

先天代謝異常症臨床情報バンク: 尿素サイクル異常症と有機酸血症における患者登録 研究分担者 熊本大学大学院生命科学研究部小児科学分野 教授 遠藤文夫

研究要旨

希少難病においては、その発症頻度、母集団が少ないことから十分な情報の収集が困難であり、そのため疾患の全体像の把握、治療薬の開発、治療効果の判定、ガイドラインの作成等に利用できる情報が十分得られないという状況が続いてきた。このような状況を鑑み、本研究事業では、日本先天代謝異常学会ならびに患者家族会が相互協力関係を構築し、患者登録事業「先天代謝異常症臨床情報バンク(MC-Bank)」の構築を行う。登録の事務処理・データ管理は、国立成育医療センター内の事務局が担う。本分担研究では、先天代謝異常症の中で、尿素サイクル異常症ならびに有機酸血症の登録シートを作成し、患者データの登録と集計を実施した。

研究協力者

三淵 浩（熊本大学医学部附属病院新生児医学寄付講座 特任教授）

中村 公俊（熊本大学医学部附属病院小児科学分野 講師）

松本 志郎（熊本大学医学部附属病院総合周産期母子医療センター 助教）

A. 研究目的

先天代謝異常症は希少難病であり、その症例数が限定される。患者数の多い疾患と異なり、診断基準やガイドラインの根拠となるエビデンスを得ることが困難な疾患群である。この少ない症例数と診断の難しさからまとまった情報を得ることは困難な状況が長く続いてきた。このような情報不足は、診断、治療法の開発の遅れの原因となっており、このような状況は日本だけではなく、欧米においても同様であり、正確な治療効果判定およびガイドライン作成の基礎となる情報の不足のため、患者登録制度の確立は差し迫った課題とされてきた。本研究事業では、日本先天代謝異常学会ならびに患者家族会が相互協力関係を構築し、患者登録事業「先天代謝異常症臨床情報バンク(MC-Bank)」の構築を行う。登録の事務処理・データ管理は、国立成育医療センター内の事務局が担う。本分担研究では、先天代謝異常症の中で、尿素サイクル異常症ならびに有機酸血症の登録シートを作成し、患者データの登録と集計を実施した。

B. 研究方法

(1) 疾患登録シートの作成

本分担研究班の課題である尿素サイクル異常症および有機酸血症の疾患登録シートは、分担研究者である遠藤、三淵、中村、松本が素案を作成し、患者会（全国尿素サイクル異常症患者と家族の会：代表 朝美様、ひだまりたんぼぼ PA-MMA の会：代表 柏木様）と協力して作成した。さらに作成されたシートについては、複数回の研究会議で議論を重ね、医学的・統計的に信頼性の高いデータがえられるように修正を行った。

(2) 疾患登録シートの配布と回収

完成した疾患登録シートは、「全国尿素サイクル異常症患者と家族の会」、「ひだまりたんぼぼ PA-MMA の会」から各患者（患者会会員）に郵送または直接配布した。疾患登録シートの回収は患者から事務局（国立成育医療センター内事務局）に郵送で行った。

（倫理面への配慮）

患者情報の登録・治療効果判定についての臨床研究については、臨床研究に関する倫理指針および疫学研究調査に関する倫理指針に準拠し、熊本大学倫理委員会の承認（倫理 630 号）を得ている。また、各患者家族もし

くは本人より倫理委員会の許可を得た同意書を用いて同意を得たうえで情報の収集と解析を行っている。

C. 研究結果

(1) 疾患登録シートの作成と修正

登録シート完成までの第1回目から第4回目までの研究班会議の中で、以下のように決定した。すなわち、疾患登録シートの内容は、大きく共通項目と疾患別項目の2つに分けられる。共通項目は、医療上必要な情報だけでなく、患者・家族の日常生活上の問題が明らかになるような質問項目を設定した。疾患別項目は、疾患の病態、臨床症状、治療法などの個々の疾患の特性を考慮し質問項目を設定した。すべての項目で患者家族会からの要望を盛り込んだ。

- ◆ 共通項目：患者氏名、生年月日、病名、かりつけ病院、主治医名などの患者情報、生活状況、連絡先
- ◆ 疾患別項目：病歴、発作時および安定期の治療、肝臓移植の有無とその希望の有無、治療効果の感想、心理的不安要因

① 尿素サイクル異常症登録シートの作成と修正

尿素サイクル異常症登録シートの作成は、患者会（全国尿素サイクル異常症患者と家族の会）の全面的な協力のもと行われた。分担研究者（遠藤）と共同研究者（三淵、中村、松本）がひな形（原版）を作成し、複数回行われた研究班会議の協議の結果、患者家族会の意見を積極的に取り入れ、質問項目を変更するなどの調整を行った。特に、比較的症状が安定している患者に対する肝臓移植の必要性が明らかにできること、慢性期の症状・発作期の症状等を明らかにできるように配慮した。

② 有機酸血症登録シートの作成と修正

有機酸血症登録シートの作成は、「ひだまりたんぽぽ PA-MMAの会」の全面的な協力のもと行われた。分担研究者（遠藤）と共同研究者（三淵、中村、松本）がひな形（原版）を作成し、複数回行われた研究班会議の協議の結果、患者家族会の意見を積極的に取り入れ、質問項目を変更するなどの調整を行った。

【別紙 4】「尿素サイクル異常症登録シート」

「有機酸血症登録シート」

(2) 登録データの集計

有機酸血症は脂肪酸代謝異常との間の登録シートデータとの混合が認められたため、以下には尿素サイクル異常症の結果のみ示す。

【表 1】登録シートの配布数と回収数

疾患名	配布数	回収数	回収率
尿素サイクル異常症	47	44	94%

登録シートの回収率は 94%であった。以下、無効回答を除外して記載する。

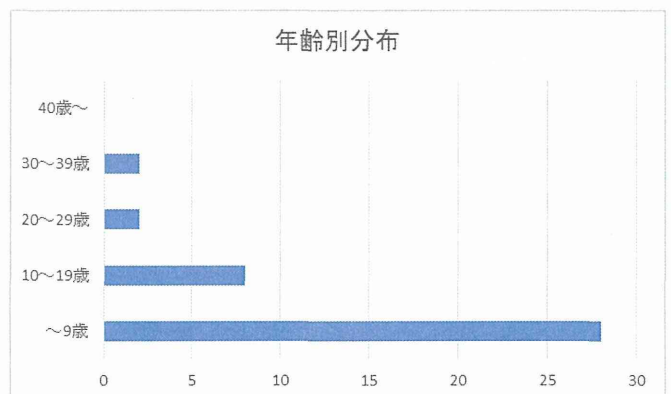
【表 2】男女比と平均年齢

	男	女	合計
人数 (%)	18人 (43.9%)	23人 (56.1%)	41人
平均年齢	10.4	9.8	10.1

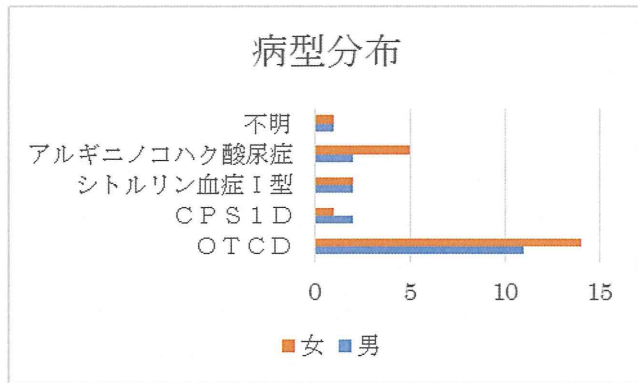
【表 3】病型

病型	男	女	合計
OTCD	11	14	25
CPS1D	2	1	3
シトルリン血症I型	2	2	4
アルギニノコハク酸尿症	2	5	7
不明	1	1	2
人数 (%)	18 (43.9%)	23 (56.1%)	41

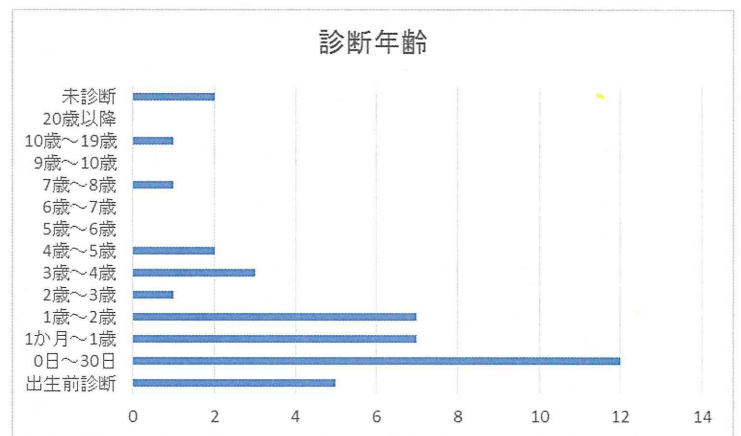
【図 1】年齢分布



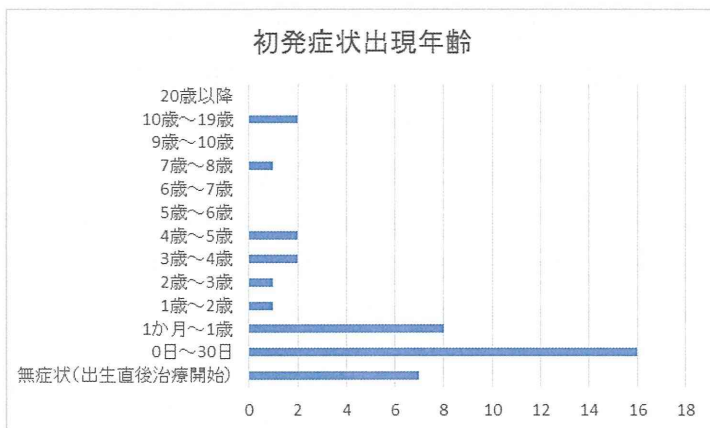
【図 2】病型分布



【図 4】診断時年齢

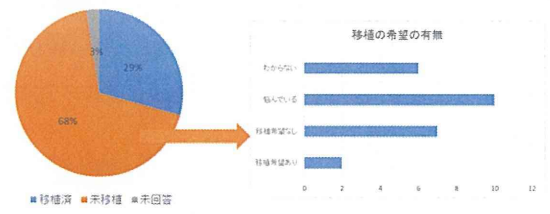


【図 3】初発症状出現年齢

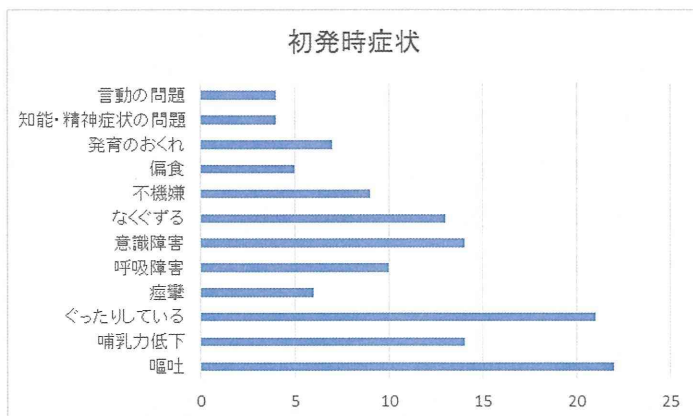


遺伝子診断率 15例/41例

【図 5】肝臓移植の有無

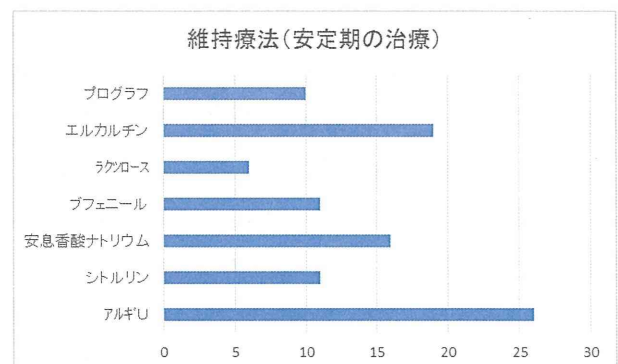


【図 3】初発時の症状



【図 6】維持療法(安定期治療)

投与内服ではアルギニンが最も汎用されていた。アルギニンが投与されていない患者では、シトルリンあるいは安息香酸ナトリウムが使用されていた。移植後には全例において尿素サイクル異常症に対する治療は中止できていた。



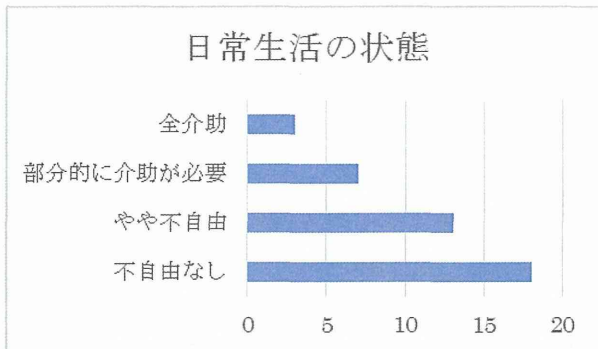
【表 4】急性発作時の治療選択

急性発作時の治療としては、ブドウ糖の点滴とアルギニンの点滴が実施されていた（1名は無効回答のため除外した）。40例中、安息香酸ナトリウムの点滴を実施されたのは26例であった。透析は12例で実施されていた。

内服の増量	2
アルギニン点滴	40
安息香酸点滴	26
透析	12

【図 7】日常生活のレベル

日常生活の調査では、41例中18例がすべてにおいて不自由なく生活できると回答されていた。やや不自由と答えた患者の理由としては、発作時の不安や内服の量の多さなどのQOLが理由とされているものが多く認められた。重度の後遺症もしくは不安な点としては、①成人期以降の公的補助、②相談相手の不足、③痙攣、④肝臓移植、⑤成長発育障害、⑥日常生活についての不安、が述べられていた。



D. 考察

尿素サイクル異常症についての登録データを分析した。回答数は44例で回答率は94%であり、家族の関心の高さが反映されていた。男女比はほぼ4:6で女兒が多かった。病型はOTCDが26例ともっとも多く、次いでアルギニノコハク酸尿症が続いており、2010年に我が実施した全国調査とも一致していた。年齢分布は有効回答41例中27例が9歳未満であり、早期診断および治療技術（透析）を反映したものであろう。発症時期は、8割が1未満の発症であった。初発時の症状は、嘔吐、哺乳力低下、不機嫌など教科書的な主訴が認められたが、低体温ある

いは周期性嘔吐などの症状と紛らわしい例も認められており、症状の鑑別疾患に加えるべき症状と考えられる。診断は発症時期に一致して1歳未満が多かったが、これは診断技術の向上が反映されたと考えられるが、遺伝子診断は41例中15例であり、化学診断が確定診断として利用されていることを示唆した。肝臓移植は、有効回答40例中12例に実施されていた。肝移植例では全例で尿素サイクル異常症に対する食事制限は解除されており、内服も中止されていた。一方で、肝臓移植後の合併症（イレウス、ステロイドによる骨病変）などの悩みも散見された。非移植群では、肝臓移植治療に対して、移植希望があるのは2名のみであり、7名は希望がなく、残りはよくわからない（2名）あるいは悩んでいる（10名）と答えた。尿素サイクル異常症にたいする肝臓移植治療は根治治療として受け入れられているが、個々の症例にたいする移植のガイドライン等の整備の必要性を示した結果と考えられた。維持療法としては投与内服ではアルギニンが最も汎用されていた。アルギニンが投与されていない患者では、シトルリンあるいは安息香酸ナトリウムが使用されていた。移植後には全例において尿素サイクル異常症に対する治療は中止できていた。日常生活の調査では、41例中18例がすべてにおいて不自由なく生活できると回答されていた。やや不自由と答えた患者の理由としては、発作時の不安や内服の量の多さなどのQOLが理由とされているものが多く認められた。重度の後遺症もしくは不安な点としては、①成人期以降の公的補助、②相談相手の不足、③痙攣、④肝臓移植、⑤成長発育障害、⑥日常生活についての不安、が述べられていた。自由記載の項目では、特に成人期の公的補助等の問題は家族に不安を与えていることが示された。

E. 結論

先天代謝異常症臨床情報バンク（MC-Bank）のシステムを構築し、患者家族会を中心とした疾患登録シートを作成した。尿素サイクル異常症と有機酸代謝異常症の登録シートが完成した。H25年11月から登録シートを患者に配布し、現在も順調に回収を進めている。患者家族自らの登録によりMC-Bankに集められた患者臨床情報は、近い将来患者家族に役に立つ研究等に活用される。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Akiko Yamamoto, Kimitoshi Nakamura, Shirou Matsumoto, Masanori Iwai, Yosuke Shigematsu, Go Tajima, Miyuki Tsumura, Satoshi Okada, Hiroshi Mitsubuchi¹ and Fumio Endo. VLCAD deficiency in a patient who recovered from ventricular fibrillation, but died suddenly of a respiratory syncytial virus infection. *Pediatrics International* Vol.55, Issue6 2013.
- 2) 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.* 2013 May;58(5):285-92.

2. 学会発表

- 1) Shirou Matsumoto, Takumi Era, Kimitoshi Nakamura, Hiroshi Mitsubuchi, Fumio Endo. In vitro modeling of methylmalonic acidemia (MMA) using patient specific induced pluripotent stem cells. The 3rd ACIMD and the 55th Annual Meeting of JSIMD, Nov. 29. 2013.
- 2) Ken Momosaki, Shirou Matsumoto, Kimitoshi Nakamura, Hiroshi Mitsubuchi, Toshika Okumiya, Fumio Endo. Newborn screening for Pompe disease in an Japanese region. The 3rd ACIMD and the 55th Annual Meeting of JSIMD, Nov. 28. 2013.
- 3) Rieko Sakamoto, Shiro Matsumoto, Hiroshi Mitsubuchi, Fumio Endo. Improvement of development, growth and QOL of the patients of methylmalonic acidemia after liver transplantation. The 3rd ACIMD and the 55th Annual Meeting of JSIMD, Nov. 28. 2013.

G. 知的所有権の取得状況(予定を含む)

1. 特許取得

特になし

2. 実用新案登録

特になし

3. その他

特になし

先天代謝異常症臨床情報バンク:クラッベ病、異染性白質ジストロフィー、 ニーマンピック病 C 型、Glut-I 欠損症における患者登録

研究分担者 酒井規夫 大阪大学大学院医学系研究科 小児科学 准教授

研究要旨

本研究事業の目的は、日本先天代謝異常学会と相互協力関係にある患者家族会のネットワークが主体となり登録事業を行う『先天代謝異常症臨床情報バンク(MC-Bank)』を構築し、新規治療薬および早期診断法の開発等の研究に役立てることである。本研究では、MC-Bank の構築とその運用を目指し、クラッベ病、異染性白質ジストロフィー、ニーマンピック病 C 型、Glut-I 欠損症の登録シートを作成し、患者データの登録と集計を行った

研究協力者

成田 綾（鳥取大学医学部付属病院 脳神経小児科 助教）

下野 九理子（大阪大学連合小児発達学研究所 医師）

A. 研究目的

『先天代謝異常症臨床情報バンク(MC-Bank)』は、患者家族会が主体となり登録を行う自己登録システム(Self-Registration)である。患者や家族みずから登録を行うことで、従来の医師主導の登録事業と比べ、多数の登録が期待できる。また、MC-Bankで用いる疾患登録シートを専門医と患者家族会が協力し作成することにより、患者が本当に求めているニーズがより鮮明になり、患者家族に必要とされる研究の方向性が明確になると思われる。

本研究では、MC-Bank の構築とその運用を目的にクラッベ病、異染性白質ジストロフィー、ニーマンピック病 C 型、Glut-I 欠損症の登録シートを作成し、実際に患者登録を行った。

B. 研究方法

(1) 疾患登録シートの作成

疾患登録シートは、専門医(本研究事業の分担研究者及び研究協力者)と患者家族会が共同で作成した。複数回の研究班会議で議論を重ね、医学的、統計学的に信頼性の高いデータが得られるよう修正を行った。

(2) 疾患登録シートの配布と回収

完成した疾患登録シートは、「クラッベ病患者とその家族の会」、「ロイコジストロフィー患者の会」、「ニーマンピック病C型患者家族の会」、「Glut1異常症患者会」から各患者(患者会会員)に郵送または直接配布した。疾患登録シートの回収は患者から事務局に郵送で行った。

(倫理面への配慮)

本研究は、臨床研究に関する倫理指針および疫学研究に関する倫理指針に準拠し、(独)国立成育医療研究センターの倫理委員会の審査を経て、承認を得てから開始した。

C. 研究結果

(1) 疾患登録シートの作成と修正

疾患登録シートの内容は、大きく共通項目と疾患別項目の2つに分けられる。共通項目は、医療上必要な情報だけでなく、患者・家族の日常生活上の問題が明らかになるような質問項目を設定した。疾患別項目は、疾患の病態、臨床症状、治療法などの個々の疾患の特性を考慮し質問項目を設定した。

- 共通項目:患者氏名、生年月日、病名、かりつけ病院、主治医名などの患者情報、生活状況、連絡先

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)）
分担研究報告書

● 疾患別項目：病歴、過去と現在の治療状況

① クラッベ病／異染性白質ジストロフィーの共通登録シート

クラッベ病、異染性白質ジストロフィーの共通登録シートの作成は、「クラッベ病患者とその家族の会」、「ロイコジストロフィー患者の会」の全面的な協力のもと行われた。分担研究者(酒井)がひな形(原版)を作成し、複数回行われた研究班会議の協議の結果、患者家族会の意見を積極的に取り入れ、質問項目を変更するなどの調整を行った。

② ニーマンピック病C型登録シートの作成と修正

ニーマンピック病C型登録シートの作成は、「ニーマンピック病C型患者家族の会」の全面的な協力のもと行われた。研究協力者(成田)がひな形(原版)を作成し、その後、複数回行われた研究班会議で患者家族会の意見も積極的に取り入れ、数回の調整を行い作成した。

③ Glut-I欠損症登録シートの作成と修正

Glut-I欠損症登録シートの作成は、「Glut1異常症患者会」の全面的な協力のもと行われた。研究協力者(下野)がひな形(原版)を作成し、その後、複数回行われた研究班会議で患者家族会の意見も積極的に取り入れ、数回の調整を行い作成した。

【別紙4】「クラッベ病／異染性白質ジストロフィーの共通登録シート」

「ニーマンピック病C型登録シート」

「Glut-I欠損症登録シート」

(2) 登録データの集計

① クラッベ病／異染性白質ジストロフィー

クラッベ病は、現時点でシートの配布、回収がされていない。異染性白質ジストロフィーは、資料配布が14通で回収6通。主たる情報は下記の通りである。
初発年齢：1歳が5名、5歳が1名
診断時年齢：2歳3名、3歳、4歳、5歳が各1名
臨床病型：後期乳児型5名、幼児型1名

初発症状：後期乳児型は全員歩行異常、幼児型の人は歩行障害

症状の頻度：鼻注；3/6、胃瘻；3/6、気切；2/6、人工呼吸器；1/6、ボトックス療法；1/6

② ニーマンピック病C型

配布資料が9通で回収7通。主たる情報は下記の通りである。

初発年齢：0歳が3名、2歳が2名、10歳、12歳が1名ずつ

診断時年齢：0歳2名、2歳、4歳、12歳、16歳、26歳が各1名

臨床病型：新生児型2名、早期乳児型2名、若年型1名

初発症状：新生児型は新生児肝炎、黄疸が初発であり、早期乳児型は失調、退行、若年型は学習障害、退行が初発であった。

治療：ブレイザベス治療を5/7が受けており、シクロデキストリンを1/7が受けていた。気切に至っている人が2/7であった。

症状の頻度：神経症状を歩行／手の動き／言葉／飲み込み／目の動き／けいれんの6項目を重症度によって0-5まででスコア化した。全体では0.8-3.8の範囲であり、平均で2.5であった。また新生児型は2.4、早期乳児型は3.8、若年型は1.4であった。新生児型は発症早期にブレイザベスを開始し、まだ症状が安定している人が1名おり、スコアが低くなったと思われる。

③ Glut-I欠損症

配布資料が31通で回収17通。主たる情報は下記の通りである。

初発年齢：0歳が12/17名、1歳が3/17名、2歳が2/17人、2歳が1/17人であった。

診断時年齢：0歳か29歳までばらつき大きく、平均で6.2であった。

初発症状はけいれんもしくは退行であった。

治療はアトキンス療法が10/17人、ケトン食が6/17人で2名が発症時に炭水化物摂取で低血糖を改善していた。

遺伝子検査を受けている人が 15/17 人と多かった。
症状悪化の契機をまとめると、空腹が 17/17 で最も多く、睡眠不足が 14/17、運動が 11/17、気温変化が 9/17、入浴 6/17、食事 6/17、発熱 4/17となった。

D. 考察

今回のアンケートはまだ不十分な回収率であるが、それでも多くの情報が寄せられており、日本における疾患の平均的な情報の把握に役立つと思われた。

患者会ごとに、家族が抱えている問題点や今の医療、福祉制度に求める声もあげられており、こういう意見を有機的にまとめて提示してゆくことも重要と考えられた。

E. 結論

今後もこのアンケートは継続して、より広い患者の実像把握に勤めるべきと考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Hara M, Inokuchi T, Taniwaki T, Otomo T, Sakai N, Matsuishi T, Yoshino M., An adult patient with mucopolidosis III alpha/beta presenting with parkinsonism., *Brain Dev.* 35(5):462-5, 2013
- 2) Tokushige SI, Sonoo T, Maekawa R, Shirota Y, Hanajima R, Terao Y, Matsumoto H, Hossain MA, Sakai N, Shii Y., Isolated pyramidal tract impairment in the central nervous system of adult-onset Krabbe disease with novel mutations in the GALC gene., *Brain Dev.* 35(6):579-81, 2013
- 3) Chang B, Gorbea C, Lezin G, Li L, Shan L, Sakai N, Kogaki S, Otomo T, Okinaga T, Hamaoka A, Yu X, Hata Y, Nishida N, Yost HJ, Bowles NE, Brunelli L, Ichida F., 14-3-3e Gene variants in a Japanese patient with left ventricular noncompaction and hypoplasia of the corpus callosum., *Gene.* 515(1):173-80, 2013

- 4) Kardas F, Uzak AS, Hossain A, Sakai N, Canpolat M, Yikilmaz A., A novel homozygous GALC mutation: Very early onset and rapidly progressive Krabbe disease., *Gene.* 517(1):125-7, 2013
 - 5) Eto K, Sakai N, Shimada S, Shioda M, Ishigaki K, Hamada Y, Shinpo M, Azuma J, Tominaga K, Shimojima K, Ozono K, Osawa M, Yamamoto T., Microdeletions of 3p21.31 characterized by developmental delay, distinctive features, elevated serum creatine kinase levels, and white matter involvement., *Am J Med Genet A.* 2013 Dec;161(12):3049-56.
 - 6) Hossain MA, Otomo T, Saito S, Ohno K, Sakuraba H, Hamada Y, Ozono K, Sakai N., Late-onset Krabbe disease is predominant in Japan and its mutant precursor protein undergoes more effective processing than the infantile-onset form., *Gene.* 2013 Nov 16. doi:pii: S0378-1119(13)01515-1. 10.1016/j.gene.2013.11.003.
- ##### 2. 学会発表
- 1) 酒井規夫、神経遺伝病治療戦略セミナー、ニーマン・ピック病 C 型の診断と治療、第55回日本小児神経学会学術集会、2013.5
 - 2) Norio Sakai, Potential effects and obstacles for NBS of metabolic leukodystrophy, including adrenoleukodystrophy, Krabbe and metachromatic leukodystrophy, Asian Congress for Lysosomal Storage Disease Screening, 2013.5
 - 3) 新寶 理子、青天目 信、近藤 秀仁、Mohammad Arif Hossain、濱田 悠介、酒井 規夫、大藪 恵一、当科で診断した GM2 ガングリオシドーシス症例の検討、第9回近畿先天代謝異常研究会、2013.6
 - 4) Mohammad Arif Hossain, Michiko Shinpo, Keiichi Ozono, Norio Sakai, Molecular and biochemical diagnosis for three Japanese patients of galactosialidosis, 第9回近畿先天代謝異常研究会、2013.6

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)）
分担研究報告書

- 5) 佐藤友紀、金川武司、酒井規夫、望月秀樹、大阪大学医学部附属病院における羊水染色体検査の現状報告、第37回日本遺伝カウンセリング学会、2013.6
- 6) 酒井規夫、ファブリー病の診療；今患者がもつめるもの、神奈川酵素補充療法研究会、2013.7
- 7) 酒井規夫、ムコ多糖症と遺伝カウンセリング、第1回ムコ多糖症フォーラム、2013.7
- 8) Hossain MA¹, Higaki K², Nanba E², Suzuki Y³, Ozono K¹, Sakai N, CHAPERONE THERAPY FOR KRABBE DISEASE; JAPANESE LATE-ONSET MUTATIONS CAN BE TREATED EFFECTIVELY BY NOEV, ICIEM2013.9
- 9) Hidehito Kondo¹, Michiko Shinpo¹, Mohammad Arif Hossain¹, Yusuke Hamada¹, Norio Sakai¹, Yoshihiro Asano², Takeshi Masaki², Tadayasu Togawa³, Keichi Ozono, A case report of Fabry disease with chronic heart failure treated with amiodarone, ACIMD2013.11
- 10) Mohammad Arif Hossain¹, Katsumi Higaki², Eiji Nanba², Yoshiyuki Suzuki³, Keiichi Ozono¹, Norio Sakai¹, NOEV treatment option for Japanese Krabbe disease, ACIMD2013.11
- 11) Mohammad Arif Hossain¹, Michiko Shinpo¹, Katsumi Higaki², Eiji Nanba², Yoshiyuki Suzuki³, Keiichi Ozono¹, Norio Sakai¹, NOEV can stabilize β -galactosidase in galactosialidosis patients' skin fibroblasts effectively and cause normalization of its activity, ACIMD2013.11
- 12) Michiko Shinpo, Sayaka Nakano, Yusuke Hamada, Kouji Tominaga, Shin Nabatame, Takeshi Okinaga, Yoshiko Hashii, Norio Sakai, Keichi Ozono, Outcomes of hematopoietic stem cell transplantation for three patients with metachromatic leukodystrophy, ACIMD2013.11
- 13) Yusuke Hamada¹, Hidehito Kondo¹, Michiko Shinpo¹, Yoshiro Wada², Norio Sakai¹, Yutaka Sumida², Kiichi Ozono¹, Different clinical course of propionic acidemia in two siblings, ACIMD2013.11
- 14) Motohiro Akagi^{1, 2}, Mohammad Arif Hossain¹, Keiichi Ozono¹, Norio Sakai¹, Yoshinori Okumura³, Clinicogenetical features of a Japanese patient with static encephalopathy of childhood with neurodegeneration in adulthood (SENDA), ACIMD2013.11
- 15) N. Sakai¹, X.F. Gu², H. Ida³ on behalf of the EDGE investigators, O. Kawaguchi⁴, Y. Xue⁵, A phase 3 study evaluating once versus twice daily dosing of eliglustat in patients with Gaucher disease type 1 (GD1): Interim results from the lead in period, ACIMD2013.11
- 16) Akemi Tanaka¹, Takashi Hamazaki¹, Motomichi Kosuga², Torayuki Okuyama², Yasuyuki Suzuki³, Norio Sakai⁴, Tomo Sawada¹, Hiromasa Yabe⁵, Mika Ishige⁶, Hideo Mugishima⁶, Shunichi Kato⁵, Efficacy of hematopoietic stem cell transplantation versus enzyme replacement therapy on intelligence in the patients with Mucopolysaccharidosis type II, ACIMD2013.11

G. 知的財産権の出願・登録状況

(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

ウイルソン病の研究

研究分担者 清水教一 東邦大学医療センター大橋病院小児科 准教授

研究要旨

先天性銅代謝異常症の代表的疾患であるウイルソン病症例の包括的医療情報を得て、本疾患の診断および治療・管理に役立てることを目的として、先天性代謝異常症臨床情報バンク（MC-Bank）を通じて本症の患者登録を行った。本症の登録シートを作成し、患者データの登録と集計を行った。

共同研究者

三寫 典子（東邦大学医療センター大橋病院小児科）

小川 絢子（東邦大学医療センター大橋病院小児科）

小西 弘恵（東邦大学医療センター大橋病院小児科）

A. 研究目的

ウイルソン病は、常染色体劣性遺伝形式をとる遺伝性銅代謝異常症の代表的疾患である。肝臓をはじめ、中枢神経、角膜、腎臓などに銅の過剰な蓄積が生じ、種々の臓器障害をきたす。無治療にて放置されれば、その予後は極めて不良である。しかし、本症は治療可能な数少ない遺伝病の一つである。銅キレート薬、亜鉛薬ならびに低銅食による治療法が確立されており、早期から適切な治療が行われれば、十分な社会復帰、あるいは発症の予防が可能である。

本研究にて筆者らは、ウイルソン病症例の本邦における実態、長期的・社会的予後および QOL など包括的医療情報を得て本疾患の診断および治療・管理に役立てることを目的として、先天性代謝異常症臨床情報バンク（MC-Bank）を通じて本症の患者登録を行い、患者データの登録と集計を行った。

B. 研究方法

1) 登録シートの作成

筆者らが、1990～1994 年ならびに 2005～2009 年に行ったウイルソン病全国調査の成績をもとに、症例登録の方法について検討を行った。調査対象、ならびに調査項目の検討を行い、患者登録シートの作成を行った。

調査項目は、以下の通りである。

①患者氏名、生年月日、性別。② 病型。③ かかりつけ医ならびに病院。④ 発症年齢。⑤ 診断時年齢。⑥ 初発症状（検査値の異常を含めて）。⑦ 現在の症状ならびに検査値異常。⑧ 治療薬の内容。⑩ 治療薬変更の有無。⑪ 治療薬変更があった場合は、変更の内容・時期・理由。⑫ 就学の状況。⑬ 就労の状況。⑭ 結婚の有無ならびに子供の有無。⑮ 日常生活の状況（ADL の自立状態）。⑯ 障害者手帳の有無。⑰ 介護認定の有無。⑱ 現在の問題点（自由記載を含む）。

以上の 19 項目とした。

【別紙 4】ウイルソン病登録シート

2) 登録シートの発送と回収

疾患登録シートは、ウイルソン病の患者ならびに家族の会である「ウイルソン病友の会」の事務局から会員へ郵送した。登録シートの回収は、各会員から BC-Bank 事務局への郵送で行った。

（倫理面への配慮）

本研究は、臨床研究に関する倫理指針および疫学研究に関する倫理指針に準拠し、（独）国立成育医療研究センターの倫理委員会の審査を経て、承認を得てから開始した。また、調査項目・内容に関しては、「ウイルソン病友の会」の代表者の協力と同意を得て、検討・作成した。

C. 研究結果

1) 登録シートの配布と回収

2014年1月10日までに294の登録シートが配布され、123が回収された。回収率は41.8%であった。

2) 患者年齢と男女比

現在の患者の年齢は6歳から62歳、平均30.6歳であった。男女比はM:F=62:61であり、明らかな性差はなかった。

3) 発症年齢と診断時年齢

発症年齢は、2歳から42歳、平均11.9歳であった。診断時年齢は、2歳から43歳、平均13.3歳であった。発症から診断まで、平均すると1年4-5か月を要していた。

4) 臨床病型

ウイルソン病の臨床病型は、①肝型、②神経型、③肝神経型ならびに④発症全型、の4型に分類される。患者自身が自覚している臨床病型は、①肝型45例、②神経型4例、③肝神経型10例、④発症全型3例、そして「不明」が61例であった。

5) 初発症状

初発症状としては「肝機能障害」が最も多く64例(52.0%)に認められた。次に多いのが「易疲労感」であり、34例(27.6%)に認められた。神経症状としては「振戦」が最も多く21例、次が「構音障害」14例と「流涎」12例であった。

6) 現在の症状

現在は、57例(46.3%)の患者が無症状であった。何らかの肝症状あるいは肝機能障害を有する患者は35例(28.5%)、何らかの神経症状を有する患者は19例(15.4%)であった。

7) 治療方法

ウイルソン病の治療薬は、銅キレート薬であるD-ペニシラミンと塩酸トリエンチン、そして亜鉛製剤の酢酸亜鉛の3種類が使用されている。各薬剤の使用頻度は、D-ペ

ニシラミン単剤が41例(33.3%)、塩酸トリエンチン単剤が25例(20.3%)、酢酸亜鉛単剤が47例(38.2%)であった。多剤併用療法は、D-ペニシラミンと酢酸亜鉛の併用が4例(3.3%)、塩酸トリエンチンと酢酸亜鉛の併用が5例(4.1%)であり、1例(0.8%)がD-ペニシラミンと塩酸トリエンチンの併用であった。治療中に薬剤の変更を行った症例は70例(56.9%)認められた。

8) 転帰

日常生活では、「すべてにおいて不自由なく自立生活可能」が94例(76.4%)であり、「やや不自由であるが自立生活可能」が22例(17.9%)であった。「部分介助」が4例(4.9%)、「全介助」が2例(2.5%)であった。

9) 不安や困っていること

102例(82.9%)の患者が、何らかの不安や困難さを感じていた。その中で、特に経済面と遺伝に関しての不安を訴える患者が多く見られた。

D. 考察

筆者らが行った過去2回の全国調査の結果と今回の調査を比較すると、最も違いがみられたのは治療法であった。過去の全国調査では、D-ペニシラミンの使用頻度が最も高く、次が塩酸トリエンチン、そして酢酸亜鉛の順であった。今回の調査では、酢酸亜鉛使用頻度が最も多く、次いでD-ペニシラミン、そして塩酸トリエンチンであった。酢酸亜鉛は最も新しいウイルソン病治療薬であり、除銅機序が他の2剤とは異なる。本薬剤は、肝障害に対する治療効果が高く、食事制限を緩和できる、服薬時間の規制が銅キレート薬ほど厳密ではない、そして重篤な副作用がないなどの利点がある。今後、ウイルソン病の治療は酢酸亜鉛を中心に行われると考えられた。

ウイルソン病の発症年齢は2歳から42歳と幅広く分布しているが、平均発症年齢は11.9歳であり小児期の発症が多い。しかし、登録を行った患者の現在の年齢は平均30.6歳であり、過半数の患者が成人であった。また、本症患者の転帰は比較的良好であるものの、同時に80%以上の患者が何らかの不安や生活の困り感を感じていた。特に小児特定慢性疾患対象年齢後の医療費に対

する不安や、次子への遺伝に関する不安を訴える回答が多かった。今後のウイルソン病に対する医療は、生活の質を含めた成人期患者に対する治療・管理が重要な課題になると考えられた。

E. 結論

- (1) 先天性銅代謝異常症の代表的疾患であるウイルソン病の患者登録を行った。
- (2) 「ウイルソン病友の会」の会員を対象に登録シート 294 部を送付し、123 部を回収した。回収率は 41.8%であった。
- (3) 現在のウイルソン病患者の臨床的特徴や患者の不安などが明らかとなった。
- (4) 今後のウイルソン病治療薬は、酢酸亜鉛が中心になると考えられた。
- (5) 成人のウイルソン病患者に対する生活の質を含めた治療・管理が、これからの本症に対する医療の重要な課題であると考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Nakayama K, Katoh Y, Shimizu N, Okui T, Matsumoto K, Sawada Y, Aoki T: High Expression of Atp7b mRNA in the Peripheral Blood Mononuclear Cells of the Long-Evans Cinnamon Rats: an Animal Model of Wilson's Disease. Hereditary Genetics 2: 115. doi:10.4172/2161-1041.1000115、2013
- 2) 清水教一(分担):Wilson 病。消化器病学、基礎と臨床(浅香正博、菅野健太郎、千葉勉編) p1240-1242、西村書店、東京、2013

2. 学会発表

- 1) 小西弘恵、鈴木美沙子、小川絢子、清水教一、関根孝司、菅原由美、栗山進一、青木継稔:Wilson 病全国調査成績からみた神経型・肝神経型 Wilson 病の予後に関する検討。第 55 回日本小児神経学会学術集会、大分、2013、5
- 2) 清水教一、小川絢子、三寫典子、小西弘恵、関根孝司、青木継稔: Wilson 病非定型例ならびに発症前例に対する遺伝子診断の検討。第 24 回日本微

量元素学会、大阪、2013。7

- 3) Shimizu N: Update of Wilson disease. 3th APPSPGHAN & 40th JSPGHAN、Tokyo、2013。10
- 4) Mishima N, Shimizu N, Sekine T, Aoki T: Successful pregnancy and delivery with Wilson disease patient treated with zinc acetate. 3rd ACIMD & 55th JSIMD、Chiba、2013。11
- 5) Konishi H, Kajiyamai A, Shimizu N, Sekine T, Tamari A, Katsunuma T, Aoki T: A hepatic type of Wilson disease patient with hemolytic crisis. 3rd ACIMD & 55th JSIMD、Chiba、2013。11
- 6) Shimizu N: Wilson disease、from a diagnosis to treatment. rd ACIMD & 55th JSIMD、Chiba、2013。11

G. 知的財産権の出願・登録状況

(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

先天代謝異常症臨床情報バンク:ゴーシェ病における患者登録研究

研究分担者 高柳 正樹 千葉県こども病院 小児科 副院長

研究要旨

本研究事業の目的は、日本先天代謝異常学会と相互協力関係にある患者家族会のネットワークが主体となり登録事業を行う『先天代謝異常症臨床情報バンク(MC-Bank)』を構築し、新規治療薬および早期診断法の開発等の研究に役立てることである。本研究では、MC-Bankの構築とその運用を目指し、ゴーシェ病の登録シートを作成し、患者データの登録と集計を行った。

共同研究者

成田 綾（鳥取大学医学部 脳神経小児科 助教）

A. 研究目的

『先天代謝異常症臨床情報バンク(MC-Bank)』は、患者家族会が主体となり登録を行う自己登録システム(Self-Registration)である。患者や家族みずから登録を行うことで、従来の医師主導の登録事業と比べ、多数の登録が期待できる。また、MC-Bankで用いる疾患登録シートを専門医と患者家族会が協力し作成することにより、患者が本当に求めているニーズがより鮮明になり、患者家族に必要なとされる研究の方向性が明確になると思われる。

本研究では、MC-Bankの構築とその運用を目的にゴーシェ病の登録シートを作成し、実際に患者登録を行った。

B. 研究方法

(1) 疾患登録シートの作成

疾患登録シートは、専門医(本研究事業の分担研究者及び研究協力者)と患者家族会が共同で作成した。複数回の研究班会議で議論を重ね、医学的、統計学的に信頼性の高いデータが得られるよう修正を行った。

(2) 疾患登録シートの配布と回収

完成した疾患登録シートは、「日本ゴーシェ病患者および家族の会」、「KapuaHouse」から各患者(患者会会員)に郵送または直接配布した。疾患登録シートの回収

は患者から事務局に郵送してもらった。

(倫理面への配慮)

本研究は、臨床研究に関する倫理指針および疫学研究に関する倫理指針に準拠し、(独)国立成育医療研究センターの倫理委員会の審査を経て、承認を得てから開始した。

C. 研究結果

(1) 疾患登録シートの作成と修正

疾患登録シートの内容は、大きく共通項目と疾患別項目の2つに分けられる。共通項目は、医療上必要な情報だけでなく、患者・家族の日常生活上の問題が明らかになるような質問項目を設定した。疾患別項目は、疾患の病態、臨床症状、治療法などの個々の疾患の特性を考慮し質問項目を設定した。

● 共通項目:患者氏名、生年月日、病名、かりつけ病院、主治医名などの患者情報、生活状況、連絡先

● 疾患別項目:病歴、過去と現在の治療状況

【別紙4】ゴーシェ病登録シート

ゴーシェ病登録シートの作成は、ゴーシェ病患者会である「Kapahaouse」の全面的な協力のもと行われた。分担研究者(高柳)と共同研究者(成田)がひな形(原版)を作成し、複数回行われた研究班会議の協議の結果、患者

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

家族会の意見を積極的に取り入れ、質問項目を変更するなどの調整を行った。

【別紙】ゴーシェ病登録シート

(2) 登録データの集計

【表1】登録シートの配布数と回収数

疾患名	配布数	回収数	回収率
ゴーシェ病	120	6	5.0%

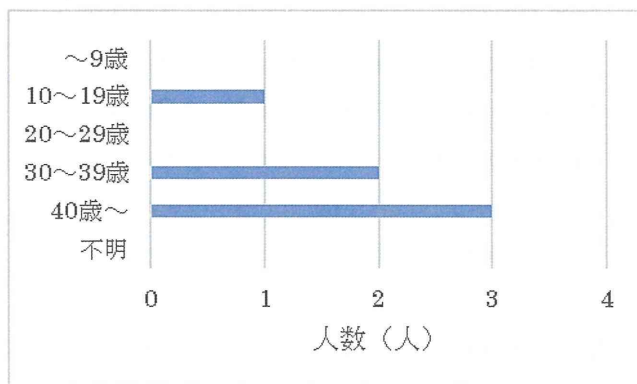
【表2】男女比と平均年齢

	男	女	計
人数(人)	1	5	6
人数(%)	(16.7)	(83.3)	(100)
平均年齢(歳)	81	36.2	

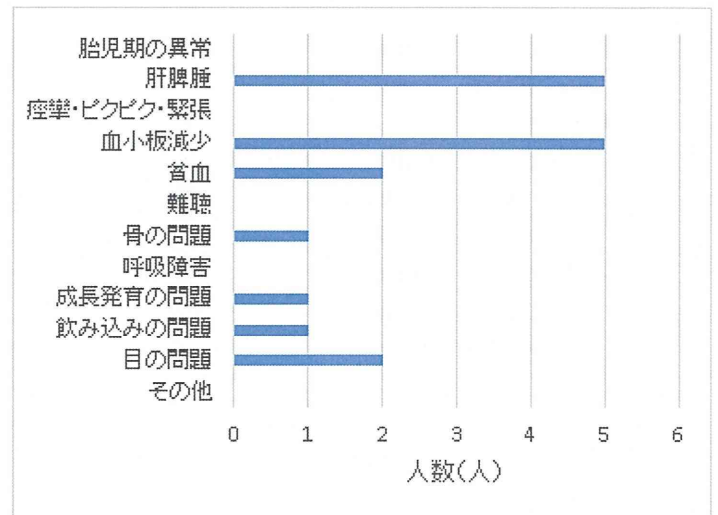
【表3】病型

病型	男	女	計
I型	1	1	2
II型	0	0	0
III型	0	3	3
不明	0	1	1

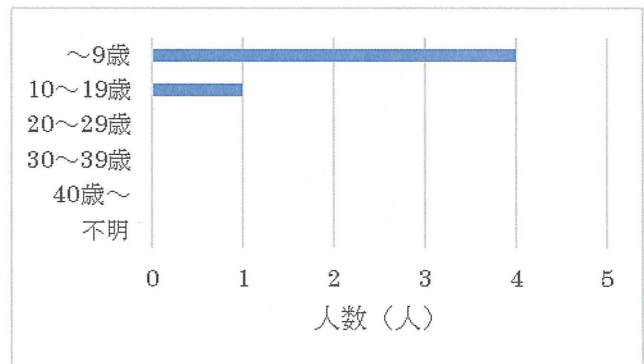
【図1】年齢分布



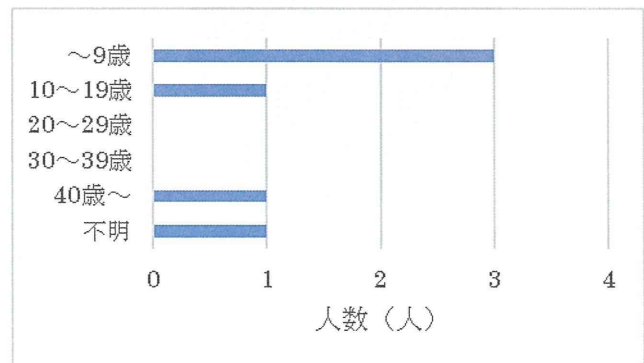
【図2】初発症状



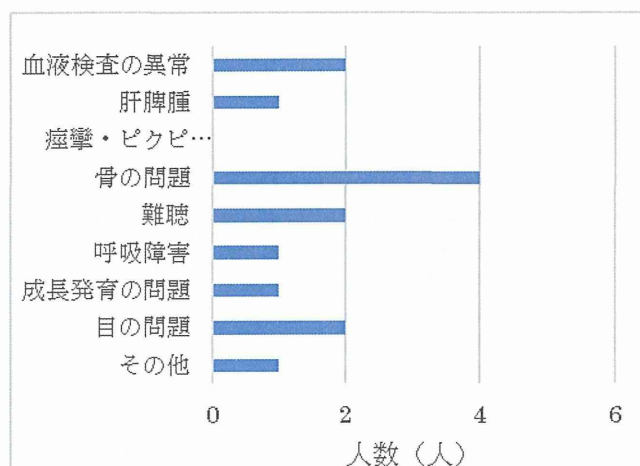
【図3】初発症状出現時年齢



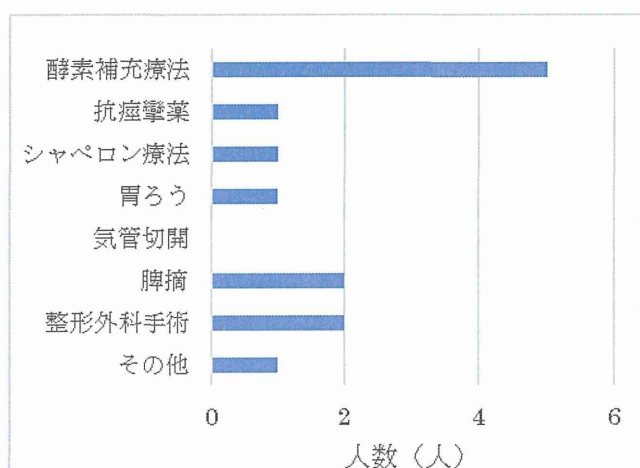
【図4】診断時年齢



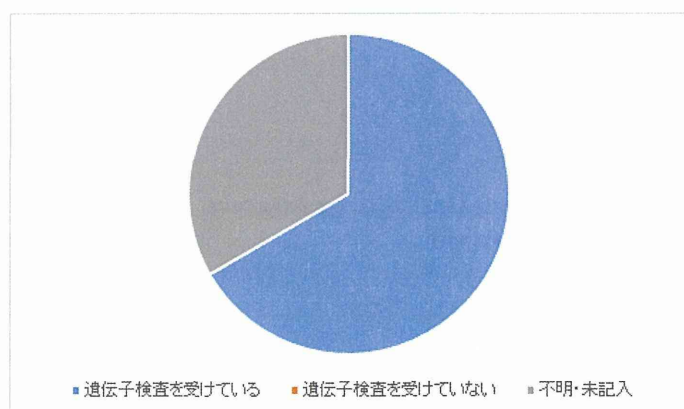
【図5】現在の症状



【図6】現在受けている治療



【図7】遺伝子検査



D. 考察

ゴーシェ病患者会の全面的な協力のもと、ゴーシェ病登録シートの作成を行った。特に、今後の早期診断のために初発症状の中でもより早期に出現した症状についての質問項目を検討した。回答数がまだ少ない為、本結果

は本邦でのゴーシェ病の実情を表わしているとは言い難いが、多くの患者で小児期発症の肝脾腫、血小板減少を認めている事から、これらの症状を認めた際には積極的に診断を行っていく必要性があると思われる。また、小児期には特徴的な目の問題（眼球運動障害）も認められる事から、疑って異常を誘発する様な診察を行っていく必要性があると考えられる。

E. 結論

先天代謝異常症臨床情報バンク(MC-Bank)のシステムを構築し、患者家族会を中心とした疾患登録シートを作成することにより、患者家族が本当に必要とする内容を含めたゴーシェ病登録シートが完成した。H25年11月から登録シートを患者に配布し、現在も順調に回収を進めている。患者家族自らの登録により MC-Bank に集められた患者臨床情報は、近い将来患者家族に役に立つ研究等に活用されることが期待される。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Aya Narita, Kentarou Shirai, Norika Kubota, Rumiko Takayama, Yukitoshi Takahashi, Takanori Onuki, Chikahiko Numakura, Mitsuhiro Kato, Yusuke Hamada, Norio Sakai, Atsuko Ohno, Maya Asami, Shoko Matsushita, Anri Hayashi, Tomohiro Kumada, Tatsuya Fujii, Asako Horino, Takeshi Inoue, Ichiro Kuki, Ken Asakawa, Hitoshi Ishikawa, Koyo Ohno, Yoko Nishimura, Akiko Tamasaki, Yoshihiro Maegaki & Kousaku Ohno. Abnormal pupillary light reflex with chromatic pupillometry in Gaucher disease. *Annals of Clinical and Translational Neurology* 2014; 1(2): 135-140
- 2) 成田綾、大野耕策：先天代謝異常症と眼；Gaucher病の眼科所見と治療。 *神経眼科*29(3): 303-309、2012
- 3) 成田綾、大野耕策：ミオクローヌス-遺伝子異常；ライソゾーム病。 *Clinical Neuroscience* 30 (7):822-825、2012
- 4) 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
するセラザイムの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) Aya Narita, Kousaku Ohno, et al. Chaperone therapy for neuronopathic Gaucher disease. 9th Lysosomal Disease Network World Symposium .Orlando, Feb. 2013
- 2) 成田綾、板村真司、大野耕策他、神経型 Gaucher 病に対するアンブロキシールを用いたケミカルシヤペロン療法 第 55 回日本小児神経学会学術集会.大分,2013.5
- 3) Aya Narita, saori Kosugi, Kosaku Ohno, et al. Elevated CSF Glucosylsphingosine in neuronopathic Gaucher disease : relation to phenotype and therapeutic response with chaperone therapy. The 55th Annual meeting of JSIMD/The 3rd ACIMD, maihama, Nov.2013
- 4) Aya Narita, Saori Kosugi, et al. Elevated CSF Glucosylsphingosine in Neuronopathic Gaucher disease:Relation to Phenotype and Therapeutic Response with Chaperone Therapy. 10th Lysosomal Disease Network World Symposium .San Diego, Feb. 2014

G. 知的財産権の出願・登録状況

(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

GM1, GM2-ガングリオシドーシスの患者登録と創薬への活用に関する研究

研究分担者 難波 栄二¹⁾²⁾³⁾

¹⁾鳥取大学 生命機能研究支援センター ²⁾鳥取大学医学部附属病院 遺伝子診療科

³⁾鳥取大学医学部附属病院 次世代高度医療推進センターゲノム医療部門

研究要旨

本研究ではGM1, GM2-ガングリオシドーシスの疾患登録シートを作成して「先天代謝異常臨床情報バンク(MC-Bank)」に患者・患者家族から登録を行い、データの集計を行った。

共同研究者

足立 香織(鳥取大学 生命機能研究支援センター)

A. 研究目的

GM1-ガングリオシドーシスは10～20万人に1人、GM2-ガングリオシドーシス（テイ・サックス病、サンドホフ病）は30万人に1人の発症頻度とされるが、日本国内での患者登録はこれまで行われていなかった。「先天代謝異常症臨床情報バンク（MC-Bank）」では、疾患登録シートを専門医と患者家族会が協力して作成するため、患者のニーズが鮮明になり、研究の方向性も明確になる。本研究では、MC-Bankの構築とその運用を目的に同疾患の疾患登録シートを作成し、患者登録を行った。

B. 研究方法

(1) 疾患登録シートの作成

疾患登録シートは、専門医（本研究事業の研究分担者及び研究協力者）と患者家族会が共同で作成した。研究班会議において、他の疾患の登録シート内容等も参考にしながら検討を重ね、修正を行った。

(2) 疾患登録シートの配布と回収

完成した疾患登録シートは「GM1, GM2-ガングリオシドーシス患者家族の会」から各患者・患者家族へ郵送した。疾患登録シートの回収は患者・患者家族から事務局へ郵送した。

(倫理面への配慮)

本研究は、臨床研究に関する倫理指針及び疫学研究に関する倫理指針に準拠し、(独)国立成育医療研究センターの倫理委員会の審査を経て、承認を得てから開始された。

C. 研究結果

(1) 患者会ホームページの作成

GM1-ガングリオシドーシス、GM2-ガングリオシドーシスは日本国内での患者数が少なく、患者家族の個人レベルでの繋がりはあったものの、患者会は組織されていなかった。2012年に鳥取大学を事務局として患者会を結成し、2013年、患者会ホームページを作成・公開した。<http://grc2.med.tottori-u.ac.jp/gm/>

(2) 疾患登録シートの作成と修正

疾患登録シートの内容は、すべての疾患で共通する項目と、疾患別の項目に大別される。共通項目については研究班会議での検討を反映させ、患者・家族の日常生活上の問題が明らかとなるような質問項目が設定された。疾患別の項目については「GM1, GM2-ガングリオシドーシス患者家族の会」の意見を反映させながら、質問項目の決定を行った。

【別紙4】「GM1-ガングリオシドーシス登録シート」
「GM2-ガングリオシドーシス登録シート」

(3) 登録データの集計

【表 1】登録シートの配布数と回収数

疾患名	配布数	回収数	回収率
GM1-ガングリオシドーシス	3	1	33.3 %
GM2-ガングリオシドーシス	7	5	71.4 %

GM1-ガングリオシドーシスは回収数 1 であったため、以降の集計から除く。

① GM2-ガングリオシドーシス登録データの集計

【男女比】

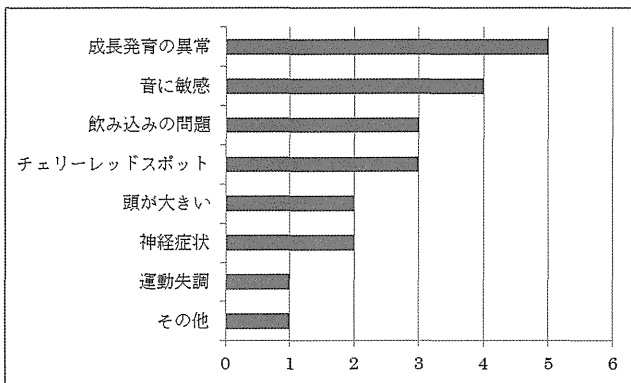
男性 5：女性 0

【年齢分布】

0～5 歳 4

10～19 歳 1

【図 1】初発症状



【初発症状出現年齢】

1 歳未満 5

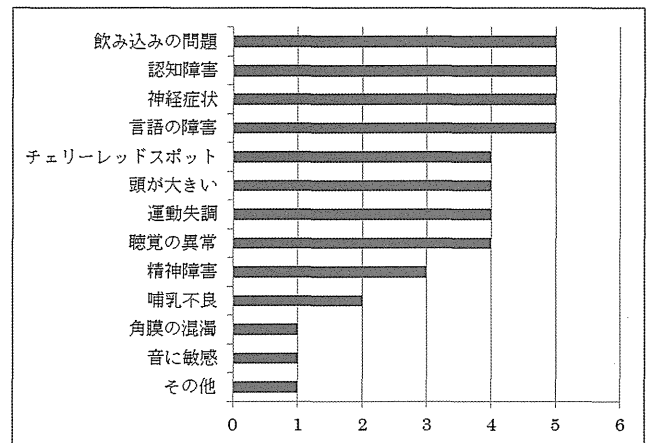
【診断年齢】

1 歳未満 1

1～2 歳 3

10～19 歳 1

【図 2】現在の症状



歩行：自力歩行は不能 5

手の動き：全介助 4

言葉：意思疎通が難しい 5

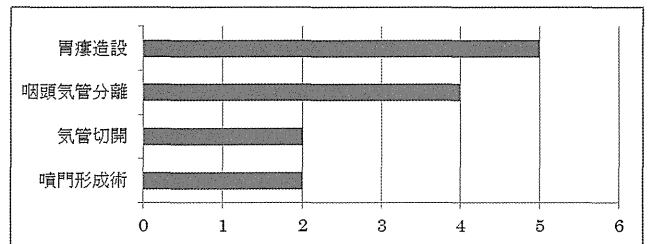
飲み込み：経管栄養 5

目の動き：上下左右の視線移動が困難 5

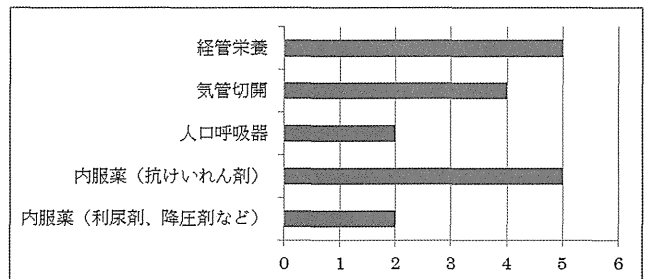
けいれん：

抗けいれん薬を内服しているが発作持続 5

【図 3】今まで受けた手術



【図 4】現在受けている治療（ケア）



【遺伝子検査】

受けている 3 （変異あり 3）

受けていない 2

D. 考察

GM2-ガングリオシドーシスでは、初発症状出現年齢は全員が1歳未満であり、成育発育異常のほか、音に敏感、チェリーレッドスポット、頭が大きいなど、疾患特異的と思われる症状も早期に出現していた。診断年齢は2歳以下が4名であったが、10～19歳で診断が付いた患者さんも1名いた。日常生活では全員、全介助が必要な状態であった。胃瘻増設を全員が受けているほか、必要な手術を複数受けている患者さんが大半であったが、手術によりQOLの改善が見られたとの回答が全員であった。困っている点として、経済的負担のほかに、疾患に関する情報の不足なども挙げられており、治療法の開発を望む回答も多く見られた。

研究分担者（難波）は日本シャペロン療法研究会にも加わっており、GM1-ガングリオシドーシスの治療法開発を進めている。MC-Bankで集められた情報は、これらの治療法開発にも役立つものと考えられる。

E. 結論

先天代謝異常症臨床情報バンク（MC-Bank）の疾患登録シートを作成し、患者・患者家族から登録を行うことにより、疾患ごとの患者臨床情報をMC-Bankに集積することが可能となった。今後、これらの情報が研究開発に役立てられ、患者・患者家族にも有益なものとなることが期待される。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Chiba Y, Komori H, Takei S, Hasegawa-Ishii S, Kawamura N, Adachi K, Nanba E, Hosokawa M, Enokido Y, Kouchi Z, Yoshida F, Shimada A. Niemann-Pick disease type C1 predominantly involving the frontotemporal region, with cortical and brainstem Lewy bodies: An autopsy case. *Neuropathology*. 2014 Feb;34(1):49-57.
- 2) Fujimoto S, Manabe Y, Fujii D, Kozai Y, Matsuzono K, Takahashi Y, Narai H, Omori N, Adachi K, Nanba E, Nishino I, Abe K. A novel mutation of the GAA gene in a patient with

adult-onset Pompe disease lacking a disease-specific pathology. *Intern Med*. 2013;52(21):2461-4.)

- 3) Higaki K, Ninomiya H, Suzuki Y, Nanba E. Candidate molecules for chemical chaperone therapy of GM1-gangliosidosis. *Future Med Chem*. 2013 Sep;5(13):1551-8.
- 4) Takai T, Higaki K, Aguilar-Moncayo M, Mena-Barragán T, Hirano Y, Yura K, Yu L, Ninomiya H, García-Moreno MI, Sakakibara Y, Ohno K, Nanba E, Ortiz Mellet C, García Fernández JM, Suzuki Y. A bicyclic 1-deoxygalactonojirimycin derivative as a novel pharmacological chaperone for GM1 gangliosidosis. *Mol Ther*. 2013 Mar;21(3):526-32.
- 5) Sekijima Y, Nakamura K, Kishida D, Narita A, Adachi K, Ohno K, Nanba E, Ikeda S. Clinical and serial MRI findings of a sialidosis type I patient with a novel missense mutation in the NEU1 gene. *Intern Med*. 2013;52(1):119-24.

2. 学会発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む。）

1. 特許取得
2. なし
3. 実用新案登録
4. なし
3. その他
なし

ミトコンドリア病における患者登録に関する研究

研究分担者 大竹 明 埼玉医科大学 小児科 教授

研究要旨

本研究事業の目的は、日本先天代謝異常学会と相互協力関係にある患者家族会のネットワークが主体となり登録事業を行う『先天代謝異常症臨床情報バンク(MC-Bank)』を構築し、新規治療薬および早期診断法の開発等の研究に役立てることである。本年度は、ミトコンドリア病についてはその前段階として、患者様あるいはその保護者の皆様のご自身で登録していただく自己登録システムJaSMIn (Japan Registration System for Metabolic & Inherited Diseases) への患者登録を行い、Leigh脳症、MELAS、PDHC異常症他合計77名の患者様のご登録をいただいた。ミトコンドリア病においては、その病型の多彩さもあり臨床情報の詳細を含むデータベースであるMC-Bankの作成には至らなかった。本報告書では私達の開発したミトコンドリア呼吸鎖異常症(MRCD)の酵素診断から原因遺伝子解析結果のあらましを報告し、患者データベース作りについては次年度以降先天代謝異常学会(大竹が学会内の患者登録委員会委員長)が中心となって厚労村山班とも協力しつつ進めたい。

呼吸鎖酵素診断により全国からの依頼患者314家系318例をミトコンドリア呼吸鎖異常症(MRCD)と診断した。臨床診断では乳児ミトコンドリア病が最も多く72例、次いでLeigh脳症、脳筋症、肝症、心筋症、神経変性疾患と続き、突然死が28例、その他が15例と極めて多岐にわたっていた。ミトコンドリア遺伝子解析では160例について解析を行い、既知・未知を合わせて病因と考えられる遺伝子変異を50例(31%)に同定した。150例についてエキソーム解析が終了し、まず33例で既知の原因遺伝子における新規変異を同定した。これらの中には、いずれも日本人初例となる、BOLA3, ACAD9, EFTu異常患者等が含まれる。次いで13例でミトコンドリア局在の未報告遺伝子における変異を同定した。最後に62例で上記に当てはまらない新規原因遺伝子候補を同定した。

A. 研究目的

『先天代謝異常症臨床情報バンク(MC-Bank)』は、患者家族会が主体となり登録を行う自己登録システム(Self-Registration)である。患者や家族みずからが登録を行うことで、従来の医師主導の登録事業と比べ多数の登録が期待できる。疾患登録シートを専門医と患者家族会が協力し作成することにより、患者が本当に求めているニーズがより鮮明になり、患者家族に必要とされる研究の方向性が明確になると思われる。本研究では、ミトコンドリア病患者会と協力しまずJaSMIn登録を行うと共に、MC-Bank用登録シートの作成を目指す。

患者登録と平行して、私達はミトコンドリア呼吸鎖異常症(MRCD)について、その酵素診断に始まり次世代シ

ークエンズ法を用いたミトコンドリア遺伝子と全エキソーム解析に至る系統的病因探索システムを構築しつつある。今後このシステムは新しい患者の診断とフォローに必須のシステムとなるが、現在のそのシステムの稼働状況を説明すると共に、その結果を応用したMRCDの病態解明や新薬の開発状況についても述べる。

B. 研究方法

(1) 患者登録

JaSMIn 登録用葉書は、「ミトコンドリア病患者・家族の会」から各患者(患者会会員)に郵送または直接配布した。登録シートの回収は患者から事務局に郵送してもらった。