

## 非ケトーシス型高グリシン血症の出生前診断 並びに新しい酵素診断法の開発

多田啓也<sup>1</sup>, 呉 繁夫<sup>2</sup>

**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。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確立した。また、リンパ芽球を用いる新しいNKHの診断法を開発した。本法は保因者診断法として有用であることが示された。

**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, リンパ芽球による酵素診断, 保因者診断

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<sup>1~3</sup>)。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。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. 胎盤絨毛穿刺による胎児診断法の確立

1987年吾々は胎盤絨毛に生理的にGCS活性が発現していることを見出し、絨毛細胞のGCS活性の測定による本症の出生前診断の可能性を示唆し

東北大学医学部小児科学教室<sup>1</sup>, 病態代謝学教室<sup>2</sup>

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

た。これまでにNKHのハイリスク妊婦(前の子供がNKHであった母の次回妊娠)12例について出生前診断を依頼され、妊娠8~16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1に示す如くで、Case 3, 6, 9ではGCS活性が殆んど認められず、胎児は患児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、14週時、15週時に妊娠中絶が行なわれ、中絶胎児の肝のGCS活性の欠損が確認された(表2)。残り9例の絨毛のGCS活性は正常範囲にあり、妊娠を継続し全例健康児(血清グリシン値正常)を出産している。これらの成績は胎盤絨毛細胞のGCS活性を測定することにより本症の出生前診断が可能であることを示すものである。

## II. リンパ芽球による新しい酵素診断法の確立

GCSの組織分布はヒトでは肝、脳、腎に限局しているため、NKHの確定診断(酵素診断)には肝生検が必要であった。

最近、吾々は末梢白血球ではP蛋白は作られておらずGCS活性は認められないが、EBウィルスでトランスフォームしたリンパ芽球にはGCS活性が認められ、P蛋白が存在することを見出した。そこで肝生検でP蛋白欠損が証明されているNKH症例4家系について患児及び両親の末梢血よりリンパ芽球株を樹立し、GCS活性を測定した。結果は図1に示す如く、患児では活性は全く認められず、両親の活性平均は正常値の平均の40%を示した。さらにP蛋白活性を測定した結果、患児では活性は全く認められず、両親の活性平均は正常平均の約30%であり両者の間に重複は認められなかった(図2)。一方プロピオン酸血症(ケトージ

ス型高グリシン血症)3例から樹立したリンパ芽球ではGCS活性は正常範囲であった。

この所見は、従来肝組織を用いて行われた本症の確定診断が末梢血で可能であり、また、従来不可能であった保因者診断にも本法が応用出来ることを示すものであり臨床極めて有用であると思われる。さらにリンパ芽球を用いてP蛋白のmRNAをcDNA化し本症患者の遺伝子の構造解析が容易に行ない得るようになった点でも有用であると云える。

以上の研究成果は、有効な治療法のない難病であるNKHの遺伝相談に有効な手段を提供するものである。

## 文 献

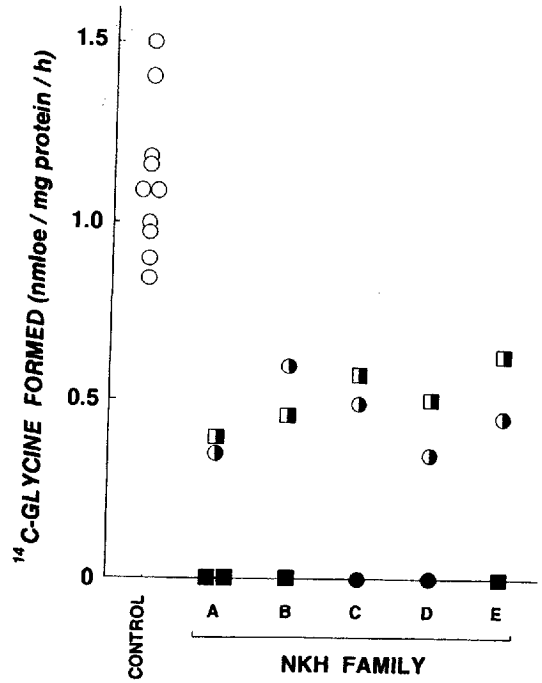
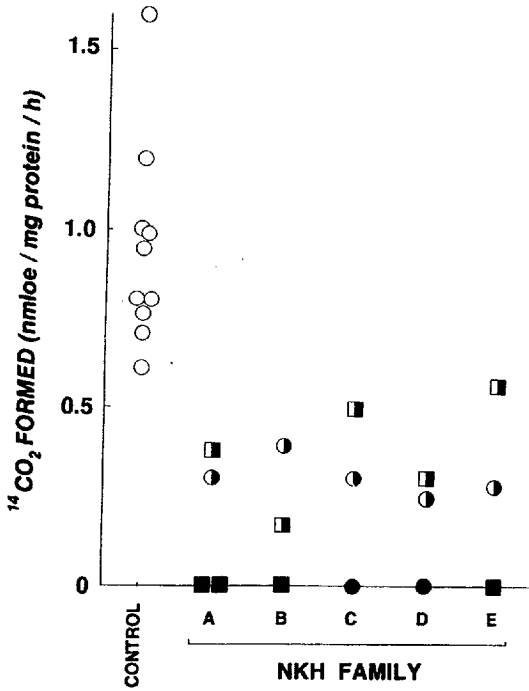
- 1) Tada K, Hayasaka K: Nonketotic hyperglycinemia: clinical and biochemical aspects. *Eur J Pediatr* 146:221-227, 1987.
- 2) Tada K: Nonketotic hyperglycinemia: clinical and metabolic aspects. *Enzyme* 38:27-35, 1987.
- 3) 多田啓也: 遺伝性疾患「高グリシン血症」の病因解析と出生前診断への応用。 *日本臨床* 46:1865-1877, 1988.
- 4) Hayasaka, K., Tada, K. et al.: Feasibility of prenatal diagnosis of nonketotic hyperglycinemia: existence of the glycine cleavage system in placenta. *J. Pediatr.*, 110:124-126, 1987.

表1 Prenatal Diagnosis of Nonketotic Hyperglycinemia

Subjects (Gestational age)	GCS activity in chorionic villi ( $\mu\text{mol product/g protein/hr}$ )	Baby	Remarks
Case 1 (12W)	4.4	Healthy	FRG
Case 2 (11W)	5.5	Healthy	FRG
Case 3 ( 8W) (12W)	0.1 0.2	Aborted	Australia
Case 4 (10-12W)	2.8	Healthy	USA
Case 5 (10W)	8.2	Healthy	Japan
Case 6 (13W)	Undetectable	Aborted	USA
Case 7 (12W)	3.1	Healthy	Belgium
Case 8 ( 8W)	9.9	Healthy	FRG
Case 9 (14W)	Undetectable	Aborted	FRG
Case 10 (16W)	4.6	Healthy	FRG
Case 11 (10W)	6.0	Healthy	France
Case 12 (10W)	6.0	Healthy	France
Controls ( 8-16W) n = 12	2.5 - 8.0		

表2 Activities of glycine cleavage system in liver and brain of fetuses of Cases 3, 6 and 9

	Activity ( $\mu\text{mol product/g protein/hr}$ )
<b>Liver</b>	
Fetus of Case 3 (13W)	0.5
Fetus of Case 6 (14W)	Undetectable
Fetus of Case 9 (15W)	Undetectable
Control fetuses (12-16W)	22.3-28.6
<b>Brain</b>	
Fetus of Case 3 (13W)	0
Fetus of Case 6 (14W)	Undetectable
Control fetuses (12-16W)	2.7-3.2



☒1 GCS activities in lymphoblasts

☒2 P-protein activities in lymphoblasts

■, ● Patients

□, ○ Heterozygous parents



## 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。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確立した。また、リンパ芽球を用いる新しいNKHの診断法を開発した。本法は保因者診断法として有用であることが示された。