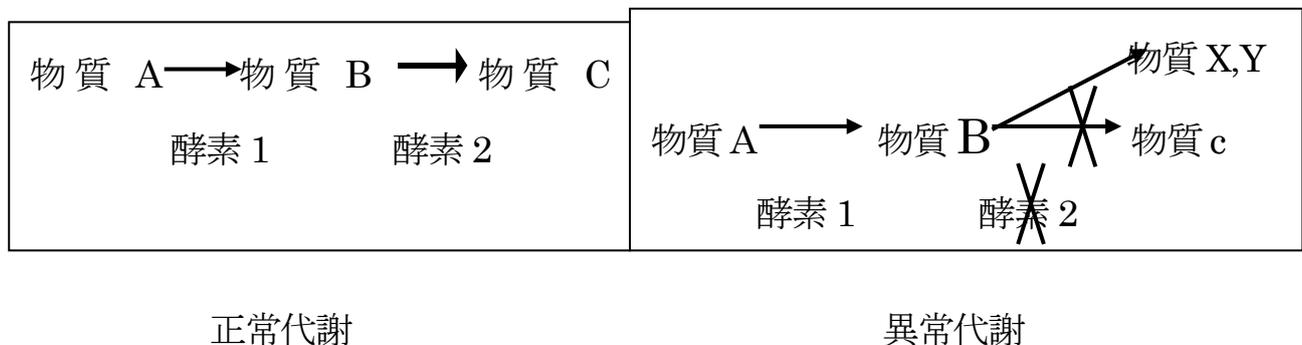


## 遺 伝 の は な し 11.

### 1.) 代謝とは

代謝とは体内でおこる化学反応をいい、同化と異化があります。同化とはアミノ酸から蛋白質を作るように低分子の物質から高分子の物質を作ること、異化とは取り込んだ蛋白質、糖、脂質などを分解してエネルギーを取り出すように、高分子の物質を分解して低分子の物質に分解する作用を言います。この過程にはいろいろな酵素が関わっています。

### 2) 代謝異常とは



正常な代謝過程では、物質Aに酵素1が働いて物質Bになり、物質Bに酵素2が働いた結果、物質Cになりました。もし酵素2が欠損(違う)していると、物質Cが欠乏し、Bが貯まってしまいます。そこから正常ではみられないX,Yなどができます。物質BやX,Yなどが体内に貯まって病気になる場合と、物質Cが欠乏した結果発病する場合とあります。これが代謝異常です。

## 遺 伝 の は な し 11.

### 3) 先天性代謝異常症の分類

先天性代謝異常症は次のように分類されます。

分 類	例	遺伝形式
アミノ酸代謝異常症	フェニルケトン尿症	AR
	メープルシロップ尿症	AR
糖質代謝異常症	プロピオン酸血症	AR
脂質代謝異常症	ガラクトース血症	AR
	糖原病	AR
有機酸代謝異常症	プロピオン酸血症	AR
核酸代謝異常症	レッシュナイハン症候群	XR
脂肪酸代謝異常症	ライ症候群	ミトコンドリア
ムコ多糖体代謝異常症	ハーラー症候群	AR
	ハンター症候群	XR
膜輸送異常症	ウィルソン病	AR
	メンケス病	XR

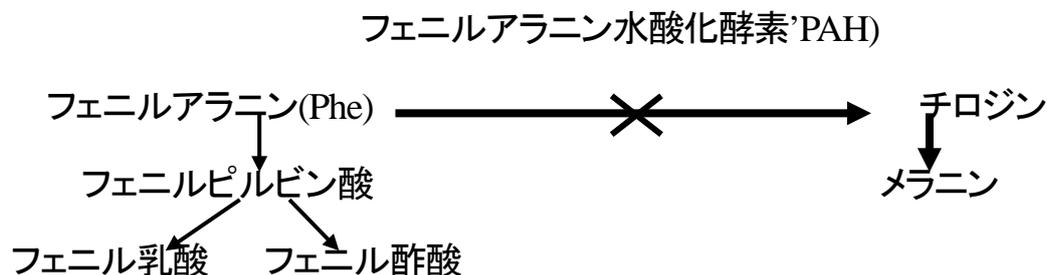
### 4) フェニルケトン尿症(PKU)

#### (1) PKU の歴史

1934年精神薄弱と異常な臭いのある2人のこどもをつれた母親がオスロー大学フェーリング教授を訪れました。こどもの尿は塩化第二鉄試薬で特有な緑色を呈しました。1947年ジャービスは正常者ではフェニルアラニン(Phe)を与えると、血液中にチロジンが増加するが、PKU患者では増加しないことから、Pheをチロジンに代謝するフェニルアラニン水酸化酵素(PAH)が欠損していることを発見しました。1954年ビッケルは低Phe食によって知能障害が防げることを発見。1963年ガスリーは微生物抑制試験による血液中のPhe測定法が開発、世界中で新生児のスクリーニングが行われるようになりました。この結果PKUに多数の亜型があること、高Phe血症の存在、PKUと高Phe血症の違いが明らかになり、また早期発見し食事療法を行っても知能障害となるケースのあることが分かりました。1975年カウフマンらはPAHの補酵素であるテトラヒドロビオプテリン(BH<sub>4</sub>)の欠損による高Phe血症を報告し、低Phe食は治療効果のないことが分かりました。

## 遺 伝 の は な し 11.

### (2) 原因



フェニルアラニン(Phe)はアミノ酸の1つであり、食物中のたんぱく質に含まれています。通常、食事で摂取された Phe はフェニルアラニン水酸化酵素(PAH)の働きでチロジンになります。もしこの酵素が欠損していると、血清の Phe は増加してフェニルピルビン酸となり、さらにフェニル乳酸、フェニル酢酸が作られて尿中に排泄され、塩化第二鉄試薬と反応して緑色になります。これらの物質はフェニルケトンと呼ばれており、尿中に大量に排泄されてくることからフェニルケトン尿症という病名がつけられました。Phe などが体の中に貯まって(3)に示すような症状があらわれます。

### (3) 症状

皮膚の色が白く、赤い毛髪に特徴があり、特有な尿の臭い(ネズミの尿)と、かび臭い体臭があります。生後そのまま放置しておくと、次第に発達障害が目につくようになり、知能が急速に低下します。

新生児スクリーニングで早期発見し、低フェニルアラニン食で治療すれば、このような経過をとりません。BH<sub>4</sub>欠乏症にはBH<sub>4</sub>を与えて治療します。

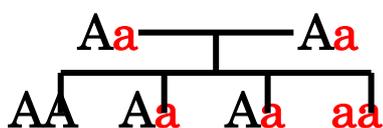
## 遺 伝 の は な し 11

### (4) 診断と対応

新生児マススクリーニングで発見される中には、古典的 PKU、新生児一過性高 Phe 血症、持続性高 Phe 血症、BH4 欠乏症が含まれています。対応はその原因によって異なるので、鑑別診断が必要になります。

### (5) 遺伝と問題点

常染色体劣性遺伝をします。

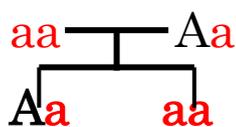


原因遺伝子を a とすると、aa が PKU です。通常患児の両親はともに保因者。健常に見える同胞の 2/3 は保因者です。

保因者である者がいとこ婚をすれば再発率は 1/24、他人婚をすれば 1/600 です。



(a)



(b)

原因遺伝子をホモ接合にもつ女性(aa)が原因遺伝子をもたない男性(AA)との間にできるこどもは全員 Aa です(a)。

ヘテロ接合にもつ男性(Aa)との間には Aa と aa のこどもが生まれます(b)。

問題は aa の女性が妊娠をしたとき、妊婦の血中フェニールアラニン値が高くと、Aa の胎児がその血液で育てられ、生まれたときには障害児となってしまふことです。マターナル PKU といいます。これを防ぐためには妊娠のごく初期から母体の食事管理が必要になります。

## 遺 伝 の は な し 11.

### 5)ガラクトース血症

血中にガラクトースが蓄積する疾患で次の3型に分類されます。

型	欠 損 酵 素	遺伝子座
I 型	ガラクトースウリジルトランスフェラーゼ	9p13
II型	ガラクトキナーゼ	17q21-q22
III型	ガラクトース1リン酸エピメラーゼ	1pter-p32

#### (2) 頻度

42,000 出生に1人いるとされています。

#### (3) 症状

乳糖を含むミルクや乳製品をあたえると、I型では肝障害、白内障さらには精神発達遅滞となり、II型は白内障になります。III型は無症状です。

#### (4) 遺伝

常染色体劣性遺伝をします。

#### (5) 対策

新生児に対しては、乳糖を含まない特殊ミルクによる哺育が必要です。

新生児マススクリーニングによる発見。遺伝学的には保因者の推定、近親婚の回避を考えます。

## 遺 伝 の は な し 11.

### 6) 糖原病

グリコーゲン代謝にかかわる酵素の欠損によって、肝、その他の臓器・組織にグリコーゲンが蓄積する疾患です。

#### (2) 分類と症状

病 名	分類	症 状
von Gierke 病	I A	低身長、人形様顔貌、肝腫大、腹部膨満、鼻出血、低血糖
	B	I A と同様、および易感染傾向
Pompe 病	II	乳児型 : 哺乳困難、発育障害。 小児型 : 筋緊張低下、呼吸器感染 成人型 : 20~30 から進行、筋力低下
Forbes 病	III	I A と同様。年とともに症状は軽快する。
Andersen 病	IV	発育障害、肝・脾腫大、筋緊張低下、次第に腹水、黄疸が出現
McArdle 病	V	小児~思春期 : 筋肉疲労、脱力、20~40 歳 : 運動時に筋肉痛、 40~ : 筋力低下、筋萎縮
Hers 病	VI	I A と同様、予後は良い。
Tarui 病	VII	V 型に類似
	VIII	I、III、VI 型に類似。症状は軽い。予後は良い。

#### (3) 遺伝

VIII 型は X 連鎖劣性遺伝。他は常染色体劣性遺伝をします。常染色体劣性遺伝では両親が外見正常ならば、同胞再現率は 25%。両親はともに保因者です。X 連鎖劣性遺伝では、両親ともに外見正常のときは、母親が保因者で、男児の 1/2 に遺伝子は伝わって発病し、女児の半数は保因者となります。(ハンター症候群(3)遺伝の項参照)。

## 遺 伝 の は な し 11.

### 7) ハーラー症候群

次に述べるハンター症候群と共にムコ多糖体代謝異常症の一つです。

ムコ多糖体代謝異常症は酸性ムコ多糖体の代謝にかかわる酵素欠損によるもので、次のような疾患があります。

#### (2) ムコ多糖体代謝異常症の分類

病 名	分類	症 状
ハーラー症候群	IH	ヘルニア、特異な顔貌、知能障害
シャイエ症候群	IS	ヘルニア、角膜混濁、軽度関節拘縮
ハーラー・シャイエ複合型	IH/IS	IH,Is の中間的表現
ハンター症候群(重症型)	HA	特異な顔貌、反復感染、知能障害
ハンター症候群(軽症型)	HB	特異な顔貌、低身長、関節可動制限
サンフィリップ症候群 A 型	IIIA	特異顔貌、関節拘縮、知能障害など ハーラー症候群、ハンター症候群に似ているが軽度。
サンフィリップ症候群 B 型	IIIB	
サンフィリップ症候群 C 型	IIIC	
サンフィリップ症候群 D 型	IIID	
モルキオ症候群 A 型	IVA	重度の骨奇形、関節可動制限など、 骨変化や関節症状が強い。
モルキオ症候群 B 型	IVB	
マロトー・ラミー症候群古典型	VIA	特異顔貌、関節可動制限、骨変化、 知能障害はない。
マロトー・ラミー症候群軽症型	VIB	
$\beta$ -グルクロニダーゼ欠損	VII	特異顔貌、ヘルニア、骨変化、知能障害はない。

#### (3) 症状

生まれたときに臍ヘルニアや鼠径ヘルニアが認められることがあります。始めは順調にみえた発育が次第に遅れ、生後 4 ヶ月くらいから特異な顔付きに気が付きま  
す。精神・運動発達遅延が目立つようになり、いろいろな症状が現れます。

#### (4) 遺伝

常染色体劣性遺伝をします。

## 遺 伝 の は な し 11.

### 8) ハンター症候群

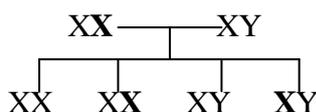
ハーラー症候群と同じ、ムコ多糖体代謝異常症の一つです。軽症型と重症型があります。

#### (2) 症状

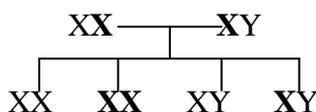
特有な顔付き、関節の可動制限、臍ヘルニア、鼠径ヘルニア、難聴、低身長などがあります。軽症型は知能障害の程度が軽く、生命予後も良いのですが、重症型では知能障害が進行し、生命予後も良くありません。

#### (3) 遺伝

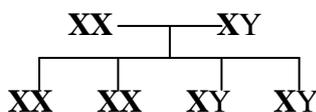
他のムコ多糖体代謝異常症は常染色体劣性遺伝ですが、ハンター症候群のみ X連鎖劣性遺伝をします。



外見正常な両親から罹患男児が生まれれば、母親は保因者か、児が突然変異ということです。



女兒が罹患しているときは、両親がともに原因遺伝子をもっていることになります。(母親は外見正常ならば保因者)。



両親がともに発病しているときは、こどもは全員発病する可能性があります。

## 遺 伝 の は な し 11.

### 9) 痛風

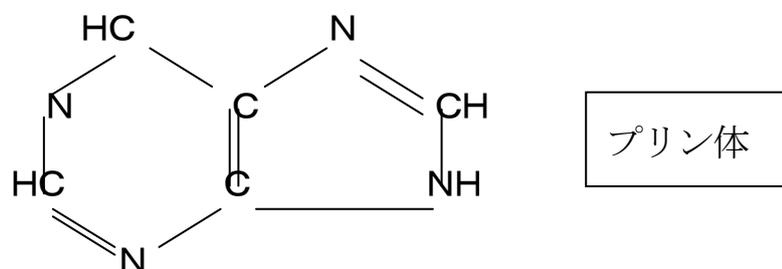
関節痛発作、関節炎、関節の変型を主な症状とする疾患の総称とってよいでしょう。血液中の尿酸値が高く、痛風発作は尿酸ナトリウム結晶(針状)の析出が原因です。(a)尿酸過剰生産型、(b)尿酸排泄低下型に分けられます。

#### (2) 頻度

日本では1000人に1～6人といわれています。女性よりも男性が圧倒的に多く、また、種族や環境による違いが指摘されています。わが国では食生活の変化に伴って、発生頻度が増えています。

#### (3) 原因

核酸の一つであるプリン代謝の異常が原因です。プリン代謝異常を起こす疾患で、これらに關係する酵素異常が遺傳する状況はありますが、高カロリー食、アルコール多飲などの生活環境が關連する多因子遺傳とも考えられます。



### 酵素異常を伴った痛風

	種 類
1	グルタチオン還元酵素活性酵素亢進を伴う痛風
2	PRPP 合成酵素亢進を伴う痛風
3	PRPP-amidotransferase の変異を伴う痛風
4	HGPRT の部分欠損を伴う痛風
5	APRT の部分欠損を伴う痛風
6	AMP の分解亢進を伴う痛風
7	肝キサンチン酸化酵素活性の亢進を伴う痛風

## 遺 伝 の は な し 11.

### (4) 尿酸について

血中尿酸値が 7mg / dl 以上のとき、高尿酸血症といいます。高尿酸血症は肥満、脂肪、飲酒、ストレスが関係するといわれます。

尿酸は1日に約 750mg が尿中に排出されますが、体内には約 1200mg が尿酸プールとして存在します。普通には食物から摂取される尿酸は1日に 300～400mg 程度ですが、尿酸の多い食物、アルコール類には気をつける必要があります。尿酸が多く含まれる食物には、牛・豚・鶏・あんこうの肝、肉類とその加工品などがあります。激しい運動によっても尿酸は増加します。

### 10) レッシュ・ナイハン症候群

ヒポキサンチン-グアニンフォスホリボシルトランスフェラーゼという酵素の欠損によっておこる先天性プリン代謝異常の疾患です。

### (2) 症状

生後3～4ヶ月になると、運動機能発達の遅れに気付かれるようになり、次第に不随意運動が目立ち、歩行・座位が不可能となります。この疾患に特徴的な、自分の唇、頬の粘膜、指先などを咬む、自傷行為、自咬行為は2歳ころから現れます。知能障害の程度はさまざまです。

おむつが尿酸の結晶によって褐色あるいは赤褐色になることで、気付かれることもあります。

### (3) 遺伝

X連鎖劣性遺伝をします。