



Title	先天性疾患・系統疾患の診断：分子遺伝学発展の前後
Author(s)	江原, 茂
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 2001, 61(1), p. 4-9
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/15814
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

先天性疾患・系統疾患の診断：分子遺伝学発展の前後

江原 茂

岩手医科大学放射線科

Diagnostic imaging in the Congenital and developmental disorders: before and after advancement of molecular genetics

Shigeru Ehara

In this review, a general approach to the congenital and genetic disorders is presented. Differentiation between deformation and malformation is practically important to triage congenital or developmental abnormalities. The disease distribution along arterial supply or sclerotome is more suggestive of developmental or acquired disorder, either in utero or in early infancy. Newly developed genetic analysis of bone dysplasia is an important subject, and this review focuses on collagen abnormalities, systemic disorders associated with neoplasms and receptor disorders. Owing to the progress of molecular genetics and gene therapy, the approach to hereditary conditions will dramatically change. Although most of these diseases are relatively uncommon, the role of diagnostic radiologist may become more important for early institution of treatment planning and estimating prognosis.

Research Code No.: 505

Key words: Bone dysplasia, Deformation, Collagen, Sclerotome

Received Sep. 5, 2000

Department of Radiology, Iwate Medical University School of Medicine

本論文は第59回日本医学放射線学会総会(2000年4月)の教育講演：骨軟部の画像診断(6. 先天性疾患・系統疾患)において、発表されたもので、日本医学放射線学会誌編集委員会より執筆依頼した。

別刷請求先

〒020-8505 盛岡市内丸 19-1
岩手医科大学放射線医学講座
江原 茂

はじめに

本題の先天性疾患とは、生下時にその原因が求められる病態にまでその定義を拡張して用いられることがあるが、厳密には生下時に存在する病変をいう。たとえば、先天性股関節脱臼は、congenital dislocation of hipがdevelopmental dysplasia of hip(DDH)に改められた。一方、系統疾患の定義は不明確であり、主要な疾患の辞書には適切な定義はない。一つ以上の臓器系や発生学的な単位に従って分布する疾患を大きく含めてこう呼んでいるように思われる。このような疾患には遺伝性や原因不明の症候群が含まれてくる。本稿では、これらへの診断のアプローチの一端を紹介する。

先天性疾患・系統疾患は稀か

先天性疾患・系統疾患を一群の疾患単位にするとその全体の頻度はかなりの数にのぼる。ただし、疾患の種類は膨大であるが、個々の疾患は比較的稀である。ちなみに、教科書にある疾患の頻度は出生児の頻度の報告から有病率の報告までさまざまになされているが、multiple epiphyseal dysplasiaは10万の出生児に9例、achondroplasiaは出生2.6万に1例、osteogenesis imperfecta type 1は人口1万5千から2万に1例、neurofibromatosis Iは人口3,000～4,000に1例、Gardner症候群は人口1.4万に1例といった程度である。それに対して、わずかに症例報告の数からその頻度を推定することしかできない疾患の種類が圧倒的に多い¹⁾。ただし、これらのうちには、画像所見で特異的なものがあり、放射線診断医の知識が十分に活用される分野である。

発生段階での形態異常の分類と鑑別

1. 発生段階での形態異常

形態発生の異常はすべて遺伝子に起因するものではない。形態発生の異常は、malformation, deformation, disruptionの三つに大きく分類される²⁾。malformationは遺伝子の異常に基づく、発生段階で運命付けられた異常である。

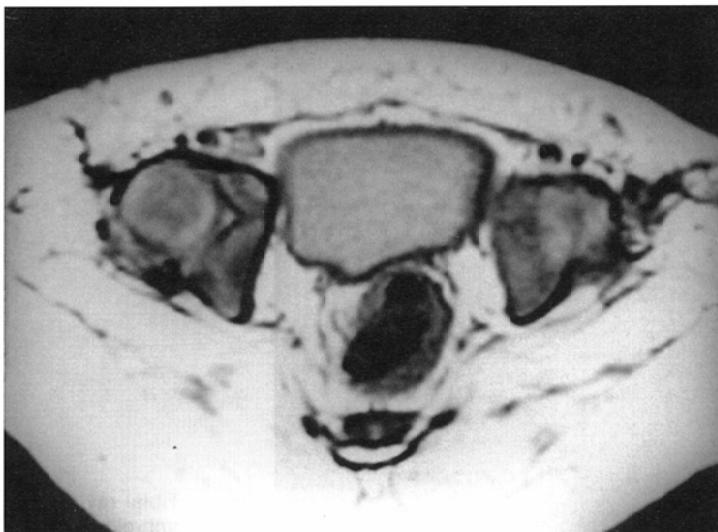


Fig. 1 Arthrogryposis multiplex congenita (1-year-old boy). Proton density weighted axial MR image of the hip reveals severe muscle atrophy of the pelvic girdle.



Fig. 2 Growth disturbance of the lower extremity 2 years after meningococcemia (4-year-old boy). AP view of the lower leg shows irregularity and cupping of the metaphyses around the knee.

それに対して、deformationとは胎児期環境によって強制された変形である。原因は多様であるが、malformationのような内的因子から派生したものと、羊水過少などによる外力によって強制されたものが含まれる。このdeformationの頻度は高く、その変形パターンは部位によって特徴があり、日常みられるDDH、先天性内反足、斜頸などの拘縮や脱臼としてみられる病態がこれに含まれる(Fig. 1)。羊水過少では肺の低形成が大きな問題となるが、足の拘縮や股関節の脱臼が問題となる。殿位や横位のような胎児の位置異常、胎児のdyskinesiaなども変形の原因となる。また、disruptionは発生途上での生育障害で、血流の途絶が大きな原因の一つとなる。臓器形成期に起こった障害は系統的な分布を呈するが、血流や臓器形成の時期に一致した分布により診断が可能である。

2. 生後の血行障害による四肢変形

血行障害は胎児期のみならず、新生児期や乳児期の初期に起こると、先天的疾患との鑑別が問題となることがある。血流に従った分布が鑑別点となる。

1) 髄膜炎菌血症：先天異常に類似した四肢の異常を来すものに、乳児期ないし幼児期早期に起こった髄膜炎菌による汎発性血管内凝固症候群(DIC)が知られている。四肢の変形・成長障害の原因是、成長板の血流障害による管状骨の軟骨内骨化の障害であり、成長板中央部での成長障害と骨幹端の変形を来す³⁾(Fig. 2)。通常は両側性で、比較的左右対称になる。成長が終了した時期の発症では骨壊死の所見が主体となる。

2) 新生児・幼児期での動脈へのカニュレーション：幼児や新生児期での四肢動脈へのカニュレーションは動脈の内壁を損傷し、閉塞を来すことによって成長障害の原因となることがある⁴⁾。ただし、多くの場合は側副血行が発達し成長障害に終わることは稀であると考えられている。

3. sclerotomeに従って分布する病変

骨格に分布する神経に沿った病変の分布は、血流の問題と同様に異常が発生段階で発生したか運命付けられたことを表している。sclerotomeに沿って分布する異常は血流に沿った異常と同様に取り扱うことができる。

1) 四肢のsclerotomeに沿う形成異常：thalidomide-induced dysmeliaを用いた検討により、sclerotomeに従った発育の停止のパターンが分析された⁵⁾。その原則は自然発症例においても通用する。radial ray dysplasiaは上肢のC6、あるいはそれに加えてC5の発育停止であり(Fig. 3)、またtibial ray dysplasiaは下肢のL4、あるいはそれに加えてL3の発育停止である(Fig. 4)。

2) melorheostosis：osteopoikilosisやosteopathia striataと同様の骨硬化性疾患に分類されているが、sclerotomeに従って分布する骨皮質中心の線状の骨増殖であり、異常の分布に沿った疼痛を訴えることが多い⁶⁾。osteopoikilosisやosteopathia striataを合併したり(mixed sclerosing bone dysplasia)、皮膚変化や線維組織の増殖やdesmoidのような軟部組織病変を随伴する(Fig. 5)。その分布よりacquired postnatal sensory neuropathyの一形態ではないかと考えられている。

分子遺伝学の発展と遺伝疾患の再分類

1. はじめに

Sprangerはfamily of bone dysplasiaとして、その形態から、achondroplasia群、spondyloepiphyseal dysplasia



Fig. 3 Radial ray dysplasia (1-year-old girl). Mid and distal shaft of the radius is deficient, and the ulna is short and bowed. Thumb (not shown) is hypoplastic. This corresponds to the defect of the distal 6th cervical sclerotome.



Fig. 4 Tibial ray dysplasia (8-month-old boy). Distal half of the tibia is deficient, and the fibula is hypertrophic. This corresponds to the defect of the 4th lumbar sclerotome. Foot is dislocated medially, and only lateral 3 metatarsals are present.



Fig. 5 Melorheostosis (14-year-old girl). Sclerotic foci in the capitate, the lunate, the hamate, and the middle and ring fingers. Flexion contracture of the middle and ring fingers is associated. The distribution of the abnormality is the 7th cervical sclerotome.

congenita (SEDC)群, Kniest dysplasia群, metatropic dysplasia群, asphyxiating thoracic dysplasia(ATD)及びshort rib polydactyly syndrome(SRPS)type I, Ellis-van Creveld syndrome及びSRPS type II, Larsen syndrome及びotopalatodigital syndrome, diastrophic dysplasia群に分類している。このような形態と遺伝様式から分類されたfamily of bone dysplasia自体は正しいものの、形態異常の肉眼的分類の問題点は、客観的指標に乏しく経験に頼らざるを得ない点にある。しかも形態的異常の表現は画一的であり、特異的といえる変化に乏しいものが多い。また年齢による表現型の変異や、病変の数の多さから、X線所見による形態的変化の分類は一部の経験に富む放射線科医並びに小児科医の手のなかにあったといえる。

遺伝子解析による遺伝病の登録は近年急速に増加し、1998年で1万を越えた。遺伝性骨形成異常においても、最近の分子遺伝学の知見を含めた再分類の必要性が生じている。骨疾患に関しては、骨格系調節因子と遺伝子との関連についての研究が進められている。骨格系調整因子にかかわる遺伝子と骨病変との関連については、副甲状腺ホルモンやその類似ペプチドPTH/PTHRP receptorとmetaphyseal chondrodysplasia(Jensen), Gsα geneとpseudohypopara-thyroidismやMcCune-Albright syndrome, Cbfa1とcleidocranial dysplasia, FGFR-3とachondroplasia, PHEX geneとX-linked hypophosphatemic ricketsなどが挙げ

られている。

本稿では、これらのうちコラーゲンの遺伝的異常に基づく骨形成異常、腫瘍性病変を伴う疾患群、レセプター異常に関する若干触れるにとどめる。

2. コラーゲン異常による骨形成異常

1) I型コラーゲンの異常

コラーゲン分子は三重ラセンであり、これらはグリシン結合しているためこの部の異常で分子の著しい形態異常を生ずる。I型コラーゲンは骨を構成する主要な要素であり、



Fig. 6 Osteogenesis imperfecta (15-year-old boy). Recurrent fracture of the proximal femoral shaft after healing of the midshaft fracture.

その異常によって骨に重大な障害をもたらす。I型コラーゲンは2本の $\alpha 1$ 鎖と1本の $\alpha 2$ 鎖からなり、 $\alpha 1$ 鎖をコードする遺伝子がCOL1A1で第17染色体上にあり、 $\alpha 2$ 鎖をコードする遺伝子が第7染色体上にあるCOL1A2である。その病変の代表がosteogenesis imperfecta(OI)である。

OIは骨の脆弱性による骨折の多発とそれに関連したI型コラーゲンの異常を主体とする病態である(Fig. 6)。現在ではOIはほとんどすべてで、COL1A1ないしCOL1A2のI型コラーゲン遺伝子の異常によるものであることが知られている。かつては重症型で新生児期に明らかになったり致死的となるcongenita typeと軽症型で新生児以降発症するtarda typeとに分類していたが、Sillenceは臨床症状と遺伝様式により四つの型に分類している。このうち、II型は周産期に致死的となる重症型であり、またIII型も出生時に著しい変形を伴っている重症ないし中等症型である。これらはいずれもコラーゲン分子が三重ラセンを形成しているグリシン残基の変異によるものと考えられている。I型コラーゲン遺伝子の異常とI型コラーゲンの異常との関連はOIにおいては、200種類にも及ぶとされている⁷⁾。

2) type II collagenopathy

II型コラーゲンは関節軟骨、脊椎、眼などを構成するコラーゲンであり、その障害では軟骨内骨化の異常により骨形成不全を来す。II型コラーゲンは3本の $\alpha 1$ (II)鎖からなる。一つのII型コラーゲン分子に異常があると(mutant鎖)，正常の三重ラセンが形成されず分解されやすい(protein suicide)。一対の対立遺伝子の一つに異常が生じると、三重ラセンを形成するII型コラーゲンがすべて正常な



Fig. 7 Spondyloepiphyseal dysplasia congenita (13-year-old boy). Sagittal T2-weighted MR image shows severe platyspondyly. Spinal canal at C1-2 level is narrowed, and bright signal in the spinal cord is suggestive of injury.

もので構成される確率は1/8に過ぎず、残りの7/8は異常なコラーゲンになる。

現在II型コラーゲンの遺伝子COL2A1の異常とコラーゲンを構成するアミノ酸配列の異常が明らかにされており、その障害の程度との相関が可能である。今までに報告されている異常は、点突然変異によるミスセンス変異であり、I型コラーゲン病と同じく、グリシンが置換されたものが多い⁸⁾。これによるII型コラーゲンの異常にはspondyloepiphyseal dysplasia congenita(SEDc; achondrogenesis type II, hypochondrogenesisを含む)群とKniest-Stickler dysplasiaの群(Kniest dysplasia, Stickler dysplasiaなど)が含まれる。

このうちSEDCは、樽状胸、脊椎は高度扁平椎、と西洋梨変形、骨盤では恥骨の骨化遅延、四肢では骨端の骨化遅延を来す重度の形成異常であり(Fig. 7)、Kniest dysplasiaは上顎低形成、ベル型胸郭、脊椎では中等度扁平椎や前方凸の楔状変形、骨盤ではtrefoil型変形、四肢では大腿骨頭骨化遅延や骨幹端膨隆(ダンベル型変形)(Fig. 8)を見る。後者はSEDCに比べれば軽症型である。一般的にC末端に近い変異ほど重症となるが、SEDCの異常はKniest dysplasiaやStickler dysplasiaよりはC末端に近い。

3) achondroplasia

achondroplasiaは頻度の高い形成異常で、頭蓋では前頭部隆起、大後頭孔の狭小化、胸部では短い肋骨、脊椎では短い椎弓、脊柱管狭窄、骨盤では坐骨切痕の狭小化、腸骨低形成、臼蓋の偏平化、四肢では短い管状骨と骨幹端杯状変形が特徴である。achondroplasia familyにはachondroplasia, hypochondroplasia, thanatophoric dysplasiaがある。

achondroplasia familyは当初II型コラーゲンとの関連が示唆されたが、その原因はFGFR-3(fibroblast growth factor



Fig. 8 Kniest dysplasia (6-year-old boy). Dumbbell shaped proximal tibia is characteristic of this dysplasia.



Fig. 9 Neurofibromatosis I (17-year-old boy). Coronal T2-weighted MR image reveals masses of bright signal in all of the nerve roots and the lateral aspect of the neck.

receptor-3)の点突然変異であることが判明している。ただしこの遺伝子の異常から発症へ至る経過は不明である。achondroplasiaはきわめて均一なグループであり、特定の点突然変異でその大部分が説明される⁹⁾。

3. 骨・軟部の腫瘍性疾患を合併した遺伝疾患

腫瘍や過誤腫と骨形成異常の混在は特徴的な一群の症候群をなしている。たとえば、neurofibromatosis type IやGardner症候群、Mazabroud症候群(線維性骨異形成と軟部組織の粘液腫の合併)などがそれである。これらは何らかの遺伝との関連が考えられるものが少なくないので、腫瘍も含めた系統的疾患を取り扱う場合には、骨形成異常との関連を常に念頭におかなければならぬ。遺伝子の異常と腫瘍の発生機構との間には解決しなければならない点が少くないが、やがて遺伝子治療が可能になることが期待される。代表例を挙げる。

1) Neurofibromatosis(NF-I) : neurofibromatosisは類似する神経・皮膚症候からなる数種の疾患群であるが、その大部分は全身性の神経線維腫と皮膚変化からなるI型(Fig. 9)と中枢神経の腫瘍性病変を主体とするII型である。NF1遺伝子は17q11.2に存在する巨大な遺伝子であることが知られている。この遺伝子が作るタンパクはneurofibrominと呼ばれている。これはGTPase activating protein(GAP)を活性化させることにより、癌遺伝子産物であるrasタンパクの活性を抑えて、増殖と分化に関与している。NF-I患者ではNF1 geneの欠失、転座、点突然変異などの各種の変化がみられることが知られている。今日では遺伝子と腫瘍発現の機構や中枢神経の障害との関連が詳細に検討されるようになっ

てきている¹⁰⁾。

2) McCune-Albright症候群：これは多骨性線維性骨異形成症、皮膚の色素沈着、思春期早発症を主徴とする症候群である(Fig. 10)。これはGsタンパクαサブユニットの点突然変異によるものと考えられている。Gsαの異常を有する細胞はIL-6を過剰に産生することから骨吸収に関与していると推定される。またGsαの異常によりcAMPの産生の増大を介してc-fosが増加し、それによって骨髄の線維化が進行するといわれる¹¹⁾。本症と低リンくる病との関連が示唆されているが、解決すべき問題が多い。

4. 骨代謝レセプターの疾患とインプリンティング病

骨代謝異常では各種のレセプターの異常が報告されているが、これは遺伝子の異常に結びついている。このような遺伝子の異常と結びついた骨代謝レセプターの障害には、PTH/PTHRP受容体とmetaphyseal chondrodysplasia JensenやBloomstrand chondrodysplasia、Vitamin D receptorとvitamin D dependent rickets type IIなどが挙げられている。当初レセプター障害の代表と考えられていたpseudohypoparathyroidism、pseudopseudohypoparathyroidismはGsα遺伝子に関連したインプリンティング(ゲノム刷り込み：遺伝子発現の抑制)病であることが知られている¹²⁾。

pseudohypoparathyroidismには、Ellsworth-Howard試験に反応してcAMPの上昇を来たしAlbright hereditary osteodystrophy (AHO: 短軀、肥満、短指症)を伴わないIa型(Fig. 11)、AHOを伴わないIb型、AHOのみのpseudopseudo hypoparathyroidismの3型がある。そのうち、Ia型とpseudopseudohypoparathyroidismは同一家系に存在し、とも



Fig. 10 McCune-Albright syndrome (6-year-old girl with precocious puberty). Coronal T1-weighted MR image demonstrates low signal intensity lesions in the shaft of the bilateral femora and right acetabulum. An expansive change is evident in the right femoral shaft.

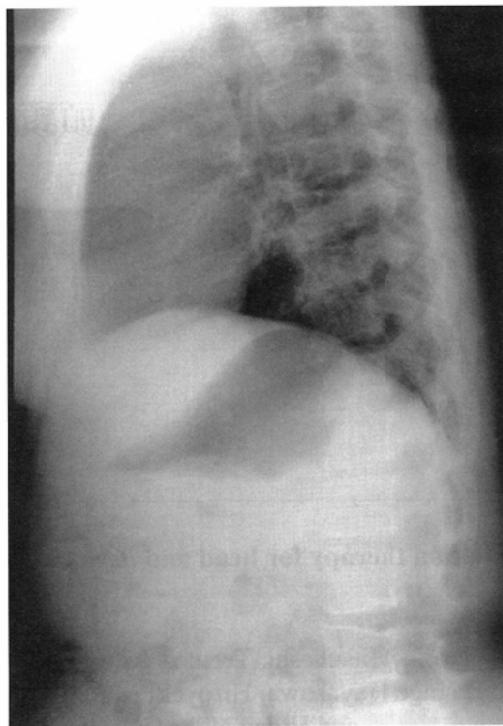


Fig. 11 Albright hereditary osteodystrophy (33-year-old women with pseudohypoparathyroidism). Short stature and obesity is evident on this lateral view of the thoracolumbar vertebrae. Spondylotic change is associated.

にGs α が低下している。Ibでは低下はない。Gs α は母側からの遺伝では代謝異常を発現しIa型となるが、父側からでは発現されずにpseudopseudohypoparathyroidismとしてAHOのみ発現されることになる。これがpaternal imprintingである。Gs α 領域の遺伝子とインプリントングとの関連がやがて明らかにされることが期待される。

おわりに

遺伝子診断はもはや現実のものとなり、骨格系の系統疾患への臨床的応用から、画像診断はそのスクリーニングとしての役割に変わろうとしている。また遺伝子治療が行われるようになると、実際的な診断の重要性自体は以前にも増してくる。骨系統疾患の頻度は低いためその進歩は他の遺伝性疾患に比べて緩徐ではあるが、骨系統疾患についての考え方も次第に変わろうとしている。それとともに放射線診断医の役割もまた変わろうとしている。

文 献

- 1) Taybi H, Lachman RS: Radiology of syndromes, metabolic disorders, and skeletal dysplasias. 4th ed. 1996, Mosby-Year Book, St. Louis
- 2) Graham JM: Smith's recognizable patterns of human deformation, 2nd ed. 1-3, 1988, WB. Saunders, Philadelphia
- 3) Grogan DP, Love SM, Ogden JA, et al: Chondro-osseous growth abnormalities after meningococcemia. J Bone Joint Surg 71A: 920-928, 1989
- 4) Macnicol MF, Anagnostopoulos A: Arrest of the growth plate after arterial cannulation in infancy. J Bone Joint Surg 82B: 172-175, 2000
- 5) McCredie J, Willert HG: Longitudinal limb deficiencies and the sclerotomes. J Bone Joint Surg 81B: 9-23, 1999
- 6) Murray RO, McCredie J: Melorheostosis and the sclerotomes: a radiological correlation. Skeletal Radiol 4: 57-71, 1979
- 7) Dawson PA, Mariani JC: Osteogenesis imperfecta. (In) Econs MJ ed: The genetics of osteoporosis and Metabolic bone disease, 75-93, 2000, Humana Press, Totowa
- 8) 池川志郎：先天性脊椎骨端異形成症およびその関連疾患—type II collagenopathy. 高岡邦夫, 中村裕輔 編：整形外科疾患からみた分子生物学, 54-61, 1998, 南江堂, 東京
- 9) 池川志郎：軟骨無形成症. 高岡邦夫, 中村裕輔 編：整形外科疾患からみた分子生物学, 49-53, 1998, 南江堂, 東京
- 10) Gutman DH: Recent insights into neurofibromatosis type 1. Arch Neurol 55: 778-780, 1998
- 11) Weinstein LS: Fibrous dysplasia and McCune-Albright syndrome. (In) Econs MJ ed: The genetics of osteoporosis and Metabolic bone disease, 75-93, 2000, Humana Press, Totowa
- 12) 越山裕行：Gs α 遺伝子の不活性化変異と偽性副甲状腺機能低下症. 医学のあゆみ 192: 658-661, 2000