

ライソゾーム病治療の臨床的研究

骨髄移植を受けた I-cell 病患者の長期予後に関する研究

ハンター症候群患児における酵素補充療法の効果の長期観察

ゴーシェ病 III 型の骨髄移植症例の長期経過とムコソルバン療法導入の試み

分担研究者：渡邊 順子（久留米大学 准教授）

研究要旨

I-Cell 病、ゴーシェ病 III 型に対する同種骨髄移植の長期経過（それぞれ移植後 20 年、25 年）、およびハンター症候群に対する 42 ヶ月間の酵素補充療法の有効性を臨床的に評価した。いずれの治療法も早期に開始することで、臨床症状の改善を認め一定の効果があることが確認された。著効を示す症状、限定的効果にとどまる症状、無効な症状の差が見られた一方で、神経症状など有効な根治療法のない現状にあっては、臨床症状の進行を緩和するためには選択肢の一つとなりうると考えられる。

研究協力者

加藤俊一 東海大学・教授
矢部普正 東海大学・准教授
酒井規夫 大阪大学・准教授
大友孝信 大阪大学小児科
大野耕策 山陰労災病院・院長
成田 綾 鳥取大学・大学院
岡田純一郎 久留米大学小児科、助教
弓削健太郎 久留米大学・助教
高瀬隆太 久留米大学小児科・助教
大平智子 久留米大学小児科・研究生
芳野 信 久留米大学・客員教授

A．研究目的

ライソゾーム病に対しては、現在、様々な治療が開発されているが、いずれの疾患も希少疾患であること、症例ごとに臨床経過、重症度が様々であることから、治療の有効性を評価するためには個別の症例の詳細な検討が重要である。当科でフォロー中の ムコリピドーシス（I-cell 病）、ムコ多糖症 II 型（ハンター病）、

ゴーシェ病 III 型症例に行なった治療の長期経過および有効性、今後の治療戦略について検討した。

B．研究方法

対象は、1 歳 2 ヶ月時に、実姉をドナーとして同種骨髄移植を行われた 20 歳の I-Cell 病の女性、酵素補充療法を行なっている 9 歳 5 か月および 4 歳 7 か月のハンター症候群(重症型)兄弟（年齢はいずれも酵素補充療法開始時）

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

I-cell 病患者に 1 歳 2 ヶ月時、同種骨髄移植を行った。移植後、末梢血リンパ球の GlcNAc-1-phosphotransferase 活性は最大 2.28 倍、-mmnosidase、-hexosaminidase 活性はそれぞれ最大 4.8 倍、2.8 倍まで上昇し、10 歳頃までは精神運動発達の獲得が見られたがその後退行し 20 歳で呼吸不全のため死亡した。I-cell

病患者に対する骨髄移植は一定の生化学的改善をもたらす、臨床症状の進行緩和効果がある可能性がある。

ハンター症候群(重症型)兄弟 2 名に 42 か月にわたり酵素(イデュルスルファーゼ)補充療法を行った。その結果、著効を示す症状(心筋肥大、肝脾腫大)と限定的効果にとどまる症状(関節拘縮など)、無効な症状(中枢神経)の差が見られた。また、治療開始年齢が若いほど効果も大きい傾向があり、早期の治療開始が予後の改善に重要と考えられる。

ゴーシェ病 III 型患者の同種骨髄移植後の経過を観察し、治療効果を評価した。生後 9 ヶ月で喉頭痙攣などを発症、3 歳 7 ヶ月で本症と診断、4 歳 0 か月で骨髄移植を受けドナー細胞の持続的生着が確認された。神経症状の発症が早かったわりには思春期半ばからの神経症状の進行は相対的に遅いと考えられ、骨髄移植によって修飾された可能性が考えられた。眼球運動の異常は比較的軽度で、骨病変や肝脾腫に対する有効性は確認されたものの、神経症状については進行を緩和させるものの、効果は限定的と考えられた。今後は、眼球運動やミオクローヌスの改善を指標に、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。

D. 結論

I-Cell 病、ゴーシェ病 III 型に対する同種骨髄移植、ハンター症候群に対する酵素補充療法は、臓器によっては有効性を認めるものの、特に神経症状に対しては効果が限局的であり、根治療法とはなりにくい。ただし有効な根治療法のない現状にあっては、臨床症状の進行を緩和するためには選択肢の一つとなりうると思われる。今後、より有効な治療法の開発が望まれ、ゴーシェ病 III 型に対してはシャペロン療法としてのムコソルバン療法に期待する。

E. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Hara M, Matsuishi T, Yoshino M, et al. : An adult patient with mucopolidosis III alpha/beta presenting with parkinsonism. *Brain Dev.* 2013 May;35(5):462-5.
- 2) Mitobe S, Yoshino M, Sakuraba H, et al. : Mutant α -galactosidase A with M296I does not cause elevation of the plasma globotriaosylsphingosine level. *Molecular Genetics and Metabolism*, 2012 Jul 14. [Epub ahead of print]
- 3) Harada H, Yoshino M, Ikeda H, et al. : Laronidase replacement therapy improves myocardial function in mucopolysaccharidosis I. *Mol Genet Metab* 2011; 103: 215-219.
- 4) 芳野 信 : ライソゾーム病の病態におけるサイトカインなど生物活性物質の役割 ライソゾーム病 - 最新の病態、診断、治療の進歩 - . 衛藤義勝 責任編集 . 診断と治療社 (東京) 2011 ; 35-37 . 総頁数 274 .

2. 学会発表

- 1) 渡邊順子、矢部晋正、加藤俊一、大友孝信、酒井則夫、賀佐伸省、松石豊次郎、芳野 信 : 骨髄移植を受けた I-cell 病の長期予後. 第 115 回日本小児科学会 2012.4.20-22 (福岡)
- 2) 高瀬隆太、大平智子、渡邊順子、須田憲治、松石豊次郎、芳野 信 Hunter 症候群患児に対する Idursulfatase 補充は心室中隔、左室後壁肥厚を改善する. 第 115 回日本小児科学会 2012.4.20-22 (福岡)
- 3) Mitobe S, Togawa T, Tsukimura T, Doi K, Noiri E, Akai Y, Saitou Y, Yoshino M, Takenaka T, Sakuraba H. Mutant α -galactosidase A with M296I does not cause elevation of the plasma lyso-Gb3 level. The 54th Annual Meeting of Japanese

Society for Inherited Metabolic Diseases.
November 11-17, 2012, Gifu

F. 知的財産権の出願・登録状況
なし

- 4) 渡邊順子、矢部普正、加藤俊一、大友孝信、酒井規夫、賀佐伸省、祐川（早川）和子、芳野 信：骨髄移植を受けた I-cell 病患者の長期予後 第 53 回日本先天代謝異常学会 2011.11.24-26（千葉）
- 5) 渡邊順子、大平智子、加藤俊一、矢部普正、酒井規夫、大友孝信、芳野 信：骨髄移植を受けた I-cell 病患者の長期予後 第 15 回日本ライソゾーム病研究会 2010.12.10 - 11（東京）
- 6) 芳野 信、大平智子、岡田純一郎：ライソゾーム蓄積病の病態におけるサイトカインなど生体活性物質の役割 第 15 回日本ライソゾーム病研究会 2010.12.10 - 11（東京）
- 7) 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）
- 8) 渡邊順子、大矢崇志、松石豊次郎、芳野 信：ゴーシェ病 III 型の骨髄移植症例 平成 24 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 2012.10.4（東京）
- 9) 高瀬隆太、渡邊順子、岡田純一郎、芳野 信：ムコ多糖症 型の酵素補充療法の効果の長期観察 平成 23 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 2011.9.28（東京）
- 10) 渡邊順子、大平智子、加藤俊一、矢部普正、酒井規夫、大友孝信、芳野 信：骨髄移植を受けた I-cell 病患者の長期予後 平成 22 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 2010.12.9（東京）