

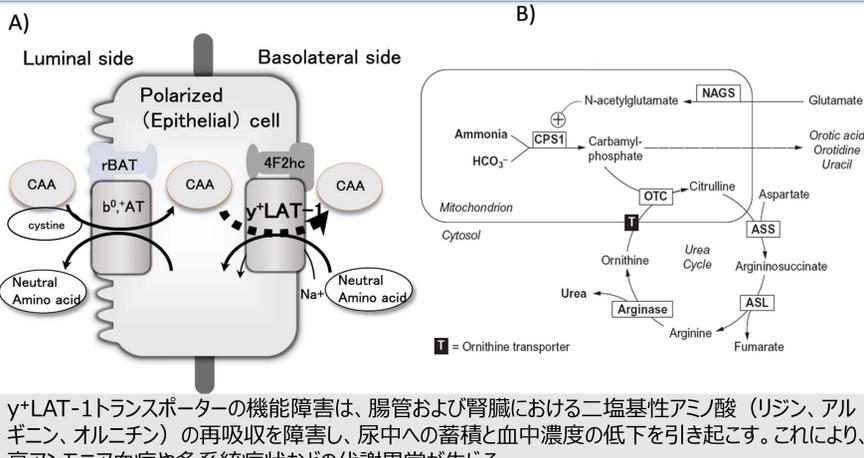


○王 旭陽¹, 張 春花¹, 阮 宗海¹, 金 明姫¹, 趙 寧², 張 艶竹², 李 鳳雲²
1ミルスインターナショナル
2ミルス北京医学検査所

背景

LPIの障害部位

- リジン尿性蛋白不耐症 (Lysine Protein Intolerance, LPI) は、SLC7A7 遺伝子がコードするγ+L型アミノ酸トランスポーター1 (γ+LAT1) の欠損により、リジン、アルギニン、オルニチンなどの二塩基性アミノ酸の腸管吸収および腎尿細管再吸収が障害され、高アンモニア血症や多系統症状を引き起こす疾患である。重症例では、成長障害、骨粗鬆症、肺疾患、腎障害が現れることが報告されている。
- LPIの遺伝は常染色体劣性であり、SLC7A7遺伝子は7番染色体長腕 (7q31.3) に位置する。これまでにSLC7A7遺伝子には100以上の病理性変異が特定されており、近年の本邦患者数は30~40人と推定される。
- 従来、臨床所見および尿中・血漿中のアミノ酸濃度異常に基づく生化学検査と遺伝子解析による診断が一般的であったが、今回、尿中ウラシル、オロト酸、リジンに注目し、遺伝子検査でSLC7A7遺伝子変異が確認されたLPI症例10例に対しメタボローム解析を行い、LPIの特異的な代謝病態を報告する。



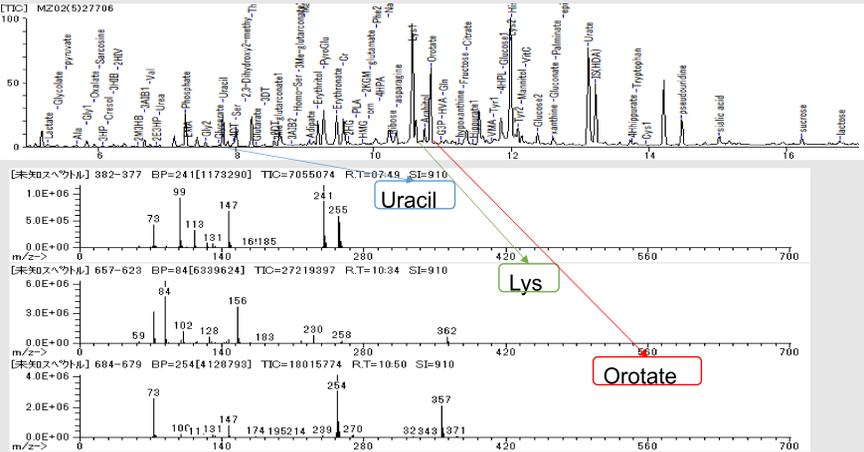
γ+LAT-1トランスポーターの機能障害は、腸管および腎臓における二塩基性アミノ酸 (リジン、アルギニン、オルニチン) の再吸収を障害し、尿中への蓄積と血中濃度の低下を引き起こす。これにより、高アンモニア血症や多系統症状などの代謝異常が生じる。

症例と方法

ウラシル、リジン、オロト酸のTICおよびマススペクトル

【症例】: 中国人8名、日本人2名、計10名; 男4名、女6名; 年齢: 3カ月~11歳

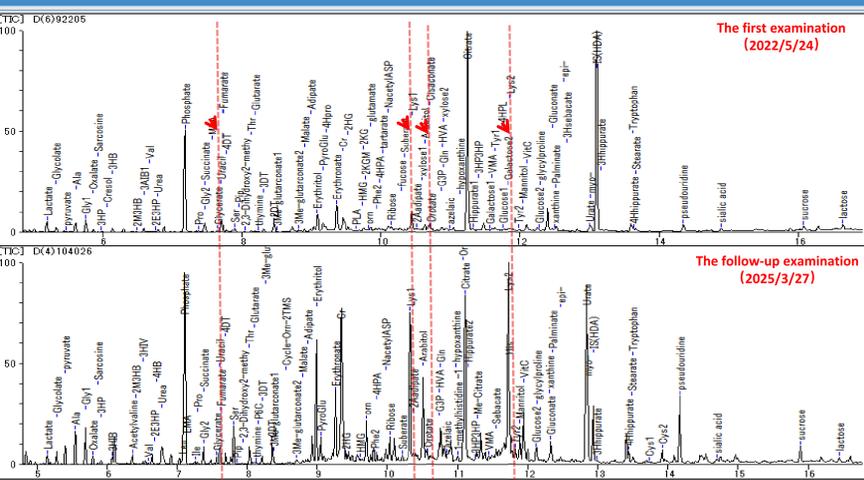
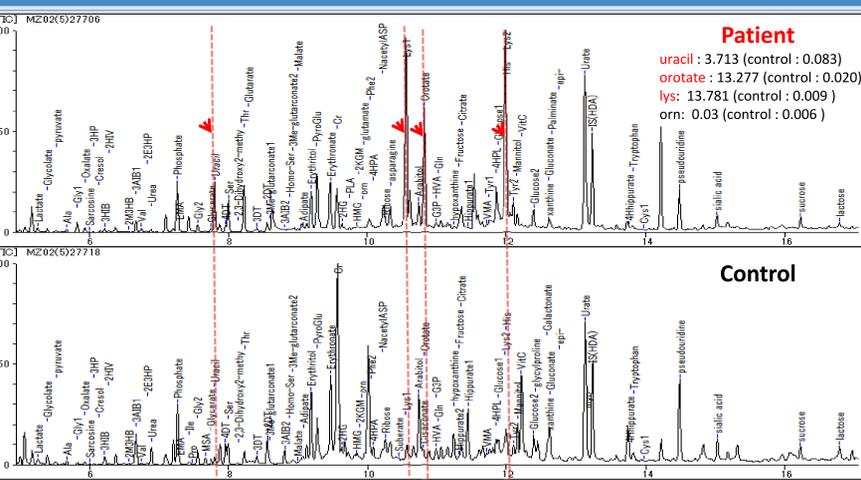
Case	Analysis No.	Nationality	Sex	Age	Reported Date	Clinical Information
1	MZ96-00003	Chinese	Male	0Y3M1D	2024/12/10	Two episodes of pneumonia in the neonatal period, abnormal liver function, anemia, elevated blood citrulline (Cit) and C3DC
2	D86253	Chinese	Male	0Y4M13D	2020/12/7	Feeding difficulties, liver dysfunction, hepatomegaly, respiratory distress, sepsis, growth failure, recurrent vomiting, and yellowish hair
3(1)	D92205	Chinese	Male	0Y10M0D	2022/5/24	
3(2)	D104026	Chinese	Male	3Y8M14D	2025/3/17	High blood ammonia with normal liver function
4	Hoka2199-2023	Japanese	Male	2Y10M	2023/6/13	Hyperammonemia with suspected urea cycle disorder
5	Hoka2210-2023	Japanese	Male	1Y	2023/7/5	Hyperammonemia, hepatomegaly, developmental delay, and low blood arginine (Arg)
6	MZ02-27706	Chinese	Female	1Y5M26D	2022/7/6	Fever, cough, purpura, liver dysfunction, vasculitis, skin abnormalities, and clinically suspected autoimmune disease
7	MZ02-27843	Chinese	Female	3Y10M13D	2022/7/19	Clinically suspected autoimmune disease
8	MZ01-20431	Chinese	Female	8Y7M9D	2019/5/16	Growth retardation, abnormal liver function, hepatomegaly, splenomegaly, renal dysfunction, hyperammonemia, and immune
9	MZ01-52029	Chinese	Female	11Y3M21D	2025/3/24	Connective tissue disease
10	MZ01-52269	Chinese	Female	11Y2M13D	2025/4/16	Interstitial lung disease



- 【方法】:
- 尿検体は既報ウラゼー処理法で処理した後、GC/MS分析 (JEOL-JMS-K9) を行った。
 - 濾紙血検体はタンデムマス分析 (SHIMADZU LCMS-8050CL) による血中アミノ酸を分析した。
 - 当施設代謝異常症解析プログラムによるデータ解析と病態解析を行った。

典型的なLPI患者と健常者の尿TICクロマトグラム比較

LPI患者治療経過による尿TICクロマトグラムの変化



10症例遺伝子解析結果

Case	Analysis No.	Gene	Nucleotide/Amino Acid Changes	Homozygosis/heterozygosis	ACMG Variant Classification
1	MZ96-00003	SLC7A7	c.1357_1370del/ c.1417C>T	heterozygous	LP/LP
2	D86253	SLC7A7	del/c.724T>C	heterozygous	LP/VUS
3(1)	D92205	SLC7A7	c.235 G>A/ c.625+1G>A	heterozygous	LP/LP
3(2)	D104026	SLC7A7	c.235 G>A/ c.625+1G>A	heterozygous	LP/LP
4	Hoka2199-2023	SLC7A7	N.D.	N.D.	Pathogenic
5	Hoka2210-2023	SLC7A7	N.D.	N.D.	Pathogenic
6	MZ02-27706	SLC7A7	c.625+1G>A(splicing)	homozygous	Pathogenic
7	MZ02-27843	SLC7A7	c.625+1G>A(splicing)	homozygous	Pathogenic
8	MZ01-20431	SLC7A7	N.D.	heterozygous	N.D.
9	MZ01-52029	SLC7A7	N.D.	N.D.	P/VUS
10	MZ01-52269	SLC7A7	N.D.	homozygous	N.D.

- 全症例中4例 (Case 4, 5, 6, 7) は病理性変異
 - 全症例中2例 (Case 1, 3) はおそらく病理性 (likely pathogenic)
 - 全症例中2例 (Case 2, 9) は意義不明変異 (VUS)
- *N.D.: no data

10症例のメタボロミクス結果

Case	Analysis No.	Urine result (GC/MS)				Blood AA result (LC/MS/MS)
		Uracil	Orotate	Lys	Orn	AA
1	MZ96-00003	↑	↑	↑↑	↑↑	Cit高値
2	D86253	↑↑	↑↑↑	↑	N	Arg低値
3(1)	D92205	↑↑	N	↑↑	↑	N.A
3(2)	D104026	N	↑	↑↑	↑↑	Gly高値
4	Hoka2199-2023	↑	↑↑↑	↑↑	N	Arg低値
5	Hoka2210-2023	↑↑	↑↑↑	↑↑	N	Arg低値
6	MZ02-27706	↑↑	↑↑↑	↑↑↑	N	Arg低値
7	MZ02-27843	↑	↑	↑↑	N	Arg低値
8	MZ01-20431	↑↑	↑↑	↑	N	Arg低値
9	MZ01-52029	↑	N	↑↑	↑	Ala,Pro高値
10	MZ01-52269	N	↑↑	↑↑	↑	Arg低値

- 全症例の尿中リジンの著明な増加に対し、ウラシルおよびオロト酸はそれぞれ2例を除き上昇、オルニチンは4例で上昇が確認された。
- 全症例中7例で血中アルギニン濃度低下が認められた。
- 遺伝子検査結果と合わせ、10例すべてをLPIと確定診断した。

↑↑↑: > 50 times of control value, ↑↑: > 5 times of control value, ↑: > control value, N: ≤ control value (normal), N.A: not analyzed

考察

- LPI患者10名のうち7名尿中リジン、ウラシルとオロト酸の異常上昇は確認できたが、3名はウラシルあるいはオロト酸の異常は認められなかった。リジンはいずれの症例の異常上昇は確認されたため、LPIの化学診断には、尿中リジン、ウラシル、オロト酸および血中アミノ酸の複数の指標を同時に参考する必要がある。
- 尿中および血中代謝マーカーの同時モニタリングはLPIの早期発見に有用であるが、LPIの代謝プロファイルは治療関与並びにサンプリングタイミングによる複雑な多様性を呈しているため、尿素サイクル異常症やピリミジン代謝異常およびシスチン尿症等との鑑別診断を慎重に行う必要がある。
- メタボローム解析は遺伝子検査より結果を迅速に得られるため、高アンモニア血症の早期病因診断および治療に貢献することが期待される。また、遺伝子検査から得られるバリエーションの病理性評価においても有効な手段として活用し得る。