

ムコ多糖症 II 型における重症度予測因子に関する調査研究
分担研究者： 濱崎 考史 （大阪市立大学医学部小児科）

研究要旨

ムコ多糖症 II 型の重症型では中枢神経障害を来し発達予後が不良となる。しかし臨床症状の重症度には幅があり生活の質に大きな影響を及ぼす。近年、中枢病変に対する新規治療法の開発が進歩し、効果を評価する上で、発達予後予測が重要となってきている。今回、後方視的な自然歴調査により心理発達予後に関与する因子について調査した。

A．研究目的

ムコ多糖症 II 型の臨床症状の重症度には幅があり、重症型では中枢神経障害を来し発達予後が不良となる。近年、中枢病変に対する新規治療法の開発の進歩により、ムコ多糖症 II 型における発達予後予測が治療の有効性の評価するにあたり重要となってきている。ムコ多糖症 II 型の病因遺伝子である iduronate-2-sulfatase (IDS) 遺伝子変異型と表現型との相関関係は未確定であり、よりの確な発達予後予測に必要な根拠となる、自然歴調査が必要である。

B．研究方法

研究調査対象は、当科にて定期的に心理発達検査を施行しているムコ多糖症 II 型重症型の患者に対しておこなった。

（倫理面への配慮）

症例は連結可能な匿名化を行った。

C．研究結果

これまで、当科では、ムコ多糖症 II 型の重症度分類を表 1 に示す基準により分類してきた（表 1）。しかしながら、軽症例において、終始コドンが挿入されるナンセンス変異例において臨床経過として軽症例である症例を複数例発見された。既存の報告例との比較検討により、IDS 遺伝子のエクソン 2～7 の領域での終止コドンの挿入やフレームシフト変異の場合、臨床経過は重症型であったが、それ以外のエクソン 1、8

、9 領域でのナンセンス変異では、精神発達予後が比較的良好な症例が存在することが明らかとなった。アリルスルファターゼの結晶解析結果を基にイズルスルファターゼの構造を予想したところ、活性中心として D45, D46, C84, K135, D334 のアミノ酸が重要であり、それらをコードしている領域がエクソン 2～7 の領域であることが判明した（図 1）。

今回、当科にて、この活性中心の領域内で、IDS 遺伝子に同一の新規ナンセンス変異 (Q272X) を認めた 2 例の自然歴を詳細に検討したところ、発達年齢は 4-5 歳時に 2 歳相当となった後退行し、酵素補充により生命予後は改善するも、成人までには、寝たきりとなる重症型になるものと推定された。

D．考察

ナンセンス変異では、一般的に酵素タンパク質が合成されず、重症型になるものと考えられるが、read through 現象により活性をもつ酵素が一部合成され、軽症化する可能性が示唆された。しかし、酵素活性に重要な領域のナンセンス変異では期待することは難しい。今後、個々の症例において、遺伝子型だけでなく、高感度の残存酵素活性の測定、GAG の蓄積の程度と評価し、自然歴との相関関係を調査する必要性がある。また、個々の患者において、なぜ重症度や病状の進行速度の程度が異なるのか、そのメカニズムの解明が望まれる。一例として、責任遺伝子である IDS 遺伝子以外に、進

行を遅らせるうる修飾遺伝子が存在し、その多型の違いにより重症度が影響を受ける可能性もある。個々の患者の全ゲノム情報含む表現型を解析できるiPS細胞を用いた疾患モデルは今後、重要な役割を果たすものと期待される。

E . 結論

中枢病変に対する新規治療法の進歩により、ムコ多糖症II型における発達予後予測がますます重要となってきた。遺伝子型は予後予測に強い影響を及ぼすが、個々の症例の自然歴の蓄積と酵素活性、生化学的分析、治療への反応性など多角的な検討が必要である。

F . 研究発表

1. 論文発表

- Hamazaki T, El Rouby N, Fredette NC, Santostefano KE, Terada N. Induced Pluripotent Stem Cell Research in the Era of Precision Medicine. *Stem Cells*. 2017 Jan 18. doi: 10.1002/stem.2570.
- Nicholls K, Shankar SP, Sunder-Plassmann G, Koehler D, Nedd K, Vockley G, Hamazaki

T et al. Oral Pharmacological Chaperone Migalastat Compared With Enzyme Replacement Therapy in Fabry Disease: 18-Month Results from the Randomized Phase 3 ATTRACT Study. *J Med Genet*. 2016 Nov 10. pii: jmedgenet-2016-104178.

2. 学会発表

- 春日彩季、濱崎考史、菊池菜摘、野々村光穂、新宅治夫:重症ムコ多糖症II型の小児患者2例における同一のiduronate-2-sulfatase遺伝子の新規変異と発達の比較. 第58回日本先天代謝異常学会 2016.10.27-29 (東京)

G . 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

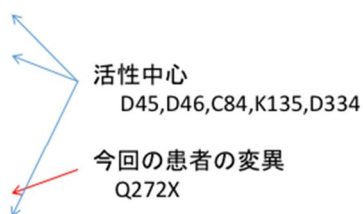
該当なし

表1. ムコ多糖症 II 型の重症度分類

Type	遺伝型	発症	初発症状	知的障害	就学・就業
A: 軽症	ミスセンスや スプライス異常など	学童期	関節拘縮	なし	高校以上も可能
B: 中等症	ミスセンス変異	就学前	関節拘縮 and/or 腹部膨満	なし	小中学可能 高校以上困難
C: 重症	ミスセンス変異	2歳以降	発達遅延、身体症状 (特有顔貌、関節拘縮、 腹部膨満)	発語: 12-18 か月 2語文: 2-3歳	小中学困難 高校以上不可能
D: 最重症	フレームシフト、 偽遺伝子組換え	2歳未満	発達遅延、身体症状 (特有顔貌、関節拘縮、 腹部膨満)	発語: 2歳以降 2語文: 不能	小中学困難 高校以上不可能

図1 ムコ多糖症 II 型のナンセンス・フレームシフト変異と表現型の相関

遺伝子異常	変異部位	表現型
R8X	エクソン1	非重症型
W12X	エクソン1	非重症型
A23fs	エクソン1	非重症型
L24fs	エクソン1	非重症型
Q75X	エクソン2	重症型
Y151X	エクソン4	重症型
R172X	エクソン5	重症型
E177X	エクソン5	重症型
K199fs	エクソン5	重症型
T214fs	エクソン5	重症型
W345X	エクソン7	重症型
V401fs	エクソン9	非重症型
C422fs	エクソン9	非重症型
C441fs	エクソン9	非重症型
R443X	エクソン9	非重症型・重症型
W475X	エクソン9	非重症型
Q531X	エクソン9	非重症型



- 特徴
- ナンセンス変異、フレームシフト変異でも非重症型はある
 - 重症型はエクソン2~7に多い