

母性フェニルケトン尿症の治療に関する実験的研究

— 高フェニルアラニン妊娠モルモットに対する

テトラヒドロビオプテリン投与の試み —

中嶋達郎\*、新宅治夫\*、一色玄\*、大浦敏明\*\*

要約 母性フェニルケトン尿症 (maternal PKU) の治療に Phe 制限食は不可欠であるが、実際の食事療法は大変難しく血清フェニルアラニン (Phe) 値は 10 mg/dl 前後でコントロールされていることが多い。今回、我々は maternal PKU の動物実験モデルを作成するために、妊娠モルモットを用い経静脈的に Phe を負荷し、母獣の Phe 値が 11.0 mg/dl の高 Phe 血症状態にした。この母獣に Phe 水酸化酵素の補酵素であるテトラヒドロビオプテリン (BH<sub>4</sub>) を経静脈的に投与したところ、胎仔の Phe 値は 20.6 mg/dl から 6.9 mg/dl に低下し、母獣でも 7.1 mg/dl に低下した。これは母獣に投与した BH<sub>4</sub> が経胎盤的に胎仔に移行し胎仔の肝 Phe 水酸化酵素を活性化し胎仔の高 Phe 血症が改善されたことを示すものである。ヒト胎児の肝 Phe 水酸化酵素は胎生期から成人とほぼ同レベルの活性を有すると報告されているため<sup>1)</sup>、BH<sub>4</sub> を投与することでヒトにおいても今回の動物実験と同様の効果が得られると考えられ、maternal PKU の治療に食事療法と BH<sub>4</sub> の投与を併用することがより有効であると考えられた。

見出し語：母性フェニルケトン尿症、テトラヒドロビオプテリン、BH<sub>4</sub>

研究方法 Phe 水酸化反応系は Phe 水酸化酵素とその補酵素である BH<sub>4</sub>、さらにその補酵素を再生するジヒドロプテリジン (DHPR) の3つの要素からなる。BH<sub>4</sub> は3つの芳香族アミノ酸 (Phe、チロシン (Tyr) および

トリプトファン (Trp)) の酵素的水酸化反応において電子供与体として作用し、キノノイド型ジヒドロビオプテリン (q-BH<sub>2</sub>) となるが、DHPR により NADH の存在下に BH<sub>4</sub> に再生される (図1)<sup>2)</sup>。今回、我々は maternal PKU の動物実験モデルを作成するために Hartley 系モルモット妊娠後期を用い内頸動脈および外頸静脈にシリコンカテーテルを留置した。一群には、L-phenylalanine 60mg/kg/hour を 18時間

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

\*\*大阪市更生療育センター (Osaka Municipal Rehabilitation Center for the Disabled)

## Tetrahydrobiopterin ( BH<sub>4</sub> ) Biosynthetic Pathway and Aromatic Amino Acid Hydroxylase System

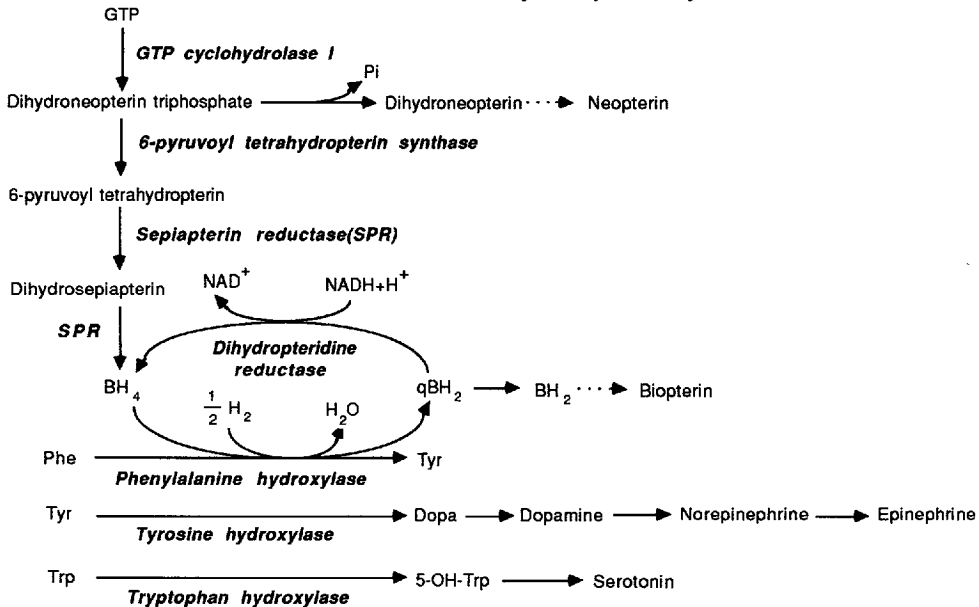


図1 BH<sub>4</sub> (テトラヒドロビオプテリン) 生合成系

経静脈的に持続的に負荷し、母獣の Phe 値が 11.0 mg/dl の高 Phe 血症状態にした。他群には、L-phenylalanine 60mg/kg/hour を 18 時間経静脈的に持続的に負荷し、母獣を高 Phe 血症状態にした上で、さらに BH<sub>4</sub> 1mg/kg/hour を 4 時間 L-phenylalanine と同時に経静脈的に持続的に負荷した。両群とも負荷終了後、ただちに母獣および胎仔の血漿を採取し、そのビオプテリン (Bi)、Phe、Tyr 値を分析した。

結果 母獣の血漿 Bi 基礎値は 33.4 nM、胎仔では 44.9 nM で、L-phenylalanine 60mg/kg/hour を 18 時間経静脈的に持続的に負荷した時点での母獣の血漿 Bi 値は 91.0 nM、胎仔では 115.4 nM であった (図 2)。さらに BH<sub>4</sub> 1mg/kg/hour を 4 時間 L-phenylalanine と同時に経静脈的に持続的に負荷した時点での母獣の血漿 Bi 値は

3618.1 nM、胎仔では 2702.2 nM であった。BH<sub>4</sub> を投与した母獣の胎仔において血漿 Bi 値が上昇したことから、母獣に投与した BH<sub>4</sub> が経胎盤的に胎仔に移行したと考えられた。一方、母獣の血漿 Phe、Tyr 基礎値はそれぞれ 0.8 mg/dl、0.8 mg/dl で、胎仔で

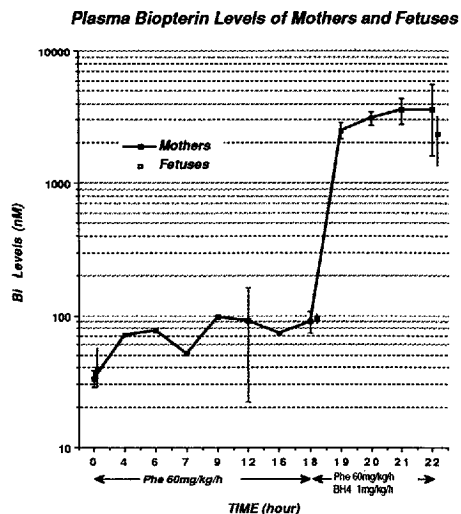


図2 母獣および胎仔の血漿 Bi 値動態

はそれぞれ 1.1 mg/dl、1.7 mg/dl であった。

**Plasma Phe and Tyr Levels in Maternal PKU Model of Guinea-pig before and after Phe and BH4 loading**

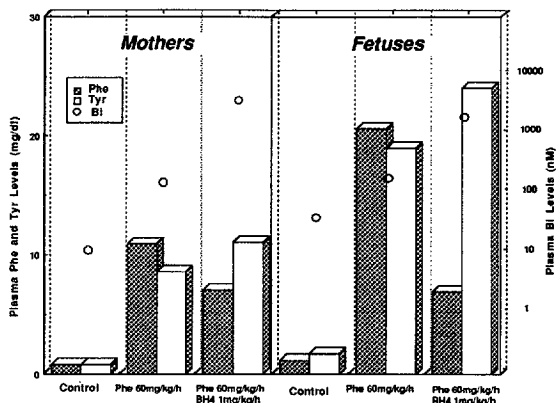


図3 母獣および胎仔の血漿 Phe、Tyr 値 L-phenylalanine 60mg/kg/hour を 18 時間経静脈的に持続的に負荷した時点での母獣の血漿 Phe、Tyr 値はそれぞれ 11.0 mg/dl、8.6 mg/dl で、胎仔ではそれぞれ 20.6 mg/dl、19.0 mg/dl であった。L-phenylalanine 60mg/kg/hour を 18 時間経静脈的に持続的に負荷し、母獣を高 Phe 血症状態にした上で、さらに BH4 1mg/kg/hour を 4 時間 L-phenylalanine と同時に経静脈的に持続的に負荷した時点での母獣の血漿 Phe、Tyr 値はそれぞれ 7.1 mg/dl、11.1 mg/dl で、胎仔ではそれぞれ 6.9 mg/dl、24.0 mg/dl であった (図3)。BH4 を投与した群の母獣、胎仔において血漿 Phe 値は低下し、また血漿 Tyr 値は上昇した。

考案 新生児マス・スクリーニングが開始され 10 数年が経過し、最近 maternal PKU が問題となっている。これを予防するためには、受胎前から食事療法を行い、妊娠の全期間を通じて血清 Phe 値をコントロールすることが必要とされている。しかし母親の血清 Phe

値を 4 ~ 8 mg/dl に保つ食事療法は大変難しく実際は血清 Phe 値を 10 mg/dl 前後でコントロールされていることが多い。また、厳格な食事療法を実施すると、妊娠中期に胎児の子宮内発育不全を起こすことも報告されているため、母親に対しより緩やかな食事制限を行い、しかも胎児にはより有効な治療方法が望まれている。これには胎児の肝 Phe 水酸化酵素を活性化することにより胎児の高 Phe 血症を改善させることが最も有効な方法と考えられた。

ヒトの肝 Phe 水酸化酵素は胎児期から成人とほぼ同レベルの活性を有すると報告されている。そこで母親に Phe 水酸化酵素の補酵素の BH4 を投与し、経胎盤的に胎児に移行した BH4 により胎児自身の肝 Phe 水酸化酵素を活性化し胎児の高 Phe 血症が改善することを検討した。

今回我々は、胎前期より Phe 水酸化酵素活性を持つ妊娠モルモットを用い、母獣血漿 Phe 値を 10 mg/dl 前後でコントロールした上で Phe 水酸化酵素の補酵素の BH4 を経静脈的に投与し胎仔の Phe 値の低下を示した。さらに、胎仔に移行した BH4 が、実際に胎仔の肝 Phe 水酸化酵素を活性化し胎仔血漿 Phe 値を低下させたことは胎仔血漿 Phe 値の低下に伴い Tyr 値が上昇していることから明らかである。

我々は、母獣に投与した BH4 が胎盤を通過して胎仔に移行すること、また胎仔側に移行した BH4 が胎仔の肝 Phe 水酸化酵素を活性化し胎仔の高 Phe 血症を改善することを示した。このことから maternal PKU の治療に食事療法と BH4 の投与を併用することがより有効であると考えられた。

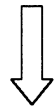
文献

- 1) Friedman P.A., and Kaufman S. : A Study of the Development of Phenylalanine Hydroxylase in Fetuses of Several Mammalian Species. *Pediat. Res.* 7 : 1-4 ( 1973 )
- 2) 新宅治夫: テトラヒドロbiopterin代謝異常症 - 悪性高フェニルアラニン血症 - : *蛋白質核酸酵素* 33 : 493-496 ( 1988 )



## 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 母性フェニルケトン尿症(maternal PKU)の治療に Phe 制限食は不可欠であるが、実際の食事療法は大変難しく血清フェニルアラニン(Phe)値は 10mg/dl 前後でコントロールされていることが多い。今回、我々は maternal PKU の動物実験モデルを作成するために、妊娠モルモットを用い経静脈的に Phe を負荷し、母獣の Phe 値が 11.0mg/dl の高 Phe 血症状態にした。この母獣に Phe 水酸化酵素の補酵素であるテトラヒドロビオプテリン(BH4)を経静脈的に投与したところ、胎仔の Phe 値は 20.6mg/dl から 6.9mg/dl に低下し、母獣でも 7.1mg/dl に低下した。これは母獣に投与した BH4 が経胎盤的に胎仔に移行し胎仔の肝 Phe 水酸化酵素を活性化し胎仔の高 Phe 血症が改善されたことを示すものである。ヒト胎児の肝 Phe 水酸化酵素は胎生期から成人とほぼ同レベルの活性を有すると報告されているため 1)、BH4 を投与することでヒトにおいても今回の動物実験と同様の効果が得られると考えられ、maternal PKU の治療に食事療法と BH4 の投与を併用することがより有効であると考えられた。