

先天性代謝疾患による希少難治性てんかんのレジストリに関する総合的研究

分担研究者 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

先天代謝異常疾患を背景として発症する難治性てんかんは多く知られているが、発症初期に原疾患を診断することにより原疾患の治療がてんかんの治療としても本質的であり、その診断、治療は意義が大きい。しかしながら先天性代謝疾患はその種類も多く、診断も通常の臨床検査ではできないものも多いため、わが国におけるレジストリ構築の一部として含まれることにより、その自然歴の把握、治療の有効性などがわかりその意義は大きいと考えられる。本研究ではそのレジストリ構築の準備を行い、登録開始の準備を行った。

A．研究目的

先天代謝異常疾患を背景として発症する難治性てんかんはその種類も多く、その診断、治療の基準を作成することは意義が大きい。また、そういう希少疾患の自然歴、治療効果に関するデータも今まではなかったため、このレジストリ構築により希少疾患の貴重な情報が一元的に収集し、よりよい治療法の基準作成をめざす。

B．研究方法

先天性代謝疾患でてんかんを合併する疾患の大分類、小分類を行い、患者登録を行う。

代謝疾患の詳細な分類としては下記のようなものがあるが、登録の実際には簡便な分類を用いるのが実用的と考えられる。

（倫理面への配慮）

本年度は、患者情報や解析は行わなかったため、倫理面での問題はないと判断した。

C．研究結果

以下に、一般的な先天代謝異常疾患の分類を

記載する。

代謝障害

1) ミトコンドリア病

MELAS

MERRF

KSS

PDHC

Leigh 脳症

呼吸鎖酵素欠損症

mtDNA 枯渇症候群

その他のミトコンドリア病

2) ライソゾーム病

GM1 gangliosidosis

GM2 gangliosidosis

Gaucher 病

Niemann-Pick 病 C 型

Sialidosis

Galactosialidosis

Neuronal ceroid lipofuscinosis

Krabbe disease (globoid-cell

leukodystrophy)

Metachromatic leukodystrophy

- その他のライソゾーム病
- 3) ペルオキシソーム病  
Zellweger 症候群  
新生児型副腎白質ジストロフィー  
DBP 欠損症  
乳児型 Refsum 病  
RCDP  
その他
- 4) グルコーストランスポーター 1 (GLUT1)  
欠損症
- 5) アミノ酸代謝異常症  
メーブルシロップ尿症  
非ケトーシス高グリシン血症  
フェニルケトン尿症  
高チロシン血症Ⅰ型  
ホモシスチン尿症  
その他のアミノ酸血症
- 6) 尿素サイクル異常症  
OTC 欠損症  
CPSⅠ 欠損症  
シトルリン血症Ⅰ型  
アルギノコハク酸血症  
アルギニン血症  
シトルリン欠損症  
その他の尿素サイクル異常症
- 7) 有機酸代謝異常症  
メチルマロン酸血症  
プロピオン酸血症  
グルタル酸血症Ⅰ型  
マルチプルカルボキシラーゼ欠損症  
ピルビン酸カルボキシラーゼ欠損症  
    ケトチオラーゼ欠損症  
イソ吉草酸血症  
メチルクロトニルグリシン尿症  
L-2-ヒドロキシグルタル酸血症  
4-ヒドロキシ酪酸尿症  
その他
- 8) 銅代謝異常症
- メンケス病  
その他
- 9) 脂肪酸代謝異常症  
MCAD 欠損症  
VLCAD 欠損症  
TFP(LCHAD)欠損症  
CPTⅠ 欠損症  
CPTⅡ 欠損症  
TRANS 欠損症  
全身性カルニチン欠損症  
グルタル酸血症Ⅱ型  
その他
- 10) クレアチン代謝異常症  
GAMT 欠損症  
AGAT 欠損症  
その他
- 11) 糖代謝異常症  
ガラクトース血症Ⅰ型  
フルクトース-1,6-ビスフォスファターゼ欠損症  
糖原病Ⅰ型  
その他
- 12) 神経伝達物質異常症  
SSADH 欠損症  
GABAT 欠損症  
異型高フェニルアラニン血症  
その他
- 13) ビタミン / 補酵素依存症  
ピリドキシン依存性てんかん  
PNPO てんかん  
フォリン酸反応性てんかん  
ビオチニダーゼ欠損症  
MTHFR 欠損症  
その他
- 14) その他の代謝障害  
Lesch-Nyhan 症候群  
アデニロサクシナーゼ欠損症  
DRPLA

Unverricht-Lundborg 病  
その他

実際にはてんかん分類ではなく、原因分類の中に下記のように分類として採用された。

3. ミトコンドリア病: MELAS、MERRF、KSS、PDHC、Leigh 脳症、呼吸鎖酵素欠損症、mtDNA枯渇症候群、その他のミトコンドリア病
4. ライソゾーム病: GM1 gangliosidosis、GM2 gangliosidosis、Gaucher病、Niemann-Pick病C型、Sialidosis、Galactosialidosis、Neuronal ceroid lipofuscinosis、Krabbe disease (globoid-cell leukodystrophy)、Metachromatic leukodystrophy (Arylsulfatase A deficiency)、その他のライソゾーム病
5. ペルオキシソーム病: Zellweger症候群、新生児型副腎白質ジストロフィー、DBP欠損症、乳児型Refsum病、RCDP、その他のペルオキシソーム病
6. アミノ酸代謝異常症: メーブルシロップ尿症、非ケトーシス高グリシン血症、フェニルケトン尿症、高チロシン血症I型、ホモシスチン尿症、その他のアミノ酸血症
7. 尿素サイクル異常症: OTC欠損症、CPS1欠損症、シトルリン血症I型、アルギニノコハク酸血症、アルギニン血症、シトルリン欠損症、その他の尿素サイクル異常症
8. 有機酸代謝異常症: メチルマロン酸血症、プロピオン酸血症、グルタル酸血症I型、マルチプルカルボキシラーゼ欠損症、ピルビン酸カルボキシラーゼ欠損症、ケトチオラーゼ欠損症、イソ吉草酸血症、メチルクロトニルグリシン尿症、L-2-ヒドロキシグルタル酸尿症、4-ヒドロキシ酪酸尿症、その他の有機酸代謝異常症

9. 銅代謝異常症: メンケス病、その他の銅代謝異常症

10. 脂肪酸代謝異常症: MCAD欠損症、VLCAD欠損症、TFP(LCHAD)欠損症、CPT1欠損症、CPTII欠損症、TRANS欠損症、全身性カルニチン欠損症、グルタル酸血症II型、その他の脂肪酸代謝異常症
11. クレアチン代謝異常症: GAMT欠損症、AGAT欠損症、その他のクレアチン代謝異常症
12. 糖代謝異常症: ガラクトース血症I型、フルクトース-1,6-ビスフォスファターゼ欠損症、糖原病I型、グルコーストランスポーター1 (GLUT1) 欠損症、その他の糖代謝異常症
13. 神経伝達物質異常症: SSADH欠損症、GABAT欠損症、異型高フェニルアラニン血症、その他の神経伝達物質異常症
14. ビタミン/補酵素依存症: ピリドキシン依存性てんかん、PNPOてんかん、フォリン酸反応性てんかん、ピオチニダーゼ欠損症、MTHFR欠損症、その他のビタミン/補酵素依存症
15. その他の代謝障害: Lesch-Nyhan症候群、アデニロサクシナーゼ欠損症 (アデニロコハク酸リアーゼ欠損症)、その他の代謝障害

D. 考察

本研究が継続し、難治性てんかんの中の基礎疾患としての先天性代謝疾患の頻度、構成疾患、自然歴、治療法などについての情報がわかれば、今後の診断、治療のための貴重な情報源となり得ると考えられる。

E. 結論

希少難治性てんかんにおける原因疾患として、先天性代謝疾患の分類項目を作成し、今後の症例蓄積におけるデータベースの基本情報とした。

## F . 研究発表

### 論文発表

1. 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*. 534(2):144-54, 2014
2. Kimura Y, Mihara M, Kawarai T, Kishima H, Sakai N, Takahashi M and Mochizuki H, Efficacy of deep brain stimulation in an adolescent patient with DYT11 myoclonus-dystonia, *Neurology and Clinical Neuroscience*, 2:57-59, 2014
3. Narita A, Shirai K, Kubota N, Takayama N, Takahashi Y, Onuki T, Numakura C, Kato, M, Hamada Y, Sakai N, Ohno A, Asami M, Matsushita S, Hayashi A, Kumada T, Fujii T, Horino A, Inoue T, Kuki I, Asakawa K, Ishikawa H, Ohno K, Nishimura Y, Tamasaki A, Maegaki Y and Ohno K, Abnormal pupillary light reflex with chromatic pupillometry in Gaucher disease, *Annals of Clinical and Translational Neurology*, 1(2): 135-140, 2014

### 学会発表

- 1) Norio Sakai, Risk benefit analysis for newborn screening for Krabbe disease in Japan, The 2<sup>nd</sup> Asian Congress for Lysosomal Storage Disease Screening, 6.9.2014
- 2) Norio Sakai. Molecular analysis and treatment for lysosomal diseases., III Scientific and practical conference

with international participation, 6.10-11, 2014

- 3) 濱田悠介、和田芳朗、近藤秀仁、山崎早苗、中野さやか、苛原 香、富永康仁、青天目信、下野九里子、酒井規夫、住田裕、大園恵一、異なる臨床経過を辿っているプロピオン酸血症兄弟例の検討、第十回 近畿先天代謝異常症研究会、7.13.2014
- 4) 尾形侑香、村西加奈子、近藤秀仁、山崎早苗、中野さやか、濱田悠介、苛原 香、富永康仁、青天目信、下野九里子、酒井規夫、大園恵一、当科における小児型ポンペ病4症例への酵素補充療法の経過、第十回 近畿先天代謝異常症研究会、7.13.2014
- 5) M A Hossain, K Higaki, M Shinpo, E Nanba, Y Suzuki, M Alfadhel, K Ozono, N Sakai, Chemical chaperone treatment for galactosialidosis: chaperone effect of NOE Von -galactosidase activities in galactosialidosis fibroblasts, SSIEM2014, 9.3.2014
- 6) 苛原香、ゴーシェ病2型、第2回ゴーシェ病フォーラム、9.20.2014
- 7) 酒井規夫、異染性白質ジストロフィーの診断と治療戦略、米子セミナー、10.12.2014
- 8) 近藤秀仁、新寶理子、濱田悠介、苛原香、酒井規夫、大園恵一、異なる臨床経過を呈したゴーシェ病の兄弟例、第19回日本ライソゾーム病研究会、10.3.2014
- 9) 衛藤義勝、岩本武雄、藤崎美和、高村歩美、梅田稔子、辻嘉代子、大橋十也、井田博幸、衛藤薫、濱田悠介、新寶理子、近藤秀仁、苛原香、酒井規夫、Niemann Pick C(NPC)患者での血清オキシステロール測定 of 診断への有用性に関して、第56回日本先天代謝異常学会、11.13-15.2014
- 10) 田中あけみ、濱崎考史、門野千穂、工藤聡志、奥山虎之、酒井規夫、小須賀基道、

- 加藤剛二、小林良二、加藤俊一、ムコ多糖症II型重症型の造血幹細胞移植の脳に対する効果とIDS遺伝子変異について、第56回日本先天代謝異常学会、11.13-15.2014
- 11) Hideto Kondo, Michiko Shimpō, Yusuke Hamada, Kaori Irahara, Koji Tominaga, Shin Nabatame, Norio Sakai, Keiichi Ozono, The investing of pyruvate therapy for patients with mitochondrial disorders, 第56回日本先天代謝異常学会、11.13-15.2014
- 12) Kaori Irahara, Yusuke Hamada, Sanae Yamazaki, Sayaka Nakano, Hideto Kondo, Michiko Shimpō, Norio Sakai, Keiichi Ozono, The study of developmental profile in patients with mucopolysaccharidosis type 2, 第56回日本先天代謝異常学会、11.13-15.2014
- 13) Yoichi Wada, Norio Sakai, Kunihiro Aya, Shinsuke Ninomiya, Kenji Waki, Yoshio Arakaki, The late infantile form of metachromatic leukodystrophy with intrathecal enzyme replacement therapy, 第56回日本先天代謝異常学会、11.13-15.2014
- 14) Michiko Shimpō, Hideto Kondo, Yusuke Hamada, Kaori Irahara, Norio Sakai, Keiichi Ozono, Six cases of metachromatic leukodystrophy, 第56回日本先天代謝異常学会、11.13-15.2014
- 15) 酒井規夫、ホセイン モハマッド・A、クラッペ病に対するケミカルシャペロン、シンポジウム遺伝疾患に対する低分子シャペロン療法、第59回日本人類遺伝学会、11.19-22.2014、舟掘
- 16) 田中あけみ、濱崎考史、門野千穂、工藤聡志、奥山虎之、酒井規夫、小須賀基道、新實理子、加藤剛二、小林良二、澤田智、鈴木康之、石毛美香、麦島秀雄、矢部晋正、加藤俊一、ムコ多糖症II型重症型の造血幹細胞移植の脳に対する効果とIDS遺伝子変異について、第59回日本人類遺伝学会、11.19-22.2014、舟掘
- 17) Norio Sakai, Lysosomal diseases; Basic pathology and treatment strategy、リエゾンラボ研究会、12.17.2014、熊本
- 18) 酒井規夫、先天型、古典型筋強直性ジストロフィーの小児期における診療のポイント 第6回遺伝カウンセリングアドバンスセミナー、1.10.2015、大阪

#### G . 知的財産権の出願・登録状況

##### 1. 特許取得

なし

##### 2. 実用新案登録

なし

##### 3. その他

なし