

【総説】

1炭素単位転移機構と関連酵素遺伝子多型の臨床的意義

Mechanism of one - carbon unit transfer and the clinical implication of the polymorphisms of the genes encoding the enzymes participating in the reaction.

金沢大学医学部附属病院
心肺・総合外科

大 村 健 二

はじめに

1炭素単位 (one - carbon unit: C1 unit) とは、一つの炭素を有する残基の呼称である。ただし、二酸化炭素はこれに含まれない。1炭素単位の転移反応は、消費を目的としない有機物の合成や分解・排泄に関与する。さらに、エピジェネティクス (epigenetics: 後成性) の代表的な現象であるDNAのメチル化も1炭素単位の一つであるメチル基の転移で成立する。近年、DNAのメチル化は癌化など細胞の変異、異常行動の原因として注目されているが、個体の発生にも不可欠であることが判明している¹⁾。したがって、1炭素単位の転移は個体の発生から細胞の恒常性維持、増殖、組織の再生、種の存続に至る多くのプロセスに必須の反応である。

1炭素単位の転移反応は、housekeeping genesにコードされた酵素群の触媒を受け、精緻な調節下に進行する。しかし、これらの酵素群には酵素活性の変化を伴う遺伝子多型が存在することが明らかになっている。その結果もたらされる物質代謝のバランスの微妙な変化は、細胞や生体の存続に直接影響を与えるものではない。しかし、個体発生の過程では、核酸合成やDNAのメチル化に軽微な影響を及ぼす酵素の活性変化でも奇形の発生率に変化が生じる。さらに、長い時間の経過の中では悪性腫瘍の罹患率にも差をもたらす。本稿では1炭素単位代謝の概略と、その代謝に関与する酵素の遺伝子多型の臨床的意義について述べる。

I. 還元型葉酸の生成と1炭素単位供給酵素遺伝子多型の臨床的意義

1. 還元型葉酸の代謝と1炭素単位の供給

1炭素単位が様々な物質に転移される反応でその担体となるのは還元型葉酸 (tetrahydropteroylglutamate: $H_4PteGlu$) である。葉酸 (pteroylglutamate: $PteGlu$) はプテリジン残基、パラアミノ安息香酸、L-グルタミン酸 (glutamic acid: Glu) からなる。 $PteGlu$ は、ジヒドロ葉酸還元酵素 (dihydrofolate reductase: $DHFR$ [EC:1.5.1.3]) の作用で還元型に変換される。その結果、プテリン環の5, 6, 7, 8位に水素が結合した $H_4PteGlu$ が生成され、1炭素単位の担体としての機能が獲得される。

1炭素単位は、 $H_4PteGlu$ の5位および/もしくは10位に結合する。還元型葉酸のプテリン骨格に結合した状態から他の物質に転移される1炭素単位は、メチルテトラヒドロ葉酸 (5,10-methylenetetrahydrofolate: $CH_2H_4PteGlu$) を起点とした反応で生成される。 $CH_2H_4PteGlu$ には、セリン (serine: Ser) およびグリシン (glycine: Gly) よりメチレン基が供給される。これらのうち、高等動物では Ser からの経路がその中心である。なお、 Ser から $H_4PteGlu$ にメチレン基が供給される反応は、セリンヒドロキシ

メチルトランスフェラーゼ (serine hydroxymethyltransferase: $SHMT$ [EC:2.1.2.1]) に、 Gly から供給される反応はグリシン酸化酵素 (glycine oxidase [EC1.4.3.19]) によって触媒される。

プテリン骨格に結合した一炭素単位を中心に還元型葉酸代謝を動的に考えると、その起点は $CH_2H_4PteGlu$ である。一方、体内に蓄積される還元型葉酸の主たる形態はメチルテトラヒドロ葉酸 (5-methyltetrahydrofolate: $CH_3PteGlu$) である。したがって、葉酸プールを中心に考えると $CH_3PteGlu$ が葉酸代謝の起点となる。なお、還元型葉酸に供給された一炭素単位は、ピリミジン合成系、プリン合成系、および物質のメチル化系の三つの流れに分かれて行く。

2. 1炭素単位の還元型葉酸への供給を司る酵素の遺伝子多型とその臨床的意義

$SHMT$ には細胞質型の $SHMT1$ とミトコンドリア型の $SHMT2$ があり、遺伝子座はそれぞれ17p11.2と12q13である。単に $SHMT$ とえば、通常は前者の $SHMT1$ を指す。還元型葉酸に結合して種々の物質代謝に供給される一炭素単位のはほとんどが $CH_2H_4PteGlu$ のメチレン基由来である。したがって、 $SHMT$ は核酸代謝と物質のメチル化の双方に関与している。

$SHMT1$ では34761C>Tを中心に、34840C>G、34859C>Tなどの遺伝子多型の病的意義についても検討がなされている。 $SHMT1$ 34761C>T, 34840C>G, 34859C>Tの遺伝子多型が複数存在すると、頭頸部領域の扁平上皮癌に罹患するリスクが上昇する(表1)。この現象については、以下に述べる遺伝子多型と発癌との関連などと同様、症例の蓄積による信頼性の確立と機序の解明が必要である。

後述するごとく $SHMT1$ の遺伝子多型とメチオニン合成酵素 (methionine synthase: MS [EC:2.1.1.13]) もしくはチミジル酸合成酵素 (thymidylate synthase: TS [EC:2.1.1.45]) の遺伝子多型の組み合わせによって成人急性リンパ球性白血病に罹患するリスクが変化する。 $SHMT1$ の活性変化が他の近隣酵素の活性変化と同時に生じた場合、核酸代謝と物質のメチル化系のバランスに及ぼす影響がより大きくなると考えられる。

II. ピリミジンヌクレオチド合成系と関連酵素遺伝子多型の臨床的意義

1. ピリミジンヌクレオチドの合成系

ピリミジンヌクレオチドの合成系では、まずウリジル酸 (uridine-5'-phosphate: UMP) が二酸化炭素、グルタミン (glutamine: Gln) の窒素、アスパラギン酸 (aspartic acid: Asp) の炭素骨格、およびホスホリボシルピロリン酸

(phosphoribosylpyrophosphate: PRPP) から合成される (図1). PRPPはペントース・リン酸経路から豊富に供給され, Glnと Aspは非必須アミノ酸であるため, ここまでの反応は生体内で基質の不足による制約を受けない.

ピリミジンヌクレオチドの合成系は, UMPを分岐点としてチミジル酸の合成系とシチジル酸の合成系に分かれる. これらの反応のなかで, デオキシウリジン-リン酸 (2'-deoxyuridine-5'-phosphate: dUMP) が還元的メチル化を受けてデオキシチミジン-リン酸 (2'-deoxythymidine-5'-phosphate: dTMP) に代謝される反応は補因子の制約を受ける. その反応を触媒する酵素が TSであり, 補因子はCH₂H₄PteGluである. ここでCH₂H₄PteGluは, dUMPのウラシルの5位にメチレン基を転位し, 結果として還元的メチル化を行う. この反応は, TSの活性部位にdUMPとCH₂H₄PteGluが結合することによって進む. dUMPのウラシルの5位にメチル基を受け渡した後CH₂H₄PteGluはH₂PteGluとなり, DHFRの触媒を受けてH₂PteGluに代謝され, 再びSerやGlyからメチレン基を受け取る.

2. ピリミジンヌクレオチド合成系酵素の遺伝子多型とその臨床的意義

TSの遺伝子座は18p11.32である. TSは67kDの蛋白で, 細胞質内では180度回転した二分子が結合した二量体の形で存在する. ヒト大腸癌組織では, TS遺伝子座を含む18pに高率に欠失を認めるが, 単アレルとなってもTSの発現量は低下しない.

TSは, 5'末端側の非翻訳領域 (untranslated region: UTR) に28塩基対からなる繰り返し配列 (tandem repeat sequence: TRS) を有する. さらに, その上流には28塩基中21塩基が相補的である逆配列 (complementary reverse sequence: CRS) が存在する. 日本人では, 2~6個のTRSが確認されており, なかでも2ないし3個が大多数を占める. 1から6までのTRSを有するTS mRNAを用いたreporter assayでは, double repeats (2R) とtriple repeats (3R) の間に翻訳活性のstep upが認められた. TS mRNAは, 転写後にTRS数によって異なるstem loop構造を形成する. TRSが開始コドンのすぐ上流に存在することから, このstem loop構造がTS mRNAの翻訳活性を変化させていると考えられる. TSの発現はまた, TS蛋白自身やp53, p16などの調節も受けている²⁾. stem loop構造の違いで, これらを含めた調節タンパク質のTS mRNAに対する親和性が変化することが示唆される. TSについては, 3'側のUTRに6bpの配列が欠損している遺伝子

多型1494del6についても様々な検討が行われている. TSはp53 mRNAへの結合などを介して細胞周期の調節に重要な役割を果たしているとの報告がある. TS周辺の蛋白群発現調節機構の解明は, 細胞生理学の重要な命題の一つであると言える.

TS 3R/3Rでは血中の葉酸濃度が低く, 葉酸摂取の不足が加わると血中ホモシステイン (homocysteine: Hcy) 濃度の上昇が認められる. 血中Hcy濃度の上昇は, 後に詳述する物質のメチル化系の抑制を示す間接的所見であるため, TSの活性上昇が物質のメチル化系へ供給される1炭素単位の相対的低下状態を招いたものと解釈される. また, この知見からも核酸合成系と物質のメチル化系は限られた1炭素単位を奪取しあう競合関係にあると考えられる. さらに, TS 3R/3Rの個体が葉酸の摂取不足に長期間暴露されると心血管系疾患に罹患しやすくなることを示唆するものである.

TS 3R/3Rの個体にビタミンB₁₂の低摂取が加わると肺癌の発生率が低下するとの報告がある (表1). この成績から, DNAのメチル化に対して核酸合成優位な状態が, 肺癌の発癌に抑制的に働くことが示唆される. また, TS 1494del6のホモの個体 (0bp/0bp) にアルコールの高摂取が加わると肺癌の発生率が低下することが報告されている. アルコールの高摂取は葉酸欠乏につながるため, これも肺癌の発生はDNAの低メチル化で抑制される可能性を示す所見である. また, TS2Rが存在する個体では, 2Rのアレルがない個体と比較して悪性リンパ腫の発生率が高い. さらに, TSの遺伝子型とSHMT1の遺伝子型との組み合わせでALLに罹患するリスクが変化すると報告されている. SHMT1が34761CTまたは34761TTでTSが3R/3Rである場合, 34761CCかつ2R/2Rと比較してALLに罹患するリスクがおよそ14分の1に低下する (表1).

Ⅲ. プリンヌクレオチドの合成系と関連酵素遺伝子多型の臨床的意義

1. プリンヌクレオチドの合成系

プリンヌクレオチドの供給経路は三つ存在する. 最も重要なものは分解されたプリン塩基を再利用するサルベージ経路 (salvage pathway) である. 第二の経路は, 消化吸収されたプリンヌクレオチドをキナーゼの触媒作用でATPを消費してリン酸化するものである. 第三の経路はリボース-5-リン酸からプリン塩基を合成するde novo合成系である.

プリンヌクレオチドのde novo合成系は, ペントース・リン

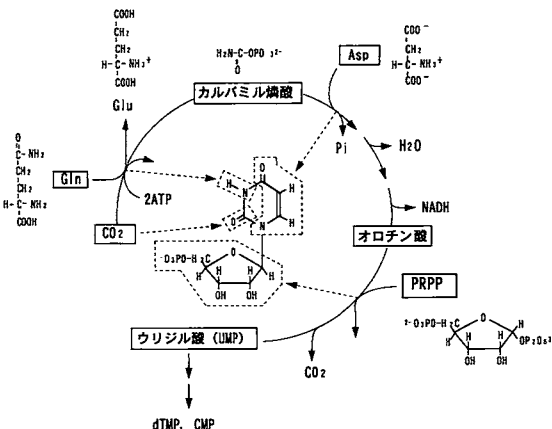


図1. ピリミジンヌクレオチド合成系 (1) ウリジル酸の合成

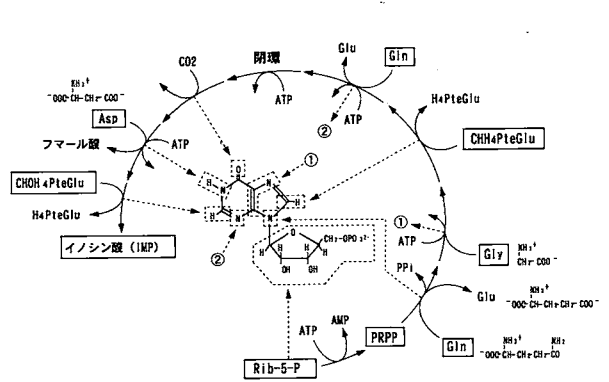


図2. プリンヌクレオチドのde novo合成系

酸経路に端を発しGlyが炭素骨格の供給源として、またAspが窒素の供給源として消費される。この合成系でも還元型葉酸は重要な役割を果たす。イノシン酸の5員環と6員環の1炭素単位は、夫々メチルテトラヒドロ葉酸(5,10-methenyltetrahydrofolate: $\text{C}_5\text{H}_4\text{PteGlu}$)とフォルミルテトラヒドロ葉酸(formyltetrahydrofolate: $\text{CHOH}_4\text{PteGlu}$)によって導入される(図2)。その後、イノシン酸は、アデニル酸とグアニル酸に合成される。なお、 $\text{CHH}_4\text{PteGlu}$ は $\text{CH}_2\text{H}_4\text{PteGlu}$ がメチレンテトラヒドロ葉酸脱水素酵素(methylenetetrahydrofolate dehydrogenase: MTHFD [EC:1.5.1.5])によって酸化を受けて生成される。MTHFDは、 H_4PteGlu とギ酸から $\text{CHOH}_4\text{PteGlu}$ を生成するフォルミルテトラヒドロ葉酸合成酵素(formyltetrahydrofolate synthetase [EC:6.3.4.3])、および $\text{CHH}_4\text{PteGlu}$ から $\text{CHOH}_4\text{PteGlu}$ を生成するメチルテトラヒドロ葉酸シクロヒドロラーゼ(methenyltetrahydrofolate cyclohydrolase [EC:3.5.4.9])と同一の蛋白である。

$\text{CHH}_4\text{PteGlu}$ や $\text{CHOH}_4\text{PteGlu}$ は、プリン塩基に1炭素単位を受け渡すと H_4PteGlu に戻る。

2. プリンヌクレオチドde novo合成系酵素の遺伝子多型とその臨床的意義

細胞質型のMTHFDをMTHFD1と称する。MTHFD1の遺伝子座は6q25.1である。神経管欠損症(neural tube defect: NTD)の患児からMTHFD1 878G>AとMTHFD 1958G>Aの二種の遺伝子多型が同定された。前者ではアルギニン(arginine: Arg)がヒスチジン(histidine: His)に、後者ではArgがグルタミン(glutamine: Gln)に置換される。MTHFD11958G>Aの遺伝子多型によってNTDの発生リスクが上昇する。また、母体のMTHFD1の遺伝子型は、児の心房中隔欠損症(atrial septal defect: ASD)に影響を及ぼす(表2)。

IV. 物質のメチル化系と関連酵素遺伝子多型の臨床的意義

1. 物質のメチル化系

メチオニン(methionine: Met)は、様々な物質にメチル基を受け渡す重要な反応を仲介している。MetのS基にはメチル基が結合しており、一分子のATPを消費してアデノシンが付加され、MetはS-アデノシルメチオニン(S-adenosylmethionine: AdoMet)となる。アデノシンの結合によってAdoMetのメチル

基は高度に活性化され、さまざまな窒素化合物へ転移されやすくなる。生体内では、多数の重要物質がAdoMetからメチル基を供与されている。また、エピジェネティックな現象の代表であるDNAのメチル化も、AdoMetからのメチル基によって成立する(図3)。

AdoMetは、メチル基を離れた後にS-アデノシルホモシステインを経てHcyとなる。Hcyは、MSの触媒を受けて $\text{CH}_3\text{H}_4\text{PteGlu}$ からメチル基を受け取りMetに戻る。一方、 $\text{CH}_3\text{H}_4\text{PteGlu}$ はメチル基をHcyに渡した後 H_4PteGlu となる。

MSの補酵素はビタミンB₁₂であり、ビタミンB₁₂欠乏ではMSの活性は低下する。また、MS還元酵素(MS reductase: MTRR [EC:2.1.1.135])は、酸化を受けてMSの補酵素としては不活性化したコバラミン(cob(II)alamin)に還元的メチル化を加え、活性型に変換する酵素である。

還元型葉酸の主な生体内貯留形態は $\text{CH}_3\text{H}_4\text{PteGlu}$ であるため、MSは葉酸プールからの葉酸の動員を律速する酵素である。したがって、MSの活性低下は葉酸欠乏と同様の状態を惹起すると考えられる。MSの補酵素であるビタミンB₁₂と葉酸の不足が同様の血液像を示すことは、この現象から説明される。

$\text{CH}_3\text{H}_4\text{PteGlu}$ は、 $\text{CH}_2\text{H}_4\text{PteGlu}$ のメチレン基がメチレンテトラヒドロ葉酸還元酵素(methylenetetrahydrofolate reductase: MTHFR [EC:1.5.1.20])の還元作用を受けて生成される。核酸代謝や糖代謝の反応には双方向性のものが多いがこの反応は一方方向性で、 $\text{CH}_3\text{H}_4\text{PteGlu}$ のメチル基が脱水素反応を受けることはない。

MTHFRの酵素活性はAdoMetによってアロステリック阻害を受けているため、その細胞内濃度が低下するとMTHFRの活性は上昇する。その結果 $\text{CH}_3\text{H}_4\text{PteGlu}$ の生成が増加し、HcyのMetへの代謝が亢進する。同時にAdoMetの細胞内濃度の低下はHcyの分解を司るシスタチオニン合成酵素(cystathionine-beta-synthase: CBS [EC:4.2.1.22])の活性を抑制する。AdoMet濃度が発端となるこの調節機構から、細胞内では核酸の合成系より物質のメチル化系が優先されていることが伺える。組織の再生や種の存続よりも、より短いspanで細胞内の恒常性維持を重んじることは、個体の維持に合目的な調節と言える。

以上のように、物質のメチル化に関与する主たる酵素はMTHFR、MS、MSR、CBSである。

表1. 1炭素単位転移関連酵素遺伝子の多型で発生リスクが変化すると報告されている悪性腫瘍

酵素と遺伝子型	悪性腫瘍の種類	リスク	付帯条件、備考
SHMT1 34761CT/TT vs CC	悪性リンパ腫	↓	
SHMT1 34761C>T, 34840C>G, 34859C>Tの複数 vs 1つ以下	頭頸部扁平上皮癌	↓	
TS 3R/3R vs 2R/3R or 2R/2R	肺癌	↓	ビタミンB ₁₂ 低摂取
TS 2R allele有り vs 2R allele無し	悪性リンパ腫	↑	
TS 2R/2R/SHMT1 34761CT/TT vs TS 3R/3R/SHMT1 34761CC	成人ALL	↓	
MTHFR 677TT vs CC	大腸癌	↓	白人、男性
MTHFR 677TT vs CC	大腸癌	↓	日本人、飲酒者
MTHFR 677TT vs CC	胃癌	↑	
MTHFR 677TT vs CC	食道扁平上皮癌	↑	
MTHFR 677TT vs CC	肺癌	↑	
MTHFR 677TT vs CC	皮膚癌	↑	低葉酸摂取
MTHFR 677TT vs CC	小児ALL	↑	
MTHFR 677CT or TT vs CC	MLL<small>小児白血病	↓	
MTHFR 677CT/TT vs CC	膀胱癌	↓	低葉酸摂取または喫煙
MTHFR 1298CC vs AA	小児ALL	↓	妊娠期の葉酸補給なし
MTHFR 1298AC or CC vs AA	成人ALL	↓	
MTHFR 1298AC/CC vs AA	膀胱癌	↓	低葉酸摂取または喫煙
MTHFR 677CC/1298CC vs 677CC/1298AA	小児ALL	↓	妊娠期の葉酸補給なし
MS 2756AG/GG vs AA	膀胱癌	↑	低葉酸摂取または喫煙
MS 2756AA/SHMT1 34761CT/TT vs MS 2756AG/SHMT1 34761CC	成人ALL	↓	
CBS 844ins88 allele	AML	-	ダウン症候群の児で高

表2. 1炭素単位転移関連酵素遺伝子の多型で発生頻度に変化すると報告されている先天性疾患

酵素と遺伝子型	親または児	リスク	先天性疾患
MTHFD1 1958GA vs GG, AA/GA vs GG	母	↑	神経管欠損
MTHFD1 1958AA or GA vs GG, AA/GA vs GG	児	↑	神経管欠損
MTHFD1 1958AA or GA vs GG	母	↓	心房中隔欠損
MTHFR 677TT vs CC	母、父、児	↑	神経管欠損
MTHFR 677TT/1298CC/CA vs CC/AA	児	↑	ダウン症候群
MTHFR 677T and 1298C haplotype	児	↑	ダウン症候群
MTHFR 677CT/TT vs CC	男児	↑	心房中隔欠損
MTHFR 677CT/TT vs CC	女児	↑	動脈管閉存
MTHFR 677CT/TT vs CC	母	↑	動脈管閉存
MTHFR 677CT or TT vs CC	児	↑	非閉塞性男性不妊
MS 2756GG vs AA	母	↑	非閉塞性男性不妊
MS 2756AG or GG vs AA	児	↑	兔唇、口蓋裂
MS 2756AG or GG vs AA	母	↑	ダウン症候群
MTRR 66GG vs AA	母	↑	神経管欠損
MTRR 66GG vs AA	児	↑	非閉塞性男性不妊

2. 物質のメチル化系酵素の遺伝子多型とその臨床的意義

*MTHFR*の遺伝子座は1p36.3で、ヒトでは70kDと77kDの二つのイソフォームがある。*MTHFR*には酵素活性の低下を伴う遺伝子多型の存在が知られている。そのうち、677C>Tについて数多くの研究がなされてきた。この遺伝子型では、*MTHFR*の222番目のアラニン (alanine: Ala) がバリン (valine: Val) に置き換わる。欧米人では、変異アレルのホモが10%未満存在し、*MTHFR*の酵素活性は0~35%に低下している。さらに、酵素活性の低下の程度は、後述する併発病態の重症度と良く相関すると報告されている。なお、ヘテロでは70%の酵素活性が認められる。*MTHFR*遺伝子には、1298A>Cの存在も明らかにされている。この遺伝子型では、グルタミン (glutamine: Gln) がAlaに置き換わる。*MTHFR* 1298ACや1298CCでは、*MTHFR* 1298AA

と比較して酵素活性は50~60%に低下する。

*MTHFR*の活性低下は、 $\text{CH}_3\text{H}_4\text{Pte}$ の供給不足を介してHcyからMetへの代謝を障害する。その結果、高Hcy血症とホモシチン尿症を呈し、狭義のホモシチン尿症と同じ生体内環境を形成する。そのため、*MTHFR*の遺伝子多型は血栓症や動脈硬化症などの心血管疾患のリスクを増加させる。*MTHFR*遺伝子多型と二分脊椎やダウン症候群やASD、動脈管開存、男性不妊など先天性疾患のリスクの増加が報告されている(表2)。なお、母親の*MTHFR*遺伝子型と先天性疾患のリスクの関係には、他の遺伝子多型と同様に妊娠早期の母親の葉酸摂取量が深く関与する。そのため、遺伝子型にのみ着目した少数例の検討結果の信頼性は低くなる。

MTHFR 677C>Tと発癌の関連については、大腸癌で多くの研究がなされている(表1)。白人男性では*MTHFR* 677TTで大腸癌に罹患するリスクが低下する。一方、日本人では飲酒者の*MTHFR* 677TTで大腸癌に罹患するリスクが低下する。他の癌腫の発生に関しては、case-control studyやコホート研究を集めたメタ解析結果が報告された³⁾。その結果、*MTHFR* 677TTでは食道扁平上皮癌、噴門部腺癌、胃癌、膵癌に罹患する危険がいずれについても高かった(表1)。また、葉酸摂取の不足も同様の危険率を呈しており、これらの癌腫の発生にDNAの低メチル化が関与していることを強く示唆する知見である。さらに高齢者大腸癌、microsatellite instability (MSI) 陽性大腸癌および近位大腸癌で*MTHFR* 677TTの比率が高いことを指摘する報告もある。*MTHFR*の酵素活性の低下がDNAの安定性にも影響を及ぼし、発癌に至ることを示唆する所見である。

成人の急性リンパ球性白血病 (ALL) に罹患するリスクは*MTHFR* 677TTでは677CCと比較し、1298ACと1298CCでは1298AAと比較して低下する(表1)。なお、小児についても*MTHFR* 1298AAや*MTHFR* 677TT/1298AAでALLに罹患するリスクの低下を認めるが、この差は妊娠中の葉酸の補給で消失する。胎児期の

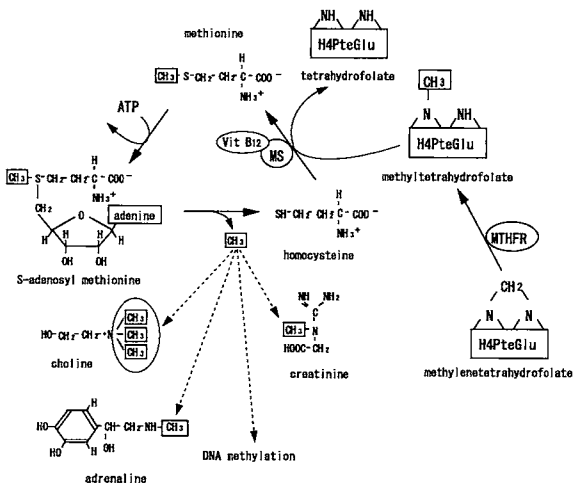


図3. 物質のメチル化系

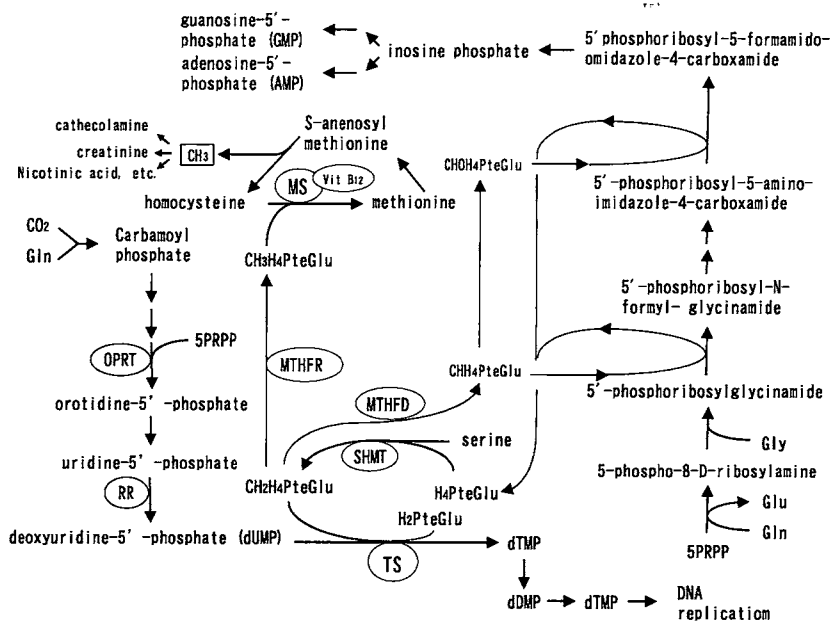


図4. 1炭素単位転移機構による密接な関連を有するピリミジンヌクレオチド合成系、プリンヌクレオチド合成系および物質のメチル化系

葉酸補給により、小児白血病のリスクに及ぼす*MTHFR*遺伝子型の影響が打ち消される現象を明確に示した報告として興味深い。

ホモシスチン尿症例の検索で、新たな*MTHFR*遺伝子の変異が数多く発見されているが、今後これら遺伝子多型、遺伝子変異の組み合わせでさまざまな疾患に罹患するリスクを個別別に判定することが可能になるであろう。

*MS*の遺伝子多型についても*MTHFR*と同様の報告がなされている。*MS*は140kDという大きな単量体蛋白で、その遺伝子座は1q42.3-43にある。*MS*活性の低下は、Hcyの蓄積と葉酸の利用障害、および物質のメチル化障害をきたす。Watkinsら⁹は、メチルコバラミン (methylcobalamin) 欠乏と*MS*活性の低下を伴うものをコバラミン欠乏症G (cobalamin deficiency G, cblG) と称することを提唱した。なお、cblGは常染色体劣性遺伝の疾患である。

*MS*遺伝子には、高Hcy血症を呈する多数の遺伝子多型、遺伝子変異が報告されている。高Hcy血症を呈する症例では、他の遺伝子変異と同様に心血管系疾患のリスクが高まる。*MS*の遺伝子多型でもっとも頻度が高いのは2756A>Gで、アスパラギン酸 (aspartic acid: Asp) がGlyに置換される。興味深いことに*MS* 2756GGでは、高Hcy血症を呈さないにも関わらず*MS* 2756AAと比較して冠動脈疾患のriskが高まる。また、*MS* 2756AG/GGの母は、ダウン症候群の児を出産する確率が上昇すると報告されている (表2)。

Kvittingenら¹⁰は、巨赤芽球症を伴わない*MS*欠損症の1例を報告した。その症例では、ホモシスチン尿や血中のHcy高値、発育遅延を含む重篤な神経症状を認めながら8歳に至るまで巨赤芽球症を認めなかった。また、*MS*活性の低下は線維芽細胞を用いたラジオアッセイで証明された。この症例は*MTHFR* 677TTであり、巨赤芽球症がみられなかった理由として葉酸のtrappingが起きなかった可能性があるとして述べられている。葉酸代謝関連酵素異常の随伴症状の中で、巨赤芽球症とそれ以外のものは発症のメカニズムが異なることを示唆する症例である。

*MS*の遺伝子型と*SHMT*の遺伝子型との組み合わせによってALLに罹患するリスクが変化すると報告がある。*SHMT1* 34761CTまたは34761TTで*MS* 2756AGである場合、*SHMT1* 34761CCかつ*MS* 2756AAと比較してALLに罹患するリスクがおよそ5分の1に低下するとされている (表1)。

*MTRR*は78kDの蛋白で、遺伝子座は5p15.2-15.3である。*MTRR*の活性が低下しても、高ホモシスチン尿症と巨赤芽球症を呈する。この場合*MS*の活性は正常であり、このタイプがコバラミン欠乏症E (cobalamin deficiency E, cblE) である。cblEもcblGと同様に常染色体劣性遺伝である。なお、*MTRR*には66A>Gの遺伝子多型があり、イソロイシン (isoleucine: Ile) がMetに置換される。この遺伝子多型は*MTRR*の活性に変化をもたらさないが、*MTRR* 66GGの母親、もしくは児で神経管欠損の頻度が高まる (表2)。なお、*MTRR* 66A>Gを含め、母親の1炭素単位転移酵素遺伝子多型がダウン症候群の児を出産する確率に関する検討は多数行われているが、未だ見解は統一されていない。報告されている国によってその結果が異なることは、食事からの葉酸摂取量が奇形児の発生に関与していることを示唆するものである。

*CBS*は63kDのタンパク質で、その遺伝子座は21p21.3である。*CBS*の遺伝子多型、遺伝子変異は多数報告されており、そのほとんどが*CBS*の活性低下を呈する。*CBS* 844ins68はその一つで

あり、急性骨髄性白血病 (acute myeloid leukemia: ALL) を伴うダウン症候群症例に高頻度にみられる (表1)。

なお、*CBS*はホモシスチン尿症の責任遺伝子であり、その臨床像については成書に詳述されている。

V. 1炭素単位転移活性の変化と病的状態発生の時空間的流れ

1炭素単位の転移によって進行する三つの代謝系は個体の恒常性の維持、種の存続に極めて重要であり、密接な関連を持つ (図4)。そのため、これに関与する酵素群には綿密な調節機構が存在する。したがって、個々の酵素の遺伝子多型は生命の維持に問題をきたさない。時間的・空間的多様性を持って合目的に展開されるこれらの調節機構の解明は、自然化学の多くの分野で重要な意義を持つであろう。

しかし、ごく短時間に劇的な形態の変化が生じる胚葉期では、このような遺伝子多型も重篤な奇形や遺伝性疾患のリスクを変化させる。また、なんら異常を認めない成人においても複数の遺伝子多型が存在したり、葉酸欠乏が長期間併存すると悪性腫瘍の発生率に変化を生じる。体細胞で無数に生じるDNA損傷を修復するプロセスに、1炭素単位転移関連酵素活性のわずかな変化が影響を及ぼすのである。それは、中間代謝産物や補因子による酵素活性調節機構の限界を示すものであり、ヒトの遺伝子が想定する寿命を超越した個体にみられる現象とも思われる。調節機構の限界を知ることができれば、人為的にそれを克服する手段が開発されるものと期待される。

おわりに

単独ではほとんど臨床的に意義を有さない1炭素単位転移関連酵素の遺伝子多型も、複数が併存すると疾病への罹患率を上昇させる。さらに解析が進めば、遺伝子多型の組み合わせから心血管系疾患や悪性腫瘍に罹患する可能性がより高いを個体を抽出することが可能になるであろう。これが実現すれば、効果的な疾病の化学予防 (chemoprevention) や効率的な検診の施行に大きく貢献する。さらに、*TS* mRNAのTRS数による翻訳活性調節機構の研究は、CpGが豊富なUTRに多数存在する繰り返し配列の意義の解明につながる可能性を有する。還元型葉酸が担体として行動する1炭素単位転移反応の研究は、臨床医学と基礎医学を結ぶ大きな架け橋といえる。

文 献

- 1) 塩沢久美子, 白川昌宏.メチル化結合ドメインによるDNAの認識機構.生化学 74: 1260-1265,2002
- 2) Omura K, Uno Y, Kawakami K, Kanehira E, Tawaraya K, Tsukayama M, Hiranuma C, Watanabe Y. Expression of thymidylate synthase in human gastric and colorectal adenocarcinomas is upregulated by p16/INK4. Hepatogastroenterology 47: 742-745, 2000
- 3) Larsson SC, Giovannucci E, Wolk A. Folate Intake, MTHFR Polymorphisms, and Risk of Esophageal, Gastric, and Pancreatic Cancer: A Meta-analysis. Gastroenterology. 131: 1271-1283, 2006
- 4) Watkins D, Rosenblatt DS. Genetic heterogeneity among patients with methylcobalamin deficiency. Definition of two complementation groups, cblE and cblG. J Clin Invest 81: 1690-1694, 1988
- 5) Kvittingen EA, Spangen S, Lindemans J, Fowler B. Methionine synthase deficiency without megaloblastic anaemia. Eur J Pediatr 156: 925-930, 1997