

(1) フェニルケトン尿症の遺伝子解析とその病態説明：

ヒトフェニルアラニン水酸化酵素の in vivo での発現と制御機構の解明

1) フェニルケトン尿症について

フェニルアラニン水酸化酵素(PAH)はその補酵素であるテトラヒドロピオプテリン (BH4) とともに肝臓でフェニルアラニンをチロシンへと代謝する(図 1-1)。フェニルケトン尿症 (PKU) は PAH 活性の低下もしくは欠損により高フェニルアラニン血症 (HPA) をきたし、出生後早期に治療されない場合、知能障害などの中枢神経障害と赤毛、色白などのメラニン色素欠乏をひきおこす。PKU は常染色体劣性遺伝性疾患で、欧米で 1/10,000 人、中国で 1/16,000 人、日本で 1/80,000 人と地域により発生頻度に大きな差があるが、先天性代謝異常症の中では比較的頻度の高い疾患である。世界各国で新生児マススクリーニングが行われ、血中フェニルアラニン値が 20mg/dl 以上を示す古典型 PKU から、PAH の部分欠損である軽症型 PKU や軽症型 HPA 等種々の重症度が知られており、遺伝的な多様性が推測されてきた。実際、遺伝子解析の結果では世界で 450 種以上の変異が同定されている。その遺伝子型と臨床表現型の間には相関関係が認められており、逆に遺伝子型と臨床表現型との間に不一致例が報告されるようになった。近年、BH4 欠乏症ではないにもかかわらず、PAH 欠損症患者の中には BH4 投与により血中 Phe 値の低下する例が Kure により報告され、世界各国で同様の報告がなされている。

2) 遺伝子診断

PKU 患者の遺伝子解析は、日本各地の施設より依頼を受け、これまでに 200 例以上の患者の分析を行っている(図 1-2)。日本人で 54 種類と韓国人患者 47 人の解析で、39 種類の遺伝子変異を同定している。遺伝子変異 (IVS4nt-1、E6nt-96A>g、R241C、R243Q、A259T、T278I、Y356X、V388M、R413P) は両国で共通して認められており、これらの遺伝子変異で日本の PKU 遺伝子の約 80% を占めている。このことは患者 PKU 遺伝子で大部分を占める major な遺伝子変異は、東アジアで各人種にわかれる前に発生した比較的その起源の古い遺伝子変異である。

軽症型遺伝子変異の患者は軽症型 PKU を示すなど遺伝子変異と臨床重症度には相関関係が認められている。また、軽症型遺伝子変異と重症型遺伝子変異の複合ヘテロ接合体患者は軽症型 PKU を軽症型遺伝子変異のホモ接合体患者はより軽症である軽症型 HPA の臨床表現型を示すことから、臨床表現型を規定するのは基本的には遺伝子型であること、遺伝子量(Gene Dosage)理論が考えられている。L52S、R241C、P407S 変異はフェニルアラニン呼吸テストによる in vivo PAH 活性で残存酵素活性が認められている。

3) フェニルアラニン呼気テスト

フェニルアラニン呼気テストでは服用した ^{13}C -phenylalanine (^{13}C -Phe)が生体内で肝臓へ運ばれ、律速酵素である PAH によってチロシンへ転換され、最終的に $^{13}\text{CO}_2$ へ代謝され、呼気中へ排出される(図 1-3)。この方法により患者の *in vivo* PAH 活性の測定を可能としている。実際に図 3 に示すように呼気テストでは古典型 PKU、軽症型 PKU、軽症型 HPA、正常を診断することができる。また、ビオプテリン投与により軽症型 PKU、軽症型 mHPA では PAH 活性は 2.5 倍へ上昇することを明らかにしている(図 1-4)。このようにフェニルアラニン呼気テストでは BH_4 反応性 PAH 欠損症の確定診断、 BH_4 の至適投与量を決定できる。

図1-1フェニルアラニンとプテリリジンの代謝マップ

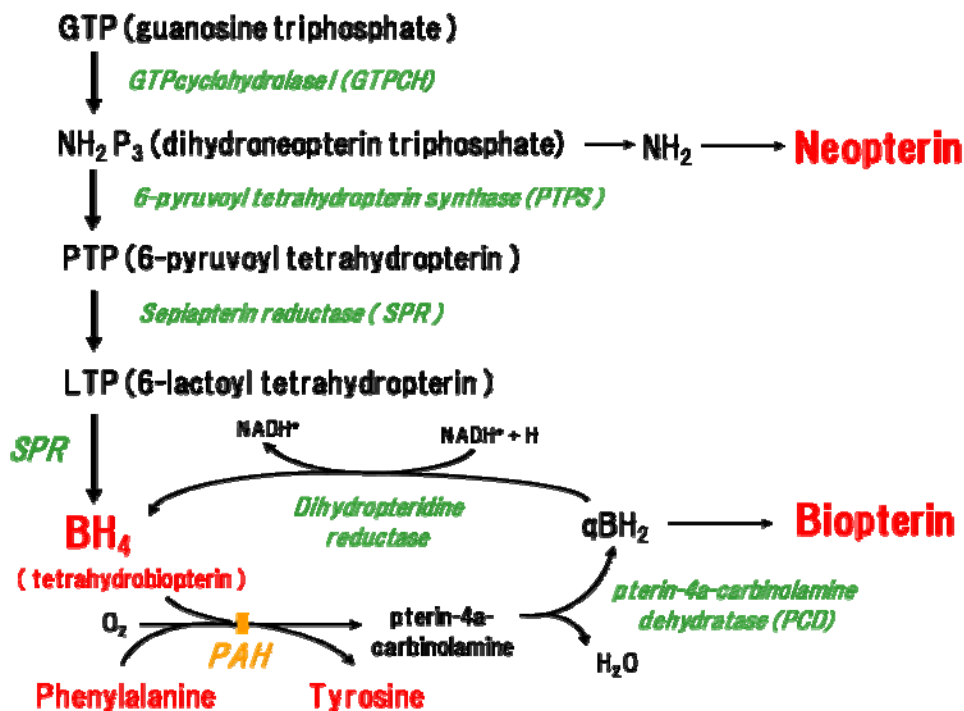


図1-2フェニルケトン尿症の遺伝子変異

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
	L52S R53H		IVS3nt-1 A132V		W187C A202V E6nt-96		L293W T298S Q301H		G332V A345T		F402I A403V P407S	
S16Y		IVS2nt-2 IVS2nt-6 P69R S70del S70P S70F Y77X N93I H107R R111X L113del4		DelE5&6 IVS4nt-1 R158W R167X		R241C R243Q G247R R252Q R252P R252W A259T R261X G265Y Q267L H271Q T278I P281H P281A P281L IVS7nt+1 IVS7nt+2		934delG S310F		IVS10nt-2 IVS10nt-7 IVS10nt-14 Y356X L367P T380M V388M S391T		R408Q R413C R413P D415H L430P L430H
											日本と韓国在住共通 11	
											日本在住 43	
											韓国在住 10	

図1-3フェニルアラニン呼気テスト

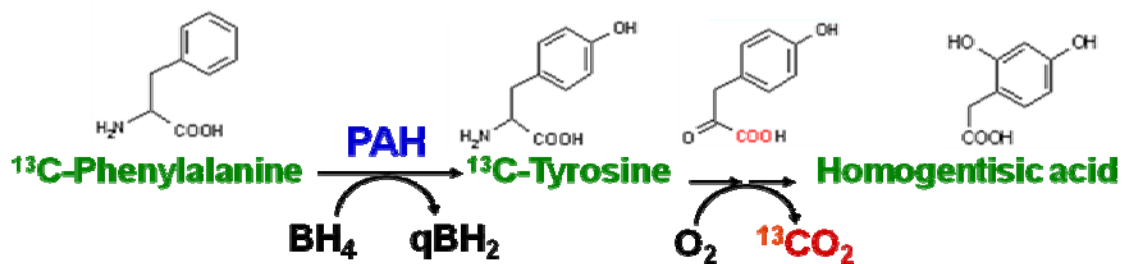


図1-4フェニルアラニン呼気テストによるin vivo PAH活性

