

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
松本志郎	遺伝子検査による早期診断各論 6. 疾患 先天性アミノ酸代謝異常症	関沢明彦, 細野茂春	周産期医学	株式会社東京医学社	東京都	2014.2月	In press
遠藤文夫	先天代謝異常症の治療法	遠藤文夫	先天代謝異常症ハンドブック	中山書店	東京都	2013. 3月	14-17
松本志郎	尿素サイクル異常症	稲川 進	ケアネット	ケアネット株式会社	東京都	2013年12月	Webpage
中村公俊	「高チロシン血症(1) 遺伝性高チロシン血症I型」	遠藤文夫	先天代謝異常症候群 別冊 日本臨床 新領域別症候群 19 (第2版)	日本臨床社	東京	2013	159-161
中村公俊	「高チロシン血症(2) 遺伝性高チロシン血症II型」	遠藤文夫	先天代謝異常症候群 別冊 日本臨床 新領域別症候群 19 (第2版)	日本臨床社	東京	2013	164-166
中村公俊	「高チロシン血症(1) 新生児一過性高チロシン血症」	遠藤文夫	先天代謝異常症候群 別冊 日本臨床 新領域別症候群 19 (第2版)	日本臨床社	東京	2013	167-168
中村公俊	「尿素サイクル異常症」		小児疾患の診断治療基準 第4版 小児内科 第44巻増刊号	日本臨床社	東京	2013	
中村公俊	「マススクリーニング、ハイリスクスクリーニング」		ファブリー病 UpDate	診断と治療社	東京	2013	255-259

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Sakano D	VMAT2 identified as a regulator of late-stage β -cell differentiation. 2013 Dec 15	Nat Chem Biol.	10(2)	141-148	2014
Yamamoto A, Nakamura K, Matsumoto S, Iwai M, Shigematsu Y, Tajima G, Tsumura M, Okada S, Mitsubuchi H, Endo F	VLCAD deficiency in a patient who recovered from ventricular fibrillation, but died suddenly of a respiratory syncytial virus infection.	Pediatr Int.	55(6)	775-778	2013
Kido J, Nakamura K, Matsumoto S, Mitsubuchi H, Ohura T, Shigematsu Y, Yorifuji T, Kasahara M, Horikawa R, Endo F	Current status of hepatic glycogen storage disease in Japan: clinical manifestations, treatments and long-term outcomes.	J Hum Genet.	58(5)	285-292	2013
Fujisawa D, Nakamura K, Mitsubuchi H, Ohura T, Shigematsu Y, Yorifuji T, Kasahara M, Horikawa R and Endo F	Clinical features and management of organic acidemias in Japan.	J. Hum. Genet.	58	769-774	2013
Kido J, Nakamura K, Mitsubuchi H, Ohura T, Takayanagi M, Matsuo M, Yoshino M, Shigematsu Y, Yorifuji T, Kasahara M, Horikawa R, Endo F	Long-term outcome and intervention of urea cycle disorders in Japan.	J Inherit Metab Dis	35	777-785	2012

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患克服研究事業）
先天代謝異常症に対する移植療法の確立とガイドラインの作成に関する研究
総合研究報告書

先天代謝異常症診療ネットワーク（造血細胞移植）

研究分担者 奥山 虎之¹⁾

1) 国立成育医療研究センター臨床検査部 部長

研究要旨

先天代謝異常症の診療においては、患者と主治医だけでなく、疾患専門医、移植専門医、関連学会、患者会などの協力が不可欠である。疾患の早期発見のためには、学会や患者会による疾患啓発活動と、ハイリスクスクリーニング法の開発が必要である。適切な治療法の選択においては、主治医、疾患専門医、移植専門医が個々の症例について個別に対応することが必要になる。治療効果を検証するためには、長期フォローアップが必要であるが、そのためには患者レジストリが重要で、レジストリ構築のためには、関連学会や患者会によるサポートが不可欠である。

A.研究目的

先天代謝異常症の中で、ライソゾーム病やペルオキシソーム病の治療においては、造血細胞移植が考慮されるが、その治療効果は病気の種類や病態の進行度（重症度）によって大きく異なる。さらに、酵素補充療法が可能な疾患も増加している。また、一部の疾患では、遺伝子治療やケミカルシヤペロン療法などの新しい治療法の有効性も示されている。しかし、どんなに治療法が進歩しても、発症早期あるいは発症前から治療を開始しないとその効果は極めて限定的なものとなる。一方、先天代謝異常症は、個々の疾患患者数がきわめて少ない超希少疾患であり、多くの小児科医にとってなじみがない疾患が多く、早期診断や適切な治療法の選択のためには、個々の疾患の専門医との連携が不可欠である。上記を考慮し、本研究では、

1. 疾患の早期発見、
2. 適切な治療法の選択、
3. 長期フォローアップ、

のそれぞれの場面で必要となる診療ネットワークの在り方を検討する。

B.研究方法

1. 疾患の早期発見、
 2. 適切な治療法の選択、
 3. 長期フォローアップ、
- のそれぞれについて、

主治医、疾患専門医、移植専門医、患者会、学会などの関係部門が有機的に連携できるネットワークの構築を検討した。

（倫理面への配慮）

本研究は特に倫理的問題はない。

C.研究結果

1. 疾患の早期発見を可能にするネットワーク
治療可能な先天代謝異常症が増加しているが、すべての治療法に共通していることは、発症前、あるいは発症早期から治療を開始することが、治療効果を最大限に引き出すためには必須であるということである。早期発見のためには、医師が当該疾患の可能性を疑うことが必要であり、そのためには、専門医や学会が様々な機会を通じて啓発活動を行う必要がある。また、疾患の診断が簡便にできるためのハイリスクスクリーニングが実施できる体制を構築する必要がある。

2. 適切な治療法選択を可能にするための関するネットワーク

先天代謝異常症のなかで、ライソゾーム病やペルオキシソーム病では、酵素補充療法や造血細胞移

植が有効な疾患がある。酵素補充療法は、診断が確定した直後から誰でも安全に使用できるが、中枢神経症状に対して効果が期待できないというおおきなデメリットもある。一方、造血細胞移植は、発症早期の患者では、中枢神経症状の進行抑制が可能であることを示唆する成績も見られている。しかし、ドナーの不在や移植関連死亡を含めた重篤な副作用のデメリットもある。本研究事業では、個々の疾患の造血幹細胞移植を考慮する際のガイドラインを公表しているが、実際にはこのガイドラインに基づき個々の症例に対して個別に対応し、患者家族にとって、最善の選択をする機会を与えることが重要である。そのためには、主治医と疾患専門医だけでなく、移植専門医を含めた連携が必要である。

3. 長期フォローアップを可能にするネットワーク

酵素補充療法や造血細胞移植の効果を検証するためには、長期のフォローアップが不可欠である。多くの患者は、地域の総合病院、こども病院、大学病院などでフォローされているが、最低1年に1回は、当該疾患の専門医を受診することを推奨したい。専門医は、本研究事業で作成されたガイドラインをもとに評価指標を構築し、治療効果を前向きに検討できる体制を構築すべきである。そのためには、患者登録制度も必要であり、主治医、疾患専門医だけでなく、関連学会（日本先天代謝異常学会など）や患者家族会の協力が欠かせない。

D. 考察

先天代謝異常症のような希少疾患においては、すべての診療を個々の医療機関だけで完結することは多くの場合困難であり、疾患専門医との連携が不可欠である。また、造血細胞移植を考慮する際には、主治医、疾患専門医、移植専門医の3者が十分な意思疎通を行い、症例ごとにその適応を検討する必要がある。また、移植やその他の治療により、病気の進行は緩徐になることが多いが、

長期的な予後については、ほとんど解明されていないのが現状である。長期予後を検討するためには、疾患専門医が全国統一の評価指標をもって前向き調査を行う必要がある。そのためには、患者レジストリも重要となり、関連学会、患者会などの協力を必要とする。

E. 結論

先天代謝異常症の診療向上には、1. 疾患の早期発見、2. 適切な治療法の選択、3. 長期フォローアップ、がすべて必要であり、それを実現するためには、患者、主治医、疾患専門医、移植専門医、関連学会、患者会など関連する部門がネットワークを構築する必要がある。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

(発表雑誌名巻号・頁・発行年なども記入)

1. 論文発表

1. Okuyama T, Yotsumoto J, Funato Y. Survey of second-trimester maternal serum screening in Japan. *J Obstet Gynaecol Res.* 2013;39:942-947.
2. Tajima G, Sakura N, Kosuga M, Okuyama T, Kobayashi M. Effects of idursulfase enzyme replacement therapy for Mucopolysaccharidosis type II when started in early infancy: comparison in two siblings. *Mol Genet Metab.* 2013;108:172-177.
3. Niizeki H, Shiohama A, Sasaki T, Seki A, Kabashima K, Otsuka A, Takeshita M, Hirakiyama A, Okuyama T, Tanese K, Ishiko A, Amagai M, Kudoh J. The novel SLC02A1 heterozygous missense mutation p.E427K and nonsense mutation p.R603* in a female patient with pachydermoperiostosis with

- an atypical phenotype. *Br J Dermatol.* 2013 Dec 16. doi: 10.1111/bjd.12790.
4. Hwu WL, Okuyama T, But WM, Estrada S, Gu X, Hui J, Kosuga M, Lin SP, Ngu LH, Shi H, Tanaka A, Thong MK, Wattanasirichaigoon D, Wasant P, McGill J. : Current diagnosis and management of mucopolysaccharidosis VI in the Asia-Pacific region. *Mol Genet Metab.* 2012;107:136-144.
 5. Tanaka A, Okuyama T, Suzuki Y, Sakai N, Takakura H, Sawada T, Tanaka T, Otomo T, Ohashi T, Ishige-Wada M, Yabe H, Ohura T, Suzuki N, Kato K, Adachi S, Kobayashi R, Mugishima H, Kato S. : Long-term efficacy of hematopoietic stem cell transplantation on brain involvement in patients with mucopolysaccharidosis type II: a nationwide survey in Japan. *Mol Genet Metab.* 2012;107:513-520.
 6. D'Aco K, Underhill L, Rangachari L, Arn P, Cox GF, Giugliani R, Okuyama T, Wijburg F, Kaplan P. : Diagnosis and treatment trends in mucopolysaccharidosis I: findings from the MPS I Registry. *Eur J Pediatr.* 2012;171:911-919.
 3. M. Kosuga, K. Kida, E. Oda, N. Fuji, T. Okuyama: Newborn Screening for infantile-onset Pompe disease in National Center for Child Health and Development. 4th International Forum for Lysosomal Storage Disorders, 17th Japanese Society of Lysosomal Storage Disorders Joint Meeting, Tokyo, Japan. October. 4. 2012.
 4. M. Kosuga, K. Kida, E. Oda, N. Fuji, T. Okuyama: Newborn Screening for infantile Pompe disease: in National Center for Child Health and Development Hospital; A Pilot Study. 2nd ACIMD/12th AEWIEM/12th KCIMD Joint Meeting, Seoul, Korea, April. 1, 2012.
 5. T. Okuyama, M. Furujo, T. Kubo, M. Kosuga, K. Kida : Optimal Clinical Outcome in Early Initiation of Enzyme Replacement Therapy for a Presymptomatic Newborn patient with Mucopolysaccharidosis VI. 2nd ACIMD/12th AEWIEM/12th KCIMD Joint Meeting, Seoul, Korea, April. 1. 2012.
 6. Joo-Hyum Seo, Eriko Tao-Nishida, Young-Bae Sohn, Junko Yotsumoto, Motomichi Kosuga, Mioka Omori, Hiroshi Kawame, Dong-Kyu Jin, Torayuki Okuyama. What do you think of Enzyme Replacement Therapy and Newborn Screening for Mucopolysaccharidoses? Opinions from Patients and Families of patients in Japan and Korea. 2nd ACIMD/12th AEWIEM/12th KCIMD Joint Meeting, Seoul, Korea, April. 1. 2012.

2.学会発表

1. M Kosuga: Focus on early treatment: Japanese sibling case report. 2012 Center of Excellence Program for Mucopolysaccharidosis (MPS). Taipei, Taiwan, Jun 2. 2012.
2. M. Kosuga, Kida K, Fuji N, Okuyama T: Newborn screening for infantile Pompe disease: Report of a pilot study in National Center for Child Health and Development, The American Society Of Human Genetics 62nd Annual Meeting, San Francisco, USA, Nov. 8. 2012.
7. 古城真秀子、久保俊英、飯田仁美、渡辺靖、市場洋三、山口瑞穂、平原史樹、奥山虎之 : 岡山県における新生児タンデムマス・スクリーニング検査法の認知・浸透に関する調査. 第39回日本マス・スクリーニング学会学術集会 2012. 8. 25. 東京
8. 奥山虎之 : 新生児マス・スクリーニング周辺事業の整備と研究支援の必要性について (シ

- ンポジウム) . 第 39 回日本マス・スクリーニング学会学術集会 2012. 8. 24. 東京
9. 小須賀基通、奥山虎之、木田和宏、宮前由里恵、中村秀文: ムコ多糖症 IV A 型に対する酵素補充療法の臨床治験の報告. 第 54 回 日本先天代謝異常学会/第 11 回アジア先天代謝異常症シンポジウム、岐阜、2012. 11. 15.
 10. 小須賀基通、木田和宏、藤直子、奥山虎之: 国立成育医療研究センターにおけるポンペ病ハイリスクスクリーニング. 第 54 回 日本先天代謝異常学会/第 11 回アジア先天代謝異常症シンポジウム、岐阜、2012. 11. 17.
 11. 小須賀基通、木田和宏、藤直子、奥山虎之: 国立成育医療研究センターにおける乳児型ポンペ病新生児マススクリーニング. 第 54 回 日本先天代謝異常学会/第 11 回アジア先天代謝異常症シンポジウム、岐阜、2012. 11. 17.
 12. 徐ジュヒョン、木田和宏、小須賀基通、奥山虎之: 先天代謝異常症患者登録システム (JaSMIn) の構築と運用. 第 54 回 日本先天代謝異常学会/第 11 回アジア先天代謝異常症シンポジウム、岐阜、2012. 11. 17.
 13. 後藤由紀、柿島裕樹、藤直子、渡辺靖、小関満、松林守、木田和宏、小須賀基通、奥山虎之: ポンペ病の新生児マス・スクリーニング検査の運用. 第 39 回日本マス・スクリーニング学会学術集会、東京、2012. 8. 24.
 14. Tanaka A, Okuyama T, Suzuki Y, Sakai N, Hamazaki T, Kosuga M. Sawada T, Yabe H, Ishige M, Mugishima H, Kato S: EFFICACY OF ENZYME REPLACEMENT THERAPY VERSUS HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION ON BRAIN INVOLVEMENT IN MPS II, 12th International Congress of Inborn Errors of Metabolism, Barcelona, Spain, September. 4. 2013.
 15. 奥山虎之: 患者登録と新規治療の開発法(シンポジウム: 先天性希少疾患の治療の進歩と患者会の役割). 第 116 回 日本小児科学会学術集会学会、広島、2013. 4. 19.
 16. 小須賀基通、木田和宏、藤直子、奥山虎之: 5 つのライソゾーム酵素同時測定によるライソゾーム病の新たなスクリーニング法. 第 116 回 日本小児科学会学術集会学会、広島、2013. 4. 19.
 17. 田中あけみ、鈴木健、奥山虎之、濱崎孝史、藤川研人、坂口知子、小田絵里、藤直子、斎藤三佳、澤田智 北川照男: 三施設共同によるライソゾーム病スクリーニング・パイロットスタディ 2 年 6 か月のまとめ. 第 40 回日本マス・スクリーニング学会学術集会、大阪、2013. 8. 24.
 18. 奥山虎之: ライソゾーム病に対する新生児マス・スクリーニングの現状と今後の課題 (シンポジウム) . 第 40 回日本マス・スクリーニング学会学術集会、大阪、2013. 8. 24.
 19. Tanaka A, Okuyama T, Suzuki Y, Sakai N, Hamazaki T, Kosuga M. Sawada T, Yabe H, Ishige M, Mugishima H, Kato S. EFFICACY OF ENZYME REPLACEMENT THERAPY VERSUS HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION ON BRAIN INVOLVEMENT IN MPS II. The 3rd Asian Congress for Inherited Metabolic Diseases (ACIMD)/The 55th Annual Meeting of The Japanese Society for Inherited Metabolic Diseases (JSIMD). Maihama, Chiba, 2013. Nov. 27.

H. 知的所有権の取得状況 (予定を含む)
特になし。

別紙 4

研究成果の刊行に関する一覧表レイアウト

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Hwu WL, <u>Okuyama T</u> , But WM, Estrada S, Gu X, Hui J, Kosuga M, Lin SP, Ngu LH, Shi H, Tanaka A, Thong MK, Wattanasirichaigoon D, Wasant P, McGill J.	<u>Current diagnosis and management of mucopolysaccharidosis VI in the Asia-Pacific region.</u>	Mol Genet Metab.	107	136-144	2012
Tanaka A, <u>Okuyama T</u> , Suzuki Y, Sakai N, Takakura H, Sawada T, Tanaka T, Otomo T, Ohashi T, Ishige-Wada M, Yabe H, Ohura T, Suzuki N, Kato K, Adachi S, Kobayashi R, Mugishima H, Kato S.	Long-term efficacy of hematopoietic stem cell transplantation on brain involvement in patients with mucopolysaccharidosis type II: a nationwide survey in Japan.	Mol Genet Metab.	107	513-520	2012
D'Aco K, Underhill L, Rangachari L, Arn P, Cox GF, Giugliani R, <u>Okuyama T</u> , Wijburg F, Kaplan P.	Diagnosis and treatment trends in mucopolysaccharidosis I: findings from the MPS I Registry.	Eur J Pediatr.	171	911-919	2012
<u>Okuyama T</u> , Yotsumoto J, Funato Y	Survey of second-trimester maternal serum screening in Japan.	J Obstet Gynaecol Res.	39	942-947	2013
Tajima G, Sakura N, <u>Kosuga M</u> , <u>Okuyama T</u> , Kobayashi M.	Effects of idursulfase enzyme replacement therapy for Mucopolysaccharidosis type II when started in early infancy: comparison in two siblings.	Mol Genet Metab.	108	172-177	2013
Niizeki H, Shiohama A, Sasaki T, Seki A, Kabashima K, Otsuka A, Takeshita M, Hirakiyama A, <u>Okuyama T</u> , Tanese K, Ishiko A, Amagai M, Kudoh J.	The novel SLC02A1 heterozygous missense mutation p.E427K and nonsense mutation p.R603* in a female patient with pachydermoperiostosis with an atypical phenotype.	Br J Dermatol.		Dec16. doi: 10.1111/bjd.12790.	2013

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患克服研究事業）
先天代謝異常症に対する移植療法の確立とガイドラインの作成に関する研究
総合研究報告書

わが国における高シュウ酸尿症に対する肝移植成績

研究分担者 笠原 群生¹⁾ センター長

研究協力者 阪本 靖介¹⁾ 副センター長

1) 国立成育医療研究センター 臓器移植センター

研究要旨

原発性高シュウ酸尿症(PH)はグリオキシル酸代謝における酵素活性の欠損あるいは低下に伴い、体内でシュウ酸が過剰に分泌された結果、シュウ酸カルシウム結晶として様々な臓器に蓄積する疾患である。過剰産生されたシュウ酸は腎臓より排泄され、尿路結石・腎結石・腎石灰化症を来し、やがて腎機能障害が進行し、末期腎不全 (end-stage renal disease; ESRD)に至る。ESRD になると、全身の骨・網膜・心筋・皮膚などの軟部組織にシュウ酸カルシウム結晶として蓄積し障害を引き起こし、このような全身性病態を systemic oxalosis と呼称される。PH は常染色体劣性遺伝形式をとり、多くの症例は PH type 1 (PH 1)および PH type 2 (PH 2)に分類されるが、まれに PH 1 あるいは PH 2 に属さない症例が存在し、PH type 3 (PH 3)として分類される。PH 1 は PH 症例の約 80%を占め、最も重症型である。肝臓のペルオキシゾームに限局するアラニン：グリオキシル酸アミノトランスフェラーゼ (alanine:glyoxylate aminotransferase; AGT)酵素の遺伝子変異により AGT 酵素活性が欠損あるいは低下し発症する。一方、PH 2 は PH 症例の約 10%を占め、PH 1 と比較してやや臨床症状が軽度である。glyoxylate reductase/hydroxypyruvate reductase (GRHPR)酵素の遺伝子変異により、GRHPR 酵素活性が欠損あるいは低下し発症する。PH 1 と異なり、この酵素は肝臓のみに限局しない。臨床的に最も重症であり、かつ肝臓に限局した酵素活性異常である PH 1 が PH の中で臓器移植治療の対象となる疾患として考慮される。

A.研究目的

本邦における原発性高シュウ酸尿症 (PH)に対する肝移植症例を集計し、その病態・移植後の予後を明らかにする。

B.研究方法

本研究は下記の調査対象となる各医療機関(肝移植実施施設)で、診療録から得られる過去の診療情報を後方視的に収集し解析する観察研究である。また本研究は厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等克服研究事業「先天代謝異常症に対する移植療法の確立とガイドラインの作成に関する研究」(研究代表者 東海大学医学部 加藤 俊一)の一部として位置づけられるものであり、先天代謝異常症に対する肝移植治療の予後に関して患児の成長発達、クオリティオブライフの面から検討するため、国立成

育医療研究センター内に事務局を設置し、調査を実施する。

予備調査としてまず「先天代謝異常症に対する肝移植治療の予後に関する研究事務局」(成育臓器移植センター内設置)から、日本肝移植研究会事務局(事務局は大阪府吹田市山田丘 2-2 (E2) 大阪大学大学院医学系研究科消化器外科教室内に設置され、肝移植に関する諸問題を研究し、その進歩・普及を図ることを目的とする。)に予備調査票(資料 1)を送付し、同研究会に登録された先天代謝異常症の肝移植症例について、記入の後、郵送で「先天代謝異常症に対する肝移植治療の予後に関する研究事務局」に返送してもらう。次に、予備調査にて判明した各症例の属する各医療施設に対して一次調査票(資料 2)を郵送する。調査票の記入は医師が行う。

調査項目は移植時年齢・性別・状態・タンパク制限・内科治療・免疫抑制剤・合併症・成長・発達・ドナー予後・肝機能等を含むことにより、移植後の対象者の肝機能、全身の健康状態及び成長発達についても把握することができる。

返信用封筒にて「先天代謝異常症に対する肝移植治療の予後に関する研究事務局」に郵送された一次調査票を回収し、医療機関名を匿名化した上で集計後、統計学的処理を行い分析する。その後、一次調査で生存が確認された症例について、患児の生活の状態を把握するために肝機能評価、移植関連合併症、感染症、免疫抑制剤の投与状況と副作用、外来受診の頻度、初潮、食事、骨塩量、通学・通園、体育参加状況、学業、対人関係、就職等を質問項目として含めた二次調査票(資料 3)を所属する医療施設に郵送する。医師により記入の上、郵送で「先天代謝異常症に対する肝移植治療の予後に関する研究事務局」に返送してもらう。これらの結果から、レシピエントの身体評価及び成長発達について詳細な情報を収集し、考察を行う。特に、乳幼児期、学童期、思春期など心身の変化が著しい小児の発達過程において、肝移植を選択したことによって、どのような変化が認められたのかを知ることは、肝移植治療によってもたらされる影響を対象者のクオリティオブライフから考察することにつながる。

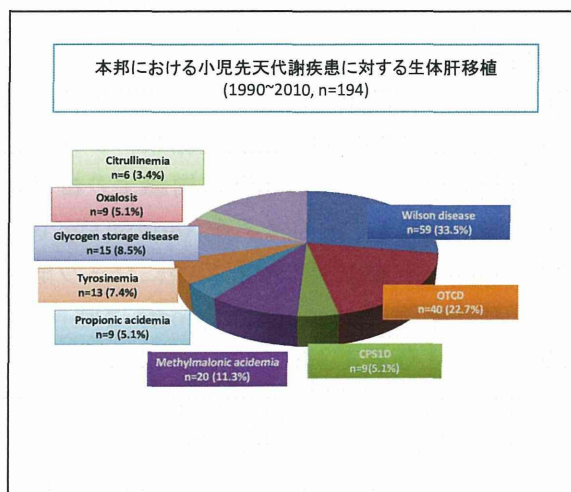
(倫理面への配慮)

当該治療の成果は、学会報告や学術雑誌、データベース上等で公表されることがあるが、匿名化を行うなど、個人情報保護を保護する。

C.研究結果

代謝性疾患に対する生体肝移植の累積生存率は1年5年10年で90.0%、84.8%、82.9%と安定した成績の治療手段である1)。Wilson病・尿素サイクル異常症・有機酸代謝異常症の累積生存率は5年10年で87.8%、86.6%・95.2%、95.2%・85.0%、85.0%と比較的良好であるが、高シュウ酸尿症(Oxalosis)は累積

生存率50%、50%4と非常に悪い。シュウ酸沈着のため、肝移植と同時に腎移植を考慮する必要があり、単一生体ドナーからの2臓器同時摘出が倫理的に困難であること、肝移植後腎移植までの透析管理が非常に難しいことによると思われる。高シュウ酸尿症1型は、診断がつき次第肝移植を考慮すべきである。



PH 1 の発症時期、重症度は AGT 酵素活性の程度により様々である。1 歳未満より初発症状(腎病変)を呈する重篤なタイプから 50 歳を超えて発症するタイプまでであるが、半数以上は 5 歳以前に発症する。また発症頻度には地域差があり、10 万から 100 万出生に対して 1 人の発症頻度である。

1) 腎病変

乳児期、多くは生後 6 か月以内、に腎石灰化症および腎機能障害を呈する症例が最も重篤なタイプ(infantile oxalosis)であり、全体の約 25%を占める。これらの症例は、尿路感染症、成長発達障害を呈し、早期の段階で ESRD へと進行する。ESRD へと進行する平均年齢は 3 歳であり、多くの症例が診断時には ESRD の状態を呈している。小児期に尿路結石症を生じ、尿路感染症等の関連症状を呈しながら徐々に腎機能障害が進行するものから、成人期となって尿路結石症を呈するものの腎機能障害まで至らないものまで存在する。約 13%の症例においては家族歴に伴うスクリーニング検査にて PH 1 の診断に至るものもある。総じて、約半数の症例が成人に達するまでに

ESRD へと進行するが、本邦における PH 1 症例の疫学的検討においては約 75%の症例が診断時において ESRD へと進行しているのが現状である。

2) Systemic oxalosis

糸球体濾過量 (glomerular filtration rate; GFR)が 30ml/min/1.73m²以下となると、全身の骨・網膜・心筋・皮膚などの軟部組織にシュウ酸カルシウム結晶として蓄積し障害を引き起こす。各臓器に引き起こしうる臨床症状は以下のとおりである。

① 骨・関節：

シュウ酸カルシウム結晶が骨幹端等に沈着し、骨痛などの症状の原因となり、容易に骨折するリスクとなる。関節においては、滑膜炎を引き起こし、関節痛・関節可動域の低下を招く。

② 網膜：

シュウ酸カルシウム結晶が網膜上皮に斑状に沈着し、失明する恐れがある。

③ 心筋：

シュウ酸カルシウム結晶の沈着により致命的な心伝道系障害を引き起こしうる。本症の透析患者の死因の半数を占める。

その他の臨床症状として、血管内皮にシュウ酸カルシウム結晶が沈着する結果、末梢循環障害より指趾壊死を引き起こす。また、血液透析用のシャント血管に沈着し使用が困難となる。また、甲状腺機能低下症、皮膚網状斑などを呈する。

3. 診断

幼小児期に上記のごとき臨床症状、特に繰り返す尿路結石症や腎石灰化症、を呈する場合には、PH を疑うことが肝要であろう。食餌性、あるいは腸疾患などの 2 次的なシュウ酸の過剰摂取に伴い起こりうる PH を除外診断した上で、PH 1 の診断を進める。尿中シュウ酸排

泄の増加は補助的診断となるが、ESRD をすでに呈している場合には、尿中シュウ酸排泄量は低値となりえるため血漿中シュウ酸値の増加の証明が必要である。原因欠損遺伝子である AGXT 遺伝子の変異の同定をもって確定診断に至る。常染色体劣性遺伝形式をとるため、家族内に PH 1 患者が存在する場合には遺伝子検査を行うべきであろう。また、肝組織中の AGT 酵素活性の低下あるいは欠損を証明する。また、GFR 等の腎機能検査にて障害の程度を把握し、systemic oxalosis を発症しうる程度の腎機能障害を呈している場合には、シュウ酸カルシウム結晶が沈着し障害を起こしうる各臓器の精査が必要となる。

肝移植治療を考慮する場合には、PH 1 以外のタイプを除外するために PH 1 の診断を遺伝子検査レベルにおいて確定しておく必要がある。

4. 治療法

シュウ酸カルシウム結晶沈着に伴う腎機能障害の進行を遅らせることが内科的治療の主眼となる。PH 1 に対する根本的治療は肝移植治療により、肝臓に存在する欠損あるいは低下した AGT 酵素活性を補填することにある。食事指導および薬物療法としては以下のとおりである。

① 水分摂取の励行：

水分摂取を励行すること (3L/day/1.73 m²以上、尿量としては 1.5L/day 以上を保持する。)により尿中シュウ酸濃度を希釈し、シュウ酸カルシウム結晶沈着の軽減を図る。また、乳児等の自立して経口摂取が不可能な症例においては、胃管チューブ等を留置して水分摂取を確保することが推奨される。

② シュウ酸を多く含んだ食物の摂取制限：

チョコレート、紅茶、なす、ホウレン草、ピーナッツなどのシュウ酸を多く含んだ食物の摂取を制限する。

③ クエン酸製剤・マグネシウム製剤：

クエン酸やマグネシウムはシュウ酸カルシウム結晶産生の抑制効果がある。

④ ビタミン B₆ 製剤 (ピリドキシン)

ピリドキシンはグリオキシル酸代謝における AGT 酵素の補酵素である。PH 1 症例の約 30%の症例においてビタミン B₆ 製剤投与の効果を確認する。

尿路結石症に対しては経尿道的あるいは経皮的結石破碎術等の治療を施行するが、外科的治療介入は、一般的に推奨されない。また、ESRD に進行すれば、血液透析あるいは腹膜透析の適応となる。

D. 考察

移植適応および移植方法

PH 1 に対する臓器移植適応は、発症年齢、臨床症状、特に併存する腎機能障害の進行度に応じて考慮する。肝移植治療は肝臓にのみ存在する欠損あるいは低下した AGT 酵素活性を補填することにより、PH 1 に対する根本的治療となりえるが、臨床症状が軽微な症例に対して pre-emptive に肝移植治療を行うことには慎重であるべきであり、一般的には systemic oxalosis を発症しうる程度の腎機能障害へと進行する前に臓器移植を考慮することが肝要である。PH 1 に対する腎移植のみの臓器移植治療は限定的であり、ビタミン B₆ 製剤投与効果を認める成人 ESRD 症例においてのみ考慮される。すでに ESRD へと進行している症例 (GFR が 30ml/min/1.73m² 以下) においては、肝移植および腎移植を同時性、あるいは異時性に施行する。異時性肝腎移植治療の場合には、肝移植を最初に行い、透析治療により体内シュウ酸負荷を軽減した上で腎移植を行う。臓器移植周術期の透析治療の有効性については議論の余地があるが、systemic oxalosis の状態となり尿量が十分に確保できない状態の場合には、移植腎をシュウ酸カルシウム結晶沈着に伴う尿細管障害を軽減する上で必要である。PH 1 に対する臓器移植適応として、欧州の PH 1 専門医で構成されたグループ (OxalEurope) が提唱するガイドラインが現時点で有用なも

のと言える。

Tx options	Simultaneous liver + kidney	Sequential liver - kidney	Isolated kidney	Isolated liver
HD strategy	Preoperative ± postoperative according to POx and GFR	Standard HD following liver Tx aiming at POx < 20µmol/L	Preoperative and peroperative	Sometimes peroperative
CKD Stage 3 (30 < GFR < 59)	No	No	No	Option in carefully selected patients
CKD Stage 4 (15 < GFR < 29)	Yes	Option	Option if B6 response but no evidence	No
CKD Stage 5 (GFR < 15)	Yes	Yes	Option if B6 response but no evidence	No
Infantile form (ESRD < 2 years)	Yes	Yes	No	No

CKD, chronic kidney disease; ESRD, end-stage renal disease; GFR, glomerular filtration rate; HD, hemodialysis; POx, plasma oxalate; Tx, transplantation

本疾患に対して臓器移植治療を施行する場合には、臓器提供者の問題は重要である。ESRD へと進行している PH 1 症例においては、同時に肝臓および腎臓を同一の脳死ドナーより提供を受けることが望ましい。米国においては、PH 1 の診断に至った症例で、かつ GFR が 6 週間以上 25 ml/min/1.73m² 以下である場合には、exceptional score として PELD score (12 歳未満) 41 点、あるいは MELD score (12 歳以上) 28 点にて肝腎同時移植待機患者として登録が可能であり、3 か月経過するごとに 10%加算が行われるため、より肝腎同時移植を施行しやすい状況にある。一方、本邦における脳死肝移植レシピエント登録基準では、透析療法開始後 2 年以上経過または systemic oxalosis (骨病変等) が存在する場合に

医学的緊急度 6 点(予後余命 3 ヶ月～6 か月)、透析療法開始後 2 年未満の場合に 3 点(予後余命 6 か月～1 年)、その他の状態は 1 点(予後余命 1 年以上)とされている。また、脳死肝腎同時移植として登録する場合には、脳死肝移植レシピエント待機順位に応じて同一脳死ドナーからの腎臓提供が自動的に分配されるシステムである。欧米と比較し、本邦における脳死下臓器提供数が絶対的に不足している状況下においては、同一脳死ドナーからの肝腎同時移植実施の実現性は低いと言わざるを得ない。PH 1 に対する臓器移植治療を考慮する上では生体ドナーからの臓器提供に依存せざるを得ない本邦の現状において、同一生体ドナーから肝臓・腎臓の二臓器を同時あるいは異時的に提供を強いることは身体的および精神的負担を考慮すると避けるべきであろう。本邦における PH 1 に対する臓器移植医療においては、ESRD に至るまでの確定診断に至った症例では pre-emptive に肝移植治療を行うことが重要であり、ESRD へと進行した症例においては、脳死肝腎同時移植実施がより可能となる脳死肝移植レシピエント登録基準の改正が必要であろう。

乳児期に発症し、重篤な臨床症状を呈する PH 1 (Infantile oxalosis) 症例に対する臓器移植治療は依然として挑戦的なものであろう。レシピエントの体格に見合った肝臓あるいは腎臓の臓器提供を受けることは、小児脳死ドナー数が非常に少ない状況においては困難である。肝移植においては脳死あるいは生体成人ドナーからレシピエントの体格に応じて分割した部分肝臓の提供を受けることになり、腎移植においてはレシピエント体重が増加した時点(目安として 10kg 以上)で実施可能となる。乳幼児期に肝腎異時移植を考慮する場合には、透析治療に関して周術期の一時的な血液透析は免れないが、肝移植後の長期的な透析治療管理においては、可能な限り腹膜透析を実施でき

るように工夫する必要がある。

E. 結論

International Primary Hyperoxaluria Registry より報告されている PH 1 に対する臓器移植成績では、1976 年から 2009 年度までに 58 症例に対して腎単独移植あるいは肝腎同時移植が施行され、移植腎予後は 1 年・3 年・5 年生存率として 82%、68%、49%であった。肝腎同時移植における移植腎予後は腎単独移植と比較し良好であり(3 年生存率; 95% : 56%)、かつ 2000 年以降の症例においてより良好であった(3 年生存率; 84% : 55%)。このことは、近年における手術手技、透析管理技術等の進歩だけではなく、PH 1 に対する早期診断および治療、脳死下臓器分配システムの改善などが臓器移植後成績向上に貢献しているであろう。欧州からの小児 PH 1 症例に対する臓器移植成績では、症例数が少ないながら、症例ごとに、pre-emptive に肝単独移植、肝腎異時移植、肝腎同時移植を選択し、生存率だけではなく、術後の長期的な成長発達においても良好な結果であったと報告している。

本邦における PH 1 に対する臓器移植成績に関しては、日本肝移植研究会におけるレジストリー報告において、2010 年度末までに計 14 例(18 歳未満: 9 例、18 歳以上 5 例)に対して生体肝移植術が施行され、移植後予後は 1 年・3 年・5 年患者生存率としてともに 50%と、他の代謝性疾患と比較し悪かった。18 歳未満小児症例においては、9 例中 4 例が死亡している。本邦においても過去に腎単独移植を選択された症例が存在するが、現時点では、上記のごとく限られた症例においてのみ施行しうる治療と考えられる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表
1. Living donor liver transplantation with hyper-reduced left lateral segment grafts: a single-center experience. Hiroyuki Kanazawa, Seisuke Sakamoto, Akinari Fukuda, Hajime Uchida, Ikumi Hamano, Takanobu Shigeta, Chiaki Karaki, Mureo Kasahara. *Transplantation* 2013;95(5):750-4
2. Recanalization of post-transplant late onset long segmental portal vein thrombosis with bidirectional transhepatic and transmesenteric approach. Nosaka S, Isobe Y, Kasahara M, Miyazaki O, Sakamoto S, Uchida H, Shigeta T, Masaki H. *Pediatr Transplant* 2013; 17(2):E71-5
3. Incidentally detected cholangiocarcinoma in an explanted liver with biliary atresia after Kasai operation. Fukuda A, Sakamoto S, Kanazawa H, Shigeta T, Karaki C, Hamano I, Uchida H, Kitagawa H, Okuse C, Miyazaki O, Nosaka S, Nakazawa A, Kasahara M. *Pediatr Transplant*. 2013;17(2):E62-66
4. Reducing the thickness of left lateral segment grafts in neonatal living donor liver transplantation. Mureo Kasahara, Seisuke Sakamoto, Takanobu Shigeta, Hajime Uchida, Ikumi Hamano, Hiroyuki Kanazawa, Megumi Kobayashi, Toshihiro Kitajima, Akinari Fukuda, Mohamed Rela. *Liver Transplantation* 2013;19(2):226-228
5. Pancreatoblastoma with portal vein involvement in a child: A case report H Tanaka, Y Kitano, H Takayasu, S Matuda, W Yamada, M Kasahara, Y Genma, C Kiyotani, T Mori, K Matsuoka, A Nakazawa, Y Fuchimoto, Y Kanamori. *Journal of Solid Tumors* 2013;3(2),44-49
6. Current status of hepatic glycogen storage disease in Japan: clinical manifestations, treatments and long-term outcomes. Jun Kido, Kimitoshi Nakamura, Shirou Matsumoto, Hiroshi Mitsubuchi, Toshihiro Ohura, Yosuke Shigematsu, Tohru Yorifuji, Mureo Kasahara, Reiko Horikawa. *Journal of Human Genetics* 2013 ; 58(5):285-92.
7. Living donor liver transplantation with alternative porto-left gastric vein anastomosis in patients with post-Kasai extrahepatic portal vein obstruction. Toshihiro Kitajima, Seisuke Sakamoto, Hajime Uchida, Ikumi Hamano, Megumi Kobayashi, Hiroyuki Kanazawa, Akinari Fukuda, Mureo Kasahara. *Pediatric Transplantation* 2013 ; 17(3):E100-3.
8. Long-term Outcomes of Pediatric Living Donor Liver Transplantation in Japan: An Analysis of More than 2,200 Cases Listed in the Registry of the Japanese Liver Transplantation Society. Mureo Kasahara, Koji Umeshita, Yukihiro Inomata, Shinji Uemoto. *Am J Transplant* 2013;13(7):1830-1839
9. Transgenic pig expressing the red fluorescent protein kusabira-orange as a novel tool for preclinical studies on hepatocyte transplantation. Shigeta T, Hsu HC, Enosawa S, Matsuno N, Kasahara M, Matsunari H, Umeyama K, Watanabe M, Nagashima H. *Transplant Proc.* 2013;45(5):1808-10.
10. A Feasible Surgical Approach for Treating Extensive Hepatoblastoma Using a Backup for Living Donor Liver Transplantation: Case Report. Hajime Uchida, Seisuke Sakamoto, Ikumi Hamano, Takanobu Shigeta, Hiroyuki Kanazawa, Chiaki Karaki, Akinari Fukuda, Shunsuke Nosaka, Atsuko Nakazawa, Mureo Kasahara. *Surgical Science* 2013;4:72-76

11. Impact of rewarming preservation by continuous machine perfusion: improved post-transplant recovery in pigs. Shigeta T, Matsuno N, Obara H, Kanazawa H, Tanaka H, Fukuda A, Sakamoto S, Kasahara M, Mizunuma H, Enosawa S. Transplant Proc. 2013;45(5):1684-9.

12. Impact of the current organ allocation system for deceased donor liver transplantation on the outcomes of pediatric recipients: a single center experience in Japan. Sakamoto S, Uchida H, Hamano I, Shigeta T, Sasaki K, Kanazawa H, Fukuda A, Kasahara M. Pediatr Surg Int. 2013;29:1109-1114

13. Hepatocyte transplantation using the living donor reduced-graft in a baby with ornithine transcarbamylase deficiency: a novel source for hepatocytes. Shin Enosawa , Reiko Horikawa, Akiko Yamamoto, Seisuke

Sakamoto, Takanobu Shigeta, Shunsuke Nosaka, Junichiro Fujimoto, Akito Tanoue, Kazuaki Nakamura, Akihiro Umezawa, Yoichi Matsubara, Akira Matsui, Mureo Kasahara. Liver Transplantation 2013 Nov 23. doi: 10.1002/lt.23800. [Epub ahead of print]

2.学会発表

H.知的所有権の取得状況（予定を含む）

- 1.特許取得
- 2.実用新案登録
- 3.その他

別紙 4

研究成果の刊行に関する一覧表レイアウト

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Hiroyuki Kanazawa, Seisuke Sakamoto, <u>Mureo Kasahara</u> , et al	Living donor liver transplantation with hyper-reduced left lateral segment grafts: a single-center experience.	Transplantation	95(5)	750-4	2013
Nosaka S, Isobe Y, <u>Kasahara M</u> , et al	Recanalization of post-transplant late onset long segmental portal vein thrombosis with bidirectional transhepatic and transmesenteric approach.	Pediatr Transplant	17(2)	E71-5	2013;
Fukuda A, Sakamoto S, Kanazawa H, <u>Kasahara M</u> , et al	Incidentally detected cholangiocarcinoma in an explanted liver with biliary atresia after Kasai operation.	Pediatr Transplant.	17(2)	E62-6 6	2013
<u>Mureo Kasahara</u> , Seisuke Sakamoto, et al	Reducing the thickness of left lateral segment grafts in neonatal living donor liver transplantation.	Liver Transplantation	19(2)	226-228	2013;
H Tanaka, Y Kitano, <u>M Kasahara</u> , et al	Pancreatoblastoma with portal vein involvement in a child: A case report.	Journal of Solid Tumors	3(2)	44-49	2013
<u>Jun Kido</u> , <u>Kimitoshi Nakamura</u> , <u>Mureo Kasahara</u> , et al	Current status of hepatic glycogen storage disease in Japan: clinical manifestations, treatments and long-term outcomes.	Journal of Human Genetics	58(5)	285-92	2013
<u>Toshihiro Kitajima</u> , <u>Seisuke Sakamoto</u> , <u>Akinari Fukuda</u> , <u>Mureo Kasahara</u> , et al	Living donor liver transplantation with alternative porto-left gastric vein anastomosis in patients with post-Kasai extrahepatic portal vein obstruction.	Pediatric Transplantation	17(3)	E100-3.	2013

<u>Mureo Kasahara</u> , Koji Umeshita, Yukihiro Inomata, Shinji Uemoto.	Long-term Outcomes of Pediatric Living Donor Liver Transplantation in Japan: An Analysis of More than 2,200 Cases Listed in the Registry of the Japanese Liver Transplantation Society.	Am J Transplant	13(7)	1830-1839	2013
Shigeta T, Hsu HC, Enosawa S, Matsuno N, <u>Kasahara M</u> , et al	Transgenic pig expressing the red fluorescent protein kusabira-orange as a novel tool for preclinical studies on hepatocyte transplantation.	Transplant Proc.	45(5)	1808-10.	2013
Hajime Uchida, Seisuke Sakamoto, <u>Mureo Kasahara</u> .	A Feasible Surgical Approach for Treating Extensive Hepatoblastoma Using a Backup for Living Donor Liver Transplantation: Case Report	Surgical Science	4	72-76	2013
Shigeta T, Matsuno N, Obara H, Kanazawa H, <u>Kasahara M</u> , et al	Impact of rewarming preservation by continuous machine perfusion: improved post-transplant recovery in pigs.	Transplant Proc.	45(5)	1684-9.	2013
Sakamoto S, Uchida H, Hamano I, Shigeta T, Sasaki K, Kanazawa H, Fukuda A, <u>Kasahara M</u> .	Impact of the current organ allocation system for deceased donor liver transplantation on the outcomes of pediatric recipients: a single center experience in Japan.	Pediatr Surg Int.	29	1109-1114	2013
Shin Enosawa , Reiko Horikawa, <u>Mureo Kasahara</u> . et al	Hepatocyte transplantation using the living donor reduced-graft in a baby with ornithine transcarbamylase deficiency: a novel source for hepatocytes.	Liver Transplantation		Nov 23. doi: 10.1002/lt.23800. [Epub ahead of print]	2013

副腎白質ジストロフィーに対する造血細胞移植ガイドライン

研究分担者 加藤 剛二¹⁾

研究協力者 矢部 普正²⁾、足立 壮一³⁾、大橋 十也⁴⁾、下澤 伸行⁵⁾、加我 牧子⁶⁾、辻 省次⁷⁾、
鈴木 康之⁸⁾

1) 名古屋第一赤十字病院小児医療センター血液腫瘍科 部長、2) 東海大学医学部再生医療科学 准教授、3) 京都大学人間健康科学 教授、4) 東京慈恵会医科大学小児科 教授、5) 岐阜大学生命科学総合研究支援センターゲノム研究分野 教授、6) 国立精神神経医療研究センター、7) 東京大学神経内科教授、8) 岐阜大学医学教育開発研究センター 教授

研究要旨

進行性の脱髄性疾患である副腎白質ジストロフィー（以下、ALD）は発症早期の造血細胞移植が唯一有効な治療法と知られている。難治性でかつ稀少性である本疾患の特殊性を考慮し、造血細胞移植の適応、方法および評価法を確立することは本疾患罹患患者の生活の質の向上に重要と考えられ、過去の臨床的データを基に本疾患に対する造血細胞移植ガイドラインを策定した。

A.研究目的

ALD は有効な薬物療法が存在せず発症早期の造血細胞移植が唯一有効な治療法と考えられている。これまで種々の方法で実施された本疾患に対する造血細胞移植に関してガイドラインを策定し、一定の治療およびその評価の方法を定めることは本疾患に対する治療成績向上のために必須と考えられる。

B.研究方法

これまでの国内での治療成績の解析および班会議等の研究成果を基に移植の適応、移植の方法（前処置、移植細胞）、およびその評価方法につき検討した。

本ガイドラインの作成にあたって用いた過去の治療成績は匿名にて移植施設より日本造血細胞移植学会に報告されたデータであり、かつその報告に関しても了解が得られているので倫理的な配慮がなされていると考えられる。

C.研究結果

1. 移植適応：家系に罹患者を有する未発症例においては定期的な頭部MRの撮影にて異常が認められた場合に速やかに実施する。発症例におい

ては頭部MRIのLoes scoreが12点以下とし、内包への進展例は適応としない。

2. 移植細胞源：HLA一致非保因者が最も望ましいが、家系内で得られない場合は非血縁者間骨髄ドナー、臍帯血が選択される。速やかに移植が必要な場合は臍帯血が望ましい。

3. 移植前処置：1. ブスルファン+サイクロフォスファミド、2. フルダラビン+メルファラン+低線量全身放射線照射の2法が推奨される。HLA不適合骨髄ドナーからの移植の場合は抗リンパ球グロブリンの投与が推奨される。またブスルファンは進行期症例においては神経症状の悪化がみられる場合があるのでその使用を控えることが望ましい。

4. 評価方法：移植後2年間は6カ月毎に頭部単純MRIを撮影するが移植前に造影効果の認められた症例においては造影効果の消失も確認する。また1年毎にIQおよび極長鎖脂肪酸の測定も行う。また臨床効果の方法としてALD-DRS (ALD disability rating scale)および班会議で作成したADLスコアを記載することが客観的評価に重要と考えられる。

D. 考察

本疾患の造血細胞移植に関するガイドライン作成はその移植適応、移植方法および評価方法に一定の基準を設けることが可能になるため今後の本疾患の治療成績向上に有意義と考えられる。今後本ガイドラインに基づいて実施された造血細胞移植につき解析を行い、その妥当性につき検討することが将来の治療成績向上のために必要と考えられる。

E. 結論

ALD の造血細胞移植ガイドラインはその治療方針および評価方法の指針となり、今後の治療成績向上の一助となることが期待される。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

(発表雑誌名巻号・頁・発行年なども記入)

1. 論文発表

Kato K, Yoshida N, Matsumoto K, Matsuyama T. Fludarabine, cytarabine, granulocyte colony-stimulating factor and melphalan (FALG with L-PAM) as a reduced toxicity conditioning regimen in children with acute leukemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2014 ;61:712-6

2. 学会発表

加藤剛二、矢部普正、加藤俊一、足立壮一、橋井佳子、河敬世、熱田由子、国内における副腎白質ジストロフィーに対する同種造血細胞移植成績、第35回日本造血細胞移植学会総会 2013年3月9日 金沢

H. 知的所有権の取得状況（予定を含む）

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

別紙4

研究成果の刊行に関する一覧表レイアウト

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Kato K, Yoshida N, Matsumoto K, Matsuyama T.	Fludarabine, cytarabine, granulocyte colony-stimulating factor and melphalan (FALG with L-PAM) as a reduced toxicity conditioning regimen in children with acute leukemia.	Pediatric Blood and Cancer	61	712-716	2014

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患克服研究事業）
先天代謝異常症に対する移植療法の確立とガイドラインの作成に関する研究
総合研究報告書

Hunter 病モデルマウスに対するレンチウイルスを使用した *ex vivo* gene therapy
(先天代謝異常症に対する遺伝子治療の研究)

研究分担者 小林 博司¹⁾ 准教授

研究協力者 大橋 十也¹⁾, 若林 太一²⁾

1) 東京慈恵会医科大学総合医科学研究センター遺伝子治療研究部

2) 東京慈恵会医科大学小児科学講座

研究要旨

1990年代後半より遺伝性疾患の遺伝子治療臨床研究が徐々に開始され、重症複合型免疫不全を中心に成果が出つつあるが、先天代謝異常でも副腎白質ジストロフィー、異染性白質ジストロフィーなどで臨床治験が開始されている。今回我々はムコ多糖症の中で日本人を含む東アジア人種に多いとされるⅡ型(Hunter病)のモデルマウスに対してレンチウイルスベクターシステムを用いて血液幹細胞に導入し、欠損酵素の発現、蓄積物質(グリコサミノグリカン)の減少が脳を含む重要臓器で確認され、更に行動評価の改善が見られている。今後同疾患の根本治療法の選択肢の一つとなることが期待される。

A.研究目的

ムコ多糖症では欧米ではⅠ型が多いのに対し、東アジア圏ではⅡ型が多数を占める。本研究班でもムコ多糖症Ⅱ型に対する骨髄移植の有効性の確認が重要なテーマの一つとなっているが、Graft Versus Host Disease (GVHD)の危険性やドナーが見つからない場合もあり、自己骨髄にレンチウイルスにより遺伝子導入し体内へ戻す *ex vivo* gene therapy が新たな治療法の選択肢の一つとなる可能性について検討した。

B.研究方法

今回はムコ多糖症Ⅱ型モデルマウスに対して血液幹細胞をビーズ法により分離し、欠損酵素ⅠDS発現遺伝子を組込んだ精製レンチウイルスベクターを至適濃度で感染させ、放射線照射したモデルマウスに移植する(詳細は分担研究報告書参照)

一般的にはこの他に

- 組換えウイルスベクターの新生児マウスへの静脈注射による全身投与
- 組換えウイルスベクターの新生児または若年成体マウスの中枢系への直接投与(髄腔内

投与)

といった投与ルートの検討が行われ、特にアデノウイルス随伴ウイルス(AAV)ベクターを用いた研究ではこの二つの方法をとることが多い。

(倫理面への配慮)

東京慈恵会医科大学動物実験委員会の承認を得て、実験動物の苦痛を軽減すべく手続きを踏んで施行している。

C.研究結果

移植後6か月で解析し、欠損酵素の発現、蓄積物質(グリコサミノグリカン)の減少が脳を含む重要臓器で確認され、更に行動評価の改善が見られている。(詳細は分担研究報告書参照)

D.考察

ムコ多糖症Ⅱ型は中枢神経系だけでなく全身臓器に渡り影響の出る疾患のため、全身投与が必要となる。現在選択しうる投与方法として今回の *ex vivo* が選ばれた。このルートは本研究班の主要テーマである先天代謝異常症への骨髄移植とも深く関連しており、現在ウイルスベクターを用いた遺伝子治療の最も現実的な選択肢の一つと考えられる。従来我々は新生児マウスへのレンチ