

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 型の診療ガイドライン作成」

分担研究者： 櫻庭 均 （明治薬科大学臨床遺伝学 教授）

研究要旨

ムコ多糖症 型の診療ガイドラインを作製する目的で、「ムコ多糖症 型の酵素補充療法は、心機能・弁機能を改善するか」および「ムコ多糖症 型の骨髄移植、臍帯血移植などの造血幹細胞移植は心機能・弁機能を改善するか」というクリニカルクエスション（CQ）に対するアウトカムを決定し、その重要性の点数化を行った。また、そのCQに関連する文献から、システマティックレビューに採用すべき論文を選定した。

研究協力者氏名

兎川忠靖(明治薬科大学生体機能分析学 教授)
月村考宏(明治薬科大学生体機能分析学 助教)

ドに基づき事務局が選んだ文献から、システマティックレビューに採用すべき論文を選定した。

A．研究目的

酵素補充療法の導入後7年を経過したムコ多糖症 型に対する合理的な治療法選択に役立つ診療ガイドラインを作製する。

D．考察

共同作業を経て作成される診療ガイドラインは、臨床医が「ムコ多糖症 型」の合理的な治療法を選択する際に役立つと期待される。

B．研究方法

MINDSのガイドライン作成方法に従って設定されたスコープに基づき定められたクリニカルクエスション（CQ）に対するアウトカムを決定し、それに関連するシステマティックレビューを行うための参考文献を選定する。

（倫理面への配慮）

本研究は、明治薬科大学倫理委員会規約を遵守して行った。

E．結論

ムコ多糖症 型に関するCQに対応するアウトカムを選定し、ガイドライン作成に役立つ文献を選択した。

C．研究結果

分担研究者は、「ムコ多糖症 型の酵素補充療法は、心機能・弁機能を改善するか」および「ムコ多糖症 型の骨髄移植、臍帯血移植などの造血幹細胞移植は、心機能・弁機能を改善するか」というCQを担当した。これらのCQに対して、「心臓超音波検査所見の改善」、「心臓カテーテル検査所見の改善」や「心臓弁外科手術の実施率」などのアウトカムを作製し、その重要度に応じて点数付けを行った。また、キーワー

F．研究発表

1. 論文発表

1) Takahashi N, Yokoi S, Kasuno K, Kogami A, Tsukimura T, Togawa T, Saito S, Ohno K, Hara M, Kurosawa H, Hirayama Y, Kurose T, Yokoyama Y, Mikami D, Kimura H, Naiki H, Sakuraba H, Iwano M. A heterozygous female with Fabry disease due to a novel alpha-galactosidase A mutation exhibits a unique synaptopodin distribution in vacuolated podocytes. Clin Nephrol, (2015) 83: 301-8.

2) Sakuraba H, Tsukimura T, Tanaka T, Togawa T, Takahashi N, Mikami D,

- Wakai S, Akai Y. Clinical and biochemical investigation of male patients exhibiting membranous cytoplasmic bodies in biopsied kidney tissues - A pitfall in diagnosis of Fabry disease. *J Nephropathol*, (2015) 4: 91-6.
- 3) Hossain MA, Higaki K, Saito S, Ohno K, Sakuraba H, Nanba E, Suzuki Y, Ozono K, Sakai N. Chaperone therapy for Krabbe disease: potential for late-onset GALC mutations. *J Hum Genet*, (2015) 60: 539-45.
 - 4) Sueoka H, Ichihara J, Tsukimura T, Togawa T, Sakuraba H. Nano-LC-MS/MS for quantification of lyso-Gb3 and its analogues reveals a useful biomarker for Fabry disease. *PLoS ONE*, (2015) 10: e0127048.
 - 5) Nakano S, Tsukimura T, Togawa T, Ohashi T, Kobayashi M, Takayama K, Kobayashi Y, Abiko H, Satou M, Nakahata T, Warnock D. G, Sakuraba H, Shibasaki F. Rapid immunochromatographic detection of serum α -galactosidase A antibodies in Fabry patients after enzyme replacement therapy. *PLoS ONE*, (2015) 10: e0128351.
 - 6) Serebrinsky G, Calvo M, Fernandez S, Saito S, Ohno K, Wallace E, Warnock D, Sakuraba H, Politei J. Late onset variants in Fabry disease: results in high risk population screenings in Argentina. *Mol Genet Metab Reports*, (2015) 4: 19-24.
 - 7) Sueoka H, Aoki M, Tsukimura T, Togawa T, Sakuraba H. Distributions of globotriaosylceramide isoforms, and globotriaosylsphingosine and its analogues in an α -galactosidase A knockout mouse, a model of Fabry disease. *PLoS ONE*, (2015) 10: e0144958.
2. 学会発表
- 8) Sakuraba H. Insight into the basis of mucopolysaccharidosis type I from a structural viewpoint. The 3rd Asian Congress for Lysosomal Storage Disease Screening, Tokyo, Japan. Jun. 2015
 - 9) Tsukimura T, Togawa T, Sakuraba H. High-risk screening of Fabry disease in Japan. The 3rd Asian Congress for Lysosomal Storage Disease Screening, Tokyo, Japan, Jun. 2015
 - 10) Shibasaki F, Tsukimura T, Togawa T, Sakuraba H. Rapid evaluation of serum anti- α -galactosidase A antibody in Fabry patients by immunochromatography based assay. The 3rd Asian Congress for Lysosomal Storage Disease Screening, Tokyo, Japan, Jun. 2015
 - 11) Sakuraba H. Diagnostic dilemma: GLA genetic variants of unknown clinical significance. 2015 International Conference on Fabry Disease in Seoul, Seoul, Korea, Oct. 2015
 - 12) Sakuraba H. Female Fabry patients in Japan - Incidence, diagnosis, efficacy of ERT, and recommendations. 2015 International Conference on Fabry Disease in Seoul, Seoul, Korea, Oct. 2015
 - 13) Sakuraba H, Saito S, Ohno K, Maita N, Tsukimura T, Taniguchi T, Taniguchi H. Determination of the structure of human α -L-iduronidase and structural basis of mucopolysaccharidosis type I. 11th Annual WORLDSymposium™ 2015. Orlando, USA, Feb. 2015
 - 14) Tsukimura T, Togawa T, Sakuraba H. Comprehensive study of Fabry

- disease: Gene mutation, GLA activity, GLA protein and globotriaosylsphingosine. 11th Annual WORLDSymposium™ 2015. Orlando, USA, Feb. 2015
- 15) Togawa T, Shibasaki F, Tsukimura T, Sakuraba H. Fabry patients after enzyme replacement therapy. 4th Update on Fabry Nephropathy: Biomarkers, Progression and Treatment Opportunities. Manchester, UK, Jun. 2015
 - 16) 櫻庭 均: ファブリー病早期診断の手掛かり 原因不明のその症状, もしかしたらファブリー病かもしれません. 山梨ファブリー病セミナー, 甲府, 2015. 3
 - 17) 櫻庭 均: 眼科医が遭遇する希少疾患 ファブリー病. 第119回日本眼科学会総会, 札幌, 2015. 4
 - 18) 櫻庭 均: ファブリー病 UPDATE 診断・治療の最新の知見. 第118回日本小児科学会学術集会, 大阪, 2015. 4
 - 19) 櫻庭 均: ファブリー病の病態・診断・治療アップデート そのサイン, 見逃していませんか. 第56回日本神経学会学術大会, 新潟, 2015. 5
 - 20) 櫻庭 均: ファブリー病早期診断の手掛かり 原因不明のその症状, もしかしたらファブリー病かもしれません. 第58回日本腎臓学会学術総会, 名古屋, 2015
 - 21) 櫻庭 均: ファブリー病の最前線 診断のUPDATEと治療の最新知見. ファブリー病カンファレンス in 東京. 東京, 2015
 - 22) 櫻庭 均: Fabry 病診断における pitfall と新たな知見 第1回日本心筋症研究会, 東京, 2015. 7
 - 23) 櫻庭 均: Fabry 病早期診断の手掛かり 原因不明のその症状, もしかしたらファブリー病かもしれません. ファブリー病セミナー in OKINAWA, 沖縄, 2015. 8
 - 24) 櫻庭 均: ファブリー病における早期診断のポイントと早期治療の重要性. 水戸ファブリー病セミナー, 水戸, 2015. 8
 - 25) 櫻庭 均: ファブリー病の病態・診断・治療 診断の pitfall を中心に. 泉州ファブリー病セミナー, 泉大津, 2015. 9
 - 26) 櫻庭 均: ファブリー病の診断と治療 最新の知見. 高知ファブリー病講演会, 高知, 2015. 9
 - 27) 櫻庭 均: 臨床医がおさえておきたいファブリー病の臨床. 横浜ファブリー病エリアフォーラム, 横浜, 2015. 9
 - 28) 櫻庭 均: ファブリー病の早期診断・早期治療の重要性 診断の pitfall と update. 腎臓ファブリー病セミナー, 大阪, 2015. 9
 - 29) 櫻庭 均: ファブリー病の病態・診断・治療 もしかしたらその症状, ファブリー病かもしれません. 十勝ファブリー病セミナー, 帯広, 2015. 10
 - 30) 櫻庭 均: ファブリー病の病態・診断・治療 もしかしたらその症状, ファブリー病かもしれません. ファブリー病セミナー in 函館, 函館, 2015. 10
 - 31) 櫻庭 均: ファブリー病の早期診断・治療の最前線検査・診断の UPDATE と治療の最新知見について. ファブリー病セミナー in 弘前, 弘前, 2015. 10
 - 32) 櫻庭 均: 明日からの日常診療で疑う疾患 ファブリー病, 京都ファブリー病セミナー Part , 福知山, 2015. 10
 - 33) 櫻庭 均: これだけは知っておきたい ファブリー病の診断と治療. ファブリー病セミナー in 旭, 旭, 2015. 11
 - 34) 櫻庭 均: ファブリー病の早期診断・早期治療に向けて. 川崎ファブリー病セミナー2015, 川崎, 2015. 11
 - 35) 櫻庭 均: ファブリー病の早期診断の手掛かり 日常診療で見逃さない臨床症状. 第53回 小腸研究会イブ

- ニングセミナー，盛岡，2015. 11
- 36) 櫻庭 均: ファブリー病の診断 Up To Date. 印旛市郡ファブリー病ミーティング，佐倉，2015. 11
- 37) 櫻庭 均: ここまでわかってきたファブリー病の診断・治療. 横浜地区エリアフォーラム，横浜，2015. 11
- 38) 櫻庭 均: ファブリー病最前線！ 診断・治療の最新の知見. 東尾張ファブリー病セミナー，長久手，2015. 11
- 39) 櫻庭 均: 日常診療からファブリー病を疑う その病態・診断・治療. ファブリー病セミナー in 高崎，高崎，2015. 11
- 40) 櫻庭 均: 日常診療に潜在するファブリー病 早期診断・早期治療の重要性. ファブリー病セミナー in 奄美大島，奄美大島，2015. 12
- 41) 櫻庭 均: 治療可能な先天性代謝異常症 ファブリー病と酵素補充療法. 第36回 日本臨床薬理学会学術総会，東京，2015. 12
- 42) 櫻庭 均: 日常診療に潜在するファブリー病 病態・診断・治療から最新の話. ファブリー病セミナー in Shimane，出雲，2015. 12
- 43) 月村考宏，小川泰弘，大石一彦，重永雅志，鶴巻舞子，兎川忠靖，櫻庭均: 規改变酵素の免疫交差性及び iPS 細胞由来心筋細胞への取り込み ファブリー病治療への応用. 日本薬学会第135年会. 神戸，2015. 3
- 44) 那須 誠，天久朝廷，横路三有紀，月村考宏，沖田圭介，赤井靖宏，櫻庭 均，深水 圭，奥田誠也，長船健二: Fabry 病患者由来 iPS 細胞を用いた新規疾患モデルの作製. 第58回 日本腎臓学会学術総会. 名古屋，2015. 6
- 45) 兎川忠靖，田中利絵，志賀智子，大塚智子，佐藤温子，兎玉 敬，月村考宏，櫻庭 均: タンデムマス測定法による血漿 lyso-Gb3 の高感度測定とそのファブリー病バイオマーカーとしての評価. 第20回日本ライソゾーム病研究会. 東京，2015. 10
- 46) 瀬戸俊之，浅田 稔，福島茂樹，武田泰輔，月村考宏，櫻庭 均，新宅治夫: Fabry 病家族例における Lyso-Gb3 濃度の推移: 第57回 日本先天代謝異常学会総会 / 第13回 アジア先天代謝異常症シンポジウム. 大阪，2015. 11
- 47) 兎川忠靖，兎玉 敬，月村考宏，川島育夫，志賀智子，田中利絵，櫻庭均: Fabry 病モデルマウス腎臓に蓄積する糖脂質の特徴と酵素補充療法による分解効果. 第57回 日本先天代謝異常学会総会 / 第13回 アジア先天代謝異常症シンポジウム. 大阪，2015. 11
- 48) 月村考宏，田中利絵，大塚智子，志賀智子，末岡英明，芝崎 太，兎川忠靖，櫻庭 均: 遅発型ファブリー病の原因変異 vs 機能的多型. 第57回 日本先天代謝異常学会総会 / 第13回 アジア先天代謝異常症シンポジウム. 大阪，2015. 11
- 49) 重永雅志，月村考宏，佐藤温子，芝崎 太，兎川忠靖，櫻庭 均: 酵素補充療法を受けたファブリー病患者における抗 -ガラクトシダーゼ A 抗体産生とその酵素活性阻害作用. 第57回 日本先天代謝異常学会総会 / 第13回 アジア先天代謝異常症シンポジウム. 大阪，2015. 11
- 50) 北風圭介，水谷安通，杉山栄二，真板宣夫，広川貴次，瀬藤光利，櫻庭均，伊藤孝司: 改变型ヒト -ヘキソサミニダーゼの GM2 蓄積症モデルマウスに対する治療効果. BMB2015 第38回日本分子生物学会年会，第88回日本生化学会大会 合同大会. 神戸，2015. 12
- 51) 重永雅志，月村考宏，佐藤温子，芝崎太，兎川忠靖，櫻庭 均: 酵素製剤に対する抗体を産生したファブリー病患者の血清は酵素製剤の活性を阻害する. 第38回日本分子生物学会年会，第88回日本生化学会大会 合同大会. 神戸，2015. 12

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

なし