

— 特別寄稿 —

## 先天異常の成因の多様性について

塩田 浩平

滋賀医科大学 学長

### 要 旨

ヒト新生児の3%が何らかの生まれつきの異常(先天異常)をもって生まれてくる。先天異常の原因には、遺伝的原因(遺伝子異常、染色体異常)、環境要因、遺伝子と環境要因の複合的な影響による多因子遺伝があるが、多くの先天性疾患の原因は一樣でなく、また、遺伝子型と表現型(症状)の相関も単純ではない。全前脳胞症や頭蓋骨早期癒合症を例に、先天異常の成因の多様性について論じる。

キーワード：先天異常、先天奇形、遺伝子、催奇形因子、多因子遺伝

### はじめに

ヒト新生児の約1%が、明らかにわかる肉眼的な異常(無脳症、口唇裂、多指など)をもって生まれてくる。しかし、内臓異常、精神神経機能障害、染色体異常などには、出生時には気づかれず生後一定時間が経ってから診断されるものも少なくない。したがって、新生児の約3%が何らかの形態的・機能的な異常を持って生まれていると推定される<sup>1)</sup>。また、胎生期や周生期の原因がもとで、生後に障害が表れることがある。このような生まれつきの異常または出生前の原因によって起こる疾患を、発生異常 developmental abnormality または先天異常 congenital anomaly, birth defect と総称する。

発生異常を対象として研究する学問が先天異常学 teratology、形態的な発生異常を扱う臨床分野が臨床奇形学 clinical teratology, dysmorphology である。

### 先天異常の種類

発生異常のうちで最も目立つのが、先天奇形 congenital malformationである。このほか、発生異常の表れ方には、胎生期死亡(子宮内死亡) prenatal or intrauterine death、発育遅滞 growth retardation、身体機能や知能の障害 functional and mental disturbance などがある。

### 先天異常の成因

先天異常の発生には、遺伝的な原因と環境要因が関わっているが、多くの例では、複数の遺伝子と複数の環境要因が複合的に関わっている。

### 1) 遺伝的な原因

親から伝わった、または配偶子形成の段階で起こった遺伝子異常や染色体異常である。

親から伝わる単一遺伝子異常の遺伝様式には、常染色体性優性遺伝、常染色体性劣性遺伝、伴性遺伝がある。しかし、実際には、全く異常のない両親から遺伝子異常をもった児が生まれることが少くない。この場合は、配偶子(精子、卵子)が形成される過程で起こった新たな(de novo)遺伝子突然変異である可能性が高い。

染色体異常にも、転座など保因者の親から伝わるもののほか、配偶子形成過程における減数分裂の異常によって起こるトリソミーなどがある。臨床的に最も多いダウン症(21トリソミー)は、母年齢が35歳を超えると指数関数的に発生頻度が増える。

DNA 配列そのものには異常がないが、遺伝子の発現が影響を受けて発生が障害されるために起こる異常がある。ある種の遺伝子は、一対のアレルのうち、父または母由来の遺伝子だけが発現し、他方がメチル化を受けて不活化しているものがある(インプリント遺伝子 imprinted gene)。何らかの原因によって遺伝子インプリンティング genomic imprinting に異常が起こると、先天異常の原因になることがある。その例がベックウィズ・ビーデマン症候群 Beckwith-Wiedemann syndrome やプラダー・ウィリ症候群 Prader-Willi syndrome、アンジェルマン症候群 Angelman syndrome などである。遺伝子配列そのものには異常がないこうした疾患は、エピジェネティッ

ク epigenetic な異常とよばれる。

遺伝子のインプリンティングが外因によって障害される例も知られている。例えば、体外受精などの生殖補助医療によって生まれた児ではインプリンティング異常のリスクが高まることがわかっており、胚培養などの影響が示唆されている<sup>2)</sup>。

2) 環境要因

妊娠中の母体に及んだ外因や特定の薬物などが発生異常の原因となることがある。これまでに確認されているヒトの催奇形因子 teratogen には、母体の異常 (疾病)、感染、子宮内の機械的要因、物理的原因 (放射線・高温)、化学物質などがある (表1)。

先天異常児のうち、明らかに環境因子が原因で起こったと考えられるものは 10%未満であり、さらに医薬品や環境化学物質などによるものは先天異常児全体の 1%程度と推定される (表2)<sup>3)</sup>。しかし、いったんサリドマイド事件のようなことが起こると大きな問題にな

表1. ヒトで催奇形作用または胎児毒性が確認された外因

母体要因
甲状腺機能低下(クレチン病)、糖尿病、フェニルケトン尿症、男性化ホルモン分泌腫瘍
感染
風疹ウイルス、巨細胞封入体ウイルス (サイトメガロウイルス)、ヘルペス II 型ウイルス、ベネズエラ脳炎ウイルス、パルボウイルス B19、AIDS ウイルス、トキソプラズマ、梅毒
子宮内機械的要因
羊膜索・臍帯による絞扼、子宮奇形、子宮発育不全
物理的要因
放射線、高温
薬剤、環境化学物質
アルコール(エタノール)、男性化ホルモン、抗悪性腫瘍剤 (アミノプテリン、マイレランなど)、クマリン誘導体 (ワルファリン)、抗甲状腺剤 (ヨード剤、プロピルウラシルなど)、テトラサイクリン、ストレプトマイシン、サイリドマイド、抗てんかん薬 (フェニトイン、トリメサジオン、バルプロ酸など)、ステロイド系炎症剤 (NSAIDs)、アンジオテンシン転換酵素 (ACE) 阻害剤、ジエチルスチルベストロール、レチノイン酸 (ビタミン A 誘導体)、メチル水銀、ポリ塩化ビフェニル (PCB)

表2. ヒトの先天異常の原因<sup>1)</sup>

単一座位遺伝子の異常	15~20%
染色体異常	5~10%
環境要因	
母体要因	3~4%
感染	2~3%
子宮内機械的原因	1~2%
化学物質、放射線、高温	<1%
多因子遺伝、不明の原因	60~65%

り、またこのグループに属する異常は妊娠中または妊娠前からの注意によって確実に予防することが可能であるので、医薬品の催奇形性についての正しい理解と女性に対する啓発が必要である。

催奇形要因が発育中の胚子・胎児に作用した場合、奇形が起こるか否か、またどのような型の奇形が起こるかは、その要因への曝露量 (用量) のほか、それが及んだ時点における胚子・胎児の発生段階に依存し、異常の型ごとにそれが誘発される時期 (臨界期 critical period) が決まっている。先天奇形の臨界期は一般に当該器官原基の形成期に相当し、ヒトの場合、それはおおむね受精後 3~8 週 (妊娠 2~3 か月) に当たり、それより早い時期または遅い時期では奇形発生のリスクは小さくなる (図1)<sup>3)</sup>。

しかし、器官によっては長い時間にわたって分化が進むものがあり、例えば脳の場合、小頭症の臨界期は胎生 5~20 週、脳の組織発生や髄鞘形成の異常は妊娠後半から周生期にかけてもリスクがある。また、外生殖器の分化は 4~5 か月に起こるので、その時期に妊婦に投与された性ホルモン剤などの影響が及ぶと胎児に性

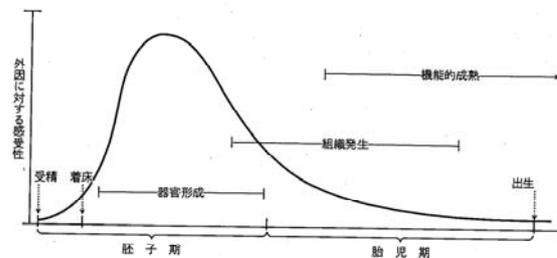


図1. 外因の催奇形性に対するヒト胚子・胎児の感受性<sup>3)</sup>。主要な器官の原基が形成される受精後 3~8 週に、胚子の感受性が最大となる (奇形発生の臨界期)。

分化異常が起こることがある。

さらに、降圧剤の一種であるアンジオテンシン変換酵素 (angiotensin converting enzyme (ACE) 阻害薬が胎児の乏尿を引き起こして二次的に頭蓋骨の低形成や四肢の拘縮を誘発したり、第3三半期に投与された非ステロイド系抗炎症薬 (NSAIDs) が胎児動脈管に作用して生後に胎児循環持続症を起こすことがあるので、注意が必要である。

### 3) 多因子遺伝 (ポリジーン遺伝)

先天異常児の半数以上では、染色体、家族歴、母の妊娠中の生活歴などを詳細に調べても、遺伝や環境要因のうちから特定の原因が見つかることはない。口唇口蓋裂、心臓奇形、単径ヘルニアなどの比較的頻度の高い先天異常は、患者に染色体異常も見つからず、また家族内の出現パターンも単純なメンデル遺伝には合わないことが多い。このような異常には、一般に次のような共通点が見られる<sup>4)</sup>。

- ① 単一遺伝子による遺伝病に比べて発生頻度が高く、一般に 0.1% (1,000 人に 1 人) またはそれ以上に見られる。
- ② 患者の家系内における発生頻度は、一般集団中の頻度よりも高いが、優性遺伝病、劣性遺伝病の再発率に比べるとはるかに低い。
- ③ 近親者における再発率 recurrence risk は血縁の濃さと相関するが、患者からの遺伝的近縁度が下がるにつれて再発率は急激に低下する。
- ④ 一卵性双生児間での一致率 (8~40%) は二卵性双生児間での一致率 (1~5%) に比べて有意に高いが、100% よりはずっと低い (メンデル遺伝病の場合、遺伝子構成が同一の一卵性双生児における一致率はほぼ100%である)。
- ⑤ 親が近親婚の場合に発生頻度が上昇する。
- ⑥ 発生頻度に男女差の認められるものがあり、例えば、先天性股関節脱臼は女兒に多く、幽門狭窄は男児に多い。
- ⑦ 居住地、季節、社会経済的要因などにより発生率が変動することがある。

こうした特徴をもつ先天異常は、単純な遺伝や単一の環境条件でその原因を説明することは不可能であり、複数の同義遺伝子 (ポリジーン polygene) が複数の環境因子とともに働いてその異常を起こしていると考えればよく説明がつく。このような表れ方をする遺伝様式を多因子遺伝 multifactorial inheritance またはポリジーン遺伝 polygenic inheritance という。

### 多因子遺伝のしきい説

多因子遺伝の疾患では、異常の起こりやすさを規定する遺伝的素因が集団内で連続的に分布しており、一定のしきい値を越えた個体が異常形質を示すと考える。言い換えれば、ポリジーンによって規定される異常の起こりやすさ (易罹病性 liability) は連続的に分布しているが、表現型は正常か異常かという不連続的な現れ方をする (図2)<sup>4)</sup>。この多因子遺伝のしきい説は、ありふれた先天奇形の発生をよく説明するだけでなく、高血圧症、動脈硬化、糖尿病など、多くの生活習慣病の発症様式にもよく当てはまることが知られている。

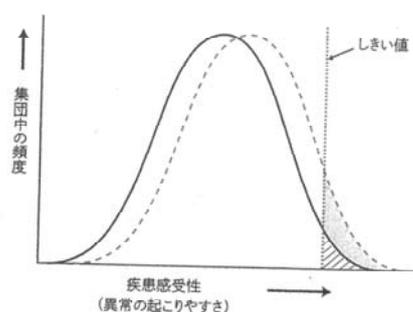


図2. 多因子遺伝のしきい形質を説明する図。

異常を起こしやすい遺伝的素因 (易罹病性) は集団中で連続的に正規分布する (実線) が、一定のしきい値を超えた集団 (斜線部分) で異常が発症する。患者が出た家系では一般集団よりも遺伝的素因が強く、異常となる者の割合がふえる (点線) (文献<sup>4)</sup> より改写)。

### 先天異常の原因の多様性

先天異常の原因は、上述のように遺伝、環境、多因子遺伝に分けることができるが、個々の発生異常について見ると、その成因が一樣でない疾患が多い。また、最近の遺伝子解析によって、従来多因子遺伝と考えられていた先天奇形の中に、実際には単一遺伝子の変異によって起こっている症例が少なからず同定され、同一疾患の中にも多様な遺伝子の異常が見つかっている。

全前脳胞症 holoprosencephaly は、脳の正中部の器官形成が不十分で、特徴的な頭部顔面奇形を主徴とする先天異常スペクトルである (図3)<sup>5)</sup>。多くの全前脳胞症患者の遺伝子解析によって、Hedgehogカスケードに関連する様々な遺伝子の異常が見つかっている。さらに、いくつかの環境要因 (糖尿病、アルコール、レチノイン酸) も全前脳胞症の原因になる (表3)<sup>6)</sup>。

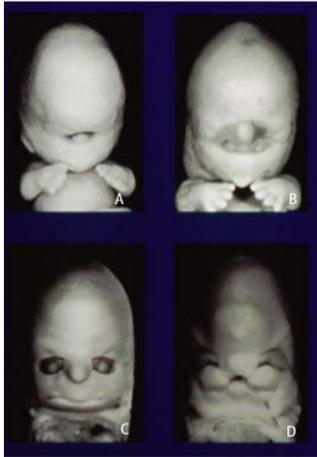


図3. ヒト胚子に見られた全前脳胞症。

A 単眼症 (cyclopia)、B 篩頭症 (ethmocephaly)、C 猿頭症 (cebocephaly)、D 正中部位口唇裂を伴う前頭部形成不全 (京都大学医学研究科附属先天異常標本解析センター所蔵)。

表3. 全前脳胞症の成因

染色体異常
遺伝子異常
Sonic hedgehog (SHH)、Patched (PTC)、ZIC2、SIX3、TGIF など
催奇形要因
糖尿病、レチノイン酸、エタノール
遺伝子と環境要因の相互作用

頭蓋骨が早期に癒合して脳や顔面の発育が障害される頭蓋骨早期癒合症 craniosynostosis にはいくつかの疾患単位(症候群など)があるが、その多くが線維芽細胞増殖因子受容体 fibroblast growth factor receptor (FGFR) の遺伝子異常によって起こることが判明している<sup>7)</sup>。頭蓋骨癒合症の患者の遺伝子解析から、次の事実が分かっている。

- ① 1つの疾患単位(症候群)の原因となる遺伝子異常が1種だけではない。
- ② 特定の遺伝子異常やアミノ基置換が、臨床的に異なる疾患単位(例えばアペール症候群 Apert syndrome, クルーゾン症候群 Crouzon syndrome, ファイファー症候群 Pfeiffer syndromeなど)の共通の原因になっている。

これらの事実は、多くの先天異常の原因は単一ではなく (heterogeneous)、また特定の遺伝子異常も、その表現型にかなりの幅がある (variable) ことを示している。いいかえれば、遺伝子型と表現型(症状)は必ずしも一対一に対応しない。このことは、先天異常以外のヒトの疾患の多くについても当てはまるので、ヒトの疾患を見るときに忘れてはならない。

おわりに

いくつかの先天異常を例にとり、その成因、ならびに遺伝子型と表現型の関連を論じた。一つの疾患単位でもその原因は多様であり、遺伝子型と表現型の関連が単純でないという事実は、臨床疾患の複雑さを示すものであるが、同時に、我々の健康や疾病は遺伝子のみで規定される運命的なものではなく、人為的に発病予防や治療を行い得る可能性を示唆している。

文献

- 1) Opitz JM, Wilson GN, Gilbert-Barness E (2007). Causes and pathogenesis of birth defects. In "Potter's Pathology of the Fetus and Infant" (E Gilbert-Barness, ed.), 2nd edition, pp. 65-95, Mosby, St. Louis.
- 2) Shiota K, Yamada S (2005). Assisted reproductive technologies and birth defects. *Congenit Anom* 45:39-43.
- 3) Wilson JG (1973). *Environment and Birth Defects*. Academic Press, New York.
- 4) Carter CO (1969). Genetics of common disorders. *Br Med Bull*. 25:52-57.
- 5) Yamada S, Uwabe C, Fujii S, Shiota K (2004). Phenotypic variability in human embryonic holoprosencephaly in the Kyoto Collection. *Birth Defects Res (Pt A): Clin Mol Teratol* 70:495-508.
- 6) Cohen MM Jr, Shiota K (2002). Teratogenesis of holoprosencephaly. *Am J Med Genet* 109:1-15.
- 7) Cohen MM Jr, MacLean RE (2000). *Craniosynostosis: Diagnosis, Evaluation, and Management*. Oxford University Press, Oxford.