

症例報告

痙攣と精神運動遅滞を主訴とした hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase 部分欠損症の1例

吉本 武史¹⁾ 姫野 隆洋¹⁾ 竹島 慎一¹⁾ 音成秀一郎¹⁾
山田憲一郎²⁾ 山田 裕一²⁾ 栗山 勝^{1)*}

要旨：症例は18歳の男性である。幼少時より知的障害、12歳で注意欠陥・多動性障害を指摘され、18歳で痙攣をきたした。精神遅滞、腱反射亢進をみとめるが、不随意運動、自傷行為はない。高尿酸血症があり、赤血球 hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase (HPRT) の部分低下（残存活性57.4%）をみとめ、HPRT 遺伝子解析では、第3エクソンで、1塩基置換 (c.179A>G) をみとめ、60番目アミノ酸のミスセンス変異 (p.H60R) が同定された。母親はヘテロ接合体で保因者であった。HPRT 残存活性が比較的高値を示した HPRT 部分欠損症と診断した。

(臨床神経 2014;54:892-896)

Key words：変異型、HPRT、部分欠損、遺伝子変異、痙攣

はじめに

Lesch-Nyhan 症候群は1964年に、産生過剰の高尿酸血症と中枢神経症状を生じる伴性劣性遺伝性疾患として報告され¹⁾、1967年にその原因がhypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase (HPRT) の完全欠損に起因することが明らかにされた²⁾。その後、この酵素の部分欠損の症例も報告され、現在ではHPRT 欠損症は、高尿酸血症、重篤な運動障害、認知機能障害、組織損傷をともなう自傷行為を4主徴とするHPRT 完全欠損症 (Lesch-Nyhan disease; LND) と、高尿酸血症と運動障害、認知機能障害などをみとめるものの、組織損傷をともなう自傷行為をみとめないHPRT 部分欠損症 (Lesch-Nyhan variants) に分類される。最近では、HPRT 部分欠損症は、組織損傷をともなう自傷行為をみとめないが種々の神経症状をみとめるHPRT-related neurological dysfunction (HRND) と、高尿酸血症のみで神経症状や行動異常をともなわない群HPRT-related hyperuricaemia (HRH) に分類される^{3,4)}。われわれは、高尿酸血症を示し神経症状はHRNDに類似し、HPRT 遺伝子解析で点変異をみとめるが、赤血球HPRT 酵素は正常の60%近い高い残存活性を示す症例を経験した。本疾患の神経症状発現の機序に関して重要な示唆を与える貴重な症例と考え報告する。

症 例

患者：18歳、男性

主訴：痙攣発作

既往歴：心室中隔欠損症（1歳）、注意欠陥・多動性障害（12歳）。

家族歴：同胞の姉（19歳）に異常なく、類症の血縁者もない。

現病歴：周産期に問題なく満期産産。幼少時に知的障害を指摘され、学童期は特別支援学級に通学。12歳時、注意欠陥・多動性障害と診断され、以後障害者支援学級に通学。2013年1月（18歳）、就寝中に全身痙攣を初発、2週間後に再発し、抗てんかん薬の投薬が開始された。3月、4月に発作をくりかえし、抗てんかん薬が変更されたが、6月に痙攣重積発作となり、精査加療目的で入院した。

一般身体所見：168 cm/70 kg、高口蓋あり。口唇や手指に自傷行為による組織損傷はない。皮膚に色素沈着や皮疹もみとめず、胸腹部の異常なく、肝脾腫もみとめない。

神経学的所見：意識清明、精神遅滞があり、WAIS-Rで言語性IQは52で、動作性IQ、全IQは算出困難。脳神経異常なし。腱反射は四肢で亢進を示すが、病的反射はみとめず。不随意運動はみとめず。筋力、感覚系、小脳系、自律神経は異常なし。

*Corresponding author: 脳神経センター大田記念病院脳神経内科 [〒720-0825 広島県福山市沖野上町3-6-28]

¹⁾ 脳神経センター大田記念病院脳神経内科

²⁾ 愛知県心身障害者コロニー発達障害研究所

(受付日：2014年2月4日)

Table 1 Enzyme activities and PRPP concentration in erythrocytes.

	HPRT activity	APRT activity	PRPP concentration
	nmol/min/mg hemoglobin		nmole/ml packed RBCs
Normal control	1.76 ± 0.28	0.42 ± 0.10	0.8 ± 0.3 (n = 8)
Patient	1.01 ± 0.18 (57.4%)	0.59 ± 0.08 (140.5%)	1.8
Mother	1.29 ± 0.18 (73.3%)	0.58 ± 0.11 (138.1%)	—

HPRT: hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase, APRT: adenine phosphoribosyltransferase, PRPP: phosphoribosylpyrophosphate, RBCs: erythrocytes.

検査所見:白血球数(9,120/ μ l)軽度増加を示すが,他に末梢血に異常なく,リンパ球空胞化もなし.血清尿酸値が9.6 mg/dlと高値をみとめたが,その他一般生化学,免疫・内分泌系など正常.胸腹部CT・単純X線写真で尿路結石みとめず,脊椎椎体骨異常などもなし.頭部MRIも異常なし.脳波では,基礎波は10Hzで前頭極を中心に小棘波を散在性にとめとめた.

生化学, 遺伝子検査

両親の同意の上で,患者および母親の赤血球のHPRTおよびadenine phosphoribosyl-transferase (APRT)酵素の測定をおこない,HPRT酵素活性(nmol/min/mg hemoglobin)対照群 1.76 ± 0.28 ,患者 1.01 ± 0.18 (57.4%),母 1.29 ± 0.18 (73.3%),APRT酵素活性(nmol/min/mg hemoglobin)対照群 0.42 ± 0.10 ,患者 0.59 ± 0.08 (140.5%),母 0.58 ± 0.11 (138.1%)であった.また赤血球溶出液中のphosphoribosyl-pyrophosphate (PRPP)濃度は $1.8 \text{ nmol/ml packed erythrocytes}$ (対象分群: 0.8 ± 0.3 , $n = 8$)で2.3倍の上昇をみとめた(Table 1).HPRT遺伝子の解析では,第3エクソンに,179番目の塩基AがGに変わる1塩基置換(c.179A>G)が発見され,60番目のアミノ酸がヒスチジンからアルギニンに変わるミスセンス変異(p.H60R)が同定された.母親は,正常アリルと変異アリルの両方がみとめられ,原因遺伝子のヘテロ接合体で保因者と考えられ,患者は母親から変異アリルをふくむX染色体を受け継いでいることが示唆された.Tsp451制限酵素によるgenomic DNAおよびcDNAのPCR増幅DNA断片の切断でも,患者では切断断片のみをみとめ,母親は部分的な切断をみとめた(Fig. 1).

考 察

HRNDは様々な神経症状が報告されており,既報告47症例の症状では,錐体外路症状は38.3%,錐体路症状40.4%,腱反射亢進29.8%,てんかん発作14.9%などがみとめられており,本症例の症状はHRNDとして神経症状は矛盾しない⁴⁾.また,HPRT遺伝子の点変異をみとめ,HPRT活性の低下とAPRTの活性の増加を示し,高尿酸血症を呈していることから,HPRT部分欠損症のプリン代謝障害を呈している事は明

白であるが,赤血球の残存活性は57.4%と高い値を示し,APRT活性の上昇の程度も低かった.今回の症例の酵素活性測定は赤血球溶出液をもちいて最大活性を測定したもので,必ずしも細胞内でのHPRTの働きを反映したものではないが,過去の論文で,細胞内のHPRT活性が完全欠損のLNDでは活性はほとんどみとめず0に近く,部分欠損のHRNDでは残存活性は0~10%程度であると報告されている^{5)~7)}.この点では,本症例の残存活性は高値であり,過去の報告とはややことなり,症状とは相関せず特異なものであった.また,PRPP濃度の上昇も部分欠損での数倍,LNDでの数十倍と報告されているが⁸⁾,本症例では正常の上限度で典型的ではなかった.さらに,LNDやHRNDの家系の保因者の血液細胞では,HPRT欠損細胞が特異的に淘汰され,異常なmRNAの発現はなく,赤血球のHPRT活性は正常値を示すのが通常であるが,本症例の母親(保因者)では異常mRNAを発現しており,赤血球HPRT活性も患者と正常の中間値を示す特異な例であった.

1996年LND患者の基底核の尾状核,被殻におけるドパミン受容体にドパミンの結合が著明に低下している事が,PETにより証明された.その後,ドパミン代謝の障害は多種の細胞レベルで明らかになり,本症の神経症状と関連すると考えられている⁹⁾¹⁰⁾.2010年以後,ハウスキーピング酵素であるHPRTが脳内のプリン代謝やドパミン代謝のみならず,細胞周期,神経分化発育,RNAとDNAの代謝,神経修復,細胞内シグナル伝達など多岐にわたる機能調節をしている事が,神経幹細胞をもちいた研究で証明され,LNDではこれらが多重に障害され,神経精神症状が出現しているものと想定される.しかし,その発現機序の詳細は,いまだ明確には解明されていない¹¹⁾.

本症例は,臨床症状,遺伝子変異,酵素学的にHPRT部分欠損症と診断可能である.しかし,赤血球のHPRTの残存活性が比較的高く,PRPP濃度の上昇も著明ではなく,保因者である母親の酵素活性や異常mRNA発現の結果も本症に典型的な家系ではなかった.本症例でc.179A>G, p.H60R変異がみつかったことは,暫定的にHRH症例として,すでに報告済みであるが¹²⁾,H60はヒトからzebrafishまで種を超えて保存されており,HPRT酵素活性の活性中心ではないが,酵素蛋白のPRT-type I domain(アミノ酸47-182)にふくまれ,酵素活性に何らかの影響を与えることが考えられる.また

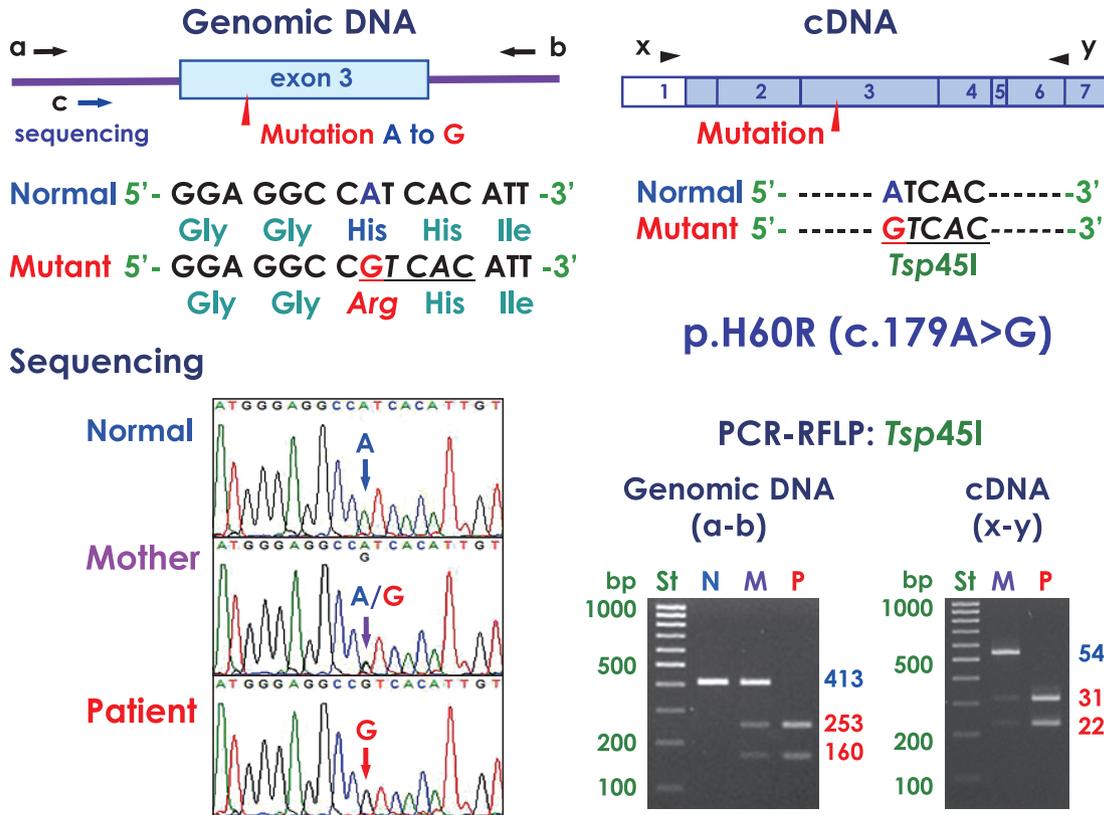


Fig. 1 The analysis of the *HPRT* gene.

The gene analysis of the patient revealed one base substitution (c.179A>G) in the third exon of the *HPRT* gene, which resulted in the missense mutation (p.H60R) of the 60th amino acid. As the gene analysis of his mother showed both A and G bands, she was diagnosed as a heterozygote carrier. By using PCR-RFLP method, the 413 base pair including the third exon of genomic DNA (a-b) was digested by the restriction enzyme, Tsp45I. Two bands, 253 base fragment and 160 base fragment were seen for the sample of the patient, and non digested-413 band and two digested fragments were observed for the sample of his mother. The results of Tsp45I digestion using cDNA (x-y) were similar to that using genomic DNA. However, the digested bands from abnormal mRNA which usually could not be detected in the sample from the carrier, were observed slightly from his mother.

dbSNP, 1000 Genomes, HGVDなどのゲノムデータベースで SNP (single nucleotide polymorphism) の報告はなく、また健康者の *HPRT* 活性スクリーニングでみつかった赤血球 *HPRT* 活性が約 40% に低下していた男性に、同じ変異が同定されている¹³⁾。変異が病状の原因であるかを予測する PolyPhen-2 解析¹⁴⁾では、本症例の変異は Score 0、良性という判定であった。しかしながら、*HPRT* 欠損症の genotype-phenotype correlation についても論じられているように¹²⁾¹⁵⁾、p.H60R はこれまでの報告の中でも、もっともマイルドな変異の一つであり¹²⁾、この結果は意外な判定ではない。これまでに *HPRT* の遺伝子変異は 600 以上が報告され、遺伝子変異と酵素活性および臨床症状に関して解析されており、臨床症状の重症度と酵素活性とはおおむね相関する。しかしながら同じ遺伝子変異でも臨床症状の異なる例が、6.3% に報告されており¹²⁾、さらに同じ部分欠損の家系内で同じ変異を有するのに世代で mRNA の発現に差がある家系も報告されている¹⁶⁾。その機序は、mRNA や酵素蛋白の不安定性、酵素欠損の細胞内での新

しい代謝経路の形成などが、個々の症例でことなる可能性が推測されている¹²⁾。本症例も先に報告された無症例¹³⁾も、両症例共に *HPRT* 活性の低下がみとめられる、しかしながら既報告例は高尿酸血症を呈さず、本症例では高尿酸血症と神経症状を有している。この症状の差異が何によるかは立証できないが、神経症状発現には脳内の *HPRT* 酵素活性が関与し、胎児期の神経の分化発育時期における *HPRT* による機能制御機構の障害が重要であり、同一の遺伝子変異でも神経症状表現型の差異が生じるものと推測される。すなわち赤血球溶出液の最大活性が 60% 残存していても、脳内では、発現が低下して、HRND における残存活性 0~10% 程度である可能性は十分にあると考えられる。本症例は変異と神経症状の相関に疑問の余地を残すものの、*HPRT* 欠損症における病態発現に重要な示唆を与える非常に貴重な症例と思われた。

遺伝子検査に関しては、脳神経センター太田記念病院倫理委員会において承認 (097 号) され、また愛知県心身障害者コロニー発達障害研究所「ヒトおよびヒト材料を対象とする

研究」倫理審査委員会より課題名：Lesch-Nyhan 症候群家系における HPRT 遺伝子解析。受付番号：変 08-05（変 06-06, 変 04-06, 02-06）。承認されている。

本論文の要旨は、第 95 回日本神経学会中国四国地方会（2013 年 11 月 30 日）において発表した。

謝辞：赤血球 PRPP 濃度を測定いただきました東京薬科大学薬学部病態生理学教室、長谷川弘先生、市田公美先生に深謝します。

※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) Lesch M, Nyhan WL. A familial disorder of uric acid metabolism and central nervous system function. *Am J Med* 1964;36:561-570.
- 2) Seegmiller JE, Rosenbloom FM, Kelley WN. Enzyme defect associated with a sex-linked human neurological disorder and excessive purine synthesis. *Science* 1967;155:1682-1684.
- 3) Torres RJ, Puig JG. Hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase (HPRT) deficiency: Lesch-Nyhan syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2007;2:48.
- 4) Jinnah HA, Ceballos-Picot I, Torres RJ, et al. Attenuated variants of Lesch-Nyhan disease. *Brain* 2010;133:671-689.
- 5) Page T, Bakay B, Nissinen E, et al. Hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase variants: correlation of clinical phenotype with enzyme activity. *J Inherit Metab Dis* 1981;4:203-206.
- 6) Puig JG, Torres RJ, Mateos FA, et al. The spectrum of hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase (HPRT) deficiency. Clinical experience based on 22 patients from 18 Spanish families. *Medicine (Baltimore)* 2001;80:102-112.
- 7) Nyhan WL. Lesch-Nyhan disease. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* 2008;27:559-563.
- 8) Yamada Y, Nomura N, Yamada K, et al. Hypoxanthine guanine phosphoribosyltransferase (HPRT) deficiencies: HPRT1 mutations in new Japanese families and PRPP concentration. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* 2014;33:218-222.
- 9) Nyhan WL. Dopamine function in Lesch-Nyhan disease. *Environ Health Perspect* 2000;108 suppl 3:409-411.
- 10) Visser JE, Bär PR, Jinnah HA. Lesch-Nyhan disease and the basal ganglia. *Brain Res Brain Res Rev* 2000;32:449-475.
- 11) Kang TH, Park Y, Bader JS, et al. The housekeeping gene hypoxanthine guanine phosphoribosyltransferase (HPRT) regulates multiple developmental and metabolic pathways of murine embryonic stem cell neuronal differentiation. *PLoS One* 2013; 8:e74967.
- 12) Fu R, Ceballos-Picot I, Torres RJ, et al. Genotype-phenotype correlations in neurogenetics: Lesch-Nyhan disease as a model disorder. *Brain* 2014;137:1282-1303.
- 13) Fujimori S, Sakuma R, Yamaoka N, et al. An asymptomatic germline missense base substitution in the hypoxanthine phosphoribosyltransferase (HPRT) gene that reduces the amount of enzyme in humans. *Hum Genet* 1997;99:8-10.
- 14) Adzhubei IA, Schmidt S, Peshkin L, et al. A method and server for predicting damaging missense mutations. *Nat Methods* 2010;7:248-249.
- 15) Fu R, Jinnah HA. Genotype-phenotype correlations in Lesch-Nyhan disease: moving beyond the gene. *J Biol Chem* 2012; 287: 2997-3008.
- 16) Nguyen KV, Naviaux RK, Paik KK, et al. Lesch-Nyhan variant syndrome: real-time rt-PCR for mRNA quantification in variable presentation in three affected family members. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* 2012;31:616-629.

Abstract

Partial deficiency of hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase presenting seizure and psychomotor retardation: a case report

Takeshi Yoshimoto, M.D.¹⁾, Takahiro Himeno, M.D.¹⁾, Shinichi Takeshima, M.D.¹⁾,
Shuichiro Neshige, M.D.¹⁾, Kenichiro Yamada, Ph.D.²⁾,
Yasukazu Yamada, Ph.D.²⁾ and Masaru Kuriyama, M.D., Ph.D.¹⁾

¹⁾Department of Neurology, Brain Attack Center Ota Memorial Hospital

²⁾Department of Genetics, Institute for Developmental Research, Aichi Human Service Centre

An 18-year-old man was admitted to our hospital because of convulsive seizure. He had psychomotor retardation and intellectual disability from childhood, and had been diagnosed with attention deficit-hyperactivity disorder when he was 12 years old. He showed mental deficit (Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised: IQ 52) and tendon hyperreflexia without pathological reflexes, but no involuntary movements or self-injurious behavior. As he had hyperuricemia, we measured the activity of hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase (HPRT) and adenine phosphoribosyltransferase (APRT) in erythrocytes. While HPRT activity had decreased to 57.4% of normal, APRT activity had increased to 140.5% of normal. Genetic analysis revealed a single-base substitution (c.179A>G) in the third exon of the HPRT gene, which resulted in a missense mutation (p.H60R) of the 60th amino acid. His mother was a heterozygous carrier of this mutation and presented partial deficiency (73.3%) of HPRT activity. Lesch-Nyhan disease is a neurogenetic disorder caused by complete deficiency of the enzyme HPRT. Variant forms of the disease caused by partial deficiency of HPRT do not show the typical clinical features, or show only mild neurological manifestations; these diseases are jointly referred to as HPRT-related neurological disease (HRND). The present case was unique in that the patient diagnosed as having HRND showed relatively higher HPRT residual activity in erythrocytes.

(Clin Neurol 2014;54:892-896)

Key words: Lesch-Nyhan variant, HPRT, partial deficiency, gene mutation, seizure
