

思春期と遺伝子

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 公開日: 2017-10-03 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 並木, 幹夫 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/11335

《特集 I》第21回日本思春期学会学術集会

会長講演

思 春 期 と 遺 伝 子

第21回日本思春期学会学術集会会長
金沢大学大学院医学系研究科集学的治療学（泌尿器科学）

並 木 幹 夫

はじめに

ヒトゲノム計画によりヒトゲノムのほとんどすべての塩基配列が明らかになったいま、多くの遺伝性疾患のDNA診断が可能になった。また多くの疾患では複数の遺伝因子と環境因子がさまざまな程度に関与する多因子疾患であることもわかってきた。以上のような背景から、いまや思春期に関する多くの問題も遺伝子抜きでは語れない時代になりつつある。

本会長講演では、思春期医療と遺伝子のかかわりの現状と将来の展望について概説した。

表 1 性早熟症の病因別分類

- I 真性性早熟症
 - ① 本態性
 - ② 中枢性
 - a. 松果体腫瘍
 - b. 視床下部性
 - c. Albright 症候群
- II 仮性性早熟症
 - ① 先天性副腎皮質過形成
 - ② 精巣間細胞腫

1. 遺伝子異常に起因する疾患

思春期早発症、精巣性女性化症やXX男性など

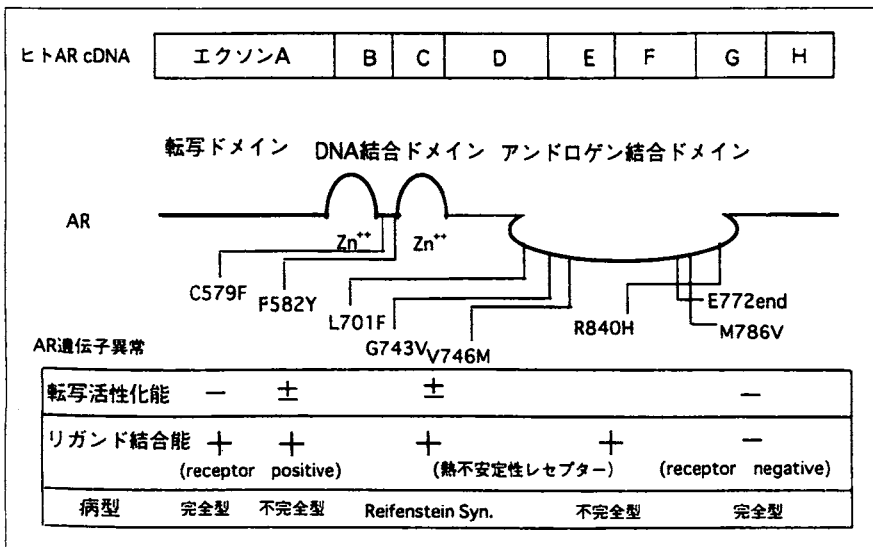


図 1 男性ホルモン受容体 (androgen receptor, AR) の構造と異常症
AR 遺伝子の異常部位により精巣性女性化症の病型が決まる。(文献 2 を改変)

表2 学童の日常摂取における脂肪の割合

・ Total Fat (% of energy)	
アメリカ	36%
日本	32%

・ コレステロール (mg)	
アメリカ	332mg
日本	231mg

表3 ヒト肥満に関連する遺伝子

遺伝子	遺伝子の存在する染色体
ACPI (acid phosphatase)	2番
GRL (glucocorticoid receptor)	5番
BF (properdin factor B)	6番
TNFA (tumor necrosis factor alfa)	6番
GLO1 (glyoxylase 1)	6番
SUR(sulfonylurea receptor, ABCC8)	11番
LEP (leptin)	7番
KEL (Kell blood group)	7番
ESD (esterase D)	13番
ADA (adenosine deaminase)	20番
PI (P blood group)	22番
MC5R (melanocortin receptor)	18番

は症例ごとに複雑な表現型を呈し、診断が容易ではないが、それらに疾患にかかわる遺伝子が明らかになっているものもあり、遺伝子診断を用いることで、確実な診断を行うことができる。

思春期早発症の病因は表1のように分類されるが、先天性副腎過形成による思春期早発症はステ

ロイド合成系の酵素である21-水酸化酵素または11β-水酸化酵素の欠損が原因で、すでに遺伝子診断が可能になっているため、そのような家系ではDNA診断により発症を予防できる。

精巢性女性化症は原発性無月経を主訴として来院することが多いが、表現型が多彩なため、診断に苦勞することもある。しかし、アンドロゲン受容体 (androgen receptor, AR) の構造と機能

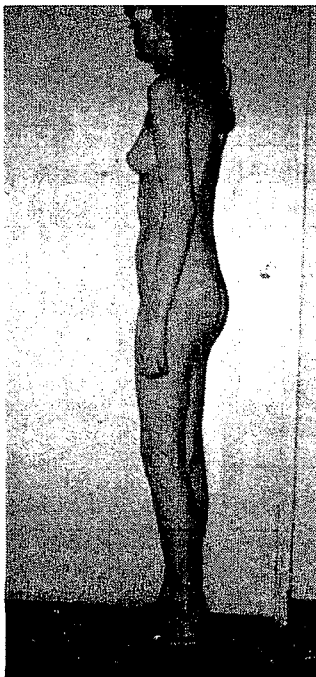


図2 精巢性女性化症完全型の全身像
表現型は女性であったが、鼠径部に精巢が存在し、染色体は46,XYであった。

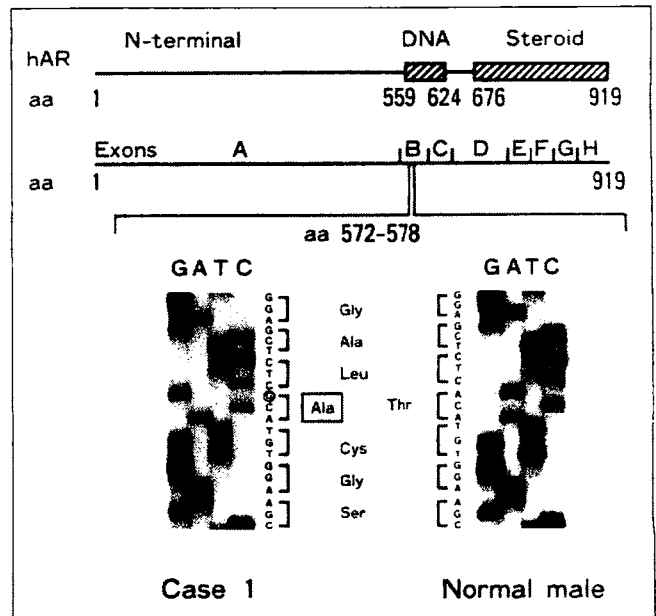


図3 精巢性女性化症のDNA診断
Case 1ではARのExon B (DNA結合領域)に点突然変異を認めた。DNA:DNA結合領域、Steroid:ステロイド結合領域。

が明らかになり、この疾患がAR遺伝子の異常に起因することが明らかになったことから(図1)^{1,2)}、DNA診断が可能になってきた。図2の症例は原発性無月経を主訴に来診した。表現型は女性型であったが、内性器である子宮を欠如し、膣は盲端に終わっていた。染色体は46,XYであり、鼠径部に精巣が存在した。この症例の末梢血DNA分析を行ったところ、ARのDNA結合領域に点突然変異を認めた(図3)。

2. 多因子疾患と思春期

糖尿病、高血圧や肥満などはいわゆる生活習慣病とされ、生活スタイルや環境因子が重要視される一方、これらの疾患に関連する遺伝子も複数存在すると考えられている。

最近、わが国でも学童の肥満が問題になってい

る。実際、学童の血清コレステロール値は、米国とまったく同様に最近上昇傾向にある(図4)³⁾。しかし、日本の学童のコレステロール摂取量は米国ほど多くない(表2)³⁾。この乖離の原因は、いわゆる体質といわれてきた遺伝子多型に起因すると考えられている。実際、肥満に関連する遺伝子は多数報告されており(表3)、将来的にはそれらの遺伝子多型に基づく食事指導が合理的であると考えられる。

高血圧もレニン-アンギオテンシン系の遺伝子多型が知られており、遺伝素因別の生活指導が合理的であろう。

インスリン依存性糖尿病は単一の遺伝子異常で発症する原因遺伝子が多く知られているが、2型糖尿病の発症には複数の遺伝因子と環境因子が関係していると考えられている(図5)。この様な

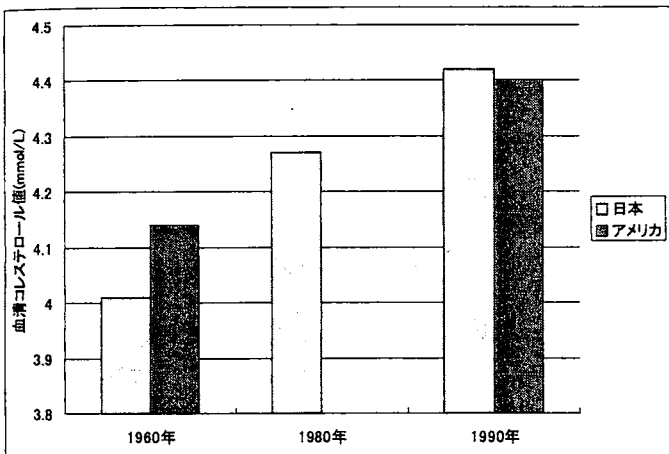
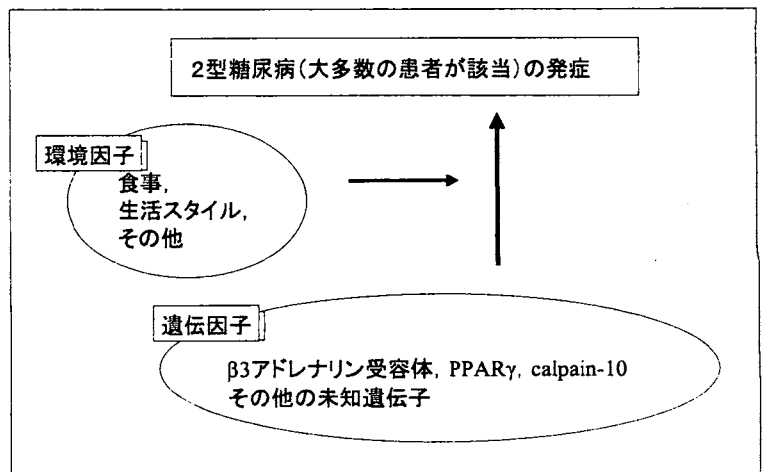


図4 日米の学童の血清コレステロール値の年次変化
日米ともに血清コレステロール値は増加している。(文献3を改変)

図5 多因子疾患としての糖尿病
2型糖尿病の発症には複数の遺伝因子と環境因子が関与している。



場合では、遺伝因子の有無によって環境因子の影響の度合いは当然異なるため、やはり遺伝素因にもとづく食事指導が合理的で考えられる。

以上述べてきたように、生活習慣病予防の観点からは、思春期からの生活、食事指導は重要であるが、従来の画一的な指導（例えば、塩分制限やカロリー制限）が必ずしも全員に必要なではない。豊かで楽しい思春期を過ごすために、遺伝子多型や一塩基多型（single nucleotide polymorphism, SNP）の同定によるオーダーメイドの生活指導のようなものが将来実現するかもしれない（図6）。

3. 問題行動と遺伝子

さて、思春期問題の最大テーマである問題行動を遺伝子でとらえることができるのであろうか？

すでに、異常行動と脳内ドーパミンとの関連が認められ、それに関連する遺伝子が注目されている。すなわち、ドーパミン受容体のサブタイプのD4型には遺伝子多型があり、繰り返し配列の多い多型ではD4受容体機能が低下し、新奇性探求心が強くなると考えられている（図7）¹¹。

また、脳内セロトニンの低下が不安を引き起こすと考えられ、セロトニントランスポーター遺伝子の5'調節領域の遺伝子多型が心配性の人とそうでない人の素因になっているという説が提唱されている。

さらに、凶暴性と精神遅延が合併する家系の研究から、これらの家系ではX染色体上のモノアミン酸化酵素Aの異常と問題行動が関連することが判明した。

そして、1993年のハマーら⁵⁾が報告した性的推

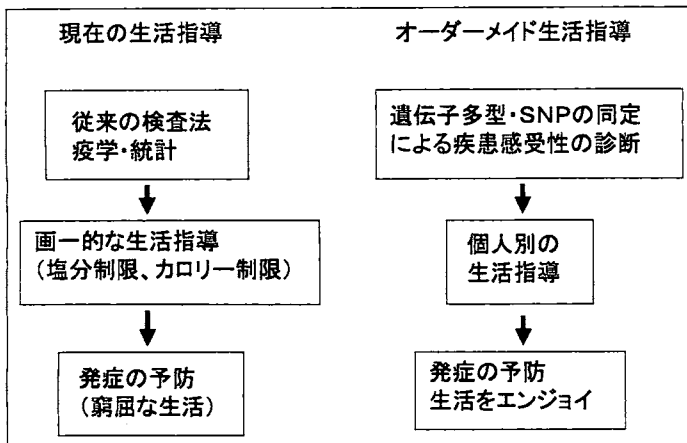
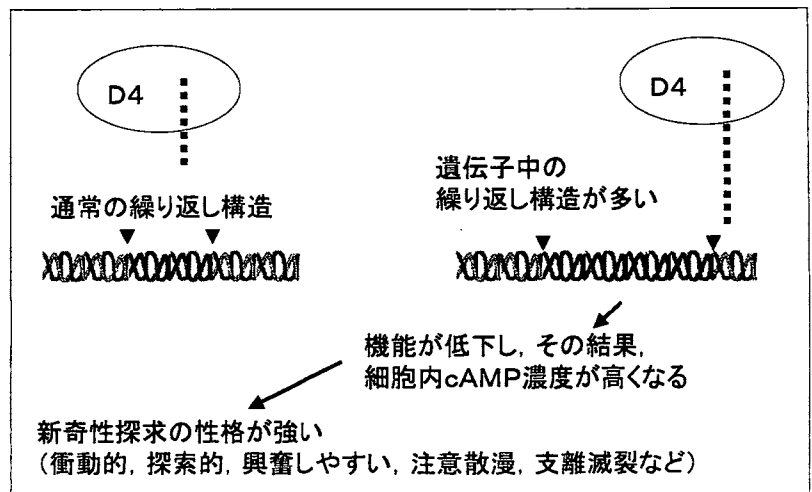


図6 思春期におけるオーダーメイド生活指導
豊かで楽しい思春期を過ごすため、遺伝子多型やSNPにより、生活指導が行われるかもしれない。

図7 ドーパミンD4受容体の遺伝子多型による性格の違い
D4受容体遺伝子中の繰り返し配列が多いと、新奇性探求の性格となる。（文献4を改変）



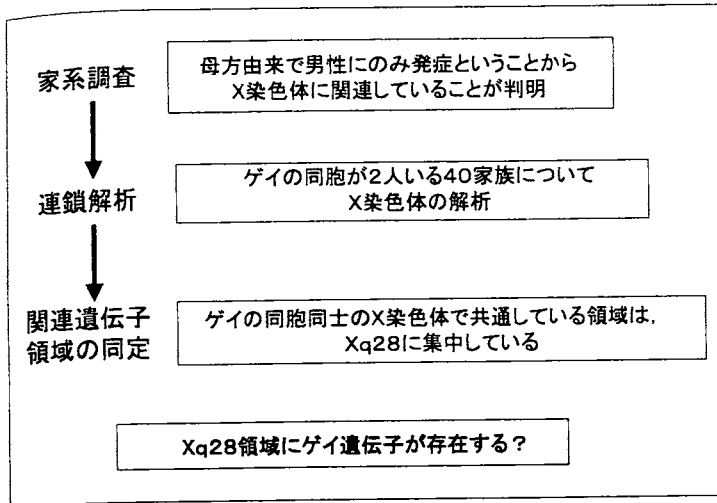


図8 男性の性的指向（いわゆるゲイ）
に関連する遺伝子領域の発見
（文献5を改変）

向（恋愛の対象として異性と同性のどちらかへ向かうかという傾向のこと）と関係する「ゲイ遺伝子」の発見は衝撃的であった。彼らはゲイの家系調査から、ゲイは母方由来で発症することからX染色体に関連すると推測し、さらにゲイの同胞が2人以上いる40家族について連鎖解析を行った。そして、ゲイの同胞同士のX染色体で共通している領域は、Xq28に集中していることを発見し、同領域にゲイ遺伝子が存在するであろうことを発表したものであった（図8）。

以上のように、従来環境因子がその成因として重要視されてきた問題行動も、遺伝子の問題としてとらえることが可能となりつつあり、個々に対するよりの確な教育、治療を行なうことができる時代が到来しつつある。

おわりに

今後は、単にゲノム、遺伝子の異常をとらえるだけでなく、遺伝子発現やその調節因子の多様性を解析するポストゲノム時代になると予想され、思春期医療においてもさらに分子生物学的な手法が必要になると予想される。

文 献

- 1) Lubern, D. B., et al. : Proc Natl Acad Sci USA, 93 : 5517-5521, 1989.
- 2) 高柳涼一, 他 : 小児内科, 30 : 1033-1037, 1098.
- 3) Couch S. C., et al. : Am J Clin Nutr, 72 (suppl) : 1266S-1274S, 2000.
- 4) Ono Y., et al. : Am J Med Genet, 74 : 501-503, 1997.
- 5) Hamer D. H., et al. : Science, 261 : 321-326, 1993.