

ライソゾーム病の診断、治療のガイドライン調査研究  
新規治療法の開発（シャペロン療法）

分担研究者： 成田 綾（鳥取大学医学部脳神経小児科 助教）

研究要旨

ライソゾーム病の診断・治療のガイドラインを作成する一環として、ゴーシェ病およびニーマンピック病C型の患者実態調査を行った。新規治療法の開発を促進するため、神経症状の自然歴や現在の治療の利点ならびに限界を整理し、診断精度を上げていくために現行の診断法の評価等を実施した。

A．研究目的

稀少難病であるライソゾーム病を国内に周知し、早期診断、早期介入に繋げるために診断基準・ガイドラインを作成する。また、ライソゾーム病の中枢神経系に対して現在有効な治療法がないため、低分子を用いたシャペロン療法の開発を行う。

B．研究方法

調査票による病歴収集により、現行治療（酵素補充療法）ならびに現在実施中の臨床研究（シャペロン療法）による臨床的改善点と限界を明らかにする。また、更なる治療法開発の指標とするために、ゴーシェ病の神経症状の自然歴を明らかにする。同様の研究をニーマンピック病C型についても平行して行った。本研究は学内倫理委員会の承認のもと進めた。

C．研究結果

2017年1月31日までに25名のゴーシェ病患者（神経型23名、非神経型2名）について後ろ向き調査研究を行い、診断時期や神経症状の評価方法の再検討と評価期間の妥当性を検討した。主な調査内容は初発症状、発症年齢、診断時年齢、遺伝子変異、残存酵素活性値、重要なライフイベント時の年齢（気管切開、人工呼吸管理、経管栄養導入、痙攣発症、退行の出現、死亡等）などであり、現在データ解析中である。

ニーマンピック病C型については、2017年1月31日までに17名の患者について後ろ向き調査を行い、診断に至るまでの経過や標準的診断法と新規バイオマーカーによる診断フローの検討を行った。診断の難しい乳児型において4例で新生児～乳児期早期に肝移植が実施されていた。特徴的な臨床症状を呈する小児型においては新規バイオマーカー（尿中異常胆汁酸、血清オキシステロール）が標準的診断法（Filipin 染色）と同様に診断に有用であり、侵襲性の点で有益性が高い。一方、成人型においては、新規バイオマーカー単独での診断は困難である事が示された。

D．考察

両疾患とも同一疾患でも表現型は多様である事が改めて示された。新規治療法の確立には有効性の評価が重要である。そのために、各病型で共通して使用できる臨床評価指標の開発が必要であり、本研究の解析結果をもとに、今後更に前向きコホート研究のプロトコールを作成していく予定である。

ニーマンピック病C型では臨床診断が困難である成人型の未診断症例に対する現行検査法によるスクリーニングの限界が示された。今後、診断精度を改善するために新規診断法の検討を行う。

E．結論

本研究を通して、両疾患の診断精度の改善

および治療法開発に向けた検討課題を整理した。今後は今回得られた課題を解決することで、早期発見・診断と中枢神経治療法開発の促進に繋ることが期待される。

## F．研究発表

### 1. 論文発表

Suzuki Y, Ohno K, Narita A. Chaperone therapy: new molecular therapy for protein misfolding diseases with brain dysfunction. *Curr Bioinform* 2016;11:421-429.

Narita A, Shirai K, Itamura S, et al. Ambroxol chaperone therapy for neuronopathic Gaucher disease: A pilot study. *Ann Clin Transl Neurol* 2016; 3(3):200-215.

### 2. 学会発表

The 39th Annual SIMD Meeting 2016.4.3-6 (Florida, USA): pH-responsive pharmacological chaperones for lysosomal storage diseases

第 58 回日本小児神経学会学術集会  
2016.6.3 (東京) ランチョンセミナー5 治療可能なライソゾーム病の診断と治療

第 27 回日本小児科医会総会フォーラム  
2016.6.12 (米子、鳥取) 教育セミナー：日常診療で遭遇するライソゾーム病 - その診断と治療 -

第 58 回日本先天代謝異常症学会学術総会  
2016.10.27 (東京) シンポジウム 1 希少疾患治療薬の臨床開発の現状と未来  
ゴーシェ病に対するシャペロン療法

第 37 回臨床薬理学会学術総会 2016.12.12 (米子、鳥取) シンポジウム 16 進むオーファンドラッグ (希少疾患用医薬品) に対する創薬  
ゴーシェ病に対するシャペロン療法の開発

## 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 |