

最近のトピックス

fragile X 症候群について

新潟大学歯学部子防歯科学教室

小黒 章

ここ数年 fragile X 症候群と称される染色体異常疾患が遺伝学分野で注目されている。生下時に僅かな体重増加を示すことに始まり、加齢に伴って中等度から重度の精神発達遅滞、軽度の低身長と正常頭囲、大きな鼻と耳が特徴的な細長い顔 (図 a 参照)、睾丸肥大等の臨床症状が明らかになる。しかしこれらの症状は極代表的なもので精神遅滞の程度は境界線附近からある場合には認められないこともあると言われ、他の身体症状として眼窩上縁から前額部にかけての突出、下顎前突、また時に、口蓋裂、尿道下裂等が挙げられる。

fragile X 症候群について最初に記載したのは Lubs であり (1969年)、その後、実に 8年もの間 fragile X 症候群に関する報告は途絶えた。このことは fragile X 症候群が非常に稀な疾患であることを意味するのではなく、1983年になって Sutherland が明らかにすることく、葉酸およびチミジン欠乏性の培地が、あるいは methotrexate (葉酸拮抗剤) もしくは 5-fluorodeoxyuridine (FrdU, チミジン塩基合成阻害剤) 添加の培地が fragile X 発現に働くことと関係している。と言うのも Lubsの報告直後から培地に関する研究の進歩故に多くの研究室で使用培地が葉酸、チミジンの欠乏を補ったものへ急速に代えられていった経過があり、Sutherland がこのことに気づかなかつたら fragile X 症候群は染色体異常疾患研究の歴史の内に埋もれてしまっていたかも知れない。fragile X 症候群は伴性劣性遺伝形式をとって伝わり前述の特定培養条件下で長腕端に狭窄または切断を生じたマーカー X 染色体を観察することが出来る (図 b 矢印部分)。伴性劣性に遺伝することから昌頭に述べた臨床症状は男性にのみ現われるのが一般的理解であるがキャリア女性の 1/2 は精神発達遅滞を示し、fragile X 男性の 20% は無症状である。このことは浸透度、表現度という問題と関連し、少なくとも 15 の X 連鎖精神発達遅滞との鑑別診断が必要となってくる。細胞遺伝学的には

fragile X 症候群男性の末梢血リンパ球培養所見で分裂期細胞の 3-60%、キャリア女性のそれは 0-80% に fragile X 染色体が観察される。しかしながら fragile X 症候群の病因は依然として不明で fragile X さえも特定因子欠乏培地に培養された細胞の染色体に起こる一現象に過ぎず、fragile X 症候群患者に対する葉酸投与療法は効を奏していない。

fragile X 症候群の疫学的研究から出現頻度は 2000-2500 人にひとりと推定され、染色体異常症候群のうちでは Down 症の出現率 1/1000 (かつては 1/700 とされたが今日の出生率低下でこのように修正される) に次ぐものである。全人口の約 2% が精神発達遅滞を示すと言われ、その 5% は Down 症候群である。fragile X 症候群は男性精神発達遅滞の 5% を占め、精神発達遅滞に着目する限り、分類不可能な 25% のうち 1/10 が解決したことになる。精神発達遅滞の分類ということは病因の解明や治療法の確立といったことから一段引き下った概念であるがそれらに通ずる過程ないし基礎事項であることは確固としている。その意味においても最近のこうした fragile X 症候群研究の進展の意義は大きく、原因不明な男性精神発達遅滞に関して fragile X test を行うべきだとの意見が出されている。

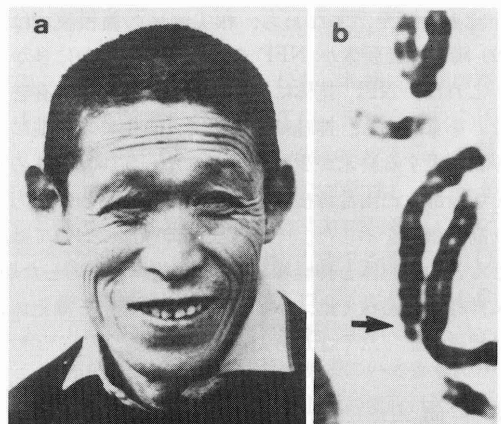


図: Hum Genet 73: 309-312, 1986より引用