

アジアで見出した魚臭症候群患者のトリメチルアミン代謝の変動要因

山崎浩史，藤枝正輝，富樫正浩，Pailin Ujjin,¹ 中山佳都夫，齋藤鉄也，鎌滝哲也

北海道大学大学院薬学研究科代謝分析学分野，¹Chulalongkorn 大

FACTORS OF MODULATION OF TRIMETHYLAMINE METABOLISM AND ITS URINARY EXCRETION IN ASIAN TRIMETHYLAMINURIA (FISH-ODOR SYNDROME) SUBJECTS

Hiroshi YAMAZAKI, Masaki FUJIEDA, Masahiro TOGASHI, Pailin UJJIN,¹ Katsuo NAKAYAMA, Tetsuya SAITO, and Tetsuya KAMATAKI

Laboratory of Drug Metabolism, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Hokkaido University, Sapporo 060-0812, Japan and ¹Chulalongkorn University, Bangkok, Thailand

【目的】トリメチルアミン (TMA) は、魚介類に含まれているだけでなく、幅広い食品に含まれるコリン、カルニチンおよびレシチンから主に腸内細菌によって生体内で生成される。通常この TMA は、肝において臭いの少ない TMA *N*-oxide (TMAO) に大部分が変換され、主に尿に排泄される。肝の主要変換酵素であるフラビン含有モノオキシゲナーゼ (FMO3) の遺伝的多型に伴う機能低下によって、未変化体 TMA が尿、汗および呼気などに排泄され、不快な体臭を引き起こす。この症状を魚臭症候群もしくは TMA 尿症と称するが、TMA の *N*-酸化活性が低下する事に起因していると考えられている。魚臭症候群 (TMA 尿症) に関する欧米での広範な研究の結果、本疾患罹患患者では尿、汗および呼気に多量の TMA が排泄される。それに対し、アジアでの TMA 尿症の報告例はほとんどない。また、日本人においては本疾患患者の存在さえ知られていない。

フラビン含有モノオキシゲナーゼ (FMO) は広い基質特異性を持ち、多くの含窒素化合物などの酸化反応を触媒する。FMO には FMO1 ~ FMO6 の 6 種が存在するが、中でも FMO3 は成人肝における主分子種であると考えられている。近年、欧米において *FMO3* 遺伝子の変異が魚臭症候群 (TMA 尿症) の原因の一つであることが示され

ている。そこで、本疾患の原因となりうる *FMO3* のアジア人における遺伝子多型を調べ、さらに当面の症状の軽減法の確立を目的とし、タイ人と日本人における尿中の TMA 排泄を測定し、食品成分の TMA 排泄に及ぼす影響を調べた。

【方法】タイ人被験者のうち、男性 1 名は呼気の臭気の判定から医師によって、TMA 尿症と診断された¹⁾。日本人は、自己申告によって、TMA 尿症が疑われる被験者と健常対照群を用いた。抹消血よりゲノムを調製して *FMO3* 遺伝子多型を調べた。尿中の総 TMA と TMAO を GC-FID を用いて測定し、TMA 代謝効率 (metabolic capacity) を TMAO/(TMA+TMAO) として算出した。

【結果および考察】

タイ人魚臭症候群患者は、*FMO3* の TMA *N*-酸化反応の *V*_{max}/*K*_m を低下させる新規遺伝子変異 (G265A) のヘテロ接合体であった¹⁾。日本人が

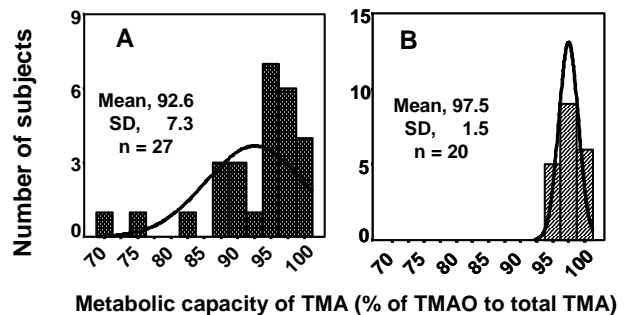


Fig. 1. Frequency distribution of Japanese volunteers that suffered from self-reported malodor (A) and control subjects (B).

ら新規な C613T を引き起こす遺伝子変異を検出した²⁾。

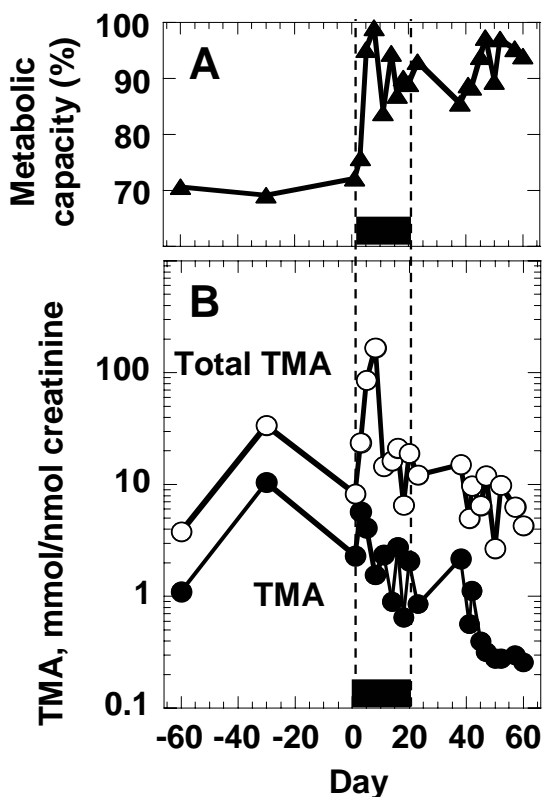


Fig. 2. Decrease of urinary TMA concentration and subsequent increase of metabolic capacity by copper chlorophyllin. Bars indicate the periods of copper chlorophyllin treatment.

タイ人 6 名および日本人健康人 20 名の TMA の代謝効率は 95%以上であった。一方、魚臭症候群と診断されたタイ人男性の TMA 代謝効率は 91%であった¹⁾。日本人尿の解析から、代謝効率が 70-90%を示し、魚臭症候群が疑われる 7 人を見出した (Fig. 1)。日本人被験者で、経口摂取した活性炭や銅クロロフィリンが TMA 代謝効率を改善させることも見出した。Fig. 2 に示すように、銅クロロフィリンを経口摂取した際の尿中 TMA 濃度と、TMA 総量 (TMA + TMAO) の経時変化を調べた結果、銅クロロフィリンが投与期間終了後も TMA 濃度を低下させ、TMA 代謝効率の改善に有効であることが明らかとなった³⁾。

自己申告による TMA 尿症が疑われる日本人被験者の血液検査の結果、乳酸脱水素酵素と TMA 代謝効率との間に逆相関関係が認められた。肝障害の改善にともなって、トリメチルアミン代謝が改善されるかは、今後の課題である。

以上の結果から、アジア、特に日本において、青年期から発症する魚臭症候群は、*FMO3* 新規遺伝子多型、食事の影響および肝機能障害など、複合した原因による可能性が示唆された。

【ABSTRACT】 Trimethylaminuria, is a rare metabolic disorder characterized by the excretion of abnormal amounts of dietary-derived trimethylamine (TMA) that bestows a strong, foul body odor. A novel mutation, a single-base substitution from G to A at the position of 265 (G265A), was identified in a Thai patient. Two novel single nucleotide polymorphisms (SNPs) (21246 T>A and 21265 C>T) causing amino acid substitutions (Asp¹⁹⁸Glu and Arg²⁰⁵Cys in exon 5), respectively, in Japanese. The Asp¹⁹⁸Glu allele also presented together with known SNPs (20852 C>T in exon4, 20960_20962 CTT deletion, 21115 G>A in intron 4, and 21243_21244 TG deletion in exon 5) in the same allele of the *FMO3* gene to form a novel haplotype. We also identified 7 Japanese patients who showed a low metabolic capacity to convert TMA to its odorless metabolite TMA *N*-oxide (TMAO). Administration of diet-stuff charcoal or copper chlorophyllin reduced urinary free TMA concentrations and increased the metabolic capacity under normal dietary conditions. The results suggest that daily intake of copper chlorophyllin and to a less extent, activated charcoal was of great use to improve the quality of life of the patients by enhancement of the metabolic capacity of TMA.

【REFERENCE】 1) Kubota *et al.*, *Drug Metab.Pharmacokinet.*17: 207-213, 2002. 2) Fujieda *et al.*, *Drug Metab.Pharmacokinet.*, 18: 333-335, 2003.. 3) Yamazaki *et al.*, *Life Sciences*, in press.