

1 | 遺伝のしくみ

1 概念・定義

遺伝とは、遺伝子とは、遺伝学とは

「遺伝 (hereditary)」とは、生殖行動によって親から子に形質が伝わることをさす。その情報伝達に用いられるのが「遺伝子 (gene)」である。ヒトの場合は、父・母から半分ずつの遺伝情報をそれぞれ精子と卵子に入れて子に与える。これらは「配偶子 (gamete)」と呼ばれる。配偶子は母の胎内で受精して受精卵となり、その後分裂を繰り返し、約37兆個まで細胞が増えてヒトの形態になると出生する。それぞれの細胞が生体内でどのような役割を持つかは遺伝子が決めることになる。「ゲノム (genome)」とは、生命に存在するDNA (deoxyribonucleic acid; デオキシリボ核酸) 上の全遺伝情報のことである。染色体を構成するDNAには多くの遺伝子が存在する。ミトコンドリアDNAにも遺伝子が存在するが、ミトコンドリアDNAは原則として母系遺伝である。

「遺伝学 (genetics)」は、遺伝に関する学術領域である。上述のように、形質は親から子に伝わるのが原則であるが(継承)、遺伝子は頻回に変化を起こすため両親とは異なる遺伝子を受け継ぐことがあり、これを「変異 (mutation)」あるいは「多様性 (variation)」と呼ぶ。したがって、遺伝学とは「継承と多様性を学ぶ学問」と言える。

以下、断りのない場合は、ヒト染色体・遺伝子について記す。

2 歴史(表1)

遺伝学の歴史

近代遺伝学は、1866年にMendelによって発表されたメンデルの法則によって始まったとされている。メンデルの法則は「分離の法則」「独立の法則」「優性の法則」から成り立っている。メンデルの法則に当てはまらない現象も存在するが、現在でもメンデル

表1 ● 遺伝学の歴史

1866年	メンデルの法則の発表 (Mendel)
1869年	核酸 (DNA) の発見 (Miescher)
1900年	メンデルの法則の再発見 (de Vriesら)
1902年	染色体説の提唱 (Sutton)
1940年代	トランスポゾンの発見 (McClintock)
1953年	DNA二重らせん構造の発見 (WatsonとCrick)
1956年	ヒト染色体数の決定 (TjioとLevan)
1958年	セントラル・ドグマの提唱 (Crick)
1961年	遺伝暗号 (コドン) の解読 (Nirenbergら)
1970年代	DNAシークエンシング法の開発 (SangerとGilbert)
1983年	ポリメラーゼ連鎖反応 (PCR) 法の開発 (Mullis)
1987年	自動DNAシークエンサーの発売
2003年	ヒトゲノムプロジェクト完了
2000年代～	次世代シークエンサーの発表・臨床応用

の法則は遺伝学を理解する上できわめて重要である。メンデルの法則は、発表後しばらく日の目を見ることがなかったが、1900年にde Vriesらによって再発見された。その後、遺伝学の発展は、染色体説の提唱(1902年)、DNA二重らせん構造の発見(1953年)、PCR法の開発(1983年)などと続く。2003年にはヒトゲノムプロジェクトが完了し、ヒトDNAの全配列が解読された。ヒトゲノムプロジェクトは13年の月日と約3000億円の費用を要したが、2000年代に開発された次世代シークエンサーによって、現在では約1日、費用も1000ドル以下でのヒト全ゲノム解析が可能となっている。このように遺伝学は急速に発展しており、これを医学に応用しようとするのが遺伝医学である。

3 染色体の構造と減数分裂

染色体の構造

細胞核に存在する染色体は、遺伝子を別の細胞あるいは親から子へ渡す担体である(図1)。生殖細胞系列の場合、父・母それぞれから染色体を23本ずつ子に渡すことが基本である。そのため、通常ヒトは46本の染色体を持つ。このうち44本は常染色体、2本は性染色体である。23本の染色体を1セット(一倍体)とするため、ヒトは二倍体であると表現される。

染色体の基本構造はDNAとそれを支持するヒストンタンパクで、この複合体をクロマチン(chromatin)と呼ぶ。ヒトの細胞内にあるDNAは約3.1Gb、長さにして約1m(1ゲノム当たり)である。この長大なDNAは相補鎖とともに存在することで安定している。さらに二重らせん構造をとることできわめて整然とした形で細胞内に収められている。DNAの基本構造はヌクレオチドと呼ばれ、リン酸と糖と塩基から成り立っ

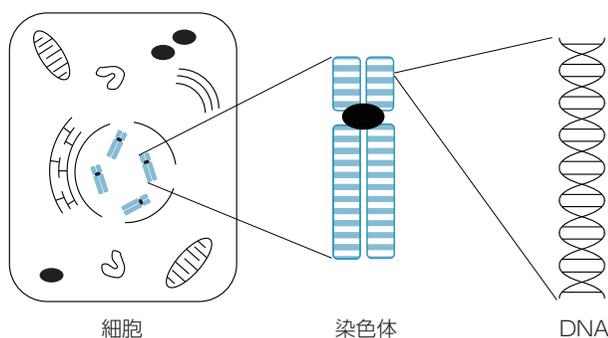


図1 ●細胞・染色体・DNA

ている。DNAを構成する塩基は4種類で、アデニン(A)、グアニン(G)、シトシン(C)、チミン(T)である。このうちアデニンとグアニン(A-G)、シトシンとチミン(C-T)が対をなして相補鎖を作る。DNAは適宜伸び縮みをして遺伝子の発現を制御している。ヒストンにはヒストンテイルがあり、そのヒストンテイルが様々な修飾を受けることなどで遺伝子の発現を制御している。

1990年から開始されたヒトゲノムプロジェクトによりDNAの全配列が解読され、タンパクをコードする遺伝子の数は約2万~3万であると考えられた¹⁾。遺伝子と呼ばれる領域は、全DNAのわずかに1~2%で、その他の領域にはnon-coding RNA(ncRNA)やレトロトランスポゾンが存在するが、これらの生体内での役割はいまだ十分には解明されていない。

減数分裂(図2)

遺伝情報を子に伝えるために、ヒトの遺伝情報を配偶子にのせる必要がある。体細胞の二倍体から配偶子の一倍体を形成するため、減数分裂(meiosis)と呼ばれる現象がみられる。減数分裂は第一減数分裂と第二減数分裂に分かれ、第一減数分裂前には2本の相同染色体がそれぞれ複製される。第一減数分裂では相同染色体が分離し、第二減数分裂では姉妹染色体が分離して1本ずつの染色体が配偶子に収められる。第一減数分裂期には相同染色体間での交叉と組み換えが起こる。これも多様性の源となる。この減数分裂の異常により(染色体不分離)、ダウン(Down)症候群(21トリソミー)やクラインフェルター(Klinefelter)症候群(47,XXY)などの染色体異常が発生することがある。

4 遺伝子の構造と発現

DNA上の遺伝子は、プロモーター、エクソン(exon)、イントロン(intron)といった構造をとる(図3)。エクソンは翻訳される領域のことであるが、5'端と3'端には翻訳されない領域があり、それぞれ5'UTR(untranslated region)、3'UTRと呼ばれ

1 | 下垂体性，視床下部性(中枢性) 甲状腺機能低下症

① IGSF1 異常症

1 概念・定義

IGSF1 (immunoglobulin superfamily member 1) 異常症は，先天性の中枢性甲状腺機能低下症を引き起こす。IGSF1はX染色体上に存在し，X染色体劣性遺伝形式をとる。中枢性甲状腺機能低下症に加え，巨大精巢，プロラクチン分泌低下，思春期遅発，肥満，注意欠如・多動症などを伴うことがある。甲状腺機能低下と臨床症状の程度は，軽症から重症まで存在する。

2 歴史

中枢性先天性甲状腺機能低下症の原因として，2012年にオランダのグループによりIGSF1異常症が最初に報告された¹⁾。わが国では，2013年に中村らにより報告された^{2, 3)}。

IGSF1は，歴史的にはインヒビンAのコレセプターとして同定されたため，最初にInhibin binding protein (InhBP)と命名された⁴⁾。その2年前にIGSF1のcDNAがクローニングされていたが，そのコードするタンパクがInhBPと一致していることが判明した。このmRNAはラットの下垂体に豊富に発現しており，下垂体ゴナドトロフでインヒビンレセプターのコレセプターとして働き，アクチビンの作用を阻害すると推定された。しかし，*Igsf1*のノックアウトマウスでは，FSHレベル，生殖能力とも正常であった⁴⁾。また，マウス下垂体ゴナドトロフには*Igsf1*は発現していないことが明らかになり，その役割は不明であった⁴⁾。しかし，IGSF1異常が中枢性先天性甲状腺機能低下症の原因であることが判明し，IGSF1の視床下部 下垂体 甲状腺軸における働きが注目されるようになった。

3 疫学

長崎らの調査では、中枢性先天性甲状腺機能低下症の頻度は3万人に1人とされ⁵⁾、IGSF1異常症の頻度は5万人に1人と推定されている⁵⁾。中枢性先天性甲状腺機能低下症の中ではIGSF1異常症の頻度が最も高い。本症はX染色体潜性遺伝形式をとる。従来、中枢性先天性甲状腺機能低下症は男児に多いことが報告されており、これはIGSF1異常症の頻度が高いことにより説明できる。また女性でも、X染色体の不活性化の割合によっては甲状腺ホルモンの低値を示す症例が報告されている⁶⁾。

4 病因 (図1)

IGSF1異常症は、X染色体長腕26.1上に存在する*IGSF1*の欠損あるいは変異によって発症する。図1に、報告されている欠損、変異をまとめた。変異のホットスポットは特に存在しないが、変異はほとんどC末に存在する。ミスセンス変異は機能解析により、IGSF1タンパクの成熟障害を起し、細胞膜への移動が障害される機能喪失型と推定されている。

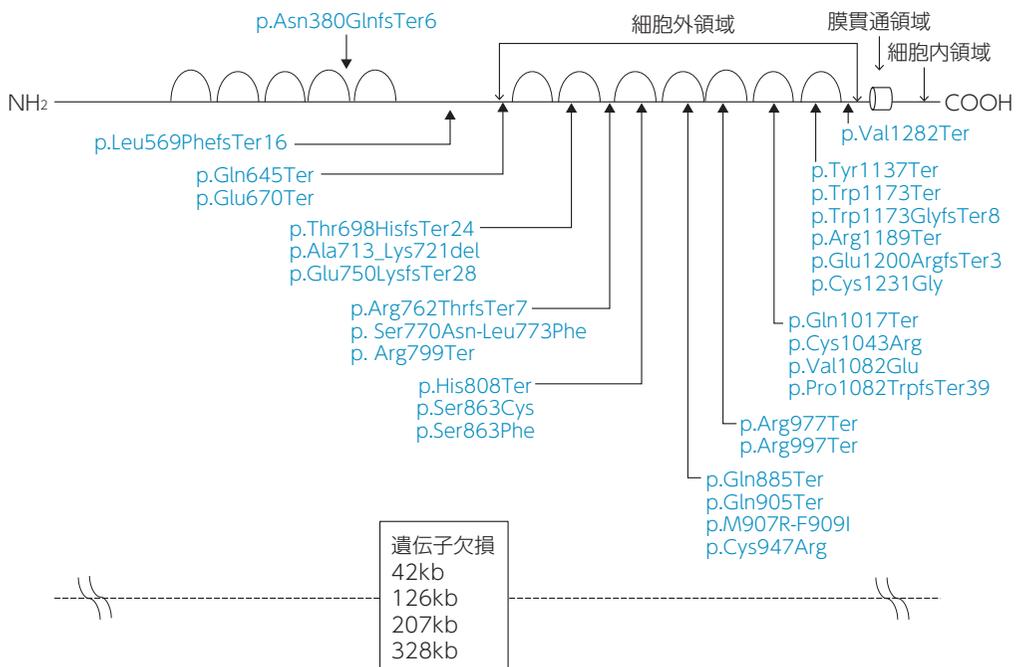


図1 ● *IGSF1* における欠損と変異

5

病態

IGSF1は、12個のIgドメイン、膜貫通部分、短いC末端を有する(図1)。最終的にはN末が切断され、7個のIgドメインが細胞膜外に、短いC末端が細胞質内に発現する⁴⁾。マウス*Igsf1* mRNAは、ラトケ嚢、下垂体、視床下部、精巣に発現する⁴⁾。また、脳内、膵臓などにも発現が認められる⁴⁾。

マウスの詳細な検討では、視床下部のTrhニューロンには*Igsf1*は発現していないが、下垂体サイロトロフに*Igsf1*は発現していることが示されている。*Igsf1*ノックアウトマウスの血液では、 T_3 とTSHはやや低値を示す。また視床下部での*Trh* mRNAの発現は亢進しているが、下垂体での*Tshb* mRNAの発現増加は認められない。さらにTrh受容体*Trhr1*のmRNAの発現が低下していることが明らかにされた。以上から、*Igsf1*ノックアウトマウスでは中枢性の甲状腺機能低下症を起こすが、Trhの*Trhr1*を介したシグナル伝達異常が中枢性甲状腺機能低下症の要因と推定される。しかし、どのようにIGSF1がTRH-TRHRのシグナル伝達に関与するかは、現在のところ不明である。また、巨大精巣、思春期の遅発も本症の特徴であるが、その病態についても解明されていない。

6

診断

IGSF1異常症の臨床的特徴を表1に示した。また、自験例を表2にまとめた^{2, 3, 7-9)}。中枢性甲状腺機能低下症の症状として、乳児、幼児期では黄疸遷延、体重増加不良、便秘が挙げられる。小児、学童期では、便秘に加え、低身長が診断の契機になることがある。また、表2に示したように、TSHとFT₄の同時測定による新生児マススクリーニング(NBS)を行っている地域では、NBSで発見されることがある。

本症で特徴的なのは、表1にも示したが、成人期での精巣腫大が約80%の患者に認められることである⁶⁾。また、思春期は遅発傾向である。成人期での精巣機能は、テストステロンが一般成人男性に比較し、低値と報告されているが、生殖能力は正常である⁶⁾。

出生体重は大きく(表2)、小児期、成人期を通じて、適切な甲状腺ホルモン治療でも肥満を呈することが多い⁵⁾。精神運動発達面でも、適切かつ早期に治療を行っている場

表1 ● IGSF1異常症の臨床的特徴

臨床像	頻度(%)
甲状腺機能低下症	100
巨大精巣	80
注意欠如・多動症	65
BMI増加(小児)	30
BMI増加(成人)	75
プロラクチン分泌不全	60
成長ホルモン分泌不全(小児)	10

BMI:body mass index

IGSF1 異常症

現在22歳の男性。正常分娩で3528gにて出生した。家族歴に甲状腺疾患はなし。生後5日目の新生児マススクリーニングでTSH 1.7mU/L, FT₄ 0.74ng/dLのため、生後16日目に再採血を行った。この結果でもTSH 0.6mU/L, FT₄ 0.51ng/dLであり、生後18日目に精査受診となった。血清での検査では、TSH 1.76mU/L, FT₄ 0.76ng/dL, 軽度黄疸を認めた。中枢性先天性甲状腺機能低下症と診断、レボチロキシン (LT₄) の投与を開始した。6歳で病型診断を行ったが、甲状腺シンチグラフィでは甲状腺は正常に描出された。TRH負荷試験では、TSH, PRLは低反応を示した(表①)。頭部MRIでは、視床下部-下垂体領域は正常であった。その後、レボチロキシン投与を継続したが、思春期は遅発傾向で、14歳よりLHの上昇を認め、17歳までに二次性徴は完成した。21歳で精巣容量は右が15mL, 左は12mL(平均17mL), 血清テストステロンは780ng/dLであった。この症例ではIGSF1の1塩基の挿入を認め、早期ストップコドンを導入する変異が同定された(p.Pro1082ThrfsTer39)。

表①

時間(分)	0	15	30	60	90	120
TSH (mU/L)	2.45	4.90	5.17	4.28	3.10	2.55
PRL (ng/mL)	0.25	0.77	1.18	0.67	0.62	0.40

文 献

- ▶ Tajima T, et al:A novel mutation of *IGSF1* in a Japanese patient of congenital central hypothyroidism without macroorchidism. *Endocr J.* 2013;60(2):245-249.

田島敏広

症例 2

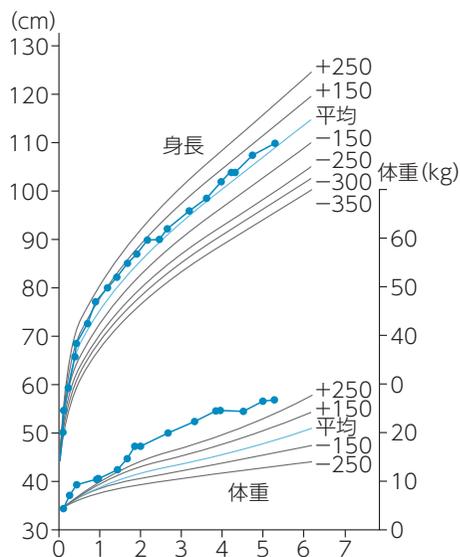
IGSF1 異常症

生後5日の新生児。主訴は、哺乳不良、腹部膨満、低体温、黄疸で、新生児集中治療室に入院となった。在胎37週0日に誘発分娩で出生。体重3555gでlarge for gestational ageであった。また、家族歴で4歳の兄が精神運動発達遅れのフォロー中であった。

初診時に体重3020g(出生時から15%減少)、巨舌を認めたが、甲状腺腫は認めなかった。大腿骨遠位端骨端核の出現はなく、血液検査で、TSH 1.10mU/L、FT₃ 1.09pg/mL、FT₄ 0.31ng/dL、総ビリルビン19.85mg/dL、直接ビリルビン1.01mg/dLであった。頭部MRIは正常であった。中枢性甲状腺機能低下症と診断し、レボチロキシン(LT₄)投与を開始した。

また、黄疸に対しては光線療法を行った。LT₄開始後は、哺乳、便秘は改善し、全身状態良好となった。弟の診断後、兄の甲状腺機能低下も判明し、中枢性甲状腺機能低下症と診断し、LT₄を開始した。

弟の成長曲線を示す(図①)。早期に治療を開始しているが、軽度の精神発達遅れを示し、肥満を呈している。この兄弟例ではIGSF1の1塩基の欠失、それによるW1173GfsTer8の変異を同定した。



図①

文献

- ▶ Oguma M, et al: Two siblings with congenital central hypothyroidism caused by a novel mutation in the *IGSF1* gene. Clin Pediatr Endocrinol. 2018;27(2):95-100.

田島敏広