

表現型の変異に関する研究

有 馬 正 高
田 中 晴 美
桜 川 宣 男
(国立武蔵療養所神経センター)

先天異常のモニタリングに際し、何をマーカーに選ぶかは議論が多い。遺伝子レベルの異常をマーカーとして確認することは、医学研究者としての到達目標であるが、毎常可能とは限らない。また、精神遅滞のような場合、遺伝性疾患はその一部であり、外因の後遺症としての脳の機能障害を見ている場合も多い。

この場合には、遺伝子レベルの異常はないと考えてよく、マーカーとして求められるのは外因の種類を確認するに役立つ情報である。

以上は予防を目指す立場であるが、臨床医学では人間が示す表現型の異常を問題とすることが大部分である。遺伝子の構造変化や特定の外因を問題にするのも表現型に異常が生ずるからであり、そのリスクがほとんどなければ取り上げる必要はなく、リスクが大きいものを優先するという意見が成り立つ。

症候学や診断学は、特定の成因に対して特定の症候が対応しやすいことを前提におくが、同じ原因が働いても、それぞれの個体が示す表現型はかなり変異があり、疾病としての重さも個人差がみられる。これは、遺伝性疾患でも外因性の疾患でもみられる。

症状の個体差が何故生じ、変異がどんな分布を示すのかを知りたいと考え、動物と患者について個体差がどのように出現するかを明らかにしようと試みた。なお表現型としては、数量的に扱えるものをマーカーとして選んだ。

対象および方法

1. 動物実験

いずれも Wistar 系のラットを使用した。

a. 妊娠中を通じてエタノール (30%水溶液) を飲料水として与えた母体の胎子を、21日目にて帝王切開でとり出し大脳重量を測定した。脳重量の分布を同腹のもの、異腹のものも全て含めたものについて検討した。対照は、普通の水を与えた親の胎子から同様に得た。

b. コレステロール合成阻害剤である AY 9944 50 mg/kg/日を生後2~9日の間、腹腔内に連日投与し、脳、肝の酸性スフィンゴミエリナーゼ活性の測定を行い、同一日令の非処量群の分布と比較した。対照は同じ親から生まれた同胞を選んだ。

2. 患者における臨床症状の分布

Down 症候群について、2才未満の症例の知能指数の分布および軸三叉の位置を、Walker の方法により測定した値の分布を検討した。

以上のマーカーは、いずれも連続的変量であり、動物実験は、一定の日令に持続的に加った外因の影響により、脳の成長や、生化学的変化がどのような分布や個体差をますかを調べるための目的に選んだ。また、Down 症候群は、21染色体が過剰なために生じた遺伝子の不均衡が、妊娠中から生後の一定期間を通じて作用したために生ずる機能的変化と形態的变化であるから、一定の遺伝的障害に対する感受性の個体差を定量的に把握しうるモデルとして選んだ。

成 績

1. 妊娠中の持続的アルコール飲用にともなう脳重量の変化 (表1)

対照では 140~160 mg にピークをもつ正規分布を示した。エタノール群も正規分布を示したが、120~129mg にピークをもち、低い方へ移動した分布を示した。一部は対照と overlap を認めた。同腹でも個体差があった。

2. AY9944 投与時の脳酸性スフィンゴミエリナーゼの分布 (図1)

投与群は対照群に比し、約50%の活性低下を示した。活性値の分布は、投与群、対照群とも正規分布を示し、両群間に overlap を認めなかった。また、この活性低下は、生後20日から

表1 Distribution of cerebral weight on 21 gestational day born from alcohol drinking rats

	cerebral weight (mg)											total
	-89	-99	-109	-119	-129	-139	-149	-159	-169	-179	-189	
control	0	0	0	1	3	11	16	16	9	4	0	60
ethanol	1	4	15	20	36	26	6	4	1	0	0	113

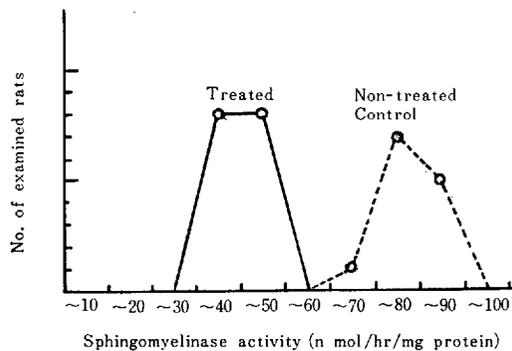


図1 Distribution of acid sphingomyelinase activities in AY9944 treated and control rats

投与を開始した群には発現せず、個体の感受性は年齢依存性を示した。

3. Down 症候群の知能指数の分布

DQ 35から78に分布し、1峰性の正規分布型とみなされた。平均 52 ± 12 で、対照の DQ 分布が低い方へ平行移動した分布とみなされ、正常対照との overlap は僅かであった。

4. Down 症候群の軸三叉の分布 (図2)

遠位に位置する軸三叉の比率が高かった。患者群では、20%以下の低い位置と、41~50%の遠位にある群との二峰性の分布を示し、正規分布型ではなかった。対照群は、20%以下がもつとも多く、遠位群の比率は著減し、Down 症候群のような二峰性は認められなかった。

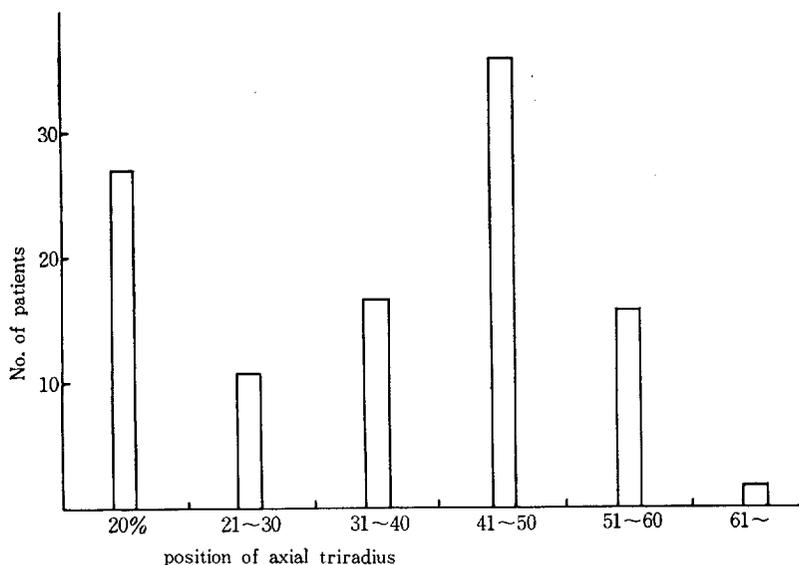


図 2

考 察

1. 障害因子の作用による量的分布の変化

以上の実験、および、臨床成績から、脳重量、酵素活性、知能指数のように対照と類似の正規分布を示しつつ、平均値が低下する群、軸三叉の位置のように二峰性に分れる群のあることが見出された。また、正常対照と一部 overlap するものと、overlap が見られないものがあった。また、AY9944 投与群にみるように、投与時期により反応が異なり、同じ原因が作用しても変化を示さなくなる個体感受性の閾値があることも見出された。Down 症候群の軸三叉の位置のように、正常に留まる例と、遠位に位置する群の二峰性を示す場合も、過剰染色体に対する感受性に個体差があり、ある閾値の感受性を境として変化を示す例と変化しない群に分離するという解釈が可能である。ある要因の作用の強さが、全個体のもつ感受性の閾値を越えて強い場合には対照の示す分布の平行移動となり、余り強くない場合には一部の個体のみ変化を生ずると仮定すれば上記の現象を説明しうるかもしれない。いずれにせよ、量的な変化の分布

から、個体感受性も正規分布型に近いと推定される。

2. 臨床症状の個体差

以上の単純なモデルは、遺伝性疾患でいう penetrance や expressivity を、外因性疾患に対しても応用できることを示している。特に、(+)か(-)かというような penetrance と違って、どの程度かという量的な変化を示した点、作用因子の有害の程度、または、一定の外因に対する個体の各臓器の感受性を量的に表現することが可能と考えられる。

人間の疾病についていうならば、遺伝性疾患の場合は作用する期間が全ての患者に共通であり、おそらく、遺伝子異常のもたらす生化学的変化は、出発点において同じ疾患の患者相互ではほぼ等しい。一方、外因性疾患の場合は、外因自体の量が個々の例で異なり、さらに、作用する時期も個々に異なる。したがって、遺伝性疾患の場合の表現型の変異は、個々の個体もつその変化に対する感受性の個体差が主役で若干の環境的修飾が働らくのに対し、外因性の場合には、それらに加えて、外因自体の量や作用時期に依存する個体の感受性の変化も関与するから、より複雑になると予測される。外因によって生ずるいろいろな疾患をモニタリングする場合には、同一の外因によってもかなりの表現型の変異がおこることを念頭に置く必要がある。



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



先天異常のモニタリングに際し、何をマーカーに選ぶかは議論が多い。遺伝子レベルの異常をマーカーとして確認することは、医学研究者としての到達目標であるが、毎常可能とは限らない。また、精神遅滞のような場合、遺伝性疾患はその一部であり、外因の後遺症としての脳の機能障害を見ている場合も多い。

この場合には、遺伝子レベルの異常はないと考えてよく、マーカーとして求められるのは外因の種類を確認するに役立つ情報である。

以上は予防を目指す立場であるが、臨床医学では人間が示す表現型の異常を問題とすることが大部分である。遺伝子の構造変化や特定の外因を問題にするのも表現型に異常が生ずるからであり、そのリスクがほとんどなければ取り上げる必要はなく、リスクが大きいものを優先するという意見が成り立つ。

症候学や診断学は、特定の成因に対して特定の症候が対応しやすいことを前提におくが、同じ原因が働いても、それぞれの個体が示す表現型はかなり変異があり、疾病としての重さも個人差がみられる。これは、遺伝性疾患でも外因性の疾患でもみられる。症状の個体差が何故生じ、変異がどんな分布を示すのかを知りたいと考え、動物と患者について個体差がどのように出現するかを明らかにしようと試みた。なお表現型としては、数量的に扱えるものをマーカーとして選んだ。