

ニーマンピックマウスに関する研究

日本大学医学部小児科 崎山 武志
津田 正彦
北川 照男

代謝性蓄積症には、現在有効な治療法はなく、遺伝相談や出生前診断等の消極的な予防方法が行なわれているに過ぎない。近年、これら蓄積症に対する積極的な治療法として、障害されている酵素を正常の組織から精製して、これを直接投与して治療する「いわゆる酵素補充療法」や、酵素を含む線維芽細胞を移植したり、骨髄を移植する等の方法が試みられている。しかし、何れもまだ、実用に供しうる段階ではなく、lysosomal storage diseaseの実験動物モデルを用いて十分に検討することが必要である。われわれは、日本新薬株式会社植物研究所が発見した脂質蓄積症のマウスが、ヒトのNiemann Pick病と極めて類似した動物モデルであることを明らかにしたので報告する。

spm/spmでは雄雌ともに8週令から体重減少しはじめ、13~14週令で死亡した。spm/spmの肝、脾の重量は8週令では対照spm/+に比べて著しく増加しており、10週令ではその差が減少した。肝では、雄雌ともに遊離コレステロールが著増し、かつ、sphingomyelinも著増しており、総リン脂質に対して25~30%を占めていた。spm/spmマウスのshingomyelinase活性は平均して正常対照の25~30%の活性を示した。しかし、酵素活性は、その抽出法によって、活性値が異なり、acid shingomyelinase活性の測定にはCallahanらの方法が良いと考えられた。また、HNPを基質としてshingomyelinase活性を測定した所、lysosomal sphingomyelinaseは至適pH5.5、microsomal & plasma membrane sphingomyelinaseは至適pH7.5であった。肝+/+ sphingomyelinaseの等電点分画法を行ったところ、pI3とpI4.2の2つのピークを得た。各フラクションについて熱処理によるneutral enzyme失活と、microsomal enzyme測定法で検討した結果、pI3 neutral enzyme、pI4.3はacid sphingomyelinaseと判明した。spm/spm肝ではacid shingomyelinaseの明らかな欠損を認めた。同様に脳sphingomyelinaseについて検討したところ、肝とは違ってそのパターンにspm/spm、+/+間の差は認められなかった。

C57BL/KSJ系マウスに見出された突然変異マウスspm/spmは、肝の脂質分析、精製したsphingomyelinの赤外吸収スペクトルならびにacid sphingomyelinaseの欠損からNiemann Pick病である事を確認し、実験モデル動物として確立した。Niemann Pickマウスは従来、Lyonら⁸⁾によってCBAマウスに見出されており、Foam-Cell reticulosis(fm/fm)として報告されている。しかし、spm/spmマウスに比べるとfm/fmマウスの発症は遅く、3カ月までは無症状で、かつ、

spm/spm マウスでは肝脾腫が著明であるのに比べて fm/fm ではこれら臓器の腫大がなく、生存期間も長く、sphingomyelinase 欠損が明らかとされていない。したがって、本マウスは、ヒト Niemann Pick 病と極めて類似した動物モデルであることがはじめて確認されたマウスである。



検索用テキスト OCR(光学的文字認識)ソフト使用

論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります



代謝性蓄積症には、現在有効な治療法はなく、遺伝相談や出生前診断等の消極的な予防方法が行なわれているに過ぎない。近年、これら蓄積症に対する積極的な治療法として、障害されている酵素を正常の組織から精製して、これを直接投与して治療する「いわゆる酵素補充療法」や、酵素を含む線維芽細胞を移植したり、骨髄を移植する等の方法が試みられている。しかし、何れもまだ、実用に供しうる段階ではなく、lysosomal storage diseaseの実験動物モデルを用いて十分に検討することが必要である。われわれは、日本新薬株式会社植物研究所が発見した脂質蓄積症のマウスが、ヒトのNiemann Pick病と極めて類似した動物モデルであることを明らかにしたので報告する。