

B-49

PTS Gene Mutations in Chinese 6-Pyruvoyl-tetrahydropterin Synthase Deficient Hyperphenylalaninemia and The Founder Effect of 155A>G, 259C>T, 286G>A Mutations in Chinese, Japanese and Korean populations

OTze-Tze Liu¹, Yen-Hui Chiu², Ying-Chen Chang³, Szu-Hui Chiang³, Sheu-Jen Wu³, Wei-MinYu⁴, Yan-Ling Yang⁵, Jun Ye⁶, Yoshiyuki Okano⁷, Dong-Hwan Lee⁸, Kyuchul Choeh⁹, Kwang-Jen Hsiao^{1,2,3}

¹Genome Res. Center, ²Inst. of Genetics, Natl. Yang-Ming Univ., Taiwan

³Dept. of Med. Res. & Edu., Taipei Veterans General Hospt., Taipei, Taiwan;

⁴Dept. of Med. Genetics, China-Japan Friendship Institute of Clinical Medical Sciences;

⁵Dept. of Pediatr., First Hospital of PekingUniversity, Beijing;

⁶Dept. of Pediatric Endocrinology and Genetic Metabolism, Xin Hua Hospital, Shanghai Second Medical Univ., Shanghai; China;

⁷Dept. of Pediatr., Osaka City Univ. Graduate School of Med, Osaka, Japan;

⁸Dept. of Pediatr., Soon Chun Hyang Univ., Seoul; ⁹Dept. of Pediatr., Eulji Medical College, Teajon, Korea.

Hyperphenylalaninemia (HPA) is the most common disorder of amino acid metabolism caused by deficiency of phenylalanine hydroxylase (PAH) or tetrahydrobiopterin (BH₄), the essential cofactor of aromatic amino acid hydroxylases. 6-Pyruvoyl-tetrahydropterin synthase (PTPS) deficiency (MIM 261640) is a major cause of tetrahydrobiopterin (BH₄) deficient hyperphenylalaninemia (HPA). About one third of southern Chinese HPA are caused by BH₄ deficiency and this frequency is more prevalent than that of Caucasian HPA population (1.5-2% of HPA). PTPS-deficiency was found to account for approximate 86% of BH₄-deficient HPA in the Chinese population.

Fifteen missense (73C>G, 120T>G, 155A>G, 166G>A, 200C>T, 209T>A, 226C>T, 259C>T, 272A>G, 276T>A, 286G>A, 317C>T, 331G>A, 379C>T, 430G>C), two splicing (IVS1-291A>G, IVS3+1G>A) and 2 deletion mutations (116-119delTGTT, 169-171delGTG) on the *PTS* gene were identified in 62 unrelated PTPS-deficient Chinese families. Among these, the 155A>G, 259C>T and 286G>A mutations account for about 76% of the mutant alleles. The 155A>G and 286G>A mutations were found to be the common mutations in southern and northern Chinese, respectively, while the 259C>T mutation was common in both southern and northern Chinese. The 155A>G, 259C>T and 286G>A mutant alleles were linked to the 178bp, 196bp and 192bp alleles of a short tandem repeat marker D11S1347, respectively, and suggested founder effect of these three mutations in Chinese PTPS-deficiency.

In this study, the D11S1347 marker was also analyzed for the Japanese PTPS-deficient patients with 243G>A, 259C>T and 286G>A mutations to investigate the founder effect of these mutations. The results shown that the 243G>A mutant alleles with Okinawa origin were all linked to the 198 bp allele of D11S1347. The Japanese 259C>T mutant alleles were all linked to the same 196 bp allele of D11S1347 found in the Chinese 259C>T mutant alleles. Five missense mutations (68C>C, 155A>G, 259C>T, 272A>G, 347A>G) and one splicing (IVS1-291A>G) were identified in 4 Korean PTPS-deficient patients, among which 68C>A was a novel mutation found in the *PTS* gene. The Korean 272A>G, 259C>T and IVS1-291A>G mutant alleles were linked to the 194 bp, 196 bp and 198 bp alleles of D11S1347, respectively. Three out of the five IVS1-291A>G mutant alleles in Chinese patients were linked to the 198 bp allele of D11S1347 and the two 272A>G mutant alleles in Chinese patients were all linked to the D11S1347 194 bp alleles. These data suggested that the 272A>G, 259C>T and IVS1-291A>G mutations identified in Chinese, Japanese and Korean PTPS-deficient HPA might have founder effect.

SLC25A13 遺伝子変異 12 種に対する頻度検索

Population analysis of 12 mutations found in SLC25A13 gene

○魯 耀邦¹、小林 圭子¹、牛飼 美晴¹、田畑 文子¹、李 孟賢¹、佐伯 武頼¹、岡野 善行²、Hsiao Kwang-Jen³、Yang Yanling⁴

¹鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 分子病態生化学、²大阪市立大学大学院医学研究科 発達小児医学、

³国立 Yang-Ming 大学 ゲノム研究センター、⁴北京大学第一医院 小児科

[はじめに] Mitochondrial Ca²⁺-stimulated aspartate glutamate carrier である citrin をコードする SLC25A13 の異常は、成人発症 II 型シトルリン血症 (CTLN2) だけでなく、新生児期に胆汁うっ滞性新生児肝炎 (NICCD) を引き起こす。NICCD 症状は生後 1 歳までに消失し、適応・代償作用などにより見かけ上健康な時期 (10 数年～数 10 年) を過ごし、代償機構の破綻などが生じた場合、重篤な CTLN2 を発症する。日本人と同じ変異を中国人とベトナム人症例に、異なる変異をパレスチナ人とユダヤ人症例に見だし、citrin 欠損症が日本特有の疾患でないことを明らかにしてきた。昨年の本大会では、SLC25A13 変異 9 種の検索から、保因者が東アジアにおいて多型と考えられるほど高頻度 (日本: 1/70、韓国: 1/50、中国: 1/78、台湾: 1/130) に存在する結果を報告した。今回、さらに変異の種類と検体数を増やして、東アジア諸国における頻度検索を行い、変異分布と保因者頻度に地域差があることを見いだしたので報告する。

[方法] 9 種の変異 (I: 851del4, II: IVS11-1G>A, III: 1638ins23, IV: S225X, V: IVS13-1G>A, VI: 1800ins1, VII: R605X, VIII: E601X, IX: E601K) は主に GeneScan/SNaPshot 法によって、3 種の変異 (X: IVS6+5G>A, XI: R184X, XII: IVS6+1G>C) は PCR/RFLP 法を用いて検索した。解析に用いたゲノム DNA は、以前からのサンプルに加えて、今回、中国ならびに台湾において匿名化された乾燥濾紙血から常法に従って抽出した。本研究は、鹿児島大学医学部倫理委員会の承認を受けて行っている。

[結果と考察] 解析したサンプルは、1372 人 (日本)、1008 人 (中国)、1392 人 (台湾)、201 人 (韓国) である。すでに報告したように、日本において見つかった保因者 (頻度: 1/69) は、I (4 人)、II (9 人)、III (1 人)、IV (5 人)、V (1 人) であり、韓国での保因者 (頻度: 1/50) は、I (2 人)、II (1 人)、VII (1 人) である。今回、中国において、I (10 人)、X (2 人)、XI (1 人) を持つ保因者を見だし、その頻度は 1/78 という結果が得られた。台湾では、I (11 人)、III (1 人)、X (8 人) の保因者を認め、その頻度は 1/70 であった。変異 I は、以前報告したように、東アジアすべてに認められた。変異 X は、日本 (Tazawa et al.) と台湾 (Hwu et al.) の NICCD 症例で同定したものであるが、台湾と中国に多くの保因者が検出されたことは興味ある知見である。今回用いた 12 種の変異で、citrin 欠損症のすべては診断できないので、保因者頻度の検索においても、さらなる検討が必要であろうと考える。

[参考文献] 1) Kobayashi et al. Nat Genet 22: 159-63, 1999; 2) Yasuda et al. Hum Genet 107: 537-45, 2000; 3) Yamaguchi et al. Hum Mutat 19: 122-30, 2002; 4) Saheki & Kobayashi, J Hum Genet 47: 333-41, 2002; 5) Ben-Shalom et al. Mol Genet Metab 77: 202-8, 2002