

メチオニンアデノシルトランスフェラーゼ 欠損による高メチオニン血症の一例

荒 島 真 一 郎
高 田 公 彦
長 野 省 吾

(北大小児科, 北海道教育大)

研 究 目 的

高メチオニン血症はホモシスチン尿症, メチオニンアデノシルトランスフェラーゼ (以下MAT) 欠損症, 遺伝性チロジン症, 果糖不耐症などの先天性代謝異常症に見られるが, 重症肝疾患や乳児一過性高メチオニン血症にも認められる。

新生児の代謝異常スクリーニングで発見された高メチオニン血症について肝生検材料について酵素学的検討をしたので報告する。

症 例 及 び 研 究 方 法

症例は生後16日目の男児で満期正常分娩にて出生。両親は血族結婚でない。生後5日目の血液濾紙スクリーニングにてメチオニン値が4 mg/dlあり, 再採血したところ8 mg/dlと上昇していたため精査のため当科に入院した。

入院時肝は肋弓下2 cm触知するのみで他に異常所見なく, 眼科的にも白内障などの異常も認められなかった。

入院時検査ではGOT, γ -GTPが軽度上昇していたが末梢血液検査, 血清検査, 血中アンモニア値, 検尿はすべて正常であった。ニトロプルシド反応を含む先天代謝異常尿検査はすべて陰性であった。血漿アミノ酸分析ではメチオニンのみ高値で695 μ mol/Lであった。

入院後の経過は血中Metは8~12 mg/dlと高値であったが, 全身状態は良好であった。入院2日目よりホモシスチン尿症を疑いVit B₆ (塩酸ピリドキシン) 500 mg/日の経口投与を開始した。血中Metが低下しないため, 入院18日目より1000 mg/日に増量したところしだいに哺乳力低下嗜眠傾向を認め, 呼吸状態悪化し人工呼吸器の使用となった。GOT 431, GPT 121 Ku と肝障害も強まったのだが血中メチオニンは8 mg/dlであった。B₆を中止し, 無蛋白乳としたところ意識障害, 呼吸状態は急速に改善し, 肝機能障害も2週間で正常した。以後メチオニン除去粉乳を用いて治療し摂取量30~40 mg/Kg/日まで増量したが, 症状の発現もなく生後87日目に外科的肝生検を行い酵素学的検索を行った。

肝は肉眼的には正常であったが, 組織では脂肪変性とグリソン鞘の軽度の単核球の浸潤が認め

Table I
Specific activities of several enzymes from an infant liver with hypermethioninemia

Enzyme	Control		Patient	
	nmol/mg protein/hr			
AdoMet synthetase	5.62, 5.80	1.01, 0.81		
Cystathionine synthase	49.2, 52.4	53.0, 47.4		
AdoMet-homocysteine methyltransferase	1.52, 1.23	1.31, 1.16		
Betaine-homocysteine methyltransferase	39.1, 35.6	42.0, 38.4		
Methionine- α -ketoglutarate aminotransferase	12.3, 10.2	14.2, 11.3		

A control infant liver was employed as comparison. Activities are expressed as nmol of product per mg soluble protein per hr. Two different protein concentrations were used to express each value of the activity of each enzyme.

Table II
Properties of AdoMet synthetase from an infant liver with hypermethioninemia

Assay conditions	Control	Patient
	(% of control)	
Control system	100	100
-Mg ²⁺	1	3
-K ⁺	5	6
-Dithiothreitol	59	75
-Dithiothreitol + p-chloromercuribenzoate (0.5 mM)	5	40
-Me ₂ SO (10% v/v)	700	106
+Triphosphosphate (1 mM)	53	22
+Cycloleucine (1 mM)	43	36

Soluble fraction from liver was used as enzyme sources.

てみると最初のピークに α 型が、2番目のピークに β 、 γ が溶出されることがわかっているが、患児の2番目のピークの一部をとり出して dimethylsulfoxide を加えてみても活性上昇はみられなかった。

β 型に対するIgG抗体と25°C, 2時間反応させMATの活性低下をみると患児では正常対照に比して低下率は少なかった。

以上のことより患児の肝MATはラットでみとめられる胎児型の γ 型がほとんどを占めており、成人型への転換が遅れ活性低下を来しているものと思われた。

考 按

メチオニン代謝はTranssulfuration径路が主径路とされている。その中にMAT, cystathionine synthaseも含まれる。MAT欠損による高メチオニン血症はGauilやFinkelsteinらによって過去5例が報告されている。¹⁾⁻⁴⁾ これらの報告でMATは正常の8~18%の低下であり、うち2例ではcystathionine synthaseもやや低下していた。しかし

られた。

肝のMAT活性の測定はLiauらの方法、cystathionine synthase活性はSudaらの方法を改変して行った。

phenyl-sepharoseカラムによるMATの分画はKunzらの方法にしたがった。

MATの β 型に対する抗血清は精製したラットの β 型酵素で家兎を免疫して得た。この抗血清は α 型との交叉反応はあるが γ 型とは交叉しないことが確認されている。

研 究 結 果

肝の酵素測定ではMAT活性のみが対照の18%と低下しており、他のメチオニン代謝経路に関連した酵素は正常対照と差がなかった(表I)。また患児のMATはdimethylsulfoxideにより活性上昇がなく、P-chloromercuribenzoateで活性低下がない点で正常対照肝と異っていた。phenyl-sepharoseカラムで分画し

Gaullらは赤血球や皮膚線維Lymphoid cellのMAT活性は正常と報告している。報告例はすべて無症状であり、本例のような症状が起きたことは興味深い。

LiauらはヒトMATにはhigh, low, intermediate Kmの3種のisozymeを報告しており、Tallan, FinkelsteinらもMAT欠損例でKm, Vmaxが異っていたと報告している。本例でも活性低下の他にisozymeの異常がみられ通常成人肝にみられる α , β 型でなく胎児肝や肝外組織, 腫瘍組織にみられる r 型が大部分を占めており、その結果MAT活性が低下し高メチオニン血症を来したと思われる。

Benevengaらはメチオニンのminor pathwayとしてtransamination pathwayの存在を報告している。Vit B₆との因果関係は不明であるが、transsulfuration pathwayのブロックによりminor pathwayが相対的に亢進しmethanethiolやhydrogen sulfideなどの有毒な中間代謝産物が生成され今回のような肝障害や、臨床病状を引き起こした可能性がある。

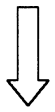
MAT欠損における高メチオニン血症においてはVit B₆投与は無効であるばかりでなく有害である可能性もあり、注意が必要である。又、メチオニンは欠乏に至らない程度に制限する必要があると思われる。

文 献

- 1) Gaull GE, Tallan HH : Methionine adenosyltransferase deficiency ; New enzymatic defect associated with hypermethioninemia. Science 186 : 59, 1974
- 2) Finkelstein JD, Kyle WE, Martin JJ : Abnormal methionine adenosyltransferase in hypermethioninemia. Biochem Biophys Res Commun. 66 : 1491, 1975
- 3) Gout JP, Serre JC, Dieterlen M, Antener I, Frappat P, Bost M, Beaudouin A : Une nouvelle cause d'hypermethioninemie de l'enfant ; Le deficit en S-adenosylmethionine-synthetase. Arch Fr Pediatr. 34 : 416, 1977
- 4) Gaull GE, Tallan HH, Lonsdale D, Przyrembel H, Schaffner F, Von Bassewitz DB : Hypermethioninemia associated with methionine adenosyltransferase deficiency ; Clinical, morphological and biochemical observation on four patients. J. Pediatr. 98 : 734, 1981
(酵素学的検索について御指導・御協力いただきました東京医科歯科大学難治研病態生化学塚田教授に深謝致します)



検索用テキスト OCR(光学的文字認識)ソフト使用
論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります



研究目的

高メチオニン血症はホモシスチン尿症,メチオニンアデノシルトランスフェラーゼ(以下MAT)欠損症,遺伝性チロジン症,果糖不耐症などの先天性代謝異常症に見られるが、重症肝疾患や乳児一過性高メチオニン血症にも認められる。

新生児の代謝異常スクリーニングで発見された高メチオニン血症について肝生検材料について酵素学的検討をしたので報告する。