

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
総合分担研究報告書

ムコ多糖症 II 型の遺伝子型、臨床型と治療酵素製剤に対する抗体産生に関する研究

分担研究者：田中 あけみ（大阪市立大学大学院医学研究科・准教授）

研究要旨

イズルスルファーゼ製剤にて酵素補充療法中のムコ多糖症 II 型症例について、治療効果と抗イズルスルファーゼ抗体産生の関係、および遺伝子変異との関係を検討した。臨床的重症型のなかのより軽症であるタイプ C 症例における遺伝子変異はミスセンス変異であり、より重症であるタイプ D は pseudogene recombination、ナンセンス変異、フレームシフト変異、大きな遺伝子欠失であった。タイプ C 症例では酵素補充療法中に高い抗体産生は認められなかったのに対し、タイプ D 症例では高い抗体産生が認められ、一部の症例で治療効果の減弱が見られた。このことから、ムコ多糖症 II 型重症型のなかで null mutation を持つ症例については、造血幹細胞移植を積極的に考慮すべきと結論された。

研究協力者

濱崎考史(大阪市立大学大学院医学研究科・講師)
門野千穂・工藤聡志・坂口知子(大阪市立大学大学院医学研究科・技術職員)

A. 研究目的

2007年よりムコ多糖症II型の治療酵素製剤イズルスルファーゼ（エラプレース）が承認され、当科において16名の患者の治療を行っているが、一部の患者について高い抗体産生が認められ、治療効果の減弱が見られている。抗体産生と臨床型、遺伝子型との関係について検討した。

B. 研究方法

2年以上酵素補充療法を受けているムコ多糖症II型患者14名を重症度に従って下記のごとくA～Dのタイプに分類し、合わせて遺伝子型も調べた。

- タイプ A：知的障害なく、軽度の身体症状を認める。(n=4)
- タイプ B：知的障害なく、中等度以上の身体症状を認める。(n=1)
- タイプ C：知的障害が2歳以降に明らかとなる。(n=3)
- タイプ D：知的障害が2歳以前に明らかとなる。(n=6)

それぞれの患者について、抗体産生の経過を見た。

C. 研究結果

遺伝子解析では、タイプ A、B、C の患者においてはすべてミスセンス変異を持っていたのに

対し、タイプ D の患者では、ナンセンス変異、フレームシフト変異、あるいは大きな遺伝子欠失を持っていた。

肝臓容積と尿中ムコ多糖は、タイプ A、B の患者においては3～6か月の間に著明に減少し、その後も低値を保っていた。重症型のタイプ C の患者3症例についても同様であった(Fig. 1: C1, C2, C3)。タイプ D の pseudogene recombination の変異を持つ3症例(Fig. 2: D1, D2, D3)においても肝臓容積、尿中ムコ多糖ともに同様の低下を認めたが、ナンセンス変異、フレームシフト変異、大きな遺伝子欠失を認めた3症例(Fig. 3: D4, D5, D6)では、肝臓容積、尿中ムコ多糖にあまり低下が認められず、ASTも高値であった。抗イズルスルファーゼ抗体は、タイプ A、B、C (Fig. 1) のすべての症例で陰性であったが、タイプ D の症例はすべて陽性であった。タイプ D における抗体上昇は、pseudogene recombination の3症例(D1, D2, D3)では投与後3～6か月でピークとなりその後横ばいであったが(Fig. 2)、ナンセンス変異、フレームシフト変異、大きな遺伝子欠失の3症例(D4, D5, D6)では3か月目から上昇しその後も上昇を続けた(Fig. 3)。

D. 考察

ムコ多糖症 II 型のなかで、臨床経過より重症のタイプ D と分類された症例は、遺伝子解析の結果においても recombination や欠失といった酵素蛋白が産生されていないあるいは構造が大きく異なっているような変異を持っており、臨床症状と矛盾しないものだった。また、これらの

症例では酵素製剤に対する抗体が産生され、酵素蛋白イズルスルファアーゼを異物として認識していると推測された。

タイプDのなかでも pseudogene recombination の症例では抗体価が上昇するものの、1000 倍付近で横ばいとなったのに対し、ナンセンス変異、フレームシフト変異、大きな遺伝子欠失の症例では抗体価が継続的に上がり続け、肝臓容積、尿中ムコ多糖の変化も少なく、酵素補充療法の治療効果の減弱が認められた。

この結果より、タイプD患者のうちのナンセンス変異、フレームシフト変異、大きな遺伝子欠失を持つ症例については、治療の選択肢として造血幹細胞移植を積極的に考えるのがよいと思われた。

E. 研究発表

学会発表

- 1) Hamazaki T, Tanaka A, Sawada T, Kadono C, Kudo S, Shintaku H, Anti-idursulfase Antibody and the Efficacy of Enzyme Replacement Therapy in Mucopolysaccharidosis Type II Patients. 12th International Symposium on MPS and Related Disease 28 Jun-1 Jul, 2012, The Netherland
- 2) Tanaka A, Hamazaki T, Sawada T, Kadono C, Kudo S, Shintaku H, Anti-idursulfase Antibody and the Efficacy of Enzyme Replacement Therapy in the patients with Mucopolysaccharidosis Type II. SSIEM 2012, 4-7 Sep, 2012, England
- 3) Hamazaki T, Tanaka A, Sawada T, Kadono C, Kudo S, Shintaku H, Anti-idursulfase Antibody and the Efficacy of Enzyme

Replacement Therapy in Mucopolysaccharidosis Type II Patients. 4th International Forum for Lysosomal Storage Disorders & 17th Japanese Society of Lysosomal Storage Disorders, 4-6 Oct, 2012, Tokyo

- 4) Hamazaki T, Tanaka A, Sawada T, Kadono C, Kudo S, Shintaku H, Anti-idursulfase Antibody and the Efficacy of Enzyme Replacement Therapy in the patients with Mucopolysaccharidosis Type II. 第54回日本先天代謝異常学会 2012年11月14-17日 岐阜
- 5) Hamazaki T, Tanaka A, Sawada T, Kadono C, Kudo S, Shintaku H, Genotype-phenotype correlation and the antibody formation against idursulfase in the course of enzyme replacement therapy in mucopolysaccharidosis type II. 第55回日本先天代謝異常学会 2013年11月27-29日 千葉
- 6) Hamazaki T, Tanaka A, Sawada T, Kadono C, Kudo S, Shintaku H, Genotype-phenotype correlation and the antibody formation against idursulfase in the course of enzyme replacement therapy in mucopolysaccharidosis type II. LDN World Symposium 2014, 10-13 Feb.2014, San Diego

F. 知的財産権の出願・登録状況 なし。

Fig.1. Type C with missense mutation (n=3)

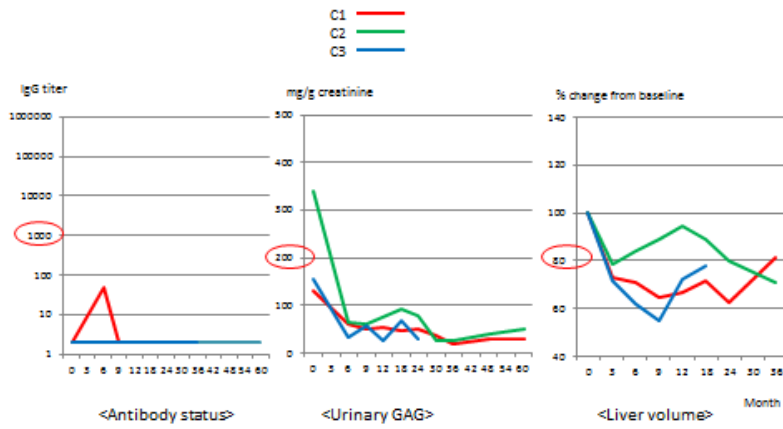


Fig. 2. Type D with pseudogene recombination (n=3)

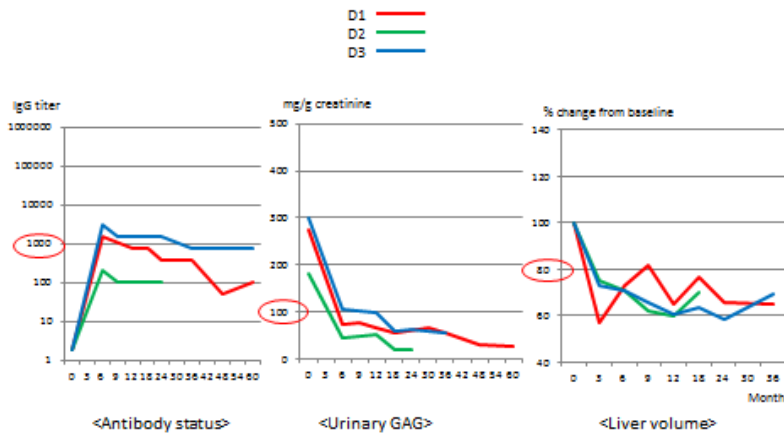


Fig. 3. Type D with nonsense mutation or large deletion (n=3)

