

型、その活性がやや低い、または明らかに低かったら A 型または B 型を考慮し、活性が正常に近い程高値であったら A 型は否定し、C 型またはその他の疾患を考慮して診断を進める。

次に、骨髓穿刺を行いニーマンピック細胞の有無を検査する。この細胞がみられたらフィリッピン染色を行い、遊離コレステロールの蓄積の有無を検査し、陽性の時は C 型の可能性が高いが、前に述べたように確認するためには培養皮膚繊維芽細胞のフィリッピン染色を行い、C 型か否かを確認する。更に、C 型を確認するには NPC1 と NPC2 および ASM 遺伝子異常の有無を確認するのが望ましい。

#### IV. 鑑別診断

眼底に cherry red spot を認める Tay Sacks 病、cherry red spot myoclonus syndrome (Sialidosis type1) および Sialidosis type2、GM1 gangliosidosis 等との鑑別診断は、培養皮膚繊維芽細胞を用いてそれぞれの疾患の酵素異常を証明して鑑別診断する。しかし、その他の疾患、たとえば Krabbe 病、異染性ロイコジストロフィ症、Farber 病、Wolman 病でも時にこれをみる症例があると報告されているので、疑わしい時は酵素診断や遺伝子診断を行う必要がある。

#### D. 考察

本症の臨床症状は多彩であり、類似の症状を示すライソゾーム病がかなりあるので診断は慎重に行う必要がある。たとえば、cherry red spot を認める疾患、神経症状や肝脾腫を伴うリピドーシスも一応鑑別の対象となる疾患なので、最終的には慎重に診断をして正しい診断の下に臨床的な対応を行うことが必要である。

#### E. 結論

ニーマンピック病の発症に関与する遺伝子変異も多彩であることが明らかになり、その臨床所見もかなり多様であるので、その診断

は慎重に行う必要がある。特に、有効な治療法が次々と開発されてきているので、速やかに正しく診断して適切な治療を行うことが重要になってきており、この診断指針の研究が臨床的に役立つことを願っている。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

なし

##### 2. 学会発表

なし

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

なし

## 遊離シアル酸蓄積症の診断基準作成

分担研究者：渡邊 順子（久留米大学 准教授）

### 研究要旨

遊離シアル酸蓄積症は、ライソゾームの膜輸送蛋白であるシアリンをコードする遺伝子、*SLC17A5*の変異により発症する常染色体劣性遺伝性の神経変性疾患である。遊離シアル酸がライソゾーム内へ蓄積し、大脳白質形成不全、発達遅滞、痙性麻痺、アテトーゼ、てんかん、神経学的退行などをきたす。極めて稀な疾患であるが、本疾患の診断、治療開発、研究、診療の向上を目的に診断基準を作成した。

### A. 研究目的

遊離シアル酸蓄積症の診断基準を作成する

13 Japanese patients with  $\beta$ -ureidopropionase deficiency demonstrates high prevalence of the c.977G > A (p.R326Q) mutation. *J Inherit Metab Dis.* 2014 Sep; 37(5): 801-12.

### B. 研究方法

従来の症例報告および国内外の論文を比較検討し、現段階での最先端の医療にもとづき診断基準案を作成した。

### C. 研究成果

別紙添付文書を参照

### D. 考察・結論

遊離シアル酸蓄積症は稀な疾患ではあるが、今回作成した診断基準を用いることにより、国内での未診断例の診断に有用と考える。

### F. 研究発表

#### 1. 論文発表

- 1) Nakajima Y, Meijer J, Dobritzsch D, Ito T, Meinsma R, Abeling NG, Roelofsen J, Zoetekouw L, Watanabe Y, Tashiro K, Lee T, Takeshima Y, Mitsubuchi H, Yoneyama A, Ohta K, Eto K, Saito K, Kuhara T, van Kuilenburg AB. Clinical, biochemical and molecular analysis of

#### 2. 学会発表

- 1) 中島信一、渡辺順子、岡田純一郎、永田絵子、加藤芙弥子、山口理恵、小野裕之、深見真紀、中西俊樹、緒方 勤. X-Y 転座を伴う *SRY(+)* 45,X male の分子遺伝学的解析. 第 37 回日本小児遺伝学会 2014.4.18 (名古屋市)
- 2) 芳野裕子、海野光昭、西村美穂、中川慎一郎、大園秀一、上田耕一郎、原田なをみ、渡辺順子、松石豊次郎. 進行性の貧血を合併した 5 番染色体長腕中間部欠失症例. 第 37 回日本小児遺伝学会 2014.4.18 (名古屋市)
- 3) 渡辺 順子、関 祥孝、柳 忠宏、水落 建樹、竹内 孝仁、岩本 二郎、猪口 隆洋、矢野 正二、鹿毛 政義、松石 豊次郎. 原因不明の脂肪肝、低血糖、ケトーシス、高乳酸血症、高脂血症を呈する乳児例.

- 第 117 回日本小児科学会 2014.4.19-21  
(名古屋市)
- 4) 大園 秀一(久留米大学 小児科学), 渡邊順子, 西村 美穂, 中川 慎一郎, 上田 耕一郎, 稲田 浩子, 福田 冬季子, 杉江 秀夫, 松石 豊次郎. 横紋筋融解症・溶血性貧血を認めた Phosphoglycerate kinase 欠損症の一例. 第 117 回日本小児科学会 2014.4.19-21 (名古屋市)
- 5) 緒方怜奈, 松岡幹, 原口康平, チョン・ピンフィー, 吉良龍太郎, 渡邊順子, 才津浩智. GLUT1 欠損症と考えられていたがエクソーム解析により乳児悪性焦点移動性部分発作と診断された一例. A case of malignant migrating partial seizures in infancy following GLUT1 deficiency syndrome. 第 56 回日本小児神経学会 2014.5.29-31 (浜松市)
- 6) 元島成信, 原田なをみ, 田中征治, 芳野 信, 齋藤伸道, 田中悦子, 此元隆雄, 中西浩一, 松石豊次郎, 渡邊順子. フィンランド型先天性ネフローゼ症候群の出生前診. Prenatal diagnosis of Finnish type congenital nephrotic syndrome. 第 38 回日本遺伝カウンセリング学会 2014.6.20-23 (川崎市)
- 7) 田代 恭子, 石井 宏美, 木下 幸恵, 鈴谷由吏, 柳内 千尋, 井上 かおり, 稲場美佐, 青木 久美子, 但馬 剛, 依藤 亨, 重松 陽介, 猪口 隆洋, 松石 豊次郎, 渡邊 順子. 当施設で診断した軽症型プロピオン酸血症 7 症例の検討. 第 41 回日本マススクリーニング学会 2014.8.22-23 (広島市)
- 8) 原田なをみ, 田中征治, 芳野 信, 齋藤伸道, 田中悦子, 此元隆雄, 中西浩一, 松石豊次郎, 渡邊順子. マイクロアレイ解析が有用であった 15 番染色体 q26 端部欠失の 1 例. 第 21 回 遺伝性疾患に関する出生前診断研究会 2014.9.13 (宮崎市)
- 9) 石毛美夏, 小川えりか, 碓井ひろみ, 米沢龍太, 小平隆太郎, 渡邊順子, 渕上達夫, 高橋昌里. 治療中に急性硬膜下出血をきたしたグルタル酸血症 I 型の 1 例. 第 56 回日本先天代謝異常学会 2014.11.13-15 (仙台市)
- 10) 鈴谷由吏, 田代 恭子, 稲場 美佐, 青木 久美子, 但馬 剛, 依藤 亨, 重松 陽介, 猪口 隆洋, 松石 豊次郎, 渡邊 順子. 当施設で診断した軽症型プロピオン酸血症 7 症例の検討. 第 56 回日本先天代謝異常学会 2014.11.13-15 (仙台市)
- 11) 中島 葉子, Judith Meijer, Doreen Dobritzsch, 渡邊順子, 久原とみ子, 三 渕 浩, 李 知子, 衛藤 薫, 伊藤哲哉, Andre Van Kuilenburg.  $\beta$  ウレイドプロピオナーゼ欠損症の臨床的・生化学的・分子生物学的検討と p.R326Q 変異頻度. 第 56 回日本先天代謝異常学会 2014.11.13-15 (仙台市)
- 12) 原田なをみ, 田中征治, 芳野 信, 齋藤伸道, 田中悦子, 此元隆雄, 中西浩一, 松石豊次郎, 渡邊順子. マイクロアレイ解析が有用であった 15 番染色体 q26 端部欠失の 1 例. Identification of terminal deletion of Chr.15q by SNP microarray in a patient with a normal karyotype in amniocytes. 第 59 回日本人類遺伝学会 2014.11.20-23 (東京都)
- 13) 八戸由佳子, 田中玄師, 田中征治, 渡邊順子, 松石豊次郎, 長井孝二郎, 坂本照夫, 岡田純一郎. 学童期の急性発作に対し血液浄化療法が有効であったメープルシロップ尿症の 1 例. 第 482 回日本小児科学会福岡地方会 2014.12.13 (久留米市)
- 14) Watanabe Y, Ozono S, Sugie H,

Fukuda T, Yano S, Matsuishi T.  
Phosphoglycerate kinase-1 (PGK-1)  
deficiency presenting as neonatal onset  
hemolytic anemia, rhabdomyolysis, and  
mild developmental delay. Annual  
Symposium of the Society for the Study  
of Inborn Errors of Metabolism  
2014.9.2-5 (Innsbruck)

- 15) Watanabe Y, Ozono S, Sugie H,  
Fukuda T, Yano S, Matsuishi T.  
Phosphoglycerate kinase-1(PGK-1)  
deficiency presenting as neonatal onset  
hemolytic anemia, rhabdomyolysis, and  
mild developmental delay. The 64<sup>th</sup>  
Annual Symposium of the American  
Society of Human Genetics  
2014.10.18-22 (San Diego)

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

## 遊離シアル酸蓄積症の診断基準（案）

### I. 疾患概要

遊離シアル酸蓄積症は、ライソゾームの膜輸送蛋白であるシアリンをコードする遺伝子、*SLC17A5*の変異により発症する常染色体劣性遺伝性の神経変性疾患である。遊離シアル酸がライソゾーム内へ蓄積し、大脳白質形成不全、発達遅滞、痙性麻痺、アテトーゼ、てんかん、神経学的退行などをきたす。

### II. 臨床病型

#### ① 最重症型- 乳児型シアル酸蓄積症 (Infantile Sialic Acid Storage Disease; ISSD)

乳児期早期から精神運動発達遅滞、体重増加不良、成長障害、粗な顔貌、肝脾腫、多発性骨異形成症を呈し、生命予後は不良で小児期早期に死亡する。胎児腹水、胎児水腫症例や早産例も多い。

② 最軽症型- サラ病 (Salla disease; SD)  
軽度から中等度の精神運動発達遅滞、運動失調、痙性麻痺、アテトーゼ、てんかんを合併する。出生時は異常なく、生後6ヶ月頃から筋緊張低下、運動失調、発達の遅れが出現し、緩徐に進行する。20代までは緩やかに発達を認める。成人まで生存可能。

#### ③ 中間型重症 Salla 病 (Intermediate severe Salla disease)

Salla病で高頻度に認める p.Arg39Cys と他の *SLC17A5* 遺伝子の複合ヘテロ接合体で、Salla病と ISSD との中間の重症度を示す。

### III. 診断基準

#### A. 主要臨床所見

##### 1. 神経病変

発達遅滞、退行、運動失調、筋緊張低下、

痙性麻痺、てんかん、アテトーゼ、眼振など

2. 粗な顔貌、肝脾腫

3. 軽度の多発性骨異形成症（骨幹端の不整や胸椎前方の **beaking**、びまん性の骨低石灰化、クラブ・フット、短い大腿骨、骨幹端の拡大、股関節の低形成、遠位指骨の低形成）

#### B. 診断の参考となる検査所見

① 尿中遊離シアル酸排泄増加、髄液中遊離シアル酸増加

② 培養皮膚線維芽細胞での遊離型シアル酸の増加

③ 生検組織での遊離シアル酸のライソゾームへの局在

④ MRI 所見 重症例での髄鞘形成異常や軽症例での髄鞘形成遅延

⑤ 髄液中の N-Ccethyasparylglutamate の上昇

#### C. 診断の根拠となる検査

① *SLC17A5* の遺伝子解析

#### D. 確定診断

① 病的意義の明らかな *SLC17A5* 遺伝子変異を両アレルに同定

② 尿中シアル酸の排泄増加（ISSD は正常の 100 倍以上、Salla 病では 10 倍以上）

③ 培養皮膚線維芽細胞での遊離型シアル酸の増加（ISSD は正常の 100 倍以上、Salla 病では 10 倍以上）

④ 細胞生物学的検査で、シアル酸のライソゾームへの局在を確認

尿中シアル酸の増加が軽度な症例（正常の 10 倍以上）、髄液中のシアル酸の増加症例

(尿中のシアル酸の排泄増加の有無は問わない)は、遺伝子検査で確定する。

#### IV. 鑑別診断

1) 尿中・髄液中のシアル酸が増加する疾患

① シアル酸尿症 (遊離シアル酸が細胞質に増加)

② シアリドーシスまたはガラクトシアリドーシス (結合型シアル酸が増加)

2) 粗な顔貌や発達遅滞、非免疫性の胎児水腫や胎児腹水をきたす疾患

3) 先天性大脳白質形成不全症をきたす疾患

#### 補足説明

本邦では ISSD、SD ともに数例の報告にとどまる、極めて稀な疾患である。

#### A. 主要臨床所見

\* 軽症例では臨床的特徴の軽微なことも多く、重症度により発症の時期、進行の速度が様々である。

\* ISSD では腎病変 (蛋白尿、腎障害)、心拡大の報告がある。Salla 病では ISSD で認めた粗な顔貌、肝脾腫、骨格変形、眼科的異常所見は認めないことが多い。

\* ISSD、Salla 病ともに蒼白眼底の報告があるが、角膜混濁は認めない。

#### B. 診断の根拠となる検査所見

\* 尿中遊離シアル酸の増加を認めず、H-NMRS により髄液中でのみ遊離シアル酸増加を認めた症例の報告があるので注意が必要である。生化学的検査で保因者を同定することは不確実である。

\* 古典的な Salla 病では MRI の異常所見を認めないことも多い。

\* 末梢神経伝導速度は約半数で低下。視覚誘発電位、聴性脳幹反応は通常正常。

\* 尿中遊離シアル酸増加が軽度にとどまる症例が存在する。年齢が上がるにつれ尿中遊離シアル酸の参照値は低下するため、年齢別の参照値を用いて評価する必要がある。

\* 尿中シアル酸の増加がなく、H-NMRS で髄液中でのシアル酸の増加を認めた症例の報告があり、疑い例では H-NMRS 検査も有用と考えられる。

\* リンパ球空胞はライソゾーム内への蓄積物質を示唆する所見として有用なことがある。

#### C. 診断の根拠となる検査

\* *SLC17A5* の遺伝子型と表現型との間に相関がある。p.Arg39Cys のホモ接合体は Salla 病となり、神経学的な退行は緩徐な経過をたどる。p.Arg39Cys と他の *SLC17A5* 遺伝子変異の複合ヘテロ接合体は、p.Lys136Glu のホモ接合体同様、中間型重症 Salla 病となる。p.Arg39Cys 以外の複合ヘテロ接合体は ISSD の重症な型となる。同一の遺伝子変異を持つ家系内で症状の程度に差があることも知られている。

#### IV. 鑑別診断

\* ① シアル酸尿症 尿中および細胞内の遊離シアル酸が著明に増加する疾患は、遊離シアル酸蓄積症とシアル酸尿症 (GNE 遺伝子変異) のみである。シアル酸尿症は発達遅滞、肝腫大を合併するが、重篤な神経症状や発達の退行は認めず、早期死亡は少ない。遊離シアル酸の皮膚繊維芽細胞での局在を調べると、ライソゾームではなく細胞質に蓄積している。

② シアリドーシスまたはガラクトシアリドーシス

糖蛋白や糖脂質に結合した結合型シアル酸が蓄積する。

\* 同様の臨床徴候（粗な顔貌や発達遅滞、非免疫性の胎児水腫）をきたす疾患としては、MPS1、Gaucher 病、 $\beta$ -グルクロニダーゼ欠損症、I-cell 病、酸性スフィンゴミエリナーゼ欠損症、酸性リパーゼ欠損症、Krabbe 病、シアリダーゼ欠損症、ガラクトシアリドーシスなどがある。

\* 先天性大脳白質形成不全症をきたす疾患は、発達遅滞、発達退行、身体発育不全、運動失調、眼振、筋緊張低下、痙性（麻痺）、てんかんなどを呈する。

## クラッベ病、異染性白質ジストロフィーに関する調査研究

分担研究者：酒井 規夫（大阪大学大学院医学系研究科小児科学）

### 研究要旨

ライソゾーム病の一つであるクラッベ病、異染性白質ジストロフィーは、現在臨床的に応用できる治療法は、発症早期における造血幹細胞移植のみである。我々は、臨床研究を推進するためには、診断基準を策定し、より多くの患者を診断する必要がある。そこで、本年度はクラッベ病、異染性白質ジストロフィーの診断基準（案）を作成した。

### A. 研究目的

クラッベ病、異染性白質ジストロフィーはいずれも遺伝性白質ジストロフィーの原因疾患として重要な疾患であり、早期診断により造血幹細胞移植が可能であるが、診断、治療とも簡易なものではない。また今後酵素補充療法や遺伝子治療の治験も始まると予想されるが、正確で早期の診断はより良い診療のために必須の要件である。

そこで、本年度は診断基準（案）の策定を行った。

### B. 研究方法

クラッベ病、異染性白質ジストロフィーの疾患概要、臨床病型、診断基準、鑑別診断の各項目について、情報の取りまとめと検討を行った。

（倫理面への配慮）

本年度は、患者情報や解析は行わなかったため、倫理面での問題はないと判断した。

### C. 研究結果

以下に、クラッベ病、異染性白質ジストロフィーの診断基準（案）を示す。

クラッベ病の診断基準（案）

#### I. 疾患概要

Krabbe 病（globoid cell leukodystrophy ; GLD）はライソゾーム病の一つで、代謝性

脱髄疾患の一つである。ライソゾーム酵素の一つであるガラクトセレブロシダーゼ（GALC 14q31.3, EC 3.2.1.46）の欠損により、細胞障害性をもつサイコシンの蓄積から中枢、末梢の神経線維の脱髄をきたし、中枢、末梢神経障害を来す疾患である。

#### II. 臨床病型

発症年齢により下記のように 4 つに分類される。国内では乳児型 41%、後期乳児型 20%、若年型 10%、成人型 29%と報告されている。

##### ① 乳児型

生後 6 ヶ月までに発症し易刺激性の亢進、定額の不安定、哺乳不良などの退行が見られ、急速に進行して 1 歳までに寝たきりとなることが多い。

##### ② 後期乳児型

生後 7 ヶ月から 3 歳で発症し、易刺激性、精神運動発達遅延、退行がみられる。

##### ③ 若年型

4—8 歳で視力障害、歩行障害、失調などで発症し、緩徐に進行する。

##### ④ 成人型

9 歳以降に精神症状などで発症し 5—10 年の経過で歩行障害、認知障害、視力障害などが緩徐に進行する。



### III. 診断基準

#### A. 主要臨床所見

1. 乳児期、生後6ヶ月までに易刺激性の亢進、定額の不安定、哺乳不良、などを認め、発達退行を示す。
2. 幼児期およびそれ以降の時期において、歩行障害、知能障害、高次機能障害、視力障害、聴力障害などが出現する。
3. 同胞に本疾患と診断された（もしくは本疾患と疑われる）症例がいる。

#### B. 診断の参考となる検査所見

1. 頭部MRIにおいてT2, FLAIRで左右対称性の白質の高輝度領域を認める。
2. 末梢神経伝導速度（MCV）の低下を認める。
3. 髄液検査にて髄液蛋白の増加を認める。

#### C. 診断の根拠となる検査

1. 末梢血リンパ球におけるガラクトセレブロシダーゼの酵素活性が欠損もしくは著しく低下している。
2. 培養皮膚線維芽細胞におけるガラクトセレブロシダーゼの酵素活性が欠損もしくは著しく低下している。
3. 末梢血リンパ球、培養皮膚線維芽細胞から抽出したDNAにおけるGALC遺伝子検査にて、既報の病的変異が2アレルで証明される。

#### D. 確定診断

下記、いずれかの条件を満たす時に確定診断できる。

- ① A.、B.の各項において、1つ以上の陽性項目を認め、C.1.もしくはC.2.を満たす場合
- ② A.、B.の各項において、1つ以上の陽性項目を認め、C.3.を満たす場合

### VI. 鑑別診断

- 白質ジストロフィー（副腎白質ジストロフィー、異染性白質ジストロフィー、Alexander病など）、ミエリン形成不全症（Pelizaeus-Merzbacher病、MCT8異常症など）は臨床症状、画像的にも類似点が多く鑑別を要する。

- 発達退行、頸性四肢麻痺をきたす疾患も鑑別疾患である。
- 副腎白質ジストロフィー、Pelizaeus-Merzbacher病、MCT8異常症はX連鎖性遺伝であること、副腎白質ジストロフィーでは末梢神経伝導速度があまり低下しないことなども参考になる。

#### 補足説明

##### A. 主要臨床所見

- 中枢神経の脱髄により知能障害、高次機能障害、視力障害、聴力障害、などを呈する。上位運動神経の脱髄により、痙性対麻痺、深部腱反射亢進、バビンスキー反射陽性などの所見をしめす。下位運動神経の脱髄から末梢神経障害がおり運動神経伝導速度の低下が認められる。
- 病型によって、症状の進行は著明に異なるため、とくに若年型、成人型においては初期での発症がわかりにくいことに注意が必要である。

##### B. 診断の参考となる検査所見

- 頭部MRI；T2, Flair法にて白質の高輝度領域を認める。特に側脳室の後角周囲から広がることが多いが、乳児型では診断された時にはかなり全般的に広がっていることも多い。若年型、成人型では白質ジストロフィーの領域も狭い為にT2のみでは後角周囲の変化を見落とすこともあるため、Flair法を併用することが望ましい。またdiffusion法では白質ジストロフィーの進行部位が特に高輝度になっていることがあり有用である。
- 末梢神経伝導速度；クラッペ病では末梢神経障害も来すことが特徴であり、上肢、下肢の末梢神経伝導速度の測定が重要である。典型的には正常の半分以下のことが多いが、成人型などではその低下は軽度のことがあるので、必ずしも著明な低下を認めるとは限らない。
- 髄液検査；髄液検査で蛋白の高値は乳児

型では著明であることが多く、重要な所見である。またNSEなども高値となることが多いが、オリゴクローナルバンドは認めない。

#### C. 診断の根拠となる検査

- ・ A.の臨床症状から疑った場合には、上記B.1.-3.の検査を行ない、どれか一つ以上が陽性であればCの酵素診断、遺伝子診断を行ない診断する。培養皮膚線維芽細胞での酵素活性低下が確定すれば確定診断と言える。もしくは遺伝子診断にて既報の変異が2つ同定されても確定診断と言える。日本人で報告はないが、酵素活性が低値で*GALC*遺伝子に変異がなく、*SAPA*に変異を認めた報告がある。

#### D. 確定診断

- ・ 培養皮膚線維芽細胞での酵素活性低下が確定すれば確定診断と言える。もしくは遺伝子診断にて既報の変異が2つ同定されても確定診断と言える。日本人で報告はないが、酵素活性が低値で*GALC*遺伝子に変異がなく、*SAPA*に変異を認めた報告がある。

### 異染性白質ジストロフィーの診断基準 (案)

#### I. 疾患概要

異染性白質ジストロフィーはライソゾーム病の一つで、代謝性脱髄疾患の一つである。ライソゾーム酵素の一つであるアリアルスルファターゼ A (*ARSA* 22q13.33, EC 3.1.6.8) の欠損により、中枢、末梢神経にスルファチドが蓄積し、ミエリン形成細胞(中枢でオリゴデンドロサイト、末梢でシュワン細胞)の障害により脱髄を来す。

#### II. 臨床病型

発症年齢により下記のように4つに分類される。

##### ⑤ 後期乳児型

2歳までに歩行障害、嚥下障害などで発症し、1-2年の経過で急速に神経症状が進行する。最も多い病型。

##### ⑥ 若年型

4-12歳で成績低下、失禁、歩行障害などで発症し、ゆっくり進行する。

##### ⑦ 成人型

13歳以降に精神症状などで発症し5-10年の経過で進行する。

### III. 診断基準

#### E. 主要臨床所見

1. 2歳までに歩行障害、嚥下障害などで発症し、1-2年の経過で急速に神経症状が進行する
2. 幼児期以降から成績低下、失禁、歩行障害、精神症状などで発症し、ゆっくり進行する
3. 同胞に本疾患と診断された(もしくは本疾患と疑われる)症例がいる。

#### F. 診断の参考となる検査所見

1. 頭部MRIにおいてT2, FLAIRで左右対称性の白質の高輝度領域を認める。
2. 末梢神経伝導速度(MCV)の低下を認める。
3. 髄液検査にて髄液蛋白の増加を認める。
4. 尿中スルファチドの増加を認める。

#### G. 診断の根拠となる検査

1. 末梢血リンパ球におけるアリアルスルファターゼ A の酵素活性が欠損もしくは著しく低下している。
2. 培養皮膚線維芽細胞におけるアリアルスルファターゼ A の酵素活性が欠損もしくは著しく低下している。
3. 末梢血リンパ球、培養皮膚線維芽細胞から抽出したDNAにおける*ARSA*遺伝子検査にて、既報の病的変異が2アリアルで証明される。

#### H. 確定診断

下記、いずれかの条件を満たす時に確定診断できる。

- ③ A、Bの各項において、1つ以上の陽性項目を認め、C.1.もしくはC.2.を満たす場合

- ④ A.、B.の各項において、1つ以上の陽性項目を認め、C.3.を満たす場合

## VI. 鑑別診断

- ・ 白質ジストロフィー(副腎白質ジストロフィー、クラッベ病、Alexander 病など)、ミエリン形成不全症  
(Pelizaeus-Merzbacher 病、MCT8 異常症など)は臨床症状、画像的にも類似点が多く鑑別を要する。
- ・ 発達退行、頸性四肢麻痺をきたす疾患も鑑別疾患である。
- ・ 副腎白質ジストロフィー、Pelizaeus-Merzbacher 病、MCT8 異常症は X 連鎖性遺伝であること、副腎白質ジストロフィーでは末梢神経伝導速度があまり低下しないことなども参考になる。

## D. 考察

ライソゾーム病の治療としては、酵素補充療法や造血幹細胞移植、基質阻害剤などが臨床応用されているが、クラッベ病、異染性白質ジストロフィーでは臨床応用できる治療法は発症早期の造血幹細胞移植に限られており、またドナーの問題や合併症の問題がある。このために、今後はシャペロン療法、遺伝子治療などの開発がこの疾患には重要となってくる。

今後、治療法開発のためには、臨床研究が重要であり、患者の診断のための診断基準の作成が必要となる。そのために、今回改めて診断基準(案)の策定を行った。今後、さらに治療法なども含めた診療ガイドラインの策定も進める予定である。

## E. 結論

クラッベ病、異染性白質ジストロフィーの診断基準(案)を作成することにより、今後、稀少疾患の診断及び治療が推進されることが期待される。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Hossain MA, Otomo T, Saito S, Ohno K, Sakuraba H, Hamada Y, Ozono K, Sakai N., Late-onset Krabbe disease is predominant in Japan and its mutant precursor protein undergoes more effective processing than the infantile-onset form., *Gene*. 534(2):144-54, 2014
- 2) Kimura Y, Mihara M, Kawarai T, Kishima H, Sakai N, Takahashi M and Mochizuki H, Efficacy of deep brain stimulation in an adolescent patient with DYT11 myoclonus-dystonia, *Neurology and Clinical Neuroscience*, 2:57-59, 2014
- 3) Narita A, Shirai K, Kubota N, Takayama N, Takahashi Y, Onuki T, Numakura C, Kato, M, Hamada Y, Sakai N, Ohno A, Asami M, Matsushita S, Hayashi A, Kumada T, Fujii T, Horino A, Inoue T, Kuki I, Asakawa K, Ishikawa H, Ohno K, Nishimura Y, Tamasaki A, Maegaki Y and Ohno K, Abnormal pupillary light reflex with chromatic pupillometry in Gaucher disease, *Annals of Clinical and Translational Neurology*, 1(2): 135-140, 2014

### 2. 学会発表

- 1) Norio Sakai, Risk benefit analysis for newborn screening for Krabbe disease in Japan, The 2<sup>nd</sup> Asian Congress for Lysosomal Storage Disease Screening, 6.9.2014
- 2) Norio Sakai. Molecular analysis and treatment for lysosomal diseases., III Scientific and practical conference with international participation, 6.10-11, 2014

- 3) 濱田悠介、和田芳朗、近藤秀仁、山崎早苗、中野さやか、苛原 香、富永康仁、青天目信、下野九里子、酒井規夫、住田裕、大菌恵一、異なる臨床経過を辿っているプロピオン酸血症兄弟例の検討、第十回 近畿先天代謝異常症研究会、7.13.2014
- 4) 尾形侑香、村西加奈子、近藤秀仁、山崎早苗、中野さやか、濱田悠介、苛原 香、富永康仁、青天目信、下野九里子、酒井規夫、大菌恵一、当科における小児型ポンペ病4症例への酵素補充療法の経過、第十回 近畿先天代謝異常症研究会、7.13.2014
- 5) M A Hossain, K Higaki, M Shinpo, E Nanba, Y Suzuki, M Alfadhel, K Ozono, N Sakai, Chemical chaperone treatment for galactosialidosis: chaperone effect of NOEVo  $\beta$ -galactosidase activities in galactosialidosis fibroblasts, SSIEM2014, 9.3.2014
- 6) 苛原香、ゴーシェ病2型、第2回ゴーシェ病フォーラム、9.20.2014
- 7) 酒井規夫、異染性白質ジストロフィーの診断と治療戦略、米子セミナー、10.12.2014
- 8) 近藤秀仁、新寶理子、濱田悠介、苛原香、酒井規夫、大菌恵一、異なる臨床経過を呈したゴーシェ病の兄弟例、第19回日本ライソゾーム病研究会、10.3.2014
- 9) 衛藤義勝、岩本武雄、藤崎美和、高村歩美、梅田稔子、辻嘉代子、大橋十也、井田博幸、衛藤薫、濱田悠介、新寶理子、近藤秀仁、苛原香、酒井規夫、Niemann Pick C(NPC)患者での血清オキシステロール測定への有用性に関して、第56回日本先天代謝異常学会、11.13-15.2014
- 10) 田中あけみ、濱崎考史、門野千穂、工藤聡志、奥山虎之、酒井規夫、小須賀基道、加藤剛二、小林良二、加藤俊一、ムコ多糖症II型重症型の造血幹細胞移植の脳に対する効果とIDS遺伝子変異について、第56回日本先天代謝異常学会、11.13-15.2014
- 11) Hideto Kondo, Michiko Shimpo, Yusuke Hamada, Kaori Irahara, Koji Tominaga, Shin Nabatame, Norio Sakai, Keiichi Ozono, The investing of pyruvate therapy for patients with mitochondrial disorders, 第56回日本先天代謝異常学会、11.13-15.2014
- 12) Kaori Irahara, Yusuke Hamada, Sanae Yamazaki, Sayaka Nakano, Hideto Kondo, Michiko Shimpo, Norio Sakai, Keiichi Ozono, The study of developmental profile in patients with mucopolysaccharidosis type 2, 第56回日本先天代謝異常学会、11.13-15.2014
- 13) Yoichi Wada, Norio Sakai, Kunihiro Aya, Shinsuke Ninomiya, Kenji Waki, Yoshio Arakaki, The late infantile form of metachromatic leukodystrophy with intrathecal enzyme replacement therapy, 第56回日本先天代謝異常学会、11.13-15.2014
- 14) Michiko Simpo, Hideto Kondo, Yusuke Hamada, Kaori Irahara, Norio Sakai, Keiichi Ozono, Six cases of metachromatic leukodystrophy, 第56回日本先天代謝異常学会、11.13-15.2014
- 15) 酒井規夫、ホセイン モハマッド・A、クラッペ病に対するケミカルシャペロン、シンポジウム遺伝疾患に対する低分子シャペロン療法、第59回日本人類遺伝学会、11.19-22.2014、舟掘
- 16) 田中あけみ、濱崎考史、門野千穂、工藤聡志、奥山虎之、酒井規夫、小須賀基道、新寶理子、加藤剛二、小林良二、澤田智、鈴木康之、石毛美香、麦島秀雄、矢部晋正、加藤俊一、ムコ多糖症II型重症型の造血幹細胞移植の脳に対する効果とIDS遺伝子変異について、第59回日本人類遺伝学会、11.19-22.2014、舟掘

- 17) Norio Sakai, Lysosomal diseases:  
Basic pathology and treatment  
strategy、リエゾンラボ研究会、  
12.17.2014、熊本
- 18) 酒井規夫、先天型、古典型筋強直性ジス  
トロフィーの小児期における診療のポイ  
ント 第6回遺伝カウンセリングアドバン  
ストセミナー、1.10.2015、大阪

**G. 知的財産権の出願・登録状況**

なし

## ライソゾーム病（ファブリ病含む）に関する調査研究

分担研究者：難波 栄二<sup>1) 2) 3)</sup>

<sup>1)</sup> 鳥取大学生命機能研究支援センター <sup>2)</sup> 鳥取大学医学部附属病院 遺伝子診療科

<sup>3)</sup> 鳥取大学医学部附属病院 次世代高度医療推進センター

### 研究要旨

ライソゾーム病の一つである GM1-ガングリオシドーシスは、現在臨床的に応用できる治療法はない。我々は、世界に先駆けて本疾患に対するシャペロン療法を開発しているが、臨床研究を推進するためには、診断基準を策定し、より多くの患者を診断する必要がある。そこで、本年度は GM1-ガングリオシドーシスの診断基準（案）を作成した。

研究協力者 足立 香織  
鳥取大学生命機能研究支援センター、助教

### A. 研究目的

GM1-ガングリオシドーシスは、ライソゾーム酵素  $\beta$ -ガラクトシダーゼ（GLB1 遺伝子）の欠損により、脳をはじめとして全身臓器に糖脂質、オリゴ糖、ムコ多糖などが蓄積し、進行性の神経障害を発症する疾患である。発症頻度は1/10万～20万人とされる。本疾患の酵素は血中などでは不安定であり、酵素補充療法の開発は困難で、臨床に応用できる治療法はない。

我々は、世界に先駆けてシャペロン療法を開発している。これまでに、NOEVなどの薬剤を開発してきたおり、さらに独自で効果の高いシャペロン薬の開発も進めている。このシャペロン薬を臨床に応用するためには、非臨床さらに臨床研究を推進することが重要となる。現在、日本ではGM1-ガングリオシドーシスの患者は10名以下しか見つかっておらず、さらに多くの患者の診断が重要となり、そのためには、広く利用できる診断基準の策定が必要となる。

そこで、本年度は診断基準（案）の策定を行った。

### B. 研究方法

GM1-ガングリオシドーシスの疾患概要、臨床病型、診断基準、鑑別診断の各項目について、情報の取りまとめと検討を行った。

（倫理面への配慮）

本年度は、患者情報や解析は行わなかったもので、倫理面での問題はないと判断した。

### C. 研究結果

以下に、GM1-ガングリオシドーシスの診断基準（案）を示す。

#### 1. 疾患概要

GM1-ガングリオシドーシスは、3番染色体に位置する  $\beta$ -ガラクトシダーゼ 遺伝子（GLB1）遺伝子の変異により、ライソゾームにおける  $\beta$ -ガラクトシダーゼ酵素が欠損し発症する常染色体劣性遺伝形式の疾患である。脳をはじめとして全身臓器に GM1 ガングリオシドなどの糖脂質、オリゴ糖、ムコ多糖（ケラタン硫酸）などが蓄積し、中枢神経症状を中心とする症状を呈する。

臨床症状の違いから、I型または乳児型（OMIM 230500）、II型または若年型（OMIM 230600,）、III型または成人型（OMIM 230650）に分類される。また、中枢神経障害を伴わない全身骨系統疾患であるモ

ルキオ B 病 (OMIM 253010) も同じ原因遺伝子 (GLB1) の変異により発症する。モルキオ B 病の日本人の患者は見つかっておらず、世界的にも極めてまれである。

治療としては、まだ臨床的に応用はできていないがシャペロン療法が期待されている。

## 2. 臨床病型

GM1 ガングリオシドーシスの発症頻度は 1/10 万～20 万人と推定されている。

### 【乳児型】

生後 3-6 カ月までに発達の遅れがみられ、初期は筋緊張低下、音に対する過敏症を呈する。さらに腱反射の亢進、全身痙攣などの中枢症状や肝脾腫、全身の骨異常などが進行する。眼底黄斑部のチェリーレッド斑は比較的特徴的な症状である。

### 【若年型】

1 歳前後から発症し、臨床症状は乳児型に類似するが、やや軽度である。チェリーレッド斑はないことが多く、肝脾腫や骨異常もなにか軽度である。

### 【成人型】

発達は正常で知能障害はないか軽度の場合が多い。錐体外路の障害による構音障害や歩行障害が初期に出現し、その後ジストニアなどの症状が進行する。

## 3. 主要症状および臨床所見

患者は進行性の神経症状を呈する。乳児型の眼底黄斑部のチェリーレッド斑は比較的特徴的である。また、成人型は幼少期より構音障害や歩行障害が出現することがある。臨床所見は、臨床病型の記載を参照されたい。

## 4. 診断の根拠となる検査

末梢血リンパ球または皮膚線維芽細胞の  $\beta$ -ガラクトシダーゼ活性測定により確定診断が可能である。 $\beta$ -ガラクトシダーゼ活性は、蛍光人口基質により比較的簡便に測定するこ

とが可能である。 $\beta$ -ガラクトシダーゼ活性が低下する別の疾患としてガラクトシアリドーシスがある。ガラクトシアリドーシスは、カテプシン A/保護蛋白の異常で  $\beta$ -ガラクトシダーゼ活性と同時にシアリダーゼ活性も低下する。そのために、 $\beta$ -ガラクトシダーゼ活性と同時にシアリダーゼ活性を測定することが望ましい。

また、遺伝子診断も有用で、特に保因者診断や出生前診断などには必要となる。現在、160 を超える種類の遺伝子変異が報告されている。日本では、R201C 遺伝子変異をもつ若年型の患者と I51T 遺伝子変異をもつ患者が比較的多い。

実施可能な施設は、日本先天代謝異常学会ホームページ [http://jsimd.net/iof/iof\\_01.html](http://jsimd.net/iof/iof_01.html) を参照されたい。

## 5. 診断基準

### (1) 臨床症状

以下の症状がある場合に疑う

#### 乳児型

- ① 生後半年頃からの退行 (乳児型)
- ② 発達障害
- ③ 全身痙攣
- ④ 黄斑部のチェリーレッド斑

#### 若年型

- ① 1 歳以降からの退行
- ② 痙性麻痺 (進行性)

#### 成人型

- ① 構音障害 (成人型)
- ② 歩行障害 (成人型)

### (2) 検査

酵素検査：リンパ球または皮膚線維芽細胞の  $\beta$ -ガラクトシダーゼ活性が 10%以下に低下する。同時にシアリダーゼ活性を測定し低下していないことを確認することが望ましい。保因者の酵素活性はやや低下していることが

あるが、正常と区別することは困難である。

遺伝子検査：GBL 遺伝子の変異を解析する。複合ヘテロ接合の変異が多い。保因者診断や出生前診断には有用である。

## 6. 鑑別疾患

- ① ガラクトシアリドーシス
- ② GM2-ガングリオシドーシス
- ③ シアリドーシス
- ④ ニーマン・ピック病
- ⑤ ゴーシェ病
- ⑥ 異染性白質変性症
- ⑦ 神経変性疾患（錐体路症状）

乳児型に比較的特徴的な眼底黄斑部のチェリーレッド斑は、GM1 ガングリオシドーシス、異染性脳白質変性症、ニーマン・ピック (Niemann-Pick) 病、シアリドーシス、ガラクトシアリドーシスなどでも認められることから、これらを鑑別する必要がある。

成人型では、初期の構音障害が比較的特徴的であり、錐体外路症状を呈する他の神経変性疾患との鑑別が困難である。

## 7. 治療について

現在、対症療法以外に有効な治療法はない。造血幹細胞移植の有効性は認められていない。

現在、本疾患に対する治療法としてシャペロン療法（またはケミカルシャペロン療法）が日本を中心に開発され、モデルマウスでは有効性が示されている。早期に臨床応用されることが期待される。

## D. 考察

ライソゾーム病の治療としては、酵素補充療法や造血幹細胞移植、基質阻害剤などが臨床応用されているが、GM1-ガングリオシドーシスでは臨床応用できる治療法がない。このため、我々は経口投与で中枢神経障害に効果のあるシャペロン療法の開発を進めている。現在までに、NOEVなど数種類のシャペロン薬を開発しており、最近新た

にコンデュラミン構造をもつ新たなシャペロン薬も開発している。このシャペロン薬は、従来よりも酵素抑制作用が少なく、効果のある変異の範囲も広い。現在、本化合物の開発を進めている。

今後、シャペロン療法の開発のためには、臨床研究が重要であり、患者の診断のための診断基準の作成が必要となる。そのために、今回改めて診断基準（案）の策定を行った。今後、さらに治療法なども含めた診療ガイドラインの策定も進める予定である。これらの研究により、日本発のGM1-ガングリオシドーシスのシャペロン療法の臨床応用を目指す。

## E. 結論

GM1-ガングリオシドーシスの診断基準（案）を作成することにより、今後、稀少疾患の診断及び治療が推進されることが期待される。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Castilla J, Rísquez R, Higaki K, Nanba E, Ohno K, Suzuki Y, Díaz Y, Ortiz Mellet C, García Fernández JM, Castillón S. Conformationally-locked N-glycosides: Exploiting long-range non-glycone interactions in the design of pharmacological chaperones for Gaucher disease. (in press)
- 2) Yu Y, Mena-Barragán T, Higaki K, Johnson JL, Drury JE, Lieberman RL, Nakasone N, Ninomiya H, Tsukimura T, Sakuraba H, Suzuki Y, Nanba E, Mellet CO, García Fernández JM, Ohno K. Molecular basis of 1-deoxygalactonojirimycin arylthiourea binding to human  $\alpha$ -galactosidase a: pharmacological chaperoning efficacy on Fabry disease mutants. ACS Chem Biol. 2014 18:9(7):1460-9.



- 3) Suzuki H, Ohto U, Higaki K, Mena-Barragán T, Aguilar-Moncayo M, Ortiz Mellet C, Nanba E, Garcia Fernandez JM, Suzuki Y, Shimizu T. Structural basis of pharmacological chaperoning for human  $\beta$ -galactosidase. J Biol Chem. 2014 23;289(21):14560-8.
- 4) Rodríguez-Lavado J, de la Mata M, Jiménez-Blanco JL, García-Moreno MI, Benito JM, Díaz-Quintana A, Sánchez-Alcázar JA, Higaki K, Nanba E, Ohno K, Suzuki Y, Ortiz Mellet C, García Fernández JM. Targeted delivery of pharmacological chaperones for Gaucher disease to macrophages by a mannosylated cyclodextrin carrier. Org Biomol Chem. 2014 14;12(14):2289-301.
- 5) Chiba Y, Komori H, Takei S, Hasegawa-Ishii S, Kawamura N, Adachi K, Nanba E, Hosokawa M, Enokido Y, Kouchi Z, Yoshida F, Shimada A. Niemann-Pick disease type C1 predominantly involving the frontotemporal region, with cortical and brainstem Lewy bodies: an autopsy case. Neuropathology. 2014;34(1):49-57.

## 2. 学会発表

なし

## G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

なし

## GM2 ガングリオシドーシスの診断基準作成

分担研究者：松田 純子（川崎医科大学 医学部 特任教授）

### 研究要旨

ライソゾーム病の1つである GM2 ガングリオシドーシスの診断基準の作成を行った。作成した診断基準の普及により、医師らが同一の基準を持って GM2 ガングリオシドーシスの診断を行うことが可能となり、GM2 ガングリオシドーシス患者が適切に診断、治療され、その予後が改善することが期待される。また、より正確な患者登録制度の確立により、GM2 ガングリオシドーシスの日本人における発生率や自然史が明らかになると考えられる。

### A. 研究目的

ライソゾーム病患者の診療の向上のためには、まず医師らが同一の基準を持って疾病の診断を行うことが重要である。本研究では、ライソゾーム病の1つである GM2 ガングリオシドーシスの診断基準の作成を行った。

### B. 研究方法

GM2 ガングリオシドーシスに関する下記の書籍、論文およびウェブサイトから情報収集を行い、診断基準の作成を行った。

1) Gravel RA, Kaback MM, Proia RL, Sandhoff K, Suzuki Ki., and Suzuki Ku. The GM2 Gangliosidoses. *The Online Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease*. (2012) <http://www.ommbid.com/>

2) Bembi B, Marchetti F, Guerci VI, Ciana G, Addobbati R, Grasso D, Barone R, Cariati R, Fernandez-Guillen L, Butters T, Pittis MG. Substrate reduction therapy in the infantile form of Tay-Sachs disease. *Neurology*. 2006; 66: 278-280.

3) Cachon-Gonzalez MB, Wang SZ, Lynch A, Ziegler R, Cheng SH, Cox TM. Effective gene therapy in an authentic model of Tay-Sachs-related diseases.

*Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*. 2006; 103: 10373-10378.

4) Clarke JT, Mahuran DJ, Sathe S, Kolodny EH, Rigat BA, Raiman JA, Tropak MB. An open-label Phase I/II clinical trial of pyrimethamine for the treatment of patients affected with chronic GM2 gangliosidosis (Tay-Sachs or Sandhoff variants). *Mol. Genet. Metab.* 2011; 102: 6-12.

5) Sakuraba H, Itoh K, Shimmoto M, Utsumi K, Kase R, Hashimoto Y, Ozawa T, Ohwada Y, Imataka G, Eguchi M, Furukawa T, Schepers U, Sandhoff K. GM2 gangliosidosis AB variant: clinical and biochemical studies of a Japanese patient. *Neurology*. 1999; 52: 372-377.

6) Tanaka A, Sakuraba H, Isshiki G, Suzuki K. The major mutation among Japanese patients with infantile Tay-Sachs disease: a G-to-T transversion at the acceptor site of intron 5 of the beta-hexosaminidase alpha gene. *Biochem Biophys Res Commun*. 1993; 192: 539-546.

7) Fukumizu M, Yoshikawa H, Takashima S, Sakuragawa N, Kurokawa T. Tay-Sachs disease: progression of changes on neuroimaging in four cases. *Neuroradiology*. 1992; 34: 483-486.

8) 参考ウェブサイト

OMIM Tay-Sschs disease

<http://omim.org/entry/272800>

OMIM Sandhoff disease

<http://omim.org/entry/268800>

OMIM GM2-gangliosidosis AB variant

<http://omim.org/entry/272750>

National Tay-Sachs and Allied Diseases

Association <http://www.ntsad.org/>

National Organization for Rare Disorders

<http://www.rarediseases.org/>

## C. 研究結果

GM2 ガングリオシドーシスの診断基準を作成した (下記)。

### I. 疾患概要

GM2 ガングリオシドーシスは、ライソゾーム酵素  $\beta$ -ヘキソサミニダーゼによる GM2 ガングリオシドの加水分解が障害されることにより、GM2 ガングリオシドが主として神経細胞に蓄積し進行性の神経障害を発症する疾患で、病因遺伝子の異なる下記の 3 つの疾患の総称である。

① テーサクス (Tay-Sachs) 病:

第 15 番染色体 (15q23-24) に存在するヘキソサミニダーゼ  $\alpha$  サブユニットをコードする *HEXA* 遺伝子の異常により、 $\alpha$  および  $\beta$  サブユニットの 2 量体 ( $\alpha\beta$ ) からなる  $\beta$ -ヘキソサミニダーゼ A (HEX A) が欠損する疾患。

② サンドホッフ (Sandhoff) 病:

第 5 番染色体 (5q13) に存在するヘキソサミニダーゼ  $\beta$  サブユニットをコードする *HEXB* 遺伝子の異常により、HEX A および  $\beta$  サブユニットの 2 量体 ( $\beta\beta$ ) からなる  $\beta$ -ヘキソサミニダーゼ B (HEX B) が

欠損する疾患。

③ GM2 活性化蛋白質欠損症:

第 5 番染色体 (5q32-q33) に存在する GM2 活性化蛋白質をコードする *GM2A* 遺伝子の異常により、GM2 活性化蛋白質が欠損する疾患。

## II. 臨床病型

① 乳児型:

生後 3-5 ヶ月頃までは正常に発達するが、生後 6 ヶ月頃より追視が消失し、精神運動発達が停止、退行する。音に対し過敏となり、しばしば音により誘発されるミオクローヌスが観察される。筋緊張は初期には低下するが、後には亢進し、次第に除脳硬直状態となる。発病初期より眼底黄斑部にチェリーレッド斑を認める。

② 若年型:

2-10 歳の小児期に発症する。認知障害、言語障害、運動失調、痙性麻痺、てんかん、視力低下などが徐々に進行し、多くは 10~12 歳で寝たきりの状態となる。乳児型と比較して眼底黄斑部のチェリーレッド斑の出現頻度は低い。稀な病型である。

③ 成人遅発型:

20-30 歳台前半までに発症する。構語障害、嚥下障害、錐体外路症状 (ジストニア、アテトーゼなど)、小脳失調、痙性麻痺、認知障害、精神障害など多彩な神経症状を呈する。眼底黄斑部のチェリーレッド斑の出現頻度は低い。稀な病型である。

## III. 診断基準

A. 主要臨床所見

1. 生後 6 ヶ月頃からの急速な退行
2. 聴覚過敏
3. 痙攣
4. 視力障害
5. 頭囲拡大
6. 精神運動障害
7. 同胞に本疾患と診断された (もしくは本疾患と疑われる) 症例がいる。

- B. 診断の参考となる検査所見
1. 眼底黄斑部にチェリーレッド斑を認める。
  2. 脳 MRI 検査において、脳室・くも膜下腔の狭小化（病初期）、T2 強調画像で大脳基底核部の高信号（乳児型）、全体的脳萎縮（若年型）、小脳虫部の萎縮（成人遅発型）を認める。
  3. 直腸粘膜生検組織の電子顕微鏡観察で神経節細胞内に膜様封入体を認める。

C. 診断の根拠となる検査

1. 培養皮膚線維芽細胞またはリンパ球中の  $\beta$ -ヘキソサミニダーゼ酵素活性測定。HEX A 活性のみが欠損している時には Tay-Sachs 病、HEX A 活性、HEX B 活性ともに欠損している時には Sandhoff 病の診断となる。
2. *HEXA*、*HEXB*、*GM2A* の遺伝子解析。

D. 確定診断

①A.、B. の各項において、1 つ以上の陽性項目を認め、C. 1. を満たす場合

②A.、B. の各項において、1 つ以上の陽性項目を認め、C. 2. を満たす場合

VI. 鑑別診断

- ・GM1 ガングリオシドーシス
- ・異染性白質変性症
- ・ニーマン-ピック (Niemann-Pick) 病
- ・シアリドーシス
- ・ガラクトシアリドーシス
- ・神経変性疾患

補足説明

A. 主要臨床所見

- ・乳児型の臨床症状は比較的定型的であるが、成人遅発型では臨床症状が多彩であり、他の神経変性疾患との鑑別が重要である。
- ・眼底黄斑部のチェリーレッド斑を認める他の疾患 (GM1 ガングリオシドーシス、異

染性白質変性症、Niemann-Pick 病、シアリドーシス、ガラクトシアリドーシスなどを鑑別する必要がある。

- ・Tay-Sachs 病、Sandhoff 病、GM2 活性化蛋白質欠損症の 3 つの病型を臨床症状で区別することは難しいが、Sandhoff 病では肝脾腫や骨髄内泡沫組織球などの神経外内臓臓器における蓄積症状を認めることがある。
- ・日本人の罹患率は Tay-Sachs 病が 8~10 万人に 1 人、Sandhoff 病は Tay-Sachs 病の 1/6~1/8、GM2 活性化蛋白質欠損症は極めてまれである。

B. 診断の参考となる検査所見

- ・Sandhoff 病では GM2 ガングリオシドに加えてアシアロ GM2 ガングリオシド、グロボシドなどの糖脂質も蓄積することから、尿中グロボシドの排泄増加（正常の 10~50 倍）を同定することが診断の参考となる。

C. 診断の根拠となる検査

- ・ $\beta$ -ヘキソサミニダーゼの酵素活性測定は、HEX A のみで分解される合成基質 (4-methylumbelliferyl- $\beta$ -D-N-acetylglucosaminide 6-sulfate [4-MUGS]) と、HEX A、HEX B の両方で分解される合成基質 (4-methylumbelliferyl- $\beta$ -D-N-acetylglucosaminide [4-MUG]) を用いて行う。Tay-Sachs 病患者では HEX A 活性は欠損、HEX B 活性は正常あるいは上昇している。Sandhoff 病患者では HEX A 活性、HEX B 活性ともに欠損している。GM2 活性化蛋白質欠損症では合成基質を用いた HEX A、HEX B の酵素活性測定ではともに正常であるが、天然の基質である GM2 ガングリオシドを用いた測定では活性低下を認める。

- ・*HEXA* 遺伝子では偽欠損症の責任遺伝子変異 (p. Arg247Trp, p. Arg249Trp) が知られており、この変異を持つ場合は合成基質 4-MUGS を用いた酵素活性測定では HEX A 活性の低下を認めるが、天然の基質である GM2 ガングリオシドを用いた測定では正