

## 遺伝性疾患の診断に関する研究

日本大学医学部

北川 照 男

### ま と め

(1) 昭和52年10月より先天性代謝異常症5疾患について、公費による新生児マス・スクリーニングが開始され、現在では全国で1ヶ月に11万名を超えて新生児に検査が実施されている。そして、毎月代謝異常症の疑いありとされた約1000名の新生児が精密検査をうけており、毎月16～17名の新生児が代謝異常症の診断の下に治療されている(厚生省の調査報告より引用)。したがって、先天性代謝異常症の診断の精度を向上させることが重要であり、また保因者診断についての研究を速かに進めることが必要である。

このような点から先天性代謝異常症罹患者および保因者の診断法に関する研究班々員の和田らは、ヒスチジン血症の保因者診断に対する負荷試験の意義とその有用性を明らかにし、京府大楠らおよび熊大松田らは、ヒスチジン負荷試験によるFIGLUの尿中排泄パターンの検索が保因者診断に有用であり、罹患者や保因者におけるFIGLU排泄パターンとヒスチジンの血中曲線からホモ接合体の病型を幾つかに分類できるのではないかと述べている。更に大阪小児保健センター大浦らは、爪によるヒスチジン血症の新しい診断法を開発し、これが保因者診断にも利用しうる可能性を述べている。

メープルシロップ尿症は、早期治療を行わないと予後不良の転帰をとる予後不良の疾患であるが、楠らは白血球のロイシン脱炭酸酵素活性を測定して、保因者診断が可能か否かを検討したが、なお問題が残されていると述べている。

糖原病の保因者診断は他の疾患に比較するとやや困難であるが、筑波大中村らはPompe病の保因者診断を末梢白血球の $\alpha$ -glucosidase活性を測定することにより行い、これが可能であると述べている。しかし、楠らはphosphorylase kinase欠損症の保因者診断をグルカゴン負荷後の白血球kinase活性の測定により行ったが、保因者診断は不可能と述べている。

リポドーシスの保因者診断は、他疾患に比較すると比較的よく研究され、その報告も多いが、名市大和田らは mixed leucocytes と culture lymphocytes の  $\beta$ -glucosidase 活性を測定することにより保因者診断を試み、正常者との over lap はあるが、一応可能であると述べている。慈恵医大青木らは、Sanfilippo A 症候群と multiple sulfatase 欠損症の酵素診断に必要な  $^{35}\text{S}$ -heparin を作製し、Heparan-N-sulfatase 活性の測定法を検討して、その保因者診断法を開発した。

このようにアミノ酸、糖質、並びに脂質代謝異常症の広い範囲について、罹患者並びに保因者診断が検討され、その信頼度の向上が行われた事は本年度の大きな研究成果と考える。

(2) 一方、先天性代謝異常症の新生児マス・スクリーニングが普及するにつれて、代謝異常に関する関心が高まり、予後不良の疾患に対する出生前診断の希望も増加しつつあるので、その診断の信頼度を高めることが一層重要となっている。

先天性代謝異常症の出生前診断の精度向上に関する研究班々員の日大北川らは、I cell 病の出生前診断の精度向上を試み、胎児が I cell 病の場合に羊水中で増加する  $\alpha$ -mannosidase の pH profile や Km に異常があることを見出し、これを利用して胎児診断の信頼度を高めることに成功した。慈恵医大青木らは、Sphingomyelinase の測定法を  $\text{C}^{14}$ -Sphingomyelin あるいは 2 Hexadecanoylamino-4-nitrophenyl phosphorylcholine や N- $\omega$ -trinitro phenylaminolauric acid sphingomyelin を用いて検討し、Niemann-Pick 病の胎児診断には  $\text{C}^{14}$ -Sphingomyelin か N- $\omega$ -trinitro phenylaminolauric acid sphingomyelin を基質とし、培養羊水細胞の Sphingomyelinase を測定して診断するのが最も信頼度が高いと報告した。

名市大和田らは、Menkes kinky hair 病の出生前診断を試み、染色体分析で胎児が男児であることを確認し、培養羊水細胞の銅を測定したところ、羊水細胞中には銅の蓄積はみられなかったが、胎児は患児であった症例を報告し、羊水細胞の培養液の組成や培養条件が本症の出生前診断には重要であり、慎重に検討する必要があることを明かにした。

東北大学多田らは、N<sup>510</sup>メチレンテトラヒドロ葉酸還元酵素(MTHFR)欠損症の出生前診断を試み、培養羊水細胞のMTHFR活性を測定し、胎児をヘテロ接合体であると診断したが、出生後採取した白血球のMTHFR活性の測定にてもこれを確認することができたと報告している。

一方、阪大藪内らは出生前診断を少数の培養羊水細胞で行うことができるように単一細胞を用いたライソゾーム酵素活性の新しい測定法を開発し、その基質には4-methylumbelliferon誘導体を用い、微量蛍光光度計にてその活性を測定し、Tay Sachs病やGM<sub>1</sub> Gangliosidosisなど多くの種類のリピドーシスやムコリピドーシスの出生前診断を単一細胞を用いて、しかも高い信頼度で行うことに成功した。また、東京大学の鈴木らは、酵素的サイクリング法を応用して、微量の組織中のガラクトセレブロシダーゼ活性を測定することに成功し、Krabbe病の出生前診断を少数の培養羊水細胞で行う方法を開発した。このように、多くの種類の先天性代謝異常症の出生前診断を行い、その精度向上に努力してこれを成功に導き、殊に2つの異った微量酵素活性測定法が開発されたことは、極めて意義ある研究成果と考える。

(3) このように注意深く施行した出生前診断は信頼度の高いものであるが、羊水穿刺などの診断に必要な産科的手技もまた安全で信頼度の高いものでなければならない。この点は、すでに米国とカナダの報告ならびにわが国の須川ら、八神らの報告によって明かにされているが、本研究班は引き続きその予後調査を行い、更にこれを確めつつある。

そして、本年度は600例に近い出生前診断児について、その集計を行い、診断結果と妊娠の帰結、胎児死亡、出生後の死亡の原因の調査、並びに追跡調査成績を集計した。その結果、これまでの報告と同様に、羊水診断は注意深く行えば安全で且つ信頼度の高いものであることを改めて確認することができた。

(4) このように胎児が予後不良の先天性代謝異常症の可能性の高い妊娠においては、無差別的な妊娠中絶を防ぐために出生前診断が行われている。しかし、将来これらの疾患に対しても積極的に治療ができるように、また治療が可能な疾患に対しては信頼度の高いマス・スクリーニングや診断が可能となるように、発症予防に関する開発的研究が重要である。「先天性代謝異常症の発症予防に関する開発的研究班」班員である東北大多田らは、簡易に行える高アンモニア

血症のスクリーニング法を開発し、これが尿素サイクルの代謝異常症の早期発見、早期治療に有用なことを証明した。

一方、熊大松田らはE-Bウィルスにて株化したリンパ球を使用し、シトルリン血症の発症要因を研究し、株化した2例の成人型シトルリン血症のリンパ球をアルギニンを含まずシトルリン含有培地で40～60日培養し続けたところ、その1例のリンパ球は増殖をはじめ、適応性にシトルリンを利用できるようになったと述べている。したがって、2例の成人型シトルリン血症は遺伝学的にまた病因論的に異なるものと考えられ、先天性代謝異常症の遺伝や病因を考える上で極めて示唆に富む知見を得ている。また日大北川らはプロリン血症の診断、殊にその病型診断に必要な試薬である pyrroline-5-carboxylic acid が市販されていないのに着目し、その合成を試み比較的安定な化合物を合成することに成功した。

富山大萩田らは組織細胞を用いて遺伝性疾患を系統的に診断する方法を開発し、1本の毛根の酵素活性や蛋白成分を測定する条件や方法を明かにした。このように先天性代謝異常症のスクリーニング法から診断法に至るまで、幅広い開発的研究が行われ、それを利用して病因について新しい知見がもたらされると考えられ、その研究成果の臨床的意義は大きい。

(5) 一方、染色体をめぐる問題は心身障害の研究、特に遺伝性疾患の診断に関する研究のうちでも、最も急速に発展しつつある分野である。そして、臨床細胞遺伝学について進んで開発的な研究を行い、診断法の信頼度を高め、新しい疾患を発見し、その病因を解明して心身障害の予防に役立てることが重要である。

染色体異常症の細胞学的ならびに臨床的診断法の開発的研究班々員の国立遺伝研中込らは、新しい染色体分染法を開発することに努力し、LBA法とCバンド変法を組合せることによりX着糸点を確実に識別できる方法を開発した。

また、京府大阿部らは染色体の構造異常を診断するための銀染色法を検討し、AgI法が仁形成染色体が関与する転座の解析に極めて有用なことを明かにした。一方、北大池内らは多核細胞内に誘発させる節状パターンがDNA後期複製パターンに相応し、これが染色体凝縮と密接な対応関係にあることを明かにして報告している。このような基礎的な研究と共に山口大柳沢らはY染色体構造異

常の核型と表現型の相関性を明かにし、神奈川こども医療センターの黒木らは、染色体異常症候群を臨床的に整理し、その臨床診断を容易にする表の作製を試みており、何れも臨床的に有用な研究を進めている。

このように、染色体異常の診断技術は、染色体分染法など診断の基礎的・技術的な開発と共に、臨床的な診断法の進歩によって大いに発展しつつある。そして病因が不明な心身障害症の一部は、染色体異常症の診断に関する新しい技術の導入によってその病因が解明される可能性が大きく、この方面の研究の進展が大きく期待される。

↓  
**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  
↓

まとめ

(1)昭和 52 年 10 月より先天性代謝異常症 5 疾患について、公費による新生児マズ・スクリーニングが開始され、現在では全国で 1 ヶ月に 11 万名を超えて新生児に検査が実施されている。そして、毎月代謝異常症の疑いありとされた約 1000 名の新生児が精密検査をうけており、毎月 16~17 名の新生児が代謝異常症の診断の下に治療されている(厚生省の調査報告より引用)。したがって、先天性代謝異常症の診断の精度を向上させることが重要であり、また保因者診断についての研究を速かに進めることが必要である。