



尿メタボロムを用いたカナバン病の異種間診断

Cross-species diagnosis of Canavan disease by metabolomics

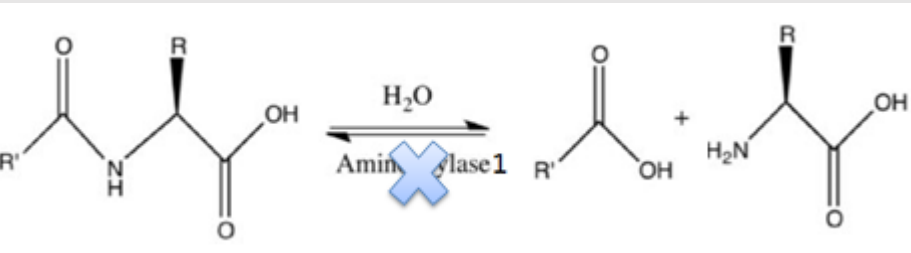
○唐剣慈、張春花、阮宗海、金明姫、王旭陽、万婷婷、趙 寧
ミルスインターナショナル 研究開発部
○Jianci Tang, Chunhua Zhang, Zonghai Ruan, Mingji Jin, Xuyang Wang, Tingting Wan and Ning Zhao
Department of Research & Development of MILS International

背景・目的

- カナバン病はアスパルトアシラーゼ (ASPA/ACY2) の責任遺伝子ASPAの病原性変異により、尿中**N-アセチルアスパラギン酸(NAA)**が蓄積する常染色体潜性遺伝疾患である。アシュケナージ系ユダヤ人に多く発症するが、日本では非常に稀な疾患である。
- カナバン病患者の多くは乳児早期に精神運動発達遅滞、大頭、筋緊張低下、痙性、運動失調が出現し、次第にけいれんや視神経萎縮など認められ、神経代謝性疾患の鑑別診断は重要である。
- カナバン病の診断は①尿中のNAAの著明な上昇(正常上限の20倍以上)②皮膚線維芽細胞中のASPA活性の低下③特徴的な画像所見:頭部MRI上の白質病変、1H-MRSでNAAピークの増加とNAA/コリン(Cho)比の上昇であるが、代謝異常症のスクリーニングでは、NAAの異常は容易に確認できるため、カナバン病の早期化学診断に古くから用いられている。
- これまでヒトの症例はしばしば診断したが、近年同様の症状を呈する愛玩動物症例を経験したので併せて報告する。

アミノアシラーゼ欠損症の障害部位

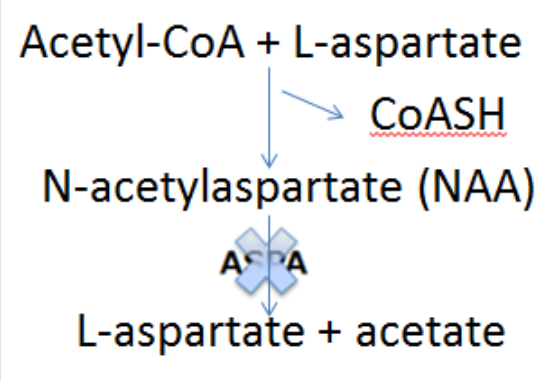
Aminoacylase 1 deficiency



Due to ACY1 deficiency, a series of Acetylamino acids (Acetylvaline, Acetylglycine, Acetylserine, Acetylglutamine) accumulate in the urine.

(Presentation at the 48th JSBMS)

Canavan disease



Due to ASPA deficiency, N-acetylaspartate(NAA) accumulates in the urine.

*Aspartoacylase (EC 3.5.1.15)

also called aminoacylase-2

The above-mentioned abnormal accumulated components are indicators in urinary metabolome analysis.

症例と方法

- 症例: 過去9年間当施設に依頼してきた尿中NAA上昇を呈した症例(ヒト:9例 動物(ネコ):5例)
- 分析法: 尿検体は既報ウレアーゼ処理法で前処理後、GCMS分析を行った。
- 解析法: 当ラボ代謝異常症解析プログラムによるデータ解析を行った。

ヒト症例情報

9 Cases: 4 boys (Age: 4M~1Y1M), 5 girls (Age: 5M~1Y11M)

Case	Sex	Age	Clinical Findings
1	M	1Y1M23D	Intellectual disability, global developmental delay
2	F	1Y11M9D	Growth developmental delay, global developmental delay
3	M	5M29D	No date
4	F	6M1D	No date
5	M	4M3D	No date
6	F	5M1D	Intellectual disability, global developmental delay, head MRI findings: Brain injury syndrome with diffuse multiple abnormal signals in both cerebral and cerebellar hemispheres, brain stem, thalamus, basal ganglia white matter, suspected congenital metabolic disorder
7	M	7M10D	Global developmental delay
8	F	5M3D	Nystagmus, vision impairment, motor developmental delay
9	F	1Y1M24D	Growth developmental delay

※Among the 9 cases, 6 presented with developmental delay, and in 1 case, characteristic white matter changes was confirmed by MRI.

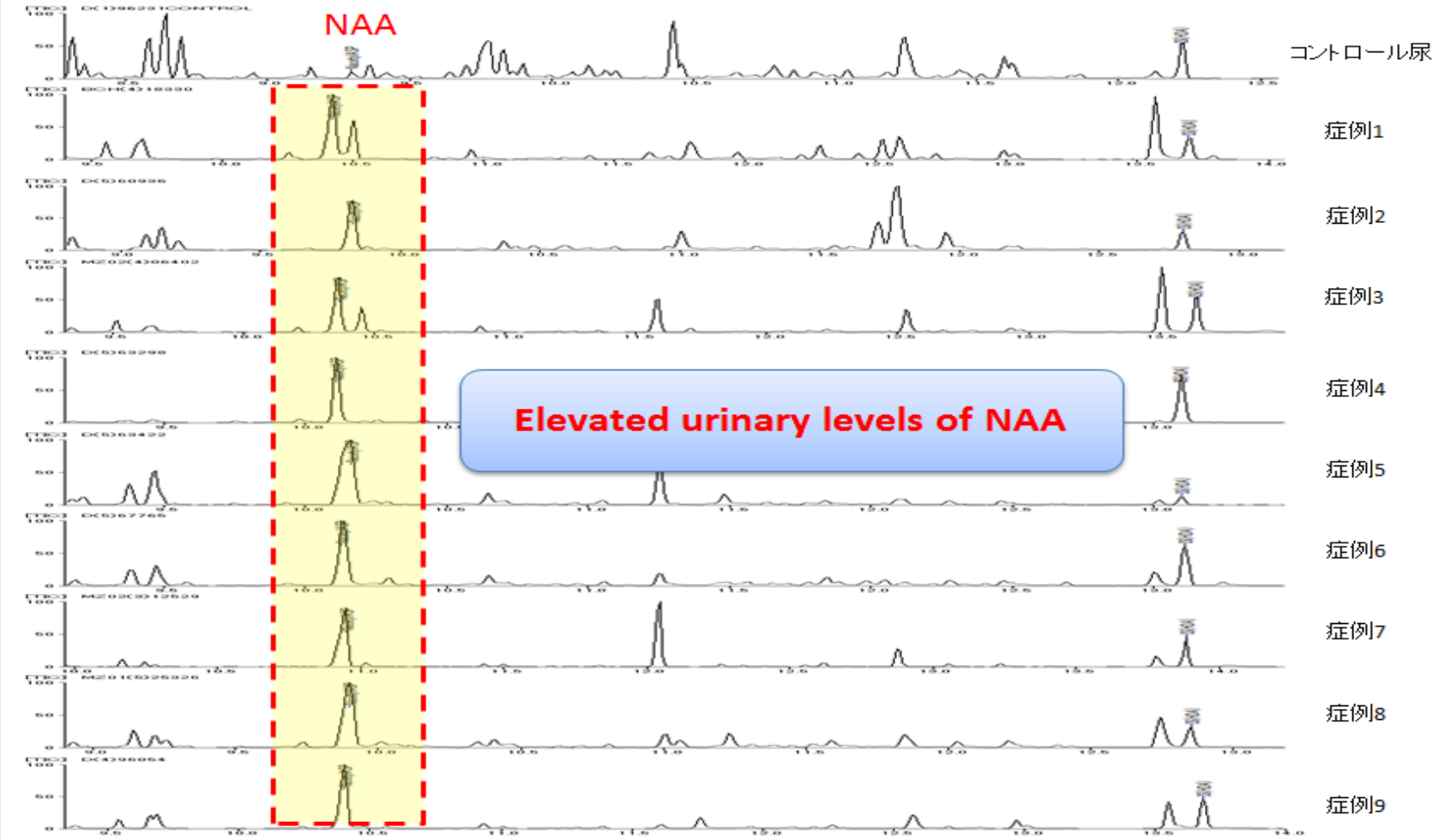
動物(ネコ)症例情報

5 Cases: ♀3 Cases (Age: 2Y~3Y10M)、♂2 Cases (Age: 7M~3Y)

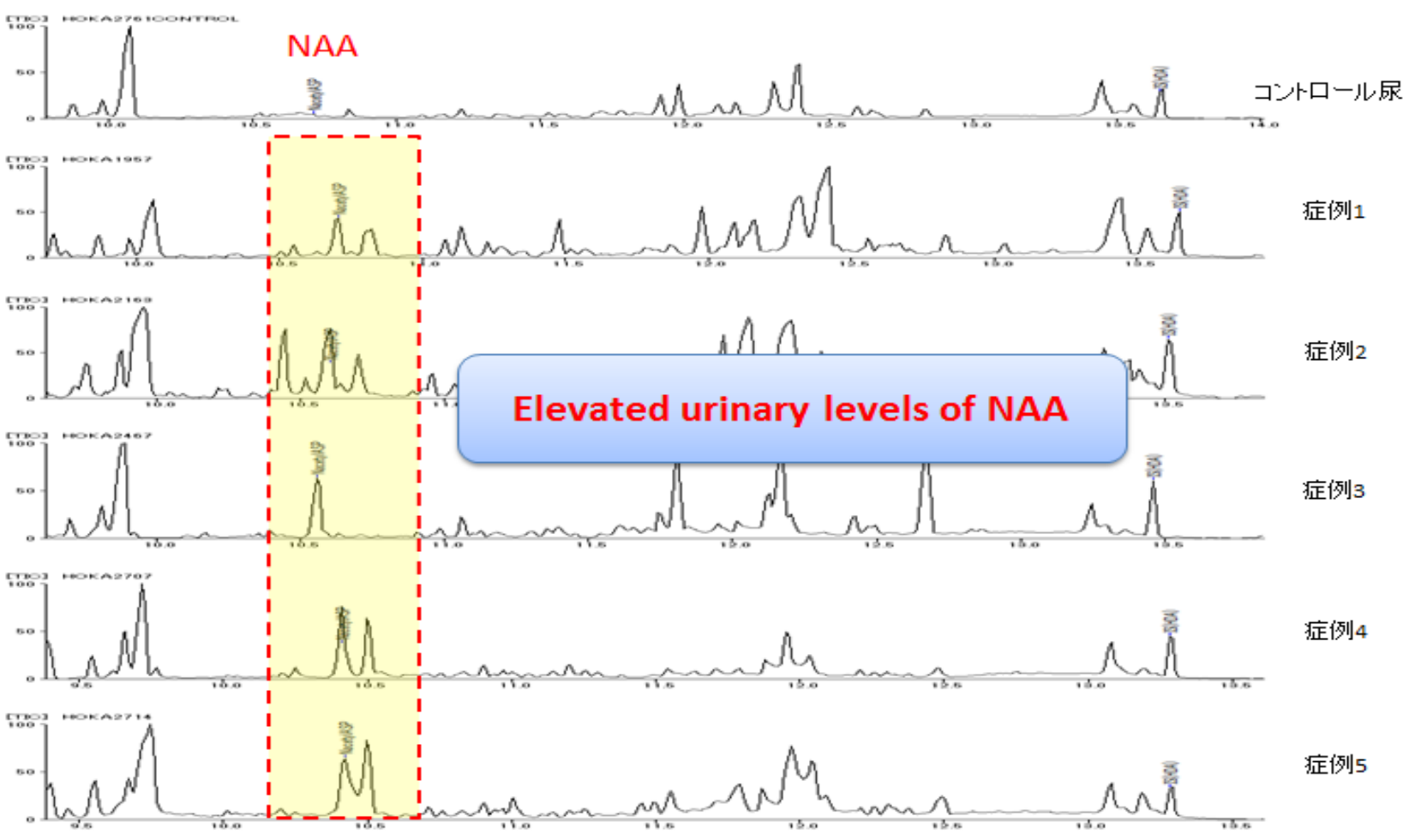
Case	Sex	Age	Clinical Findings
1	♀	3Y10M	At 3 months of age, cerebellar ataxia was observed, and from the age of 1, seizures were recognized, along with nystagmus
2	♂	7M	Growth developmental delay, seizures: Unknown (increased, tremors)
3	♀	3Y	Since being rescued (likely from a situation of neglect), the animal's body size has been small, and while it initially exhibited normal gait and agility, abnormalities gradually developed. One month ago, it began to have difficulty standing, with particularly noticeable paralysis in the hind limbs. Currently, it is blind, but its appetite is good, and there are no symptoms of vomiting or diarrhea. MRI examination shows symmetrical high signal findings and diffuses high signals throughout the entire cerebrum
4	♂	3Y	Seizures started at 2 months of age. Gait abnormalities such as unsteadiness, measurement difficulties, and head tremors suggest cerebellar dysfunction. Since January this year, decreased appetite, hypoglycemia, anemia, and liver dysfunction have been observed. Currently, the general condition has improved
5	♀	2Y	Seizures, nystagmus, falling, ataxia, and splaying of the forelimbs are observed. The animal has an appetite but is unable to eat properly and often spills food

※Among the 5 cases, 4 presented with seizures ,and in 1 case, characteristic brain degeneration was confirmed by MRI.

ヒト症例尿代謝プロファイル解析結果



動物(ネコ)症例尿代謝プロファイル解析結果



ヒト症例尿中NAA排泄レベルまとめ

	Case	Analytical value	Reference value	Multiple
Age: 1-6M	3	19.349	<0.140	138.2
	5	6.642		47.4
	6	10.249		73.2
	8	20.644		147.5
Age: 6-12M	4	66.833	<1.078	62.0
	7	46.569		43.2
Age: 1-3Y	1	6.3	<0.064	98.4
	2	6.174		96.5
	9	14.629		228.6

Urinary NAA level of human Canavan disease case shown increased with 43 to 228 times than normal reference value.

まとめと考察

- これまで他病態によるNAAの上昇報告はなかったため、尿メタボローム解析にて容易にカナバン病の化学診断ができた。同様なバイオマーカとして動物にも共通するカナバン病の異種間診断ができた。
- 臨床所見から神経代謝疾患との鑑別は難しいが、MRI検査とMRSなどの補助検査などがヒトほど十分に整備されていない動物のための早期診断にメタボローム解析の有用性が示唆された。
- 今後ヒトのデータベースを参考に、動物種ごとにデータベースを蓄積し、より多くの動物の代謝病態検査できるよう研究を続けてゆきたい。

動物(ネコ)尿中NAA排泄レベルまとめ

Case	Analytical value	Reference value (Cat)	Multiple
1	1.257	<0.034	37.0
2	2.081		61.2
3	0.808		23.8
4	1.895		55.8
5	1.242		36.5

Urinary NAA level of animal(cat) Canavan disease case shown increased with 23 to 61 times than normal reference value.