

クラインフェルター症候群の成因の検討

(分担研究：効果的な小児慢性特定疾患治療研究事業の推進に関する研究)

松尾宣武、緒方 勤

要約：クラインフェルター症候群(47, XXY 症候群)の病因責任遺伝子は、現在不明である。X不活化を受けない遺伝子はすべて病因候補遺伝子となるが、われわれは2つの遺伝子(擬常染色体成長決定遺伝子及びRPS4X)の遺伝子量効果及び染色体対合不全の関与を検討した。

見出し語：クラインフェルター症候群、遺伝子量効果、染色体対合不全、X不活化

はじめに

クラインフェルター症候群は、男性新生児1000人に1人の頻度で認められる。男性原発性性腺機能低下症の最も重要な原因の一つである。現在、過剰なX染色体がどのような機序により本症の表現型を惹起するか明らかにされていない。われわれは、性染色体異常を有する患者(文献例及び自験例)の核型-表現型相関(karyotype-phenotype correlation)により、クラインフェルター症候群の成因を推測した。

クラインフェルター症候群の核型

過剰に存在するX染色体は、大部分の患者において、正常構造である。例外的な患者においては、 $i(Xq)$, $idic(X)(p-)$, $Xp-$, $Xq-$, $t(X;14)$

などの異常構造を呈する。これらの異常構造のX染色体は、残存部位に長腕の近位部~中部を共有している。

病因候補遺伝子

病因責任遺伝子は現在不明である。理論的に、X染色体上に存在する遺伝子の中でX不活化を受けない遺伝子は、すべて病因候補遺伝子とみなしうる。われわれは以下の二つの遺伝子の関与を検討した。

第1の遺伝子は、X染色体短腕の擬常染色体領域に想定される成長決定遺伝子である。擬常染色体領域は、X染色体とY染色体の間で相同な領域でそれぞれの短腕末端2.6Mbと長腕末端0.4Mbを構成する(図1)。この擬常染色体領域

慶應義塾大学小児科 (Dept. of Pediatrics, Keio University School of Medicine)

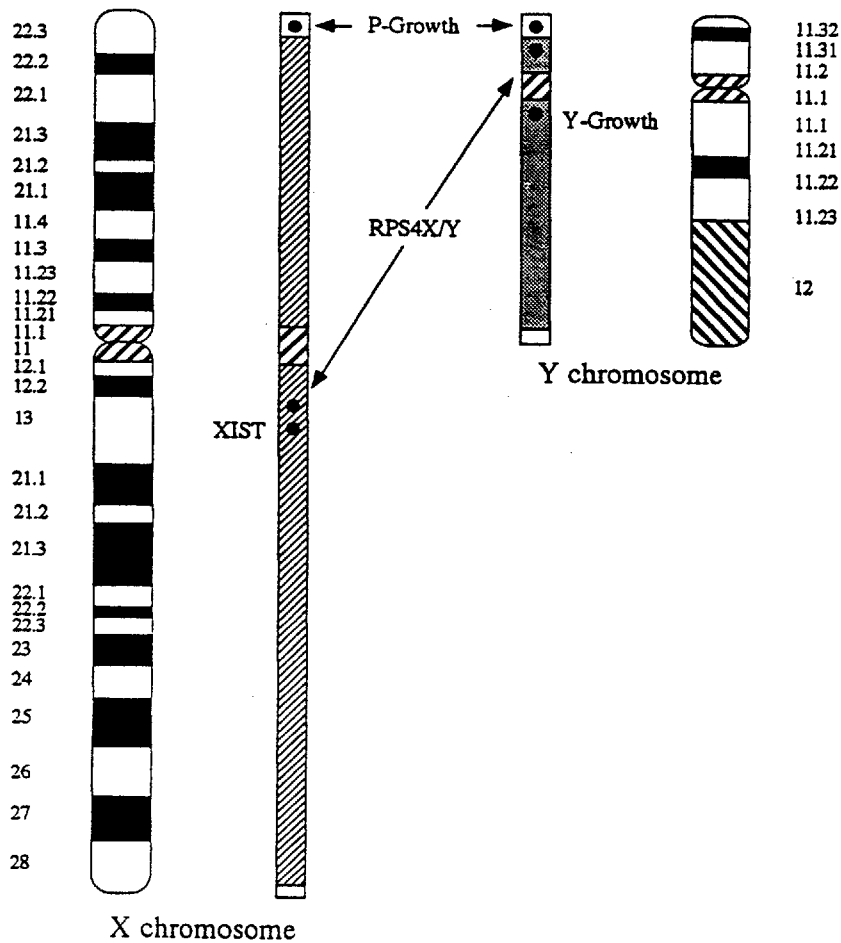


図 1

上に存在する遺伝子は、X染色体の不活化を受けないため、男女共に2コピーの活性型として存在し、性染色体異常症患者において遺伝子量効果を及ぼす。すなわち、正常男女に比し、ターナー症候群では0.5倍の遺伝子量、クラインフェルター症候群では1.5倍の遺伝子量になる。女性対

照とターナー症候群の間、男性対照とクラインフェルター症候群の間に認められる身長差は上記仮説と矛盾しない(表1)。ちなみに、性染色体異常患者の最終身長の評価においては、染色体不均衡による成長抑制効果を考慮する必要がある。

第2は、X染色体長腕近位部とY染色体短腕

表 1

| 核 型 | 最終身長 (平均±標準偏差) cm | 症例数 |
|---------|-------------------|-------|
| 47, XXY | 178.3±7.2 | 85 |
| 46, XY | 174.7±6.7 | 英国基準値 |
| 46, XX | 162.2±6.0 | 英国基準値 |
| 45, X | 143.3±6.4 | 130 |

表 2

| | Size of unpaired region | PA or streak gonad | SA or abnormal menses | Patient number |
|----------------------------|-------------------------|--------------------|-----------------------|----------------|
| 45,X | Whole X | 88% | 12% | 103 |
| 46,X,i(Xq) | Nearly whole X | 91% | 9% | 35 |
| 46,X,idic(Xq) | Nearly whole X | 80% | 20% | 10 |
| 46,X,idic(Xp) | Nearly whole X | 73% | 27% | 11 |
| 46,X,del(X)(p22.3) | Distal to (Xp22.3) | 0% | 0% | 15 |
| 46,X,del(X)(p22.2-21) | Distal to (Xp22.2-21) | 13% | 25% | 8 |
| 46,X,del(X)(p11) | Distal to (Xp11) | 50% | 45% | 40 |
| 46,X,del(X)(q13-21) | Distal to (Xq13-21) | 69% | 31% | 32 |
| 46,X,del(X)(q22-25) | Distal to (Xq22-25) | 31% | 56% | 16 |
| 46,X,del(X)(q26-28) | Distal to (Xq26-28) | 8% | 67% | 12 |
| 46,X,del(Xp)(interstitial) | Mild | 25% | 25% | 4 |
| 46,X,del(Xq)(interstitial) | Mild | 0% | 63% | 8 |
| 46,X,t(X;autosome) | Mild-moderate | 28% | 24% | 74 |
| 46,X,inv(X) | Mild | 5% | 20% | 20 |
| 46,X,Yp- | Nearly whole (X+Y) | 100% | 0% | 2 |
| 46,XY (SRY mutation) | Nearly whole (X+Y) | 100% | 0% | 31 |
| 47,XXX | Mild | 4% | 37% | 46 |

PA: Primary amenorrhea; SA: Secondary amenorrhea

遠位部の性染色体特異的領域に共有されている RPS4X と RPS4Y である (図)。RPS4X と RPS4Y は機能的に相同であることが示されている。RPS4X は X の不活化を受けず、RPS4X と RPS4Y の活性型遺伝子量は正常男女共 2 コピーである。クラインフェルター症候群では 3 コピーとなる。この RPS4X と RPS4Y がクラインフェルター症候群の病因候補遺伝子である可能性は、RPS4X が、X 染色体の構造異常を有し、クラインフェルター症候群の表現型をとる患者が共存する残存領域に存在することから、示唆される。

過剰染色体の異常行動

性染色体異常は、しばしば性腺形成不全 (gonadal dysgenesis) を合併する。Ogata はターナー症候群患者において、性腺機能不全の重症度と減数分裂時における相同染色体対合不

全の程度 (非対合部分のサイズ) の間に有意の相関が存在することを報告し、減数分裂時の相同染色体の対合不全が oocyte の減少に関係していることを示唆した (表 2)。様々な染色体異常においても、同様の機序が作動し、減数分裂中の生殖細胞に致命的効果をおよぼす可能性が高い。この機序は、クラインフェルター症候群にも該当し、精子形成過程を障害する一因と推測される。

結 論

クラインフェルター症候群の病因には不明な点が多い。しかし、擬常染色体領域に想定される成長決定遺伝子と RPS4X は有力な病因候補遺伝子であり、更なる検討を要する。

文 献

- (1) Ogata, T., Matsuo, N.: Turner syndrome and female sex chromosome aberrations:

deduction of the principal factors involved
in the development of clinical features.

Hum Genet 1995; 95:607-629

- (2) Ogata, T., Matsuo, N.: Sex chromosome
aberrations and stature : deduction of the
principal factors involved in the determi-
nation of adult height. Hum Genet 1993;
91:551-562



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: クラインフェルター症候群(47, XXY 症候群)の病因責任遺伝子は、現在不明である。X不活化を受けない遺伝子はすべて病因候補遺伝子となるが、われわれは2つの遺伝子(擬常染色体成長決定遺伝子及び RPS4X)の遺伝子量効果及び染色体対合不全の関与を検討した。