

分担研究：非ケトーシス型高グリシン血症の出生前診断に 関する研究

多田啓也¹、久米晃啓¹、呉 繁夫²

要約：非ケトーシス型高グリシン血症 (NKH) は重篤な中枢神経障害を呈する遺伝疾患であり、有効な治療法はない。したがって出生前診断の要望は大きいですが、これまで信頼し得る出生前診断法はなかった。我々は胎盤絨毛にグリシン開裂酵素 (GCS) が存在することを見出し、妊娠早期に絨毛を採取し GCS 活性を測定することにより本症を診断する方法を 7 例の NKH のハイリスク妊娠に際し試みた結果、全例に於て正確な診断が得られた。したがって本法は信頼し得る出生前診断法と考えられた。

見出し語：非ケトーシス型高グリシン血症，出生前診断，絨毛診断

はじめに

非ケトーシス型高グリシン血症 (NKH) は常染色体劣性の遺伝形式を示す先天代謝異常症であり、体液（血液、髄液）中グリシンの著明な増量の特徴とする。特に北欧ではフェニルケトン尿症に匹敵する頻度の遺伝病として注目されている。本症は臨床症状により 2 型に分けられる。新生児型は本症の大部分を占め、新生児期に著明な中枢神経症状（意識障害、痙攣、筋緊張低下、無呼吸発作等）で発症し数週間以内に死亡するか、生存し得ても重度の中枢神経障害を呈する神経難病である¹⁻³⁾。遅発型は新生児期は無症状に経過し、その後乳幼児期ないしそれ以後に徐々に精神・運動

機能の発達障害が出現する。

本症には現在有効な治療法は知られていない。したがって胎児診断の要望は大きいですが、本症の欠損酵素であるグリシン開裂酵素 (GCS) は正常の羊水培養細胞には活性を見出し得ないので、羊水診断はこれまで不可能であった。

本研究は絨毛穿刺による本症の出生前診断の可能性を追及する目的で行なわれた。

I. retrospective study

本症のハイリスク妊娠で人工流産した胎児の組織ならびに胎盤を検索する機会を得、患家の強い希望もあり胎盤絨毛組織による胎児診断の可能性

東北大学医学部小児科学教室¹、病態代謝学教室²

Departments of Pediatrics and Biochemical Genetics, Tohoku University School of Medicine

を検討した。この夫妻(スイス)は第一子がNKH(新生児型)で生後3週で死亡しており、第2子は健康、第3子がやはりNKHで11才現在重度の心身障害児である。第4回目の妊娠時両親はまた患児が生まれたらという心配から人工妊娠中絶を希望し、妊娠12週時に中絶が行なわれた。この両親は中絶胎児組織を本症の胎児診断の研究に提供したいという意志をスイス小児病院の医師に伝え、その医師を通じて凍結保存されていた胎児の肝・脳組織及び胎盤組織が凍結状態でスイスから東北大学に空輸された。

対照胎児の組織は合法的人工流産児から母親の許可を得て入手した。

GCS活性並びにその成分蛋白の分析は前述の方法⁴⁾によって行なった。

中絶したハイリスク胎児の肝・脳ではGCS活性は著明な低値を示し、NKHの患児であると診断された。表1に示すごとく、対照絨毛組織にはGCS活性が明らかに認められ、4つの成分蛋白も存在することが証明された。そしてハイリスク胎児の胎盤絨毛組織ではGCS活性が著明な低値を示し、成分蛋白の分析ではT蛋白の特異的欠損がみいだされた。

この所見は胎盤絨毛組織を用いて妊娠初期に本症の胎児診断が可能であることを示唆するものである。

II. 胎盤絨毛穿刺による胎児診断法の確立

その後、日本、ベルギー、西独、米国、オーストラリアよりNKHのハイリスク妊婦7例の出生前診断を依頼され、妊娠8~13週に採取した胎盤絨毛細胞を用いてGCS活性の測定を行なった。

結果は表2に示す如くで、Case 1, 2, 4, 5, 7はいずれも正常活性を示した。これらの例はいずれも妊娠を継続、満期出産、生れた子供の血清グリシン値は正常であり全く健康に発育している。一方、Case 3は妊娠8週時及び12週時の2回絨毛穿刺を行ないGCS活性を測定したが何れも著明な低値を示し、胎児は患者であろうと診断した。その結果、両親の希望により妊娠13週時に人工妊娠中絶が行われた。Case 6も妊娠13週時に採取した絨毛細胞に該酵素活性は検出されず、患児と診断、妊娠14週時に両親の希望により人工妊娠中絶が行われた。これら2例の中絶胎児の肝及び脳組織のGCS活性は著明な低値を示し(表3)、胎児はNKHの患児であることが確認された。

以上の研究結果は、胎盤絨毛組織のGCS活性を測定することにより、非ケトーシス型高グリシン血症の出生前診断が可能であることを示すものである。

文 献

- 1) Tada K, Hayasaka K: Nonketotic hyperglycinemia: clinical and biochemical aspects. *Eur J Pediatr* 146: 221-227, 1987.
- 2) Tada K: Nonketotic hyperglycinemia: clinical and metabolic aspects. *Enzyme* 38: 27-35, 1987.
- 3) 多田啓也: 遺伝性疾患「高グリシン血症」の病因解析と出生前診断への応用。日本臨床 46: 1865-1877, 1988.
- 4) Hayasaka K, Tada K, Kikuchi G, Winter S, Nyhyan WL: Nonketotic

hyperglycinemia : two patients with primary defects of P-protein and T-protein, respectively, in the glycine cleavage system. *Pediatr Res* 17:967-970, 1983.

Table 1, Activities of glycine cleavage system and individual enzyme components in placenta of fetus at risk for nonketotic hyperglycinemia, control fetuses at week 12 of gestation, and full-term normal babies

Source of placenta	Activity ($\mu\text{mol product/g protein/hr}$)				
	Glycine cleavage	P-protein	H-protein	T-protein	Lipoamide dehydrogenase
Fetus at risk for NKH	0.2	4.4	6.7	0	865.5
Control fetus (12 wk)	4.8	6.6	10.4	2.8	1582.4
Control fetus (12 wk)	2.5	4.5	5.1	2.6	734.5
Control fetus (12 wk)	4.1	—	—	—	—
Control infant (38 wk)	0.8	—	—	—	—
Control infant (39 wk)	0.8	—	—	—	—

Table 2 Prenatal diagnosis of non-ketotic hyperglycinemia by determining the activity of glycine cleavage system in chorionic villi

Subjects (Gestational age)	GCS activity in chorionic villi ($\mu\text{mol product/g protein/hr}$)	Baby
Case 1 (12 wk)	4.4	Healthy
Case 2 (11 wk)	5.5	Healthy
Case 3 (8 wk)	0.1	Aborted
(12 wk)	0.2	
Case 4 (10-12 wk)	2.8	Healthy
Case 5 (10 wk)	8.2	Healthy
Case 6 (13 wk)	Undetectable	Aborted
Case 7	3.1	Healthy
Controls n = 10 (10-16 wk)	2.5 - 6.0	

Table 3. Activities of glycine cleavage system in liver and brain of fetuses of Cases 3 and 6

	Activity ($\mu\text{mol product/g protein/hr}$)
Liver	
Fetus of Case 3 (13 wk)	0.5
Fetus of Case 6 (14 wk)	Undetectable
Control fetus (12 wk)	28.6
Control fetus (16 wk)	22.3
Control adults (n = 5)	3.9 - 5.2
Brain	
Fetus of Case 3 (13 wk)	0.
Fetus of Case 6 (14 wk)	Undetectable
Control fetus (12 wk)	3.2
Control fetus (12 wk)	2.7
Control adults (n=5)	0.7 - 1.2



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



要約:非ケトーシス型高グリシン血症(NKH)は重篤な中枢神経障害を呈する遺伝疾患であり、有効な治療法はない。したがって出生前診断の要望は大きいですが、これまで信頼し得る出生前診断法はなかった。我々は胎盤絨毛にグリシン開裂酵素(GCS)が存在することを見出し、妊娠早期に絨毛を採取しGCS活性を測定することにより本症を診断する方法を7例のNKHのハイリスク妊娠に際し試みた結果、全例に於て正確な診断が得られた。したがって本法は信頼し得る出生前診断法と考えられた。