

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
平成 26 年～28 年度総合研究報告書

「ライソゾーム病・ペルオキシゾーム病の調査研究」

研究代表者：衛藤 義勝（東京慈恵会医科大学名誉教授）

研究要旨

ライソゾーム病並びに ALD を含むペルオキシゾーム病の調査表の改定並びに Web ページでの改定に貢献した。（平成 26 年度～27 年度）平成 27～28 年度はライソゾーム病（LSD）並びにペルオキシゾーム病（PD）ALD の患者 QOL の実態は、不明な点が多いことから、今回約 13,300 件全国 200 床以上の病院診療科へのアンケート調査を行い、各 LSD、PD の患者数を明らかにした。平成 28 年度は二次調査の内容を検討した。平成 26 年度にはライソゾーム病並びに ALD の診断の手引きを作成し、現場の難病指定医の参考資料をした。平成 28 年度には、ムコ多糖症診療の手引きを出版した。平成 27～28 年度にはマイズの手法に基づく ALD、ムコ多糖症 II 型、ポンベ病診療ガイドラインを作成し、出版した。平成 28 年度はファブリ病診療ガイドライン作成準備にとりかかった。ガイドライン作成は、今後のライソゾーム病診療に大変重要である。ライソゾーム病、ALD などの疾患を広く啓蒙する為に毎年 1 月にライソゾーム病、ALD に関する市民公開フォーラムを開催している。今後、遺伝子治療も視野に入れ、毎年 1 月に国際協力遺伝病遺伝子治療フォーラムを開催し、国民の啓蒙活動をしており、大きな成果を挙げている。ライソゾーム病、ALD 診療拠点病院構想に関して、今後作成準備を進めている。

研究分担研究者氏名・所属機関名

所属機関・部局・職名

氏名

- 1) 酒井規夫
大阪大学大学院医学研究科保健学専攻 教授
- 2) 高橋勉
秋田大学大学院医学系研究科小児科学講座
教授
- 3) 高柳正樹
帝京平成大学地域医療学部看護学科教授
- 4) 辻省次
東京大学医学部附属病院教授
- 5) 難波栄二
鳥取大学生命機能研究支援センター教授
- 6) 鈴木康之
岐阜大学医学教育開発研究センター教授
- 7) 桜庭均
明治薬科大学臨床遺伝学教室教授
- 8) 奥山虎之
国立成育医療研究センター臨床検査部長

9) 坪井一哉

- 名古屋セントラル病院ライソゾーム病センターセンター長
- 10) 松田純子
川崎医科大学教授
 - 11) 下澤伸行
岐阜大学生命科学総合研究支援センター教授
 - 12) 今中常雄
富山大学大学院医学薬学研究部教授
 - 13) 小林博司
東京慈恵会医科大学総合医科学研究センター
遺伝子治療研究部准教授
 - 14) 加我牧子
東京都立東部療育センター院長
 - 15) 横山和明
帝京大学薬学部教授
 - 16) 渡邊順子
久留米大学 GC/MS 医学応用研究施設准教授
 - 17) 石垣景子
東京女子医科大学小児科学講座講師

- 18) 成田綾
鳥取大学医学部脳神経小児科助教
- 19) 井田博幸
東京慈恵会医科大学小児科教授
- 20) 大橋十也
東京慈恵会医科大学総合医科学研究センター
遺伝子治療研究部教授
- 21) 小林正久
東京慈恵会医科大学小児科講師
- 22) 福田冬季子
浜松医科大学小児科准教授
- 23) 中村公俊
熊本大学大学院生命
科学研究部小児科学分野准教授
- 24) 濱崎考史
大阪市立大学大学院医学研究科講師
- 25) 柳澤比呂子
一般財団法人脳神経疾患研究所先端医療研究
センター&遺伝病治療研究所研究員
- 26) 田中あけみ
大阪市立大学大学院医学研究課准教授
- 27) 北川照男
東京都予防医学協会理事長
- 28) 遠藤文夫
熊本大学大学院生命科学研究部小児科学教授
- 29) 辻嘉代子
一般財団法人脳神経疾患研究所先端医療研究
センター&遺伝病治療研究所研究員

A. 研究目的

ライソゾーム病並びに ALD は、指定難病として 2009 年に指定された。その後新しく平成 26 年 5 月に成立した「難病の患者に対する医療等に関する法律」を受け、平成 27 年 1 月 1 日から新たな難病医療費助成制度が実施され、指定難病も大幅に増加している。このような状況下難病指定医がライソゾーム病 ALD の診断、治療が出来るように、平成 26 年度、27 年度にライソゾーム病の診断の手引き書を作成した。更にライソゾーム病、ALD、ペルオキシゾーム病の Web 上での臨床個人調査表の内容も検討して Web 登録にも貢献した。又、全国のライソゾーム病の患者数の実状調査を 15 年ぶりに調査研究を行った。平成 28 年度はマインズに基づく診療ガイドラインをムコ多糖症 II 型、ALD、ポンペ病で作成出版した

。本ガイドラインは広く難病指定医の診療に役立つことが期待される。患者との市民公開フォーラムの開催、遺伝子治療に向けてのフォーラムの開催など含めライソゾーム病&ペルオキシゾーム病に対する総合的な啓蒙活動を行った。ライソゾーム病、ALD の拠点病院の今後の対応も検討した。

B. 研究方法

1) 我が国のライソゾーム病&ALD 患者数の実態調査：全国 200 床以上の小児科、循環器科、神経内科、神経科の 4 科、病床数別に選択) および全 13304 施設 (小児科、循環器科、神経内科、神経科、整形外科、腎臓内科、血液内科、20 床以上の全ての病院) にアンケート葉書を送付し、計 1041 名の患者数を見出しているが、現在重複などの検討をしている。又、調査に向けての検討事項を討議している。

2) マインズの手法に伴うライソゾーム病診療ガイドラインをムコ多糖症 型 (責任者：奥山虎之) ALD (責任者：下澤伸行) 並びにポンペ病 (責任者：大橋十也、石垣景子) に関して診療ガイドラインテキストを作成した。

3) ライソゾーム病、ALD の市民公開フォーラムを毎年 1 月東京慈恵会医科大学 3 階講堂で開催

4) 第 5~7 回国際協力遺伝病遺伝子治療フォーラムを毎年開催し、ライソゾーム病の遺伝子治療啓蒙活動を行った。

5) ALD 遺伝子治療推進事業開催を行い、ALD の遺伝子治療推進に向けて活動している。

(倫理面への配慮)

本研究は個人情報、患者情報を扱うことなく、介入などもしなかったため、クリアすべき倫理的問題はない。

C. 研究結果

ライソゾーム病並びに ALD を含みペルオキシゾーム病の調査表の改定並びに Web ページでの改定に貢献し、難病指定医の診療に貢献した (平成 26 年度~27 年度) 平成 27~28 年度はライソゾーム病 (LSD) 並びにペル

オキシゾーム病 (PD)、ALD の患者 QOL の実態は不明な点が多いことから、約 13,300 件全国 200 床以上の病院診療科 (小児科、循環器科、神経内科、神経科の 4 科、病床数別に選択) および全 13304 施設 (小児科、循環器科、神経内科、神経科、整形外科、腎臓内科、血液内科、20 床以上の全ての病院) にアンケート葉書を送付、アンケート調査を行い各 LSD、PD の患者数を明らかにした。本調査でゴーシェ病 85 名、ファブリ病 454 名、ムコ多糖症 II 型 155 名、I 型 42 名、Niemann-Pick C 病 32 名等ライソゾーム病 972 名又 ALD 108 名などペルオキシゾーム病など 111 名を見出し、平成 28 年度は二次調査の内容を検討した。平成 26 年度には、ライソゾーム病並びに ALD の診断の手引きを作成し、現場の難病指定医の参考資料をした。

平成 28 年度にはムコ多糖症診療の手引きを出版した。平成 27~28 年度には、マインズ的手法に基づく CQ を作成し、ALD、ムコ多糖症 II 型、ポンペ病診療ガイドラインを作成し出版した。平成 28 年度はファブリ病診療ガイドライン作成準備にとりかかった。ガイドライン作成は多くの一般診療医、難病指定医による調査表記載にも大きく貢献する。ライソゾーム病、ALD などの疾患を広く一般に啓蒙する為に毎年 1 月にライソゾーム病、ALD に関する市民公開フォーラムを開催。現在遺伝子治療も国際的に進歩していることから、毎年 1 月に国際協力遺伝病遺伝子治療フォーラムを開催し、国民への遺伝子治療に対する啓蒙活動をして、大きな成果を挙げている。ライソゾーム病、ALD 診療拠点病院構想に関して今後作成準備を進めている。

D . 考察

1 . ライソゾーム病 31 疾患並びに ALD ペルオキシゾーム病の調査表の改定、Web 登録の内容に関して改定に貢献し、より正確なデータを取れるように各項目を詳細に検討した。
2 . ライソゾーム病、ALD、ペルオキシゾーム病の全国患者実態調査の一次調査を行い、我が国のライソゾーム病、ペルオキシゾーム病の現在の実態を明らかにした。調査方法は名古屋大学公衆衛生の鈴木教授の指導を受けながら調査研究 方法を検討し、二次調査の

内容を検討した。今後ライソゾーム病患者などの QOL を明らかにすることを旨とする為の基礎データとなる。

3 . ライソゾーム病・ペルオキシゾーム病の内、ムコ多糖症の診療手引書の作成並びにエビデンスに基づく ALD の診療ガイドライン作成にはいくつかの CQ を作成し、マインズを用いた作成法に関しては数回に渡り日本医療能評価機構 森實敏夫先生に指導を受けて MPSII 型、ALD、ポンペ病診療ガイドライン作成し、日本先天代謝異常症学会会員、全国小児科教授など関係部署に配布し、更にホームページにも掲載した。今後日本先天代謝異常学会の承認を受け出版することを目指している。本ガイドラインが広く難病指定医に利用されることを期待する。

4 . ライソゾーム病を中心に市民公開フォーラムを開催し、ライソゾーム病患者への啓蒙活動、国民への情報発信を行った。今後の難病調査研究の参考資料とした。

5 . ライソゾーム病、特に MPSII 型をはじめ ALD など遺伝子治療が国際的に開始され始めたことから国際協力遺伝病遺伝子治療を平成 29 年 1 月 19 日東京で開催し、患者にも啓蒙活動を行った。

E . 結論

「ライソゾーム病・ペルオキシゾーム病の診断、治療にむけて活動し、わが国のライソゾーム病、ALD、ペルオキシゾーム病患者数の実態を解明し、難病指定医への診療活動に貢献。又、国民へのライソゾーム病理解の為の啓蒙活動を行った。

F . 研究発表

1) Kuranobu N, Murakami J, Okamoto K, Nishimura R, Murayama K, Takamura A, Umeda T, Eto Y, Kanzaki S. Cholesterol ester storage disease with a novel LIPA mutation (L264P) that presented massive hepatomegaly: A case report. *Hepatology Res.* 2016 Mar;46(5):477-82.

2) Yokoi T, Yokoi K, Akiyama K, Higuchi T, Shimada Y, Kobayashi H, Sato T, Ohteki T, Otsu M, Nakauchi H, Ida H, Ohashi T. Non-myeloablative preconditioning with ACK2 (anti-c-kit antibody) is efficient in bone marrow transplantation for murine models of mucopolysacchari

dosis type II. *Mol Genet Metab.* 2016 No v;119(3):232-238.

3) Sato Y, Kobayashi H, Higuchi T, Shimada Y, Ida H, Ohashi T. TFEB overexpression promotes glycogen clearance of Pompe disease iPSC-derived skeletal muscle. *Mol Ther Methods Clin Dev.* 2016 Aug 10;3:16054.

4) Sato Y, Kobayashi H, Higuchi T, Shimada Y, Ida H, Ohashi T. Metabolomic Profiling of Pompe Disease-Induced Pluripotent Stem Cell-Derived Cardiomyocytes Reveals That Oxidative Stress Is Associated With Cardiac and Skeletal Muscle Pathology. *Stem Cells Transl Med.* 2016 Aug 18. pii: sctm.2015-0409.

5) Pastores GM, Turkia HB, Gonzales D E, Ida H, T Antony 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

6) 小林博司 ガングリオシド蓄積症～GM1・GM2ガングリオシドーシス 小児内科2016 vol.48増刊 小児疾患診療のための病態生理3 改訂5版 p158-164

7) 小林博司 筋型糖原病～Pompe病を中心に 小児内科2016 vol.48 No.12 特集 小児の筋疾患 p1972-1977

8) 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.

9) 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.* 2016 Apr;20(2):284-93. doi: 10.1007/s10157-015-1146-7.

10) 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.* 2016 Feb;117(2):140-3.

11) Wakabayashi T, Shimada Y, Akiyama K, Higuchi T, Fukuda T, Kobayashi H, Eto Y, Ida H, Ohashi T. Hematopoietic Stem Cell Gene Therapy Corrects Neuroopathic Phenotype in Murine Model of M

ucopolysaccharidosis Type II. *Hum Gene Ther.* 2015 Jun;26(6):357-66.

12) Umeda T, Hashimoto S, Noriyasu K, Takamura A, Fujisaki M, Eto Y. Identification of a novel GLA mutation (F69L) in a Japanese patient with late-onset Fabry disease. *Hum Genome Var.* 2015 Nov 12;2:15044.

13) 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.

14) 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

15) Sato Y, Kobayashi H, Sato S, Shimada Y, Fukuda T, Eto Y, Ohashi T, Ida H. Systemic accumulation of undigested lysosomal metabolites in an autopsy case of mucopolipidosis type II; autophagic dysfunction in cardiomyocyte. *Mol Genet Metab.* 2014 Jul;112(3):224-8.

16) Higuchi T, Kawagoe S, Otsu M, Shimada Y, Kobayashi H, Hirayama R, Eto K, Ida H, Ohashi T, Nakauchi H, Eto Y. The generation of induced pluripotent stem cells (iPSCs) from patients with infantile and late-onset types of Pompe disease and the effects of treatment with acid- α -glucosidase in Pompe's iPSCs. *Mol Genet Metab.* 2014 May;112(1):44-8.

17) Dairaku T, Iwamoto T, Nishimura M, Endo M, Ohashi T, Eto Y. A practical fluorometric assay method to measure lysosomal acid lipase activity in dried blood spots for the screening of cholesteryl ester storage disease and Wolman disease. *Mol Genet Metab.* 2014 Feb;111(2):193-6.

【学会発表】

1) 衛藤義勝, 板垣里奈, 柳沼恵子, 柳澤比呂子, 會田隆志, 関 晴朗, 山本悌司, 三井純: SPG11 (Spastic Paraplegia) - 著明な色素沈着を呈し Adrenoleukodystrophy (ALD) が疑われた症例

第58回日本先天代謝異常学会 (2016.10.27-29 東京)

2) 尾形仁, 小林正久, 金城栄子, 樋口孝, 衛藤義勝, 大橋十也, 井田博幸: 日本人ファブリー病患者の遺伝子変異と臨床病型の相関についての研究

第58回日本先天代謝異常学会 (2016.10.27-29
東京)

3) Hiroshi Kobayashi Sayoko Izuka Takahiro Fukuda et al. (OR48) : Lentiviral Mediated Gene Therapy & Zinc Finger Nuclease Mediated Gene Editing for Krabbe disease

The 22nd Annual Meeting of Japan Society of Gene and Cell Therapy. 2016, Tokyo.

4) Hiroshi Kobayashi (S1-2) : Ex-vivo Gene Therapy, as a promising approach for the treatment of central nervous system of Mucopolysaccharidosis type II.

The 22nd Annual Meeting of Japan Society of Gene and Cell Therapy. 2016, Tokyo.

5) Yoshikatsu Eto, Takeo Iwamoto, Ayumi Takamura, Miwa Fujisaki, Masayo Kashiwazaki, Kaoru Eto, Norio Sakai : Plasma Oxysterol and Lysosphingomyelin-509 as Potential Biomarkers for Japanese Patients with Niemann-Pick C disease measured by Tandem MS and their Changes with Miglustat Treatment

13th International Congress of Human Genetics. (April 3-7, 2016, Kyoto, Japan)

6) Masahisa Kobayashi, Toya Ohashi, Yoshikatsu Eto, Hiroyuki Ida. : Mutation spectrum of Japanese patients with Fabry disease – Correlation between genotype and phenotype.

13th International Congress of Human Genetics. (April 3-7, 2016, Kyoto, Japan)

G . 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

なし