

Genetic and Pediatric Diseases : 遺伝性疾患と小児の疾患

nature-nurture interplay : 氏か育ちか

hereditary 遺伝性疾患=familial 家族性: 親に由来し、世代を通して配偶子に伝えられる。

congenital 先天性: 「生まれつき」。遺伝性でないものもある。eg. 先天性梅毒

I Mutations 突然変異=DNAの不可逆的变化。

胚細胞の変異: 遺伝性疾患の原因に。

体細胞の変異: 癌、先天性奇形の原因に。

point mutation 点突然変異 Fig 7-1

missense mutation ミスセンス変異 eg. 鎌状赤血球貧血症

nonsense mutation ナンセンス変異 終止コドンに。eg. 地中海貧血 thalassemia ← β -グロビン鎖

frameshift mutation フレームシフト変異 Fig 7-3, 4

trinucleotide repeat mutations トリヌクレオチド反復変異

eg. fragile X syndrome 脆弱X症候群 CGG repeats in FMR1 gene

遺伝的疾患の三つの主要なカテゴリー

- ・大きな影響を持つ突然変異遺伝子に関連するもの: メンデルの法則に従う。ほとんどが遺伝性。
- ・多因子性(polygenic)遺伝: 最もよく見られる。高血圧や糖尿病など=遺伝的影響+環境的影響。
- ・染色体異常から生じる疾患: 染色体の数や構造の異常から起こる。

他に、ミトコンドリアDNA突然変異によって起こるものや、遺伝子刷り込み(imprinting=片方の親から受け継いだ遺伝子のみが発現)に影響を受けて伝達されるもの・・・第四のカテゴリー。

II Mendelian disorders (diseases caused by single-gene defects)

メンデルの法則にしたがう疾患、単一遺伝子の異常による疾患 Table 7-1

autosomal dominant 常染色体優性、autosomal recessive 常染色体劣性、X-linked 伴性

codominance 相互優性: ヘテロ接合で遺伝子対の双方が十分に発現。eg. 血液型、MHC。

polymorphism 多形性: 1つの遺伝子について複数の対立遺伝子が存在。eg. 血液型、MHC。

pleiotropy 多面発現: 単一遺伝子の突然変異が多くの表現型を示す。eg. Marfan syndrome

genetic heterogeneity 遺伝子異質性: 複数の遺伝子の突然変異が同じ表現型を示す。

eg. retinitis pigmentosa 網膜色素変性

1) Transmission pattern of single-gene disorders 単一遺伝子疾患の伝達様式

a) Autosomal dominant 常染色体優性 Table 7-2

ヘテロ接合の状態が発現←少なくとも片親に疾患アリ

⇒一部の場合では親に異常なし…受精の際に卵子 or 精子において新たな突然変異。

突然変異遺伝子を持っていても表現型正常=reduced penetrance 浸透度の低下。

〃、表現型が人により異なる場合=遺伝子発現の多様性 variable expressivity。

発症年齢が遅れる場合: eg. Huntington disease ハンチントン病、Huntington chorea 舞蹈病

正常遺伝子産物が50%減少→臨床症状を伴う。酵素活性は50%喪失しても代償。

⇒非酵素タンパク質の異常: eg. LDL receptor 変異(→家族性高コレステロール血症)、構造タンパク異常

dominant negative: 突然変異している対立遺伝子産物が正常な多量体の組み立てを阻害。

eg. コラーゲン…3本のコラーゲン鎖がヘリカル構造により三量体形成。

b) Autosomal recessive 常染色体劣性 Table 7-3

両親には通常その形質は現れない、出産毎に25%の発症危険率、血族結婚に多い。

常染色体優性遺伝の場合よりも発現してくる異常は均一。浸透度100%、発症は早い。

酵素タンパクの異常。”安全限界 margin of safety”により、酵素が半減しても細胞機能正常。

metabolic pathway Fig 7-5

酵素阻害→前駆体や中間体、副経路の産物が高濃度になり、毒性発揮→組織傷害。

eg. galactosemia ガラクトース血症, phenylketonuria フェニルケトン尿症, リソソーム蓄積症

酵素欠損→代謝阻害→正常機能に必要な最終産物減少。

eg. albinism 白子（アルビノ）：チロシナーゼ欠損→メラニン(←チロシン)の欠乏。

フィードバックにより酵素活性抑制する場合、最終産物欠損→中間産物、異化産物の過剰産生

eg. Lesch-Nyhan syndrome : HGPRT 欠損。

α_1 -antitrypsin(=タンパク質分解酵素阻害物)：好中球エラスターゼを不活性化。

⇒ α_1 -antitrypsin 欠損患者では肺胞壁の弾性組織が好中球エラスターゼにより破壊→肺気腫。

c) X-linked disorders 伴性遺伝疾患 Table 7-4

女性キャリアにより息子のみに伝わる：X染色体に関して半接合性 hemizygous。

ヘテロ接合の女性は正常対立遺伝子があるため、表現型が完全に異常になるのは稀。

⇒大多数の細胞でX染色体の一方の不活化が起こると、稀に病気を発現。

罹患男性から息子に伝わることは無いが、娘は全てキャリアに。

X染色体性優性遺伝性疾患：非常に少ない。eg. ビタミンD抵抗性くる病 rickets。

X染色体性劣性遺伝性疾患：eg. 脆弱X症候群 Table 7-4

2) Diseases caused by mutations in structural proteins 構造タンパクの変異による疾患

a) Marfan syndrome マルファン症候群

常染色体優性遺伝性の結合組織疾患。

fibrillin の異常 *FBNI* 遺伝子

fibrillin：線維芽細胞により分泌、細胞外基質に存在する微小細線維の主要な構成成分。

エラスチン沈着の足場となり、弾性線維の内部構造物。

変異 fibrillin タンパクは正常の微小細線維の構築を阻害する dominant negative として作用。

MORPHOLOGY “President Lincoln”

・骨格系の異常

arachnodactyly クモ指症、kyphoscoliosis 脊柱後側弯、pectus excavatum 漏斗胸 (pigeon-breast)

・眼の変化

bilateral dislocation or subluxation of the lens 両側性のレンズ脱臼、亜脱臼

・心血管系病変

aneurismal dilation 動脈瘤拡張、aortic dissection 動脈解離→ aortic rupture 大動脈破裂

大動脈弁閉塞不全→うっ血性心不全

⇒臨床症状はフィブリリン遺伝子の対立遺伝子突然変異の違いにより、多様。

b) Ehlers-Danlos syndrome エーラーズ・ダンロス症候群(EDS)

collagen synthesis or structure の異常。 single gene disorders 単一遺伝子疾患

many types：メンデルの様式の3通り全て(常染色体優性・劣性、伴性)をとる。

hyperextensible skin 過伸展皮膚 hypermobile joint 過剰運動性関節

皮膚の vulnerable to trauma 外傷に対する脆弱性

eg. リシルヒドロキシラーゼ欠損：常染色体劣性遺伝

Ⅲ型コラーゲン合成不全：常染色体優性遺伝

Ⅰ型プロコラーゲンからコラーゲンへの変換不全：Ⅰ型コラーゲン遺伝子の突然変異。

3) Diseases caused by mutations in receptor proteins

a) Familial hypercholesterolemia 家族性高コレステロール血症 autosomal dominant

LDL (low-density lipoprotein) 受容体遺伝子の mutation ※LDL＝血漿中のコレステロールの運搬体。

LDL 代謝：肝臓から VLDL(very-low＝中性脂肪 triglyceride 豊富)を血中に分泌

→脂肪分解により IDL(intermediate＝中性脂肪少、コレステロール豊富)に

→ { ほとんどの IDL は LDL receptor を介して肝臓へ。 Fig 7-6

残りにはさらに triglyceride 失い、コレステロール豊富な LDL に。→次頁へ。

→ { LDL の 2/3 は LDL receptor を介して肝臓へ代謝。
 残りの 1/3 は酸化 LDL receptor (scavenger receptor on macrophages) により代謝。
 LDL receptor の 75% は肝臓に存在 → 肝臓が LDL 代謝に重要な役割。

LDL receptor 媒介性輸送 Fig 7-7

細胞表面 receptor に結合 → endocytosis により取り込み → 取り込まれた空胞がリソソームと癒合
 → 酵素により分解 → 細胞質内に遊離コレステロール放出 → 膜合成 etc. に関与。

細胞内コレステロール

- HMG-CoA reductase 活性抑制により、コレステロール合成を抑制。
- アシル CoA 活性化 → エステル化、過剰コレステロール蓄積促進。
- 細胞表面の LDL receptor 合成抑制 = downregulation → コレステロール過剰蓄積を防ぐ。

家族性高コレステロール血症は LDL 受容体遺伝子の mutation

→ 血漿中に LDL コレステロール蓄積、肝臓への LDL 輸送阻害 (IDL → LDL の反応 ↑)

→ 高コレステロール血症

→ scavenger receptor を介したコレステロール取り込み ↑

→ skin xanthoma 皮膚黄色腫、premature atherosclerosis 早発性粥状硬化

常染色体優性遺伝

ヘテロ接合体では血漿コレステロール 2 ~ 3 倍：成人に至るまで無症候。

ホモでは 5 倍：15 歳までに心筋梗塞で死亡。

変異の種類により Class I ~ V のカテゴリーに分けられる。

statin 系薬剤が有効。 HMG-CoA reductase 阻害 → LDL receptor ↑

4) Diseases caused by mutations in enzyme proteins

a) Phenylketonuria フェニルケトン尿症 PKU autosomal recessive

フェニルアラニン水酸化酵素 (フェニルアラニン → tyrosine) 欠損 → フェニルアラニン ↑、tyrosine ↓ Fig 7-8

mental retardation 精神遅滞、seizures 痙攣、decreased pigmentation 色素欠乏、eczema 湿疹

Guthrie test (スクリーニング検査) → phenylalanine 摂取の制限

母体性 PKU：女性 PKU 患者から生まれた子供はヘテロ接合体でも多発性先天異常 (精神遅滞)

→ 催奇形性のあるフェニルアラニンが胎盤を通過。

母体のフェニルアラニンレベルを妊娠前に下げる必要アリ。

自然流産の危険率上昇。

PKU 患者では尿中や汗中に中間代謝物 ↑ → musty かびくさい or mousy ネズミくさい。

良性高フェニルアラニン血症：フェニルアラニン水酸化酵素の部分欠損。神経障害は起きない。

血中フェニルアラニン濃度測定により PKU と鑑別。

DHPR (ジヒドロピリジン還元酵素) 欠損によっても PKU 発症。← フェニルアラニン摂取制限では治療 ×。

b) Galactosemia ガラクトース血症 autosomal recessive

ガラクトース-1-リン酸ウリジルトランスフェラーゼ 欠損 → ガラクトース-1-リン酸 etc ↑

脂肪化による hepatomegaly 肝腫大 → 肝硬変に類似した広範な瘢痕形成。

cataract 白内障、中枢神経系に非特異的变化、mental retardation 精神遅滞。

罹患者はミルク摂取開始後 → 嘔吐、下痢 → 黄疸、肝腫大 → 精神遅滞。

⇒ 出生後 2 年間、食事からガラクトース除去により予防。

診断：尿中にグルコース以外の還元糖検出 or 白血球・赤血球中のトランスフェラーゼ 欠損

羊水中の細胞や絨毛膜絨毛を培養、酵素解析 → 出生前診断。

c) Lysosomal storage diseases リソソーム蓄積症 autosomal recessive

リソソーム中の水解酵素：スフィンゴリピド、ムコ多糖を可溶性最終産物に分解。

→自己食食 autophagocytosis によりリソソームに入った細胞内小器官

or phagocytosis によりリソソームに入ってきた細胞外のもの由来。

リソソーム酵素が遺伝的に欠損→不溶性代謝物がリソソーム(主に単核性食食細胞)内に蓄積。Fig 7-9

ほとんどは非常に稀。Table 7-6

Tay-Sachs disease テーサックス病

ヘキソサミニダーゼ α サブユニット欠損→GM2 ガングリオシドーシス Fig 7-10

GM2 ガングリオシドは中枢神経系のニューロン、神経軸索、グリア細胞に蓄積。

出生前診断→中絶の適応。出生しても精神遅滞、盲目、重度神経障害により 2,3 年で死亡。

Nieman-Pick disease ニーマン-ピック病 Fig 7-11

スフィンゴミエリナーゼ欠損→スフィンゴミエリン蓄積@食食細胞、ニューロン。

→食食細胞の多い脾臓、肝臓、骨髄、リンパ節、肺に影響大。

乳児期に顕著な内臓腫大、重篤な神経変性→3年以内に死亡。

Gaucher disease ゴーシェ病

グルコセレブロシダーゼ gene の mutation: 正常ではセラミドからグルコース残基を切り取る。

→単核性食食細胞にグルコセレブロシド蓄積→Gaucher cell(顆粒状細胞質)形成。Fig 7-12
“しわの寄ったティッシュペーパー”

I 型=慢性非ニューロパチー型(CNS は侵さない)…ゴーシェ病の 99%。他に II 型、III 型。

治療：酵素置換や正常のグルコセレブロシダーゼ遺伝子を導入する遺伝子治療。

Mucopolysaccharidoses MPS ムコ多糖症

ムコ多糖の分解障害。ムコ多糖：線維芽細胞によって結合組織で合成。

組織内に蓄積するムコ多糖：デルマタン硫酸、ヘパラン硫酸、ケラタン硫酸、コンドロイチン硫酸。

症状：特徴的顔貌、角膜混濁、関節硬直、精神遅滞。

type I ~ VII の亜型。

Hunter syndrome 以外は全て常染色体劣性。Hunter syndrome は伴性劣性遺伝。

Hurler syndrome = MPS I H : L-イズロニダーゼ欠損。

骨格形成異常に伴う特徴的顔貌：gargoylism ガルゴイリズム

単核食食細胞、線維芽細胞、血管壁の内皮細胞や平滑筋細胞にムコ多糖。

→冠状動脈や心臓弁膜等に沈着→心合併症により死亡。

細胞→腫大：膨張し、空胞化したリソソーム内に PAS 染色陽性物質蓄積。

ニューロンにもリソソーム封入体→精神遅滞。

Hunter syndrome = MPS II : X-linked recessive L-イズロン酸スルファターゼ欠損。

e) Glycogen storage disease、glycogenosis 糖原病(グリコーゲン蓄積症) Fig 7-13、Table 7-7

グリコーゲン合成 or 分解に関与する酵素の欠損。細胞質内に蓄積することが多い。時々核内。

→例外：Pompe 病…欠損酵素がリソソームに存在→リソソームに蓄積。

Hepatic form 肝型

グリコーゲン蓄積による肝腫大、グルコース産生不能による hypoglycemia 低血糖。

eg. von Gierke 病 (I 型) : グルコース-6-ホスファターゼ欠損。

Myopathic form 筋症型

解糖系障害による運動後の筋肉痙攣←乳酸レベルが上昇しないことによる。

eg. McArdle 病 (V 型) : 筋ホスホリラーゼ欠損。

Pompe 病 (II 型)

リソソームの酸マルターゼ欠損→リソソームにグリコーゲン蓄積→心肥大。

分枝糖原病 (IV 型)

肝臓、心臓、筋肉に害。

5) Diseases caused by mutations in proteins that regulate cell growth protooncogenes&癌抑制遺伝子

Neurofibromatosis types 1 and 2 神経線維腫症 autosomal dominant

NF-1= von Recklinghausen disease フォン・レックリンハウゼン病

NF-2=bilateral acoustic or central NF 両側性聴神経 or 中枢線維腫症

NF-1 の 3 主徴

- multiple neurofibromas 多発性神経線維腫：肉茎のある結節。叢状神経線維腫。末梢神経の全ての構成要素が増殖。
- café-au-lait spots カフェオレ斑：皮膚の色素沈着病変。神経線維腫の上を覆う。NF-2 にもよく見られる。
- Lisch 結節=pigmented iris hamartoma 虹彩過誤腫

NF-1 gene : neurofibromin(=RAS タンパクの negative regulator)をコード。 cf.第 6 章NF-2 gene : merlin(neurofibromin 同様、癌抑制タンパク)をコード。

III Disorders with multifactorial inheritance 多因子遺伝による疾患 polygenic 多遺伝子性とも。

continuous Gaussian distribution 正規分布、 threshold effect 閾値効果 Fig.7-14

【省略。】糖尿病、高血圧、痛風、統合失調症、躁鬱病 etc.

IV Cytogenetic Disorders 細胞遺伝学的疾患

G banding (ギムザ染色) Fig 7-15

新生児の 200 人に 1 人が何らかの染色体異常を持つ。

a) Numeric abnormalities 数の異常

euploid 正倍数体 : $2n$ polyploid 倍数体 : $3n, 4n, \dots \rightarrow$ 自然流産。aneuploid 異数体 : n の正確な倍数になっていない場合。trisomy トリソミー($2n+1$)、monosomy モノソミー($2n-1$) $\Rightarrow$ モノソミーが常染色体にあると生存できないが、常染色体トリソミーと性染色体モノソミーは生存可能。

mosaicism モザイク：同一個体に 2 種類以上の細胞集団が存在。

b) Structural abnormalities 構造異常

p (petit) 短腕、q 長腕 Fig 7-16

chromosomal rearrangement 染色体再配列 Fig 7-17

translocation 転座

eg. $46, XX, t(2;5)(q31; p14)$: 第 2 染色体長腕の領域 3、バンド 1

と第 5 染色体短腕の領域 1、バンド 4 との間での転座。

balanced reciprocal 平衡相互転座：切断された断片が完全に交換 $\rightarrow$ 染色体数、遺伝子正常 $\rightarrow$ キャリアには無害。

centric fusion 中心融合=Robertsonian ロバートソニアン：末端動原体性染色体で起こる。

動原体の近くで切断 $\rightarrow$ 大きい染色体+極めて小さい染色体=喪失 $\rightarrow$ 染色体数 45 に。 $\Rightarrow$ 全ての末端動原体性染色体短腕は遺伝子コピーを複数持つ=生存可能 $\Rightarrow$ 配偶子形成時に不均衡配偶子を形成 $\rightarrow$ 子孫に異常。

isochromosomes 同腕染色体：動原体が水平に分かれた場合。

2 本の短腕のみ+2 本の長腕のみに分かれる。

eg. $i(Xq)$: X 染色体長腕に起きたもの。

deletion 欠失：染色体の一部の欠損。

inversion 逆位：染色体内の 2 箇所に切断 $\rightarrow$ 断片が 180 度向きを変えて再結合。

ring chromosome 環状染色体：染色体の両端が失われた後、腕が環を形成して結合。

染色体異常の一般的特徴

- ・染色体物質欠損は過剰よりも重篤な異常。
- ・性染色体不均衡は常染色体より軽症。
- ・染色体異常は新たに生じるものが多い…例外：Down 症候群

- 1) Cytogenetic Disorders involving autosomes 常染色体異常による細胞遺伝学的疾患
 trisomy 21(猿線=手のひらに1本のしわ),18(交差指),13(多指)… ()内は手の特徴です。
 cri du chat syndrome ネコ鳴き症候群←染色体5番短腕部分欠損 Fig 7-18

a) Trisomy 21 : Down 症候群 47,XX+21

母親の年齢が大いに影響。

多くは14;21のRobertson転座による。 Fig 7-19

epicanthic folds 蒙古襞(内眼角贅皮)、平坦な顔貌、精神遅滞、心奇形

重篤な感染症、急性白血病(特に急性巨核球性白血病)にかかりやすい。

成人後はAlzheimer病の組織学的変化を起こす。

b) Chromosome 22q11 deletion syndrome 染色体22q11欠失症候群

Di-George 症候群、velocardiofacial syndrome 口蓋心顔面症候群

いずれも先天性心疾患、口蓋異常、顔面異形症を示す。

欠失の大きさにより臨床症状が異なる。

胸腺低形成→T細胞性免疫異常、副甲状腺低形成→低カルシウム血症：Di-George 症候群(5章)

免疫不全は軽度 but 形態異常、心疾患が目立つ→口蓋心顔面症候群

- 2) Cytogenetic disorders involving sex chromosomes 性染色体異常による細胞遺伝学的疾患

lyonization ライオンゼーション：バー小体=性クロマチンは不活化されたX染色体。

⇒1つのX染色体以外は全て不活化。

a) Klinefelter syndrome

少なくとも2本のX染色体+1本以上のY染色体⇒ほとんどは47,XXY。

male hypogonadism 男性性腺機能低下症、広範な臨床症状。

細身で背の高い体型、類宦官的体型…女性化乳房、精巣萎縮

sterility 不妊…造精障害、azoospermia 無精子症、精細管の硝子化。ライディット細胞過形成。

知能障害を伴うことも。…X染色体の余剰数に相関。XXYでは正常だがXXXXYとか異常。

b) Turner syndrome

表現型が女性の患者に見られる原発性性成熟不全。 45, X

発育遅延、翼状頸、外反肘、楯状胸、手足のリンパ浮腫、馬蹄腎、大動脈狭窄 Fig 7-20

第二性徴発現不全→amenorrhea 無月経

成人で低身長+無月経→Turner 症候群の可能性↑。

患者の43%はモザイク(細胞の1系統が45,X)or X染色体構造異常。 Fig 7-20

V Single-Gene Disorders with Atypical Patterns of Inheritance 非定型的な遺伝様式をとる単一遺伝子疾患

- 1) Triplet repeat mutations トリプレットリピート病：eg. 脆弱X症候群

遺伝子内のある特定の3ヌクレオチドの組合せ増幅

other egs. Huntington disease、myotonic dystrophy 筋緊張性ジストロフィー etc

脆弱X症候群

精神遅滞とX染色体異常(=長腕の中断 etc.)が特徴。

下顎骨が大きく長い顔、巨大睾丸症

キャリア女性の50%に精神遅滞。

FMR-1 遺伝子の突然変異による。⇒正常ではCGG repeat29 ぐらい→230~4000 反復。

oogenesis 卵子形成の過程で反復増幅。 Fig 7-22

CGG 反復はFMR-1 遺伝子の5'非翻訳領域に存在→メチル化→上流のpromoter もメチル化

→転写阻害 Fig 7-23

転写産物=FMRP：RNA 結合タンパク…タンパク質翻訳制御。

※Huntington disease の場合…精子形成の過程で「CAG」反復増幅(前突然変異→完全突然変異)。
 反復による異常な遺伝子産物(ポリグルタミン)が正常タンパク機能に干渉。

2) Disease caused by mutations in mitochondrial genes ミトコンドリア遺伝子の突然変異によって起こる疾患
maternal inheritance 母系遺伝
eg. レーバー遺伝性視神経萎縮

3) Genomic imprinting ゲノム刷り込み

Prader-Willi and Angelman syndromes プラダーウィリー症候群とエンジェルマン症候群

ほとんど全ての遺伝子は父親由来と母親由来の相同な染色体上に存在

⇒ある種の遺伝子では、父親由来と母親由来の遺伝子の間に機能的な差：ゲノム刷り込み

maternal imprinting：母親由来のアリルが転写阻害→不活化。⇔paternal imprinting

Prader-Willi：精神遅滞、低身長、筋緊張低下、肥満、性腺機能低下 etc

父親由来の染色体 15 番で部分欠失。

Angelman：精神遅滞、ataxia 小脳失調、happy puppet syndrome(…笑い+失調)

母親由来の染色体 15 番で部分欠失。

Fig 7-24

uniparental disomy 片親性ダイソミー：一対の染色体の両方が片親から遺伝

eg. 染色体 15 番が 2 本とも母親由来→Prader-Willi 症候群。

Angelman gene：UBE3A…ubiquitin-proteasome タンパク分解経路で働くりガーゼをコード。

Prader-Willi syndrome：いくつかの遺伝子群欠損による。

母親由来染色体：インプリントされた Prader-Willi gene+活性化 Angelman gene(UBE3A)

父親由来染色体：インプリントされた Angelman gene(UBE3A)+活性化 Prader-Willi gene

⇒母親由来染色体における欠失：インプリントされた UBE3A+活性化 Prader-Willi gene→Angelman syndrome

父親由来染色体における欠失：インプリントされた Prader-Willi gene+活性化 UBE3A→Prader-Willi syndrome

要は Angelman syndrome 患者は活性化 Prader-Willi gene、Prader-Willi syndrome 患者は活性化 UBE3A を持つ。

文責：吉原 正仁

小児(科)疾患 pediatric disease

乳児(1歳まで)の疾患：最も致死性が高い。

特に新生児期(生後4週間)は最も危険。

1～15歳の間は事故による傷害が死因のトップ。

VI Congenital anomalies 先天性異常

新生児の3%に外見上 or 機能上の奇形アリ。先天性奇形は乳児死亡の重要な原因。

malformation 奇形：内因性の異常な発達過程。多発奇形が共存する場合もあり。 Fig 7-25

disruptions 破壊：形態発生の外因性障害。正常に発達していたものが二次的に壊される。

eg. amniotic bands 羊膜帯…羊膜が破裂して出来た帯が胎児の一部を圧迫。 Fig 7-26

deformations 変形：外因性の発達障害。新生児の約2%に変形アリ。

局所的・全身の圧迫→構造的異常

eg. 子宮圧迫：胎児が子宮の大きさに合わない←双角子宮、子宮筋腫 etc.

sequence 連鎖：単一の局所的臓器形成異常の二次的効果として多発性先天異常。

eg. oligohydroamnios (or Potter) sequence 羊水過小症連鎖、ポッター連鎖 Fig 7-27

…羊膜の破裂→羊水の漏れ→胎児の腎無形成。
母親の高血圧、妊娠中毒症→子宮胎盤不全。 } 羊水過少の原因。

⇒平坦な顔貌、手足の位置異常、骨盤脱臼した胎児。肺の低形成。

malformation syndrome 奇形症候群：単一の因子が複数の臓器を侵す。eg. ウイルス感染、染色体異常

agenesis 無形成：ひとつの臓器 or その付属器官が完全に欠損。

aplasia 形成不全、hypoplasia 低形成：臓器はあるが発育不全。

atresia 閉鎖症：開口が起こらない。eg. 腸管、胆管。

a) 病因 Table 7-9

遺伝性+環境要因。約半数は原因不明。

遺伝的要因

染色体異常

eg. Down 症候群、Klinefelter 症候群、Turner 症候群 etc.

単一遺伝子突然変異

eg. holoprosencephaly 全前脳症：SHH(sonic hedgehog homologue)遺伝子突然変異。

無虹彩症：PAX6 遺伝子突然変異。

多因子遺伝：環境因子+遺伝子の相互作用

eg. 口蓋裂、口唇裂、神経管欠損←葉酸摂取により頻度減少。

環境要因：ウイルス感染、薬剤、放射線

rubella 風疹

gestational age 在胎齡：妊娠何週で胎児が暴露されたかが重要。

rubella embryopathy 風疹胎児障害：妊娠16週までに感染した場合。

→四主徴：先天性心奇形、白内障、難聴、精神遅滞

cytomegalovirus

薬剤、化学物質

thalidomide サリドマイド→四肢の奇形。

alcohol→fetal alcohol syndrome 胎児アルコール症候群：発育遅延、顔面奇形、MR etc.

nicotine→自然流産

母体の疾病罹患

diabetes mellitus 糖尿病→糖尿病胎児障害、macrosomia 巨人症、臓器腫大。

b) Pathogenesis 病理発生：複雑でよく分かっていない。

Timing of the prenatal insult 出生前のどの時期に異常が発生するかが奇形発生 or 奇形の型に重要。

embryonic period 胚期、胎芽期 ~9 wk

~3wk：胎児死亡、流産。

3~9 wk：奇形発生にきわめて感受性高い。

fetal period 胎児期 ~birth

催奇形性物質には感受性低い、既に出来上がった臓器の発育遅延、傷害起こしやすい。

Genes that regulate morphogenesis 形態形成を制御する遺伝子

Hox genes

retinoic acid レチノイン酸→レチノイン酸性胎児障害…ホメオボックスの発現に影響。

VI Perinatal Infections 周産期感染

Transcervical or ascending infection 経子宮頸的、上行性感染：感染した羊水を肺内に吸引→肺炎
ほとんどの細菌感染症、少数のウイルス感染症。

chorioamnionitis 絨毛羊膜炎、funisitis 臍帯炎を伴う。

ひどい場合は敗血症、髄膜炎。

Transplacental infection 経胎盤的感染：絨毛膜絨毛を通じて胎児の血流中へ。

上行性感染より widespread。

ウイルス、寄生虫、ある種の細菌。

TORCH (: toxoplasma、rubella、cytomegalovirus、herpesvirus、Others=梅毒トレポネーマ)

VII Prematurity and Intrauterine Growth Retardation (IUGR) 未熟児と子宮内発育遅延

未熟児：妊娠 37 週以内で生まれたもの。新生児期の死亡や罹患の最も多い原因。＜2500g。

PROM=早期破水、絨毛羊膜炎、胎盤異常、双胎妊娠により、未熟児生じやすい。

合併症起こしやすい：肺の硝子膜症(呼吸窮迫症候群)、壊死性腸炎。

small for gestational age(SGA=妊娠週齢の割に小さい)児は IUGR(子宮内発育遅延)。

→妊娠満期に生まれても 2500g 以下。

fetal cause 胎児側の原因：染色体異常、先天性奇形、先天性感染症。

symmetric 対称性=全ての器官が同等に発育遅延。

placental cause 胎盤側の原因：placental previa 前置胎盤、placental abruption 胎盤剥離、胎盤の血栓症。

asymmetric 非対称性=他の内臓に比べ、脳は侵されにくい。

maternal factors 母体の要因：最も頻度高い。

preeclampsia 子かん(癇)前症=妊娠中毒症、慢性高血圧症。

麻薬中毒やアルコール中毒、大量喫煙も悪影響。

SGA 児は小児期、成人になっても学習障害や感覚障害などを起こす危険性高い。

VIII Respiratory distress syndrome of the newborn 新生児呼吸窮迫症候群

= hyaline membrane disease 新生児硝子膜症

a) Pathogenesis

基本的には未熟児の疾患。妊娠 32～36 週に産まれた未熟児の 15～20%が罹患。

影響因子：母体の糖尿病、陣痛前の帝王切開、双胎妊娠。

surfactant (表面活性脂質, lecithin レシチン←type II pneumocyte 肺胞上皮細胞)を十分に合成できない。

⇒肺胞虚脱しやすい、より多くの吸引力→atelectasis 無気肺。

⇒低酸素症→上皮・血管内皮傷害→硝子膜形成。

surfactant 合成=ホルモンにより調節。

コルチコステロイド corticosteroid : surfactant 合成刺激。←ストレス時に放出され RDS 発症抑制。

thyroxine 甲状腺ホルモン：コルチコステロイドと相乗的作用。

⇔インスリン：拮抗作用。母体の糖尿病→胎児に高インスリン状態→surfactant 抑制。

陣痛は surfactant 合成促進。∴陣痛前の帝王切開→危険。

MORPHOLOGY

RDS 罹患児の肺は大きさは正常 but 重くて含気は少ない。

collapsed (atelectatic) alveoli…虚脱し、無気肺様。 Fig 7-29

硝子膜 hyaline membrane：壊死に陥った上皮細胞、血管外へ滲出した血漿タンパクが混在。

b) Clinical features 臨床像

産まれた時は正常→数分～数時間で呼吸状態悪化、治療しないと死亡。

治療：ventilation 換気の support、エアロゾル状にした天然 or リコンビナント surfactant。

long term sequelae 後遺症：神経発達障害、bronchopulmonary dysplasia 気管支肺形成異常

…無酸素性の一時的傷害、治療の際の高濃度酸素曝露、陽圧換気によって起こる。

症状：気管支上皮の過形成、扁平上皮化生。

気管支周囲の線維化、細気管支の線維性閉塞、過膨張した肺胞。

予防：羊膜穿刺によって得られた羊水中の surfactant(eg. レシチン)の濃度測定、超音波検査。
コルチコステロイドを母親に投与。

IX Necrotizing Enterocolitis 壊死性腸炎(NEC) Fig 7-30

未熟児の合併症。

多因子性

腸管の虚血：全身の血液還流の低下、他の臓器へ酸素を供給するための腸管血流の減少による。

bacterial colonization 細菌のコロニー形成、formula feeds 粉ミルク投与→腸管粘膜傷害悪化。

罹患部位：拡張し、もろくなり、うっ血→壊疽性→腹膜炎を伴う腸管の穿孔。

粘膜 or 経壁性の凝固壊死、潰瘍形成、粘膜下の空胞形成などを伴う。

症状：血便→腹部膨満→循環虚脱。

pneumatosis intestinalis 腸管嚢状気腫：腸管壁内にガス。

生存しても post-NEC strictures NEC 後狭窄を引き起こすことが多い。

X Sudden Infant Death Syndrome 乳児突然死症候群 SIDS Table 7-10

定義：1歳児未満の乳児の突然の予期せぬ死。剖検によっても死因が分からない。

90%が6ヶ月以下。ほとんどは2ヶ月～4ヶ月。

睡眠中に起こる。苦しむことなく死ぬ。うつ伏せに寝させるのが原因？

・・・結局は今も原因不明のまんま。

XI Hydrops Fetalis 胎児水腫(HF)：generalized edema of the fetus 胎児の全身性浮腫 Table 7-11、Fig 7-31

子宮内発育過程で進行性に水分が集積。しばしば致命的。

1) Immune Hydrops 免疫性水腫

antibody-induced hemolytic disease 抗体依存性溶血性疾患

母体と胎児の間の血液型不適合によって起こる。

feto-maternal bleed 胎児母体輸血：妊娠末期に胎児赤血球が母体の循環中に入り込む。

→母親の体内で抗体産生→胎盤を通過→胎児の赤血球破壊→進行性貧血

→組織の虚血、子宮内での心不全、末梢への水分貯留＝浮腫が起こる。

Rh incompatibility 不適合

ABO 不適合が共存すると、Rh 抗原による免疫反応から保護。

←胎児赤血球は同種血球凝集素に覆われて母体血中から除去されるため。

IgG は胎盤を通過⇔IgM は通過しない。

初めてRh抗原に曝露された時はIgM抗体が作られる。∴初回妊娠でRh病が起こるのは稀。

2回目以降はIgG抗体反応。

Rh陰性の母親がRh陽性の胎児を分娩すると、すぐに抗Dグロブリン投与。

→胎児赤血球上の抗原部位を覆い隠すため、Rh抗原に長期に感作されるのを防ぐ。

ABO incompatibility：Rh溶血性疾患に比べはるかに軽症。溶血起こらない。

O型の母親から生まれたA型、B型の小児にのみ起こる。

O型の母親の血中：正常な抗A or 抗B同種血球凝集素はIgM。⇔IgGを持っている場合アリ。

2) Nonimmune Hydrops 非免疫性水腫

心血管系の欠陥、染色体異常、胎児性貧血に関連したもの。

トリソミー21,18

Turner syndrome→cystic hygroma 水滑液嚢腫：頸部リンパ管異常→後頸部水分貯留。

fetal anemia 胎児性貧血：ホモ接合性の α -thalassemia によって起こるものが最多。

parvovirus B19 の経胎盤的感染→正染色赤芽球に侵入、複製。 Fig 7-32

→赤血球成熟停止→再生不良性貧血。

組織の虚血→心筋機能不全、循環不全。

MORPHOLOGY

赤芽球系前駆細胞の過形成 (parvovirus B19 による再生不良性貧血は唯一の例外)。

extramedullary hematopoiesis 髄外造血@肝臓、脾臓

erythroblastosis fetalis 胎児性赤芽球症←造血活性亢進により、末梢血中に幼若な赤芽球系細胞。

kernicterus 核黄疸←赤血球破壊により血中に bilirubin 増加。基底核、脳幹に特に沈着。 Fig 7-31

臨床経過

胎児の赤血球が母親由来の抗体に覆われている場合→Coombs テスト陽性。

治療法：出産前の交換輸血。

出生後には光線療法：bilirubin→ジピロール=排出されやすい。

XII Cystic Fibrosis 嚢胞性線維症(CF)

あらゆる外分泌腺の分泌過程に広範な欠陥。異常に粘度の高い粘液分泌により気道、膵管閉塞。
汗の NaCl 濃度が高いのが特徴。

1) Pathogenesis

上皮を通じた Cl⁻ の運搬に欠陥。

CFTR : cystic fibrosis transmembrane conductance regulators 嚢胞性線維症膜貫通型伝導調節分子

=cAMP 依存性 Cl⁻ チャンネル。CFTR 遺伝子に欠損。 Fig 7-34

→汗腺：正常では CFTR 通じて Cl⁻ 再吸収→×、それに伴い Na⁺ 再吸収も×。→汗の塩分↑

気道：正常では CFTR 通じて Cl⁻ 気腔へ。→×、Na⁺ と H₂O 再吸収↑→粘液の脱水。

respiratory failure 呼吸不全：感染も無いのに好中球による過剰な炎症反応。 Fig 7-35

膵臓機能障害。85%に見られる。

MORPHOLOGY Figure 7-36

fibrocystic disease of the pancreas 膵線維性嚢胞：導管が粘液(濃縮したムチン)で詰まる。

chronic bronchitis 慢性気管支炎、bronchiectasis 気管支拡張症、lung abscess 肺病変

meconium ileus 胎便性イレウス：濃縮したムチンにより小腸の閉塞。

infertility due to azoospermia 無精子症による不妊：精囊の閉塞。

XIII Tumors and Tumor-like Lesions of Infancy and Childhood 腫瘍と腫瘍様病変

腫瘍様病変 { Heterotopia 異所性、Choristoma 分離腫：正常な細胞・組織が異常な場所に存在。
Hamartoma 過誤腫：過剰増殖→局所に留まる。奇形と新生物の間を結ぶもの。

1) Benign tumors 良性腫瘍

Hemangioma 血管腫→多くの場合自然消退。cavernous 海綿状と capillary 毛細血管性がある。

ポートワイン様血管腫：平坦で大きめの病変。 Fig 7-37

まれに von Hippel-Lindau 病や Sturge-Weber 症候群と関連。

Lymphangioma リンパ管腫

リンパ腔が嚢胞状で海綿状に拡張。淡明な液を含む。皮膚だけでなく、深部にも。

組織学的には良性だが、生後大きさを増す傾向アリ。

Sacrococcygeal teratoma 仙尾部奇形腫：小児生殖細胞腫瘍で最も多い。 Fig 7-38

先天性奇形と関連。75%は成熟型で良性。12%は悪性で致命的。

2) Malignant tumors 悪性腫瘍

造血系、神経組織、軟部組織が侵されやすい。⇔成人：肺、前立腺、大腸 etc.

成人の悪性腫瘍との相違点

奇形発生 teratogenesis と腫瘍発生 oncogenesis との密接な相関。

癌を生じやすい体質的遺伝異常 genetic abnormality が多い。

自然消退 spontaneous regress したり、分化したりする傾向。

生存率・治癒率の向上→化学療法・放射線療法に伴う晩発性副作用の軽減。

胎児性の組織像 embryonal appearance、特異的な器官発生像の像。

small round blue cell tumors←細胞における核の割合が大きい。

1) Neuroblastoma 神経芽細胞腫

ほとんどは5歳以下で認められ、多くは1歳以内で見つけられる。

spontaneous regression 自然退縮+自然 or 治療誘発性に細胞が分化成熟。

神経堤由来→sympathetic nervous system 交感神経系のどこからでも起こりうる。

adrenal gland 副腎、abdominal paravertebral autonomic ganglia 傍椎骨交感神経節から起こる。

MORPHOLOGY

細胞質が少なく、クロマチンに富んだ大型の核。 Fig 7-39

ロゼット=Homer-Wright 型の偽ロゼット：腫瘍細胞が細線維状突起を満たした空隙を中心に配列。

神経特異的酵素に対する免疫反応、膜で囲まれた小型のカテコールアミン含有細胞質内内分泌顆粒。

様々な分化段階を示す神経節細胞

→ganglioneuroblastoma 節芽細胞腫、ganglioneuroma 節細胞腫

Clinical course

神経芽細胞腫はカテコールアミン産生→尿中 VMA : vanillylmandelic acid、HVA : homovanillic acid ↑。

=代謝産物。

Staging I ~IV + 「Stage IV-S」=広範囲だが予後は非常に良い。 Table 7-13

p73(癌抑制遺伝子)欠失、N-Myc 増幅→予後不良。

2) Retinoblastoma 網膜芽細胞腫

先天性腫瘍、自然退縮することがある。他にも原発性腫瘍があることが多い。

家族性：多発性、両側性。⇔散発性(非遺伝性)：単発性、片側性。

→eg. osteosarcoma 骨肉腫、軟部腫瘍。

MORPHOLOGY Fig 7-40

神経上皮由来の細胞から発生。通常は後部網膜の細胞から。

核は大型、クロマチンに富み、細胞質は乏しい。小型な円形細胞。

Flexner-Wintersteiner rosettes⇔神経芽細胞腫では中心に腔 lumen がない偽ロゼット。

Clinical features

初発症状：視覚低下、斜視、cat's eye reflex 猫目反射=瞳孔に白色調。

RB1 gene mutation

3) Wilms tumor ウィルムス腫瘍 nephroblastoma 腎芽細胞腫

WAGR syndrome→33%の確率で WT 発症。

aniridia 無虹彩症、genital abnormalities 生殖器異常、mental retardation 精神遅滞

Denys-Drash syndrome→WT 発症危険率高い。

gonadal dysgenesis 性腺發育不全、renal abnormalities 腎臓異常

⇒いずれも WT1(癌抑制遺伝子)欠損。

Beckwith-Wiedemann syndrome→WT 発症危険率高い。

臓器腫大、hemihypertrophy 片側肥大症、adrenal cytomegaly 副腎細胞腫大。

IGF-2 の imprinting 異常：正常では抑制される増殖促進遺伝子の異常発現。

MORPHOLOGY Fig 7-41, 42

大型で単発性、境界明瞭な腫瘤。10%は診断時に両側性、多発性。

腎形成の様々な段階を要約：blastemal 芽球型、stromal 間質型、epithelial 上皮型。

退形成性の細胞：大型でクロマチンに富み多形性を示す核と異常分裂を示す。

腎形成の遺残組織：対側の腎に WT 発生危険率↑。

XIV Diagnosis of Genetic Diseases**1) Fluorescence in Situ Hybridization : FISH**

aneuploidy 染色体数異常、subtle microdeletions 微小欠損、gene amplification 増幅 Fig 7-43

2) Molecular detection of genetic disorders : DNA-based test**a) Direct gene diagnosis**

restriction enzyme 制限酵素：eg. 突然変異により切断部位 1 箇所減少。 Fig 7-44

allele-specific oligonucleotides アレル特異的オリゴヌクレオチド Fig 7-45

PCR restriction enzyme、sequence、triplet repeats Fig 7-46、 real time PCR

b) Linkage analysis 連鎖解析

disease haplotype、polymorphism 多形性

RFLP : restriction fragment length polymorphism 制限酵素断片長多型 Fig 7-47

SNP : single-nucleotide polymorphism

3) Indications for Genetic Analysis

prenatal genetic analysis : amniocentesis 羊膜穿刺、chorionic villus biopsy 絨毛膜絨毛生検、臍帯血。

postnatal genetic analysis