

## 遺伝性疾患の診断に関する研究

日本大学医学部小児科

北川 照 男

### ま と め

先天性代謝異常症の出生前診断は、本研究班が関与したものだけをみても現在までに100例を越えているが、詳細が明かな56例についてみると、正常と診断されたにもかかわらず異常であった4例(7.1%)以外は、胎児診断が正しかった事が確認されている。したがって、出生前診断の信頼度は高いが、更に精度向上に努力する必要がある。

阪大藪内氏らはHunter症候群の出生前診断を行ない、その確認のために異常と診断された胎児の臓器の sulfiduronate sulfatase を酵素学的に検討した。Menkes kinky hair disease の出生前診断の信頼度を向上させるために、慈大青木氏および名市大和田氏らは詳細な研究を行ない、培養線維芽細胞の放射性銅のとり込み試験の出生前診断への応用の可能性とゼーマン原子吸光分光光度計による線維芽細胞の銅含量の測定による胎児診断の可能性を検討したが、細胞の培養条件などを十分に検討する必要がある。このように培養羊水細胞を使用して出生前診断を行う場合、その培養液の組成、培養期間などを十分に検討しないと酵素活性を測定して診断する場合でも、稀に誤診をきたすことがあり、日大の北川はこの点に注意することが重要なことをGaucher病の出生前診断において指摘した。東北大多田氏らは、メチレンテトラヒドロ還元酵素欠損症並びにメチルマロン酸血症について信頼度の高い出生前診断を行ない、報告した。

また培養羊水細胞の酵素を測定する場合、酵素活性を測定するのに十分な線維芽細胞を得るためには少なくとも4~6週の培養期間を要するので、東大の鈴木氏は培養羊水細胞の単一細胞について酵素を測定して、出生前診断を行なうことを試み、これをGM<sub>1</sub>ガングリオシドーシスの胎児診断に応用して成功した。

出生前診断の長期追跡調査成績は、すでに米国、カナダ、英国より詳細に報告され、その安全性と信頼度は確認されているが、わが国の現状についての報告がなく、明らかでなかったため、分担研究者須川氏に名市大八神氏、日大北川、東北大多田氏が協力して、これをまとめ、わが国におけるその安全性と信頼度を確めた。

このような出生前診断による先天性代謝異常症の発生予防は、高い信頼度の診断技術と正しい倫理観の下で行われる遺伝相談によって行なわれるべきである。そしてその予防には患児の早期診断と共に、保因者診断が重要である。ヒスチジン血症は、アミノ酸代謝異常症のうちでは、比較的頻度の高い疾患の一つであるが、京府医大楠氏ら、熊本大松田氏ら、大阪小児保健センター大浦氏らは、その保因者診断の信頼度を向上するために積極的な研究を行ない、ヒスチジン負荷テストによる血中ヒスチジン曲線、FIGLU 排泄量、ヒスチダーゼ活性などを比較検討した。また筑波大中村氏は遺伝性チロジン血症を血球の p-hydroxy-phenylpyruvic acid oxidase 活性の測定によって診断が可能なことを明かにし、慈大青木氏らは multiple sulfatase deficiency の保因者診断が、培養皮膚線維芽細胞のアリルサルファターゼ A, B, C などの活性を測定することによって可能であることを明らかにした。更に阪大藪内氏らは、肝 phosphorylase kinase 欠損症において赤血球においても本酵素が欠損していることを見出し、その診断に用い得ることを明らかにした。

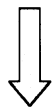
このような患児並びに保因者の診断法に関する研究の進歩は、患児の発生予防に重要であるが、名市大和田氏らはこれまでの保因者診断法を分類整理し、更に保因者診断へのコンピューター導入の可能性について検討した。すなわち先天性代謝異常の診断に関する多くの情報を整理するためには、コンピューターの応用が必要なことを指摘した。

しかし、保因者診断や出生前診断による先天性代謝異常症の発生予防法は何れも消極的な方法であり、その病因を解明し積極的に新しい治療法を開発することが重要である。

日大北川氏は、低ホスファターゼ症の酵素療法を開発するために、ヒト胎盤や肝のアルカリホスファターゼの精製を試み、熊大松田氏はシトルリン血症の病因を解明する目的で培養リンパ球の ASA 合成酵素を研究し、東北大多田氏

らは、精製したβ-ガラクトシダーゼを liposome に包埋してこれを動物に投与し、酵素補充療法の可能性を研究した。また、富山医薬大萩田氏は毛根を使用する先天性代謝異常症の患児並びに保因者の診断法を開発し、これを Tay Sachs 病や痛風の研究に応用した。

以上のように新しい診断法が開発され、新にその病態が明かにされれば、新しい治療法が生れ、その医療は著しく向上するものと期待される。現在においては、その診断に培養線維芽細胞や培養リンパ球が広く使用されており、その診断においてしばしば類似の症例との対比が必要となるので、その保存が重要な問題となっている。毘米では mutant human cell repository center が設立され、活動しているが、わが国でもその必要性が認識されつつあるので、その設立に関する費用と便益について検討した。



## 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

先天性代謝異常症の出生前診断は、本研究班が関与したものだけをみても現在までに 100 例を越えているが、詳細が明かな 56 例についてみると、正常と診断されたにもかかわらず異常であった 4 例(7.1%)以外は、胎児診断が正しかった事が確認されている。したがって、出生前診断の信頼度は高いが、更に精度向上に努力する必要がある。

阪大藪内氏らは Hunter 症候群の出生前診断を行ない、その確認のために異常と診断された胎児の臓器の sulfiduronate sulfatase を酵素学的に検討した。Menkes kinky hair disease の出生前診断の信頼度を向上させるために、慈大青木氏および名市大和田氏らは詳細な研究を行ない、培養線維芽細胞の放射性銅のとり込み試験の出生前診断への応用の可能性とゼーマン原子吸光分光光度計による線維芽細胞の銅含量の測定による胎児診断の可能性を検討したが、細胞の培養条件などを十分に検討する必要がある。このように培養羊水細胞を使用して出生前診断を行う場合、その培養液の組成、培養期間などを十分に検討しないと酵素活性を測定して診断する場合でも稀に誤診をきたすことがあり、日大の北川はこの点に注意することが重要なことを Gaucher 病の出生前診断において指摘した。東北大多田氏らは、メチレントラヒドロ還元酵素欠損症並びにメチルマロン酸血症について信頼度の高い出生前診断を行ない、報告した。

また培養羊水細胞の酵素を測定する場合、酵素活性を測定するのに十分な線維芽細胞を得るためには少なくとも 4~6 週の培養期間を要するので、東大の鈴木氏は培養羊水細胞の単一細胞について酵素を測定して、出生前診断を行なうことを試み、これを GM1 ガングリオシドーシスの胎児診断に応用して成功した。出生前診断の長期追跡調査成績は、すでに米国、カナダ、英国より詳細に報され、その安全性と信頼度は確認されているが、わが国の現状についての報告がなく、明らかでなかったため、分担研究者須川氏に名市大八神氏、日大北川、東北大多田氏が協力して、これをまとめ、わが国におけるその安全性と信頼度を確めた。

このような出生前診断による先天性代謝異常症の発生予防は、高い信頼度の診断技術と正しい倫理観の下で行われる遺伝相談によって行なわれるべきである。そしてその予防には患児の早期診断と共に、保因者診断が重要である。ヒスチジン血症は、アミノ酸代謝異常症

のうちでは、比較的頻度の高い疾患の一つであるが、京府医大楠氏ら、熊本大松田氏ら、大阪小児保健センター大浦氏らは、その保因者診断の信頼度を向上するために積極的な研究を行ない、ヒスチジン負荷テストによる血中ヒスチジン曲線、FIGLU 排泄量、ヒスチダーゼ活性などを比較検討した。また筑波大中村氏は遺伝性チロジン血症を血球の p-hydroxy-phenylpyruvic acid oxidase 活性の測定によって診断が可能なることを明かにし、慈大青木氏らは multiple sulfatase deficiency の保因者診断が、培養皮膚線維芽細胞のアリルサルファターゼ A,B,C などの活性を測定することによって可能であることを明らかにした。更に阪大藪内氏らは、肝 phosphorylase kinase 欠損症において赤血球においても本酵素が欠損していることを見出し、その診断に用い得ることを明かにした。

このような患児並びに保因者の診断法に関する研究の進歩は、患児の発生予防に重要であるが、名市大和田氏らはこれまでの保因者診断法を分類整理し、更に保因者診断へのコンピュータ導入の可能性について検討した。すなわち先天性代謝異常の診断に関する多くの情報を整理するためには、コンピュータの応用が必要なことを指摘した。

しかし、保因者診断や出生前診断による先天性代謝異常症の発生予防法は何れも消極的な方法であり、その病因を解明し積極的に新しい治療法を開発することが重要である。

日大北川氏は、低ホスファターゼ症の酵素療法を開発するために、ヒト胎盤や肝のアルカリホスファターゼの精製を試み、熊大松田氏はシトルリン血症の病因を解明する目的で培養リンパ球の ASA 合成酵素を研究し、東北大多田氏らは、精製した  $\alpha$ -ガラクトシダーゼを liposome に包埋してこれを動物に投与し、酵素補充療法の可能性を研究した。また、富山医薬大荻田氏は毛根を使用する先天性代謝異常症の患児並びに保因者の診断法を開発し、これを TaySachs 病や痛風の研究に応用した。

以上のように新しい診断法が開発され、新にその病態が明かにされれば、新しい治療法が生まれ、その医療は著しく向上するものと期待される。現在においては、その診断に培養線維芽細胞や培養リンパ球が広く使用されており、その診断においてしばしば類似の症例との対比が必要となるので、その保存が重要な問題となっている。欧米では mutant human cell repository center が設立され、活動しているが、わが国でもその必要性が認識されつつあるので、その設立に関する費用と便益について検討した。