

細分課題 5.

先天性代謝異常症の診断に関する研究

5・1 各種先天性代謝異常症におけるプリン代謝関連酵素活性について

東北大学医学部

荒 川 雅 男
和 田 義 郎
成 沢 邦 明

プリン・ピリミジン代謝についての最近の知見から、(1)他の物質の代謝異常症にもプリン代謝障害が合併していることを示唆するデータのあること(例：楓シロップ尿症)、(2)食餌などの影響で酵素活性が誘導されるもののあること(例：HGPRT欠損症)、(3)Nucleotideの蓄積が二次的に他の酵素の活性を阻害する可能性のあること(例：Pyrimidine nucleotidase欠損症)、(4)異った個所の生化学的障害による二つの疾患が同一の臨床症状を示す場合のあること(例：アデノシン脱アミノ酵素((ADAと略)欠損症とNucleoside phosphorylase欠損症に共通する免疫不全症候群)などの事柄が明らかになった。著者らは1970年以来プリン代謝に関与する酵素の活性を主に赤血球を用いて検討し疾患によってどの程度の偏移を示し得るかを検討した。

研 究 方 法

Phosphoribosyltransferase (以下PRT)活性の測定はKelley¹⁾らの方法により、ADAの測定はKelley³⁾らの方法を若干改変した方法を用いて測定した。

研 究 結 果

表1はアミノ酸代謝異常症の中でもっとも頻度の高いフェニルケトン尿症及び高フェニルアラニン血症の患者であるがどちらにも異常は認められない。

表2はバリン血症患児の低蛋白食時(I)と高蛋白食時(II)のものであるが有意差

なく、楓シロップ尿症では ADA の高値のみ、ホモシスチン尿症・メチレンテトラヒドロ葉酸還元酵素欠損症ではどちらも正常であった。

表 3, 4 に示すプロピオン酸血症・メチルマロン酸血症・Globoid cell leukodystrophy (以下 GLD)・Tay-Sachs 病ではいずれも異常なく、更に高尿酸血症・PRPP 増量の報告されている糖原病 I 型でも、PRI・ADA は正常範囲内にあり、ガラクトース血症でも異常は認められなかったが無ガンマグロブリン血症の 1 例で ADA の高値が見出された。これは先に述べた楓シロップ尿症の患児と同じく重症感染症の経過中に採血したもので感染による二次的な活性亢進と推測された。

表 5 には Adenine-PRT (以下 APRT) 低下型の痛風と Lesch-Nyhan 症候群の例を示す。APRT 低下症では常に正常の 46~66% を示し、臨床的には典型的な尿酸過剰産生型痛風であって知能障害はない。これに対して Lesch-Nyhan 症候群では知能及び中枢神経障害が著明で、生化学的には PRT の内ヒポキサンチンとグアニンを基質とする HG-PRT が著明に低下し、APRT の亢進していることが 1 例に認められた。

考 按

検討した限りでは種々の先天性代謝異常症でも二次的にプリン代謝に影響しているものの頻度は少く、これに対して APRT 低下症や Lesch-Nyhan 症候群のような個有のプリン代謝異常症での生化学的な異常はそれなりに一定した傾向を示すことが確かめられた。PRT の活性は疾患の違いばかりではなく、ケトosis の存在 (楓シロップ尿症・糖原病など)、低蛋白血症 (楓シロップ尿症・パリン血症)、単一アミノ酸増量 (高フェニールアラニン血症)、脂質の蓄積 (Tay-Sachs 病・GLD) 等によっても影響され難いが、ADA の活性は生体の条件 (感染など) によって変動し易いことが示唆される結果を得、プリン代謝についての評価を行う場合に充分に考慮に入れておかねばならぬことを物語っている。

参 考 文 献

- 1) Kelley, W.N., Rosenbloom, F.M., Henderson, J.F. & Seegmiller,

J.E. (1967).

A Specific Enzyme Defect in Gout Associated with Overproduction of Uric Acid, Proc.Nat. Acad. Sci., 57, 1735-1739,

2) Van der Weyden, M.B., Buckley, R.H. & Kelley, W.N. (1974). Molecular Form of Adenosine Deaminase in Severe Combined Immunodeficiency, Biochem. Biophys. Res. Comm., 57, 590-595,

3) 和田義郎. (1975).

先天性プリン代謝異常, 日本小児科学会雑誌, 79, 842-848

表1

フェニールケトン尿症と高フェニールアラニン血症でのPRTとADA。
下段は正常人対照の平均±標準偏差。

Phenylketonuria

	APRT	GPRT	HPRT	ADA
T.S.	25.1	103.9	90.1	—
K.G.	28.5	102.4	95.6	7.3
T.I.	33.0	123.4	89.8	10.4
Y.S.	24.0	84.9	111.9	—

Hyperphenylalaninemia

	APRT	GPRT	HPRT	ADA
K.S.	34.6	99.2	102.2	9.6
M.S.	30.7	106.7	96.8	9.8

	APRT	GPRT	HPRT	ADA
Mean	29.07	103.92	100.49	8.79
±S.D.	±6.76	±20.65	±21.58	±1.37

表2

バリン血症, 楓シロップ尿症, ホモシスチン尿症, メチレンテトラヒドロ葉酸還元酵素欠損症のPRTとADA。

Valinemia

	APRT	GPRT	HPRT	ADA
K.S. (I)	26.0	111.3	127.5	8.3
K.S. (II)	34.1	105.1	124.0	8.2

Maple Syrup Urine Disease

	APRT	GPRT	HPRT	ADA
M.I.	28.0	101.5	99.1	11.2

Homocystinuria

	APRT	GPRT	HPRT	ADA
T.S.	20.5	103.1	95.9	7.9

N^{5,10}-MethyleneTHF Reductase Deficiency

	APRT	GPRT	HPRT	ADA
K.T.	25.3	101.6	98.2	9.4
S.S.	30.2	94.7	143.4	9.8

表 3

プロピオン酸血症, メチルマロン酸血症, GLD, Tay-Sachs病での PRTとADA。

Propionic Acidemia				
	APRT	GPRT	HPRT	ADA
M. S.	15.2	110.1	101.5	—

Methylmalonic Acidemia				
	APRT	GPRT	HPRT	ADA
H. T.	31.6	100.8	100.4	8.6
H. A.	30.2	88.3	102.8	8.4

Globoid Cell Leukodystrophy				
	APRT	GPRT	HPRT	ADA
H. S.	30.3	104.2	101.3	—

Tay-Sachs Disease				
	APRT	GPRT	HPRT	ADA
Y. I.	28.8	105.6	112.8	—
S. C.	26.8	127.8	127.8	—

表 4

糖尿病I型, ガラクトース血症, 無ガンマグロブリン血症での PRTとADA

Glycogen Storage Disease (Type I)				
	APRT	GPRT	HPRT	ADA
S. Sa.	24.1	146.7	108.4	—
K. O.	26.6	102.2	102.2	—
S. T.	33.6	102.9	104.8	—
S. Su.	37.4	126.5	124.5	—

Galactosemia				
	APRT	GPRT	HPRT	ADA
S. T.	25.7	91.0	85.2	—

Agammaglobulinemia				
	APRT	GPRT	HPRT	ADA
M. T.	33.2	105.3	106.8	9.3
O. M.	33.3	96.9	95.2	12.5

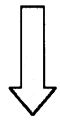
表 5 APRT低下型痛風と Lesch-Nyhan 症候群における PRT 活性。

Primary Gout

	APRT	GPRT	HPRT
G.M. (I)	13.9	95.9	108.8
(II)	13.7	90.8	83.6
(III)	19.8	92.2	102.4

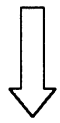
Lesch-Nyhan Syndrome

	APRT	GPRT	HPRT
H.Y.	33.2	0.4	0.4
I.O.	46.6	0.1	0.3



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



プリン・ピリミジン代謝についての最近の知見から,(1)他の物質の代謝異常症にもプリン代謝障害が合併していることを示唆するデータのあること(例:楓シロップ尿症),(2)食餌などの影響で酵素活性が誘導されるもののあること(例:HGPRT 欠損症),(3)Nucleotide の蓄積が二次的に他の酵素の活性を阻害する可能性のあること(例:Pyrimidine nucleotidase 欠損症),