

厚生労働省科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

ライソゾーム病（ファブリー病含む）に関する調査研究班

平成 18 年度総括・分担研究報告書

平成 19 年（2007）年 3 月

主任研究者

衛 藤 義 勝

目次

はしがき	1
研究組織	2
総括研究報告書	
ライゾーム病(ファブリー病含む)に関する調査研究	5
主任研究者 衛藤 義勝	
付1 平成18年度 第1回班会議プログラム	
付2 平成18年度 第2回公開班会議プログラム	
分担研究報告書	
ゴーシェ病患者における健康関連 QOL の検討	21
坪井 一哉 名古屋セントラル病院 血液内科	
ムコ多糖症の精神・心理的課題	32
鈴木 康之 岐阜大学医学部 医学教育開発センター	
ライゾーム病 (ファブリー病含む) 調査研究	34
田中 あけみ 大阪市立大学大学院医学研究科 医学部 発達小児医学	
ムコ多糖VI型の全国調査	37
衛藤義勝 東京慈恵会医科大学小児科学 DNA 医学研究所	
Fabry 病女性ヘテロ症例の自然歴についての研究	40
衛藤義勝 東京慈恵会医科大学小児科学 DNA 医学研究所	
尿 α -galactosidase A 蛋白と globotriaosylceramide 測定による Fabry 病ハイリスク・スクリーニング成績	43
北川 照男 (財) 東京都予防医学協会	
Pompe 病の全国調査	50
衛藤義勝 東京慈恵会医科大学小児科学 DNA 医学研究所	

ガルゴイリズム様顔貌、知能発達遅延、肝脾腫、尿中シアル酸排泄増多を示し、 Salla 病と考えられる一女兒例	52
高柳 正樹 千葉県こども病院	
ライソゾーム病（ファブリー病含む）調査研究	54
松田 純子 東海大学 未来科学技術共同研究センター	
日本人 I-cell 病の遺伝子解析	57
酒井 規夫 大阪大学大学院医学系研究科 医学部 小児発達医学講座	
I-cell 病細胞における蓄積物質の細胞化学的分析	59
桜庭 均 (財) 東京都医学研究機構 東京都臨床医学総合研究所	
ニーマンピック病に関する臨床的・分子遺伝学的解析	61
高田 五郎 秋田大学医学部 小児科学	
ファブリー病患者の血液中サイトカイン、アルギニン濃度と一酸化窒素代謝産物の推移	64
芳野 信 久留米大学医学部 小児科学	
β ガラクトシダーゼ遺伝子欠損症の遺伝子変異解析と神経変性機構に関する研究	66
難波 栄二 鳥取大学生命機能研究支援センター	
ムコ多糖症の診断と治療の改良に関する研究	69
奥山 虎之 国立成育医療センター 遺伝心療科	
パーキンソン病患者における GBA 遺伝子の解析	71
辻 省次 東京大学大学院医学系研究科 医学部 神経内科学	
ライソゾーム病の遺伝子治療に関する研究	72
島田 隆 日本医科大学 生化学第二講座	
ウイルスベクターを用いた Krabbe 病に対する遺伝子治療	75
衛藤義勝 東京慈恵会医科大学小児科学 DNA 医学研究所	
β -ガラクトシダーゼ欠損症に対する新しい分子治療法の開発	77
鈴木 義之 国際医療福祉大学大学院	

ライゾームの細胞治療用の移植細胞の開発研究	79
桜川 宣男	
北里大学医療衛生学部再生医学寄附講座	
ゴーシェ病の中樞神経障害に対する治療法の開発.....	81
大野 耕策	
鳥取大学医学部 脳神経小児科学	
研究成果の刊行に関する一覧表	87

はしがき

平成18年度は本研究班の最終年度にあたります。当研究班はライソゾーム病患者の予後
を改善するために多角的な検討を加える研究班であり、今回は特に調査研究を主目的とし
ておりますが、病態解析、新治療法の開発といった基礎研究も同時に推進し、臨床基礎両
面から多大な成果を上げることができました。これも班員および研究協力者の皆様のお力
と考えます。本研究がライソゾーム病患者の方々のADL、QOLの改善に役立つことを切に
願ってやみません。

最後にご協力いただきました研究者各位に厚く御礼申し上げます。

主任研究者 衛藤義勝

平成 18 年度難治性疾患克服研究事業
ライソゾーム病（ファブリー病含む）に関する調査研究組織

氏名	所属	職名	分担研究課題
主任研究者 衛藤 義勝	東京慈恵会医科大学 小児科学・DNA 医学研究所	教授	総括・新しい治療法の開発・酵素補充療法の効果に関する研究
分担研究者 鈴木 義之	国際医療福祉大学大学院	教授	新しい治療法の開発
芳野 信	久留米大学 医学部 小児科学	教授	病態に関する研究
田中 あけみ	大阪市立大学大学院医学研究科 医学部 発達小児医学	助教授	LSD 患者さんの自然歴に関する研究、骨髄移植療法の効果に関する研究
島田 隆	日本医科大学 生化学第二講座	教授	新しい治療法の開発
酒井 規夫	大阪大学大学院医学系研究科 小児発達医学講座	講師	LSD 患者さんの自然歴に関する研究、病態に関する研究及び調査研究
高田 五郎	秋田大学 医学部 小児科学	教授	病態に関する研究及び調査研究
高柳 正樹	千葉県こども病院	部長	病態に関する研究及び調査研究
大野 耕策	鳥取大学医学部 脳神経小児科学	教授	LSD 患者さんの病態に関する研究、新しい治療法の開発
辻 省次	東京大学大学院医学系研究科 医学部 神経内科学	教授	診断法及び重度臓器障害の予防のための早期診断法の開発に関する研究
難波 栄二	鳥取大学 生命機能研究支援センター	教授	病態に関する研究及び調査研究
鈴木 康之	岐阜大学医学部 医学教育開発研究センター	教授	LSD 患者さんの ADL, QOL に関する研究
桜庭 均	(財) 東京都医学研究機構 東京都臨床医学総合研究所	参事研究員	診断法開発に関する研究
北川 照男	(財) 東京都予防医学協会	理事長	診断法開発に関する研究
桜川 宣男	北里大学医療衛生学部 再生医学寄附講座	客員教授	新しい治療法の開発
奥山 虎之	国立成育医療センター 遺伝心療科	医長	診断法開発に関する研究
坪井 一哉	名古屋セントラル病院	医長	ADL, QOL に関する研究
松田 純子	東海大学 未来科学技術共同研究センター	助教授	病態に関する研究

総括研究報告書

平成18年度
厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
総括研究報告書

ライソゾーム病（ファブリー病も含む）に関する調査研究

主任研究者 衛藤 義勝 東京慈恵会医科大学小児科教授

研究要旨： 本年度はライソゾーム病（LSD）調査研究の最終年報告として（1）自然歴、ADL、QOLといった臨床像に関して、（2）遺伝子解析を中心とした病態解析に関して、（3）新規治療法の開発に関して、さまざまな角度より検討が加えられた。（1）に関してはGaucher病、ムコ多糖症（MPS）、Fabry病、Pompe病に対するアンケート調査が行われ、Quality of Life（QOL）やActivity of Daily Life（ADL）、自然歴が明らかになりつつある。（2）では神経型Gaucher model mouseとしてサポシンCノックアウトマウスの作成、Icell病における蓄積物質の解析、ニーマンピックA/B型の分子遺伝学的特長、Fabry病における血管の機能的障害機構、GM1ガングリオシドーシスに対するシャペロン療法の基礎研究としてのβガラクトシダーゼ遺伝子変異解析、MPSの系統的遺伝診断、パーキンソニズムとGBA遺伝子との関連性など多彩な観点から研究が為された。（3）に関しては遺伝子治療研究としてAAVベクターを用いた異染性白質変性症（MLD）に対する治療や、HIV（レンチウイルス）ベクターを用いたKrabbe病に対する治療が検討された。またGM1ガングリオシドーシス、Gaucher病、ニーマンピック病に対するシャペロン療法も新しいアプローチとして研究が進んでいる。以上のように臨床像、病態解析、治療の三つの柱を中心にさまざまな研究がなされ、LSDの予後の大幅な改善が近い将来期待されうるものと考えられる。

分担研究者氏名・所属施設名及び所属施設における職名

鈴木義之	国際医療福祉大学大学院	教授
芳野信	久留米大学小児科	教授
田中あけみ	大阪市立大学大学院医学研究科 発達小児医学	助教授
島田隆	日本医科大学学生化学第二	教授
酒井規夫	大阪大学大学院医学研究科 小児発達医学	助手
高田五郎	秋田大学小児科	教授
高柳正樹	千葉県こども病院	部長
大野耕策	鳥取大学医学部 脳神経小児科	教授
辻省次	東京大学大学院医学研究科 神経内科	教授
難波栄二	鳥取大学医学部 生命機能研究支援センター	助教授
鈴木康之	岐阜大学医学部医学教育開発 研究センター	教授
桜庭均	(財)東京都医学総合研究所 東京都臨床医学総合研究所	参事研究員
北川照男	(財)東京都予防医学協会	理事長
桜川宣男	東邦大学医学部SRL代謝病 再生医学寄付講座	客員教授
奥山虎之	国立成育医療センター 遺伝心療科	医長
坪井一哉	名古屋セントラル病院	医長
松田純子	東海大学 未来科学技術共同研究センター	助教授

A. 研究目的

本研究の最終目的はLSD患者の予後、ADL、QOLの改善にあり、このために自然歴、ADL、QOLの実態を把握し、現行の治療法の効果や副作用状況を明らかにし、今後の診断、治療開発に結び付けていく必要がある。このような視点でLSDに関しさまざまな観点から検討を加えた。

B. 研究方法

(1) 自然歴などの臨床像の把握：

(i) 平成17年1月より、名古屋セントラル病院に

通院中のゴーシェ病患者、および“ゴーシェ病患者及び親の会”に所属している方のうち、同意および疫学調査に回答の得られた57症例を対象とし解析を行った。

(ii) ムコ多糖症の精神・心理的課題を明らかにする目的で軽症ムコ多糖症II型患者12名(成人9名、小児3名、VIQ平均78.3、PIQ平均82.0)(父7名、母6名)、健康成人10名を対象とし、General Health Questionnaire 60 (GHQ60)、State and Trait Anxiety Invent

ory (STAI)、Yatabe-Guilford性格検査 (Y-G)、Tree Drawing Test (Baum Test)を行った。

(iii) 知能障害を呈するムコ多糖症(MPS)のなかのII型重症型とIII型について、アンケートにより神経症状の自然歴を調べた。さらに、II型重症型患者において、骨髄移植を受けた群と受けなかった群について、神経症状の進行度を比較した。

(iv) ムコ多糖症VI型の全国調査を行なった。合計3122病院3313診療科に対して1次調査を行なった。

(v) 日本人Fabry病ヘテロ症例36例を対象として、各医療施設にアンケート調査を行った。

(vi) Fabry病のハイリスクスクリーニングとして、尿 α -galactosidase A蛋白(α -gal AP)を抗ヒト α -gal APに対するモノクローナル抗体を用いたELISA法で測定すると共に、尿GL-3をタンデム質量分析計で測定する方法を開発し、Fabry病が疑われる症状があったり、その家族歴があるFDハイリスク症例259例の尿について α -gal APとGL-3を測定した。

(vii) 日本におけるPompe病の自然歴、ADL把握のため全国200床以上の施設にアンケートを実施し臨床型、診断根拠(診断方法、特殊検査)および各患者のActivity of Daily Life (ADL)を調査した。

(viii) ライソゾームの膜におけるanion transportの障害によって引き起こされるSalla病と考えられる一症例も自然歴を確認する意味で検討した。

(2) 病態解析:

(i) ゴーシェ病の欠損酵素(acid- β -glucosidase)の生体内での必須の活性化たんぱく質であるサポシンCをノックアウトすることにより、神経型ゴーシェ病の疾患モデルマウスの作成を試みた。

(ii) I-cell病は2005年になりその遺伝子GNPTABが解明されたため、日本人患者13人における遺伝子解析を行った。

(iii) 複雑な病態を示すI-cell病細胞中に蓄積する物質を同定することを目的にI-cell病患者由来の培養線維芽細胞を試料として、ライソゾームのマーカーであるライソゾーム関連膜蛋白質-1に対する抗体と候補となる糖複合体を認識する特異抗体またはレクチンを用いた二重染色を行った。

(iv) ニーマンピック病A/B型はライソゾーム酵素である酸性スフィンゴミエリナーゼの欠損が原因の疾患で、国内患者の実態把握(頻度、病型、治療法など)を目的に全国の医療機関を対象にアンケート調査を実施した。加え遺伝

子解析を通じた国内患者の分子遺伝学的特徴を調べた。次に本疾患の基本病態である細胞内スフィンゴミエリン蓄積と脂質輸送に関する遺伝子として次々に発見されているABC (ATP-binding cassette) 蛋白との関係を分子レベルで解析した。

(v) ファブリー病における血管の機能的障害の機序を検討する目的で、患者血中の各種サイトカイン、一酸化窒素代謝産物、その基質アルギニン濃度を測定した。

(vi) G_{M1} -ガングリオシドーシスに対する新しい治療法ケミカルシャペロン療法開発のための基礎的研究として、DHPLC法を用いた β -ガラクトシダーゼ遺伝子変異解析を行った。 G_{M1} -ガングリオシドーシス神経変性機構の分子解明を目的とし、 β -ガラクトシダーゼ遺伝子欠損マウス脳組織を用いたマイクロアレイ発現解析を行った。

(vii) ムコ多糖症 (MPS) の系統的遺伝診断法を確立し、23症例の責任遺伝子の遺伝子解析を行い、その臨床的有用性を検証した。(viii) パーキンソニズムを呈する疾患患者においてゴーシェ病の原因遺伝子であるGBA遺伝子を解析して、関連の有無を調べる目的で GBA 遺伝子のエクソン配列全てを短期間で大量に解析可能なDNA microarray-based resequencing systemを構築した。

(3) 新規治療法の開発として

(i) MLDのモデルマウス(ASAノックアウトマウス)を対象として、adeno-associated virus(AAV)ベクターを用いた安全で有効な遺伝子治療法を検討した。更に、ヒトへの臨床応

用を目指し、サルを使った前臨床試験を開始する。

(ii) Krabbe病に対し欠損酵素GALCを組み込んだレンチウイルスベクターを構築しモデルマウス(Twitcher mouse)を用いて新生児遺伝子治療について検討した。

(iii) ケミカルシャペロン療法の対象としての G_{M1} -ガングリオシドーシスの神経学的検査法を開発し、その成果をもとにシャペロン化合物NOEV (N-octyl-4-epi- β -valien-amine) の効果を評価するため、すでに確立した完全ノックアウト重症型およびR201C型トランスジェニック軽症型 G_{M1} -ガングリオシドーシスモデルマウスの臨床経過を正常野生型マウスと比較検討した。姿勢・肢位、自発運動、反射運動など11の検査項目を選び、それぞれの異常度を4段階のスコアに分類した。シャペロン治療実験のために新しい有機合成化合物NOEVを軽症型モデルマウスに経口投与し、その臨床経過をこの新しい神経学的評価法により判定した。

(iv) ライソソーム病に対する細胞遺伝子治療法を確立するために、移植可能で遺伝子導入できる細胞の樹立を目的としてヒト羊膜間葉細胞のSP細胞の細胞生物学的性質を検討し、中胚葉系譜への多分化能を検討した。インフォームドコンセントを施行して、予定帝王切開分娩時に胎盤を入手した。2段階酵素処理により、羊膜上皮細胞と羊膜間葉細胞を分離した。分離後直ちにHoehst 33342染色をおこない、FACSを用いてSP細胞を分離した。未分化細胞マーカーであるOct 4の発現を経時的に解析した。また種々の表面抗原を用いて、本細胞の性質検討を行った。次に骨芽、軟骨、脂肪細胞への分化誘導を行い、各細胞に特異的なマーカー遺伝子(RT-PCR)または蛋白

質(免疫染色)を検索して、分化能を評価した。

(v) ゴーシェ病の中樞神経障害に対する治療法の開発：グルコース類似体 N-octyl- β -galactosidase (NOV) は、 β -glucosidase (β -Glu) F213I変異体に対して酵素活性増強効果(enzyme enhancement activity: EEA)を示す(Lin H, et al., Biochim Biophys Acta 2004)。1. ヒト皮膚繊維芽細胞およびCOS細胞発現系でのNOVの効果の検討。正常人由来細胞及びゴーシェ病患者由来細胞9種類(F213I/F213I, N370S/84GG, G202R/L444P, N188S/G193W, N370S/N370S [DMN00.41, DMN87.30], nt1447del20insTG/L444P, nt1447del20insTG/?, D409H/?)を用いて、NOVのEEAを検討した。さらに、COS細胞にFlag-標識 β -Glu(wild-typeおよび6種類の変異体:N188S, G193W, G202R, F213I, N370S, L444P)を一過性に発現させ、抗Flag抗体免疫沈降産物中の酵素活性を測定した。

2. NOVおよび関連薬物の効果の検討。

種々の長さのアルキル基をもつ N-alkyl- β -galactosamine を生合成し、その wild-type β -Glu 阻害効果とF213I β -Glu に対するEEAを比較した。用いた化合物を図2aに示す。

C. 研究結果

(1) 自然歴などの臨床像の把握:

(i) ゴーシェ病患者への健康関連QOLアンケ

ート調査では解析の結果として平成17年度に報告したボンペ病と同様に本疾患においても、国民標準値に比べ身体的健康度は共に低下が認められ、特に身体的健康度においては著明な低下が認められた。原因として肝脾腫、骨病変、造血障害に加え、特に神経症状などが関与していると考えられた。また、疾患や治療、遺伝など様々な不安を抱え、このことが精神的健康度の低下をきたす一因であると考えられた。ゴーシェ病に関しての専門医の必要性に加え、精神的緩和の必要性が考えられた。

(ii) ムコ多糖症の精神・心理的課題調査では
1) GHQ60: 成人軽症患者・両親とも、日本人平均スコアより高く、全般的な精神的健康度は低いと考えられた。また、日常生活動作が障害されている患者ほどGHQスコアが高い(精神健康度が低い)傾向を示した。2) STAI: 不安レベルを測定したところ、現在の不安状態(state anxiety)・生来の不安傾向(trait anxiety)ともに高いことが明らかになった。3) Y-G test: 患者の性格検査では、ほとんどが標準的な日本人の性格パターンを示したが、1名は神経症的傾向を示した。

4) Baum tests: 樹木描画では、地面の欠損や幹の上方への開放などが、特徴的所見として認められ、不安定な心理状態であることが示唆された。

iii) ムコ多糖症II型・III型へのアンケートによる自然歴調査では重症型患者間における神経症状の重症度、進行速度にかなりの差があることに対して、診断の早期にこれを推定できないか検討してきた。自験例のムコ多糖症II型重症型16症例における臨床所見の分析から、3群(C,D,E)に分類した。しかし、これを他施設

で適用することに困難が認められたため、誰でも簡単に判定できる方法として、質問項目に答えることだけによる重症度分類を試みた。41症例の分析結果によると、II型重症型の神経症状の予後を最も早期に知る指標は、一語文(初語)の現れる月齢であった。一語文の現れた月齢が12ヶ月前後、少なくとも24ヶ月より早い症例では全員が二語文も獲得しており、一語文が現れるのが24ヶ月以降になった症例と比較して、それ以降の神経症状の発現、進行速度が明らかに緩徐であった。すなわち、II型重症型は、神経症状の重症度から2群(C,D)に分けることができた。しかし、当初我々が行った3群に分類することは不可能であった。骨髄移植の知能障害に対する効果は、より軽症のC群では認めることができたが、より重症のD群での効果は明らかでなかった。また、II型とIII型とは、神経症状の発症や進行の様相が異なっていた。

(iv) MPSVI自然歴アンケート調査では合計3122病院3313診療科に対して1次調査を行なった。1530科より返事があり(回収率46%)、その内8診療科で本症の診療経験がありとの解答を得た。重複などを検討した結果6例が生存していることが判明した。それらの症例に関して2次調査を行なったところ1例が新規の酵素補充療法の対象者であることが判明した。

(v) Fabry病ヘテロ女性への自然歴調査では初発症状として最も多かったのは四肢末端痛であり、平均発症年齢は23.5才、平均診断年齢は35.0才であった。各症状の発症率は、四肢末端痛 50.0%、発汗異常 16.7%、角膜混濁 50.0%、尿蛋白 38.9%、透析を要する腎不全 5.6%、左心肥大 38.9%、脳梗塞 8.3%であり、これらのいずれかの症状を有す

る症候性ヘテロの割合は86.1%であった。(vi) FDのハイリスク・スクリーニングでは、FDハイリスク症例259例の尿について α -gal APとGL-3を測定し、両者が異常値を示した男性はその全例がFDのヘミ接合体であった。しかし、その一方が異常値のものの中にもFDヘミ接合体が若干含まれているので、その診断は慎重に行う必要があると思われた。また、この方法は女性のハイリスクの症例の中からFDのヘテロ接合体をスクリーニングするのにも有用な方法であったので、本症の早期診断に活用する予定である。

(vii) Pompe病自然歴アンケート調査ではわが国の患者数は今回の結果では37名であり、男女ほぼ同数で遅発発症型が過半数を占める。Activity of Daily Life (ADL)は外来管理が主体で比較的自立度は高いといえるが、呼吸補助を必要としている割合も64.2%と高い。症候として知能低下はほぼなく、酵素補充の効果は早期であればきわめて高いとされ、治療による社会還元効果も大きいといえるため、酵素補充療法の早期導入が望まれる。

(viii) Salla病と考えられた症例報告ではガルゴイリズム様顔貌、知能発達遅延、肝脾腫、尿中フリーシアル酸の排泄増多、線維芽細胞に多数の空砲と層状の蓄積物を認め現在15歳となった。身長は-2.8SDと低身長を示し知能発達遅延は認められるが、全身の骨変化は少なく、心血管および腎臓にも異常は認められなかった。

(3) 新規治療法の開発として

(i) MLDのモデルマウス(ASAノックアウトマウス)を対象として遺伝子治療法を検討した結果、

AAV1-ASA + AAV1-FGEを、生後1ヶ月の若いMLDマウスの尾静脈より注入し、3ヶ月後のASA活性、スルファチド量の測定を行った。AAV1ベクターは主に肝臓に取り込まれ持続的な遺伝子発現が認められた。その結果、腎臓でのスルファチドの著明な減少がTLC法及び組織学的解析で示された。更に、驚くべきことに脳内のスルファチドの減少も確認された。これらの結果は少なくとも若いマウスでは脳血液関門を越えた遺伝子治療が可能であることを示している。またカニクイザルの脳組織への遺伝子導入実験を開始した。脳外科医の応援も得てサルへの定位脳固定手術法の実験系を確立し、AAVベクター及びレンチウイルスベクターの遺伝子導入効率やベクターの分布を検討している。HIVベクターではニューロンに選択的に遺伝子導入が起こり、順行性及び逆向性の遺伝子発現が認められた。一方、SIVベクターではグリア細胞への遺伝子導入が認められたが、逆向性の遺伝子発現は明らかではなかった。

(ii) レンチウイルスベクターを用いたKrabbe病への遺伝子治療の検討では新生児Twitcher mouseに投与した場合、治療群と未治療群において体重増加、Twitching(尾の震え)などの症状発現、および寿命といった表現型は有意な差異が見られなかった。投与1週間後にマウスをsacrificeし、各臓器での酵素発現を検討した結果、肝臓において投与群に活性上昇が見られたが、中枢神経系には差は見られなかった。組換えレンチウイルスはKrabbe病の遺伝子治療に有用なベクターであるが、モデルマウスでの結果は十分とはいえず、今後プロモータ領域などベクター構造、ウイルス力価、投与方法などにおいて改善の余地があると考え

えられた。

(iii) ケミカルシャペロン療法の対象としてのG_{MI}-ガングリオシドーシスの神経学的検査法の検討では、軽症型G_{MI}-ガングリオシドーシスモデルマウスの臨床経過を正常野生型マウスと比較検討したところ正常および疾患モデルマウスは生後2-4ヶ月で総スコア値に差が出現し、加齢とともに著明となった。正常マウスでは生後18ヶ月まで、総スコア値は常に5未満であった。軽症型マウスは生後5ヶ月よりスコア値の異常が明らかになり、生後15ヶ月で15-20まで上昇した。重症型マウスのスコア値は生後2ヶ月以後異常となり、生後半以後は20-30まで上昇した。NOEV投与実験により、投与開始数ヶ月後、総スコア値上昇傾向が抑制された。新しく開発した神経学的評価法は、G_{MI}-ガングリオシドーシスモデルマウスの重症度や臨床的進行の評価に有用であった。そして今後進める予定のシャペロン療法動物実験の効果判定にも使うことができると期待される。

(iv) NOVおよび関連薬物を用いたゴーシェ病に対する酵素増強療法(enzyme enhancement therapy:EET)の可能性を検討する目的で、まずF213I以外にNOVが有効である α -Glu変異体をスクリーニングし、N188S、N370S、G202Rの各変異に対しては有効であるが、G193W、L444P、D409Hに対しては無効であることを明らかにした。次に、NOVよりも強いEEAを持つ薬物をスクリーニングし、N-dodecyl- α -valienamineがNOVと同等かそれよりも強いEEAを持つことを発見した(Lei K, et al. Biochim Biophys Acta 2007 in press)。F213I, N188S, G202Rの各変異は中枢神経症状を伴うゴーシェ病の原因となることが分かっている。従って、NOVおよび関連薬物による

EETは中枢神経症状を伴うゴーシェ病に対して有効な治療法となる可能性がある。

D. 考察

今回最終年度報告であり、ある程度のまとまった報告が為されている。自然歴調査ではGaucher, MPS, Fabry, Pompeに関するアンケート調査を中心に報告され、今後これらの疾患の診断治療の再検討、改善に役立つものと思われる。病態解析では神経型Gaucher, I-cell病、ニーマンピック病A/B型、G_{MI}-ガンゲリオシドーシス、MPSについての新たな病態解析方法の開発が進み、更にパーキンソニズムとゴーシェ病の原因遺伝子であるGBA遺伝子との関連性についても研究が進んでいる。また新規治療法開発ではMLDに対する遺伝子治療の検討が進み、今後ヒトへのトランスレーショナルリサーチへの端緒として霊長類での検討も開始された。以上の観点から今後もLDの予後改善を目指し研究を推進させていく予定である。

E. 結論

LSDに苦しむ患者の方々の予後やQOLを改善するためにさまざまな検討を行った。現在の日本における臨床の現状把握、各疾患の病態の解析、更には新規治療法の開発といった柱を中心に研究が進められ、一定の成果が得られつつある。今後も基礎データを積み重ねて研究を推進させていく予定である。

F.健康危険情報

特になし

G.研究発表

各分担研究者の報告書を参照

H.知的財産の出願・特許状況

なし

厚生労働省 難治性疾患克服研究事業

ライソゾーム病（ファブリー病含む）に関する調査研究班会議

日時：平成18年7月19日（水）12時30分～

場所：東京慈恵会医科大学 カンファレンスルーム A
（オセ管理棟ビル）

総合司会： 大橋十也

13:20

班長挨拶

衛藤義勝（東京慈恵会医科大学）

ご挨拶

牧野友彦（まきのともひこ）

厚生労働省健康局疾病対策課 係長

13:30

I. 臨床研究並びに疫学研究

座長：芳野信

1) ライソゾーム病患者における ADL と QOL—平成14年度調査と比較して
：高柳正樹（千葉県こども病院）

2) ムコ多糖症の QOL:精神心理的側面の検討
：鈴木 康之、倉坪和泉、加藤智美
（岐阜大学医学教育開発研究センター）

3) ライソゾーム病の QOL 改善に資する研究

①診断フローチャート集の作成 ②羊膜幹細胞の分離培養と供給
：桜川宣男（東京都小児療育病院）

4) ライソゾーム病患者における健康関連 QOL および基本的 ADL の調査研究
：坪井 一哉（JR 東海総合病院）

5) ニーマンピック病に関する臨床的研究

：高田 五郎（秋田大学）

14 : 30

II. 現行の治療法並びに診断法の検討

座長：桜庭 均

1) ムコ多糖症の治療効果判定

：田中 あけみ（大阪市立大学）

2) Fabry 病酵素補充療法の効果について

：大橋十也（東京慈恵会医科大学）

3) ライソゾーム病酵素製剤の国内臨床開発の問題と対応

：奥山虎之（国立成育医療センター）

4) 日本人孤発性パーキンソン病患者における glucocerebrosidase (GBA) 遺伝子のリシーケンシングによる解析

：三井純、高橋祐二、後藤順、辻 省次
（東京大学附属病院）

5) 透析患者における Fabry 病の疫学研究と Pompe 病、MPS1 型の新生児スクリーニング法の開発

：北川照男 1)、鈴木 健 1)、石毛信之 1)、大和田 操 2)、

1) (財)東京都予防医学協会 2) 女子栄養大学 小児栄養学科

★ ☆ 休憩 ☆ ★

15 : 35

III. 新規治療法の開発

座長：大橋十也

1) シャペロン療法モニタリングのためのマウス神経学的評価法の開発

：一ノ宮悟史、鈴木義之
（国際医療福祉大学）

2) GM1-ガングリオシドーシスの遺伝子変異とケミカルシャペロンの効果

：難波 栄二（鳥取大学）

3) 神経変性を伴うライソゾーム病の遺伝子治療

: 島田 隆 (日本医科大学)

16:05

IV. 病態の解析

座長: 鈴木康之

- 1) 日本人 I-CELL 病の遺伝子解析
: 酒井規夫 (大阪大学)
- 2) ポンペ病の分子病態解明とその臨床応用
: 桜庭 均 (東京都臨床医学総合研究所)
- 3) ライソゾーム蓄積症の病態におけるサイトカインの役割
: 芳野 信 (久留米大学)
- 4) ニーマン・ピック病 C 型の IL-6 とアストログリオーシス
: 大野 耕策 (鳥取大学)
- 5) 神経型ゴーシェ病モデルマウス (サポシン C ノックアウトマウス) の作成
: 松田純子 (東海大学)

終了予定 16:55

厚生労働省 難治性疾患克服研究事業

ライソゾーム病（ファブリー病含む）に関する調査研究班公開班会
プログラム

11月24日（金）

場所： 東京慈恵会医科大学大学1号館
3階講堂

厚生労働省 難治性疾患克服研究事業ライソゾーム病（ファブリー病含む）
に関する調査研究班 公開班会議・第1部
総合司会：小林博司

8：55～9：00 ご挨拶 主任研究者 衛藤義勝

ご挨拶 厚生労働省疾病対策課 課長補佐 林 修一郎

9：05～9：35 新規診断法の確立 座長：高橋 勉

1、尿 α -galactosidase A 蛋白と globotriaosylceramide 測定による Fabry 病
ハイリスク・スクリーニングの成績

北川照男 1)、鈴木健 1)、石毛信之 1)、大和田操 2)、大橋十也 3)、
小林正久 3)、衛藤義勝 3)

1) (財) 東京都予防医学協会、2) 女子栄養大学大学院、
3) 東京慈恵会医科大学小児科

2、パーキンソニズムを呈する疾患患者における Glucocerebrosidase (GBA) 遺伝
子の resequencing 解析

三井純、高橋祐二、伊達英俊、岩田淳、後藤順、辻省次
東京大学神経内科

9：35～10：35 調査研究 座長：酒井規夫

3、日本人 Fabry 病ヘテロ症例の自然歴についての研究

小林正久 1)、大橋十也 2)、井田博幸 1)2)、衛藤義勝 1)2)

1) 東京慈恵会医科大学小児科、2) 同 DNA 医学研究所遺伝子治療研究
部

4、ゴーシェ病患者における健康関連QOLの検討

坪井一哉

名古屋セントラル病院血液内科

5、日本人におけるニーマンピック病の頻度・病型・予後

高橋勉、野口篤子、高田五郎

秋田大学医学部生殖発達医学講座小児科学分野

6、ムコ多糖症Ⅱ型患者と家族のメンタルヘルス

鈴木康之 1)、倉坪和泉 2)

1) 岐阜大学医学部医学教育開発研究センター、2) 同小児病態学

10 : 35～11 : 05

酵素補充療法及び骨髄移植療法

座長：芳野信

7、ライソゾーム病酵素製剤の国内開発の諸問題について

奥山虎之

国立成育医療センター遺伝診療科

8、ムコ多糖Ⅱ型患者に対する骨髄移植の中樞神経への効果の評価について

田中あけみ 1)、澤田智 1)、酒井規夫 2)、加藤俊一 3)、山野恒一 1)

1) 大阪市立大学大学院医学系研究科発達小児医学、2) 大阪大学大学院医学系研究科小児発達医学、3) 東海大学医学部基盤診療学系・再生医療科学

9、ファブリー病患者の酵素補充療法前・経過中の血液中サイトカインなどの推移

芳野信 1)、渡辺順子 1)、井田博幸 2)、田嶋朝子 2)、小林正久 2)、大橋十也 2)、衛藤義勝 2)

1) 久留米大学小児科、2) 東京慈恵会医科大学小児科

11 : 05～12 : 20

新規治療法の開発

座長：桜川宣男

10、神経変性を伴うライソゾーム病の細胞遺伝子治療

島田隆

日本医科大学第二生化学教室

- 11、ゴーシェ病に対するケミカルシャペロン療法
大野耕策 1)、雷 珂 1)、二宮治明 1)、井田博幸 2)、衛藤義勝 2)、
飯田真己 3)、鈴木義之 4)
1) 鳥取大学医学部、2) 東京慈恵会医科大学、3) 生化学工業株式会社
4) 国際医療福祉大学

- 12、シャペロン療法モニタリングのためのマウス神経学的評価法の開発
一ノ宮悟史、鈴木義之
国際医療福祉大学大学院

- 13、ライソソーム病の細胞治療用の移植細胞の開発研究
-羊膜由来 SP 細胞の性質検討と酵素活性-
桜川宣男 1)、小林 護 1)、加茂 功 1)
1) 北里大学医療衛生学部再生医療寄附講座

12 : 30 ~ 13 : 15 厚生労働省 難治性疾患克服研究事業
事務連絡会議 (大学 1 号館 17 階カンファレンスルーム)

13 : 30 ~ 14 : 45 ライソゾーム病 (ファブリー病含む) に関する調査研
究班

公開班会議・第 2 部

総合司会 : 小林博司

13 : 30 ~ 14 : 45 病態 (1) 座長 : 大野耕策

- 14、GM1-ガングリオシドーシスモデルマウス神経変性機構の解析
檜垣克美 1)、高村歩美 1)、松田潤一郎 2)、鈴木義之 3)、難波栄二 1)
1) 鳥取大学生命機能研究支援センター遺伝子探索分野
2) 医薬基盤研究所生物資源研究部、3) 国際医療福祉大学大学院

15、スフィンゴリポドーシスモデルマウスにおける領域特異的神経細胞死とそ
の制御

松田純子、米重あづさ、鈴木邦彦

東海大学未来科学技術共同センター糖鎖工学研究施設