

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究年度終了報告書

「ムコ多糖症 II 型の診療ガイドライン」に関する研究

分担研究者： 大橋 十也（東京慈恵会医科大学総合医科学研究センター）

研究要旨

ライソゾーム病の中で頻度の高いムコ多糖症 II 型をとりあげ診療ガイドラインの作成を試みた。また、昨年、ライソゾーム病の診断の手引きの作成を研究班全体で作成したが、この記載はムコ多糖症の病型別の記載であったため、病型不明の状態からの診断に到達するまでのアプローチが記載されていなかった。本年はムコ多糖症の体系的な診断法を記載したより実践的なムコ多糖症診療マニュアルを作成した。

研究協力者氏名 小林 正久
東京慈恵会医科大学 小児科

A. 研究目的

ライソゾーム病の診療体制は、酵素補充療法の出現により大きく変化した。ムコ多糖症 II 型（ハンター症候群）はその代表的な疾患のひとつである。わが国で酵素補充療法が開始され 7 年が経過している現段階における標準的な治療を検討しガイドラインとして提示することは意義のあることである。上記を考慮し本研究の目的を、酵素補充療法と造血幹細胞移植に重点を置いたガイドラインを作成することとした。

B. 研究方法

MINDS のガイドライン作成手法を基本として、以下のプロセスでガイドラインの作成を複数の分担研究者が共同して開始した。

- 1) クリニカルクエスションの選定
- 2) アウトカムの選定
- 3) 関連論文の収集
- 4) システマティックレビュー
- 5) 推奨の作成

本年度は、1) 2) 3) が完了し、4) を実施中で今年度中に終了の予定である。推奨文は来年度初めに作成する予定である。

C. 研究結果

全部で 12 の CQ が作成された。

I. ムコ多糖症 II 型の酵素補充療法は、

- CQ1: 呼吸機能を改善するか。
- CQ2: 歩行機能の改善に寄与するか。
- CQ3: 生命予後を改善させるか。
- CQ4: 神経症状の改善に寄与するか。
- CQ5: 骨・関節症状を改善するか。
- CQ6: 心機能、弁機能を改善するか。

II. ムコ多糖症 II 型の骨髄移植、臍帯血移植などの造血幹細胞移植は

- CQ7: 呼吸機能を改善するか。
- CQ8: 歩行障害の改善に寄与するか。
- CQ9: 生命予後を改善させるか。
- CQ10: 神経症状の改善に寄与するか。
- CQ11: 骨・関節症状を改善するか。
- CQ12: 心機能、弁機能を改善するか。

以上の各 CQ において、キーワードを決定し、キーワードを用いた検索式に従って、図書館にて文献検索を行った。事務局にて一次査読を行い、残った 206 (英文 125, 和文 81) をアウトカムに合わせて、SR チーム 3 名により一次スクリーニングを行った。結果、30 の介入研究および観察研究の文献が残り、二次スクリーニング、定性的システマティックレビューを行っている。SR 担当者は Minds のセミナーに参加し、SR に関する

る訓練を受けた。

上記研究の中で、東京慈恵会医科大学が担当したCQはCQ3、CQ4、CQ10、CQ12であった。事務局が選んだCQ3に関連する文献は4件、CQ4に関連する文献は10件、CQ10に関連する文献は7件、CQ12に関連する文献は1件であった。この中で、システマティックレビューに採用すべき論文は、CQ3、CQ4では該当文献がなく、をそれぞれCQ10とCQ12では、それぞれ2件と1件を選んだ。

D．考察

先天代謝異常症は発症頻度が少ないために、エビデンスレベルの高い介入研究は非常に少なく、ほとんどが酵素補充療法の治験の結果の報告であり、多くは症例報告であった。また、今回は臨床的に重要な問題点をCQとして選出したが、アウトカムがCQと合致せず、CQによってはシステマティックレビューに採用すべき論文がないものもあった。システマティックレビューの結果をふまえて推奨文を作成する予定であるが、現時点ではエビデンスレベルの高い推奨文を作成できるのは特定のCQに限られ、他のCQではエキスパートオピニオンが主体となることが予想される。

E．結論

ムコ多糖症II型の治療ガイドライン作成を開始した。現在システマティックレビューを実施中で、今後は、推奨文作成に進む予定である。

F．研究発表

1. 論文発表

1) Sato Y, Kobayashi H, Higuchi T, Shimada Y, Era T, Kimura S, Eto Y, Ida H, Ohashi T. Disease modeling and lentiviral gene transfer in patient-specific induced pluripotent stem cells from late-onset Pompe disease patient. *Mol Ther Methods Clin Dev.* 2015 Jul 8;2:15023.

2) Saito O, Kusano E, Akimoto T, Asano Y, Kitagawa T, Suzuki K, Ishige N, Akiba

T, Saito A, Ishimura E, Hattori M, Hishida A, Guili C, Maruyama H, Kobayashi M, Ohashi T, Matsuda I, Eto Y. Prevalence of Fabry disease in dialysis patients: Japan Fabry disease screening study (J-FAST). *Clin Exp Nephrol.* 2015 Jul 22.

3) Shimada Y, Wakabayashi T, Akiyama K, Hoshina H, Higuchi T, Kobayashi H, Eto Y, Ida H, Ohashi T. A method for measuring disease-specific iduronic acid from the non-reducing end of glycosaminoglycan in mucopolysaccharidosis type II mice. *Mol Genet Metab.* 2015 May 21. pii: S1096-7192(15)30008-1. D

4) Wakabayashi T, Shimada Y, Akiyama K, Higuchi T, Fukuda T, Kobayashi H, Eto Y, Ida H, Ohashi T. Hematopoietic Stem Cell Gene Therapy Corrects Neuropathic Phenotype in Murine Model of Mucopolysaccharidosis Type II. *Hum Gene Ther.* 2015 Jun;26(6):357-66.

5) Shimada Y, Nishimura E, Hoshina H, Kobayashi H, Higuchi T, Eto Y, Ida H, Ohashi T. Proteasome Inhibitor Bortezomib Enhances the Activity of Multiple Mutant Forms of Lysosomal α -Glucosidase in Pompe Disease. *JIMD Rep.* 2015;18:33-9.

6) Higuchi T, Kobayashi M, Ogata J, Kaneshiro E, Shimada Y, Kobayashi H, Eto Y, Maeda S, Ohtake A, Ida H, Ohashi T. Identification of Cryptic Novel α -Galactosidase A Gene Mutations: Abnormal mRNA Splicing and Large Deletions. *J Inherit Metab Dis. Reports.* 2015 in press.

7) Nakano S, Tsukimura T, Togawa T, Ohashi T, Kobayashi M, Takayama K, Kobayashi Y, Abiko H, Satou M, Nakahata T, Warnock DG, Sakuraba H, Shibasaki F. Rapid Immunochromatographic Detection of Serum Anti- α -Galactosidase A Antibodies in Fabry Patients after Enzyme Replacement Therapy. *PLoS One.* 2015 Jun 17;10(6):e0128351. doi:

10.1371/journal.pone.0128351.

eCollection 2015.

8) Yokoi K, Akiyama K, Kaneshiro E, Higuchi T, Shimada Y, Kobayashi H, Akiyama M, Otsu M, Nakauchi H, Ohashi T, Ida H. Effect of donor chimerism to reduce the level of glycosaminoglycans following bone marrow transplantation in a murine model of mucopolysaccharidosis type II. *J Inherit Metab Dis.* 2015 Mar;38(2):333-40.

G . 知的財産権の出願・登録状況

該当なし