

Lowe 症候群患者の診断

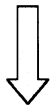
山 科 郁 男

(京都大学薬学部)

われわれはこれまでに複合糖質代謝異常症の患者を検出するために、尿に排泄されるアミノ糖の分析により、異常者の検出が可能であることを示した。一方、Lowe 症候群では尿に排泄されるシアル酸、ムコ多糖、蛋白質の分析によって患者を検出できることを示した。Lowe 症候群については、すでに尿中排泄ムコ多糖に著しい低硫酸化の見られることを明らかとした。この知見をもとに、皮膚由来の線維芽細胞の産生する硫酸化ムコ多糖の硫酸化に関する実験を行って、Lowe 症候群患者由来の細胞では著しい低硫酸化が起こっていることを認めた。そこで、硫酸化に関連した酵素、すなわち、活性硫酸合成酵素、硫酸基転移酵素などについて調べたところ、これらの酵素活性には異常がなく、活性硫酸を分解する酵素活性が患者細胞では正常者細胞の約10倍と高いことが明らかになった。本酵素活性は今までに報告されている活性硫酸の分解に働く酵素、すなわち、アリルスルファターゼや可溶性酵素とは性格を異にするものであった。活性硫酸の分解酵素についてラットを用いた組織分布、細胞内分布の実験から、Lowe 症候群患者で高い活性を有す酵素は、一般にヌクレオチドの分解に働くといわれているヌクレオチドピロホスファターゼの一種であることを明らかにした。本酵素は軟骨、角膜、腎臓、肝臓に高い比活性で存在すること、また細胞内では原形質膜と小胞体において活性が高かった。Lowe 症候群では本酵素の活性亢進により細胞内の活性硫酸の濃度低下が生じたものと考えられる。

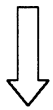
Lowe 症候群患者由来の線維芽細胞のヌクレオチドピロホスファターゼについて、種々の基質を用いて調べたところ、患者細胞では活性硫酸の分解活性の亢進に平行してヌクレオチドの分解が認められ、基質間での相対的 V_{max} 値は正常者細胞のそれと同様であり、 K_m 値については違いが認められなかった。現在、ヒト胎盤から本酵素の精製を行っており、高度に精製された標品が多くのヌクレオチド、糖ヌクレオチドに作用することが明らかになった。患者細胞と正常者細胞とで、ヌクレオチドピロホスファターゼ以外の複合糖質やヌクレオチド代謝に関連した酵素について比較したところ、患者細胞の活性はいずれについても正常者細胞のそれらの約70%の値を示した。患者細胞は正常者細胞に比して細胞が大きく、DNA 当りの蛋白質含量が高い。従って活性を DNA 当りで表わせば、これらの酵素の活性については、正常者と患者との間に差異はないことになる。保因者である患者の母親の線維芽細胞の活性は、患者と正常者との中間の値を示した。これらのことから、ヌクレオチドピロホスファターゼ活性の亢進が本症の発症要因であることが強く示唆される。また、皮膚由来の線維芽細胞のヌクレオチドピロホスファターゼ活性の測定により、患者のみならず保因者の検出も可能である。

活性硫酸を分解するヌクレオチドピロホスファターゼ活性の異常な亢進は、現在のところ皮膚線維芽細胞に限られ、末梢リンパ球、E-B ウイルスで形質転換したリンパ球では有意な差は認められなかった。現在、Lowe 症候群の出生前診断を目的として、羊水細胞について検討を行っている。



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



われわれはこれまでに複合糖質代謝異常症の患者を検出するために、尿に排泄されるアミノ糖の分析により、異常者の検出が可能であることを示した。一方、Lowe 症候群では尿に排泄されるシアル酸、ムコ多糖、蛋白質の分析によって患者を検出できることを示した。Lowe 症候群については、すでに尿中排泄ムコ多糖に著しい低硫酸化の見られることを明らかにした。この知見をもとに、皮膚由来の線維芽細胞の産生する硫酸化ムコ多糖の硫酸化に関する実験を行って、Lowe 症候群患者由来の細胞では著しい低硫酸化が起きていることを認めた。そこで、硫酸化に関連した酵素、すなわち、活性硫酸合成酵素、硫酸基転移酵素などについて調べたところ、これらの酵素活性には異常がなく、活性硫酸を分解する酵素活性が患者細胞では正常者細胞の約 10 倍と高いことが明らかになった。本酵素活性は今までに報告されている活性硫酸の分解に働く酵素、すなわち、アリルスルファターゼや可溶性酵素とは性格を異にするものであった。活性硫酸の分解酵素についてラットを用いた組織分布、細胞内分布の実験から、Lowe 症候群患者で高い活性を有す酵素は、一般にヌクレオチドの分解に働くといわれているヌクレオチドピロホスファターゼの一種であることを明らかにした。本酵素は軟骨、角膜、腎臓、肝臓に高い比活性で存在すること、また細胞内では原形質膜と小胞体において活性が高かった。Lowe 症候群では本酵素の活性亢進により細胞内の活性硫酸の濃度低下が生じたものと考えられる。