

# Hunter 症候群の保因者診断

折 居 忠 夫

(岐阜大学小児科)

## 研究目的

昨年にひきつづき症例数を増し、保因者診断法として、毛根使用の有用性を検討する。また Haldane<sup>1)</sup> によれば新しい突然変異率は  $\frac{1}{3}$  となるが、Lesch-Nyhan 症候群の家系検索では突然変異による男子患者の発生は期待値より、かなり低いことが報告されている<sup>2)</sup>。それで本症の突然変異の実態についても考慮し研究をすすめた。

## 研究方法

Hunter 症候群の患児17名、母親18名、叔母3名、姉妹10名、祖母2名、祖母の姉1名、父親3名、兄弟2名、対照者8名、計64名より各々20~50本の毛根鞘と毛のうを含んだ毛髪を採取し、その毛根部を 100  $\mu$ l の0.9% NaCl 中で6回凍結融解した上清を試料とし、50  $\mu$ l を Iduronate sulfatase (基質は Lim らの方法<sup>3)</sup>によりヘパリンから IdUA(2S)-[1-<sup>3</sup>H]an Manol(6S) を調製) 測定に、25  $\mu$ l を  $\beta$ -Hexosaminidase 測定に用いた。

## 研究結果と考按

図1のごとく、患児は活性がなく、対照者の値は広い範囲にばらついているが、酵素活性を認めない細胞はない。母親では T.Ho と J.F 以外の母親は全く活性のない細胞が認められ、保因者と考えられる。また T.Ho と J.F の母親は全く活性のない細胞は測定した限りでは認められず、new mutation によって患児が生まれた可能性を示唆している。また図2にみる如く、患児では Iduronate sulfatase と  $\beta$ -hexosaminidase との活性の比の値が0.6以上の値をとるものは皆無であり、対照群は83%以上に分布した。患児 T.Ho の母親は毛根の Iduronate sulfatase と  $\beta$ -hexosaminidase の活性の比の値が0.6以上の値をとるものの割合では90%以上であり、対照群と同様の値をとった。J.F. の母親は79%と対照群よりやや低い値をとり、保因者か否か再検討が必要と思われる。なお患児の叔母、姉妹、祖母、祖母の姉計16名中10名が保因者と診断された。図3は末梢リンパ球画分の Iduronate sulfatase 活性を示しているが、obligate heterozygote の母親3名は正常域と overlap したが、図2にみる如く、毛根の Iduronate sulfatase/ $\beta$ -Hexosaminidase 比が0.6またはそれ以上の比率(%) (任意に選定) の分布から算定すると obligate heterozygotes と対照の間には overlap はみられなかった。

さらに18名の母親のうち T.Ho と J.F は保因者でないと考えられる(図1と2)。

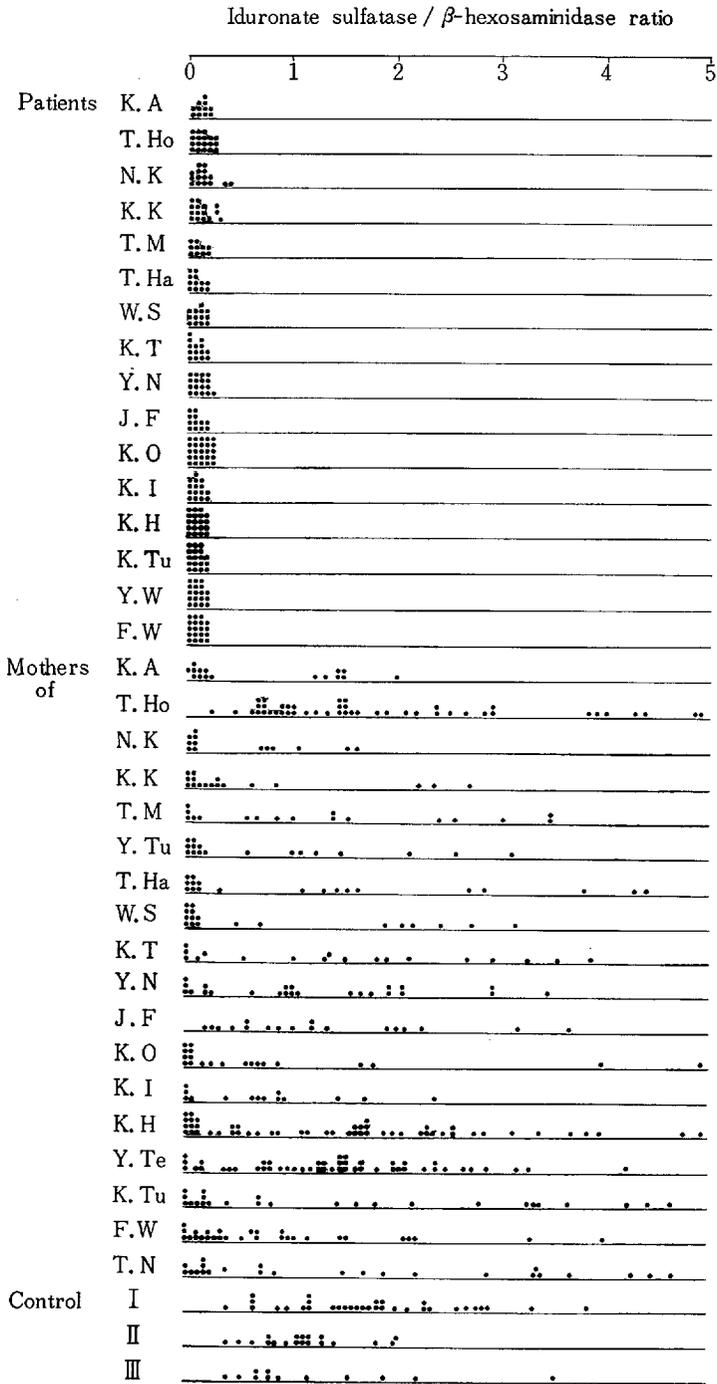


図1 毛根を用いた Hunter 症候群の保因者診断 それぞれの点は1本の毛根の値を示している。

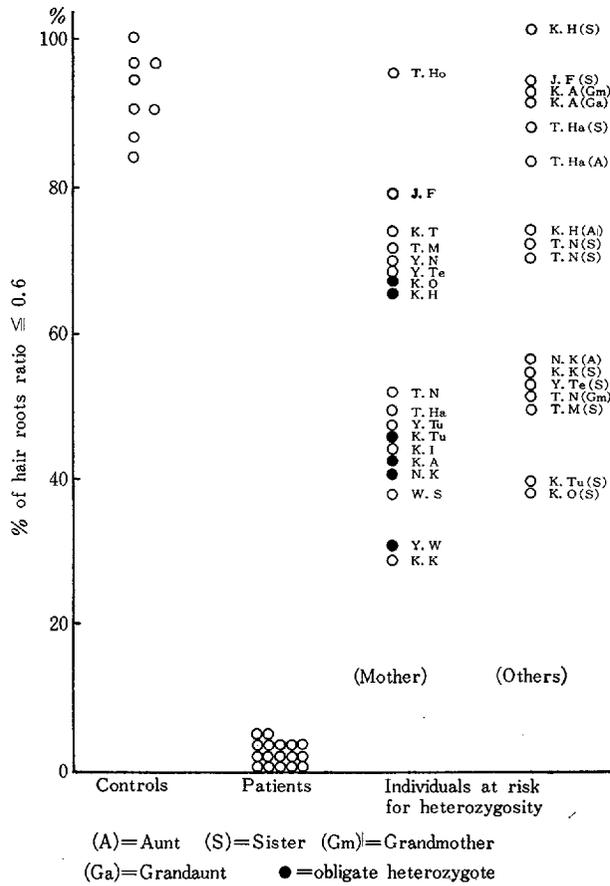


図2 Iduronate sulfatase と  $\beta$ -hexosaminidase との活性の比が 0.6以上であるものの割合を各個人毎に算出

Haldane はX染色体の劣性遺伝子の突然変異率を  $\mu = \frac{1}{3} (1-f)x$  (但し,  $\mu$  = 突然変異率,  $f$  = 男性罹患者の相対増殖率,  $x$  = 男性集団における罹患者の頻度) の式により間接的に計算する方法を示した。Hunter 症候群の患児はその形質を子孫に伝えることが少ないために,  $f \approx 0$  としてもほとんどさしつかえない。よって突然変異による患児は  $\frac{1}{3}$  を占める計算となる。しかしわれわれの検索の結果はこの値よりもかなり少ない値となった。このことは症例数をふやして検討する必要があるが, 男性の配偶子の形成過程における突然変異率が, 女性の配偶子の形成過程における突然変異率より高い可能性がある。男性の生殖細胞の突然変異率が高い理由として, 分子レベルでは, 大部分の突然変異は DNA の replication の時におこると考えられており, 女性の卵原細胞の形成は出生後遅くとも 2~3 ヶ月までに終わるのに対し, 男性の精原細胞は思春期に達してからさらに分裂を繰り返すと考えられており, 突然変異の機会が多いからとの見解がある<sup>4)</sup>。

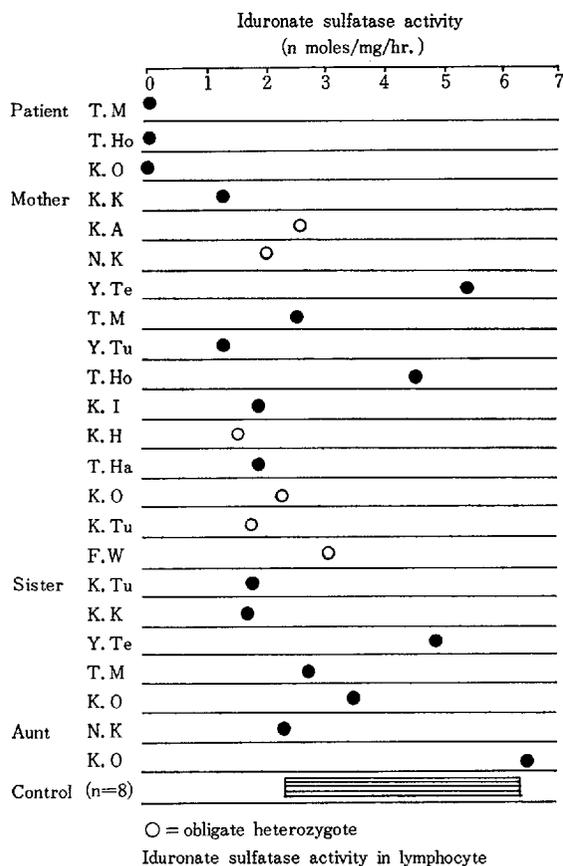


図3 末梢リンパ球画分の Iduronate sulfatase

## 結 語

Hunter 症候群の患児17名を酵素診断し、その家系（母親18名、叔母3名、姉妹10名、祖母2名など）計64名につき毛根を使用し保因者検索を行った。

その結果本法は簡単で精度が高く、保因者検索には極めて有用であった。18名の母親のうち2名は保因者でなく、16名の母親は保因者と推定した。本症の新しい突然変異率は予想された値より小さかった。

## 文 献

- 1) Haldane, J.B.S. : The rate of spontaneous mutation of a human gene. *J. Genet.*, **31** : 317, 1935.
- 2) Francke, U., Felsenstein, J., Gartler, S.M., Migeon, B.R., Dancis, J., Seegmiller, J.E., Bakay, F. and Nyhan, W.L. : The occurrence of new mutants in the X-linked recessive Lesch-Nyhan disease. *Am. J. Hum. Genet.*, **28** : 123, 1976.

- 3) Lim, T.W., Leder, I.G., Bach, G. and Neufeld, E.F. : An assay for iduronate sulfatase (Hunter corrective factor). *Carbohydr. Res.*, **37** : 103, 1974.
- 4) Vogel, F. : A probable sex difference in some mutation rates. *Am. J. Hum. Genet.*, **29** : 321, 1977.



**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

昨年にひきつづき症例数を増し,保因者診断法として,毛根使用の有用性を検討する。また Haldane によれば新しい突然変異率は  $1/3$  となるが,Lesch-Nyhan 症候群の家系検索では突然変異による男子患者の発生は期待値より,かなり低いことが報告されている。それで本症の突然変異の実態についても考慮し研究をすすめた。