

家族性アミロイドポリニューロパチー荒尾型の 遺伝疫学的考察：遺伝マーカーによる解析

林 昭 和田 芳直
(大阪府立母子保健総合医療センター)

鈴木 友和 佐古田 三郎
比嘉 定吉 上地 正雄
(大阪大学医学部第3内科)

中島 明
(荒尾市開業)

松本 秀雄 宮崎 時子
(大阪医科大学法医学教室)

尾本 恵市 徳永 勝士
(東京大学理学部人類学教室)

笹月 健彦 西村 佳
江上 道子
(東京医科歯科大学難治疾患研究所
人類遺伝学部門)

家族性アミロイドポリニューロパチー（以下 FAP と略）は、遅発性の優性遺伝病で、遺伝性アミロイドーシスの中でも特に自律神経失調症状を主徴とするものである¹⁾。一般に常染色体優性の遺伝型式をとり、その臨床像により通常3型に分類されるが、ここに述べる疾患はその第1型である。

臨床的には、通常30才前後で発症し、ポリニューロパチーと自律神経失調症状が進行し約10年間ですべて死んでしまうというきわめて悲慘な経過をとるが、本態は未だに不明で治療法もない。

わが国には、熊本県と長野県にそれぞれ数10名の患者を含む focus の存在が知られておりここに紹介するのは、熊本県荒尾市の focus についてである。世界的な視野で眺めると、ポルトガル北部に大きな focus²⁾ があり、現在309家系、1,351例以上の患者を含むといわれている。その臨床像がわが国の FAP 荒尾型と長野型にきわめてよく似ていることから、16世紀に初めてわが国に渡来したポルトガル人により持ち込まれたという可能性すら指摘されている³⁾。

また、この疾患は遅発性のため重篤な割には遺伝的適応度の低下が少なく、ポルトガルの症例と共に、患者数はむしろ年々増加の傾向にあり、多くの深刻な社会問題を提起している。

われわれは、この focus の起源を求め、さらに未発症者の検索を目標に、各種遺伝マーカー

表1 被 験 対 象

家 族	患 者	家族内健者	計
U	8	48	56
Sa	4	16	20
Shi	3	9	12
Tn	1	3	4
Tu	2	3	5
Ni	2	2	4
Hi	1	0	1
合 計	21	81	102

による解析を行った。

研 究 方 法

対象とする被験者は、熊本県荒尾 focus に属する7家系 (U, Sa, Shi, Tn, Tu, Ni, Hi) 102例で、表1に示すごとく生存中の患者21名が含まれる。

各被験者から早朝空腹時に20ml宛採血し試料とした。

赤血球型は、ABO, MN, P, Rh, Kell, Kidd, Duffy, Lutheran および Diego の9種類につき血球凝集反応により解析した⁴⁾。

赤血球酵素型は12種類を対象にとり上げた。その中で、ホスホグルコムターゼ (PGM) は等電点分画法により、その他の酸性ホスファターゼ (ACP), 6-ホスホグルコン酸脱水素酵素, エステラーゼ・D, グルタミン酸-ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT), ホスホヘキソーズ・イソメラーゼ, 乳酸脱水素酵素, UMP-キナーゼおよびグリオキサラーゼは澱粉ゲル電気泳動により分画後特異染色を行った⁴⁾。

また、8種類の血清型については、ハプトグロビン (Hp) は澱粉ゲル電気泳動⁴⁾, ファクター β はアガロースゲル電気泳動⁵⁾, トランスフェリン, トリプシンインヒビター (Pi), グループ・スペシフィック・コンポーネント (GC)⁴⁾ および補体 C2⁶⁾ は等電点分画法により分画後染色し, Gm 型は血球凝集阻止試験⁷⁾ により判定した。

さらに、HLA タイピングは NIH 標準法に従い、28種類の HLA-A, 69種類の HLA-B, 12種類の HLA-C を各抗血清により同定した。

研 究 成 績

1. 赤血球型

赤血球型解析の結果を表2にまとめて示す。FAP 患者群について特に目につく点は、ABO 血液型では AB 型およびB型, Kidd 式血液型では a/a 型が日本人の一般集団⁴⁾ に比し著しく少なく、前者の AB 型は40例中皆無、B型は僅かに3例であり、後者の a/a 型は21例中僅

表2 家族性アミロイドポリニューロパチー荒尾型の赤血球型分布

家	系	U	Sa	Shi	Tn	Tu	Ni	Hi	計
* ABO 型	A	5(18)	3(7)	0(3)	3(2)	0(3)	3(3)	0(0)	14(36)
	B	0(2)	0(3)	0(1)	0(0)	0(0)	0(0)	3(1)	3(7)
	O	12(26)	1(5)	6(7)	1(0)	2(0)	0(0)	1(0)	23(38)
	AB	0(3)	0(2)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(5)
MN 型	M	1(5)	3(8)	0(0)	0(0)	0(0)	1(2)	0(0)	5(15)
	MN	4(23)	1(8)	3(8)	1(2)	1(3)	1(0)	0(0)	11(44)
	N	3(20)	0(0)	0(1)	0(1)	1(0)	0(0)	1(0)	5(22)
P 型	P ₁	6(26)	1(7)	2(2)	0(1)	2(1)	1(1)	0(0)	12(38)
	P ₂	2(22)	3(9)	1(7)	1(2)	0(2)	1(1)	1(0)	9(43)
Rh 型	R ₁ R ₁	4(21)	1(8)	3(6)	1(3)	0(1)	0(1)	1(0)	10(40)
	R ₁ R ₂	3(16)	3(7)	0(1)	0(0)	2(2)	1(1)	0(0)	9(27)
	R ₂ R ₂	0(4)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	1(0)	0(0)	1(4)
	R ₁ r	1(7)	0(0)	0(2)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	1(9)
	Rz R ₂	0(0)	0(1)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(1)
Kell 型	K ₊ k ₋	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
	K ₊ k ₊	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
	K ₋ k ₊	8(48)	4(16)	3(9)	1(3)	2(3)	2(2)	1(0)	21(81)
Kidd 型	a/a	0(2)	0(0)	1(1)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	1(3)
	a/b	5(27)	3(8)	1(6)	0(1)	1(0)	0(1)	1(0)	11(43)
	b/b	3(19)	1(8)	1(2)	1(2)	1(3)	2(1)	0(0)	9(35)
Duffy 型	a/a	7(45)	3(8)	3(9)	1(3)	2(3)	2(2)	0(0)	18(70)
	a/b	1(3)	1(6)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	2(9)
	b/b	0(0)	0(1)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(1)
Lutheran 型	a/a	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
	a/b	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
	b/b	8(48)	4(16)	3(9)	1(3)	2(3)	2(2)	1(0)	21(81)
Diego 型	a/a	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
	a/b	0(0)	0(0)	0(0)	0(1)	1(3)	0(0)	0(0)	1(4)
	b/b	8(48)	4(16)	3(9)	1(2)	1(0)	2(2)	1(0)	20(77)

* 病床記録からすでに死亡している者を含め患者19例を追加

かに1例であった。

その他の血液型については、特に一般集団と大きな差異はみられなかった。

また、白人に特有な血液型、例えば Kell 血液型の K + k - 型などが存在しないのも目につく点であった。

2. 赤血球酵素型

12種類の赤血球酵素型が調べられた。その結果特記すべきことは、PGM においてわが国では比較的稀な表現型とされる PGM-7 型⁸⁾ が U と Sa の2家系に認められたことである。すなわち、図1はU家系を示したもので、PGM-7 型は発端者を含む患者2名とその健康な家族

□ 推定患者
 ● 患者
 ∅ 死亡者
 ○ 双生児
 ↗ 発端者

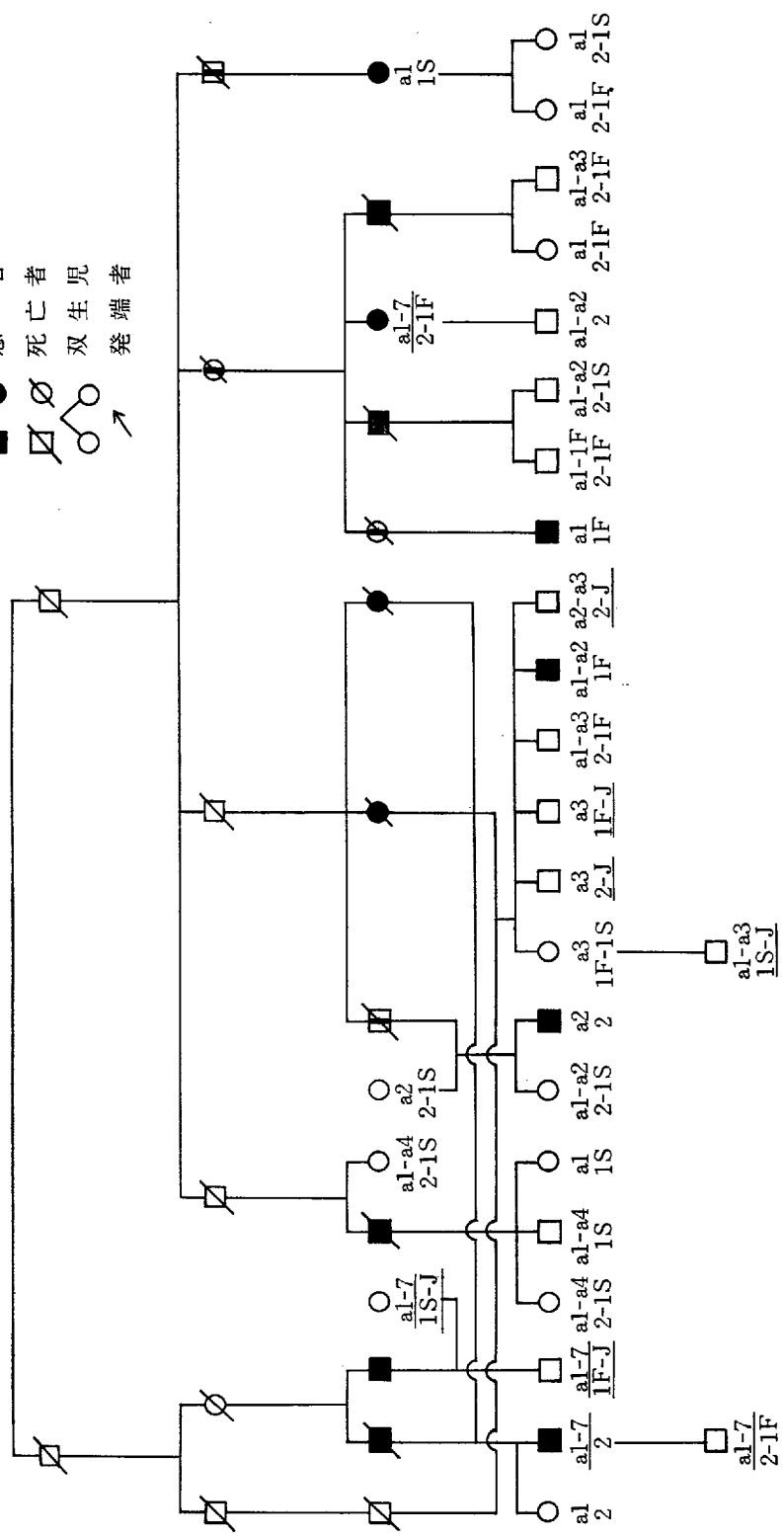


図1 U家系における PGM 型と GC 型の分布

* 各人の下に付記した記号は、それぞれ上が PGM 表現型、下が GC 表現型を示す。
 また PGM-7 型および GC-J 型は下線で表示。

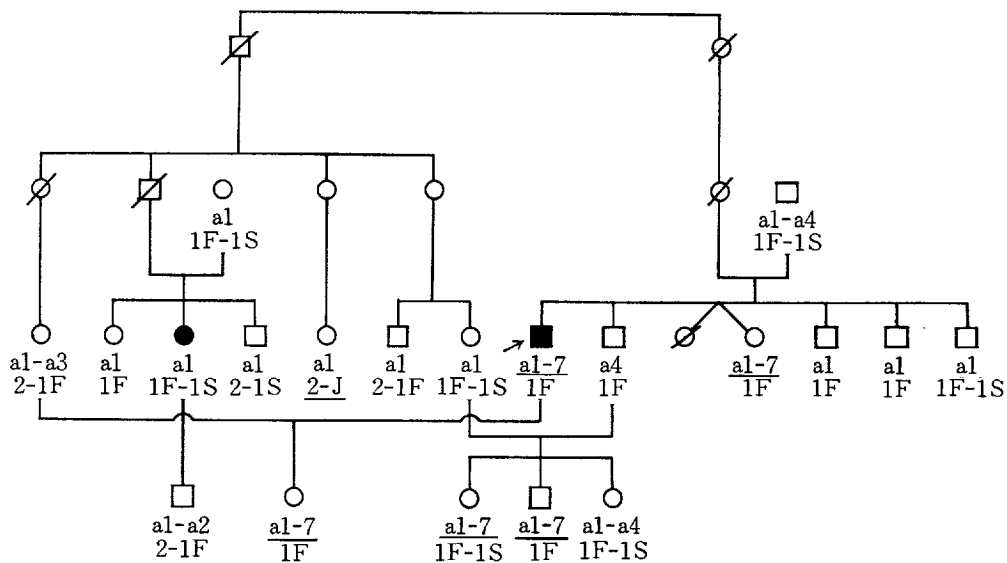


図2 Sa 家系における PGM 型と GC 型の分布
記号その他については図1 参照。

3 名にみられた。一方、図2は Sa 家系で、PGM-7 型は発端者とその血縁関係にある健康人4 名にみられ、父親の表現型から推察すると FAP の多発する母（死亡）方から由来したものと考えられる。

このように、わが国には比較的稀な PGM-7 型が、従来から全く独立の家系と考えられてきたUおよび Sa 家系に多発しているという事実は、これら両家系の祖先が何らかの形でつながりあったことを示すものである。

その他一般集団に比し頻度の低い酵素型は、ACP-A 型（患者群では0）および GPT-2 型であった。

3. 血清型

また、血清 GC 型においても、わが国では比較的稀な変異型である GC-J 型⁹⁾ が7 家系中U（6 例）および Tu（1 例）の2 家系に認められた。すなわち、図1のごとくU家系においては6 例の GC-J 型が見出され、いずれも健康者で、1 例を除き他の5 例は血縁関係にあった。一方、Tu 家系では、図3のごとく、発端者の同胞1 例にのみ見出されたがこの GC-J 型は、生存する父親の表現型から推定してすでに FAP で死亡した母から由来したものと考えられた。

この事実もまた PGM の場合と同様に Tu 家系が FAP 多発家系であるU家系とつながりのあることを示しており、PGM の結果とあわせて考えると、これまで全く関連がないと考えられていた3 家系が1 家系にしばられたことになる。

その他の血清型については、HP のI 型および Pi の M_2M_3 , M_1M_2 , M_2 の各型が FAP 患

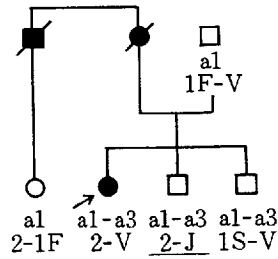


図3 Tu 家系における PGM 型と GC 型の分布
記号その他については図1 参照。

表3 家族性アミロイドポリニューロパチー荒尾型の HLA-A および -B 型の分布

家系		U	Sa	Shi	Tn	Tu	Ni	Hi	計
HLA A	A 2	5(23)	1(9)	0(0)	0(3)	2(2)	1(0)	1(0)	10(37)
	A 11	1(3)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	1(0)	0(0)	2(3)
	Aw24	6(26)	5(13)	3(6)	1(2)	2(3)	2(2)	1(0)	20(52)
	A 26	1(14)	0(4)	0(2)	1(1)	0(0)	0(1)	0(0)	2(22)
	Aw31	1(6)	0(0)	1(4)	0(0)	0(0)	0(1)	0(0)	2(11)
	Aw33	2(8)	0(0)	1(5)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	3(13)
HLA B	B 7	1(6)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	1(0)	2(6)
	B 15	2(4)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	2(4)
	Bw21	1(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	1(0)
	Bw22	0(6)	0(3)	0(1)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(10)
	Bw54	1(1)	1(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	2(1)
	Bw35	2(6)	0(0)	0(0)	1(0)	0(0)	0(0)	0(0)	3(6)
	Bw38	0(1)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(1)
	Bw44	3(10)	0(0)	1(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	4(10)
	Bw48	0(1)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	1(0)	1(1)
	Bw51	3(11)	2(0)	1(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	6(11)
	Bw52	1(8)	3(0)	3(0)	1(0)	2(0)	1(0)	0(0)	11(8)
	Bw60	0(8)	2(0)	0(0)	0(0)	1(0)	1(0)	0(0)	4(8)
	Bw61	1(10)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	1(10)

者群には見られないということが特に目につく点であった。

4. HLA 型

わが国では、FAP 患者の HLA についてすでに荒木ら¹⁰⁾、鬼頭ら¹¹⁾ がいずれも BW-52 が比較的高頻度にみられることを報告しているが、表3に示すように、今回のわれわれの結果もこれを裏付けるものである。特に鬼頭らの報告は、長野県の focus についての結果であるから、今回荒尾 focus についても同様な成績が得られたことは興味深い。

考 案

今回の研究を進めるに当たって最も注意した点は、対照とする集団のデータで、今回はとりあ

えず荒尾 focus のデータを一般集団のそれと比較するという方法をとった。従って、厳密な意味での対照ではないので、得られたデータの解析には特に慎重でなければならない。

本研究には、2つの大きな目標がある。その1つは、荒尾 focusの起源の追求³⁾であり、世界医学史上の謎の解明にもつながる問題である。もう1つは、未発症患者の予知法の確立であり、もしわれわれの考えが正しければ DOPS (デヒドロキシフェニルセリン) による発症予防¹²⁾すらも期待しうる。このような大きな夢を描きつつ研究が進められたが、結果的にはそのいずれをも満足しうる成績は得られなかった。しかしながら特に起源に関してはポルトガル学者との協力が必要であり、近い将来世界最大の focus への挑戦も考えている。また、未発症患者の予知法については、今回の結果からは見通しは暗く、もう一度原点に立ち戻って正攻法で攻めることを考えている。

一方、今回の遺伝マーカーの検索から得られた収穫の1つは、これまでの地道な家系調査では全く関係がないとみられてきた Sa および Tu 家系が、FAP 多発家系であるU家系と何らかのつながりのあることが明らかになったことである。今後さらに研究が進めば少なくとも熊本県荒尾市在住の9家系が、すべて特異な遺伝マーカーでつながる可能性も十分に考えられる。さらに長野県 focus について同様な調査が行われれば、熊本県の focus とどういう関係にあるのかが明らかになるものと思われる。すでに HLA-BW-52 の頻度がいずれの focus の患者にも高いという事実は一致している¹³⁾。

結 論

家族性アミロイドポリニューロパチー荒尾型7家系の患者およびその血縁者の各種遺伝マーカーを検索し、遺伝疫学的な考察を行った。

1) わが国の一般集団には比較的稀な表現型の分布状態から、家系調査の上では独立した7家系を5家系にしばることが可能であった。

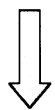
2) 荒尾型のポルトガル起源説を裏づける所見は得られなかった。

3) 一部の表現型につき患者群における分布に大きな偏りがみられたが、家族性アミロイドポリニューロパチーと遺伝マーカーとの連鎖を論ずるまでには至らなかった。

文 献

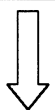
- 1) 林 昭, 鈴木友和: 蛋白質・核酸・酸素, **26**: 1789, 1981.
- 2) Andrade, C.: Brain **75**: 408, 1952.
- 3) Andrade, C., Araki, S., Block, W.D., Cohen, A.S., Jackson, C.E., Kuroiwa, Y., McKusick, V.A., Nissim, J., Sohan, E. and Van Allen, M.W.: Arthritis Rheum., **13**: 902, 1970.
- 4) 松本秀雄: 血液型の知識, 増補第2版. 金原出版1979.
- 5) Alper, C.A., Boenisch, T. and Watson, L.: J. Exp. Med., **35**: 68, 1972.
- 6) Tokunaga, K., Omoto, K., Araki, C. and Juji, T.: Jap. J. Human Genet., **25**: 287, 1980.

- 7) 松本秀雄, 宮崎時子: 臨床免疫. **6**: 393, 1974.
- 8) Satoh, C., Ferrell, R.E., Tanis, R.J., Ueda, N., Kishimoto, S., Neel, J.V., Hamilton, H.B. and Baba, K.: Ann. Hum. Genet. Lond., **41**: 169, 1977.
- 9) Omoto, K., Clive, H. and Misawa, S.: Jap. J. Human Genet., **17**: 1, 1972.
- 10) 荒木淑郎ら: 臨床免疫, **14**: (Suppl. 4): 96, 1982.
- 11) 鬼頭昭三, 楠瀬幸雄, 十字猛夫, 糸賀勲子, 山本みゆき: 厚生省特定疾患アミロイドー
ジス調査研究班. 昭和51年度研究報告書, 189, 1977.
- 12) Suzuki, T., Higa, S., Sakoda, S., Hayashi, A., Yamamura, Y., Takaba, Y. and Na-
kajima, A.: Amyloid and Amyloidosis edited by Glenner, G.G., Costa, P.P. and
Freitas, A.F., Excerpta Medica, pp. 113, 1979.



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



家族性アミロイドポリニューロパチー(以下 FAP と略)は、遅発性の優性遺伝病で、遺伝性アミロイドーシスの中でも特に自律神経失調症状を主徴とするものである。一般に常染色体優性の遺伝型式をとり、その臨床像により通常 3 型に分類されるが、ここに述べる疾患はその第 1 型である。

臨床的には、通常 30 才前後で発症し、ポリニューロパチーと自律神経失調症状が進行し約 10 年間ですべて死んでしまうというきわめて悲惨な経過をとるが、本態は未だに不明で治療もない。

わが国には、熊本県と長野県にそれぞれ数 10 名の患者を含む focus の存在が知られておりここに紹介するのは、熊本県荒尾市の focus についてである。世界的な視野で眺めると、ポルトガル北部に大きな focus があり、現在 309 家系、1,351 例以上の患者を含むといわれている。その臨床像がわが国の FAP 荒尾型と長野型にきわめてよく似ていることから、16 世紀に初めてわが国に渡来したポルトガル人により持ち込まれたという可能性すらも指摘されている。

また、この疾患は遅発性のため重篤な割には遺伝的適応度の低下が少なく、ポルトガルの症例と共に、患者数はむしろ年々増加の傾向にあり、多くの深刻な社会問題を提起している。われわれは、この focus の起源を求め、さらに未発症者の検索を目標に、各種遺伝マーカーによる解析を行った。