

Early diagnosis of Danon disease: Flow cytometric detection of lysosome-associated membrane protein-2-negative leukocytes

メタデータ	言語: eng 出版者: 公開日: 2017-10-05 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/43545

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 3.0 International License.



論文内容の要旨及び審査結果の要旨

受付番号 医博甲第 2473 号 氏名 橋田 暢子

論文審査担当者 主査 山岸 正和

副査 中尾 眞二

和田 隆志



学位請求論文

題名 Early diagnosis of Danon disease: Flow cytometric detection of lysosome-associated membrane protein-2-negative leukocytes

「ダノン病の早期診断；フローサイトメトリー法による LAMP-2 欠損白血球の検出」

掲載雑誌名 Journal of Cardiology 2014 年掲載予定

ダノン病は 1981 年に Danon らにより報告された心筋肥大、ミオパチー、精神遅滞を三徴とする X 連鎖優性遺伝形式をとるリソソーム病であり、2000 年にリソソーム膜蛋白 lysosome-associated membrane protein-2 (以下 LAMP-2) の欠損症と判明した。

原因遺伝子 *LAMP2* が同定されてからダノン病の診断は遺伝子解析により行われており、男性では乳児期～青年期、女性では思春期～壮年期に多くの症例が確定診断を受けるが、診断の時点で進行性の心筋症が認められ、現時点では心臓移植以外に有効な治療法はないとされる。

これまでに報告のあるダノン病患者の *LAMP2* 変異は蛋白発現を欠くものが殆どであり、男性患者ではすべての細胞において LAMP-2 が欠損し、ヘテロ接合体である女性患者は LAMP-2 発現細胞と LAMP-2 欠損細胞のモザイクとなる。したがって LAMP-2 欠損細胞の存在を示すことができれば、男女を問わず診断に至ることができる。今回、ダノン病患者の家族内検索の過程で LAMP-2 欠損細胞の簡便な検出法として、フローサイトメトリー法を用いた末梢血白血球内 LAMP-2 タンパク発現解析法を開発した。

健常者では男女ともに蛍光強度の増強された LAMP-2 発現細胞のみが 99%以上の比率で一峰性に分布したが、発端者男児では蛍光強度の増強のない LAMP-2 欠損細胞のみが 99%以上の比率で一峰性に分布した。発端者の妹二人は一卵性双生児であり、いずれも LAMP-2 発現細胞と欠損細胞が二峰性に分布した。うち一名は心筋肥厚などの症状を全く認めていなかったにもかかわらず、LAMP-2 欠損細胞の存在により診断に至った。

ダノン病患者の QOL を保ち、予後を改善するにはより早期に確定診断し治療介入することが必要である。フローサイトメトリー法を用いた末梢血白血球内 LAMP-2 タンパク発現解析法は、男性患者のみならず、これまで遺伝子診断でのみ診断可能であった女性患者の診断にも有用であり、なおかつ発症前の患者の早期診断も可能である可能性が示された。

以上、本研究は早期診断が困難とされていたダノン病を簡便にスクリーニングできる可能性を示した。これらの成果はダノン病の早期治療介入に寄与する重要な知見であると評価され、本研究は学位に値する労作であると判断された。