

実験的高フェニルケトン血症妊娠ラットにおけるアミノ酸利用に関する研究

(分担研究：現行マススクリーニングにより発見された患児の管理と

管理と長期予後に関する研究)

川村智行^{*1} 周山逸人^{*2} 大浦敏明^{*3}

要約：フェニルケトン尿症(PKU)の母親から生まれた児には、子宮内発育不全、知能障害、心奇形などが高頻度に生じ、maternal PKUと呼ばれている。現在maternal PKUの治療としての食事療法について次のような問題点が残されている。1)母体に妊娠前よりフェニルアラニン(Phe)制限食を行い母体のPhe血中濃度を低値に保つことを目的としているが、どの程度の血中濃度に保つのが安全なのか不明である。2)Pheを制限すると同時に他のアミノを補充投与するという考えがあるが、その必要性、安全性にはまだ不明な点が多い。3)PKUの食事療法中に低血糖があるという報告は、古くから散見されるが、糖代謝やエネルギー代謝がmaternal PKUとその治療にどのように関連するかについてはほとんど研究されていない。

今回以上の点について、妊娠ラット(以下母鼠)を用い検討した。

見出し語：母性フェニルケトン尿症、食事療法、ブドウ糖

方法：1)種々の濃度のPheを尾静脈より負荷し同時投与した[¹⁴C]leucineをtracerとして母鼠と胎仔の血液、脳、肝への[¹⁴C]leucineの取り込み量の変化を検討した。さらに種々の他のアミノ酸やブドウ糖をPheに加えて同時与し、[¹⁴C]leucineの取り込みへの影響を調べた。2)母鼠にPheを静注し、母鼠、胎仔の脳、肝、血清のアミノ酸濃度を測定した。さらにPheと同時にブドウ糖やインスリンを投与し

て、アミノ酸濃度を比較した。3)母鼠にPheと[¹⁴C]alanineを同時投与し、母鼠と胎仔の血液、脳、肝、心、腎の放射能活性を測定した。

結果：1)母鼠脳、胎仔各臓器への[¹⁴C]leucineの取り込みは、投与したPheの濃度に依存して低下した。maternal PKUの治療目¹⁾である母体血中Phe濃度5 mg/dlのpeakをしめした0.3%Phe投与群でも有意に低下していた。(fig.1)このことは、厳格なPhe摂取制限の必

^{*1} 大阪市立大学小児科 (Dep. of Pediatrics, Osaka City Univ. Medical School)

^{*2} 大阪市立リハビリテーションセンター (Osaka Rehabilitation Center)

^{*3} 大阪市立更生療育センター (Osaka Municipal Rehabili. Center for the Disabled.)

要性を示唆するものと思われる。さらにこの低下はPheとブドウ糖の同時投与(fig.2)やhistidinelysine、tyrosine、methionineの同時投与(fig.3)により増強した。本症の食事療法では、Phe以外のアミノ酸の添加も薦められている²⁾が胎児に悪影響を及ぼす可能性も考えられる結果であった。2)母鼠にPheを投与した時の胎仔のPhe血中濃度は、ブドウ糖同時投与により有意に上昇した。インスリンの同時投与でも上昇がみられた(fig.4)インスリン濃度の上昇は、血中の中性アミノ酸濃度を低下させPheの血中比率が増加³⁾することになり、胎盤より胎児へのPhe移行を増強したものである。従って今後はインスリン分泌刺激因子にも留意する必要がある。3)母鼠へのPhe投与は、血液、肝、腎、および胎仔の肝における非アミノ酸分画対アミノ酸分画の放射能活性比率を有意に減少させた。(fig.5)

これより、 $[^{14}\text{C}]$ alanineの糖新生への利用がPheにより抑制を受けていると考えられ⁴⁾臨床的に見られる⁵⁾低血糖を説明するデータの1つと思われた。

- 1) 大浦敏明：フェニルケトン尿症、新生児マススクリーニングハンドブック
(成瀬浩、松田一郎編)：24(1989)南江堂
- 2) Berry, H.K. et al: Res. Prac. Mental Retardation. Biomedical Assoc. 3 (1977)
- 3) Wolf-Novak, L.C. et al: Metabolism., 39: 391(1990)
- 4) Kamaryt, J. et al: Acta. Univ. Carol. [Med. Monogr.] Prah. 56: 187(1973)
- 5) Dodge, P.R. et al: New. Eng. J. Med., 260: 1104(1959)

Figure 1

Effect of various concentration of phenylalanine on $[^{14}\text{C}]$ leucine uptake into the fetuses

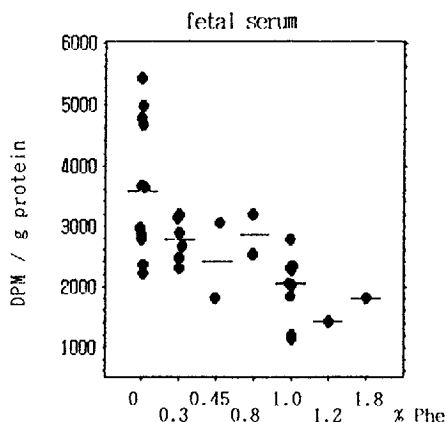


Figure 2

Effect of glucose loading with (0.3%) phenylalanine on $[^{14}\text{C}]$ leucine uptake into the fetuses

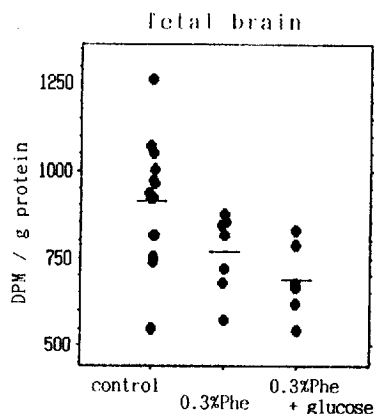


Figure 3

Effect of other amino acids loading with phenylalanine on [14 C]leucine uptake into the fetuses

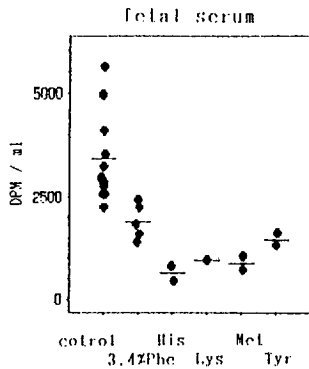


Figure 4

Effect of glucose or insulin loading with phenylalanine on serum amino acids concentration of fetuses

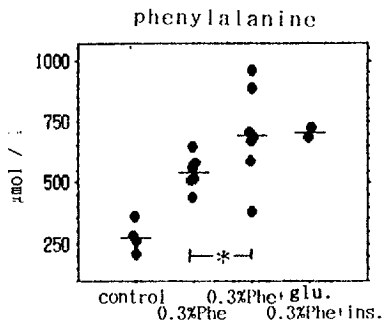
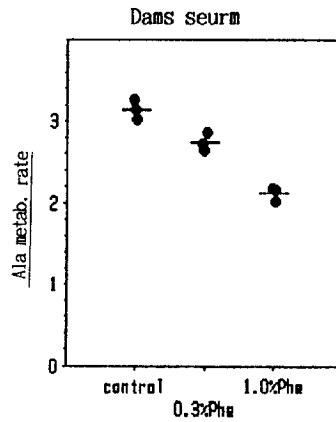
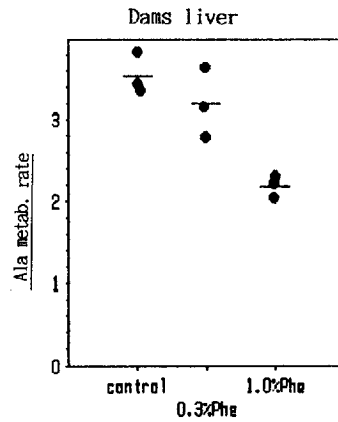
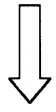


Figure 5

Effect of phenylalanine loading on the alanine metabolic rate

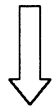
$$\frac{\text{Ala metab. rate (alanine metabolic rate)}}{\text{Radioactivity of non amino acid fraction}} = \frac{\text{Radioactivity of amino acid fraction}}{\text{Radioactivity of amino acid fraction}}$$





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: フェニルケトン尿症(PKU)の母親から生まれた児には、子宮内発育不全、知能障害、心奇形などが高頻度に生じ、maternal PKU と呼ばれている。現在 maternal PKU の治療としての食事療法について次のような問題点が残されている。1)母体に妊娠前よりフェニルアラニン(Phe)制限食を行い母体の Phe 血中濃度を低値に保つことを目的としているが、どの程度の血中濃度に保つのが安全なのか不明である。2)Phe を制限すると同時に他のアミノを補充投与するという考えがあるが、その必要性、安全性にはまだ不明な点が多い。3)PKU の食事療法中に低血糖があるという報告は、古くから散見されるが、糖代謝やエネルギー代謝がmaternal PKUとその治療にどのように関連するかについてはほとんど研究されていない。

今回以上の点について、妊娠ラット(以下母鼠)を用い検討した。