

成長ホルモン単独欠損症1A型と同一の臨床像を
呈し、成長ホルモン遺伝子欠失を認めない1女児
例の遺伝子解析
(分担研究：遺伝性疾患の発症予防に関する研究)

玉井伸哉*1, 松尾宣武*1, 荒木 清*1,
工藤 純*2, 清水信義*2

要約：成長ホルモン単独欠損症1A型(IGHD-1A)のphenotypeを有する1女児およびその両親、同胞について、³²P-cDNA probe(Seeburg教授)を用いて、遺伝子解析を行った。1)すべての対象が、*Bam* HI 3.8-kb断片, *Hind* III 25-kb断片, *Hinc* II 4.5 and/or 6.7-kb断片を保有した。2) *Bgl* II, *Msp* I断片として認識可能な、変異遺伝子に連鎖するRFLPsは認められなかった。本症例においては、GH-N遺伝子の欠失は否定的で、IGHD-1Aの病因の多様性が示唆された。

見出し語：成長ホルモン単独欠損症1A型, 成長ホルモンN(GH-N)遺伝子

I. はじめに

成長ホルモン単独欠損症1A型(IGHD-1A)は、臨床的には高度の低身長(prenatal onset)、遺伝子的には成長ホルモンN(GH-N)遺伝子の欠失を特徴とする、常染色体性劣性遺伝疾患である。今回我々は、IGHD-1Aの表現型を有するが、GH-N遺伝子の欠失を認めない1女児例およびその家族について行った遺伝子解析の成績を報告する。

II. 症 例

互いに血縁関係のない両親から出生した3歳女児。父158.5cm, 母152.8cm, 姉(13歳)151.6cm(-0.4SD), 兄(11歳)151.8cm(+1.4SD), 姉(7歳)119.7cm(-0.2SD)。妊娠(在胎39週),

分娩(頭位)、新生児期の経過に異常はない。出生時体重2620g, 身長45cm(-1.5SD以下)。1歳1ヶ月, 某院において低身長の精査を行った。1)身長59.0cm(-7.0SD), 体重5420g(-4.3SD), 2)骨年齢6ヶ月, 3)GH分泌刺激試験(insulin, arginine, glucagon-propranolol), 頂値測定感度以下。2歳4ヶ月からGH補充療法を開始した。初期には身長増加(3.9cm/3ヶ月)を認めたが、治療開始3ヶ月以降、身長の伸びは鈍化し、抗GH抗体価の上昇($10^4 \sim 10^5$ 倍)を認めた。3歳8ヶ月, GH補充療法に無効な高度の低身長(図1)を主訴として、当院に入院した。

1)身長71.0cm(-6.7SD), 体重6970g(-4.9

*1 慶應義塾大学医学部小児科, *2 同 分子生物(Departments of Pediatrics and Molecular Biology, School of Medicine, Keio University.)

SD), 均整のとれた体型, 2)特異な顔貌(前額部突出, 鼻根部陥凹, 小さい鼻), 3)骨年齢2歳, 4)頭部CT, partial empty sellaの所見, 5)抗GH抗体価 10^4 倍, 6)尿比重1.017, 浸透圧971 mOsm/kg, 7)下垂体前葉機能検査(表1), 8)甲状腺機能, T_3 168 ng/dl, T_4 6.2 μ g/dl。

Ⅲ. 遺伝子解析

患児, 両親, 同胞3名に, 以下の検索を行った。

1) DNAの抽出;末梢血15mlから白血球を分離, proteinase K, RNase A処理, フェノール抽出により, DNAを精製した。2) DNA probe; P.H. Seeburg 教授より供与された0.8-kb nearly full length hGH cDNAを精製, ランダムプライマーラベリング法を用い, 32 Pで標識した。3) Southern blot解析; DNA 6 μ gを各々, 18単位, 5種類の制限酵素(*Bam* HI, *Hind* III, *Hinc* II, *Bgl* II, *Msp* I)で切断, 0.7%アガロースゲル電気泳動で展開, ニトロセルロースフィルタに転写, 上記probeを用い, ハイブリダイゼーションを行った。

Ⅳ. 結果

患児, 両親, 同胞3名の遺伝子解析の結果は, 表2に示す通りである。

(1) *Bam* HI; GH-N遺伝子に対応する3.8-kb断片は患児, 両親, 同胞3名において認められた(図2)。

(2) *Hind* III; GH-N遺伝子を含む25-kbの断片は, 患児, 両親, 同胞3名において認められた。

(3) *Hinc* II; GH-N遺伝子は polymorphic restriction siteの有無により, 4.5または6.7-kbの断片に含まれる。患児4.5および6.7-kb, 父6.7-kb, 母4.5-kb, 同胞3名4.5および6.7-

kbの断片を認めた。

(4) *Bgl* II, *Msp* I; これらの酵素は, GH遺伝子群(gene cluster)内に各々2つの, polymorphic restriction siteを持っている。患児の *Bgl* IIa, bおよび *Msp* Ia, b断片遺伝子型は3名の同胞と一致し, 各々ヘテロ保有者であった。

V. 考察

1970年, Illig¹⁾は, 出生時に認められる高度の低身長, 特異な顔貌(前額部突出, 鼻根部陥凹, 小さい鼻), GH補充療法不応性の下垂体性小人症, 治療後抗GH抗体価異常高値を特徴とする常染色体性劣性遺伝病を記載し, IGHD-1Aと定義した。1981年, Phillipsら²⁾は, 上記の臨床症状を呈する3家系4症例の遺伝子解析から, GH-N遺伝子の欠失がIGHD-1Aの原因であることを報告した。以後, Phillipsらの報告と同様に, GH-N遺伝子の欠失を伴うIGHD-1Aの症例が十数例報告され, 現在, その欠失のサイズ, 部位には数通りのパターンが知られている³⁾。

今回の症例は, 臨床的にIGHD-1Aに一致するが, *Bam* HI, *Hind* III, *Hinc* IIを用いた遺伝子解析でGH-N遺伝子の完全欠失を認めなかった。すなわち, 従来報告のないIGHD-1Aのサブタイプと思われる。GH-N遺伝子の発現障害には, 遺伝子自体の完全欠失の他に, 1)GH-N遺伝子内およびその近傍の点突然変異による, GHの翻訳, 転写の障害, 2)GH産生, 分泌を調節するGRFなどの調節機構の異常が考えられる。点突然変異の認識には, PFLPs解析の有用性が知られているが, 本症例では, 有用なRFLPsは見出されなかった。しかし, このことは必ずしも1)の機序を否定するものではなく, 本症例は, 従来報告されたIGHD-1Aと



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



要約:成長ホルモン単独欠損症 1A 型 (IGHD-1A) の phenotype を有する 1 女児およびその両親, 同胞について, 32P-cDNA probe (Seeburg 教授) を用いて, 遺伝子解析を行った。1) すべての対象が, Bam HI 3.8-kb 断片, Hind 25-kb 断片, Hinc 4.5 and/or 6.7-kb 断片を保有した。2) Bgl , Msp 断片として認識可能な, 変異遺伝子に連鎖する RFLPs は認められなかった。本症例においては, GH-N 遺伝子の欠失は否定的で, IGH-1A の病因の多様性が示唆された。