

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
分担研究年度終了報告書

ライソゾーム病の新生児スクリーニングの研究

分担研究者 奥山 虎之（国立成育医療研究センター臨床検査部）

研究要旨

ライソゾーム病の早期発見・早期治療の重要性が認識され、新生児マススクリーニングが注目されている。我々は、治療可能なライソゾーム病 5 疾患を対象にした血液ろ紙検体による簡便かつ迅速なスクリーニング法の開発を目標とした。健康対照者 284 検体およびハーラー症候群、ハンター症候群、ゴーシェ病、ポンペ病、ファブリー病患者 70 検体を対象として、Liquid Logic™ Newborn Screening Analyzer によるライソゾーム病 5 疾患の酵素活性値の同時測定を行った。その結果、すべてのライソゾーム酵素活性測定において健康対照者と患者を鑑別することが可能であった。またファブリー病の女性保因者では、活性値が正常コントロールの活性値内に留まる症例が見られ、本法のみではスクリーニングが困難であることが示唆された。

A．研究目的

ライソゾーム病に対する酵素補充療法は、症状が進行する以前に開始することにより最大の治療効果が得られるため、ライソゾーム病の早期発見・早期治療の重要性が認識され、新生児マススクリーニングの開発が注目されている

我々は、すでにライソゾーム病のひとつであるポンペ病の酵素活性測定をろ紙微量血液検体を用いて可能とし、新生児マススクリーニングを開始した。本研究では、現在、我が国で酵素補充療法による治療が可能であるライソゾーム病 5 疾患のライソゾーム酵素をろ紙微量血液検体を用いて同時測定することにより新生児マススクリーニングを可能とする系の確立を目標とした。

B．研究方法

ろ紙微量血液検体を用いて、 $\alpha$ -L-イズロニダーゼ（ハーラー症候群）、イズロネート酸-2-スルファターゼ（ハンター症候群）、 $\alpha$ -グルコセレブロシダーゼ（ゴーシェ病）、酸性  $\beta$ -グルコシダーゼ（ポンペ病）、 $\beta$ -ガラクトシダーゼ（ファブリー病）の各ライソゾーム酵素を Liquid Logic™ Newborn Screening Analyzer（Advanced Liquid Logic 社、米国）による 4 MU 法により同時測定を行った。検体は本研究に同意が得られた 284 名の健康新生児からなる正常対照群と 70 名の患者群（ハーラー症候群 4 名、ハンター症候群 15 名、ゴーシェ病 2 名、ポンペ病 31 名、男性ファブリー病 18 名）と女性ファブリー病 17 名から得られたろ紙検体を対象とした。

（「ライソゾーム病の新生児スクリーニング検

査」、独立行政法人国立成育医療研究センター倫理委員会承認、平成 22 年 11 月 30 日、受付番号 443）

C．研究結果

対照群と患者群のそれぞれのライソゾーム酵素活性平均値は、 $\alpha$ -L-イズロニダーゼ（ハーラー症候群）23.6 (9.3-41.9) および 2.1 (1.4-2.6)  $\mu\text{mol/L/h}$ 、イズロネート酸-2-スルファターゼ（ハンター症候群）27.7 (15.2-51.3) および 8.3 (3.9-12.1)  $\mu\text{mol/L/h}$ 、酸性  $\beta$ -グルコシダーゼ 22.3 (9.4-46.6) と 4.9 (2.3-8.3) および 5.7 (2.6-15.5, pseudodeficiency 群)  $\mu\text{mol/L/h}$ 、 $\alpha$ -グルコセレブロシダーゼ（ゴーシェ病）10 (4.7-22.1) と 1.93 (1.6-2.2)  $\mu\text{mol/L}$ 、ファブリー病)  $\beta$ -ガラクトシダーゼ 値は、正常群では平均 32.5 (最小値 11.3-最大値 90.5)、男性患者平均値 4.6 (最小値 1.9-最大値 8.9)であった。さらに女性ファブリー病患者の  $\beta$ -ガラクトシダーゼは平均 7.4、(最小値 2.7、最大値 19.2)  $\mu\text{mol/L/h}$ であった。

D．考察

本研究では、ライソゾーム病 5 疾患の対照群と患者群のライソゾーム酵素活性平均値は明らかに違いがみられ、Liquid Logic™ Newborn Screening Analyzer によるライソゾーム病スクリーニングが可能であることが示唆された。しかしポンペ病の pseudodeficiency (偽陰性) とファブリー病の女性保因者の酵素活性値は一部が患者群あるいは対照群の結果とオーバーラップする結果もみられた。ポンペ病の pseudodeficiency

は多型解析による判別が可能であるが、ファブリー病の女性保因者については GLA 遺伝子解析や血漿中の蓄積物質の解析が必要であり、スクリーニングを実施するにあたり、これらの問題点を克服する必要がある。

#### E . 結論

284 名の正常対照群と 70 名のライソゾーム患者群のろ紙微量血液検体を用いたライソゾーム病 5 疾患のライソゾーム酵素活性同時測定により正常対照群とライソゾーム患者群の鑑別が可能であった。ポンベ病の pseudodeficiency(偽陰性)とファブリー病の女性保因者の酵素活性値は一部が患者群あるいは対照群の結果とオーバーラップする結果もみられた。

#### F . 発表業績 :

##### 1 . 論文発表

- 1) Tajima G, Sakura N, Kosuga M et al. Effects of idursulfase enzyme replacement therapy for Mucopolysaccharidosis type II when started in early infancy: comparison in two siblings. Mol Genet Metab. 2013;108:172-7.

##### 2 . 学会発表

- 1) Tanaka A, Okuyama T, Suzuki Y, Sakai N, Hamazaki T, Kosuga M, Sawada T, Yabe H, Ishige M, Mugishima H, Kato S : EFFICACY OF ENZYME REPLACEMENT THERAPY VERSUS HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION ON BRAIN INVOLVEMENT IN MPS II, 12<sup>th</sup> International Congress of Inborn Errors of Metabolism, Barcelona, Spain, September.4.2013.
- 2) 小須賀基通、木田和宏、藤直子、奥山虎之:5 つのライソゾーム酵素同時測定によるライソゾーム病の新たなスクリーニング法. 第 116 回 日本小児科学会学術集会学会、広島、2013.4.19.
- 3) 奥山虎之:ライソゾーム病に対する新生児マス・スクリーニングの現状と今後の課題(シンポジウム).第 40 回日本マス・スクリーニング学会学術集会、大阪、2013.8.24.