内科学の展望（第8回）

—代謝内分泌疾患を中心として—

A 1. 代謝内分泌疾患の遺伝学

九州大学医学部第一内科

柳瀬 敏幸

REVIEW ON INTERNAL MEDICINE, 1980—ENDOCRINE METABOLIC DISEASE—

A 1. GENETICS OF METABOLIC AND ENDOCRINE DISORDERS

Toshiyuki YANASE, MD

The First Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Kyushu University, Fukuoka

すべての疾病は遺伝と環境のはたらき合いのもとに成立するが、この観点から疾病を分類すると、およそ次の四つのカテゴリーに分けられる¹⁾。

第1は、染色体上に縦に1例に配列する数万の遺伝子座位のうち、ただ一つの座位の遺伝子が普通とは違っているために起こる疾病である。一般に疾病の発現に対して一つの座位の遺伝子がそれ単独で作用を発揮するようなことはなく、他の座位の遺伝子や環境がいろいろと影響をおよぼすのが普通である。しかし、このカテゴリーの疾病の場合には、その座位における突然変異遺伝子の作用効果が大きく、他の座位の遺伝子や環境の影響をあまり受けないから、主遺伝子効果major gene effectによる疾病、あるいは一般に単純遺伝の疾病 disease of simple inheritanceと呼ばれている。代謝内分泌疾患には、他の器官系統に比べて、この第1のカテゴリーの疾病が多く、1個の遺伝子の変化にもとづきタンパク質・酵素のレベルで第1次の原因が明らかにされている疾病は300種類を下らない²⁾³⁾。

第2は、染色体異常にもとづく疾病である。性ステロイドの生合成経路の障害にもとづく疾病や、その他の原因による性分化の異常において、性染色体のモザイク性または非モザイク性の異常

がはたす役割は大きい。しかし本講ではこのカテゴリーの疾病にはとくに触れない。

第3は、第1のカテゴリーの疾病のように、ただ一つの座位の突然変異遺伝子が大きな効果を發揮して発現する疾病とは違って、46個の染色体のあちこちに位置する複数の座位の遺伝子と環境とはたらき合つて発現する疾病である⁴⁾。この場合には複数の座位の遺伝子一つ一つの作用効果は弱いから、上述の主遺伝子major geneに対して、微動遺伝子minor geneと呼ばれることもあるが、一般にポリジーンpolygeneと呼ばれることが多い。このような疾病はその発現過程で環境の影響を受けやすい。例を代謝内分泌疾患に求めると、真性糖尿病などがそれに相当しよう。

第4は、環境がほとんど決定的といえるほどの役割をはたしておこる疾病である。これについても本講では述べない。

以上、疾病を四つのカテゴリーに分けたが、解説は順序として比較的単純な仕組みの第1のカテゴリーの疾病から始めて第2、さらにより複雑な第3、4のカテゴリーの疾病におよぶことが望ましい。しかし、はじめにより日常的な第3のカテゴリーの疾病、1例として真性糖尿病をとりあげて解説する。

真性糖尿病への遺伝学的アプローチ

この第3のカテゴリーの疾病に現代の遺伝学はどのようにアプローチしているであろうか。

1976年にCreutzfeldtらによつて“*The Genetics of Diabetes Mellitus*”と題するモノグラフ⁵⁾が編集、出版されているが、この中でNeelは、“*Diabetes Mellitus—A Geneticist's Nightmare*”と題する冒頭論文で、現代の進歩した遺伝学をもつても糖尿病のような疾病は度しがたく、解析が最もむずかしい疾病であることを指摘している。このことには著者も異論はない。近ごろはヒトの遺伝学も著しく進歩し、ヘモグロビンや免疫グロブリンについては、その構造を支配する遺伝子をクローン化し、DNA塩基配列や遺伝情報伝達の仕組みが解析できるようになった⁶⁾⁷⁾。このような生命現象の根源に迫るような研究に比べて、糖尿病のような疾病の遺伝の研究ははるかに泥臭く、研究の成果も上らない。しかし重要さにおいて前者の研究に決して劣るものではなく、その成因を解明し、より有効な予防と治療の方法を開発するには、なおも遺伝学的解析の途を探索しつづけねばならない。以下、今日までになされた遺伝学的アプローチを辿ってみよう。

家系と集団についての研究 古くから真性糖尿病の近親(双生児をふくむ)と集団についての観察はきわめて多く、とくにThen Berghの双生児観察⁸⁾は方法論上問題が少なく、この疾病の遺伝要因の重要性を決定的に示した研究として評価される。委細は上述のモノグラフ⁵⁾にまとめられている。

前糖尿病状態の研究 以上の観察と並行してなされているのは、前糖尿病状態(prediabetic state)の研究である^{9)9)~12)}。グルコース処理能力が低下している個体が糖尿病罹患者を発端とする家系に高い割合で見いだされることは最初にPincusとWhite¹⁰⁾によつて指摘されたが、スタウブ効果についても同様な傾向が認められる¹¹⁾。またACTH水溶剤を体重1kgあたり一定量注射して血糖曲線を観察すると、正常な耐糖曲線を示す個体のなか

に注射後血糖曲線にほとんど変化がないものと、血糖が上昇してその回復が遅延し、腎の糖排出閾が低下しているものがある¹²⁾。後者は、対照近親に比べて、糖尿病罹患者の近親に高率に見いだされる⁹⁾¹²⁾。さらに吉田¹¹⁾は、glucoseとphloretinからなるphlorhizinを負荷して検討している。phlorhizinは通常血糖を上昇させることなく、ときとして蛋白尿が前駆し、白血球減少や利尿をともなつて糖尿を誘発する物質であるが¹³⁾、これの0.04mg/kgを負荷すると、尿中への糖排泄が60分以上遅延する個体が近親に糖尿病罹患者がいない正常個体で約7%、近親に糖尿病罹患者がいる正常個体で39%、尿糖陰性の糖尿病罹患者では100%であつたという¹¹⁾。以上のいくつかのアプローチは、信頼度が絶対とはいえないにせよ、近親単位で活用すれば、前糖尿病状態を知る有用な手段となろう。

罹病のしきい説適用 ヒトの集団には糖耐容能に関して正常な人から、化学的糖尿病の人をへて、顕性糖尿病の人までいろいろな段階の人がいるが、このような状態に対してしきい形質threshold characterの理論を適用して、糖尿病発症における遺伝要因の重み—遺伝力heritabilityを推定しようとする試みがなされている¹⁴⁾。すなわち糖尿病発症の基礎に正規分布の形で連続的に変異するある特性が存在し、この特性は上述のポリジーン系によつて支配されるとする考えである¹⁵⁾¹⁶⁾。この特性はイギリスの遺伝学者Falconer¹⁶⁾によつて罹病度liabilityと名づけられた。糖尿病が発症するか否かに関して一定のしきい限界thresholdがあり、集団の中でこのしきい限界を越えた個体が糖尿病を発症するとみなすことができる。実際の場合にこのモデルをあてはめて考えると、両親とも正常な糖耐容能、両親の一方だけが糖尿病、両親とも糖尿病の順序で子に糖尿病発症を促進する遺伝子が多く伝わるから、この順序で子の中にしきい限界を越えて発症する個体が多くなることが理解されるであろう。

集団の空腹時血糖の分布をみると正規分布をし

ているが¹⁷⁾, 分布曲線の右脚の部分には, Prada-Will症候群のような単一座位における突然変異遺伝子の多面効果による過血糖が混在していることは注目すべきである。しかし, これらは, 自然淘汰の強い圧力が加わる結果, 一般に集団中にごく低い頻度に抑えられているから, そのすべてを寄せ集めたとしても, 集団全体の血糖分布曲線を変更するほど寄与しないのである。

以上, 煩雑な数理論は一切省略して罹病のしきい説を真性糖尿病にあてはめて紹介したが, このモデルおよびこれに修正を加えたモデル¹⁴⁾¹⁶⁾にもとづき, 真性糖尿病をはじめ10種類の晩発性疾患について遺伝力が推定されている。1980年代にはこの面の研究はさらに進展するであろう。

多型性形質との相関—成因分類 糖尿病への第4のアプローチは, 主要組織適合抗原系(HLA), 赤血球抗原, 血漿のある種のタンパク質成分といった多型polymorphismを呈する形質と糖尿病との相関を求めて, 既知の臨床的な病型と対照し, さらに細かく成因分類をしようとする試みである¹⁸⁾¹⁹⁾。この点の委細は小坂樹徳教授の講演にゆずる。

第1のカテゴリーの疾病—突然変異体を研究することの意義

第1のカテゴリーの代謝内分泌疾患は, 他の臓器, 組織系統に関連する突然変異体と同様, 一般にまれである。したがって, ひと頃, この種の疾病を発見して報告すると, 珍しい疾病を発掘して医学の文献に加えるにすぎず, 骨董趣味に等しいではないかと批判されたこともあつたが, 決してそうではないことは今日誰しも認めるところである。

これらの疾病は人体のいろいろな生理現象, あるいは, より頻度の高い日常的な疾病の原因を解明し, 対策を立てるうえに重要な参考になる。たとえば今日, 生化学領域では正常なグルコース代謝に関して完璧に近い代謝マップが作成されているが, これにはグルコース代謝に関連した十数種類の先天欠陥が大きな貢献をしているという。

またコレステロールにはじまる性ステロイド生合成経路のいずれかの段階が阻害されて発現する性分化の異常が20世紀中期から続々発見され, これらは内分泌学の全面改訂を要するほどの知識をもたらしつつあることは周知のことである。

このような突然変異体は網の目のように複雑な物質代謝経路の一つまたは二つの段階に欠陥があることが多く, それ自ら欠陥部分を摘発して告知の役目をはたしており, 天然自然が与えた恰好の化学的修飾体として重要視される²⁰⁾²¹⁾。自然の実験系experiment of natureといわれるゆえんである。

1 遺伝子1酵素説とその修正

これら第1のカテゴリーの代謝内分泌疾患成立の仕組みを, 初めて遺伝生化学の観点から解釈したのはイギリスの医師Garrod(1902)である²²⁾。その見解は現代にも通用する卓見で, その34年後にスタンフォード大学のBeadleとTatum²³⁾が立てた作業仮説「1遺伝子1酵素説」をそのまま予見したといつてよい²⁴⁾。

BeadleとTatumは, パンヤトウモロコシなどの表面に生える淡赤色のカビの1種を対象に研究し, ある物質の代謝経路のある段階を一つの酵素が触媒し, その酵素の活性を1個の遺伝子が支配するという作業仮説を立てた。物質AからDまでの単一の代謝経路において, それぞれの段階の生化学反応を触媒する酵素を E_{AB} , E_{BC} , および E_{CD} とすれば, 正常な遺伝子 G_{AB} , G_{BC} および G_{CD} はそれぞれ独立に正常な酵素の活性を支配し, そこに遺伝の単位 G と生化学的単位 E との間に直接的な関係が成立する²⁰⁾²³⁾。

もし遺伝子 G_{BC} の構造が変化して g_{BC} になるか, あるいはこの構造遺伝子よりさらに高次の機能単位に変化がおこれば, 酵素 E_{BC} は産生されないか, 活性の特異性が失われるであろう。

今日の進歩した知識によれば、1遺伝子1酵素説はタンパク質を構成するポリペプチド鎖レベルにおきかえて1遺伝子1ポリペプチド鎖説としてもよい。この作業仮説はバクテリアのような下等生物からヒトのような高等生物にいたるまで広い範囲にわたり普遍性をもっているが、近ごろ、そのまま当てはまらない場合があることが分かってきた。その点を二つ指摘しよう。

第1は、ヒトのヘモグロビンやマウスの免疫グロブリンの研究から、一つのポリペプチド鎖が二つまたはそれ以上の遺伝子（厳密にはシストロン単位）によって支配されていることが分かってきたことである^{7) 25) 26)}。おそらく1980年代において、この方面の知識はさらに一段と進歩するであろう。

第2は、酵素タンパク質の構造を決定する情報をもったDNA部分をその酵素タンパク質の構造遺伝子というが、この構造遺伝子のはたらきを開始したり、停止したりするさらに高次の構能単位があつて、これが突然変異によって変化しても物質代謝過程が障害される場合があることである。オロト酸尿症Ⅰ型、先天ショ糖不耐症、かえで糖尿病などがそのような例として指摘されよう^{21) 27)}。

代謝内分泌疾患の新たな分類概念

従来、代謝内分泌疾患は糖質、脂質、ステロイド、アミノ酸といったその疾病が成立する過程に最も関連が深い物質によって分類されてきた。この分類は实际的であり、今後もお生きつづけると思うが、べつの観点から分類する必要性が出てきた。それは生化学的障害の仕組みによる分類である（表1）。もちろん、まだ体系化の途上にあるが、表1に示す分類カテゴリーのうち、一つを紹介する。

ある物質代謝経路のある段階が阻害されることによつて、その前段階物質ないしは派生物質が体内に蓄積してくる蓄積症storage diseaseは、代謝

表1. Garrod-Beadle・Tatum 以降における先天代謝異常の概念変遷

リソゾーム病	40種
物質能動輸送系の障害	24
レセプター分子の欠陥*	?
細胞内取りこみの障害	1
物質依存症	10
DNA修復機構の障害	7
高次調節系の変異	4

* 現知識水準では種類について正確な算定が困難（著者原表）

の先天欠陥のなかで大きな部分をしめている。

1例として、図1に希有な糖脂質蓄積症であるNiemann-Pick病の成人型について脂質蓄積の結果骨髓に出現した泡沫細胞を示す。しかし、Hers (1965) 以降、知識が進展するにしたがつて、このような蓄積症のかんりの部分が細胞内の消化化学反応に威力を発揮するリソゾーム酵素の欠陥にもとづくリソゾーム病lysosomal diseaseとして、整理されるようになったことは注目されよう²⁷⁾。

そのほかに、表1に示すように、物質能動輸送系の障害、細胞の表面に存在し、特定の物質と直接反応して結合する物質分子—レセプター分子の欠陥によるもの、細胞内への物質取りこみの障害、物質依存症などがあり、これらはGarrod-Beadle・Tatum以降新たな分類概念として発展して

図1. Niemann-Pick病（成人型）に見いだされた泡沫細胞（九大第一内科 今村 孝原図）。

図2. ヒトのCrigler-Najjar症候群と対比されるGunn rat (東京医歯大遺伝生化学 中島 照原図)。

きたものである。これらの分類に入る疾病は年々増加している。

平行突然変異と動物モデル

異なつた動物種間で構造が同じか、あるいはきわめてよく似た遺伝子が存在すると推測される。というのは、ヒトと他の動物との間で突然変異によつて発現する疾病の仕組みと病像がきわめてよく似たものが存在するからである。これを平行突然変異parallel mutationという。たとえば黄疸をきたすラットの突然変異体ガン・ラットとヒトのCrigler-Najjar症候群とは、ともに常染色体性劣性遺伝子により、関係する欠陥酵素がglucuronyl-transferaseで、病像もきわめてよく似ている(図2)。このような動物はヒトの疾病の病因解析や予防・治療法の開発に重要な参考になる。その主要なものはAndrewsらの編集になる“Animal Models of Human Disease”の2巻にまとめられている²⁸⁾。

文 献

- 1) 柳瀬敏幸：内科臨床遺伝学—罹病性の遺伝学的解析。日内会誌 59: 917, 1970.
- 2) 吉田 昭：ヒトの遺伝性疾患に関する生化学的研究。生化学 52 (第53回日本生化学会大会抄録号), 1980.
- 3) McKusick VA: Mendelian Inheritance in Man, Johns Hopkins Univ Press, Baltimore, London, 1978.
- 4) 柳瀬敏幸：罹病の遺伝学的基础, 新内科学大系(病因論I): 3, 中山書店, 東京, 1974, p 3.
- 5) Creutzfeldt W, et al (Editors): The Genetics of Diabetes Mellitus, Springer-Verlag, Berlin and others, 1976.
- 6) 木山源一郎：ヘモグロビン 遺伝子のクローン

- 化とその医学的応用, 臨床科学 16: 1165, 1980.
- 7) 坂野 仁：免疫グロブリン遺伝子の構造。臨床科学 16: 1153, 1980.
- 8) Then Bergh H: Die Erbbiologie des Diabetes mellitus. Vor laufiges Ergebnis der Zwillingsuntersuchungen. Arch Rassen- u Gesellschaftsbiol 32: 289, 1938.
- 9) 柳瀬敏幸：骨腎症候群, 糖尿病, 並びに高血圧病にみる代謝障害因子。人類遺伝誌 2: 17, 1957.
- 10) Pincus G and White P: On the inheritance of diabetes mellitus. I. An analysis of 675 family histories. II. Further analyses of family histories. Amer J Med Sci 186 1(1933), 159 (1934).
- 11) 吉田 収：糖尿病の遺伝に関する研究。臨床と研究 27: 262, 1950.
- 12) Conn SW and Fajans SS: Influence of adrenal steroids on carbohydrate metabolism in man. Metabolism 5: 114, 1956.
- 13) Mehring J von: Phlorhizin and Zuckerausscheidung. Verhan Idv Kong F Inn Med 349, 1887.
- 14) Smith C, et al: A statistical and genetical study of diabetes. II. Heritability of liability. Ann Hum Genet 35: 281, 1972.
- 15) Falconer DS: Introduction to Quantitative Genetics, Oliver & Boyd, Edinburgh & London, 1960.
- 16) Falconer DS: The inheritance of liability to certain diseases, estimated from the incidence among relatives. Ann Hum Genet 29: 51, 1965.
- 17) Mimura G, et al: Heredity of diabetes mellitus in Japan. Exc Med Internat Congr Series 221: 83, 1970.
- 18) 十字猛夫：HLA-DR locus 抗原と若年性糖尿病。日内会誌 68: 1411, 1979.
- 19) 川 明：日本人若年発症インスリン依存性糖尿病とGraves病患者におけるHLA系について。日内会誌 68: 1416, 1979.
- 20) 柳瀬敏幸：分子生物学と内科疾患, 新内科学大系(病因論I) 3, 中山書店, 東京, 1974, p. 113.
- 21) 柳瀬敏幸, 今村 孝：分子病の遺伝学, 岩波講座現代生物科学6 (木村資生編), 岩波書店, 東京, 1975, p. 101.
- 22) Garrod AE: Inborn errors of metabolism. Lancet II: 1, 73, 142, 214, 1908 (1902).
- 23) Beadle GW and Tatum EL: Genetic control of biochemical reactions in neurospora. Proc Nat Acad Sci, USA 27: 499, 1941.

-
- 24) 篠原兵庫: Archibald Edward Garrod (1857—1936). 生化学 52: 1155, 1980.
- 25) Lie-Injo LE, et al: Homozygous State for Hb Constant Spring (slow moving X components). Blood 43: 251, 1974.
- 26) Baine R, et al: Trimodality in the proportion of Hb G Philadelphia in heterozygotes: evidence for heterogeneity in the number of human alpha chain loci. Proc Nat Acad Sci 73: 3633, 1976.
- 27) Stanbury JB, et al (Editors): The Metabolic Basis of Inherited Disease, McGraw-Hill Book Co., Blakiston Publ, New York and others, 1978.
- 28) Andrews EJ, et al (Editors): Spontaneous Animal Models of Human Disease, Vol I and II, Academic Press, New York and others, 1979.
-