

昭和62年度厚生省心身障害研究
「マスクリーニングに関する研究」

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
(分担研究: マスクリーニング実施中に新しく派生した諸問題の検討)

松村 昌洋* 周山 逸人* 大浦 敏明**

要約: 我々はエネルギー代謝や核酸合成などに重要な役割を果たすとされる細胞内 free nucleotidesの脳内での変化を分析検討し、高フェニルアラニン血症の幼若ラットでは正常のラットに比べATP、UTPの有意の相対的低下、AMP、GMP、CMPの有意の相対的上昇がみられた。しかし、高ヒスチジン血症の幼若ラットでは正常のラットと有意差はなく、また母体が高フェニルアラニン血症の妊娠第13日目の胎仔と正常胎仔でも有意差はみられなかった。

見出し語: 高フェニルアラニン血症、高ヒスチジン血症、ヌクレオチド

研究方法: 第2週令の母乳栄養のSD系ラットを用いて、それぞれ3.6% L-phenylalanine水溶液4 mmol/kg/回、4.7% L-histidine水溶液4 mmol/kg/回、1日2回、3日間腹腔内注射し、最終回の注射をした1時間後に断頭し、ただちに脳を摘出し、液体窒素で凍結させた。妊娠ラットの方は妊娠第10日目より3.6% L-phenylalanine水溶液4 mmol/kg/回、1日3回、4日間腹腔内注射し、最終回の注射をした1時間後にエーテル麻酔下で開腹し、胎仔の脳を摘出し、液体窒素で、凍結させた。なお、フェニルアラニンやヒスチジンのかわりに生理食塩水を用いたものをコントロール群とした。上記のそれぞれの脳はMandel法¹⁾に従い、nucleotidesをperchloric acidで抽出し、高速液体クロマト法で分析した。

結果: 各nucleotideを絶対検量線法で解析し、面積比で比較した。表1に示したように、フェニルアラニン負荷群はコントロール群に比べてATP/ADP比、UTP/UDP比の有意の低下がみられ、GTP/GDP比、CTP/CDP比の低下傾向がみられた。また、AMP/ADP比、GMP/GDP比は有意に上昇し、UMP/UDP比、CMP/CDP比も上昇傾向が見られた。ヒスチジン負荷群はその傾向はみられたが、コントロール群と比べて有意差はなかった。なお、大脳湿重量/断頭時体重比は3群で有意差はみられなかった。両負荷群の断頭時での平均血中フェニルアラニンやヒスチジンの濃度はそれぞれ35.7と45.4mg/dlであった。一方、胎仔の脳内ヌクレオチドパターンは表2に示したように

両群間に有意差はなかった。

この点について、今後なお検討を要する。

考察：大脳の一過性虚血²⁾やインスリンによる低血糖³⁾で脳内ATPの低下、AMPの増加及びUTPの低下は報告されているが、我々の実験ではフェニルアラニン負荷群で有意にみられた。われわれのラットは断頭直前まで、哺乳を自由にさせており低血糖は考えにくく、フェニルアラニン負荷におけるこのような変化は、IMPの変化が一過性の虚血やインスリンによる低血糖ほど著明でないことをと考え合わせて、一過性の虚血やインスリンによる低血糖とはメカニズムが異なると考えられた。また一過性の虚血やインスリンによる低血糖では脳内のATP、UTP、GTP、CTPすべてが低下していたが、フェニルアラニン負荷群ではGTP、CTPの有意な相対的低下はみられなかった。

ヒスチジン負荷群での血中ヒスチジン濃度は45.4 mg/dlに達していたにもかかわらず、脳内nucleotidesはコントロール群と有意差がなかった。近年、新生児マスクリーニングの普及により、多くの無症状のヒスチジン血症がみいだされており、知能低下と本症との因果関係が明らかでないが、本実験の結果は大変興味あると思われる。

また、妊娠ラットにフェニルアラニンを負荷し、maternal PKUの実験的モデルとした。妊娠ラットの血中フェニルアラニン濃度は平均35.6 mg/dlであり、その妊娠13日の胎仔の脳内nucleotidesはコントロール群と比べて有意差は認められなかった。

文献

- 1) Mandel,P. et al.: J.Neurochem., 8;116 (1961)
- 2) Onodera,H. et al.: J.Neurochem., 46; 1704(1986)
- 3) Chapman,A.G. et al.: J.Neurochem., 36; 179(1981)

表1：幼若ラットの各負荷における脳内ヌクレオチドの変化

	Phe 負荷(n=10)	His 負荷(n=6)	Controls(n=9)
断頭時体重(g)	30.5±0.9	29.5±1.6	31.3±0.9
大脳重量(g)	1.12±0.12	1.14±0.07	1.21±0.11
ATP/ADP	1.36±0.39**↓	1.62±0.36	1.86±0.39
AMP/ADP	0.94±0.29*↑	0.76±0.13	0.62±0.14
UTP/UDP	1.29±0.37*↓	1.74±0.31	1.88±0.41
UMP/UDP	1.76±0.53	1.72±0.30	1.46±0.22
GTP/GDP	1.52±0.54	1.67±0.62	1.92±0.37
GMP/GDP	0.44±0.08***↑	0.38±0.06	0.36±0.07
CTP/CDP	0.31±0.09	0.43±0.22	0.36±0.08
CMP/CDP	0.51±0.15	0.53±0.21	0.39±0.10

*P<0.01 **P<0.02 ***P<0.05

↑：増加 ↓：減少

表2：妊娠第13日目の胎仔における脳内ヌクレオチドの変化

	母体へのPhe負荷(n=9)	Controls(n=9)
ATP/ADP	2.55±0.51	1.97±0.12
AMP/ADP	0.54±0.11	0.58±0.07
UTP/UDP	2.17±0.48	1.96±0.16
UMP/UDP	0.80±0.10	0.75±0.14
GTP/GDP	1.12±0.26	1.15±0.05
GMP/GDP	0.26±0.06	0.31±0.05

* 大阪市立大学小児科(Dep. of Pediatrics, Osaka City Univ. Medical School.)

** 大阪市立更生療育センター(Osaka Municipal Rehabili. Center for the Disabled.)

↓ 検索用テキスト OCR(光学的文書認識)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 ↓

要約:我々はエネルギー代謝や核酸合成などに重要な役割を果たすとされる細胞内 free · nucleotides の脳内での変化を分析検討し、高フェニルアラニン血症の幼若ラットでは正常のラットに比べ ATP-UTP の有意の相対的低下、AMP-GMP-CMP の有意の相対的上昇がみられた。しかし、高ヒスチジン血症の幼若ラットでは正常のラットと有意差はなく、また母体が高フェニルアラニン血症の妊娠第 13 日日の胎仔と正常胎仔でも有意差はみられなかった。