

# AMCoR

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

小児科 (2007.10) 48巻11号:1485～1495.

【よくわかる小児内分泌代謝疾患の診断と治療】  
小児内分泌代謝疾患における最近の動向

藤枝憲二

## 小児内分泌代謝疾患における最近の動向

藤 枝 憲 二\*

## 要 旨

内分泌代謝学は、ホルモンの分泌ならびに情報伝達を扱う分野である。古典的な内分泌腺の疾患を主要な対象とすることには変わりがないが、内分泌学的アプローチが肥満、高脂血症、動脈硬化、心血管、発生・分化・老化、神経、免疫などの分野に応用されるとともに、対象も common disease へと広がっている。

基礎研究によりホルモン遺伝子の制御機構、受容体の構造、細胞内情報伝達機構、分泌機構などホルモンの振る舞いについて分子レベルで理解することが可能となってきた。また、分子遺伝学的研究の成果として、疾患の新規責任遺伝子の同定が進み、分子病態の解析、変異解析が日常診療の場で行われるようになってきた。単一遺伝性疾患の研究のみならず、メタボリックシンドローム、肥満に対する研究が重要課題としてある。

## はじめに

内分泌代謝学は、ホルモンの分泌ならびに情報伝達を扱う分野である。古典的な内分泌腺の疾患を主要な対象とすることには変わりがない。しかし、内分泌学的アプローチが肥満、高脂血症、動脈硬化、心血管、発生・分化・老化、神経、免疫などの分野に応用されるとともに、対象も common disease へと広がっている現状にある。

内分泌代謝学は、基礎研究と臨床応用が一体化し、直結している学問分野である。基礎研究によりホルモン遺伝子の制御機構、受容体の構造、細胞内情報伝達機構、分泌機構などホルモンの振る舞いについて分子レベルで理解するこ

とが可能となってきた。また、分子遺伝学的研究の成果として、疾患の新規責任遺伝子の同定が進み、分子病態の解析、変異解析が日常診療の場で行われるようになってきた。したがって、対象とする疾患の病態解析そして診断において、従来の内分泌・生化学的な解析のみにとどまらず分子生物学的解析も必須となりつつある。したがって、臨床医も日常診療の場で最新の分子内分泌学の知見を活用し診療を行うことが求められている。一方、臨床面では、新規薬剤の臨床試験が行われ日常診療において使用できるようになった。また学会主導で作成された診療ガイドラインが公表されている。

本稿では、小児内分泌代謝疾患における最近の動向について、日常診療で遭遇する機会の多

\* Kenji FUJIEDA 旭川医科大学小児科

[連絡先] ☎ 078-8510 北海道旭川市緑が丘東2条1-1-1 旭川医科大学小児科

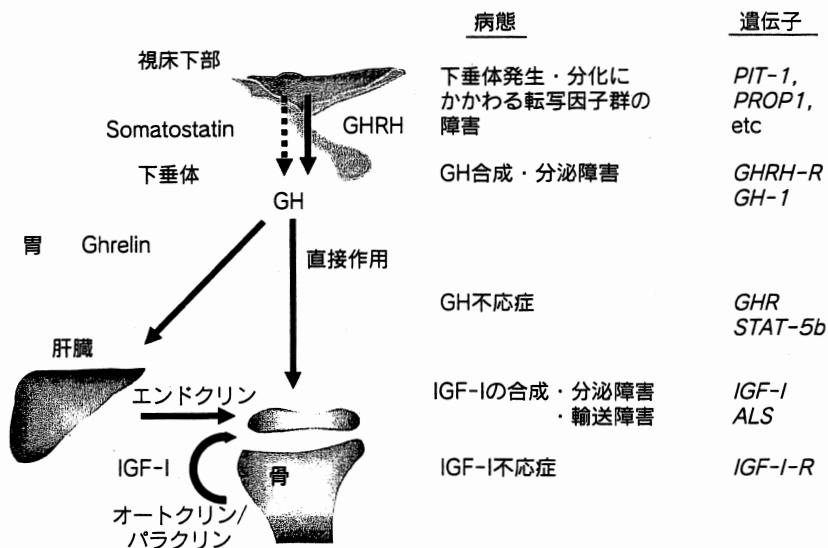


図1 遺伝性低身長の原因となる遺伝子

い成長障害, 副腎, 甲状腺, 性腺, カルシウム・副甲状腺, 肥満・糖尿病・メタボリックシンドロームの各疾患を取り上げ, 主に分子内分泌学的知見について概説するとともに, 該当する臨床試験, 診療ガイドラインがあれば紹介することとした。

## I. 成長障害

### 1. 分子生物学的知見

成長障害(低身長)はさまざまな要因によって起こりうる。しかし, 低身長の多くはいわゆる体質性といわれる非成長ホルモン分泌不全性低身長で, 家族性低身長, 子宮内発育不全性低身長, 特発性低身長が約70~80%を占め, その原因は不明である。内分泌疾患としては, 成長ホルモン(GH)分泌不全性低身長症が一番多いが, 低身長の5%以下である。GH調節に重要な役割を果たすGH-IGF-I系にかかわるホルモン, その受容体, さらにシグナル伝達機構の研究が進み, その結果GH-IGF-I系の遺伝性成長障害の病因が次々と解明されてきている<sup>1)</sup>

(図1)。遺伝性単独GH分泌不全症の病因としてGH-1, GHRH-R遺伝子異常がすでに同定されているが, 最近X連鎖性遺伝を示し, 精神遅滞, 成長障害を伴う症例においてXq26.3領域に存在するSOX3の遺伝子異常が同定されている<sup>2)</sup>。

GH産生の場合である下垂体前葉の器官形成過程は, 口腔外胚葉からラトケ嚢の形成に始まり, 最終的にGH, PRL, TSH, LH/FSH, ACTHの5つの前葉ホルモン産生細胞へと機能分化していく。この下垂体前葉の発生・分化にかかわる液性因子や転写因子群も次々とクローニングされ, 下垂体の発生・分化過程が解明されつつある。その結果, PROP, PIT-1, HESX-1などの異常症が同定され, また最近, SOX2遺伝子異常症が同定された<sup>3,4)</sup>。このように従来混沌としていた複合型下垂体機能低下症は, 「転写因子異常症」として分子レベルで整理されてきている。

下垂体から分泌されたGHは, 肝あるいは骨・軟骨などの末梢組織に存在するGHレセプターを介してその作用を伝達する。このGHレセプターのシグナル伝達経路の異常として

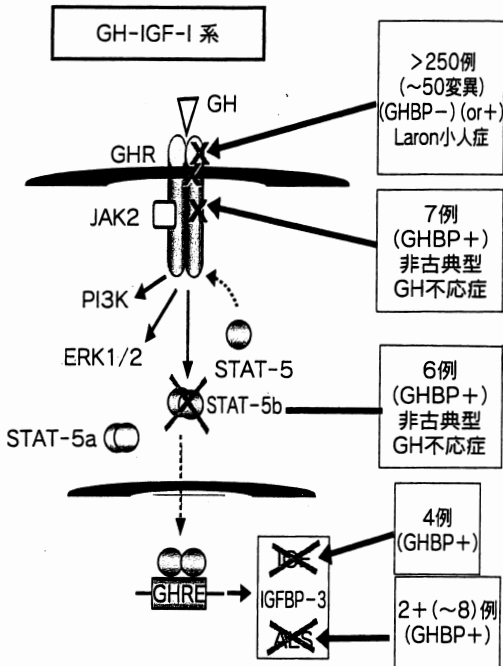


図2 GHR以降の遺伝子異常による低身長 (Rosenfeld RG et al, 2007<sup>9)</sup>)

STAT-5bの異常が、さらなる下流の異常としてIGF-I, IGF-I-Rの異常さらにはALSの遺伝子異常が同定されている<sup>9)</sup>(図2)。特にIGF-I, IGF-I-Rの異常は子宮内発育不全をもたらすことで注目されている。

非GH分泌不全性低身長を呈する疾患の責任遺伝子も同定されてきている。そのうち、成長障害を伴う奇形症候群であるNoonan症候群とその類縁疾患(LEOPARD, Costello, CFCの各症候群)では、RAS-MAPK系に存在する因子の異常が、その原因であることが明らかにされている<sup>97)</sup>(図3)。一方高身長を呈するSotos症候群は5q35に座位する遺伝子NSD1のhaploinsufficiencyによること、またMarfan症候群およびその類縁疾患はFbn1, TGFBR1 & 2の異常によることが明らかにされている<sup>99)</sup>。

このようにさまざまな遺伝子異常による低身長症あるいは高身長症が同定されてきている

が、しかし、成長障害の大部分は今なお原因が特定されていない。特に低身長の大部分を占める特発性低身長の多くは原因不明である<sup>10)</sup>。最近イヌのサイズは、IGF-I遺伝子多型により規定されていることが報告されたが、ヒトにおいてもゲノムワイドあるいは候補遺伝子アプローチによる研究が進められており、いくつかの候補遺伝子部位が同定されてきており、近い将来身長を規定する遺伝因子が同定されてくることが期待される<sup>11)</sup>。

## 2. 臨床試験, 診療ガイドラインなど

現在わが国においてGH治療の適応となっている疾患は、GH分泌不全性低身長症、Turner症候群、軟骨異栄養症、慢性腎不全による低身長、Prader-Willi症候群であるが、2006年度に成人GH分泌不全症が適応追加となった。これにより、永続性のGH分泌不全症の患者は小児期から成人まで続けて治療をすることが可能となった。現在子宮内発育不全性低身長症が適応追加申請中であり、近い将来認可されるものと思われる。

診療ガイドラインとして日本小児内分泌学会より「成長ホルモン分泌不全性低身長症の小児期の成長ホルモン治療から成人期の成長ホルモン治療への移行ガイドライン」、「SGA性低身長症におけるGH治療のガイドライン」が公表されている<sup>12)13)</sup>。また、SD表示による日本人小児の標準成長曲線、またパーセントイル表示のBMI標準曲線が作成されている<sup>14)15)</sup>。

## II. 副腎疾患

### 1. 分子生物学的知見

副腎不全は、副腎の形成異常、ステロイド産生異常と後天性の副腎の破壊による<sup>16)</sup>(表1)。このうち、日常診療においてもっとも多く遭遇する疾患は、ステロイド産生異常症であるが、その責任遺伝子の多くはすでにクローニングさ

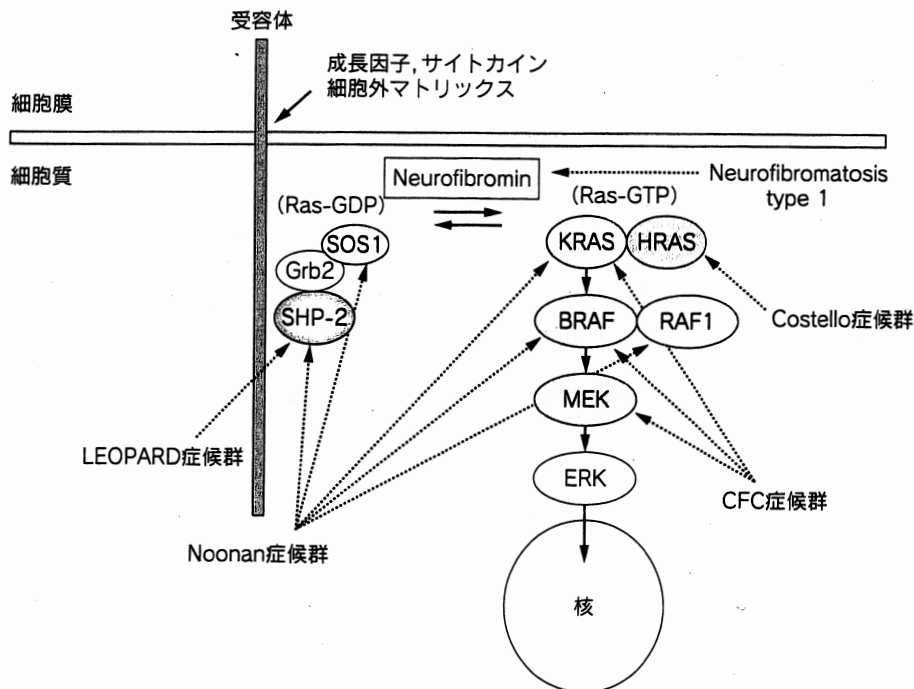


図3 Noonan 症候群類縁疾患の遺伝子異常  
(Razzaque MA et al, 2007<sup>21)</sup>)

れており、各疾患における遺伝子変異解析、分子病態の解明が進んでいる。注目すべきは、従来致死的と考えられていた P450 oxidoreductase (POR) 異常症の存在が日本の小児内分泌研究者らにより明らかにされ、先天性副腎過形成症に分類される新規疾患として確立された<sup>18)</sup>。POR は、ミクロゾームの電子伝達を支配し、ミクロゾームに存在する酵素などを含むすべての P 450 酵素、およびスクワレンエポキシシダーゼなどの複数の非 P 450 酵素の活性化に必須である。

この POR の異常により POR 支配下の酵素の複合型異常症が明らかにされた。症状として、骨異常 (Antley-Bixler 症候群)、外陰部異常、副腎不全がみられる。性分化異常発症機構として、ステロイド産生経路の backdoor pathway を介した性ホルモン産生異常によることが提唱されている。その他、コーチゾン還元酵素欠損

症も新規疾患として同定されている。ステロイド産生異常症には、病態に多様性があることが明らかとなってきた。ことに、すべてのステロイドホルモン産生が欠如するリポイド過形成症では、病因として StAR 異常のほかに P450<sub>scc</sub> 異常によるものがあること、また古典型病態のほかに症状の軽い遅発型も存在することが明らかにされてきた<sup>19)~22)</sup>。病態の多様性を引き起こす機構について今後の検討が重要となろう。

副腎の発生・分化機構は、遺伝子工学的なアプローチとヒトでの異常の検索の両面から研究が進められている。DAX-1 は副腎低形成症の主な原因であることが明らかにされてきたが、すべての患者で変異が同定されるわけではない<sup>23)24)</sup>。また、IMAGe 症候群においては責任遺伝子が明らかとなっていない。DAX-1 異常症の病態には多様性がみられることも明らかとなってきた。DAX-1 の作用機構、他の転写因子

表1 副腎不全を呈する疾患の分子基盤

疾患	遺伝子	染色体局在	Mendelian Inheritance in Man (OMIM #)
先天性副腎過形成症			
リポイド過形成症	<i>StAR, CYP11A</i>	8 p 11.2, 15 q 23-24	201710
3 $\beta$ HSD II型欠損症	<i>HSD3B2</i>	1 p 11-13	201810
17 $\alpha$ 水酸化酵素欠損症	<i>CYP17</i>	10 q 24.3	202110
21水酸化酵素欠損症	<i>CYP21</i>	6 p 21.3	201910
11 $\beta$ 水酸化酵素欠損症	<i>CYP11B1</i>	8 p 21	202010
POR異常症	<i>POR</i>	7 q 11.2	201750
Wolman病	<i>LIPA</i>	10 q 24-q 25	278000
Smith-Lemli-Opitz症候群	<i>DHCR7</i>	11 q 12-q 13	270400
ミトコンドリア病	<i>Mt DNA</i>		
先天性副腎低形成症 (AHC)			
X連鎖性AHC	<i>DAX-1 (NROB1)</i>	Xp 21.3-p 21.2	300200
SF-1異常によるAHC	<i>SF-1 (NR5A1)</i>	9 q 33	184757
常染色体劣性AHC	不明		
IMAGe症候群	不明	X	300290
ACTH欠損症			
単独	<i>TPIT</i>	1 q 23-q 24	201400
複合型	<i>PROP1, HESX1, LHX4</i>	5 q, 3 p 21.2-p 21.1, 1 q 25	601538, 601802, 602146
ACTH不応症			
家族性グルココルチコイド欠損症	<i>MC2R, others</i>	18 p 11	607397
Triple A症候群	<i>AAAS, ALADIN</i>	12 q 13	231550
自己免疫性副腎不全			
APS 1	<i>AIRE-1</i>	21 q 22.3	270400
APS 2 & 孤発型副腎炎	<i>HLA class II, CTLA-4, その他</i>	6 p 21, 2 q 33	
副腎白質ジストロフィー	<i>ALD</i>	Xq 28	300100

(Fujieda K et al, 2005<sup>16)</sup>)

との相互作用などの解析を通じて、病態の多様性ならびに副腎の発生・分化機構における役割が明らかにされてくることが期待される。SF-1異常症はヒトにおいては主に性腺形成不全を呈し、副腎不全の呈することはまれであることが明らかにされている<sup>25)</sup>。

## 2. 臨床試験、診療ガイドラインなど

副腎関係の薬剤として、選択的アルドステロンブロッカーミネラルコルチコイド受容体に選択的に結合し、アルドステロンの作用をブロックする薬剤(選択的アルドステロンブロッカー)が薬価収載された。これにより、降圧効果のみならず、心血管系障害のリスクファクター軽減に寄与することが期待されている。診療ガイド

ラインとしてすでに新生児マススクリーニングの診断、治療についてのガイドラインが公表されているが、厚生労働省難治性疾患克服事業「ステロイド産生異常症」調査研究班と日本小児内分泌学会が共同して、21水酸化酵素欠損症の出生前診断・治療のガイドライン作成が検討されている。

## III. 性成熟異常症 (思春期発来異常と性分化異常症)

### 1. 分子生物学的知見

視床下部(GnRH)-下垂体(ゴナドトロピン)-

表 2 低ゴナドトロピン性性腺機能低下症の責任遺伝子とその表現型

遺伝子	遺伝子変異 (ヒト)	遺伝子変異 (マウス)	表現型 の一致	機能喪失型の表現型
<i>GPR54</i>	あり	あり	あり	低ゴナドトロピン性性腺機能低下症
<i>KAL-1</i>	あり	なし	なし	X連鎖型 Kallmann 症候群：低ゴナド トロピン性性腺機能低下症，無嗅覚
<i>SF-1</i>	あり	あり	あり	性転換，副腎不全（一部）
<i>DAX-1</i>	あり	あり	あり	低ゴナドトロピン性性腺機能低下症， 副腎不全
<i>GnRH-R</i>	あり	なし	？	低ゴナドトロピン性性腺機能低下症 (ヒト)
<i>GnRH</i>	ない	ない	？	低ゴナドトロピン性性腺機能低下症 (マウス)
<i>FGF-R1</i>	あり	あり	なし	常染色体優性 Kallmann 症候群
<i>LEP</i>	あり	あり	あり	低ゴナドトロピン性性腺機能低下症 肥満
<i>LEP-R</i>	あり	あり	あり	低ゴナドトロピン性性腺機能低下症， 肥満
<i>PROKR2&amp; PROK2</i>	あり	あり	あり	低ゴナドトロピン性性腺機能低下症

性腺(性ステロイド)系は，思春期の発来，2次性徴の発達，また生殖機能の獲得・維持，妊孕性などに重要な役割を演じている。現在思春期の発来がどのようにして発現するのか，その神経内分泌学的機序については十分明らかとなっていない。したがって，GnRH 分泌を制御するマスター遺伝子の同定は，思春期発来機構の解明に重要であり，それとともに正常な生殖に関するさらなる解明および思春期過程における各種障害の究明に不可欠である<sup>26)</sup>。最近，性腺機能低下症を対象とした研究から，従来の中枢性の他の制御因子とは異なり GnRH 分泌を制御するマスター遺伝子である可能性が示唆されている新規遺伝子 *GRP 54* が同定された<sup>27)28)</sup>。現在マスター遺伝子であるかどうか明らかにするために，*GPR 54* とそのリガンドである *KiSS-1* と GnRH 分泌，性ステロイドフィードバック機構，栄養代謝などとの関係が検討されている。

思春期早発症に関しては大きな進展はみられていない。一方中枢性性腺機能低下症では，新規遺伝子の同定，分子病態の解析が進展してい

る。本症の代表的な疾患である Kallmann 症候群において，病因として，*KAL-1*(*Anosmin-1*)，*KAL-2*(*FGFR 1*)以外に第 3 の病因として *prokineticin* 受容体 (*PKR 2*) とそのリガンドの異常が同定された<sup>29)~31)</sup> (表 2)。最近，Y 染色体 *HMG box* ファミリーに属する *SOX 2* 遺伝子が低ゴナドトロピン，GH 分泌不全を起こし，さらには内分泌臓器外に無/小眼球症，感音性難聴などを伴うことが報告されている<sup>4)</sup>。また，分子病態の解析から，Kallmann 症候群の病態の多様性に関して，2 つの遺伝子異常が存在して病態を形成することが示され，病態の多様性に新しい概念を提供している<sup>32)</sup>。

性分化異常症に関しては，わが国において文部科学省特定領域研究「性分化機構の解明」の研究グループが組織され，性分化機構にかかわる転写因子群の時間的，空間的な相互作用が検討されている。また，その研究の一環として新生児期に多くみられる外生殖器奇形である尿道下裂の責任遺伝子の一つとして *CXorf 6* が同定されているが，今後多くの新規遺伝子が同定さ

表3 先天性甲状腺機能低下症における遺伝子異常

視床下部-下垂体系の遺伝子異常	甲状腺ホルモン合成にかかわる遺伝子異常
TRH	ナトリウム・ヨードシンポータ (NIS/SLC 5A 5)
TRH 受容体 (TRH-R)	ペンドリン (PDS/SLC 26 A 4)
TSH $\beta$ 鎖 (TSH $\beta$ )	甲状腺ペルオキシダーゼ (TPO)
先天性下垂体機能低下症に伴う TSH 欠損症 (PIT 1, PROP 1, etc)	甲状腺オキシダーゼ (THOX 2/DUOX 2)
甲状腺発生・分化にかかわる遺伝子異常	サイログロブリン (TG)
Paired box gene 8 (PAX 8)	甲状腺ホルモン作用にかかわる遺伝子異常
Thyroid transcription factor 1 (TTF 1)	甲状腺ホルモン受容体 b (THRb)
Thyroid transcription factor 2 (TTF 2)	Monocarboxylate transporter 8 (MCT 8)
TSH 受容体 (TSHR)	
GNAS 1	

れてくることが期待される<sup>33)</sup>。

## 2. 臨床試験, 診療ガイドラインなど

性腺機能低下症の治療薬剤として, リコンビナント FSH 製剤が薬価収載された。アメリカおよびヨーロッパ小児内分泌学会が中心となり性分化異常症の診療ガイドラインが公表された。従来の病名の変更, 診断, 治療の進め方が示されている<sup>34)</sup>。日常診療の場において, このコンセンサスガイドラインに沿った診療が行われることが望まれる。

## IV. 甲状腺疾患

### 1. 分子生物学的知見

小児期甲状腺疾患のなかで, 先天性甲状腺機能低下症 (クレチン症) がもっとも多くみられる。本症は新生児マススクリーニングが行われており, その頻度は, およそ 3,000~4,000 出生に 1 人とされ, 原因は甲状腺の発生異常あるいは甲状腺ホルモン合成障害によるものが多い。現在までに遺伝子異常が同定される症例は限られているが, 本症の分子生物学的分類を確立し遺伝子型-表現型の関連を検討することは重要であり, 適切な甲状腺ホルモン補充療法と遺伝子カウンセリングに大きく寄与することは明らかである<sup>35)</sup> (表 3)。今後, 甲状腺濾胞細胞の成

長, あるいは機能維持にかかわる未知の遺伝子探索, また, 多因子遺伝によるヒト甲状腺発生異常症の存在も推定されており, その検討が開始されたばかりである<sup>36)37)</sup>。

### 2. 臨床試験, 診療ガイドラインなど

「先天性甲状腺機能低下症マススクリーニングガイドライン」がすでに公表されている。また日本甲状腺学会 (<http://thyroid.Umin.ac.jp>) よりバセドウ病, 甲状腺機能低下症, 無痛性甲状腺炎, 慢性甲状腺炎 (橋本病), 亜急性甲状腺炎 (急性期) の診断ガイドラインが公表されている。

## V. くる病, 副甲状腺疾患, 骨粗鬆症

くる病は, 先進国では栄養状態の改善により発症頻度が著しく減少したと思われていたが, 再度発症頻度が上昇しており注目されている<sup>38)</sup>。現在わが国では, native なビタミン D 製剤が入手できない状態にある。したがって, ビタミン D は, 皮膚および食事により供給されることから, 日光照射を増やしたり食事内容の改善など公衆衛生学的観点から注意を喚起することが, ビタミン D 不足を防ぐのに重要となっている。



表4 副甲状腺疾患における遺伝子異常

代謝異常	疾患	遺伝形式	遺伝産物	染色体局在	
高 Ca 血症	MEN type 1	AD	MENIN	11 q 13	
	MEN type 2	AD	RET	10 q 11.2	
	HPT-JT	AD	PARAFIBROMIN	1 q 25	
	副甲状腺機能亢進症 (孤発型)	孤発型	PRAD 1/CCND 1		11 q 13
			RETINOBLASTOMA		13 q 14
	家族性良性高 Ca 血症 (FBH)		FBH 1	CaSR	3 q 21.1
			FBH 2		19 q 13
			FBH 3		19 q 13
	新生児副甲状腺機能亢進症	AD	CaSR	3 q 21.1	
	Jansen 病	AD	PTHR/PTHrPR	3 q 21.1-p 22	
	William 症候群	AD	Elastin, LIMK	7 q 11.23	
	McCune-Albright 症候群	胎生早期に起こる 変異による	Gs $\alpha$	20 q 13.2-13.3	
	低 Ca 血症	単独副甲状腺機能低下症	AD	PTH	11 p 15
			AR	PTH, GCMB	11 p 15, 6 p 23-p 24
X連鎖性劣性				Xq 26-27	
低 Ca 血症高 Ca 尿症		AD	CaSR		3 q 21.1
KSS, MELAS and MTPDS 複雑奇形症候群		母系		ミトコンドリア遺伝子	
HDR 症候群		AD	GATA 3	10 p	
Blomstran 致死型軟骨形成不全		AR	PTHR/PTHrPR	3 p 21.1-p 22	
Kenney Caffey, Sanjad-Sakati		AD/AR	TBCE	1 q 42-43	
Barakat 症候群		AR			
リンパ浮腫		AR			
腎症, 感音性難聴		AD			
腎形成不全を伴わない感音性難聴		AD			
偽性副甲状腺機能低下症 (1 a 型)	AD, 父性刷り込み	GNAS 1	20 q 13.2		
偽性副甲状腺機能低下症 (1 b 型)	AD, 父性刷り込み	GNAS 1	20 q 13.3		

(Thakkaer RV, 2004<sup>39)</sup>)

副甲状腺疾患に関して、副甲状腺ホルモン分泌、作用機構での分子遺伝学的検索が進められている<sup>39)</sup> (表4)。また、厚生労働省研究班「ホルモン受容体機構異常に関する調査研究班」作成による低 Ca 血症の診断手順ならびに特発性副甲状腺機能低下症の診断手順は、日常診療において参考となる。

小児期においては骨粗鬆症を多くみるわけで

はないが、長期ステロイド治療を受けている患者などでは危険性が高い。近年骨粗鬆症に対する治療薬、特に骨吸収促進薬の臨床試験が行われており、その有効性が示唆されている。また、骨形成不全症の診療ガイドラインが公表されている<sup>40)</sup>。

## VI. 肥満, 糖尿病, メタボリック シンドローム

わが国の15歳未満の1型糖尿病発症率は10万人当たり約2人であり,大きく変化していない。一方,2型糖尿病は発症率が約7倍も増えており,中学生では10万人当たり13.9人といわれている。また,学校検尿で発見された小児2型糖尿病の80%以上が肥満を伴っている。わが国における小児肥満の頻度は昭和40年代と比べ3~4倍程度の大きな増加がみられている。このようにライフスタイルの欧米化に伴い日本人の生活が大きく変化し,メタボリックシンドロームなどの生活習慣病が増加していることが示唆されている。

思春期・小児期の肥満やメタボリックシンドロームの70%程度は成人期のそれに移行し,成人肥満と深く関連していることから,その予防や望ましい生活習慣の確立には小児期からの取り組みが重要であることは論を待たない。その意味で,厚生労働省の研究班「小児期メタボリックシンドロームの概念・病態・診断基準の確立及び効果的介入に関するコホート研究(主任研究者:大関武彦)」が診断基準を提示した意義は大きい。今後この診断基準を活用し,食事(食育)と運動を含むライフスタイルなど生活習慣への介入が本質的な対応となるが,成果が上げられることを期待したい。

メタボリックシンドロームの成因を理解するうえで,エネルギー代謝の恒常性維持機構の解析は重要な研究課題である<sup>41)~43)</sup>。また小児科医にとって重要なのは,英国のBarkerらにより疫学的に明らかにされた子宮内胎児発育遅延が,成人における肥満,高血圧,高脂血症,2型糖尿病などの発症にかかわるとする知見である。日本人新生児出生体重の減少が認められており,将来が危惧されるところではあるが,低出生体重児への栄養法,内分泌機序の解明など

が重要な課題としてある<sup>44)</sup>。

分子生物学的知見に関して,小児の1型糖尿病を対象とした候補遺伝子解析により,本症に関する遺伝的決定因子は,すでにいくつか候補遺伝子の研究によって確認されており,主に主要組織適合遺伝子複合体をコードする遺伝子座に存在すること,さらには他の遺伝子座にもあることがわかってきた。これらの研究により発症予知・リスク評価が可能となることが期待されている。治療に関して進歩がみられ,超速効型インスリンの導入,インスリン投与法の改良,さらには膵β細胞の移植療法や再生促進療法の試みが期待される。2型糖尿病では,疾患感受性遺伝子としてtranscription factor 7-like 2 (TCF 7L2)が同定された<sup>45)</sup>。今後さらなる疾患感受性遺伝子の発見が予期されており,糖代謝の調節とのかかわりが明らかにされると,将来的には創薬につながるものと期待されている。

本症の治療に関しては,現在インスリン抵抗性改善薬や肥満改善治療薬の新しい開発が進みつつある。特にメトフォルミンの臨床試験が行われ,肥満を伴った症例で効果があることが確認されている<sup>46)</sup>。これら薬剤を各個人の病態に合わせて使用することで,よりの確な治療,合併症予防に結びつくと考えられる。なお,日本糖尿病学会より「小児・思春期糖尿病管理の手引き」,また日本小児内分泌学会糖尿病委員会より「こどもの1型糖尿病ガイドブック」が出版されている。

## 文 献

- 1) Lopez-Bermejo A, Buckway CK, Rosenfeld RG: Genetic defects of the growth hormone-insulin-like growth factor axis. *Trends Endocrinol Metab* **11**: 39-49, 2000
- 2) Laumonnier F et al: Transcription factor SOX 3 is involved in X-linked mental retardation with growth hormone deficiency. *Am J Hum Genet* **71**: 1450-1455, 2002

- 3) Carriere C et al : From panhypopituitarism to combined pituitary deficiencies ; Do we need the anterior pituitary. *Rev Endocr Metab Disorders* **5** : 5-13, 2004
- 4) Kelberman D et al : Mutations within Sox 2/SOX 2 are associated with abnormalities in the hypothalamo-pituitary-gonadal axis in mice and humans. *J Clin Invest* **116** : 2442-2455, 2006
- 5) Rosenfeld RG et al : Defects in growth hormone receptor signaling. *Trends Endocrinol Metab* **18** : 134-141, 2007
- 6) Tartaglia M et al : Mutations in PTPN 11, encoding the protein tyrosin phosphatase SHP-2, cause Noonan syndrome. *Nat Genet* **29** : 465-468, 2001
- 7) Razzaque MA et al : Germline gain-of-function mutations in RAF 1 cause Noonan syndrome. *Nat Genet* **39** : 1013-1017, 2007
- 8) Kurotaki N et al : Haploinsufficiency of NSD 1 causes Sotos syndrome. *Nat Genet* **30** : 365-366, 2002
- 9) Mizuguchi T et al : Heterozygous TGFBR 2 mutations in Marfan syndrome. *Nat Genet* **36** : 855-860, 2004
- 10) Rosenfeld RG, Hwa V : Toward a molecular basis for idiopathic short stature. *J Clin Endocrinol Metab* **89** : 1066-1067, 2004
- 11) Weedon MN et al : A common variant of HMGA 2 is associated with adult and childhood height in the general population. *Nat Genet* : 2007 (Epub ahead of print)
- 12) 横谷 進ほか : 成長ホルモン分泌不全性低身長症の小児期の成長ホルモン治療から成人期の成長ホルモン治療への移行ガイドライン. *日本小児科学会雑誌* **110** : 1475-1479, 2006
- 13) 田中敏章ほか : SGA 性低身長症における GH 治療のガイドライン. *日本小児科学会雑誌* **111** : 641-646, 2007
- 14) 伊藤善也ほか : 小児慢性特定疾患治療研究事業において採用された身長基準に準拠した 2000 年度版「標準身長表」および「標準成長曲線」. *小児科診療* **7** : 1343-1351, 2005
- 15) Inokuchi M et al : Standard centile curves of body mass index from Japanese children and adolescents based on the 1978-1981 national survey data. *Ann Hum Biol* **33** : 444-453, 2006
- 16) Fujieda K, Tajima T : Molecular basis of adrenal insufficiency. *Pediatr Res* **57** : 62 R-69 R, 2005
- 17) Fluck C et al : Mutant P 450-oxidoreductase causes disordered steroidogenesis with and without Antley-Bixler syndrome. *Nat Genet* **36** : 228-230, 2004
- 18) Fukami M et al : Cytochrome P 450 oxidoreductase gene mutations and Antley-Bixler syndrome with abnormal genitalia and/or impaired steroidogenesis ; Molecular and clinical studies in 10 patients. *J Clin Endocrinol Metab* **90** : 414-426, 2005
- 19) Bose HS et al : The pathophysiology and genetics of congenital adrenal hyperplasia. *N Engl J Med* **335** : 1870, 1996
- 20) Nakae J et al : Analysis of the steroidogenic acute regulatory protein (StAR) gene in Japanese patients with congenital lipid adrenal hyperplasia. *Hum Mol Genet* **6** : 571, 1997
- 21) Tajima T et al : Heterozygous mutation in the cholesterol side chain cleavage enzyme (P 450 scc) gene in a patient with 46, XY sex reversal and adrenal insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab* **86** : 3820-3825, 2001
- 22) Katsumata N et al : Compound heterozygous mutations in the cholesterol side-chain cleavage enzyme gene (CYP 11 A) cause congenital adrenal insufficiency in humans. *J Clin Endocrinol Metab* **87** : 3808-3813, 2002
- 23) Lalli E et al : DAX-1, an unusual orphan receptor at the crossroads of steroidogenic function and sexual differentiation. *Mol Endocrinol* **17** : 1445-1453, 2003
- 24) Lin L et al : Analysis of DAX 1 (NROB 1) and steroidogenic factor-1 (NR 5 A 1) in children and adults with primary adrenal failure ; Ten years' experience. *J Clin Endocrinol Metab* **91** : 3048-3054, 2006
- 25) Lin L et al : Heterozygous missense muta-

- tions in steroidogenic factor 1 (SF 1/Ad 4 BP, NR 5 A 1) are associated with 46, XY disorders of sex development with normal adrenal function. *J Clin Endocrinol Metab* **92** : 991-999, 2007
- 26) Seminara SB, Crowley WF Jr : Genetic approaches to unraveling reproductive disorders ; Examples of bedside to bench research in the genomic era. *Endocr Rev* **23** : 382-392, 2002
- 27) Seminara SB et al : The GPR 54 gene as a regulator of puberty. *N Engl J Med* **340** : 1614-1627, 2003
- 28) Tena-Sempere M : GPR 54 and kisspeptin in reproduction. *Hum Reprod Update* **12** : 631-639, 2006
- 29) Hu Y et al : Kallmann's syndrome ; Molecular pathogenesis. *Int J Biochem Cell Biol* **35** : 1157-1162, 2003
- 30) Matsumoto S et al : Abnormal development of the olfactory bulb and reproductive system in mice lacking prokineticin receptor PKR 2. *Proc Natl Acad Sci USA* **103** : 4140-4145, 2006
- 31) Dode C et al : Kallmann syndrome ; Mutations in the gene encoding prokineticin-2 and prokineticin receptor-2. *PLoS Genet* **2** : e 175, 2006
- 32) Pitteloud N et al : Digenic mutations account for variable phenotypes in idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *J Clin Invest* **117** : 457-463, 2007
- 33) Fukami M et al : CXorf 6 is a causative gene for hypospadias. *Nat Genet* **38** : 1369-1371, 2006
- 34) Hughes IA et al : Consensus statement on management of intersex disorders. *Arch Dis Child* **91** : 554-563, 2006
- 35) Kopp P : Perspective ; Genetic defects in the etiology of congenital hypothyroidism. *Endocrinology* **143** : 2019-2024, 2002
- 36) Sasaki N et al : A mutation in Tpst 2 encoding tyrosylprotein sulfotransferase causes dwarfism associated with hypothyroidism. *Mol Endocrinol* **21** : 1713-1721, 2007
- 37) Johnson KR et al : Congenital hypothyroidism, dwarfism, and hearing impairment caused by a missense mutation in the mouse dual oxidase 2 gene, Duox 2. *Mol Endocrinol* **21** : 1593-1602, 2007
- 38) Holick MF : Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* **357** : 266-281, 2007
- 39) Thakkaer RV : Genetics of endocrine and metabolic disorders ; Parathyroid. *Rev Endocr Metab Disorders* **5** : 37-51, 2004
- 40) 田中弘之ほか : 骨形成不全症の診療ガイドライン. *日本小児科学会雑誌* **110** : 1468-1471, 2006
- 41) Badman MK, Flier JS : The gut and energy balance ; Visceral allies in the obesity wars. *Science* **307** : 1909-1914, 2005
- 42) Staels B : When the clock stops ticking, metabolic syndrome explodes. *Nat Med* **12** : 54-55, 2006
- 43) Turek FW et al : Obesity and metabolic syndrome in circadian clock mutant mice. *Science* **308** : 1043-1045, 2005
- 44) Ura S et al : Role of premature leptin surge in obesity resulting from intrauterine undernutrition. *Cell Metab* **1** : 371-378, 2005
- 45) Grant SF et al : Variant of transcription factor 7-like 2 (TCF 7 L 2) gene confers risk of type 2 diabetes. *Nat Genet* **38** : 320-323, 2006
- 46) Srivasan S et al : Randomised, controlled trial of metoformin for obesity and insulin resistance in children and adolescents ; Improvement in body composition and fasting insulin. *J Clin Endocrinol Metab* **92** : 2074-2080, 2006