

## Reply from the Author

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

金谷 雄平<sup>1)</sup> 音成秀一郎<sup>1)</sup> 竹丸 誠<sup>1)</sup>  
志賀 裕二<sup>1)</sup> 竹島 慎一<sup>1)</sup> 栗山 勝<sup>1)\*</sup>

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

Yuhei Kanaya, M.D.<sup>1)</sup>, Shuichiro Neshige, M.D.<sup>1)</sup>, Makoto Takemaru, M.D., Ph.D.<sup>1)</sup>,  
Yuji Shiga, M.D.<sup>1)</sup>, Shinichi Takeshima, M.D.<sup>1)</sup> and Masaru Kuriyama, M.D., Ph.D.<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Neurology, and Department of Radiology, Brain Attack Center Ota Memorial Hospital

(臨床神経 2016;56:358-359)

拝復

私どもの論文「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」に関して荒井元美先生から貴重なご意見を頂き誠にありがとうございます<sup>1)</sup>。Corresponding author から返信させていただきます。私どもの論文は脳静脈洞血栓症のリスク因子としてのホモシステイン (Hcy) が中心的論点であり、また短報であるため字数制限があり、舌足らずだったことをご理解いただきたいと思います。

まず、メチレンテトラヒドロ葉酸還元酵素 (MTHFR) 遺伝子 677C>T 変異ホモ接合体については、この遺伝子異常が単なる遺伝子多型でなく酵素欠損症と考えるべきとの指摘に関して、この遺伝子異常で酵素が熱不安定になり活性低下することは我々も熟知しております<sup>2)</sup>。そのため血中 Hcy 濃度が約 20% 高くなり、人種的にこの比率が異なり、日本人では野生型遺伝子をホモに持つ C/C が 60~70% で変異型ホモの T/T が約 10% であるなども含め、現在投稿中の論文 (高 Hcy を伴った脳静脈洞血栓症 9 症例のまとめ) に考察しております。酵素活性が低下する機序は、まさに先生のご指摘どおりで、一部の先天性酵素欠損症と共通の機序として異論はありませんが、一般的にはこの異常は遺伝子多型として取り扱われています。我々の論文が掲載された同じ臨床神経 2016 年 2 月号にも、偶然同じ遺伝子異常の論文が、「遺伝子多型 (C677T) を認めた脳血管性パーキンソンニズム」として掲載されています。

私達は葉酸測定を外注依頼しますが、一般臨床ではこの方法でしか葉酸値を把握することはできません。葉酸-Hcy-メチオニンサイクルの活動状態を把握するためには Hcy 値がバイオマーカーともいえます。MTHFR 欠損症 (異常症) では葉酸は低値でも欠乏症ではないのご指摘ですが、我々の患者さん、先生の呈示された患者さんもそうですが、葉酸を投与することで、Hcy は確実に低下しておりますので、その個体においては葉酸は欠乏状態であると言えるのではないのでしょうか。要は、その人において必要な量に達しているか否かで、必要量に達していないのであればその患者さんにとっては欠乏状態といえるのだと思います。先生からの letter で教えていただいた、Zittan の論文は私は未読でしたので、読ませていただき大変興味ある論文でした。以前から、葉酸代謝とビタミン B12 の代謝が密接に関連することはよく知られた事実です。欠乏症の類似性を生化学的に説明する機序として「メチルトラップ仮説」が知られていますが、まだ完全には解明されていないこれからの課題も多くあります<sup>3)</sup>。葉酸欠乏に関しては、一般的には葉酸欠乏は、緑黄色野菜、豆類、穀類などの摂取不足や腸管吸収障害による摂食障害、薬剤 (抗てんかん薬など)、アルコール摂取など多くの要因が影響します<sup>3)</sup>。この患者さんは野菜嫌いで大量飲酒者です。豆や穀類などのシリアルに関しては摂取不足かの判断は難しく、吸収障害があるか否かも検討しておりません。論文中には偏食である点のみ記載しました。

葉酸の補充に関して、葉酸の補充を先に行うとビタミン

\*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 丁目 6-28]

<sup>1)</sup> 脳神経センター大田記念病院脳神経内科

(Received February 25, 2016; Accepted February 29, 2016; Published online in J-STAGE on April 20, 2016)

doi: 10.5692/clinicalneuroi.cn-000878

B12 欠乏が促進される可能性があることは、ビタミン B1 と糖質との関係とよく似ております。ウエルニッケ脳症の治療を行う時、糖質を先にあるいは同時に投与するとビタミン B1 の消費が加速されウエルニッケ脳症が悪化することもよく知られています。すなわち代謝回転が改善すると、その代謝の補酵素たるビタミンが消費を起こす点では類似の機序です。(ビタミン学会誌に総説を書きましたので参考にしていただければ幸いです。(ビタミン 2012;86:636-639, ビタミン 2013;87:617-620, ビタミン 2014;88:92-96.) ただし、異なる点は代謝回転の速度、ビタミンの必要量、消費速度が大きく異なります。解糖系-TCA サイクルにおけるビタミン B1 は急速に消費されますが、ビタミン B12 の消費は月の単位です。胃の切除の後、内因子不足でビタミン B12 の低下が起こりますが、これも月～年の単位で低下してくることは周知のことです。私の前任の福井大学第 2 内科では、濱野忠則准教授を中心に認知機能と葉酸、Hcy の臨床研究、基礎研究を行っています。葉酸低値の高齢者と認知機能が関連すること<sup>4)</sup>、Hcy がカスパーゼを活性化しタウ蛋白の凝集を促進することを明らかにし<sup>5)</sup>、現在論文投稿中です。われわれの患者さんは治療前、葉酸は正常下限の 40% 近く低下しており、先に葉酸値が判明したこともあり、Hcy 高値の原因が葉酸であると思われる、またこれまでの経験から葉酸を早く正常化すること、Hcy を低下させることを急ぎ、すぐに葉酸投与を開始しました。ビタミン B12 も低値だったことが判明し、2 週間後に再検しましたが値は 179 pg/ml でほとんど正常値でした。この患者さんにとって、治療は一生継続する必要性が想定され、何が一番の Hcy 増加の要因かを解析することも重要ですので、その後も 2 週間おきに VB12、葉酸をモニターしながら葉酸投与を続けました。ビタミン B12 の値は 155~220 pg/ml の間で、治療前はビタミン B12 の値は正常下限の値と考えられま

した。2 ヶ月以上経過して、ビタミン B12 はやや低下傾向、消費傾向を示し、Hcy 値も低下が減速しましたので、ビタミン B12 を投与しましたところ、Hcy はさらに半減し正常化しました。治療前の状態がビタミン B12 に関しては欠乏といえるか問題ですが、最終的にビタミン B12 投与で Hcy の低下の反応を認めましたので、やはりこの患者さんにとっては、ビタミン B12 は必要であり欠乏状態と判断しました。この患者さんに対する補充療法は例外的と考えてください。ビタミン B12 が非常に低値の患者さん、すでに亜急性性連合性脊髄変性症など神経症状がある患者さんにとっては、原則を守り補充療法が重要であることは言うまでもないことです。

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) 荒井元美. 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. 臨床神経 2016;56:356-357.
- 2) Rozen R. Genetic modulation of homocysteinemia. *Semin Thromb Hemost* 2000;26:255-261.
- 3) 葉酸, ビタミン B12. ビタミン総合事典. 日本ビタミン学会編, 東京, 朝倉書店, 2010, p. 289-354.
- 4) Shirafuji N, Hamano T, Hayashi K, et al. Cognitive dysfunction in patients with folate deficiency (Absr). *Alzheimers Dement* 2011;7:S789.
- 5) Shirafuji N, Hamano T, Ishida A, et al. Homocysteine accelerates tau aggregation via caspase activation. *Alzheimers Dement* 2013;9:P715.