

細分課題 10

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

10・1 I-cell 病の出生前診断の精度向上に関する研究

日本大学医学部

北川 照 男

大和田 操

西谷 修

崎山 武志

研 究 目 的

胎児が I cell 病の可能性の高い妊娠において、胎児が I cell 病か否か診断するには幾つかの方法がある。われわれは、羊水上清の酸性水解酵素活性の増加、培養羊水細胞の酸性水解酵素活性の低下、培養羊水細胞における封入体の存在の3点が証明されれば胎児を I cell 病と診断することができると思っている。その後、胎児が本症の場合に羊水上清の mannosidase に酵素学的な異常がみられることを見出し、胎児診断においてこれを証明すれば、その診断の精度を更に高めることが可能となったので報告する。

研究対象および方法

胎児が I cell 病であった2家系の妊娠において採取した羊水と正常の妊娠の羊水の検体を研究対象とした。羊水および培養羊水細胞の acid hydrolase 活性の測定およびその酵素学的研究方法は、崎山の論文に記載されている方法により行った。

研 究 成 果

羊水上清の酸性水解酵素活性は、胎児が I cell 病の場合、 β -galactosidase, β -glucosidase, acid-phosphatase は、正常とほぼ同程度であるが、 β -glucuronidase, α -mannosidase, α -fucosidase はそれぞれ

れ対照の3～4倍に、 β -hexosaminidase はその活性が著しく上昇するのが特徴であり、この知見はすでに報告した通りである。このように、羊水上清で活性が著しく上昇している β -hexosaminidase と β -glucuronidaseの酵素学的な性質を等電点分画法によって検討したところ、胎児が正常とI cell病の場合においてそのパターンにはほとんど差異がみられなかった。

胎児が正常の場合の羊水とI cell病の場合の羊水の β -hexosaminidase, β -glucuronidase および α -fucosidase のpH profile は、胎児がI cell病の場合と正常の場合とでそのpH profile には明かな差異が認められなかった。しかし、胎児がI cell病の場合には、羊水の α -mannosidase の至適pHが対照に比較して酸性側にあり、対照の至適pHは5であるのに対して、胎児がI cell病の場合は3であり、両者には明らかな差異が認められた。このように、胎児がI cell病の羊水の β -hexosaminidase, β -glucuronidase, α -fucosidase のpH profile は対照と明かな差異がないのに対して、 α -mannosidase のpH profile は胎児がI cell病の場合と正常の場合で明かに異なっていたことは注目される(図1)。

羊水中の β -hexosaminidase, β -glucuronidase および α -mannosidase の K_m を合成基質を使用して測定したところ、胎児がI cell病の場合と正常の場合において、 β -hexosaminidase と β -glucuronidase の K_m には明かな差異はみられなかった。しかし、 α -mannosidase の K_m をp-nitrophenyl- α -mannoside を基質にして測定すると、胎児がI cell病の場合と正常の場合でその値が明らかに異なり、対照羊水では $2.63 \sim 3.03 \times 10^{-3}$ Mであるのに対して、胎児がI cell病の羊水では $1.20 \sim 1.43 \times 10^{-3}$ Mで、約2倍程度の差が認められた(表1)。

このように胎児がI cell病の場合、羊水中で増加する α -mannosidaseは、対照の羊水のそれとは幾つかの異なる酵素学的性質を有することが明らかになったので、I cell病患児血清中で増加している α -mannosidase と β -glucuronidase のpH profile について検討した。I cell病血清の β -glucuronidase のpH profile は対照の小児の血清のそれと明かな差を認めないが、I cell病血清の α -mannosidase の至適pHは対照よりも酸性側にあり、そのpattern は明かに異っていた。しかし、胎児がI cell病の場

合に増加する羊水中の α -mannosidase と I cell 病患児の血清中で増加している α -mannosidase の pH profile はやや異っており、羊水中で増加している α -mannosidase は、胎児の血清中で増加したものが単に逸脱してきたものとは考えられなかった。

考 按

I cell 病の胎児診断は、羊水中の lysosomal acid hydrolase 活性の増加、培養羊水細胞中の acid hydrolase 活性の低下、および培養羊水細胞における封入体の証明によって行われてきた。羊水および羊水細胞における acid hydrolase の異常は、これまでの研究によれば、何れも量的な異常とされて質的な異常については明かにされていなかった。しかし、本研究によって、 α -mannosidase について酵素学的な異常が証明されたので、I cell 病の胎児診断において α -mannosidase の pH profile や K_m を測定すれば、より一層信頼度の高い診断が可能であり、臨床的に意義ある研究と考える。胎児が I cell 病の場合に、羊水中で増加する α -mannosidase は本症患者の血清中で増加する α -mannosidase とともに質的にやや異なるようであり、この点は更に詳細な研究が必要である。

lysosomal enzyme の secretion receptor の認知の marker として mannose や mannose phosphate が注目されており、その異常と考えられている I cell 病胎児の羊水において α -mannosidase の異常が証明されたことは、本症の病因とも関連がある知見と考えている。

要 約

胎児 I cell 病の羊水中に増加している酸性水解酵素の K_m の測定、等電点分画法、pH profile の測定により、その酵素学的性質を検討した。

胎児が I cell 病の場合、羊水中の α -mannosidase の pH profile と K_m が正常羊水中のそれらと異なることを見出し、この知見を本症の出生前診断の参考にすれば、その診断の信頼度は一層高くなると思われた。

図1 血清酸性水解酵素の至適 pH
(●■ I cell 病, ○□ 対照)

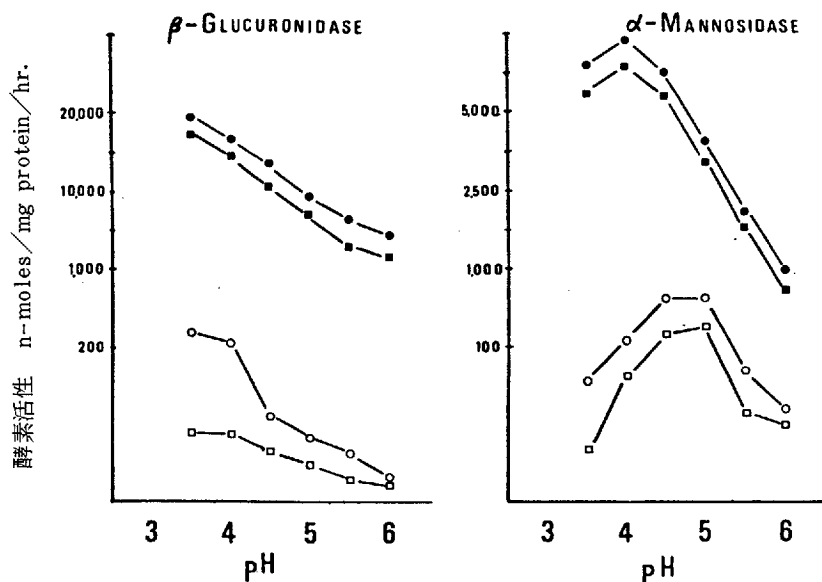


表1 羊水酸性水解酵素の Km 値

	β -GLUCURONIDASE	α -MANNOSIDASE
I-CELL DISEASE		
1	$2.51 \times 10^{-4} M$	$1.20 \times 10^{-3} M$
2	$2.01 \times 10^{-4} M$	$1.43 \times 10^{-3} M$
CONTROL		
1	$2.40 \times 10^{-4} M$	$3.03 \times 10^{-3} M$
2	$2.11 \times 10^{-4} M$	$2.63 \times 10^{-3} M$

↓ **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

胎児が I cell 病の可能性の高い妊娠において、胎児が I cell 病か否か診断するには幾つかの方法がある。われわれは、羊水上清の酸性水解酵素活性の増加, 培養羊水細胞の酸性水解酵素活性の低下, 培養羊水細胞における封入体の存在の 3 点が証明されれば胎児を I cell 病と診断することができると思っている。その後、胎児が本症の場合に羊水上清の mannosidase 酵素学的な異常がみられることを見出し、胎児診断においてこれを証明すれば、その診断の精度を更に高めることが可能となったので報告する。