

5. 先天異常の疫学・遺伝に関する 研究小委員会まとめ

分担研究者	笹	月	健	彦
研究協力者	安	田	徳	一
	外	村		晶
	橋	本	道	夫

本邦における各種先天異常の発生頻度を正確に把握し、必要に応じて適宣警報を発することが出来るような先天異常のモニタリングシステムを確立することを目的とする。

この目的を達するために、遺伝と疫学小委員会は初年度（昭和54年度）に、疾患の選定法、疾患の診断基準、集団の選定法、集団の適正度の推定法、情報収集法、情報解析法、情報保存法、環境要因解析法、登録の必要性等々に関して基礎的検討を行なった。なおこのために、21-hydroxylase 欠損による先天性副腎過形成症をモデルとしてとりあげ、個々の問題点を明確にする。

A：疾患の選定法

モニタリングの対象となりうる疾患にはどのようなものがあるか、逆にどのような条件をそなえた疾患を選んでモニターするかという点が集団の選択と共に重要な問題である。ここでは次のような条件を疾患選定の原則として採用する。

- ① 疾患の診断およびスクリーニング法が確立している。
- ② 出生時に明確に診断可能である。
- ③ スクリーニングのための費用が高価すぎない。
- ④ 頻度が極端に低くない。
- ⑤ 発症予防法、あるいは治療法が確立されているか予後に決定的影響をおよぼすような処置を構ることが出来る。

B：対象集団の選定法

年間全出生児について、スクリーニングをすることが理想であるが、これが不可能の場合、母集団を正しく代表しているようなある集団を対象とせざるを得ない。この場合実行面から考慮して、ランダムサンプリングは不可能なため、病院単位あるいは地域単位ということになる。そしてこの集団に、母集団と比較して種々のかたよりの無いことが理想であるが、実際は種々のかたよりのあると考えなければならないであろう。

このために選んだ集団について出来る限り必要な情報を記載しておくことが、将来集団の適正度の検定の際重要になってくる。ABO 型などの簡単な遺伝標識をいくつか調べて、Hardy-Weinberg の法則に合うかどうかの検定、あるいは比較的高頻度で、しかも出生時に診断が容易な先天異常の発生頻度を母集団と比較することも必要になってくる。

用いる集団の大きさに関しても、実行面から制約を受けることは勿論であるが、各種先天異常の発生頻度を考えて最低 10,000 のオーダーでなければならない。

C：環境要因の把握，記録法，情報の解析保存法，登録，情報の公開などの重要な問題について検討を行なったが，その重要性にかんがみ，本年度は結論を出すに到らず次年度の検討事項とした。

D：先天性副腎過形成症をモデルとした考察

緒言：21-hydroxylase 欠損症による先天性副腎過形成症(congenital adrenal hyperplasia：CAH)は，常染色体性単純劣性遺伝病である。臨床的には単純男性化型および食塩喪失型の二型が存在し，単純男性化型的女性では，女性仮性半陰陽を呈し，男性にあっても二次性徴早期発現，骨端線の早期閉鎖，小人症を呈する。食塩喪失型では，生後一週以降に異常な体重減少，嘔吐，下痢，脱水症状にひき続き循環不全，ショック状態におちいり死亡することがある。ところが出生直後に診断し直ちに治療を開始すれば，生命予後，あるいは身長予後に著しい改善をもたらすことができる疾患である。

本症の発症頻度(対出生数)は人種により著しく異なるが，これまでの報告では，エスキモー500：1，スイス5000：1，米国40,000～67,000：1，本邦45,000：1と推定されている。

ここでは，日本人における CAH 患者25名を含む20家系について遺伝的解析(性差，分離比，連鎖，連鎖不平衡，遺伝的異質性など)を行ない，CAH における遺伝学的問題点を明らかにし，CAH の発生をモニターする上で，これらの問題点が有する意義を明らかにすることにより，広く先天異常のモニタリングシステムの確立のために解決すべき問題点を探る。さらに CAH 発生のモニターのための診断法，対象集団，患児をもつ母が新たな妊娠をした場合の出生前診断についても検討を加える。

方法：CAH の分離比は，単独確認($\pi=0$)による Weinberg の発端者法により検定した。また HLA との連鎖は Morton の逐次検定法により解析した。

成績と考察

(1) 両親の近親婚率

CAH 発生家系の 6 例を図 1 に示し，20家系のまとめは表 1 に示す。患者両親の近親婚は20家系中 2 家系に見られ(10%)だが，これはいずれもいとこ婚より遠い血族結婚であった。日本におけるいとこ婚率は 2～4 %で，CAH の発生に近親婚が要因のひとつになるかどうか今後の検討が必要である。

(2) 性比

発端者20名の性比を調べてみると男 1：女 1.86 で女性に多いようにみえる。この発端者の性

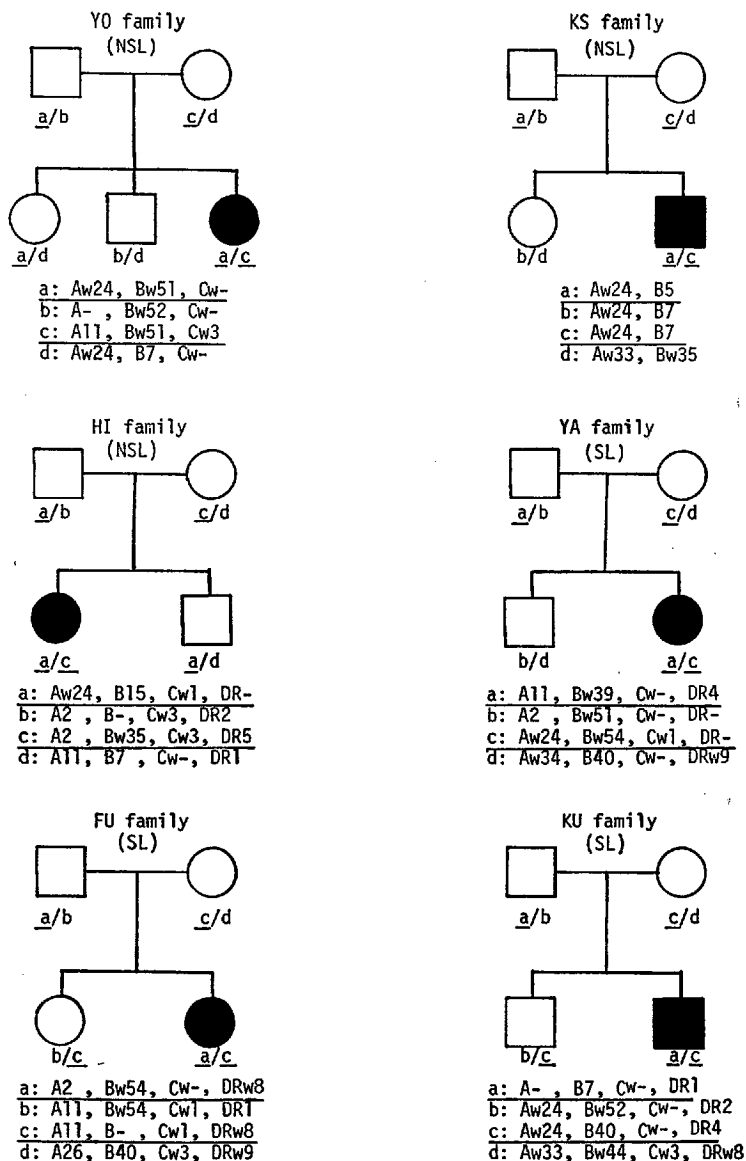


図1 CAH 家系図と HLA

比にみられるかたよりは、単純劣性遺伝としては説明されないが、女兒の方が男児より、外陰部の男性化ということから容易に発見され易いことが最も大きな理由と思われる。

(3) 分離比

表1からこの疾患の分離比を発端者は各家系に1人の単独確認として発端者法により求めると、分離比の観察値は0.192となり、単純劣性遺伝の期待値0.25との差は有意ではない ($t = 0.751$)。すなわち、ここで集められた CAH は単純劣性遺伝として間違いない。

(4) HLA との連鎖の検定

ヒト第6番目染色体短腕上に位置する HLA を遺伝標識として各家系構成員について HLA

表1 CAH 家系と HLA タイプ

family	parents	HLA haplotypes	HLA haplotypes of the children	
			affected	unaffected
TA (NSL)	F: A11, B15 / Aw24, B- M: A10, B15 / Aw24, Bw54	a/b c/d	2 a/c	1 a/d, 1 b/d
KA (NSL)	F: A2, B-, Cw-, DRw9 / A-, B7, Cw1, DR1 M: A2, B-, Cw1, DRw9 / A1, B37, Cw-, DR1	a/b c/d	2 a/c	1 b/c
NI (SL)	F: Aw31, B40, Cw- / Aw24, B7, Cw- M: Aw24, B7, Cw- / A-, B40, Cw3	a/b c/d	1 a/c	1 b/c, 2 b/d
KM (SL)	F: A-, B15, Cw4, DR4 / A11, B-, Cw3, DRw8 M: A11, Bw54, Cw1, DRw8 / A26, B40, Cw3, DRw9	a/b c/d	2 a/c	1 b/d
MI (NSL)	F: Aw24, Bw54 / A2, B- M: A10, B15 / Aw24, B5	a/b c/d	3 a/c	
HA (NSL)	F: A11, B15, Cw4, DR4 / Aw24, Bw51, Cw-, DR2 M: A2, B7, Cw-, DR1 / A2, B40, Cw3, DR-	a/b c/d	1 a/c	1 b/c, 1 a/d
YO (NSL)	F: Aw24, Bw51, Cw- / A-, Bw52, Cw- M: A11, Bw51, Cw3 / Aw24, B7, Cw-	a/b c/d	1 a/c	1 a/d, 1 b/d
KS (NSL)	F: Aw24, B5 / Aw24, B7 M: Aw24, B7 / Aw33, Bw35	a/b c/d	1 a/c	1 b/d
HI (NSL)	F: Aw24, B15, Cw1, DR- / A2, B-, Cw3, DR2 M: A2, Bw35, Cw3, DR5 / A11, B7, Cw-, DR1	a/b c/d	1 a/c	1 a/d
YA (SL)	F: A11, Bw39, Cw-, DR4 / A2, Bw51, Cw-, DR- M: Aw24, Bw54, Cw1, DR- / Aw34, B40, Cw-, DRw9	a/b c/d	1 a/c	1 b/d
FU (SL)	F: A2, Bw54, Cw-, DRw8 / A11, Bw54, Cw1, DR1 M: A11, B-, Cw1, DRw8 / A26, B40, Cw3, DRw9	a/b c/d	1 a/c	1 b/c
KU (SL)	F: A-, B7, Cw-, DR1 / Aw24, Bw52, Cw-, DR2 M: Aw24, B40, Cw-, DR4 / Aw33, Bw44, Cw3, DRw8	a/b c/d	1 a/c	1 b/c
AK (SL)	F: A11, B-, Cw3, DRw8 / Aw24, B7, Cw1, DR1 M: A26, B-, Cw1, DR- / A-, B40, Cw3, DRw9	a/b c/d	1 a/c	1 b/c
UE (NSL)	F: Aw24, B40, Cw3 / Aw33, Bw44, Cw- M: Aw24, B5, Cw- / A-, B40, Cw3	a/b c/d	1 a/c	1 b/c
NO (SL)	F: Aw33, Bw44, Cw-, DR- / A-, B-, Cw-, DR- M: A26, B40, Cw3, DR- / A2, B-, Cw-, DR2	a/b c/d	1 a/c	1 a/d
SA (SL)	F: A2, B40, Cw- / A2, B-, Cw3 M: Aw33, Bw44, Cw- / Aw24, B13, Cw3	a/b c/d	1 a/c	1 b/d
KI (SL)	F: A26, Bw39, Cw- / Aw24, B7, Cw- M: Aw31, B5, Cw- / A26, B40, Cw-	a/b c/d	1 a/c	1 b/d
SN (SL)	F: A11, B-, Cw-, DR2 / A26, Bw35, Cw3, DR- M: Aw24, B7, Cw-, DRw8 / A-, B-, Cw1, DR-	a/b c/d	1 a/c	
MY (SL)	F: A2, B40, Cw-, DR2 / Aw24, B-, Cw-, DR4 M: Aw24, Bw52, Cw-, DR- / A-, B13, Cw3, DR2	a/b c/d	1 a/c	
SE (NSL)	F: A11, B15, Cw4, DR4 / Aw24, Bw54, Cw1, DR- M: A26, Bw54, Cw1, DR- / Aw30, Bw52, Cw3, DRw8	a/b c/d	1 a/c	

のタイプを検索したところ、同一家系内に患者が2人以上発生している4家系においては患者の HLA タイプは発端者の HLA タイプと完全に一致していること、調査した20家系全てにおいて健常者（両親をも入れた保因者を含めて）の HLA タイプは患者とは決して一致していないことが判明した。表1に20家系構成員の HLA タイプをまとめてある。これをもとに、

表2 CAH と HLA の連鎖の検定
(calculated without distinguishing the carriers from the healthy)

family	recombination fraction(θ)					
	0.00	0.01	0.02	0.03	0.04	0.05
M I	1.204	1.178	1.151	1.125	1.098	1.071
K M	0.727	0.710	0.692	0.675	0.657	0.639
K A	0.727	0.704	0.683	0.662	0.640	0.618
T A	0.576	0.554	0.532	0.510	0.488	0.466
H A	0.426	0.409	0.392	0.376	0.360	0.345
N I	0.375	0.366	0.357	0.348	0.339	0.330
Y O	0.250	0.241	0.233	0.224	0.216	0.208
K S	0.125	0.125	0.124	0.123	0.122	0.121
Y A	0.125	0.125	0.124	0.123	0.122	0.121
S A	0.125	0.125	0.124	0.123	0.122	0.121
K I	0.125	0.125	0.124	0.123	0.122	0.121
H I	0.125	0.116	0.108	0.100	0.093	0.086
F U	0.125	0.116	0.108	0.100	0.093	0.086
K U	0.125	0.116	0.108	0.100	0.093	0.086
A K	0.125	0.116	0.108	0.100	0.093	0.086
U E	0.125	0.116	0.108	0.100	0.093	0.086
N O	0.125	0.116	0.108	0.100	0.093	0.086
total	5.535	5.358	5.184	5.012	4.844	4.677

Morton の逐次検定法で lod score を計算したものをまとめると、表2のようになり θ (組換頻度)=0.00の時に、lod score は最大値5.5353以上となり、CAH を発症せしめる遺伝子と HLA とは非常に密に連鎖していることが判明した。さらに発端者20名について HLA との相関を検定したところ、HLA-A11 が45%認められ、一般集団における13.2%と比較して有意の増加を示している ($P<0.007$)(表3)。この相関は、CAH を発症せしめる遺伝子と HLA-A11 との連鎖不平衡に由来するものと考えられる。また、近親婚のみられた KA 家では患者は、HLA-A2-B (-)-DRw9 に関してホモ接合体となっており、祖先由来の HLA と連鎖した CAH 発症遺伝子もホモ接合体になっていることを示している。しかし TA 家では、近親婚ではあるが患者の HLA はホモ接合体となっていない。これは患児においてホモ接合体になっている CAH 発症遺伝子が両親の共通の祖先に存在した一個の CAH 発症遺伝子に由来しているのだが、HLA との間に交叉が生じたか、あるいは共通の祖先の一個の遺伝子ではなく別々の二人の祖先の二個の遺伝子に由来しているためであろう。

(5) ACTH 負荷による保因者の検定

ACTH 負荷後、17-hydroxy progesterone (17-OHP) および 21-deoxycortisol が異常高値を示すことを利用して、健常同胞から保因者を区別することができる(図2)。20家系中健常同胞9名について検索したところ5名が異常高値を示し保因者と推定された。この5名の HLA タイプは、affected haplotype を有していることから保因者と推定される。ところが9名中残り4名は ACTH 負荷によっては、保因者ではないと推定されたが HLA タイプからは

表3 CAH と HLA の相関

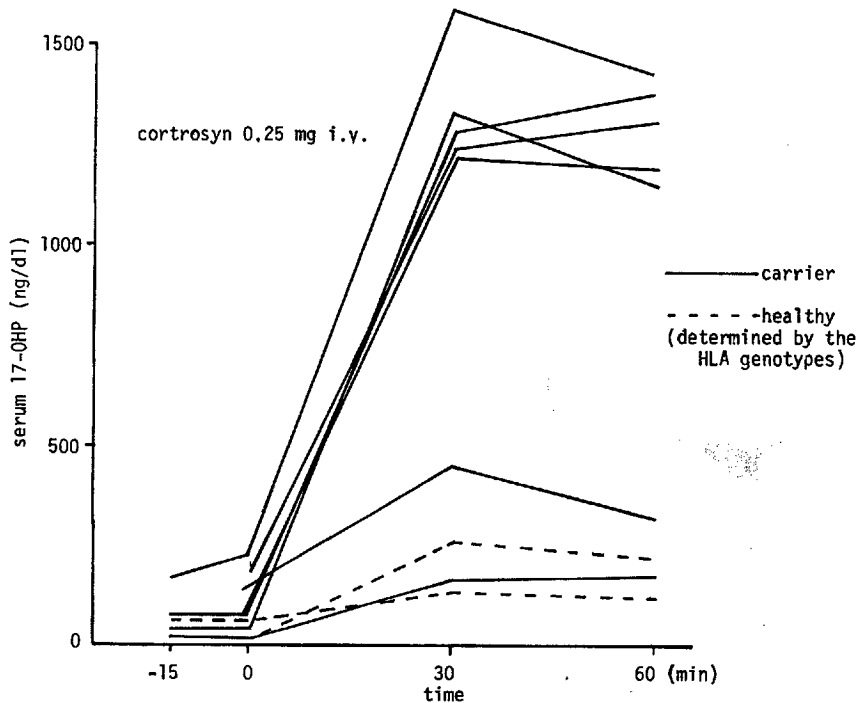
antigens	patients (n=20)	controls (n=50)	p value
HLA- A1	0 %	2.3%	0.007
2	30.0%	42.7%	
11	45.0%	13.2%	
w24	50.0%	44.9%	
26	30.0%	15.9%	
w31	10.0%	12.7%	
w33	10.0%	8.0%	
—	25.0%	17.2%	
HLA- B5	25.0%	37.3%	0.10
7	25.0%	12.3%	
13	0 %	2.3%	
15	30.0%	17.7%	
w35	5.0%	13.6%	
w39	10.0%	4.3%	
40	30.0%	36.4%	
w44	10.0%	10.0%	
w54	25.0%	9.1%	
—	40.0%	30.7%	
HLA-Cw1	35.0%	18.3%	0.14
2	0 %	1.6%	
3	25.0%	36.7%	
4	15.0%	5.8%	
—	125 %	87.0%	

4名中2名が affected haplotype を有しており、保因者と推定された。ACTH 負荷の 17-OHP 値による保因者と非保因者との完全な分離は不可能であることが推測されるため、ここでみられた2名は保因者である可能性が高いが、CAH を発症せしめる遺伝子と HLA との交叉によって、HLA タイプからは保因者と推定されたが実際は保因者ではない可能性も勿論残される。しかしながら、すでに述べた連鎖検定の結果から CAH を発症せしめる遺伝子と HLA との連鎖は非常に密であることをも考え合わせると、ACTH 負荷による保因者の同定よりも、HLA タイプによる同定の方が有効と考えられる。

(6) 遺伝的異質性の可能性

CAH はすでに述べたように、臨床的に二つの型が存在し、普通同一家系内に両型が出現することがないため本症遺伝子に多様性が存在すると推定される。すなわち、①この両型は2個の別々の遺伝子座の遺伝子によってそれぞれ支配され共に HLA と密に連鎖している場合 (non-allelic 説と仮に呼ぶ) と、②同一遺伝子座の別々の2個の突然変異遺伝子により支配されている場合 (allelic 説)、③あるいは同一遺伝子座の同一の突然変異遺伝子によって支配されているが、back ground genes の差によって病型が異なってくる場合 (back ground genes 説) などが考えられこれからの問題として残されている。

図2 ACTH 負荷後の血中17-OHP 値



(7) 出生前診断

21-hydroxylase 欠損症を出産した母親が妊娠した場合に、胎児が健康であるか、あるいは本症を発症するか否かの出生前診断が、本症と HLA との密な連鎖の故に、非常に高い確率をもって行なうことが理論的に可能となった。すなわち、羊水中の胎児由来の線維芽細胞を培養して増やし、これによる抗 HLA 抗体の吸収により胎児の HLA タイプを明らかにすることにより本症を発症するか、保因者か、あるいは完全に健常であるかを高い確率で推定することができる。

そこで、予備実験として HLA タイプ既知の者の皮膚から線維芽細胞を培養により集め、これを用いた抗 HLA 抗体吸収法により、HLA タイピング法を確立することを行なった。

(8) 21-hydroxylase 欠損症 (CAH) をモデルとした先天異常のモニタリングシステム確立

CAH の発症をモニターしようとする場合すでに述べたように、

① CAH は単純劣性遺伝性疾患であるにもかかわらず発端者における性比は、男1:女1.86で女に多い結果が得られている。これはおそらく、女兒における仮性半陰陽としての診断の容易さにもとづくものと考えられ、診断方法 (スクリーニング方法) の検討を必要とする。マススクリーニング法の可能性として、現在汚紙に吸い取った一滴の末梢血を用いて、正確に診断する方法が検討されている。

② 臨床像が異なる二型が存在するが、HLA との連鎖は共に認められ、HLA の特定の対

立遺伝子との連鎖不平衡によっても両者を区別することはできなかったことから、allelic 説、non-allelic 説、および back ground gene 説を提唱した。ここでは一応、同一突然遺伝子による同一疾患という back ground gene 説にのっとってスクリーニングせざるを得ないが、今後ぜひ解決しなければならない問題である。

ここで問題にしている CAH は、大ざっぱに50,000出生当り 1 人の割で発症すると仮定すると、少なくとも、200,000以上のスクリーニングを行なわねば、有用な情報を得ることは不可能である。1) それでは年間200,000以上の集団をスクリーニングするような CAH の診断法の開発が可能であるかどうか、さらに将来にわたっては、その方法は全出生児を対象としうるまでに改良可能であるか。2) それが不可能な場合、さらにどのような集団を、どのような基準で選ぶことが、全出産児における CAH の発症状況を正しく反映させることができるか。この二点を次年度以降の最重要課題とする。



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



本邦における各種先天異常の発生頻度を正確に把握し、必要に応じて適宣警報を発することが出来るような先天異常のモニタリングシステムを確立することを目的とする。

この目的を達するために、遺伝と疫学小委員会は初年度(昭和 54 年度)に、疾患の選定法、疾患の診断基準、集団の選定法、集団の適正度の推定法、情報収集法、情報解析法、情報保存法、環境要因解析法、登録の必要性等々に関して基礎的検討を行なった。なおこのために、21-hydroxylase 欠損による先天性副腎過形成症をモデルとしてとりあげ、個々の問題点を明確にする。