

238

母体 Plasma 中に存在する胎児 DNA を用いた胎児遺伝子診断
—Achondroplasia の遺伝子診断への応用—

昭和太

齋藤 裕, 関沢明彦, 盛本太郎, 鈴木 真, 渡辺 顕, 奥田 剛, 矢内原 巧

「目的」近年母体血中に極微量の胎児由来有核赤血球の存在が確認され、母体血よりこれらの細胞を回収し、無侵襲的に胎児の DNA 診断への応用が試みられている。さらに、母体 Plasma 中にも妊娠初期から微量の胎児由来 DNA が検出可能とされる。一方、妊婦健診中の超音波検査で胎児四肢短縮症が疑われる症例についての出生前遺伝子診断の報告は無い。Achondroplasia (heterozygous type) は散発性に発症する予後良好な疾患で、近年 FGF receptor 遺伝子の膜貫通部の点突然変異(G→A, C→A)であることが分かってきた。そこで今回、妊娠 30 週で Achondroplasia が疑われた症例の母体血を用いて胎児遺伝子診断を試みた。「方法」妊娠 31 週に患者の同意のもとに羊水穿刺を行い胎児細胞を得、同時に母体 Plasma を採取した。DNA を抽出、PCR-RFLP 法(羊水細胞; 30 cycle, Plasma; 45 cycle)にて FGFR 遺伝子を増幅後、mutation 部を制限酵素 Sfc1 で切断し gel に展開した。「成績」羊水細胞、母体 Plasma 中の DNA はともに Sfc1 で切断され、Achondroplasia と診断した。児は女児で、妊娠 40 週にて 2834g, Apgar 9 点で正常分娩した。「結論」今回、母体 Plasma 中に存在する胎児 DNA から Achondroplasia の出生前遺伝子診断を初めて報告した。従来からの母体血中胎児有核赤血球を用いた胎児 DNA 診断法は、その回収方法が煩雑で熟練した手技が要求されていた。本法は無侵襲的に遺伝子異常を有する患児の出生前診断に応用できるのみならず、胎児細胞の胎盤移行の病態解析に有用な方法と考えられる。

239

胎児染色体異常症における母体血・羊水の AFP レクチン結合性分画に関する検討

北海道大, 和光純葉*

東 正樹, 山本 律, 岸田達郎, 山田秀人, 奥山和彦, 里村慎二*, 佐川 正, 藤本征一郎

【目的】胎児染色体異常症における、母体血清・羊水中の AFPMoM, レンズ豆レクチン結合性 AFP 分画比 (AFP-L2+L3%), 及び AFP-L2+L3 濃度に関し検討する。【方法】1989~1998 年の間に妊娠 14 週から 20 週までに、胎児が 21 トリソミーと診断された妊婦 36 例(年齢 38.1 ± 4.1 歳, 妊娠週数 17.8 ± 3.1 週, mean $\pm$ SD), 18 トリソミー 13 例(37.6 ± 4.7 歳, 16.9 ± 2.1 週), 13 トリソミー 1 例(38 歳, 16.9 週)と、性染色体異常症 9 例(47XXY 4 例, 47XXX 1 例, 47XYY 1 例, 45X 3 例)(36.0 ± 7.9 歳, 17.2 ± 1.1 週), および正常染色体核型 303 例(35.6 ± 5.2 歳, 16.1 ± 1.2 週)から得られた母体血清・羊水を材料とし、RIA 法により AFPMoM を、レクチン親和性電気泳動法により AFP-L2+L3% を求めた。有意差検定には Mann-Whitney U-test を用いた。【成績】正常核型群(母体血 AFPMoM (median), 0.96; AFP-L2+L3% (median), 30.9; 羊水, 1.07; 41.5) に比較し、21 トリソミー群では母体血清・羊水中の AFPMoM ($0.72; 0.70$) は低値 ($p < 0.0001$) を示し、また AFP-L2+L3% ($41.4; 47.3$) は高値 ($p < 0.0001$) を示した。しかし 18 トリソミー群では母体血清中 AFPMoM は低値 ($p < 0.0001$), AFP-L2+L3% は高値 ($p < 0.05$) を示したが、羊水中の AFPMoM および AFP-L2+L3% には有意差を認めなかった。また 18 トリソミー群における母体血清 AFPMoM は、21 トリソミー群における母体血清 AFPMoM よりさらに低値 ($p < 0.05$) を示した。21 トリソミー群では母体血清と羊水中の AFP-L2+L3% との間に相関 ($r=0.867, p < 0.0001$) を認めたが、18 トリソミー群では相関は認めなかった。【結論】21 トリソミー群と 18 トリソミー群における母体血清中の AFP 値の低下が、異なった要因により引き起こされている可能性が初めて示唆された。

240

SHP (small heterodimer partner) 遺伝子異常と出生時過体重

群馬大

西郡秀和

【目的】糖尿病母体にはしばしば巨大児が認められるので胎児の発育には子宮内環境は重要である。一方、若年発症 2 型糖尿病 (MODY) の原因の一つである Glucokinase 遺伝子異常 (MODY2) を有する児は出生時に低体重である頻度が高いことから、子宮内発育において胎児側の遺伝素因も重要である。最近、我々はインスリン遺伝子発現に関与する転写因子 HNF-4 α の抑制因子である SHP の遺伝子異常が小児肥満に関連することを見出したので、出生時体重についても検討を行なった。【方法】インフォームドコンセントを得た日本人 MODY114 名(肥満: 52 例, 非肥満: 62 例)を対象として SHP 遺伝子解析し、変異を有する症例の出生時体重を検討した。HNF-4 α に対する変異蛋白の抑制能を Luciferase assay 法を用いて解析した。【成績】5 症例において 4 種類の遺伝子異常 (H53fsdel10, L98fsdel9insAC, R34X, R213C) が見い出された。症例はいずれも肥満でありまた軽度の高インスリン血症が認められた。家族調査の結果、同異常は肥満と関連し、インスリン抵抗性を生じる糖尿病の修飾因子であると考えられた。遺伝子型による関連解析の結果、SHP 異常は肥満のみならず出生時過体重にも有意に関連した (NN: 2677.5 ± 272.4 g vs NM: 3964.5 ± 264.7 g $P=0.004$)。いずれの母親も妊娠中の糖代謝異常は指摘されていない。機能解析の結果、変異蛋白の HNF-4 α に対する抑制能は減弱していた。【結論】SHP 異常により HNF-4 α の抑制能が減弱し、インスリン過分泌を生じると推定された。この変化が胎生期に生じると過体重児となり、小児肥満の背景となる機序が考えられた。SHP 遺伝子異常は、出生時過体重を惹起する胎児側の重要な因子である。