

# 羊水蛋白の分析による出生前診断に関する研究

大和田 操 (日本大学医学部小児科)

赤塚 章 (日本大学医学部小児科)

## 研究目的

母体血清あるいは羊水中の蛋白を分析して胎児の異常を診断する試みとしては、 $\alpha$ -フェト蛋白 ( $\alpha$ -fetoprotein, 以下AFP)の測定による神経管欠損の診断が最も広く知られており、また最近では、胎児が21-Trisomyであると羊水や母体血清中のAFPが減少する場合があることが報告され、母体血清のAFPを測定することにより胎児のダウン症をスクリーニングする試みが米国の一部で行われている。更に胎児が先天性ネフローゼ症候群 (congenital nephrotic syndrome) の場合にも、羊水中のAFPが上昇すると報告されている。このように、母体血清あるいは羊水蛋白の分析による出生前診断には専らAFPがその対象とされ、現在のところAFP以外の蛋白を指標とした出生前診断に関する報告は乏しいが、母体血清あるいは羊水中のAFPおよびその他の蛋白を分析し、先天異常の出生前診断の指標となり得る蛋白を見出すとともに、信頼度の高い診断法を確立することが本研究の目的である。

## 研究対象

我々の教室で治療中のフィンランド型先天性ネフローゼ症候群の母親の再度の妊娠16週に採取した羊水と、我々がこれまでに出生前診断を依頼されて妊娠16-18週に採取し-80°Cに保存した11例の先天性代謝異常症のハイリスク妊娠の羊水、および他施設においてLowe症候群の出生前診断を希望した1例の2回の妊娠において採取された2つの羊水試料を研究対象とした。

## 研究方法

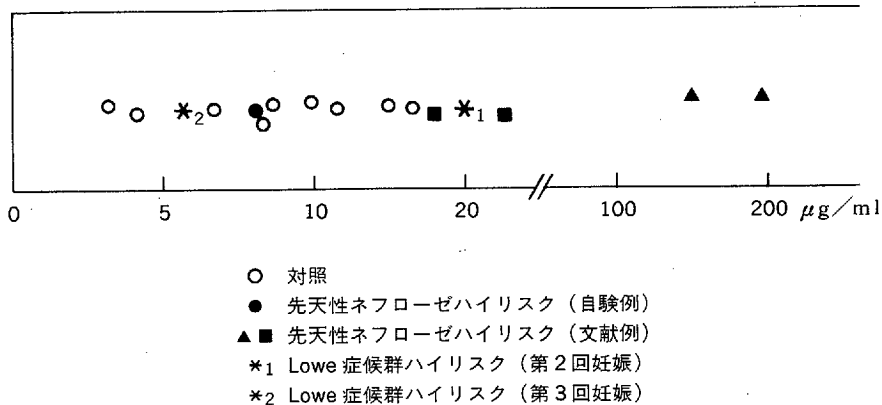
- 1) 羊水AFP: ラジオイムノアッセイにて測定した。
- 2) 羊水 $\beta_2$ -ミクログロブリン: ラジオイムノアッセイにて測定した。
- 3) 羊水蛋白のSDSポリアクリルアミド電気泳動: 羊水をベックマン・マイクロフュージ遠心機にて10,000 r. p. mで1分間遠沈し、その上清10 $\mu$ lを1% SDS, 8-20% ポリアクリルアミドのgradient gelにて2mA/cm, 2時間泳動を行い、クマシーブルー-R 250にて蛋白染色を行って蛋白のバンドを確認し、そのパターンを比較検討した。

## 研究結果

- 1) 羊水中のAFP

11例の先天性代謝異常症のハイリスクの羊水および1例の先天性ネフローゼ症候群のハイリスクの羊水中(CNF)のAFPは図1に示すとおりで、CNFハイリスクの羊水AFPと、その他の羊水とに有意の差は認められなかった。また、Lowe症候群の男児の出産の既往をもつ母親の第2回目の妊娠では、羊水AFPが25.6 $\mu\text{g}/\text{ml}$ と最も高値を示していたが、第3回目の妊娠では5.6 $\mu\text{g}/\text{ml}$ と低下していた。

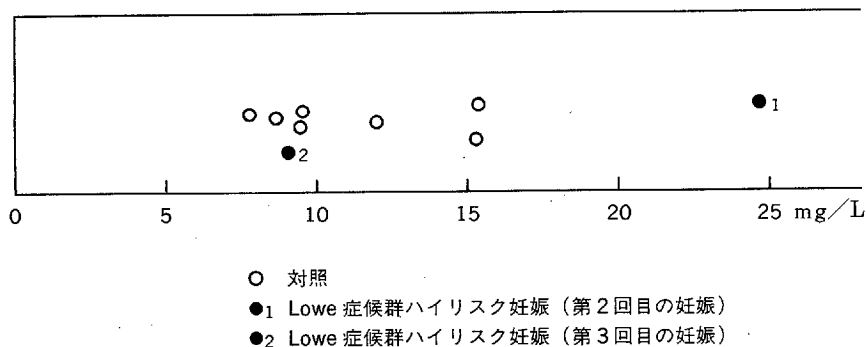
図1 羊水中 $\alpha$ -フェトプロテイン



## 2) 羊水中の $\beta_2$ -ミクログロブリン

1例2回のLowe症候群のハイリスク妊娠における羊水および7例のその他の代謝異常症のハイリスク妊娠の羊水中 $\beta_2$ -ミクログロブリン値は図2のようであり、Lowe症候群の第2回目の妊娠時の羊水 $\beta_2$ -ミクログロブリン値は、その他の羊水に比べて高値を示していたが、第3回目の妊娠時は、他の症例との間に差はみられなかった。

図2 羊水中 $\beta_2$ -ミクログロブリン



## 3) 羊水蛋白のSDSポリアクリルアミドゲル電気泳動パターン

先天性ネフローゼ症候群のハイリスク妊娠の羊水および2例の対照羊水の蛋白の泳動パターンは極めて類似しており、その殆んどがアルブミンと考えられた。また、3例ともに分子量7万の部位には、AFPと考えられるバンドが泳動され、その濃度には差が認められなかった。更に、分子量8,000ないし1万前後の低分子のバンドも微かながら全例に認められた。

## 考 察

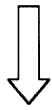
前述のように、母体血液、尿、あるいは羊水中の蛋白質の質的な変化を把えて胎児の異常を診断する試みの対象となっている蛋白は、現在のところAFPとアセチルコリンエステラーゼであり、とくに、神経管欠損と上述の蛋白との関係については詳しく検討されている。しかし、我が国では欧米に比べて神経管欠損の頻度は低く、本症のハイリスク家系においてのみスクリーニングが行われているにすぎず、それ以外の患者における羊水蛋白の詳しい分析データはほとんどない。ところで、筆者らは、これまでに予後不良な先天性代謝異常症の出生前診断に従事してきたが、その診断には専ら羊水の細胞成分の生化学分析を使用してきた。しかし、最近、先天性ネフローゼ症候群の出生前診断を依頼され、また、他施設において性の判定によるLowe症候群の出生前診断を行った1家系2例の羊水を入手する機会を得たので、羊水上清中の蛋白を分析して胎児の異常を診断することを試みた。

フィンランド型の先天性ネフローゼ症候群では、胎児期から尿中に蛋白が漏出するため、胎児期に羊水中のAFPが著しく上昇すると云われ、羊水あるいは母体血清のAFPを測定することによる出生前診断が行われている。我々の症例の羊水AFPおよび母親の血清AFPは全く正常であったため、今回の妊娠は正常と判定し、出生後、その診断を確認した。しかし、これまでの報告例の殆んどで羊水AFPが対照の10倍以上の増加を示しているものの、2例においては正常と診断されたにも拘らず、出生後患者と診断されており、AFPのみでなく、何らかの他の診断の指標も必要と考えられる(図1 ▲および■)。

Lowe症候群は、知能障害、白内障、緑内障、腎性くる病などを主徴とする予後不良の代謝異常症であり、伴性劣性遺伝を示すが、性の判定以外の方法による出生前診断法については、これまで知られていない。ところで、Lowe症候群では、広汎な近位尿管障害が認められ、糸球体で濾過される小分子蛋白、例えば $\beta_2$ -ミクログロブリンなどが尿管で再吸収されずに尿中に大量に排泄されることが知られている。そこで、Lowe症候群では胎児期にも小分子蛋白が再吸収されずに羊水中に増加する可能性もあると考えて、Lowe症候群のハイリスクの妊娠の羊水中 $\beta_2$ -ミクログロブリンを測定した。その結果、第2回目の妊娠では対照の2倍の上昇を認めたが、第3回の妊娠では対照と同様であった。第2回目の妊娠は男児と判定され、両親の希望で人工中絶が行われたとのことであるが、本症の胎児診断を病理学的あるいは生化学的に確認した報告がないため、本例の尿中 $\beta_2$ -ミクログロブリンの上昇が有意か否かについては判定できなかった。

## 結 論

以上述べたように、羊水蛋白を詳細に分析して出生前診断を行った報告は少く、また、胎児の蛋白代謝や尿管機能についての詳細な研究も少ないので、今後、羊水蛋白の詳しい分析を行うとともに、それが母体血に反映されているか否かについても検討し、羊水蛋白分析による出生前診断法を確立するべく研究を進める予定である。



**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

母体血清あるいは羊水中の蛋白を分析して胎児の異常を診断する試みとしては、 $\alpha$ -フェト蛋白( $\alpha$ -fetoprotein,以下 AFP)の測定による神経管欠損の診断が最も広く知られており、また最近では、胎児が21-Trisomyであると羊水や母体血清中のAFPが減少する場合があることが報告され、母体血清の AFP を測定することにより胎児のダウン症をスクリーニングする試みが米国の一部で行われている。更に胎児が先天性ネフローゼ症候群 (congenital nephritic syndrome)の場合にも、羊水中の AFP が上昇すると報告されている。このように、母体血清あるいは羊水蛋白の分析による出生前診断には専ら AFP がその対象とされ、現在のところ AFP 以外の蛋白を指標とした出生前診断に関する報告は乏しいが、母体血清あるいは羊水中の AFP およびその他の蛋白を分析し、先天異常の出生前診断の指標となり得る蛋白を見出すとともに、信頼度の高い診断法を確立することが本研究の目的である。