

## マススクリーニング施行中に新しく派生した 諸問題の検討

分担研究者 一色 玄  
研究協力者 大浦敏明 大柳和彦  
川村正彦 島田司己  
武貞昌志 成沢邦明  
長谷 豊 宮井 潔  
(アイウエオ順)

### I. 研究の目的

新生児マススクリーニングの発足とともに血中のフェニルアラニン、ヒスチジン、メチオニン、ガラクトース、TSH などが高値をとりながら、典型的、古典的なフェニルケトン尿症、ヒスチジン血症、ホモシスチン尿症、ガラクトース血症とは異った症例が多数見出された。それによって発見された新しい病態もあり、古典的な症例に基いた教科書の記述も書き直さざるを得なくなっている。またさらに早期発見、早期治療を行った症例の管理にも新しい問題が派生している。母性フェニルケトン尿症などはその例である。われわれの研究班では昨年引き続き、このような課題について検討を行ってきた。

### II. 研究班の構成

昭和 62 年度は青木菊麿氏が荒島眞一郎氏の班に移り、川村正彦氏が新しく参加された。研究班の構成とテーマは以下のようなものである。

#### A) マターナル PKU と悪性高フェニルアラニン血症

- 1) 高フェニルアラニン血症のラットにおける脳内ヌクレオチドの変化  
大浦敏明 (大阪市更生療育センター)
- 2) 胎児期の高フェニルアラニンが生後のミエリン形成に及ぼす影響  
島田司己 (滋賀医大・児)
- 3) DHPR 欠損症の DNA 診断  
成沢邦明 (東北大・病態代謝)
- 4) DHBS 欠損症患者および家族の赤血球 PTPS 活性測定  
長谷 豊 (大阪市立小児保健センター)

B) 高メチオニン血症の予後調査

大柳和彦(札幌医大・児)

C) ヒスチジン血症治療基準の再評価

武貞昌志(大阪市立小児保健センター)

D) ガラクトース血症の診断と管理

1) ガラクトース血症の鑑別法

川村正彦(名城病院・児)

2) 尿中ガラクトール値の測定と臨床的意義

一色玄(大阪市大・児)

E) クレチン症の鑑別診断

先天性 TSH 単独欠損症の病態

宮井潔(大阪大・臨床検査診断学)

### III. 研究成果

A) マターナル PKU と悪性高フェニルアラニン血症

A') 母性フェニルケトン尿症(母性 PKU) の脳障害の成因

母性 PKU の脳障害や心奇形の成因については蛋白合成障害説が有力であるが、大浦は蛋白合成障害以外の機序についての検討を行い、昨年度はフェニルアラニン負荷幼若ラットの脳内 ATP, UTP が相対的に低下することを認めた。今年度はヒスチジン負荷と比較検討したが、ヒスチジンを負荷したラットでは有意な変化は認められなかった。他面、妊娠 10 日目のラットを用いる実験では胎仔の脳内ヌクレオチドでは対照胎仔と有意差がなく、母性 PKU の脳障害にはフェニルアラニンの代謝産物が影響している可能性も考えられた。

島田らは母性 PKU をミエリン形成障害の面から研究しているが、今年度はその質的成熟について検討した。その結果、胎生期高フェニルアラニン血症群マウスでは成熟型ミエリンとされる light myelin subfraction が減少していた。未熟型ミエリンとされる heavy myelin subfraction の蛋白量には変化がなかったが不飽和脂肪酸の相対的減少がみられた。この結果は不飽和脂肪酸の少い質的に異常な heavy myelin 形成によるミエリン成熟障害を示唆するものである。

A'') 悪性高フェニルアラニン血症の診断

ジヒドロプロテリン還元酵素(DHPR)欠損症は酵素蛋白の欠損症であることが明らかにされているが、成沢らは制限酵素 Msp 1 と <sup>32</sup>P-ヒト DHPR cDNA を用いて、ヒト DHPR 遺伝子の制限酵素断片長を検討したが、患者と健常者との差は見られなかった。種々の制限酵素を用いる今後の研究が必要であるが、DHPR 遺伝子上の大きな欠失、挿入によるものではないようである。

近年テトラヒドロビオプテリンの生成経路がしだいに明らかにされ、従来ジヒドロビオプテ

リン合成酵素 (DHBS) 欠損症と呼ばれていた異常は 6-ピルボイルテトラヒドロプロテリン合成酵素 (PTPS) の欠損によるものが明らかにされた。長谷らは赤血球を用いる PTPS 活性測定法を用いて、DHBS 欠損症と考えられてきた症例について酵素診断を行い、全て PTPS 欠損症であることを確かめた。本法によれば、尿中プテリジン分析による間接的な診断ではなく直接的な酵素診断が可能になり、保因者診断もまた可能である。今後高フェニルアラニン血症症例の鑑別に有用な方法と思われる。

### B) 高メチオニン血症

ホモシスチン尿症のスクリーニングにおいてはホモシスチン尿症以外の持続性高メチオニン血症への対処の方法が問題となるが、定説はなく、過剰のメチオニンによる臓器障害の可能性とともに、メチオニン制限食による障害出現の可能性も考えられる。大柳らは肝メチオニン・アデノシルトランスフェラーゼ活性正常な持続性高メチオニン血症の 3 家系 7 例に低メチオニン食 (メチオニン摂取量 15~25 mg/kg/日) を実施したが、身体・精神発育、生化学的検査では異常を認めなかった。

### C) ヒスチジン血症

ヒスチジン血症では軽症者が多く、治療については関心が持たれている。武貞らは昨年度ヒスチジン血症患児の発達を K 式法で追跡すると DQ 値が低い傾向を認めたが、今年度は健常者に対して同一の評価法を実施した。その結果をヒスチジン血症患者と比較してみると有意差はないがやはり DQ 値の低い傾向が認められた。テスト中に行動面の異常傾向がみられることなどから今後行動評価での比較が必要である。

### D) ガラクトース血症

川村は現在  $^{14}\text{C}$ -ガラクトースを用いて測定されているガラクトキナーゼを、いくつかの酵素抑制剤を用いた反応液中でのガラクトースの消費を測定することにより測定する方法を考案した。このような方法はスクリーニング結果を色々な施設で確認できる点で重要である。しかし方法論的に改善すべき点があり、検討が必要である。

一色らは尿中ガラクトールを定量しうる HPLC 法を考案したが、正常乳児は正常成人の 5 倍位のガラクトール排泄がみられていた。また I 型 (トランスフェラーゼ欠損)、II 型 (キナーゼ欠損) の患者では十分乳糖制限が行われているにもかかわらず、正常乳児の 2~10 倍のガラクトール排泄が見られた。今後どの程度の排泄量を安全閾とするかを検討する必要がある。

#### E) クレチン症の鑑別診断

TSH の高値を指標とする現行のスクリーニング法では TSH 欠損症によるクレチンは発見できないことになる。しかし宮井らは家族性 TSH 欠損症の1家系について検討したところ TSH を構成する  $\beta$  鎖が欠損し、その遺伝子に点変異のあること、また  $\alpha$  鎖に特異的な RIA で検討すると明らかに増量していることを明らかにした。



## 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



### 1. 研究の目的

新生児マススクリーニングの発足とともに血中のフェニルアラニン, ヒスチジン, メチオニン, ガラクトース, TSH などが高値をとりながら, 典型的, 古典的なフェニルケトン尿症ヒスチジン血症, ホモシスチン尿症, ガラクトース血症とは異った症例が多数見出された。それによって発見された新しい病態もあり, 古典的な症例に基いた教科書の記述も書き直さざるを得なくなっている。またさらに早期発見, 早期治療を行った症例の管理にも新しい問題が派生している。母性フェニルケトン尿症などはその例である。われわれの研究班では昨年引き続き, このような課題について検討を行ってきた。