

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 β -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、淵上達夫、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、三淵 浩、李 知子、衛藤 薫、伊藤哲哉、Andre Van Kuilenburg. 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 64th
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

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。

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。

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

尿中遊離シアル酸排泄増加、髄液中遊離シアル酸増加

培養皮膚線維芽細胞での遊離型シアル酸の増加

生検組織での遊離シアル酸のライソゾームへの局在

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

髄液中の N-Ccethyaspartylglutamate の上昇

C. 診断の根拠となる検査

SLC17A5 の遺伝子解析

D. 確定診断

病的意義の明らかな *SLC17A5* 遺伝子変異を両アレルに同定

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)

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)

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
シアル酸尿症(遊離シアル酸が細胞質に増加)

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 で認められた粗な顔貌、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

* 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。

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、 α -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。