

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

5. 若年型 acid maltase 欠損症における高コレステロール血症

分担研究者 辻野精一 国立精神・神経センター神経研究所
疾病研究第5部室長
協力研究者 小林智則 国立精神・神経センター神経研究所
疾病研究第5部

研究要旨：Acid maltase (AM) の欠損症はライソゾーム中にグリコーゲンが蓄積するライソゾーム病の一種でありまた糖原病 II 型とも分類されている。臨床的に肥大型心筋症、肝腫大も伴う重篤な乳児型と、ほぼ骨格筋症状のみを呈する若年型および成人型に分類される。調査した若年型 AM 症例の多くが血中コレステロール高値を示したため、AM ノックアウトマウスにおいても検証したが、同様に正常マウスに比し高値を示した。

A. 研究目的

AM はライソゾーム酵素でグリコーゲンを加水分解しグルコースを生成する。AM 欠損症は分解されないグリコーゲンがライソゾームに蓄積し組織を障害する。臨床的に発症時期により乳児型、若年型、成人型の3型に分類され、乳児型は肥大型心筋症、肝腫大などを呈するが、若年型と成人型は症状がほぼ骨格筋に限局する。AM 欠損症若年型症例でコレステロール値の調査を行い、AM ノックアウトマウス (AM-KOM) においても血清脂質値の検討を行った。

B. 研究方法

1. ヒト AM 欠損症若年型症例において日常診療で測定された血清総コレステロール値を調査したところ、3組の同胞を含む10例 (男性3、女性7) において結果を収集し得た。
2. 使用した AM-KOM はその AM 遺伝子のエクソン6をネオマイシン耐性遺伝子で置換することにより作製された。このマウスにおいてグリコーゲンの蓄積は生下時より認められるが、臨床的にはヒトの乳児型のような表現型をとらず、成獣になっても動作の緩慢はあるものの明かな心肥大や肝肥大を認めず生殖も正常と同様である。しかしながら7-8月齢で著明なミオパチー、すなわち後脚が開き走行ができなくなり、傍脊柱筋の異常によると考えられる脊柱の後弯などを生じる。

種々の日齢の AM-KOM 33 匹、及び対照野生型マウス (C57BL/6N) 42 匹より採血し総コレステロール値、HDL-コレステロール値、トリグリセライド (TG) 値を測定した。

C. 研究成果

調査し得たヒト若年型 AM 欠損症例において血清総コレステロール値の上昇 (238 mg/dl から 316 mg/dl) が 10 例中 9 例に認められた。AM-KOM 群の総コレステロール値は 25 日齢では野生型マウス群と差が無かったが、以後上昇し 210 日齢で対照群に比し 50% 程度高い値を呈し 600 日齢まで持続した。HDL-コレステロール値も同様の傾向にあったが TG 値は両群に差を認めなかった。

D. 考察

若年型 AM 欠損症症例および AM-KOM とも高コレステロール血症が確認された。解糖系の冒されるタイプの肝型糖原病ではエネルギー産生に糖が利用できないため、脂質がエネルギー産生に動員され高脂血症をしばしば呈することが知られている。AM 欠損症における高コレステロール血症は、本症では解糖系が障害されない点、若年型では肝腫大、肝機能異常はあっても軽微な点を考慮すると、その機序は解糖系の冒されるタイプの肝型糖原病と異なると考えられる。TG が高値を示さない点も相違点である。AM 欠損症における高コレステロール血症の機序は現段階では不明であるが、AM 酵素の未知なる生理的役割あるいは AM 欠損症の新たな病態を解明する端緒となる可能性がある。

E. 結論

若年型 AM 欠損症において高コレステロール血症をきたす症例が少なからずあることをはじめて示した。AM-KOM においても高コレステ

ロール血症を確認し、このことからAM欠損の病態と関連している可能性を示唆した。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

・ Pipo JR, Feng JH, Yamamoto T, Ohsak Y, Nanba E, Tsujino S, Sakuragawa N, Martiniuk F, Ninomiya H, Oka A, Ohno K. New GAA mutations in Japanese patients with GSD II (pompe disease).

Pediatric neurology 29: 284-287, 2003

・ 辻野精一. 糖原病Ⅱ型(酸性マルターゼ欠損症). 小児内科. 53:398-400, 2003

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

20030760

以降は雑誌/図書等に掲載された論文となりますので、
「研究成果の刊行に関する一覧表」をご参照ください。