

### Maternal PKUの治療における糖代謝の研究

(分担研究：現行マススクリーニングによる発見された患者の管理と長期予後に関する研究)

周山逸人(大阪市立心身障害者リハビリテーションセンター)

川村智行、一色玄(大阪市立大学小児科)、大浦敏明(大阪市更生療育センター)

要約：Maternal PKUの治療に母体のPheの摂取制限が主に行われているが、最良の治療基準は未だ解決されていない。我々は高Phe血症妊娠ラットを用いて糖代謝について検討を行った。妊娠20日目のラットに0.3%、1.0% Phe溶液を経尾静脈投与し、母鼠のplasma中のインスリンの増加を確認し、母鼠と胎児の血糖を測定した。母鼠ではPhe負荷前は110 mg/dlで、負荷40分後はそれぞれ75 mg/dl、60 mg/dlに下がった。胎仔では負荷前の23 mg/dlから40分後それぞれ10 mg/dlと13 mg/dlになり、約50%の減少を示し、母鼠に比べて、より著明に血糖が降下した。 [ $^{14}\text{C}$ ]alanineをtracerとし、高フェニルアラニン血症で母鼠と胎児肝臓におけるalanine metabolic rate(AMR)はPhe負荷により低下が認められた。

以上の結果により、血中Phe濃度が軽度から中等度に上昇した状態ですでに母体より胎児の血糖が低下し、胎児が低血糖になる可能性が示唆された。同時に糖原性アミノ酸と糖代謝間が阻害されていることが一層胎児低血糖を拍車をかけることになる。Maternal PKUの治療に糖代謝の関与を考慮し、より厳格に治療すべきことが示唆される。

見出し語：maternal PKU、insulin、fetal hypoglycemia

#### 【研究方法】

方法1：妊娠20日目のSD系ラット(以下妊娠ラット)を用い、0.3から1.8%Phe溶液を14 ml/kg BW、([ $^{14}\text{C}$ ]leucine 1.48 bq/g b.wを含む)、尾静脈より20秒をかけて注射し、60分後、母鼠と胎仔の採血と臓器摘出をし、2700×g 30分遠心分離した後、上清をとり、Aquasol 2を10 ml加えて、それぞれの放

射能活性と血清のアミノ酸を定量した。Phe溶液の代わりに、生食水を用いた群を対照群とした。

方法2：妊娠ラットに0.3%、1.0%Phe溶液及び10% glucose溶液を前法と同量を経尾静脈投与し、10分毎に採血し、母鼠のplasma中のインスリンを測定した。さらに、2グループに分けて、一方は20分後、一方は40分後に

断頭し、母鼠と胎児の血糖を測定した。

方法3：同方法に [ $^{14}\text{C}$ ]alanineを加えて10分後に肝臓での取り込みを測定した。

非アミノ酸分画とアミノ酸分画を $\text{Cl}^-$  type イオン交換樹脂カラムにて分離し、それぞれの放射能活性を測定した。アミノ酸分画の%をAlanine metabolic rate とした。

### 【結果】

各臓器への $^{14}\text{C}$ の取り込みはコントロール群のを100とし、各負荷群の $^{14}\text{C}$ 取り込みの値を示すと0.3%Phe負荷群では胎児血清75%、肝臓85%、大脳83%、母鼠大脳56%であった。1.0%Phe負荷群ではそれぞれ48%、63%、48%、41%で、1.8% Phe負荷群ではそれぞれ40%、30%、19%、24%であった。Phe濃度が高くなるにつれ、 $^{14}\text{C}$ の取り込みが減少した。しかし、母鼠プラズマと母鼠肝は有意な減少はなかった。0.3%と1.0% Phe負荷後60分までの経時的の血中Phe濃度を示す。それぞれの最高値は5mg/dlと14mg/dlで、ピークに達するのはそれぞれ負荷後5分と10分であった。

さらに0.3%Phe負荷群の各臓器内のPhe濃度の変化を測定した。負荷後60分の胎児血清、肝臓、大脳のPheはそれぞれ9.0、6.1、5.4 mg/dlで、負荷前に比べて、高値であった。それに対し、母鼠の各臓器は負荷後60分で負荷前の値に戻った。

0.3 % Phe、1.0 % Pheと10 % glucose負荷20分後での母鼠血中insulin濃度はそれぞれ13.0、12.5 と14.0 $\mu\text{U/ml}$ であった。Phe負荷群は同レベルを負荷40分後まで持続した。

血糖の変化について、母鼠(図1)では負荷前の110mg/dlから負荷40分後はそれぞれ75mg/dl、60mg/dlに下がった。胎仔(図2)で

は負荷前の23 mg/dlから40分後にそれぞれは10 mg/dlと13 mg/dlになり、約50%の減少を示した。母鼠に比べて、著明に血糖の低下が見られた。

母鼠と胎児肝臓におけるAlanine metabolic rateは(表1) Phe負荷により低下が認められた。

### 【考案】

Maternal PKUの治療に際して、妊娠前からのPhe制限が行われているが、血中Pheをどの程度に維持するのがよいかは、なまだ結論に達していない。本実験ではPKU患者で実際にしばしば遭遇する血中濃度の高Phe血症の妊娠ラットを用いて、アミノ酸と糖代謝を検討した。血中Phe濃度に正比例して、各臓器の [ $^{14}\text{C}$ ]leucineの取り込みが低下し、臨床上well-controlledとされている5 mg/dlでも15%以上の低下が認められた。本実験での0.3%Phe負荷は母鼠血中のピークが5 mg/dlであり、臨床上のwell-controlledの患者と同程度であった。また、この0.3% Pheの負荷で母鼠におけるinsulinの分泌亢進が認められた。なお、胎児血糖は母鼠血糖に比較して、より著明に低下したことが認められた。

一方、胎仔肝でのAlanine metabolic rateも母鼠への0.3 %Phe負荷でやや低下が認められ、1.0%Phe負荷で30%の有意の低下を示した。肝臓でのアミノ酸から糖への変換が高Phe血症により阻害されると思われる。

以上の結果から、maternal PKUの治療にあたっては、アミノ酸の胎児への取り込みや糖代謝の低下も考慮に入れると、より厳格な血中Pheのコントロールが適切であることが示唆された。

## Abstract

### Metabolism of carbohydrate in maternal phenylketonuria

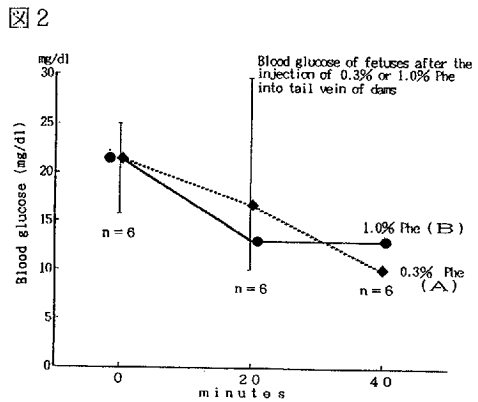
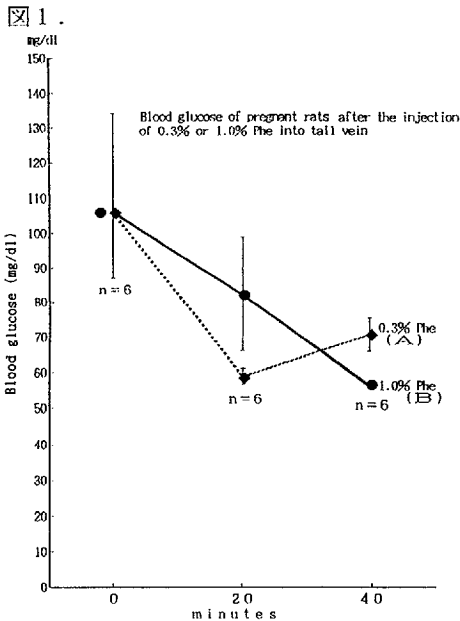
Itsujin Suyama<sup>1)</sup>, Tomoyuki Kawamura<sup>2)</sup>, Gen Isshiki<sup>2)</sup>, Toshiaki Oura<sup>3)</sup>

Treatment of maternal phenylketonuria is mainly phenylalanine restriction to the mother. We injected 0.3 %, 1.0 % Phe solutions into pregnant rats on the 20th day of gestation through the tail vein in a dose of 14 ml/kg and obtained the peak values of serum Phe of 5 mg/dl and 14 mg/dl respectively. The blood glucose was 110 mg/dl before the injection and fell to 75 and 60 mg/dl in the dam serum while in fetuses, 23 mg/dl before the Phe injection and fell to 10 mg/dl and 13 mg/dl at 60 minutes after the injection. Fetal hypoglycemia has to be taken into consideration during the treatment of maternal PKU and strict Phe restriction seems warranted.

1. Osaka municipal rehabilitation center for the disabled
2. Dep. of Pediatrics, Osaka City University, Medical School
3. Osaka City rehabilitational training Center

表 1. Effects of phenylalanine on alanine metabolic rate in livers of dams and fetuses

	Controls	0.3 % Phe	1.0 % Phe
Dams	78 ± 6 %	76 ± 10 %	68 ± 6 %
Fetuses	71 ± 7 %	70 ± 13 %	63 ± 11 %





## 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:Maternal PKU の治療に母体の Phe の摂取制限が主に行われているが、最良の治療基準は未だ解決されていない。我々は高 Phe 血症妊娠ラットを用いて糖代謝について検討を行った。妊娠 20 日目のラットに 0.3%、1.0%Phe 溶液を経尾静脈投与し、母鼠の plasma 中のインスリンの増加を確認し、母鼠と胎児の血糖を測定した。母鼠では Phe 負荷前は 110 mg/dl で、負荷 40 分後はそれぞれ 75 mg/dl、60 mg/dl に下がった。胎児では負荷前の 23 mg/dl から 40 分後それぞれ 10 mg/dl と 13 mg/dl になり、約 50%の減少を示し、母鼠に比べて、より著明に血糖が低下した。[14C]alanine を tracer とし、高フェニルアラニン血症で母鼠と胎児肝臓における alaninemetabolic rate(AMR)は Phe 負荷により低下が認められた。

以上の結果により、血中 Phe 濃度が軽度から中等度に上昇した状態ですでに母体より胎児の血糖が低下し、胎児が低血糖になる可能性が示唆された。同時に糖原性アミノ酸と糖代謝間が阻害されていることが一層胎児低血糖を拍車をかけることになる。Maternal PKU の治療に糖代謝の関与を考慮し、より厳格に治療すべきことが示唆される。