

17:00 座長 衛藤義勝

アデノウィルスベクターの御紹介

: 斎藤 泉

(東京大学医科学研究所遺伝子解析施設 教授)

17:10~17:40 座長 衛藤義勝

Niemann-Pick 病の酵素補充療法

: Pro. Robert Desnick

(Mount Sinai Medical Center, USA)

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 23 年 9 月 30 日 (金) 17:00~

場 所:東京慈恵会医科大学 大学 1 号館 3 階講堂

司会:衛藤 義勝

17:00~18:00

平成 24 年度の研究の方向性に関して

厚生労働省 難治性疾患克服研究事業
ライソゾーム病(ファブリ病含む)に関する調査研究班会議

日 時：平成 24 年 10 月 4 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 今中常雄

- 1) Exome 解析を用いた副腎白質ジストロフィー患者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、高橋祐二¹、石浦浩之¹、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) ペルオキシソーム病の診断、病態解明研究

：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：ミスセンス変異 ABCD1 タンパク質の安定化を指標にしたスクリーニング系の構築

：守田雅志、川口甲介、今中常雄
(富山大学大学院・医学薬学研究部)

10:40 座長 下澤伸行

- 4) 小児大脳型 ALD における病型特異的な突発性徐波成分の特徴

：崎原ことえ、軍司敦子、稲垣真澄、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知的障害研究部)

- 5) ペルオキシソーム病において極長鎖脂肪酸を含有するリン脂質クラス分析

：横山和明
(帝京大学薬学部)

11:00

座長 大野耕策

- 6) ポンペ病患者細胞におけるオートファジー誘導機構の解析
: 嶋田洋太¹、西山由梨佳¹、小林博司¹、衛藤義勝²、井田博幸³、
大橋十也¹
(1. 東京慈恵会医科大学 DNA 医学研究所 遺伝子治療研究部
2. 東京慈恵会医科大学 遺伝病研究講座
3. 東京慈恵会医科大学 小児科学講座)
- 7) β -ガラクトシダーゼシャペロン NOEV の化学合成と生物活性
: 鈴木義之
(国際医療福祉大学)
- 8) Molecular characteristics of mutant galactocerebrosidase
: Mohammad Arif Hossain、酒井規夫
(大阪大学大学院医学系研究科小児科学研究室)
- 9) 大規模 exome 解析に基づく、シヌクレイノパチーに関連するライソゾーム病遺伝子変異の検討
: 三井 純¹、Budrul Ahsan¹、石浦浩之¹、市川弥生子¹、
吉村 淳²、土井晃一郎²、後藤 順¹、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)

11:40

研究費経理の処理に関して：千葉亜由美（東京慈恵会医科大学財務部研究支援課）

☆☆ 休憩 (60分) : 大学管理棟 9階カンファレンスルーム A・B ☆☆

13:00

ご挨拶 厚生労働省健康局疾病課 課長 山本尚子
(課長補佐 中尾武史)

13:10

座長 大澤真木子

- 10) ライソゾーム病におけるミトコンドリア呼吸鎖酵素活性の検討
: 村山 圭、高柳正樹
(千葉県こども病院代謝科)
- 11) ファブリー病患者血中 Gb3 および Lyso-Gb3 の測定と解析
: 兎川忠靖¹、櫻庭 均^{2,3}
(1. 明治薬科大学 生体機能分析学
2. 明治薬科大学 分析科学
3. 明治薬科大学 臨床遺伝学)

12) ファブリー病の心筋肥大に対する酵素補充療法の効果

: 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)

13 : 40

座長 遠藤文夫

13) Krabbe 病、ムコ多糖症に対する遺伝子治療

: 小林博司¹、有賀賢典²、嶋田洋太¹、衛藤義勝³、井田博幸²、
大橋十也¹

(1. 東京慈恵会医科大学 DNA 医学研究所 遺伝子治療研究部

2. 東京慈恵会医科大学 遺伝病研究講座

3. 東京慈恵会医科大学 小児科学講座)

14) Niemann-Pick 病C型の早期発見に有用な検査所見の探索

: 衛藤 薫、伊藤 康、大澤真木子

(東京女子医科大学小児科)

15) D-bifunctional protein 欠損症 2 例における詳細な臨床経過

: 塩田睦記、大澤真木子

(東京女子医科大学小児科)

16) ニーマンピック病の臨床および病態の研究

: 平山雅士、高橋 勉

(秋田大学小児科)

14 : 20

座長 高柳正樹

17) 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

: 難波栄二

(鳥取大学生命機能研究支援センター遺伝子探索分野)

18) ムコソルバンによるゴーシェ病の神経症状への治療～シャペロン療法の実際～

: 成田 綾、大野耕策

(鳥取大学医学部脳神経小児科)

19) ゴーシェ病 III 型の骨髄移植症例

: 芳野 信、渡邊順子

(久留米大学医学部小児科学)

休憩 (10分)

15 : 00

座長 櫻庭 均

- 20) 副腎白質ジストロフィー患者の初期症状と受療行動について
: 鈴木康之
(岐阜大学医学教育開発研究センター)
- 21) Iduronate 2-sulfatase knock-out mouse における中枢神経病変の電子顕微鏡的検索
: 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)
- 22) スフィンゴ脂質活性化タンパク質-サポシンの機能解析
: 松田純子
(東海大学未来科学技術共同研究センター)

15 : 30

座長 奥山虎之

- 23) 脳室内へのベクター投与によるライソゾーム病の遺伝子治療
: 山崎吉之、島田 隆
(日本医科大学分子遺伝学)
- 24) ライソゾーム病患者皮膚細胞由来 iPS 細胞の作製と、それを用いたライソゾーム病の病態解析への試み
: 樋口 孝、衛藤義勝
(東京慈恵会医科大学遺伝病研究講座)
- 25) Hunter 病患者の成長パターンと早期診断について
: 鈴木康之
(岐阜大学医学教育開発研究センター)

16 : 00

座長 鈴木康之

- 26) ライソゾーム病のスクリーニング
: 小須賀基通、奥山虎之
(国立成育医療研究センター臨床検査部)
- 27) ファブリー病のスクリーニング
: 服部希世子、中村公俊、遠藤文夫
(熊本大学医学部附属病院小児科)
- 28) ハイリスクスクリーニングで発見されたファブリー病患者の CKD 重症度
: 北川照男¹、鈴木 健¹、石毛信之¹、大橋十也²、衛藤義勝³
(1. (財)東京都予防医学協会、
2. 東京慈恵会医科大学 DNA 医学研究所遺伝子治療研究部、
3. 東京慈恵会医科大学遺伝病研究講座)

厚生労働省 難治性疾患克服研究事業
ライゾーム病(ファブリ病含む)に関する調査研究会議

日 時：平成 24 年 10 月 6 日 (土) 15 時 10 分～
場 所：東京プリンスホテル「マグノリアホール」

15 : 10

今後の研究について：衛藤義勝

(難治性疾患克服研究事業ライゾーム病 (ファブリ病含む) に関する
調査研究班 班長)

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—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—未発症例の超早期診断に向けて—

：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

ファブリー病の臨床的特徴および治療効果の検討

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

本研究では、ファブリー病患者における臨床所見の評価を行い、現時点での実態を把握することである。名古屋セントラル病院を受診されたファブリー病患者を対象とし、当院受診時より現在に至るまでを観察期間とし、既存の電子カルテから情報を収集した。調査項目は、性別、年齢分布などの基本属性に加え、発症時年齢分布、酵素活性、臨床所見などの調査項目を集計・解析した。

また、agalsidase alfa を使用した酵素補充療法の有効性に関する検討を行った。治療開始12ヶ月、24ヶ月の観察時に左室心筋重量の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。腎機能に関しては、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。agalsidase alfa で治療開始後、尿蛋白/Xpε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、APB(Angiotensin α Receptor Blocker)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。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

ファブリー病はリソソーム水解酵素の1つであるα-galactosidase活性が正常値より不足あるいは欠損しているため、全身の血管壁、血管内皮系細胞、一部の神経系など多くの組織や体液中にglobotriaosylceramide (GL-3)などの糖脂質が蓄積する糖脂質代謝異常症である。遺伝子座はX染色体(Xq21.33-q22)で、遺伝形式はX連鎖劣性遺伝である。ヘミ接合体の男性では四肢疼痛、被角血管腫、低汗症、角膜混濁、心・腎および脳血管障害などが出現し、ヘテロ接合体の女性では無症状のものから重症のものまで多様である。本疾患の推定発症率は、欧米男性において、およそ4

万人に1人と報告されている。

酵素補充療法は1998年に米国で遺伝子組換えヒトα-galactosidaseの第1/2相臨床試験が開始され、翌年には欧米で第3相臨床試験が開始となった。その後、2001年には欧州で、2003年には米国で承認され発売が開始された。本邦では1999年に希少疾病用医薬品の指定を受け、2000年に臨床試験が開始され、2004年1月に承認、4月に販売された。現在(2013年12月)、本邦では推定で約600名の方が酵素補充療法を受けている。

本研究の目的は、ファブリー病患者における臨床所見の評価、および、酵素補充療法の有効性に

関する評価である。このことは、今後、古典型、ヘテロ型などなど各種の病態における治療の適応や開始時期を検討するための必要な基礎的データになると考えられる。

B. 研究方法

1. 対象

名古屋セントラル病院を受診したファブリー病患者 58 名を対象とした。さらに、agalsidase alfa で酵素補充療法を 24 ヶ月以上施行している 37 症例を対象に、左室心筋肥大、腎障害に対する治療効果の検討を行った。

2. 方法

調査は、当院受診時より現在に至るまでを観察期間とし、既存のカルテから情報を収集した。調査項目は、性別、年齢分布などの基本属性に加え、発症時年齢分布、酵素活性、臨床所見などの調査項目を集計・解析した。

また、agalsidase alfa を使用した場合の酵素補充療法の左室心筋肥大や腎障害にたいする有効性に関する解析も行った。

(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」、文部科学省 厚生労働省の「疫学倫理指針(平成 16 年 12 月 28 日改訂)」に基づき、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。個人名および現住所は解析対象項目に含めていない。また、集計においても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

名古屋セントラル病院を受診されたファブリー

一病患者 58 名について解析を行った。性別では、男性 28 名、女性 30 名であり、古典型 27 名、亜型 1 名、ヘテロ型 30 名であった。濾紙血法による α -galactosidase の酵素活性の結果は、男性 4.5 ± 6.1 Agal U (cut off 17.0 Agal U 未満)、女性 14.7 ± 7.7 Agal U (cut off 20.0 Agal U 未満) であった。年齢階級分布では男性は、30 歳代から 40 歳代に分布し、女性は、40 歳代から 50 歳代に多く分布していた。平均年齢は、古典型 30.9 ± 10.7 歳 (mean \pm SD)、ヘテロ型 50.5 ± 14.7 歳 (mean \pm SD) であった。発症年齢は、男性 11.7 ± 12.0 歳 (mean \pm SD)、女性 17.5 ± 14.7 歳 (mean \pm SD) であり、共に 20 歳未満で発症していたが、診断時年齢に関しては、男性 24.8 ± 14.4 歳 (mean \pm SD)、女性 40.0 ± 17.7 歳 (mean \pm SD) であり、明らかに女性の方が確定診断に至るまでに多くの時間を要した。

臨床所見として 発汗障害は、男性約 80%、女性約 10%、被角血管腫は、男性約 60%、女性約 10%、角膜混濁は、男女ともに約 80% であった。疼痛は、男性約 90%、女性約 40%、うつ症状は、男女ともに約 20%、消化器症状は、男性約 50%、女性約 10% であった。耳鳴りは、男性約 60%、女性約 30%、難聴は、男女ともに約 40% であった。

さらに、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症例を対象とし、左室心肥大および腎障害について解析を行った。心エコー検査で、LV mass の減少傾向が認められた。EF は維持され、IVSd および LVpww の減少を認めたことから、酵素補充療法により心筋に蓄積されていた代謝産物の減少が考えられた。心肥大あり群で有意に LV mass の減少が認められた。心肥大なし群では、治療開始後も心肥大は認められず、病状の悪化は認められなかった。

心電図では心肥大を示唆する RV5+SV1 で評価を行ったが、治療開始前と各観察時において有意な差は認められなかった。

また、腎機能障害についても同様に解析を行った。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、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、ファブリー病の左室心筋肥大や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。

D. 考察

ファブリー病に対する酵素補充療法は1999年に希少疾病用医薬品の指定を受け、2000年に臨床試験が開始され、2004年4月に承認、販売された。現在(2013年12月)、本邦では600名以上の方が酵素補充療法を受けている一方、現在も診断に至っていない症例も多いと考えられている。腎不全患者23万人の約0.3-0.5%がファブリー病であるとの報告や、左室肥大の患者においては、1-3%にファブリー病が認められると報告されており、実際の患者数は約1000人以上と推定されている。

古典型の男性においては社会で最も大きく活躍する30歳代で腎不全となり、40歳代で心不全となることの多い疾患であるため、有効な治療法を開発することは、社会的にも重要なことと考えられる。現在、本疾患に対する酵素補充療法が開発され、その治療によって予後が改善されることが期待されている。しかし、疾患発症の頻度が稀であるとともに、早期においては特有の症状が乏し

いために診断が遅れ、しばしば不可逆性の腎障害や心機能障害を呈してから診断されている。本症の早期診断法を開発することは予後を改善する上で重要であり、ファブリー病のスクリーニング法の開発、それに伴い症状を呈する以前からの経過を含め治療の開始時期が極めて重要な課題であると考えられる。

また、ファブリー病に対する酵素補充療法は、2004年4月に承認、販売され、約10年が経過したところである。今後も様々な臨床研究が必要であると考えられる。現段階では、生化学的または病理学的に腎臓、皮膚、心臓などで蓄積物質である globotriaosylceramide (GL-3)が減少すること、痛みが改善することが判明したにすぎない。腎機能の悪化をどれくらい抑えることができるのか、また、悪化した腎臓をどれくらい改善させることができるのかなどが重要な課題になると考えられ、同時に心臓および脳血管系におけるイベントへの予防効果も重要な課題である。また、適切な投与開始時期の決定も重要である。特にヘテロ型の女性においては、臨床像を全く示さない症例から、古典型の場合と同様に早期発症で重症例のものまで存在する。最近では、腎臓障害、心臓障害、脳血管障害を起こしたファブリー病ヘテロ接合体の症例が多数報告されるようになり、今後、診断や治療上で大きな問題になると考えられる。

E. 結語

本研究は、ファブリー病患者の基本属性、臨床所見および酵素補充療法の評価を行い、現時点でのファブリー病患者の実態を解析した。このことは、現在行われている治療法の安全性や有効性、治療の適応や開始時期などを検討するための必要な基礎的データになると考えられる。

F. 研究発表

1. 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 The Japanese Society for Inherited Metabolic Disease; 2013 Nov 27-29; Chiba, Japan
- 5) Yamamoto H, Goto H, Tsuboi K. Histopathological findings of the nasal mucosa in 2 cosanguineous patients with Fabry disease. 12th International Congress of Inborn Errors of Metabolism; 2013 September 3rd - 6th Barcelona, Spain.
- 6) Tsuboi K, Yamamoto H, Goto H. Clinical course and safety in 13 Fabry Disease patients who switched from agalsidase-beta to agalsidase-aifa. 12th International Congress of Inborn Errors of Metabolism; 2013 September 3rd - 6th Barcelona, Spain
- 7) Tsuboi K, Yamamoto H, Goto H. Switch from agalsidase beta to agalsidase alfa in 13 Fabry disease (FD) patients: Clinical course and safety. The 3rd Asian Congress for Inherited Metabolic Disease and The 55th Annual Meeting of The Japanese Society for Inherited Metabolic Disease; 2013 Nov 27-29; Chiba, Japan
- 8) Tsuboi K. Wish with a silver wing. 15th Asia LSD Symposium; 2013 November 26th Chiba, Japan
- 9) Goto H, Tsuboi K, Yamamoto H. Abnormal heart rate variability and left ventricular hypertrophy in patients with Fabry disease. 12th International Congress of Inborn Errors of Metabolism; 2013 September 3rd - 6th Barcelona, Spain
- 10) Goto H, Tsuboi K, Yamamoto H. Cardiac manifestations and enzyme replacement therapy of Fabry disease. 12th International Congress of Inborn Errors of Metabolism; 2013 September 3rd - 6th Barcelona, Spain

G. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

ライソゾーム病における酵素補充量療法の問題点

分担研究者：高柳 正樹（千葉県こども病院副病院長）

研究要旨

ライソゾーム病酵素補充療法のおもな問題点として以下の3点があげられる。

1. 酵素補充療法における中枢神経系への効果の問題点

現在使用されている酵素補充製剤による、経静脈による酵素補充療法は中枢神経系の障害に対する効果はほとんどない。アンブロキシソールによるシャペロン療法は、効果が見込まれる症例の選別方法、投与量、効果の判定方法などの開発が望まれる。

2. 酵素補充療法におけるコンプライアンス（アドヒアランス）上の問題点

患者毎にコンプライアンス（アドヒアランス）が向上する方法を患者と医療従事者との間で、十分に考えて調整することが必要である。

3. 酵素補充療法における死亡症例の問題点。

突然死したΓαυχηρηρ διασεασε III型の1例における検討では、臓器においてミトコンドリア呼吸鎖活性の低下を示したのみならず、オートファジーの障害を示す証拠が認められた。ライソゾーム病においては機能障害を呈するライソゾームが、同じ細胞内小器官であるミトコンドリアの機能に大きな影響を与えている可能性が考えられる。

A. 研究目的

ライソゾーム病に対する酵素補充療法が開始されてからすでに17年経過している。酵素補充量の実施における問題点を検討したので報告する。

ライソゾーム病酵素補充療法のおもな問題点として以下の3点があげられる。

1. 酵素補充療法における中枢神経系への効果の問題点

2. 酵素補充療法におけるコンプライアンス（アドヒアランス）上の問題点

3. 酵素補充療法における死亡症例の問題点。

ことにライソゾーム病におけるミトコンドリア障害の存在

B. 研究方法

当院においてこれまでゴーシェ病 6 例、ハーラー病 1 例、ハンター病 3 例、ファブリー病 2 例の計 12 症例で酵素補充療法を行ってきた。

1. これら患者のうち中枢神経症状を示す患者への酵素補充療法の効果の評価を行った。

また現在 2 例の神経型ゴーシェ病患者に大量のアンブロキシソールを投与してそのシャペロン効果を検討した。

2. 酵素補充療法におけるコンプライアンス（アドヒアランス）の問題を、患者ごとに検討しその原因や対策策について評価した。

3. 当院でライソゾーム病としてフォローしてい

る症例、ゴーシェ病3例、テイザックス病2例、ハンター病2例、サンフィリップウ病1例を対象に、臓器、培養細胞において、ミトコンドリア呼吸鎖酵素解析等を行い、ミトコンドリア呼吸能を評価した。

さらに死亡したゴーシェ病の心筋において Autopagic marker の検索をおこない、ミトコンドリア機能障害の成因の検討を行った。

(倫理面への配慮)

患者さま個人が特定されない方法で、研究報告など行う。

C. 研究結果

1. 中枢神経系への効果の問題点：

神経症状を呈するゴーシェ病に対しては、120単位/2週の投与も行ったが、中枢神経系症状の進行を遅延させることはできなかった。ハラー病、ハンター病重症型においても酵素補充療法の効果は極めて弱い。神経型ゴーシェ病患者のアンブロキソールのシャペロン療法の効果としては、重度のミオクローヌの軽快が認められている。

2. コンプライアンス

腎ファブリー病は症状はまったくなく、このため病識はほとんどない。これまで長期、短期の未受診や頻回の予約のキャンセルなどを繰り返している。特定疾患の申請の継続も中断したこともあった。酵素補充を土曜日(当院休診日)にも行えるようにした。

就職している軽症ハンター病は勤務先に1週に1回の病院受診を理解してもらうことが必要であった。

ゴーシェ病I型では学校をなるべく休まないために、受診時間の調整が必要であった。ゴーシェ病II型では重症心身障害のため通院が大変なので、当院の近くに転居なされた。ゴーシェ病III型

では重症心身障害のため当院受診が大変なので、酵素補充の半分を近くの開業医にお願いして、当院への通院が半分になった。

3. ミトコンドリア呼吸鎖酵素解析

突然死した Gaucher disease III 型の1例は、心筋、肝臓、腎臓において有意な酵素活性の低下、蛋白量の低下を認めた。肝臓・腎臓は Complex I 欠損が認められ、心筋は Complex I+IV の欠損が認められた。

残りの7症例のうち6例は線維芽細胞、1例は肝臓の呼吸鎖活性を測定したが、活性は正常であった

さらに突然死症例の肝臓、心筋を用いて Autophagy marker の検出を行ったところ、ATG5 及び LC3-I, II のシグナルが低下しており、Autophagy 障害の可能性が示唆された。

D. 考察

現在使用されている酵素補充製剤による、経静脈による酵素補充療法は中枢神経系の障害に対する効果はほとんどない。髄腔または脳室への直接的な製剤投与が検討されているが、その安全性、効果についての報告が待たれる。アンブロキソールによるシャペロン療法は、効果が見込まれる症例の選別方法、投与量、効果の判定方法などの開発が望まれる。脳血管関門を越えるような新しい製剤、基質合成抑制剤、遺伝子療法の開発も待たれる。

コンプライアンス(アドヒアランス)は酵素補充療法の効果を左右する重要な問題である。学校に在籍している時も頻回な通院にはかなり困難が伴う。しかし就業した後の定期的な通院にはさらなる困難が伴う。全く症状のない時期からの酵素補充療法の継続には、患者の疾患に対する十分な理解と、受診の容易さを担保する方策が必要で

ある。患者の生活環境が患者ごとに大きく異なるので、患者毎にコンプライアンス（アドヒアランス）が向上する方法を患者と医療従事者との間で、十分に考えて調整することが必要である。

ゴーシェ病のモデルマウスにおいて、ミトコンドリアとその品質管理がパーキンソン病との関連において検討されている。

突然死した Gaucher disease III 型の 1 例における検討では、臓器においてミトコンドリア呼吸鎖活性の低下を示したのみならず、オートファジーの障害を示す証拠が認められた。このことから本症例においては、ミトコンドリアの品質管理に異常が生じ、その結果ミトコンドリア呼吸鎖活性の低下をもたらした可能性が高いのではと考えられる。

ゴーシェ病に限らず、ライソゾーム病においては機能障害を呈するライソゾームが、同じ細胞内小器官であるミトコンドリアに大きな影響を与えている可能性が考えられる。

今回線維芽細胞においてはミトコンドリア呼吸鎖活性の低下を見た症例はなかったが、障害臓器の直接的な呼吸鎖活性の測定がさらに必要であろうと考えられる。

E. 結論

酵素補充療法は十分に完成された治療法ではないと考えられる。この治療効果効果を上げるためにも、中枢神経系への効果を上げる方法の開発が必要である。コンプライアンス（アドヒアランス）の改善は患者の QOL の上昇に必須なので十分な検討が必要である。ライソゾーム病におけるミトコンドリア機能の検討は、その病態を解明するとともに酵素補充量の効果をさらに上げる重大なヒントを与えてくれるかもしれない。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 井田 博幸, 衛藤 義勝, 田中 あけみ, 高柳 正樹, 酒井 規夫, 川合 基司, 田畑 恭裕。薬剤の臨床 日本人 Gaucher 病(I 型、II 型および III 型)患者に対するセラザイムの 8 年間の製造販売後調査結果による有効性と安全性の検討。小児科診療 76: 1325-1334、2013

2. 学会発表

- 1) 高柳正樹、村山圭、川内恵美。酵素補充療法におけるコンプライアンスについて。第 16 回日本ライソゾーム病研究会、2011、東京

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

ライソゾーム病3疾患における臨床・治療経過

分担研究者：大澤真木子（東京女子医科大学医学部 小児科 主任教授）

（平成 23 年 4 月 1 日～平成 25 年 3 月 31 日）

石垣 景子（東京女子医科大学医学部 小児科 講師）

（平成 25 年 4 月 1 日～平成 26 年 3 月 31 日）

研究要旨

1. D-bifunctional protein 欠損症の臨床経過
2. 小児期発症の Niemann-Pick 病 X型における miglstat の使用経験-早期診断に有用な検査所見の検討-
3. 小児型 Pompe 病における酵素補充療法の長期経過と骨格筋画像評価の有用性

研究協力者氏名

1. 塩田睦記（東京女子医科大学医学部小児科助教）
2. 衛藤 薫（東京女子医科大学医学部小児科助教）
2. 伊藤 康（東京女子医科大学医学部小児科講師）

1. A. 研究目的

D-Bifunctional protein欠損症(DBP欠損症)の診断に有用な検査所見を研究する。

B. 研究方法

DBP 欠損症の 2 例(7 か月男児典型例,2 歳 2 か月女児非典型例)の臨床経過を後方視的に研究した。

C. 研究結果

病初期には DBP 欠損症として臨床症状,検査所見とも非典型的な症例でも繰り返し検査する必要性を示した。

D. 考察

症例 2 はペルオキシゾーム病に特異的な極長鎖脂肪酸の上昇が病初期に軽度だった。長期生存

例で, DBP 欠損症としては軽症であり, 病初期の確定診断は困難であった。

E. 結論

極長鎖脂肪酸を繰り返し検査することが必要である。

2. A. 研究目的

Niemann-Pick 病 C 型 (NPC) における糖脂質のグルコシルセラミド合成阻害薬 ; miglstat (Brazaves®) の効果と, 早期診断に有用な判定指標の探索を行う。

B. 研究方法

治療前,治療開始 2, 6,12,18,24 か月に定期的に, 脳波, ABR, 末梢神経伝導検査, 視覚誘発電位, 腹部超音波, CT, 酸性ホスファターゼ, 蓄積物質, 神経伝達物質の測定を行った。

C. 研究結果

覚醒度が上昇し, 脳波の周波数解析では δ 波が減少した。MRS で小脳での Cho の上昇をみとめ

た。

D. 考察

治療後、覚醒度が上昇し、徐波の減少傾向を認め、大脳皮質機能の活性化が示唆された。MRSにおける小脳の Cho の上昇に関してはその病的意義は不明である。

E. 結論

判定指標に関しては純分な検討に至らなかった。

3. A. 研究目的

異なる治療反応性を示す小児型 Pompe 病患者 3 名における酵素補充療法 (ERT) の長期経過と骨格筋画像を比較検討する。

B. 研究方法

3 例の小児型 Pompe 病患者の骨格筋画像、抗体価等の比較検討を行った。

C. 研究結果

非常に良好な例は抗体産生がないが、良好例でも産生はあった。骨格筋画像では、反応不良例は不可逆的な局所的高吸収を認めた、良好な例は全体的な高吸収値のみだった。

D. 考察

抗体産生は絶対的な効果決定因子ではない。骨格筋画像で局所的高吸収域は不可逆であり、ある程度の予後因子の想定になりうる。

E. 結論

治療開始まで短期間、骨格筋画像で局所的高吸収域なし、抗体産生なしが治療反応性良好の予測因子にはなりうる。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Ishigaki K. et al. Brain Dev. 2012; 34(2):98-102. (2)Ishigaki K.et al. Brain Dev. 2012;34(2):103-6.(3) 塩田睦記ら 東京女子医大雑誌 第 83 巻 第 E1 号

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし