

## ライソゾーム病・ペルオキシソーム病の臨床研究

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 平成26年度はニーマンピック病A/B型およびC型の診断の手引きを作成した。平成27～28年度はペルオキシソーム病である副腎白質ジストロフィー（ALD）についてQC作成とシステムティックレビューを通じ診療ガイドライン（Minds）の作成を行った。平成28年度、ニーマンピック病C型の診断に有用なFilipin染色について、診断特異性に関して検討し、ニーマンピック病A型・B型や他の疾患でも偽陽性となる可能性を明らかにした。

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。

・平成26年度:ニーマンピック病 A 型、B 型、C 型に関して「診断の手引き」を作成した。

・平成27～28年度:副腎白質ジストロフィー(ALD)についてQC作成とシステムティックレビューを通じ診療ガイドライン(Minds)の作成を行った。

・平成28年度: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 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

#### ・「診断の手引き」の作成

作成班による作業による作成を行った。

#### ・「ALD: 診断ガイドライン」の作成

作成班による作業による作成を行った。

#### ・Filipin 染色の診断特性の研究

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 型類似)、デシプラミン、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)

Filipin 染色の診断特性の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

#### ・「診断の手引き」の作成

「ライソゾーム病・ペルオキシソーム病: 診断の手引き」(2015年3月30日、診断と治療社、参照)として刊行した。

・「ALD：診断ガイドライン」の作成

完了し近日刊行予定である。

・Filipin染色の診断特性の研究

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らる。

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

Konno Y, Takahashi I, Narita A, Takeda O, Koizumi H, Tamura M, Kikuchi W, Komatsu A, Tamura H, Tsuchida S, Noguchi A, Takahashi T. Elevation of Serum Acid Sphingomyelinase Activity in Acute Kawasaki Disease. *Tohoku J Exp Med*. 2015;237:133-40.

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