

兄が軽症PKU，妹が持続性高フェニールアラニン血症の1家系

— 遺伝子解析へのアプローチ —

荒木清，松尾宣武（慶應大学小児科）

〔目的〕

phenylalanine hydroxylase apoenzyme の異常による高フェニールアラニン血症は，臨床的に，古典的フェニールケトン尿症(PKU)，持続性高フェニールアラニン血症，及び両者の中間型である軽症 PKU に分類される。今回，我々は，従兄妹結婚の両親より生まれた兄が軽症 PKU，妹が持続性高フェニールアラニン血症と思われる1家系を経験し，その phenotypic heterogeneity の成因につき検討を加えたので報告する。

〔症例〕

症例 1. 3歳6ヵ月，男児。生後5日に施行されたガスリーテストで高フェニールアラニン血症を指摘された。血清 Phe が8~10 mg/dl にコントロールされているにもかかわらず，1歳頃より精神発達遅滞が明らかとなり，また，2歳頃より尿塩化第2鉄反応が陽性となっている。

症例 2. 1歳6ヵ月，症例1の妹。生後5日に施行されたガスリーテストで高フェニールアラニン血症を指摘された。発達正常で，尿塩化第2鉄反応陰性である。

父30歳，母27歳。従兄妹で，両者とも血清 Phe は正常である。

〔結果〕

(1) ビオプレン負荷試験：症例1，2とも，血清 Phe，Tyr に有意の変化を認めない。

(2) Phe 負荷試験：

症例1. 血清 Phe，8.3 → 16.7 mg/dl (頂値，2時間後)。血清 Tyr. 前値 0.9 mg/dl，負荷後上昇なし。Phe/Tyr モル比，9.7 (前値)。

症例2. 血清 Phe，10.6 → 30.6 mg/dl (頂値，2時間後)。血清 Tyr，前値 0.9 mg/dl，負荷後上昇なし。Phe/Tyr モル比 13.1 (前値)。

父. 血清 Phe，1.2 → 15.4 mg/dl (頂値，1時間後)。血清 Tyr，1.2 → 2.3 mg/dl (頂

値，4時間後)。Phe/Tyr モル比，1.1 (前値)。

母，血清 Phe，1.3 → 16.7 mg/dl(頂値，1時間後)。血清 Try，1.0 → 1.4 mg/dl(頂値，2時間後)。Phe/Tyr%モル比，1.4 (前値)。

(3) Phe 耐性：

症例 1．Phe 摂取量 60～80 mg/kg/day で，血清 Phe 8～10 mg/dl。

症例 2．Phe 摂取量 50～60 mg/kg/day で，血清 Phe 7～10 mg/dl。

〔考察〕

phenylalanine hydroxylase apoenzyme の異常による高フェニールアラニン血症には，著明な phenotypic heterogeneity が存在することが，従来より指摘されている。1986年，Ledley らは，apoenzyme level の genetic polymorphism を証明し，変異対立遺伝子の種々の組み合わせにより，臨床症状が規定されるという見解を提唱した。しかし，本家系においては，両親はヘテロ接合体で，兄，妹の遺伝子型は同一と考えられるので，兄妹間の臨床像の差異は，genetic polymorphism 以外の因子によるものと思われる。本家系の phenotypic heterogeneity を説明する機序として，以下の可能性が考えられる。①兄の精神発達遅滞が PKU とは全く無関係な原因により発生している。②精神発達遅滞の発生に性差が関与している。③本家系では Phe 異化過程の minor pathway の調節機構に何らかの特異性がある。

〔遺伝子解析〕

(1)本家系に関して，末梢血リンパ球 DNA を用い，Southern 法により RFLP の有無を検査する。制限酵素 (Pvu II a, Bgl II, Pvu II b, EcoR I, Xmn I, Msp I, EcoR V, Hind III など)，full-length human phenylalanine hydroxylase cDNA プロブ (Howard Hughes Medical Institute, Baylor College of Medicine, Dr.Woo より供与) を用いる。

本家系の変異遺伝子と強い相関を有する RFLP が見出されれば，RFLP によるより広範な家系構成員に関して，保因者のスクリーニング，出生前診断の適応を考える。

(2)古典的 PKU の児を有する他の家系，及び正常対照の家系に関して同様の検策を行い，日本人固有の変異対立遺伝子の存在の有無，欧米人と日本人の RFLP の差，更に高フェニールアラニン血症の phenotype の差と遺伝子異常の相関を明らかにする。

(3)変異遺伝子のクローニングを行い，塩基配列を形定し，遺伝子の構造異常を明らかにする。

【文 献】

- 1) Ledley F.D. et al : Molecular analysis of the inheritance of phenylketonuria and mild hyperphenylalaninemia in families with both disorders, N.Engl. J.M, 314, 126-80, 1986.
- 2) Woo S.L.C. et al : Cloned human phenylalanine hydroxylase gene allows prenatal diagnosis and carrier detection of classical PKU, Nature, 306, 151-155, 1983.



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



〔目的〕

phenylalanine hydroxy lase apoenzyme の異常による高フェニールアラニン血症は、臨床的に、古典的フェニールケトン尿症(PKU)、持続性高フェニールアラニン血症、及び両者の中間型である軽症 PKU に分類される。今回、我々は、従兄妹結婚の両親より生まれた兄が軽症 PKU、妹が持続性高フェニールアラニン血症と思われる 1 家系を経験し、その phenotypic heterogeneity の成因につき検討を加えたので報告する。