

先天性代謝異常症の遺伝的異質性と 出生前診断に関する研究

北 川 照 男

大 和 田 操

崎 山 武 志

(日本大学医学部小児科)

はじめに

先天性代謝異常症のモニタリングを行うに際して、わが国におけるおのおの疾患の病型別頻度を把握することが、一つの重要な因子となる。われわれは過去3年間にわが国で比較的発生頻度の高いリビドーシスである Gaucher 病と、糖質代謝異常症である肝型糖原病について取り上げ、その診断とわが国における病型別頻度について検討した¹⁾²⁾。そして、Gaucher 病では欧米と異なり乳児型が約50%と高頻度を示すこと、また、肝、筋、末梢血球成分を用いて酵素診断を行った結果、わが国では、糖原病 I 型が約60%を占め、次いで III 型が多いことを明らかにした。

ところで、一部の疾患を除いて大多数の先天性代謝異常症には現在のところ、有効な治療法がない。そして、予後が極めて不良で、治療法がなく、しかも、羊水や培養羊水細胞を用いて診断が可能な疾患に関しては、その発生予防のために出生前診断が行われている。われわれも、過去13年間にリソゾーム病を中心とした数種類の疾患について出生前診断を行ってきたが^{3)~5)}、その間、さまざまな問題が生じてきた。そこで、これまでの結果および問題点を中心に、また、わが国における出生前診断の現状とわれわれの結果を比較して報告する。

研 究 方 法

1. 細胞培養

妊娠 16~20週に経腹壁的に羊水 10~15ml を採取し、4°C 900 r.p.m. で10分間遠沈後、沈渣を牛胎児血清を15%の割合で含むイーグル MEM 培地で培養し、約 4~6 週間の培養で酵素分析に足りる細胞をうることができた。

2. 診断方法

これまでに経験した各疾患における出生前診断の方法は表 1 に示すとおりであり、主たる診断法は、培養羊水細胞中の酵素を測定し、その活性の有無により胎児が異常か否かを診断する

表1 Diagnostic Procedure

	Cultured amniotic cells	Amniotic fluid
Gaucher's	4MU-and Glc-Cer- β -glucosidase	—
I-cell	lysosomal acid hydrolases	heat stability and pH profile of α -mannosidase
Tay-Sachs	β -hexosaminidase A and B	isoelectric focusing of β -hexosaminidase A
GM ₁ -gangliosidosis	4MU- β -galactosidase	—
Krabbe's	galactocerebrosidase- β -galactosidase	—
MLD	arylsulfatase A	—
Niemann-Pick	sphingomyelinase	—
MSUD	branched keto acid decarboxylase	—
ASAciduria	ASA lyase	detection of ASA by using amino acid analyzer

表2 Prenatal Diagnosis of Inborn Errors of Metabolism

	Our laboratory (1970~1982)			National survey in Japan (1982) %	NIH (1979) %
	Number Detected	%	Number Abnormal		
Gaucher's	16	37.2	5	16.0	3.3
I-cell	10	23.3	3	7.7	1.1
Tay-Sachs	9	20.9	2	25.0	40.0
GM ₁ -gangliosidosis	2	4.7	0	9.1	4.4
Krabbe's	2	4.7	0	7.7	3.3
MLD	1	2.3	1	3.1	5.6
Niemann-Pick	1	2.3	0	1.5	2.2
MSUD	1	2.3	0	0.7	2.2
ASAciduria	1	2.3	1	—	—
Total	43	100.0	12 (27.9%)		

ものであるが、一部の疾患については、羊水血清を用いた診断も併用した。

3. 診断の確認

胎児を異常と診断した場合には、両親の希望があれば人工中絶を行い、胎児の培養皮膚線維芽細胞、脳、肝、脾、腎などの生化学的ならびに病理学的検索を行って診断が正しいか否かを検討した。

研 究 成 績

1. 先天性代謝異常症の出生前診断の疾患別頻度

われわれは、過去13年間に43例の先天性代謝異常症について出生前診断を行ったが、その成績は表2に示すとおりである。43例中 Gaucher 病が16例で37%を占め、I-cell 病が10例23.3%、Tay-Sachs 病が9例20.9%で、上記3疾患で全体の80%を占めていた。これをわが国で行った出生前診断の全国調査の成績と比較すると、上位3位はわれわれの成績とほぼ同様であり(表2参照)、同時にこの成績はこれらの疾患のわが国における発生頻度をも反映していた。

43例中、異常と診断された妊娠は12例28%であり、これらの疾患の殆んどが常染色体性劣性遺伝を示すことを考えると、この成績は reasonable と思われる。

2. Gaucher 病の出生前診断

Gaucher 病においては、いずれの病型でも、培養皮膚線維芽細胞における β -glucosidase 活性が低下しており、これは合成基質 4-methyl-umbelliferyl- β -glucoside を基質として証明可能といわれている。われわれが行った14例の Gaucher 病の出生前診断において、13例については合成基質により十分診断が可能であった。しかし、残る1例では、合成基質水解能が低下していたにもかかわらず、図1に示すように、天然基質 glc-cer- β -glucoside の水解能が正常と患者の間接値を示し、事実上、診断が不能であった。両親の希望により人工中絶を行い、胎児皮膚の β -glucosidase 活性を測定したところ、図2のように両方の基質で全く正常の活性を示していた。

3. I-cell 病の出生前診断

10例の I-cell 病 high risk 妊娠のうち3例においては培養羊水細胞の β -galactosidase, β -hexosaminidase, β -glucuronidase, α -mannosidase, α -fucosidase の活性が正常の1/15~

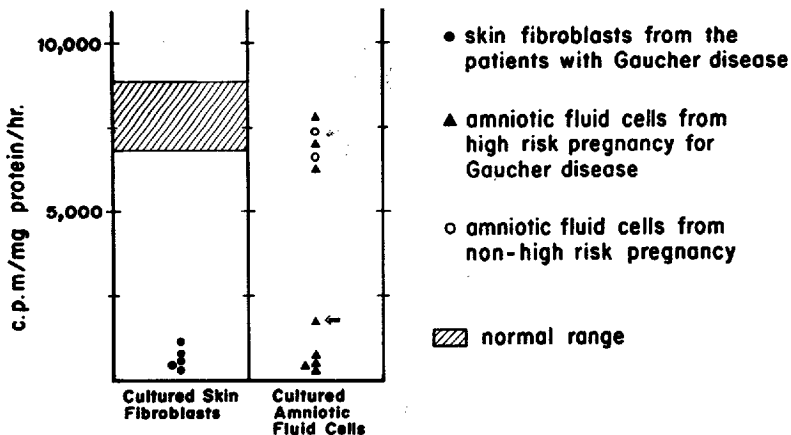


図1 Glc-Cer- β -Glucosidase Activity in the Cultured Skin Fibroblasts and Cultured Amniotic Fluid Cells

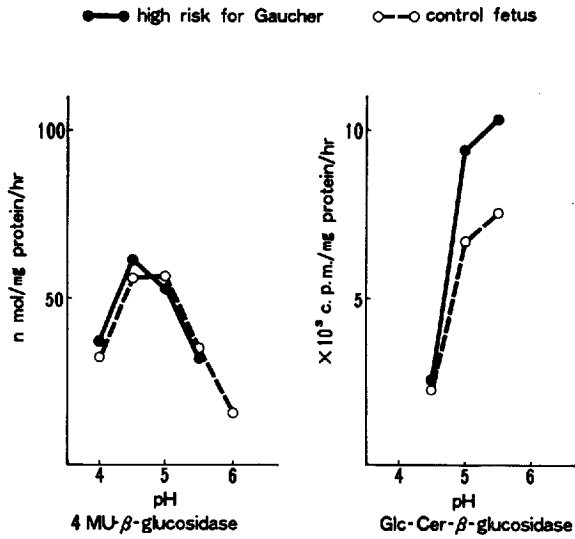


図2 β -Glucosidase Activity in Fetal Skin Fibroblasts

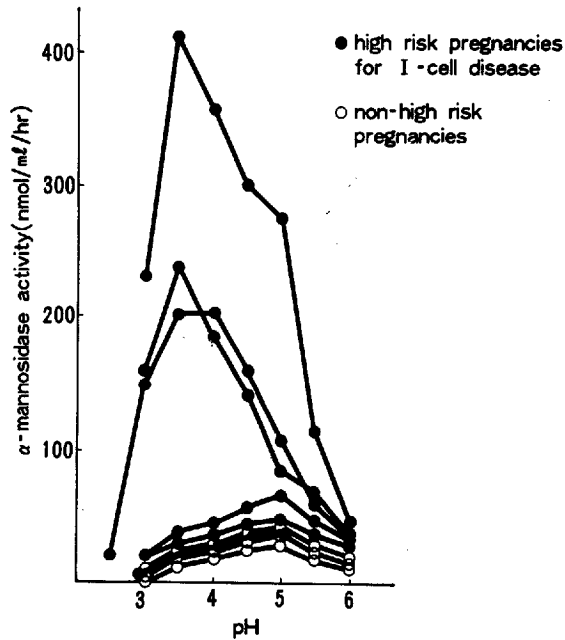


図3 pH Profile of α -Mannosidase in Amniotic Fluid

1/300と著しく低下しており、acid phosphatase は正常範囲にあったが、残る7例の上記の全ての酵素活性は対照と変りなかった。また、培養羊水細胞で異常が示された3例の high risk 妊娠の羊水では、 β -galactosidase, β -glucosidase, acid phosphatase を除く上記酵素の活性

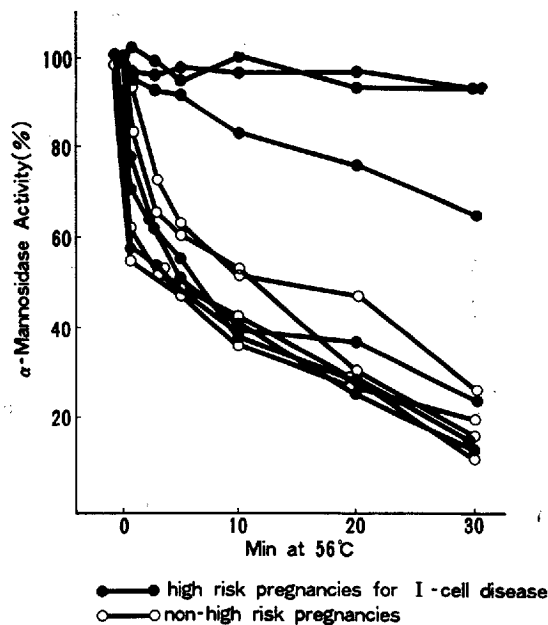


図4 Heat Denaturation of α -Mannosidase in Amniotic Fluid

が著しく上昇しており、正常の3~20倍を示していたが、残る7例のそれは、対照と変りなかった。

また、羊水で各種の酸性水解酵素が異常高値を示した3例においては、図3に示すように、羊水 α -mannosidase の活性が著しく高値を示すのみでなく、その至適 pH が酸性側に偏っており、しかも、図4に示すように、それらの羊水の α -mannosidase は熱に安定で、56°C20分の加熱に対して殆んど失活せず、対照および、培養羊水細胞と羊水で異常が示されなかった7例の high risk 妊娠とは明らかに異なっていた。

これらの3例は異常と診断され、人工中絶後、胎児組織で異常が確認された⁴⁾⁵⁾。

考 察

1. わが国における先天性代謝異常症の出生前診断の現状

1982年に行われた全国調査で108例の先天性代謝異常症の出生前診断が報告されているが、表2のように、そのうちで Tay-Sachs 病が25%と第1位を占め、Gaucher 病、GM₁-ガングリオシドーシス、I-cell の順となっている。一方、わが国で最も報告が多いリソゾーム病は、ムコ多糖症で、次いで Gaucher 病、Tay-Sachs 病、I-cell 病となっており、ムコ多糖症の出生前診断が少いことを除いて、出生前診断の疾患別頻度は、患者の頻度をほぼ反映していると思われる。われわれの教室では、過去十数年にわたり、Gaucher 病と I-cell 病を特にとり上げて研究しているためか、それらの出生前診断が多かったが、ほぼ全国調査と一致した結果が

得られた。

2. 個々の疾患の診断について

前述の出生前診断の1例の場合、何故、羊水細胞で β -glucosidase 活性が低く、胎児では正常を示したかの理由は明らかでないが、羊水細胞の培養は他施設で行われたものであり、胎児皮膚の培養はわれわれの施設で行ったので、一つには、培養条件により β -glucosidase 活性が変化したとも考えられる。

また、最近、Choy ら⁹⁾ は、培養皮膚線維芽細胞における 4MU- β -glucosidase 活性が正常な Gaucher 病を経験しており、筆者らも、培養皮膚線維芽細胞における 4MU- β -glucosidase, glc-cer- β -glucosidase 活性が正常な成人型 Gaucher 病の一例を経験し、さらに、4MU- β -glucosidase が正常で glc-cer- β -glucosidase の低下している1例も経験している。

このように、Gaucher 病にはかなりの遺伝的異質性があると思われる、出生前診断が困難な場合もあるので、できるだけ同一条件で培養した対照の活性と比較し、また、発端者における酵素異常についての詳しいデータとその成績を比較することが望ましい。また、天然基質、合成基質の両者を用いることが必要と思われる。

3. I-cell 病の出生前診断

I-cell 病の出生前診断は、羊水 α -mannosidase の kinetics を調べることがかなり有用な診断法と考えられる。また、Tay-Sachs 病の場合には、羊水中の β -hexosaminidase の等電点分画を行うと胎児が罹患児の場合に異常が示される。

さらに、アルギニノコハク酸尿症の場合にも、羊水中にアルギニノコハク酸が検出されれば、胎児が異常であることの一つの指標になりうる。

このように、羊水上清による分析を併用して診断が行える疾患の出生前診断は、そうでないものに比べて、診断する側の精神的負担がある程度軽くなるが、もちろんこれらの診断の場合も、細胞の分析と併用することが必要である。

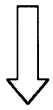
ま と め

以上述べたように、先天性代謝異常症の出生前診断は、必ずしも容易ではない。特に、おのおの疾患にはかなりの遺伝的異質性が存在することが年々、明らかにされつつあるので、今後、さらに種々の問題が生じてくるものと思われる。

出生前診断にあたって、発端者における生化学的異常を十分に把握することが最も重要な因子と思われ、おのおの代謝異常症について確実な診断法が開発されることが望まれる。

参 考 文 献

- 1) Owada, M., Sakiyama, T. and Kitagawa, T.: Nephropathic Gaucher's disease with normal 4-methylumbelliferyl- β -glucosidase activity in the liver. *Pediatric Research.*, **11**: 641, 1977.
- 2) 大和田操, 北川照男: 血球による糖原病の病型診断とその問題点, 臨床化学シンポジウム, Vol. 18, B-13, 1978年.
- 3) Kitagawa, T., Owada, M., Sakiyama, T., Aoki, K., Kamoshita, S., Amenomori, Y. and Kobayashi, T.: In Utero diagnosis of Gaucher disease. *Am. J. Hum. Genet.*, **30**: 322~327, 1978.
- 4) 西谷 修: I-cell 病の出生前診断に関する研究—羊水上清, 培養羊水細胞, 培養胎児皮膚線維芽細胞および胎児臓器の acid hydrolase に関する研究—. *日大医学雑誌*, **38**: 11・12, 1701~1714, 1979.
- 5) Owada, M., and Elizabeth F. Neufeld: Is there a mechanism for introducing acid hydrolases into liver lysosomal that is independent of mannose 6-phosphate recognition?. Evidence from I-cell disease. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **105**: 3, 814~820, 1982.
- 6) Choy, F.Y. and Davidson, R.G.: Gaucher disease. III. Substrate specificity of glucocerebrosidase and the use of nonlabeled natural substrates for the investigation of patients. *Am. J. Hum. Genet.*, **32**: 670, 1980.



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



はじめに

先天性代謝異常症のモニタリングを行うに際して、わが国におけるおのおのの疾患の病型別頻度を把握することが、一つの重要な因子となる。われわれは過去3年間にわが国で比較的発生頻度の高いリビドーシスである Gaucher 病と、糖質代謝異常症である肝型糖原病について取り上げ、その診断とわが国における病型別頻度について検討した。そして、Gaucher 病では欧米と異なり乳児型が約 50%と高頻度を示すこと、また、肝、筋、末梢血球成分を用いて酵素診断を行った結果、わが国では、糖原病 型が約 60%を占め、次いで 型が多いことを明らかにした。

ところで、一部の疾患を除いて大多数の先天性代謝異常症には現在のところ、有効な治療法がない。そして、予後が極めて不良で、治療法がなく、しかも、羊水や培養羊水細胞を用いて診断が可能な疾患に関しては、その発生予防のために出生前診断が行われている。われわれも、過去 13 年間にリソゾーム病を中心とした数種類の疾患について出生前診断を行ってきたが、その間、さまざまな問題が生じてきた。そこで、これまでの結果および問題点を中心に、また、わが国における出生前診断の現状とわれわれの結果を比較して報告する。