

Title	フェニールケトン尿症ヘテロ (heterozygous carrier) のペンテトラゾール閾値について
Author(s)	中井, 健二
Citation	大阪大学, 1966, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/29385">https://hdl.handle.net/11094/29385</a>
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉</a> 大阪大学の博士論文について <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈/a〉</a> をご参照ください。

***Osaka University Knowledge Archive : OUKA***

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

氏名・(本籍)	中 井 健 二 なか い けん じ
学位の種類	医 学 博 士
学位記番号	第 9 6 9 号
学位授与の日付	昭 和 41 年 4 月 25 日
学位授与の要件	学位規則第5条第2項該当
学位論文題目	フェニールケトン尿症ヘテロ (heterozygous carrier) の ペンテトラゾール閾値について
論文審査委員	(主査) 教 授 金子 仁郎 (副査) 教 授 吉井直三郎 教 授 坂本 幸哉

## 論 文 内 容 の 要 旨

### 〔目 的〕

フェニールケトン尿症の異型接合体所有者 (heterozygous carrier. 以下ヘテロと略す) は、なんら臨床症状を示さない。その頻度は一般人口約 100 人に 1 人と推定されている。ヘテロの研究は、遺伝学的に、優生学的に重要な意味を持ち、この方面の生化学的研究は近年進歩したが、生理学的研究はきわめてすくない。

フェニールケトン尿症の多発現の一つにてんかん発作があり、また臨床発作の有無にかかわらず、患者には脳波異常が高率に見出される。著者は、患者のみでなくヘテロにおいても、賦活試験によって脳波異常を検出し得るのではないかと考え、フェニールケトン尿症の家族成員 (ヘテロの決定はフェニールアラニン負荷試験によった) について、臨床脳波検査を行ない、特にペンテトラゾール賦活試験を施行し、その異常脳波賦活閾値を検討した。

### 〔方 法〕

#### 1. ペンテトラゾール賦活法

通常脳波記録を行なった後に、被検者の体重 1 kg あたり 1 mg のペンテトラゾールを 30 秒間に一定の速度で静注し、汎性発作性異常脳波を出現させるに要するペンテトラゾールの量を賦活閾値とした。

#### 2. フェニールアラニン負荷試験

空腹時血清フェニールアラニン、および体重 1 kg あたり 0.1 g の L-フェニールアラニンを経口負荷 1 時間後の血清フェニールアラニンを以下の方法で定量した。除蛋白した血清を、Amberlite IR-120, H 型のカラムに通し、ピリジン・氷酢酸緩衝液でフェニールアラニンを溶出し、減圧乾固した後に、Kapeller-Adler 変法でフェニールアラニンを定量した。

## 〔成績〕

患者の両親は、本疾患の遺伝型式からヘテロと考えられるが、両親群（9名）のペンテトラゾール閾値の平均は 5.3 mg/kg（標準偏差1.6）であり、正常対照群の平均閾値 8.3 mg/kg に比べて明らかに低かった。また、両親群9名のうち6名が 5 mg/kg 以下のペンテトラゾールで賦活されたのに対して、正常対照群には 5 mg/kg 以下で賦活されたものはなく、両群間のペンテトラゾール閾値に有意差が認められた ( $P < 0.01$ )

両親群の血清フェニールアラニン濃度の平均は、空腹時  $0.111 \pm 0.068 \mu \text{mole/ml}$ 、負荷後  $0.946 \pm 0.300 \mu \text{mole/ml}$  であり、対照群の平均濃度は、それぞれ  $0.063 \pm 0.026 \mu \text{mole/ml}$  および  $0.464 \pm 0.182 \mu \text{mole/ml}$  であった。両親群の血清フェニールアラニン濃度は、空腹時においてすでに対照群より高く ( $P < 0.02$ ) 負荷後において両群間の差は著明となった ( $P < 0.001$ )。

両親群（ヘテロ）および対照群の負荷後の血清フェニールアラニン濃度を基礎にして、両親以外の家族成員の遺伝子型を推定した。両親以外の家族成員18名のうち、ヘテロと推定された6名のペンテトラゾール閾値は明らかに低く、いずれも 5 mg/kg 以下であった。正常と推定された3名のペンテトラゾール閾値は高かった。フェニールアラニン負荷試験で遺伝子型の推定出来なかった9名のうち、5名のペンテトラゾール閾値は 5 mg/kg 以下であったが、この閾値の低い5名はヘテロの可能性が強いと考えられる。

## 〔総括〕

フェニールケトン尿症ヘテロのフェニールアラニン・ヒドロキシラーゼの活性低下は、すでに Hsia (1956), Knox (1958) らにより報告されているが、今回の研究において、著者はこのヘテロのペンテトラゾール閾値が低いことを証明した。ペンテトラゾール閾値が低いことは、中枢神経系になんらかの障害があり、痙攣準備性が正常者よりたかまっていると考えられる。このように生理学的方法を用いても、ヘテロと正常人との差異が示されたことは注目し、遺伝性疾患におけるヘテロの研究に一方向づけを与えたと考えられる。

## 論文の審査結果の要旨

先天性代謝異常であるフェニールケトン尿症は、てんかん発作を合併するものが多く、また、臨床発作の有無にかかわらず、脳波異常がきわめて高率に見出される。本症はフェニールアラニンの代謝障害によるもので、劣性遺伝を示し、そのヘテロ（異型接合体所有者）は、なんら臨床症状を示さない。このヘテロの研究は、遺伝学的、優生学的に重要な意味を持ち、この方面の生化学的研究は近年進歩し、ヘテロにおいても、フェニールアラニン代謝能力の低下が証明されている。

今回の研究において、著者はフェニールケトン尿症の血縁者に臨床脳波検査を行ない、特にそのペンテトラゾール異常脳波賦活閾値を検討し、ヘテロのペンテトラゾール賦活閾値が、正常者より低いことを見出した。この成績から、ヘテロは一見正常人と変らぬ日常生活を行なっているが、なんらかの潜在性脳機能障害があり、痙攣準備性が正常者よりたかまっていると考えられる。また、従来正常

人で非常に低いペンテトラゾール賦活閾値を示したとされるもののうち、少なくとも一部分はかかる被検者を含むものと推測される。

このように生理学的方法を用いても、ヘテロと正常人との差異が示されたことは注目に値し、ペンテトラゾール賦活法の新しい応用例であるとともに、遺伝性疾患におけるヘテロの研究に一方向づけを与えたと考えられる。