

213 胎児性四肢短縮症の遺伝子診断を含めた出生前診断

兵庫医大

澤井英明 小森慎二 田中宏幸 阪田和子
中田祐子 別所健史 香山浩二

〔目的〕胎児性四肢短縮症はアコンドロプラジア (Achondroplasia 旧名：胎児性軟骨異栄養症) や致死性四肢短縮症 (Thanatophoric dysplasia) などの代表疾患を始め、その多様な病態から詳細な分類がなされている。しかし、その複雑さゆえ臨床上の診断を混乱させている場合もある。昨年来上述の全く別個と考えられていた、2つの疾患が同一遺伝子の異なった部位の異常であることが判明し、疾患分類の再考が必要となりつつある。今回われわれは当科で分娩となった胎児性四肢短縮症について、遺伝子解析を加えて診断を試みた。

〔方法〕アコンドロプラジアは常染色体優性遺伝を示すが、出生患児の多くは、突然変異によるものである。昨年その遺伝子が Fibroblast Growth Factor 受容体 3 遺伝子の膜貫通領域の点突然変異によることが報告された。原因遺伝子が報告されたことで確定診断が容易となり、出生前診断への応用も可能となった。今回われわれは報告された遺伝子異常を検出する上で、増幅の確実な nested PCR 法に短時間で異常を検出する制限酵素多型を組み合わせることにより、遺伝子配列のシーケンスを行わずに、出生前診断に応用可能な迅速かつ正確な遺伝子診断法を試みた。

〔成績〕胎児性四肢短縮症の症例 4 例につきアコンドロプラジア遺伝子の解析をおこない、原因遺伝子の異常を検出し、確定診断に有用であった。

〔結論〕胎児性四肢短縮症の遺伝子診断は、出生後の新生児の確定診断のみならず、分娩方式決定のための情報になりうる。現在、致死性四肢短縮症の遺伝子変異が確実には検出できないため、アコンドロプラジアの変異遺伝子検出を行ったが、致死性四肢短縮症についても引き続き検討したい。

214 シトルリン血症の出生前遺伝子診断と新たな変異の発見

鹿児島大, 同生化学第 1 講座*

柿木博成, 小林圭子*, 永田行博

〔目的〕シトルリン血症は、尿素サイクルの律速酵素であるアルギニノコハク酸代謝異常 (ASS) の異常に基づき、高アンモニア血症を呈する常染色体劣性遺伝のアミノ酸代謝異常症である。主に新生児小児期に発症する古典的シトルリン血症は、ASS 遺伝子異常に起因し、全身性の ASS 欠損を示す。診断や治療が遅れると死に至る重篤な疾患の 1 つであり、出生前診断は重要である。我々は既に日本と米国のシトルリン血症において 22 種類の変異を ASS 遺伝子上で同定しており、うち 14 種類は DNA 診断法を確立している。今回、2 症例の家系において出生前 DNA 診断を施行し、さらに出生前診断を希望する 1 家系の変異解析を行い、DNA 診断を実施可能としたので合わせて報告する。

〔方法〕発端者の変異解析は剖検肝及び培養皮膚線維芽細胞から RNA を抽出し、RT-PCR と塩基配列決定により行った。インフォームドコンセントを得た後、遺伝子診断に用いるゲノム DNA は、両親・同胞では血液サンプルから、胎児では絨毛あるいは羊水細胞から調整した。DNA 診断は基本的に PCR と制限酵素切断を組み合わせた方法を用いた。

〔成績〕出生前診断を施行した 2 家系は日本人症例に高頻度にみられるエクソン 7 欠失 (IVF-6⁻²) 変異であり、1 家系の胎児は保因者と診断した。他の 1 家系の胎児はシトルリン血症と診断したが両親の希望で出産し現在治療が施されている。また第 1 子をシトルリン血症で亡くした変異未知家系で新たに R279Q 変異を同定することができ、第 2 子以降の育児希望があるこの家族の出生前 DNA 診断への期待に応えることができた。〔結論〕新たに発見した変異を加えてシトルリン血症の出生前診断法をさらに確実にした。