

その他

イソ吉草酸血症に関するヒトとカイコの共通疾患としての考察

刈羽郡総合病院、産婦人科；産婦人科医

みやがわ 創平

抄録：カイコとヒトの共通疾患であるイソ吉草酸血症を御紹介する。アミノ酸のロイシン代謝の異常であるが、蓄積物のイソ吉草酸は有機アミノ酸であり、LGC、NMR、質量分析といった手法が開発されて始めて見つかった。このほかカイコの代謝異常として有名なものに、アブラコ(油蚕)と呼ばれるカイコがある。このカイコは皮膚が油紙のように半透明でざらざらして尿酸の代謝異常であるが、残念ながらカイコに痛風はない。ヒトに相当する痛風発作は見られないのでヒトへの応用は出来そうにも無い。しかしヒトもカイコも基本的な生理機構は同じであるから、もっと注意深く観察すればさらにいろいろな異常が発見できるであろうし、それが意外にもヒトの治療にも役立つことがあるかもしれない。たかがカイコ、されどカイコ、である。

キーワード：ロイシン代謝、イソ吉草酸血症、臭蚕

はじめに

イソ吉草酸血症は、ヒトにとっては必須アミノ酸であるロイシンの代謝過程の異常によってイソ吉草酸が蓄積する有機酸代謝異常である。この代謝異常が昆虫であるカイコにもあり、カイコの病気を解析することでヒトの疾患の解明と治療にも大きな貢献をするものと思われるので紹介する(1)。

1. ヒトのイソ吉草酸血症

イソ吉草酸血症は、遺伝子の欠損による先天性の有機酸代謝異常で1966年田中圭らによって報告された。有機酸は、GLC(ガス・リキッド・クロマトグラフィー)やNMR(核磁気共鳴)や質量分析(マススペクトロメトリー)といった技術が開発されてきてはじめて検出されるようになったもので、イソ吉草酸血症はその第一号である(2)。正常のロイシン代謝(図1)は最終的にTCAサイクルに入るが、イソ吉草酸血症はイソバレリル CoA をアセトクロトニル CoA に変換するイソバレリル CoA 脱水素酵素の活性が低下し、イソバレリル CoA の代謝産物であるイソ吉草酸が蓄積する(図2)。

症状は間歇性嘔吐・ケトアシドーシス・昏睡を繰り返し、「汗臭い足 *sweaty foot*」と称される特有な臭気を発生する。間歇時には殆ど症状がない。これは、通常はイソバレリル CoA はグリシンと反応してイソバレリルグリシンとなり(3)、尿中に排泄されているからである(4)。しかし、イソバレリル CoA

が多くなると処理しきれなくなり、イソ吉草酸が蓄積し、発作を起こすと考えられている。この発作の時期は、イソ吉草酸が次の段階である β -ハイドロオキシバレリルアジドとなり、尿中に排泄される(5)。

生後数週間は症状が重く、死亡することもあるが、成長とともに発作が軽くなり、回数も減少してくる。知能低下が認められるという。

日本では1977年に第一例目が報告されている(6)。その後の報告もあるが少ない(7、22)。文献22では6症例が紹介されている。

さらにこの病気を実験的に作ることも成功している。ヒポグリシン A (hypoglycinA) (図3) がイソバレリル CoA デヒドロゲナーゼを特異的に阻害することがわかっている。(8-13)。さらに、ジャマイカの風土病にジャマイカイ嘔吐症というものがあるが(13)、この原因がこのヒポグリシン A であり、ジャマイカ固有の *Ackee* という果実の未熟な果実から単離されている(12)のは興味深い。

2. 臭蚕(しゅうさん)(くさこ)

蚕(カイコ)は昆虫であるが、昆虫とは *hexapoda* という別名があるように6本足を持つ無脊椎動物の総称である。動物の系統樹は大きく後口動物(新口動物)と先口動物(旧口動物)とに分けられるが、後口動物の頂点に立つのが脊椎動物のヒトであり、先口動物の頂点に立つのが無脊椎動物・節足動物の昆虫である。特にアリやハチの仲間は昆虫の中でも最も進化した形と言われている。現在昆虫は100万種ほど見つかっているが、まだまだ知られていない種が数多くあるという。一部であるがヒトとの結びつきは強く、良きにつけ悪しきにつけヒトの歴史とともに共存共栄を続けてきた。良いほうの例がカイコであり、シルクロードに象徴されるように人間の歴史には重要な役割を果たしてきた。悪いほうの例がペスト・チフスなどといった伝染病の蔓延の原因となっている衛生害虫と呼ばれる種々の昆虫である。

現在我々がカイコ *Bombyx mori* と称しているものは家蚕(かさん)と呼ばれヒトの利益になるように飼育されたものである。自分でえさも採さずただ人間が運んでくれる桑の葉っぱをひたすら待ち続けるぐうたら生物である。カイコの中にもいろいろな種類があるが今回御紹介するカイコは、臭いを出すことが特徴で、シュウサンあるいはクサコと言われている。

図5はカイコの生活環であるが、臭蚕は繭(マユ)を作る途中で死んでしまうので蛹化ができない。

発見は1972年カネボウシルクの研究室であり(14)、臭いの物質の同定と遺伝子の解析が東京大学農学部養蚕学教室で行なわれた(1、15-18)。その結果、臭いの物質は糞であり、消化管の途中から検出されていることがわかった。また血液検査でロイシン・イソロイシン・バリンといった脂肪族アミノ酸が異常に蓄積していることがわかった(17)がこれらには臭いがない。そこで、GLC、NMR、質量分析を用いた結果臭いの物質はイソ吉草酸であるとわかった。さらに劣性致死遺伝子であることがわかり、その遺伝子を *skunk* (*sku*) とした(15)。さらに、近年遺伝子そのものも解析されている(14)。

3. 治療について

治療と言う概念は残念ながら昆虫にはない。カイコが病気になるたらその区画(約1000匹いる)の全てのカイコを捨ててしまい、また新しい卵を孵化させるという。病気を治すより他の区画に病気が蔓延しないようにするのみである。江戸時代に火事があると周りの家を取り壊し、火事が広がらないようにすると似ている。

しかし、人間はそういうわけには行かない。一人一人全てを治す努力をしなければならぬ。対症療法としてはケトアシドーシスの補正があるが、ロイシンの代謝異常なので低ロイシン食、ロイシン除去ミルクが根本的な治療となる(20、21)。もちろんイソバレリル CoA 脱水素酵素の遺伝子が導入できれば良いが、現時点では出来ていない。

ロイシン代謝の末裔であるのでロイシン摂取を抑えることが出来れば根本的な治療かつ予防となる。新生児に対して、特殊ミルクであるロイシン除去ミルクは既に作成されていて手に入る(22)ので、診断が早期になされれば重篤な症状を未然に防ぐことが出来る。

この論文の要旨は、2011年4月23日の第50回日本農村医学会新潟地方会にて発表した。

文 献

1. 土井良宏. ヒトの疾患モデルとしてのカイコー疾患モデル動物 ニュース No22. *Exp Anim* 1980; 55(3): 369-72.
2. Tanaka K, Budd MA, Sfron ML, Isselbacher KJ. Isovaleric Acidemia; A new Genetic Defect of Leucine Metabolism. *Proc Natl Acad Sci US* 1966; 55: 236-42.
3. Budd MA, Tanaka K, Holmes LB, Efron ML, Crawford JD, Isselbacher KJ. Isovaleric Acidemia; Clinical Feature of a New Genetic Defect of Leucine Metabolism. *New Engl J Med* 1967; 277: 321-327.
4. Tanaka K, Isselbacher KJ. The isolation and Identification of N-Isovalerylglycine from Urines of Patients with Isovaleric Acidemia. *J Biol Chem* 1967; 242: 2966-72.
5. Tanaka K, Orr JC, Isselbacher K J. Identification of β -hydroxyisovaleric acid in the urine of a patient with isovaleric acidemia *Biochem Et Biophys Acta* 1968; 252: 638-41.
6. 佐藤幸一郎、市場洋三、湯浅茂樹. イソ吉草酸血症の一症例. *日児誌* 1977. 81(11): 1174.
7. 宮川創平. おとしぶみ (筑波大学昆虫談話会誌) 1980; 11: 7-15.
8. Tanaka L, Miller EM, Isselbacher LJ, Hypoglycin A. A Specific Inhibition of Isovaleryl CoA Dehydrogenase. *Proc Natl Acad Sci US* 1971; 68: 20-4.
9. Patrick SJ, Stewart LC. Effects of Hypoglycin A on the Metabolism of Amino Acid by Liver Slices. *Can J Biochem* 1964; 42: 139-42.
10. Posner BI, Raben MS. Inhibition of the Oxidation of Leucine by Hypoglycin. *Biocem Biophys Acta* 1967; 136: 179-81.
11. Bressler R, Corredor C, Brendel K Hypoglycin and Hypoglycin-like Compounds. *Pharmacol Rev* 1969; 21: 105-30.
12. Hassal CH, Reyle K. Hypoglycin A and B, two Biological Active Polypeptides from *Blighia sapida*. *Bilchem. J.* 1955; 60: 334-9.
13. Tanaka K, Isselbacher KJ, Shih V. Isovaleric and α -Methylbutyric Acidemias Induced by Hypoglycin A : Mechanism of Jamaican Vomiting Sickness. *Science* 1972; 175: 69-71.
14. 嶋田透. カイコの保存系統とゲノムリソースの組み合わせ—臭蚕遺伝子の同定を例として. ナショナルバイオソースプロジェクト「カイコ」情報誌 2010; 18.
15. 吉武成美. くさいカイコの話. *化学と生物* 1978; 16(7): 437-9.
16. 吉武成美、小林正彦、宮下民雄. 蚕の新しい突然変異、臭蚕について. *日蚕雑* 1978; 47(1): 32-4.
17. 井口民夫、吉武成美. 臭蚕のアミノ酸対処にみられる異常性. *日蚕雑* 1978; 47(2): 154-60.
18. 吉武成美、小林正彦、小川洋子. 臭蚕の糞に存在する臭物質について. *日蚕雑* 1978; 47(2): 161-5.
19. Urano K, Daimon T, Banno Y, Mita K, Terada T, Shimizu K, Katsuma S, Shimada T. Molecular defect of isovaleryl-CoA dehydrogenase in the *skunk* mutant of silkworm, *Bombyx mori*. *FSBS Journal* 2010; 277: 4452-63.
20. Levy H. et al. Isovaleric Acidemia ; Result of Family Study and Dietary Treatment. *Pediatrics* 1973; 52: 83/99-94/110.
21. Kriegar I & Tanaka K. Therapeutic Effects of Glycine in Isovaleric Acidemia. *Pediat Res* 1976; 10: 25-9.
22. 特殊ミルク事務局編. 特殊ミルク情報. 東京: 恩賜財団母子愛育会; 2010; 46.

英 文 抄 録

Others

Isovaleric acidemia - Common disease of Human and Silkworm

Kariwagun-General Hospital, Department of obstetrics and

gynecology ; Gynecologist

Souhei Miyagawa

Summary : Isovaleric acidemia, one of metabolic abnormalities of organic-amino acid, was reported in 1966 by Tanaka et.al. Organic amino acid was not detected by previous methods. But new methods could identify a organic amino acids. Therefore in 1978, Yoshitake et al. reported that Kusako (Skunk

silkworm) was a common disease to human isovaleric acidemia. All creatures have almost common route of metabolism. So, it is not wonder that common diseases exist. Investigation on these diseases reveal new methods of treat human diseases. With additional observations, we will find new common diseases.

Key words : leucine metabolism, isovaleric acidemia, skunk silkworm

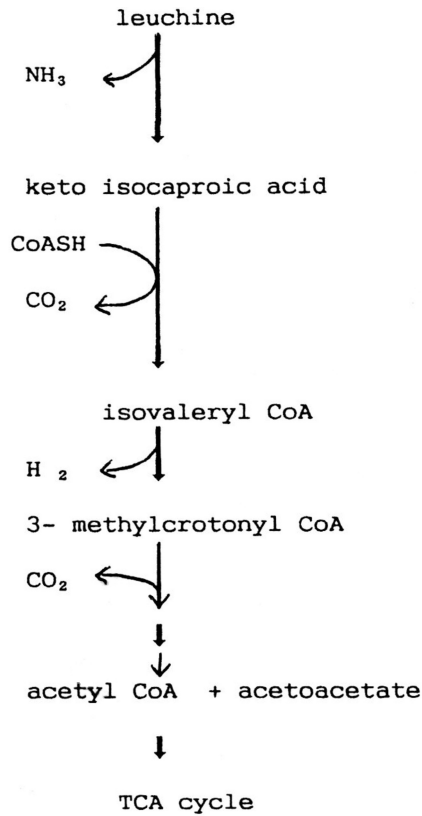


図1 正常なロイシン代謝

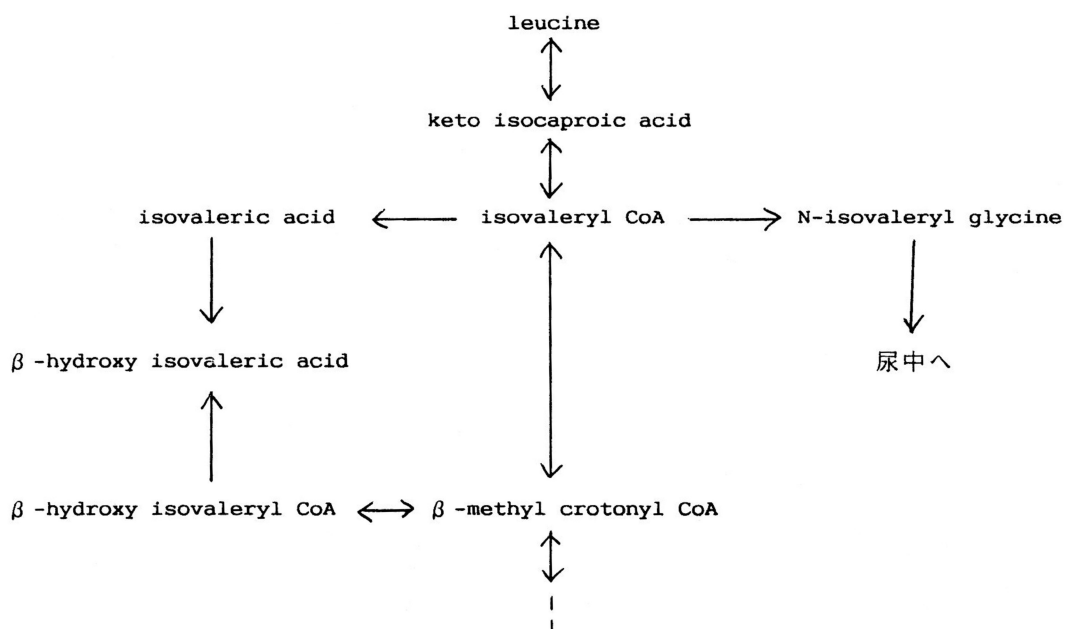


図2 イソ吉草酸血症におけるロイシン代謝

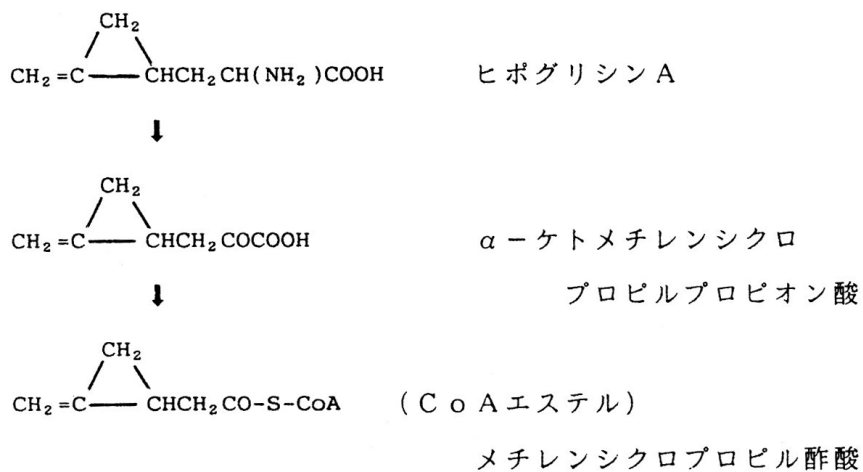


図3 ヒポグリシンAの代謝

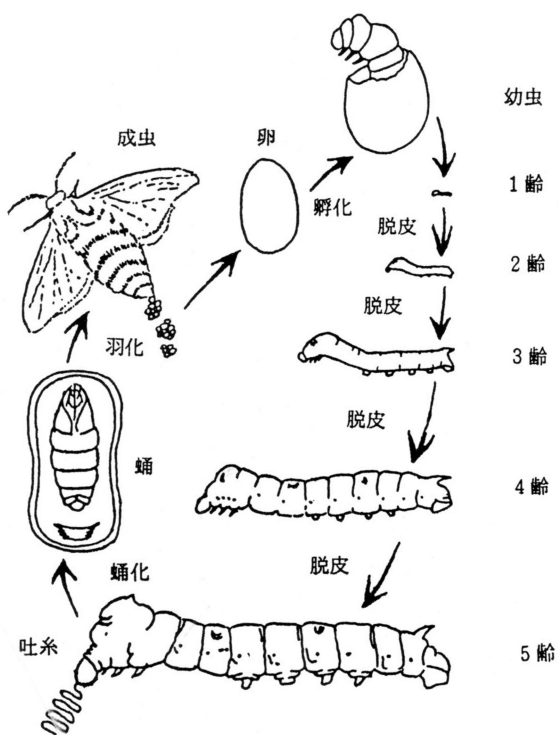


図4 カイコの生活環

(2011/12/01受付)