

血清コリンエステラーゼ欠損症

Serum Cholinesterase deficiency

石川 仁子 Jinko Ishikawa

浜松医科大学医学部附属病院 検査部 主任臨床検査技師
Clinical Laboratory, University Hospital, Hamamatsu University School of Medicine (Chief Medical Technologist)

前川 真人 Masato Maekawa

浜松医科大学医学部 臨床検査医学 教授
Department of Laboratory Medicine, Hamamatsu University School of Medicine (Professor)

キーワード ... コリンエステラーゼ、遺伝性変異、薬理遺伝病、肝機能検査

01 コリンエステラーゼとは

コリンエステラーゼは、コリンエステルをコリンと有機酸に加水分解する酵素の総称であり、大別すると2種類が存在する(表1)。一つは、神経・筋刺激伝達に関与するアセチルコリンエステラーゼ(AChE)であり、神経組織のアセチルコリン受容体、赤血球膜などに局在し、アセチルコリンを特異的に分解する。もう一つは、種々のアシルコリンに作用するアシルコリンエステラーゼ(BChE;ブチリルコリンエステラーゼ、血清コリンエステラーゼ)である。日常臨床検査で測定されているのは后者であり、通常ChEと略しているが、本稿ではAChEと明確に鑑別するために、BChEと記載する。BChEは肝細胞で合成されるため、肝臓での

蛋白質の合成能をみる肝機能検査として用いられている。

これら2つのコリンエステラーゼは、別々の遺伝子から産生される。AChEについてはACHE遺伝子が7.4 kbの大きさに染色体7q22.1に座位し、BChEは、BCHE遺伝子が65 kbの大きさに染色体3q26.1に座位している。

02 BChEの生理的意義

AChEが基質や役割が明確であるのに対し、BChEの基質特異性はブロードで、神経伝達物質であるアセチルコリンだけでなく、その類似物質や種々のアシルコリン(脂肪酸コリンエステル、

表1 2種のコリンエステラーゼの特徴・性状の対比

	ブチリルコリンエステラーゼ Butyrylcholinesterase (BChE)	アセチルコリンエステラーゼ Acetylcholinesterase (AChE)
別名	偽性コリンエステラーゼ 血清コリンエステラーゼ	真性コリンエステラーゼ
EC番号	3.1.1.8	3.1.1.7
系統名	acylcholine acyl-hydrolase	acetylcholine hydrolase
臓器分布	肝、血清	神経組織、筋、赤血球
機能	解毒機能(サクシニルコリン、ミバクリウムなど薬剤の分解)AChEの保護、ほか	神経・筋刺激伝達 (コリン作動性神経の神経伝達物質アセチルコリンを分解)
分子量	モノマーは約85000。血清中は95%が水溶性4量体で約34万	モノマーは約7万。血清中は50%が4量体で残りが2量体かモノマー。
至適pH	8.0 ~ 8.5	7.5 ~ 8.0
基質特異性		
アセチルコリン	++	+++
ベンゾイルコリン	+++	±
ブチリルコリン	+++	±
有機リン剤による阻害	+	+
遺伝子座位	BCHE 染色体3番長腕	ACHE 染色体7番長腕

芳香族コリンエステル、麻酔剤のプロカインアミドなど)の代謝にも関わっている。すなわち本命の基質ははっきりしておらず、その存在意義についてもはっきりわかっていない。想定されている機能としては、多くの生体内のアシルコリンを分解する役割、薬物・毒物の代謝、AChEを神経シナプスで過剰な有機リン系の神経作動物質から守るなどの役割が考えられている¹⁾。

1) 麻酔薬の分解・代謝

麻酔導入時に使用する筋弛緩剤、脱分極性の神経筋ブロックであるサクシニルコリンや、速効性の非脱分極性神経筋ブロックであるミバクリウムを迅速に代謝する。従って、BChEがなければ、それらのコリンエステル薬剤を効率よく代謝できないため、無呼吸状態が遷延することになる。これは、筋弛緩剤を使用し始めた時から知られている*BCHE*の遺伝性変異によって発生したため、手術前には必ずBChE活性を測定し、その活性に応じた薬剤量を投与することが重要とされてきた²⁾。サクシニルコリンが血中に注入されると、正常ではその90%は1分以内にBChEによって代謝され、残りの10%が神経筋接合部内で作用する。BChE活性が低ければ代謝されずに残存するサクシニルコリンが長時間働くわけである。これは、肝疾患など二次性の原因でBChE活性が低下している場合でも、神経筋のブロックは1時間足らず続くと言われる。そして、遺伝的な欠損、特に*atypical gene* (非定型遺伝子)を有する場合はブロックが長時間継続し、無呼吸状態が8時間にも達すると言われる。一方、BChE活性が高ければ分解速度が速くなるため、薬剤量を増やさないと期待した作用が得られないことになる。

2) アルツハイマー病(AD)治療との関係

ADの治療薬として、コリンエステラーゼ阻害剤が使用されるが、これはADの主な原因として神経組織におけるアセチルコリンの合成低下が考えられているため、従ってAChEを阻害することでアセチルコリンの濃度を高め、神経細胞の機能を高めるものである³⁾。ガラタミン(レミニール[®])やドネペジル(アリセプト[®])はAChEの阻害剤であるが、リバスチグミン(イクセロン[®]、リバスタッチ[®])はAChEとBChEの両方に作用する阻害剤である。選択的なBChE阻害薬はアセチルコリンを増加させ、 β アミロイドの産生を抑制する作用が報告されたため、BChE阻害薬の有効性も期待され、次世代の薬剤の開発、試験が進行中である。

3) 肥満・インスリン耐性・ダイエットとの関係

グレリンは食欲を刺激し、肥満とインスリン耐性を促進するホルモンであるが、血漿中のグレリンがBChEによって制御され、摂食と体重増加に強い作用を有することがわかってきた。たとえば、ダイエット後の過食はリバウンド現象として望ましくない転帰を引き起こす。これはカロリー不足に反応してアシルグレリンが血中に増加することで生じているものと考えられている。そこで、アシルグレリンを加水分解する酵素である*BCHE*遺伝子をダイエット誘導性肥満マウスに導入したところ、*BCHE*の発現亢進に伴い、血中のアシルグレリン濃度は低下し、カロリー制限によ

るグレリンの作用を抑制し、食物摂取と体重、グルコース代謝の恒常性を正常化することがわかった。以上から、ヒトの肥満でも、カロリー制限とBChEの調整によって体重と生体内代謝の正常化が期待される⁴⁾。

03

BChEの臨床検査としての測定意義、臨床的意義(表2)

表2 血清BChE活性の上昇・低下の原因

機序	活性低下	活性上昇
遺伝性	遺伝子変異・多型(産生低下、活性性状の変化)	遺伝子変異・多型(産生亢進、活性性状の変化)
二次性	肝疾患(特に肝硬変)、心筋梗塞、感染症、悪性腫瘍、尿毒症、低栄養、ほか	ネフローゼ症候群、過栄養性脂肪肝、ほか
医原性外来性	有機リン剤(農薬、殺虫剤など)の中毒(自殺、事故、冷凍餃子) サリン中毒(テロ;1995年の地下鉄サリン事件) コリン作動薬(ネオスチグミン、ジスチグミンなど); 重症筋無力症や排尿障害の治療薬として処方される; 特に関与性クラーゼ時にChE(低下) 抗がん剤、放射線治療	ハプトグロビン製剤

1) 低下の原因

① 肝臓での合成能低下

BChEは肝臓で作られその血中半減期がアルブミンより短く(BChEは10日、アルブミンは20日)、また活性で測定できるため、蛋白合成能の鋭敏な指標として肝機能検査に応用されている。肝硬変など合成能が低下する慢性肝疾患で進行度とともに低下する。すなわち、重篤であるほどBChE低下が強い。

他に、栄養不良によるアミノ酸などの材料不足、代謝亢進などによると考えられる慢性感染症、心筋梗塞、腎不全、がんなどの各種疾患でも活性が低下する。がんにおいては、進行がんで低下の程度は強く、胃・腎・上部尿路・前立腺・膀胱・子宮頸部・頭頸部などのがんでは予後不良や治療に対する反応性とも関連しており、予後予測マーカーとしての意義も報告されている⁵⁾。

② 有機リン中毒(農薬中毒)、抗コリンエステラーゼ阻害薬

有機リン中毒は命に関わる症例であり、低BChE血症を呈する極めて重要な要因である。自殺を目的とした農薬の服用、農薬散布中の事故などがある。サリンやVXは農薬を化学兵器に改変した有機リン剤で、地下鉄サリン事件の被害者は激的な有機リン中毒に陥った。

神経接合部で放出されたアセチルコリンは、AChEの作用でコリンと酢酸に速やかに分解・代謝される。有機リン剤はAChEを阻害することでアセチルコリンが分解されなくなり、痙攣、唾液過多、瞳孔の収縮などの症状が出現し、重篤な場合は死に至る。有機リン剤はBChE活性も阻害するため、血清ChE活性を指標とすることで薬物中毒の重篤度を間接的にみることができわけである。

コリンエステラーゼ阻害剤が治療薬として適用となるのは、重

症筋無力症、排尿障害である。また、アルツハイマー病などの認知症でも使用されるため、軽度のBChE活性低下の原因となることがある。

③ 遺伝的な欠損症

BChEの遺伝性変異による低値、遺伝性低BChE血症は、日常生活で問題はないと言われているが、薬理遺伝病であるため、薬物代謝などで不都合な状況を招く可能性はある。臨床検査データでは、他の検査項目に異常はなくBChE活性のみ低値を示すことが少なくない。詳細は後述する。

2) 上昇の原因

BChE活性は低下した場合の臨床的意義が重視され上昇時はほとんど着目されないが、上昇する原因には以下のものがあげられる。なお、BChE活性の個体間変動は大きく基準範囲は広いものの、個体内変動は小さいため、個人の健常値を基準にデータを見ていれば、病態による上昇や先天性高ChE血症がわかる。
 ・ネフローゼ症候群: 蛋白の体外喪失に伴い(BChEは分子量約34万と大きいため容易に喪失しない)、肝臓での蛋白合成亢進などによりBChE高値を示す。
 ・過栄養性脂肪肝: 基準範囲上限を若干上回る程度のものが多い。

表3 活性低下を引き起こす原因と考えられるBChE遺伝子変異

エクソン	コドン*	名称**	塩基置換	アミノ酸置換	エクソン	コドン*	名称**	塩基置換	アミノ酸置換
2	32	4delCAT	CATCAT- CAT	del (Ile)	2	299	E271X	GAA-TAA	Glu-Stop
	34	6delT	ATT-TT	frameshift		322	V294M	GTG-ATG	Val-Met
	40	K12R	AAA-AGA	Lys-Arg		335	L307P	CTT-CCT	Leu-Pro
	43	G15G	GGG-GGC	Gly-Gly		339	Q311X	CAA-TAA	Gln-Stop
	48	20delVFGGTVT				343	315insA	ACC-AACC	frameshift
	52	T24M	ACG-ATG	Thr-Met		343	T315S	ACC-TCC	Thr-Ser
	56	F28I	TTT-ATT	Phe-Ile		356	A328D	GCT-GAT	Ala-Asp
	61	Y33C	TAT-TGT	Tyr-Cys		358	L330I	TTA-ATA	Leu-Ile
	62	A34V	GCA-GTA	Ala-Val		361	G333C	GGT-TGT	Gly-Cys
	65	P37S	CCT-TCT	Pro-Ser		373	I345T	ATA-ACA	Ile-Thr
	98	D70H	GAT-CAT	Asp-His		378	E350X	GAA-TAA	Glu-Stop
	98	D70G (atypical)	GAT-GGT	Asp-Gly		383	355ins4LU	Alu insertion	frameshift
	103	G75R	GGC-CGC	Gly-Arg		387	Pro359fs	CCA-TCCA	frameshift
	116	L88H				393	G365R	GGA-AGA	Gly-Arg
	118	E90D	GAA-GAC	Glu-Asp		393	G365R	GGA-CGA	Gly-Arg
	124	N96Y	AAT-TAT	Asn-Tyr		414	R386C	CGT-TGT	Arg-Cys
	127	I99M	ATT-ATG	Ile-Met		418	G390V (F-2)	GGT-GTT	Gly-Val
	128	P100S	CCA-TCA	Pro-Ser		421	V393A	GTT-GCT	Val-Ala
	134	106insA	AAT-AAAT	frameshift		428	C400X	TGC-TGA	Cys-Stop
	143	G115D	GGT-GAT	Gly-Asp		446	F418S	TTC-TCC	Phe-Ser
	145	117del7insAG	GGT-GGAG	frameshift		452	R424X	CGA-TGA	Arg-Stop
	147	Q119X	CAA-TAA	Gln-Stop		453	S425P	TCC-CCC	Ser-Pro
	153	L125F	TTA-TTT	Leu-Phe		460	E432X	GAA-TAA	Glu-Stop
	154	His126fs	CAT-T	frameshift		462	M434I	ATG-ATT	Met-Ile
	156	Y128C	TAT-TGT	Tyr-Cys		462	431ins7	ATG-ATTG	frameshift
	168	1140del				463	G435R	GGA-AGA	Gly-Arg
	170	V142M(H variant)	GTG-ATG	Val-Met		467	G439S	GGC-AGC	Gly-Ser
	184	L156S	TTG-TCG	Leu-Ser		469	E441Q		
	198	D170E	GAT-GAG	Asp-Glu		474	F446V	TTT-GTT	Phe-Val
200	Q172X	CAG-TAG	Gln-Stop	476	Leu448fs	TTA-TTTA	frameshift		
205	W177C			479	E451X	GAA-TAA	Glu-Stop		
209	N181T	AAT-ACT	Asn-Thr	488	E460K	GAG-AAG	Glu-Lys		
212	A184V (S)	GCC-GTC	Ala-Val	493	R465X	AGA-TGA	Arg-Stop		
222	L194H			498	R470W	CGG-TGG	Arg-Trp		
226	S198G	AGT-GGT	Ser-Gly	499	W471R	TGG-CGG	Trp-Arg		
227	A199V	GCA-GTA	Ala-Val	502	F474L	TTT-CTT	Trp-Arg		
229	A201T	GCA-ACA	Ala-Thr	3	518	W490R	TGG-CGG	Trp-Arg	
231	S203P	TCA-CCA	Ser-Pro		525	E497V (J variant)	GAA-GTA	Glu-Val	
232	V204D	GTT-GAT	Val-Asp		528	Y500X	TAT-TAA	Tyr-Stop	
271	T243M (F-1)	ACG-ATG	Thr-Met		543	R515C	CGT-TGT	Arg-Cys	
276	K248X			546	Q518L	CAA-CTA	Gln-Leu		
278	T250P	ACT-CCT	Thr-Pro	4	567	A539T (K variant)	GCA-ACA	Ala-Thr	
283	E255D	GAG-GAC	Glu-Asp	intron 2		IVS2-8G	T-G	Altered splicing	
295	K267R	AAA-AGA	Lys-Arg						

HGMD 78 (81) Mutations (2020.4) cDNA sequence : NM_000055.4 に記載の活性喪失型と考えられる変異

* HGMD のコドン番号

** 成熟蛋白質のN末アミノ酸から数えた番号

背景が水色のものは、日本で検出・報告された変異、それ以外は海外での報告。

背景が黄色のものは、K/バリエントと呼ばれる日本にも海外にも10%以上の頻度で存在する多型

赤字は、別名のついている変異

・遺伝的には、C5変異という電気泳動で過剰バンドC5が出現する個体があり、BChE活性が高値を示す傾向がある。他に、地名のついた名称を持つ高活性の遺伝子変異が海外には存在する。

3) ピットフォール

他の検査データ、臨床所見との間に乖離が認められる場合は、遺伝性変異の可能性が高いため、状況に応じて家系検索、遺伝子解析なども考慮する。特に、軽度の低値は欠損症のヘテロ接合体である可能性を忘れず、個人の基準範囲(健常値)を考慮することが大切である。

異常低値の検体が集中した原因が、病院でゴキブリ退治のために散布した駆虫薬が血清へ混入したためであったことが、以前は起こっていたという。

強度の溶血性疾患や異型輸血などではヘモグロビン血症、ヘモグロビン尿症の病態が発生する。過量の遊離ヘモグロビンは腎毒性が強いため、ハプトグロビン製剤を使用することがある。このハプトグロビン製剤には一定量のBChEが混在しているため、ハプトグロビン製剤の使用中は血中BChEが高値となる。

04

遺伝性BChE欠損症

1) 概要

麻酔の導入に筋弛緩剤のスキサメトニウム(サクシニルコリン)などを投与した後、無呼吸状態が長時間続く個体がいることから、生まれつきBChEの活性や性状が通常と異なる個体がいることに気がつき、薬理遺伝病として位置づけられてきた。特に、ディブカイン耐性型(Atypical type, A型)やフルオライド耐性型(Fluoride resistance gene, F型)を有する場合、筋弛緩剤の分解が著しく遅れ、遷延性無呼吸の原因として麻酔科領域で非常に重要とされた²⁾。従って欧米ではBChE活性測定は重要な術前検査として位置づけられており、活性の低下だけでなく阻害剤であるフッ化ナトリウムあるいはディブカイン耐性が調べられてきた。一方、日本人にはA型はなく、性状の変化のない産生低下や活性低下によるサイレント型(Silent gene, S型)が大部分をしめる⁶⁾。

2) 病因と疫学

BChEは574個(他にシグナルペプチドとして28個)のアミノ酸からなり、染色体3番に座位する*BCHE*遺伝子によって支配されている。*BCHE*遺伝子は、4つのエクソンからなり、エクソン2が約80%を占める⁷⁾。ChE遺伝性変異のうち、活性低下(欠損)や基質との親和性の変化をひきおこすものが薬理遺伝病として位置づけられ、半世紀前から欧米では術前検査として、BChE活性測定、およびディブカイン、NaFによって活性が何%阻害されるかをDibucaine Number (DN)、Fluoride Number (FN)として計算し、阻害率によって遺伝性変異の種類を大別してきた⁸⁾。これらの阻害剤に対して耐性を示すものが先述した異型遺伝子(A

型)、フルオライド耐性遺伝子(F型)である。しかし現在、日本ではA型やF型は少ないため、DN、FNの測定はほとんど行われていない。

1990年頃からBChEの遺伝子構造が明らかになり⁷⁾、PCR技術の発展に伴って、それぞれに相当する遺伝子変異がDNAレベルで明らかになってきた^{6,8)}。A型は点変異により70番目のアミノ酸がアスパラギン酸からグリシンに置換、F型は243番目および390番目のアミノ酸置換であることが判明した。本邦でも、遺伝性BChE変異の遺伝子解析がなされたが、日本ではA型は発見されておらず、S型が大部分をしめ、欧米とは異なる日本人型のF型が1種類存在する(L330I)^{9,10)}。表3には、HGMD 78 (81) Mutations (2020.4) cDNA sequence : NM_000055.4に記載の活性喪失型と考えられる変異を記載した。ClinVarには記載されているがHGMDにないものは文献を追えなかったため記載していない。コドン番号はHGMD命名のものと、遺伝子解析が施行された時から慣用的に成熟蛋白質のN末アミノ酸から数えた番号の2種類で記した。また、報告(発端者)が日本人かそれ以外かで分別して記載した。

Kバリエーション(K多型:A539T)を除いて、日本人で検出・報告された変異と海外で検出・報告された変異は大きく異なっており、ほぼ完全に異なっていることに気づく。新しく低BChE血症例の遺伝子解析をしても欧米人に見出された変異は見つかっていないことから、遺伝子変異は人種差が大きいと言える。

本邦における遺伝性BChE変異(欠損症)の頻度は、低BChE血症例のスクリーニングなどから、ヘテロ接合体として150人から200人に1人、ホモ接合体としておよそ10万から15万人に1人と推測された⁶⁾。

Kバリエーションは血清 BChE活性値が20%ほど低下するタイプの変異で、日本人でも17.5%の頻度で見出された¹¹⁾。A型はKバリエーションとリンクしていると言われるが、本邦ではG365R(コドン365のアミノ酸がグリシンからアルギニンに置換)の変異がKバリエーションとリンクしていることを我々は見つけている。このことから、Kバリエーションが世界に広がった後に、欧米ではそのアレルにA型変異が発生し、日本ではG365R変異が生まれたものと考えている。

3) 病態

BChE活性が低値というだけで日常生活には影響はないが、麻酔時のスキサメトニウムなどの筋弛緩剤投与により遷延性無呼吸になるため注意が必要である。すなわち、該当する薬剤を使用する手術前には血清BChE活性測定を行い、活性値に応じた薬剤の投与量の調整が必要と考えられる。

BChE欠損者が医療従事者として有機リン中毒患者の処置に関与したために、患者自身や衣類などに由来する有機リン剤に曝露したことによって強い症状が現れたとの報告がある。BChEの生理的意義として薬剤などの分解・代謝があるが、薬剤と結合して神経細胞のAChEを守るという機能も有しているとの報告がある¹⁾。

Kバリエーションは近年、ADとの関連性について研究されている。

認知機能の低下したADの脳ではAChEが低下し、BChEが増加し、プラークに蓄積しているという。アポリポ蛋白Eの遺伝子の1つであるAPOE-ε4はADの最も重要な遺伝的危険因子とされているが、BCHE-K1バリエントはAPOE-ε4と相乗効果でADの危険性を高めており¹²⁾、BCHEのN末領域の変化が関係しているとの報告がある¹³⁾。

4) 遺伝子検査の意義と検査法

活性低下の原因となるBCHE遺伝子変異のホモ接合体は、BChE活性がほぼゼロに近いものの、臨床症状はなく日常生活にも支障がないという所見と合わせて、容易に推定可能である。従って、遺伝子検査によって低値の原因を明らかにすることは可能であるが、臨床的には必須でない。遺伝性変異があるものとして個人の基準範囲として理解すれば問題は生じない。

一方、ヘテロ接合体の血清BChE活性は、概ね一般集団の基準範囲の下限を平均値として分布するため、BChE低値として肝機能障害を疑われて精査されることがあるため、むしろ要注意である。できれば、BChE活性がほとんどゼロの欠損ホモ接合体が見出されたときに、その家系であることを認識するか、遺伝子検査で原因遺伝子を明らかにした上で家系検索を行ない、各人および主治医用の結果説明文書を準備するのがよいと考える。ヨーロッパでは、麻酔時の遷延性無呼吸のハイリスク者として、判明した時点で警告カードが配布されるシステムになっている¹⁴⁾。

遺伝子解析では、多くは点変異か小さな欠失・挿入が原因なので、PCRによる解析で十分であるが、大きな欠失・挿入・逆位が疑われた場合には、ロングPCRなどが必要となる。Alu配列の挿入のあった症例の解析では、PCR産物が予想よりも長く、増幅効率が悪く検出しづらくなるという、あわや見逃しによる偽陰性となりがねないことがあったので、注意すべき点であろう¹⁵⁾。

特に日本人に多い変異は、G365R(サイレント型)とL330I(日本人のF型)である。それらをピンポイントで調べるか、もしくは全てのエクソンをシーケンスする。3分の1くらいの頻度を有す

るG365変異は、制限酵素のTaqIの切断部位が生じることから、PCR-RFLP(restriction fragment length polymorphism:制限酵素断片長多型)によって容易に判定が可能である。臨床的に必須ではなく、BCHEは検査センターで解析されていないため、自前で準備するか、経験施設に依頼することになる。

5) 実際の解析例

血清BChE活性が極めて低く、遺伝性変異のホモ接合体が疑われる症例が紹介された場合、まずは他の低BChE血症の原因を除外する。すなわち、日常生活に支障なく、肝障害などの原因がないことを確認する。この際、血清アルブミンやコレステロールなどの検査結果も参考になる。コリンエステラーゼ阻害剤の使用などにも注意する。可能であれば家系図も書いてみる(図1)。常染色体劣性(活性値からは共優性)の遺伝形式をとるため、多くは家系にヘテロ接合体(血清BChE活性が基準範囲下限値付近)が見つかる。いとこ結婚などの近親婚があると兄弟にもホモ接合体(活性ほぼゼロ)がいることがある。ホモ接合体は麻酔時、ヘテロ接合体は健診などでの低値指摘に注意することは先述したとおりである。遺伝子解析の結果(図2、3)、G365RとK1バリエントが検出された場合、以下の内容で依頼元に報告する。

エクソン2、コドン365にGGA(グリシン)からCGA(アルギニン)へのミスセンス変異が検出されました。この変異は、日本人のサイレント型変異として最も多いものです(遺伝子頻度として約0.2%)。

また、エクソン4、コドン539にGCA(アラニン)からACA(スレオニン)へのミスセンス変異(K多型)が検出されました。この遺伝子多型により、コリンエステラーゼの活性が約30%低下します。日本人における遺伝子頻度は約18%です。

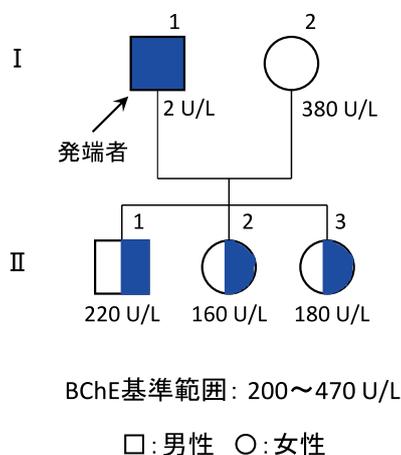


図1 家系図とBChE活性

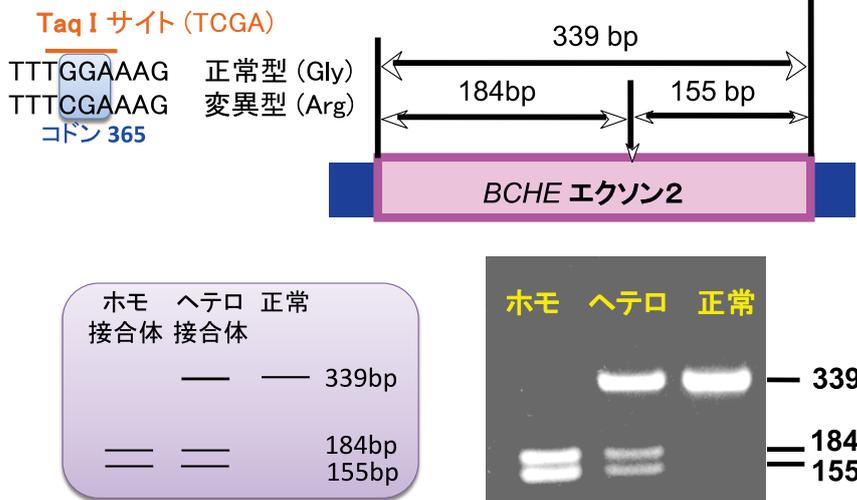


図2 PCR-RFLPによるBCHE*G365R 検出

コリンエステラーゼについて包括的に記載した。生体中での役割が明確でなく、なくてもよい酵素と思われてきたBChEだが、臨床検査としては肝機能検査や麻酔前のスクリーニング、有機リン中毒の診断などで十分意義を有しており、さらに最近ではアルツハイマー病やダイエットなどとの関係についての報告が熱いように思われる。BChEの活性測定法ができ、KalowがA型変異を発見して60年を超えたが、なお研究テーマとして現役である。

参考文献

- 1) O. Lockridge, R. B. Norgren Jr., R. C. Johnson, T. A. Blake, *Chem. Res. Toxicol.* **29**(9), 1381-1392 (2016).
- 2) M. L. Andersson, A. M. Møller, K. Wildgaard, *Anaesthesia* **74**(4), 518-528. (2019).
- 3) K. Sharma, *Mol. Med. Rep.* **20**(2), 1479-1487 (2019).
- 4) V. P. Chen, Y. Gao, L. Geng, S. Brimijoin, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **114**(41), 10960-10965 (2017).
- 5) D. Noro, T. Koie, Y. Hashimoto, T. Tanaka, C. Ohyama, Y. Tobisawa, T. Yoneyama, A. Imai, S. Hatakeyama, H. Yamamoto, M. Kitayama, K. Hirota, *Jpn. J. Clin. Oncol.* **48**(2), 184-189 (2018).
- 6) M. Maekawa, K. Sudo, D. C. Dey, J. Ishikawa, M. Izumi, K. Kotani, T. Kanno, *Clin. Chem.* **43**(6), 924-929 (1997).
- 7) M. Arpagaus, M. Kott, K. P. Vatsis, C. F. Bartels, B. N. La Du, O. Lockridge, *Biochemistry* **29**(1), 124-31 (1990).
- 8) B. N. La Du, C. F. Bartels, C. P. Nogueira, M. Arpagaus, O. Lockridge, *Cell. Mol. Neurobiol.* **11**(1), 79-89 (1991).
- 9) K. Sudo, M. Maekawa, S. Akizuki, T. Magara, H. Ogasawara, T. Tanaka, *Biochem. Biophys. Res. Comm.* **240**(2), 372-375 (1997).
- 10) D. C. Dey, M. Maekawa, K. Sudo, T. Kanno, *Ann. Clin. Biochem.* **35**(2), 302-310 (1998).
- 11) M. Izumi, M. Maekawa, T. Kanno, *Clin. Chem.* **40**(8), 1606-1607 (1994).
- 12) A. J. Gabriel, M. R. Almeida, M. H. Ribeiro, D. Carneiro, D. Valério, A. C. Pinheiro, R. Pascoal, I. Santana, I. Baldeiras, *J. Alzheimers. Dis.* **61**(3), 1097-1105 (2018).
- 13) J. Jasiecki, A. Limon-Sztencel, M. Żuk, M. Chmara, D. Cysewski, J. Limon, B. Wasag, *Sci. Rep.* **9**(1), 5223 (2019).
- 14) M. Whittaker, *Anaesthesia* **35**(2), 174-197 (1980).
- 15) M. Maekawa, T. Taniguchi, J. Ishikawa, S. Toyoda, N. Takahata, *Clin. Chem.* **50**(12), 2410-2411 (2004).

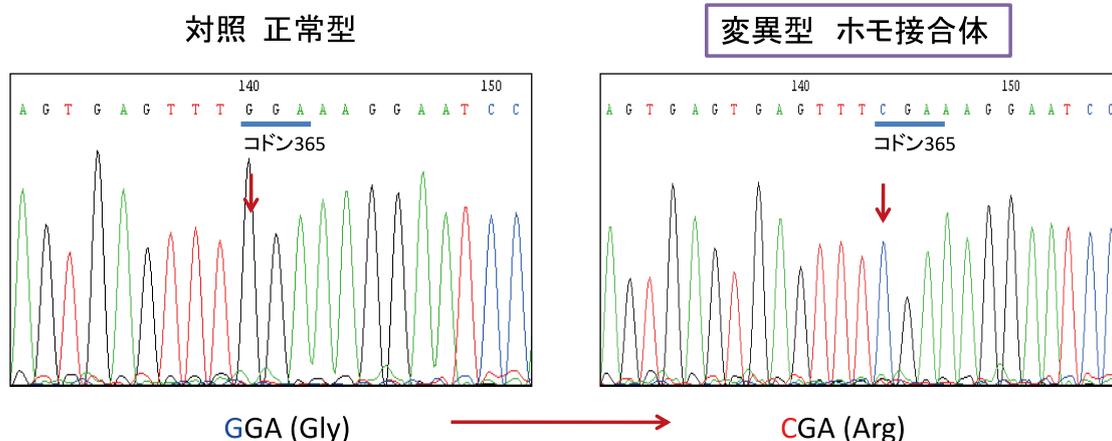


図3 DNA塩基配列解析結果(エクソン2)