

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

ゴーシェ病 III 型に対するムコソルバン療法導入の試み

研究分担者：渡邊 順子（久留米大学 准教授）

研究要旨

同種骨髄移植後のゴーシェ病 III 型患者に対しムコソルバン療法を開始するにあたって、治療前判定を行なった。神経症状の進行は思春期半ばまで抑制されており、BMT が臨床症状の進行緩和効果がある可能性が示唆された。ムコソルバン添加時の患者皮膚線維芽細胞では GBA 酵素活性が上昇しており、眼球運動やミオクローヌスの改善を指標に、ムコソルバン療法を導入し、効果判定を行なっていく。

研究協力者：

芳野 信 久留米大学・客員教授  
弓削健太郎 久留米大学・助教  
大野耕策 山陰労災病院・院長  
成田 綾 鳥取大学・大学院

A. 研究目的

ゴーシェ病の治療としては、現在、骨髄移植、酵素補充療法が行われているが、いずれの治療法も神経症状の改善には効果が乏しいと考えられる。III 型の骨髄移植症例に対してムコソルバン療法の効果に期待している。今回、ムコソルバン療法導入にあたり、治療前判定を試みた。

B. 研究方法

対象は、4 歳時に実兄をドナーとして骨髄移植が行われた 25 歳のゴーシェ病 III 型の女性。

C. 研究成果

【症例の概要】

9 ヶ月時、喉頭痙攣で発症。3 歳 7 ヶ月時、酵素診断（ $\alpha$ -グルコシダーゼ活性低下）および遺伝子解析（D409H/IVS10-1）の結果、Gaucher 病 III 型と確定。4 歳 0 ヶ月時に脾臓摘出後に同種骨髄移植を施行されている。移植後 13 年 6 ヶ月

経過時には、ドナー細胞（野生型ホモ）が 100% であり、酵素活性はドナーと同レベルであり、ドナー細胞の持続的生着が確認された。15 歳前後から歩行障害が出現し、18 歳以降は筋緊張が強くなり、その後も意識消失や全身性の強直発作を時に認めた。20 歳から 1 年 5 ヶ月間、酵素補充療法を行ったが神経症状は不変であったことから中止した。現在は、不随意運動、強直発作のため座位保持が不可能で、主に腹臥位の状態で生活している。

リンパ球酵素活性測定

GBA 酵素活性は 4.72nmol/mg protein/h (ref.4.69 $\pm$ 1.06) であり、同時に測定した  $\beta$ -gal 活性は 229.7(ref.127.8 $\pm$ 33.6)、 $\beta$ -Hex 活性は 2081.6(ref.1679 $\pm$ 578) であった。開始前のリンパ球 GBA 酵素活性は正常であり、ムコソルバン添加時の培養皮膚線維芽細胞における GBA 酵素活性は約 1.5 倍に増加した。上記より in vivo では、本症例でのムコソルバンの有効性が示唆された。

眼球運動・対光反射

追視はゆっくりであれば左右はほぼ制限なく可能、速い動きは特に右方で追視不可。下方は動

かすことができるが、上方は動かせない。眼振なし。対光反射は左でやや緩慢であったが、有意な左右差なし。赤色刺激の潜時(T1)は2.0~2.3SDと極々軽度遅延していたが、縮瞳率はコントロールに比し有意差なく、青色刺激への反応は正常であった。

#### 認知機能評価

WAIS-Ⅲ:言語性IQ:55、動作性IQ:算出不可、全IQ:算出不可(言語理解:54、知覚統合:54、作動記憶:54、処理速度:算出不可)

#### 神経学的所見

眼球運動:追視はゆっくりであれば左右はほぼ制限なく可能、速い動きは特に右方で追視不可。下方は動かすことができるが、上方は動かせない(供覧)。眼振なし。対光反射はやや左が緩慢。顔面筋麻痺なし、表情は乏しい。顔面知覚の異常なし。僧帽筋・胸鎖乳突筋:自動運動は不可。嚥下障害あり、ストローで飲むことは不可。口の開閉、舌突出は可能だが不完全。舌偏倚なし、舌萎縮なし、線維束性収縮あり。

#### D. 考察

幼児期に同種骨髄移植を行なったが15歳前後から神経症状の進行、増悪を認めている症例である。ドナー細胞の持続的生着があるにもかかわらずADLの低下を認めており、神経系へのBMTの効果が限定的であることが示唆された。一方で対光反射の異常はごく軽度であり、肝脾腫は無く、臓器によるBMTの効果に差があると考えられた。患者皮膚線維芽細胞ではムコソルバンの対する酵素活性の上昇が確認されており、神経症状への効果を期待しうると考えられた。赤色刺激を用いた対光反射の潜時が改善してくれば治療のマーカーとしては有用と考えられる。

#### E. 結論

Gaucher病型の臨床像はかなり多様性に富むためBMTの効果を評価するのは困難であるが、本患者は型の既報例と比較して、思春期中盤以

降の神経症状の進行は相対的に遅いと考えられる。BMTは一定の効果を得られたと考えられるが、眼球運動やミオクロームの改善を指標に、本症例に対してムコソルバンの効果を検証していく予定である。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Ihara K, Yoshino M, Watanabe Y, et al.: Coagulopathy in patients with late-onset ornithine transcarbamylase deficiency in remission state: a previously unrecognized complication. *Pediatrics*. 2013 Jan;131(1):e327-30.
- 2) Okano Y, Yoshino M, Watanabe Y, et al.: Fatigue and quality of life in citrin deficiency during adaptation and compensation stage. *Mol Genet Metab*. 2013 May;109(1):9-13.
- 3) Hara M, Matsuishi T, Yoshino M, et al.: An adult patient with mucopolysaccharidosis III alpha/beta presenting with parkinsonism. *Brain Dev*. 2013 May;35(5):462-5.

##### 2. 学会発表

- 1) 古賀木綿子、原田なをみ、松石豊次郎、猪口隆洋、芳野 信、松石豊次郎、渡邊順子. オルニチントランスカルバミラーゼ欠損症(OTCD)のat risk新生児における迅速診断の有用性 第473回日本小児科学会福岡地方会 2013.2.9(福岡市)
- 2) Yano S, Miyake N, Watanabe Y, Bartley J, Abdenur JE, Wang RY, Chang R, Goto Y, Shiina M, Ogata K, Matsumoto N: Mitochondrial ubiquinol-cytochrome c reductase core protein II defects may affect multiple metabolic pathways. 12th International Congress of Inborn Errors of Metabolism 2013.9.3-9.6 (Barcelona)

- 3) Yoshino M, Harada N, Watanabe Y, Soejima M, Koda Y, Okano Y, Nakamura H, Yorifuji T: Intragenic deletion in ornithine transcarbamylase gene associated with nonhomologous recombination between an AluSx and MER68 repetitive sequences. 12th International Congress of Inborn Errors of Metabolism 2013.9.3-9.6 (Barcelona)
- 4) Watanabe Y, Seki Y, Yanagi T, Mizuochi T, Iwamoto J, Yoshino M, Inokuchi T, Yano S, Watanabe S, Yoshiura K, Matsuishi T: An infantile case of hepatomegaly, lactic acidosis, hypoglycemia, ketosis, and hyperlipidemia of unknown etiology. Annual Symposium of the American Society of Human Genetics 2013.10.22-26 (Boston)
- 5) Yoshino M, Harada N, Watanabe Y, Koda Y, Okano Y, Nakamura H, Yorifuji T. : Application of SNP-based haplotype analysis to prenatal monitoring in a pregnancy at risk for ornithine transcarbamylase deficiency. The 55th Annual Meeting of Jte Japanese Society for Inherited Metabolic Disease (JSIMD), The 3rd Asian Congress for Inherited Metabolic Diseases (ACIMD) 2013.11.27-29 (Urayasu, Chiba)
- 6) Harada N, Yoshida M, Watanabe Y, Soejima M, Koda Y, Okano Y, Nakamura H, Yorifuji T. : Intragenic deletion in OTC gene associated with nonhomologous recombination between an AluSx and MER68 repetitive sequences. The 55th Annual Meeting of Jte Japanese Society for Inherited Metabolic Disease (JSIMD), The 3rd Asian Congress for Inherited Metabolic Diseases (ACIMD) 2013.11.27-29 (Urayasu, Chiba)
- 7) Watanabe Y, Seki Y, Yanagi T, Mizuochi T, Takeuchi T, Iwamoto J, Yoshino M, Watanabe S, Inokuchi T, Yano S, Yoshiura K, Matsuishi T. : An infantile case of hepatomegaly, lactic acidosis, hypoglycemia, ketosis, and hyperlipidemia of unknown etiology. The 55th Annual Meeting of Jte Japanese Society for Inherited Metabolic Disease (JSIMD), The 3rd Asian Congress for Inherited Metabolic Diseases (ACIMD) 2013.11.27-29 ( Chiba)
- 8) Okano Y, Kobayashi K, Ihara K, Ito T, Yoshino M, Watanabe Y, Kaji S, Ohura T, Nagao M, Noguchi A, Mushiaki S, Hohashi N, Hashimoto-Tamaoki T. : Fatigue and quality of life in citrin deficiency during adaptation and compensation stage. The 55th Annual Meeting of Jte Japanese Society for Inherited Metabolic Disease (JSIMD), The 3rd Asian Congress for Inherited Metabolic Diseases (ACIMD) 2013.11.27-29 (Urayasu, Chiba)
- 9) 弓削康太郎、芳野 信、渡邊順子 : ゴーシェ病 III 型に対するムコソルバン療法導入の試み 平成 25 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班会議 2013.9.26 (東京)
- H. 知的財産権の出願・登録状況
1. 特許取得  
無し
  2. 実用新案登録  
無し
  3. その他  
無し