

表1 ムコ多糖症の病型分類

病型 (略号)		欠損酵素	蓄積物質・尿中 異常ムコ多糖	遺伝形式
Hurler	(MPS I H)	α -L-Iduronidase	デルマトン硫酸 ヘパラン硫酸	常染色体性 劣性遺伝
Hurler/Scheie	(MPS I H/S)			
Scheie	(MPS I S)			
Hunter, severe	(MPS II, severe or attenuated)	Iduronate sulfatase	デルマトン硫酸 ヘパラン硫酸	X連鎖性劣 性遺伝
Hunter, intermediate	(MPS II, intermediate)			
Hunter, mild	(MPS II, mild)			
Sanfilippo A	(MPS III A)	Heparan N-sulfatase	ヘパラン硫酸	常染色体性 劣性遺伝
Sanfilippo B	(MPS III B)	α -N-Acetylglucosaminidase		
Sanfilippo C	(MPS III C)	Acetyl CoA : α -glucosaminide acetyltransferase		
Sanfilippo D	(MPS III D)	N-Acetylglucosamine 6-sul- fatase		
Morquio A	(MPS IV A)	Galactose 6-sulfatase	ケラタン硫酸	常染色体性 劣性遺伝
Morquio B	(MPS IV B)	β -Galactosidase		
Maroteaux-Lamy	(MPS VI)	N-Acetylgalactosamine 4- sulfatase (arylsulfatase B)	デルマトン硫酸	常染色体性 劣性遺伝
Sly	(MPS VII)	β -Glucuronidase	デルマトン硫酸 ヘパラン硫酸 コンドロイチン硫酸 A, C	常染色体性 劣性遺伝

ムコ多糖症の病型別の欠損酵素, 蓄積物質, 遺伝形式を示す。病型により, 蓄積するムコ多糖の種類が異なる。

(筆者作成)

イズロネートスルファターゼは, DS と HS の両方の分解に必要であるので, この2疾患では DS と HS が同時に蓄積することになる。一方, ムコ多糖症VI型の欠損酵素であるアシルスルファターゼ B は, DS の分解には関与するが, HS の分解には関与しないので, DS の蓄積はあるが HS は蓄積しない。このように, 尿中のムコ多糖の蓄積パターンを調べることで, ある程度の病型予測ができる。

3. 酵素活性測定

尿中ムコ多糖分析から病型がある程度絞り込まれた場合, 特定の疾患の酵素活性を測定することにより診断を確定できる。検体としては, 血液中の白血球を用いる。酵素活性測定には, 人工基質を用いて, 4メチルウンベリフェロンの蛍光発色の強度を定量することが一般的である。

DS (デルマトン硫酸) HS (ヘパラン硫酸) KS (ケラタン硫酸)

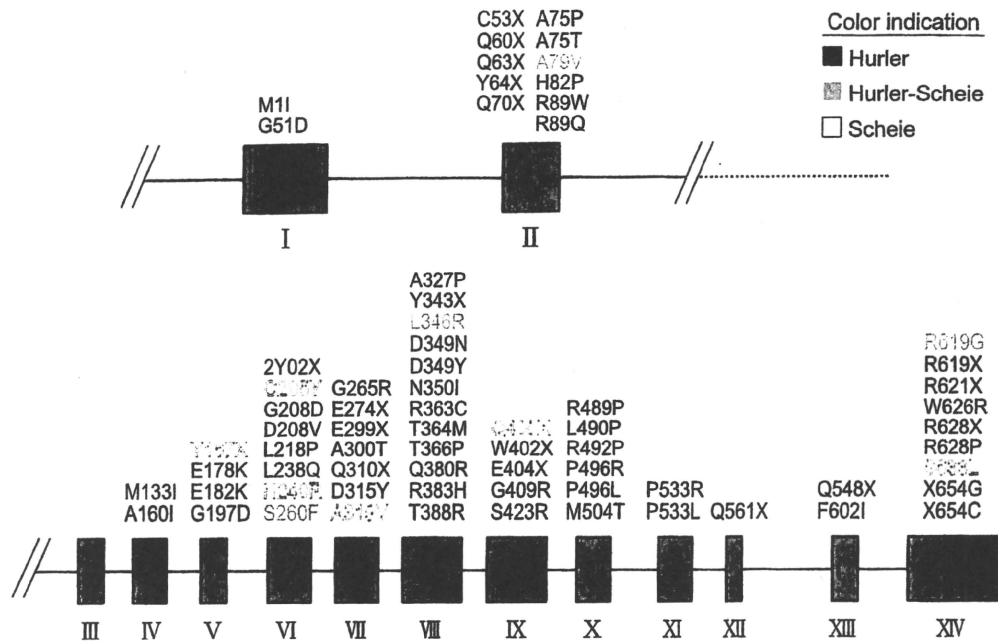


図1 ムコ多糖症I型の遺伝子変異

図はムコ多糖症I型のこれまでに報告された遺伝子変異のなかで、ミスセンス変異とナンセンス変異だけを示している。変異は多彩であり、ホットスポットはない。(筆者作成)

4. 遺伝子解析

ムコ多糖症の原因となるライソゾーム酵素をコードする遺伝子はすべて解明されている。したがって、白血球細胞のDNAなどを用いることにより、遺伝子変異を見出し診断に結びつけることができる。遺伝子解析には以下のような問題点がある。

- 1) 遺伝子変異のホットスポットがないので、症例ごとに遺伝子全体を解析する必要がある、時間、労力、コストがかかる。
- 2) 遺伝子変異には、ミスセンス変異、ナンセンス変異、スプライシング異常などの比較的微細な異常から、遺伝子の組み換えや広範囲な欠失のような大きな異常まで多種多様な異常が存在する(図1)。
- 3) アミノ酸がひとつだけ置換するような変異

(ミスセンス変異)の場合、すでに報告がある変異であれば疾患との関連は強いとされるが、これまでに報告されていない変異の場合、まれな多型の可能性も否定できないので注意を要する。

ムコ多糖症は、原則的には酵素活性の測定により確定診断される。遺伝子解析は診断に必須ではない。しかし、ムコ多糖症II型の保因者診断を正確に行うためには、遺伝子解析は不可欠である。

5. 出生前診断について

ムコ多糖症は難治性の疾患である。しかし、I型、II型、VI型では酵素補充療法が開発されているが、中枢神経症状に対する効果は期待できない。また、その他の病型、特に中枢神経症状が強く出るIII型については、有効な治療手段は今のと

ころ全く存在しない。そのため、疾患患者を持つ家族では、発端者の次の子に対して出生前診断を希望する家族も少なくない。出生前診断は、絨毛細胞や羊水細胞の酵素活性を測定することで可能である。また、予め発端者の遺伝子解析の原因となる変異が確定している家族においては、絨毛細胞や羊水細胞を用いた遺伝子解析が有用である。なお、出生前診断を行う場合は、疾患の診療経験が豊富な専門医による遺伝カウンセリングを検査前に行い、検査の限界やメリット、デメリットなどを検査を受ける人に十分に理解してもらう必要がある。

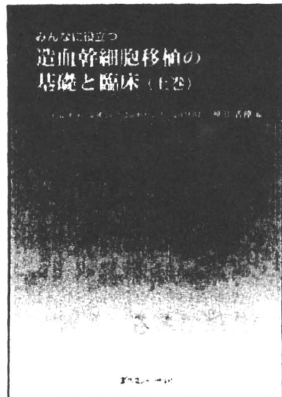
6. 新生児スクリーニング (NBS) について

ほとんどのライソゾーム病は、新生児期には目立った症状がない。ムコ多糖などの高分子物質が蓄積し種々の臓器障害を呈するまでには、時間がかかるからである。ムコ多糖症の場合、1～2歳で診断される場合もあるが、5～6歳まで診断されずにいることも多い。酵素補充療法や造血幹細胞

移植の効果を考えて、早期にまだ目立った症状が出現する以前に治療を始めることが望ましい。たとえば、ムコ多糖症の骨病変については、症状が明らかになった後では、どのような治療をしても十分な効果は得られない。これに対して、発症前に診断を確定し治療を開始すると、骨病変などの進展に対する予防的な効果が期待できる。そのため、少なくとも治療が可能となった疾患については、新生児マススクリーニングを導入すべきという意見がある。しかし、ライソゾーム病の多くが中枢神経障害があり、現在可能な治療のいずれもが十分な治療効果がないことを考慮すると、新生児マススクリーニングの対象疾患とするには、倫理的な配慮も必要になる²⁾。

文献

- 1) 折居忠夫：ムコ多糖症の診断と治療。SRL宝函 27：117-126, 2003
- 2) 奥山虎之，高柳正樹，遠藤文夫：保険収載されたライソゾーム病5疾患の遺伝病的検査および遺伝カウンセリングの実施に関するガイドライン。日本小児科学会雑誌 113：789-790, 2009



みんなに役立つ造血幹細胞移植の基礎と臨床 (上巻)

自治医科大学附属さいたま医療センター血液科教授 神田 善伸 編

B5判 332頁 定価 3,990円 (本体 3,800円+税5%) 送料実費
ISBN978-4-7532-2324-4 C3047

株式会社 医薬ジャーナル社 〒541-0047 大阪市中央区淡路町3丁目1番5号・淡路町ビル21 電話 06(6202)7280(代) FAX 06(6202)5295 (振替番号) 00910-1-33353
〒101-0061 東京都千代田区三崎町3丁目3番1号・TKIビル 電話 03(3265)7681(代) FAX 03(3265)8369
<http://www.iyaku-j.com/> 書籍・雑誌バックナンバー検索、ご注文などはインターネットホームページからが便利です。

