

東北大学医学部

多田啓也

### 研究目的

遺伝生化学の進歩の臨床医学への反映として最近数多くの先天性代謝異常症が発見されている。その結果、従来臨床症状ないし剖検により診断されていた疾患が発症以前に酵素レベルで診断可能となりつつある。

これら先天性代謝異常症の多くは常染色体劣性の遺伝形式をとるので、ホモ接合体の場合に患者となり、ヘテロ接合体の場合には保因者となる。ホモ接合体では該酵素活性はほとんど認められないが、ヘテロ接合体では正常のほぼ50%の活性を示すことから、臨床的にはまったく鑑別不可能な保因者も酵素レベルで診断しうる可能性が考えられる。保因者診断が可能となれば、遺伝相談上重要な情報を提供するわけで遺伝疾患の発生予防に大きな役割を果たしうるものと考えられる。

本研究は生体から容易に採取しうる白血球を用いて先天性ライソゾーム病のホモ接合体およびヘテロ接合体を診断する方法の開発を目的として行なわれた。

### 研究方法

ハーラー症候群2家系、シャイエ症候群2家系、ニーマン・ピック病(A型)1家系、異染性ロイコジストロフィー症1家系について家系メンバーより採取した白血球を用いてそれぞれの欠損酵素( $\alpha$ -L-iduronidase, sphingomyelinase, arylsulfatase A)活性を測定した。

白血球の分離はデキストラン沈澱法を用いた。採血量は静脈血10mlで充分であった。

$\alpha$ -L-iduronidase 活性は phenyl- $\alpha$ -L-iduronide を基質とし Weissmannの方法により, sphingomyelinase 活性は同位元素ラベルのスフィンゴミエリンを基質とし Brady らの方法により, arylsulfatase 活

性は p-nitrocatechol sulfate を基質として Brady らの方法に準じて測定した。

### 研 究 成 果

$\alpha$ -L-iduronidase 活性はハーラー症候群の患児では活性は全く認められず、保因者である両親の活性は正常対照のほぼ  $\frac{1}{2}$  であった。

シャイエ症候群の  $\alpha$ -L-iduronidase 活性は患児では著明な低値を示したが、保因者の中には正常活性を示す例があり、正常対照との重複が認められた。しかし  $\alpha$ -L-iduronidase 活性を  $\beta$ -galactosidase 活性との比として表わすことにより、この重複を少なくすることができた。

ニーマン・ピック病の一家系では、sphingomyelinase 活性は患児では 0、両親の活性は正常対照の 19% (父)、36% (母) と低下していた。

異染性ロイコジストロフィー症の 1 家系について 3 代にわたり 12 名の白血球 arylsulfatase 活性を測定した結果、患児、保因者、正常者の 3 者を明確に区別し得た。

### 要 約

先天性ライソゾーム病の中、ハーラー症候群、シャイエ症候群、ニーマンピック病 (A 型)、異染性ロイコジストロフィー症の 4 疾患を対象として、白血球による患児および保因者の酵素診断について検討した結果、臨床上極めて有用である成績を得た。

### 文 献

- 1) 大村清, 樋上忍, 多田啓也:  $\alpha$ -L-Iduronidase activity in leukocytes: Diagnosis of homozygotes and heterozygotes of the Hurler syndrome. *Europ. J. Pediat.*, 122:103(1976)
- 2) 多田啓也: 先天性代謝異常の予防・治療への今後の展望. *日本小児科学会誌*, 81:197, (1977).

表 1 Levels of  $\alpha$ -L-iduronidase and  $\beta$ -galactosidase in leucocytes

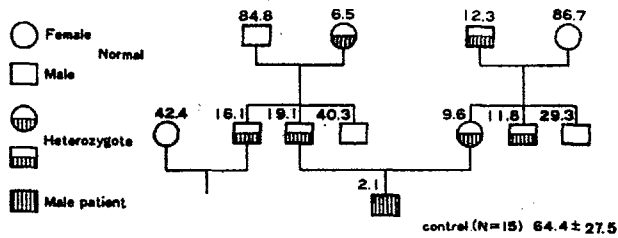
	n	$\alpha$ -L-iduronidase	$\beta$ -galactosidase	$\alpha$ -L-iduronidase
		(nmoles/mg prot./ 18hrs.)	(nmoles/mg prot./ hr.)	$\beta$ -galactosidase
Hurler syndr.				
patient	2	0		
parents	4	57.5 ± 18.5 ( 37- 81)		
siblings	1	35		
Scheie syndr.				
patient	2	9.0 ± 2.8 ( 7- 11)	104.0 ± 21.2 ( 89-119)	0.086 ± 0.009 (0.079-0.092)
parents	3	89.7 ± 32.5 ( 58-123)	116.0 ± 3.0 (112-118)	0.783 ± 0.299 (0.504-1.098)
siblings	1	109	114	0.956
Hunter syndr.				
patient	3 ( 2)	132.0 ± 32.4 (109-169) 143.5 ± 36.1 (118-169)	95.5 ± 4.9 ( 92- 99)	1.496 ± 0.298 (1.283-1.707)
Control	14 ( 8)	119.5 ± 22.2 ( 90-163) 127.1 ± 26.5 ( 90-163)	88.8 ± 22.9 ( 49-119)	1.492 ± 0.376 (1.000-2.122)

表 2 Sphingomyelinase activity in leucocytes

	Sphingomyelinase activity nmoles/mg prot./hr.	% of controls
Control (5)	0.302 ± 0.085 (209-428)	
Patient (Niemann-Pick disease (Type A))	0.008	3
Father	0.057	19
Mother	0.110	36

表 3 Arylsulfatase A activity in leucocytes

	Arylsulfatase A nmoles/mg prot./hr.
<b>Metachromatic leucodystrophy</b>	
homozygote (n=1)	2.1
heterozygote (n=6)	12.5 ± 4.5 (6.5-19.1)
Control (n=15)	64.4 ± 27.8 (29.3-112.9)



⊗ 1 Pedigree of patient with metachromatic leucodystrophy (MLD) The values indicate the arylsulfatase A activity in the leucocytes expressed as nanomoles of substrate hydrolyzed per mg of protein per hour.

↓ 検索用テキスト OCR(光学的文字認識)ソフト使用 ↓  
論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります

#### 研究目的

遺伝生化学の進歩の臨床医学への反映として最近数多くの先天性代謝異常症が発見されている。その結果、従来臨床症状ないし剖検により診断されていた疾患が発症以前に酵素レベルで診断可能となりつつある。