

DHBS 欠損症患者および家族の赤血球 PTPS 活性
(分担研究: マスクリーニング施行中に新しく派生した諸問題の検討)

長谷 豊^{*}, 新宅 治夫^{**}

【要約】最近、ジヒドロピオプテリン合成酵素 (DHBS) 欠損症の障害酵素が 6-ピルボイルテトラヒドロプロテリン合成酵素 (PTPS) であることが明らかとなり、DHBS 欠損症の生検肝と赤血球での活性低下が証明されている。我々は現在治療中の 3 例の DHBS 欠損症の患児および家族の赤血球 PTPS 活性を測定した。患児の活性はそれぞれ正常成人の 0.3, 2.1, 5.4% と低値でありヘテロである両親は正常成人の 12.8~18.0% の活性であった。また羊水のプテリジン分析での出生前診断でヘテロと診断した児の出生時臍帯血 PTPS 活性を測定しヘテロと確定診断した。

【見出し語】テトラヒドロピオプテリン欠乏症, ジヒドロピオプテリン合成酵素欠損症, 6-ピルボイルテトラヒドロプロテリン合成酵素, 出生前診断

【はじめに】テトラヒドロピオプテリン (BH₄) 欠乏による高フェニルアラニン (Phe) 血症 (謂わゆる悪性高 Phe 血症) は、GTP-シクロヒドロラーゼ I (GTP-CH I), ジヒドロピオプテリン合成酵素 (DHBS) とジヒドロプテリジン還元酵素 (DHPR) の 3 型の酵素障害が知られている。しかし DHBS 以外の酵素障害症は欠損酵素の証明がなされているが、DHBS 欠損症の欠損酵素は証明されていなかったため、体液中のプテリジン分析などにより診断がなされてきた。

最近、図 1 の如く、BH₄ の生合成経路において、6-ピルボイルテトラヒドロプロテリン (PTP) がジヒドロネオプテリン三リン酸 (NH₂ P₃) から BH₄ を生合成する最初の中間代謝産物であり、この PTP はさらにセピアプテリン還元酵素 (SR) により BH₄ に代謝されることが明

* 大阪市立小児保健センター第一内科 (1st division of Pediatrics, Children's Medical Center of Osaka City)

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

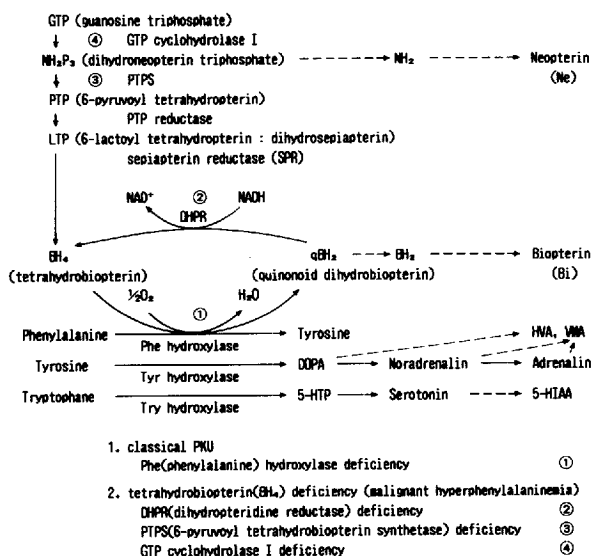


図1 BH₄ 生合成経路と関連酵素欠損症

診断が得られずに死亡したDHBS欠損症の疑い濃厚な症例の家系で、両親の強い希望で出生前診断を施行する機会を得たので合わせて報告する。

らかになった。DHBS欠損症の肝生検組織での6-ピルポイルテトラヒドロプテリン合成酵素(PTPS)活性の低下が報告され、DHBS欠損症の障害酵素の証明がなされた¹⁾。さらにPTPS活性は赤血球での測定も可能となり、DHBS(PTPS)欠損症の出生前診断も報告されている²⁾。

今回我々は治療中のDHBS欠損症3家系の赤血球PTPS活性を測定する機会を得たので報告するとともに、確定

【研究方法】 赤血球PTPS活性測定は、Niederwieser, 新宅らの方法を用いた。すなわちへパリン採血後、遠心分離して得た濃厚赤血球を0.2Mトリス塩酸緩衝液(pH7.4)で2-4倍希釈し、凍結融解後、COを約1分間通したものを酵素液とした。反応溶液は、0.1ml中にトリス塩酸緩衝液(pH7.4)0.1M, NH₂P₃ 0.03mM, NADPH 1mM, MgCl₂ 8mM, DHPR 200mU, SR 5mUと赤血球酵素液0.05mlを含み、遮光下に37℃で2時間反応させた。PTPを直接測定することが困難なため、SRを加えBH₄を生成しこれを酸化してビオプテリンとし、高感度蛍光検出器を用いた高速液体クロマトグラフィーで測定した。

表1 ジヒドロbiopterin合成酵素(DHBS)欠損症症例

症例	生年月日	在胎週数	生下時体重	血族結締	スクリーニングPhe(mg/dl)	診断時年齢	尿中Ne/B	脳波異常	DQ/IQ	BH ₄ 単独療法
三〇〇也(S.M)	73.10.10	40	2,650g	-	/	2 Y	92	++	定数せず	-
平〇〇人(K.H)	80.3.16	40	2,850g	+	16	11 M	380	+	49	-
山〇〇人(K.Y)	83.8.20	39	3,300g	-	8~10	18 D	158	+	76	+(8-18M)
井〇〇利(A.I)	86.1.26	39	2,840g	-	10~12	11 D	352	-	54	+(0-3.5M)

(1) 大阪市小児保健センターで現在治療中のDHBS欠損によるBH₄欠乏症3例(表1のK.H., K.Y., A.I.)の患者および患者家族の赤血球中のPTPS活性を測定した。

患児はいずれも新生児代謝異常マスキリングで高Phe血症を発見され、BH₄欠乏症の二次スクリーニングの結果、表2の示すように尿プテリジン分析でネ

オプテリン(Ne)著明高値を呈し、BH₄経口負荷試験では速やかな血中Pheの低下を示し、濾紙血赤血球DHP R活性も正常であったことによりDHBS欠損症と診断した症例である。現在、治療はBH₄とL-DOPA, 5-HTP, Carbidopaの併用療法を行っている。

(2) DHBS欠損症が疑われ死亡した症例の両親の強い希望で羊水のプテリジン分析により出生前診断を行い、ヘテロと診断した児の出生時の臍帯血のPTPS活性を測定した。

両親は赤血球PTPS活性測定によりヘテロと診断され、第三子の妊娠17週に採取した羊水中のNeは約3倍に上昇していたが、TBは正常であつたため、児はヘテロと判断された³⁾。

表 2

Urinary Pteridine Analysis in Patients with DHBS deficiency

	K.H. (11 mo)	K.Y. (18 d)	A.I. (11 d)	Control (1 ~5 mo)
Neopterin * (Ne)	15,600	10,398	40,801	1,133 ± 232
Total Biopterin * (TB)	41	66	116	316 ± 122
Ne/TB	380	158	352	3.2 ± 1.9

* μmol/mol Creatinine

表 3 PTPS activity in erythrocytes

	PTPS activity	
	μ U/gHb	%
DHBS deficiency		
K.H patient	0.07	0.3
father	3.58	16.0
mother	3.98	17.8
sister	12.59	56.3
K.Y patient	0.47	2.1
father	3.72	16.6
mother	2.86	12.8
A.I patient	1.21	5.4
father	3.06	13.7
mother	4.02	18.0
Adult Control	22.36 ± 5.31	100.0

【結果】(1) 赤血球PTPS活性の測定結果を表3に示した。DHBS欠損症患者本人の赤血球PTPS活性はそれぞれ正常成人の0.3, 2.1, 5.4%と低値であった。患者両親では、正常成人の12.8~18.0%の活性を示したが、症例K.H.の妹は56.3%の活性があり正常と考えられた。

(2) 両親の赤血球PTPS活性はいずれも2.7 $\mu\text{U/gHb}$ で正常成人の約15%活性でヘテロと診断された。第三子の出生時の臍帯血の赤血球PTPS活性は8.4 $\mu\text{U/gHb}$ で正常成人の48%の活性を示し、ヘテロと診断した(図2)。

【考案】 DHBS欠損症の赤血球PTPS活性は正常成人の約5%以下と低値であり、ヘテ

ロと考えられる両親の活性は約15%程度で、3症例ともPTPS欠損症であることが証明された。

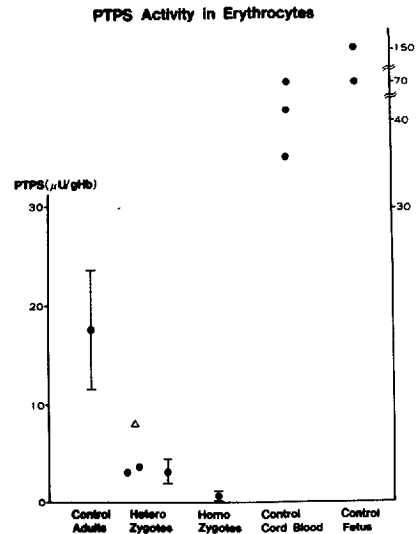
しかし表2の尿中プテリジン分析の結果や臨床症状などとの相関は症例も少なく、測定時期にも差があり、今回は明らかには出来なかった。今後検討していきたい。

DHBS(PTPS)欠損症のヘテロ検索は、尿中Ne, TB, Ne/TBでも診断可能で、今回の出生前診断は妊娠中の臍帯血採取が困難であったため、羊水プテリジン分析の結果のみでヘテロと診断し、出生時の臍帯血PTPS活性値で確定診断した。図2に示したように、胎児の赤血球PTPS活性は成人よりはるかに高く、PTPS欠損症の出生前診断の指標として胎児赤血球PTPS活性測定は信頼度が高いと考えられる。

【文献】

- 1) Niederwieser, A., et al: Eur J Pediatr, 144, 13-16, 1985.
- 2) Niederwieser, A., et al: Eur J Pediatr, 145, 176-178, 1986.
- 3) 新宅治夫ら: 第30回日本先天代謝異常学会にて発表, 1987.

図 2





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



【要約】最近、ジヒドロビオプテリン合成酵素(DHBS)欠損症の障害酵素が6-ピルポイルテトラヒドロプテリン合成酵素(PTPS)であることが明らかとなり、DHBS欠損症の生検肝と赤血球での活性低下が証明されている。我々は現在治療中の3例のDHBS欠損症の患児および家族の赤血球 RPTS 活性を測定した。患児の活性はそれぞれ正常成人の0.3,2.1,5.4%と低値でありヘテロである両親は正常成人の12.8~18.0%の活性であった。また羊水のプテリジン分析での出生前診断でヘテロと診断した児の出生時臍帯血 PTPS 活性を測定しヘテロと確定診断した。