

厚生労働科学研究費補助金  
難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）

筋型脂質代謝異常症の病理・遺伝学的解析

研究分担者：西野 一三 国立研究開発法人 国立精神・神経医療研究センター  
神経研究所 疾病研究第一部 部長

研究協力者：高山 和子 国立研究開発法人 国立精神・神経医療研究センター  
神経研究所 疾病研究第一部 研究生

西川 敦子 国立研究開発法人 国立精神・神経医療研究センター  
神経研究所 疾病研究第一部 流動研究員

**研究要旨**

脂質代謝異常は通常臨床症状、筋病理および生化学的検査によって診断がなされるが、近年は遺伝子解析が導入されつつある。今回、国立精神・神経医療研究センターで過去に筋病理学的に脂質蓄積型ミオパチーと診断された例の最終診断についてのレビューを行った。半数以上の例で原因不明であったが、特に成人症例で原因不明例が多かった。これは、遺伝的要因以外に基礎疾患、薬物内服などの二次的要因が関与する可能性が小児例より高いことが一因と考えられた。Very long acyl-coA dehydrogenase (VLCAD) 欠損症の乳児例で、脂質蓄積ミオパチー像を呈する例が一例見いだされた。通常 VLCAD 欠損症では、脂肪滴増加は認めないか、あっても極めて軽度である。これは、筋生検が施行される例がほぼ全例成人例に限られるためであり、筋生検が施行されない重症の乳児例では脂肪滴が増加している可能性が示唆された。

**A：研究目的**

脂質蓄積性ミオパチー例の最終診断と診断ごとの頻度を検討するとともに、小児例と成人例での違いの有無を明らかにする。

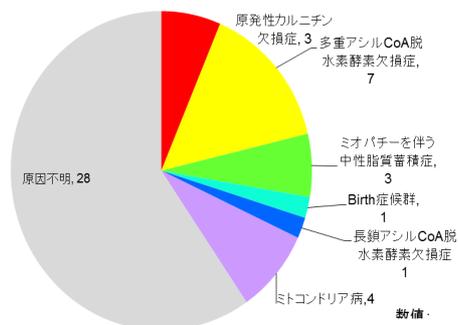
**B：研究方法**

国立精神・神経医療研究センターで筋

病理学的に脂質蓄積型ミオパチーと診断された患者を対象とし、その年齢分布、診断についてレビューを行った。近年、国立精神・神経医療研究センターでは、次世代シーケンサーの臨床応用を進めており、筋疾患の原因遺伝子変異スクリーニングを行いつつある。その結果も含めて、検討した。

### C: 研究結果

1987年～2014年までに脂質蓄積性ミオパチーと診断された例は、47例であった。そのうち、小児例（30例 [64%]）、成人例（17例 [36%]）と小児例が多かった。また、診断不明例は小児例17例、成人例11例と成人例が多かった。主な診断確定例は、原発性カルニチン欠損症3例、多重アシルCoA脱水素酵素欠損症、ミオパチーを伴う中性脂質蓄積病およびミトコンドリア病であった。興味深いことに、小児例のうちの1例は、通常脂質蓄積を示さない Very long acyl-CoA dehydrogenase deficiency (VLCAD欠損症)の乳児例であった。

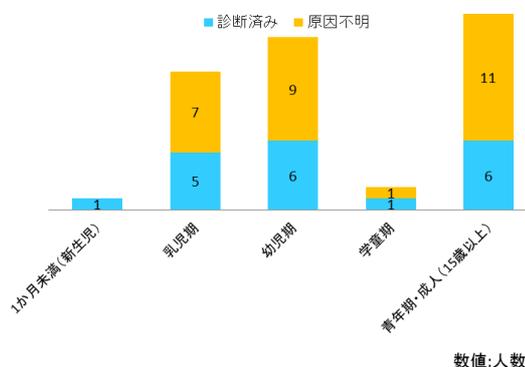


### D. 考察

成人症例が少数であったが、これは、代謝性筋疾患の多くが小児例である可能性に加えて、成人例の一部では筋症状がはっきりしないために筋生検を受けない例もある可能性が疑われた。

小児例も成人例も依然として多くの例で原因が同定できないことが明らかとなったが、特に成人症例では半数以上が、最終診断不明であった。脂質蓄積性ミオパチーは筋線維内の脂肪滴増加が唯一の診断基準である。一方で、肥満や糖尿

病などでは筋線維内の脂肪滴が増加する可能性があることが知られている。加えて、薬剤などにより二次的に脂肪滴が増加する可能性も否定できない。このような二次的な要因による脂質代謝異常の可能性は、成人患者でより高まることは想像に難くない。このような問題に関して、診断サービスを行う施設と診断を依頼する側の個々の医療施設との間で、患者の基礎疾患や薬剤歴の情報提供・連携を充実させるシステムづくりが必要であると考えられた。



今回脂質蓄積性ミオパチーの病理増を呈したVLCAD欠損症の乳児例が存在することが明らかとなった。通常、VLCAD欠損症では、筋線維内の脂肪滴増加はないか、あってもごく軽度とされている。しかし、これまでにVLCAD欠損症と診断された例は、全ての例が青年期または成人期の患者であった。恐らく、重症の乳児例では筋症状よりも代謝性疾患としての症状が前景に立つために筋生検を受けることが殆どないのであろう。このことは、重症型のVLCAD欠損症は、筋症状が前景に立たないために筋生検は受けないものの、筋線維内には脂

肪滴が増加している可能性を示唆している。

**E : 結論**

成人発症の脂質蓄積ミオパチーでは、遺伝的要因以外の基礎疾患等の関与を検討する必要がある。重症 VLCAD 欠損症で脂質蓄積性ミオパチーの病理増を呈する例がある。

**F : 健康危険情報**

なし

**G : 研究発表**

**1 : 論文発表**

Hatakeyama H, Katayama A, Komaki H, Nishino I, Goto YI: Molecular pathomechanisms and cell-type-specific disease phenotypes of MELAS caused by mutant mitochondrial tRNA (Trp). *Acta Neuropathol Commun.* 3(1): 52, Aug, 2015

Montassir H, Maegaki Y, Murayama K, Yamazaki T, Kohda M, Ohtake A, Iwasa H, Yatsuka Y, Okazaki Y, Sugiura C, Nagata I, Toyoshima M, Saito Y, Itoh M, Nishino I, Ohno K: Myocerebrohepatopathy spectrum disorder due to POLG mutations: A clinicopathological report. *Brain Dev.* 37(7): 719-724, Aug 2015

Furuta A, Kikuchi H, Fujita H, Yamada D, Fujiwara Y, Kabuta T, Nishino I, Wada K, Uchiyama Y: Property of Lysosomal

Storage Disease Associated with Midbrain Pathology in the Central Nervous System of *Lamp-2* - Deficient Mice. *Am J Pathol.* 185(6): 1713-1723, Jun, 2015

**2 : 学会発表**

なし

**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