

3. Tay-Sacks 病の分子遺伝学

神経小児科 大野 耕 策

Tay-Sacks 病は hexosaminidase A α chain の欠損で脳内に GM 2-ganglioside が蓄積するため、生後数カ月で発達の停止、退行を来す遺伝性疾患である。また B 1 亜型は天然基質である GM 2 は分解できないが、人工基質は分解するという特徴を持ち、触媒部位の変異であることが推察される（古典的 Tay-Sacks 病はいずれも分解できない）。Tay-Sacks 病および B 1 亜型の遺伝子レベルの異常をしらべる目的で、ユダヤ人、イタリア人 Tay-Sachs 病患者、およびプエルトリコ人とその他 6 例の B 1 亜型患者の分子生物学的解析をおこなった。ユダヤ人患者では、イントロン 12 の最初の G が C に変異し、スプライシングの異常が生じ、正常な mRNA ができないことが解った。イタリア人患者では点突然変異により 482 番目のアミノ酸がグルタミンからリジンに変異し、不溶性蛋白ができるため酵素が活性を示さないことが解った。またプエルトリコ人 B 1 亜型では 178 番目のアミノ酸のアルギニンがヒスチジンに変異しておりこのため、蛋白の二次構造が大きく代わることが明らかになった。この変異はほかのヨーロッパ系の 5 例でもみつかった、さらにこの変異を持たなかったヨーロッパ系の 1 例は同じアミノ酸がシスチンへと変異しており、B 1 亜型の発症にはこの 178 番目のアミノ酸が重要であること、すなわちこのアミノ酸の近傍が酵素の触媒部位であることが明らかになった。これら遺伝子レベルでの異常の発見は患者の診断、予防、将来の遺伝子治療の可能性について重要な意味を持つだけでなく、酵素学的にも大きな意味を持つと考える。