

エラスチン遺伝子欠失とウィリアムス症候群の
臨床症状の関係
(分担研究：先天異常の成因と自然歴およびトータルケアに関する研究)

近藤郁子¹⁾、森本雄次¹⁾、桑野 聡¹⁾、高久保文恵¹⁾、
桑島克子²⁾、福島義光³⁾、大橋博文³⁾、富和清隆⁴⁾、
外木秀文⁵⁾

要約： ウィリアムス症候群 (WS)は幼児からの成長と知的の発達障害、妖精様顔貌、人なつっこい性格、大動脈弁上狭窄などの血管、結合織の異常を主症状とする先天異常症候群である。2万人 人に1人の頻度で発症し、殆どの患者は孤発例であるが、常染色体性優性遺伝例の報告もみられる。最近、WS患者はエラスチン遺伝子欠失を持つことが明らかとなった。そこで、24例のWS患者のエラスチン遺伝子解析を行い、知的、都成長障害の原因はエラスチン以外の遺伝子欠失によることが示唆されたので報告する。

見出し語： ウィリアムス症候群、エラスチン遺伝子、隣接遺伝子症候群

[研究目的]

ウィリアムス症候群(Williams syndrome)は幼期からの成長障害、中等度から軽度の知的発達遅延、妖精様顔貌といわれる特徴的な容貌、人懐っこく楽天的で、人見知りをしないカクテルパーティー様性格、大動脈弁上狭窄などの心臓血管の異常、筋緊張の低下、ルーズな皮膚などの結合織の異常を伴う先天異常症候群である¹⁾。殆どの患者は孤発例で、約2万人に1人の発症頻度と推定されているが、極まれに常染色体性優性遺伝を示す家族例の報告と、優性遺伝性大動脈弁上狭窄症の家系を用いた遺伝子連鎖解析によって、WS患者では7番染色体長腕のq11.3に位置するエラスチン遺伝子 (elastin gene:ELN)が完全に欠失していることが報告²⁾され、本症の原因はELN欠失を伴う隣接遺伝子症候群であることが

推測されている。

従来、WS症候群の診断は臨床症状をもとに行われて来た。WS患者の臨床症状は成長とともに変化し、重度の障害を持たないことから、診断されることなく見過ごされている患者の存在が予想される。また、突然死の幼児、成人になって高血圧をきたして初めて診断された患者の報告も見られる³⁾。

白人のWS患者における本症の自然歴⁴⁾は、次の様に報告されている。乳時期には不機嫌、哺乳力障害、成長障害、心雑音がみられるために、小児科心臓外来などで経過観察を受けていることが多いが、本症の診断を受けているものは少ない。幼児期には、軽度の知的発達の遅れ、人見知りをしない、人なつっこい性格、多動などの精神神経系の異常に気付かれ小児科を訪れるが、いずれも軽度の異常であるこ

1) 愛媛大学医学部衛生学、2) 茨城県立こども福祉医療センター小児科、3) 埼玉県立小児医療センター遺伝科、4) 大阪市立総合医療センター小児科、5) 北海道大学医学部小児科

とから、WSの診断を受けていないケースも多い。学童期以後には低身長、学習障害、心雑音などをともに診断されるが、臨床症状のみでは診断の困難なケースが多い。

さらに、思春期、成人のWS患者については、特徴的な妖精様の顔貌は見られなくなり、言葉の発達、記憶力は比較的良好で、楽天的、行動的であることから、抽象的、概念的、数の理解が困難であるにも関わらず、知的障害煮気付かれず、周囲の人々とうまくいかなくなるケースが多い。しかし、高血圧など身体的な障害も発現するようになり、確実な診断のもとに、生涯にわたるトータルケアを要する疾患である。

以上のことから、臨床症状のみにもとづくWSの診断では、原因の異なる疾患も含まれる可能性があり、異質な疾患をまとめて自然歴を検討することが予測される。そこで、我々は本疾患の臨床症状とELN欠失の関係を明らかにすることを目的として、臨床症状をもとにWSと診断された24名のELNを解析し、臨床症状とを検討した。

[研究方法]

1つの大学病院小児科外来、3つの病院の発達障害児の診断、訓練を目的とした特殊外来で、WSと診断されて経過観察中の24名の患者（男12名、女12名）とその両親の同意を得て、末梢血液を採取した。患者の年齢は1歳から14歳であった。患者の臨床症状は表1にまとめた。

ELN解析にはTrompらのPCR-RFLP法を用いた⁵⁾。即ち、ELNのエキソン20と21内のDNA配列をもとに、プライマーを合成し、PCR法を用いて、イントン20部分を増幅し、制限酵素のMvoI消化後、3%のMetaphoreゲル中に電気泳動後、臭化エチジウムで染色し、DNAバンドのパターンを分析した。

さらに、末梢血を短期培養し、通常の染色体標本作成法で患者の染色体標本を作成し、Oncor社のエラ

スチン遺伝子を含むWilliams Syndrome Chromosome Resion(WSCR)をDNAプローブとして、蛍光In Situ Hybridization(FISH)を用いて、WSCR部分の欠失の有無を検討した²⁾。

[結果]

24名の患者中、PCR-MvoI分析法で患者と両親のELN解析が可能であったケースは18例であった。欠失の観察されたケースは8名で、父親由来のELNの欠失した患者は4名、母親由来のELNの欠失した患者は4名であった。3名には欠失が見られなかった。残る6名はホモ接合体で、1種類の対立遺伝子のみを有していたが、両親の遺伝子型の組み合わせから、遺伝子欠失は識別出来なかった。

FISH法による遺伝子欠失の同定は24名に行い、PCR-MvoI法でELNの欠失の見られなかった3名は、FISH法でもELNの欠失は見られなかった。しかし、残る21名には明らかな欠失が同定され、モザイク例は見られなかった。

[考察]

1993年にEwartらによって、WS患者はELN欠失を伴うことを報告し、ELNを含む7q11.3に位置する遺伝子群の欠失による隣接遺伝子症候群であることを示唆した。そこで、我々は日本人のWS様症状をもつ24名の患者とその両親のELNを解析した。

ELN解析にはPCR法とFISH法の2つの方法を用いた。その結果、FISH法では21名においてELN欠失が同定され、3名には欠失は認められなかった。一方、PCR法では8名の欠失を同定し、欠失遺伝子の由来は父親からと母親からとが同じ頻度であった。FISH法で欠失の同定されなかった3名は、PCR法でも2つの対立遺伝子型が同定され、ELN欠失はみられなかった。以上の結果、ELN欠失の同定に、FISH法は患者のみの血液材料で診断出来、PCR法に比べて診断確定率も高く、極めて有用な診断法であることが示された。

ELN欠失を伴った患者21名と欠失の見られな

かった患者3名に臨床症状の比較を行った所、欠失のない患者では知的障害と成長障害が認められなかったが、大動脈弁上狭窄は全例に認められた。一方、ELN欠失を伴った21例中、心血管異常のない患者が2名存在し、心血管異常の程度が軽く臨床的に診断出来ない例のあることが示唆された。また、WSにおける成長障害は心血管異常によるものではなく、ELNに隣接する遺伝子の欠失の可能性が示唆された。

さらに、成長障害と同様に知的障害の有無とELN欠失の関係も良く相関し、ELN欠失のない患者では知的障害を認めなかったことから、WSの臨床症状はELNに隣接するその他の遺伝子の欠失であることが強く示唆された。

文献

1) Williams JCP et al. Supravalvular aortic stenosis. Circulation 24:1311-1318,1961.

2) Ewart AK et al. Hemizygosity at the elastin locus in a developmental disorder, Williams syndrome. Nature Genet 5:11-16, 1993.

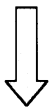
3) Matsumoto A et al. Williams syndrome:A middle-aged case of markedly delayed diagnosis. Jap J Heart J 34:653-659, 1993.

4) Morris CA et al. Natural history of Williams syndrome: Physical characteristics. J Pediat 113, 318-326, 1988.

5) Tromp G et al. A to G polymorphic in ELN gene Nucl Acids Res 19:4314, 1991

表1 臨床的にウィリアムス症候群と疑われた24名の臨床症状とエラスチン遺伝子解析結果

症例	性	年齢 (歳)	知的 障害	成長 障害	特異 顔貌	心血管 異常	ELN 欠失	症例	性	年齢 (歳)	知的 障害	成長 障害	特異 顔貌	心血管 異常	ELN 欠失
1	女	1	+	+	+	+	+	2	女	8	+	+	+	+	+
3	女	1	+	+	+	+	+	4	女	2	+	+	+	+	+
5	男	5	+	+	+	+	+	6	男	4	—	—	+	+	—
7	女	2	+	+	+	+	+	8	男	4	+	+	+	+	+
9	男	1	+	+	+	+	+	10	女	7	+	+	+	+	+
11	女	1	+	+	+	+	+	12	女	19	+	+	+	+	+
13	男	2	+	+	+	+	+	14	男	3	+	+	+	+	+
15	男	5	+	+	+	+	+	16	女	3	+	+	+	+	+
17	男	11	+	+	+	+	+	18	女	21	+	+	+	+	+
19	男	12	+	+	+	+	+	20	女	13	+	+	+	+	+
21	女	3	—	—	+	+	—	22	女	15	—	—	+	+	—
23	女	4	+	+	+	+	+	24	男	1	+	+	+	+	+



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: ウイリアムズ症候群(WS)は幼児からの成長と知的の発達障害、妖精様顔貌、人なつっこい性格大動脈弁上狭窄などの血管、結合組織の異常を主症状とする先天異常症候群である。2万人人に1人の頻度で発症し、殆どの患者は孤発例であるが、常染色体性優性遺伝例の報告もみられる。最近、WS患者はエラスチン遺伝子欠失を持つことが明らかとなった。そこで、24例のWS患者のエラスチン遺伝子解析を行い、知的、都成長障害の原因はエラスチン以外の遺伝子欠失によることが示唆されたので報告する。