的遺伝子をD、その対立遺伝子をdとすると、患者はDdであり、その両親はDd × ddの組合せであることが多い。そこで、1)片親が発病している、2)児の1/2が発病する(分離比は0.5である)、3)発病と性とは関係ない、などの特徴が期待でき、その他に、突然変異で新生したDによる孤発例がみられる筈である。

しかし、ここで大切なことは、1)、2)、3)が実際に観察されるためには、問題の疾患が上記のような臨床的特徴をもつことが前提であり、後者が異なれば、1)、2)、3)はそのままの形では観察されないことがある。たとえば、ある単復性病的遺伝子が、成人期以前に患者を斃すとすれば、その遺伝子は次代につたえられないから1)はみられず、保因親による発病はないから2)もみられず、患者は突然変異で新生したDによる孤発例に限られることになる。また、Dd個体がありながら発病しないものがあれば、1)がみられなくなったり、2)の分離比が0.5以下となる。従って *Nemaline myopathy* が単復性かどうかを論ずる場合は、その臨床的特徴を配慮しつつ、その家族性発生の特徴を1)、2)、3)と対比すべ

きである。

ある遺伝子の保有者が残す子の数が集団の平均より少ないと、その遺伝子はそれだけ次代につたえられにくくなる。このことを、その遺伝子が淘汰されたという。単復性遺伝性疾患は本項の最初でのべたような臨床的特徴をもつことが多く、その場合、その遺伝子は淘汰されにくく、1)が観察されやすい。*Nemaline myopathy* を単復性と仮定し、すでにのべた臨床的特徴に配慮しながら、その遺伝子に対する淘汰のあり方を考えると、患者は幼児期には死亡しやすいが、その後は安全で、運動障害もそれ程重くないため、子に残す場合があるが、中年に発病する疾患ほどではないと期待される一方、桿状物質をもつ正常個体(未透過の保因者)のもつ遺伝子は淘汰されずに次代につたえられる筈である。

表1は単復性遺伝を仮定しつつ、可能な本症の発病機構をA、B、Cに分け、その各々で期待される両親の特徴と児の特徴を示し、実際に観察された同胞群数を示したものである。

Cでは前記の単復性の諸特徴中、1)が満され、2)、3)も満たされるべき場合であるが、児にも桿状物質をもつ未透過個体がある筈なので、分離比は0.5に達しないことが期待される。わずか11同胞群であるが *Weinberg* 同胞法で得た分離比の概算値は0.24でこの期待に沿っていた。

Bによる場合が確かにあることは、3育児をもつ正常母に桿状物質を認めた自験例があることから明らかである。このような母親から本症遺伝子をうけて発病する場合、同胞内で孤発性になることも、同胞性になることもあるが表1にみるように後者と考えるべき場合が5組あるので、前者も相当数なければならない。

Aではつねに孤発性となるが、両親が精査されない限り、Bでの孤発性発病と区別できない。表1にみるように、両者を合わせると19組ある。

表1 Nemaline myopathy の推定遺伝機構と家族性発生

単復性を仮定した場合の発病機構	期待される両親の特徴	期待される児の特徴	観察された同胞群数
A 前世代の突然変異	正 常	孤 発 性	} 19
B 未透過親による発病	正 常*	孤 発 性	
C 罹患親による発病	片 親 発 病	同 胞 性	5
		また同 胞 性	11

*筋生検で片親に桿状物質が検査された場合はこれにふくまれる。

このように本症を単復性の単一疾患と仮定すれば、その臨床的特徴と家族性発生の特徴を全体として合理的に説明できる。中年に発病する単復性疾患に比べて、多世代発病の大家系がないこと、孤発例が多いことは、ヘテロ個体の相当部分が発病しないことで説明できる。

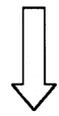
結 語

Nemaline myopathy は種々の疾患をふくむ異種性の群と考えることもできるが、多くの例は臨床的にかなりのまとまりを示し、また桿状物質で特徴づけられている。本研究の目的は、本症を単一疾患と仮定したとき、そ

の家族性発生をどう説明するのがもっとも合理的かを知ることである。

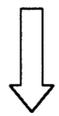
35同胞群、計44例を分析した結果、

- 1) 本症は幼年期の死亡率が高いが、のちに生命への危険が去り、子を残す患者もある。
- 2) 無症状の近親者に桿状物質を保有する個体がある。
- 3) 染色体異常、単劣性遺伝、伴性劣性遺伝は否定できる。
- 4) 単復性を仮定し、1)に伴う淘汰の様相と、2)による遺伝子の伝達、保有を考慮すること、本症の家族性発生の特徴が説明できる。



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



Nemaline myopathy への興味は各方向から寄せられている。本症には家族性例が多く、遺伝的成因も考えられるが、これまでのこの面での検討は、個々の家系が、単優性、単劣性などと解決されたにとどまり、多数例を対象とする分析は行われたことがない。一方、本症には非定型例もあり、また本症が全体として単一疾患であるかどうかも決定されていない。しかし、桿状物質は本症に特有がないにせよ、それをきわめて多量に保有し、臨床的にもひとつのまとまりをもつ本症について、遺伝的分析を試みることは有意義である。