

氏名(本籍)	酒井祥子(岐阜県)
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	乙第968号
学位授与日付	平成7年3月24日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
学位論文題目	ムコ多糖症IVA型のスクリーニングと診断
審査委員	(主査)教授 折居忠夫 (副査)教授 土肥修司 教授 野間昭夫

論文内容の要旨

ムコ多糖症IVA型は、常染色体劣性遺伝による先天性代謝疾患で、尿中にケラタン硫酸の排泄を認める。本症は、N-アセチルガラクトサミン-6-硫酸スルファターゼ(GalNAc-6S-sulfatase)とガラクトース-6-硫酸スルファターゼの欠損により発症する。1929年MorquioとBrailsfordにより、それぞれ独立して報告され、その臨床症状は、低身長、短頸、鳩胸、肋骨弓の突出、短胴、脊椎後弯、腹筋緊張低下、外反膝、全椎体の扁平化、橈骨、尺骨遠位端の斜形化、中手骨近位端の円錐状変化、外反股、寛骨臼の拡大、腰椎体前縁の舌状変化などであるが、知能は正常であり、重症型(Morquio症候群)と中間型、軽症型に分類される。1974年から1978年にかけて、GalNAc-6S-sulfataseの欠損が報告された。最近ケラタン硫酸のガラクトースの6位の硫酸基に作用するgalactose-6-sulfataseと、コンドロイチン6硫酸の6位の硫酸基に作用するGalNAc-6S-sulfataseは同一酵素であることが証明された。

申請者は、1978年から1993年までの16年間にムコ多糖症の疑いで送られた尿1112検体のうち、ムコ多糖症IVA型は36例で、このうち28例について、検体依頼時の年齢、尿中ムコ多糖、酵素活性および臨床像について検討した。

研究方法

スクリーニングと診断方法として、まず第1にMPSペーパースポット法、第2にムコ多糖の定量と定性、第3にリンパ球、皮膚線維芽細胞の酵素活性について検討した。ムコ多糖の定量は尿上清5mlからムコ多糖をCPC複合体として分離し、カルバゾール試薬で反応させ、クレアチニン当たりのウロン酸排泄量として算出した。ムコ多糖の定性は、分離したムコ多糖を、セルロースアセテートプレート(Titan III)にスポットして、一次元電気泳動を行い、排泄パターンを分析した。酵素活性は、コンドロイチン6硫酸の分解より得られた三糖の還元末端を、N₂BT₄でラベルし、糖アルコールとしたものを基質として、リンパ球および皮膚線維芽細胞を酵素試料として測定した。

研究結果

- 1) ムコ多糖症IVA型28例中、5歳未満は7例、2歳未満は1例であった。
 - 2) 28症例中2例の中間型、2例の同胞例の軽症型を診断しえた。
 - 3) MPSペーパースポット法では、ムコ多糖症IVA型36例中19例が偽陰性であった。
 - 4) 尿中ムコ多糖のウロン酸/クレアチニン比では、ムコ多糖症IVA型28例中6例が偽陰性であった。
 - 5) ケラタン硫酸は、Cappellettiらの一次元電気泳動法を使用して28例全例に検出することができた。
 - 6) ムコ多糖症IVA型28例全例に、GalNAc-6S-sulfataseの低下が証明された。
 - 7) Morquio症候群は、Maroteaux-Lamyの診断基準に合致し、GalNAc-6S-sulfatase活性の低下した症例のみに限るべきであると考えている。
- 以上により、ムコ多糖症IVA型の確定診断は、GalNAc-6S-sulfatase活性の低下によってなされるべきである。

論文審査の結果の要旨

申請者酒井祥子は、ムコ多糖症IVA型のスクリーニングと診断に関する研究を行い、以下の結果を得た。

- 1) 酵素診断した28例中5歳未満は7例のみであった。
- 2) 尿中ムコ多糖のウロン酸/クレアチニン比では28例中6例(21%)が偽陰性であった。
- 3) ケラタン硫酸は28例全例に検出することができた。
- 4) Morquio症候群はMorquioの発表した症例と臨床徴候が類似し、GalNAc-6S-sulfatase活性の低下した症例に限るべきであるとの結論を得た。

この研究は小児科学ならびに先天代謝異常症の研究の進歩発展に少なからず寄与するところが大きいものと認める。

[主論文公表誌]

ムコ多糖症IVA型のスクリーニングと診断

平成7年3月発行予定 岐阜大医紀 43(2): 掲載予定