

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

ペルオキシソーム病に関する調査研究

分担研究者：横山 和明（帝京大学薬学部教授）

研究要旨

ペルオキシソーム病のペルオキシソーム形成異常症、副腎白質ジストロフィー、RCDP2,3、Refsum病、ベータ酸化系酵素欠損症、原発性高シュウ酸尿症型、アカタラセミア、の7疾患について診断基準の策定を行った。また診断指標となるバイオマーカー探索のため、リゾリン脂質、アシル CoA に対する測定系を構築した。

研究協力者

濱弘太郎（帝京大学薬学部講師）

藤原優子（帝京大学薬学部助教）

A．研究目的

先天代謝異常疾患は遺伝子の変異に起因する難治性疾患の総称である。このうちペルオキシソーム病は、ペルオキシソームタンパクの遺伝子変異によるものを指し、ペルオキシソーム自体が欠損する形成不全症と、機能不全症に大別される。これら疾患ではペルオキシソームで代謝される各種の分子が体内に蓄積することにより、各種臓器の機能不全が起り、疾患が引き起こされる。受診に至る表面的な症状は多種多様であり、他の疾患との見極めは難しい。症状に伴いさまざまな診療科で診療が開始されるが、多くの場合先天代謝異常疾患の専門医ではないため、診断の確定に至るまでに多くの年月を要したり、診断に至らないまま患者のQOLや余命を低下させているという大きな問題点が指摘されている。この原因として、臨床現場で専門医でない医師にとって有用な診断基準や治療基準がなかったことが大きな原因である。そのため本研究では各種ペルオキシソーム病に対する診断基準を策定することを目的とし、合わせて診断指標となる新規バイオマーカーの探索やその定量についても検討する。

B．研究方法

種々のペルオキシソーム病に対し、それぞれの症状や検査値を専門医とともに検討し、他の疾患とも鑑別できるような基準を策定した。また診断指標となるバイオマーカーやその数値について、患者サンプルやモデル動物を用い、LC-MSにより測定した。

（倫理面への配慮）

帝京大学の倫理委員会の承認を受けた。

C．研究結果

ペルオキシソーム病である、ペルオキシソーム形成異常症、副腎白質ジストロフィー、RCDP2,3、Refsum病、ベータ酸化系酵素欠損症、原発性高シュウ酸尿症型、アカタラセミア、の7疾患について診断基準を策定することができた。診断指標となるバイオマーカー探索については、極長鎖脂肪酸を蓄積する副腎白質ジストロフィーに関して測定系の構築を進めた。現在は脂質から加水分解した脂肪酸の組成分析が用いられているが、分解しないで本来の脂質分子種の構造決定と定量測定を行うことを目指し、これまでにジアシルリン脂質について測定条件を確定した。今回は脂肪酸が1つはずれたリゾリン脂質とアシルCoAに対する測定系を構築した。これを用いて副腎白質ジストロフィーのモデルノックアウトマウスを用いて予備的に検討したところ、リ

ン脂質やリゾリン脂質で極長鎖脂肪酸含有分子種が蓄積していることが確認された。

#### D．考察

診断基準に関しては、専門医でない各診療科の医師が診断しやすい基準が策定できたと思われる。ただし臨床現場に広く普及させ、実際に用いてもらうような施策も必要である。また各検査法の保険収載や認定も実際に即して実施されることが望まれる。また来年度以降は治療基準を策定していく必要がある。診断指標となるバイオマーカーについては、新たにリゾリン脂質とアシルCoAに対する測定系を構築できた。予備的にノックアウトマウスを用いて測定をはじめているが、より微量な患者サンプルでの適用についても検討する必要がある。またろ紙血等でマススクリーニングに適合できるかについても検討していく必要がある。

#### E．結論

ペルオキシソーム病の7疾患について診断基準を策定することができた。また診断指標となるバイオマーカーについて、新たにリゾリン脂質とアシルCoAに対する測定系を構築した。

#### F．研究発表

1. 論文発表  
該当なし（投稿準備中）
2. 学会発表
  - 1) LIPID MAPS Annual Meeting 2014. Molecular Structures of Phospholipids with Very Long Chain Fatty Acids in Skin Fibroblasts of Peroxisomal Diseases. Kotaro Hama, Kazuaki Yokoyama et al. 5/12-13 (2014) San Diego, USA.
  - 2) 55th International Conference on the Bioscience of Lipids 2014. Molecular Structures of Phospholipids with Very Long Chain Fatty Acids in Skin

Fibroblasts of Peroxisomal Diseases  
Kotaro Hama, Kazuaki Yokoyama et al.  
6/23-27 (2014) Aberdeen, UK.

- 3) 第 58 回日本薬学会関東支部会、ESI-LC/MS によるリン脂質および糖脂質の網羅的解析方法の検討、飯塚貴博・横山和明・他、10/4 (2014) 町田
- 4) 第 87 回日本生化学会、副腎白質ジストロフィー患者血漿中リン脂質の網羅的解析、濱弘太郎・横山和明・他、10/15-18 (2014) 京都、生化学、86、p112
- 5) 第 56 回日本先天代謝異常学会、ESI-LC/MS によるリン脂質の分子種別の網羅的解析方法の樹立、濱弘太郎・横山和明・他、11/13-15 (2014) 仙台、日本先天代謝異常学会雑誌、30、p186（著者について訂正済）
- 6) 6th International Conference on Phospholipase A2 and Lipid Mediators. Metabolomic analysis of phospholipids in peroxisomal diseases. Kotaro Hama, Kazuaki Yokoyama et al. 2/10-12 (2015) 新宿

#### G．知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

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