

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）研究報告書

ムコ多糖症IV型の診療ガイドラインの策定およびライソゾーム病と  
ペルオキシゾーム病の診断マーカー探索

研究分担者 横山 和明 帝京大学・薬学部・教授

研究要旨：ムコ多糖症IV型の診療ガイドラインの策定のためのエビデンスとなる文献検索した。診断マーカーに関しては、ALD患者線維芽細胞においてアシルCoAとしてC26:1-CoAが顕著に蓄積していた。スフィンゴ糖脂質の一斉解析系を確立した。

A．研究目的

ライソゾーム病のうちムコ多糖症IV型の診療ガイドラインを策定する。さらに脂質性のライソゾーム病やペルオキシゾーム病において、変動する脂質をメタボロームの手法により定量解析し構造も決定する。これにより各疾患の診断マーカーを見いだすとともに病態解明する。

B．研究方法

診療ガイドラインの策定では、Medlineにおいてmucopolysaccharidosis ivとmorquioという疾患名でのエビデンス論文の英語と日本語で書かれた母集合の検索を行なった。そのうちでさらに各CQに関連するキーワードで検索した。診断マーカーに関しては、副腎白質ジストロフィー(ALD)で蓄積する極長鎖脂肪酸含有リン脂質の合成酵素と考えられるアシルトランスフェラーゼを同定することを目的として、その基質であるアシルCoAのLC-MS法による解析系を構築し、ALD患者線維芽細胞とALDモデル細胞であるABCD1ノックアウト細胞で測定した。

(倫理面への配慮)

学内倫理委員会の承認のもとに調査研究を行った。

C．研究結果

診療ガイドラインの策定では、疾患名を軸に検索を行ったところ、英語または日本語の文献は1985報が得られた。このうちシステマティックレビューやメタアナリシスでヒットする文献は18報であった。各CQに関連するキーワードを含む文献は395報であり、両者の和集合は403報となった。一方review、動物や細胞等の除外される可能性がある語を含む文献は793報であった。診断マーカーに関しては、ALD患者線維芽細胞とABCD1ノックアウト細胞におけるアシルCoAとしては、通常細

胞同様にC18:1-CoAが最も多かったが、これに匹敵するレベルでC26:1-CoAが顕著に蓄積していた。一方でキラルカラムとLC-MSを用いたスフィンゴ糖脂質の一斉解析系を確立した。マウス脳の総脂質中の中性糖脂質、ガングリオシド、硫酸化糖脂質を同時に分子種レベルでの定量に成功した。

D．考察

診療ガイドラインの策定では、1985報の文献に対しさらに1次スクリーニングと2次スクリーニングを行なって、SRに供する必要がある。診断マーカーに関しては、C26:0-CoAではなくC26:1-CoAがALD患者線維芽細胞とALDモデル細胞に顕著に蓄積していることがわかった。マウス脳総脂質のスフィンゴ糖脂質の分子種レベルでの定量解析が可能であった。スフィンゴ糖脂質一斉解析系を確立した。

E．結論

診療ガイドラインの策定では文献検索を完了した。診断マーカーに関しては、ALDの細胞中にはC26:1-CoAが多かった。

F．健康危険情報

G．研究発表

1. 論文発表

- 1) Hexacosenoyl-CoA is the most abundant very long-chain acyl-CoA in ATP-binding cassette transporter D1-deficient cells. Hama K., Yokoyama K. et al. J Lipid Res. 2020, doi: 10.1194/jlr.P119000325, PMID: 32075856
- 2) Mass spectrometry in combination with a chiral column and multichannel-MRM allows comprehensive analysis of glycosphingolipid molecu

- lar species from mouse brain. Fujiwara Y., Yokoyama K. et al. Carbohydr Res. 2020, doi: 10.1016/j.carres.2020.107959, PMID: 32120021
- 3) Lipidomics of Peroxisomal Disorders, Chapter 11 p249-260, in Peroxisomes: Biogenesis, Function, and Role in Human Disease, Hama K., Yokoyama K. et al. Springer, 2019
2. 学会発表
- 1) A novel LC-MS/MS method for the comprehensive quantitative analysis of molecular species of glycosphingolipids using a chiral column, Y.Fujiwara, K. Yokoyama他、60th International Conference on the Bioscience of Lipids, Abstracts p102、6/17-21、東京
  - 2) Hexenoyl-CoA is the most abundantly accumulated very long chain fatty acyl-CoA and increased by bezafibrate in ABCD1-deficient cells, K. Hama, K. Yokoyama他、60th International Conference on the Bioscience of Lipids, Abstracts p260、6/17-21、東京
  - 3) BezafibrateはABCD1欠損条件下において極長鎖脂肪酸CoAを上昇させる、濱弘太郎、横山和明他、第61回日本脂質生化学会、脂質生化学研究 61, p195、7/4-5、札幌
  - 4) キラルカラムを用いたLC-MS法によるスフィンゴ糖脂質一斉分析系の構築、藤原優子、横山和明他、第38回日本糖質学会、要旨集p106、8/19-21、名古屋
  - 5) キラルカラムを用いたLC-MS一斉分析系によるマウス脳スフィンゴ糖脂質の解析、藤原優子、横山和明他、第38回日本糖質学会、要旨集p167、8/19-21、名古屋
  - 6) 質量分析計とキラルカラムを用いたスフィンゴ糖脂質一斉分析系の構築、藤原優子、横山和明他、第44回日本医用マススペクトル学会、JSBMS Letters 44, p96、9/12-13、名古屋
  - 7) 細胞内の極長鎖脂肪酸脂肪酸CoA量を上昇する薬剤の検証、濱弘太郎、横山和明他、第92回日本生化学会 プログラム集, p157、9/18-20、横浜
  - 8) Lorenzo's oilとBezafibrateの極長鎖脂肪酸CoAに対する影響、濱弘太郎、横山和明他、第61回日本先天代謝異常学会、日本先天代謝異常学会雑誌 35, p171、10/24-26、秋田
  - 9) キラルカラムを用いたスフィンゴ糖脂質のLC-MS一斉分析系によるマウス脳解析、藤原優子、横山和明他、第61回日本先天代謝異常学会、日本先天代謝異常学会雑誌 35, p177、10/24-26、秋田
- H. 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