

14・4 多因子遺伝による先天性心疾患の成因遺伝学的分類に関する研究(3)

東京女子医科大学心臓血圧研究所

高尾篤良

全勇

吉村鳳勲

同 医学教室

阿部和枝

山館伸子

多因子遺伝による先天性心疾患の成因，遺伝学的分類に関する研究：1) 純型肺動脈弁閉鎖症とA B O血液型との関連，2) 諸種赤血球酵素型と心奇形との関連。

研究目的

我々は先天性心疾患，心奇形のうち単一遺伝子異常や染色体異常症候群に属さない，すなわち，多因子遺伝のしきい説で説明される心奇形症例について，その成因，遺伝学的，形態形成学的カテゴリーゼーションを行ってきた。心室中隔欠損の形態形成学的，解剖学的分類，解剖学的部位別発生頻度と人種差の存在，VSDとA B O型の関連，純型肺動脈弁狭窄症とA B O型との関連，赤血球AcP，6-PGD，PGMとの関連，門錐動脈幹奇形と特有顔貌などについて報告してきた。今回は，1) 肺動脈弁狭窄症（心室中隔欠損を伴わない）と解剖学的に一連のつながりがみられ，形態形成，成因的な類似性が推測される純型肺動脈弁閉鎖症（心室中隔欠損を伴わない）とA B O血液型との関連，2) 表1に示した赤血球酵素6PGD，GLO1，EsD，AcP，PGM，GPT，AdDの多型頻度と心奇形との関連の2つについて検討してみた。

観察材料と方法

1) 剖検，手術，血管心臓造影法によって確診した肺動脈弁閉鎖症の64例

例について、A B O血液型を調査し、Woolfの方法に従って、各型の相対頻度を日本人での一般頻度を対照として算出検定した。(表2)

2) 上記7種の赤血球酵素の多型性頻度とに示した如く、フェロー四徴50例、心室中隔欠損42例、大血管転換22例、心房中隔欠損22例と日本人一般での頻度と比較検討した。(表3)

結 果

1) 心室中隔欠損を伴わない純型肺動脈弁閉鎖ではB/Oの相対頻度が高かった。これは心室中隔欠損を伴わない純型肺動脈弁狭窄に於てもB/Oの相対頻度が高かったことと類似の現象である。

2) 症例数が少ないので、予備的観察の域を出ないが、EsD¹、EsD²の頻度が、一般の対照とくらべ、その比が逆転し、EsD¹が比較的少なく、EsD²が比較的多いという結果を大血管転換症群に認めた。

考 察

心奇形の大部分が多因子遺伝として説明されるとしても、その成因、遺伝的機構を更に識るために何かのアプローチが必要となる。1つは環境要因の操索であり、ビールス、薬剤など少しづつ解明されつつある。しかし、心奇形原のヒトでの検査と確認は遅々としている。もう1つは、心奇形については調査されていないが、遺伝型から表現型へという接近である。多くの遺伝子が心奇形へのliabilityに関与しているのであれば、沢山みられる遺伝的多型性と心奇形との関連の存在を追求してゆくのも意味があると思う。そこで、細胞表面抗原構造や赤血球酵素、血清酵素蛋白などの多型性と心奇形の関連調査を試みつつある。

1) A B O型血液型と心室中隔欠損部位(円錐部、膜様部、筋性部)、肺動脈弁狭窄、同閉鎖、と軽度の関連を認めた。しかし、現在では、たとえ関連があっても、その疾病の遺伝成因への貢献度は多分小さいであろうとされている。そうかもしれないが、我々は次のステップとして、胎生早期の形態形成中の心原基や胎児心の組織細胞について、A B O血液型物質の存在、分布についても観察してゆくべきものと考え準備中である。

2) 遺伝的多型性はヒトに於て数万のオーダーで存在するといわれている。従って、そのような多種の多型性と心奇形との関連を探してゆくことは労多くして効なきアプローチかもしれない。

しかし、一方、我々が観察した如く、EsDの多型と心奇形との関連が確かなものとなると、次の興味ある事実が浮上する。EsD遺伝子は $\#13$ 染色体に存在することが確立されており、また、 $\#13$ 染色体異常では高率に心奇形を伴うことである。 $\#18$ 染色体異常でも高率に心奇形を伴うので、 $\#18$ に存在するpeptidase Aの多型性と心奇形の関連はどうであろうか？ かくて、次のステップとして観察する心奇形者数を増すことと、心奇形の形成に関与が多きいと考えられる。 $\#13$ 、 $\#18$ 、 $\#21$ などの染色体上に位置している遺伝子によるproduct enzymeの多型性との関連を重点的に調べてゆくのもよいと思う。更に飛躍が許されるならば、心奇形形成に関与するkey-structure gene-enzymesといったものを想定して、遺伝型から表現型へ接近してゆけぬものであろうか。

結 語

1) 純型肺動脈弁閉鎖症ではABO血液型のうちB型の相対頻度が高かった。これは純型肺動脈弁狭窄症に於てB型頻度が高かった事と関連し、両者の間に遺伝成因的に連りのあることを示唆している。

2) 7種の赤血球酵素型の多型性と心奇形との関連の存在の有無を調査した。大血管転換症に於てEsD_{1,2}の頻度が一般頻度と較べ逆転していた。

3) 上述の結果は、a) 胎生期心組織でのABO型物質の存在と分布、心奇形形成との関連、b) 心奇形形成に関与が高いと思われる。 $\#13$ 、 $\#18$ 、 $\#21$ など染色体上の遺伝子-酵素多型と心奇形との関連を調査する必要性を示唆している。

表1 Red Cell Enzyme Polymorphism Studied

6 Phosphogluconate Dehydrogenase
 Glyoxalase 1
 Esterase D
 Acid phosphatase
 Phosphoglucomutase
 Glutamic Pyruvic Transaminase
 Adenosine Deaminase

表2

Distribution of ABO blood group in 64 cases of VPAEIVS

Group A	B	O	AB
25/64	24/64	11/64	4/64

		control	
B : O		B : O	
24 11		253342 361963	
X=3.1172 (relative incidence of B to O)			
Y=LogeX=1.135 V=1/24+1/11+1/253342+1/361963=0.1325			
Y ² /V=χ ² =9.699 P < 0.01 D.F. 1			

		control	
A : O		A : O	
25 11		428843 361963	
Y ² /V=χ ² =3.198 P < 0.10			

ABO blood group vs. CHD

CVSD	262	A:O	<0.05	PDA	257	N.S.
MVSD	309	B:O	<0.05	VPS	144	B:O <0.05
CTOF	85	N.S.		VPA	64	B:O <0.01
MTOF	304	N.S.				

表 3

GENERAL GENE FREQUENCIES

Es-D

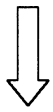
$$EsD^1 = 0.674$$

$$EsD^2 = 0.326$$

		1	2-1	2	
TOF (50)	OBS	20	23	7	$EsD^1=0.630$
	%	40.0	46.0	14.0	$EsD^2=0.370$
	EXP	19.845	23.310	6.845	$\chi^2 = 0.0088$
					$P > 0.7$
	EXP	22.71	21.97	5.32	$\chi^2 = 0.8803$
					$0.5 < P < 0.7$
VSD (42)	OBS	15	24	3	$EsD^1=0.643$
	%	35.71	57.15	7.14	$EsD^2=0.357$
	EXP	17.36	19.25	5.35	$\chi^2 = 2.5307$
					$0.05 < P < 0.3$
	EXP	19.08	18.45	4.46	$\chi^2 = 0.3673$
					$P > 0.7$
TGA (22)	OBS	4	13	5	$EsD^1=0.477$
	%	18.18	59.09	22.73	$EsD^2=0.523$
	EXP	5.01	10.98	6.02	$\chi^2 = 0.7481$
					$0.3 < P < 0.5$
	EXP	9.99	9.67	2.34 *	$\chi^2 = 8.4473$
					$0.01 < P < 0.05$
ASD (16)	OBS	4	11	1	$EsD^1=0.594$
	%	25.00	68.75	6.25	$EsD^2=0.406$
	EXP	5.64	7.72	2.64	$\chi^2 = 2.8892$
					$0.05 < P < 0.3$
	EXP	7.27	7.03	1.70	$\chi^2 = 0.9529$
					$0.5 < P < 0.7$



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

我々は先天性心疾患,心奇形のうち単一遺伝子異常や染色体異常症候群に属さない,すなわち,多因子遺伝のしきい説で説明される心奇形症例について,その成因,遺伝学的,形態形成学的カテゴリゼーションを行ってきた。心室中隔欠損の形態形成学的,解剖学的分類,解剖学的部位別発生頻度と人種差の存在,VSD と ABO 型の関連,純型肺動脈弁狭窄症と ABO 型との関連,赤血球 AcP,6-PGD,PGM との関連,門錐動脈幹奇形と特有顔貌などについて報告してきた。今回は,1)肺動脈弁狭窄症(心室中隔欠損を伴わない)と解剖学的に一連のつながりがみられ,形態形成,成因的な類似性が推測される純型肺動脈弁閉鎖症(心室中隔欠損を伴わない)と ABO 血液型との関連,2)表 1 に示した赤血球酵素 6PGD, GL01, EsD, AcP, PGM, GPT, AdD の多型頻度と心奇形との関連の 2 つについて検討してみた。