

日本人ゴーシェ病の診断・治療に関する研究

分担研究者：井田 博幸（東京慈恵会医科大学）

研究要旨：ゴーシェ病はグルコセレブロシダーゼ（GBA）活性低下のため発症するライソゾーム病である。神経症状の有無と重症度により1型（非神経型）、2型（急性神経型）、3型（亜急性神経型）に分類されている。我々は日本人ゴーシェ病129例の臨床症状の検討と遺伝子解析を行った。その結果、日本人においては神経型の頻度が諸外国に比べて極めて高く、その原因が遺伝子変異分布の差にあることを明らかにした。日本人ゴーシェ病の臨床症状・遺伝子変異分布は海外とは異なるが、酵素補充療法の効果は同様であった。

研究協力者氏名

所属機関名及び所属機関における職名

金城 栄子 東京慈恵会医科大学 小児科
研究補助員

若林 太一 東京慈恵会医科大学 小児科
助教

A．研究目的

日本人ゴーシェ病の臨床症状の特徴・遺伝子変異分布を明らかにするとともに酵素補充療法に対する効果について検討することを目的とする。

B．研究方法

病型については病歴をもとに分類した。

末梢血白血球からDNAを抽出し、まず、GBA遺伝子の7つのcommon mutationについてPCR断片を制限酵素切断することによってその有無をチェックした。変異が同定されなかった症例についてはSSCP法を行った後、変異があると推察されるエクソンをシークエンスした。

（倫理面への配慮）

ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針に従い、所属機関の研究倫理審査委員会の承認を得て実施をした。書面による同意を得た。

C．研究結果

日本人ゴーシェ病においては2型・3型という神経型ゴーシェ病が48%を占めていた。

日本人ゴーシェ病においては非神経型にリ

ンクする N370S 変異が全く認められなかった。

遺伝子改変ヒト培養皮膚細胞より作製された酵素製剤により治療した日本人ゴーシェ病においては抗体産生は全く認められなかった。

D．考察

ゴーシェ病は臨床的異質性が強いライソゾーム病である。日本人ゴーシェ病は海外例に比較して重症例が多いことが明らかとなった。この要因としてユダヤ人では全遺伝子変異の約70%を占めるN370S変異が日本人では全く存在しないことが考えられた。しかしながら、抗体産生率は諸外国と同様であり、抗体産生は遺伝子変異とは関係しないと推察された。

E．結論

ゴーシェ病においては遺伝子変異分布に関して人種による差が大きく、それに起因する臨床症状も異なるので、診断（臨床診断・遺伝子診断）には人種を考慮に入れる必要がある。治療効果については今後、さらに症例を増やして検討していく予定である。

F．研究発表

1. 論文発表

Ida H, Tanaka A, Matsubayashi T, Murayama K, Hongo T, Hak-Myung Lee, Mellgard B.: A multicenter, open-label extension study of velaglucerase alfa in Japanese patients

Gaucher disease: Results after a cumulative treatment period of 24 months. Blood Cells Mol and Dis.59:140-147, 2016

Pastores GM, Turkia HB, Gonzaleth DE, Ida H, Tantony AAG, Qin Y, Dirh Q, Zimran A.: Development of anti-velagulucerase alfa antibodies in clinical trial-treated patients with Gaucher disease. Blood Cells, Mol and Dis. 59:37-43, 2016

Grabowski GA, Zimran A and Ida H: Gaucher disease type 1 and 3. Phenotypic characterization of large populations from the ICGG Gaucher Registry. Am J Hematology 90: 12-18, 2015

井田博幸, 田中あゆみ, 松林朋子, McCauley T, Wang N, Crombez E. 日本人 Gaucher 病患者に対するベラグルセラゼアルファを用いた酵素補充療法の有効性と安全性に関する検討, 小児科診療. 2015 ; 78 : 131-138

2. 学会発表
なし

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