

# AMCoR

Asahikawa Medical College Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

ホルモンと臨床 (2004.10) 52巻10号:997～979.

【小児内分泌学の進歩2004】日本人集団においてStAR遺伝子変異Q258Xに創始者効果が存在するか?

蒔田芳男, 岡本年男, 藤枝憲二, 田島敏広

日本人集団において StAR 遺伝子変異 Q258X に創始者効果が存在するか？

蒔田芳男、岡本年男、藤枝憲二  
旭川医科大学 医学部 小児科学講座

田島敏広  
北海道大学大学院医学研究科 病態制御学専攻 生殖発達医学講座 小児科学分野

連絡先

蒔田芳男  
〒078-8510  
旭川市緑ヶ丘東 2 条 1 丁目 1-1  
旭川医科大学 医学部 小児科学講座  
tel 0166-68-2481  
fax 0166-68-2489  
E-mail [makita5p@asahikawa-med.ac.jp](mailto:makita5p@asahikawa-med.ac.jp)

[はじめに]

ルポイド過形成症は、1955年に Prader ら<sup>1)</sup>が報告した疾患で、肥大した副腎が、コレステロールやコレステロールエステルで埋め尽くされているところから命名された。その原因は長らく不明であったが、1995年になり副腎皮質刺激ホルモンに反応して生成される代謝回転の速い 30 kDa のタンパク質 StAR(steroidogenic acute regulatory protein)が、その責任遺伝子として同定された<sup>2)</sup>。本症は、日本人に比較的多くみられることが知られており、先天性副腎過形成症の約 4.6%を占めている<sup>3)</sup>。

StAR 遺伝子の発見以降、本症での遺伝子解析が精力的に行われた。日本人患者では 9 種類の変異が報告されているが、このなかでもエクソン 7 のコドン 258 が終止コドンに変わる変異(Q258X)をホモあるいはヘテロで有する患者が 70%に同定されている<sup>4)</sup>。この変異は、韓国人でも多く見出されることが報告されている<sup>25)</sup>。

このように、Q258X変異は、日本人と韓国人集団で多く見出されることから、この変異の起源が同じであろうと示唆されてきた<sup>3)</sup>。しかしながら系統的な検索はなされておらず、その証明にはなされてこなかった。今回私たちは、Q258X変異をホモに持つ患者さん 10 名とヘテロに持つ患者さん 11 名計 21 名について SNP(single nucleotide polymorphism)とマイクロサテライトマーカーを用いたハプロタイプ解析を行い、このQ258X変異が創始者効果をもつか検討したので報告する。

[1. 症例]

書面で同意を得たルポイド過形成症患者で、Q258X 変異を持つ 21 名である。内訳は、Q258X変異のホモ接合体患者が 10 名で、Q258X変異との複合型ヘテロ接合体患者が 11 名である。正常コントロールには、書面での同意を得た 96 名の正常人を用いた。

[2. 方法]

#### 1) SNP とマイクロサテライトマーカーの設定

SNP情報は、JSNP(<http://snp.ims.u-tokyo.ac.jp/>) から得た。今回用いたSNPは、IMS-JST005138, IMS-JST 005139, IMS-JST 117343 の3つである。マイクロサテライトマーカーは、StAR遺伝子を含むDNA配列(GenBank accession No AP000065)の情報をもとに、3'領域に3つ設定した。その領域は、32391- 32699 bp、53476- 52795 bp、76281- 76591 bpである。5'領域に設定した3つのマーカーは、多型を示さず解析に用いることができなかった。

#### 2) 解析方法

SNPタイピングは、ダイレクトシーケンス法を用いた。マイクロサテライトマーカータイピングは、蛍光tailedプライマーを作成しGeneScanにて解析した。3つのSNPにて構成されるハプロタイプの構築と有意差検定は、SNPAlyse (DYNACOM、横浜)を用いた。

また、マイクロサテライトマーカを加えたハプロタイプ構築には、Arlequin(<http://lgb.unige.ch/arlequin/>)を用いた。今回用いたSNPとマイクロサテライトマーカ位置関係を図1に示す

### [3. 結果]

#### 1) 3つのSNPで構成されるハプロタイプの症例対象解析

3つのSNPで構成されるハプロタイプの症例対象解析の結果を表1に示す。患者では、TGCで構成されるハプロタイプが59%に検出されるのに対して、正常コントロールでは5.9%しか検出されなかった。Q258X変異の79.9%は、このTGCで構成されるハプロタイプ上に存在していた。

#### 2) マイクロサテライトマーカを加えての保存領域の検討

StAR遺伝子の3'方向に約20kbの間隔で作成したマイクロサテライトマーカ解析を行い、Arlequinにてハプロタイプ頻度の算出を行った。その結果を表2に示す。表2に示すようにTGC-311-323-313のハプロタイプが患者において54%検出された。これは、3つのSNPで構成されるTGCのハプロタイプのうち91%が、これらのマーカが存在する50kbの領域において保存されていることを示している。

#### 3) ハプロタイプTGC-311-323-313は、創始者効果を持つのか?

ハプロタイプTGC-311-323-313が日本人に最も多いハプロタイプで、このハプロタイプ上にQ258X変異が生じた場合でも、同様の解析結果を得ることが可能である。TGC-311-323-313が創始者効果を持つハプロタイプであるかを判定するためには、正常コントロールでのハプロタイプ頻度の算出が必要である。正常コントロール96人解析結果の上位5位までのハプロタイプを表3に示す。この表から分かるようにハプロタイプTGC-311-323-313は、日本人に多いハプロタイプではないばかりか、正常96人では検出されない稀なハプロタイプであった。

### [4. 考案]

今回私たちは、Q258X変異をホモに持つ患者さん10名とヘテロに持つ患者さん11名計21名についてSNP(single nucleotide polymorphism)とマイクロサテライトマーカを用いたハプロタイプ解析を行なった。

その結果、3SNPsと3マイクロサテライトマーカ計6つのマーカで構成されるハプロタイプは、Q258X変異をもつ患児の72.9%において共通でありQ258X変異の周辺50kbにおいて保存されていることが明らかになった。このことは、このQ258X変異をもつハプロタイプは、共通の祖先から由来していることを示している。また、Q258X変異をもつハプロタイプTGC-311-323-313は、日本人集団において多いハプロタイプでないばかりか、正常96人(192アレル)では検出されない稀なハプロタイプであることが判明した。このことは、Q258X変異の共通祖先が、日本人集団由来ではなく、その他の地域から由来

していることを示している。

Q258X変異の由来について考えると、この変異は韓国人集団でも観察されており、韓国人集団に生じ日本に持ち込まれ広がったものと考えるのが妥当と思われる。つまり、この変異は、日本各地の患児において検出されることから共通の祖先によって持ち込まれ、「ボトルネック効果」によって日本人集団に広まった可能性が高い。しかしながら、Q258X変異を持つ韓国人患児や韓国人集団での解析ができていないため、その仮説を証明することは、まだ先になりそうである。

文献

- 1) Prader A and Gurtner HP: *Hel Paediatr Acta* 10:397, 1955
- 2) Lin D et al.: *Science* 267:1929, 1995
- 3) 藤枝憲二：性の文化と性成熟異常—分子メカニズムから臨床へ— 45-49 p、2002年、メジカルレビュー社、東京
- 4) Nakae J et al.: *Hum Mol Genet* 6:571, 1997
- 5) Bose HS et al.: *New Eng J Med* 335:1970, 1996

図1. StAR遺伝子の構造と多型のマーカーの設定

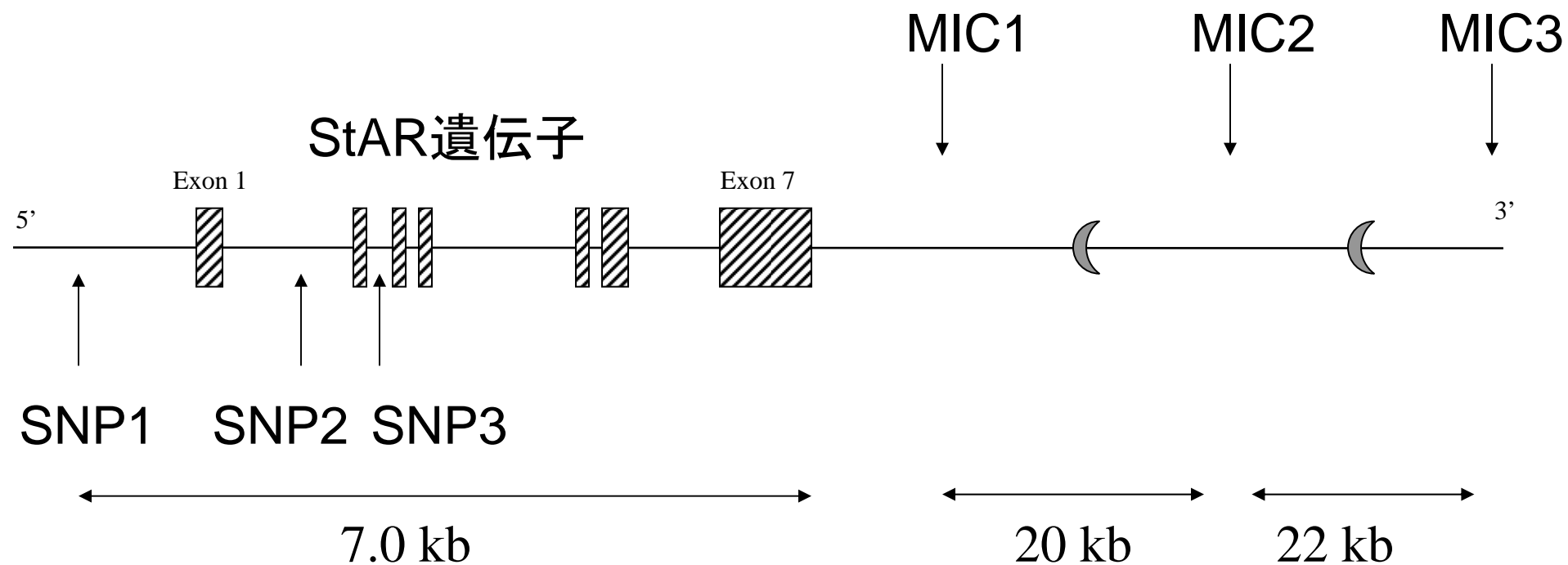


表1. 3つのSNPで構成されるハプロタイプの  
症例対象解析

	patient	control
T G G	0.205	0.574
T G C	<b>0.590</b>	<b>0.059</b>
T C G	-----	-----
T C C	0.046	-----
G G G	0.023	-----
G G C	0.045	0.022
G C G	0.090	0.241
G C C	-----	0.013

ChiSqu 84.97



表2. 6つのマーカーで構成されるハプロタイプの  
患児21名での保有頻度

	頻度	ハプロタイプ
1	0.54	TGC311 323 313
2	0.12	TGG309 329 315
3	0.04	TGG311 329 315
3	0.04	TGC309 331 313

表3. 6つのマーカーで構成されるハプロタイプの  
正常96人での保有頻度

1	0.096	T G G 311 329 315
2	0.077	T G G 305 327 315
3	0.077	T G G 309 327 315
4	0.058	T G G 307 333 315
5	0.038	G C G 311 335 315
5	0.038	G C G 315 339 313
5	0.038	T G C 309 327 315
5	0.038	G G G 297 321 315
5	0.038	T G G 305 333 315