

# 研究実施のお知らせ

2020年6月17日 ver.1.0

2021年3月5日 ver. 1.1

2023年1月5日 ver. 1.2

## 研究課題名

脂肪酸代謝異常症に対する解熱剤の影響

## 研究の対象となる方

2000年4月から2016年3月の間に島根大学医学部小児科で脂肪酸代謝異常症〔極長鎖アシル CoA 脱水素酵素 (VLCAD) 欠損症、中鎖アシル CoA 脱水素酵素 (MCAD) 欠損症、カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ 2 (CPT2) 欠損症、グルタル酸血症 2 型 (GA2)、三頭酵素 (TFP) 欠損症〕と診断された患者のうち、皮膚組織 (皮膚線維芽細胞) を提供されたもの、および上記期間で当教室に診断依頼があったものの、脂肪酸代謝異常症を否定されたもの (後者は比較対象群として任意の 3 例)。

## 研究の目的・意義

脂肪酸代謝異常症の患者さんは先天的 (生まれながら) に脂肪酸が分解できず、脂肪からエネルギーを作ることが出来ません。そのために発熱や長時間の空腹、激しい運動といった脂肪エネルギーが必要な時に、低血糖、心筋症、筋痛・横紋筋融解症、肝機能障害といった様々な症状を呈します。ひどい時には意識がなくなり、痙攣や急性脳症になることがあります。

一方、Reye 症候群は、水疱瘡やインフルエンザの時に、痙攣や意識障害、肝機能障害などを呈する病気です。その発症メカニズムや病態などはよく分かっていませんが、一部の解熱剤 (ボルタレン® やバファリン® といった商品名で販売されている、シクロフェナクやアスピリン、メフェナム酸など) を使用すると発症しやすい事が分かっています。前述の脂肪酸代謝異常症の症状と Reye 症候群はそっくりなので、脂肪酸代謝異常症による神経症状 (痙攣、意識障害など) を Reye “様” 症候群と呼びます。

脂肪酸代謝異常症は発熱時に調子が悪くなったり、Reye “様” 症候群のような急性発作になることから、積極的に熱を下げるような治療、つまり解熱剤が必要と考えられています。一方、Reye 症候群が解熱剤で引き起こされることから、同じように脂肪酸代謝異常症も解熱剤で悪くなるかもしれない、という懸念もあります。

本研究では、脂肪酸代謝異常症の患者から採取し当方で保管していた検体 (皮膚線維芽細胞) を用いて、解熱剤が良いのか悪いのかを調べ、より安全に使用できる解熱剤を探索することが目的です。

## 研究の方法

患者さん及び比較対象群（健常者）の細胞（皮膚線維芽細胞）に種々の解熱剤（アセトアミノフェン、シクロフェナク、イブプロフェン、メフェナム酸、アスピリン）を加えて培養し、脂肪酸の分解が進むのか、或いは障害されるのかを調べます。

具体的には以下の3つの方法で脂肪酸の分解がどの程度変化するか評価します。まずは、種々の解熱剤を加えて細胞を培養し、エネルギー（ATP）の増減を調べます。市販のATP測定キットがあり、これを使用しますが、ATPは非常に不安定で測定しにくいこと、ATPは脂肪以外からも産生されるため、これを測るだけでは脂肪の代謝を直接評価することが出来ません。そこで脂肪の代謝を評価する2つの特殊分析を併用します。

一つはIVPアッセイ（In vitro prove acylcarnitine assay）という評価方法です。細胞を意図的に飢餓状態で育ててから、特定の脂肪酸を加えます。お腹の減った細胞はすぐに脂肪酸を分解してエネルギーを作り出そうとしますが、患者さんから採取した細胞では脂肪酸をうまく分解できず、不完全に分解された脂肪の代謝産物が蓄積します。これを調べることで、脂肪酸代謝に関わるどの酵素がどの程度障害を受けているのか推測できます。種々の解熱剤を加えて、これらの不完全に分解された脂肪の代謝産物がどのように変化するのか調べることで、解熱剤が脂肪の代謝にどう影響したのかを判定します。

もう一つの方法はFAOフラックス（Fatty acid oxidation flux）という方法です。脂肪は最終的に水とエネルギー（ATP）へと分解されます。ここで出来た水を測定すれば脂肪がどれだけ分解されたのか分かります。しかし、水は元々細胞内にも含まれているため、脂肪酸由来の水だけを測定する工夫が必要です。そこで、トリチウム（三重水素）というマーキングされた水素（ $^3\text{H}$ ）が含まれた脂肪酸を添加して細胞を培養します。この脂肪酸がエネルギーへと代謝されると、最終的にトリチウムを含んだ水（ $^3\text{H}_2\text{O}$ ）へと分解されるため、 $^3\text{H}_2\text{O}$ の量を調べると脂肪酸がどの程度代謝されたのか把握できます。これをFAOフラックスと言います。解熱剤を添加して、FAOフラックスがどのように変化するのか調べることで、解熱剤が脂肪酸の分解にどう影響するのかを評価します。

なお、本研究では既存のデータベースから「病名」と「重症度（または重症度を推測するための発症年齢や経過や転機）」といった個人情報収集します。本研究で用いる検体（細胞）や個人情報については全て誰の細胞なのか個人名は分からない状態で研究を実施します。また、収集した個人情報はオートロック式の研究室にあるパスワードロックのかかったパソコンで管理し、閲覧可能な研究者を制限し、外部への情報の持ち出しは行いません。

## 研究の期間

2020年8月21日～2025年3月31日

## 研究組織

この研究は島根大学医学部小児科学講座が行います。

研究責任者（研究で利用する検体・情報の管理責任者）：

島根大学医学部小児科学講座 小林弘典

## 検体・情報の利用停止

ご自身の検体・情報をこの研究に利用してほしくない場合には、ご本人または代理人の方からお申し出いただければ利用を停止することができます。

なお、利用停止のお申し出は、2023年12月までをお願いいたします。それ以降は解析・結果の公表を行うため、情報の一部を削除することができず、ご要望に沿えないことがあります。

## 相談・連絡先

この研究について、詳しいことをお知りになりたい方、ご自身の検体・情報を研究に利用してほしくない方、その他ご質問のある方は次の担当者にご連絡ください。

研究責任者：

島根大学医学部小児科学講座 小林弘典

〒693-8501 島根県出雲市塩冶町 89-1

電話 0853-20-2219 FAX 0853-20-2215