

2023年2月14日放送

治療可能な神経代謝病の診療ポイント

自治医科大学 小児科
教授 小坂 仁

はじめに

遺伝性神経疾患の中には、治療可能な病気が含まれています。治療により劇的な効果を認めるものが多いため、それらの診断・治療について知識をもつ必要がございます。今回は酵素補充が可能なライソゾーム病など比較的周知が進んだ疾患を除いた、神経代謝病について述べたいと思います。

ビタミン B1 (チアミン)

ビタミン B1 (チアミン) は、チアミンピロホスホキナーゼによりチアミンを活性型のチアミン 2 リン酸 (TPP) に変換されて働きます。

糖の代謝に関わる酵素反応に補酵素として関わり、その不足は脚気やウェルニッケ脳症、最近では、スポーツドリンクによる、欠乏症が知られています。今回遺伝的にビタミン B1 の吸収や代謝が異常な疾患について説明します。

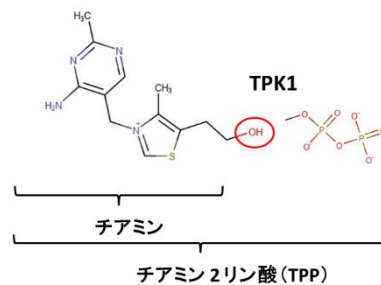
チアミンの吸収障害

チアミンの吸収障害としては

1) チアミントランスポーター1 は (*SLC19A2* 遺伝子にコードされます) 主として、消化管からのチアミン吸収に関わりその欠損症はロジャース症候群 (Rogers syndrome) とよばれるチアミン反応性巨赤芽球性貧血症を生じます。

症状としては、巨赤芽球性貧血、非自己免疫性糖尿病、神経性難聴を特徴とします。新生児期

活性化型ビタミンB1;チアミン 2 リン酸

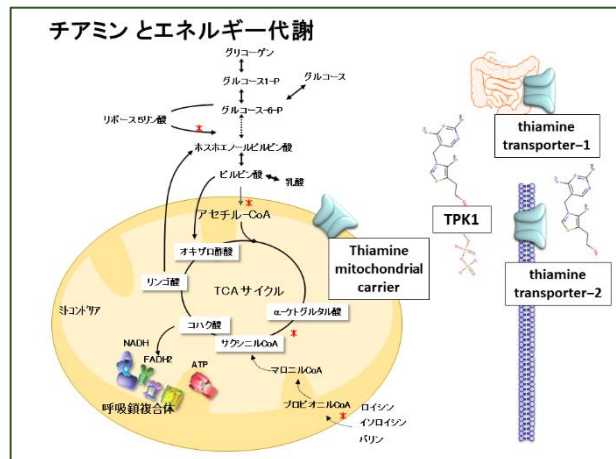


TPK1; チアミンピロホスホキナーゼ

あるいは乳児期から貧血と糖尿病が出現し、輸血やインスリン投与が必要となります。

チアミン補充 (25~100 mg/日) により、糖尿病のコントロールは、良好となることが報告されています。

2) チアミントランスポーター2の異常症はビオチン・チアミン反応性基底核病と呼ばれ、中枢神経の症状を認めます (チアミントランスポーター thiamine transporter-2 をコードする *SLC19A3* 遺伝子の変異による常染色体劣性遺伝性疾患であります)。症状は次の3つの疾患と同様ですので、まとめてお話しします。



3) チアミンプロホスホキナーゼ1欠損症は、チアミンを活性型の TPP に変換する酵素の欠損症です。

4) ミトコンドリア膜における活性化チアミン特異的な輸送体 (チアミンミトコンドリア輸送体) の欠損症もあります。

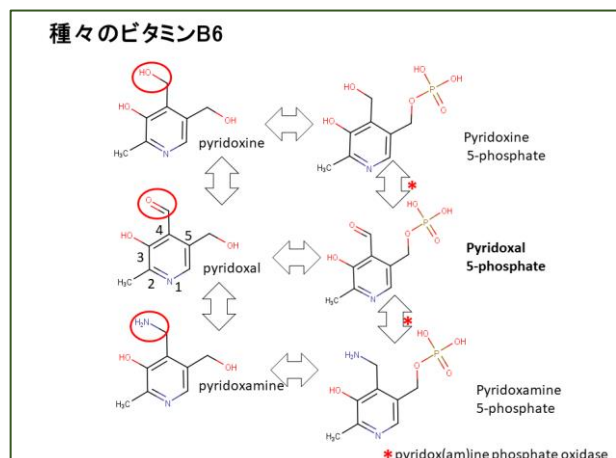
チアミンの活性化体であるチアミン 2 リン酸 (TPP) はピルビン酸脱水素酵素 (ピルビン酸からアセチル CoA を生成)、 α -ケトグルタル酸脱水素酵素 (α ケトグルタル酸からサクシニル CoA) などの補酵素であり、糖のエネルギー代謝に関わります。その欠乏は ATP 産生低下を生じ感染などのエネルギー需要の高まった際に Leigh 脳症様の症状、すなわち意識障害、てんかん、眼球運動障害、呼吸障害などを呈します。

画像上も Leigh 脳症と類似します。すなわち、脳の基底核や、脳幹に炎症、脱髄、虚血の所見を呈します。

このように、腸管からの吸収不全による全身でのチアミン欠乏と、Leigh 脳症に類似する 3 つの遺伝子異常による疾患に大別すると理解し易いと思います。一方、Leigh 脳症の側からみればピルビン酸脱水素酵素複合体異常症が比較的多い原因となりますが、この酵素複合体の酵素反ではチアミンが補酵素ですので、ビタミン B1 (チアミン) 著効例があることはぜひ覚えていただきたい事柄です。

ビタミン B6 代謝異常症

ビタミン B6 代謝異常症 ; ビタミン B6 は、アルコール型、アルデヒド形、アミン型とそれぞれのリン酸型 と 6 種構造の類縁体を含みますが、アルデヒド型の活性型ビタミン B6 (ピリドキサルリン酸 ; PLP) のみが、様々な酵素の補酵素となることが出来ます。特にグルタミン酸から GABA を合成する際の補酵素と

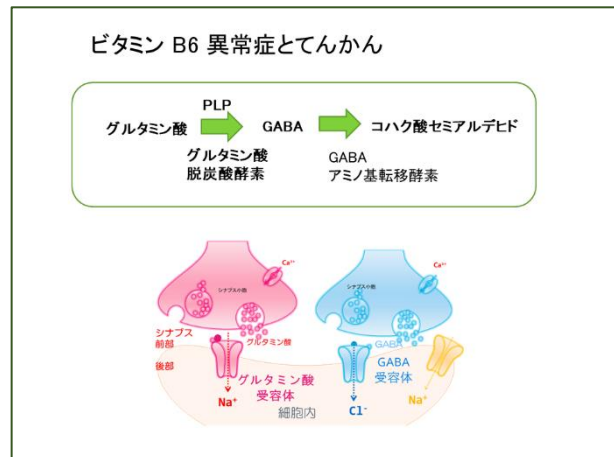


なる点が重要です。

すなわち、PLP 不足は、興奮性のグルタミン酸過剰に傾きてんかんを発症します。

ビタミン B6 依存性てんかん

ビタミン B6 依存性てんかんは、ビタミン B6 の投与によりてんかん発作が著明に改善する、てんかんの総称であり。1) ピリドキシン依存性てんかん (*ALDH7A1* 欠損症)、2) 高プロリン血症 II 型 (*ALDH4A1* 欠損症)、3) ピリドキサール依存症 (*PNPO* 欠損症)、4) PLP 結合蛋白欠損症に分類されます。ピリドキシン依存性てんかんではアミノ酸のリジンの代謝障害により、体内に増える中間代謝物 (P6C ; Δ^1 -piperidine 6-carboxylic acid) が PLP を縮合し枯渇させるために、PLP が不足し発症する疾患です。先程述べたようにアルデヒド型の活性型である PLP は、もともと反応性が非常に高いことに注目する必要があります。



高プロリン血症 II 型では、プロリンの代謝障害による中間代謝物により、同様に PLP が枯渇します。ピリドキサール依存症 (*PNPO* ; Pyridoxamine-5'-phosphate oxidase 欠損症) では、Pyridoxamine-5'-phosphate を活性化型 PLP にするサルベージ反応に障害があります。PLP 結合蛋白欠損症では、保護蛋白の欠損により、PLP が分解しやすくそのため枯渇する。

これらの疾患は、いずれも発症時期は主に乳児期から幼児期早期で、多彩なてんかん発作を認め抗てんかん薬治療に抵抗性であることが特徴的です。したがって、新生児期発症で様々な部位の運動発作をみとめる症例では、ビタミン B6 を静注あるいは一定期間内服することが、推奨されています。多くの場合、どの B6 製剤でも反応しますが、活性化機構に問題のある、ピリドキサール依存症では、活性化型である PLP でなければ治療に反応しないことがあります。また様々な程度の知的発達症、神経発達症を伴います。GPI アンカー型タンパク質異常症や低ホスファターゼ症ではビタミン B6 の輸送に異常をきたし、PLP が二次的に定値となり、痙攣を発症する症例があり、これらにもビタミン B6 による治療効果があります。

葉酸代謝異常症

葉酸代謝異常症；葉酸代謝異常症は、メチル基の供給が損なわれます。メチル基 (CH₃) は 1 炭素単位であり、核酸、タンパクの骨格の合成に用いられる他、メチル化というエピジェネティクスを通じて遺伝情報制御に関わり、神経系形成や、髄鞘化、神経機能発現に重要な役割を果たします。このメチル基転移には葉酸のメチル基が用いられます。葉酸は 5-メチレンテトラヒドラ葉酸 (5-MTHF) となった後、ビタミン B12 の存在下、メチオニン合成酵素によりメチル基をホモシステインに供与し、ホモシステインはメチオニンとなります。このメチオニンから合成された S-アデニルメチオニンが生体内で様々なメチル基供与体となります。ホモシステインからメチ

