

ペプチドホルモン産生異常症

吉本 勝彦*¹齋藤 史郎*²

はじめに

ペプチドホルモンは、内分泌細胞でのホルモン遺伝子の転写、スプライシング、翻訳、プロホルモンからホルモンへの変換、細胞外へのホルモンの分泌という過程を経て血液中に分泌され、標的細胞に運ばれ機能を発揮する。ホルモン合成異常は、このうちのどの過程の障害であっても生じ得る。例えば、ホルモン遺伝子の欠損や変異によりホルモンが合成されないか、また生物活性のないホルモンが合成されると結果的にホルモン欠乏症状を生じる。また Pit-1 遺伝子の産物である Pit-1 蛋白は GH、プロラクチン (PRL) および TSH の各遺伝子の発現を調節する転写因子であるが、Pit-1 遺伝子の変異により転写調節能力を失った Pit-1 蛋白が生じ、GH・PRL・TSH 複合欠損症を引き起こす (本特集, IV. ホルモン作用機構異常症 転写活性異常の項を参照)。

本稿では、これまでにホルモン遺伝子異常が同定された遺伝性下垂体性小人症、先天性 TSH 単独欠損症、ゴナドトロピン単独欠損症、家族性中枢性尿崩症、家族性単発性副甲状腺機能低下症、

異常インスリン血症およびプロインスリン血症について概説する。

1. 遺伝性下垂体性小人症

下垂体性小人症は GH 分泌不全に起因する疾患で、低身長、骨年齢の遅延などを示す。本症の原因は特発性と器質性が大部分を占めるが、まれに遺伝性に発症する例がある。遺伝性 GH 単独欠損症 (Isolated hGH Deficiency, IGHD) は遺伝形式により 3 タイプに分類される。タイプ I A と I B 型は常染色体劣性、タイプ II は常染色体優性、タイプ III は伴性劣性の遺伝形式をとる^{1,2)}。

I A 型は最も重篤な症状 (生後 6 カ月以内に認められる低身長、GH 治療に対して抵抗性) を有する。本症では第 17 染色体上 (17q22-24) の 5 個のエクソンよりなる GH-1 遺伝子を含む領域に 6.7 kb, 7.0 kb, 7.6 kb, あるいは 45 kb の塩基配列の欠失が認められ、このうち 6.7 kb の欠失が 75% を占める (図 1)。GH-1 遺伝子の近傍には、GH-1 と構造が類似し胎盤でしか発現しない GH-2 遺伝子、構造は類似しているが PRL 様作用を有する 2 個の胎盤性ラクトゲン遺伝子 (CSH 1, CSH 2)、偽遺伝子である CSHP 1 の計 5 個の遺伝子が存在し、クラスターを形成している。下垂体で発現しているのは GH-1 遺伝子のみである。減数分裂時の対立遺伝子間の不等交叉が本遺伝子の欠失の原因と考えられる。また、GH-1 遺伝子内の点突然変異などの小さな遺

*¹ 徳島大学医学部臨床分子栄養学 (大塚) 講座 助教授

*² 同 第一内科学教室 教授

Katsuhiko Yoshimoto and Shiro Saito: Diseases due to peptide hormone synthesis abnormalities. Otsuka Department of Clinical and Molecular Nutrition*¹, the First Department of Internal Medicine*², School of Medicine, The University of Tokushima.

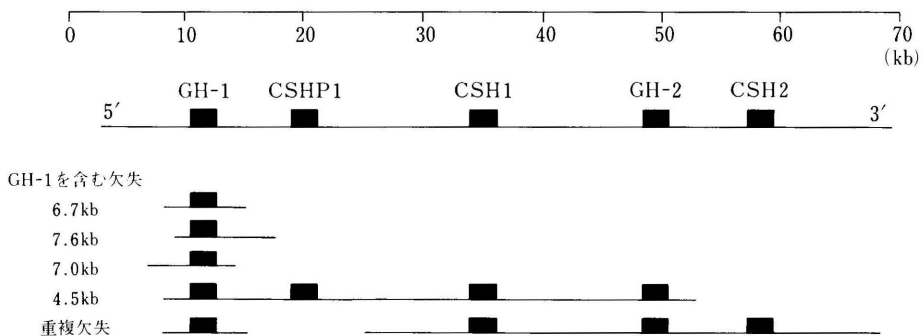


図1 遺伝性GH単独欠損症に認められるGH-1遺伝子の欠失
 上段は5個の遺伝子よりなるGH遺伝子クラスターを示す。下段はGH-1遺伝子の欠失のパターンを示す。(文献1より改変して引用)

表1 遺伝子変異によるペプチドホルモン合成異常症

ホルモン	異常部位		塩基置換	アミノ酸置換
GH	エクソン2	コドン18	1塩基(C)の欠失	Leu to Cys
		コドン20	TGG to TAG	Trp to Stop
	エクソン3	コドン56	2塩基(AG)の欠失	フレームシフト変異
			GT to CT	スプライシング変異
イントロン4		GT to TT	スプライシング変異	
TSHβ	エクソン2	コドン12	GAA to TAA	Glu to Stop
		コドン29	GGA to AGA	Gly to Arg
LHβ	エクソン2	コドン8	1塩基(T)の欠失	フレームシフト変異
		コドン15	TGG to CGG	Trp to Arg
FSHβ	エクソン3	コドン54	ATC to ACC	Ile to Thr
		コドン61	CAG to CGG	Glu to Arg
AVP-NPⅡ	エクソン1	シグナルペプチド-1位	2塩基(TG)の欠失	フレームシフト変異
		NP17位	ACG to GCG	Thr to Ala
	エクソン2	NP24位	GGG to GTC	Gly to Val
		NP45-47位	CCC to CTC	Pro to Leu
PTH	イントロン2	NP57位	3塩基(AGG)の欠失	Glu-47の欠損
		シグナルペプチド-8位	GGC to AGC	Gly to Ser
			TGT to CGT	Cys to Arg
Insulin	エクソン2	シグナルペプチド-8位	GT to CT	スプライシング変異
		B鎖10位	GT to CT	
		B鎖24位	CAC to GAC	His to Asp
		B鎖25位	TTC to TCC	His to Ser
		C鎖65位	TTC to TTG	Phe to Leu
		A鎖3位	CGT to CAT	Arg to His
	CGT to CTT	Arg to Leu		
		GTG to TTG	Val to Leu	

伝子異常も認められている(表1)。GH治療に効果を示すIBおよびII型ではスプライシング部位の変異が認められている(表1)。

2. 先天性TSH単独欠損症

先天性TSH単独欠損症は宮井らにより見いだされた常染色体劣性遺伝形式を示す疾患である。

TSHが先天的に欠如すると先天性甲状腺機能低下症(クレチン症)となり、身体と知能の発達障害を来す。本疾患の患者血清TSH濃度は低値を示し、TRH負荷試験にも反応しない。しかしTSHの α サブユニット値は正常で、TRH負荷や甲状腺ホルモン負荷で、血清 α サブユニットの増加または減少がみられる。甲状腺ホルモンの経口投与により治療を行う。

TSHの β サブユニット遺伝子は第1染色体短腕(1p13)に位置し、3個のエクソンよりなり、第2エクソンおよび第3エクソン内にアミノ酸をコードする領域が存在する。本症ではTSHの β サブユニット遺伝子の第2エクソン内のコドン12のナンセンス変異により、不完全なTSHの β サブユニット蛋白を生じる症例や、第2エクソン内の高次構造をとるために重要な位置(CAGYC領域)のミスセンス変異により α サブユニットと結合できない症例が報告されている。また第3エクソン内の一塩基欠失でフレームシフトが生じ、本来118個あるべきアミノ酸が113個と短くなる異常も見いだされている。この場合はイムノアッセイではTSHは低値ながら検出され、TRHにも反応することから、生物活性の低いTSHが分泌されると考えられている³⁾(表1)。

3. ゴナドトロピン単独欠損症

ゴナドトロピン単独欠損症は性器發育不全と2次性徴の欠損を主徴とする疾患である。

WeissらはLH β サブユニットの構造異常による性腺機能低下症を報告した。この男性の患者は2次性徴の発来がみられず、血清LHが正常の約2倍に増加しているが、血清LHテストステロンは低値を示した。一方、外因性LHおよびhCGによる血清テストステロン分泌反応は正常である。このことより、本症は生物学的不活性のLHを分泌していると考えられ、実際にバイオアッセイで生物学的不活性が証明されている。遺伝形式は常染色体劣性と考えられる。

LH β サブユニット遺伝子は3個のエクソンよ

り構成され、第19染色体長腕(19q13.2)に位置し、その近傍にはhCG β サブユニット遺伝子およびその偽遺伝子が存在し、クラスターを形成している。本遺伝子のコドン54におけるミスセンス変異の結果、 α サブユニットと結合しヘテロダイマーを形成し得るが、LH受容体に結合できないために、機能が発揮できないことが判明した⁴⁾(表1)。

またMatthewsらにより、原発性無月経と不妊症を示す女性症例のFSH β サブユニット遺伝子の解析の結果、コドン61の2塩基欠失によるFSH単独欠損症であることが報告された⁵⁾。この患者はFSHの投与により妊娠した(表1)。

これらの症例に対して、偽ゴナドトロピン単独欠損症ともいふべき症例が報告された。すなわち、LHの生物学的活性はあるが、血清LHが一部の免疫学的測定法で感度以下であった。この症例ではLH β サブユニット遺伝子の2箇所にて点突然変異があり、第8および第15番目のアミノ酸がそれぞれLHタイプ(Trp8, Ile15)からFSHタイプ(Arg8, Thr15)へ置換していた⁶⁾(表1)。

4. 家族性中枢性尿崩症

家族性中枢性尿崩症は出生後数カ月から数年以内に、口渇・多飲・多尿により発症する常染色体優性遺伝形式を示す疾患で、中枢性尿崩症の2~4%を占める。DDAVP投与により、症状は改善する。

抗利尿ホルモンであるアルギニン・バソプレシン(AVP)はAVPの結合蛋白であるニューロフィジン(NP)II、および糖蛋白よりなる前駆体(プレプロAVP-NPII)をコードする遺伝子から作られる。AVP-NPII遺伝子は第20染色体長腕(20q)に位置し、3個のエクソンよりなる。第1エクソンはシグナルペプチド、AVP、NPIIのN末端を、第2エクソンはNPIIを、第3エクソンはNPIIのC末端と糖蛋白をコードしている。

家族性中枢性尿崩症ではNPⅡ部分をコードする部分にミスセンス変異があり、合成された異常NPⅡが視床下部から下垂体後葉へ軸索輸送される時にAVP結合蛋白としての機能を果たせないためにAVP欠損を生じる例⁷⁾や、第1エクソンのシグナルペプチド塩基配列のミスセンス変異によるプレプロAVP-NPⅡからプロAVP-NPⅡへのプロセッシングが野生型の25%以下に低下している例が報告されている⁸⁾(表1)。これらの変異が優性に作用する機構は明らかにされていない。

5. 家族性単発性副甲状腺機能低下症

甲状腺手術などの既往や自己免疫性多腺性内分泌異常を伴わず、また発生異常に基づく奇形や発達障害が認められないPTH分泌不全による家族性単発性副甲状腺機能低下症(Familial Isolated Hypoparathyroidism: FIH)の遺伝子異常が、これまでにPTH遺伝子とカルシウム・センサー遺伝子について報告されている。

PTH遺伝子は第11染色体短腕(11p15)に位置し、3個のエクソンよりなる。Arnoldらは常染色体優性遺伝形式によるFIHの1症例で、点突然変異によりプレプロPTH遺伝子のシグナルペプチド塩基配列の-8位に塩基置換が生じていることを報告した⁹⁾(表1)。この変異遺伝子をin vitroで蛋白合成を行わせ、プロセッシングさせると、プロPTHが得られない。この変異が優性に作用する理由は明らかでなく、今後の検討が必要である。

また常染色体劣性遺伝形式を示すFIHも存在する。Parkinsonらは、PTH遺伝子のイントロン2の最初の1塩基(ドナー部位)がGからCに置換した結果、スプライシングの異常が起こり、エクソン2が欠落することを明らかにした¹⁰⁾(表1)。

6. 異常インスリン血症およびプロインスリン血症

異常インスリン血症およびプロインスリン血症は、糖尿病症状をきっかけとして発見される。検査結果では、ともに高インスリン血症を認める。

インスリン遺伝子は第11染色体短腕(11p15)に位置し、3個のエクソンより構成される。

異常インスリン血症に関しては、これまでにB鎖25番目のPheがLeuに置換したインスリン・シカゴ、B鎖24番目のPheがSerに置換したインスリン・ロサンゼルス、A鎖3番目のValがLeuに置換したインスリン・和歌山の3種類が報告されている¹¹⁾。プロインスリンよりインスリンへの変換は、2箇所の塩基性アミノ酸ペアの部分で切断が生じる。プロインスリン血症は、プロインスリンの65位のArgがHisに置換したプロインスリン・東京、ボストンあるいはLeuに置換したプロインスリン・京都が、またインスリン-C-ペプチド連結部位ではないが、ゴルジ受容体認識部位と考えられるインスリンB鎖10番目のHisがAspに置換したプロインスリン・プロビデンスの例が報告されている¹¹⁾(表1)。

異常インスリン血症およびプロインスリン血症ともに、いずれも変異はヘテロ接合体として存在し、それぞれのアミノ酸置換はインスリン遺伝子の塩基配列に点突然変異に基づくことが確認されている。しかし変異が認められても、必ずしも糖尿病を伴わない。長年のインスリン過剰分泌の結果、膵β細胞が疲弊して糖尿病が発症するものと考えられる。

おわりに

以上、ホルモン遺伝子異常によるペプチド合成異常症の報告を紹介した。上記のように、最近ホルモン遺伝子の異常が内分泌疾患の原因となっている例が次々に報告されている。逆に疾患に認められた遺伝子の異常の解析から、その遺伝子の構造と機能に関する新たな知見が得られることも少

なくない。ホルモン遺伝子のみならず、プロセッシング酵素遺伝子の異常による疾患が明らかにされる可能性もある。また遺伝子ターゲティングの手法を用いて、点突然変異をマウスに導入し、変異の意義を生体で確認することも可能となってきた。今後、この分野の研究はさらに飛躍的に進むことが期待される。

文 献

- 1) Jurado, L. A. P., et al.: *Horm. Res.*, 42 : 189, 1994.
 - 2) Phillips III, J. A., et al.: *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 78 : 11, 1994.
 - 3) Hayashizaki, Y., et al.: *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 71 : 792, 1990.
 - 4) Weiss, J., et al.: *N. Engl. J. Med.*, 326 : 179, 1992.
 - 5) Matthews, C. H., et al.: *Nature Genet.*, 5 : 83, 1993.
 - 6) Frui, K., et al.: *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 78 : 107, 1994.
 - 7) Ito, M., et al.: *J. Clin. Invest.*, 87 : 725, 1991.
 - 8) Ito, M., et al.: *J. Clin. Invest.*, 91 : 2565, 1993.
 - 9) Arnold, A., et al.: *J. Clin. Invest.*, 86 : 1084, 1990.
 - 10) Parkinson, D. B., et al.: *Nature Genet.*, 1 : 149, 1992.
 - 11) Steiner, D. F., et al.: *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. ed. Scriver, C. R., et al., 7th ed., p.3032, McGraw-Hill, Inc., '1995.
-