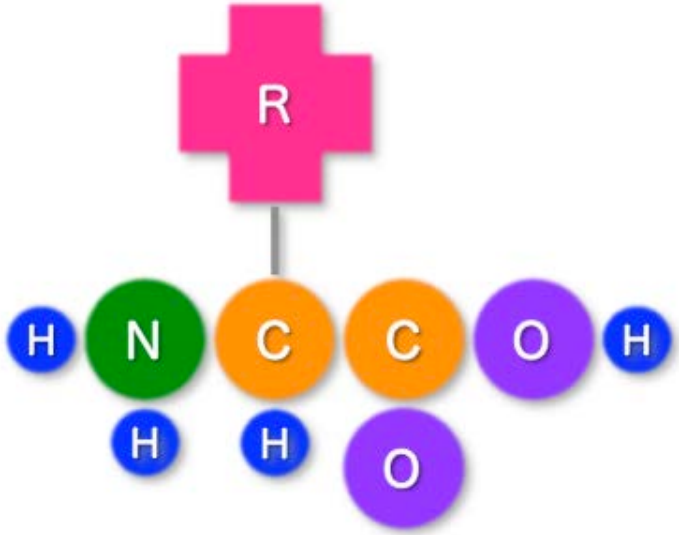
自分で読める！

アミノ酸分析



July 4, 2016 (ver.3)

http://nrichd.ncchd.go.jp/massscreening/original/mainpage.html

はじめに

この資料集は、

診断と治療社　小児科診療 76巻 増刊号，2013
特集：小児検査法便覧　IV. 代謝「血漿＆尿中アミノ酸分析」

として執筆した解説の補助を目的として、

日本先天代謝異常学会セミナー　をはじめとする発表・講演等で

使用したスライドを基に作成したものです。

自由にダウンロードしていただいて構いませんが、各種発表等に
引用される場合は、下記の通り出典の提示をお願いいたします。

但馬剛：自分で読める！アミノ酸分析.
http://nrichd.ncchd.go.jp/massscreening/original/mainpage.html

昭和23年9月27日第三種郵便物認可　毎月1回1日発行（第905号）　2013年4月20日発行　ISSN 0386-9806

小児科診療

The Journal of Pediatric Practice vol.76 Suppl.

2013年
増刊号

理解して出そう小児の検査

オーダー　手技　解釈

診断と治療社

Ⅳ. 代　謝

血漿＆尿中アミノ酸分析

但馬　剛　広島大学大学院医歯薬保健学研究院統合健康科学部門小児科学

はじめに

小児科の臨床現場におけるアミノ酸分析は，原因不明の成長・発達障害，難治性てんかん，反復する嘔吐発作，突然の低血糖症，肝・腎・心・骨格筋病変などの原因鑑別の一環として実施されることが多いと考えられる．

分析法は陽イオン交換液体クロマトグラフィで，ヒト体液中のα・β・γ-アミノ酸および類縁物質が，アミノ基の陽性荷電によってカラムに吸着し，酸性の強いもの（＝陰性に荷電しやすいもの）から順に溶出して検出器に入る．測定結果は溶出順に報告書へ表示され，臨床医学上の類縁性などとは無関係に配列されるため，結果を解釈する際には，各アミノ酸を臨床生化学的意義に基づいて（頭の中で）グループ化する必要がある．最近では，同様の代謝スクリーニング検査として，有機酸分析（尿）やタンデムマス分析（濾紙血・血清）などを併施する場合も増えていると思われるが，これらには専門家による所見レポートが添付される．一方，アミノ酸分析結果は自分で解釈しなければならず，そのためにはアミノ酸代謝全般に関する広範な情報を，すぐに参照できる形に集積・整理しておく必要がある．

本稿では，①アミノ酸からのアミノ基除去にかかわるアミノ酸，②アミノ窒素を解毒する尿素サイクルのアミノ酸，③個別の代謝過程が問題となるアミノ酸，に分けて解説するが，紙幅の制約上，必要な代謝マップなどの情報はhttp://home.hiroshima-u.ac.jp/syoni/hiroped/doctors/research.htmlにて提供するので，適宜参照されたい（一部に文献[1]のデータを改変して使用）．

なお，尿中アミノ酸分析を単独で実施しても，得られる情報はきわめて乏しい．とくに尿細管機能が未熟な乳児期は，一様に汎アミノ酸尿を呈する．あくまでも血漿での分析が基本であり，尿での分析結果は血中濃度の変動と組み合せて評価すべきものである．

データの読みかた

アミノ酸からのアミノ基除去にかかわるアミノ酸

側鎖にカルボン酸またはアミドを有するアミノ酸＋アラニン：グルタミン酸（Glu），グルタミン（Gln），アスパラギン酸（Asp），アスパラギン（Asn），アラニン（Ala）

これらのアミノ酸は生体窒素処理の中心に位置している（図）．末梢組織で異化されるアミノ酸は，①アミノトランスフェラーゼ（AST，ALT）によっておもにGlu，Alaへアミノ基を転移する，②構造変化によってGlu，Alaを生じる，③脱アミノされて遊離のアンモニアを生じる，のいずれかでアミノ基を除去される．アンモニアの大部分はGluにアミド結合してGlnとなる．Gln，Alaは肝へ

0386-9806/13/¥100/頁/JCOPY

改 訂 履 歴

2013. 01. 18　Version 1

2013. 07. 23　Version 2：
　第９回 日本先天代謝異常学会セミナー（東京，2013年7月）
　「タンデムマス時代のアミノ酸代謝異常症」の講義内容を反映させました。

2016. 07. 04　Version 3：
　Version 2 以降の様々な発表・講義のために作成した内容を追加しました。
　アミノ酸代謝以外のいくつかの代謝経路図も「付録」としました。

著　者：但 馬　剛
現　職：国立成育医療研究センター研究所
　　マススクリーニング研究室・室長
　（広島大学医学部小児科・客員准教授）
連絡先：tajima-g@ncchd.go.jp

Contents

アミノ酸分析：序論

(1)「アミノ酸分析」とは？

(2) 新生児マススクリーニングにおけるアミノ酸測定

(3) アミノ酸代謝経路の概観

アミノ酸分析：各論

側鎖にカルボン酸／アミドを有するアミノ酸＆アラニン

尿素回路で窒素の担体となるアミノ酸

　補足）高ガラクトース血症

分枝鎖アミノ酸

　補足）有機酸代謝異常症

芳香族アミノ酸

含硫アミノ酸

脂肪族アミノ酸

イミノ酸

側鎖にアミノ基を有するアミノ酸＆関連物質

β-アミノ酸＆γ-アミノ酸および関連物質・類縁物質

その他：

　アミノ酸の輸送障害

　Fischer 比

　「正常範囲」と「異常」の判断

付録

脂肪酸代謝異常症

クレアチン代謝異常症

糖原病（肝型・筋型）

ライソゾーム病：

　オリゴ糖症

　ムコ多糖症

　スフィンゴリピドーシス

序　論　(1)

「アミノ酸分析」とは？

血液・尿の「アミノ酸分析」

みなさんは、どのような場合にオーダーしているでしょうか？

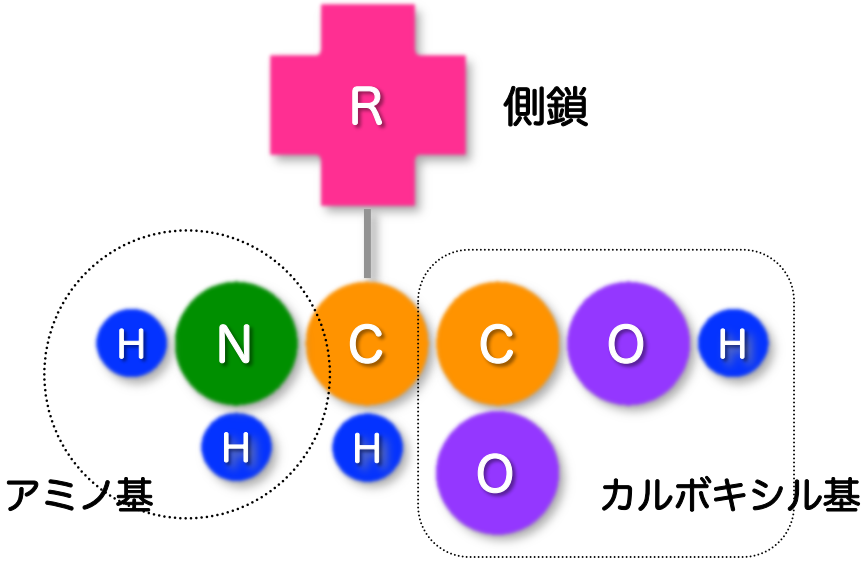
- 成長や発達が気になる子
- よく嘔吐する子
- てんかん，意識障害
- 肝腫大
- etc, etc, etc.

このような症例の原因を精査するときに、

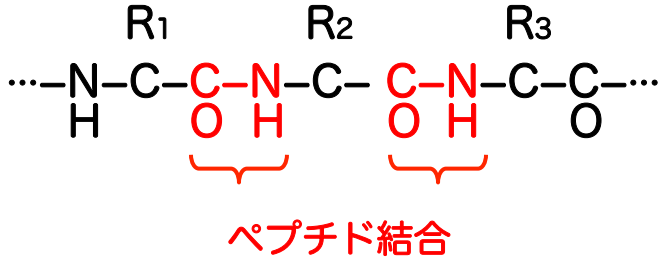
「念のため先天代謝異常もチェックしておかないと…」

という感じで検査を依頼することが多いのではないでしょうか。

学生時代に教わった「アミノ酸」と言えば...



アミノ酸→ポリペプチド→タンパク質



遺伝子にコードされ、タンパク質を構成するアミノ酸　＝　20 種類

必須アミノ酸：（９種類）　バリン，ロイシン，イソロイシン，フェニルアラニン，トリプトファン，メチオニン，スレオニン，リジン，ヒスチジン

非必須アミノ酸：　グルタミン酸，グルタミン，アスパラギン酸，アスパラギン，アラニン，アルギニン，チロシン，システイン，グリシン，セリン，プロリン

「アミノ酸分析」の対象となるアミノ酸は...

ヒトの血漿・尿などの分析で検出されるアミノ酸　＝　約 40 種類

前掲の 20 種類以外に、遊離のアミノ酸はさらに約 20 種類存在：
→それらがすべて「アミノ酸分析計」によって分離・定量される。

オルニチン，シトルリン，サルコシン，ホスホセリン，ヒドロキシリジン，
α-アミノアジピン酸，1-メチルヒスチジン，3-メチルヒスチジン，シスタチオニン，
シスチン，タウリン，ホモシスチン，ホモシステイン，ヒドロキシプロリン，
α-アミノ酪酸，β-アラニン，β-アミノイソ酪酸，γ-アミノ酪酸 (GABA)，
カルノシン，ホモカルノシン，アンセリン，ホスホエタノールアミン，モノエタノールアミン

・聞いたこともない名前がいっぱい！

・正常範囲を超えてる項目がいくつかあるけど....

・所見のレポートは付いてないし、

・先輩に訊いても「代謝は苦手で...悪いね！」

⇒どうしよう？見なければよかったかも... (*@*)

そもそも「アミノ酸分析」って，どんな検査？

1951年　陽イオン交換カラムを用いたアミノ酸定量分析法の確立
(Moore S, Stein WH: J Biol Chem 192)

1958年　アミノ酸自動分析計が実用化
(Spackman DH, Stein WH, Moore S: Anal Chem 30)

1972年　Dr. Moore & Dr. Stein がノーベル化学賞を受賞

未知試料　→　陽イオン交換カラムを用いた液体クロマトグラフィ

→　アミノ酸はアミノ基の陽性荷電によってカラムに吸着

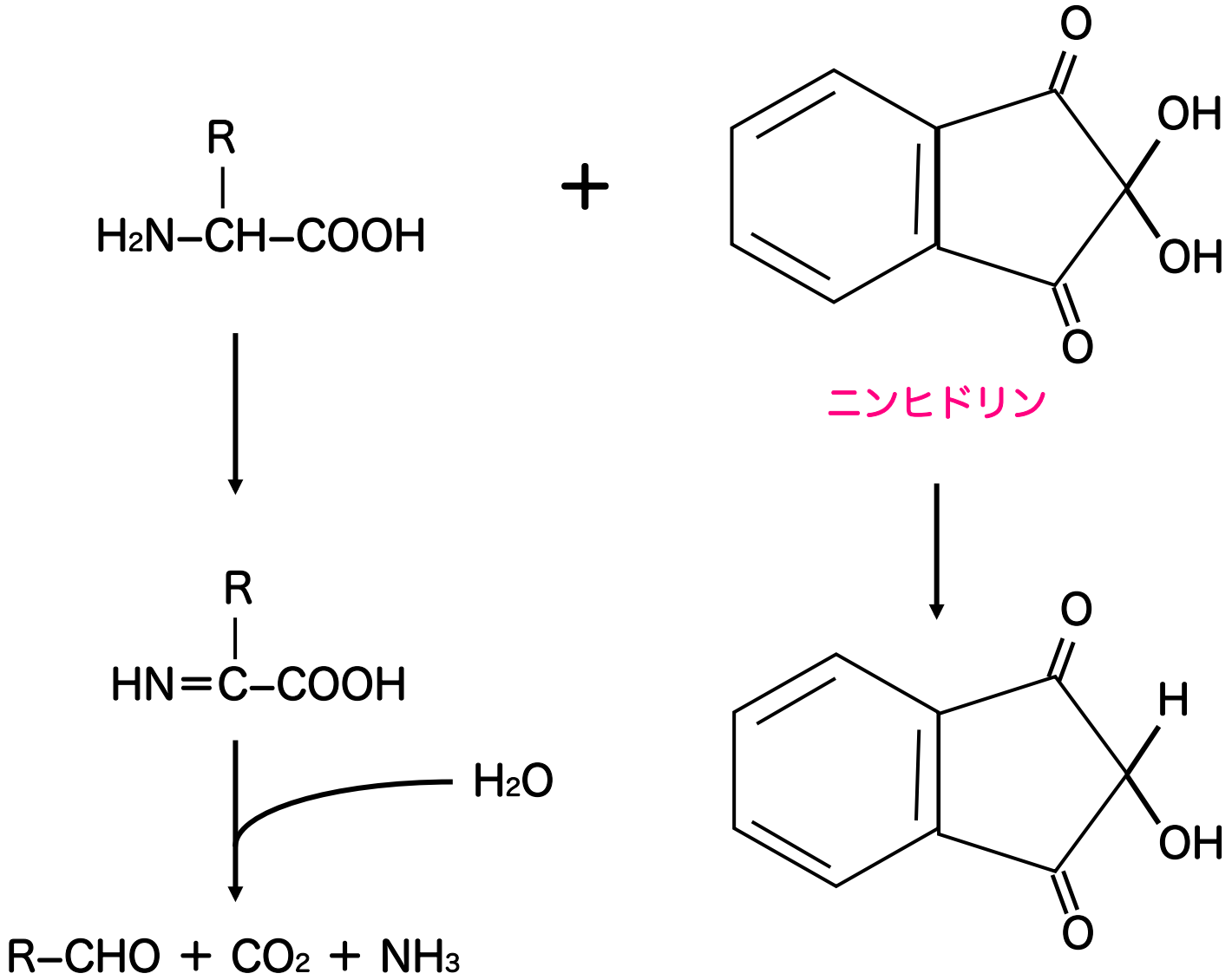
→　カラムに溶出液を流すと、
酸性の強いもの（＝陰性に荷電しやすいもの）から溶出

→　溶出順にニンヒドリン試薬と反応させて誘導体化
（ルーエマン紫）

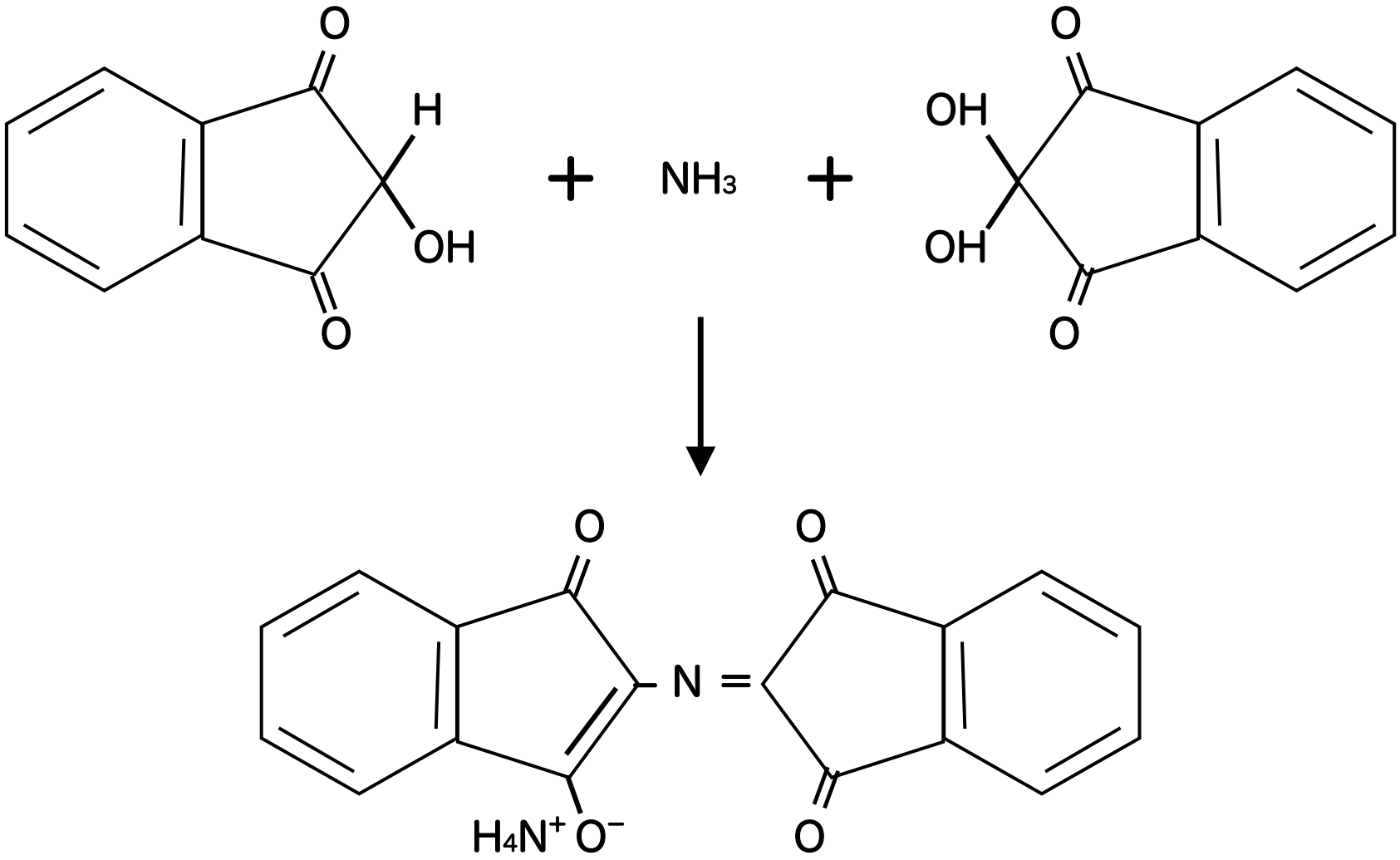
→　特異性の高い 570nm 紫外吸光度を測定して定量

※誘導体化試薬として O-フタルアルデヒド ＋ N-アセチルシステイン
を使用して、より測定感度の高い蛍光物質を生成させる方法もある。

ニンヒドリン反応



ニンヒドリン反応



ルーエマン紫

分析結果報告書に出てくるアミノ酸（表示順）

3-ホスホセリン
タウリン
ホスホエタノールアミン
アスパラギン酸
ヒドロキシプロリン
スレオニン
セリン
アスパラギン
グルタミン酸
グルタミン
サルコシン
α-アミノアジピン酸
プロリン
グリシン
アラニン
シトルリン
α-アミノ酪酸
バリン
シスチン
メチオニン
シスタチオニン
イソロイシン
ロイシン
チロシン
β-アラニン
フェニルアラニン
β-アミノイソ酪酸
ホモシスチン
γ-アミノ酪酸
モノエタノールアミン
ヒドロキシリジン
オルニチン
1-メチルヒスチジン
ヒスチジン
リジン
3-メチルヒスチジン
トリプトファン
アンセリン
カルノシン
アルギニン

血液／尿中アミノ酸分析の

報告書を臨床医が見ると、

各アミノ酸が

「何の規則性もなさそうな」

順序で並んでいる、と映る。

これは、分析法に用いる

液体クロマトグラフィ
での溶出順

であり、臨床医学的な観点

とは関係がない。

序　論　(2)

新生児マススクリーニングにおけるアミノ酸測定

ガスリー法からタンデムマス法へ

新生児マススクリーニングの対象疾患

疾患	測定する指標	検査法
フェニルケトン尿症	フェニルアラニン	ガスリー ↓ (酵素法 or HPLC) ↓ タンデムマス
メープルシロップ尿症	ロイシン	
ホモシスチン尿症１型	メチオニン	
尿素サイクル異常症 シトリン欠損症	シトルリン (アルギニノコハク酸，セリン)	タンデムマス
有機酸・脂肪酸代謝異常症	アシルカルニチン	タンデムマス
ガラクトース血症	ガラクトース	ペイゲン → 酵素法
	酵素活性（１型）	ボイトラー
先天性甲状腺機能低下症	TSH	ELISA
先天性副腎皮質過形成症	17-OHP	ELISA

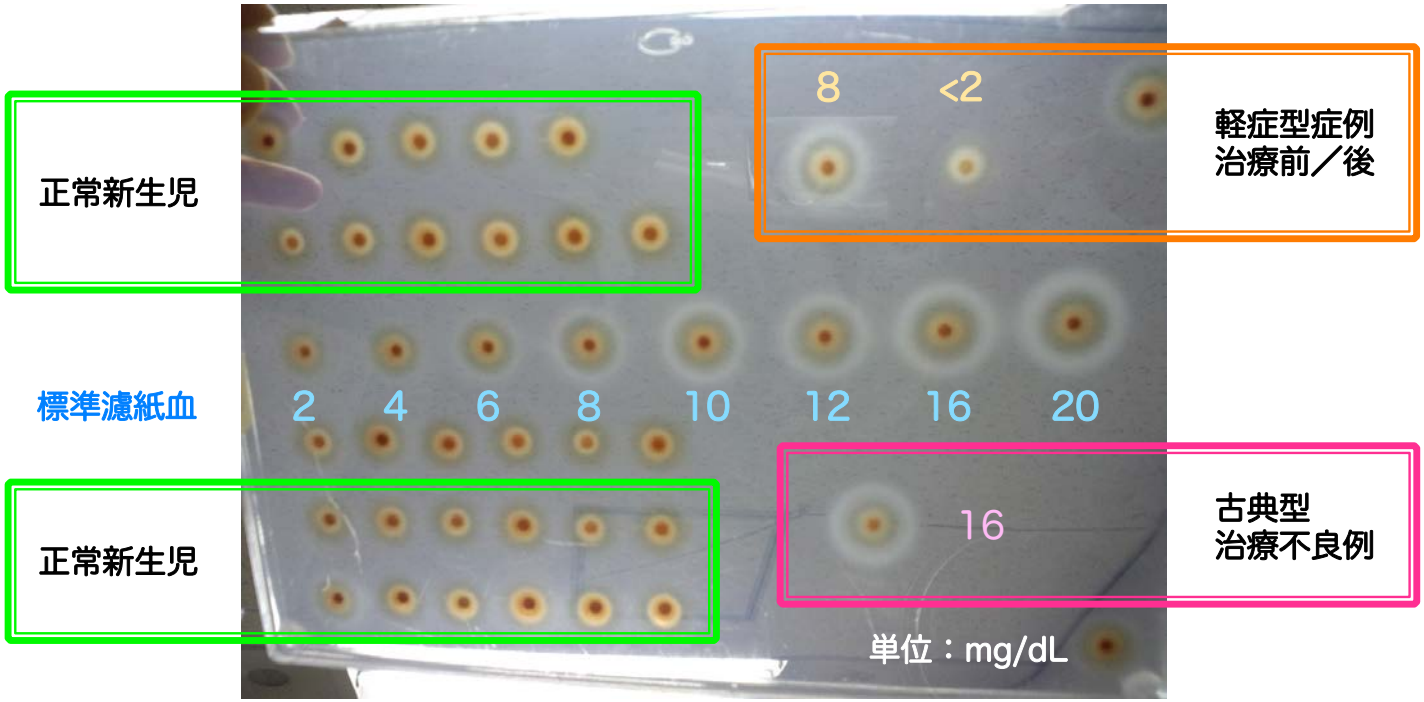
ガスリー法の原理

1961年　Dr. Robert Guthrie（米）が血中フェニルアラニンの簡易測定法を開発
（＝ガスリー法）

1．枯草菌のフェニルアラニン依存性菌株を培地で培養

2．乾燥濾紙血をパンチアウトしたディスクを培地上に静置

3．濃度既知のフェニルアラニンを含むディスクを対照として静置



4．濾紙血周囲の菌成長面積からフェニルアラニン含有濃度を判定

カラムクロマトグラフィによる化学分析

未知の混合試料
（血液・尿など）

↓

分離系　＝　ガスクロマトグラフィ (GC)
　　高速液体クロマトグラフィ (HPLC)

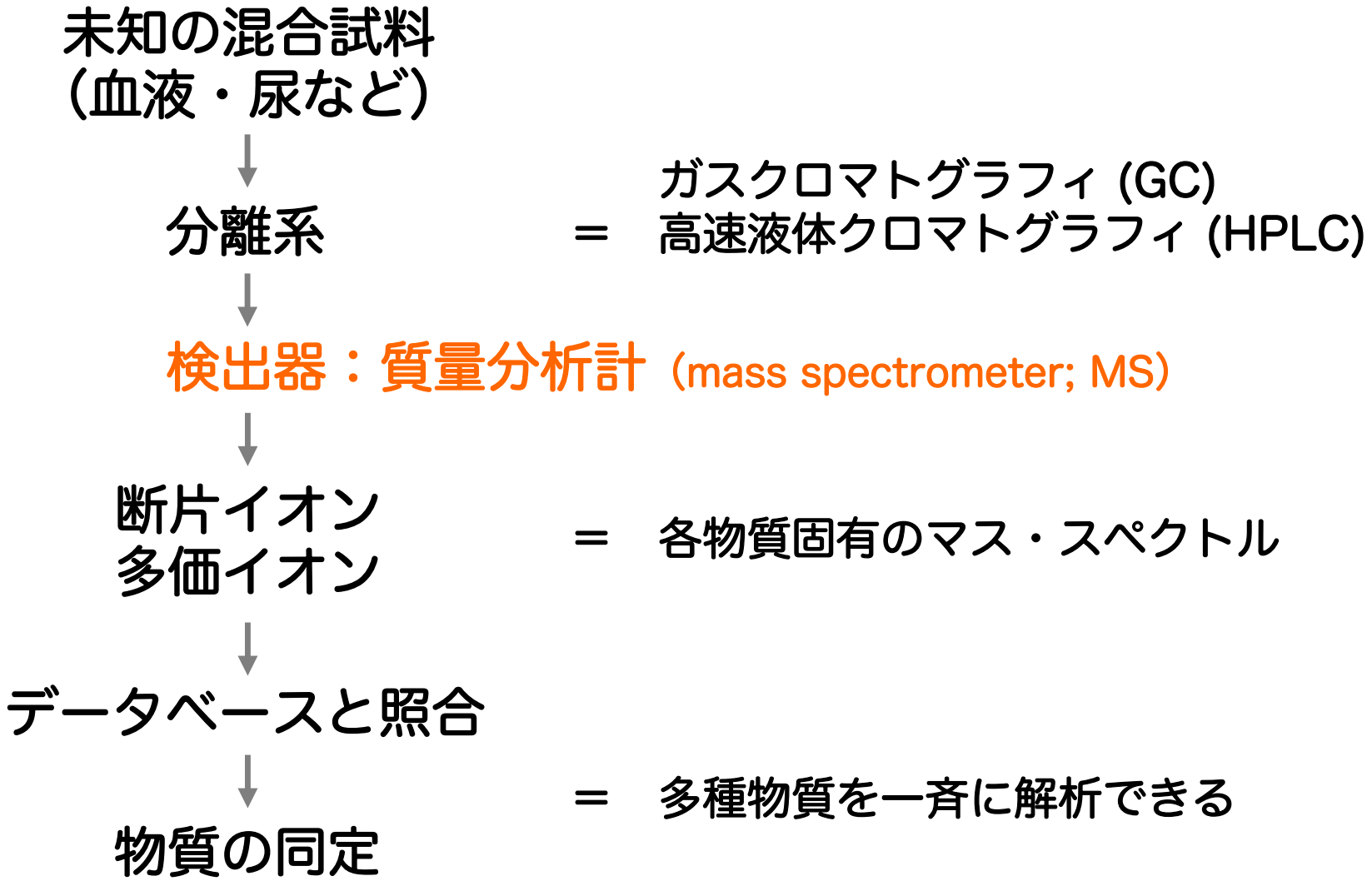
↓

検出器　＝　紫外吸光度計，蛍光光度計，etc.

↓

定性的同定は カラムからの溶出に
要した時間（＝保持時間）に依拠

カラムクロマトグラフィ＋質量分析計による化学分析



タンデムマス＝質量分析計＋質量分析計による化学分析

未知の混合試料
（血液・尿など）

↓

分離系：質量分析計

↓

検出器：質量分析計

↓

断片イオン
多価イオン

＝　各物質固有のマス・スペクトル

↓

データベースと照合

↓

物質の同定

＝　多種物質を一斉に解析できる

tandem =「直列の」

カラムクロマトグラフィに代えて
コンピュータ制御された電磁場に
よって試料成分を分離する

タンデムマス法で増加する指標アミノ酸

従来のマススクリーニング	タンデムマス新生児スクリーニング	
フェニルアラニン (Phe)	フェニルアラニン	「一次対象疾患」のスクリーニング上必須の指標項目 →すべての検査施設で測定される
メチオニン (Met)	メチオニン	
ロイシン (Leu)	ロイシン+イソロイシン (Ile)	
	バリン (Val)	
	シトルリン (Cit)	
	アルギニノコハク酸 (ASA)	「一次対象疾患」のスクリーニングで参考となる指標 ないし 「二次対象疾患」のスクリーニングに必要な指標 →採用はまちまち
	アルギニン (Arg)	
	セリン (Ser)	
	チロシン (Tyr)	

★単位の換算★

Phe (FW 165.19)
1mg/dL = 60.5 nmol/mL

Met (FW 149.21)
1mg/dL = 67.0 nmol/mL

Leu (FW 131.17)
1mg/dL = 76.2 nmol/mL

タンデムマス・スクリーニング試験研究：アミノ酸

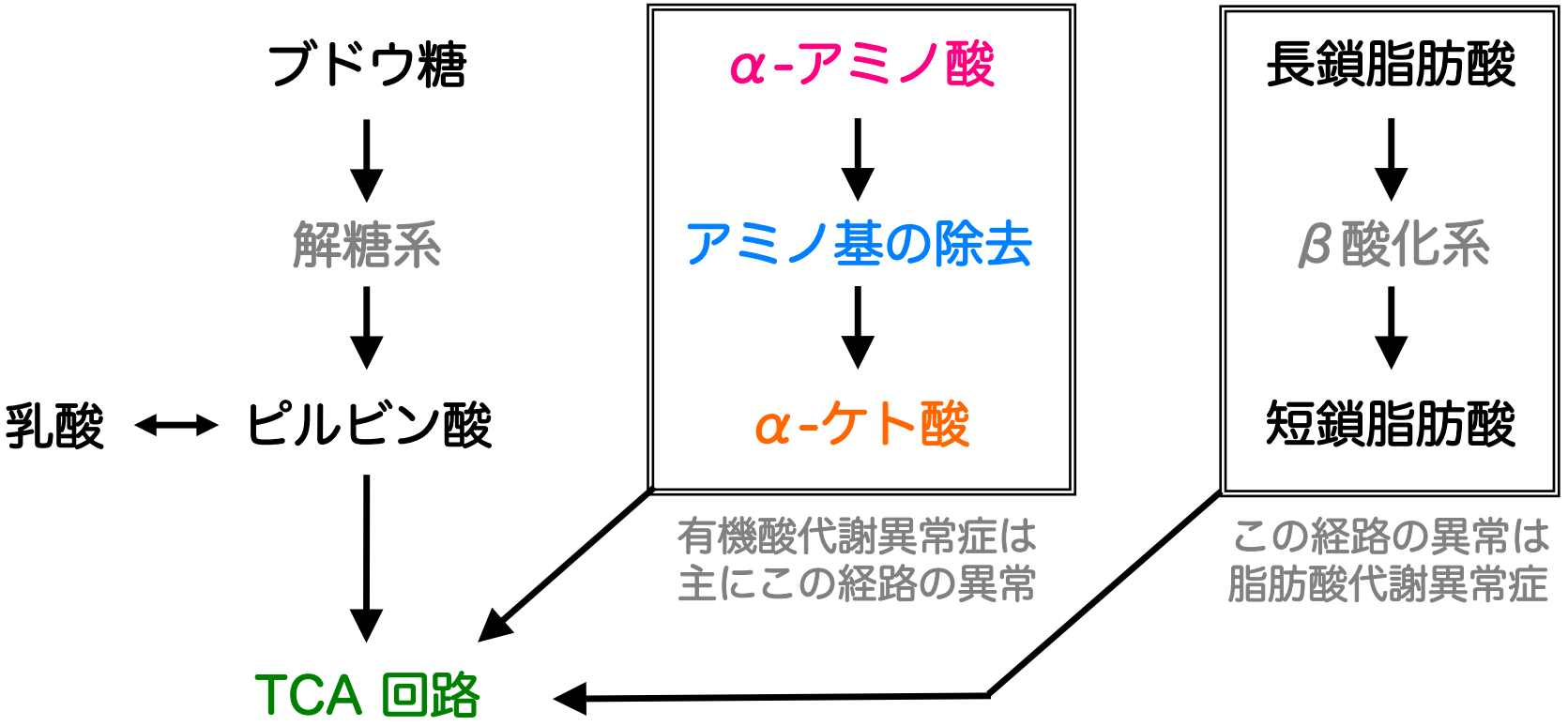
	マススクリーニング対象疾患	指標項目	発見例数
試験研究参加地域外で従来法の検査で発見された症例は含まれていない	高フェニルアラニン血症	Phe	37
	メープルシロップ尿症	BCAA	1
	ホモシスチン尿症１型	Met	3
	シトルリン血症１型	Cit	6
	アルギニノコハク酸尿症	Cit (ASA)	2
	シトリン欠損症	Cit, etc	23
	スクリーニング総数	(1997～2012)	1,949,987

山口清次：タンデムマス導入による新生児マススクリーニング体制の整備と質的向上に関する研究.
平成24年度厚生科学研究報告書, 2013.

序　論　(3)

アミノ酸代謝経路の概観

アミノ酸代謝経路の占める位置



※有機酸　＝　低級カルボン酸

ヒトの生体内で生じる有機酸で、その代謝障害が疾患として問題となるものは、
主としてアミノ酸の代謝経路における中間産物が占めている。

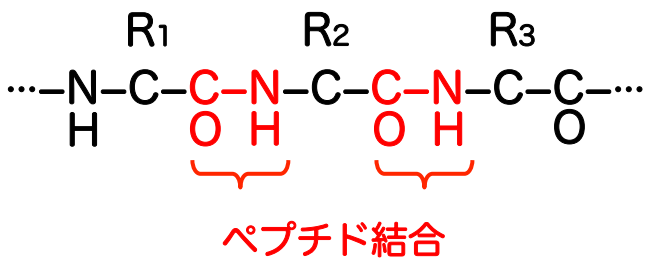
乳酸・ピルビン酸や脂肪酸は、臨床的な観点から「有機酸」とは区別して扱われる。

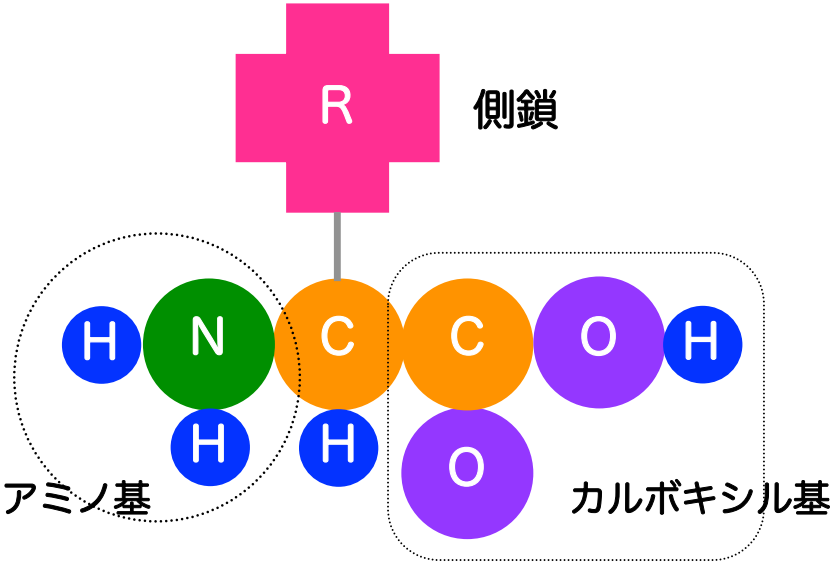
アミノ酸とアンモニア・有機酸

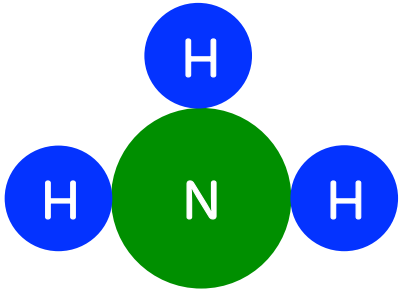
タンパク質

＝アミノ酸のアミノ基とカルボキシル基が
ペプチド結合でつながったもの。

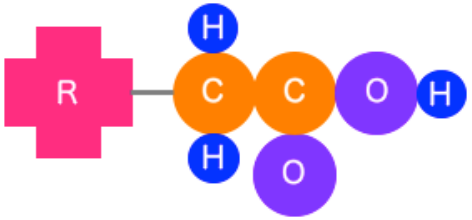
→ タンパク分解酵素が作用して
個々のアミノ酸に分解される。







アミノ酸の分解過程では
まずアミノ基がはずされ
アンモニアが発生する。



短鎖カルボン酸
（＝有機酸）

アミノ酸からアミノ基を除去する反応形式

(1) 主にα-ケトグルタル酸（→グルタミン酸），ピルビン酸（→アラニン）へアミノ基を転移するもの：

グルタミン酸，アラニン，アスパラギン酸，
バリン，ロイシン，イソロイシン，チロシン（←フェニルアラニン）
システイン（←シスタチオニン←ホモシステイン←メチオニン）
α-アミノアジピン酸（←リジン・ヒドロキシリジンのα-アミノ基）
β-アラニン，β-アミノイソ酪酸，γ-アミノ酪酸
α-アミノ酪酸？（※ラットでの記載あり）

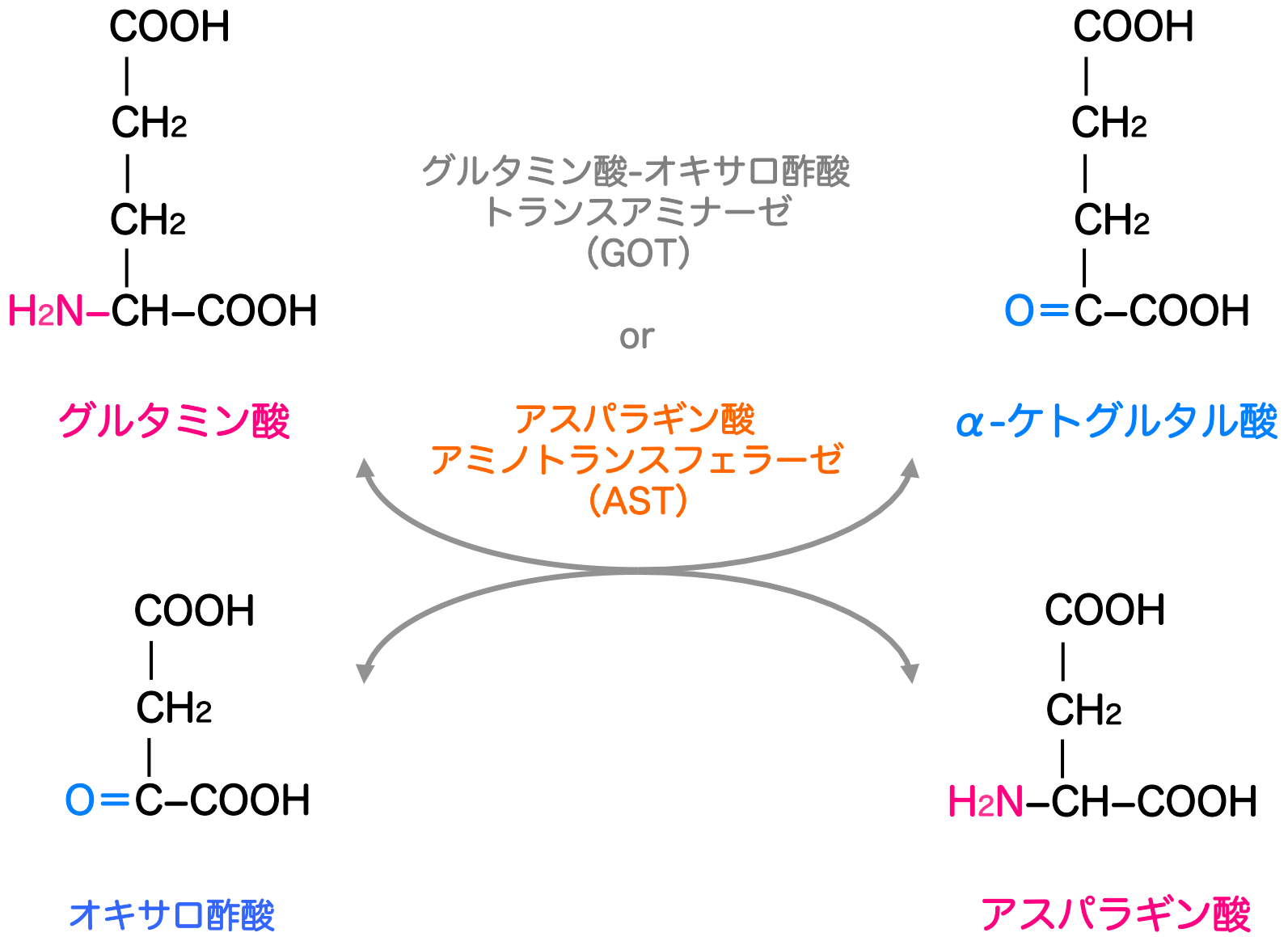
(2) 脱アミノされて遊離のアンモニアを生じるもの：

グルタミン酸，グルタミンのアミドN，アスパラギンのアミドN
トリプトファンの芳香環N，ヒスチジンのα-アミノ基
セリン（←3-ホスホセリン），グリシン（←サルコシン・セリン・スレオニン）

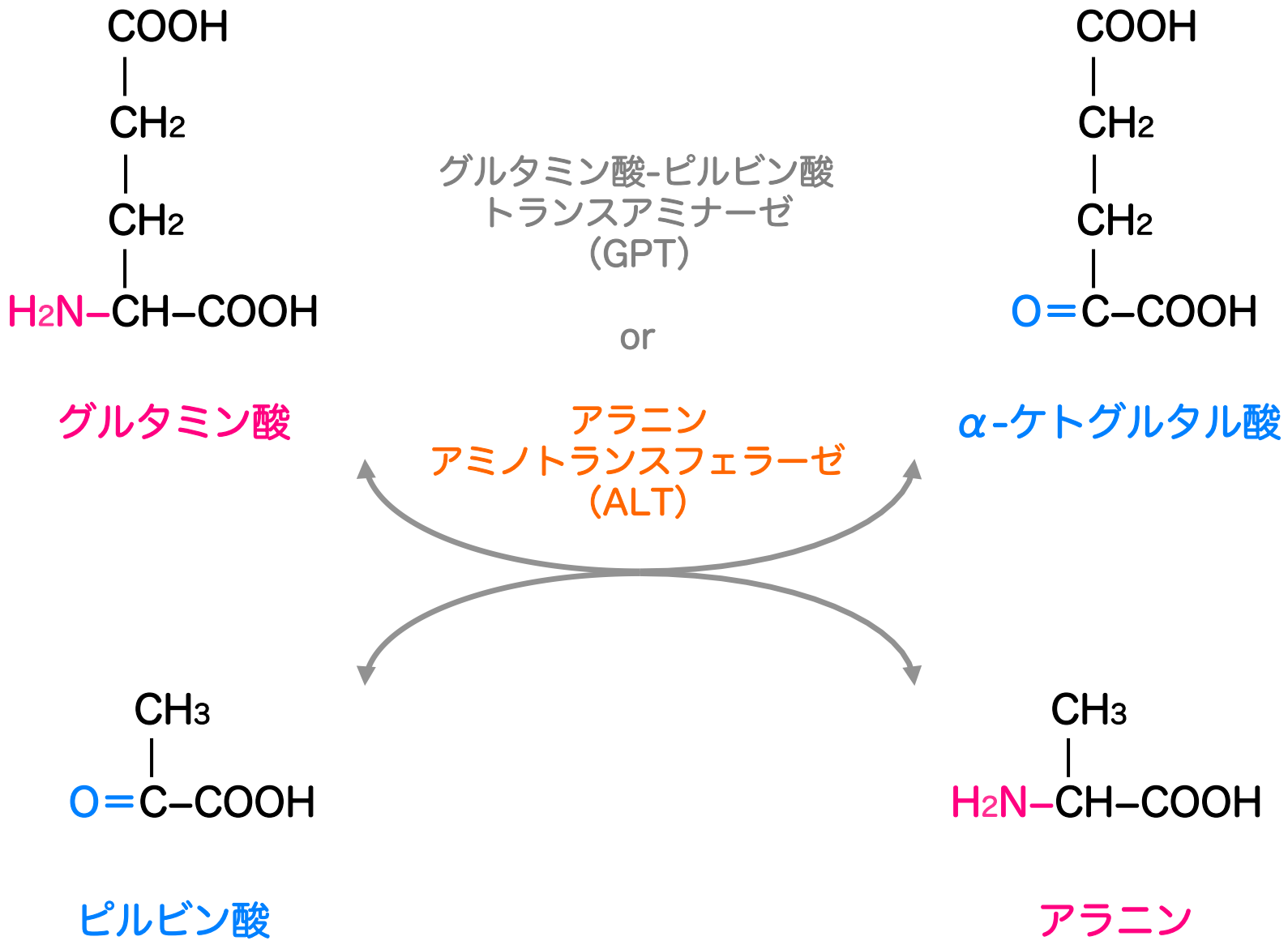
(3) 構造変化によってグルタミン酸／α-ケトグルタル酸，アラニン／ピルビン酸を生じるもの：

トリプトファン，プロリン，ヒドロキシプロリン，ヒスチジンの芳香環N
リジンの側鎖N（※α-KGと縮合→中間体を形成→グルタミン酸が解離）
オルニチン（←アルギニン←シトルリン）
（※側鎖アミノ基が転移反応で除かれグルタミン酸を生じる。）

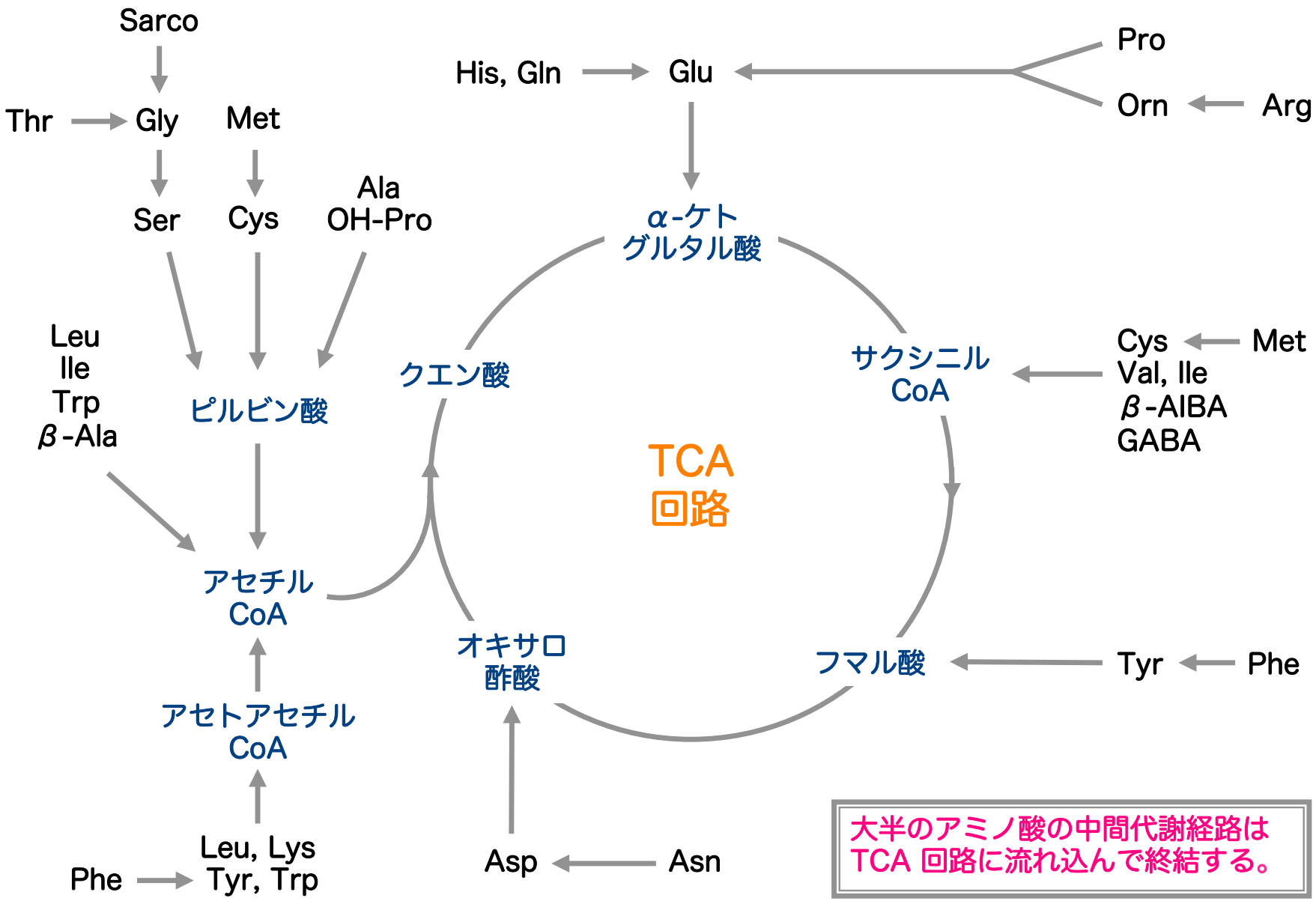
アミノ基転移反応


COOH
CH2
CH2
H2N–CH–COOH
グルタミン酸
グルタミン酸-オキサロ酢酸
トランスアミナーゼ
(GOT)
or
アスパラギン酸
アミノトランスフェラーゼ
(AST)
COOH
CH2
CH2
O=C–COOH
α-ケトグルタル酸
COOH
CH2
O=C–COOH
オキサロ酢酸
COOH
CH2
H2N–CH–COOH
アスパラギン酸

アミノ基転移反応


COOH
CH2
CH2
H2N–CH–COOH
グルタミン酸
グルタミン酸-ピルビン酸
トランスアミナーゼ
(GPT)
or
アラニン
アミノトランスフェラーゼ
(ALT)
COOH
CH2
CH2
O=C–COOH
α-ケトグルタル酸
CH3
O=C–COOH
ピルビン酸
CH3
H2N–CH–COOH
アラニン

アミノ酸の炭素骨格の代謝



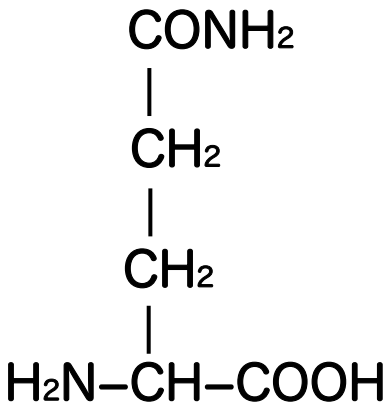
側鎖にカルボン酸／アミドを有するアミノ酸 & アラニン

グルタミン酸
グルタミン

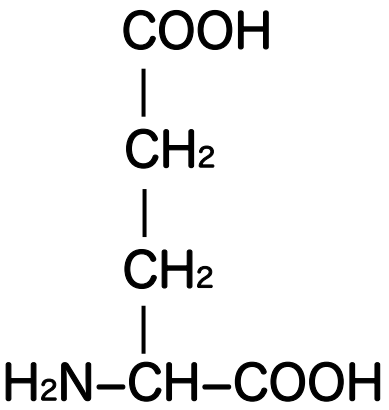
アスパラギン酸
アスパラギン

（α-アミノアジピン酸）

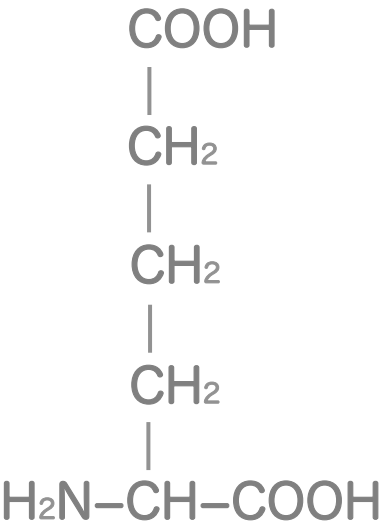
アラニン



Glutamine

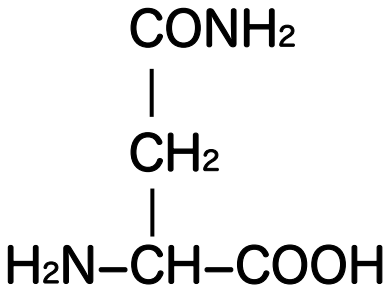


Glutamic acid

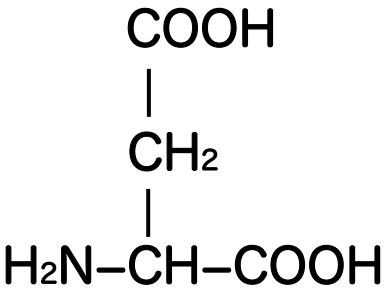


α-Aminoadipic acid

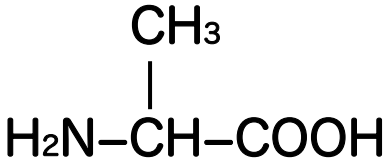
これらのアミノ酸は、生体の窒素処理で中心的な役割を果たしている。



Asparagine



Aspartic acid



Alanine

生体内でのアミノ窒素・アンモニアの動態

◎骨格筋など末梢組織で異化されるアミノ酸は、以下のいずれかでアミノ基を除去される。

(1)アミノトランスフェラーゼによって主にグルタミン酸・アラニンへアミノ基を転移する。

(2) 構造変化によってグルタミン酸・アラニンを生じる。

(3) 脱アミノされて遊離のアンモニアを生じる。

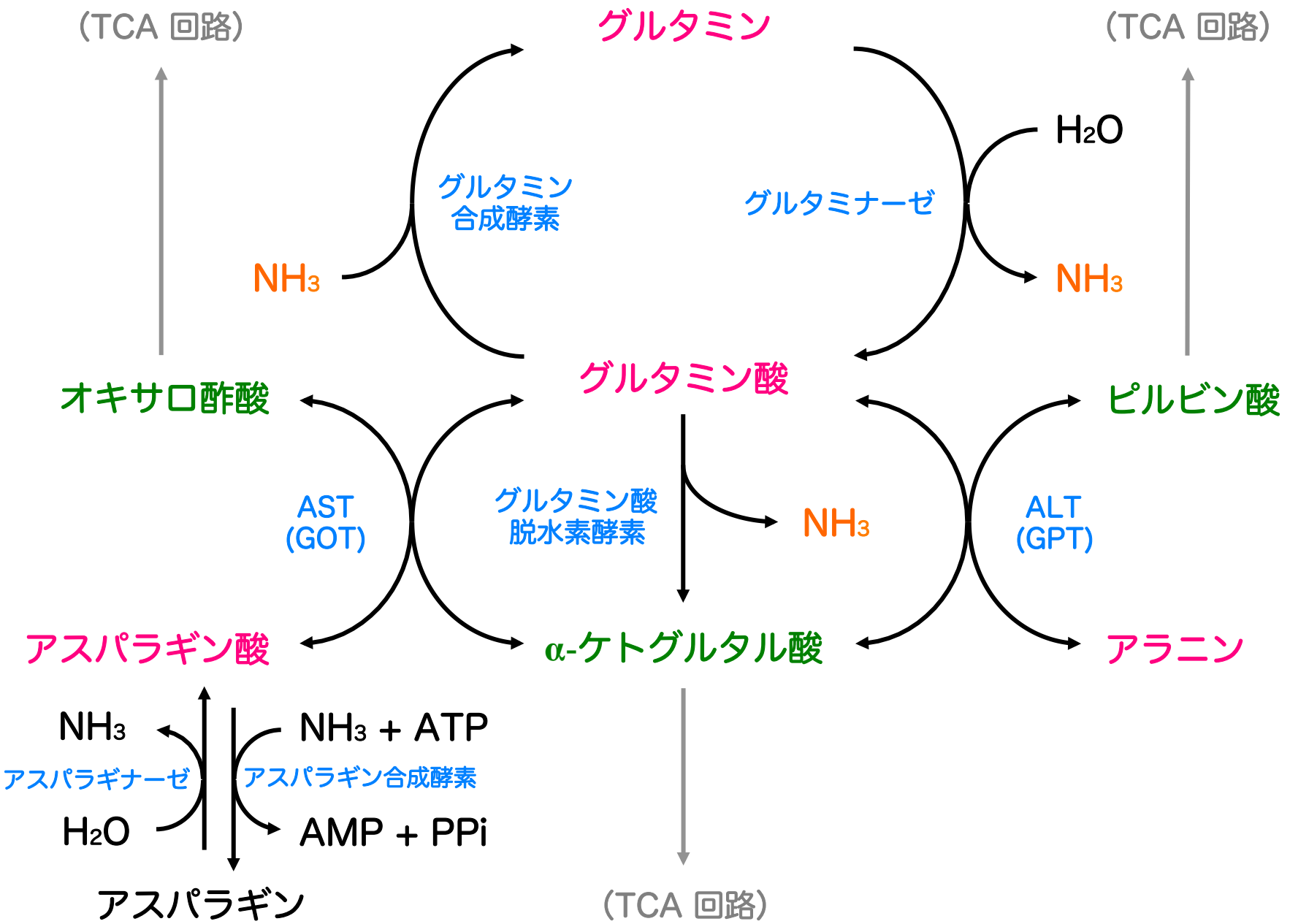
◎アンモニアの大部分はグルタミン酸にアミド結合してグルタミンとなる。

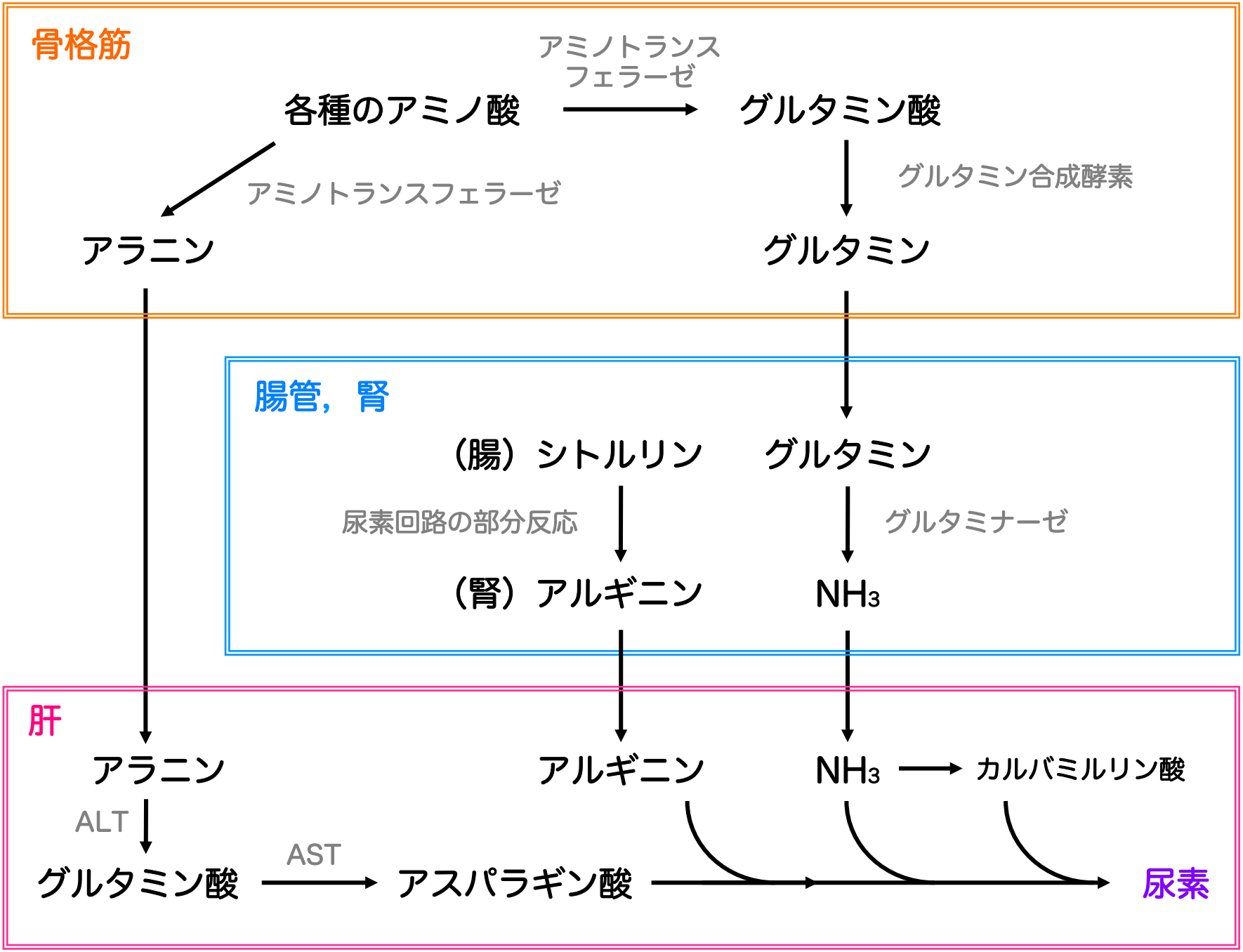
◎グルタミン・アラニンは肝へ運ばれて尿素回路に入る。

◎尿素の2個の窒素の由来：

(1) アラニン→グルタミン酸から生じたアスパラギン酸のアミノ窒素がシトルリンと縮合して捉えられる。

(2) グルタミンのアミド窒素の除去反応や、その他のアミノ酸の脱アミノ反応で生じる遊離アンモニアがカルバミルリン酸となった後、オルニチンと縮合して捉えられる。


(TCA 回路)
グルタミン
(TCA 回路)
グルタミン
合成酵素
NH3
グルタミナーゼ
H2O
NH3
オキサロ酢酸
グルタミン酸
ピルビン酸
AST
(GOT)
グルタミン酸
脱水素酵素
NH3
ALT
(GPT)
アスパラギン酸
α-ケトグルタル酸
アラニン
NH3
NH3 + ATP
アスパラギナーゼ
アスパラギン合成酵素
H2O
AMP + PPi
アスパラギン
(TCA 回路)


骨格筋
アミノトランス
フェラーゼ
各種のアミノ酸
グルタミン酸
アミノトランスフェラーゼ
グルタミン合成酵素
アラニン
グルタミン
腸管，腎
（腸）シトルリン
グルタミン
尿素回路の部分反応
グルタミナーゼ
（腎）アルギニン
NH3
肝
アラニン
アルギニン
NH3
カルバミルリン酸
ALT
AST
グルタミン酸
アスパラギン酸
尿素

このグループのアミノ酸の異常

おそらくその影響の重大性から、
これらのアミノ酸の生成・異化に関する酵素欠損症は知られていない。

グルタミン

各種の原因による高アンモニア血症に相関して増加する。
→異常高値の基準：尿素回路異常症の治療目標に鑑み ＞ 800μM 程度
グルタミン酸・アラニンの増加を伴うこともある。

アスパラギン酸

シトルリン血症１型　および
シトルリン生成が低下する尿素回路異常症　にて血中濃度が増加する。

アラニン

ALT（GPT）によりピルビン酸と相互転換される。

高乳酸・ピルビン酸血症では、ピルビン酸からのアラニン生成が増加する。
→異常高値の基準：アラニン ＞ 450μM，アラニン/リジン比 ＞ 3

ケトン性低血糖症例で血中アラニン低値が見られた場合：
グルコース-アラニン回路の機能不全（糖新生基質の供給低下）が考えられる。

尿素回路で窒素の担体となるアミノ酸

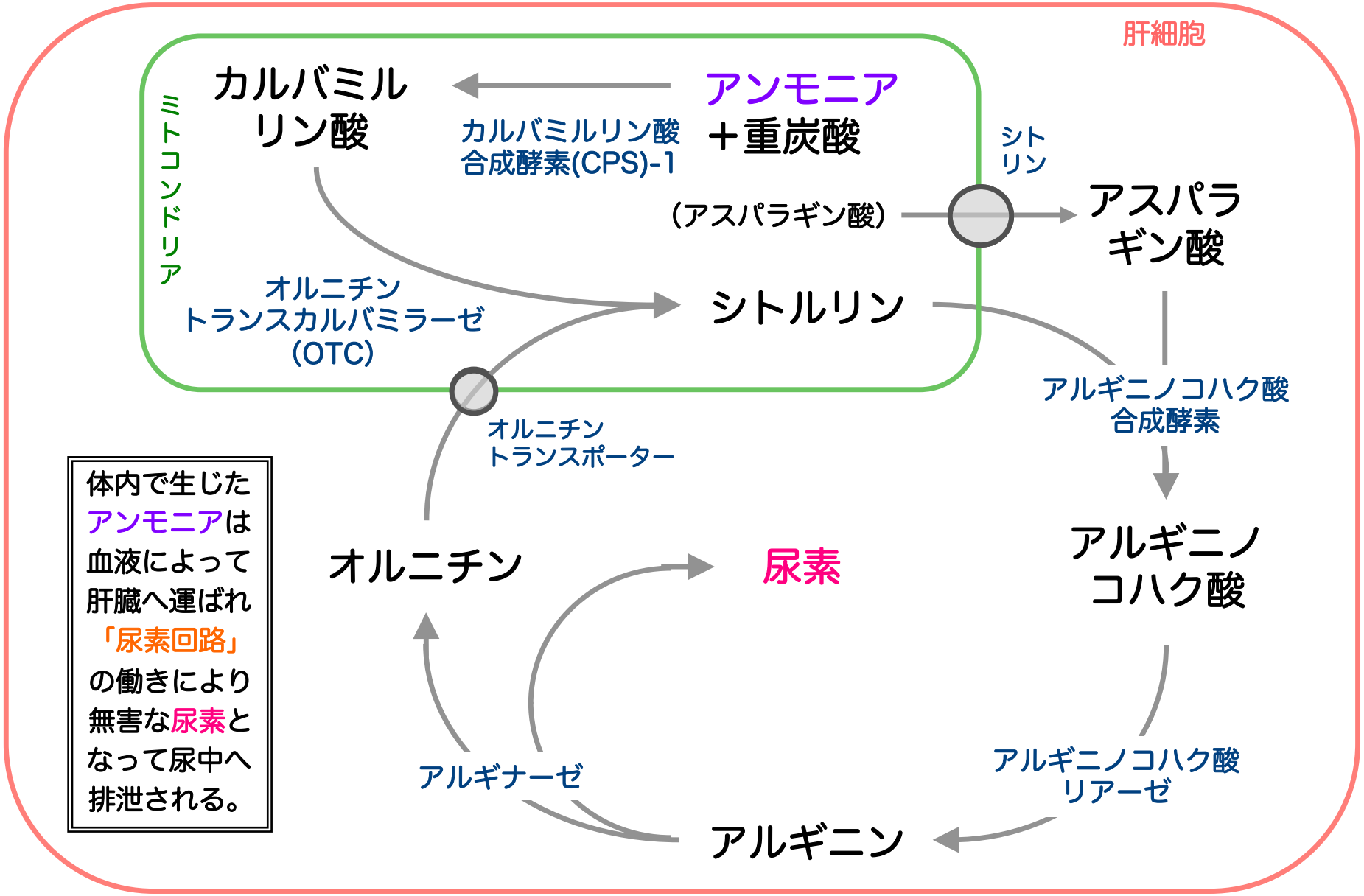
オルニチン

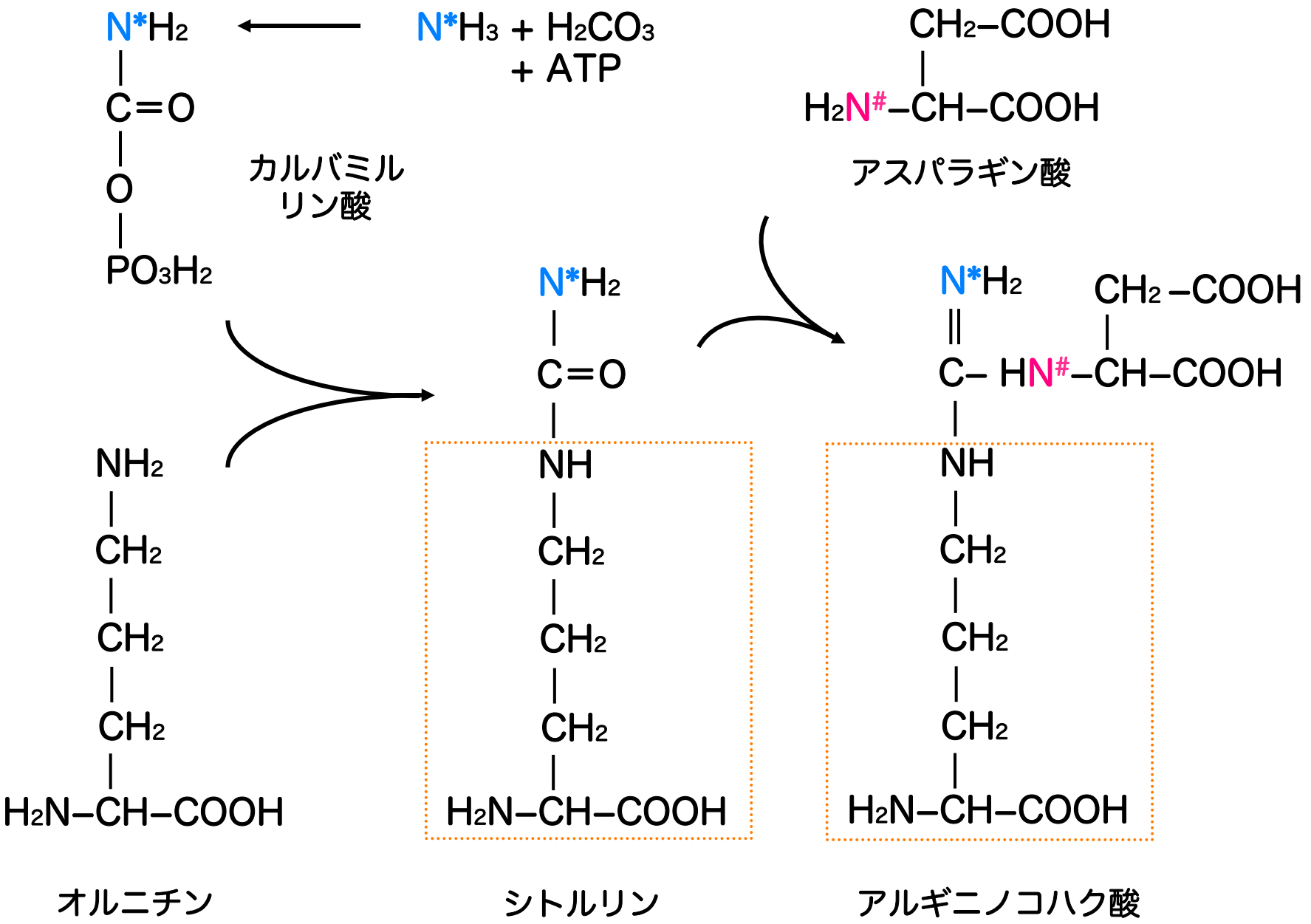
シトルリン

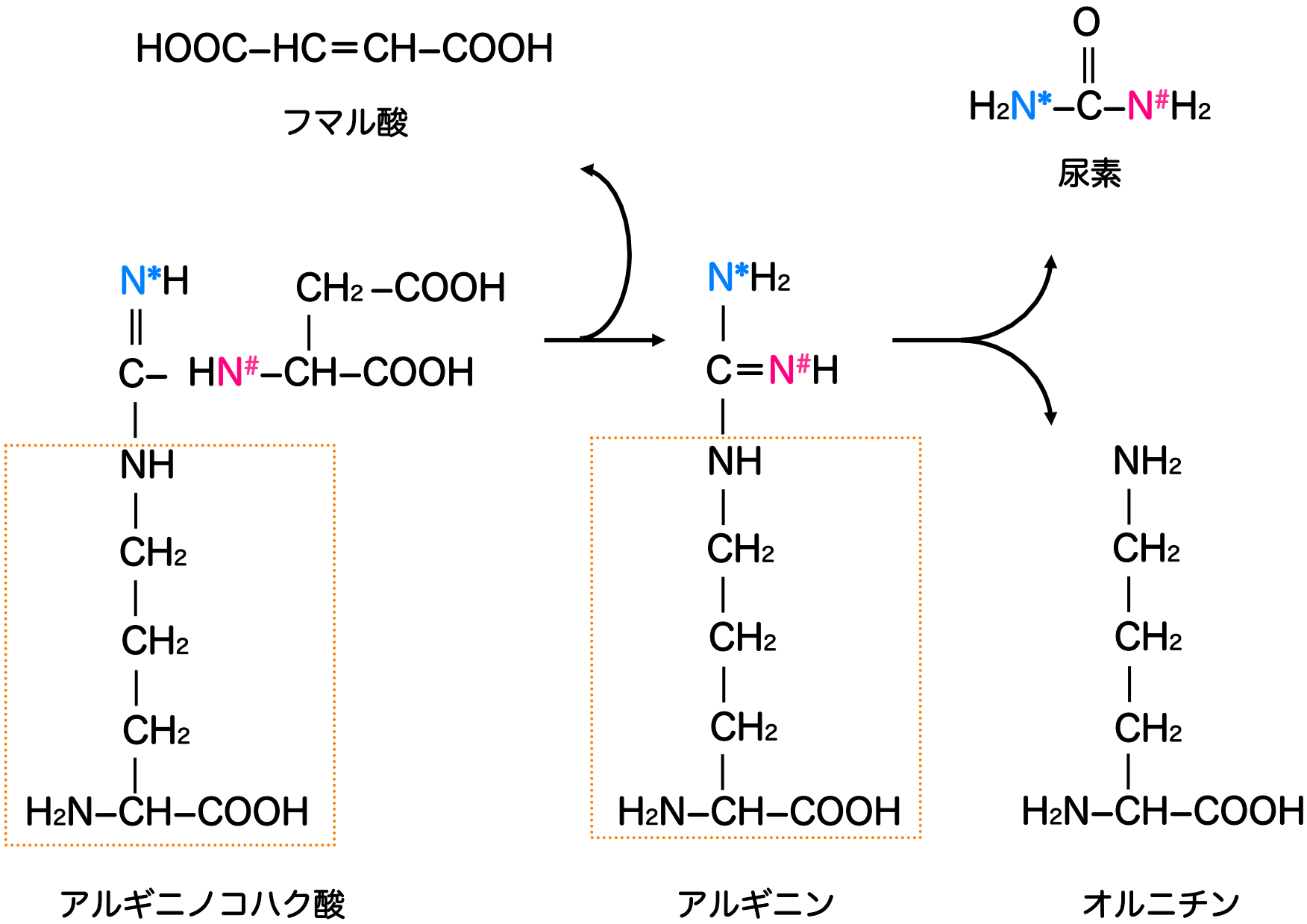
アルギニン

（アルギニノコハク酸）

尿素回路によるアンモニアの解毒

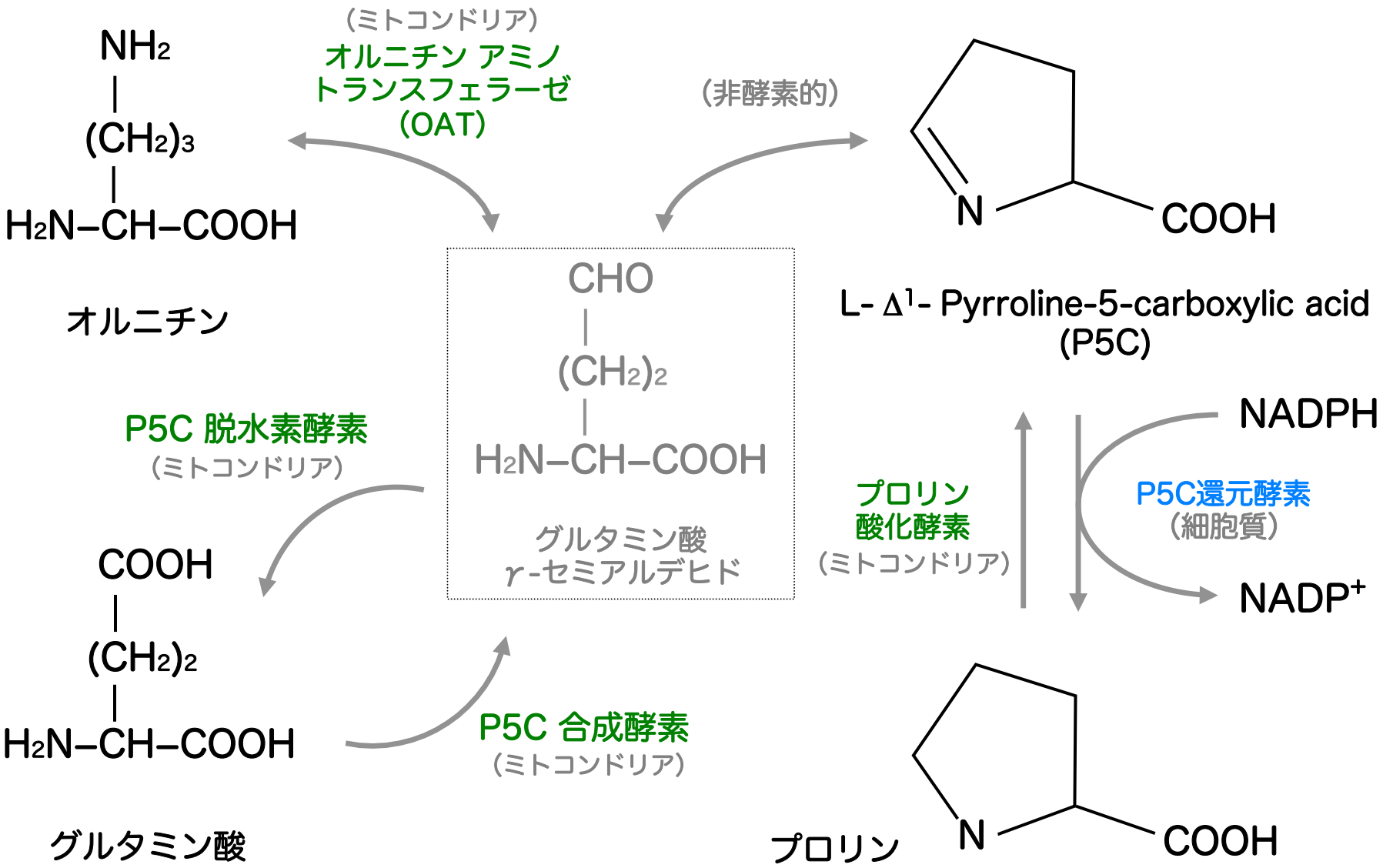



N*H2
C=O
O
PO3H2
N*H3 + H2CO3
+ ATP
カルバミル
リン酸
CH2–COOH
H2N#–CH–COOH
アスパラギン酸
NH2
CH2
CH2
CH2
H2N–CH–COOH
オルニチン
N*H2
C=O
NH
CH2
CH2
CH2
H2N–CH–COOH
シトルリン
N*H2
C– HN#–CH–COOH
CH2 –COOH
NH
CH2
CH2
CH2
H2N–CH–COOH
アルギニノコハク酸


HOOC–HC=CH–COOH
フマル酸
O
H2N*–C–N#H2
尿素
N*H
CH2–COOH
C– HN#–CH–COOH
NH
CH2
CH2
CH2
H2N–CH–COOH
アルギニノコハク酸
N*H2
C=N#H
NH
CH2
CH2
CH2
H2N–CH–COOH
アルギニン
NH2
CH2
CH2
CH2
H2N–CH–COOH
オルニチン

尿素回路の担体アミノ酸の合成と異化

オルニチンは OAT の作用を介してグルタミン酸と相互に変換できる。



高アンモニア血症の鑑別診断

1）まず　血液ガス分析，血糖値，尿中ケトン体　を確認：

強い代謝性アシドーシス（＋ケトーシス）を伴う場合：

有機酸血症による二次性高アンモニア血症の可能性（メチルマロン酸血症など）

→　GC/MS による尿中有機酸分析が必須　※タンデムマスも有用

低ケトン性低血糖（＋中等度までの代謝性アシドーシス）を伴う場合：

脂肪酸β酸化障害による二次性高アンモニア血症の可能性（MCAD 欠損症など）

→　タンデムマスによる血中アシルカルニチン分析が必須

2）これらの異常所見が乏しい（～アルカローシスを伴う）場合：

尿素回路異常症（＋いくつかのアミノ酸代謝異常症）の可能性（OTC 欠損症など）

→　血漿・尿中アミノ酸分析が必須　※タンデムマスも有用

3）先天代謝異常以外の原因の可能性も考慮：

重症肝障害，門脈-大循環シャント，尿毒症，etc.

有機酸・脂肪酸代謝異常症と高アンモニア血症

分枝鎖アミノ酸・脂肪酸の代謝障害

↓

ミトコンドリア内に アシル CoA が蓄積

↓

遊離 CoA / アシル CoA 比が低下

↓

ミトコンドリア内の 遊離 CoA を増加させる反応が亢進

アシル CoA ＋ カルニチン	カルニチン アシルトランスフェラーゼ →	アシルカルニチン ＋ CoA
アセチル CoA ＋ カルニチン	カルニチン アセチルトランスフェラーゼ →	アセチルカルニチン ＋ CoA
アシル CoA ＋ グリシン	グリシン N-アシラーゼ →	アシルグリシン ＋ CoA

有機酸・脂肪酸代謝異常症と高アンモニア血症

↓

ミトコンドリア内の 遊離 CoA を増加させる反応が亢進

↓

アセチル CoA からの 遊離 CoA 供給が相対的に高くなると

ミトコンドリア内のアセチル CoA が減少

↓

N-アセチルグルタミン酸合成酵素の反応が低下

（グルタミン酸 ＋ アセチル CoA → N-アセチルグルタミン酸）

↓

N-アセチルグルタミン酸は尿素回路の酵素 CPS-1 の活性化因子であるため

その減少によって尿素回路全体の反応が減弱

↓

高アンモニア血症が出現

尿素回路および関連経路の障害と生化学所見

指標アミノ酸	疾　患	その他の生化学所見
シトルリン↓	カルバミルリン酸合成酵素 (CPS) -1 欠損症	
	N-アセチルグルタミン酸合成酵素 (NAGS) 欠損症	
	オルニチントランスカルバミラーゼ (OTC) 欠損症	尿）オロット酸・ウラシル↑
シトルリン↑	シトルリン血症１型 （アルギニノコハク酸合成酵素欠損症）	
	シトリン異常症 （NICCD／シトルリン血症２型）	Cit/Ser, Phe, Met, Arg, Tyr, ガラクトース　などが 様々な組み合わせで増加
	アルギニノコハク酸尿症 （アルギニノコハク酸リアーゼ欠損症）	アルギニノコハク酸↑ 血）タンデムマス分析 尿）有機酸分析
アルギニン↑	アルギニン血症（アルギナーゼ欠損症）	オルニチン↓
オルニチン↑	高オルニチン血症–高アンモニア血症– 高ホモシトルリン尿症（HHH）症候群 （ミトコンドリアへのオルニチン転送障害）	尿）ホモシトルリン↑ ※OTC の作用で リジンに カルバミルリン酸が縮合
	脳回転状脈絡網膜萎縮症 （オルニチンアミノトランスフェラーゼ欠損症）	※アンモニアは正常

尿素回路異常症

この群の疾患は，高アンモニア血症による中枢神経障害を主体とする症状を呈する。

高アンモニア血症→脳浮腫→脳圧亢進→中枢神経障害

これは、グルタミン酸＋アンモニア→グルタミン　の反応が進む結果、主にアストロサイトの細胞内浸透圧が上昇して、細胞が膨化するためと考えられている。

臨床症状：

新生児期発症	＝	哺乳不良，過呼吸，けいれん，傾眠，昏睡
乳児～小児期	＝	嘔吐症，発育障害，発達遅滞，急性脳症
成人期	＝	慢性の神経学的・精神医学的症状，急性脳症

オルニチントランスカルバミラーゼ（OTC）欠損症

最も頻度の高い尿素回路異常症（約1/80,000人）。

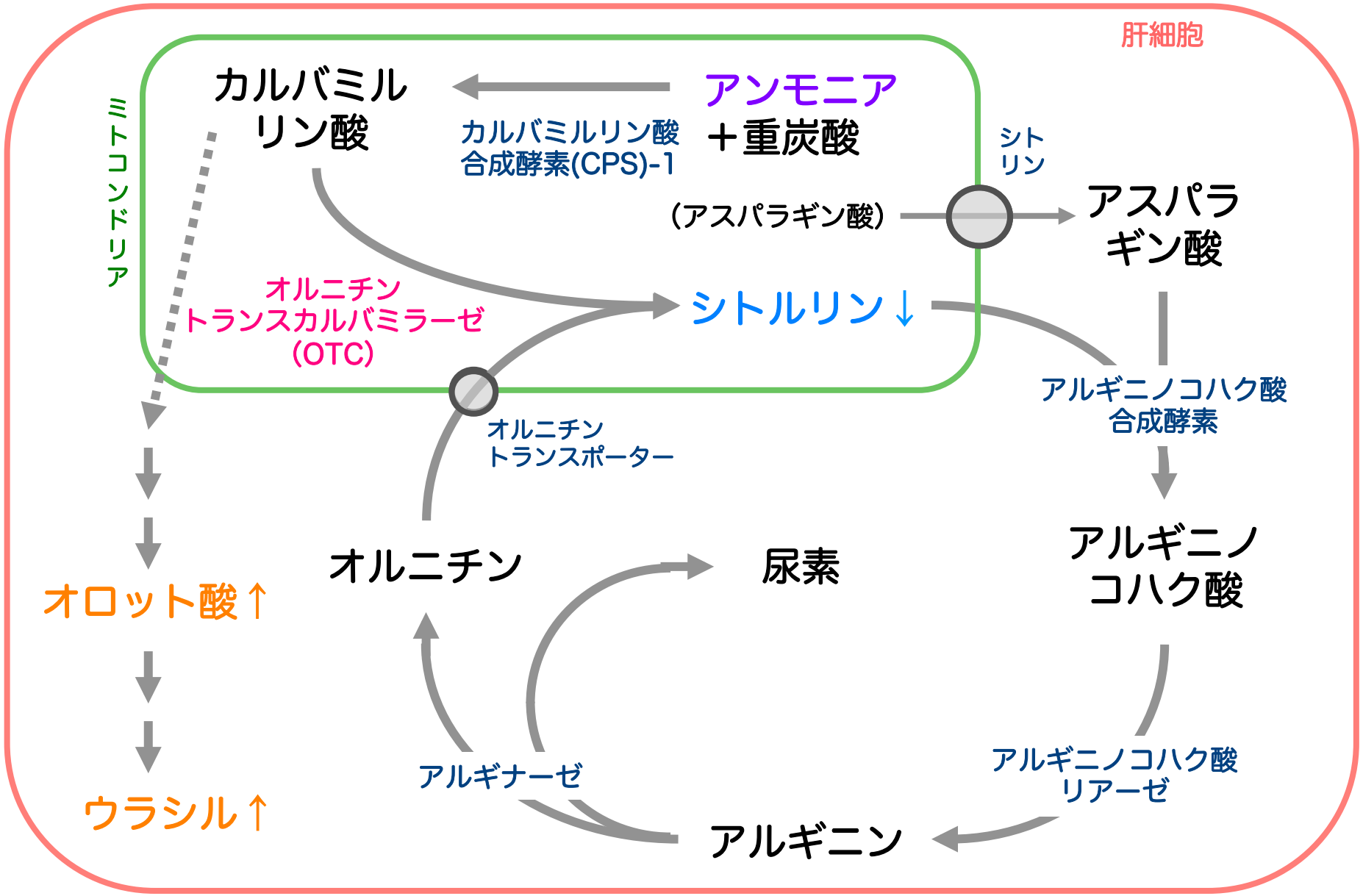
X染色体連鎖遺伝性疾患だが、孤発例も多い。

古典型：　新生児期発症（ヘミ男児）
高アンモニア血症による脳症
→死亡・後遺症例が多い。

遅発型：　生後１か月以降の発症
嘔吐発作・発達遅延・精神症状・行動異常など。

※急性脳症による死亡の危険が常に存在し、
ヘテロ女性例も安全ではない。

OTC 欠損症における代謝障害



尿素回路異常症の治療法

急性期　＝ブドウ糖輸液による体タンパク異化の抑制・タンパク摂取中止

シトルリン・アルギニン投与　→　尿素回路反応の促進

安息香酸・フェニル酪酸投与　→　代替経路からのアンモニア排泄

カルニチン投与

血液浄化療法　→　時機を逸したら致死的となる。

維持療法＝タンパク制限食，必須アミノ酸製剤投与

シトルリン・アルギニン・安息香酸・フェニル酪酸投与

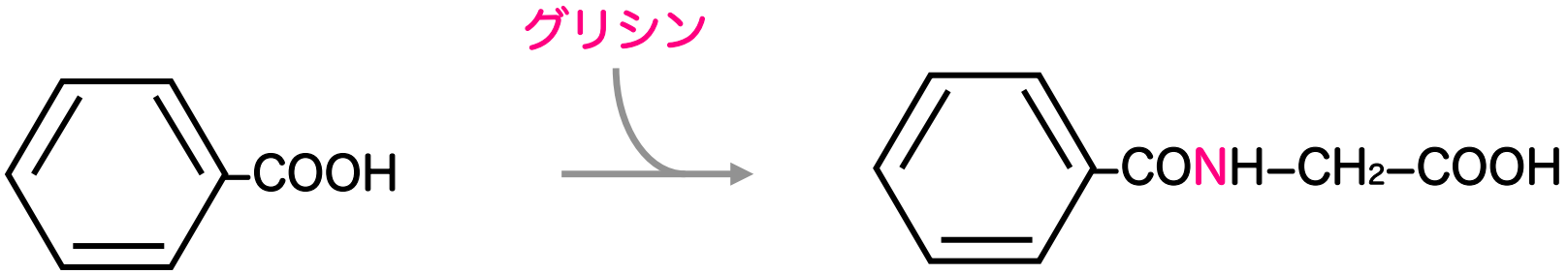
カルニチン投与

根治的治療として肝移植を考慮

特に維持療法期の管理指標として
血中グルタミン濃度の測定が有用：

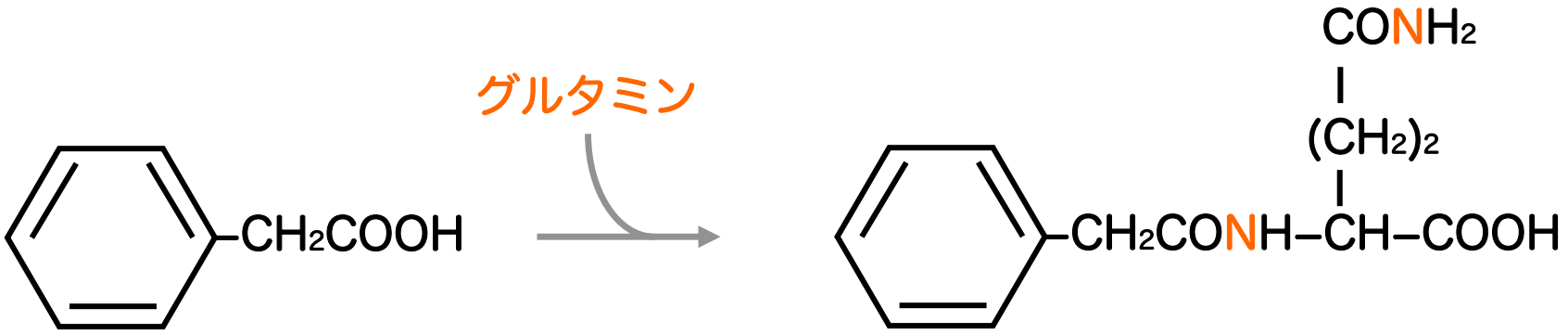
ワンポイントのアンモニア濃度が
正常値でも、慢性的な抑制不良が
あれば、グルタミンは高値を示す。
（目標値 800～1,000μM 程度）

アンモニアの代替排泄経路



安息香酸　　馬尿酸

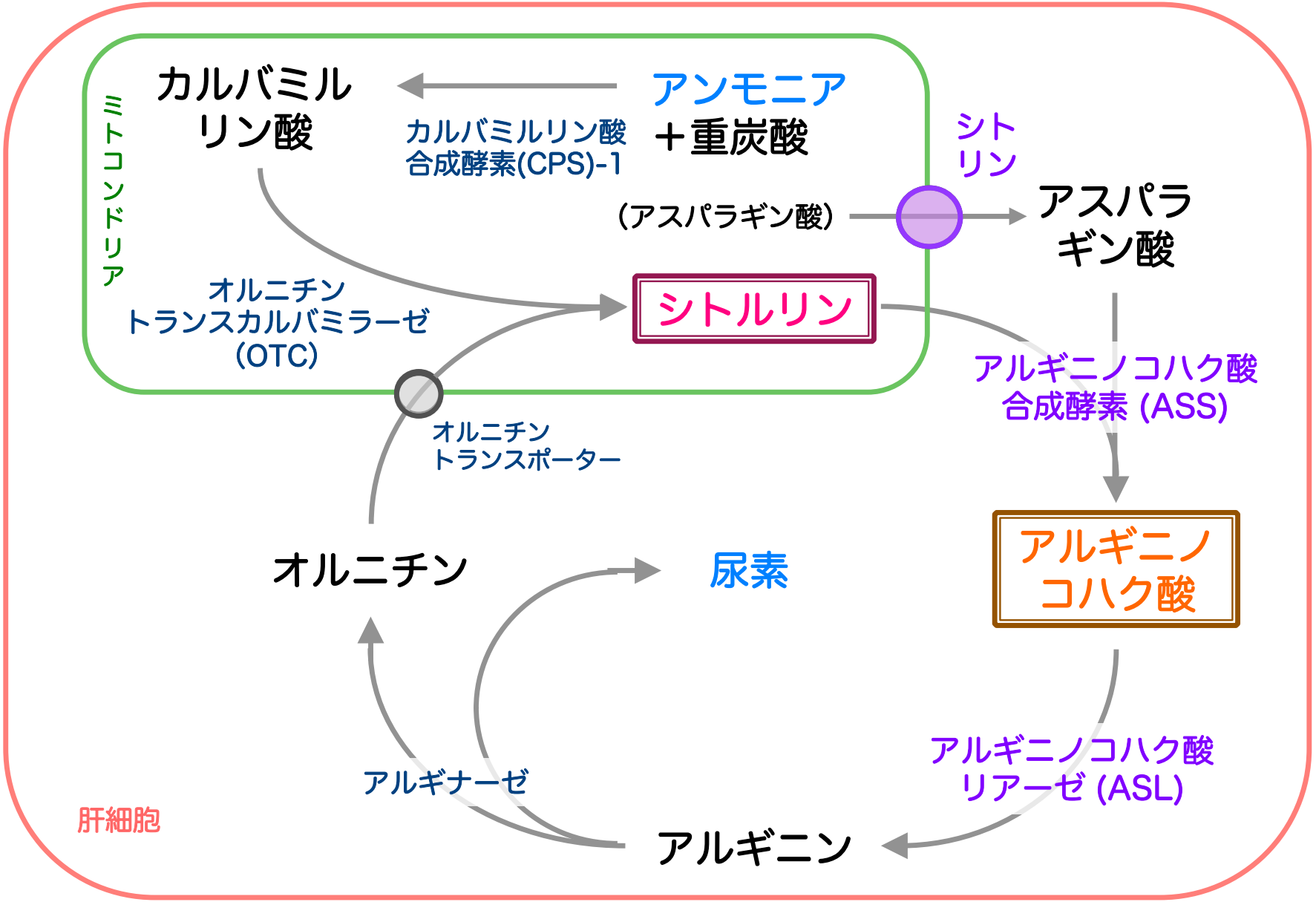
薬品添加物として入手が容易であり、広く使用されている。



フェニル酢酸　　フェニルアセチルグルタミン

フェニル酪酸は体内でβ酸化を受けてフェニル酢酸となり、グルタミンと結合する。
安息香酸より効果が高いが、覚醒剤の原料になることや、異臭が強く服用しづらい、などの使いにくさがある。

濾紙血シトルリン高値で見つかる尿素回路異常症



シトルリン血症の病型分類

病型	シトルリン血症 １型	シトルリン血症 ２型	新生児肝内胆汁うっ滞 （NICCD）
発症年齢	新生児～小児期	思春期～成人期	新生児期
病因	アルギニノコハク酸 合成酵素（ASS）	シトリン	シトリン
ASS活性	全身性に低下	肝臓特異的に低下	肝臓特異的に低下
発症頻度	1/600,000	1/100,000	?
臨床像	哺乳開始とともに 高アンモニア血症 が出現 ↓ 哺乳不良，嘔吐，嗜眠	豆類の偏食，脂肪肝 意識障害，異常行動 ↓ 致死的肝性脳症	胆汁うっ滞 遷延性黄疸 脂肪肝

シトリン欠損症の自然歴

新生児期 0y	幼小児期 1y～10y		思春期～成人期 10y～80y
NICCD	適応・代償期		CTLN2
体重増加不良	特異な偏食傾向が出現 ↓		意識障害 ↓
遷延性黄疸 肝内胆汁うっ滞 脂肪肝 低タンパク血症 凝固能低下	タンパク（特に大豆） 脂質 糖質	◎ ○ ×	高アンモニア血症 高シトルリン血症
多種アミノ酸血症 Cit, Thr, Met, Phe, Tyr, etc.	細胞質での Asp 欠乏を代償するため、特に豆類を多量に摂取するものと考えられている。		＊高濃度グルコース輸液＋浸透圧利尿剤（グリセロール＋果糖）の投与で致死的となる。
高ガラクトース血症	糖質は細胞質内の NADH を増加させ、体調悪化をもたらす。		脂肪肝 肝癌 膵炎
低血糖症	代償期の低血糖症も少なくないことが明らかとなりつつある。		

シトリン異常症における特異なアミノ酸異常

NICCD では

シトルリン，メチオニン，スレオニン（スレオニン/セリン比)
アルギニン，リジン，チロシン，フェニルアラニン

の上昇が 様々な組み合わせ で 一過性 に現れる。

↓

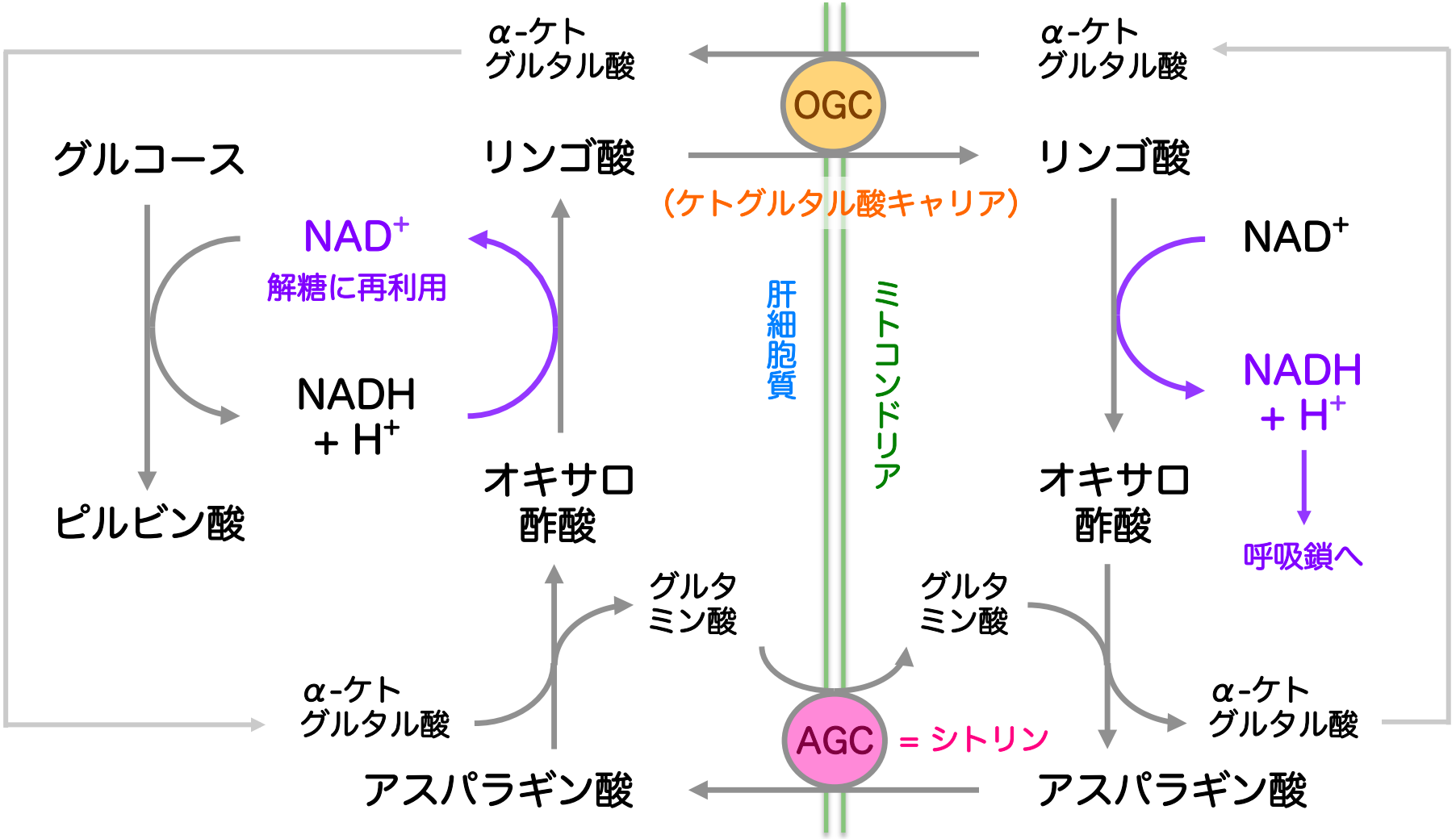
AGC 機能低下状態に、授乳（特に人工乳）による高タンパク負荷が加わることで出現するものと推測されている。

ほとんどの場合、生後６か月頃には改善し、１歳までに正常化する。

※シトルリン，アルギニン，スレオニン/セリン比 の上昇は、
シトルリン血症２型の症例でも観察されてきた所見である。

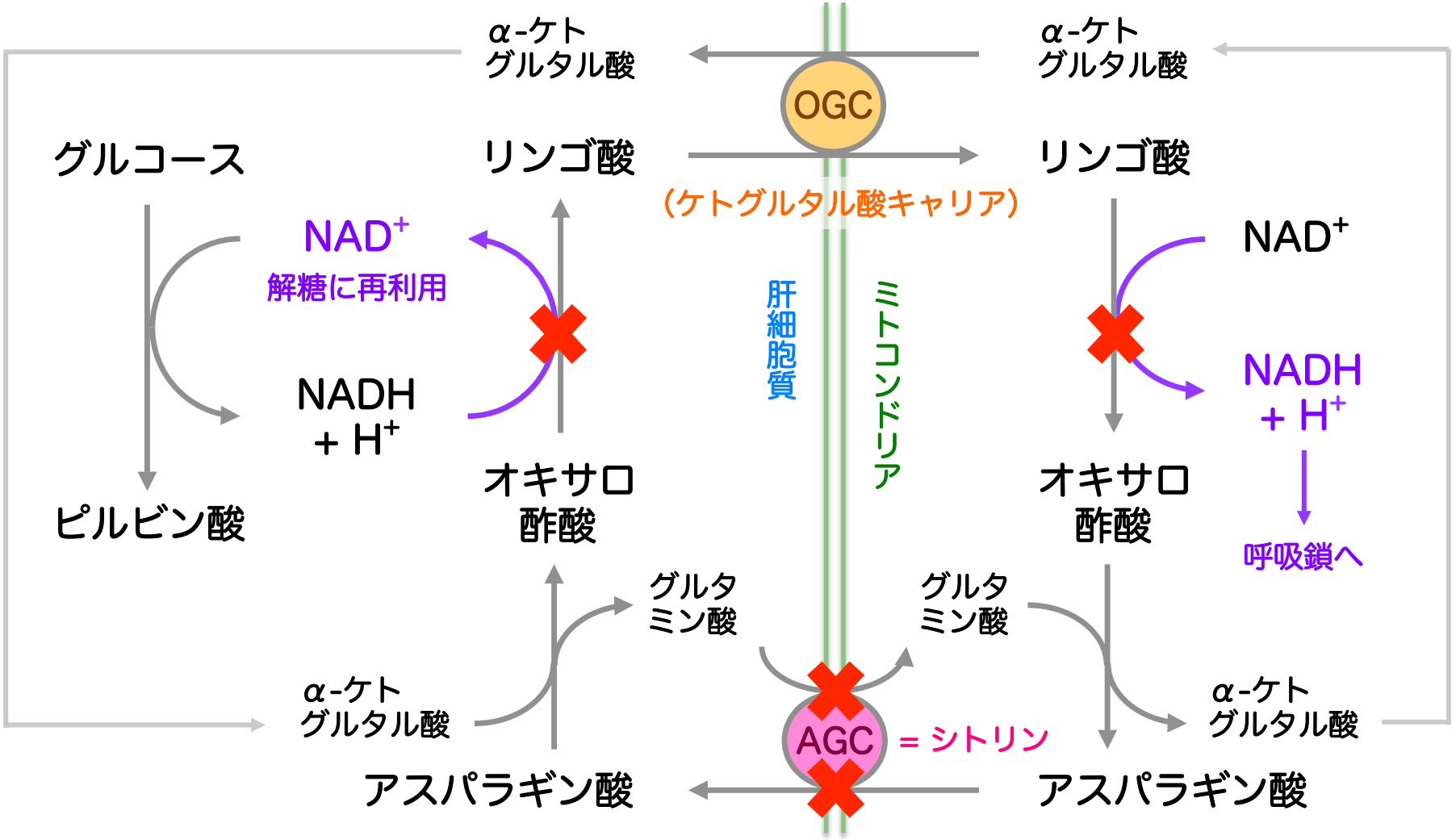
シトリンの役割：細胞質 NADH の再酸化

肝細胞質で生じた NADH はミトコンドリアへ直接入ることはできず、二種類の輸送タンパク
アスパラギン酸-グルタミン酸キャリア (AGC＝シトリン) & ケトグルタル酸キャリア (OGC)
が化学反応のサイクルを形成することで、ミトコンドリア内に NADH を生成させている。

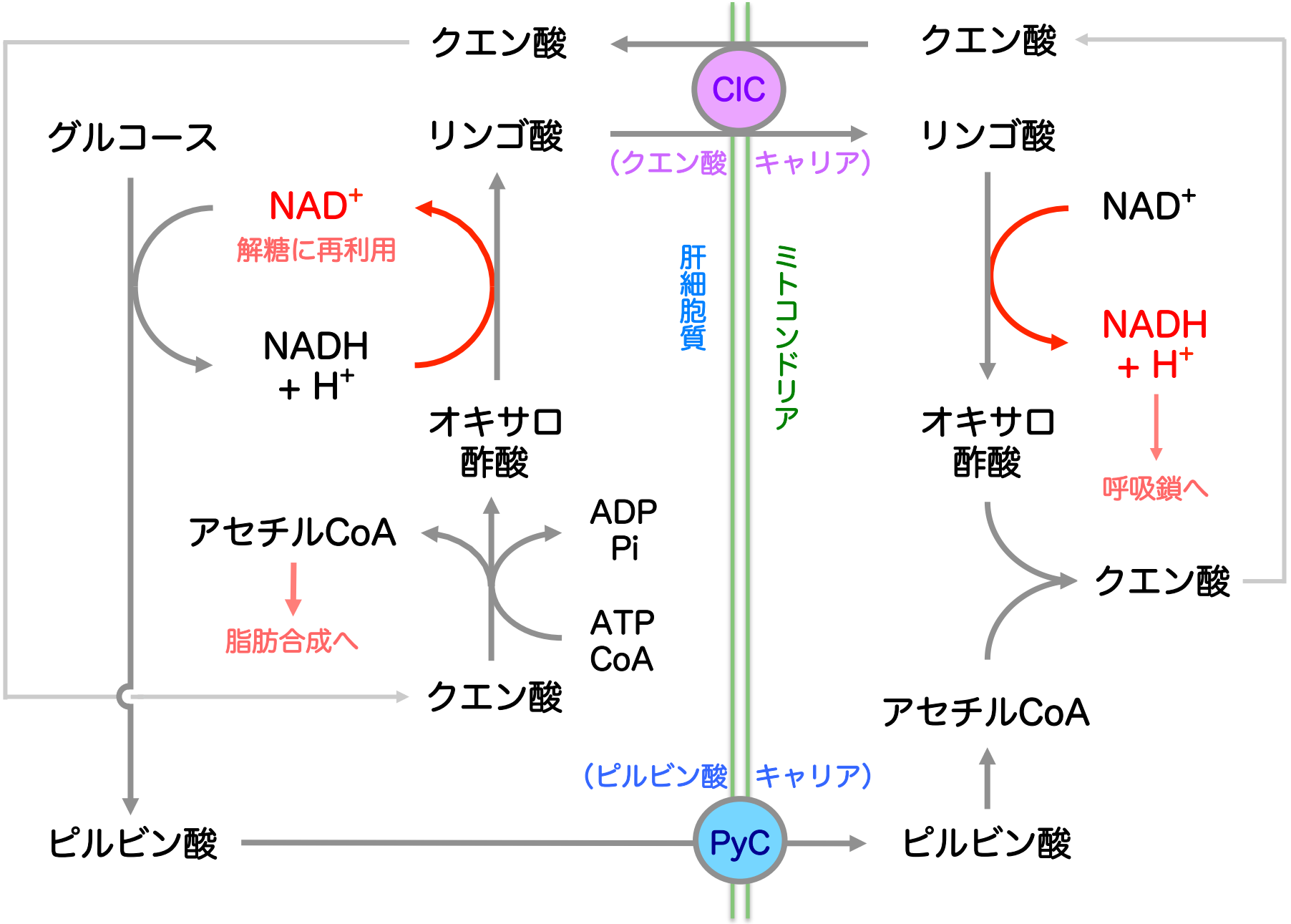


シトリン欠損症の影響：細胞質 NADH 再酸化障害

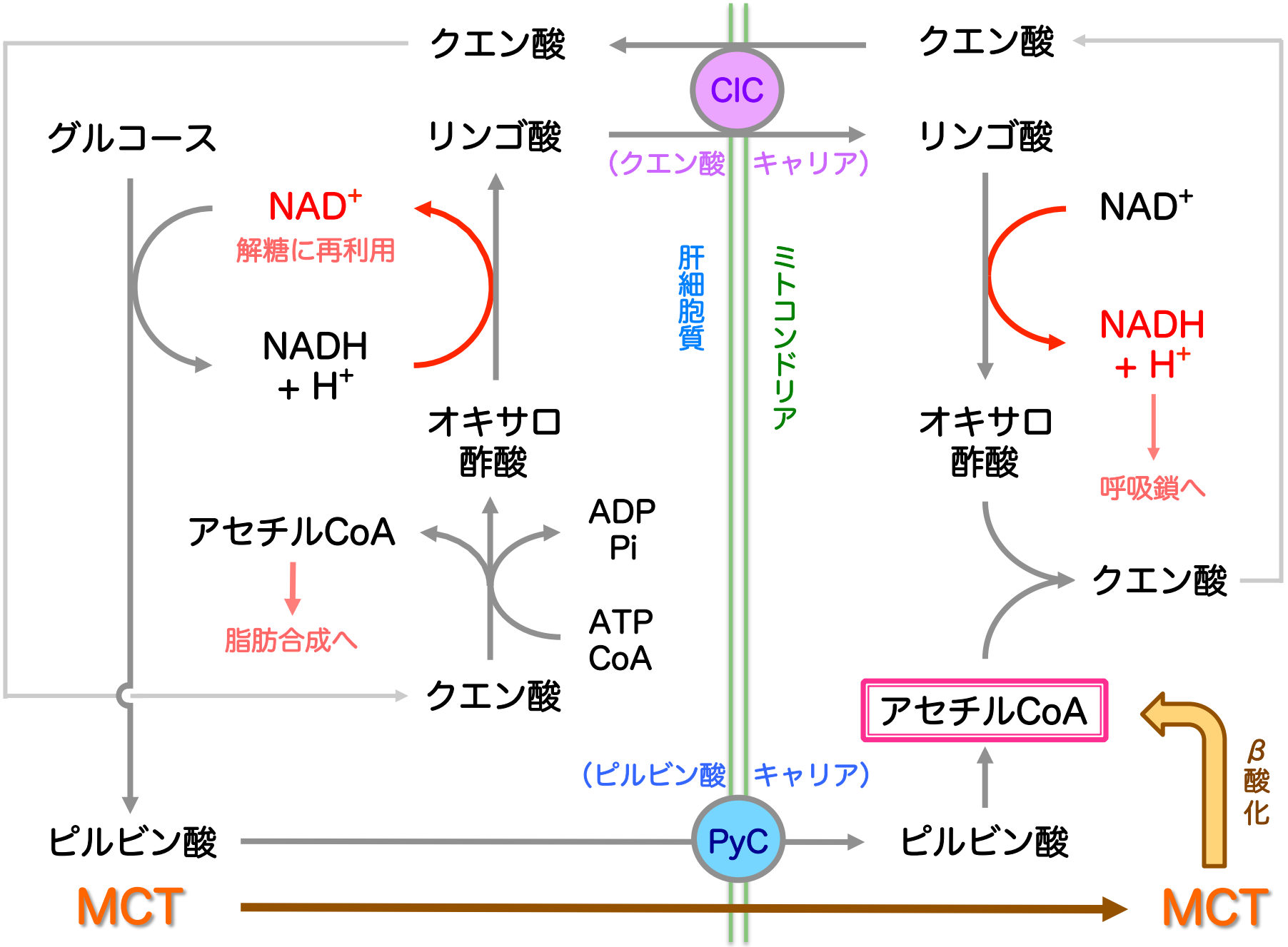
シトリン機能障害の結果、細胞質の NAD^+ が欠乏して解糖系が停滞
→ 過剰な糖質の負荷は代謝異常を悪化させ、各種の症状を惹起する



リンゴ酸-クエン酸シャトル：シトリンを代償できる？



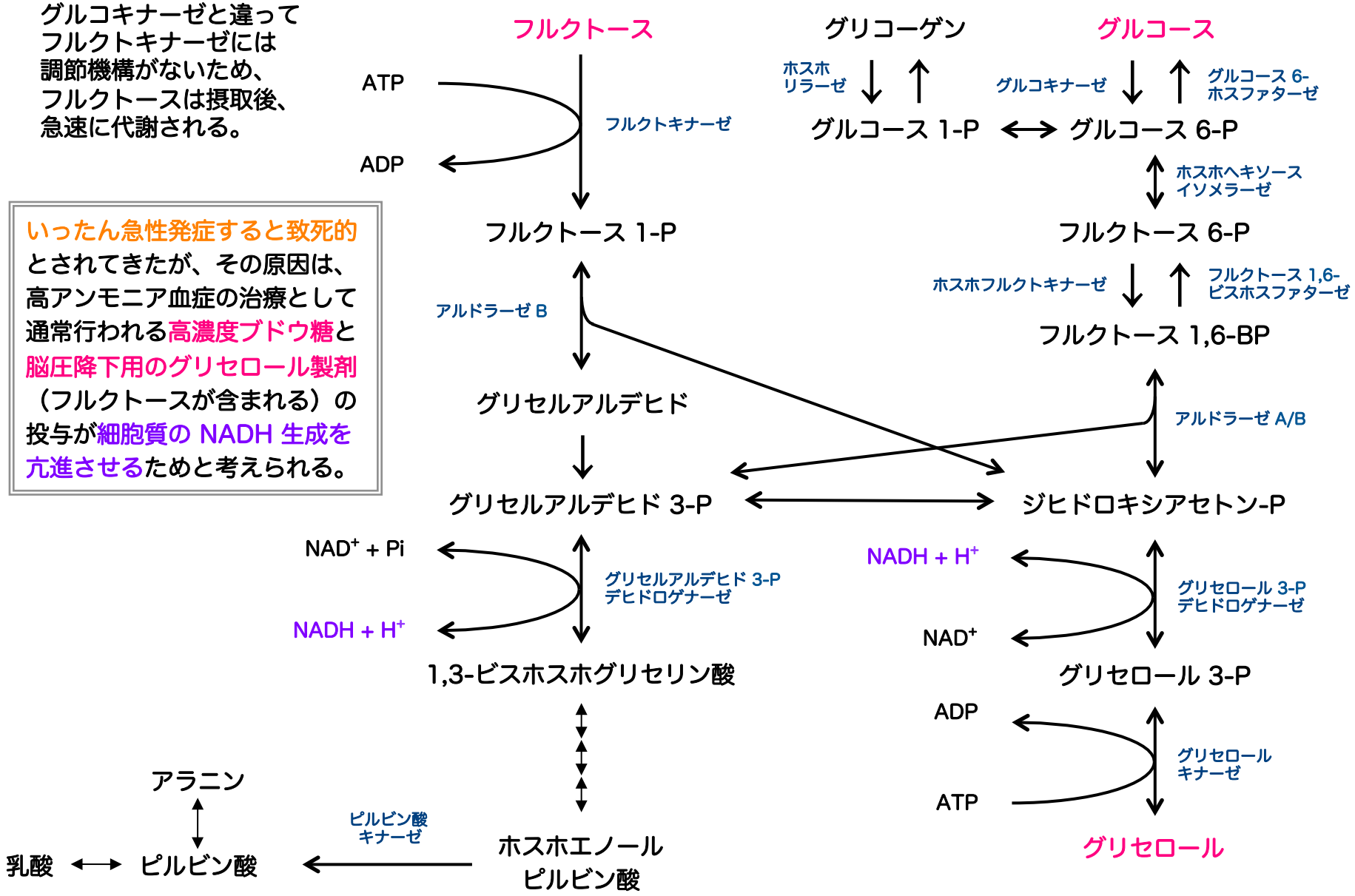
MCT は肝細胞ミトコンドリアに直接届いて多量のアセチルCoA を生成させる



グリセロール製剤（グリセロール＋フルクトース）の代謝

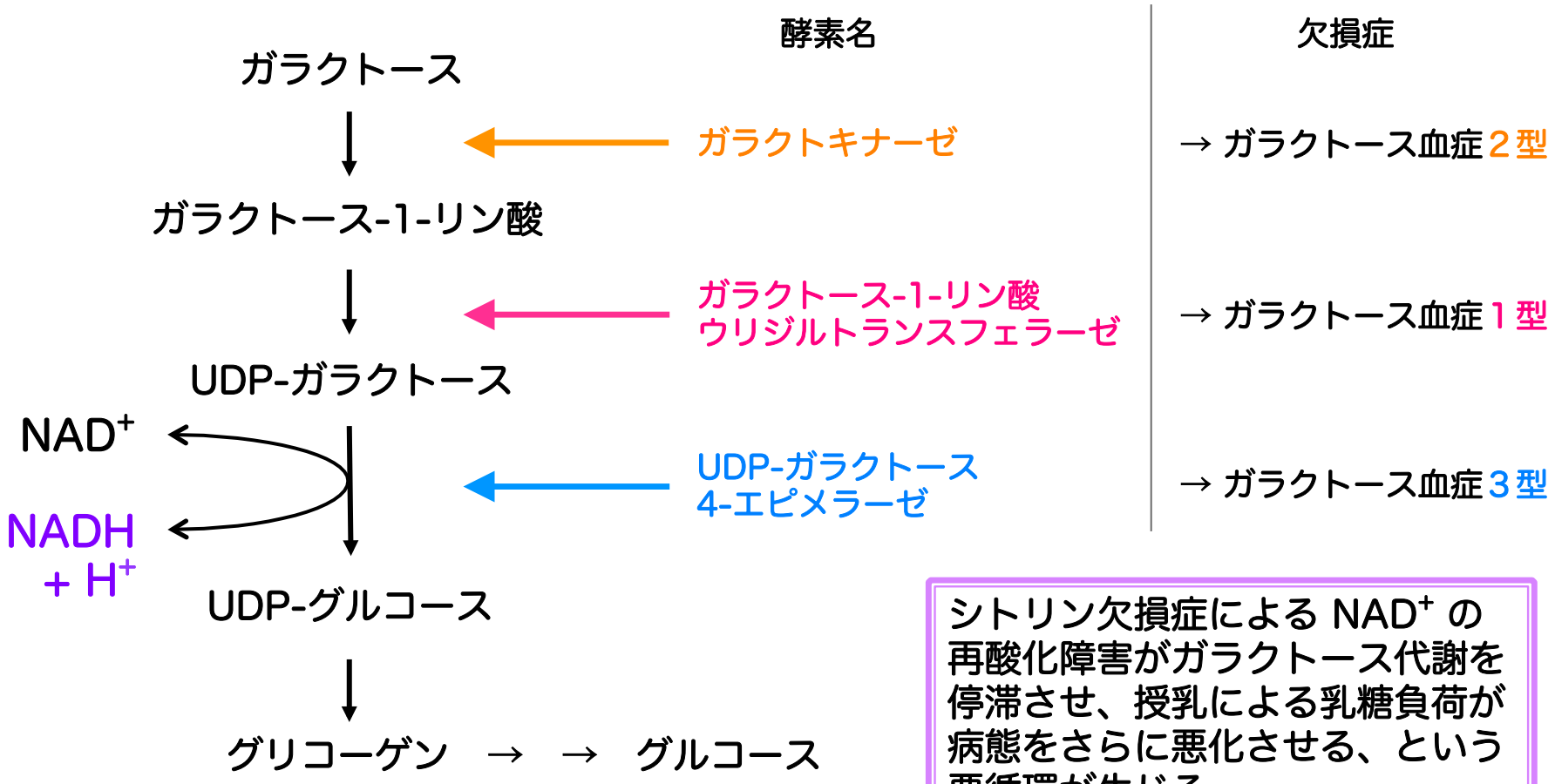
グルコキナーゼと違って
フルクトキナーゼには
調節機構がないため、
フルクトースは摂取後、
急速に代謝される。

いったん急性発症すると致死的
とされてきたが、その原因は、
高アンモニア血症の治療として
通常行われる高濃度ブドウ糖と
脳圧降下用のグリセロール製剤
（フルクトースが含まれる）の
投与が細胞質の NADH 生成を
亢進させるためと考えられる。



ガラクトース代謝とシトリン

乳汁中のラクトース（乳糖：グルコース＋ガラクトースから成る二糖類）
→　消化管内で各単糖へ分解され吸収　→　門脈　→　肝内の3酵素で代謝
→　肝静脈以降の血中にガラクトースはほとんど出現しない。



シトリン欠損症による NAD^+ の再酸化障害がガラクトース代謝を停滞させ、授乳による乳糖負荷が病態をさらに悪化させる、という悪循環が生じる。

補足）高ガラクトース血症

ガラクトース血症１型～３型

先天性門脈体循環シャント

シトリン欠損症

Fanconi-Bickel 症候群

新生児肝炎，胆道閉鎖症, etc.

ガラクトース血症マススクリーニングの問題点

病型	症　　状	発見頻度
１型	授乳開始後より嘔吐・下痢・黄疸などが出現。 進行性の重篤な肝障害，白内障	1人/200万人
２型	白内障（成長・発達などには影響なし）	1人/100万人
３型	赤血球・白血球中の酵素機能障害に限られ、 臨床的に問題とならない。	1人/　10万人

欧米白人に多い１型は、日本人には極めて稀であることが明らかとなっている。

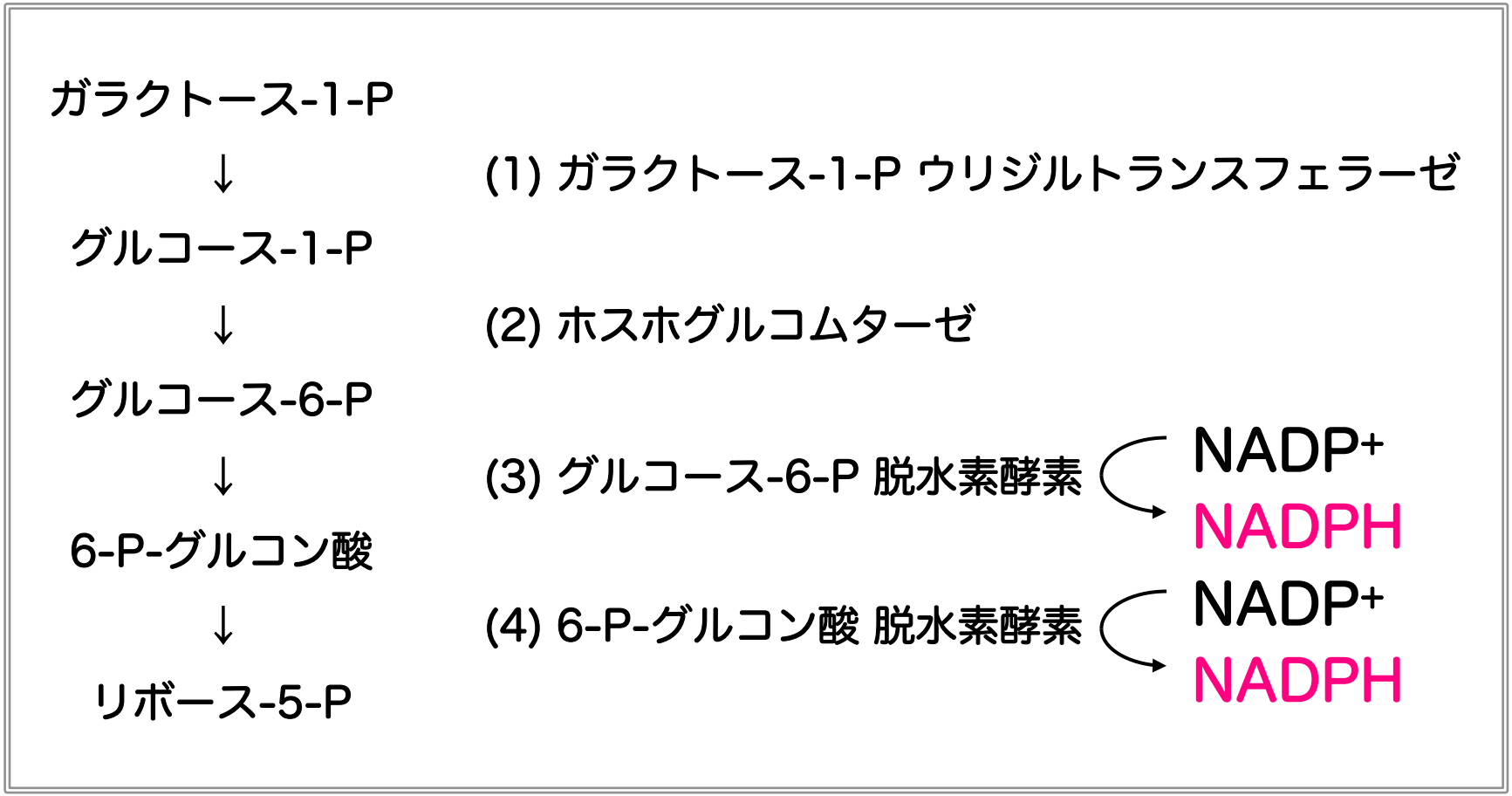
２型・３型を含めても、酵素機能障害によるガラクトース血症は非常に少ない。

しかし、新生児マススクリーニングでのガラクトース陽性例は少なくない：

→　原因として先天性門脈体循環シャントがしばしば見出される。

1型のスクリーニング検査：ボイトラー法

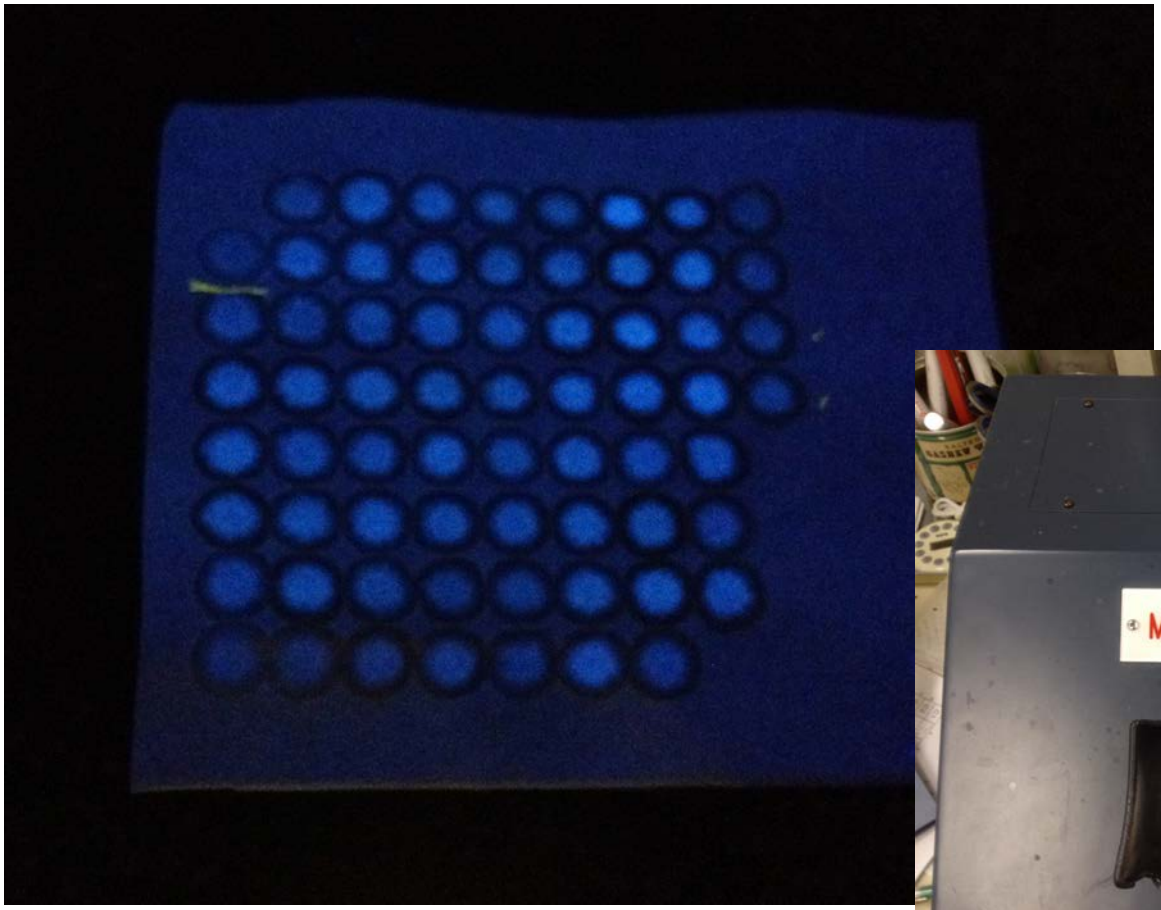
ガラクトース血症のスクリーニングは当初、1型だけを対象として開始された。



基質（ガラクトース-1-P, UDP-グルコース）と濾紙血を反応させる系に
$NADP^+$ を加えると、濾紙血中に含まれる (1)〜(4) の酵素が連続的に
反応して、正常では NADPH が生成し UV 340nm 照射で蛍光を発する。

ボイトラー法の蛍光

濾紙血の不十分な乾燥によって酵素が失活するため、手技の不良や
梅雨の多湿などの影響で、蛍光微弱～消失による偽陽性が生じやすい。



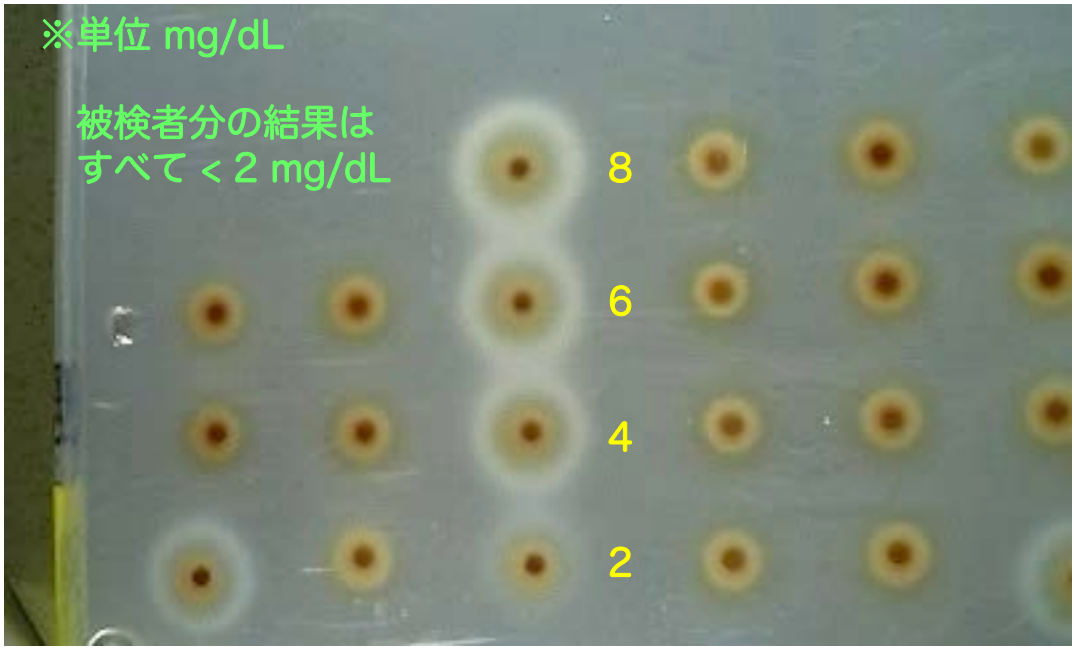
ガラクトース定量によるスクリーニング：ペイゲン法

ガラクトース濃度の測定が追加され、１型以外の陽性例が生じるようになった。

１．大腸菌を溶菌させる作用があり、ガラクトースが存在すると
溶菌が阻止される性質を有するファージを含む培地に、

２．乾燥濾紙血をパンチアウトしたディスクを培地上に静置。

３．様々な量のガラクトースを含むディスクを対照として静置。



＊ペイゲン法で得られるのは
・ガラクトース
・ガラクトース-1-リン酸
・UDP-ガラクトース
を合わせた値となっており、
酵素法による測定値と直接
比較するのは難しい。

２種類の測定法が長らく混在
してきたが、2012年度中に
全自治体で、ペイゲン法から
酵素法への移行が完了した。

４．濾紙血周囲の菌成長面積から ガラクトース濃度* を判定。

「酵素法」によるガラクトース分画測定の導入

濾紙血 galactose 濃度 (Gal)： ガラクトース脱水素酵素（GalDH; 試薬）を利用

$$\text{galactose} + H_2O + NAD^+ \rightarrow (\text{GalDH}) \rightarrow \text{galactono-}\gamma\text{-lactone} + H^+ + \text{NADH}$$

濾紙血 total galactose 濃度 (T-Gal)： アルカリホスファターゼ（ALP; 試薬）を利用

$$\text{galactose 1-phosphate} \rightarrow (\text{ALP}) \rightarrow \text{galactose} + Pi$$
$$\text{galactose} + H_2O + NAD^+ \rightarrow (\text{GalDH}) \rightarrow \text{galactono-}\gamma\text{-lactone} + H^+ + \text{NADH}$$

NADH と反応して蛍光を発する試薬を触媒酵素とともに添加

$$\text{NADH} + \text{resazurin} \rightarrow (\text{diaphorase}) \rightarrow NAD^+ + \text{resorfin}$$

以上の測定値を基に 濾紙血 galactose 1-phosphate (Gal-1-P) 濃度を算出

$$\text{Gal-1-P} = (\text{T-Gal} - \text{Gal}) \times 1.44$$

各分画のカットオフ値（※自治体ごとに若干の差異あり）

Gal：3～6 mg/dL ， T-Gal：7～10 mg/dL ， Gal-1-P：10～15mg/dL

ガラクトース高値例の鑑別診断

ガラクトース血症１型：　ボイトラー異常 ＋ Gal-1-P 著明高値

直ちに乳糖を除去して Gal-1-P＜5mg/dL に管理する。

ガラクトース血症２型：　Gal 著明高値 ＋ Gal-1-P 検出なし～極低値

直ちに乳糖を除去して Gal＜5mg/dL に管理する。

ガラクトース血症３型：　ボイトラー正常 ＋ Gal-1-P 著明高値 ＋ Gal 正常～軽度高値

治療不要の末梢型症例である可能性が高いが、精査時も Gal-1-P＞20mg/dL
あるいは Gal＞10mg/dL が続く場合は、乳糖制限を行っておく。

シトリン欠損症 (NICCD), 新生児肝炎・胆汁うっ滞症 など：　Gal > Gal-1-P の傾向

胆汁うっ滞を伴うガラクトース高値例は、乳糖除去が重要となる NICCD の可能性を
考えながら対応する必要がある。

先天性門脈体循環シャント：　各分画値は様々（著明高値を呈する症例は少ない）

病的影響は不明瞭だが、精査時も Gal-1-P＞20mg/dL あるいは Gal＞10mg/dL
が続く場合は、乳糖制限を行っておく。

持続性門脈体循環シャントの合併症

・高ガラクトース血症：　ガラクトース自体の病的影響は少ないと考えられる

・高アンモニア血症（門脈体循環脳症）→　発達遅滞，肝性脳症

・肺肝症候群：　明らかな心肺疾患のない肝疾患あるいは門脈圧亢進症で、
肺内血管拡張から低酸素血症を呈する病態

・肺動脈圧上昇（門脈肺高血圧症）→　極めて予後不良

・肝腫瘍：　多くは良性だが 肝癌も生じうる。

門脈シャントによる重大な合併症を防ぎうる唯一の契機として、ガラクトース血症のマススクリーニングを生かすことが望まれる。

＜対処方針＞

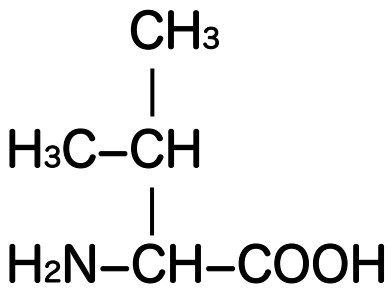
★ 静脈管閉鎖遅延，肝内シャント，肝血管腫　→　自然消失待ち（～２歳頃）

★ 肝外シャント（異常血管の存在，門脈形成異常，など）

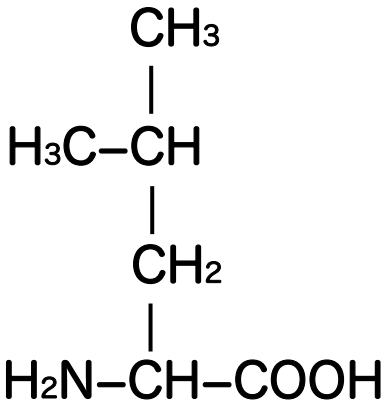
→ 自然消失の可能性は低い → シャント量が多ければ狭窄術～閉鎖術を考慮

分枝鎖アミノ酸

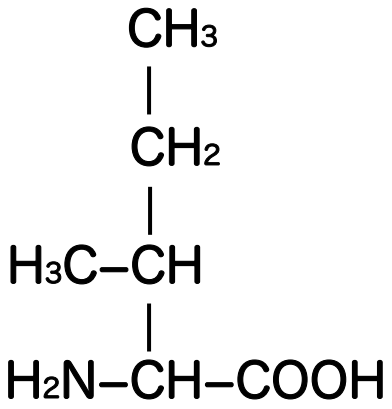
バリン・ロイシン・イソロイシン



Valine

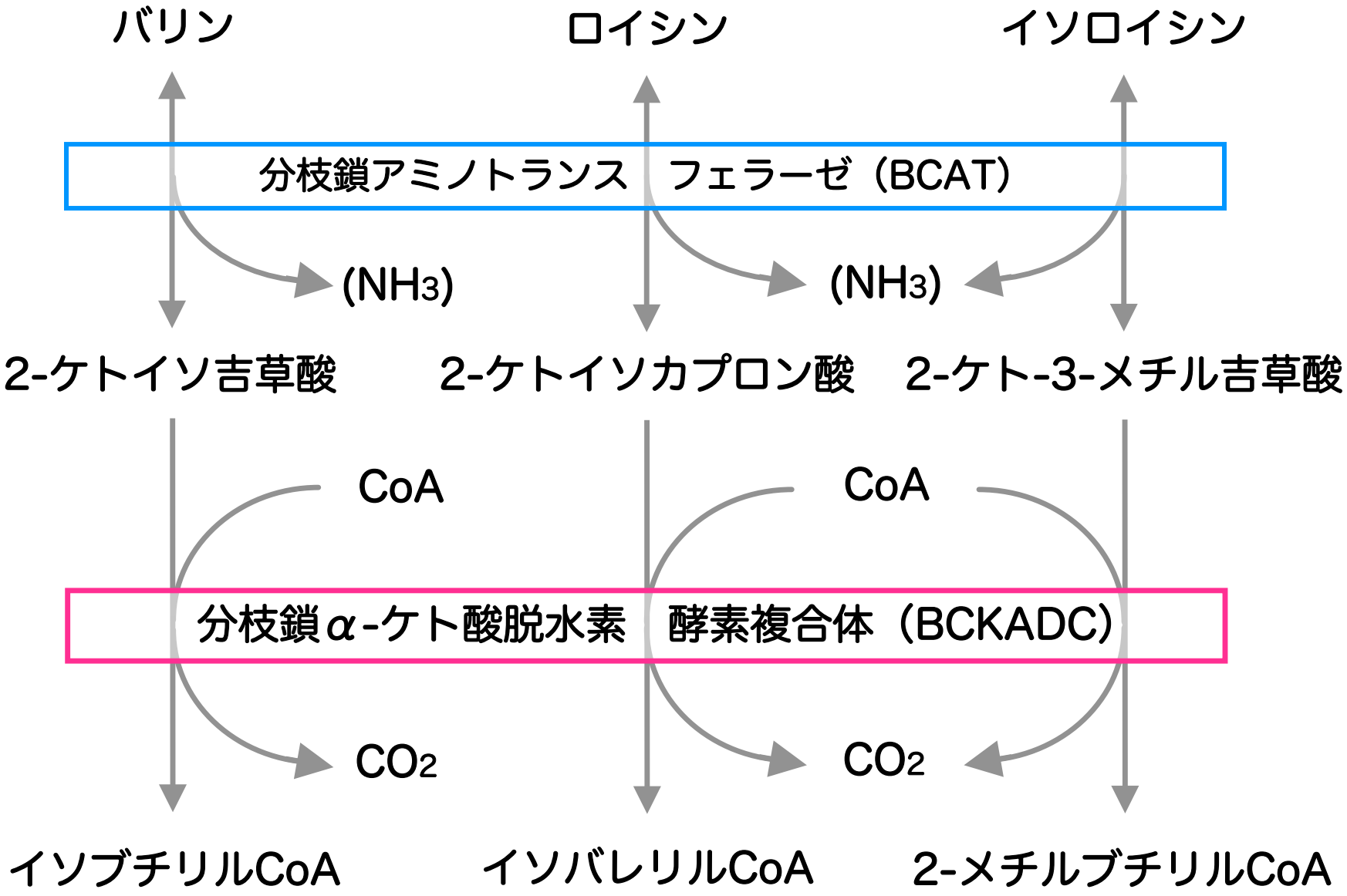


Leucine



Isoleucine

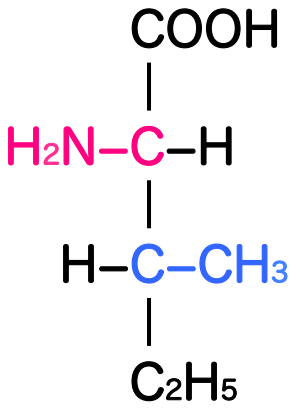
分枝鎖アミノ酸異化の第１～第２段階

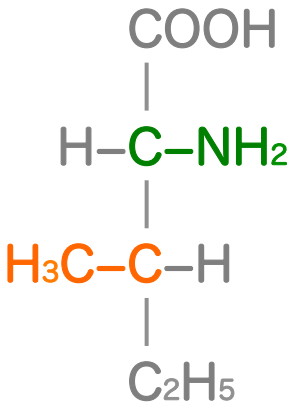


イソロイシンの光学異性体

イソロイシンには２個の不斉炭素があるため、４種類の光学異性体が知られている。
ヒト生体内に存在するのは L体で、正常ではほぼすべてを L-イソロイシンが占める。

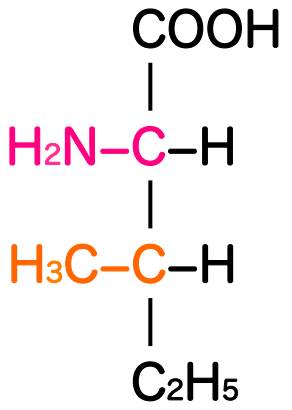
L-Isoleucine
(2S, 3S)

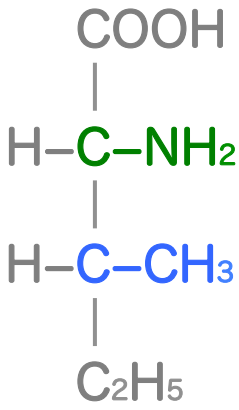




D-Isoleucine
(2R, 3R)

L-Alloisoleucine
(2S, 3R)

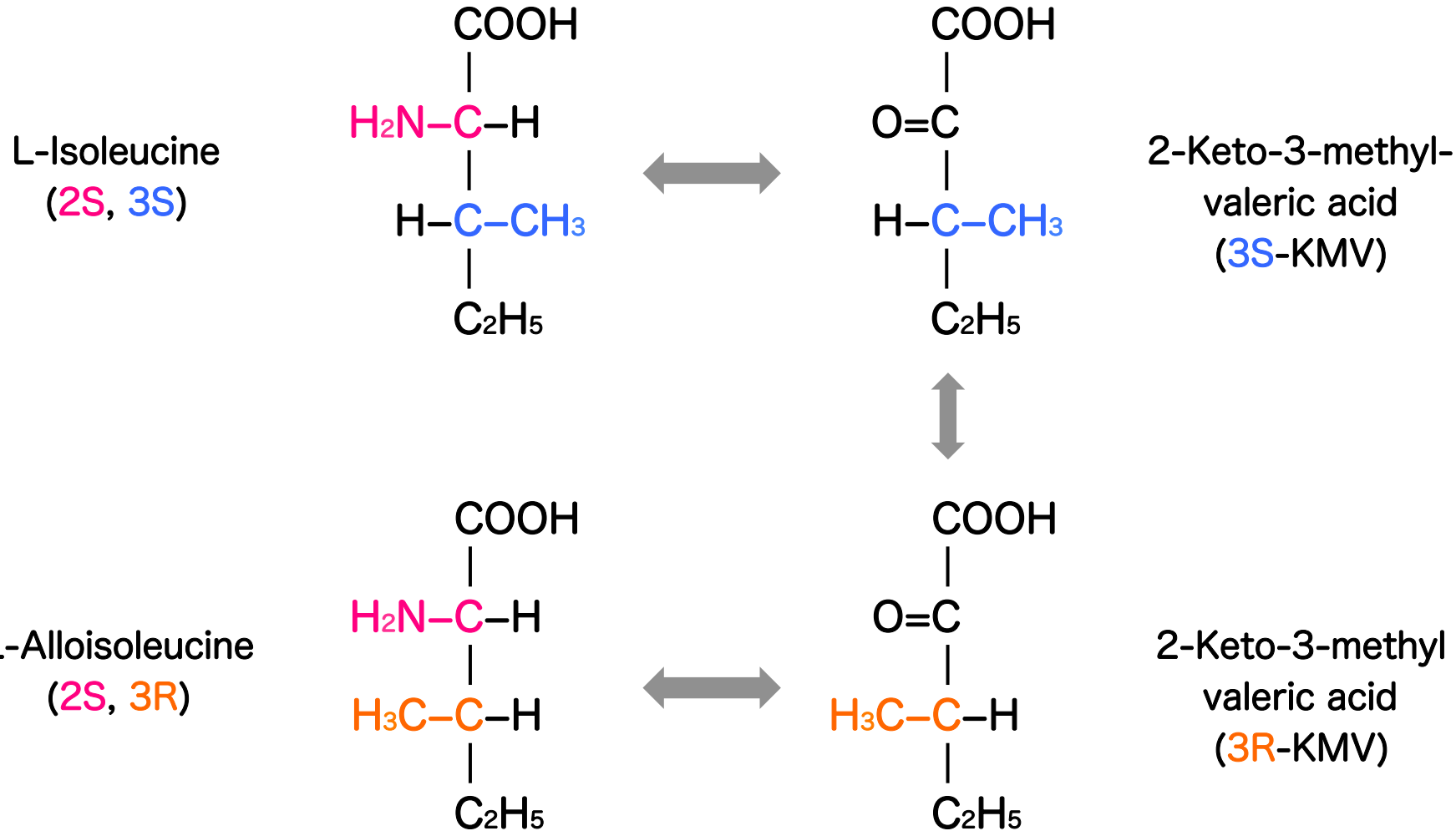




D-Alloisoleucine
(2R, 3S)

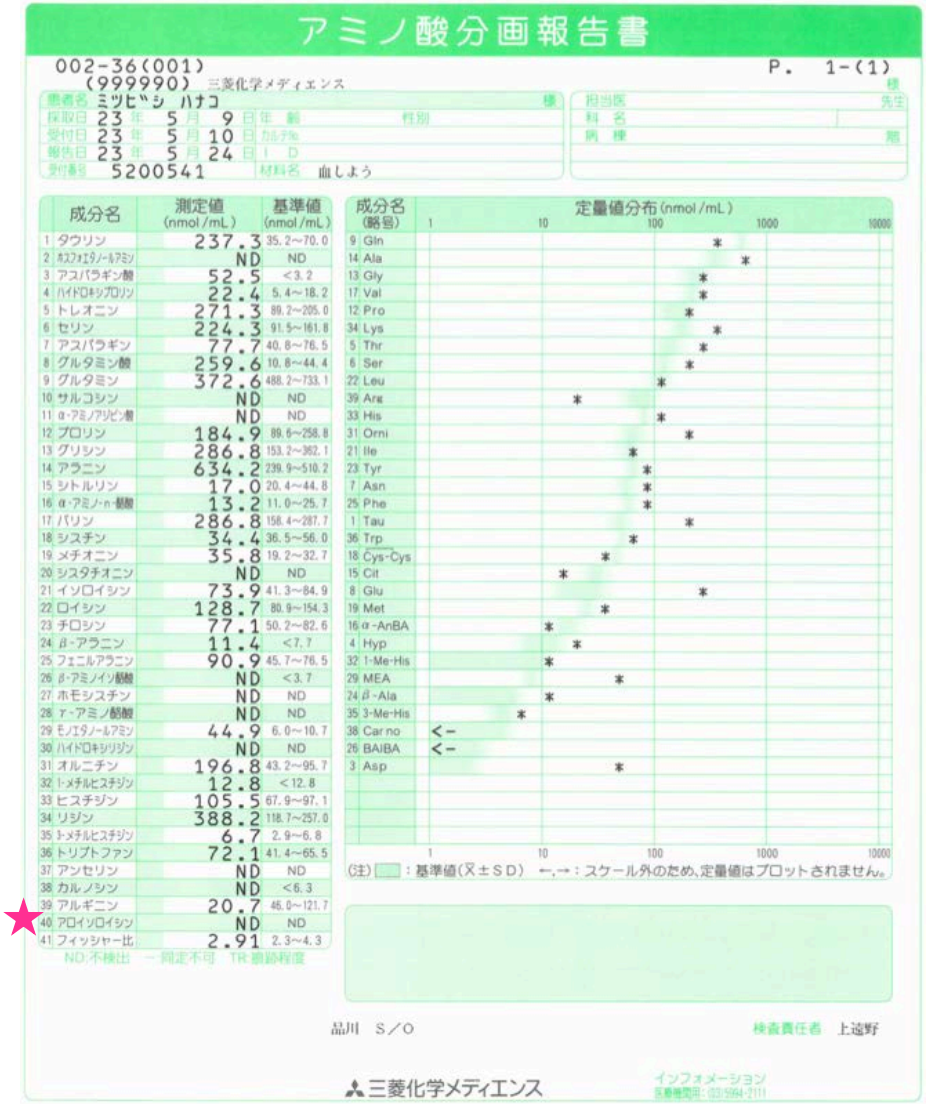
L-アロイソロイシンの生成機序

L-アロイソロイシンは、L-イソロイシンがアミノ基転移を受けた 3S-KMV の一部が
3R-KMV となり、その一部が再びアミノ化されることによって生じると考えられる。



アロイソロイシンの基準値に関する文献

(Schadewaldt P et al.: Clinical Chemistry 45: 1734-40, 1999)



アミノ酸分画報告書

002-36(001)　P. 1-(1)

(999990)　三菱化学メディエンス

患者名 ミツヒ゛シ ハナコ　様　担当医　先生

採取日 23年 5月 9日　年齢　性別　料名

受付日 23年 5月 10日　カルテNo　病棟　殿

報告日 23年 5月 24日　I D

受付番号 5200541　材料名 血しょう

	成分名	測定値 (nmol/mL)	基準値 (nmol/mL)
1	タウリン	237.3	35.2~70.0
2	ホスホエタノールアミン	ND	ND
3	アスパラギン酸	52.5	<3.2
4	ハイドロキシプロリン	22.4	5.4~18.2
5	トレオニン	271.3	89.2~205.0
6	セリン	224.3	91.5~161.8
7	アスパラギン	77.7	40.8~76.5
8	グルタミン酸	259.6	10.8~44.4
9	グルタミン	372.6	488.2~733.1
10	サルコシン	ND	ND
11	α-アミノアジピン酸	ND	ND
12	プロリン	184.9	89.6~258.8
13	グリシン	286.8	153.2~362.1
14	アラニン	634.2	239.9~510.2
15	シトルリン	17.0	20.4~44.8
16	α-アミノ-n-酪酸	13.2	11.0~25.7
17	バリン	286.8	158.4~287.7
18	シスチン	34.4	36.5~56.0
19	メチオニン	35.8	19.2~32.7
20	シスタチオニン	ND	ND
21	イソロイシン	73.9	41.3~84.9
22	ロイシン	128.7	80.9~154.3
23	チロシン	77.1	50.2~82.6
24	β-アラニン	11.4	<7.7
25	フェニルアラニン	90.9	45.7~76.5
26	β-アミノイソ酪酸	ND	<3.7
27	ホモシスチン	ND	ND
28	γ-アミノ酪酸	ND	ND
29	モノエタノールアミン	44.9	6.0~10.7
30	ハイドロキシリジン	ND	ND
31	オルニチン	196.8	43.2~95.7
32	1-メチルヒスチジン	12.8	<12.8
33	ヒスチジン	105.5	67.9~97.1
34	リジン	388.2	118.7~257.0
35	3-メチルヒスチジン	6.7	2.9~6.8
36	トリプトファン	72.1	41.4~65.5
37	アンセリン	ND	ND
38	カルノシン	ND	<6.3
39	アルギニン	20.7	46.0~121.7
40	アロイソロイシン	ND	ND
41	フィッシャー比	2.91	2.3~4.3

★

ND:不検出　－:同定不可　TR:痕跡程度

成分名 (略号)　定量値分布 (nmol/mL)　1　10　100　1000　10000

9 Gln　14 Ala　13 Gly　17 Val　12 Pro　34 Lys　5 Thr　6 Ser　22 Leu　39 Arg　33 His　31 Orni　21 Ile　23 Tyr　7 Asn　25 Phe　1 Tau　36 Trp　18 Cys-Cys　15 Cit　8 Glu　19 Met　16 α-AnBA　4 Hyp　32 1-Me-His　29 MEA　24 β-Ala　35 3-Me-His　38 Car no　<-　26 BAIBA　<-　3 Asp

(注) □：基準値(X±SD)　←,→：スケール外のため、定量値はプロットされません。

品川 S/O　検査責任者 上遠野

三菱化学メディエンス　インフォメーション

「古典型 MSUD 症例は明らかに高値」
「古典型以外の症例では様々なレベルに増加」

⬇

Plasma L-alloisoleucine > 5 μM
is the most specific and most sensitive diagnostic marker for all forms of MSUD.

一般病院からオーダー可能な検査機関

LSIメディエンス社「血漿アミノ酸分画」の項目にはアロイソロイシンが含まれている。
（測定限界：2.0 ～ 5,000 μM）

36	トリプトファン	72.1	41.4~65.5
37	アンセリン	ND	ND
38	カルノシン	ND	<6.3
39	アルギニン	20.7	46.0~121.7
40	アロイソロイシン	ND	ND
41	フィッシャー比	2.91	2.3~4.3

ND:不検出　－:同定不可　TR:痕跡程度

※開示すべき利益相反はありません。

分枝鎖アミノ酸の代謝経路と酵素欠損症

1．３種類の分枝鎖アミノ酸（BCAA）は、分枝鎖アミノトランスフェラーゼ（BCAT）によって 分枝鎖α-ケト酸（BCKA）を生じる。

※BCAT の障害による高 BCAA 血症は現在まで知られていない。

2．分枝鎖α-ケト酸脱水素酵素複合体（BCKADC）によって 分枝鎖アシルCoA となる。BCKADC 活性の障害によって メープルシロップ尿症 が生じる。

診断：　血中 BCAA 増加，尿中 BCKA 増加

症状：　（古典型）　新生児期発症の進行性脳症
　　（遅発型）　反復性嘔吐症，発達遅滞　など

3．BCKADC の反応は不可逆的であるため、分枝鎖アシルCoA以降の代謝酵素の障害では血中 BCAA 増加は伴わない。

この経路には メチルマロン酸血症・プロピオン酸血症 などの代表的な有機酸代謝異常症が多数知られ、その診断には 尿中有機酸分析 が必須。

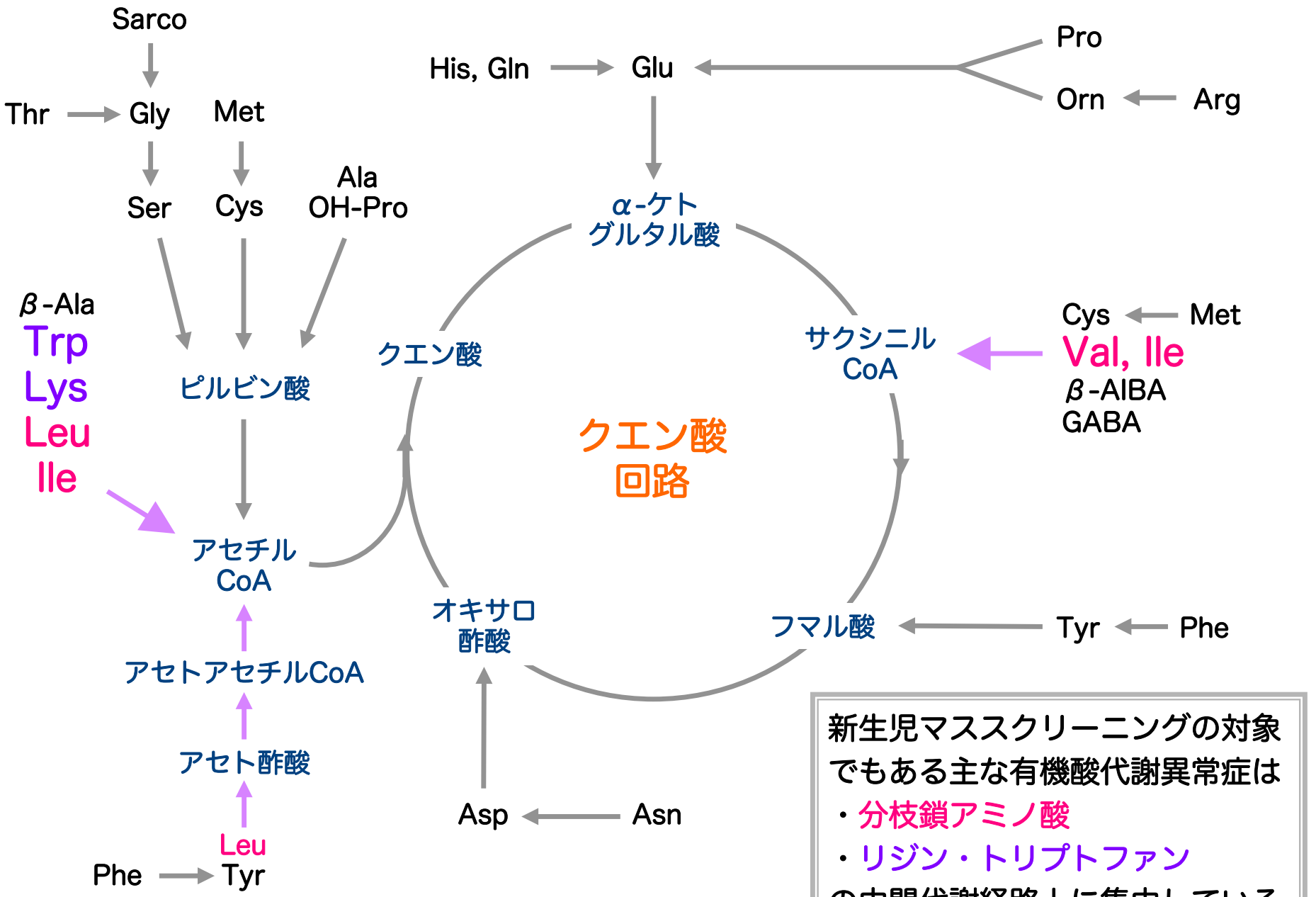
補足）有機酸代謝異常症

C0, C3, C5, C5:1,

C5-OH, C5-DC

C#	アシルカルニチンの炭素鎖の長さを表している。
C0	炭素鎖の長さがゼロである＝遊離カルニチンを指す。
:1	炭素鎖に不飽和結合が１箇所含まれることを表している。
-DC	２つのカルボキシル基を有する「ジカルボン酸」であることを表している。

主な有機酸代謝異常症とアミノ酸



新生児マススクリーニングの対象でもある主な有機酸代謝異常症は
- 分枝鎖アミノ酸
- リジン・トリプトファン

の中間代謝経路上に集中している

有機酸代謝異常症の症状

このグループの疾患は

有害な「酸」が蓄積することにより、血液・体液が酸性に傾いて
臨床症状が出現する

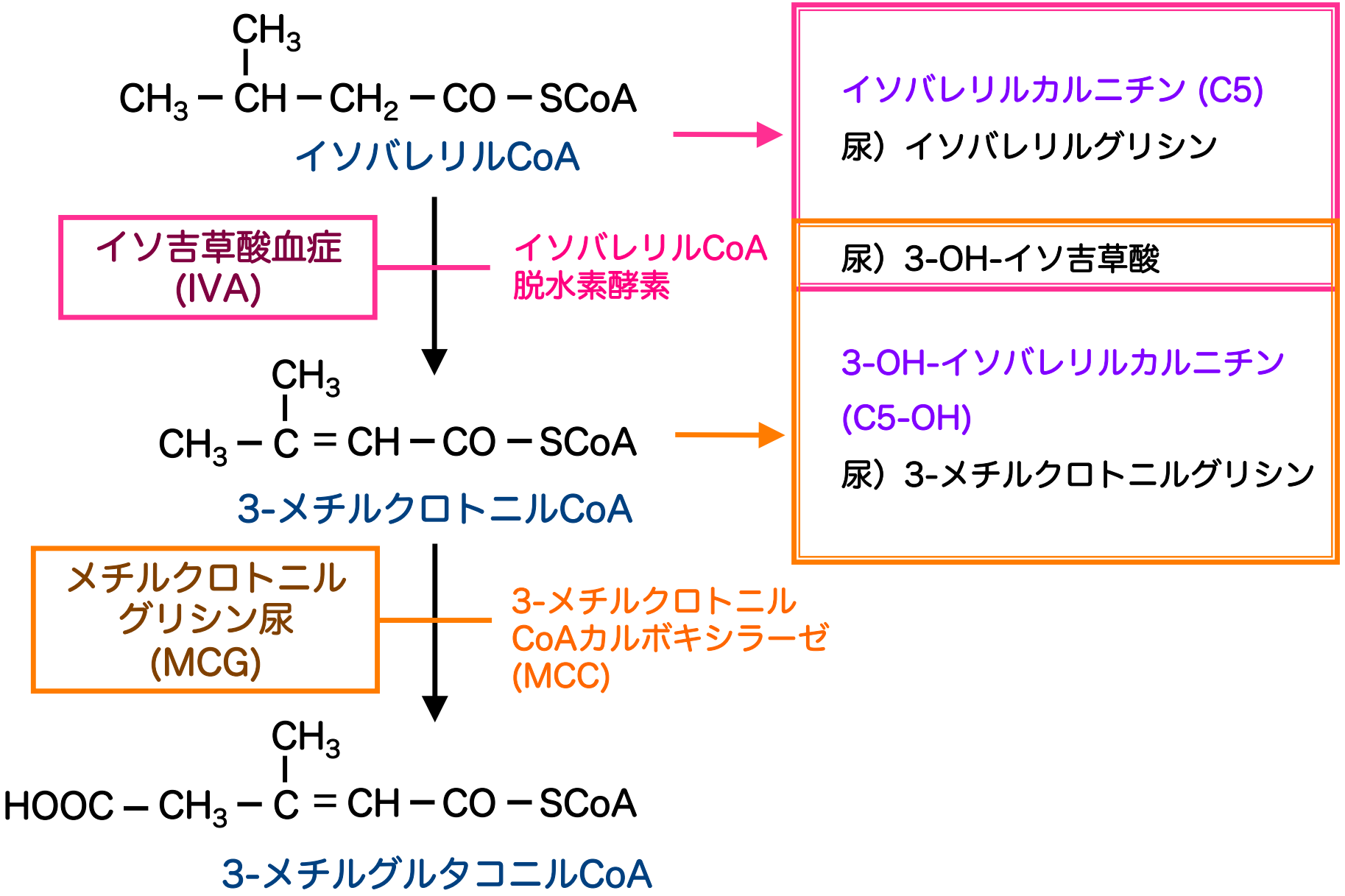
という点でよく似た病像を示す。

症状：　（古典型）　新生児期発症の進行性脳症

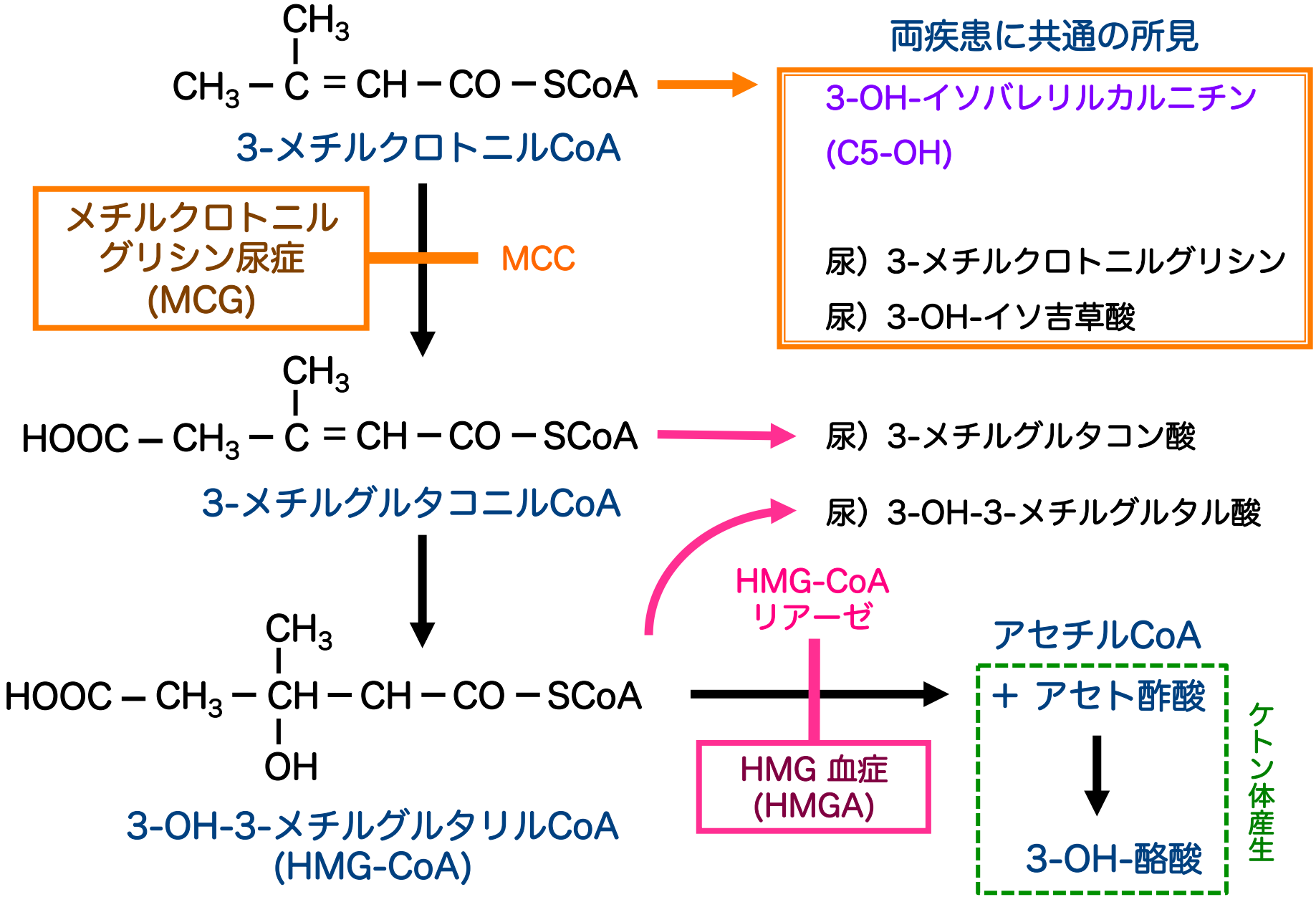
（遅発型）　反復性嘔吐症，発達遅滞　など

新生児期に発見・診断し、蓄積する有機酸の元になるアミノ酸の
摂取を抑える食事療法を開始することによって、嘔吐・意識障害
などの急性症状の出現を防ぎ、良好な成長・発達につなげていく。

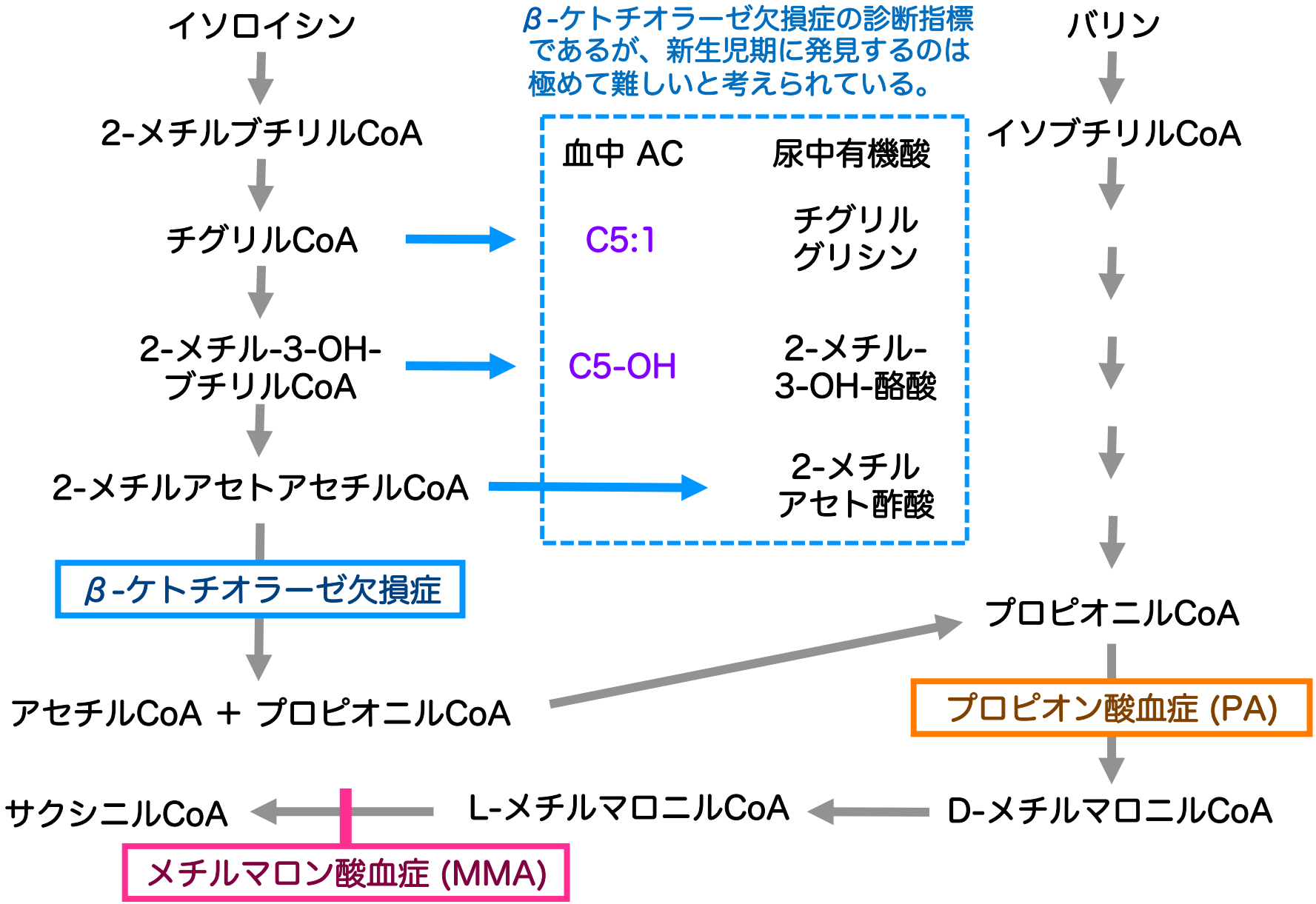
ロイシン代謝経路の有機酸血症（1）



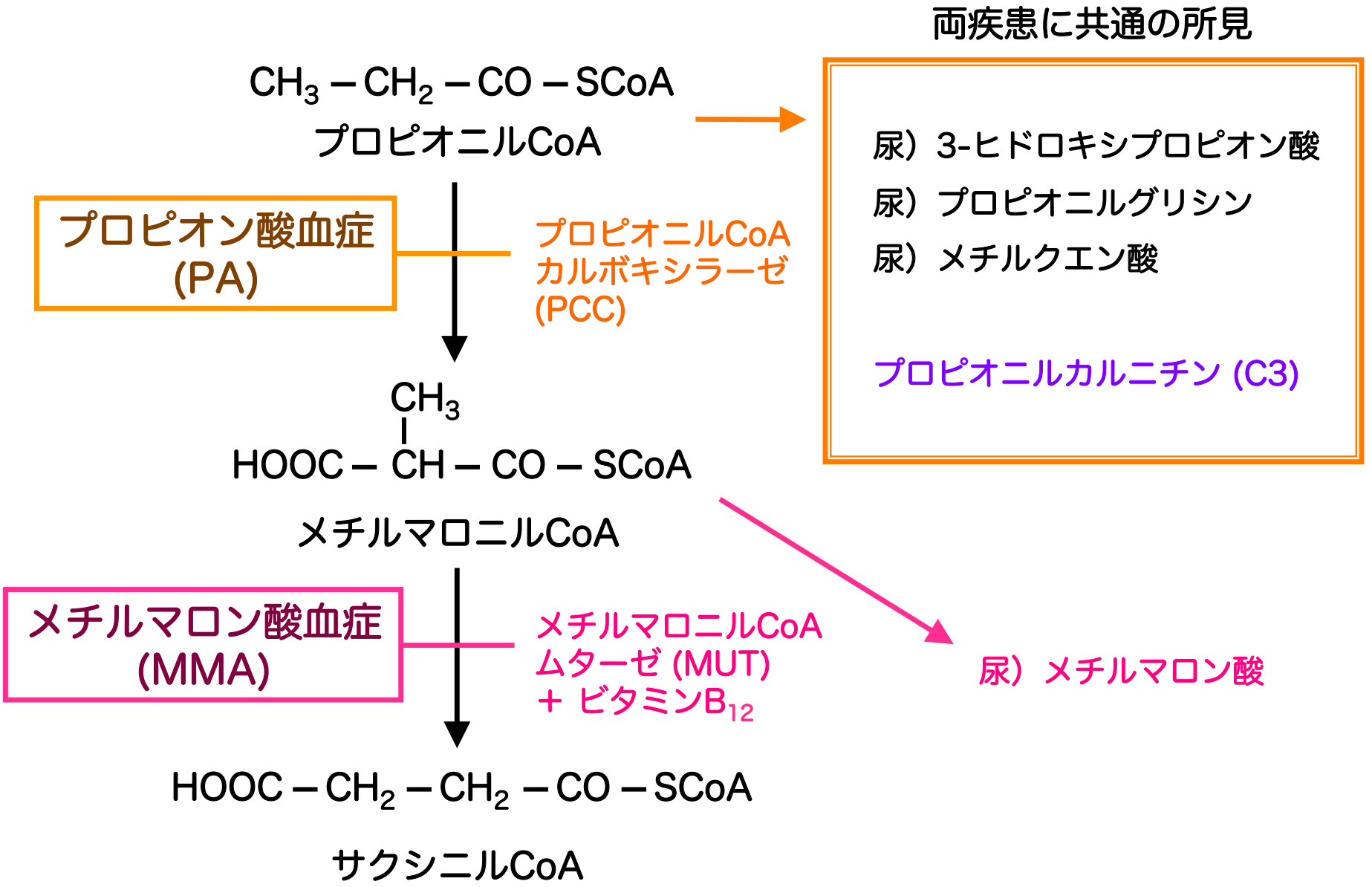
ロイシン代謝経路の有機酸血症（2）



イソロイシン・バリン代謝経路の有機酸血症（1）

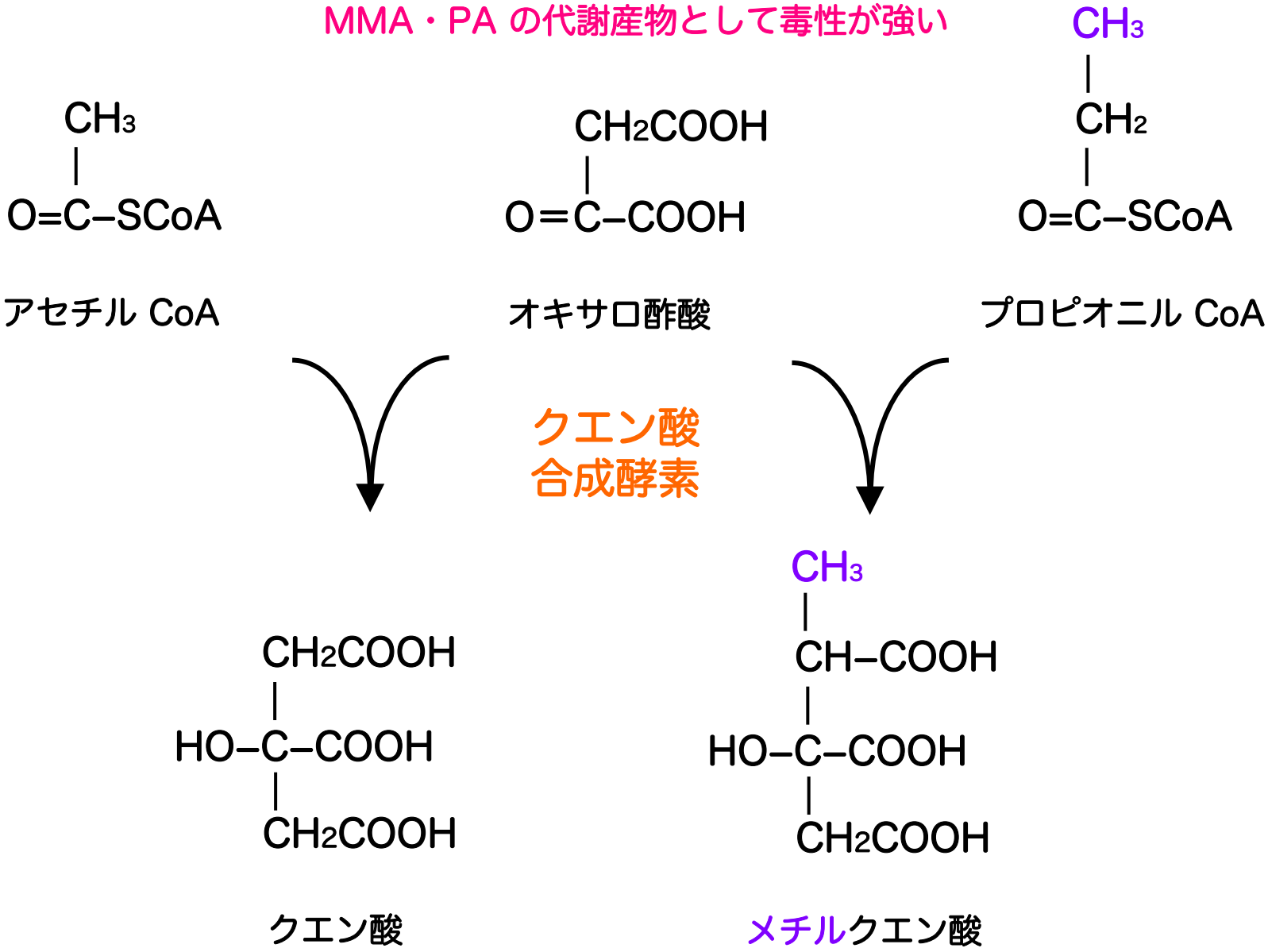


イソロイシン・バリン代謝経路の有機酸血症（2）



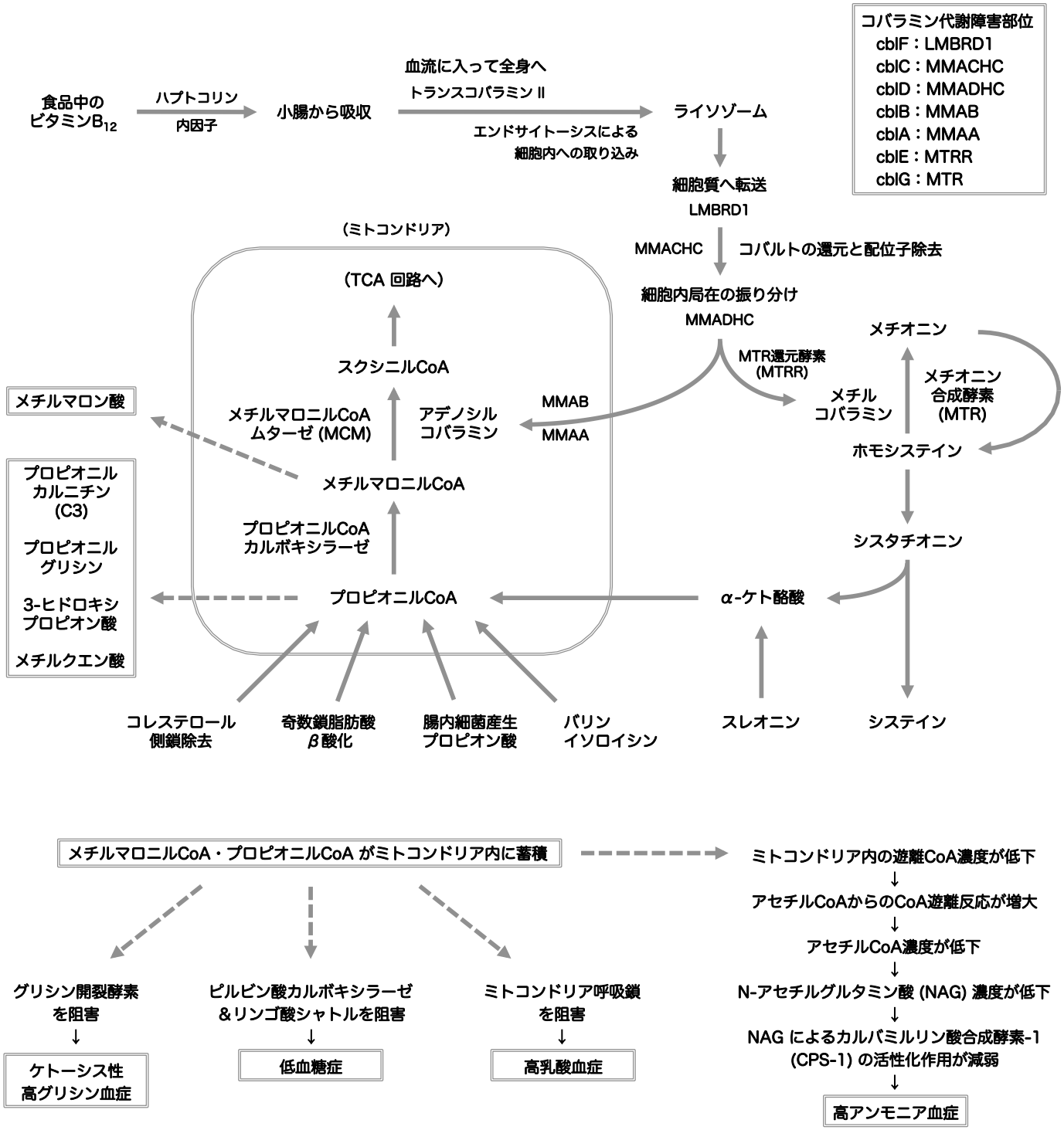
メチルクエン酸の由来

MMA・PA の代謝産物として毒性が強い



メチルマロン酸血症・プロピオン酸血症

関連代謝経路の全体像



主な有機酸代謝異常症の国内症例数

タンデムマス導入前 (1985～2000年)

メチルマロン酸血症	65
プロピオン酸血症	30
ホロカルボキシラーゼ合成酵素欠損症	10
イソ吉草酸血症	4
グルタル酸血症１型	3
3-メチルグルタコン酸尿症	3
グリセロールキナーゼ欠損症	3

高柳正樹 他：有機酸代謝異常症の全国調査．平成11年度厚生科学研究報告書, 2000.

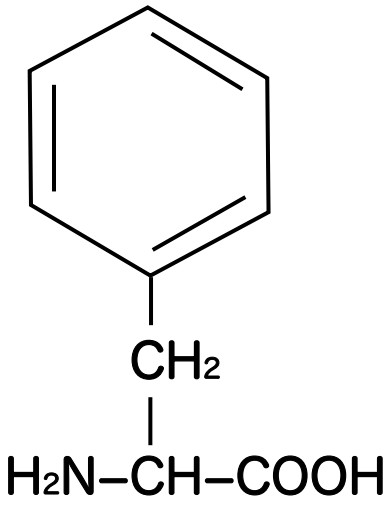
タンデムマス・スクリーニング試験研究：有機酸

マススクリーニング対象疾患	指標項目	発見例数
プロピオン酸血症 (PA)	C3, C3/C2	43
メチルマロン酸血症 (MMA)	C3, C3/C2	18
メチルクロトニルグリシン尿症 (MCG)	C5-OH	13
グルタル酸血症１型 (GA1)	C5-DC	7
イソ吉草酸血症 (IVA)	C5	3
マルチプルカルボキシラーゼ欠損症 (MCD)	C5-OH, C3	3
3-OH-3-メチルグルタル酸血症 (HMGA)	C5-OH	0
スクリーニング総数	(1997～2012)	1,949,987

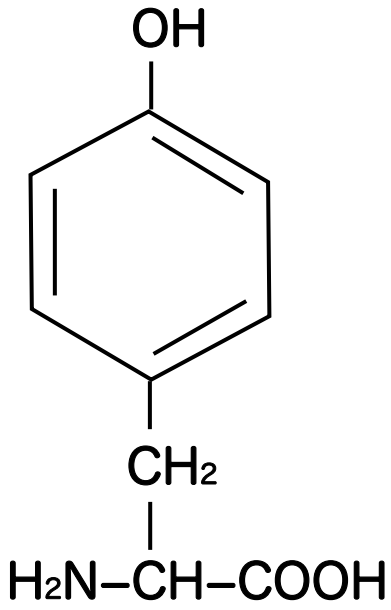
山口清次：タンデムマス導入による新生児マススクリーニング体制の整備と質的向上に関する研究.
平成24年度厚生科学研究報告書, 2013.

芳香族アミノ酸

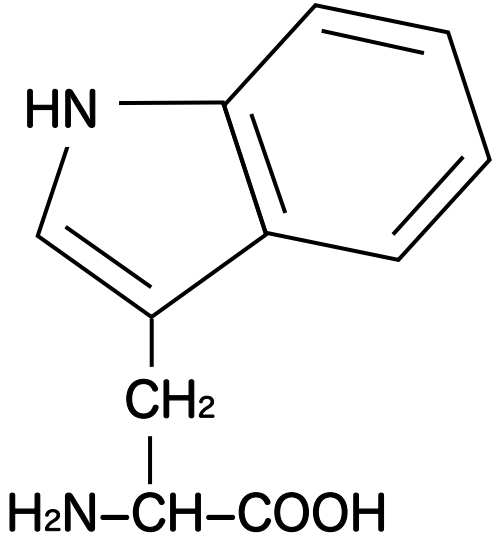
フェニルアラニン・チロシン・トリプトファン



Phenylalanine



Tyrosine



Tryptophan

高フェニルアラニン血症

フェニルアラニンは異化の第一段階で水酸化されてチロシンとなる。
血中フェニルアラニン値の上昇は、以下の原因によって出現する。

・フェニルアラニン水酸化酵素（PAH）の障害
・PAH の補酵素テトラヒドロビオプテリン（BH_4）の合成・再生経路の障害

◎ PAH 障害による高フェニルアラニン血症（フェニルケトン尿症：PKU）

・頻度：　欧米白人＝約１万人に１人,　　日本人＝約７万人に１人

・医療によって予防できる精神発達遅滞の原因として重要！

・治療：　食事療法＝フェニルアラニン摂取制限

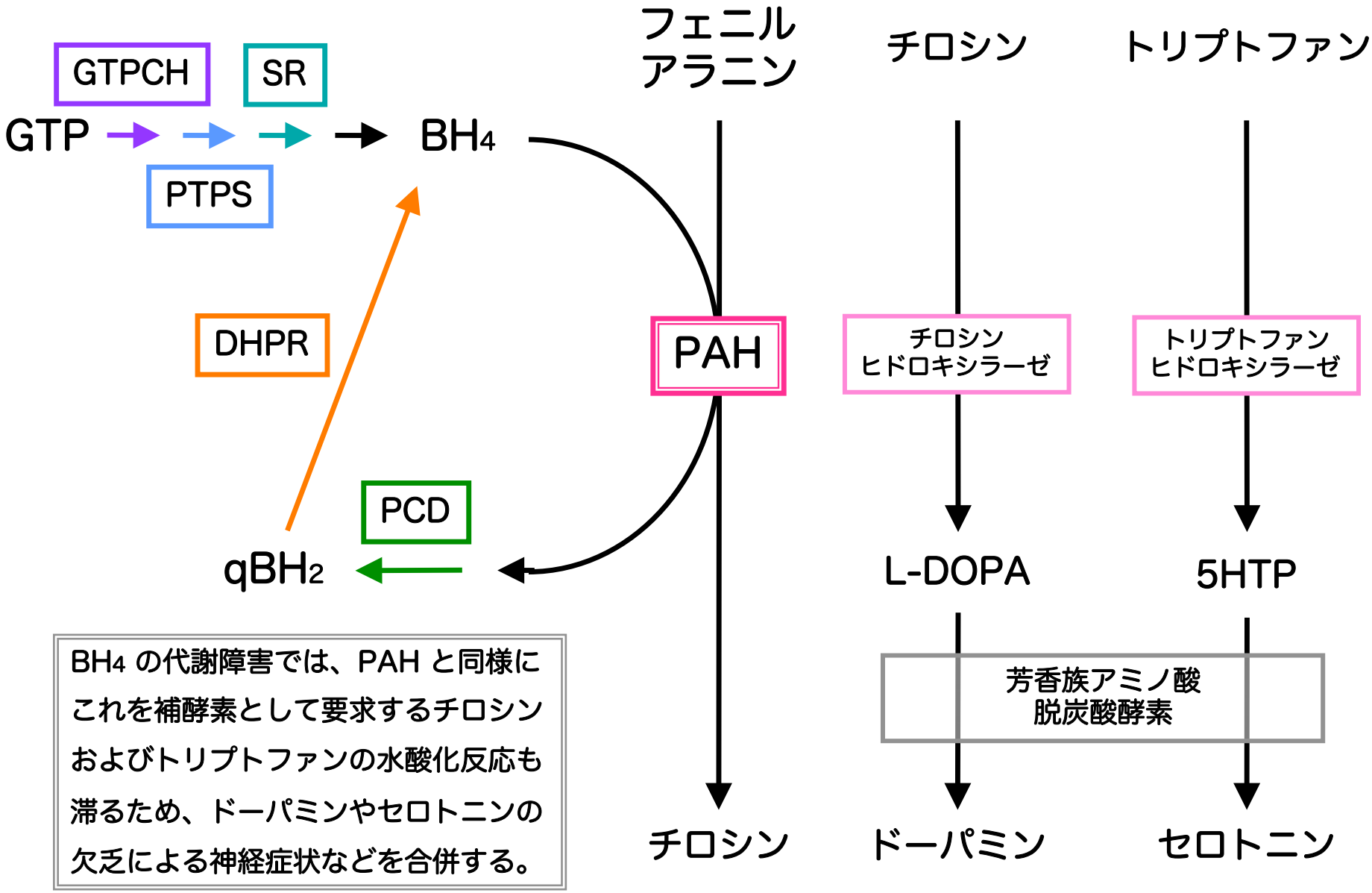
乳児期　　フェニルアラニン除去ミルクによる授乳

離乳期～　食品中のフェニルアラニン含有量に基づいて摂取量を計算し、
タンパク質の摂取不足分を除去ミルクで補うようにする。

フェニルアラニン高値の原因とマススクリーニング所見

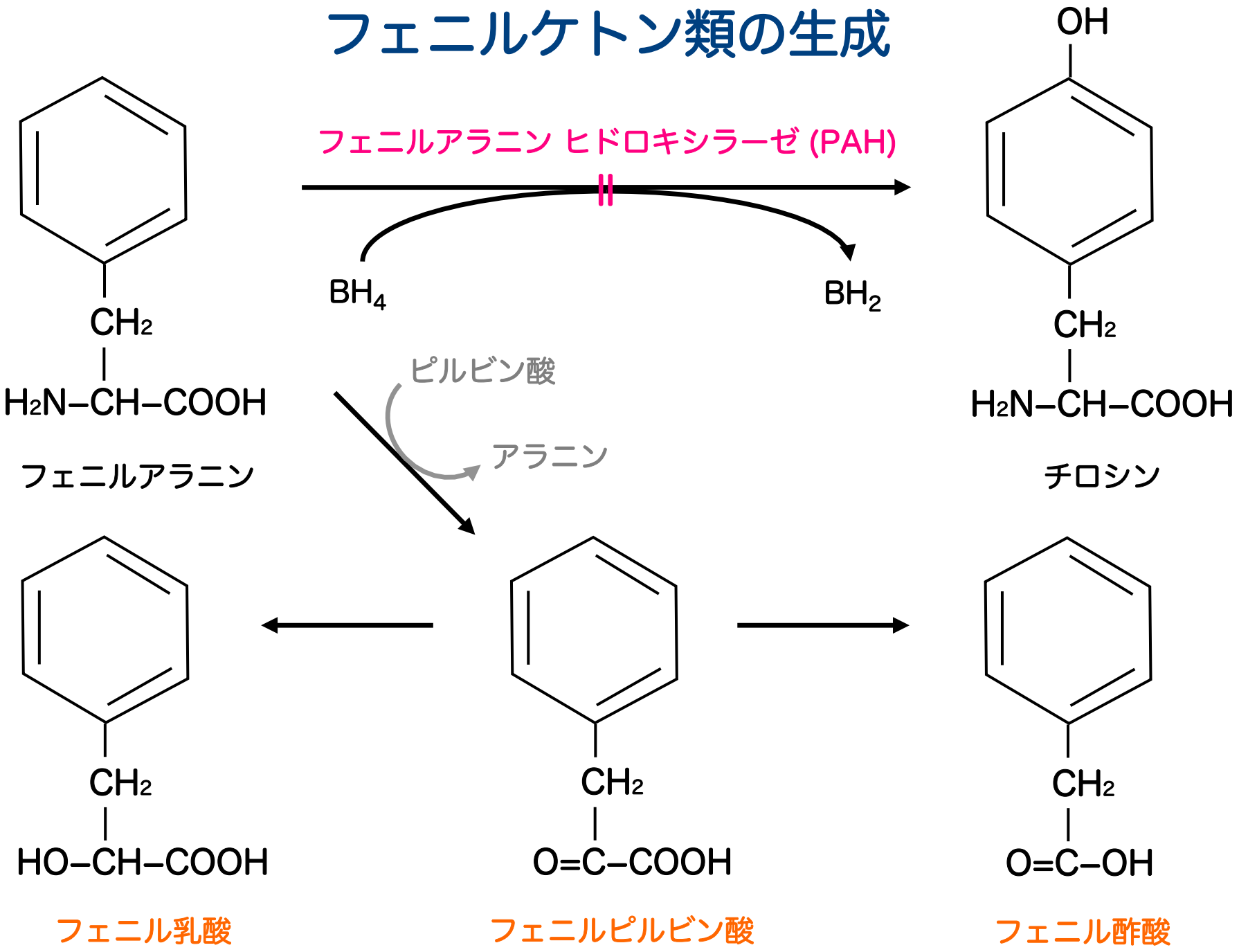
	濾紙血フェニルアラニン値 mg/dL（μM）
フェニルアラニン水酸化酵素（PAH）障害	
フェニルケトン尿症（古典型）	20（1,200）～
フェニルケトン尿症（軽～中等症）	10～20（600～1,200）
高フェニルアラニン血症（要治療レベル）	4～10（240～600）
高フェニルアラニン血症（治療不要レベル）	2～ 4（120～240）
テトラヒドロビオプテリン（BH_4）欠乏症	
GTPCH 欠損症 PTPS 欠損症 DHPR 欠損症 PCD 欠損症	ごく軽度の上昇～著明高値まで広範囲にわたっており、異常値の程度を問わず直ちにプテリジン分析にて鑑別診断を進めなければならない。
シトリン欠損症（NICCD）	ガラクトース，シトルリン，メチオニン，チロシンなどの異常が様々な組み合わせで現れるのが特徴的。

フェニルアラニンの代謝経路

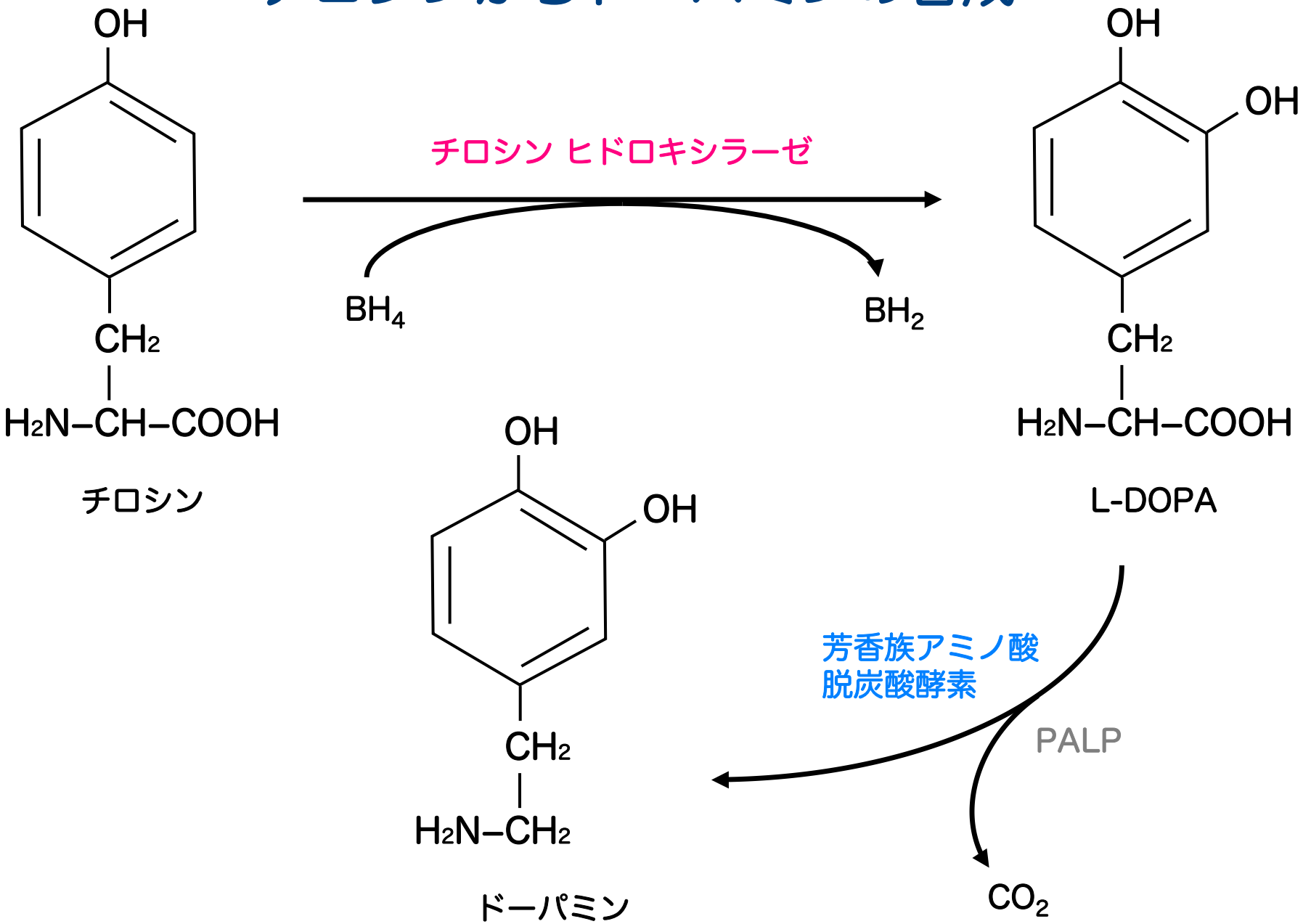


BH4 の代謝障害では、PAH と同様にこれを補酵素として要求するチロシンおよびトリプトファンの水酸化反応も滞るため、ドーパミンやセロトニンの欠乏による神経症状などを合併する。

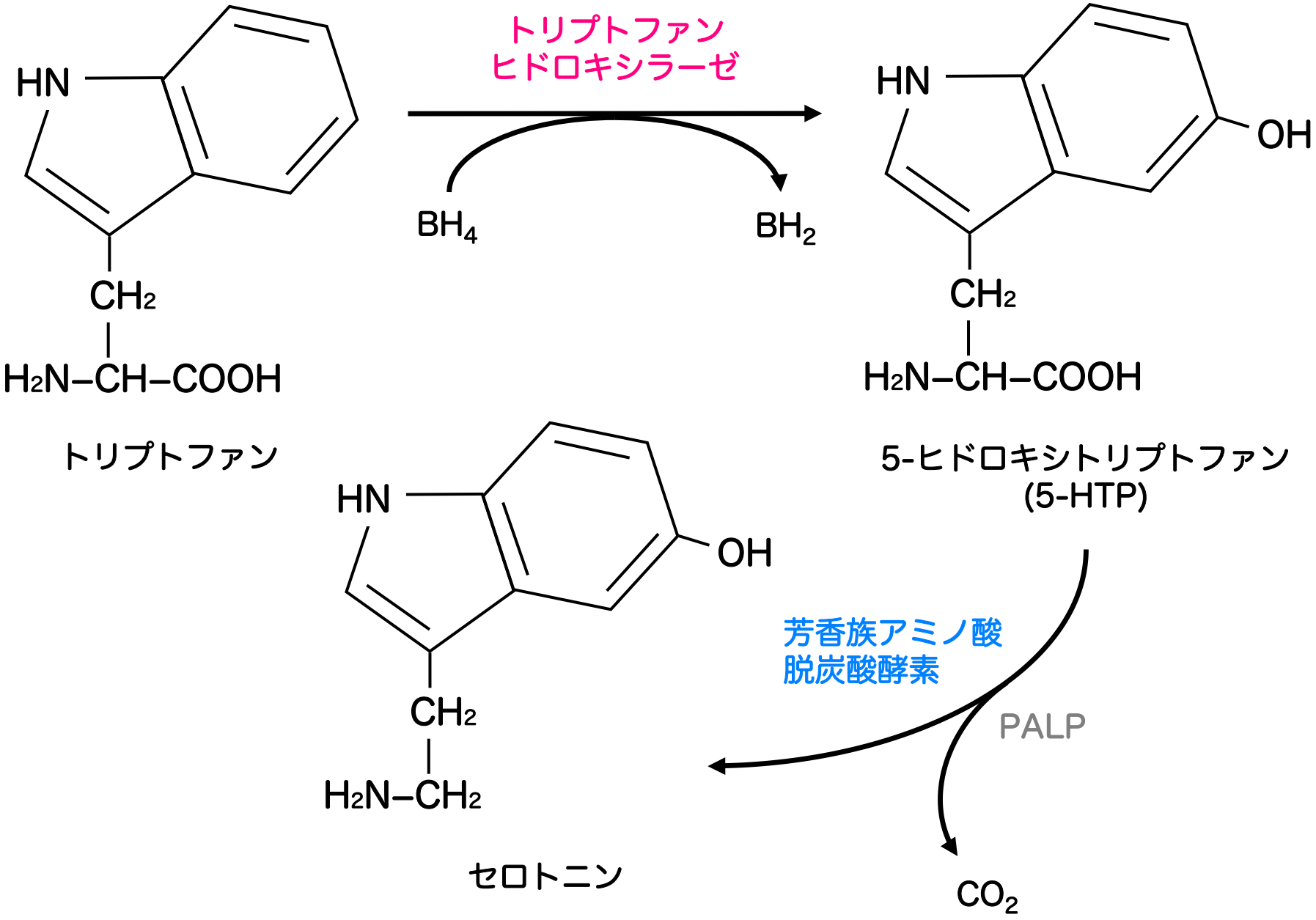
フェニルケトン類の生成

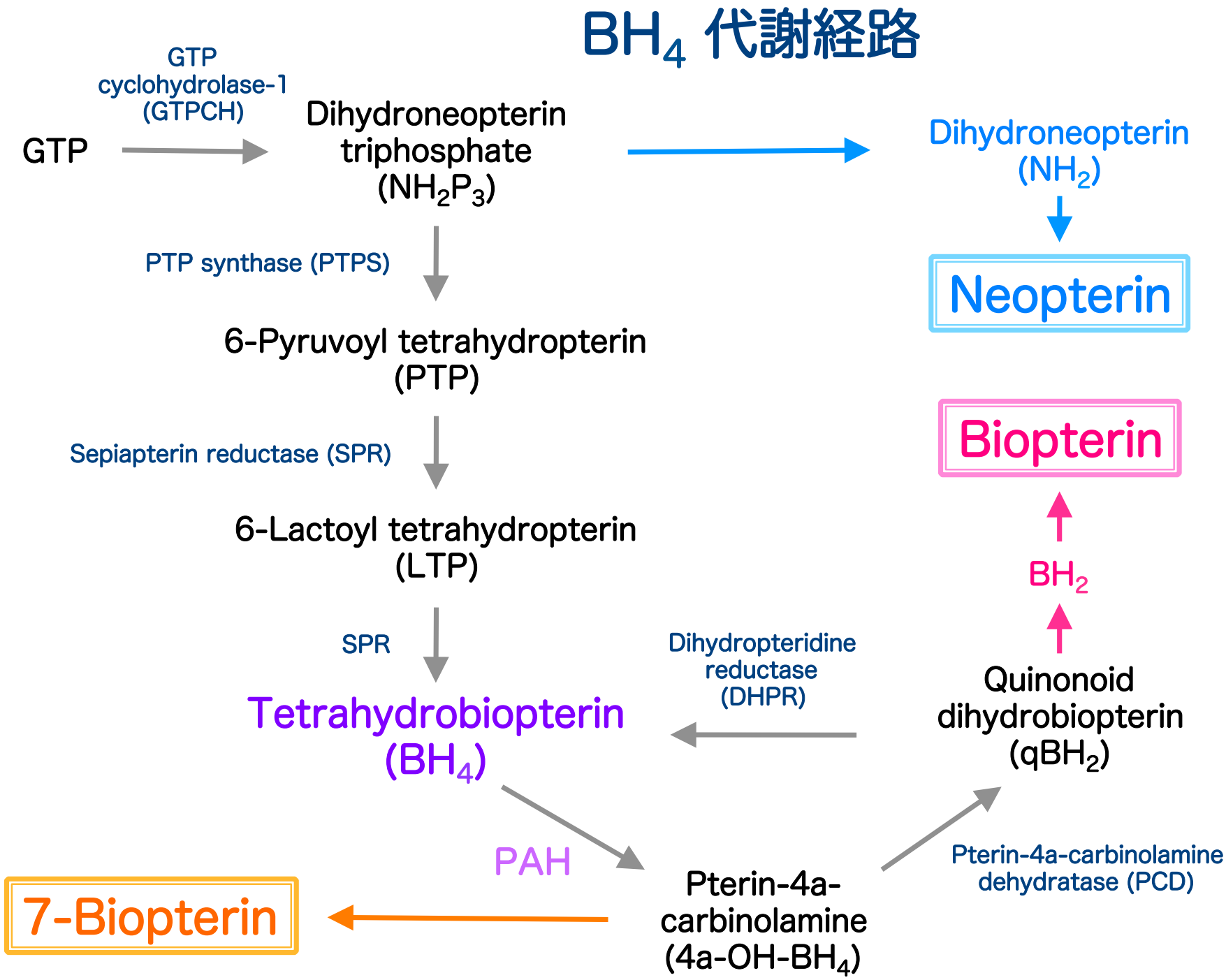


チロシンからドーパミンの合成



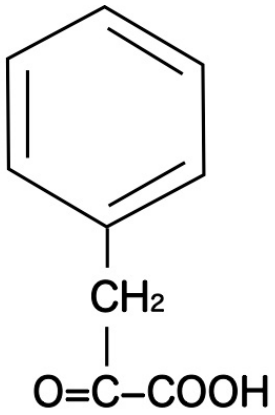
トリプトファンからセロトニンの合成



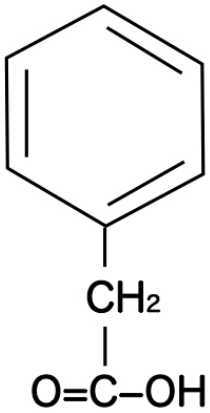

BH4 代謝経路
GTP
GTP cyclohydrolase-1 (GTPCH)
Dihydroneopterin triphosphate (NH2P3)
Dihydroneopterin (NH2)
Neopterin
PTP synthase (PTPS)
6-Pyruvoyl tetrahydropterin (PTP)
Biopterin
Sepiapterin reductase (SPR)
6-Lactoyl tetrahydropterin (LTP)
BH2
SPR
Dihydropteridine reductase (DHPR)
Tetrahydrobiopterin (BH4)
Quinonoid dihydrobiopterin (qBH2)
PAH
Pterin-4a-carbinolamine dehydratase (PCD)
7-Biopterin
Pterin-4a-carbinolamine (4a-OH-BH4)

高フェニルアラニン血症と有機酸分析，プテリジン分析

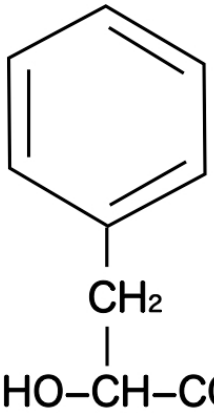
代替異化経路で生じるフェニルケトン類（下図）は尿中有機酸分析で検出される。
BH_4 代謝異常の診断には、血漿・尿（髄液）のプテリジン分析が必要。



フェニルピルビン酸



フェニル酢酸



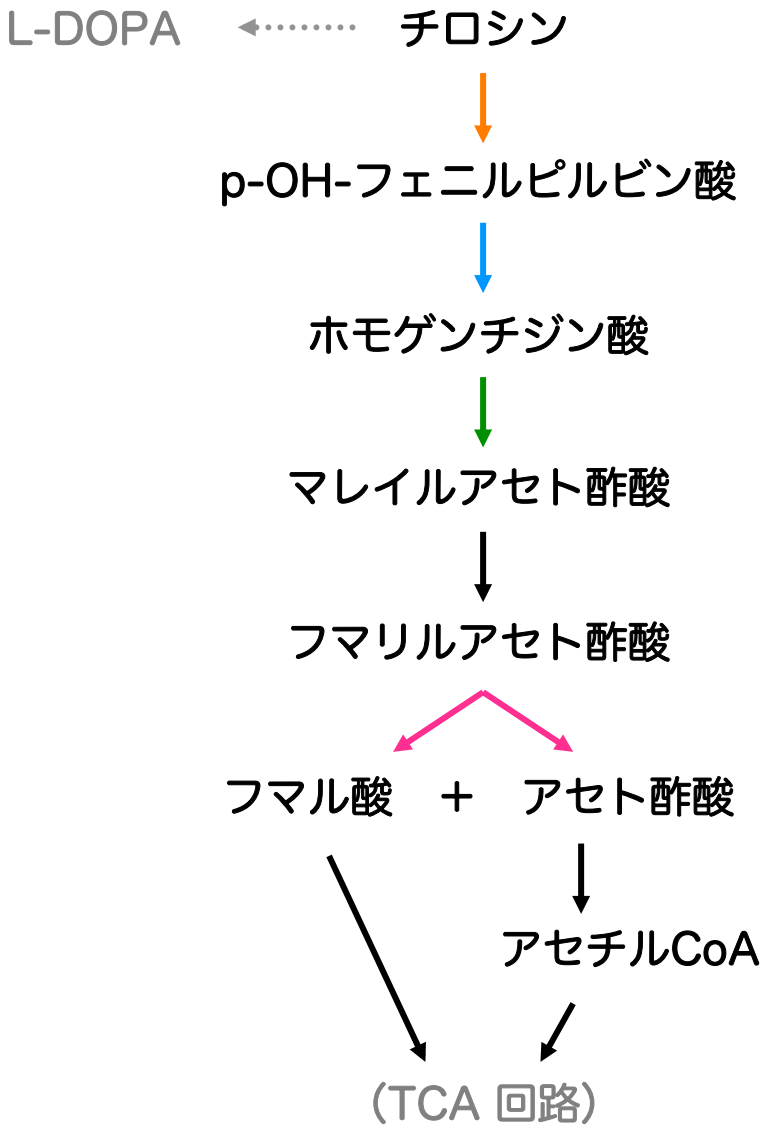
フェニル乳酸

プテリジン分析結果の解釈

障害部位	Neo-pterin	Bio-pterin	N/B 比
GTPCH	低下	低下	正常
PTPS	上昇	低下	著増
DHPR	やや上昇	上昇	低下
PCD	やや上昇	7-Bが上昇	やや低下

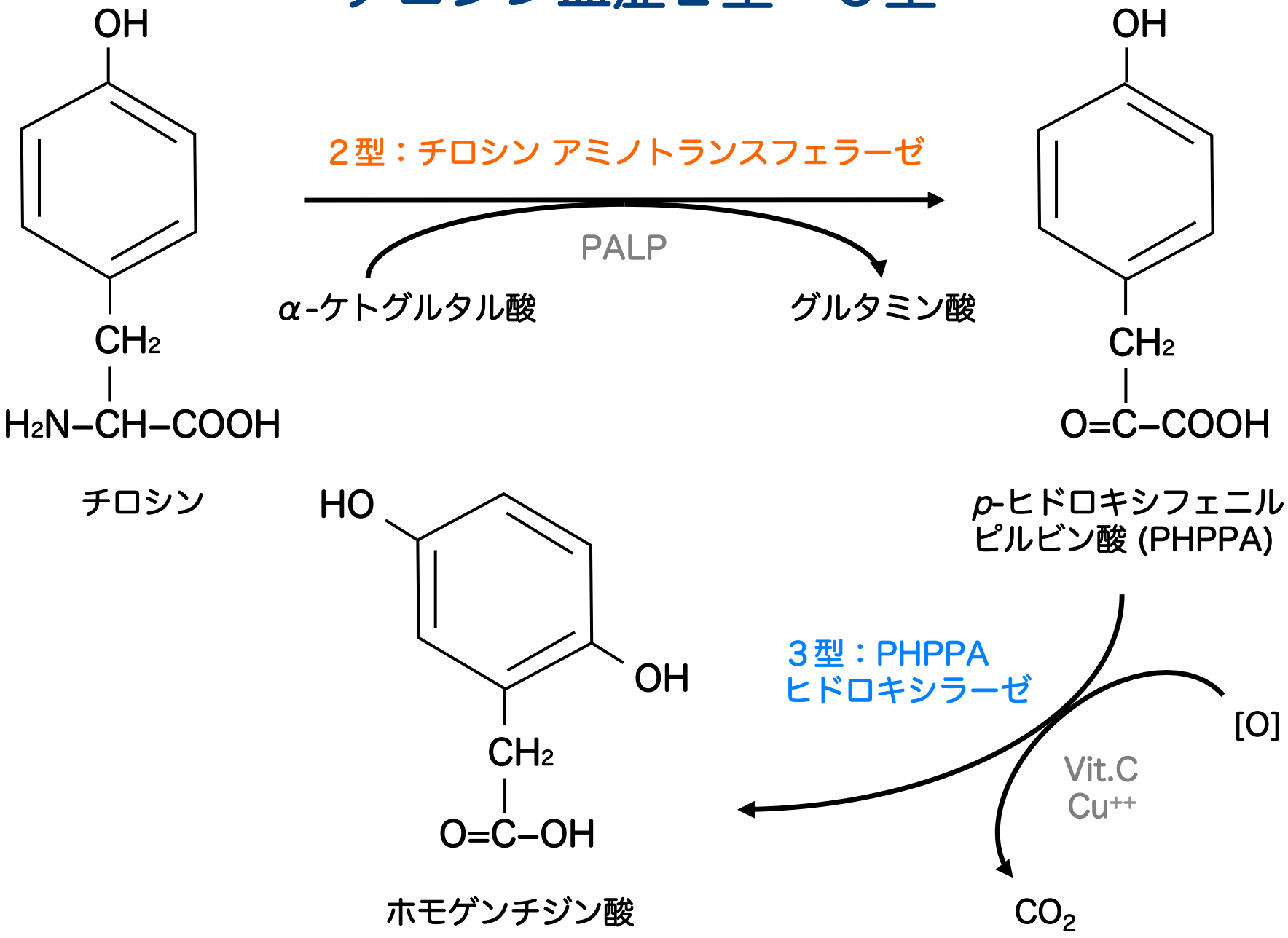
出典）新宅治夫：BH4 欠乏症 (悪性高フェニルアラニン血症).
山口清次 (編) タンデムマス・スクリーニング ガイドブック.
診断と治療社, 東京, p66-67, 2013.

チロシン代謝の主経路と酵素欠損症



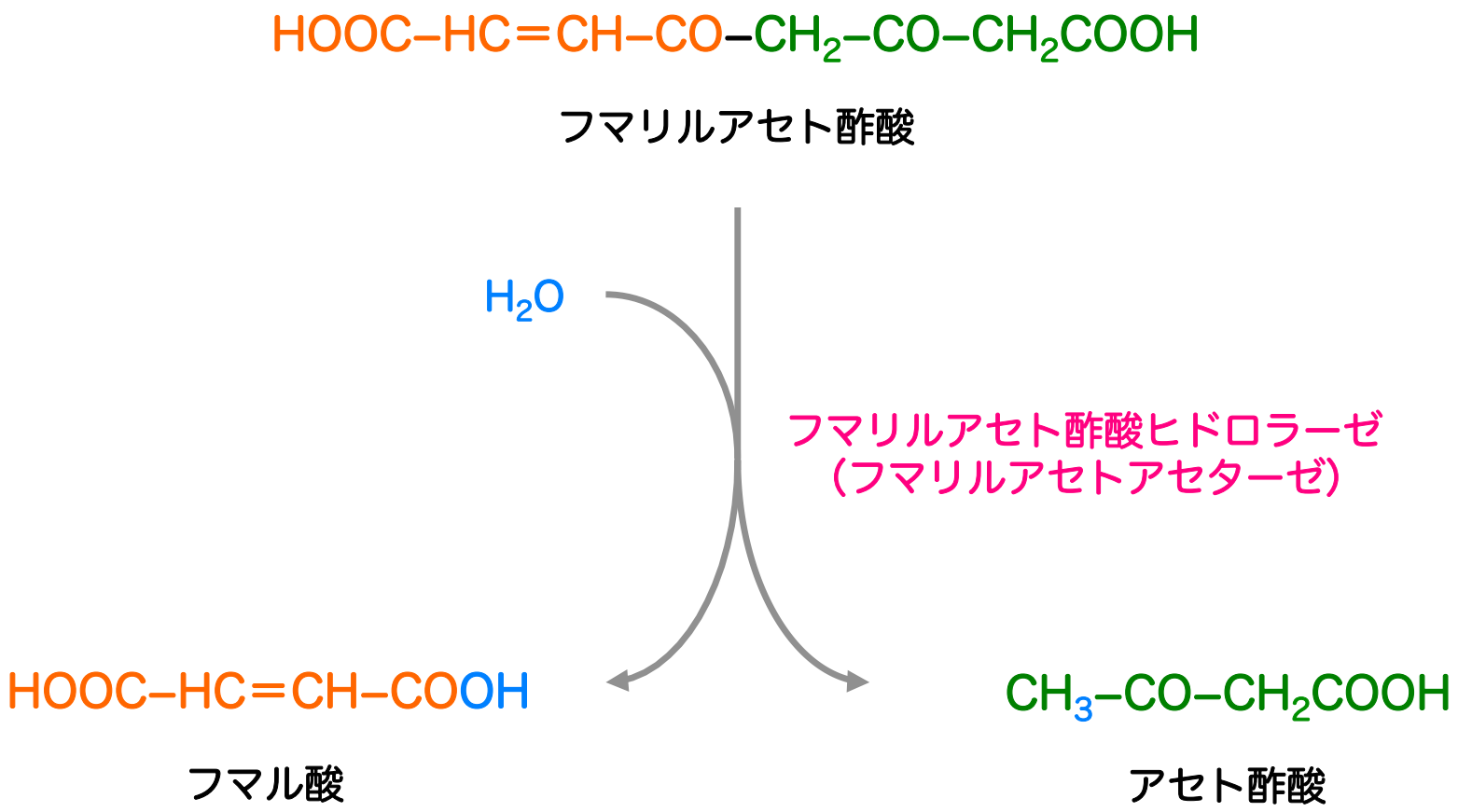
代謝酵素	欠損症
チロシン アミノトランスフェラーゼ	高チロシン血症２型
p-OH-フェニルピルビン酸 ヒドロキシラーゼ	高チロシン血症３型
ホモゲンチジン酸 ジオキシゲナーゼ	アルカプトン尿症
フマリルアセト酢酸 ヒドロラーゼ	高チロシン血症１型

チロシン血症２型・３型


OH
CH2
H2N–CH–COOH
チロシン
2型：チロシン アミノトランスフェラーゼ
PALP
α-ケトグルタル酸
グルタミン酸
OH
CH2
O=C–COOH
p-ヒドロキシフェニル
ピルビン酸 (PHPPA)
3型：PHPPA
ヒドロキシラーゼ
[O]
Vit.C
Cu++
CO2
HO
OH
CH2
O=C–OH
ホモゲンチジン酸

チロシン血症１型

フマリルアセト酢酸は極めて毒性が強く、急速に肝硬変・肝癌発生へと進行する。



遺伝性高チロシン血症

高チロシン血症１型

症状：　生後早期からの進行性肝障害→急速に肝硬変・肝癌へ進行する。

治療：　p-OH-フェニルピルビン酸ヒドロキシラーゼの阻害薬を投与して
症状の軽い３型の状態に転換させて進行を抑制 → 肝移植を行う。

診断：　尿中有機酸分析（サクシニルアセト酢酸↑・サクシニルアセトン↑）
血中チロシン増加は比較的軽度

高チロシン血症２型

症状：　有痛性角膜病変（びらん・潰瘍）
手掌・足底の過角化・びらん
一部の症例では発達遅滞を合併

診断：　血中チロシンの著明な増加

高チロシン血症３型

症状：　けいれん，失調症状，発達遅滞

診断：　血中チロシン増加（２型に比べ軽度）

治療：

フェニルアラニン・
チロシン摂取制限

血中チロシン高値：その他の原因

新生児期の一過性高チロシン血症

生後早期の代謝酵素の未熟性によるものと考えられている。
フェニルアラニン高値を伴うこともある。

頻度が高い：遺伝性高チロシン血症のマススクリーニングを難しくしている。

新生児スクリーニングでチロシンを測定すると一過性高値例が多発するため、
濾紙血サクシニルアセトン (SA) をを併せて測定する必要がある。

→ SA を測定できないスクリーニング施設ではチロシンも指標項目から除外する。
（その場合、シトリン異常症の指標としてもチロシンは用いない。）

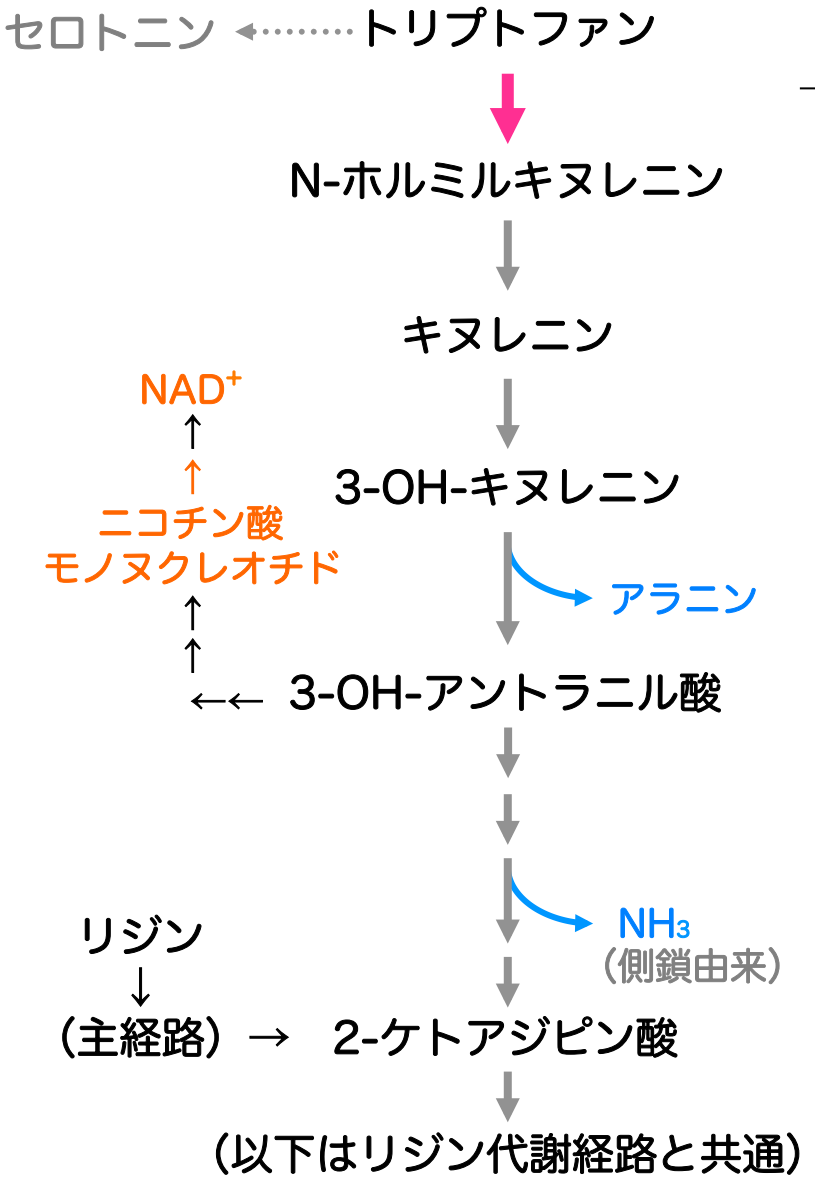
肝障害（急性／慢性肝炎，劇症肝炎，肝硬変症など）

他の芳香族アミノ酸（フェニルアラニン・トリプトファン）増加

メチオニン増加

分枝鎖アミノ酸（バリン・ロイシン・イソロイシン）の減少　　....を伴う。

トリプトファン代謝の主経路と関連疾患



代謝酵素	欠損症
トリプトファン オキシゲナーゼ	トリプトファン尿症

トリプトファン尿症

・症状：　皮膚炎・口内炎・神経症状
→ニコチン酸の欠乏症状と考えられる。

・診断：　尿中トリプトファン増加

トリプトファン経口負荷試験
→血中トリプトファン高値の遷延

鑑別疾患）ハートナップ病

・原因：　小腸・尿細管での中性アミノ酸吸収障害

・診断：　以下のアミノ酸の尿中排泄増加
芳香族アミノ酸（ヒスチジンを含む）
分枝鎖アミノ酸
脂肪族アミノ酸（Ala, Ser, Thr）
アミドを有するアミノ酸（Gln, Asn）

含硫アミノ酸

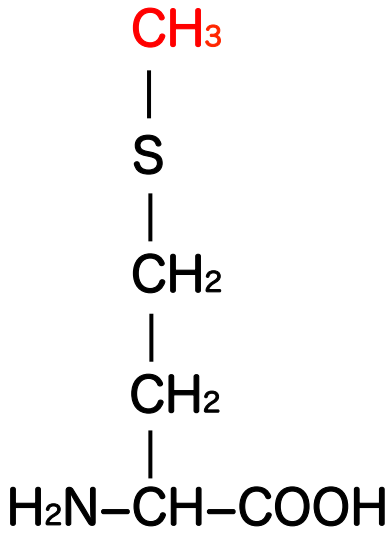
メチオニン
(S-アデノシルメチオニン)

ホモシステイン
ホモシスチン

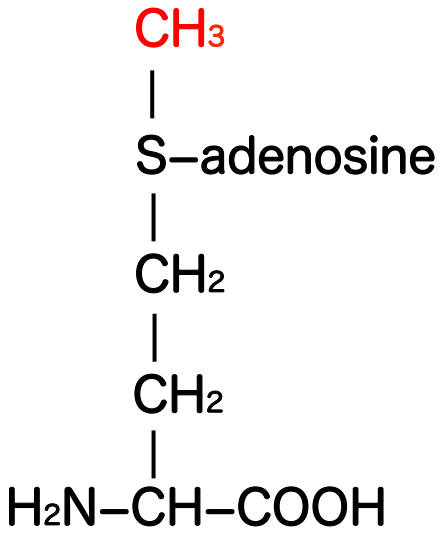
シスタチオニン

システイン
シスチン

含硫アミノ酸 (1)

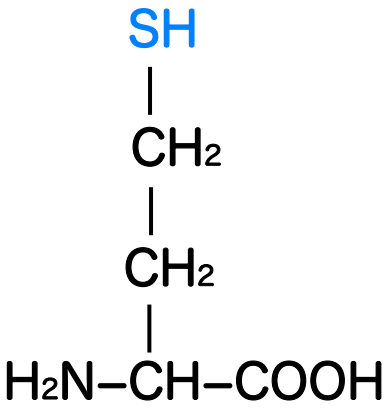


メチオニン

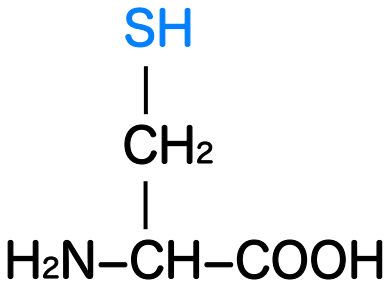


S-アデノシルメチオニン
(SAM)

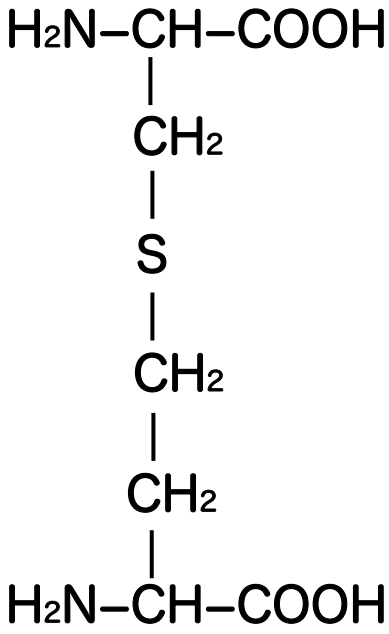
SAM：
生体内の様々な
メチル化反応において
主要なメチル・ドナー
の役割を果たしている



ホモシステイン

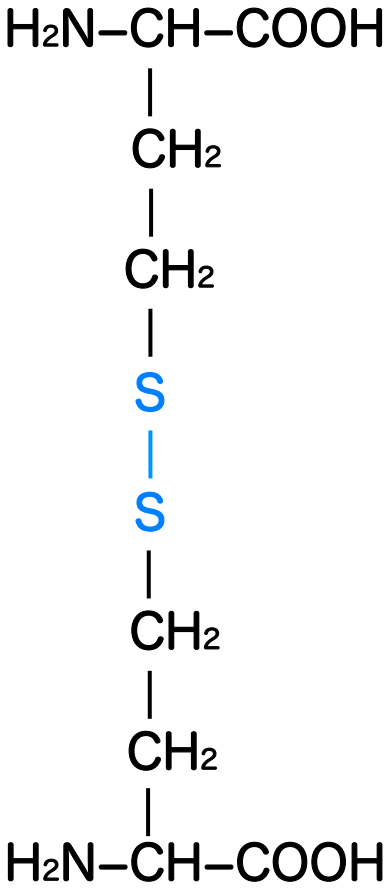


システイン

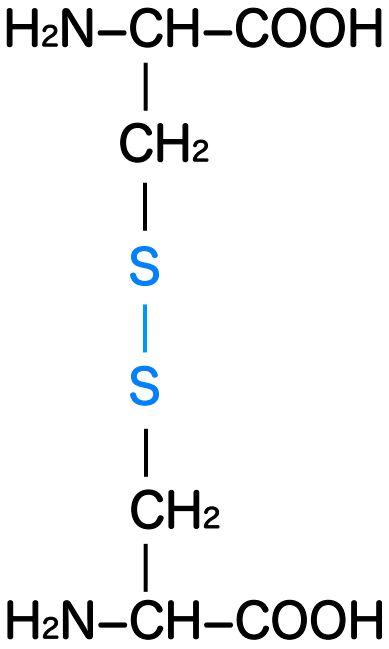


シスタチオニン

含硫アミノ酸 (2)

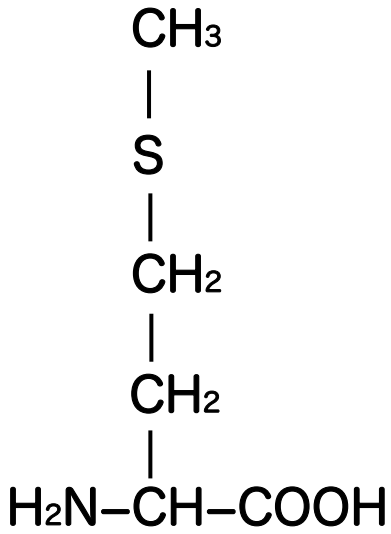


ホモシスチン

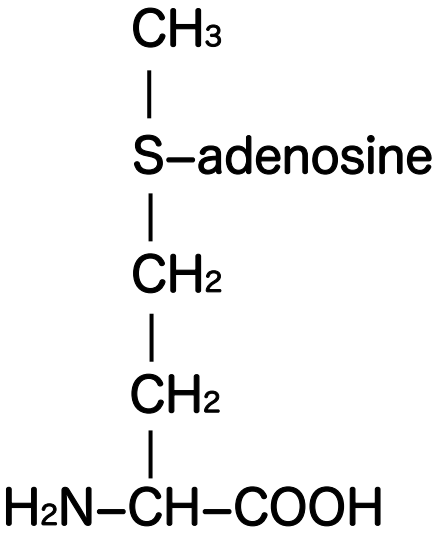


シスチン

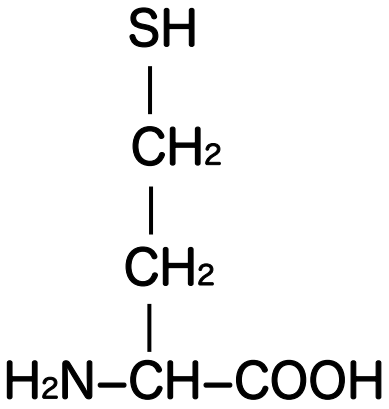
ホモシステイン・システインは –SH基による高い反応性のため、通常のアミノ酸分析では評価できない。
特に血中ホモシステイン濃度の評価には、タンパク結合型（約80%）や二量体（約20%；ホモシスチン, ホモシステイン-システイン混合ジスルフィド）をすべて遊離させた 血漿総ホモシステイン濃度 (tHcy) の測定を別途オーダーする必要がある。



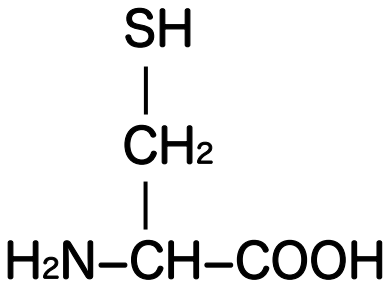
Methionine



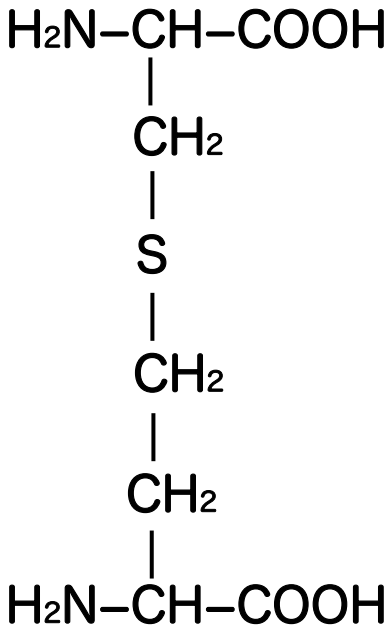
S-adenosylmethionine



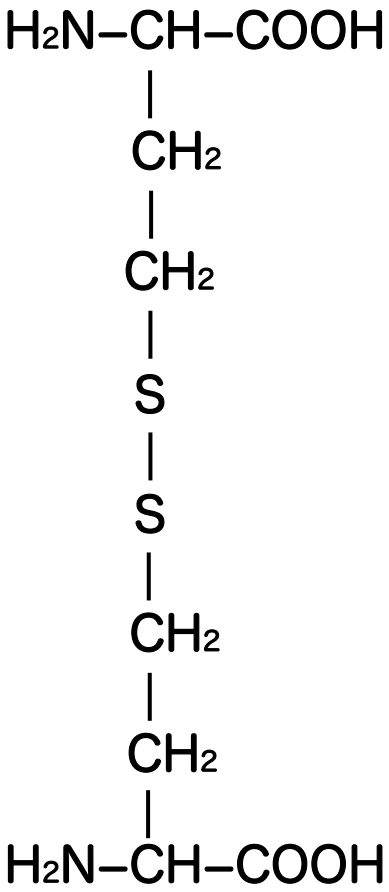
Homocysteine



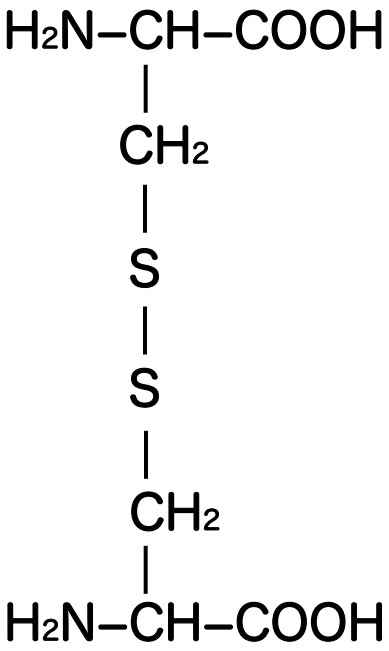
Cysteine



Cystathionine



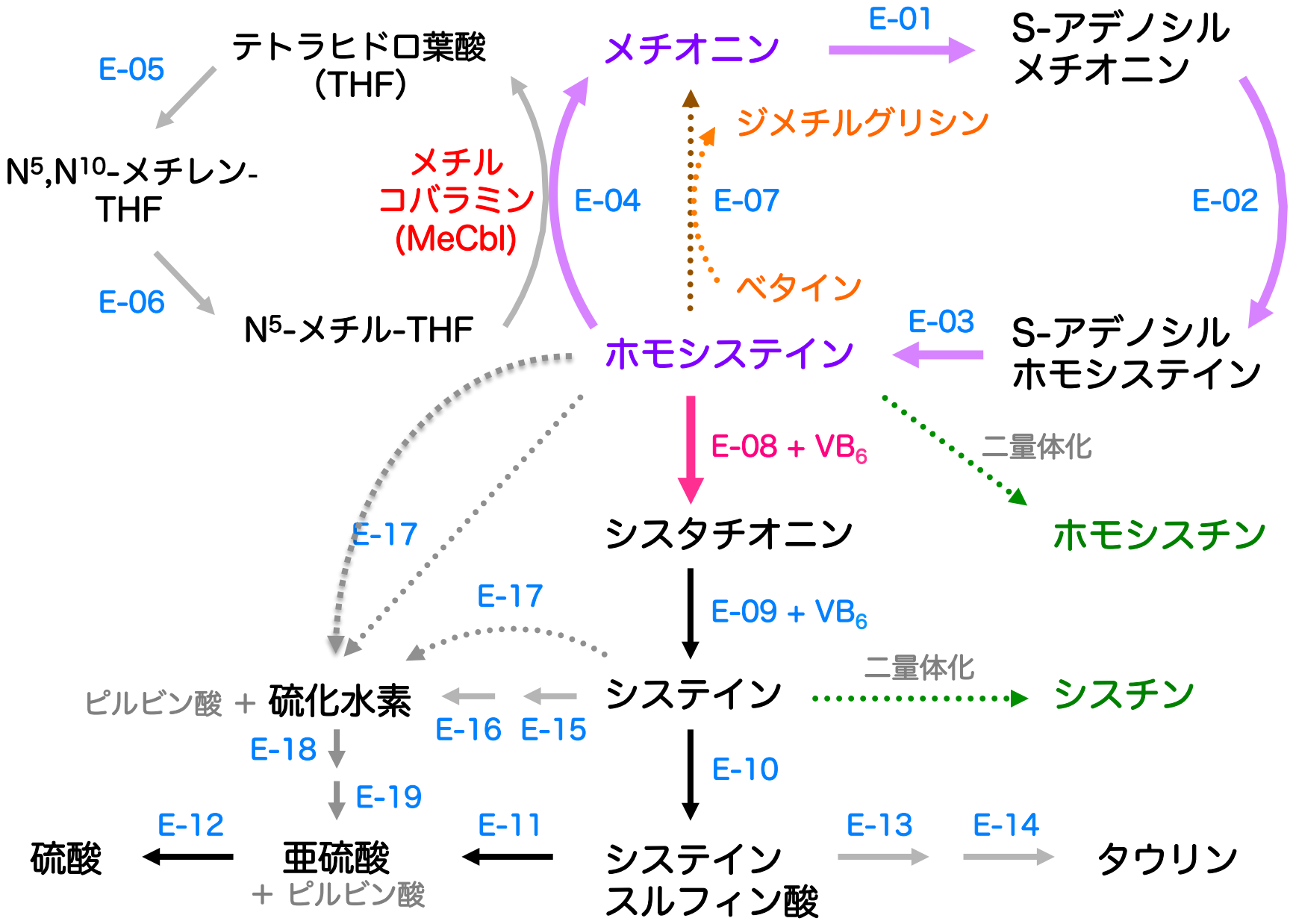
Homocystine



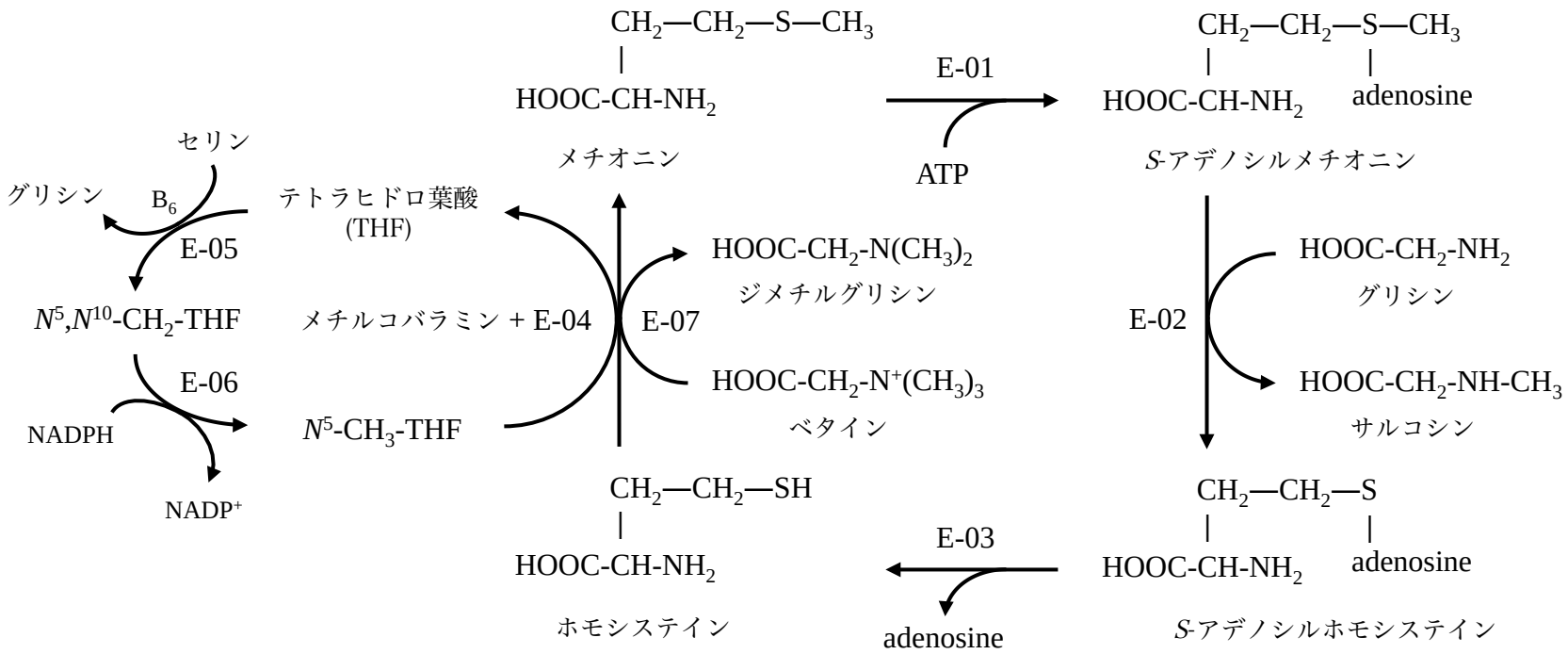
Cystine

ホモシステイン・システインは –SH基による高い反応性のため、通常のアミノ酸分析では評価できない。
特に血中ホモシステイン濃度の評価には、タンパク結合型（約80%）や二量体（約20%；ホモシスチン，ホモシステイン-システイン混合ジスルフィド）をすべて遊離させた 血漿総ホモシステイン濃度 (tHcy) の測定を別途オーダーする必要がある。

メチオニン代謝経路の全体像



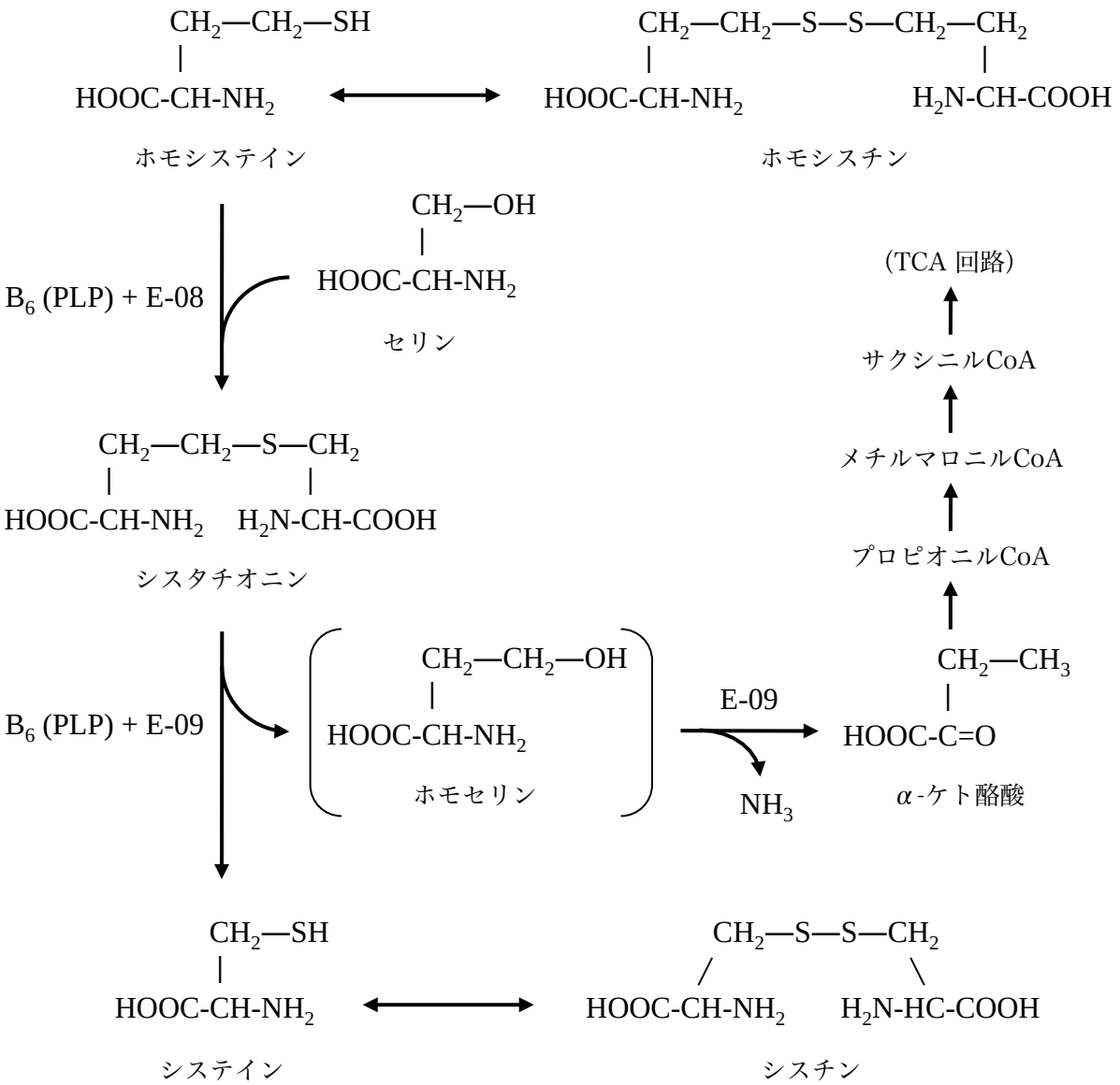
メチオニン回路（再メチル化経路）



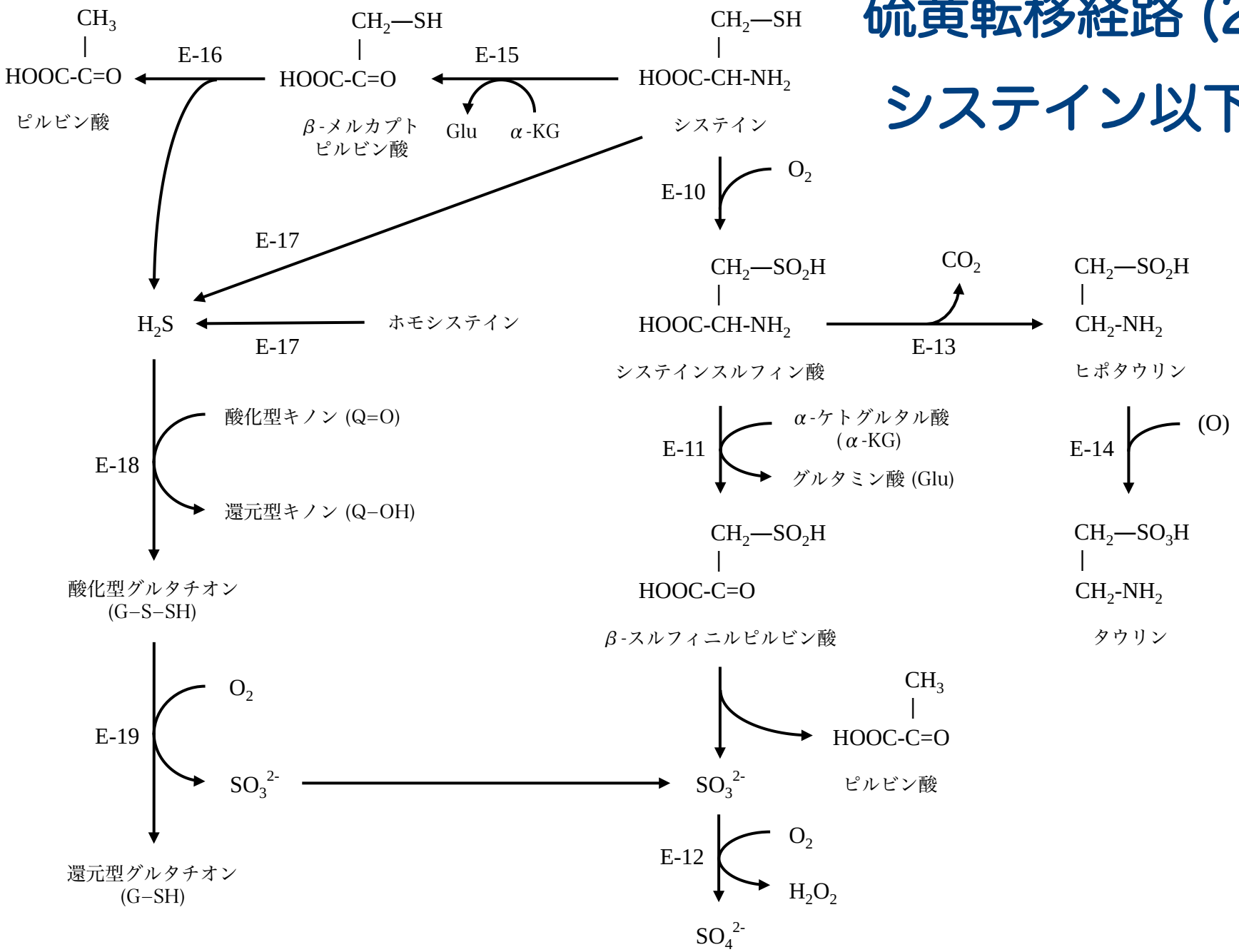
	酵素名	欠損症	備考（欠損症の臨床像ほか）
E-01	メチオニン アデノシル転移酵素 Methionine adenosyl transferase (MAT)	○	肝 MAT I/III 欠損症
E-02	グリシン *N*-メチル転移酵素 Glycine *N*-methyltransferase (GNMT)	○	2001年以来３例の報告あり： 肝腫大，AST・ALT 高値 などが認められているが 軽度の症状に留まる[1)]
E-03	*S*-アデノシルホモシステイン加水分解酵素 *S*-Adenosylhomocysteine hydrolase (SAHH)	○	2004年以来６例の報告あり： 胎児水腫，発達遅滞， ミオパチー，重度肝障害 などを呈する予後不良疾患[1)]
E-04	N^5-メチルテトラヒドロ葉酸－ホモシステイン メチル転移酵素（メチオニン合成酵素） N^5-Methyltetrahydrofolate-homocysteine methyltransferase (Methionine synthase; MS)	○	ホモシスチン尿症２型： ビタミンB_{12} 摂取不足・吸収 障害 ～メチルコバラミン合成 障害によって活性が低下する
E-05	セリン ヒドロキシメチル転移酵素 Serine hydroxymethyltransferase	—	
E-06	N^5,N^{10}-メチレンテトラヒドロ葉酸還元酵素 N^5,N^{10}-Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR)	○	ホモシスチン尿症３型
E-07	ベタイン－ホモシステイン *S*-メチル転移酵素 Betaine-homocysteine *S*-methyltransferase (BHMT)	—	＊ホモシスチン尿症１型への ベタイン療法に利用される

1) Mudd SH: Hypermethioninemias of genetic and non-genetic origin: a review. Am J Med Genet C 157: 3–32, 2011.

硫黄転移経路 (1) ホモシステイン～システイン



硫黄転移経路 (2)
システイン以下



	酵素名	欠損症	備考（欠損症の臨床像ほか）
E-08	シスタチオニン合成酵素 Cystathionine β-synthase (CBS)	○	ホモシスチン尿症 1 型
E-09	シスタチオニン γ-リアーゼ（γ-シスタチオニナーゼ） Cystathionine γ-lyase (CGL; γ-Cystathioninase)	○	シスタチオニン尿症： 発達遅滞例などで報告されているが臨床的意義は不明瞭[2)]
E-10	システインジオキシゲナーゼ Cysteine dioxygenase	—	
E-11	（システインスルフィン酸のアミノ基転移反応）	—	＊AST による反応
E-12	亜硫酸酸化酵素 Sulfite oxidase (SO) （モリブデン補因子 Molybdenum cofactor を要求する）	○	亜硫酸酸化酵素欠損症 SOアポ酵素またはモリブデン補因子合成経路の障害により亜硫酸が蓄積して，新生児期から重篤なてんかん性脳症を発症する予後不良疾患
E-13	システインスルフィン酸脱炭酸酵素 Cysteine sulfinate decarboxylase	—	
E-14	（ヒポタウリンの酸化反応）	—	＊ラットでは NAD^+ を要求する脱水素酵素が同定されている

2) Kraus JP, et al: Cystathionine γ-lyase: clinical, metabolic, genetic, and structural studies. Mol Genet Metab 97: 250-259, 2009.

	酵素名	欠損症	備考（欠損症の臨床像ほか）
E-15	（システインのアミノ基転移反応）	—	＊AST による反応
E-16	β-メルカプトピルビン酸 硫黄転移酵素 β-Mercaptopyruvate sulfurtransferase	○	β-メルカプト乳酸－システインジスルフィド尿症： 発達遅滞例などで報告されているが臨床的意義は不明瞭[3]
E-17	（CBS, CGL による代替反応）	—	＊ホモシステイン，システインから硫化水素を遊離させる[4]
E-18	硫化物–キノン酸化還元酵素 Sulfide-quinone oxidoreductase	—	＊硫化水素の硫黄原子を還元剤（グルタチオンなど）へ移す
E-19	硫黄ジオキシゲナーゼ Sulfur dioxygenase (ETHE1)	○	エチルマロン酸脳症 亜硫酸への代謝障害によって有毒域まで増加した硫化水素が微小血管を損傷する結果，新生児期から中枢神経障害・点状出血・慢性下痢等の症状が現れる重篤な疾患

3) Nagahara N, Sawada N: The mercaptopyruvate pathway in cysteine catabolism: a physiologic role and related disease of the multifunctional 3-mercaptopyruvate sulfurtransferase. Curr Med Chem 13: 1219-1230, 2006.
4) Singh S, Banerjee R: PLP-dependent H_2S biogenesis. Biochim Biophys Acta 1814: 1518-1527, 2011.

メチオニン代謝経路のアミノ酸異常

メチオニン単独高値	メチオニンアデノシルトランスフェラーゼ欠損症
	乳児一過性高メチオニン血症
	不定の原因による持続性高メチオニン血症　など
ホモシステイン↑	
＋メチオニン↑	ホモシスチン尿症１型（CBS 欠損症）
＋シスタチオニン↑	ホモシスチン尿症２型（MS 欠損症）
	ホモシスチン尿症３型（MTHFR 欠損症）
＋メチルマロン酸↑	コバラミン代謝障害によるメチロマロン酸血症
シスタチオニン↑	シスタチオニンγ-リアーゼ（CGL）欠損症
	ビタミンB_6（※ CGL の補酵素）欠乏　など
尿中シスチン↑	シスチン尿症

高メチオニン血症を呈するメチオニン代謝異常症

出典）Mudd SH: Am J Med Genet C 157: 3–32, 2011.

疾患	メチオニン	総ホモシステイン	シスタチオニン
肝メチオニンアデノシル転移酵素（MAT-I/III）欠損症	↑↑～↑↑↑	N～↑	N～↑
グリシン N-メチル転移酵素（GNMT）欠損症	↑↑～↑↑↑	N	N～↑
S-アデノシルホモシステイン加水分解酵素（SAHH）欠損症	↑～↑↑	N	N～↑
シスタチオニン合成酵素（CBS）欠損症（ホモシスチン尿症１型）	↑↑～↑↑↑	↑↑↑	↓～N

MAT-I/III 欠損症	無症状 ～ 発達遅滞・大脳白質病変を認めたとする症例報告あり
ホモシスチン尿症１型	マルファン症候群様体型，水晶体亜脱臼，骨粗鬆症，血栓塞栓症，精神発達遅滞，てんかん
※ホモシスチン尿症２型	発達遅滞，精神神経症状，血栓症，巨赤芽球性貧血
ホモシスチン尿症３型	発達遅滞，精神神経症状，てんかん，血栓症

高メチオニン血症の原因：その他

出典）Mudd SH: Am J Med Genet C 157: 3–32, 2011.

その他の先天代謝異常	Met	推測される血中メチオニン増加機序
シトリン欠損症による新生児肝内胆汁うっ滞 (NICCD)	N〜↑↑	・原疾患に特有の肝細胞代謝機能の抑制状態に哺乳による高タンパク負荷が加わることでメチオニンを含む多種アミノ酸血症が出現
フマリルアセト酢酸加水分解酵素 (FAH) 欠損症（チロシン血症 1 型）	N〜↑↑↑	・進行性肝障害に伴う代謝低下 ・フマリルアセト酢酸による肝 MAT の阻害：MAT III が MAT I よりも強く抑制される
ミトコンドリア異常症	N〜↑↑↑	・ミトコンドリアでのメチル基転移反応が減弱 → *S*-アデノシルメチオニン (SAM) の利用低下 → SAM の増加が MAT をフィードバック阻害

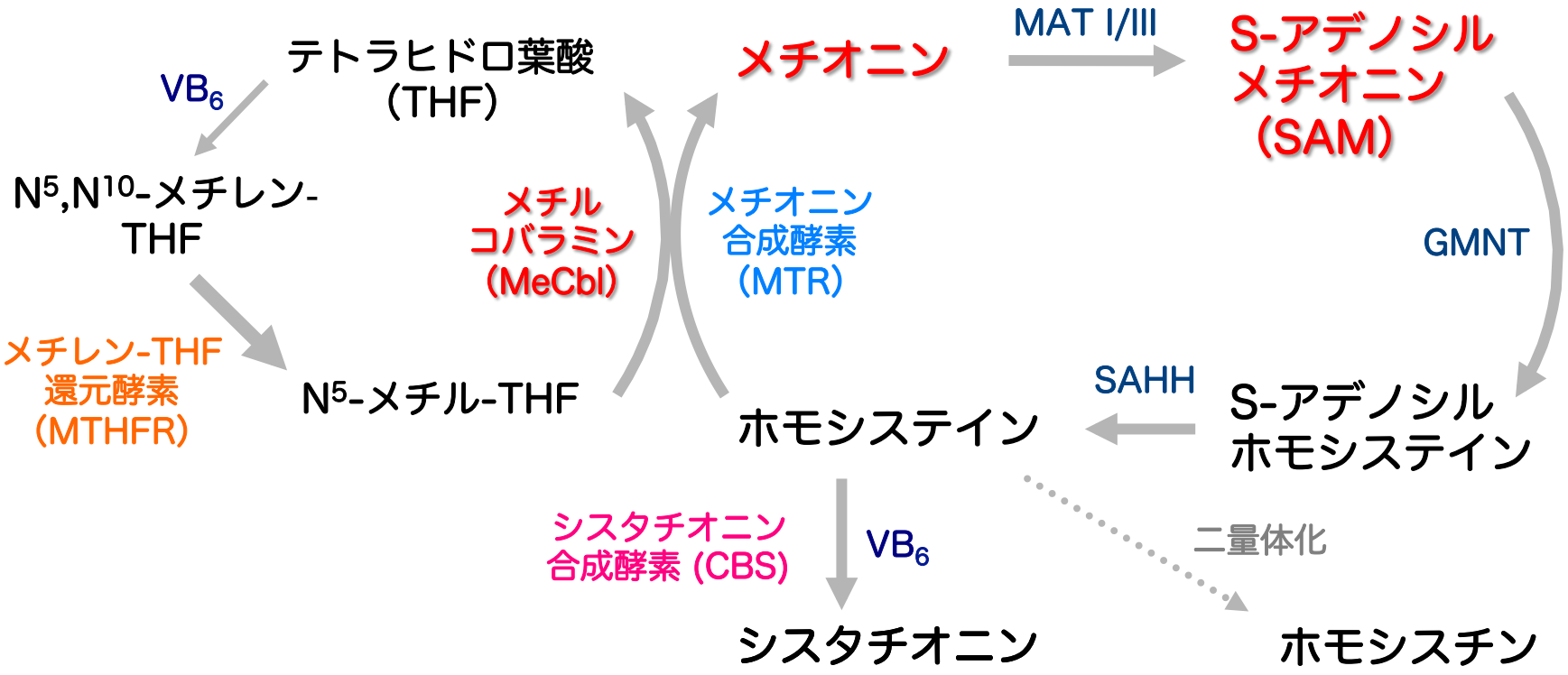
非遺伝性疾患・病態	Met	推測される血中メチオニン増加機序
肝障害：肝性脳症，肝硬変，急性／慢性肝炎など	N〜↑↑	・肝 MAT I（四量体＝高活性型）の減少：MAT 活性として 50% 前後への低下を示す
タンパク過剰摂取	〜↑↑↑	・成熟新生児で哺乳量が著しく多い場合など ・低出生体重児は通常摂取量でも上昇しうる
乳児一過性高メチオニン血症	〜↑↑	・*MAT1A* 変異のヘテロ接合体である可能性などが推測される（従来の報告は検討不十分）

メチオニン低値を示すホモシスチン尿症

疾　患	メチオニン	総ホモシステイン
肝メチオニンアデノシル転移酵素（MAT-I/III）欠損症	↑↑～↑↑↑	正常 ～ 30μM
グリシン N-メチル転移酵素（GNMT）欠損症	↑↑～↑↑↑	正常
S-アデノシルホモシステイン加水分解酵素（SAHH）欠損症	↑～↑↑	正常
ホモシスチン尿症１型：CBS 欠損症	↑↑～↑↑↑	
ホモシスチン尿症２型：MTR–MeCbl ホロ酵素合成障害	↓	100μM～
ホモシスチン尿症３型：MTHFR 欠損症	↓	

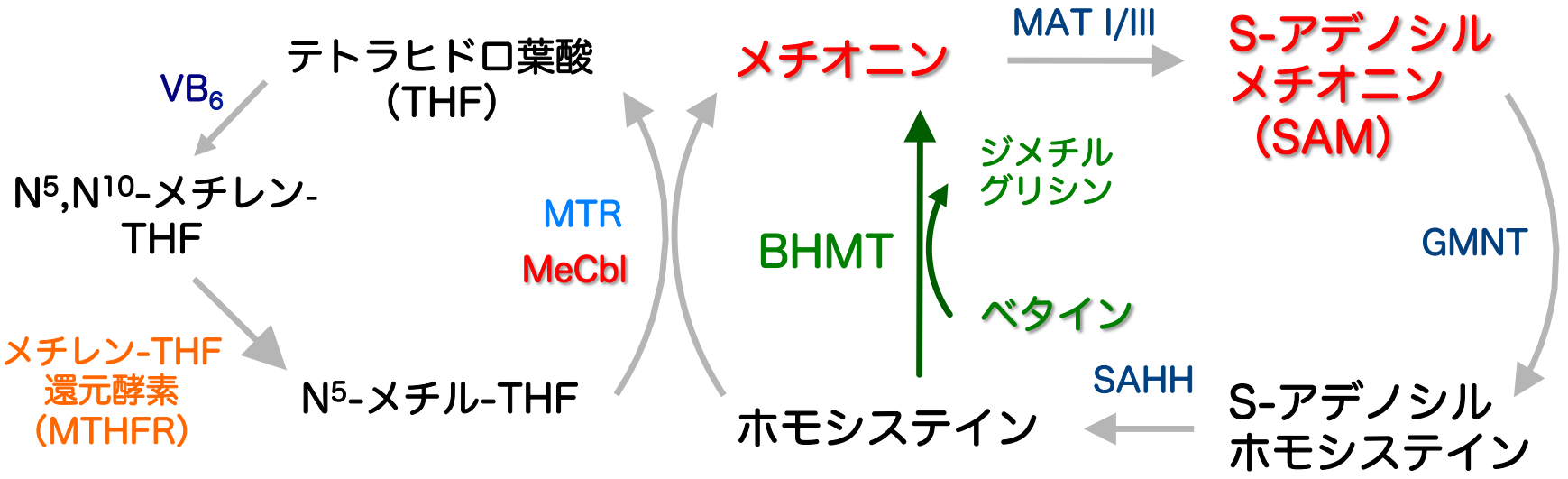
ホモシスチン尿症２型・３型では，ホモシステイン濃度の上昇だけでなく，メチオニン・SAM の減少に伴う生体内メチル化反応の減弱が，病態形成に深く関わっている。

ホモシスチン尿症２型・３型の代謝障害



ホモシスチン尿症２型・３型では，ホモシステイン濃度の上昇だけでなく，メチオニン・SAM の減少に伴う生体内メチル化反応の減弱が，病態形成に深く関わっている。

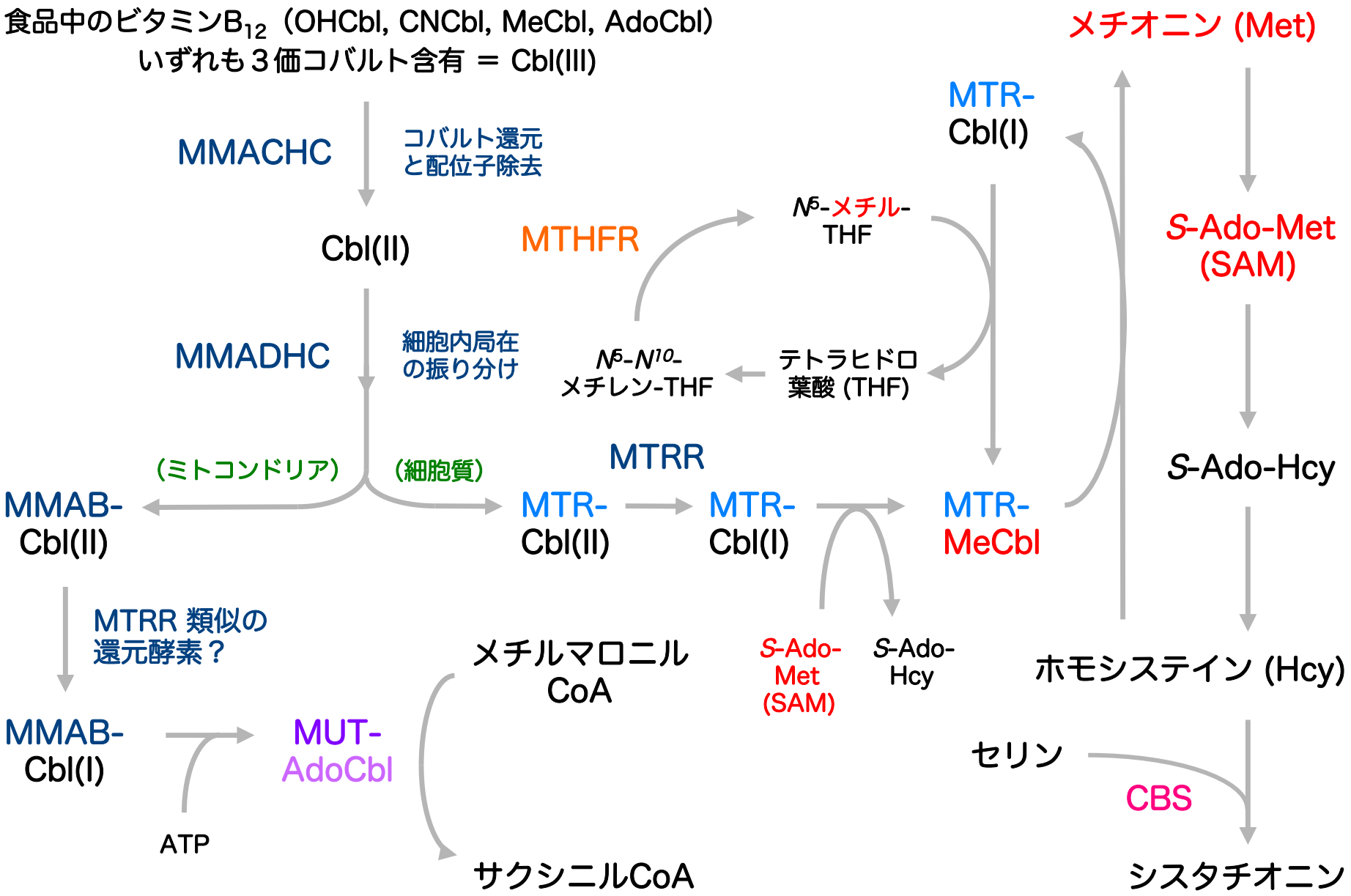
ベタインの作用部位



ホモシステインにメチル基を転移してメチオニンを再生する酵素として、MTR とは別に ベタイン：ホモシステイン S-メチルトランスフェラーゼ (BHMT) が発現している。

この反応でメチル基供与体として働くベタイン（N-トリメチルグリシン）を投与することによって、ホモシステインを減少させ、メチオニンを増加させることができる。

細胞内コバラミン合成経路と１炭素単位転移系

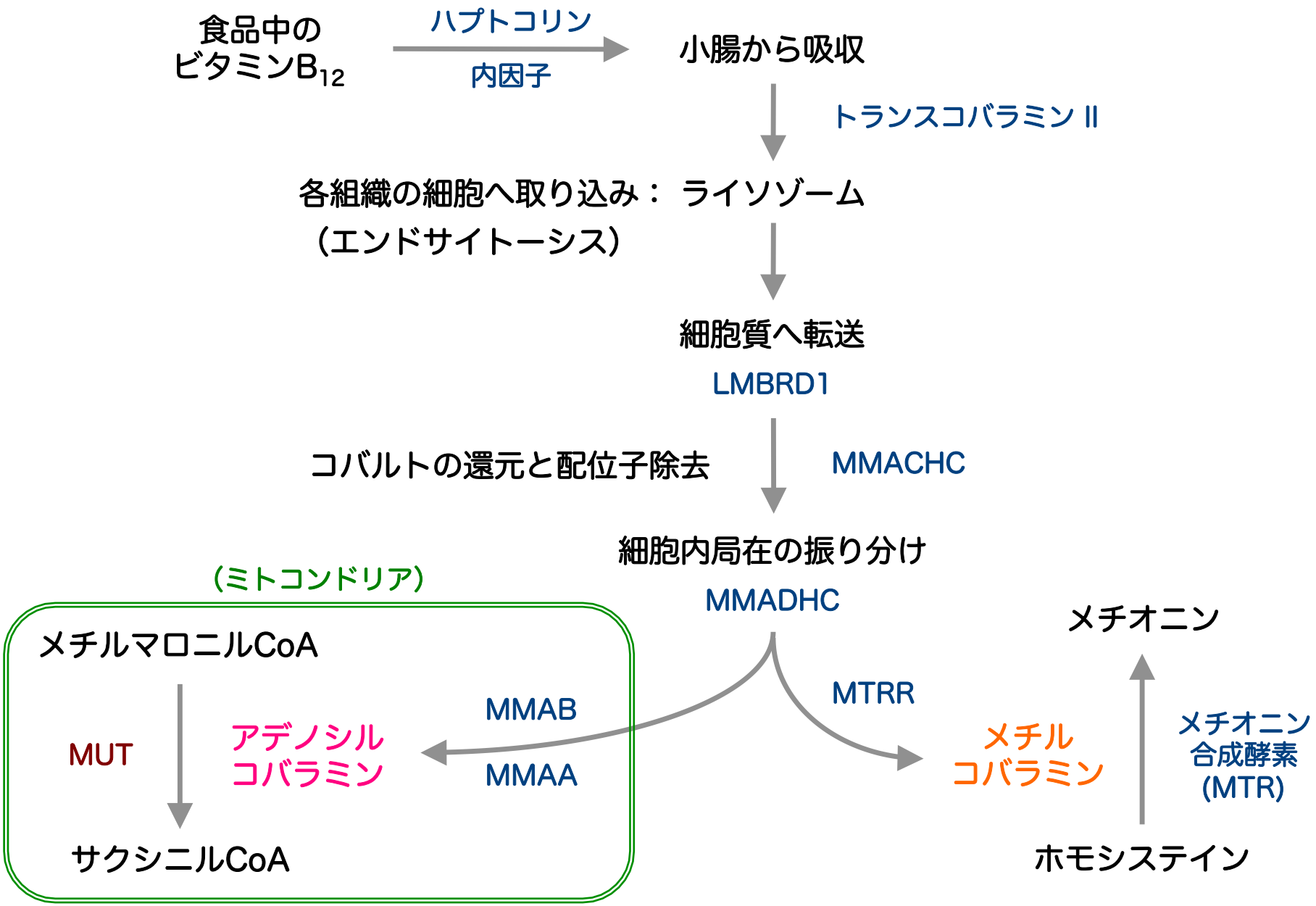


高ホモシステイン血症の原因疾患・病態

出典）Refsum H et al.: Clin Chem 50: 3-32, 2004.

tHcy (μmol/L)	原因疾患・病態	
	遺伝性	非遺伝性
＞100	ホモシスチン尿症（１～３型）	コバラミン欠乏（重度）
30 ～ 100		コバラミン欠乏（中～重度）
		葉酸欠乏（中～重度）
		腎不全
15 ～ 30	ホモシスチン尿症１型の保因者	コバラミン欠乏（軽度）
	MTHFR 遺伝子多型（677C>T）	葉酸欠乏（軽度）
		ビタミン B_6 欠乏
		腎機能低下
		甲状腺機能低下症
		不健康な生活（食事・運動など）
		各種の薬剤

メチルマロン酸とホモシステインの関係

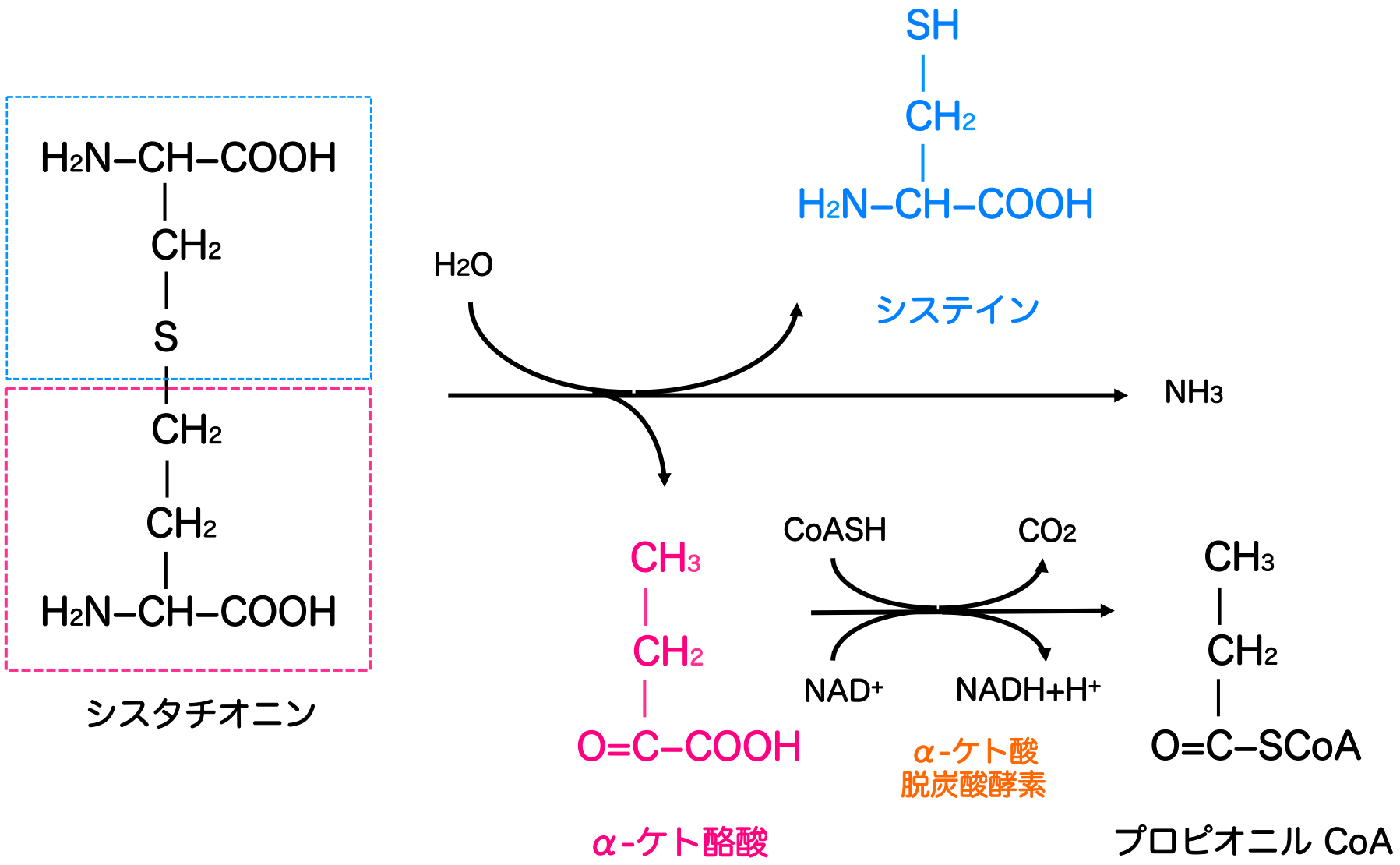


コバラミン代謝経路の障害部位と生化学的異常

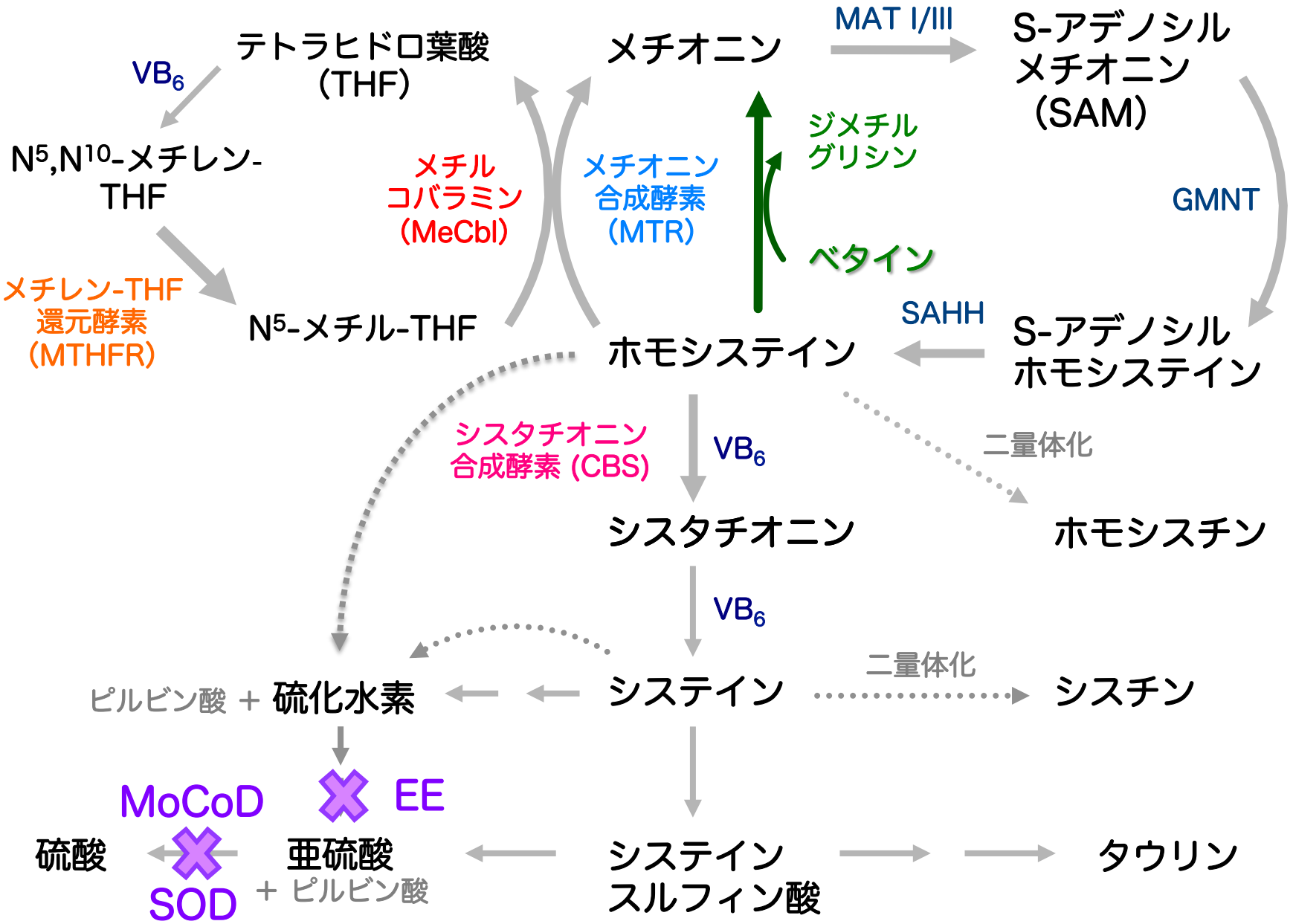
障害部位	原因分子	MMA	Hcy
小腸からの吸収	胃酸分泌，内因子	↑	↑
小腸からの輸送	トランスコバラミンII, etc	↑	不定
・粘膜細胞→門脈→肝細胞 ・肝細胞→体循環→各組織	（ライソゾーム内への取り込み等に関与）		
CblF：ライソゾームからの遊離コバラミン放出	LMBRD1	↑	↑
CblC：細胞質でのコバラミン誘導体の側鎖処理・還元等	MMACHC	↑	↑
CblD：コバラミン誘導体の局在振り分け（細胞質orミトコンドリア）	MMADHC	変異の位置によっていずれか一方または両方が増加する。	
CblB：ATP によるコバラミン誘導体のアデノシル化	MMAB	↑	ー
CblA：アデノシルコバラミンの保護 and/or 再活性化？	MMAA	↑	ー
CblE：メチオニン合成酵素還元酵素（細胞質）	MTRR	ー	↑
CblG：メチオニン合成酵素（細胞質）	MTR	ー	↑

メチオニン代謝経路と MMA, PA

MMA, PA の食事療法では、分枝鎖アミノ酸だけでなく メチオニン摂取制限 も必要とされる。



硫化水素や亜硫酸の蓄積も中枢神経を破壊する



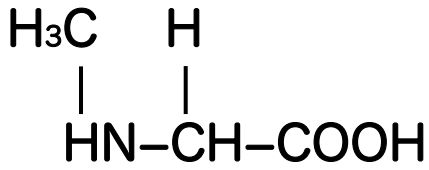
脂肪族アミノ酸

サルコシン
グリシン

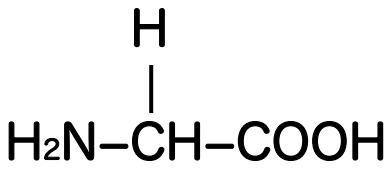
セリン
スレオニン

(アラニン)

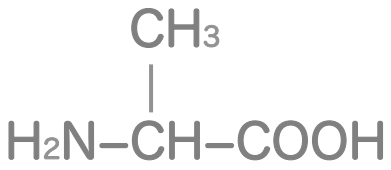
α-アミノ酪酸



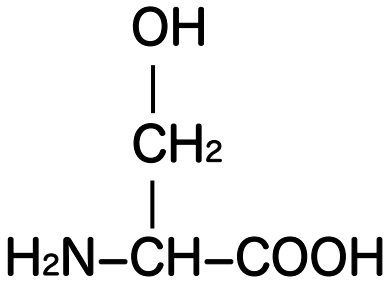
Sarcosine



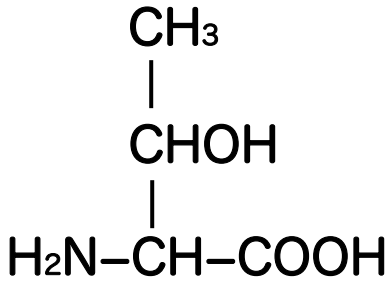
Glycine



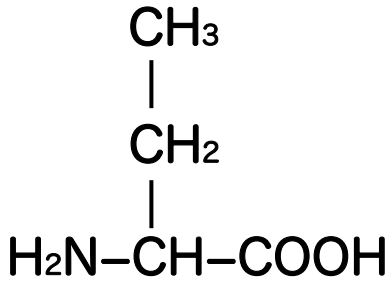
Alanine



Serine

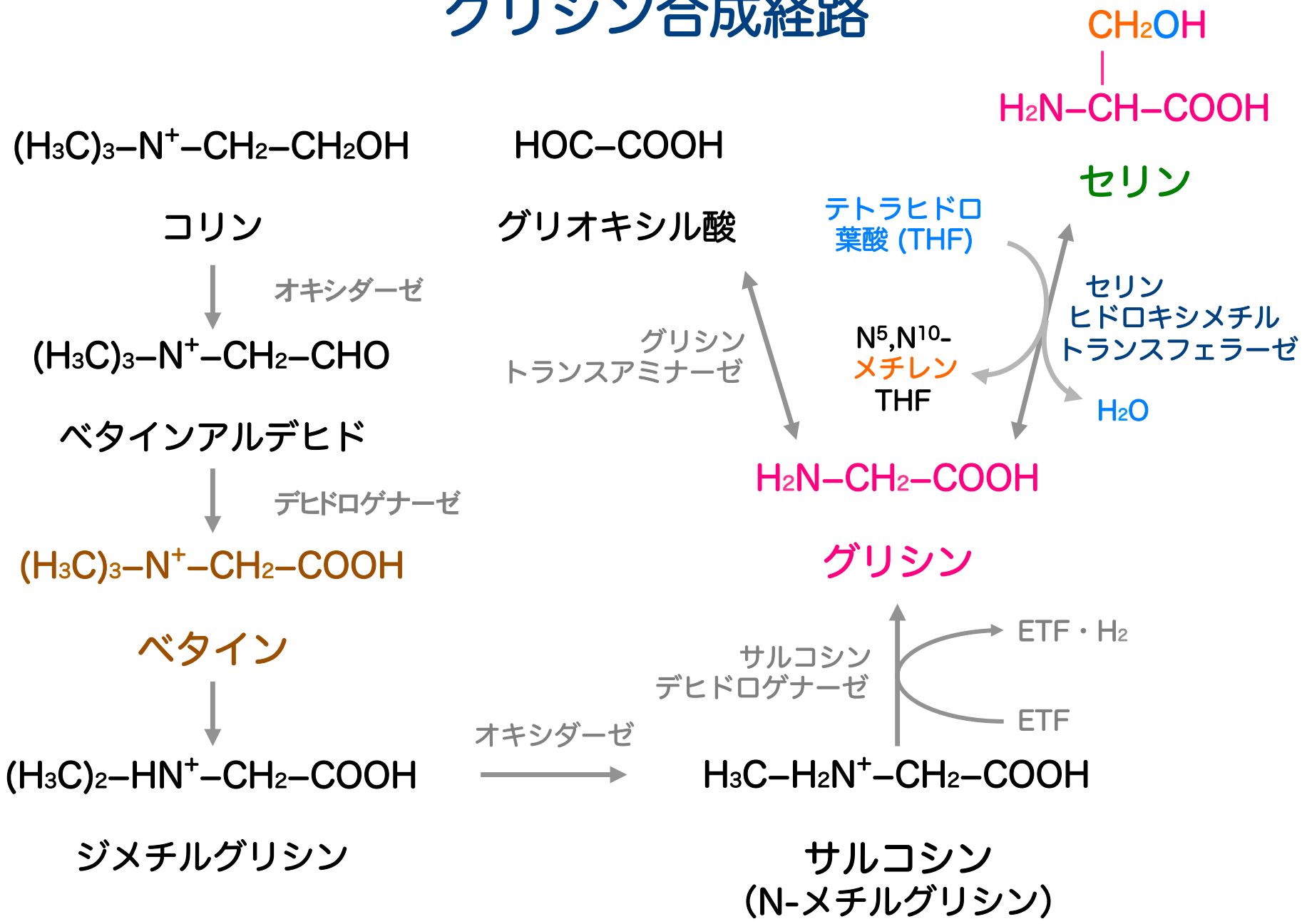


Threonine

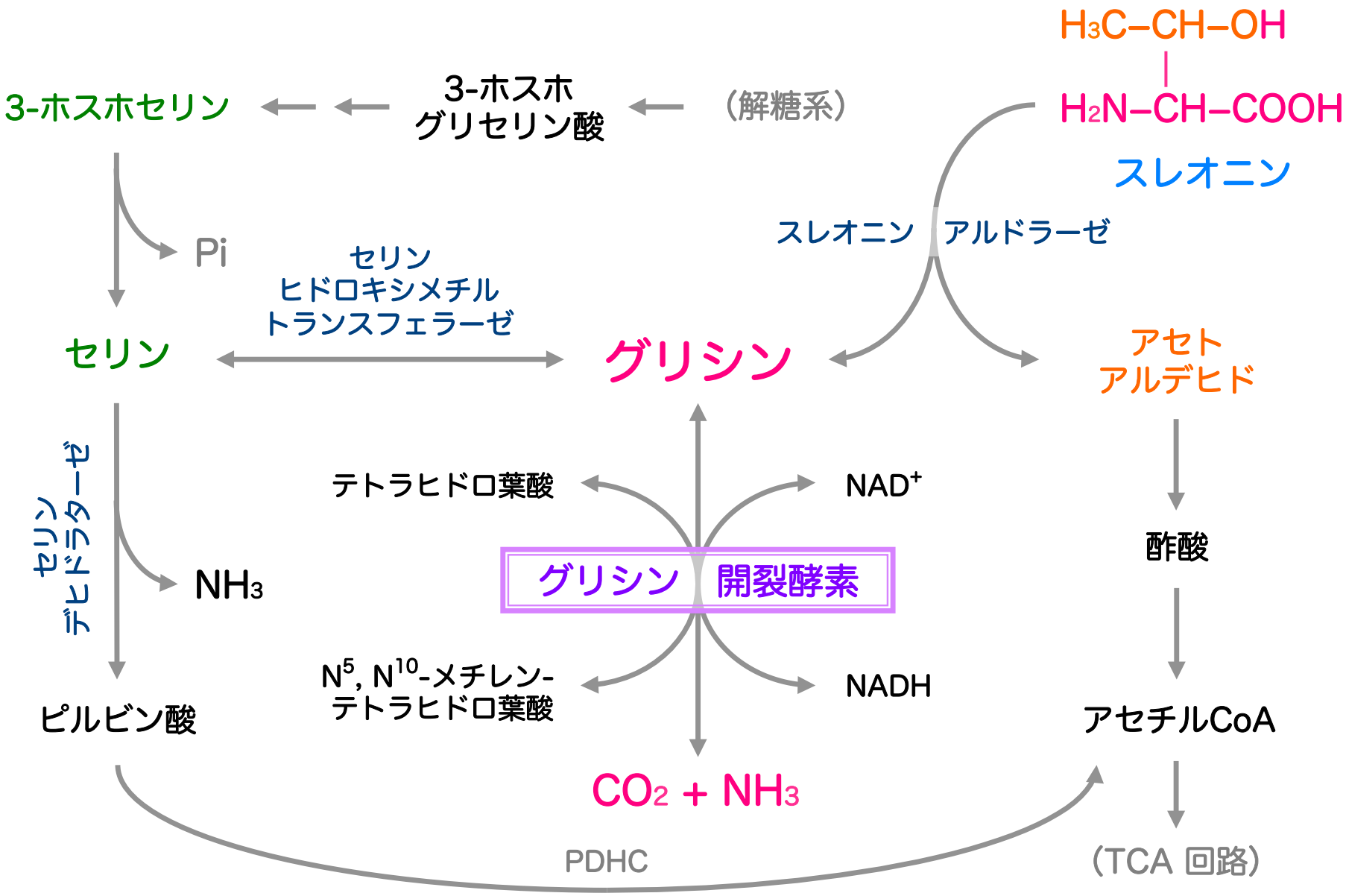


α-Aminobutyric acid

グリシン合成経路


(H3C)3–N+–CH2–CH2OH
コリン
オキシダーゼ
(H3C)3–N+–CH2–CHO
ベタインアルデヒド
デヒドロゲナーゼ
(H3C)3–N+–CH2–COOH
ベタイン
(H3C)2–HN+–CH2–COOH
ジメチルグリシン
HOC–COOH
グリオキシル酸
CH2OH
H2N–CH–COOH
セリン
テトラヒドロ
葉酸 (THF)
グリシン
トランスアミナーゼ
N5,N10-
メチレン
THF
セリン
ヒドロキシメチル
トランスフェラーゼ
H2O
H2N–CH2–COOH
グリシン
サルコシン
デヒドロゲナーゼ
ETF・H2
ETF
オキシダーゼ
H3C–H2N+–CH2–COOH
サルコシン
(N-メチルグリシン)

セリン・スレオニン代謝経路とグリシン開裂系



高グリシン血症の原因

非ケトーシス性高グリシン血症

原因：　グリシン開裂酵素の障害

症状：　新生児期～　筋緊張低下，重度てんかん性脳症

診断：　血液・尿・髄液中のグリシン増加
尿中有機酸分析にて特異的所見を伴わないことを確認する。

治療：　安息香酸Na　→　グリシンを結合して馬尿酸となり尿中へ排泄

デキストロメトルファン（鎮咳剤メジコン®）
→ NMDA型グルタミン酸受容体に対する阻害作用があり、
脳波所見・神経症状などの改善効果が報告されている。

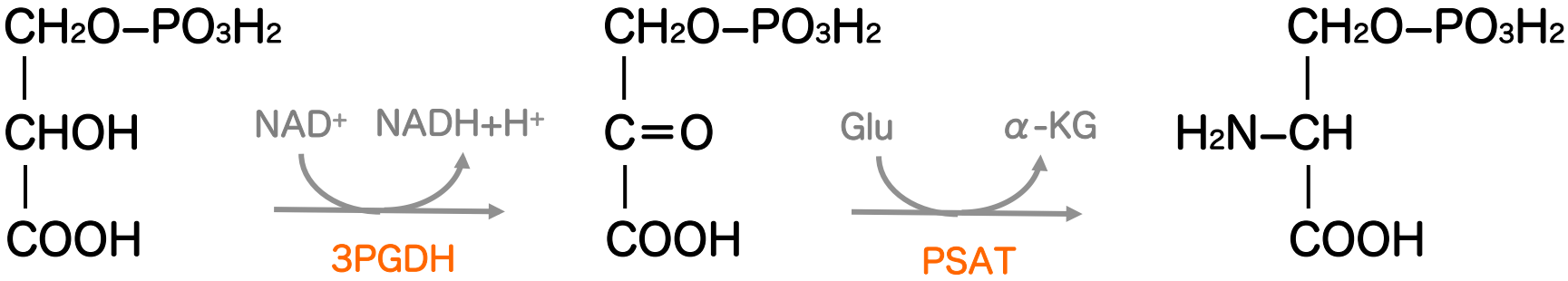
ケトーシス性高グリシン血症

原因：　プロピオン酸血症を始めとするいくつかの有機酸代謝異常症

…プロピオニルCoA などの蓄積がグリシン開裂反応を抑制し、
血液・尿中にグリシンが増加する。※髄液中の増加は軽度。

診断：　尿中有機酸分析での特異的所見による。

セリン合成経路とセリン欠乏症

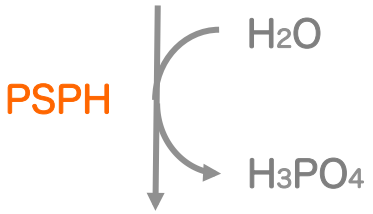


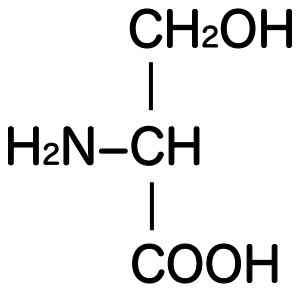
3-ホスホグリセリン酸
(3PG)

3-ホスホヒドロキシ
ピルビン酸

3-ホスホセリン

3PGDH： 3-ホスホグリセリン酸脱水素酵素
PSAT： 3-ホスホヒドロキシピルビン酸アミノトランスフェラーゼ
PSPH： 3-ホスホセリンホスファターゼ





セリン

セリンはセリンヒドロキシメチルトランスフェラーゼによってグリシンから生成するが、中枢神経系ではアストロサイトが 3PG からセリンを合成してニューロンに供給しており、合成経路 (3PGDH → PSAT → PSPH) の酵素障害では、リン脂質・スフィンゴ脂質・神経伝達物質 (グリシン, D-セリン) など各種機能分子の欠乏症状が現れる。

症状）小頭症, 難治性てんかん, 発達遅滞 など

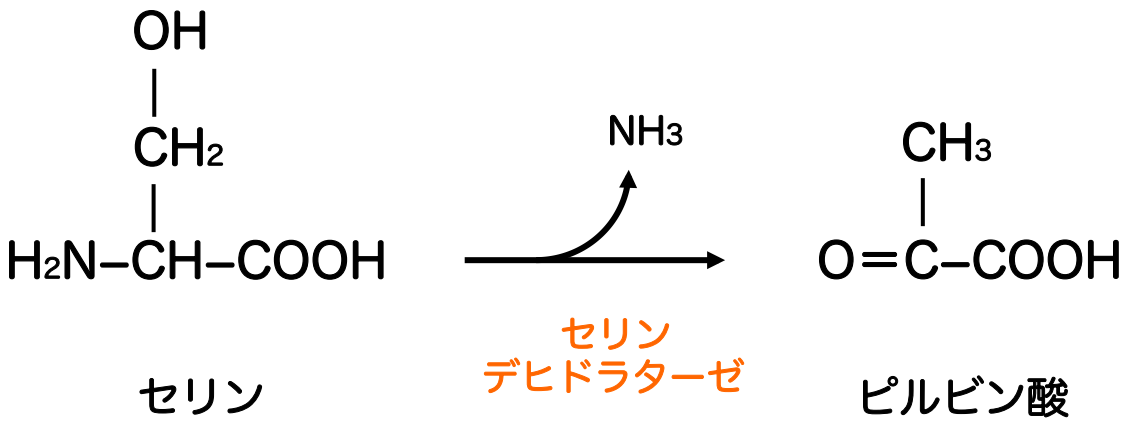
※血漿での異常低値は食餌摂取で軽減されるため、夜間絶食後の採血が望ましい。
髄液での低値は食餌に影響されない。

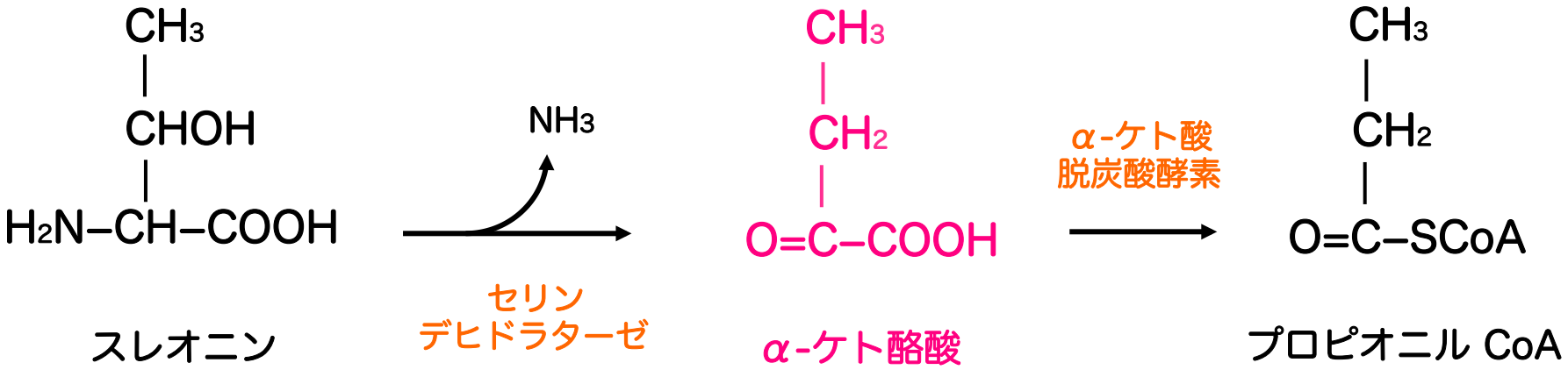
脂肪族アミノ酸の異常：その他

サルコシン↑	サルコシン脱水素酵素欠損症　→　無症状
	グルタル酸血症２型（＝ETF または ETF 脱水素酵素の障害による） ETF; electron transfer flavoprotein ＝有機酸・脂肪酸代謝経路上の複数の脱水素酵素に共通の電子受容体 サルコシン脱水素酵素の反応も ETF を要求する。 尿中有機酸分析・血中アシルカルニチン分析にて、ETF を要求する諸酵素の機能低下を示す異常代謝産物の増加が認められる。
セリン ＆ スレオニン	両アミノ酸はいずれも異化主経路の第一段階でグリシンへ変換され、 異化に関する代謝障害は知られていない。
α-アミノ酪酸	特定の疾患との関連性は知られていない。 …肝・腎機能などの影響による全般的なアミノ酸代謝の変化や、 特にβ-アラニンの変動に伴って増加や減少を示す。

スレオニン代謝経路と MMA, PA

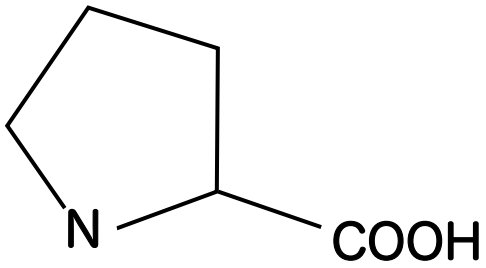
MMA, PA の食事療法では、分枝鎖アミノ酸だけでなく スレオニン摂取制限 も必要とされる。



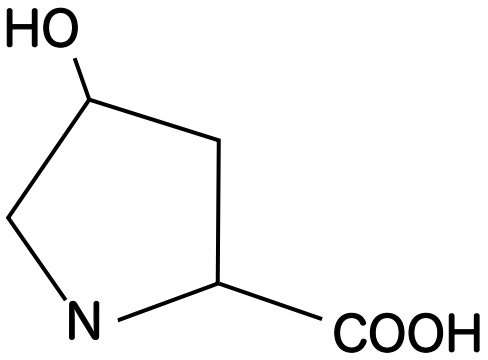


イミノ酸

プロリン
ヒドロキシプロリン



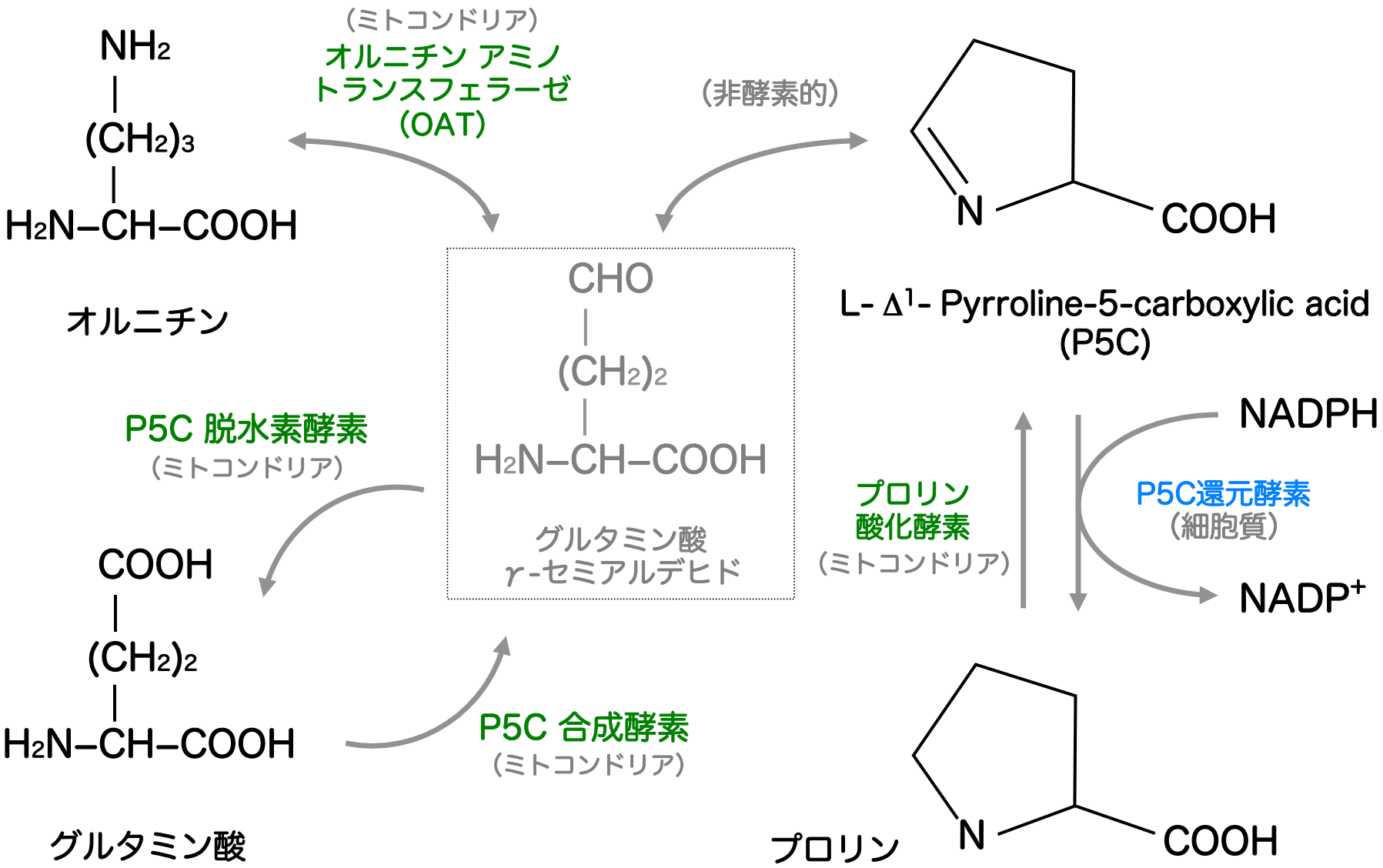
Proline



Hydroxyproline

プロリンの合成と異化

プロリンの代謝には、尿素回路の担体アミノ酸と共通の経路が用いられる。



プロリン代謝経路の異常症

◎プロリンはグルタミン酸から生成し、逆反応によって異化される。

高プロリン血症１型 ＝プロリン酸化酵素欠損症	無症状（※発達遅滞，精神症状などを呈する可能性？） 血）プロリン↑ 尿）プロリン・ヒドロキシプロリン・グリシン↑
高プロリン血症２型 ＝P5C 脱水素酵素欠損症	てんかん，発達遅滞 ～ 無症状 血）プロリン↑ 尿）プロリン・ヒドロキシプロリン・グリシン↑
低プロリン血症 ＝P5C 合成酵素欠損症	白内障，関節過伸展，神経変性症状，高アンモニア血症 血）プロリン・オルニチン・シトルリン・アルギニン↓

◎ヒドロキシプロリンは、プロリンがコラーゲンに取り込まれた後に水酸化されて生じる。
遊離型はすべてコラーゲン分解に由来し、プロリンに類似の反応経路により異化される。

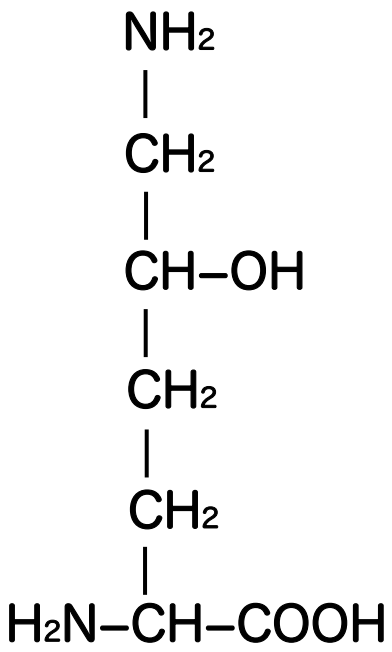
OH-proline →（酸化酵素）→ OH-P5C →（脱水素酵素）→ 4-erythro-OH-glutamate

高ヒドロキシプロリン血症（OH-P5C 脱水素酵素欠損症）　無症状

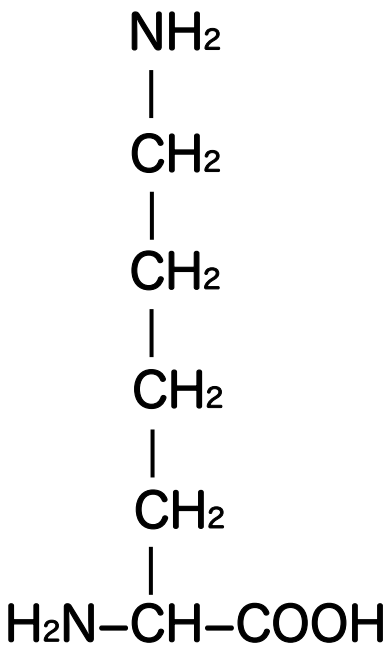
側鎖にアミノ基を有する
アミノ酸および関連物質

リジン
α-アミノアジピン酸
ヒドロキシリジン

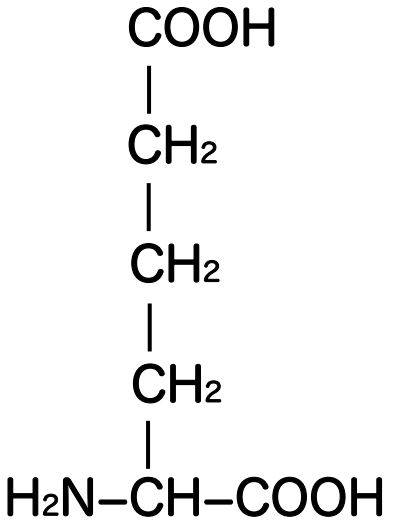
ヒスチジン
3-メチルヒスチジン
1-メチルヒスチジン



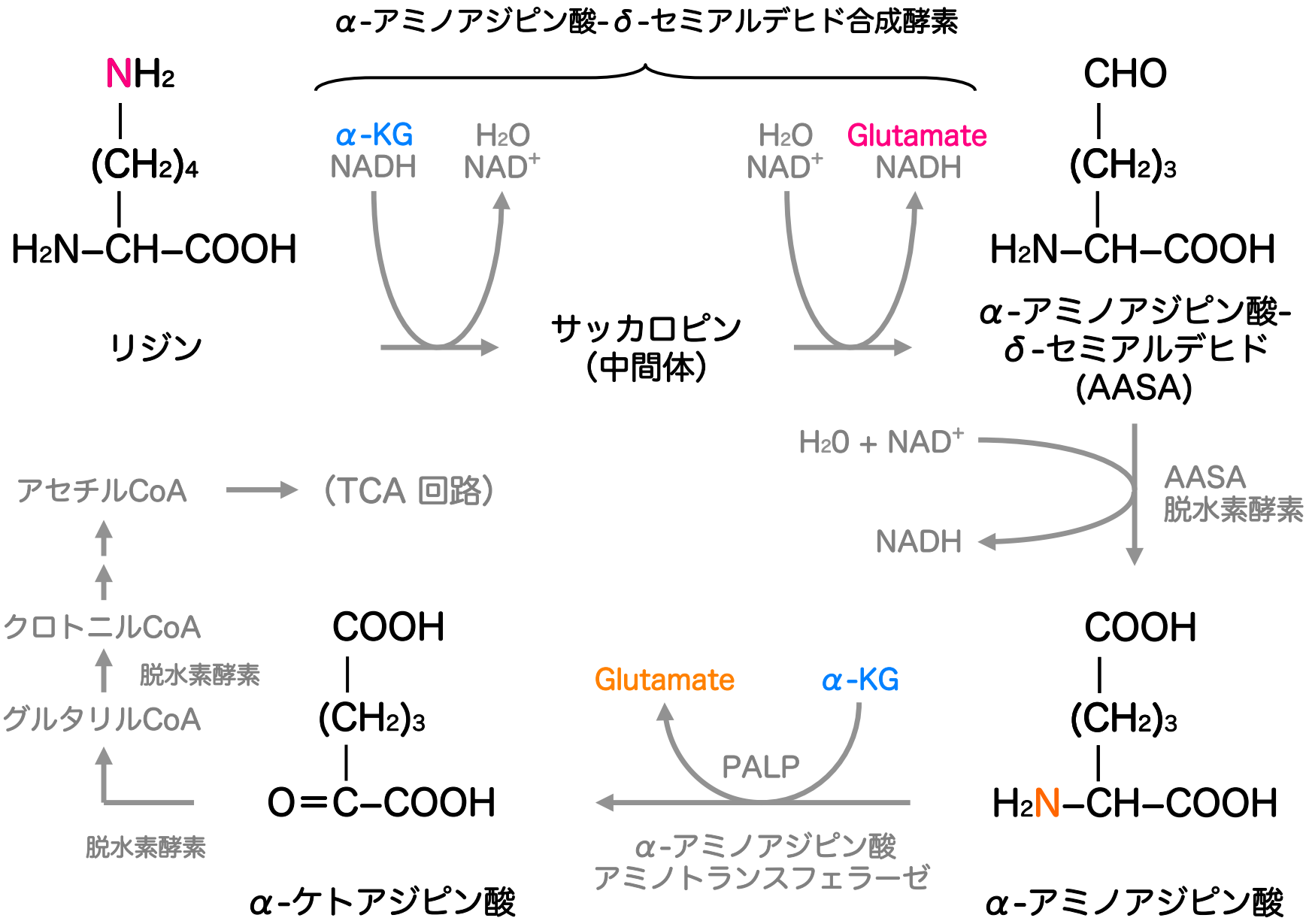
Hydroxylysine



Lysine



α-Aminoadipic acid


α-アミノアジピン酸-δ-セミアルデヒド合成酵素
NH2
(CH2)4
H2N–CH–COOH
リジン
α-KG
NADH
H2O
NAD+
サッカロピン
(中間体)
H2O
NAD+
Glutamate
NADH
CHO
(CH2)3
H2N–CH–COOH
α-アミノアジピン酸-
δ-セミアルデヒド
(AASA)
H2O + NAD+
NADH
AASA
脱水素酵素
アセチルCoA
(TCA 回路)
クロトニルCoA
脱水素酵素
グルタリルCoA
脱水素酵素
COOH
(CH2)3
O=C–COOH
α-ケトアジピン酸
Glutamate
α-KG
PALP
α-アミノアジピン酸
アミノトランスフェラーゼ
COOH
(CH2)3
H2N–CH–COOH
α-アミノアジピン酸

リジン代謝経路の異常症

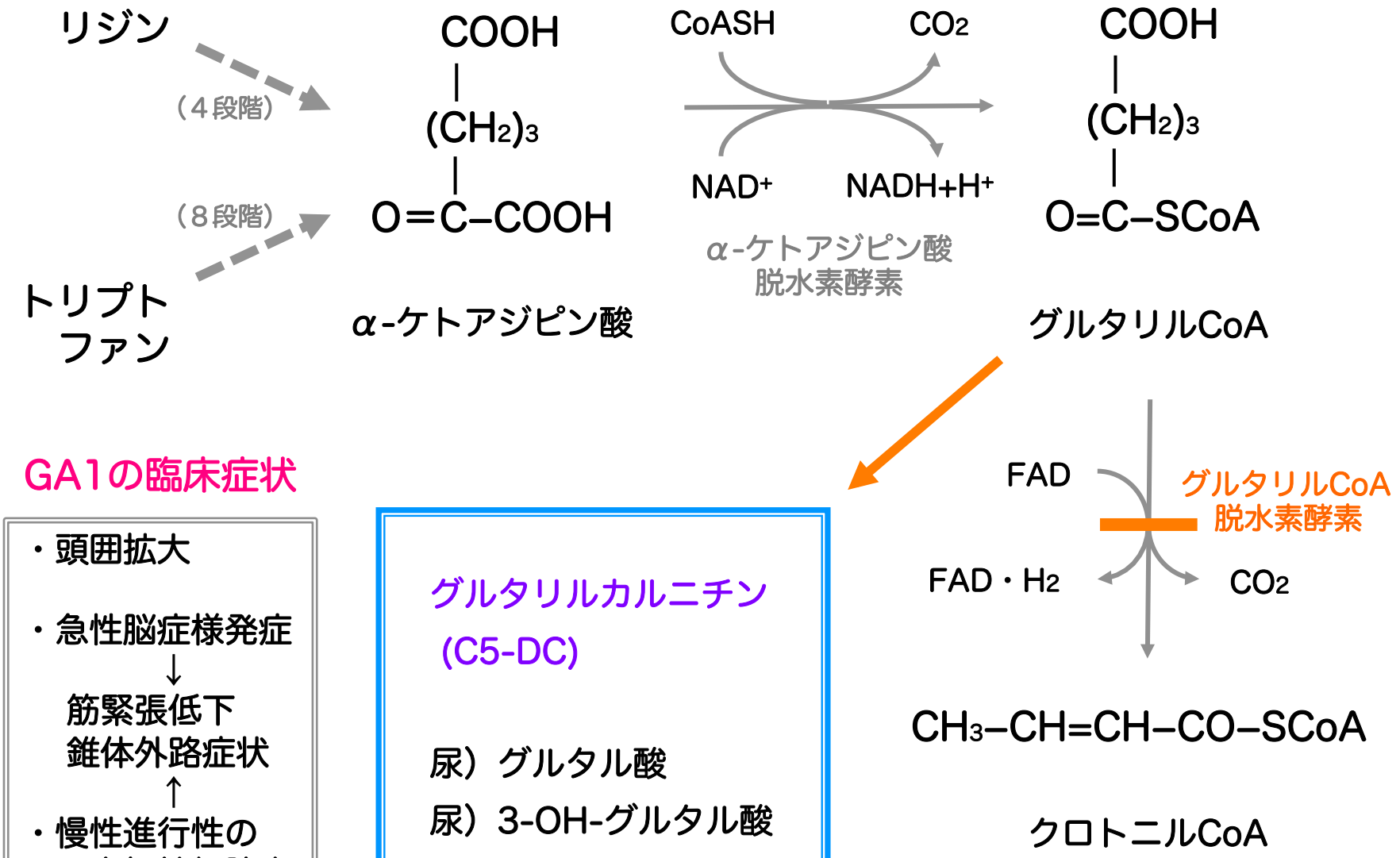
リジン↑	家族性高リジン血症 （＝α-アミノアジピン酸-δ-セミアルデヒド合成酵素欠損症）→ 無症状
	高乳酸・ピルビン酸血症，高アンモニア血症　に伴う二次的増加
リジン↓	リジン尿性タンパク不耐症（＝二塩基アミノ酸の小腸・尿細管吸収障害） リジン・アルギニン・オルニチン：血中濃度↓／尿中排泄↑
α-アミノアジピン酸↑	α-ケトアジピン酸血症（＝ α-ケトアジピン酸脱水素酵素欠損症） 報告例の症状は多様で生化学的異常との因果関係は明らかではない。
	グルタル酸血症１型（＝グルタリル CoA 脱水素欠損症） 主要な有機酸血症のひとつ：頭囲拡大，急性脳症（基底核障害が主体）

◎ヒドロキシリジンは、リジンがコラーゲンに取り込まれた後に水酸化されて生じる。
遊離型はすべてコラーゲン分解に由来し、リジンに類似の反応経路により異化される。

OH-Lys →（リン酸化酵素）→ O-phospho-OH-Lys →→→ α-aminoadipic acid

ヒドロキシリジン尿症　　発達遅滞患者の尿中高値の報告あり。※因果関係は不明

グルタル酸血症１型 (GA1)



GA1の臨床症状

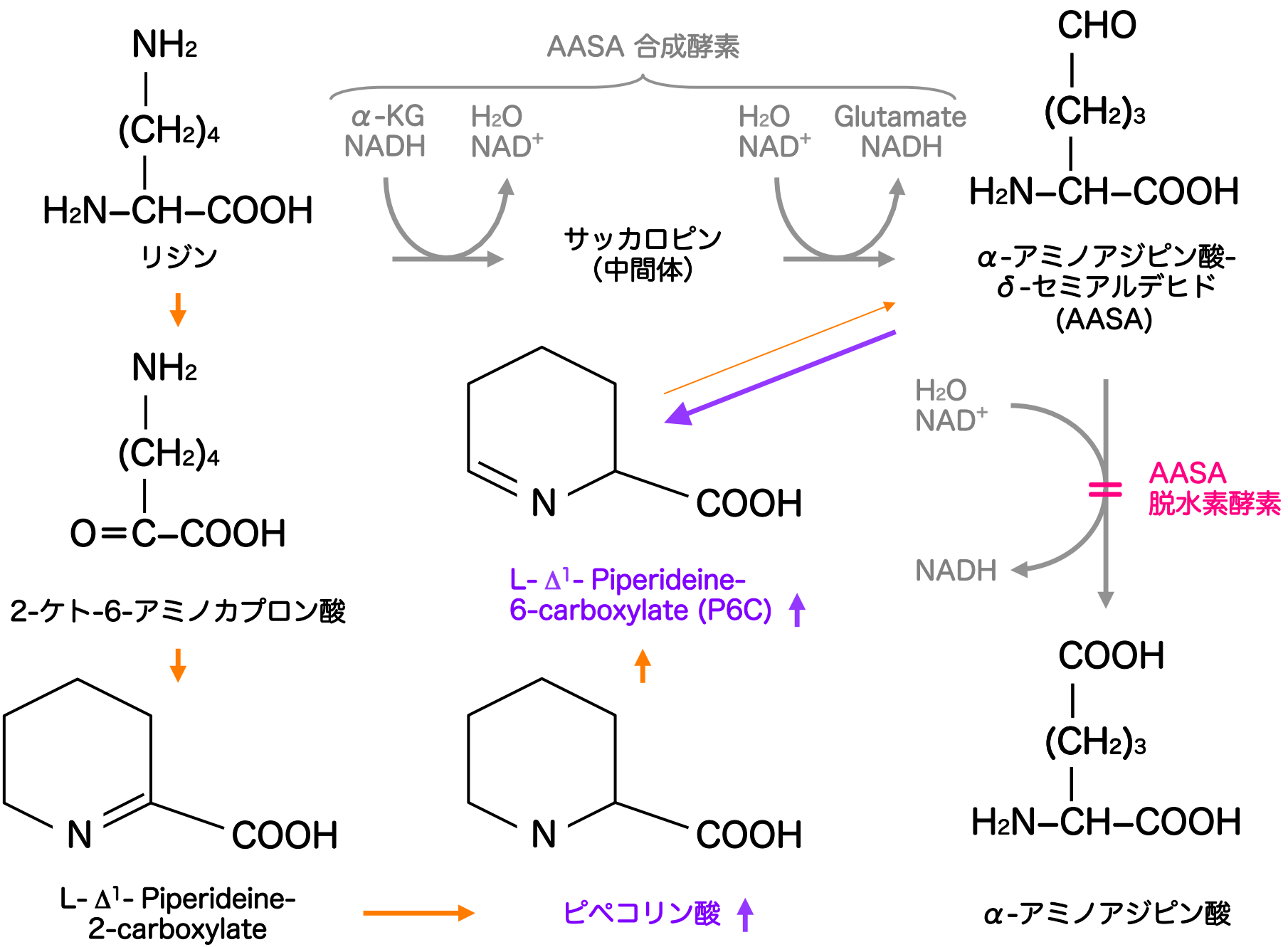
- 頭囲拡大
- 急性脳症様発症
  ↓
  筋緊張低下
  錐体外路症状
  ↑
- 慢性進行性の
  中枢神経障害

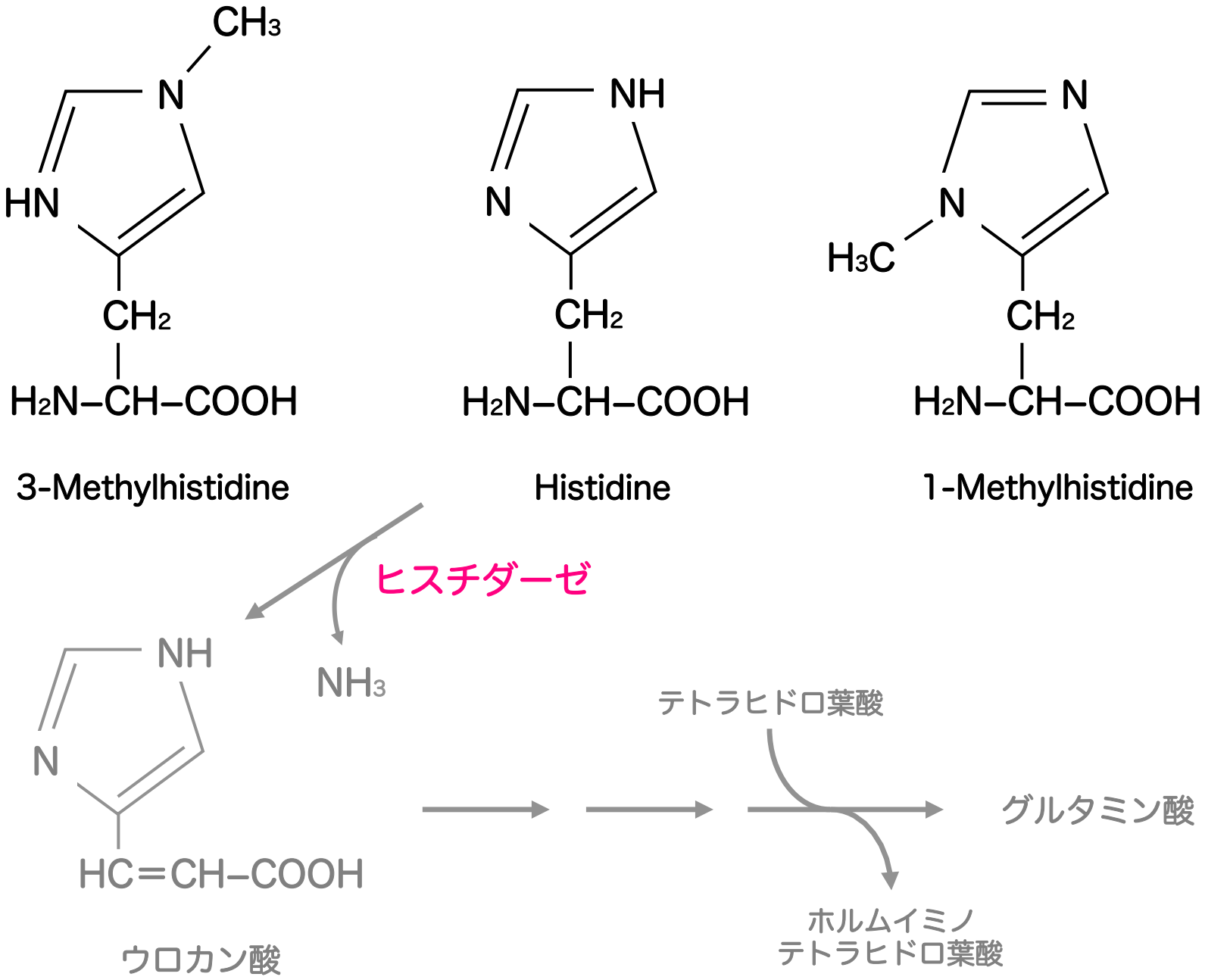
グルタリルカルニチン
(C5-DC)

尿）グルタル酸

尿）3-OH-グルタル酸

AASA 脱水素酵素欠損症：P6C 増加 → ビタミンB_6 阻害 → ピリドキシン依存性けいれん




CH3
N
HN
CH2
H2N–CH–COOH
3-Methylhistidine
NH
N
CH2
H2N–CH–COOH
Histidine
N
N
H3C
CH2
H2N–CH–COOH
1-Methylhistidine
ヒスチダーゼ
NH3
NH
N
HC=CH–COOH
ウロカン酸
テトラヒドロ葉酸
グルタミン酸
ホルムイミノ
テトラヒドロ葉酸

ヒスチジンと誘導体の異常値の原因

血中ヒスチジン高値

◎ヒスチジン血症　＝　ヒスチダーゼ欠損症

新生児マススクリーニング対象疾患だったが、
病的意義に乏しいことが明らかとなり、1992年に除外された。

◎より下流の酵素障害でも軽度の血中ヒスチジン増加を来すことがある。

メチルヒスチジン類　＝　動物の筋肉に含まれ、代謝されずに尿中へ排泄される。

1-メチルヒスチジン　＝　主に食餌由来　→　肉食によって尿中排泄が増加

3-メチルヒスチジン　＝　肉食および内因性の骨格筋に由来

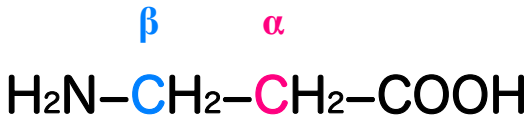
→筋線維のアクチン・ミオシンに取り込まれたヒスチジンがメチル化されて生成する。
・尿中排泄量は骨格筋特異的な代謝マーカーや栄養状態のマーカーとなる。
・様々な侵襲に伴う異化亢進状態や筋疾患で高値，低栄養状態などで低値となる。

イミダゾールアミノ酸尿症
種々の神経症状・眼症状などを呈する患者の尿中に、ヒスチジンと誘導体類の増加を認めた症例報告あり（機序・因果関係などは不詳）。

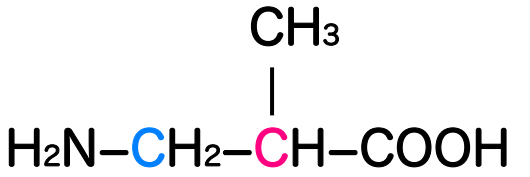
β-アミノ酸 & γ-アミノ酸
および関連物質・類縁物質

β-アラニン
β-アミノイソ酪酸
γ-アミノ酪酸
タウリン
モノエタノールアミン
ホスホエタノールアミン
カルノシン
(ホモカルノシン)
アンセリン

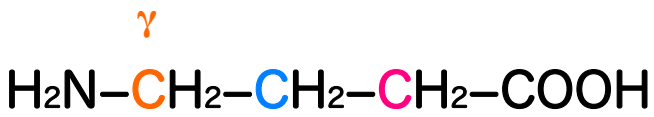
β-Alanine



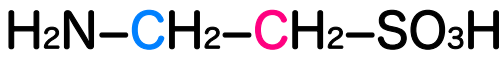
β-Aminoisobutyric acid (β-AIBA)



γ-Aminobutyric acid (GABA)

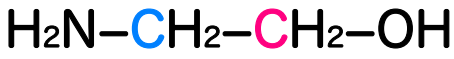


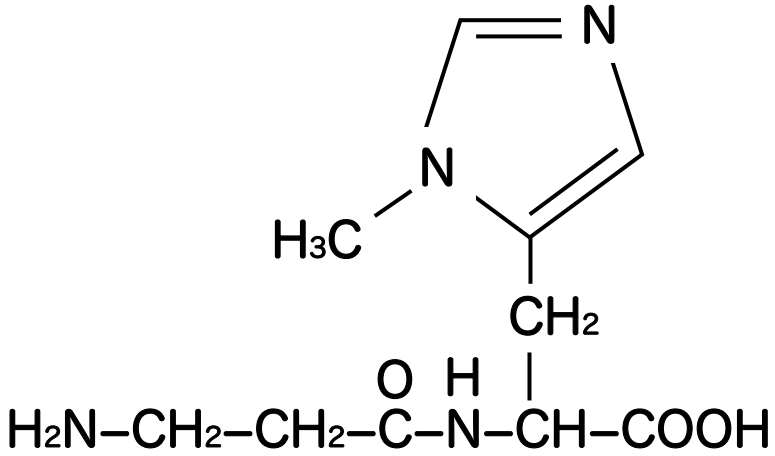
Taurine



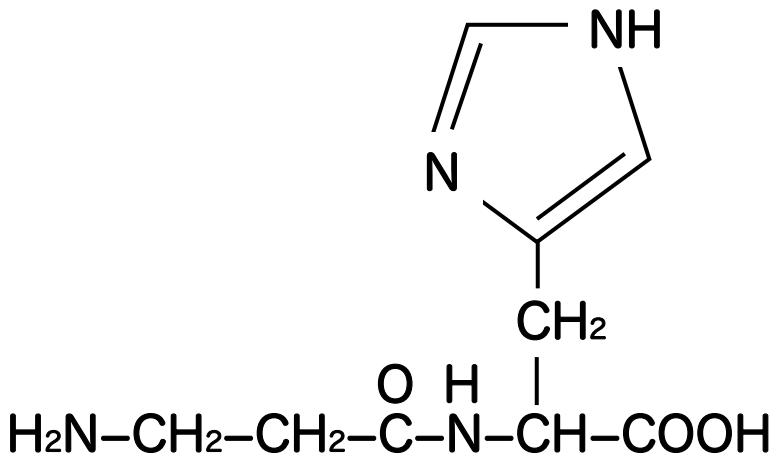
Phosphoethanolamine (PEA)

Monoethanolamine (MEA)

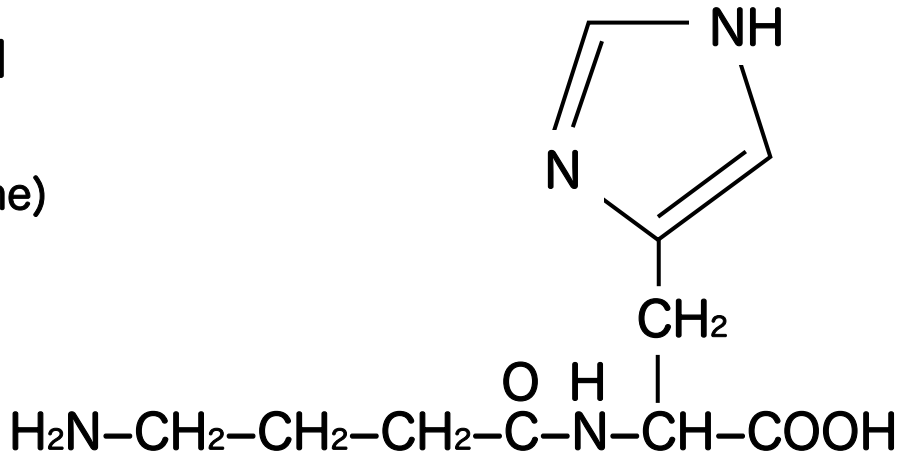




Anserine (= β-Alanine + 1-Methylhistidine)



Carnosine (= β-Alanine + Histidine)



Homocarnosine (= GABA + Histidine)

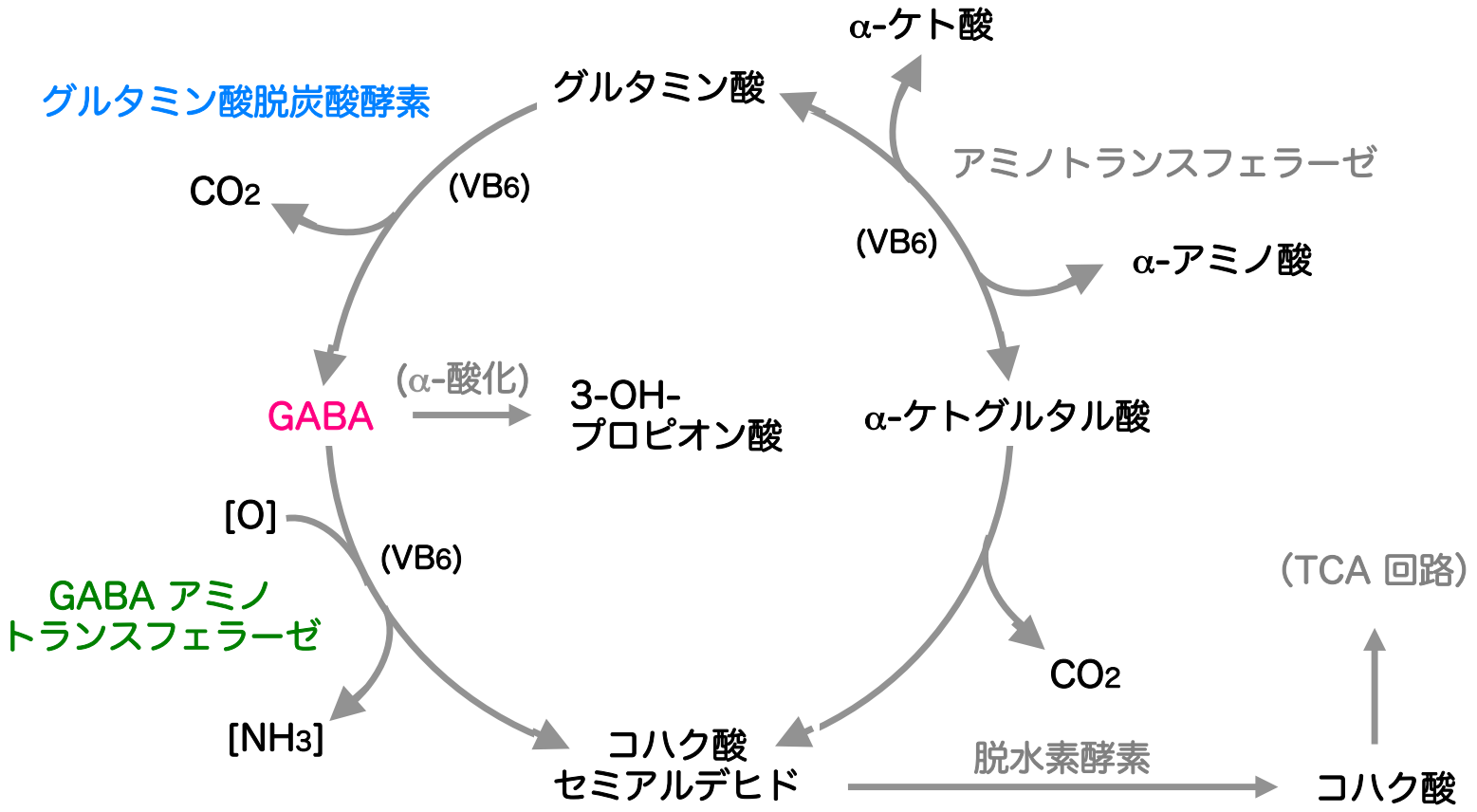
β/γ-アミノ酸と異常症

γ-アミノ酪酸（GABA）＝ グルタミン酸脱炭酸酵素によって生じる 重要な神経伝達物質。

◎ GABA アミノトランスフェラーゼ欠損症

新生児期からの重症てんかん性脳症，発達遅滞，筋緊張低下，高身長

髄液 GABA↑，β-アラニン 正常～↑，ホモカルノシン 正常～↑



β/γ-アミノ酸と異常症

β-アラニン

シトシン・ウラシル異化経路の中間代謝産物。β-アラニン合成酵素によって生じる。
神経伝達物質としての機能を有する。

β-アミノイソ酪酸（β-AIBA）

チミン異化経路の中間代謝産物。これもβ-アラニン合成酵素によって生じる。

※GABA，β-アラニン，β-AIBA のアミノ基転移酵素には、基質特異性の重複がある。

・発達障害＋血中β-アラニン↑の報告例：
　血液・尿中 GABA↑，尿中β-AIBA ↑を伴っていたことから、
　GABA アミノトランスフェラーゼ以外のアミノ基転移酵素の障害が推定される。

・β-AIBA アミノトランスフェラーゼ欠損症： 尿中β-AIBA↑（無症状）

・チミン異化亢進状態における尿中β-AIBA↑：
　悪性腫瘍・抗癌剤投与・放射線療法・ダウン症などで見られる。

・髄液中 GABA↓
　てんかんや各種の神経疾患で報告されている。
　※一般的なアミノ酸よりも基準値が微量なレベルであるため、単独の解析が別途必要。

β/γ-アミノ酸の類縁物質

タウリン

生体内で多様な機能を有するアミノ酸（胆汁酸, etc.）。
システインの異化経路からも生成するが、生体への供給は主として食餌に由来する。

新生児・乳児の脳に高濃度に存在　→　母乳からの摂取が重要な「準必須アミノ酸」
低出生体重児や長期完全静脈栄養状態で欠乏が問題となりうる。

ホスホエタノールアミン（PEA）

組織非特異的アルカリホスファターゼの基質のひとつ。

本酵素の欠損症である 低ホスファターゼ症 では尿中 PEA 排泄が著明に増加する。
尿中 PEA の増加は、その他の骨疾患や内分泌疾患でも認められる。

モノエタノールアミン（MEA）

生体膜リン脂質（ホスファチジルエタノールアミン）の合成に必須。
特に中枢神経系の発達に重要な役割を果たしていると考えられる。

中枢神経障害と心肥大を示し早期に死亡した同胞例の尿中に MEA の著増を認めた
という報告あり：エタノールアミンキナーゼの障害？（機序・病態は不詳）。

β/γ-アミノ酸とヒスチジン類のジペプチド

カルノシン

β-アラニン＋ヒスチジン が縮合したジペプチド
主に骨格筋と、一部は脳に含まれる。
ミオシンATPase 活性化作用や神経伝達物質としての機能が示されている。

◎カルノシナーゼ欠損症： 血中カルノシン↑（病的意義は不明）

ホモカルノシン

GABA＋ヒスチジン が縮合したジペプチド
脳に高濃度に存在（カルノシンの約100倍）

アンセリン

β-アラニン＋1-メチルヒスチジン が縮合したジペプチド
ヒトの生理的な物質ではなく、鶏肉などの食餌に由来する。

※カルノシン・アンセリン の評価は肉類除去食後に行う必要がある。

その他

アミノ酸の輸送障害

Fischer 比

「正常範囲」と「異常」の判断

アミノ酸の輸送系

小腸・尿細管では、いくつかのアミノ酸グループに対応した輸送系が機能している。

1) 中性アミノ酸輸送系

芳香族アミノ酸：　フェニルアラニン，チロシン，トリプトファン，ヒスチジン
分枝鎖アミノ酸：　バリン，ロイシン，イソロイシン
脂肪族アミノ酸：　アラニン，セリン，スレオニン
含硫アミノ酸　：　メチオニン，システイン
その他　　：　グルタミン，アスパラギン，シトルリン

2) 塩基性アミノ酸輸送系：　二塩基アミノ酸 ＝リジン，アルギニン，オルニチン
シスチン

3) 酸性アミノ酸輸送系：　グルタミン酸，アスパラギン酸

4) イミノ酸・グリシン輸送系：　プロリン，ヒドロキシプロリン，グリシン

5) β-アミノ酸輸送系：　β-アラニン，β-アミノイソ酪酸，タウリン

※トリプトファン，リジン，グリシン　については、それぞれ単独の輸送系の存在も推定されている。

アミノ酸の輸送障害

疾　患	輸送障害	症状など
ハートナップ病	中性アミノ酸	無症状　～　光線過敏性皮膚炎，失調症状 ※症状発現は主としてトリプトファン欠乏から ニコチン酸・セロトニン欠乏を来すことによる。
シスチン尿症	二塩基アミノ酸 （主にシスチン）	尿路結石
リジン尿性 タンパク不耐症	二塩基アミノ酸 { リジン オルニチン アルギニン }	嘔吐，下痢，体重増加不良，筋緊張低下 高アンモニア血症による意識障害 （尿素回路の中間体減少に起因） 骨粗鬆症，間質性肺炎，腎機能低下　など
イミノグリシン 尿症	イミノ酸 グリシン	無症状 ※乳児期にはこれらの尿中排泄が生理的に多い。

※近位尿細管障害による汎アミノ酸尿（Fanconi 症候群）

先天性：　シスチン症（ライソゾーム膜での転送障害による蓄積症）
チロシン血症１型，遺伝性果糖不耐症，Wilson 病，Lowe 症候群，etc.

後天性：　薬剤性，重金属・化学物質による中毒，アミロイドーシス，etc.

尿中アミノ酸分析結果の評価

尿中アミノ酸分析で得られる数値を単独で評価するのは困難であり、

必ず血中アミノ酸分析を同時に提出する必要がある。

- 血中・尿中とも高値　→　オーバーフロー型アミノ酸尿
- 血中正常～低値／尿中高値　→　尿細管再吸収障害

尿細管での再吸収障害の有無については「尿細管再吸収率」を用いる。

※正常な状態では、ほとんどのアミノ酸は 95～99%程度の値を示す。

$$\left[1 - \frac{\text{尿中アミノ酸濃度 } (\mu\text{mol/g・Cr}) \times \text{血中 Cr (mg/dL)}}{\text{血中アミノ酸濃度 } (\mu\text{mol/L}) \times 100}\right] \times 100\ (\%)$$

Fischer 比

重度の肝障害時に見られるアミノ酸代謝の変化：

芳香族アミノ酸（AAA＝フェニルアラニン＋チロシン）

これらは肝特異的な酵素によって異化されるため、
肝障害時には代謝が低下して血中濃度が上昇する。

分枝鎖アミノ酸（BCAA＝バリン＋ロイシン＋イソロイシン）

これらは本来、主として骨格筋でエネルギー源として利用されるが、
グルタミン合成によるアンモニア処理のために、グルタミン酸への
アミノ基供給源としての消費が亢進する結果、血中濃度が低下する。

→ このような変化を反映して Fischer 比 ＝ BCAA/AAA が低下する。

※ Fischer 比 の正常参照値 ＝ 2.2 ～ 4.4 程度（検査機関毎に若干の差異あり）

血中アミノ酸分析の「正常値」の比較

(単位：μmol/L)	Nelson Textbook of Pediatrics (14th ed.)			都立清瀬小児病院 内分泌代謝科
	Birth ～ 30 d	1m ～ 15y	16y ～ Adult	
オルニチン	49 ～ 151	15 ～ 143	30 ～ 106	20 ～ 110
リジン	114 ～ 269	68 ～ 266	83 ～ 238	60 ～ 245
ヒスチジン	49 ～ 114	52 ～ 124	31 ～ 107	45 ～ 130
トリプトファン	17 ～ 71	24 ～ 79	20 ～ 95	20 ～ 88
アルギニン	22 ～ 88	66 ～ 187	36 ～ 145	20 ～ 150
タウリン	74 ～ 216	22 ～ 192	27 ～ 168	20 ～ 190
アスパラギン酸	0 ～ 17	5 ～ 59	0 ～ 24	1 ～ 40
スレオニン	114 ～ 335	73 ～ 160	79 ～ 193	45 ～ 200
セリン	94 ～ 243	90 ～ 226	73 ～ 167	70 ～ 200
アスパラギン	20 ～ 58	28 ～ 246	14 ～ 104	20 ～ 75
グルタミン酸	0 ～ 50	0 ～ 210	0 ～ 88	20 ～ 150
グルタミン	538 ～ 958	520 ～ 669	415 ～ 964	300 ～ 650
プロリン	107 ～ 177	67 ～ 238	102 ～ 336	60 ～ 340
グリシン	224 ～ 514	89 ～ 360	120 ～ 554	100 ～ 400
アラニン	236 ～ 410	142 ～ 484	210 ～ 661	100 ～ 550
バリン	80 ～ 246	110 ～ 271	141 ～ 317	100 ～ 400
シスチン	70 ～ 167	0 ～ 106	16 ～ 167	9 ～ 50
メチオニン	9 ～ 41	0 ～ 90	6 ～ 40	8 ～ 50
イソロイシン	27 ～ 53	34 ～ 85	36 ～ 98	30 ～ 140
ロイシン	46 ～ 109	55 ～ 165	75 ～ 175	50 ～ 280
チロシン	42 ～ 99	29 ～ 86	21 ～ 87	35 ～ 140
フェニルアラニン	42 ～ 110	22 ～ 98	37 ～ 88	30 ～ 110
シトルリン	8 ～ 28	1 ～ 55	12 ～ 55	20 ～ 40
ヒドロキシプロリン	20 ～ 70	0 ～ 40	0 ～ 140	

血中アミノ酸分析の「正常値」の比較

（単位：μmol/L）	Commercial Laboratory			都立清瀬小児病院 内分泌代謝科
	A 社	B 社	C 社	
オルニチン	30 ～ 110	43 ～ 96	31 ～ 105	20 ～ 110
リジン	110 ～ 240	119 ～ 257	109 ～ 242	60 ～ 245
ヒスチジン	59 ～ 92	68 ～ 97	59 ～ 92	45 ～ 130
トリプトファン	37 ～ 75	41 ～ 66	37 ～ 75	20 ～ 88
アルギニン	54 ～ 130	46 ～ 122	54 ～ 134	20 ～ 150
タウリン	40 ～ 93	35 ～ 70	40 ～ 93	20 ～ 190
アスパラギン酸	0 ～ 3	0 ～ 3	0 ～ 2	1 ～ 40
スレオニン	67 ～ 190	89 ～ 205	67 ～ 189	45 ～ 200
セリン	72 ～ 160	92 ～ 162	72 ～ 165	70 ～ 200
アスパラギン	45 ～ 97	41 ～ 77	45 ～ 97	20 ～ 75
グルタミン酸	12 ～ 63	11 ～ 44	13 ～ 63	20 ～ 150
グルタミン	420 ～ 700	489 ～ 733	422 ～ 704	300 ～ 650
プロリン	78 ～ 270	90 ～ 259	78 ～ 273	60 ～ 340
グリシン	130 ～ 350	153 ～ 362	151 ～ 351	100 ～ 400
アラニン	210 ～ 520	240 ～ 510	209 ～ 523	100 ～ 550
バリン	150 ～ 310	158 ～ 288	148 ～ 307	100 ～ 400
シスチン	29 ～ 49	37 ～ 56	29 ～ 49	9 ～ 50
メチオニン	19 ～ 40	19 ～ 33	19 ～ 41	8 ～ 50
イソロイシン	40 ～ 110	41 ～ 85	43 ～ 113	30 ～ 140
ロイシン	78 ～ 180	81 ～ 154	77 ～ 171	50 ～ 280
チロシン	40 ～ 90	50 ～ 83	40 ～ 90	35 ～ 140
フェニルアラニン	43 ～ 76	46 ～ 77	43 ～ 76	30 ～ 110
シトルリン	17 ～ 43	20 ～ 45	17 ～ 43	20 ～ 40
ヒドロキシプロリン	0 ～ 23	5 ～ 18	0 ～ 22	

アミノ酸代謝異常症例における「異常度」

＜診断確定例の主なアミノ酸値を SD score 表示で比較＞

疾患	PKU	HPA	MSUD	HCU	HT1	PA	OTCD	KHG
オルニチン	1.7	0.0	0.1	6.0	2.0	−0.4	0.1	−1.3
リジン	1.4	0.0	−1.3	3.6	1.5	2.7	−1.0	−0.5
ヒスチジン	−0.6	0.9	0.0	2.9	−1.3	−1.5	−0.1	0.6
トリプトファン	ND	−0.2	0.6	2.7	−0.6	−1.8	0.7	−0.4
アルギニン	0.1	0.3	−1.4	1.6	−0.5	−0.5	−1.8	−1.0
アスパラギン酸	ND	−0.5	0.8	4.9	0.0	−0.5	−0.8	ND
スレオニン	1.0	−0.1	0.8	−0.2	4.4	−0.3	1.4	−1.2
セリン	0.8	0.4	0.4	5.0	1.4	1.7	0.3	−2.3
アスパラギン	0.7	−0.5	1.5	4.9	1.2	−1.5	3.0	−2.3
グルタミン酸	0.2	0.0	−1.3	1.9	2.1	2.2	???	−1.7
グルタミン	0.6	1.2	1.1	2.9	3.4	−1.8	11.2	−1.0
プロリン	−0.1	0.5	−1.0	3.3	−1.1	−1.1	−0.4	−0.4
グリシン	0.3	1.2	1.2	1.7	0.1	20.8	0.7	−0.9
アラニン	0.2	−0.7	−1.8	2.5	2.5	−1.1	4.1	−1.5
バリン	0.5	0.3	18.8	1.2	−1.3	1.5	−1.3	4.4
シスチン	2.5	0.3	2.3	−0.6	−1.5	2.8	−2.6	−1.2
メチオニン	2.7	0.1	0.9	313.0	36.6	1.0	0.1	−0.6
イソロイシン	0.1	−0.1	37.2	1.7	−1.3	2.1	−1.3	5.8
ロイシン	−0.1	−0.3	93.6	1.1	−1.3	2.5	−1.4	5.6
チロシン	0.7	−0.1	−0.3	2.3	21.2	−0.4	−0.7	0.0
フェニルアラニン	186.8	52.9	0.2	0.0	3.4	−0.9	−1.7	1.2

PKU；フェニルケトン尿症，HPA；高フェニルアラニン血症，MSUD；メープルシロップ尿症，HCU；ホモシスチン尿症，
HT1；チロシン血症１型，PA；プロピオン酸血症，OTCD；オルニチントランスカルバミラーゼ欠損症，KHG；ケトン性低血糖症

「正常範囲」と「異常」の判断

血中アミノ酸分析結果から「アミノ酸代謝異常症」の診断を考える際、

各アミノ酸の「正常範囲」に関しては、

・年齢による変動幅

・検査機関による変動幅

<< 真の罹患者に認められる特異的アミノ酸の異常度

のような関係が成立するものとして、各数値を評価してよいと思われる。

<謝　辞>

直前の３枚のスライド内容については

土谷 裕, 他：血中アミノ酸．小児科診療 59（増）小児の臨床検査指針：153–160, 1996.

にて公表されている、都立清瀬小児病院 内分泌代謝科 のデータを改編して使用しました。

アミノ酸分析：終わりに

アミノ酸分析と同様に，体液中の代謝産物をプロファイリングして
先天代謝異常症をスクリーニングする検査としては、

血中アシルカルニチン分析（タンデムマス法）
尿中有機酸分析（GC/MS 法）

も広く実施されていますが、これらの検査では（現在のところ）
専門家による判読結果のレポートが提供されています。

アミノ酸分析は、より身近な検査項目ですが、提出医自身で結果を
解釈しなければならないという難しさがあります。そのためには、
アミノ酸代謝全般にわたる広範な情報の集約が必要とされますが、
多忙な臨床業務をこなしながら膨大な時間を割くのは、
容易なことではないでしょう。

本資料は、そのような作業の省略を意図して作成したものです。
アミノ酸分析を日々の診療に役立てる上で一助となれば幸いです。

脂肪酸代謝異常症

カルニチン サイクル障害
β酸化障害

C0, C8, C10

C14:1, C16, C16-OH

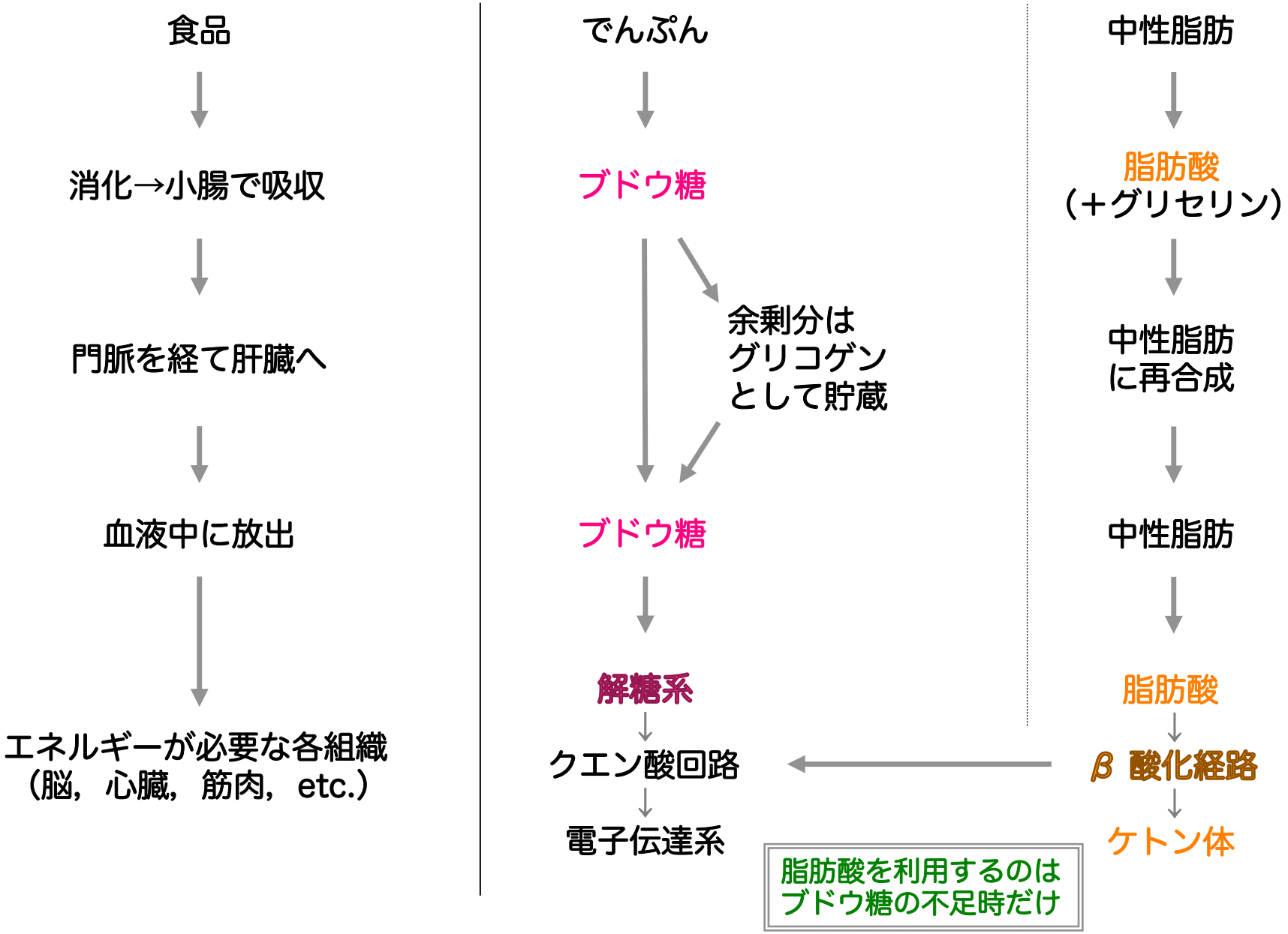
C18, C18:1, C18-OH

脂肪酸の種類

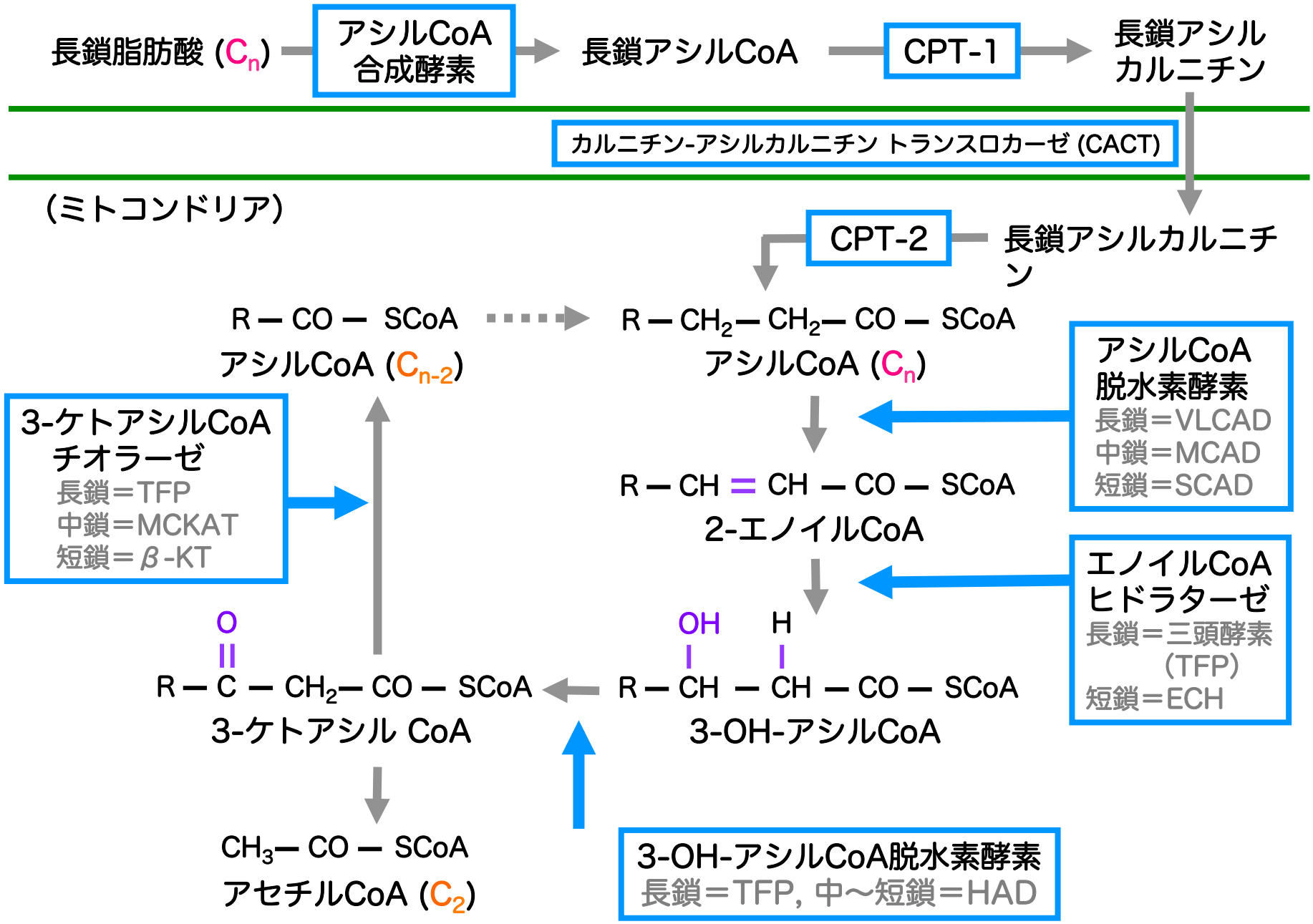
炭化水素骨格の長さによって大別される

長鎖脂肪酸：	炭素数 12 ～ 18 程度 （C12 ～ C18）	動植物性脂肪は長鎖脂肪酸が主体： パーム油，バター，ラード，獣脂， サラダ油，オリーブ油，マーガリン　など。
中鎖脂肪酸：	炭素数　6 ～ 10 程度 （C6 ～ C10）	自然食品ではヤシ油・パーム油などに多い。 母乳・牛乳にも比較的多く含まれている。 最近のヘルシー志向のサラダ油製品には、 中鎖脂肪酸が強化されているものもある。
短鎖脂肪酸：	炭素数　4（C4）	＝ 酪酸 → バター・チーズなどに多い。
	炭素数　2（C2）	＝ 酢酸 → 食酢に多量に含まれる。

ヒトのエネルギー源：ブドウ糖と脂肪酸



脂肪酸β酸化経路


長鎖脂肪酸 (C_n)
アシルCoA合成酵素
長鎖アシルCoA
CPT-1
長鎖アシルカルニチン
カルニチン-アシルカルニチン トランスロカーゼ (CACT)
(ミトコンドリア)
CPT-2
長鎖アシルカルニチン
R ― CO ― SCoA
アシルCoA (C_{n-2})
R ― CH_2 ― CH_2 ― CO ― SCoA
アシルCoA (C_n)
アシルCoA脱水素酵素
長鎖＝VLCAD
中鎖＝MCAD
短鎖＝SCAD
3-ケトアシルCoAチオラーゼ
長鎖＝TFP
中鎖＝MCKAT
短鎖＝β-KT
R ― CH ＝ CH ― CO ― SCoA
2-エノイルCoA
エノイルCoAヒドラターゼ
長鎖＝三頭酵素(TFP)
短鎖＝ECH
O
R ― C ― CH_2 ― CO ― SCoA
3-ケトアシル CoA
OH H
R ― CH ― CH ― CO ― SCoA
3-OH-アシルCoA
CH_3 ― CO ― SCoA
アセチルCoA (C_2)
3-OH-アシルCoA脱水素酵素
長鎖＝TFP, 中～短鎖＝HAD

脂肪酸代謝異常症の臨床像

グルコース供給不足時にエネルギー産生不全を来すため，

空腹の遷延～飢餓や感染症などによる異化亢進状態において，

- 低血糖症
- 急性脳症／Reye 様症候群
- 突然死（SID/ALTE）

などの形で急性発症することが多い。

発作間欠期は無症状で，一般的に成長・発達障害は伴わない。

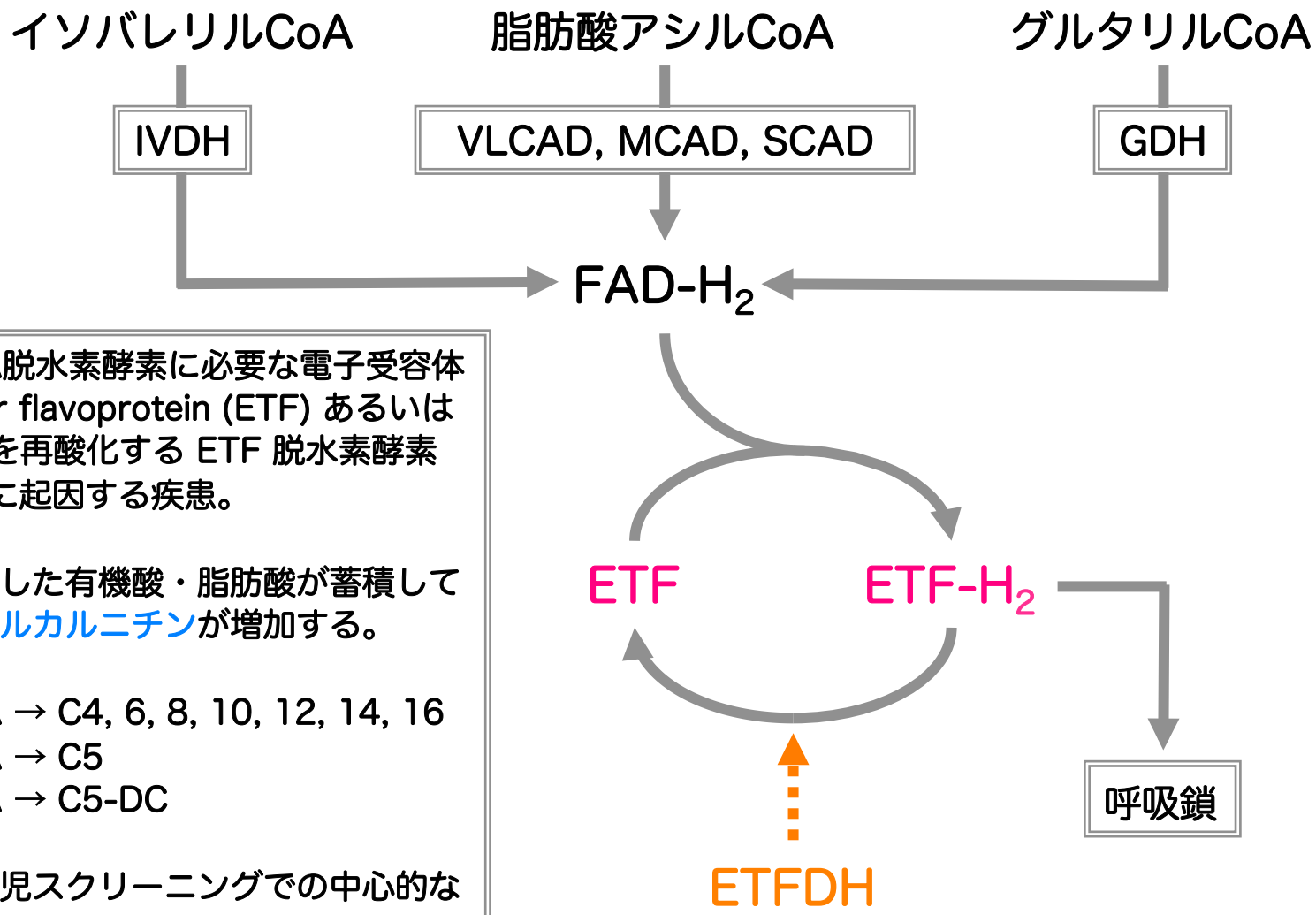
※長鎖脂肪酸代謝障害では，間欠的な骨格筋症状が見られたり，
重症型では心筋障害のために致死的となる場合もある。

脂肪酸代謝異常症のスクリーニング指標

指標アシルカルニチン	対象疾患
遊離カルニチン (C0)↓	カルニチントランスポーター異常症
C0/(C16+C18)↑	カルニチン パルミトイル トランスフェラーゼ (CPT)-1 欠損症
(C16+C18:1)/C2↑	カルニチン パルミトイル トランスフェラーゼ (CPT)-2 欠損症
& C16↑	カルニチン-アシルカルニチン トランスロカーゼ (CACT) 欠損症
C14:1↑ & C14:1/C2↑	極長鎖アシルCoA脱水素酵素 (VLCAD) 欠損症
C16-OH↑	ミトコンドリア三頭酵素 (TFP) 欠損症
& C18-OH↑	長鎖ヒドロキシアシルCoA脱水素酵素 (LCHAD) 欠損症
C8↑& C8/C10↑	中鎖アシルCoA脱水素酵素 (MCAD) 欠損症

グルタル酸血症２型 (GA2)

（マルチプル アシルCoA 脱水素酵素欠損症；MADD）



複数のアシルCoA脱水素酵素に必要な電子受容体 electron transfer flavoprotein (ETF) あるいは還元された ETF を再酸化する ETF 脱水素酵素 (ETFDH) の異常に起因する疾患。

関連諸酵素に対応した有機酸・脂肪酸が蓄積して様々な鎖長のアシルカルニチンが増加する。

脂肪酸アシルCoA → C4, 6, 8, 10, 12, 14, 16
イソバレリルCoA → C5
グルタリルCoA → C5-DC

タンデムマス新生児スクリーニングでの中心的な指標は C8, C10 (C8<C10)
※MCAD 欠損症では C8>C10 となる。

主な脂肪酸代謝異常症の国内症例数

タンデムマス導入前 (1985～2000年)

疾患名	症例数
CPT-2 欠損症	16
グルタル酸血症２型	14
VLCAD 欠損症	7
CPT-1 欠損症	5
カルニチントランスポーター異常症	5
β-ケトチオラーゼ欠損症	5
MCAD 欠損症	0

（山口清次：ミトコンドリアβ酸化異常症の生化学的評価・診断および病因解析に関する研究．平成10–12年度科学研究報告書　より改編）

タンデムマス・スクリーニング試験研究：脂肪酸

マススクリーニング対象疾患	患者数	発見頻度
MCAD 欠損症	18	1/11万
VLCAD 欠損症	12	1/16万
カルニチントランスポーター異常症	7	1/28万
CPT-2 欠損症	7	1/28万
グルタル酸血症２型	6	1/32万
CPT-1 欠損症	5	1/39万
TFP 欠損症	2	1/97万
スクリーニング総数	1,949,987人	

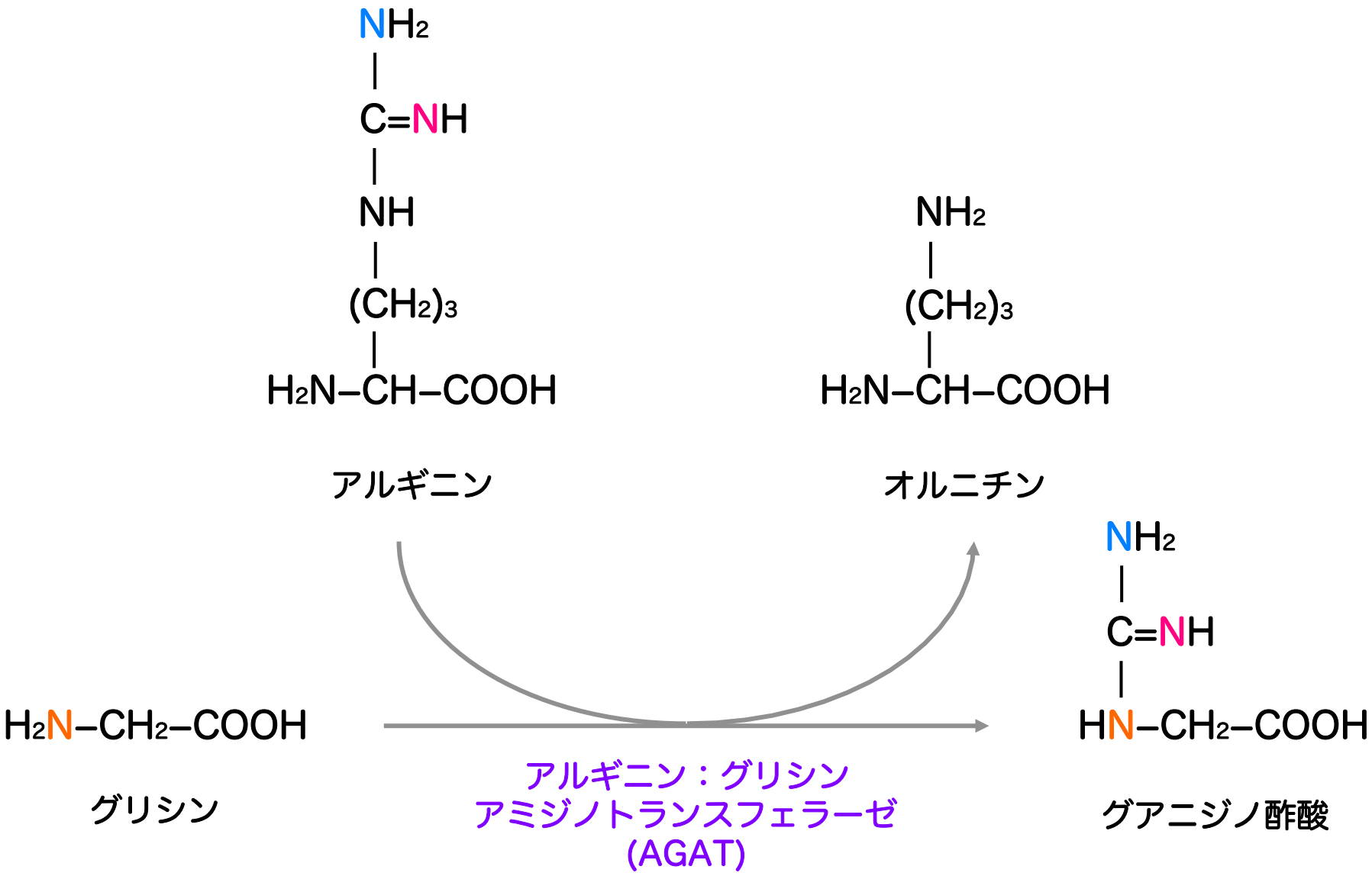
山口清次：タンデムマス導入による新生児マススクリーニング体制の整備と質的向上に関する研究.
平成24年度厚生科学研究報告書, 2013.

脂肪酸代謝異常症スクリーニングに特有の問題点

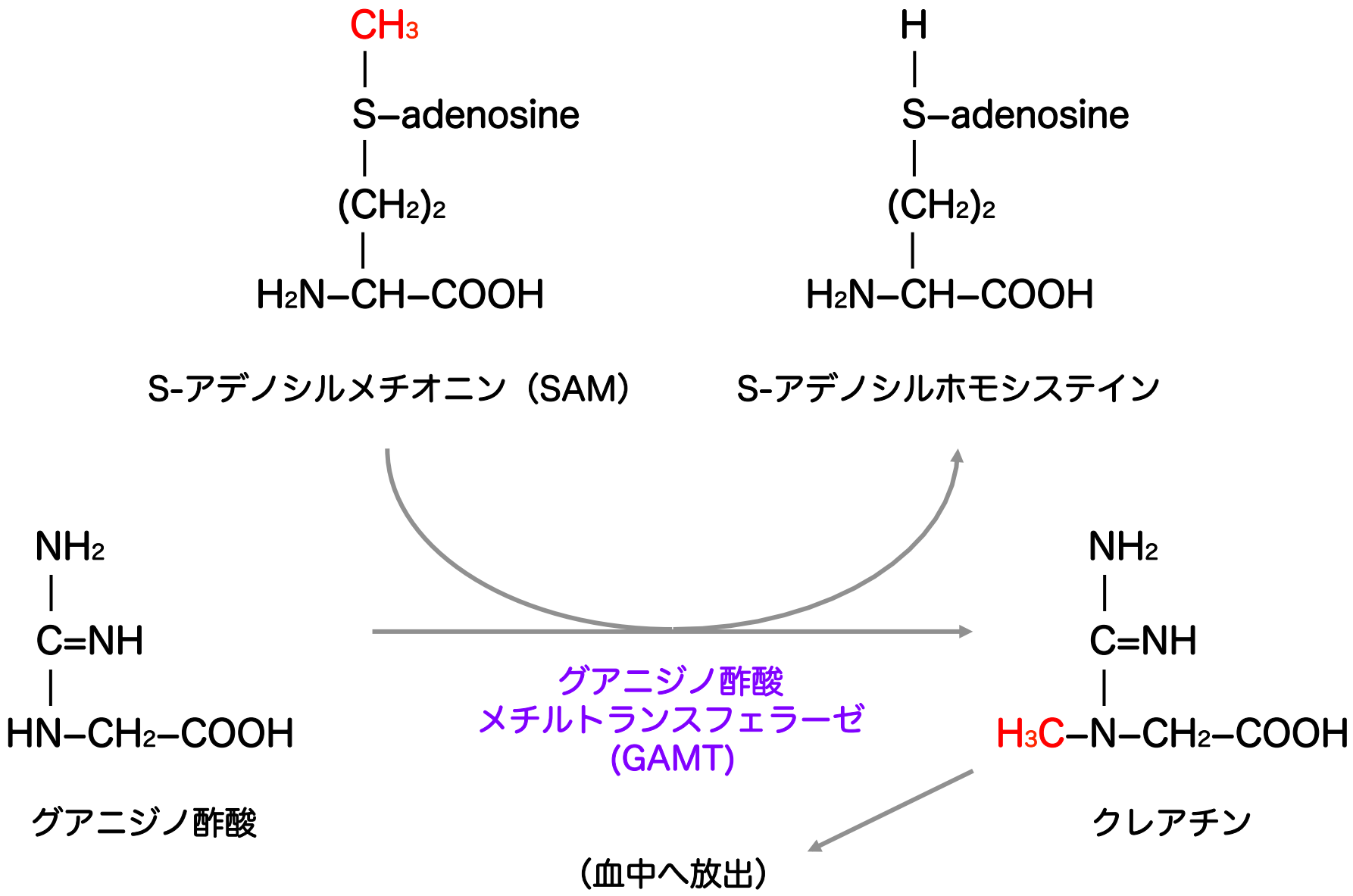
疾患群	前駆物質	スクリーニング指標
アミノ酸代謝異常症 尿素サイクル異常症 有機酸代謝異常症	タンパク質	哺乳量の増加とともに前駆物質の 負荷が増えて異常度が増強する
脂肪酸代謝異常症	中性脂肪	
カルニチン トランスポーター異常症		哺乳とともに遊離カルニチン濃度が 上昇していけば罹患は否定的となる
CPT-1 欠損症		カルニチンの利用が常に停滞しており 哺乳が進むに連れて異常が明瞭となる
CPT-2 欠損症, CACT 欠損症 VLCAD 欠損症, TFP 欠損症 MCAD 欠損症		哺乳量の増加とともに脂肪動員・ β酸化が抑制されて不明瞭化する （欧米では日齢２～３に検査を実施）

クレアチン代謝異常症

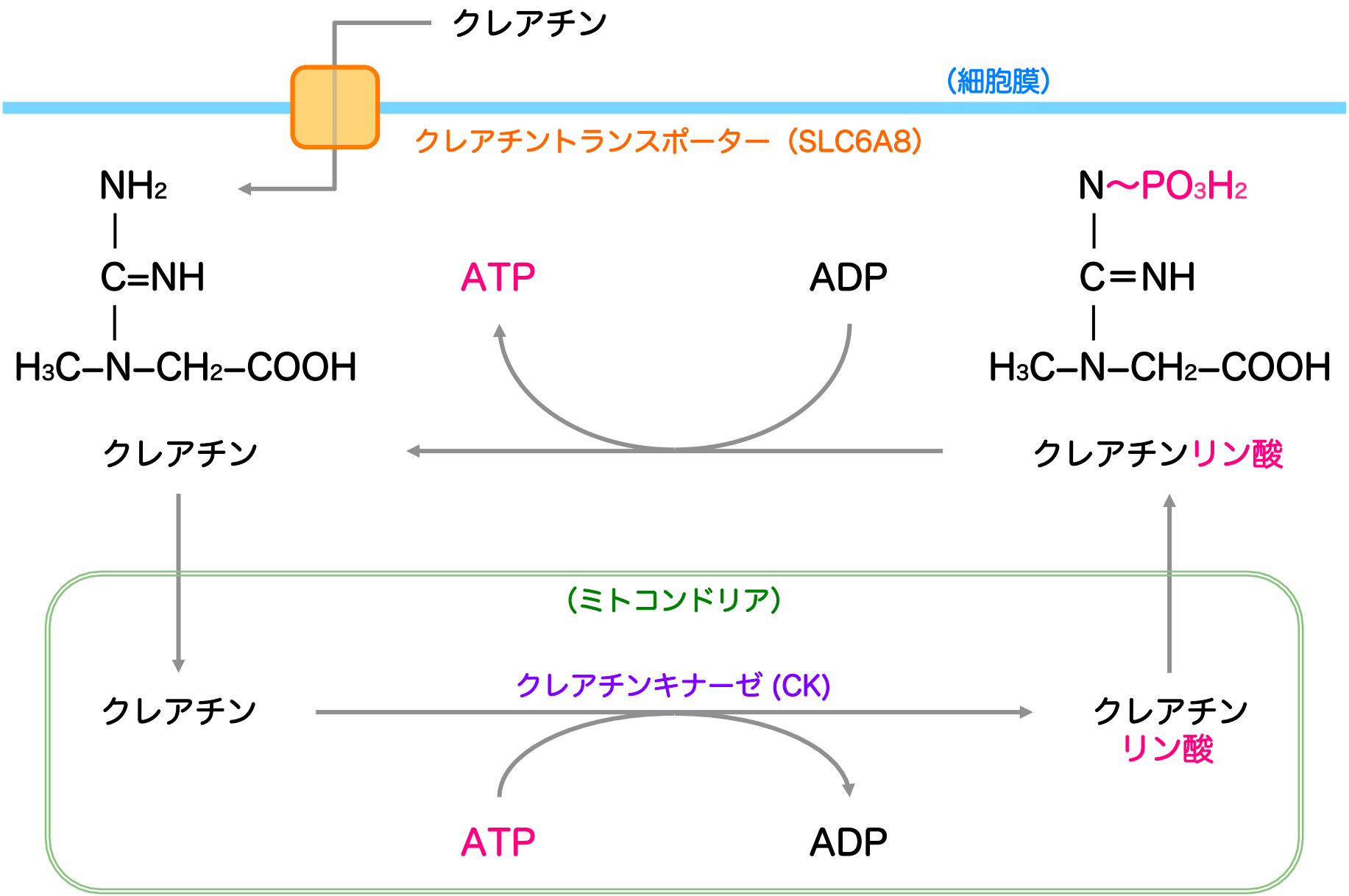
肝・腎・膵でのクレアチン合成 (1)



肝・腎・膵でのクレアチン合成 (2)



脳・筋へのクレアチン取り込みと利用

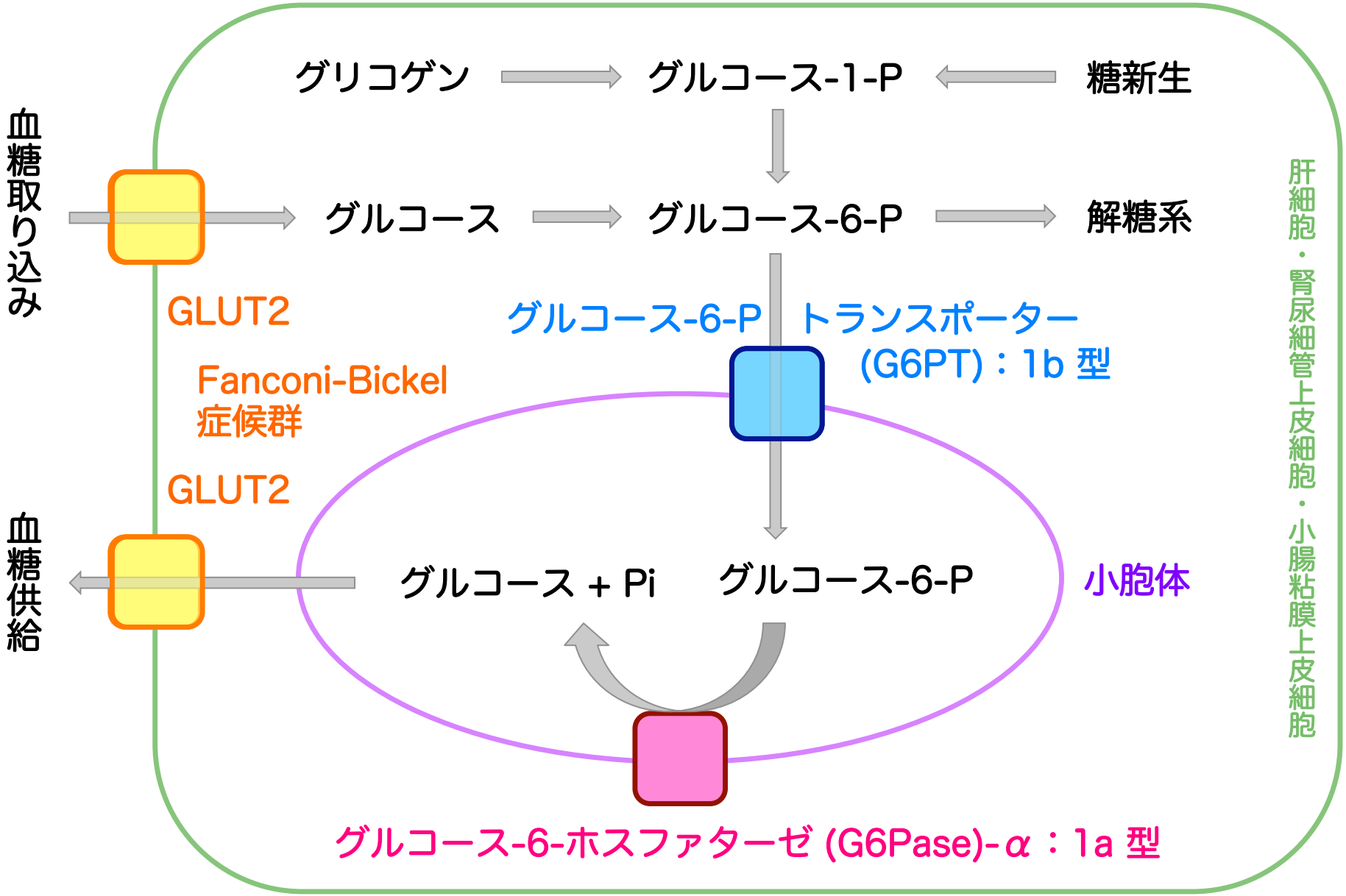


糖原病

肝型糖原病

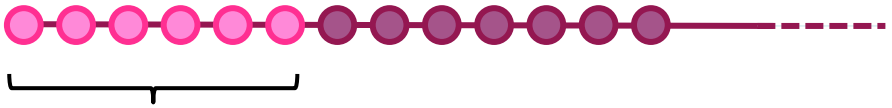
筋型糖原病

肝型糖原病の代謝障害部位 (1)



肝型糖原病の代謝障害部位 (2)

肝グリコゲン合成酵素が
UDP-グルコースを結合
させてグリコゲンの枝が
伸長する

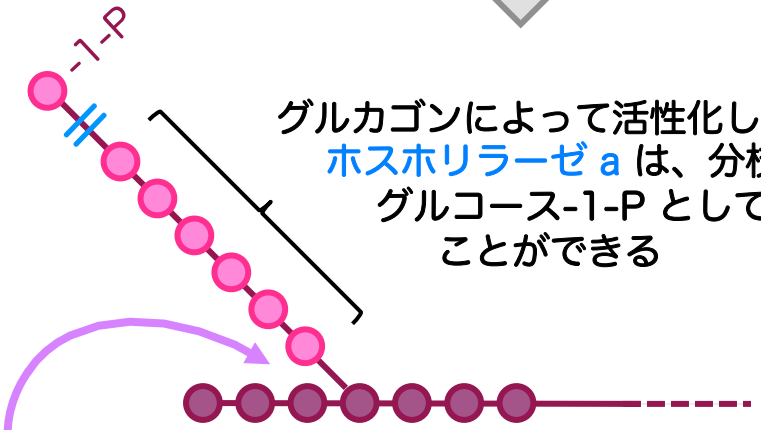


グリコゲンの枝の末端６～７個分が
分枝酵素の作用で新たな分枝となる

病型	原因酵素
0a型	肝グリコゲン合成酵素
３型	脱分枝酵素
４型	分枝酵素
６型	肝ホスホリラーゼ a
９型	ホスホリラーゼ b キナーゼ

食後は
分枝が増加

空腹時は
分枝が短縮→減少

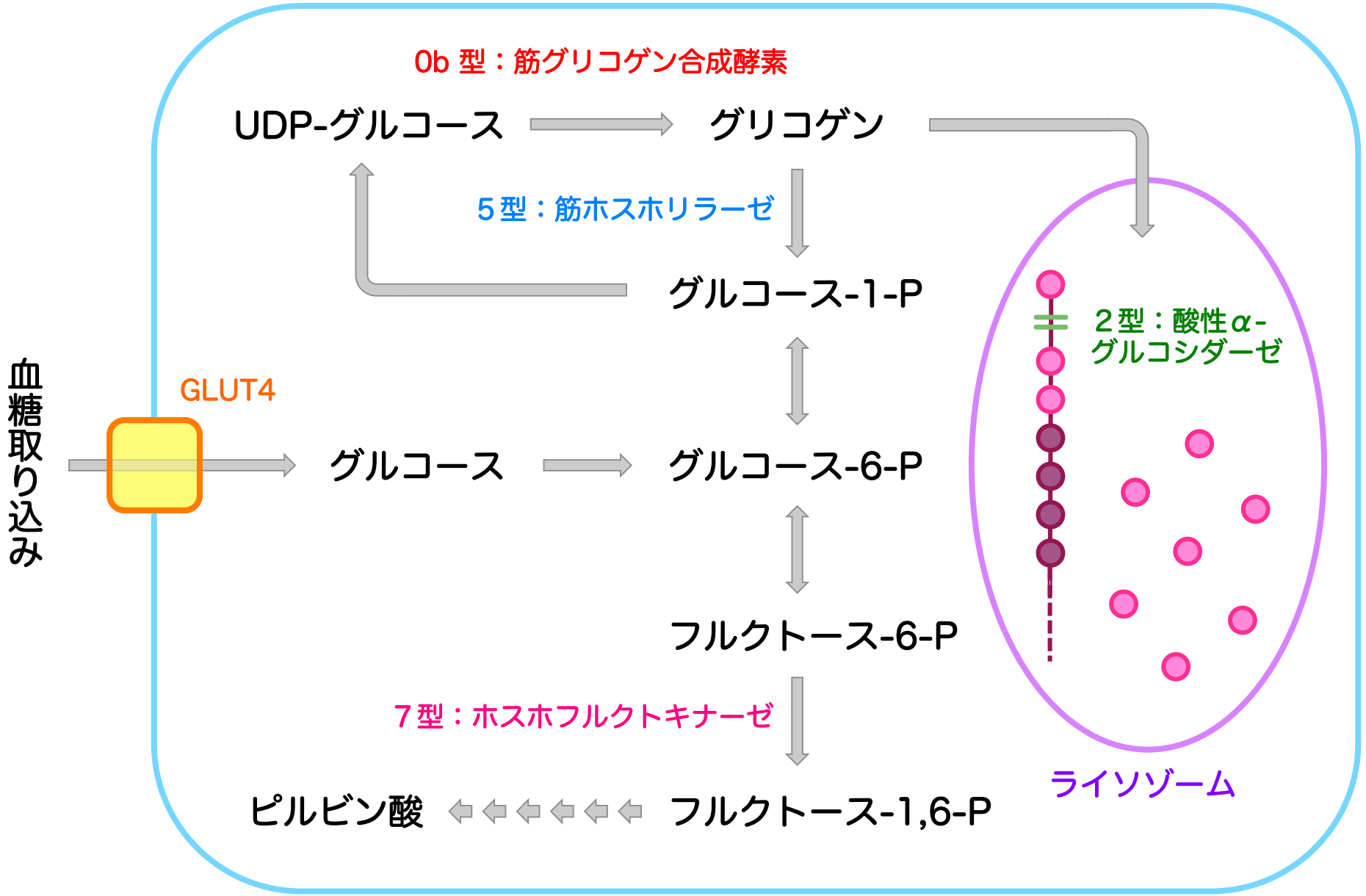


グルカゴンによって活性化した
ホスホリラーゼ a は、分枝点まで
グルコース-1-P として切り出す
ことができる

ホスホリラーゼ b キナーゼは
グルカゴンの作用を受けて
ホスホリラーゼ b をリン酸化し
ホスホリラーゼ a へと活性化する

脱分枝酵素が分枝点を除去すると
ホスホリラーゼ a は元枝からさらに
グルコース-1-P を切り出すことができる

筋型糖原病の代謝障害部位



ライソゾーム病

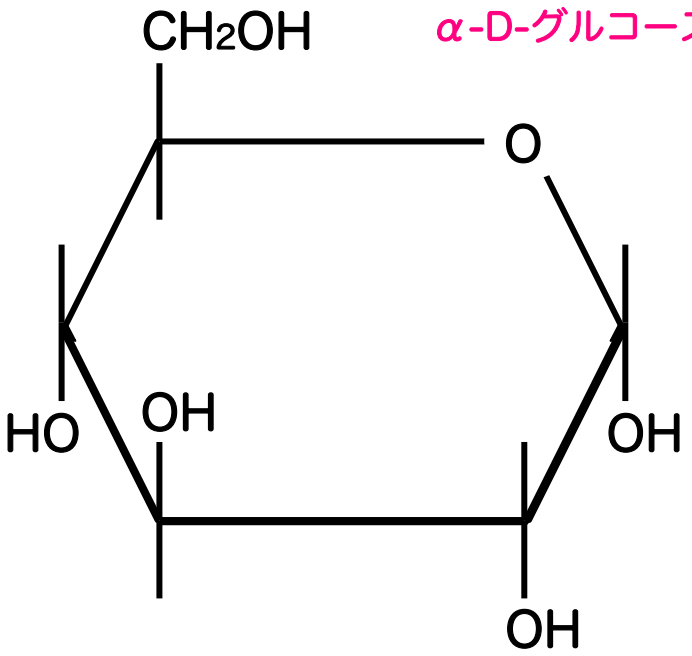
オリゴ糖症

ムコ多糖症

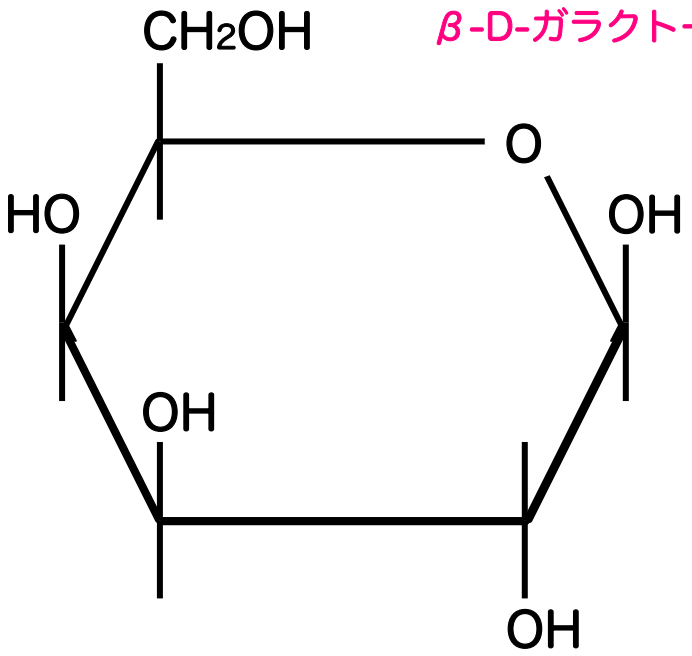
スフィンゴリピドーシス

糖鎖・ムコ多糖体・スフィンゴ脂質などの構成単位

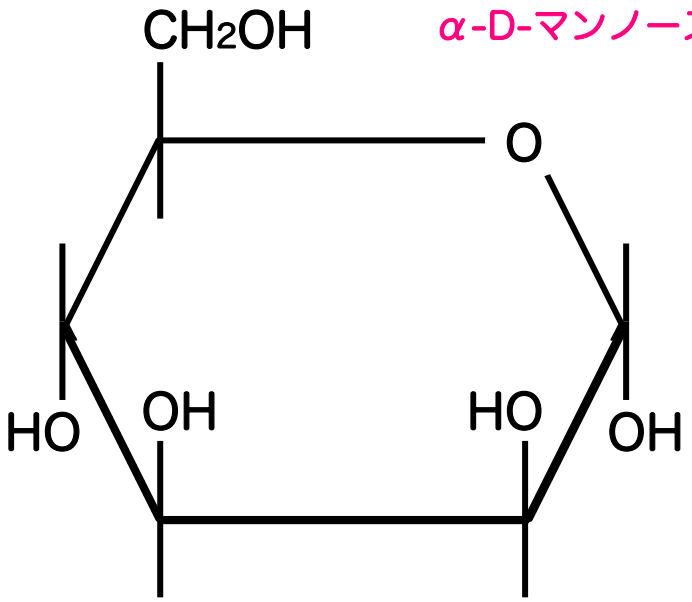
物質名	略記例
グルコース	Glc (Glu, Gluc, etc.)
ガラクトース	Gal
マンノース	Man
フコース	Fuc
キシロース	Xyl
シアル酸類	SA
N-アセチルノイラミン酸	NeuNAc
N-アセチルグルコサミン	GlcNAc
N-アセチルガラクトサミン	GalNAc
グルクロン酸	GlcA
イズロン酸	IdoA



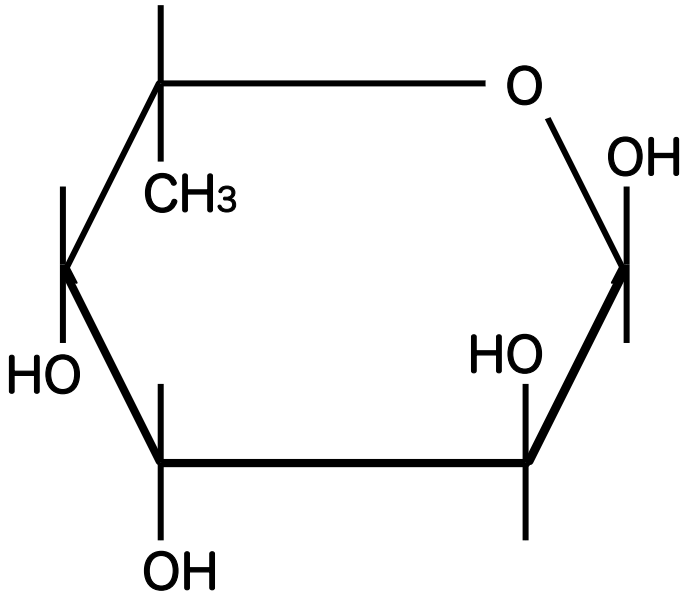
α-D-グルコース



β-D-ガラクトース

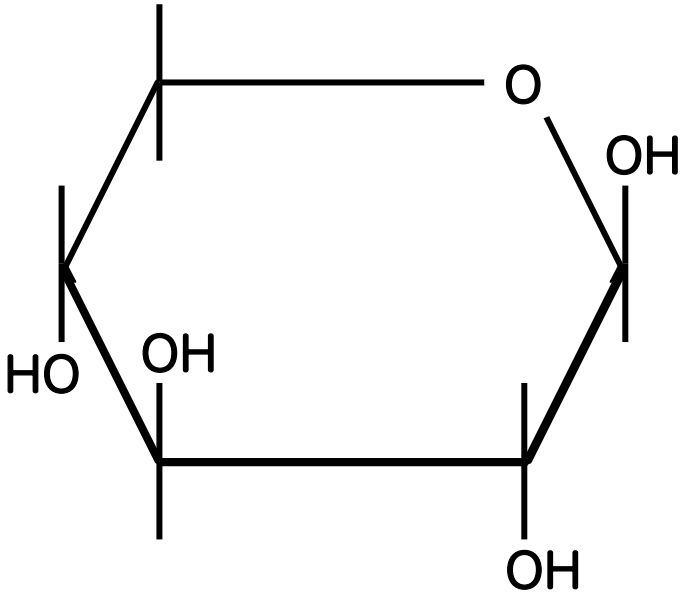


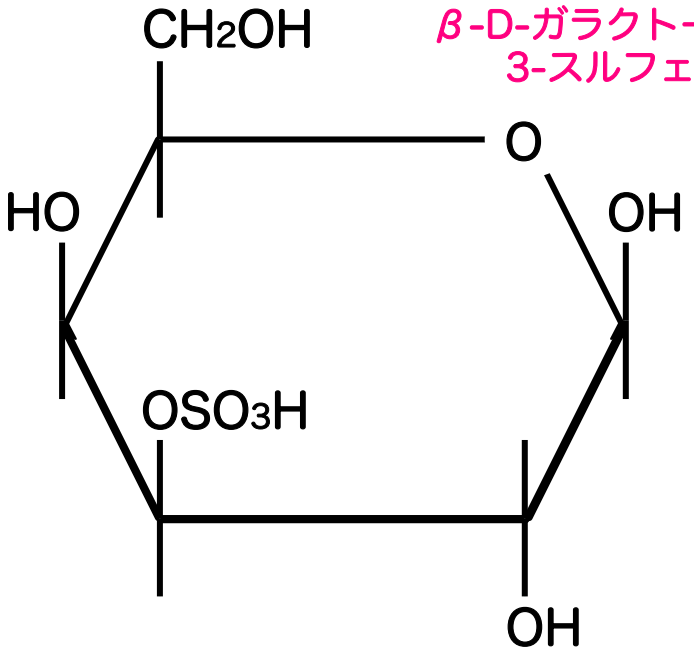
α-D-マンノース



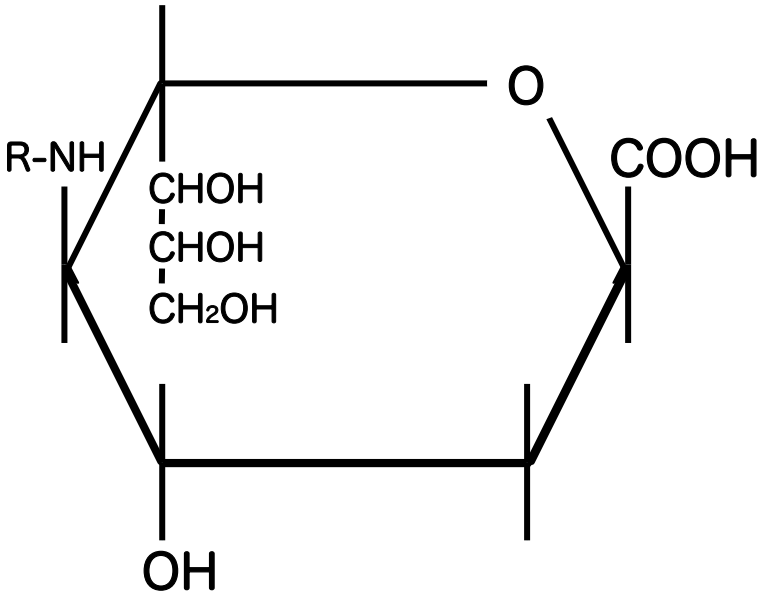
β-L-フコース

β-D-キシロース

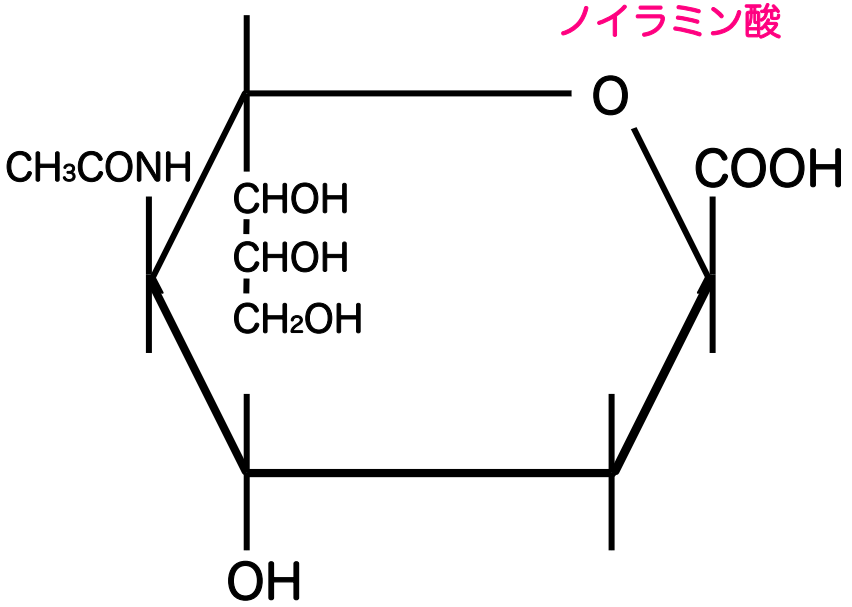


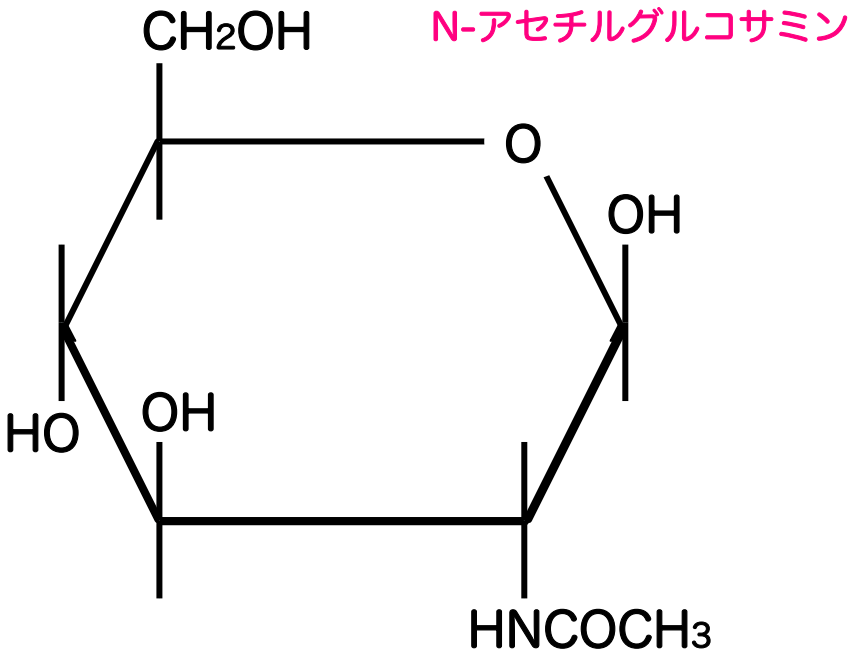


シアル酸類

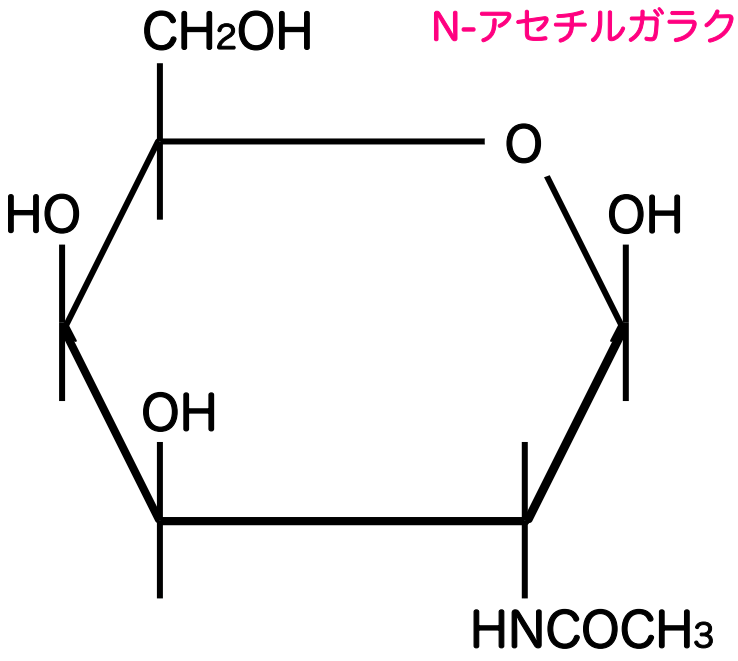


N-アセチル
ノイラミン酸

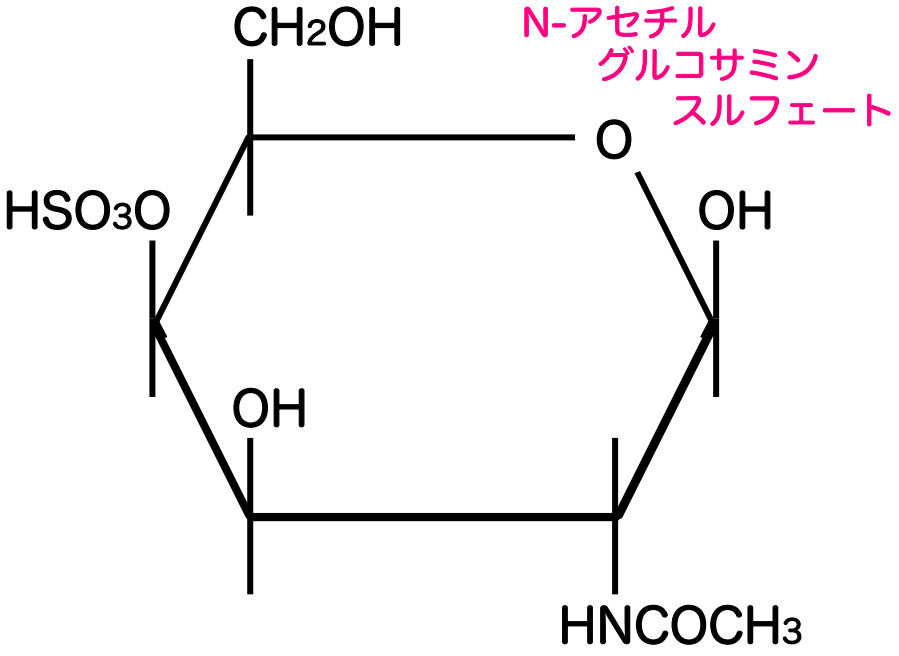




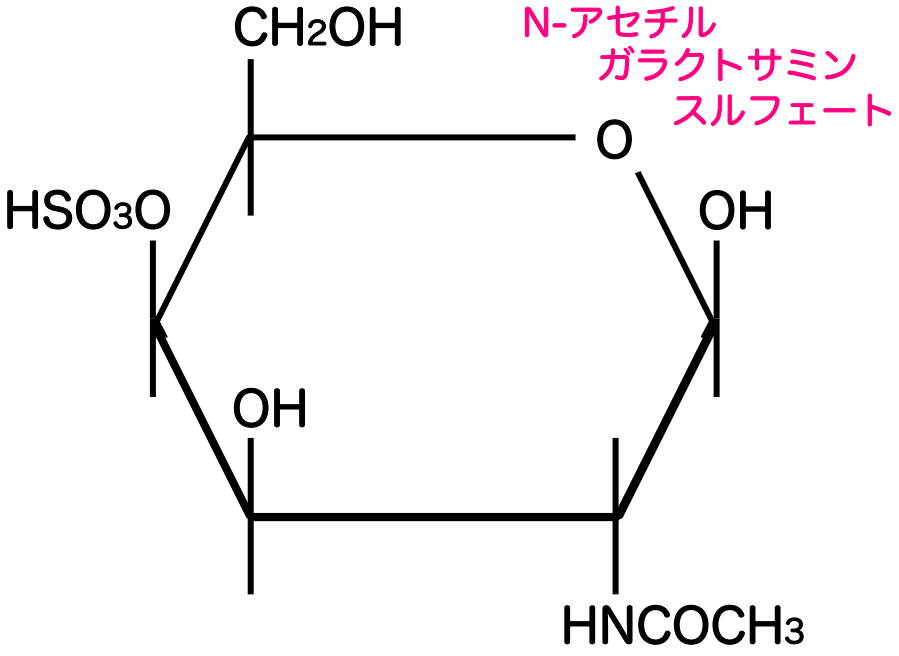
N-アセチルグルコサミン



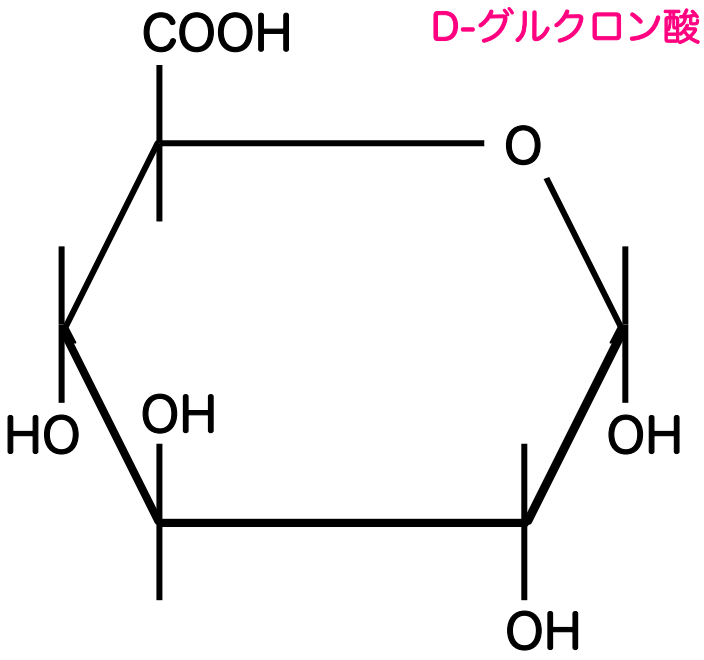
N-アセチルガラクトサミン



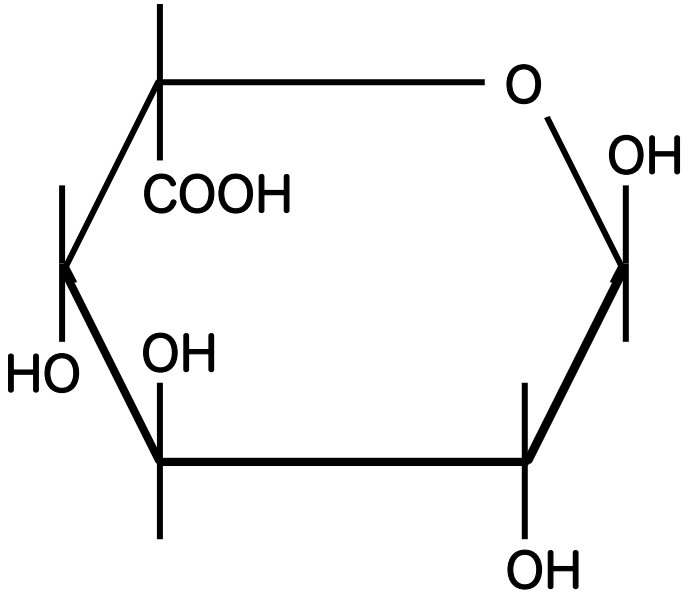
N-アセチル
グルコサミン
スルフェート



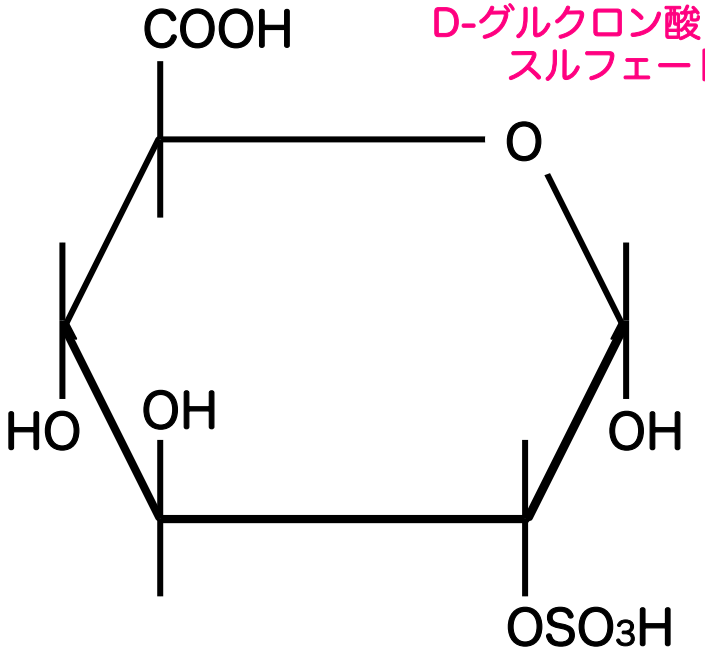
N-アセチル
ガラクトサミン
スルフェート



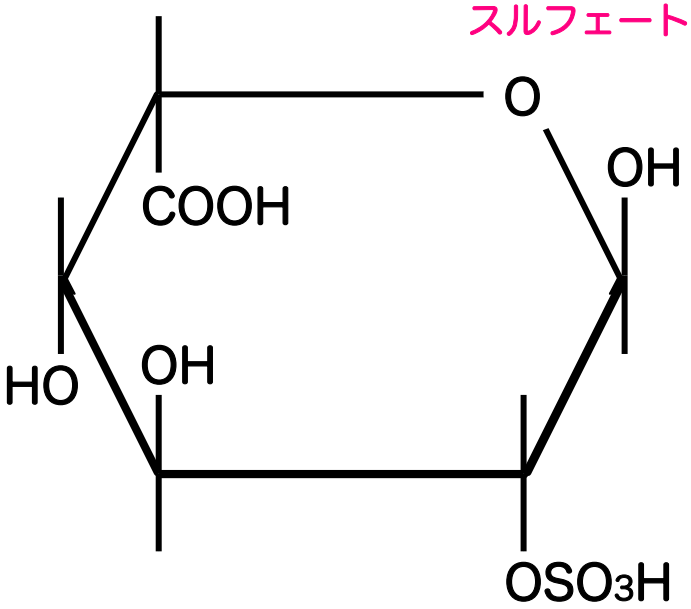
D-グルクロン酸



L-イズロン酸

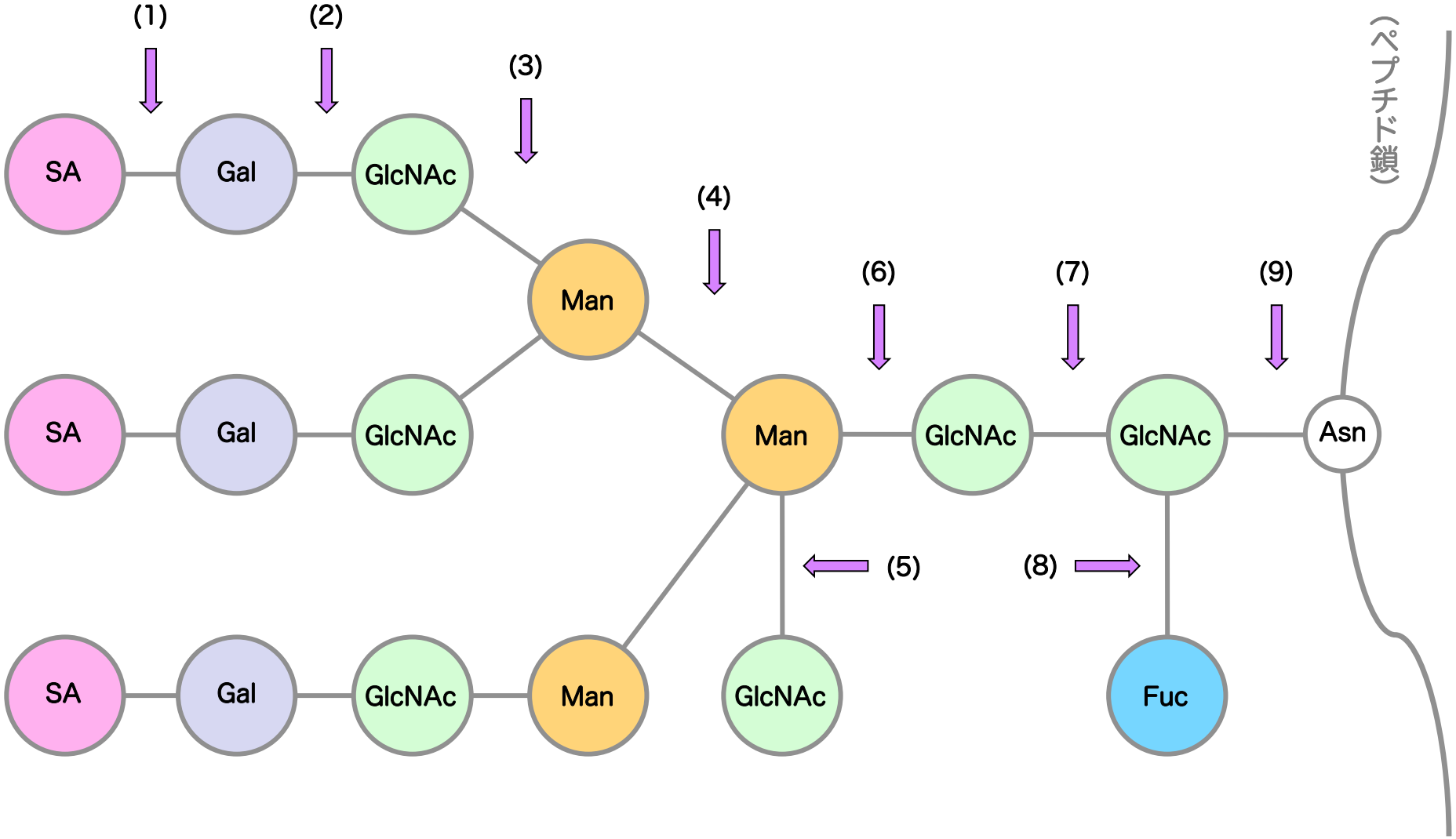


D-グルクロン酸
スルフェート



L-イズロン酸
スルフェート

糖タンパク質の糖鎖構造と代謝酵素

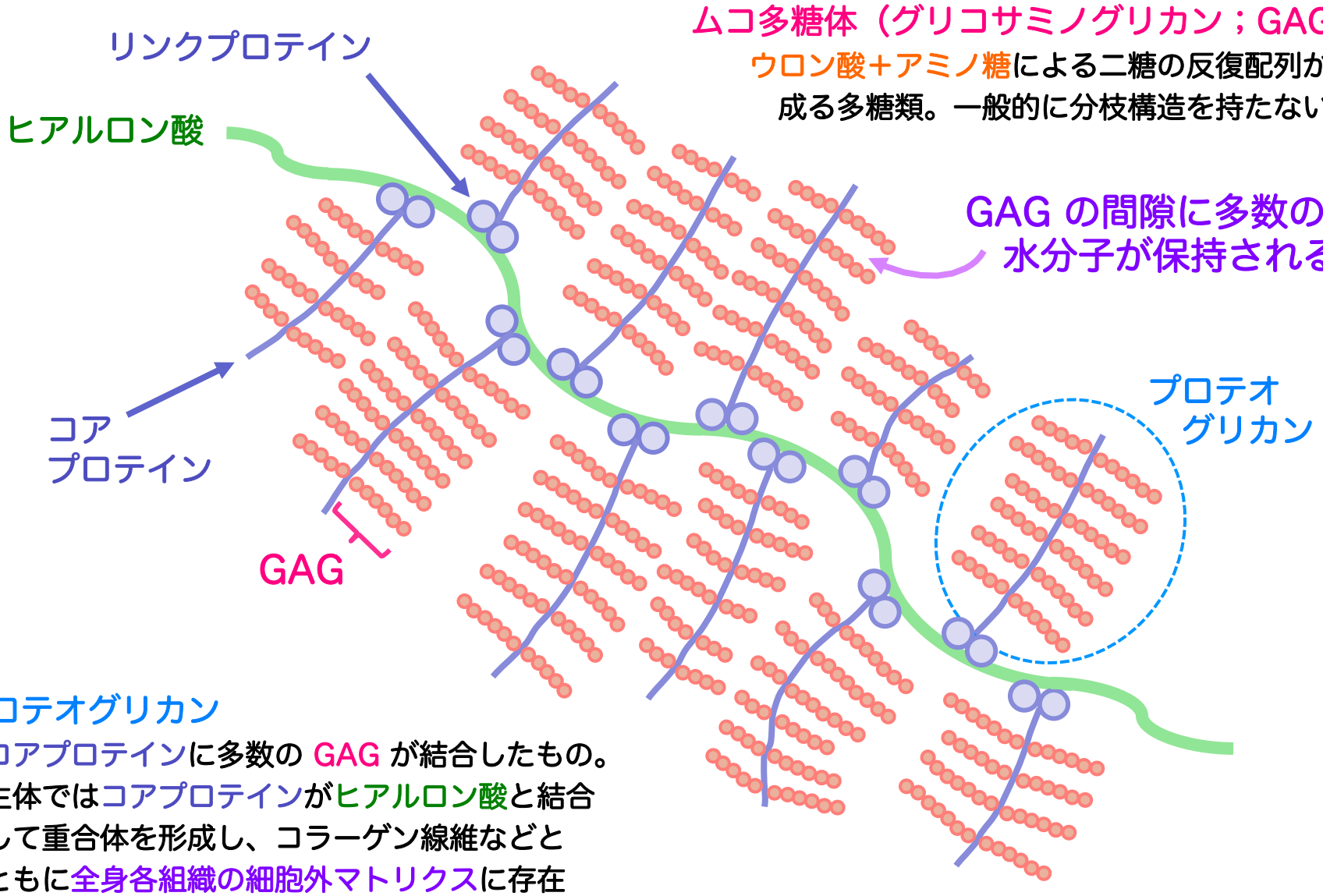


(1) α-ノイラミニダーゼ
(2) β-ガラクトシダーゼ
(3) β-ヘキソサミニダーゼ A, B
(4) α-マンノシダーゼ
(5) β-ヘキソサミニダーゼ A, B
(6) β-マンノシダーゼ
(7) β-ヘキソサミニダーゼ A, B
or エンド-β-N-アセチルグルコサミニダーゼ
(8) α-フコシダーゼ
(9) アスパルチルグルコサミニダーゼ

各種の糖鎖代謝異常症

原因酵素	代謝障害で生じる蓄積症
(1) α-ノイラミニダーゼ	シアリドーシス
(2) β-ガラクトシダーゼ	GM_1-ガングリオシドーシス
(3) (5) β-ヘキソサミニダーゼ A, B (7)	GM_2-ガングリオシドーシス ・テイ-ザックス病 ・サンドホッフ病
(4) α-マンノシダーゼ	α-マンノシドーシス
(6) β-マンノシダーゼ	β-マンノシドーシス
(8) α-フコシダーゼ	フコシドーシス
(9) アスパルチルグルコサミニダーゼ	アスパルチルグルコサミン尿症

ムコ多糖体とプロテオグリカン



プロテオグリカン

コアプロテインに多数の GAG が結合したもの。
生体ではコアプロテインがヒアルロン酸と結合
して重合体を形成し、コラーゲン線維などと
ともに全身各組織の細胞外マトリクスに存在
する。軟骨・滑液などにも含まれている。

ムコ多糖体を構成する「ウロン酸」

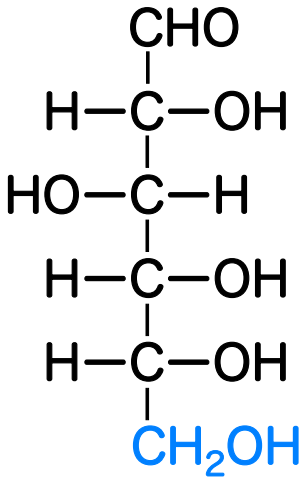
ウロン酸（Uronic acid）

一般式：　$OHC\text{-}[CHOH]_x\text{-}COOH$

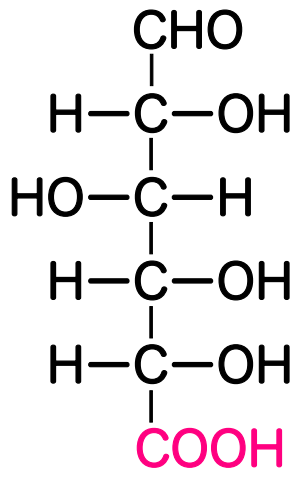
糖（アルドース）の末端炭素（$-CH_2OH$）をカルボン酸まで酸化したもの。

アルドースの語尾の -ose を -uronic acid に代えて命名する。

（グルコース→グルクロン酸，イドース→イズロン酸　など）



D-グルコース



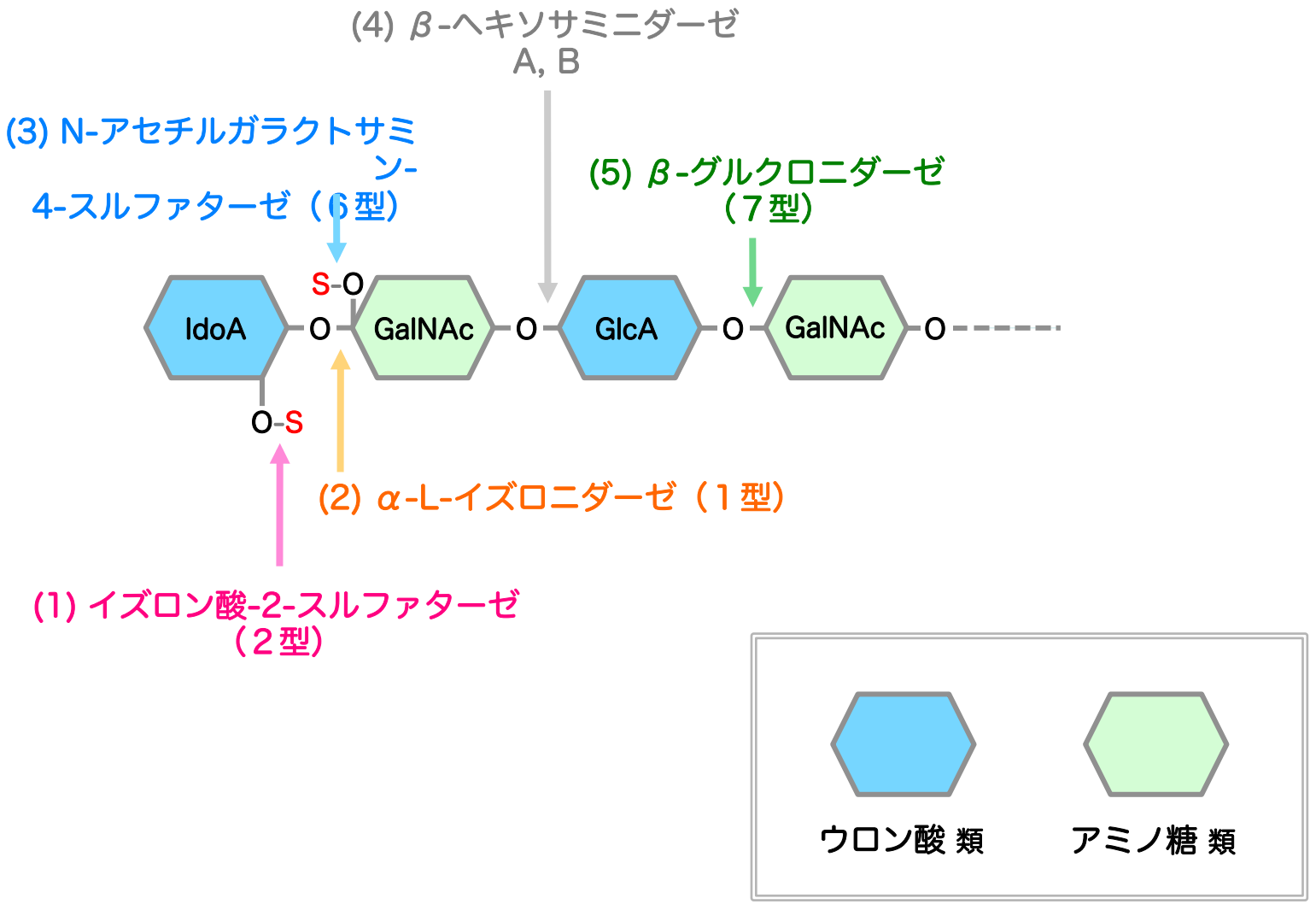
D-グルクロン酸

ムコ多糖症の病型分類

病型		蓄積するムコ多糖体
ハーラー病 シャイエ病	1H 1S	デルマタン硫酸 ＞ヘパラン硫酸
ハンター病	2	デルマタン硫酸＞ヘパラン硫酸
サンフィリポ病	3A, B, C, D	ヘパラン硫酸
モルキオ病	4A, B	ケラタン硫酸（コンドロイチン硫酸）
マロトー-ラミー病	6	デルマタン硫酸
スライ病	7	コンドロイチン硫酸 ＞デルマタン硫酸，ヘパラン硫酸
ナトヴィクツ病	9	コンドロイチン硫酸↑↑
正常個体		コンドロイチン硫酸

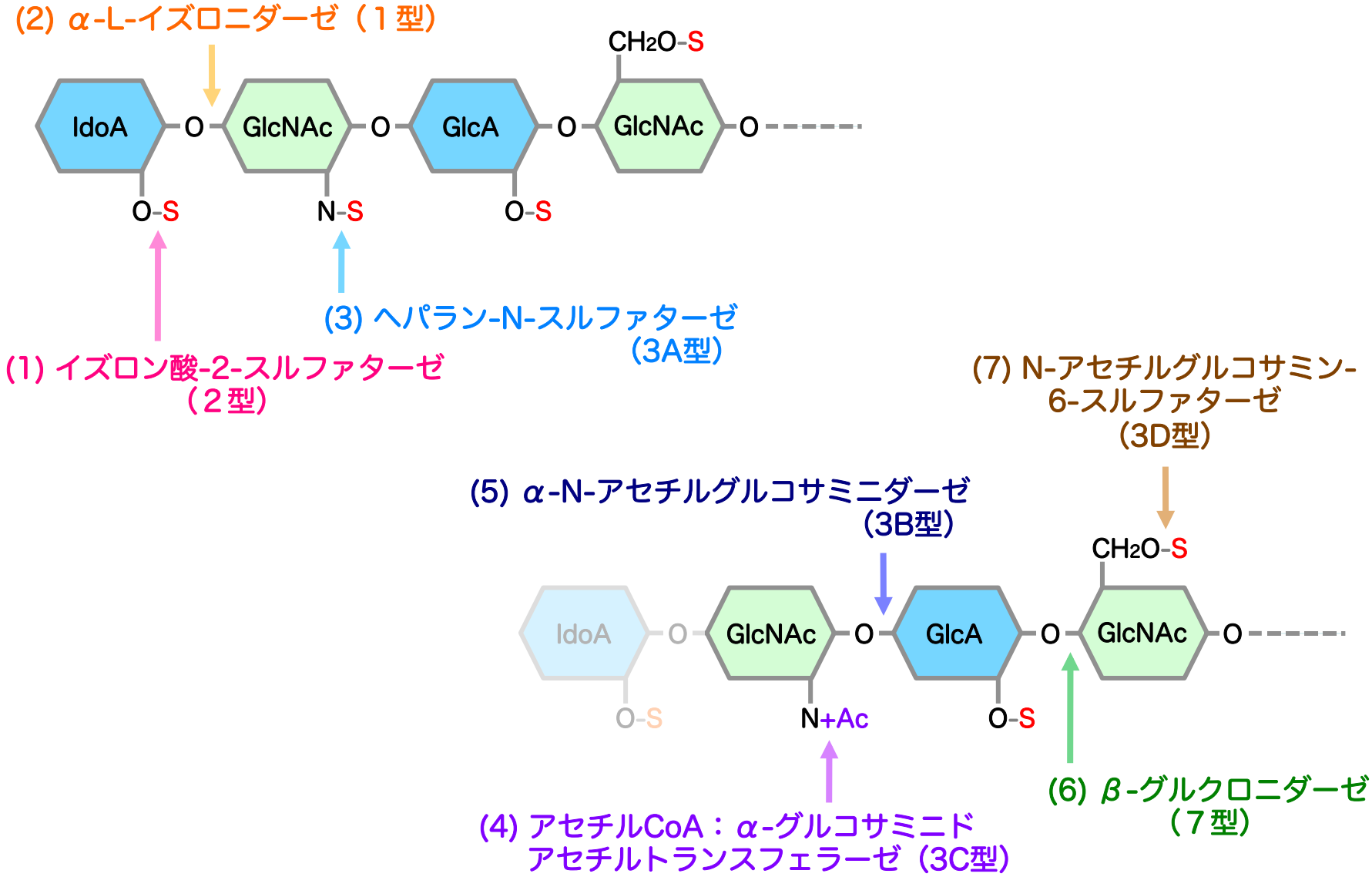
ムコ多糖体の基本単位と代謝酵素

デルマタン硫酸



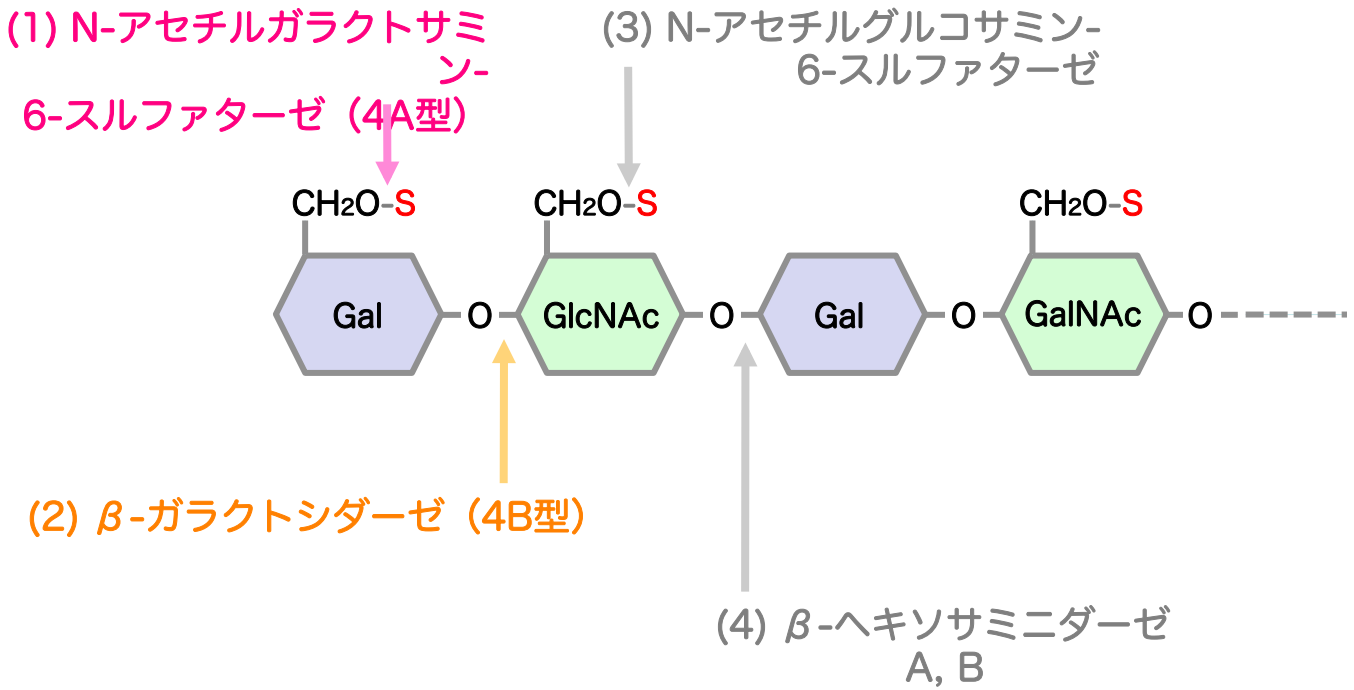
ムコ多糖体の基本単位と代謝酵素

ヘパラン硫酸



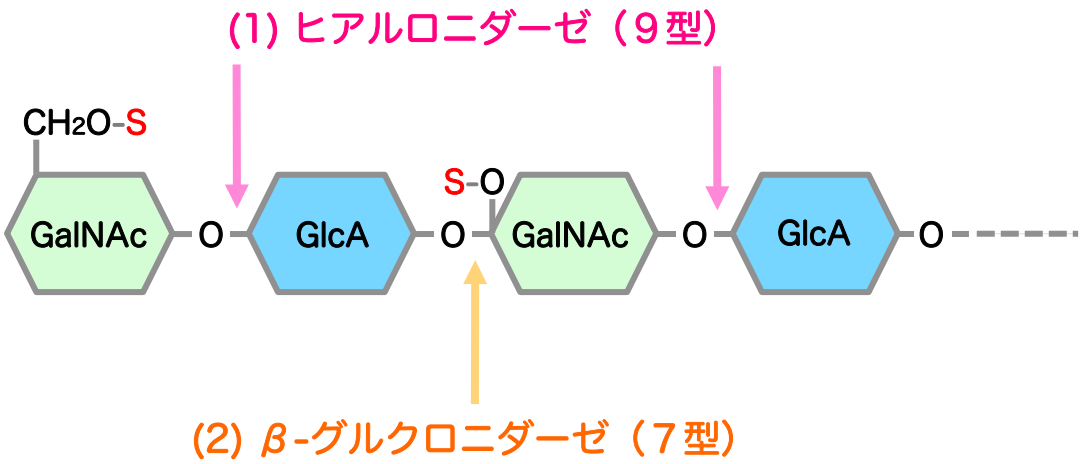
ムコ多糖体の基本単位と代謝酵素

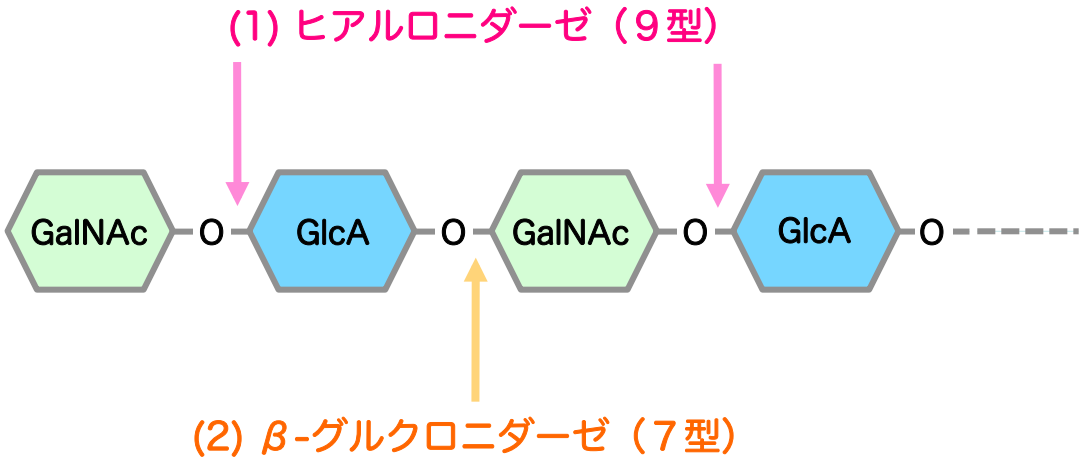
ケラタン硫酸



ムコ多糖体の基本単位と代謝酵素

コンドロイチン硫酸・ヒアルロン酸

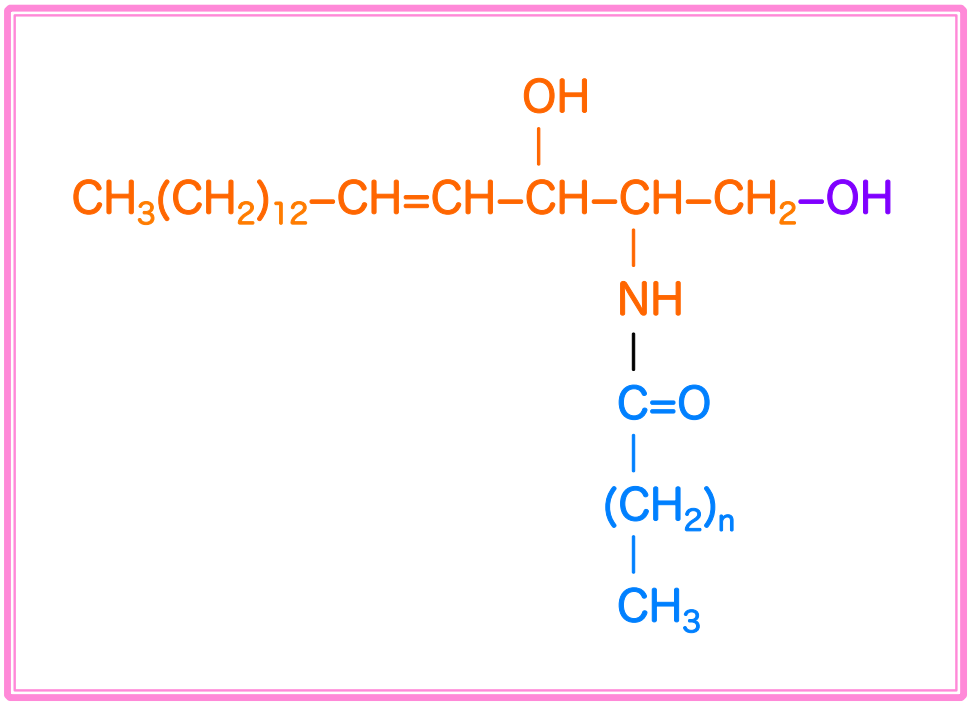




スフィンゴ脂質

スフィンゴ脂質＝生体膜を構成する膜脂質，神経組織で特に重要（髄鞘など）

スフィンゴシン（炭素数18のアミノアルコール）＋ 長鎖脂肪酸 ＝ セラミド



セラミドの1位の水酸基に グルコース・ガラクトース など様々な
極性残基が結合した分子が「スフィンゴ脂質」と総称される。

各種のスフィンゴリピドーシス (1)

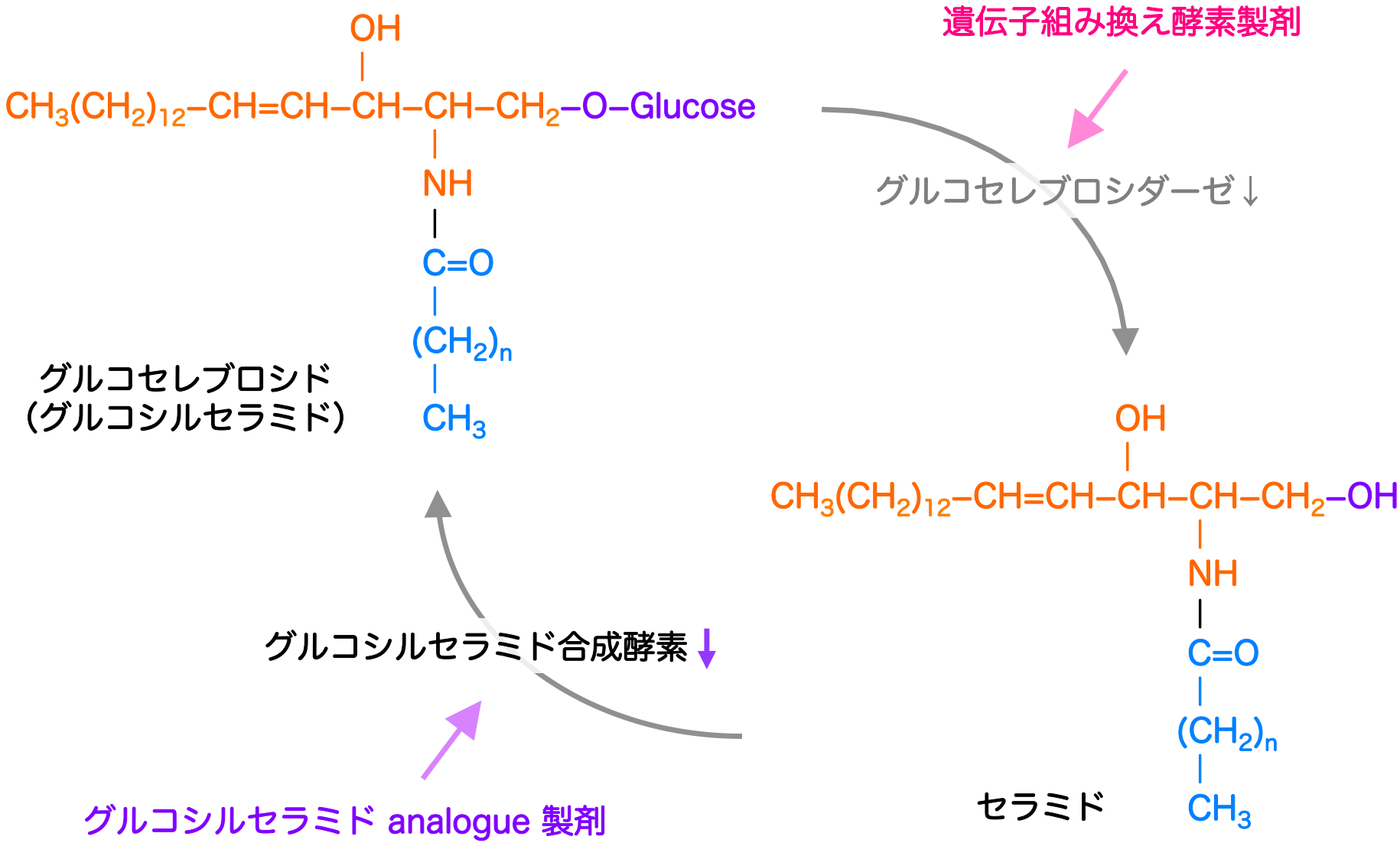
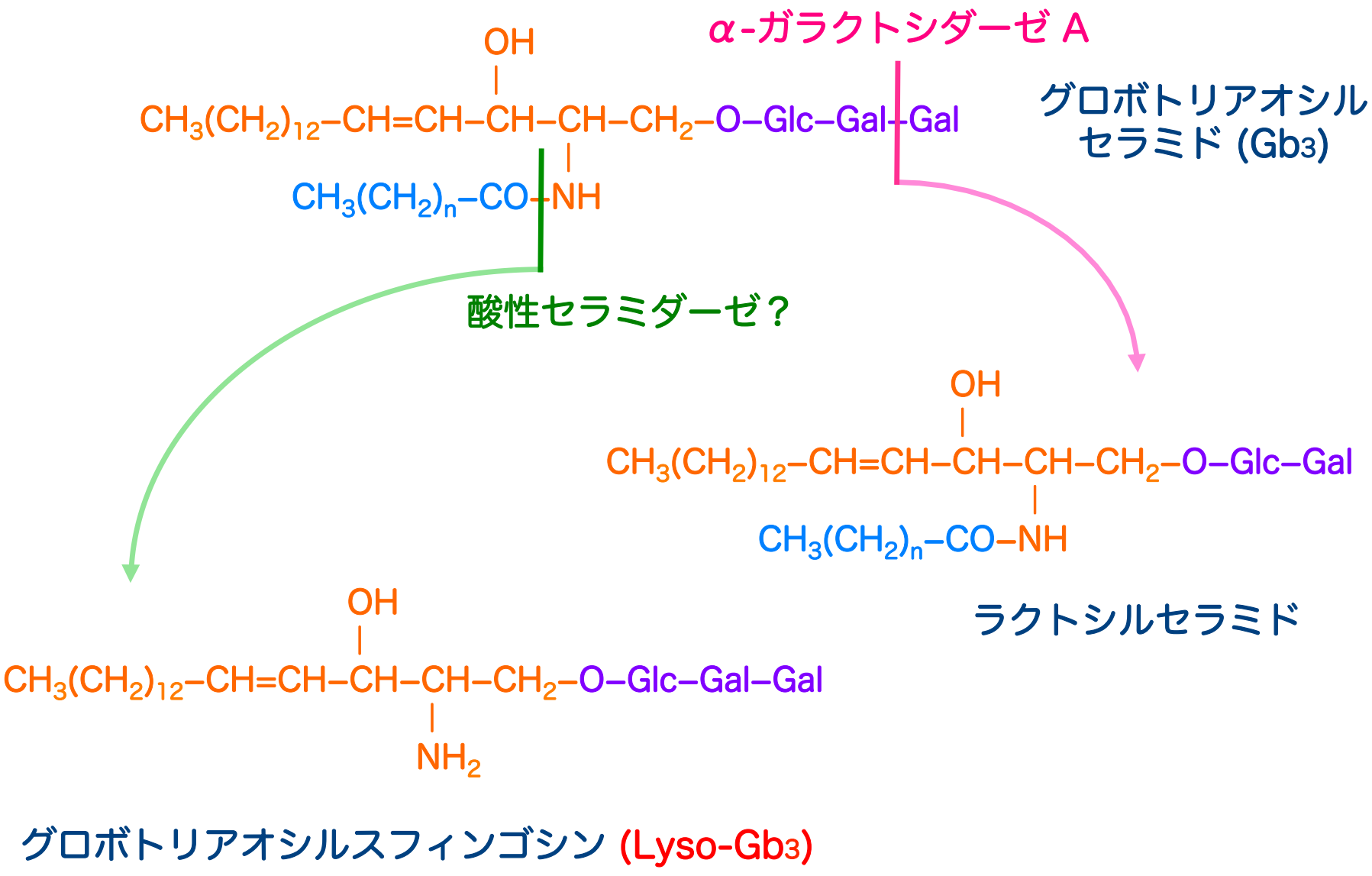
セラミドに結合する極性基	スフィンゴ脂質の名称	代謝障害で生じる蓄積症
なし	セラミド	ファーバー病
ホスファチジルコリン	スフィンゴミエリン	ニーマン・ピック病 A, B
ガラクトース	ガラクトセレブロシド	クラッベ病
ガラクトース-3-スルフェート	スルファチド	異染性白質ジストロフィ
グルコース	グルコセレブロシド (グルコシルセラミド)	ゴーシェ病

各種のスフィンゴリピドーシス (2)

	セラミドに結合する極性基	スフィンゴ脂質の名称	代謝障害で生じる蓄積症
ガングリオシド系列	Glc-GalNeuNAc-GalNAc-Gal	GM_1-ガングリオシド	GM_1-ガングリオシドーシス
	↑		
	Glc-GalNeuNAc-GalNAc	GM_2-ガングリオシド	GM_2-ガングリオシドーシス
	↑		
	Glc-Gal-NeuNAc	GM_3-ガングリオシド	
	↑		
	Glc-Gal	ラクトシルセラミド	
	↑		
	グルコース	グルコシルセラミド	ゴーシェ病
	↓		
	Glc-Gal	ラクトシルセラミド	
	↓		
グロボシド系列	Glc-Gal-Gal	グロボトリアオシルセラミド（Gb_3）	ファブリー病

ゴーシェ病の薬物療法

酵素補充療法 (ERT) と 基質合成抑制療法 (SRT)



Lyso 体 の測定によるファブリー病の病勢評価