

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
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の詳細をアンケート調査を行い、我が国の患者の状況を明らかにした。LAD の内チノーシス、ゴーシェ病、ファブリ病の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ずいたガイドラインを作成し、一般診療医の難病診療に貢献した。拠点病院構想、トランジション問題、新生児スクリーニング適応疾患のガイドライン作成、遺伝子検査更に遺伝子治療等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・秋山恵子, 矢部 普正

研究協力者氏名：

相浦 健一, 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, 河野 優, 後藤 聡, 後藤 順, 駒村 和雄, 近藤 秀仁, 櫻井 謙, 清水 有紀子, 清水 博臣, 城戸 淳, 杉山 斉, 竹中 俊宏, 富田 和慶, 根津 基希, 林 泰壽, 福井 香織, 丸山 弘樹, 右田 王介, 森 まどか, 山田 博之, 山本 浩志, 湯澤 由紀夫, 横井 貴之, 角皆 季樹, 小須賀 基通, 森實 敏夫, 保科 宙生

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、患者の現状調査又 QOL の二次調査を行った。更に LSD の内チスチノーシス、ゴーシェ病、ファブリ病の診療ガイドラインをマインズの手法に従い作成し、難病の診療に貢献した。又 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具体的に検討し患者の啓蒙活動に役立てた。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、治療への提言を行った。LSD、ALD の遺伝子治療を含めた新規治療の啓蒙活動を行い、今後の新規治療に向けて貢献した。更に ALD, LSD のレジストリーに向け、体制を検討した。

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具体的な二次・三次調査を施行した。
- 2) LSD のガイドライン作成は ALD、チスチノー

シス、ゴーシェ病、ファブリ病、MPS I 型は各班で委員長、副委員長を決め各ガイドライン作成班を編成し、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ライソゾーム患者に対するアンケート調査を検討した。

(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。又遺伝子治療アンケート調査は大橋十也委員長の下、慈恵医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。又三次調査の調査内容を検討し、二次調査表を各施設に配布し、調査した。(酒井) ライソゾーム病、ペルオキシゾーム病の診断の手引き、治療ガイドラインの作成(下澤) : 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(小林正委員長)、ゴーシェ病(成田綾委員長)、ムコ多糖症 I 型(小須賀委員長)をマインズの手法に基く診療ガイドラインを作成した。前年度作成したポンペ病、MPS II 型は学会承認を得た。今年度はチスチノーシス、ファブリ病、ゴーシェ病のガイドラインを出版し、学会承認予定。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具体的に岡山地区、等を例にとり患者の意見も含め、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対象疾患としてポンペ病、MPS I, ALD ファブリ病を挙げ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LSD患者に家族に対して施行した。

今後のLSD,ALDのレジストリー体制を検討した。

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し、各LSDの三次調査で現状解析をおこなった(酒井ら)。ゴーシェ病、ファブリ病、チス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、又学会承認を得て一般販売予定している。次年度はニーマンピツクC病、MPSIV型、MPSI型のガイドライン作成予定であり、我が国のLSD患者の診療に役立つ。ALD、LSDの拠点病院構想を具体化し地方自治体と連携する。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り、我が国でのLSD,ALDの患者並びに医療従事者に重要な情報を提供する。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1.Diagnostic performance evaluation of sulfate-conjugated cholesterol metabolites as urinary biomarkers of Niemann-Pick disease type C.Maekawa M, Narita A, Jinnoh I, Iida T, Marquardt T, Mengel E, Eto Y, Clayton PT, Yamaguchi H, Mano N.

Clin Chim Acta. 2019 Mar 12;494:58-63.

2.Dysregulated DNA methylation of GLA gene was associated with dysfunction of autophagy.Yanagisawa H, Hossain MA, Miyajima T, Nagao K, Miyashita T, Eto Y. Mol Genet Metab. 2019 Mar 7. pii: S1096-7192(19)30014-9.

3. A case of Niemann-Pick disease type C with neonatal liver failure initially diagnosed as neonatal hemochromatosis.Kumagai T, Terashima H, Uchida H, Fukuda A, Kasahara M, Kosuga M, Okuyama T, Tsunoda T, Inui A, Fujisawa T, Narita A, Eto Y, Kubota M. Brain Dev. 2019 Feb 5.

4. Iduronate-2-Sulfatase with Anti-human Transferrin Receptor Antibody for Neuropathic Mucopolysaccharidosis II: A Phase 1/2 Trial. Okuyama T, Eto Y, Sakai N, Minami K, Yamamoto T, Sonoda H, Yamaoka M, Tachibana K, Hirato T, Sato Y. Mol Ther. 2019 Feb 6;27(2):456-464.

5.Phenotypic variability of Niemann-Pick disease type C including a case with clinically pure schizophrenia: a case report.Kawazoe T, Yamamoto T, Narita A, Ohno K, Adachi K, Nanba E, Noguchi A, Takahashi T, Maekawa M, Eto Y, Ogawa M, Murata

6.A Case of Adult-onset Pompe Disease with Cerebral Stroke and Left Ventricular Hypertrophy. Hossain MA, Miyajima T, Akiyama K, Eto Y. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2018 Nov;27(11):3046-3052.

7.The beneficial effects of long-term enzyme replacement therapy on cardiac involvement in Japanese Fabry patients. Hongo K, Ito K, Date T, Anan I, Inoue Y, Morimoto S, Ogawa K, Kawai M, Kobayashi H, Kobayashi M, Ida H, Ohashi T, Taniguchi I, Yoshimura M, Eto Y. Mol Genet Metab. 2018

Jun;124(2):143-151. doi: 10.1016/j.ymgme.2018.04.008. Epub

8.P-Tau and Subunit c Mitochondrial ATP Synthase Accumulation in the Central Nervous System of a Woman with Hurler-Scheie Syndrome Treated with Enzyme Replacement Therapy for 12 Years. Kobayashi H, Ariga M, Sato Y, Fujiwara M, Fukasawa N, Fukuda T, Takahashi H, Ikegami M, Kosuga M, Okuyama T, Eto Y, Ida H. JIMD Rep. 2018;41:101-107.

2. 学会発表

1 .日本人 Fabry 病家系の遺伝子変異の研究：遺伝子変異 - 臨床病型相関と migalastat - amenable mutation 保有率。小林 正久 1, 金城 栄子 1, 大橋 十也 2, 衛藤 義勝 3, 井田 博

幸 1 1 東京慈恵会医科大学 小児科, 2 東京慈恵会医科大学 総合医科学センター 遺伝子治療研究部 3 脳神経疾患研究所 先端医療研究センター 第60回 日本先天代謝異常学会、岐阜、11月8-10、2018

2 . ファブリー病患者の重症度・年齢・酵素補充療法による抗体価と血漿・血清中の LysoGb3 との相関関係。ウチエン 1,2,3, 岩本 武夫 4, ホサイン モハンマドアリフ 1,3, 宮島 任司 1,2, 秋山けい子 1 柳澤比呂子 1, 五十嵐純子 2, 衛藤 義勝 3 1 一般財団法人脳神経疾患研究所先端医療研究センター, 2 アンジェス株式会社希少疾患研究所 3 東京慈恵医科大学, 4 東京慈恵会医科大学総合医科学研究センター-基盤研究施設(分子細胞生物学)第60回 日本先天代謝異常学会、岐阜、11月8-10、2018

3 .DBS によるてんかん患者の神経セロイドリポフスチン症 (NCL) I, II 型ハイリスクスクリーニングおよび病態解析。板垣 里奈 1, 岩本 武夫 3, ホサイン モハンマド アリフ 1, 柳澤比呂子 1, 宮島 任司 1,2 ウチエン 1,2, 秋山けい子 1, 新宅 治夫 4, 衛藤 義勝 1 1 先端医療研究センター & 遺伝病治療研究所, 2 アンジェス株式会社 希少疾患研究所 3 東京慈恵会医科大学 総合医科学研究センター-基盤研究施設 4 大阪市立大学大学院医学研究科、第60回 日本先天代謝異常学会、岐阜、11月8-10、2018

3 . 板垣 里奈 1, 岩本 武夫 3, ホサイン モハンマド アリフ 1, 柳澤比呂子 1, 宮島 任司 1,2 ウチエン 1,2, 秋山けい子 1, 新宅 治夫 DBS によるてんかん患者の神経セ

ロイドリポフスチン症 (NCL) I, II 型ハイ
リスクスクリーニングおよび病態解析第6
0回 日本先天代謝異常学会、岐阜、11月8
10、2018

4 .Neuronal ceroid lipofuscinosis (NCL)
types 1 and 2: Enzyme characteristics of
PPT1 and TPP1, and their high risk and
newborn screenings

Rina Itagakia, Masahiro Endoa, Hiroko
Yanagisawaa, Mohammad Arif Hossaina,
Keiko Akiyamaa, Takashi Miyajimaa,b, Chen
Wua,b, Takeo Iwamotoa,c, Junko Igarashib,
Haruo Shintakud, Yoshikatsu Etoa,e,
aAdvanced Clinical Research Center,
Institute of Neurological Disorder,
Kanagawa, Japan, bInstitute of Rare
Disease, AnGes Co., Tokyo, Japan,
cInstitute of Medical Science, Tokyo
Jikei University School of Medicine,
Tokyo, Japan, dOsaka City University
Graduate School of Medicine, Osaka, Japan,
eJikei University School of Medicine,
Tokyo, Japan
World Symposium, Orlando, Florida, Feb.
4- 7, 2019

5 .Neuronal ceroid lipofuscinosis (NCL)
types 1 and 2: Enzyme characteristics of
PPT1 and TPP1, and their high risk and
newborn screenings

Rina Itagakia, Masahiro Endoa, Hiroko
Yanagisawaa, Mohammad Arif Hossaina,
Keiko Akiyamaa, Takashi Miyajimaa,b, Chen
Wua,b, Takeo Iwamotoa,c, Junko Igarashib,
Haruo Shintakud, Yoshikatsu Etoa,e,
aAdvanced Clinical Research Center,
Institute of Neurological Disorder,
Kanagawa, Japan, bInstitute of Rare

Disease, AnGes Co., Tokyo, Japan,
cInstitute of Medical Science, Tokyo
Jikei University School of Medicine,
Tokyo, Japan, dOsaka City University
Graduate School of Medicine, Osaka, Japan,
eJikei University School of Medicine,
Tokyo, Japan、World Symposium, Feb. 4 - 7、
Orlando, Florida, 2019.

6 .Generation of iPS cells derived from
skin fibroblasts of patients with Fabry
disease using RNA-reprogramming

Takashi Miyajimaa, Hiroko Yanagisawaa,
Mohammad Arif Hossaina, Chen Wua, Takeo
Iwomotob, Yoshikatsu Etoa, aAdvanced
Clinical Research Center, Kawasaki, Japan,
bTokyo Jikei University School of
Medicine, Tokyo, Japan, World Symposium,
Feb. 4 - 7、Orlando, Florida, 2019.

7 .The correlation between brain MRI
imaging and biochemical and molecular
findings in Japanese female patients with
Fabry disease. Kaoru Eto, Arif Hosseinb,
Hiroko Yanagisawab, Takashi Miyajimab, Wu
Chenb, Yoshikatsu Etob, Satoru Nagataa,
aTokyo Women's Medical University, Tokyo,
Japan, bAdvanced Clinical Research Center,
Institute of Neurological Disorders,
Kanagawa, Japan、World Symposium, Feb. 4 -
7、Orlando, Florida, 2019. World
Symposium, Feb. 4 - 7、Orlando, Florida,
2019.

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