

201024165A

厚生労働省科学研究費補助金

難治性疾患克服事業

ビオチン代謝異常症の鑑別診断法と治療方法の開発

平成22年度 総括研究報告書

研究代表者 鈴木洋一

平成23(2011)年5月

目 次

I. 総括研究報告

ビオチン代謝異常症の鑑別診断法と治療方法の開発	2
-------------------------	---

II. 参考資料	15
----------	----

III. 研究成果の刊行物・別刷	37
------------------	----

ビオチン代謝異常症の鑑別診断法と治療方法の開発

研究代表者 鈴木洋一 千葉大学大学院公衆衛生学 准教授

要旨

【背景】ビオチン代謝異常は先天性の酵素欠損症と栄養性ビオチン欠乏症の大きく2つの原因からなるが、それらの疾患の頻度と鑑別診断については、これまで十分検討されていなかった。また、ビオチン代謝異常症に関する情報がまとまっている日本語のウェブサイトはなかった。ビオチン代謝異常が疑われるが、ビオチニダーゼ、ホロカルボキラーゼ合成酵素に異常がない患者の存在が知られている。

【目的】本年度は、先天性代謝異常症と栄養性ビオチン欠乏症の日本における頻度を明らかにすること。ビオチン代謝異常症に関する情報をウェブ上に公開することである。さらに、新規なビオチン代謝異常に関連する遺伝子を同定することを目指した。

【方法】アンケート調査を全国の小児科をもつ病院に対して行い、栄養性ビオチン欠乏症の頻度、ビオチニダーゼ欠損症、ホロカルボキラーゼ合成酵素欠損症の症例を経験したかどうかを尋ねた。ビオチン代謝異常に関する情報を整理した。

【結果】アレルギー疾患治療のためのペプチドミルク利用は、約50%の小児科で経験があった。臨床的に問題となる栄養性ビオチン欠乏症は、過去10年間で、2.5%の病院で経験があり、少なくとも日本全体で70例以上発生していると推定された。先天性代謝異常症は、28年間で29例(HLCS欠損症27例)確定例が確認された。5例の原因未特定のビオチン代謝異常症の患者にSLC19A3、SLC16A1の遺伝子の変異は同定されなかった。

A 研究目的

平成22年度の目的は以下の4項目である。

(1)ホロカルボキラーゼ合成酵素(HLCS)欠損症とビオチニダーゼ(BTD)欠損症などの先天性ビオチン代謝異常症の発生頻度を明らかにする。

(2)アレルギー治療用のペプチドミルク等の特殊ミルクによるビオチンの摂取不足によってビオチン欠乏症状(マルチプルカルボキラーゼ欠損症:MCD)を起こす栄養性ビオチン欠乏症が日本でどの程度の頻度で起こっているかを推定する。

(3)MCDの症状を示しながら、HLCS、BTD

遺伝子に異常が見つからないMCD症状を示す患者サンプルにおいて、新たな遺伝子異常の同定を試みる。

(4)ビオチン代謝異常の臨床像、診断、原因、治療に関する情報のウェブサイトを開発、公開する。

B 研究方法

(1)アンケート調査

目的の(1)と(2)のため、全国の小児科のある病院を対象にアンケート調査を行うこととした。厚生労働省難治性疾患克服研究事業の「特定疾患の疫学に関する研究班(主任研究者 永井正規)による「難病の患者数と臨床疫学像把

握のための全国疫学調査マニュアル」の方法に準じて、小児科のある全国の病院 2946 病院を病院規模ごとに抽出率を変え、921 病院を選び、1 次調査をおこなった。

(2) 先天代謝異常症の発生状況

1982 年から 2010 年までの 28 年間の申請者が行ってきた、酵素診断と遺伝子診断の記録と、平成 21 年度に行われた、難治性疾患克服事業の「先天性ビオチン代謝異常における分子遺伝学的方法による病態解析および迅速診断法の開発」(研究代表者 坂本 修)の調査結果を統合し、これまでに確定している HLCS および BTD 欠損症の症例の発生状況を把握することとした。

(3) 一次的な病因とみられる遺伝子異常が同定されていない 5 症例について、候補遺伝子として、ビオチン依存性大脳基底核症の遺伝子 SLC19A3 とファミリーの SLC16A1 の各遺伝子に変異が見つかるかをスクリーニングした。

さらに、全エクソンのシークエンシングのため、Exon Capture を行った後に、イルミナの HiSeq2000 で 91bp 長、paired end でシークエンスを行った。その後リファレンス配列へのマッピングを行い、一塩基多型、挿入、欠失を検出した。全エクソンシークエンシングは東北大学遺伝病学分野の青木洋子准教授との共同でおこなった。(東北大における倫理委員会の申請承認済#2010-376)。

(4) ウェブサイトの構築は、改訂が容易なように、コンテンツマネジメントシステム(MODx)を利用して管理するサーバー上に行うこととした。

(5) 統計解析法

連鎖不平衡(LD)の状況、タグ SNP による単一 SNP、ハプロタイプの相関解析は Haploview ver. 4.2 と SNPAnalyze V7.0 Pro を用いて行った。その他の解析は IBM SPSS Statistics version 19

を用いた。

C 研究結果

(1) 栄養性ビオチン欠乏症

アンケート調査は、全国の小児科を持つ病院を対象として、行った。小児科を持つ病院は、表1に示す様に、2946 リストアップした。一般病院は、表に示すように、病床数によって、6 群に、大学の附属病院は別グループとし、7 群に分類した。大学病院、500 床以上の病院の方が、重症なアレルギー疾患患者を抱えている可能性が高いと考え、これらの病院は全てにアンケートを送付した。それ以外の病院については、表 1 に示すように、小さい規模の病院ほど、低率の抽出率としてアンケートを発送することにした。

アンケートは 2010 年 11 月に 921 の病院の小児科宛に発送し、2011 年 4 月時点で、589 の病院からの回答を得た。回答率は 64%であった。10 の病院からは、小児科が閉鎖、担当者がいないとして返送されてきた。

アンケートに用いた質問を表 2 に示す。今回の調査では、近年、増加していると見られる。アレルギー疾患の治療に使われている、アミノ酸調節粉末(ペプチドミルク)の利用をすすめたり、使用した経験があるかどうかを先ず問うた。200 床以下の病院では、約 35%にとどまっていたが、200 床以上の病院および大学病院では、60%を超えていた(図1)。病院数で補正して割合を平均すると、200 床以下の病院が多いため 49%という値になるが、500 症以上と大学病院に絞った場合は 69%となった。

問 2 は、アミノ酸調節粉末による栄養によって、ビオチン欠乏症が起こることを知っているかどうか尋ねた。結果は図 2 に示した。有効回答の 583 のうち、知っていると答えたのは、208

病院, 36%であった。グラフから明らかのように、病床の少ない病院より、多い病院、特に大学病院での認知度が高い傾向が見られた。問1と同様に抽出割合を勘案して、補正した割合は、25%であった。500床以上+大学病院に限ると49%で、全体の平均の倍の値となった。

栄養性ビオチン欠乏症の症例の経験があるかどうかの質問では、400床以下の病院では、2%台以下であるが、500床以上の病院で約6%、大学病院では14%と高率であった(図3)。病院数の多い小規模病院を含めた全体の割合は、2.5%となった。経験があると答えた病院を1例と見なした、10年間の臨床的に気づかれた栄養性ビオチン欠乏症の発生頻度を厚生労働省研究班の方法に基づいて計算すると、70例という値が得られた(図4)。直近の10年間で、少なくとも見積もっても、年間に平均7例以上は、栄養性ビオチン欠損症の小児が発生していると推定された。

(2) 先天代謝異常症の発生状況

1次アンケート調査では、過去1年間にHLCS欠損症、ビオチンダーゼ欠損症など、先天性ビオチン代謝異常症の発症についても問うている。4病院からの回答がありと言うことであったが、文書ないし電話の確認で、2例は栄養性ビオチン欠乏症で、2例は誤記入であることが分かりこの1年間に新たに発症した先天代謝異常症は、確認出来なかった。

平成21年度の難治性疾患克服研究事業「先天性ビオチン代謝異常症における分子遺伝学的方法による病態解析および迅速診断の開発」研究班の報告を見ると、日本小児科学会専門医研修施設512病院を対象とした調査では、HLCS欠損症が12施設で、17症例、BTD欠損症1施設1例が確認されている。そのうち、

HLCS欠損症の13例と、BTD欠損症例が2次調査に答え、1例を除いて、遺伝子変異が明らかになっていることが分っていた。

一方、研究代表者らは、1982年の本邦初の症例の酵素診断以来、MCDを疑われた患者について酵素ないし、遺伝子診断を行ってきた。HLCS欠損症については、1例を除いて少なくとも一つのアレルの遺伝子の異常を確認している。

2010年までのHLCS症例のまとめを表3に示す。平成21年度の調査で詳細が分かったものは、すべて、このリストに含まれていることを確認した。この28年に27例のHLCS欠損症確定例が発生しているが、毎年のはじめは100万人を超えており、本疾患の年間の発症率は100万人に1人を下回っていると思われる。遺伝子変異としては、L237Pが最も多く、約30%を占め、それに約24%の780delGが続いている。複数のアレルで見つかっている変異はR508WとV550Mであり、これら4種の変異でアレル全体の6割を占めていた。

一方、日本人で変異まで同定されている、BTD欠損症は、日本人におけるBTD欠損症のスクリーニングで見つかった1例(Pomponio et al 1998 Mol Genet Metabol 64:152-154)と、21年度の調査で、三重県で診断された1例、計2例のみが確認できた。BTD欠損症は、日本人では、HLCS欠損症より、さらに少ないと推定された。

HLCS欠損症とBTD欠損症の診断時の紹介病院の県別分布を図5に示した。HLCS欠損症は、ほぼ全国に広がっており、地域集積性は特に認められない。2つの最も頻度の高い変異L237Pとdel760Gも特に地域に限定している事はない。

(3)MCD の新たな遺伝子異常の同定

尿の生化学、皮膚症状などから、MCD の症状を示しながら、HLCS と BT D 遺伝子に異常の見つからなかった症例 5 例について、ビオチン依存性大脳基底核症の遺伝子(SLC19A3)の exon 1 から exon 7、そのファミリー遺伝子である、SLC16A1 の exon 2 から exon 5 について、変異の同定を試みたが、変異は見つからなかった。そこで、次に全エクソンのシーケンシングを行った。2 例についてのこれまで結果を得たが、その結果、全 SNP 数は約 35 万個(うち新規 SNP が約 10 万個)、In/del については、約 8000 個(うち新規が約 2500 個)検出した。現在病因変異を検索中である。

(4) ビオチン代謝異常 Web の開発

ビオチン代謝異常症に関する知識を広く公開する為、ビオチンの生理機能、ビオチンの先天性代謝異常症、栄養性のビオチン欠乏症についての情報を、千葉大学の公衆衛生学の URL をアクセスすると参照できるようにした。内容については、資料 1 から 3 に掲載した。

D 考察

本年度の研究では、これまで不明であった小児期における栄養性ビオチン血病症の発生頻度を推定する調査を行った。また、先天性代謝異常症についても、研究代表者の 20 年間以上にわたる酵素・遺伝子解析による確定診断から、HLCS、BT D 欠損症の症例数も改訂することができた。近年のアレルギー疾患の罹患率の上昇から、ビオチンの添加が認められていない、特殊ミルクの栄養によるビオチン欠乏症が確実に起こっていることが確認できた。今回の調査では、各病院における発生が 10 年以内、少なくとも 1 例以上の発症という質問となっており、

今後、より定量的、短期間の調査を行うと、さらに数値は上昇するものと思われる。しかし、昨年に研究代表者がアレルギー誌に、ペプチドミルクの利用の際のビオチン添加を推奨した論文が出、学会等での発表が盛んなため、ビオチンの補充療法が広く行われると、この数字は低下するものと考えられる。今後、ビオチンの補充を行っているかどうかについての調査も行う予定である。

先天性ビオチン代謝異常の頻度の調査については、罹患率が非常に低く、今年度の質問用紙のような、抽出による 1 年間の罹患率の調査では把握が難しいことが明らかとなった。しかし、昨年度の調査と 28 年間の診断実績を統合できたことで、HLCS 欠損症の頻度の推定がより正確になったと思われる。すなわち、この 28 年間の患者数は、30 例に満たないようであり、日本では、おおよそ百数十万人の出生数が毎年あるため、HLCS 欠損症の発症は年間 100 万人に 1 人を下回ると思われる。BT D 欠損症は、わずか 2 例のみが確認出来ており、HLCS 欠損症よりさらに頻度は 1 桁小さいと思われ、両疾患共に日本人では非常に稀な病気であることが示された。

ホームページの開設の効果の評価は難しいが、本ホームページの情報から、ビオチン代謝異常では無いかと言われている児の保護者より、千葉大学附属病院遺伝子診療部への遺伝カウンセリングの申し込みがあり、HLCS と BT D 遺伝子の解析を施行した。このことは、本ホームページの情報が役だった例と考えて良いと思われる。

E 結論

栄養性と先天性のビオチン代謝異常症の罹患率の疫学調査を行って、栄養性ビオチン欠

乏症の発生頻度が初めて明らかとなった。先天性代謝異常の遺伝子診断は、遺伝性疾患を否定する鑑別診断にとって必要であると思われる。

F 健康危険情報

該当無し。

G 研究発表

1)論文発表

1. 鈴木洋一 食物アレルギーの乳幼児へのアミノ酸調節粉末投与の際はビオチンの補充をアレルギー 2010/59(11)/1587-1588
2. Kamada F, Aoki Y, Narisawa A, Abe Y, Komatsuzaki S, Kikuchi A, Kanno J, Niihori T, Ono M, Ishii N, Owada Y, Fujimura M, Mashimo Y, Suzuki Y, Hata A, Tsuchiya S, Tominaga T, Matsubara Y, Kure S A genome-wide association study identifies RNF213 as the first Moyamoya disease gene *J Hum Genet* 2011/56(1)/34-40
3. Undarmaa S, Mashimo Y, Hattori S, Shimojo N, Fujita K, Miyatake A, Doi S, Kohno Y, Okamoto Y, Hirota T, Tamari M, Hata A, Suzuki Y Replication of genetic association studies in asthma and related phenotypes *J Hum Genet* 2010/55(6)/342-9
4. Onouchi Y, Ozaki K, Buns JC, Shimizu C, Hamada H, Honda T, Terai M, Honda A, Takeuchi T, Shibuta S, Suenaga T, Suzuki H, Higashi K, Yasukawa K, Suzuki Y, Sasago K, Kemmotsu Y, Takatsuki S, Saji T, Yoshikawa T, Nagai T, Hamamoto K, Kishi F, Ouchi K, Sato Y, Newburger JW, Baker AL, Shulman ST, Rowley AH, Yashiro M, Nakamura Y, Wakui K, Fukushima Y, Fujino A, Tsunoda T,

Kawasaki T, Hata A, Tanaka T Common variants in CASP3 confer susceptibility to Kawasaki disease *Hum Mol Genet* 2010/19(14)/2898-906

5. Harada M, Hirota T, Jodo AI, Hitomi Y, Sakashita M, Tsunoda T, Miyagawa T, Doi S, Kameda M, Fujita K, Miyatake A, Enomoto T, Noguchi E, Masuko H, Sakamoto T, Hizawa N, Suzuki Y, Yoshihara S, Adachi M, Ebisawa M, Saito H, Matsumoto K, Nakajima T, Mathias RA, Rafaels N, Barnes KC, Himes BE, Duan QL, Tantisira KG, Weiss ST, Nakamura Y, Ziegler SF, Tamari M TSLP Promoter Polymorphisms are Associated with Susceptibility to Bronchial Asthma *Am J Respir Cell Mol Biol* 2010/doi:10.1165/rcmb.2009-0418OC
6. Fukuda N, Suzuki Y, Sato K, Yajima D, Hayakawa M, Motani H, Kobayashi K, Otsuka K, Nagasawa S, Iwase H Estimation of age from sclerotic glomeruli *Forensic Sci Int* 2010/197(1-3)/123 e1-4

2)学会発表

1. シンポジウム 気管支喘息表現型の多様性～遺伝子から病態まで「遺伝子から見た小児気管支喘息の多様性」
鈴木洋一 第60回日本アレルギー学会
平成22年11月25-27日 東京
2. 小児期発症喘息患者の重症度と呼吸機能に関連する遺伝子多型 竹内和秀、真下洋一、服部 聡、下条直樹、玉利真由美、羽田 明、鈴木洋一他 第60回日本アレルギー学会 平成22年11月25-27日 東京
3. 小児期発症喘息患者の重症度と呼吸機能

に関連する遺伝子多型 竹内和秀、真下陽一、服部 聡、霜用直樹、玉利真由美、羽田 明、鈴木洋一他 第 55 回 日本人類遺伝学会 平成21年10月27-30日 東京

4. 連鎖解析およびエクソーム解析による突発性四肢筋痛症の原因遺伝子探索の試み 羽田 明、鈴木洋一、成田 暁、細道一善、井ノ上逸郎 第 55 回 日本人類遺伝学会 平成 21 年 10 月 27-30 日 東京

5. Association of the matrix metalloproteinase 13 gene with child-onset asthma. Y. Suzuki, Y. Mashimo, S. Hattori, K. Takeuchi, N. Shimojo, T. Hirota, K. Fujita, A. Miyatake, S. Doi, Y. Okamoto, Y. Kohno, M. Tamari, A. Hata アメリカ人類遺伝学会 平成22年11月2-6日 ワシントン DC、アメリカ合衆国

H 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

該当無し

表 1. 1次調査の対象病院数、抽出率、回収率

病院グループ ^{a)}	99<	100～ 199	200～ 299	300～ 399	400～ 499	500>	大学附属 病院	合計
全病院数	830	740	362	402	212	258	142	2946
抽出率	5%	10%	20%	40%	80%	100%	100%	
1次調査数	42	75	73	163	168	258	142	921
回収率	33%	52%	55%	54%	71%	70%	64%	64%

^{a)}病院グループの数字は病床数

表 2. アンケート 1 次調査の質問項目

貴科のご経験について、以下の質問にお答えください。当てはまるものに○を付けてください。

1. アレルギー疾患の患者さんに、症状の改善を期待してアミノ酸調整粉末(エレンタール、エプトレス、ニューMA1、のびやか等)の利用をすすめたり、実際に使用したご経験はありますか？
A ある B ない
 2. アミノ酸調整粉末を主とした栄養によって、乳幼児がビオチン欠乏症となった例があることをご存じでしたか？
A 知っていた B 知らなかった
 3. 最近 10 年間に、アミノ酸調整粉末を主な栄養源としてフォローしたアレルギー疾患の症例でビオチン欠乏症が疑われた症例のご経験はありますか？
A ある B ない
 4. 最近1年間に、先天性ビオチン代謝異常症(ホロカルボキシラーゼ合成酵素欠損症、ビオチニダーゼ欠損症など)と新たに診断された症例がありましたか？
A ある B ない
-

図1. アレルギー疾患の治療でアミノ酸調節粉末を利用した経験

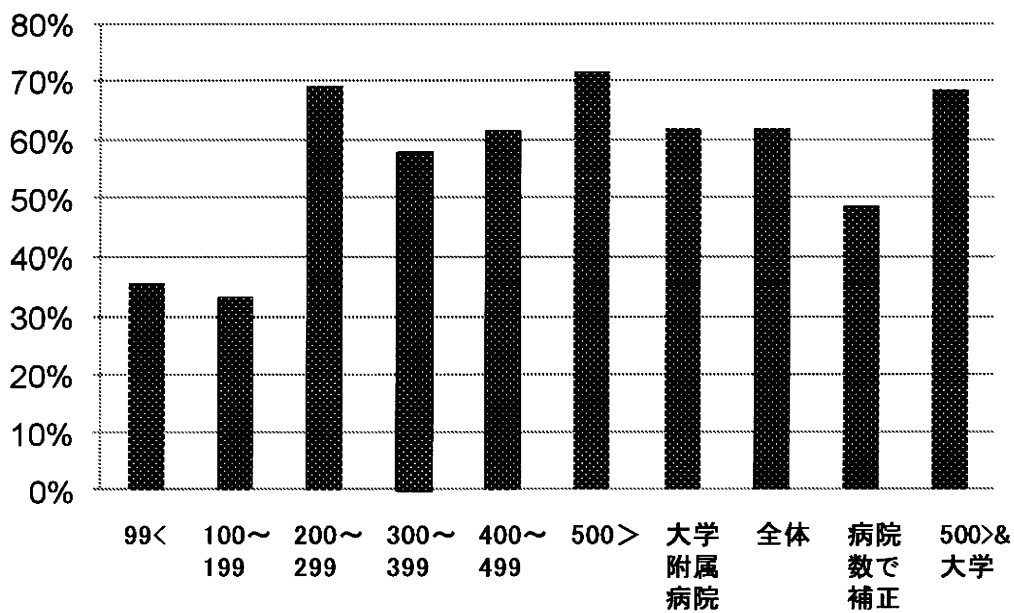


図2. アミノ酸調節粉末によるビオチン欠乏症を知っているか

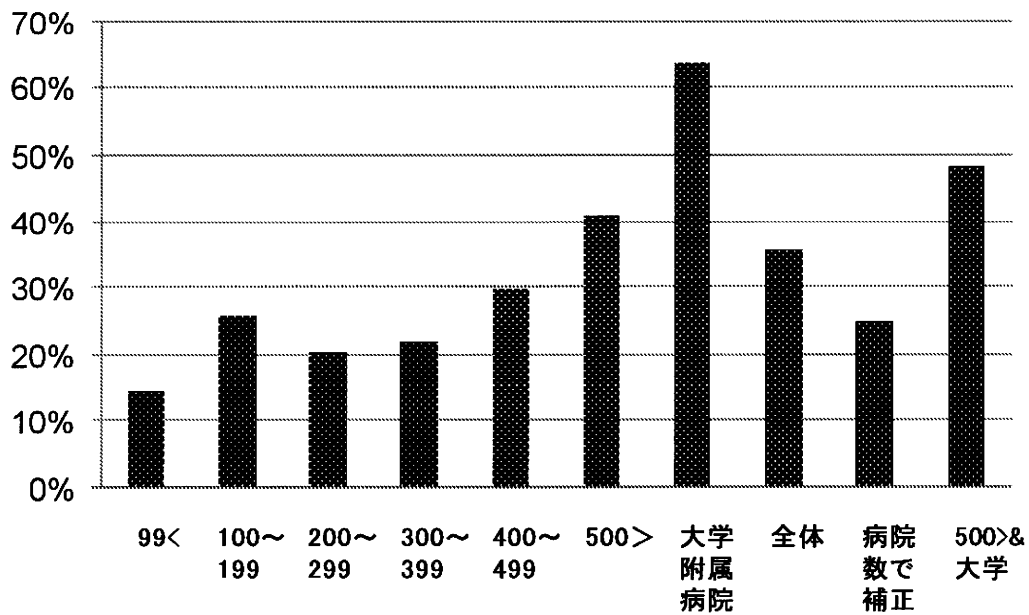


図3. アミノ酸調節粉末によるビオチン欠乏症の経験

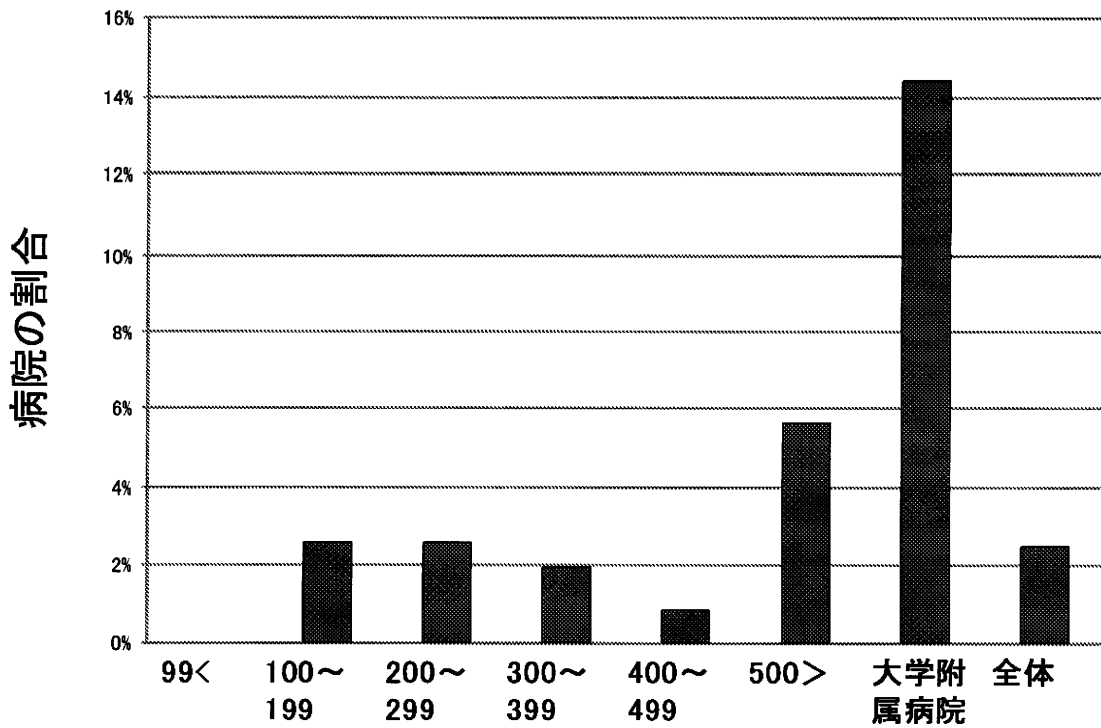


図4. アミノ酸調節粉末によるビオチン欠乏症の発生推定数

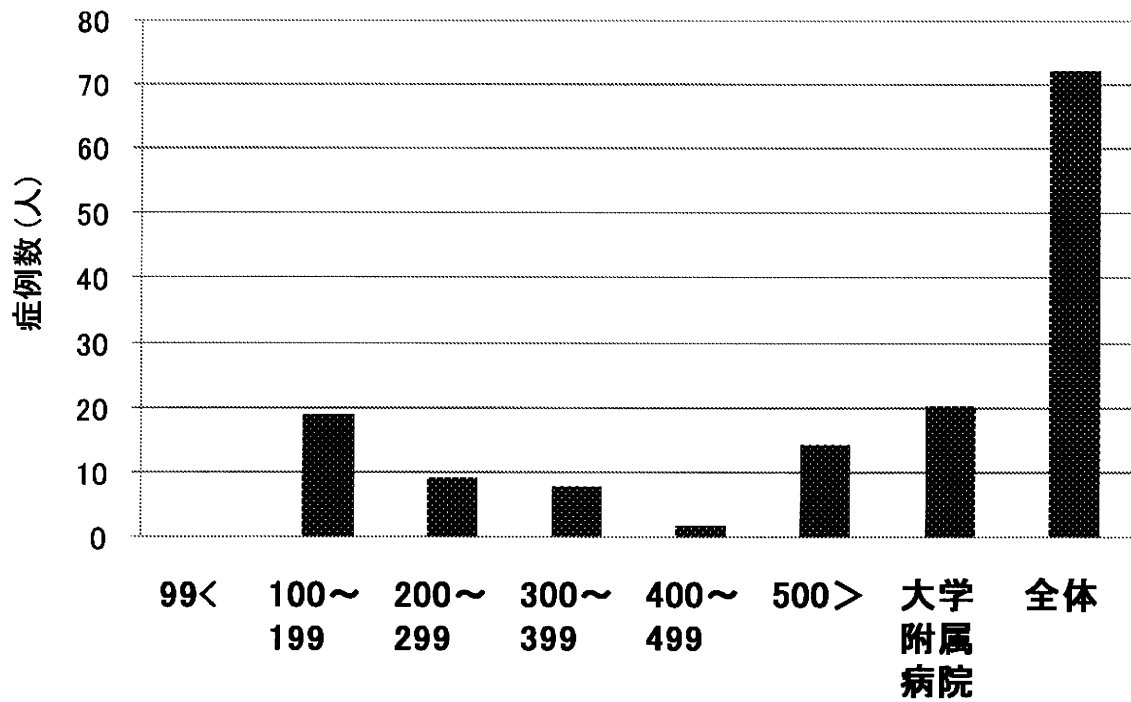


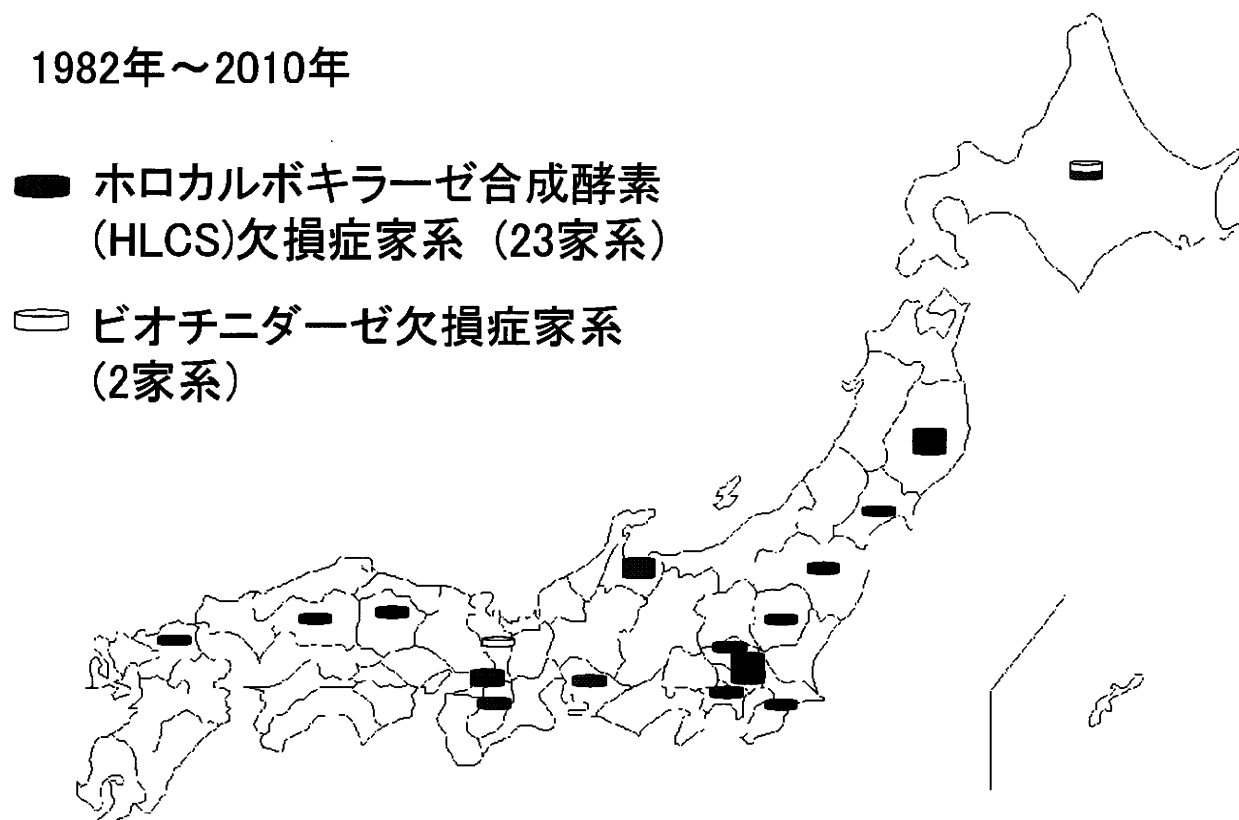
表3. ホロカルボキラーゼ合成酵素欠損症の診断確定例

患者番号	家系番号	性別	生年	診断年	発症時期	現在年齢	死亡年齢	変異(核酸レベル)	アミノ酸変異	酵素活性診断	遺伝子診断
1	1	f	1982	1982	2d	29		710T>C/780delG	L237P/FS&Ter	○	
2	1	f	1985	1985	症状無	26		710T>C/780delG	L237P/FS&Ter	○	
3	2	f	1991	1991	1d	20		710T>C/710T>C	L237P/L237P	○	
4	3	f	1982	1995	1y8m	29		1648G>A/1648G>A	V550M/V550M	○	
5	4	m	1991	1991	4m		0	1693C>T/1522C>T	R565X/R508W	○	
6	5	m	1987	1992	症状無	24		710T>C/1522C>T	L237P/R508W	○	
7	6	m	1987	1992	0d	24		710T>C/780delG	L237P/FS&Ter	○	
8	7	f	1994	1995	2m	17		780delG/1522C>T	FS&Ter/R508W	○	
9	8	f	1997	1997	6m	14		780delG/1080A>C	FS&Ter/R360S	○	○
10	9	m	1998	1998	1d			1409T>C/655_656insA	L470S/FS&Ter	○	○
11	10	f	1998	1998	5h	13		710T>C/large del	L237P/large del	○	○
12	9	f	1998	1998	3h		0	1409T>C/655_656insA	L470S/FS&Ter	○	○
13	8	m	1999	1999	症状無	12		780delG/1080A>C	FS&Ter/R360S	○	○
14	11	f	1999	2000	0d	12		710T>C/655_656insA	L237P/FS&Ter	○	○
15	12	f	2000	2000	1d		0	710T>C/780delG	L237P/FS&Ter	○	○
16	9	f	1999	2000	症状無		0	1696T>C/655_656insA	L470S/FS&Ter	○	
17	13	f	1998	2001	7m	13		2144A>G/780delG	D715G/FS&Ter		○
18	14	m	2001	2001	1d	10		710T>C/780delG	L237P/FS&Ter		○
19	15	f	2002	2002	10d	9		遺伝子解析無し		○	
20	16	m	2002	2002	0d	9		710T>C/?	L237P/?	○	○
21	17	m	2002	2003	9m	9		1080A>C/780delG	Arg360Ser/780delG		○
22	18	f	2004	2004	症状無	7		2259delT/IVS7-16A>T	FS&Ter/Splice error		○
23	19	m	2004	2004	0d		0	710T>C/?	L237P/?		○
24	20	m	2005	2005	0d	6		710T>C/?	L237P/?		○
25	21	f	2005	2005	4m	6		del780G/1385C>A	FS&Ter/Thr462Asn		○
26	22	?	2009	2009	0d		0	710C>T/1693C>T	L237P/R565X		○
27	23	?	2009	2009	?	2		710C>T/710C>T	L237P/L237P		○

y:年齢、m:月齢、d:日齢、

酵素活性診断・遺伝子診断:診断確定時の診断法

図 5. 先天性ビオチン代謝異常症の診断時病院の都道府県別分布



II. 参考資料

資料1. ビオチン代謝異常症の情報 ホームページの内容

資料2. ホロカルボキシラーゼ合成酵素欠損症の臨床 ホームページの内容

資料3. ホロカルボキシラーゼ合成酵素欠損症の診断と分子遺伝学 ホームページの内容

資料1 ビオチン代謝異常症の情報ホームページの内容

<Title>

ビオチン代謝異常症の情報ホームページ

このホームページは、以下の助成金によって運営しています。

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 研究奨励分野

③ 疾患の診断及び治療方法の更なる推進に関する研究

研究課題名 ビオチン代謝異常症の鑑別診断法と治療方法の開発

ビオチン代謝異常症の鑑別診断法と治療方法研究班

代表者 鈴木洋一 千葉大学大学院公衆衛生学

<Body>

A. ビオチンと病気

(1) ビオチンとは ([link](#))

(2) 栄養性ビオチン欠乏症 ([link](#))

(3) 先天性ビオチン代謝異常症 ([link](#))

(4) ビオチンが関係するその他の病気([link](#))

(4) 文献リスト ([link](#))

B. 先天性ビオチン依存症に関する詳細情報

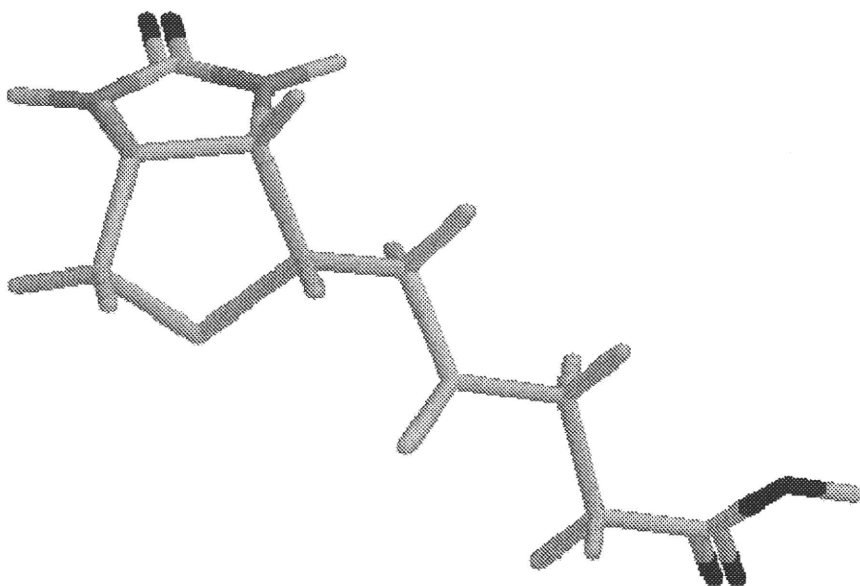
ホロカルボキシラーゼ合成酵素欠損症の臨床 ([link](#))

ホロカルボキシラーゼ合成酵素欠損症の診断と遺伝疫学 ([link](#))

C. ビオチン代謝異常研究班の課題(H22年度) ([link](#))

<Picture>

Fig01



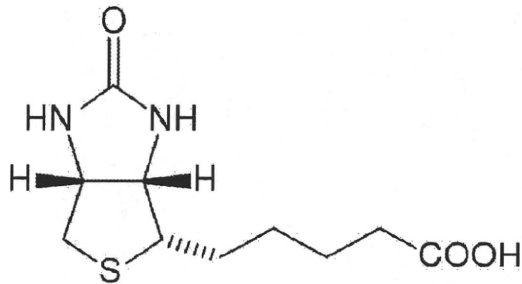
<Title>

(1) ビオチンとは

<Boky>

ビオチンは水溶性ビタミンの一つとされています。図の様な簡単な分子です(図 2)。 (Fig02)

Fig02



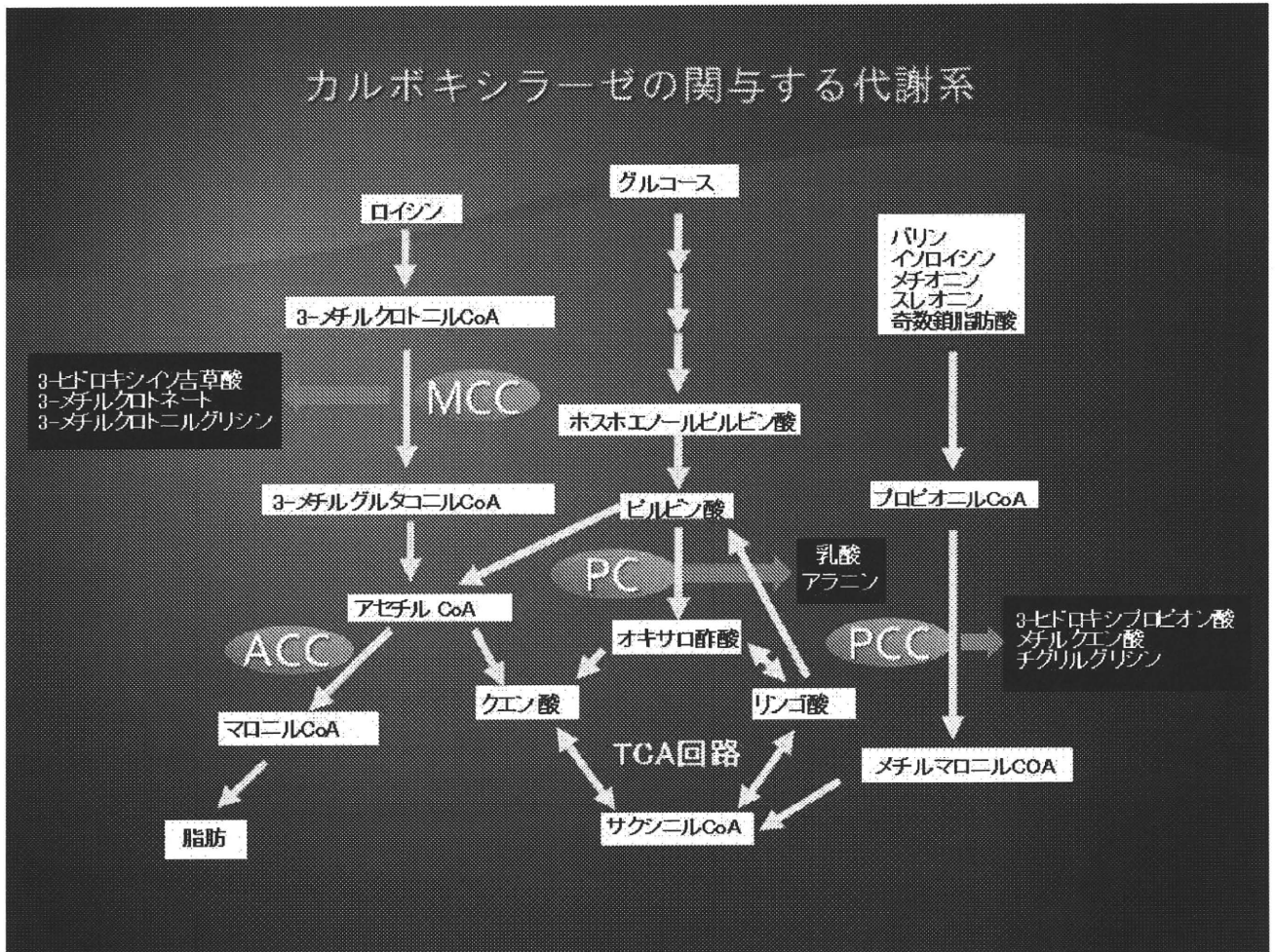
1942年、Sydentricker [1]は人においてもビオチンの欠乏症の起こることをはじめて科学的に証明しました。実際にビオチン欠乏症に遭遇することはまれと考えられ、その後しばらくは、ビオチンと人の疾患との関係についてあまり問題にされることはありませんでした。1970年代に複数のカルボキシラーゼ活性の低下が同時にみられ、ビオチンの大量療法によって治療可能な先天性代謝異常症「マルチプルカルボキシラーゼ欠

損症」の存在が認識されるようになり[2, 3]、さらに1980年代には完全静脈栄養施行時のビオチン欠乏症が報告され[4]、このビタミンの重要性が認識されるようになりました。

ビオチンのヒトでの働きとして確立しているものは、4種類あるカルボキシラーゼという酵素の働きを助ける「補酵素」という役割です。4種類のカルボキシラーゼは、ロイシンの異化経路のメチルクロトニル CoA カルボキシラーゼ(MCC)、脂肪酸合成の律速酵素であるアセチル CoA カルボキシラーゼ(ACC)、糖新生系の律速酵素の一つであるピルビン酸カルボキシラーゼ(PC)、バリンやイソロイシン等のアミノ酸の異化経路に存在するプロピオニル CoA カルボキシラーゼ(PCC)です。ビオチンが欠乏したり、ビオチニダーゼやホロカルボキシラーゼ合成酵素の異常などにより、カルボキシラーゼのホロ化が障害されると、個体は、これらの多様な代謝経路の機能不全により、多彩な症状がでてきます(図)。(Fig03)

ビオチンの機能がカルボキシラーゼの補酵素以外にもあることも知られています。分子レベルの変化として観察されているものとして、1)絶食ラットにおいてビオチンは肝グルコキナーゼの mRNA と活性を上昇させる[5]、2)ビオチンは種々の組織において cGMP の細胞内レベルを上昇させる[6]、3)ビオチン欠乏で、オルニチントランスカルバミラーゼの mRNA の低下が起こる[7]、などが報告されています。ビオチンの投与、欠乏によって個体レベルで観察された現象としては、1)ラットにおける血糖調節、インスリン分泌への影響[8, 9]、2)ビオチン欠乏の親から生まれたマウスにおいて臓器形成障害[10]、ビオチン欠乏での口蓋の融合過程の阻害[11]、3)免疫細胞に与える影響[12]、があります。最近の発見に、ホロカルボキシラーゼ合成酵素によってヒストンがビオチン化され、これが遺伝子の発現に影響しているかもしれないというものがあ

Fig03



<Title>

(2) 栄養性のビオチン欠乏症

<Body>

最近問題になっている栄養性ビオチン欠乏症は、アレルギー治療のために使用しているペプチドミルク(アミノ酸調整粉末)によるビオチン欠乏症です。現在市販されているペプチドミルクのビオチンが添加されていないために、このミルクを数ヶ月にわたって摂取した子供にビオチン欠乏症が生じたという報告が相次いでいます。診断が確実で論文等になっている報告等を藤本先生が2005年に発表しています[14, 15]。下の1表は藤本先生の表にさらに症例を追加したものです。この表の中には、先天代謝異常症のメチルマロン酸血症の治療ミルク(S22)でビオチン欠乏症状が起こったとの報告もあります[16]。これ以外にも、情報が不足しているため表に含めていませんが、ビオチン欠乏症の報告が続いています。2008年には、虫本らが小児科学会で7例の報告をしています[17]。同学会では、さらに2例の発表がありました[18, 19]。2009年には、双子のビオチン欠乏症、[20]、未熟児で生まれた児のミルクアレルギーの治療中の発症[21]、2010年にも3例の学会報告[22-24]がなされ、ここ数年は、年間2例以上のビオチン欠乏症の報告があり、栄養性ビオチン欠乏症はアレルギー治療のためのペプチドミルクの摂取の際に注意しなければならない副作用であると言えます。

治療用ミルクのビオチン含有量についての調査が行われており、これらのミルクにビオチンを添加する事が提案されています。

表1 治療用ミルクによるビオチン欠乏症の報告

No	年	年齢	性	出生体重	在胎	ミルク	血清ビオチン (ng/ml)	有機酸尿	報告者	文献
1	1991	3ヶ月	男	1558g	32	EF	ND	+	阿部	[25]
2	1996	11ヶ月	男	2945g	39	EF	1.5	+	樋口	[26]
3	1996	5ヶ月	男			EF	1.4	+	樋口	[27]
4	1998	14日	男			S-22	2.4	+	高野	[16]
5	2001	4才	女	960g	22	EP	NT	NT	西原	[28, 29]
6	2001	11ヶ月	男			NOB	1.7	NT	西原	[28, 29]
7	2002	4才	男			EF	1.6	+	細谷	[30]
8	2002	5ヶ月	女			EF	1.8	+	細谷	[30]
9	2004	5ヶ月	男			EF	1.6	+	藤本	[14, 15]
10	2004	5ヶ月	男			MHP	NT	NT	加瀬	[31, 32]
11	2005	4ヶ月	女	2790	40	?	1.6	+	河場	[33]
12	2007	4ヶ月	女	1560	32	EF	ND	+	真々田	[34]
13	2009	5ヶ月	女	1222	20	NMA1	0.4	+	後藤	[35]

EF: エレンタールフォーミュラ、MHP: エピトレス、NMA1: ニューMA-1、NOB: のびやか、NT: 施行せず、ND: 検出感度以下

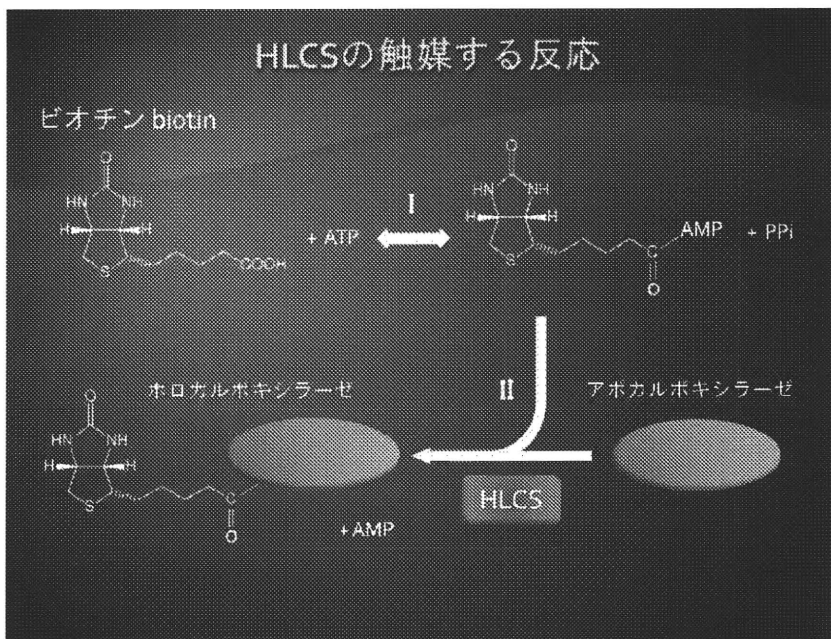
<Title>

先天性ビオチン代謝異常症

<Body>

ホロカルボキシラーゼ合成酵素欠損症

ビオチン代謝に関わる酵素の欠損症は現在2種類が同定されています。一つはビオチンをアポカルボキシラーゼに取り込む反応を触媒する酵素、ホロカルボキシラーゼ合成酵素 (HLCS) であり、もう一つはビオチンの生体内の再利用に必要と考えられる、ビオチニダーゼです[36]。HLCS は、本ホームページの著者がその一次構造、遺伝子構造を決定した酵素です。以下に詳しく述べたいと思います (図 5、Fig05)。



HLCS 欠損症は本酵素遺伝子の異常により、複数のカルボキシラーゼの活性低下を反映した多彩な生化学的異常、臨床症状を示す常染色体劣性の先天性代謝異常症です。発症時期は新生児期から幼児期までにおよび、新生児期に発症する場合は、呼吸障害、代謝性アシドーシス、高乳酸血症といった重症な全身症状を示します。新生児期以降に発症する場合は、皮膚炎(図 4、Fig04)、発育遅延、痙攣、感染を契機とする代謝性アシドーシスなどが主な症状です。PCC の活性低下によって、プロピオン酸が血中に蓄積し、3-ヒドロキシプロピオン酸、メチルシトレートなどが尿中に排泄されます。PC の活性低下は高乳酸血症、高アラニン血症の原因となります。MCC の活性低下によって、ヒドロキシイソ吉草酸、メチルクロトネート、メチルクロトニルグリシンが尿中に排泄されます。皮膚炎はACCの活性低下による脂肪酸の合成障害と関係していると推定されています (図 6、Fig06)。



HLCS欠損症の病態

