

3. 各論【低尿酸血症】

4) ホスホリボシルピロリン酸 (PRPP)
合成酵素欠損症

Phosphoribosyl pyrophosphate synthase deficiency

日本医科大学大学院医科学研究科医学専攻腎臓内科学分野

Daisuke Miyamoto 宮本 大資

東京大学大学院農学生命科学研究科

Ken Okamoto 岡本 研

Key Words

ホスホリボシルピロリン酸, PRPP合成酵素, プリン合成, *de novo*合成, 高尿酸血症

Summary

ホスホリボシルピロリン酸(PRPP)は、プリンおよびピリミジンヌクレオチド、NADおよびNADP、ヒスチジンおよびトリプトファン合成に必要な代謝の重要な中間体である。この酵素はプリン*de novo*合成経路において、PRPPの合成を行う。PRPP合成酵素は、PRS-I、PRS-II、PRS-1L1という3つのアイソフォームから成り、それらは、*PRPS1*、*PRPS2*、*PRPS1L1*の遺伝子にそれぞれコードされている。*PRPS1*の遺伝子変異によって、PRS活性が亢進すればPRS-I亢進症を呈し、PRS活性が低下すれば、その活性の低下の重症度に応じて、Arts症候群、Charcot-Marie-Tooth病(CMTX5)、X連鎖性知覚神経性難聴(DFN2)を呈することが知られている。これらのPRS活性異常に伴う症例は稀少疾患であり、臨床所見や遺伝子変異がそれぞれ症例報告されている。臨床所見のメカニズムはまだ解明されていない点が多いが、その神経学的症状や造血系の異常については一部、病態が解明されつつある。また、Arts症候群については、S-adenosylmethionineによる治療が検討されており、その機序や効果が報告されている。

1 機序と臨床像

PRPP(ホスホリボシルピロリン酸)は、プリンおよびピリミジンヌクレオチド、NADおよびNADP、ヒスチジンおよびトリプトファン合成に必要な代謝の重要な中間体である。PRPP合成酵素(PRS)は、プリン*de novo*合成経路に存在し(図1)、ATPの β 、 γ -ジホスホリル部分をリボース5リン酸(R5P)のC1-ヒドロキシ基に転移することにより、PRPPの合成を行う¹⁾。この酵素は、PRS-I、PRS-II、PRS-1L1という3つのアイソフォームから成り、それらは、*PRPS1*、*PRPS2*、*PRPS1L1*の遺伝子にそれぞれコードされている。*PRPS1*と*PRPS2*はX染色体の両腕に座位している(*PRPS1*; Xq22.3、*PRPS2*; Xp22.2)。*PRPS1*の遺伝子によって、PRS活性が亢進すればPRS-I亢進症を呈し、PRS活性が低下すれば、Arts症候群、Charcot-Marie-Tooth病(CMTX5)、X連鎖性知覚神経性難聴(DFN2)を呈することが知られている。