

## ニーマンピック病の臨床研究

分担研究者： 高橋 勉（秋田大学大学院医学系研究科 教授）

研究要旨 Filipin 染色はニーマンピック病 C 型細胞で遊離コレステロール蓄積を示し診断に有用である。ニーマンピック病 A 型および B 型の細胞や、薬剤添加した正常細胞でも遊離コレステロール蓄積が知られるため Filipin 染色を検討したところ「陽性」となることが示された。Filipin 染色はニーマンピック病 C 型の診断に有用であるが、A 型・B 型、C 型の相互間の鑑別は困難である。ニーマンピック病 A・B・C 型の診断では ASM 活性測定は重要である。

研究協力者 野口篤子  
秋田大学大学院医学系研究科 助教

### A．研究目的

ニーマンピック病 A/B 型は、ライソゾーム酸性スフィンゴミエリナーゼ(Acid sphingomyelinase: ASM) 異常によりライソゾームにスフィンゴミエリンが蓄積し、二次的に遊離コレステロールが蓄積する。一方、ニーマンピック病 C 型は細胞内コレステロール輸送に関与する NPC1 あるいは NPC2 の異常によりライソゾームに遊離コレステロールが蓄積する。ニーマンピック病 C 型では二次的に ASM 活性低下とスフィンゴミエリン蓄積が観察される。

両疾患は著明な肝腫大と脾腫大、骨髄中の類似したニーマンピック細胞の存在など臨床的な共通点も多く、鑑別が難しい場合も多い。

ニーマンピック病 C 型では患者培養細胞に対して Filipin 染色により蓄積遊離コレステロールを証明することが臨床診断に用いられている。ニーマンピック病 A/B 型でも二次的に遊離コレステロールが蓄積されることを考慮すると Filipin 染色のニーマンピック C 型への特異性が課題になると考えられる。

本研究では Filipin 染色のニーマンピック病 C 型への特異性を調べた。

### B．研究方法

遺伝子解析により確定診断された、ニーマンピック病 A 型、ニーマンピック病 B 型、ニーマンピック病 C 型の培養皮膚線維芽細胞を用いた。正常皮膚線維芽細胞に対して ASM 低下作用のある薬物（A 型・B 型と類似）、デンプラミン、クロルプロマジン、遊離コレステロール蓄積作用のある薬剤、プロゲステロンを添加して Filipin 染色にて染色性を検討した。

### （倫理面への配慮）

本研究は秋田大学医学部倫理委員会の承認を得て行われた。

### C．研究結果

ニーマンピック病 C 型（ ）およびプロゲステロン添加（ ）の培養皮膚線維芽細胞において Filipin 染色は陽性であった。

ニーマンピック病 A 型および B 型の培養皮膚線維芽細胞（ 、 ）と、ASM 活性低下作用のある薬剤を添加した正常皮膚線維芽細胞（ 、 ）においても Filipin 染色は陽性であった。

### D．考察

ニーマンピック病 A 型、B 型、C 型は、著明な肝腫大と脾腫大、骨髄中の類似したニーマンピック細胞の存在など臨床的な共通点が多く、鑑別上が困難な場合もある。診断法

としてFilipin染色は有用であるが、A型、B型、C型の鑑別はできない。Filipin染色を診断に用いる場合は、診断アルゴリズムにASM活性測定を加えることは重要であると考え。

ニーマンピック病A型、B型以外にもSmith-Lemli-Opitz症候群、Tangier症候群を含めた他の遺伝性疾患でも細胞内遊離コレステロールの蓄積がみられFilipin染色を診断に用いる場合には注意が必要である。

#### E . 結論

Filipin染色はニーマンピック病C型の診断に有用であるが、A型、B型、C型の相互間の鑑別は困難である。

#### F . 研究発表

##### 1. 論文発表

Cassiman D, Packman S, Bembi B, Turkia HB, Al-Sayed M, Schiff M, Imrie J, Mabe P, Takahashi T, Mengel KE, Giugliani R, Cox GF. Cause of death in patients with chronic visceral and chronic neurovisceral acid sphingomyelinase deficiency (Niemann-Pick disease type B and B variant): Literature review and report of new cases. *Mol Genet Metab.* 2016;118:206-13.

##### 2. 学会発表

なし

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

#### G . 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