



Title	Decreased xanthine oxidase activities and increased urinary oxypurines in heterozygotes for hereditary xanthinuria
Author(s)	川知, 雅典
Citation	大阪大学, 1990, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/37501
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、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

氏 名・(本籍)	かわ	ち	まさ	のり
学 位 の 種 類	川	知	雅	典
学 位 記 番 号	医	学	博	士
学位授与の日付	第	9	3	5
学位授与の要件	平	成	2	年
学位論文題目	10	月	5	日
	学位規則第5条第2項該当			
	Decreased xanthine oxidase activities and increased urinary oxypurines in heterozygotes for hereditary xanthinuria			
	(遺伝性キサンチン尿症のヘテロ接合体におけるキサンチンオキシダーゼ活性の低下と尿中オキシプリンの増加)			
論文審査委員	(主査)			
	教 授	垂井清一郎		
	(副査)			
	教 授	岡田伸太郎	教 授	田川 邦夫

論 文 内 容 の 要 旨

〔目 的〕

遺伝性キサンチン尿症は、キサンチンオキシダーゼ活性欠損に基づき、尿酸産生が低下し、尿酸の前駆物質であるキサンチンが尿中に多量に排泄される先天性プリン代謝異常症である。1954年に Dent と Philpot により初めて報告されて以来、現在まで、国内外あわせて60数例の報告があるが、本症のヘテロ接合体に関しては、ほとんど分析されていない。本研究では、遺伝性キサンチン尿症の兄弟の両親 (obligate heterozygotes) がヘテロ接合体であることを酵素学的に証明し、ヘテロ接合体では、尿中キサンチンおよびヒポキサンチンが増加していることを明らかにした。さらに、父親において、キサンチンオキシダーゼ段階に代謝障害が存在するにもかかわらず、腎性因子 (尿酸排泄低下) に基づく高尿酸血症 (痛風) の発症しうることを明らかにした。

〔方 法〕

遺伝性キサンチン尿症1家系、14名を対象とした。血中および尿中の尿酸は酵素法により、キサンチン、ヒポキサンチンはHPLC法を用いて測定した。十二指腸粘膜キサンチンオキシダーゼ活性は、以下の方法で測定した。まず内視鏡下に下部十二指腸下行脚より採取した粘膜試料に50倍量の0.1Mリン酸カリウム、0.1mM EDTA (pH 8.0) を加えて、ホモジネートとし、超音波処理を行ない、遠心後、上清を同じ緩衝液にて、4℃24時間透析し測定用試料とした。次に、その測定用試料0.1mlに0.2Mリン酸カリウム、0.1mM EDTA (pH 8.0) 0.2ml, 2mM ヒポキサンチンを0.02ml 加え混和後、酵素反応により生成する尿酸をギルフォード分光光度計を用いて、37℃λ293nmでの吸光度

の増加をもって測定した。さらに、発端者の両親の十二指腸キサンチンオキシダーゼについて、ヒポキサンチンを基質とした時のキネティクスを検討した。

〔成 績〕

- (1) 十二指腸粘膜キサンチンオキシダーゼ活性は、対照 $2.13 \pm 5.0 \text{ mU/g tissue (mean} \pm \text{SD, } n=8)$ に対して、発端者 0, 兄 0.2, 父親 9.3, 母親 12.8 と発端者およびその兄では、ほとんど活性が認められず、父親および母親に関しては、対照の約 $1/2$ に低下していた。また、この両親に残存するキサンチンオキシダーゼのヒポキサンチンに対する基質親和性は正常であった。
- (2) 発端者およびその兄では、血中、尿中ともに、尿酸値が著明に低下しており、逆に、キサンチン、ヒポキサンチンが著明に増加していた。尿中キサンチン排泄量は、発端者 $154 \text{ mg/g creatinine}$, 兄 $193 \text{ mg/g creatinine}$ (対照: $8.3 \pm 3.0 \text{ mg/g creatinine}$; $\text{mean} \pm 2 \text{ SD, } n=15$), ヒポキサンチン排泄量は、発端者 $111 \text{ mg/g creatinine}$, 兄 $112 \text{ mg/g creatinine}$ (対照: $6.6 \pm 2.9 \text{ mg/g creatinine}$) であった。
- (3) 両親の尿中キサンチン排泄量は、父 $19.1 \text{ mg/g creatinine}$, 母 $27.4 \text{ mg/g creatinine}$, ヒポキサンチン排泄量は、父 $18.0 \text{ mg/g creatinine}$, 母 $25.3 \text{ mg/g creatinine}$ と明らかに増加していた。なお、両親の血中キサンチン、ヒポキサンチンはいずれも対照と差を認めなかった。また、本家系の他のメンバーで検索した 10 人中 6 人 (姪 1 人, 伯父 1 人, 伯母 2 人, 従兄 2 人) においても、尿中キサンチン、ヒポキサンチン排泄量の同様な増加を認め、この 6 人はヘテロ接合体であることが示唆された。
- (4) 父親の血中尿酸値は 9.1 mg/dl と高値であり、痛風を合併していた。そこで、父親の尿酸動態を分析したところ、尿酸クリアランス (CuA) は 1.4 ml/min (対照: $7.7 \pm 1.8 \text{ ml/min}$; $\text{mean} \pm \text{SD, } n=22$), 尿酸・クレアニンクリアランス比 (CuA/Ccr) は 1.4% (対照: $10.8 \pm 2.2\%$) と、いずれも低値を示した。

〔総 括〕

- (1) 遺伝性キサンチン尿症兄弟患者ではキサンチンオキシダーゼ活性がほぼ完全に欠損していた。
- (2) 本症患者の両親 (obligate heterozygotes) ではキサンチンオキシダーゼ活性が半減しており、残存酵素の基質親和性は正常であった。
- (3) 患者のみならず両親においても尿中キサンチン、ヒポキサンチンの増加を認め、キサンチンオキシダーゼ段階において代謝が障害されていた。
- (4) 尿中キサンチン、ヒポキサンチンの分析により本家系内の他のメンバーにもヘテロ接合体と思われる人達を認めた。
- (5) キサンチンオキシダーゼ段階に代謝ブロックが存在しても、腎での尿酸排泄低下が合併すれば、高尿酸血症 (痛風) の発症しうることが明らかになった。

論文審査の結果の要旨

遺伝性キサンチン尿症は、キサンチンオキシダーゼ活性欠損に基づく、先天性プリン代謝異常症であり、現在まで、60数例の報告があるが、本症のヘテロ接合体に関しては、ほとんど分析されていない。本研究では、十二指腸粘膜の生検標本を用いたキサンチンオキシダーゼ活性の測定によって、ヘテロ接合体が約50%の活性低下を来すことを証明し、また、ヘテロ接合体では、尿中オキシプリンが明らかに増加することを示した。さらに、obligate heterozygoteにおいても、痛風発症に関与する腎性因子（尿酸排泄低下）が存在すれば、高尿酸血症を来しうることを明らかにした。以上の成績は、遺伝性キサンチン尿症の病態を明らかにする上で貴重な分析結果であり、学位に値すると判断される。