

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。ハーラー病、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シ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 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 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 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。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)患者に対するセレザイムの 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

