

先天性副腎過形成と H L A

— Heterozygous carrier の検索における応用 —

東京医科歯科大学医学部小児科

研究協力者 矢 田 純 一
齋 藤 喜 親
桜 田 則 之

研究目的

先天性副腎過形成のうち、21-hydroxylase 欠損症は最も頻度が高い病型であり、その発症予防につながる健康な carrier の発見および出生前診断は重要な課題である。本症は常染色体劣性遺伝形式をとり、本症患者両親は heterozygous carrier であると考えられる。また患児の健康な同胞は carrier か non-carrier かのいずれかである。従来これら carrier の検索には、ACTHを負荷し、血中17-OH-Progesterone を中心としたホルモン測定によりなされ、ある程度の成績をおさめてきた。最近になり Dupont ら (1977) は、21-hydroxylase 欠損症を発症させる遺伝子は第6番染色体上のHLAと密に連鎖していることを示し、HLA typing により同胞内の carrier の同定が可能であることを指摘した。我々はこの carrier の発見が、本法により可能であるか検討したので報告したい。

方 法

対象は本症患者の発生が2人以上の家系を含む8家系で、その内訳は単純男性型4家系、塩喪失型4家系である。HLA-A, Bの typing は Terasaki らの方法による Micro Droplet Cytotoxicity Test によった。また ACTH 負荷後の血中17-OH-progesterone および 21-deoxycortisol の測定により carrier であるか否かの確認を行なった。血中17-OH-progesterone および 21-deoxycortisol の測定は、カラムクロマトによる分離後、特異性の高い抗体を用いたRIAによった。

成績ならびに結論

- 1) 本症の家系 (両親および患児とその同胞) のHLAの検索により、本症とHLA locus とは連鎖があることが確認された。表1にその分析結果を示し、図1には代表的家系を示している。図1の家系に見られるように、2例の患児で、HLA-A, Bは同一でありかつ、健康な第1子、第4子とは異なっている。この例では星印1つを有する第1子が carrier であると考えられる。表1の星印のついた同胞も、やはり carrier と考えられる。
- 2) 表1中、HLAの Typing により、carrier であると同定された患児の同胞に対する ACTH 負荷後の血中17-OH-progesterone、21-deoxycortisol の値でも、上昇が健康人よ

り著しくやはり carrier であることが確認された。(表1の星印2つのもの)

図2の実線2例がそれである。

3) 以上より、HLAの typing により、carrier の同定ができることが確認されるときに、遺伝形式の詳細も明らかにすることができた。今後羊水での分析が可能となれば、本症患者を有する母親での妊娠時の羊水分析により、本症の発生を出生前に予知することが可能となるであろう。

表1 HLA GENOTYPES IN FAMILIES WITH CONGENITAL ADRENAL HYPERPLASIA

Family	Parents	Affected children	Unaffected children
TAK.	F) $\frac{A11, B15,}{A 9, B -}$	a/b 2) $\frac{A11, B15,}{A10, B15,}$	a/c 1) $\frac{A11, B 15,}{A 9, BW22,}$ a/d ★
	M) $\frac{A10, B 15,}{A 9, BW22,}$	c/d 3) $\frac{A11, B15,}{A10, B15,}$	a/c 4) $\frac{A 9, B -}{A 9, BW22,}$ b/d
MIU.	F) $\frac{A 9, BW54,}{A 2, B -}$	a/b 1) $\frac{A 9, BW54,}{A10, B 15,}$ a/c	
	M) $\frac{A10, B15,}{A 9, B 5,}$	c/d 2) $\frac{A 9, BW54,}{A10, B 15,}$ a/c	
HIR.	F) $\frac{A 9, B15,}{A 2, B -}$	a/b 1) $\frac{A 9, B15,}{A 2, BW35,}$ a/c	2) $\frac{A 9, B15,}{A11, B 7,}$ a/d ★★
	M) $\frac{A 2, BW35,}{A11, B 7,}$	c/d	
SEK.	F) $\frac{A11, B15,}{A 9, BW54,}$	a/b 1) $\frac{A11, B 15,}{A10, BW54,}$ a/c	
	M) $\frac{A10, BW54,}{AW19, BW35,}$	c/d	
YAS.	F) $\frac{A11, B-,}{A 2, B5,}$	a/b 2) $\frac{A11, B -}{A9, BW22,}$ a/c	1) $\frac{A 2, B 5,}{A26, B40,}$ b/d
	M) $\frac{A 9, BW22,}{A26, B 40,}$	c/d	
FUK.	F) $\frac{A 2, B -}{A11, BW54,}$	a/b 2) $\frac{A 2, B -}{A11, BW54,}$ a/c	1) $\frac{A11, BW54,}{A11, BW54,}$ b/c ★
	M) $\frac{A11, BW54,}{A10, B 40,}$	c/d	
KUM.	F) $\frac{A 9, B 7,}{A 9, B 5,}$	a/b 2) $\frac{A 9, B 7,}{A 9, B40,}$ a/c	1) $\frac{A 9, B 5,}{A 9, B40,}$ b/c ★
	M) $\frac{A 9, B40,}{AW33, B12,}$	c/d	
AKA.	F) $\frac{A11, BW46,}{A 9, B 7,}$	a/b 2) $\frac{A11, BW46,}{A10, BW54,}$ a/c	1) $\frac{A 9, B 7,}{A10, BW54,}$ b/c ★
	M) $\frac{A10, BW54,}{A -, B 40,}$	c/d	

★ carrier

★★ carrier で、ACTH負荷で確認されたもの

图1. 代表的家系

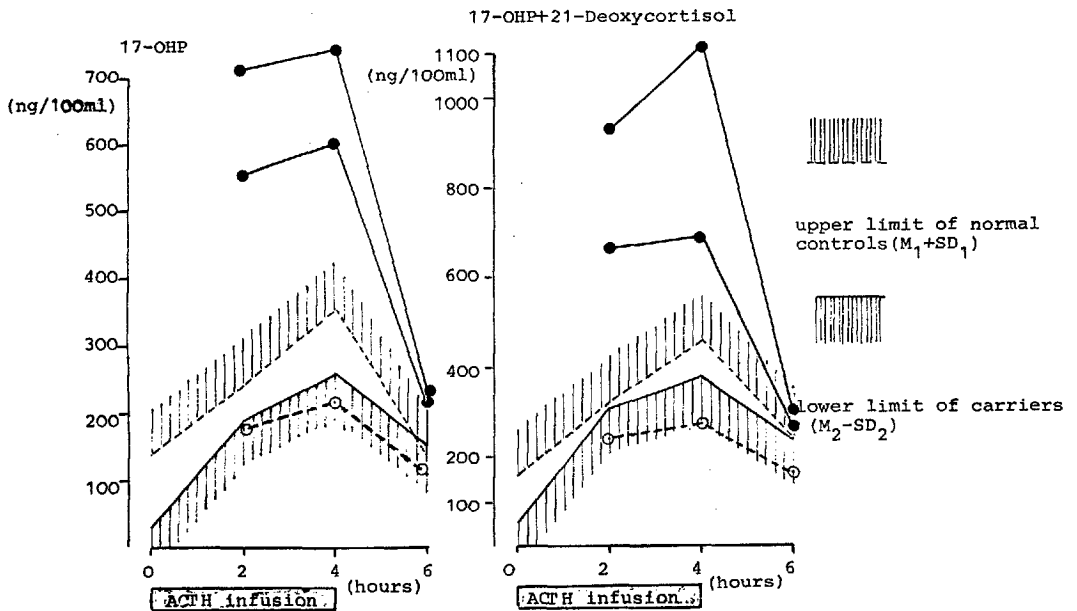
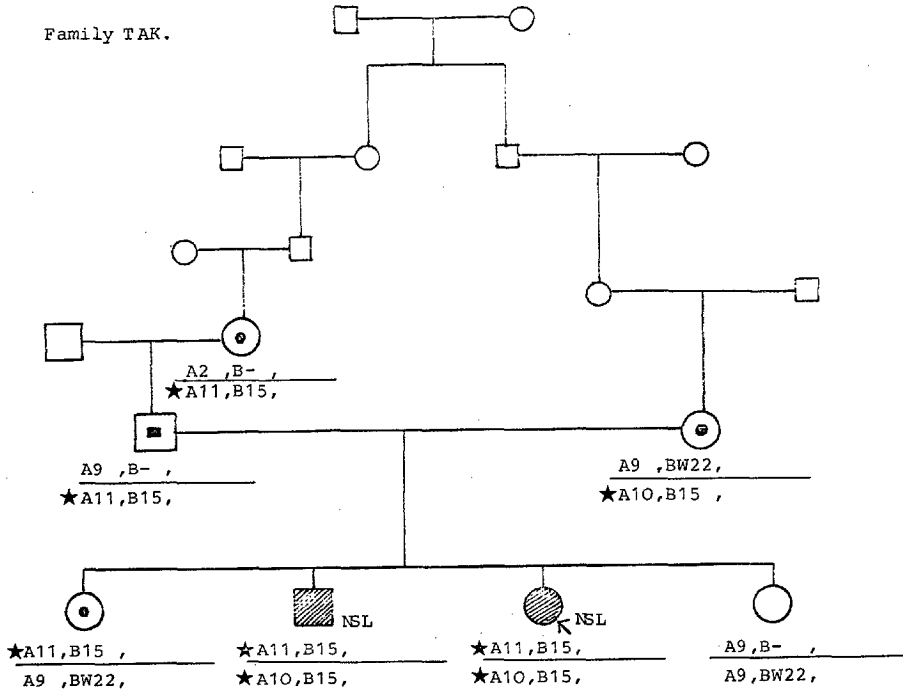


图2. Serum 17-OHP and 17-OHP+21-deoxycortisol levels during ACTH infusions of children of heterozygous carrier of CAH (●—●) and of normal children (○---○)

↓
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
↓

研究目的

先天性副腎過形成のうち、21-hydroxylase 欠損症は最も頻度が高い病型であり、その発症予防につながる健康な carrier の発見および出生前診断は重要な課題である。本症は常染色体劣性遺伝形式をとり、本症患者両親は heterozygous carrier であると考えられる。また患児の健康な同胞は carrier か non-carrier かのいずれかである。従来これら Carrier の検索には、ACTH を負荷し、血中 17-OH-Progesterone を中心としたホルモン測定によりなされ、ある程度の成績をおさめてきた。最近になり Dupont ら (1977) は、21-hydroxylase 欠損症を発症させる遺伝子は第 6 番染色体上の HLA と密に連鎖していることを示し、HLA typing により同胞内の carrier の同定が可能であることを指摘した。我々はこの carrier の発見が、本法により可能であるか検討したので報告したい。