

細分課題 5.

先天性代謝異常症の診断と治療に関する研究

5・1 先天性核酸代謝異常症の診断と治療に関する研究

東北大学医学部

荒川 雅 男

和田 義 郎

ま え が き

先天性核酸代謝異常症としてはすでに表1に示すように少くとも22種類の疾患が知られ、その中には色素性乾皮症やLesch-Nyhan症候群のように臨床的あるいは生化学的に変異型と思われるグループを含んでいるものもあるので厳密な分類方法をとるとすれば疾患の数はさらに増すであろう。

主に欧米において現在いろいろな知見の集積されつつある分野であるが、本邦においては残念ながらいまだ数少ない研究施設が関心を持つに過ぎないようである。

特に症例の少いことによる統計的処理の困難さ、診断基準の不明確さはいまだ解決されておらず、遺伝学的な問題を論ずる場合の障害となっているのが現状であろう。しかしこのことは、すでに知られている各々の疾患あるいは症例に対してさらに深く検討を加えることによって、その疾患本来の異常によって起る所見と二次的に現れる修飾的所見はおのずから区別することが可能となるはずであり、このような方法で疾患像を明らかにしておくことは遺伝性疾患を論ずる場合には特に必要なことと考えられる。

生体における核酸の重要性(遺伝情報・蛋白合成・細胞機能の維持・各物質の代謝に対する関与など)から考えても、先天的に異常を有する個体はそれだけで重大な障害を免れることが出来ないはずで、現にLesch-Nyhan症候群では例外なく知能障害を示している。

この重大性を認識するならば、その治療あるいは予防に全力を傾注すべきは勿論のことであるが、その場合にも疾患の本態を遺伝生化学的に、あるいは生

理遺伝学的に明確にしておくことが合理的な対策を構ずる根拠となる点において不可欠であると考えられる。

このような観点から我々は新しい先天性核酸代謝異常症として最近報告した P R P P 合成酵素欠損症の本態をさらに明らかにする意図の下に、その症例について P R P P 合成酵素の活性を変動せしめ得る要因についての検討を進めてきた。

研 究 目 的

核酸を構成する2つの重要な塩基性物質プリン・ピリミジンの代謝が、ヒトでは副腎皮質ホルモンの投与によって変動することはすでに知られている。従来の文献の多くは、その根拠を副腎皮質ホルモンによるグルコース6 磷酸脱水素酵素活性の上昇に求めているが、我々は P R P P 合成酵素欠損症の症例においてステロイド投与によりグルコース6 磷酸脱水素酵素とは明らかに異なる P R P P 合成酵素の活性が一時的に上昇したことを見出したので、ステロイドの作用がプリン代謝路の内、何処と何処に作用するかを明らかにする意味で以下の如き検索を行った。

研 究 方 法

ステロイド投与前と投与中における P R P P 合成酵素欠損症の患者の末梢血赤血球を分離し、thawing and freezing により完全に溶血せしめ、その hemolysate についてプリン代謝に関与する酵素の内、P R P P 合成酵素・アデニン脱アミノ酵素 (A D A) ・ヌクレオシドフォスホリレース (N P) ・Hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase (HGPRT) ・Adenine phosphoribosyltransferase (A P R T) の活性を測定した。P R P P 合成酵素活性については Hershko らの方法 (1969), A D A, N P については Van der Weyden らの方法 (1974), HGPRT ・A P R T については Kelley らの方法 (1968) を用いた。(図1)

研 究 成 果

以上のような方法で得られた結果は、表2, 3, 4の如くである。

PRPP合成酵素活性がステロイド投与と有意の関連性をもって変動することは、すでに昨年の本研究班報告にて指摘した通りである。アデニン脱アミノ酵素の活性はステロイド投与中は正常範囲内にあるがステロイドを投与せぬ場合には活性の低下を示し正常範囲を逸脱する。但し臨床的観察によればステロイド非投与時に患児が易感染傾向を示したという事実はない。

ヌクレオンドフォスホリレースについてはステロイド非投与時のみのデータであるが正常範囲内にあつて異常を示さない。

HGPRT及びAPRTについてはステロイド非投与時のAPRTがやや高値を示すが、その他はステロイド投与の有無にかかわらず正常範囲内の活性を示している。

考 察

すでに前年報告したように、本症の患者の末梢血赤血球のPRPP合成酵素活性はステロイド非投与時には正常人の赤血球の5%以下の活性しか示さないし、ヘテロ保因者と考えられる両親の値は中間的(50ないし60%)である。同時に患者の尿中には中等度のオロット酸排泄が見られ、末梢血白血球核酸分画へのグリシンのとり込みの減少(正常対象群に比してその $\frac{1}{3}$)も認められた。これらの所見はオロット酸 \rightarrow オロット酸5'リン酸、グアニン \rightarrow グアニル酸、ヒポキサンチン \rightarrow イノシン酸、アデニン \rightarrow アデニル酸などの所謂モノヌクレオチドの合成過程において利用されるはずのPRPPの産生低下が起っているために結果的にモノヌクレオチドの合成量が低下していることを予想せしめ、臨床上の所見(骨髓での巨赤芽球性造血・低尿酸血症・知能障害・気脳写による脳実質の萎縮像など)ともある程度合致するものと考えられる。この患児でも同じの患児で実際にPRPP減少によるプリン代謝全体の活性低下が証明されるならばアデニン脱アミノ酵素による代謝もその例外ではないであろう。すなわち基質であるアデノシンの減少とそれに基づく産生物(イノシン・ヒポキサンチン)の減少とがあるものと予想される。アデニン脱アミノ酵素欠損症には高率に免疫不全症候群が合併することから、両者間に有意の関連性があることを疑うものは居ない。これに対してPRPP合成酵素欠損症では、上に述

べたような基質欠乏による代謝機能の低下があると考えられるので二次的に免疫機能に影響しているという可能性が考えられる。またこの症例において、因果関係の有無は不明ではあるが、0才11カ月にて最初入院した時の血清 γ -グロブリン値が正常下限を示したことも、あるいは免疫的な異常を示唆するものかも知れない。しかし臨床的には、本例には易感染傾向はない点で、ADA欠損による免疫不全症候群とは明らかに異って居り、その異なる原因を生化学的に推定すると、産生されるイノシン・ヒポキサンチンの減少よりも基質の多寡による差違と考える方が合理的であろう。Greenらにより、アデノシン蓄積によるピリミジンのstarvationが惹起するリンパ系細胞の死滅が免疫不全症候群と関連しているのではないかと示唆されているが、本症例もその意味では、上記のような解釈と矛盾するものではなく、むしろアデノシンの蓄積がないためにADA欠損にみられるような易感染傾向を来たさないと考えてよいであろう。

ステロイド投与によるPRPP合成酵素活性の上昇については、検討した限りでの他のプリン代謝系酵素の活性は、ステロイドによる影響を受けず、投与前後を通じて正常の活性を示したことから考えて、PRPP合成酵素の特性の1つと思われる。前述のグルコース6磷酸脱水素酵素と並んで或いはプリン合成に関するrate-limiting stepとしての役割を負っているのかも知れず今後さらに検討すべき問題と考えられる。

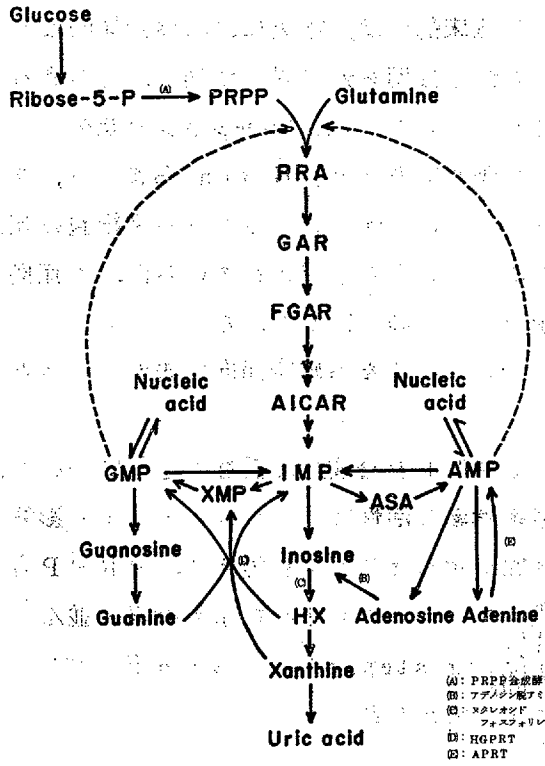


図1 プリン代謝路

表1 先天性核酸代謝異常症の分類

I) INBORN ERRORS OF PURINE METABOLISM

A) GOUT WITH SPECIFIC ENZYME ALTERATION

- 1) GOUT WITH INCREASED ACTIVITY OF GLUTATHIONE REDUCTASE
- 2) GOUT WITH INCREASED ACTIVITY OF PHOSPHORIBOSYLPYRROPHOSPHATE (PRPP) SYNTHETASE
- 3) GOUT WITH ALTERED FUNCTION OF PRPP AMIDOTRANSFERASE
- 4) GOUT WITH HYPOXANTHINE-GUANINE PHOSPHORIBOSYLTRANSFERASE (HGPRT) DEFICIENCY
- 5) GOUT WITH INCREASED CATABOLISM OF ADENOSINE MONOPHOSPHATE (AMP)
- 6) GOUT WITH INCREASED ACTIVITY OF XANTHINE OXIDASE

B) HYPOURICEMIA WITH PRPP SYNTHETASE DEFICIENCY

C) HGPRT DEFICIENCY (LESCH-NYHAN SYNDROME)

D) ADENINE PHOSPHORIBOSYLTRANSFERASE (APRT) DEFICIENCY

E) HYPERURICEMIA WITH INCREASED ACTIVITY OF APRT

F) ADENOSINE DEAMINASE (ADA) DEFICIENCY

G) XANTHINE OXIDASE DEFICIENCY (XANTHINURIA)

H) HYPOURICEMIA WITH ISOLATED RENAL TUBULAR DEFECT

I) ADENOSINE TRIPHOSPHATASE DEFICIENCY

J) PLATELET DYSFUNCTION WITH IMPAIRED RELEASE OF ADENOSINE DIPHOSPHATE (ADP)

K) NUCLEOSIDE PHOSPHORYLASE DEFICIENCY

II) INBORN ERRORS OF PYRIMIDINE METABOLISM

L) CONGENITAL OROTIC ACIDURIA (TYPE I)

M) CONGENITAL OROTIC ACIDURIA (TYPE II)

N) URACILURIA

O) PYRIMIDINE NUCLEOTIDASE DEFICIENCY

III) CONGENITAL ABNORMALITIES IN DNA REPAIRING

P) XERODERMA PIGMENTOSUM

Q) FANCONI'S ANEMIA

表 2

ADENOSINE DEAMINASE ACTIVITIES IN ERYTHROCYTES
(μ MOLES/MIN/10 ML R.B.C.)

(S.Y.: PRPP SYNTHETASE DEFICIENCY)

STEROID (+)	STEROID (-)
2.61	2.08
NORMAL RANGE	2.15 — 2.95
MEAN	2.48 (11 CASES)

表 3

NUCLEOSIDE PHOSPHORYLASE ACTIVITY IN ERYTHROCYTE
(μ MOLES/MIN/10 ML R.B.C.)

(S.Y.: PRPP SYNTHETASE DEFICIENCY)

STEROID (+)	STEROID (-)
—	0.61
NORMAL RANGE	0.49 — 0.77
MEAN	0.64 (11 CASES)

表 4

PHOSPHORIBOSYLTRANSFERASE ACTIVITIES IN ERYTHROCYTES
(N MOLES/HR/MG PROT.)

(S.Y.: PRPP SYNTHETASE DEFICIENCY)

	STEROID (+)	STEROID (-)	MEAN ± S.D. (93 CASES)
ADENINE -	23.6	41.2	29.1 ± 6.8
GUANINE -	117.5	92.5	103.9 ± 20.7
HYPOXANTHINE -	100.2	87.4	100.5 ± 21.6

 **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

まえがき

先天性核酸代謝異常症としてはすでに表 1 に示すように少なくとも 22 種類の疾患が知られ, その中には色素性乾皮症や Lesch-Nyhan 症候群のように臨床的あるいは生化学的に変異型と思われるグループを含んでいるものもあるので厳密な分類方法をとるとすれば疾患の数はさらに増すであろう。

主に欧米において現在いろいろな知見の集積されつつある分野であるが, 本邦においては残念ながらいまだ数少ない研究施設が関心を持つに過ぎないようである。