

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）

研究要旨

今回はライソゾーム病に関する調査研究の平成22年度から平成25年度までの4年間の総括的報告となる。従来我々は研究の柱として（I）病像把握のための現状の実態調査、（II）病態の解析、（III）新規治療法の開発、といった3本の柱を掲げてきたが、今回もそれに乗っ取って各研究がすすめられた。更に目的（III）に関連して国際協力遺伝病遺伝子治療フォーラムの毎年の開催により、我が国での臨床遺伝子治療体制を企業、官公庁と協同して構築していくことも重要な柱の一つに加えられる。

（I）病像把握のための現状の実態調査

- 保険承認された各疾患における酵素補充療法の効果や問題点などの実態調査
- ニーマンピック C 型におけるミグルスタットの効果
- I - cell 病, ハンター病、ゴーシェ病 型の骨髄移植症例の検討
- ライソゾーム病の新生児スクリーニングに向けて技術的検討および臨床実地調査
- ファブリー病などのレジストリー（登録システム）構築

（II）病態の解析

- 副腎白質ジストロフィー（ALD）の遺伝子表現型関連やゴーシェ病の原因遺伝子 GBA とパーキンソン病との関連
- ライソゾーム病、ペルオキシゾーム病患者由来の iPS 細胞作成と病態解析
- バイオマーカーとしてのリゾスフィンゴ糖脂質測定方法の検討
- ムコ多糖症 型の酵素補充療法における治療効果と抗体産生、遺伝子型との関連性

- サポシン、プロサポシンの機能解析

- ムコ多糖症、ALD の早期診断治療の調査

- ニーマンピック C 型細胞に対する酢酸、HDAC の効果

- 若年性神経性セロイドリポフスチノーシス（CLN1）の発症機構の解析

- ALD などペルオキシゾーム病におけるメタボローム解析による発症前診断マーカーの探索、実地診療状況の検討と基礎解析、極長鎖脂肪酸 CoA の輸送機構の解析

（III）新規治療法の開発

- アンプロキソール、NOEV などによるシャペロン療法

- レンチウイルスベクターを用いた遺伝子治療

- ムコリピドーシス患者由来の繊維芽細胞に対するライソゾーム酵素混合液の効果

以上あげた研究テーマで多彩かつ重要な研究報告が為され、本文に示すような成果を挙げており、今後更なる発展のための継続的な研究推進が必要と考えられる。

A. 研究目的

本研究の目的はライソゾーム病、ペルオキシゾーム病患者の生命予後、日常生活動作(ADL)、更には生活の質(QOL)の改善にある。そのためには従来から(I)病像把握のための現状の実態調査、(II)病態の解析、(III)新規治療法の開発、といった3本の柱を掲げてきたが、今回もそれに乗っ取って各研究がすすめられた。更に目的(III)に関連して国際協力遺伝病遺伝子治療フォーラムの開催(今回は2013年1月に開催)などにより、我が国での臨床遺伝子治療体制を企業、官公庁と協同して構築していくことも重要な目的の一つに加えられる。

B. 研究方法

病像把握のための調査研究

坪井らはファブリー病に関する受診患者の基本属性、酵素活性、臨床所見を調査し、更に酵素補充量の効果として腎機能、心機能も調査した。高柳らはゴーシェ病、ハーラー病、ハンター病、ファブリー病における酵素補充療法の効果、問題点を検討した。大澤らはD-bifunctional protein 欠損症の2例、ニーマンピックタイプCにおけるミグルスタットの効果、小児型Pompe病における酵素補充の効果と骨格筋画像評価を検討。渡辺らはI-cell, ハンター病、ゴーシェ病型の骨髄移植症例の検討を行っている。また奥山、北川、遠藤らはライソゾーム病の新生児スクリーニング法実施に向けて技術的な検討および臨床実地調査を行っている。更に大橋らはファブリー病についてのレジストリーシステムの構築について検討している。

病態解析

辻らはALDの遺伝子表現型連関やゴーシェ病の原因遺伝子GBAとパーキンソン病との関連に

ついてマイクロアレイや次世代シーケンサーを用いて解析した。衛藤らはファブリー病、ゴーシェ病、ポンペ病のiPS細胞を作成し病態解析を行った。大橋らはポンペ病iPS細胞に対するレンチウイルスによる遺伝子治療を試みている。櫻庭らはリゾスフィンゴ糖脂質を高速液体クロマトグラフィを用いて測定する方法を検討。田中らはムコ多糖症型の酵素補充療法における治療効果と抗体産生、遺伝子型との関連性を調査。松田らはサポシンA,C,Dの欠損マウスを用いてサポシン、プロサポシンの機能解析を行った。鈴木らはムコ多糖症、ALDの早期診断治療の調査を成長曲線、骨髄移植後成績などを基に行った。高橋らはニーマンピックC型細胞に対する酢酸、HDACの効果とASM酵素発現量から分析。高村らは若年性CLN1患者由来の繊維芽細胞を用いて変異型PPT1のプロセシングや細胞内局在変化を検討。またALDを中心としたペルオキシゾーム病に関して横山らはメタボローム解析における発症前診断マーカーの探索、下澤らは実地診療状況の検討と基礎解析、今中らは極長鎖脂肪酸CoAの輸送機構の解析などを施行した。更に加我らはALDの超早期診断のための脳波解析を行った。

新規治療法の開発

大野らは神経型ゴーシェ病患者に対するアンプロキソールを用いたケミカルシャペロン療法を検討した。難波らはガラクトシダーゼ欠損症8検体を遺伝子解析しNOEVなどによるシャペロン効果を検討。小林らはクラッペ病・ムコ多糖症VII型モデルマウスを用いた組換えレンチウイルスによる新生児遺伝子治療を検討。酒井らはムコリピドーシス・クラッペ病の変異解析を施行するとともにムコリピドーシス患者由来の繊維芽細胞に対するライソゾーム酵素混合液の効果を検討した。

C. 研究結果および考察

病像把握のための調査研究

坪井らによるファブリー病に関する調査では心機能、腎機能を含めてagalsidase alfaによる酵素補充による効果が示唆された。高柳らによる調査では酵素補充療法では中枢系への効果の弱さ、コンプライアンスなどの問題点が提起された。大澤らの検討でNPCに対するミグルスタットの臨床効果が示唆され、小児ポンベ病と骨格筋画像、抗体産生との関連性が示された。渡辺らによる検討では骨髄移植、酵素補充共に早期開始の有効性が示唆されている。またスクリーニング法の検討でもそれぞれ技術的な改善とパイロットスタディによる実際の結果が明らかにされた。

病態解析

辻らの検討でALD原因遺伝子の一部が表現型関連を示し、またGBA遺伝子とパーキンソン病との関連性も示唆された。衛藤、大橋らはライソゾーム病のiPS細胞を作成さらに分化誘導し、病態解析に有効であることを示した。櫻庭らはリゾスフィンゴ糖脂質がファブリー、ゴーシェ、GM2ガングリオシドーシスなどでバイオマーカーとして有効であることを示唆した。田中らはムコ多糖 型タイプDでナンセンス、フレームシフト、大きな欠失といった変異が見られ更に酵素補充で高い抗体産生が見られることを示した。松田らはサポシン、プロサポシンの新たな機能を提示した。鈴木らはムコ多糖症 型での早期診断における成長曲線の有効性などを示した。高橋らはニーマンピックC型細胞への蓄積脂質減少効果に二次的ASM(スフィンゴミエリナーゼ)欠損の改善が重要であることを示した。高村らは若年性CLN1患者由来の繊維芽細胞を用いて変異型PPT1のプロセッシングや細胞内局在変化、オートファジーやミトコンドリア機能

異常による細胞障害を検討し発症機構の解明を試みた。横山らはペルオキシソーム病の発症前マーカー探索としてmultiple reaction monitoring 条件を多段同時実施することによるリン脂質分子種の網羅的定量が有効であることを示した。下澤らはペルオキシソーム病の診断実績を基にハンドブックを作成、またiPS細胞を用いて解析している。今中らはALDの原因蛋白ABCD1ミスセンス変異の安定化を指標とした化合物を22種類検出し治療薬となる可能性を示唆した。更に加我らはALDの超早期診断のための脳波解析を行い、波含有量が前頭型では前方、後頭型では後方に多く、治療効果により変化することが確認された。

新規治療法の開発

大野らは神経型ゴーシェ病患者に対するアンブロキシソールを用いたケミカルシャペロン療法を検討し有害事象なく残存酵素活性を上昇させ、かつ神経症候の改善を促すことを示した。難波らはGM1ガングリオシドーシス9名由来の繊維芽細胞でシャペロン効果を検討、NOEVは5細胞、6S-NBI-DGJは6細胞でシャペロン効果を認めたとし、二つのシャペロン化合物が異なる変異型に有効であることを示した。小林らは組換えレンチウイルスベクターのクラッペ病、ムコ多糖症VII型モデルマウス新生児への投与が生化学的にも表現型の改善にも有効であることを示した。酒井らはライソゾーム酵素混合液がムコリピドーシス患者細胞の治療に有効であることを示し、またクラッペ病の変異蛋白に対するNOEVのシャペロン効果も示した。

D. 総合的考察

保険適応となった酵素補充療法に加え、シャペロン療法、遺伝子治療などの治験成果も世界で報告されており、ライソゾーム病・ペルオキ

シゾーム病が今後治療可能な疾患群として再認識されつつある。これに伴い、従来から推進している実態調査研究および病態解析などの基礎研究の重要性がますます高まってるといえる。

E. 結論

今回もライソゾーム病・ペルオキシゾーム病の生命予後、QOL, ADLの改善を目指して各研究が精力的に行なわれ、それぞれ大きな成果を挙げつつあるが、今後もこれらの成果を総合しフィードバックしつつ、更なる前進を目指して研究推進体制の強化が必要である。

F. 健康保険情報

なし

G. 研究発表

各分担研究者の報告を参照のこと

H. 知的財産権の出願・保有状況

各分担研究者の報告を参照のこと