

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）  
分担研究年度終了報告書

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-Sachs 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)。

#### 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。

テイ - サックス (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。

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  $\square$  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。

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。

#### 臨床病型

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。

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。

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。

#### 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  $\beta$ -ヘキサ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
- A.、B.の各項目において、1つ以上の陽性項目を認め、C. 1.を満たす場合
- A.、B.の各項目において、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

- ・  $\beta$ -ヘキサ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

常活性を示し、GM2 ガングリオシドーシスを発症する可能性はない。

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。

#### D. 考察

GM2 ガングリオシドーシスは、GM2 ガングリオシドのライソゾームにおける加水分解が障害され、主として神経細胞のライソゾームに GM2 ガングリオシドが蓄積して神経細胞の機能を障害する疾患である。現在、GM2 ガングリオシドーシスに対する根本的治療法は確立しておらず対症療法が中心となる。酵素補充療法、細胞療法、遺伝子治療、基質抑制療法、変異酵素活性を上昇させることを目的としたシャペロン療法などの基礎研究が進められている。本研究で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る。これによって GM2 ガングリオシドーシス患者が適切に診断され、新しい治療法が導入されることにより、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。

#### E. 結論

GM2 ガングリオシドーシスの診断基準作成を行った。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) **松田純子**：糖鎖蓄積症．糖鎖の新機能開発・応用ハンドブック．(株)エヌ・ティ・エス 2014 年 12 月発行予定．
- 2) **松田純子**：シアリドーシス．神経症候群．日本臨牀．2014 年 6 月 20 日発行別冊 p.792-795．

##### 2. 学会発表

- 1) **松田純子**：スフィンゴ糖脂質の機能と疾患 - 遺伝子改変マウスから見えてきたこと - 第 9 回香川先天代謝異常症研究会特別講演 2014 年 11 月 7 日 高松．
- 2) **松田純子**、小野公嗣、武藤真長、米重あづさ.: プロサポシン過剰発現マウスは網膜視細胞変性を呈する. 第 87 回日本生化学会大会 2014 年 10 月 15-18 日 京都．
- 3) 小野公嗣、武藤真長、米重あづさ、**松田純子**.: プロサポシンノックアウトマウス網膜の組織病理学的解析. 第 87 回日本生化学会大会 2014 年 10 月 15-18 日 京都．
- 4) 久樹晴美、只野 - 有富桂子、宮川誠、大熊 - 栗林恵美子、内田俊也、**松田純子**、戸田年総、岡崎具樹.: Saposin D 欠損マウスは腎尿細管性アシドーシスを引き起こす - 炭酸脱水酵素(CA2)の異常が原因か? 第 87 回日本生化学会大会. 2014 年 10 月 15-18 日 京都．
- 5) **松田純子**：スフィンゴ糖脂質のセラミド骨格の構造多様性が担う生物機能．第 56 回 日本脂質生化学会 2014 年 6 月 6-7 日 大阪．

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得  
該当なし。
2. 実用新案登録  
該当なし。
3. その他  
該当なし。