

日本人ゴーシェ病の臨床表現型、酵素補充療法に関する研究

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）活性低下により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。現在、酵素補充療法が標準治療として実施されている。当院で診断した日本人ゴーシェ病129例について臨床症状の調査を行った（H26）。また、これら症例について遺伝子解析を行い、臨床症状との相関を検討した（H27）。そして諸外国の症例との臨床症状・遺伝子変異分析を比較検討し、酵素補充療法の効果についても検討した（H28）。

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検討を目的とした。

日本人ゴーシェ病の遺伝子変異分布の検討を目的とした。

臨床症状・遺伝子変異分布の国際比較の検討を目的とした

日本人ゴーシェ病に対する酵素補充療法の効果を評価することを目的とした。

B. 研究方法

日本人ゴーシェ病129例について神経症状の有無、発症年齢、重症度について病歴を用いて検討した。

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1型が54%、2型が24%、3型が22%と神経型の比率が高かった。

日本人ゴーシェ病においてはL444P変異が36.5%、F213変異が17.2%であり、7つのcommon mutationの検討では同定できない例が39.1%存在した。

L444P変異、F213変異以外に日本人ゴーシェ病にcommonな遺伝子変異は存在しなかった。

遺伝子改変ヒト培養皮膚細胞より作成された酵素製剤により治療した日本人ゴーシェ病10例においては抗体産生は1例も認められなかった。

D. 考察

日本人ゴーシェ病においては諸外国に比較して神経型の比率が極めて高いことが明らかとなった（日本人46%vs ユダヤ人2%）。したがってゴーシェ病の診断には小児科医や神経内科医の役割が重要であると考えられた。

日本人の遺伝子変異分布は諸外国と異なることから、日本人ゴーシェ病の遺伝子診断には特有な方策が必要と考えられた。

E . 結論

日本人ゴーシェ病において臨床表現型や遺伝子変異分布が諸外国と異なっていたが、酵素製剤の相違による臨床効果の差異は存在しなかった。

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, T Antony AAG, Qin Y, Dirh Q, Zimran A.: Development of anti-velaglucerase 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