

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

ムコ多糖症および副腎白質ジストロフィーの早期診断治療

分担研究者：鈴木康之 岐阜大学医学教育開発研究センター

研究要旨

ムコ多糖症および副腎白質ジストロフィーの早期診断治療に関する各種検討を行った。ムコ多糖症に関しては標準成長曲線を作成し臨床的な早期診断画可能であることを明らかにした。イソフラボンの有効性については、明らかな所見は得られなかった。副腎白質ジストロフィーに関しては造血幹細胞移植の有効性を明らかにし、発症早期の受療行動が治療成績に影響していることを明らかにした。

研究協力者

折居忠夫（折居クリニック）
折居建治、下澤伸行、小関道夫（岐阜大学）
戸松俊治（デュポン小児病院）
Montaño AM（セントルイス大学）
奥山虎之（国立成育医療センター）
田中あけみ（大阪市立大学）
知念安紹（琉球大学）
Wegrzyn G（グダニスク大学、ポーランド）
矢部普正、加藤俊一、高倉広充（東海大学）
加藤剛二（名古屋第一赤十字病院）
辻 省次（東京大学）
加我牧子（国立精神・神経医療研究センター）
酒井規夫、大田秀明（大阪大学）
小林博司、西山由梨佳（東京慈恵会医科大学）
小田慈（岡山大学）
足立壮一、加藤竹雄（京都大学）
平山雅浩（三重大学）
藤田直人（広島赤十字・原爆病院）
新妻秀剛（東北大学）

研究成果 1) ムコ多糖症に対するイソフラボンの有効性の検討

ムコ多糖症 III 型 17 名に対し、イソフラボン（Genistein）5mg/kg を 1 年間投与し、身体所見、行動異常、睡眠障害、言語能力、理解力、運動

能力、日常生活動作の変化を観察し、尿中 GAG・血中 Genistein 濃度・毛髪形態との比較を試みた。尿中 GAG 排泄量（mg/g creat）は 4 例で GAG の減少を認めたが、6 例は増加した。また 5 例で血中 Genistein の増加を認めた。毛髪形態は 6 例で改善、2 例で悪化を認めた。尿中 GAG レベル、Genistein レベルは、臨床症状・ADL・毛髪形態との緩やかな相関があると推測されたが、明らかな相関は証明できなかった。

イソフラボン（genistein）は、ヘパラン硫酸の合成を抑制し、ムコ多糖症の症状を緩和することが期待されている。特に Sanfilippo 症候群は現時点で有効な治療法がなく、イソフラボンに対する期待は大きい。今回の検討で、Genistein は一部の患者で症状の緩和、ADL の改善、毛髪形態の改善を認めたが、一方で進行悪化する例もあり、明らかな有効性を証明できなかった。今後、症例を蓄積し、Genistein 服用量を再検討する必要がある。

研究成果 2) ムコ多糖症の成長曲線作成と早期臨床診断

Hunter 病患者の標準身長、標準体重を明らかにした。身長は生後 3 か月から 3 歳にかけて高身長を示し、体重は生後 6 か月から 5 歳にかけて過体重を示した（表 1）。この結果に基づき Hunter 病

患者の成長曲線を作成した（図 1、図 2）。成長パターンと臨床所見（ヘルニア）の組み合わせにより、ムコ多糖症各病型の早期診断が可能となることを明らかにした（表 2）。

表 1 Hunter 病患者の標準身長，標準体重

	Height		Weight			
	MPS-II		control	MPS-II		control
	mean	SD	mean	mean	SD	mean
Birth	50.1	1.6	49.0	3.3	0.4	3.0
3 m	65.9	2.7	62.0	7.8	1.1	6.6
6 m	71.9	2.3	67.9	9.3	1.1	8.0
9 m	76.2	3.0	71.8	10.6	1.4	8.7
1 y	78.9	2.6	74.8	11.6	1.6	9.2
1.5 y	84.6	3.3	80.6	13.4	2.2	10.4
2 y	88.8	3.3	85.1	15.5	2.9	11.3
3 y	96.9	4.0	93.3	18.0	4.0	13.9
4 y	102.0	3.8	101.8	19.7	3.5	15.7
5 y	106.7	4.2	107.0	22.0	5.1	17.5
6 y	110.5	4.4	114.9	23.3	3.2	19.9
8 y	117.0	5.6	125.3	30.3	9.3	26.6
10 y	115.0	5.9	136.4	26.7	6.2	33.5
12 y	118.6	3.9	149.1	28.3	3.4	43.5
14 y	118.0	6.4	162.8	30.2	6.3	53.4
16 y	121.8	10.3	169.4	31.8	6.0	60.5

図 1 Hunter 病患者の成長曲線（身長）

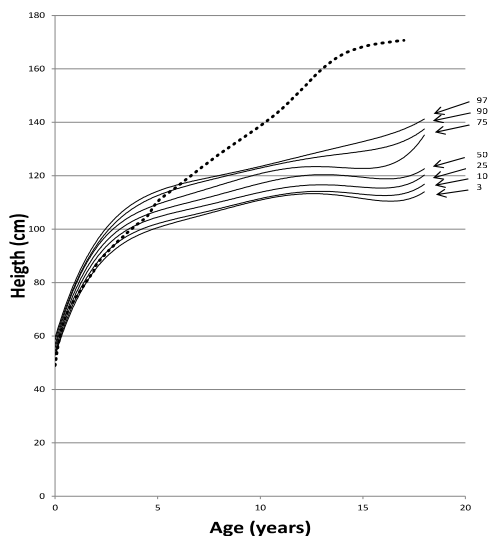


図 2 Hunter 病患者の成長曲線（体重）

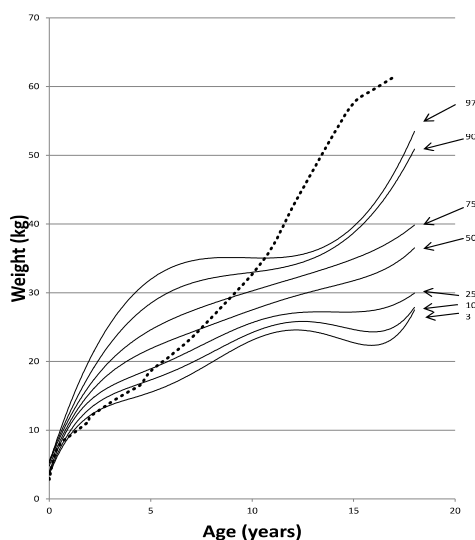


表 2 成長と臨床所見（ヘルニア）の組み合わせによる早期診断

病型	患者数	生後 18 か月前の過成長 (A)	乳児期のヘルニア (B)	A or B
I	5	5	3	5
II	65	58	31	61
III	13	11	4	12
IV	7	4	1	5
VI	2	2	0	2

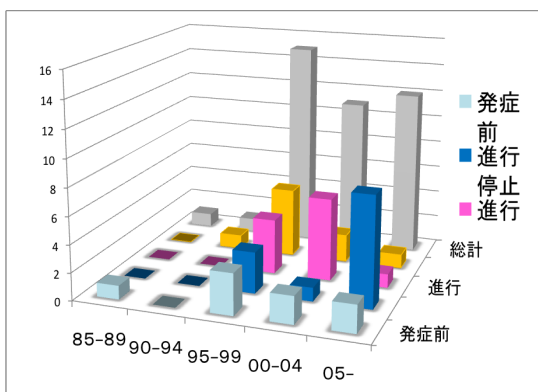
研究成果 3) 副腎白質ジストロフィーに対する造血幹細胞移植の有効性

47 例の小児・思春期大脳型 ALD 患者の造血幹細胞移植の効果について検討した。移植時平均年齢 8.6 歳、診断～移植の期間 6.7 か月、移植年（1993-2004 年 28 例、2005-2011 年 19 例）、脱髄部位（前頭葉型 9 例、後頭頭頂葉型 28 例）、ドナー（同胞骨髄 20 例、非血縁骨髄 11 例、臍帯血 15

例) HLA(完全一致 26 例、不完全一致 17 例)、前処置(BU/CY 18 例、Mel/ATG/TAI 12 例、Flu/Mel 14 例、その他 2 例) Loes score (10 未満 19 例、10 以上 11 例) ALD-DRS (0:9 例、I:14 例、II:13 例、III:9 例、IV:1 例)

47 例中、進行停止は 13 例、進行 13 例、死亡 8 例、発症前移植 7 例(無症状) 拒絶 6 例で、移植後の生存率は約 80%であった。2005 年以降の移植例は生存率が向上する傾向を認めた ($p=0.063$)(図 3)。進行停止した 13 例中 9 例が 2005 年以降の症例であり、2005 年以降、移植の有効性が向上していると考えられた。診断～移植期間が 6 か月未満では生存率が向上する傾向を認めた ($p=0.09$)。移植前処置に Busulfan(BU)を使用すると有意に生存率が低下した ($p=0.05$)。Flu/Mel 主体の前処置で進行停止例が多い傾向を示した。Loes score 10 以上で有意に生存率が低下したが ($p<0.01$) 効果には差を認めなかった。後頭頭頂葉型で生存率の低下傾向を示した ($p=0.11$)。前頭葉型では死亡例がなかった。ALD-DRS がゼロの症例では死亡例がなかった。PIQ>80 の症例は生存率が高い傾向を示した ($p=0.058$)

図 3 年度別の副腎白質ジストロフィーに対する造血幹細胞移植成績



研究成果 4) 副腎白質ジストロフィー患者の受療行動と診断遅延

小児・思春期大脳型 22 名の初期症状は、以下のとおりであった。

学業不振・記憶障害	14 名
不器用・動作緩慢	12
転倒	12
視力低下	11
性格変化・対人関係の悪化	7
易疲労性	3
てんかん発作	3

不器用・動作緩慢は従来あまり強調されてこなかった初期症状である。初期症状の発見者は母 22 名、教員・保育士 7 名、父 3 名、友人 2 名で、教員・保育士の観察は重要である。診断までに 3 機関以上を受診した例が 12 名おり、2 名は 5 機関以上を受診していた。また診断まで 3 か月以上を要した例が 13 名おり、4 名は 1 年以上を要していた。診断までの受療行動については、家族、医療機関、教育機関それぞれに問題点があり、一層の啓発が必要と思われた。

研究論文発表

- Tomatsu S, Montaña AM, Suzuki Y, et al. Dermatan sulfate and heparan sulfate as a biomarker for mucopolysaccharidosis I. J Inherit Metab Dis. 2010; 33:141-150
- Tomatsu S, Montaña AM, Suzuki Y, et al. Validation of disaccharide composition derived from dermatan sulfate and heparan sulfate in mucopolysaccharidoses and mucopolysaccharidoses II and III by tandem mass spectrometry. Molecular Genetics and Metabolism 2010;99:124-131
- Okuyama T, Tanaka A, Suzuki Y, et al. Japan Elaprased Treatment (JET) study: idursulfase enzyme replacement therapy in adult patients with attenuated Hunter syndrome (Mucopolysaccharidosis II, MPS II). Mol Genet Metab 2010;99:18-25

4. Tomatsu S, Montaña AM, Suzuki Y, et al. Validation of keratan sulfate level in Mucopolysaccharidosis IVA by liquid tandem mass spectrometry method. *J Inher Metab Dis* Epub 2010, DOI 10.1007/s10545-009-9013-x.
5. Shimozawa N, Honda A, Suzuki Y, et al. Diagnostic and follow-up system of patients with X-linked adrenoleukodystrophy in Japan. *J Hum Genet* 2011;56:106-109
6. Morita M, Suzuki Y, Imanaka T, et al. ABC subfamily D proteins and very long chain fatty acid metabolism as novel targets in adrenoleukodystrophy. *Curr Drug Targets*. 2011;12:694-706.
7. Tomatsu S, Montaña AM, Suzuki Y, et al. Mucopolysaccharidosis type IVA (Morquio A disease): clinical review and current treatment. *Curr Pharm Biotechnol*. 2011;12:931-45.
8. Hintze JP, Tomatsu S, Suzuki Y, et al. Comparison of liquid chromatography -tandem mass spectrometry and sandwich ELISA for determination of keratan sulfate in plasma and urine. *Biomark Insights*. 2011;6:69-78.
9. Muenzer J, Beck M, Suzuki Y, et al. Idursulfase treatment of Hunter syndrome in children younger than 6 years: results from the Hunter Outcome Survey. *Genet Med*. 2011;13:102-9.
10. Matsukawa T, Suzuki Y, Tsuji S et al. Identification of novel SNPs of ABCD1, ABCD2, ABCD3, and ABCD4 genes in patients with X-linked adrenoleukodystrophy (ALD) based on comprehensive resequencing and association studies with ALD phenotypes. *Neurogenetics*. 2011;12:41-50
11. Tanaka A, Okuyama T, Suzuki Y, et al. Long-term efficacy of hematopoietic stem cell transplantation on brain involvement in patients with mucopolysaccharidosis type II: A nationwide survey in Japan. *Molecular Genetics and Metabolism* 2012;107:513–520
12. Yasuda E, Suzuki Y, Tomatsu S et al. Pathogenesis of Morquio A syndrome: an autopsied case reveals systemic storage disorder. *Mol Genet Metab*. 2013 ;109:301-11
13. Tomatsu S, Suzuki Y, Orii T, et al. Newborn screening and diagnosis of mucopolysaccharidoses. *Mol Genet Metab* 110:42-53, 2013.
14. Tomatsu S, Suzuki Y, Orii T, et al. Therapies of mucopolysaccharidosis IVA (Morquio A syndrome). *Expert Opinion on Orphan Drugs* 1:805-818, 2013
15. Dũng VC, Tomatsu S, Suzuki Y, et al. Mucopolysaccharidosis IVA: Correlation between genotype, phenotype and keratin sulfate levels. *Mol Genet Metab* 110:129-138, 2013.

