

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
総括研究報告書
ライソゾーム病（ファブリ病含む）調査研究に関する研究
研究代表者 衛藤 義勝

研究要旨：ライソゾーム病、ALD 患者の全国二次調査を開始、我が国の患者の状況を把握できる。LSD、ALD 各種ガイドライン作成をマインズの手法により作成、具体的にエビデンスを基にした結果を提案し、一般診療医の難病診療に貢献できる。拠点病院構想、トランジション問題を提起した。新生児スクリーニング適応疾患のガイドライン作成、遺伝子治療等の啓蒙活動の為のアンケート調査内容を検討した。

研究分担者氏名：

酒井 規夫, 高橋 勉, 高柳 正樹, 辻 省次, 檜垣 克美, 鈴木 康之, 奥山 虎之, 坪井 一哉, 松田 純子, 下澤 伸行, 今中 常雄, 小林 博司, 加我 牧子, 横山 和明, 渡邊 順子, 石垣 景子, 成田 綾, 井田 博幸, 大橋 十也, 小林 正久, 福田冬季子, 中村 公俊, 濱崎 考史, 柳澤比呂子, 加藤 剛二, 矢部 普正

研究協力者氏名：

赤平 百絵, 足立 香織, 阿部信一, 阿部 哲人, 有賀 賢典, 伊藤 康, 上原 里程, 衛藤 薫, 大友 孝信, 岡村 匡史, 掛江 直子, 加藤 俊一, 金田 眞理, 神崎 保, 城戸 淳, 河野 優, 小須賀 基通, 後藤 聡, 後藤 順, 駒村 和雄, 櫻井 謙, 清水 有紀子, 清水 博臣, 杉山 斉, 竹中 俊宏, 角皆 季樹, 富田 和慶, 根津 基希, 林 泰壽, 福井 香織, 保科 宙生, 丸山 弘樹, 右田 王介, 森 まどか, 森實 敏夫, 山本 浩志, 湯澤 由紀夫, 横井 貴之, 近藤 秀仁, 山田博之

A．研究目的

ライソゾーム病、ペルオキシゾーム病、ALD 患者の全国調査、患者数の把握、現状調査mQOLの二次調査を行う。又 LSD、ALD の診療ガイドラインをマインズの手法に従い作成し、難病の診療に貢献する。更に LSD、ALD の拠点病院構想を作成し、難病患者の診療ネットワーク構築をめざす。新生児スクリーニング体制のガイドラインを作成、今後の早期診断、治療を目指す。LSD、ALD の遺伝子治療を含めた新規治療の啓蒙活動を行う

B．研究方法

1)LSD,ALD の患者全国調査はサーベイモンキーを用いて2次調査を施行した。
2)LSD,ALD ガイドライン作成はALD、MPS II,ポンペ病、ゴーシェ病、ファブリ病、MPS I 型チヌチノーシスは各班で委員長、副委員長を決

め各ガイドライン作成班を決め、マインズの手法に則り作成した。

3) 拠点病院構想、新生児スクリーニングガイドライン作成、遺伝子治療アンケート調査委員会を編成し、検討した。

（倫理面への配慮）

全国患者調査は酒井規夫委員長の下阪大倫理委員会の承諾を得て施行した。

C．研究結果

ライソゾーム病(LSD) & ペルオキシゾーム病(PD)、ADL の QOL を含む一次調査後の各ライソゾーム病の我が国における推定患者数を疾患別に統計専門家に依頼調査した。又二次調査の調査内容を検討し、二次調査表を各施設に配布次年度において調査予定。ライソゾーム病、ペルオキシゾーム病の診断、治療ガイドラインの作成：LSD は現在 31 種近くの疾患が含まれ、前年度に引き続いてファブリ病、ゴーシェ病、ムコ多糖症 I 型のマインズの手法に基く診療ガイドラインを作成、次年度に向けて学会承認を得る予定。昨年度作成したポンペ病ガイドラインに関してはマインズでの掲載が決定した。今年度はチヌチノーシスのガイドラインを出版し、学会承認に向けて努力している。ライソゾーム病に特化した診断、治療の難病拠点病院体制を患者の意見も含め、全国規模で作成拠点病院の役割、遺伝子診断体制の整備など診断、治療体制をライソゾーム病、ALD の特化して検討した。

LSD の新生児スクリーニング対象疾患のガイドライン並びに戦略を作成し、新生児スクリーニングア対象疾患のガイドラインを作成した。

LSD & ALD の遺伝子治療を推進するため、遺伝子治療推進体制の基盤作りの為アンケート調査内容を検討した。

D . 考察

LSD、ALD の患者数全国調査から全国患者数の推計数を算出出来た。又今後 2 次調査で患者の状況、QOL を調査できる。

MPS II、ALD、ポンペ病、チヌチノーシスの診療ガイドラインを出版し日本先天代謝異常学会、全国小児科教授、専門医などに配布し、今後学会承認を得て一般販売予定である。次年度はゴーシェ病、ファブリ病、MPS I 型のガイドライン作成出版予定であり、我が国の LSD 患者の診療に役立てる。ALD、LSD の拠点病院構想、新生児スクリーニング体制の充実、遺伝子治療等新規治療法の啓蒙活動は今後難病センターへの情報提供に有用である。

E . 結論

本研究班の活動は今後 LSD、ALD の患者の診療医師並びに患者会、難病センターへの情報提供に有用である。

F . 健康危険情報

特になし

G . 研究発表

1. Itagaki R, Endo M, Yanagisawa H, Hossain MA, Akiyama K, Yaginuma K, Miyajima T, Wu C, Iwamoto T, Igarashi J, Kobayashi Y, Tohyama J, Iwama K, Matsumoto N, Shintaku H, **Eto Y**. Characteristics of PPT1 and TPP1 enzymes in neuronal ceroid lipofuscinosis (NCL) 1 and 2 by dried blood spots (DBS) and leukocytes and their application to newborn screening. [Mol Genet Metab](#). 2018 Mar 19. pii: S1096-7192(18)30154-9. doi: 10.1016/j.ymgme.2018.03.007. [Epub ahead of print].
2. Okada J, Hossain MA, Wu C, Miyajima T, Yanagisawa H, Akiyama K, **Eto Y**. Ten-year-long enzyme replacement therapy shows a poor effect in alleviating giant leg ulcers in a male with Fabry disease. *Mol Genet Metab Rep*. 2017 Dec 22;14:68-72. DOI:10.1016/j.ymgmr.2017.12.004
3. Yanagisawa H, Ishii T, Endo K, Kawakami E, Nagao K, Miyashita T, Akiyama K, Watabe K, Komatsu M, Yamamoto D, **Eto Y**. L-leucine and SPNS1 coordinately ameliorate dysfunction of autophagy in mouse and human Niemann-Pick type C disease. *Sci Rep*. 2017 Nov 21;7(1):15944. doi:10.1038/s41598-017-15305-9.
4. Wu C, Iwamoto T, Igarashi J, Miyajima T, Hossain MA, Yanagisawa H, Akiyama K, Shintaku H, **Eto Y**. Application of a diagnostic methodology by quantification of 26:0 lysophosphatidylcholine in dried blood spots for Japanese newborn screening of X-linked adrenoleukodystrophy. *Mol Genet Metab Rep*. 2017 Jul 11;12:115-118. doi: 10.1016/j.ymgmr.2017.06.004. eCollection 2017 Sep.
5. Hossain MA, Obaid A, Rifai M, Alem H, Hazwani T, Al Shehri A, Alfadhel M, **Eto Y**, Eyaid W. Early onset of Fazio-Londe syndrome: the first case report from the Arabian Peninsula. *Hum Genome Var*. 2017 May

25;4:17018. doi: 10.1038/hgv.2017.18.
eCollection 2017.

6. Hossain MA, Yanagisawa H, Miyajima T, Wu C, Takamura A, Akiyama K, Itagaki R, Eto K, Iwamoto T, Yokoi T, Kurosawa K, Numabe H, **Eto Y**. The severe clinical phenotype for a heterozygous Fabry female patient correlates to the methylation of non-mutated allele associated with chromosome 10q26 deletion syndrome. *Mol Genet Metab.* 2017 Mar;120(3):173-179. doi: 10.1016/j.ymgme.2017.01.002. Epub 2017 Jan 7.
2. 学会発表
 1. Mohammad Arif Hossain, Chen Wu, 宮島任司, 柳澤比呂子, 秋山けい子, 岩本武夫, **衛藤義勝** 重度ヘテロ結合 Fabry 女性の予測診断に向けたメチル化に関する研究 Methylation study in GLA gene; future diagnostic tool for severely affected heterozygous Fabry female, 日本人類遺伝学会 第62回大会, 2017年11月15日-18日 神戸
 2. Chair :**Y Eto** PL6-Plenary Session 6-Trends in organelle disease. September 8, ICIEP 2017 13th International Congress of Inborn Errors of Metabolism. Rio de Janeiro, Brazil, September 5-8, 2017.
 3. **Yoshikatsu Eto** The Nobel Treatment for te Central Nervous System in Genetic Diseases Sri Lanka College of Paediatricians. 6th Global Congress for Consensus in Paediatrics and Child Health CIP 2017, Hilton Colombo, Sri Lanka. November 12-15, 2017.
 4. Mohammad Arif Hossain, Takashi Miyajima, Keiko Akiyama, Hiroko Yanagisawa, Chen Wu, Takeo Iwamoto, **Yoshikatsu Eto**. An adult onset Pompe Disease with cerebral stroke and left ventricular hypertrophy, 第22回日本ライソゾーム病研究会, 2017年10月27日-28日 東京
 5. Chen Wu, 岩本武夫, 柳澤比呂子, 秋山けい子, 宮島任司, 五十嵐純子, Mohammad Arif Hossain, **衛藤義勝** Application of Lysosphingomyelin Measureman for Diagonosis of Japanese patients with Niemann Pick Type C by MS/MS, 第22回日本ライソゾーム病研究会 2017年10月27日-28日 東京
 6. **Yoshikatsu Eto**, Moderator, Special Lecture2. The 5th Asian Congress for Lysosomal Storage Disease Screening, 第5回アジア LSD スクリーニング会議, 2017年8月19日-20日 東京
 7. **Yoshikatsu Eto**, Special Lecture, Lysosomal Storage Disorders: A model of Innovate Drug Development for the Rare Genetic Disorders. 2017 Annual Conference of Medical Genetics& Genomics at AMC, 2017年11月3日 韓国
 8. 特別講演 司会 **衛藤義勝** 神経変性疾患の遺伝子治療 今後の新しい治療展開, 第2回神経代謝病研究会, 2017年7月5日 東京
 9. **衛藤義勝**, Chen Wu, 岩本武夫, 柳澤比呂子, 秋山けい子, 宮島任司, 五十嵐純子, Mohammad Arif Hossain, ニーマンピックC型の診断バイオマーカー: 血清 Lysosphingomyelin 測定の有効性に関する研究, 第31回日本小児脂質研究会 学術集会 2017年11月 北海道
 10. 教育セミナー 座長: **衛藤義勝**, 「脂質代謝異常に潜む治療可能な稀少疾患: ライソゾーム酸性リパーゼ欠損症 (LAL-D)」, 第31回日本小児脂質研究会学術集会 2017年11月 北海道
 11. Mohammad Arif Hossain, Chen Wu, 宮島任司, 柳澤比呂子, 秋山けい子, 岩本武夫, **衛藤義勝**, CpG アイランドのメチル化による Fabry ヘテロ結合女性患者の臨床表現型予測について, 日本先天代謝異常学会 10月 川越
 12. 柳澤比呂子, ホセイン・モハンマド・アリフ, 宮島任司, 秋山けい子, **衛藤義勝**, 女性ヘテロ結合ファブリー病患者におけるオートファジーとメチル化との関連, 日本先天代謝異常学会 10月 川越
 13. Chen Wu, 岩本武夫, 柳澤比呂子, 秋山けい子, 宮島任司, 五十嵐純子, Mohammad Arif Hossain, **衛藤義勝**, 多変量解析で得た新規診断マーカー候補によるニーマンピック病C型の診断 日本先天代謝異常学会 10月 川越
 14. 宮島任司, 五十嵐純子, Chen Wu, 柳澤比呂子, Mohammad Arif Hossain, 秋山けい子, 濱崎考史,

- 岩本武夫, 衛藤義勝 乾燥濾紙血 (DBS) を用いたムコ多糖症 型 (MPS) のハイリスクスクリーニングの検討, 日本先天代謝異常学会 10月 川越
15. 板垣里奈, 柳沼恵子, 遠藤昌弘, 秋山けい子, 柳澤比呂子, 岩本武夫, 新宅治夫, 衛藤義勝 乾燥濾紙血 (DBS) による神経セロイドリポフスチン症 (NCL) / 型 新生児スクリーニングの研究, 日本先天代謝異常学会 10月 川越
16. Chen Wu, 岩本武夫, Mohammad Arif Hossain, 宮島任司, 秋山けい子, 柳澤比呂子, 五十嵐純子, 衛藤義勝 ファブリー病患者の年齢、性別、及び酵素補充療法に起因する抗体価と血漿中 LysoGb3 の相関関係, 日本先天代謝異常学会 10月 川越
17. 衛藤義勝 ニーマンピック病C型の診断: ハイリスクスクリーニングに関して, 第120回日本小児科学会学術集会, 2017年4月 東京
18. フセイン・アリフ ポスター会場 知的障害を合併した重症型ファブリー病ヘテロ症例, 第120回日本小児科学会学術集会, 2017年4月 東京
19. Yoshikatsu Eto Opening remarks and Welcome Greeting Invited Lecture : Char The 7th

International Collaboration Forum of Human Gene Therapy for Genetic Disease 2017年1月東京

20. Yoshikatsu Eto, Keynote presentation 9th Scientific symposium on Niemann-Pick Disease Type C(NP-C):Scientific Breakthroughs advance our aspirations for clinical practice.ACTELION24-26 March 2017, Dublin, Ireland.
21. Yoshikatsu Eto, Speaker, Management of ERT: IARs, Antibodies, and Tolerance2017 ICFD Seoul
(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

H. 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
特になし