

メチレンテトラヒドロ葉酸還元酵素遺伝子 677C>T 変異ホモ接合体での代謝異常

荒井 元美^{1)*}

Metabolic abnormalities associated with homozygosity for the 677C>T mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene

Motomi Arai, M.D., Ph.D.¹⁾

¹⁾Department of Neurology, Seirei Mikatahara General Hospital

(臨床神経 2016;56:356-357)

2016年2月4日

拝啓

本誌56巻2号に掲載された「葉酸、ビタミンB12複合欠乏による著明な高ホモシステイン血症を呈した脳静脈洞血栓症」¹⁾を拝読いたしました。メチレンテトラヒドロ葉酸還元酵素(MTHFR)欠損症の病態に関する誤解と治療法に問題があるように思われます。

まず、血清葉酸低値を「欠乏」と判断された根拠が不明です。SRL社が使用していたBeckman Coulter社の試薬では、小腸から吸収されたpolyglutamated folateとmonoglutamated folateだけではなく、5-methyltetrahydrofolateや5,10-methylenetetrahydrofolateなどの代謝産物を含む約20種類の葉酸化合物の総量を測定します(Beckman Coulter株式会社米国本社、私信)。このためMTHFR欠損症では葉酸が低値でも欠乏症とはかぎりません。また、シリアル食品など高濃度の葉酸を含む食品を摂れば欠乏症にはならないので「野菜は嫌いで食べない」ことは不十分な状況証拠です。

報告例のMTHFR遺伝子に677C>T以外の変異が存在しないか確認する必要がありますが、677C>Tホモ接合体についての考察が不十分だと思います。677C>Tホモ接合体は単なる遺伝子多型ではなく、比較的軽度のMTHFR欠損症と考えるべき病態です。677C>Tホモ接合体によるMTHFR分子は37°C以上で失活しやすいだけではなく、酵素活性を持つMTHFR2量体は単量体に解離しやすく、補酵素を放出して失活するので酵素活性は野生型の50%未満に低下しています²⁾。実際、677C>Tホモ接合体では血清葉酸が低値、ホモシステインが高値となる代謝異常がみられます³⁾。服用した葉酸製

剤の一部が小腸で代謝されて生じる5-methyltetrahydrofolateは677C>Tホモ接合体のMTHFR2量体の解離を阻止して酵素活性をある程度回復させます²⁾。

677C>Tホモ接合体とはほぼ同程度のMTHFR残存酵素活性があると推測された自験例を紹介します。MTHFR遺伝子に[458G>T+459C>T](Gly149Val)と358G>A(Ala116Thr)の複合ヘテロ接合体があり、677C>T変異を欠くMTHFR欠損症例を報告しました⁴⁾。G149V変異のホモ接合体であればMTHFR残存活性はほぼ0%、A116T変異のホモ接合体であれば残存活性<30%と予想されます⁴⁾。絶対保因者の一人では血漿総ホモシステイン40.0nmol/ml(正常3.7~13.5)、葉酸2.5ng/ml(≧3.1)でしたが、葉酸15mgを内服して総ホモシステイン7.0nmol/ml、葉酸20.0ng/mlと正常化しました。しかし偏食はなく、ほとんど同じ物を食べていた家族の葉酸は正常だったので葉酸欠乏症ではありません。

また、金谷先生の症例のビタミンB12低値も偏食が原因ではないかも知れません。血清ビタミンB12低値がみられた頻度は677C>Tホモ接合体の約30%で他の群の9%に比べ有意に高かったが、偏食だけでは説明しにくいと報告されています³⁾。

さて、葉酸とビタミンB12両者の欠乏状態がある患者では、先に葉酸を補充すると神経系の障害を顕在化あるいは悪化させる危険があるので、まずビタミンB12を補充するのが鉄則です⁵⁾。例えば血清ビタミンB12と葉酸ともに低値であった677C>Tホモ接合体に対する治療効果をみる研究でも、まずビタミンB12を与えて正常化したことを確認してから葉酸を開始しています³⁾。ところが、金谷先生たちが葉酸の補充を先行させた根拠や正当性についての記載がありません。神経

*Corresponding author: 聖隷三方原病院神経内科〔〒433-8558 静岡県浜松市北区三方原町3453〕

¹⁾ 聖隷三方原病院神経内科

(Received February 4, 2016; Accepted February 10, 2016; Published online in J-STAGE on April 20, 2016)

doi: 10.5692/clinicalneurolog.000874

系の障害を起こす危険性もある治療法であり、本誌の影響力を考慮すると早急にコメントを頂く必要があると考えお手紙を差し上げました。

敬具

※本論文に関連し、開示すべき COI 状態にある企業、組織、団体はいずれも有りません。

文 献

- 1) 金谷雄平, 音成秀一郎, 竹丸 誠ら. 葉酸, ビタミン B12 複合欠乏による著明な高ホモシステイン血症を呈した脳静脈洞血栓症. *臨床神経* 2016;56:116-119.
- 2) Yamada K, Chen Z, Rozen R, et al. Effects of common polymorphisms on the properties of recombinant human methylenetetrahydrofolate reductase. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001;98:14853-14858.
- 3) Zittan E, Preis M, Asmir I, et al. High frequency of vitamin B12 deficiency in asymptomatic individuals homozygous to MTHFR C677T mutation is associated with endothelial dysfunction and homocysteinemia. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2007;293:H860-865.
- 4) Arai M, Osaka H. Acute leukoencephalopathy possibly induced by phenytoin intoxication in an adult patient with methylenetetrahydrofolate reductase deficiency. *Epilepsia* 2011;52:e58-e61.
- 5) Hoffbrand AV. Megaloblastic Anemias. In: Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, et al., editors. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 17th ed. New York: McGraw-Hill Medical; 2008. p. 643-651.