

201324002A

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患克服研究事業

ライソゾーム病（ファブリ病含む）に
関する調査研究

平成 25 年度 総括・分担研究報告書

平成 26（2014）年 3 月

研究代表者

衛 藤 義 勝

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

ライソゾーム病(ファブリ病含む)に関する調査研究班
平成 25 年度総括・分担研究年度終了報告書

平成 26(2014)年 3 月

研究代表者

衛 藤 義 勝

目次

はしがき	7
研究組織	8
総括研究報告書	13
ライソゾーム病（ファブリー病を含む）に関する調査研究 主任研究者 衛藤義勝	
付1 平成25年度班会議プログラム	17
分担研究報告書	
I. 病態把握のための調査研究	
1) ファブリー病の腎障害に対する酵素補充療法の検討	23
坪井 一哉（名古屋セントラル病院ライソゾーム病センター・血液内科）	
2) ライソゾーム病におけるミトコンドリア障害	26
高柳 正樹（千葉県こども病院副院長）	
3) 小児型 Pompe 病患者 3 名における酵素補充療法の長期経過	28
石垣 景子（東京女子医科大学医学部小児科講師）	
4) ライソゾーム病の新生児スクリーニングの研究	30
奥山 虎之（国立成育医療研究センター臨床検査部）	
5) ライソゾーム病スクリーニング法の基礎的検討	32
北川 照男（公益財団法人 東京都予防医学協会理事長）	
6) ファブリー病・ポンペ病のスクリーニング研究	38
遠藤 文夫（熊本大学大学院医学薬学研究部小児科学分野教授）	
II. 病態解析	
1) GBA 遺伝子とパーキンソン病との関連	43
辻 省次（東京大学神経内科 教授）	
2) ALD の遺伝子表現型連関	45
辻 省次（東京大学神経内科 教授）	
3) ライソゾーム病の iPS 細胞の作製と病態、治療への応用に関する研究	47
衛藤 義勝（東京慈恵会医科大学）	
4) ゴーシェ病のバイオマーカーに関する研究	51
櫻庭 均（明治薬科大学臨床遺伝学教授）	

5) ムコ多糖症 II 型の中樞神経症状の病態解明に関する研究	56
田中あけみ (大阪市立大学大学院医学研究科准教授)	
6) スフィンゴリポドーシスの病態解明および治療法開発に関する研究	58
松田 純子 (川崎医科大学 特任教授)	
7) 疾患特異的二糖を指標としたムコ多糖症 II 型マウスに対する ex vivo 遺伝子治療の有効性の解析	64
大橋 十也 (東京慈恵会医科大学総合医科学研究所遺伝子治療研究部教授)	
8) MLPA 法を用いたファブリー病ヘテロ接合の遺伝子診断	67
大橋 十也 (東京慈恵会医科大学総合医科学研究所遺伝子治療研究部教授)	
9) ムコ多糖症 II 型の成長曲線作成	69
鈴木 康之 (岐阜大学医学教育開発研究センター)	
10) ニーマンピック病の臨床および病態に関する研究	71
高橋 勉 (秋田大学大学院医学系研究科医学専攻小児科学講座教授)	
11) PPT1 遺伝子変異による若年型神経セロイドリポフスチン症の発症機構の解明	73
高村 歩美 ((財)脳神経疾患研究所先端医療研究センター 主任研究員)	
12) メタボローム解析による ALD 等ペルオキシソーム病の発症前診断マーカーの探索	76
横山 和明 (帝京大学薬学部教授)	
13) ペルオキシソーム病に関する診断・病態解明に関する研究	78
下澤 伸行 (岐阜大学生命科学総合研究支援センターゲノム研究分野・教授)	
14) ALD におけるミスセンス ABCD1 をターゲットとした治療薬の開発ならびに新規遺伝子異常によるビタミン B ₁₂ 欠乏症 (ライソゾーム蓄積症) の分子病態解析	82
今中 常雄 (富山大学大学院医学薬学研究部 教授)	
15) 小児 ALD 脳液における突発性徐波～未発症例の超早期診断に向けて～	89
加我 牧子 (国立精神・神経医療研究センター精神保健研究所)	

III. 治療法開発

1) 新しい治療法の開発 (ケミカルシャペロン療法) 神経型ゴーシェ病の治療マーカーとしての髄液グルコシルスフィンゴシン濃度と対光反射	93
成田 綾 (鳥取大学医学部脳神経小児科助教)	
2) β -ガラクトシダーゼ欠損症の遺伝子変異解析に関する研究	98
難波 栄二 (鳥取大学生命機能研究支援センター教授)	
3) レンチウイルスベクターを用いた遺伝子治療法の開発	100
小林 博司 (東京慈恵会医科大学総合医科学研究所遺伝子治療研究部)	
6) クラッペ病のシャペロン療法の開発	102
酒井 規夫 (大阪大学大学院医学系研究科小児科学講座)	
7) ゴーシェ病 III 型に対するムコソルバン療法導入の試み	106
渡邊 順子 (久留米大学准教授)	

研究成果一覧111

付2 第4回国際協力遺伝病遺伝子治療フォーラムプログラム.....125

は し が き

ライソゾーム病研究班は4年目が終了し、ライソゾーム病の研究のみだけでなく、ペルオキシゾーム病&ALD 研究グループの業績を加え、5つの研究の柱を中心に研究を進めた。(1)ライソゾーム病(LSD) &ペルオキシゾーム病(PD) &副腎白質変性症(ALD)患者の自然歴並びにこれらの患者のADL、QOLの解析を進めた。本研究は患者の臨床的問題点、並びに現状を評価し、患者への今後の援助並びに予後改善のための指標になる。又ファブリ病、ポンペ病、ALD、ペルオキシゾーム病の診断ガイドラインを作成し、今後も患者診断に役立てる。また、ゴーシェ病、ファブリ病、ポンペ病、ムコ多糖症I, II, IV型の患者での酵素補充療法の効果或いは問題点、特に抗体産生のメカニズム、治療に向けての基礎研究を進めた。ALDでは造血幹細胞の効果をADL、QOLで評価し、治療効果を判定した。(2)ライソゾーム病患者&ペルオキシゾーム病&ALD患者の早期診断・治療の為にスクリーニング法の開発を乾燥濾紙血を用いての診断法で検討し、酵素補充療法を施行している6疾患を中心にスクリーニング法を検討した。(3)ライソゾーム病&ペルオキシゾーム病の病態解析ではリピドーシス、特にファブリ病、ゴーシェ病又ポンペ病、ムコリピドーシスなど病態、遺伝子解析を行い、これらのライソゾーム病の病態を明らかにした。ポンペ病、ゴーシェ病、ファブリ病、GM2 ガングリオシドーシスでの患者皮膚線維芽細胞からiPS細胞法作成し、電子顕微鏡による病態解析並びに治療に向けての検討を行った。(4)遺伝子治療&細胞治療(骨髄幹細胞、iPS細胞治療を含む)、遺伝子治療研究はレンチウイルスベクター、AAVベクターを用いてクラベ病或いはMLDの遺伝子治療研究を行い、脳障害も治療可能であることを明らかにした。Noevを含むシャペロン治療、基質合成抑制療法等の新規治療方法の開発に関して検討を加えた。また(5)新たなプロジェクトとして、我が国の遺伝病の遺伝子治療体制の基盤整備の確立を目指すため、遺伝病遺伝子協力体制の整備を行い、本年度もフランス Aubourg 教授を初め米国、欧州からヒト遺伝子治療に実際携わっている先生方を招聘し、我が国の遺伝病遺伝子治療の実現に向け国際遺伝病遺伝子治療フォーラムを開催した。

平成25年度も班員並びに研究協力者の協力のもとに研究を推進し、実りある成果を挙げることが出来ました。ご協力頂いた班員並びに研究協力者の皆様に深く感謝申し上げます。本研究がライソゾーム病&ペルオキシゾーム病、或いはALDなどの疾患で悩む患者、並びに御家族の為に少しでもお役に立てることを、心から祈念しております。

平成26年3月吉日

東京慈恵会医科大学
研究代表者 衛藤義勝

平成 25 年度難治性疾患克服研究事業

ライソゾーム病(ファブリ病含む)に関する調査研究組織

氏名	所属	職名	分担研究課題
研究代表者 衛藤 義勝	東京慈恵会医科大学 遺伝病研究講座	教授	総括・新しい治療法の開発
分担研究者 田中 あけみ	大阪市立大学大学院医学研究科	准教授	先天代謝異常症における造血幹細胞移植の後方視的調査研究と標準的移植法確立に関する研究
島田 隆	日本医科大学	教授	新しい治療法の開発 (遺伝子治療) 病態に関する研究
酒井 規夫	大阪大学大学院医学系研究科 小児科学講座	准教授	臨床疫学的研究
高橋 勉	秋田大学大学院医学系研究科 医学専攻小児科学講座	教授	臨床疫学的研究
高柳 正樹	千葉県こども病院	副院長	臨床疫学的研究
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	病態に関する研究
難波 栄二	鳥取大学 生命機能研究支援センター	教授	新しい治療法の開発 (ケミカルシヤペロン法)
鈴木 康之	岐阜大学 医学教育開発研究センター	教授	ライソゾーム病、ペルオキシゾーム病、ADL, QOL に関する研究
櫻庭 均	明治薬科大学分析化学・臨床学	教授	新しい治療法の開発 (酵素補充療法)
北川 照男	東京都予防医学協会	理事長	新しい診断法の開発 (マススクリーニング法)
奥山 虎之	国立成育医療センター 臨床検査部	部長	新しい治療法の開発 (酵素補充療法)
坪井 一哉	名古屋セントラル病院血液内科	主任医長	ライソゾーム病の ADL, QOL に関する研究
松田 純子	川崎医科大学	特任教授	新しい治療法の開発 (骨髄移植)
遠藤 文夫	熊本大学大学院医学薬学研究部 小児科学	教授	新しい診断法の開発 (マススクリーニング法)
下澤 伸行	岐阜大学生命科学総合研究支援 センターゲノム分野	教授	ペルオキシゾーム病&ADL の早期診断、病態解明、治療法の開発
今中 常雄	富山大学大学院医学薬学研究部 分子細胞生物学	教授	ペルオキシゾーム病&ADL の分子病態解析と脂質代謝改善薬の探索
小林 博司	東京慈恵会医科大学 DNA 医学研究所遺伝子治療研究部	講師	新しい治療法の開発 (遺伝子治療)
加我 牧子	東京都立東部療育センター	医師	小児副腎白質ジストロフィーの超早期診断法開発に関する研究
横山 和明	帝京大学薬学部	教授	メタボローム解析による ALD 等ペルオキシゾーム病の発症前診断マーカーの探索
渡邊 順子	久留米大学医学部小児科学	准教授	バイオマーカーの開発
石垣 景子	東京女子医科大学小児科学	講師	神経障害の評価

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
研究分担者 成田 綾	鳥取大学医学部脳神経小児科	助教	病態に関する調査研究
高村 歩美	一般財団法人脳神経疾患研究所 先端医療研究センター	主任研究員	ライソゾーム病、ムコ多糖症の病態解析と 治療に関する研究
井田 博幸	東京慈恵会医科大学 遺伝子治療研究部/小児科	教授	ライソゾーム病の基質合成抑制療法&新しい 酵素補充療法
大橋 十也	東京慈恵会医科大学 遺伝子治療研究部/小児科	教授	MLD, ALD 等のライソゾーム病遺伝子治療

総括研究報告書

ライソゾーム病(ファブリ病含む)に関する調査研究

研究代表者 衛藤 義勝（東京慈恵会医科大学）

A. 研究目的

本研究はライソゾーム蓄積症（LSD）、副腎白質ジストロフィー（ALD）などが含まれるペルオキシソーム病(PD)患者の現状並びに予後、日常生活動作（ADL）、生活の質（QOL）の改善を目指すため自然歴との比較、現在の治療特に酵素補充療法の長期効果、阻害因子を解明する。又LSD, PDの病態を、iPS細胞等を用いて明らかにし、早期診断の為に新しい診断法、治療法を検討する。濾紙血を用いての新生児、ハイリスクスクリーニングによる早期診断治療、シャペロン治療、基質合成抑制治療の効果判定、ウイルスベクターあるいはZnフィンガー法など相同組換えを用いた遺伝子治療・細胞治療に関わる新規治療法の開発を進める。

LSD, PDの多くは中枢神経障害を呈し、中枢神経障害に対する酵素髄注治療、遺伝子治療による治療効果を明らかにする。同時に我が国での遺伝子治療体制を整備する。

B. 研究方法

①LSD, PD患者の臨床像の把握

1. QOL, ADLの全国調査&酵素治療効果の登録システムの導入（衛藤、大橋、坪井、高柳、高橋、奥山、下澤、加我）
2. バイオマーカーの開発（櫻庭、渡邊、衛藤）
3. 造血幹細胞移植の評価、ガイドライン作成（加藤、鈴木、横山）
4. 酵素補充療法の評価、ガイドライン作成（衛藤、大橋、田中、奥山、高柳）

②LSD, PD (ALD) 患者スクリーニングの開発、実施（衛藤、北川、奥山、遠藤、下澤）

③LSD, PD (ALD) 患者病態の解析

（辻、衛藤、酒井、高橋、今中、下澤、松田、辻、加我、田中）

④新規治療法の開発

1. ケミカルシャペロン（難波、大野）
2. 造血幹細胞移植（衛藤、田中、鈴木）
3. 遺伝子・細胞治療（島田、大橋、小林、今中、下澤）
4. 基質合成抑制治療、イソフラボン治療（大野、鈴木）
5. iPS細胞治療（衛藤、奥山、大野、下澤）
6. 抗体治療（大橋、小林、田中）

⑤遺伝病の遺伝子治療体制の整備

（衛藤、奥山、大橋、小林、島田、下澤）

（倫理面への配慮）

スクリーニング、アンケートを行なう際は事前に各施設の倫理委員会の承認を得た上で、研究計画説明書と同意書を用意し賛同を得てから実施する。実施に当たっては検体の匿名化を施行。また動物実験は各施設の倫理委員会、遺伝子組み換え委員会、動物実験委員会の承認を得た上で倫理指針に従うこととする。

C. 研究結果

1. QOL, ADL の全国調査&酵素治療効果
ライソゾーム病患者ではファブリ病、ポンペ病、ゴーシェ病、ムコ多糖症 I, II, III 型を中心に評価を行い、酵素補充療法が開発され治療されている患者では著しく臨床症状が改善している。患者の6分間歩行、QOLの上昇、心機能などの改善が示された（井田、高柳、坪井、大橋、田中、大澤、渡辺）。特にQOL, ADLなどの改善が著しい疾患はゴー

シェ病、ムコ多糖症 I,II 型である。ALD では症状が出る前の時期に造血幹細胞移植を施行すれば比較的 IQ 等を含め予後の改善が期待できる。より詳細な移植効果をムコ多糖症、ALD で明らかにする（田中、加我、横山、鈴木） これらの追跡調査をより簡便にかつ正確に把握するため、オンラインによる登録システムも開発中である。

2. バイオマーカー：櫻庭らはゴーシェ病のバイオマーカー候補として、グルコシルスフィンゴシン(Lyso-GlcCer) とグルコシルセラミド(GlcCer)を考慮し、それらの血漿中濃度の測定法を確立した。横山らはメタボローム解析による ALD 等ペルオキシソーム病の発症前診断マーカーの探索を試みた。具体的には LC-MS/MS 法を用いてペルオキシソーム病で増減のある血清中リン脂質の網羅的定量測定系の確立を試み、三連四重極型質量分析計で定量測定に適するとされる MRM (multiple reaction monitoring)条件を多段同時実施し、代表的な脂質クラスについて網羅的に定量することに成功した。

3. 造血幹細胞移植では先天代謝異常、特にムコ多糖症 II 型に対する効果が再確認され（田中ら）、ALD その他の疾患も含めたガイドライン作成が開始されている。

4. 酵素補充療法はファブリー病における両酵素アガルシダーゼベータとアルファの比較検討、また現在承認されている疾患であるポンペ病、ムコ多糖 I, II, VI 型、ファブリー病、ゴーシェ病などの臨床効果の検討（市販後調査）が進められている。

② 先天代謝異常疾患のスクリーニングは現行では従来のガスリー法からタンデムマスなどの質量分析機器を用いた方法に移行しつつあり、対象疾患も大幅に拡大したが、現在酵素補充療法などの保険適応になっている治療法の存在する疾患群においては整備が十分進んでいない。これらに対し濾紙血を使用するドライスポット法を中心に早期診断目的に実施に向けて検討が為されており、ポンペ病、

ファブリー病、ムコ多糖症などにおいて成果が報告されている。

③ 病態解析としてはゴーシェ病の原因遺伝子である GBA 遺伝子変異のキャリアーがパーキンソン病の危険因子になるという関連解析が、日本人を含め様々な人種で報告され、パーキンソン病と共通する病理学的特徴（ α -synuclein の蓄積・封入体）をもつ神経変性疾患である多系統萎縮症（MSA）について、GBA 遺伝子変異との関連を辻らが検討し、明らかに有意な相関は見られないが頻度が高い傾向にあるとされた。

また高村は神経セロイドリポフスチン症の 1 つである CLN1 におけるライソゾーム酵素 Palmitoyl Protein Thioesterase 1 (PPT1) 遺伝子欠発現を解析し、CLN1 患者由来の繊維芽細胞において変異型 PPT1 は翻訳後糖鎖修飾を受けるものの、細胞内局在に変化（細胞膜上の脂質ラフトで働く PPT1 の生理学的機能の異常）が見られ、オートファジーやミトコンドリア機能異常も示された。

田中らはムコ多糖症 II 型重症型の神経障害の機序を検討するため、iduronate 2-sulfatase knock-out mouse(IDS-KO)の脳組織について形態学的検索を行った。その結果IDS-KOの神経細胞では早期からオートファジーが異常亢進しており、このことが神経細胞障害の主たる要因となっていると推測された。加我らは脳波の周波数解析がALDの早期診断と発症部位推定に役立つ可能性を示唆した。下澤らはALDなどのペルオキシソーム病のALDの大脳症状の発症因子の解明研究として、大脳型と非大脳型間の患者リソースを用いたDNA・RNA・細胞レベルでの検討に加え、遺伝子改変マウスを用いた中枢神経症状の発症実験を進めている。またペルオキシソーム形成異常症では患者線維芽細胞よりiPS細胞の樹立に加えて、モルフォリノおよびTALENを用いたペルオキシソーム欠損モデルフィッシュの作製による病態解明を進めている。北川らは α ガラクトシダーゼなどのライソゾーム病の

酵素活性を測定する場合の至適反応時間を再検討し、活性測定反応時間は37℃、2時間~4時間が最も良く、従来から行われている37℃、20時間の反応時間では正しい測定値が得られない結果であり、反応時間は2~4時間の反応が良いとした。

鈴木らはムコ多糖症Ⅱ型の成長曲線を作成し生後6か月から3歳にかけて多くの症例が過成長を示すこと、ヘルニア（鼠径、臍）の有無と組み合わせることで、早期診断に有用であることが明らかとした。

④新規治療法の開発

1. ケミカルシャペロン 鈴木、難波らはβガラクトシダーゼ欠損症であるG_{M1}ガングリオシドーシスにNOEV(*N*-octyl-4-epi-β-valienamine)が有効であることを証明し、治療段階まで進めた。酒井らはクラッペ病に対してもNOEVが有効であることを示している。

2. 遺伝子治療 島田らはAAV（アデノウイルス随伴ウイルス）ベクターを用いてMLD（異染性白質脳症）のモデルマウスに対する遺伝子治療（新生児への静脈注射、中枢神経系への直接注射）にて効果をあげている。小林らはクラッペ病、ムコ多糖症Ⅶ型マウスに対して主に第二世代レンチウイルスベクターを用いて新生児マウスへの静脈注射による遺伝子治療に取り組み、これらの疾患においてそれぞれ中枢神経系での発現、寿命の延長などが確認されている。クラッペ病では基質合成阻害剤、コドン最適化遺伝子の組込みなどの併用により相乗効果が確認されている。更にZinc Fingerを用いてモデルマウス由来の細胞株において、相同組換えにより欠損酵素GALCの有意な発現に成功している。ムコ多糖症Ⅶ型ではオートファジービルドアップの改善傾向も遺伝子治療の結果として見られている。また今中らとの共同研究でALDモデルマウスへのレンチウイルスベクターを用いたexo-vivo gene therapyも有効性を呈している。

3. iPS細胞関連ではまだ治療に関連する段階には来ていないが、衛藤らはポンペ病、ムコ多糖症Ⅶ型、クラッペ病などのマウスおよび患者由来のiPS細胞の作製に成功し、更にポンペ病において骨格筋への分化を成功させている。今後各疾患の主要臓器への分化を試み、これらに対する薬剤や遺伝子治療、シャペロン治療などの効果を探っていく。

4. 基質合成抑制治療、イソフラボン治療 鈴木らはイソフラボンの経口投与によるムコ多糖症における中枢神経系の効果を調査し、限定的ながら有効の可能性が示唆された。

5. 抗体治療 大橋らはファブリー病モデルマウスに対してCD3などの抗体を経口投与することにより免疫寛容を促進し、酵素補充療法の効果を安定化させることに成功した。

6. 酵素髄腔内投与 衛藤らはムコ多糖症Ⅱ型モデルマウスに対し欠損酵素イブロン酸サルファターゼの髄腔内投与(脳室内)を調査し、神経病理上の改善を報告している。

⑤遺伝病の遺伝子治療体制の整備

衛藤、奥山、大橋、小林、島田、下澤らは年に一回、国際遺伝病遺伝子治療フォーラムを主催し、遺伝子治療に関連する国内外の企業関係者や患者家族と情報交換および協力体制を築くことにより、日本国内での先天代謝異常や重症複合型免疫不全を含む遺伝病に対する臨床遺伝子治療の実現に向けて企業協力や法整備といった点で準備を進めている。昨年1月には港区において行われ、ALDの事例をはじめ多くの臨床研究報告などがなされ盛況のうちに閉幕した。

D. 考察

ADL,QOLの全国調査をすることにより、各疾患の実際の臨床像および現在の問題点が浮き彫りになってきたといえる。酵素補充療法が保険適応となりライソゾーム病も治療可能な疾患となりつつある現在、患者および家族のニーズも大幅に変化している。またバイオマーカーの検討は疾患の早期発見や治療効

果判定に役立つ重要な研究であるが、徐々に実際の成果は出つつある。造血幹細胞移植の効果も欧米では従来無効とされたムコ多糖症Ⅱ型においても証明されつつあり、ガイドラインの詳しい作成が進行中である。酵素補充療法の市販後調査も進んでおり、現時点でゴーシェ病、ムコ多糖症Ⅰ、Ⅱ、Ⅵ型、ファブリー病、ポンペ病の各疾患において中枢病変、心臓、骨系統への効果は限定的であるがそれ以外の効果は明らかになりつつある。今後はアレルギー事例への対応や髄腔内投与の検討が課題となる。またスクリーニングはライソゾーム病では濾紙血を用いた方法での分析が主流となるが、カットオフ値の決定で問題となるのはpseudodeficiencyの存在である。これらのコンセンサスは今後重要な課題である。病態解析は今回も遺伝子解析だけでなく、多岐にわたる解析が進み、臨床応用に結びつく研究が数多くなされている。新規治療法の開発面では遺伝子治療においてマウスなどを用いた実験報告で中枢への効果を含めた効果の大幅な改善が認められている。さらにZinc Fingerなど相同組換えを用いた遺伝子編集といった新たな手法も開発が進んでいる。またシャペロン療法や基質合成阻害などの方法論にも進歩が見られている。特にシャペロンはわが国から世界へ発信する新しい治療法であり、今後の発展が期待される。また同じく日本発の話題として取り上げられるiPS細胞は今後ライソゾーム病、ペルオキシゾーム病の領域でも新規治療開発、病態解明に有用な可能性を秘めており、疾患由来の細胞作製から標的臓器への分化が現在の課題である。

また遺伝病の臨床遺伝子治療への整備として毎年国際協力遺伝病遺伝子治療フォーラムが開催され整備は徐々に進んでいるといえる。

E. 結論

ライソゾーム病、ペルオキシゾーム病に対する実態調査、病態解析、新規治療法開発といった柱となる各研究は着実に進んでおり、

今後の課題も明確になっている現状で増々の成果が期待される。

F. 健康保険情報

なし

G. 研究発表

各研究分担者の報告覧参照

H. 知的財産権の出願・登録状況

各研究分担者の報告覧参照

公開講演会

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 25 年 9 月 26 日 (木) 10 時～

場 所：東京慈恵会医科大学 大学 1 号館 3 階講堂

総合司会：小林 博司

10 : 00

班長挨拶

衛藤 義勝 (東京慈恵会医科大学遺伝病研究講座)

10 : 10

座長 下澤伸行

- 1) Exome 解析を用いた副腎白質ジストロフィー症例における表現型を規定する修飾因子の探索
：○松川敬志¹⁾, 三井 純¹⁾, 石浦浩之¹⁾, Budrul Ahsan¹⁾, 吉村 淳²⁾,
土井晃一郎²⁾, 後藤 順¹⁾, 鈴木康之³⁾, 下澤伸行⁴⁾, 高野 弘基⁵⁾,
小野寺 理⁶⁾, 西澤正豊⁵⁾, 森下真一²⁾, 辻 省次¹⁾

1. 東京大学医学部神経内科
2. 東京大学大学院新領域創成科学学科情報生命科学専攻
3. 岐阜大学医学教育開発センター
4. 岐阜大学生命科学総合研究支援センター
5. 新潟大学脳研究所神経内科
6. 新潟大学脳研究所生命科学リソース研究センター)

- 2) ALD&ペルオキシソーム病の診断と病態解明、ALD 診療ハンドブックの紹介

：下澤伸行

(岐阜大学生命科学総合研究支援センター)

- 3) 副腎白質ジストロフィーの治療薬開発ーミスセンス変異 ABCD1 タンパク質の安定化を指標とした有効化合物のスクリーニング

：守田雅志、今中常雄

(富山大学大学院・医学薬学研究部)

10 : 40

座長 今中常雄

- 4) レンチウイルスベクターシステムなどを用いたライソゾーム病に対する遺伝子治療

：小林博司

(東京慈恵会医科大学小児科・遺伝子治療研究部)

- 5) 小児 ALD 脳波における突発性徐波ー未発症例の超早期診断に向けてー

：加我牧子^{1,2)}、崎原ことえ^{1,3)}、軍司敦子¹⁾、中村雅子^{1,4)}、稲垣真澄¹⁾

1. 国立精神・神経医療研究センター精神保健研究所知的障害研究部
2. 東京都立東部療育センター小児科
3. 帝京大学医療技術学部
4. 国際医療福祉大学三田病院耳鼻咽喉科)

- 6) 副腎白質ジストロフィー患者血清に含まれる極長鎖脂肪酸含有脂質の分子構造
: 横山和明
(帝京大学薬学部)

11:10 座長 島田 隆

- 7) ろ紙血を用いたファブリー病のスクリーニング
: 中村公俊、遠藤文夫
(熊本大学医学部附属病院小児科)
- 8) クラッペ病に対するシャペロン療法について
: 酒井規夫
(大阪大学大学院医学研究科内科系臨床医学専攻)
- 9) MLD の遺伝子治療
: 三宅紀子、島田隆
(日本医科大学生化学・分子生物学講座)

11:40

研究費経理の処理に関して: 轟 あゆみ (東京慈恵会医科大学財務部研究支援課)

☆☆ 休憩 (60分): 外来 B 棟 6 階 G・H 会議室 ☆☆

13:00

ご挨拶 田原 克志 (厚生労働省健康局疾病課 課長)

13:10 座長 櫻庭 均

- 10) ゴーシェ病 III 型に対するムコソルバン療法導入の試み
: 渡邊順子、弓削康太郎、芳野 信
(久留米大学医学部小児科学)
- 11) 神経型ゴーシェ病の治療のマーカーとしての瞳孔反射と髄液グルコシルスフィンゴシン濃度
: 成田 綾、大野耕策
(鳥取大学医学部脳神経小児科学)
- 12) 多系統萎縮症の GBA 遺伝子の関連解析
: 松川敬志、三井 純、辻 省次
(東京大学医学部神経内科)
- 13) スフィンゴ脂質活性化タンパク質の機能解析
: 松田純子
(川崎医科大学)

13 : 50

座長 大橋十也

- 14) ライソゾーム病におけるミトコンドリア障害 第2報
: 村山 圭、高柳正樹
(千葉県こども病院小児救急総合診療科)
- 15) テイ・サックス病およびザンドホッフ病バイオマーカーの探索
: 櫻庭 均
(明治薬科大学 分析化学)
- 16) ポンペ病に対する治療薬としてのプロテアソーム阻害剤の可能性
: 嶋田洋太¹⁾、井田博幸²⁾、大橋十也^{1,2)}
(1. 東京慈恵会医科大学遺伝子治療研究部
2. 東京慈恵会医科大学小児科学講座)

14 : 20

座長 高橋 勉

- 17) 小児型 Pompe 病患者 3 名における酵素補充療法の長期経過
: 石垣景子, 佐藤孝俊, 村上てるみ, 平野嘉子, 石黒久美子, 大澤
真木子, 永田 智
(東京女子医科大学小児科)
- 18) ニーマンピック病C型の血液塗抹標本による簡易診断法
: 高村歩美¹⁾、藤崎美和¹⁾、衛藤義勝^{1,2)}
(1. 脳神経疾患研究所先端医療研究センター&遺伝病治療研究
2. 東京慈恵会医科大学医学部)
- 19) ニーマンピック病C型におけるコレステロール輸送の調節
: 平山雅士、小山千嘉子、野口篤子、高橋 勉
(秋田大学大学院医学系研究科 小児科学講座)

休憩 (20分)

15 : 10

座長 鈴木康之

- 20) ムコ多糖症患者の過成長について
: 鈴木康之
(岐阜大学医学教育開発研究センター)
- 21) ムコ多糖症 II 型酵素補充療法における抗イブルスルファーゼ抗体の産生と遺伝子型について
: 濱崎考史、田中あけみ
(大阪市立大学大学院医学研究科)
- 22) ファブリー病の腎障害における酵素補充療法の有効性の検討
: 坪井一哉
(名古屋セントラル病院)

- 23) ベータ-ガラクトシダーゼ欠損症に対するシャペロン療法の開発
：檜垣克美、難波栄二
（鳥取大学生命機能研究支援センター）

15 : 50

座長 奥山虎之

- 24) ライソゾーム病のスクリーニング法の確立について
：奥山虎之、小須賀基通
（国立成育医療研究センター臨床検査部）
- 25) 新規ライソゾーム蓄積症：ライソゾームを介したビタミン B12 輸送に関与するトランス
ポーターLMBD1 と ABCD4 の機能相関とその異常
：川口甲介、守田雅志、今中常雄
（富山大学大学院・医学薬学研究部）
- 26) 乾燥濾紙血液のライソゾーム酵素活性測定による疾患の診断における至適条件の検討
：北川照男¹⁾、大和田操²⁾、鈴木 健¹⁾、石毛信之¹⁾、藤川研人¹⁾
(1. (財)東京都予防医学協会
2. 女子栄養大学大学院 小児栄養学)

分担研究報告書

I. 病像把握のための調査研究

ファブリー病の腎障害に対する酵素補充療法の検討

分担研究者：坪井 一哉(名古屋セントラル病院 ライソゾーム病センター・血液内科)

研究要旨

ファブリー病は、ライソゾーム病の一病型であり、細胞内のリソソーム加水分解酵素である α - galactosidase 活性の低下により、細胞内リソソームに globotriaosylceramide (GL-3: 別名 Gb-3, CTH) などの糖脂質の蓄積を来す先天性代謝異常症である。ファブリー病に対する酵素補充療法の治療薬は、agalsidase alfa と agalsidase beta の 2 つの製剤が認められ市販されている。本研究では、当院で治療を行った日本人ファブリー病 37 症例を対象とし、慢性腎臓病(CKD)の重症度分類に従い、A1, A2, A3 の 3 群に分類し検討を行った。ARB(Angiotensin II Receptor Blocker)の使用の有無についても検討を行った。

agalsidase alfa で治療開始後、尿蛋白/Cre 比の増加は抑えられ、症例によっては著明な減少が認められた。また、ARB を併用した症例を除外し再検討したが、同様に尿蛋白/Cre 比は減少傾向が認められた。agalsidase alfa による酵素補充療法は、ファブリー病の腎障害の改善もしくは進行を遅らせる可能性が示唆された。

A. 研究目的

ファブリー病は、ライソゾーム病の一病型であり、細胞内のリソソーム加水分解酵素である α - galactosidase 活性の低下により、細胞内リソソームに globotriaosylceramide (GL-3: 別名 Gb-3, CTH) などの糖脂質の蓄積を来す先天性代謝異常症である。心筋肥大、心血管障害、腎障害に加え、疼痛、被角血管腫、角膜混濁などの多彩な症状が報告されている。ファブリー病に対する酵素補充療法の治療薬は、現在、agalsidase alfa と agalsidase beta の 2 つの製剤が認められ、共に欧州で 10 年前より市販されている。本研究では、当院で治療を行った日本人ファブリー病 37 症例を対象とし、慢性腎臓病(CKD)の重症度分類に従い、A1, A2, A3 の 3 群に分類し検討を行った。また、ARB(Angiotensin II Receptor Blocker)の使用の有無についても検討を行い、ファブリー病の腎障害に対する agalsidase alfa を使用した

場合の酵素補充療法の有効性に関する検討を行った。

B. 研究方法

1. 対象

当院受診したファブリー病患者のうち agalsidase alfa で酵素補充療法を 24 ヶ月以上施行している 37 症例を対象とした。

2. 方法

慢性腎臓病(CKD)の重症度分類に従い、A1, A2, A3 の 3 群に分類(A1: 25 名, A2: 4 名, A3: 8 名)し、6 か月毎に eGFR、尿蛋白/Cre 比を測定し評価を行った。また、ARB(Angiotensin II Receptor Blocker)の使用の有無についても検討を行った。

(倫理面への配慮)

本研究は、「ヘルシンキ宣言」および厚生労働

省の「臨床試験に関する倫理指針」に基づき、名古屋市立大学および名古屋セントラル病院の倫理委員会の承認を得て行った。また、解析にあたり個人が特定できるような情報は使用していない。

C. 研究結果

agalsidase alfa で治療開始後、eGFR および尿蛋白/Cre 比の増加は抑えられた。一部の症例では減少傾向が認められた。また、ARB を併用した症例を除外し再検討したが、同様に尿蛋白/Cre 比は、横ばい、または減少傾向が認められた。本研究では観察期間が短く(36 ヶ月)、症例数も限られていたため今後も慎重な検討が必要であるが、酵素補充療法により、病状の悪化は認められなかった。

D. 考察

ファブリー病は酵素活性の低下により、多くの組織に Gb-3 が蓄積し、特に、腎臓では糸球体や尿細管の障害などを高頻度に呈し、病状は進行性である。ファブリー病に対する酵素補充療法は、欧州で 2001 年に承認され、本邦においても、2004 年に承認された。治療の有効性に関しては、心筋生検、腎生検により組織中内の GL-3 の蓄積の減少が報告されているが、報告例が少なく、定期的に行うには極めて侵襲性が高い。

本研究では、agalsidase alfa で治療開始後、尿蛋白/Cre 比の増加は抑えられ、症例によっては著明な減少が認められた。また、ARB による効果の可能性も考慮し、ARB を併用した症例を除外し再検討したが、同様に尿蛋白/Cre 比は減少傾向が認められ、ファブリー病に対する agalsidase alfa を使用した酵素補充療法の有効性が示唆された。

今回、症例数が限られていたこと、調査期間が 3 年間であったことなどから、今後も慎重な解析が必要であるものの、血液検査や尿検査による定期的な eGFR の算出や尿蛋白/Cre 比の測定は、治

療効果を評価する上で有用である可能性が示唆された。

E. 結語

agalsidase alfa による酵素補充療法は、ファブリー病の腎障害の改善もしくは進行を遅らせる可能性が示唆され、酵素補充療法の有効性が示唆された。なお、検討した症例数および評価項目が少ないことから、今後、更なる検討が必要と考えられる。

◇今度の検討課題

現在、ファブリー病患者の予後因子として各種サイトカイン(ICAM-1, VEGF など)に加え、腎機能の評価として尿中アルブミン、心機能の評価として NT-Pro-BNP などに関しても解析中である。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

- 1) 内富一仁, 村上敬之, 坪井一哉, 山本浩志. ファブリー病の腎障害における agalsidase aifa の有効性. 第 67 回日交通医学会総会; 2013 June 8-9; 広島
- 2) 内富一仁, 村上敬之, 坪井一哉, 山本浩志. ファブリー病の腎障害における agalsidase aifa の有効性. 第 67 回日交通医学会総会; 2013 June 8-9; 広島
- 3) 西山裕乃, 坪井一哉, 山本浩志. ファブリー病における Lyso-Gb3 を用いた治療有効性の検討. 第 67 回日交通医学会総会; 2013 June 8-9; 広島
- 4) Yamamoto H, Tsuboi K, Togawa T. Componential analysis of the cerumen in patients with Fabry disease. The 3rd Asian Congress for Inherited Metabolic Disease and The 55th Annual Meeting of