

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患実用化研究事業）
分担研究報告書

中性脂肪蓄積心筋血管症に対する中鎖脂肪酸を含有する医薬品の開発

研究分担者 安野哲彦 福岡大学病院 医学部腎臓・膠原病内科 助教

研究要旨

中性脂肪蓄積心筋血管症 (triglyceride deposit cardiomyovasculopathy: TGCV)は心筋細胞や骨格筋に中性脂肪が蓄積する疾患である。細胞内中性脂肪分解の必須酵素である Adipose triglyceride lipase(ATGL)の作用不全が原因とされている。福岡大学にて TGCV と特徴が似ており類縁疾患と考えられる症例を経験しており、その病態解明を行っている。スフィンゴミエリンの蓄積、カルニチン製剤が著効しており、その病態解明のために次世代シーケンス、質量分析にて解析を継続している。

A. 研究目的

中性脂肪蓄積心筋血管症は心筋細胞や骨格筋に中性脂肪が蓄積する疾患である。細胞内中性脂肪分解の必須酵素である Adipose triglyceride lipase(ATGL)の作用不全が原因とされている。福岡大学にて TGCV と特徴が似ており類縁疾患と考えられる症例を経験しており、その病態を解明するため研究を開始した。

B. 研究方法

患者から得られた線維芽細胞を用いて、電子顕微鏡、脂質の蛍光染色、エクソーム解析、質量分析による解析。エルカルチン、ニーマンピック病の治療薬であるミグルスタットを投与し変化をみる。
(倫理面の配慮)
遺伝性疾患の可能性があり、遺伝病性疾患として福岡大学病院の倫理委員会にて承認されている。

C. 研究結果

電子顕微鏡による解析では線維芽細胞内にスフィンゴミエリンの蓄積を疑う形態があり、質量分析においてもスフィンゴミエリンが通常の 1.5 倍検出された。ミグルスタットの投与にてスフィンゴミエリンの蓄積が減ることを確認した。エクソーム解析と質量分析による解析は終了しており、病態解明に向けた分析を行っている。

D. 考察

スフィンゴミエリンの蓄積が特徴的な疾患は、ニーマンピック病が知られているが、特徴的な身体的所見、遺伝子、生化学的な解析でも否定的だった。ATGL 欠損症はエルカルチンの効果がないとされているが、本症例に投与したところ筋力低下などの身体所見が改善した。特徴的な所見がなく確定診断には至ってい

ないため、次世代シーケンスによる責任遺伝子の同定、質量分析による生化学的解析が必要である。

E. 結論

TGCV の類縁疾患を解析しており、この症例を通して、さらに TGCV の病態を解明することを目標としている。

F. 健康危険情報

該当せず

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

Tetsuhiko Yasuno, Kenji

Osafune et al.

Functional analysis of iPSC-derived myocytes from a patient with carnitine palmitoyltransferase II deficiency

Biochemical and Biophysical Research Communications

448 (2014) 175-181

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし