

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

分担研究報告書

ライソゾーム病の新生児スクリーニングに関する研究

研究分担者 奥山虎之 国立成育医療研究センター臨床検査部統括部長

研究の要旨

ムコ多糖症の新生児スクリーニングの諸外国の現状を調査した。中枢神経症状に対する治療法が確立しているムコ多糖症 I 型は、Recommended Uniform Screening Panel (RUSP) でも推奨されていることから、米国の多くの州ですでに開始されていたが、ムコ多糖症 II 型については、中枢神経症状に対する治療法が確立しておらず、RUSP でも推奨されていないことから、米国の限られた州でのみ実施されていた。治療法の有無が、新生児スクリーニング導入にとって大きな要素となっていることが示唆された。

A. 研究目的

ライソゾーム病やペルオキシソーム病の治療法の発展は著しい。しかし、その治療効果は、発症早期あるいは発症前から治療を開始することが治療効果を最大限に引き出すためには必要である。新生児スクリーニング（以下 NBS）は、発症前に診断し、最も適切な時期に治療を開始するために有用であり、すでに米国や台湾では、治療可能なライソゾーム病やペルオキシソーム病の NBS が実施されている。米国では、NBS の適応疾患の推奨・優先度を定めるシステム (Recommended Uniform Screening Panel : RUSP) があるが、わが国では、これに相当するシステムがない。本研究は、わが国の実情を考慮し、日本におけるライソゾーム病・ペルオキシソーム病の NBS のガイドラインを提示することを目的とする。今年度は、ライソゾーム病、ペルオキシソーム病の新生児スクリーニングで先行している米国と台湾の状況をムコ多糖症 I 型と II 型について検

討した。

B. 研究方法

米国および台湾におけるムコ多糖症 I 型および II 型の NBS の実情について文献的検索や当事者に対するインタビューなどにより調査した。

（倫理面への配慮）本研究においては、倫理的に考慮すべき課題は特にない。

C. 研究結果

1. ムコ多糖症 I 型の新生児スクリーニングの現状 : 2016 年に本疾患は、RUSP で優先度が高い疾患に採択されたことから、米国の多くの州で新生児スクリーニング対象疾患とされている。乾燥ろ紙血サンプルを使用し、 α -L-イズロニダーゼ活性を測定する方法が用いられている。多くの州で液体クロマトグラフィー・タンデムマス質量分析計 (LC-MS/MS) が利用されているが、蛍光基質を用いた方法も一部の州で採用されていた。台湾では、ムコ多糖症 I 型の新生児ス

クリーニングは、有料で希望者に提供されている。方法は、LC-MS/MS を用いた酵素活性測定法である。

2. ムコ多糖症 II 型の新生児スクリーニングの現状:米国では、当該疾患の新生児スクリーニングは、一部の州でパイロット的に実施されているのみである。RUSP でも推奨されていない。また、台湾では、ムコ多糖症 II 型の新生児スクリーニングは、有料で希望者に提供されている。方法は、LC-MS/MS を用いたイズロネート 2-スルファターゼ酵素活性測定法である。

D. 考察

米国においては、ムコ多糖症 I 型の新生児スクリーニングはかなり普及していることが判明した。これは、RUSP に採用されていることが要因であると考えられる。ムコ多糖症 I 型の場合、発症前あるいは発症早期の造血幹細胞移植を実施することで、中枢神経症状の進行を抑制できることが明らかであり、これが、RUSP の採用につながったと考えられる。これに対して、中枢神経症状に対する治療法が確立していないムコ多糖症 II 型については、一部の州で試験的に実施されているのみであった。RUSP にも採用されていない。一方、台湾では、ムコ多糖症 I 型と II 型のスクリーニングは、ほぼ同時に開始されている。これは、アジア地区において、ムコ多糖症 II 型の頻度が比較的高いことによると思われる。

E. 結論

諸外国のムコ多糖症 I 型および II 型の新生児スクリーニングの現状を調査し、ムコ多

糖症 I 型の新生児スクリーニングが米国で普及していることが示された。

G. 文献

1. Yamazaki N, Kosuga M, Kida K, Takei G, Fukuhara Y, Matsumoto H, Senda M, Honda A, Ishiguro A, Koike T, Yabe H, Okuyama T. Early enzyme replacement therapy enables a successful hematopoietic stem cell transplantation in mucopolysaccharidosis type IH: Divergent clinical outcomes in two Japanese siblings. *Brain Dev.* 2019 Feb 9. pii: S0387-7604(18)30541-2. doi: 10.1016/j.braindev.2019.01.008.

2. 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. A case of Niemann-Pick disease type C with neonatal liver failure initially diagnosed as neonatal hemochromatosis. *Brain Dev.* 2019 Feb 5. pii: S0387-7604(18)30480-7. doi: 10.1016/j.braindev.2019.01.004. [Epub ahead of print]

3. Okuyama T, Eto Y, Sakai N, Minami K, Yamamoto T, Sonoda H, Yamaoka M, Tachibana K, Hirato T, Sato Y. Iduronate-2-Sulfatase with Anti-human Transferrin Receptor Antibody for Neuropathic Mucopolysaccharidosis II: A Phase 1/2 Trial.

Mol Ther. 2019 Feb 6;27(2):456-464. doi:

10.1016/j.ymthe.2018.12.005. Epub 2018 Dec 8.

4. Toyama S, Migita O, Fujino M, Kunieda T, Kosuga M, Fukuhara Y, Nagahara Y, Li XK, **Okuyama T**. Liver transplantation: New treatment for mucopolysaccharidosis type VI in rats. *Pediatr Int.* 2019 Feb;61(2):180-189. doi: 10.1111/ped.13751. Epub 2019 Feb 21.

5. Ohira M, **Okuyama T**, Mashima R. Quantification of 11 enzyme activities of lysosomal storage disorders using liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Mol Genet Metab Rep.* 2018 Sep 7;17:9-15. doi: 10.1016/j.ymgmr.2018.08.005. eCollection 2018 Dec.

6. Sohn YB, Ko AR, Seong MR, Lee S, Kim MR, Cho SY, Kim JS, Sakaguchi M, Nakazawa T, Kosuga M, Seo JH, **Okuyama T**, Jin DK. The efficacy of intracerebroventricular idursulfase-beta enzyme replacement therapy in mucopolysaccharidosis II murine model: heparan sulfate in cerebrospinal fluid as a clinical biomarker of neuropathology. *J Inherit Metab Dis.* 2018 Jul 5. doi: 10.1007/s10545-018-0221-0. [Epub ahead of print]

7. Oitani Y, Ishiyama A, Kosuga M, Iwasawa K, Ogata A, Tanaka F, Takeshita E, Shimizu-Motohashi Y, Komaki H, Nishino I, **Okuyama T**, Sasaki M. Interpretation of acid α -glucosidase activity

in creatine kinase elevation: A case of Becker muscular dystrophy. *Brain Dev.* 2018 May 16. pii: S0387-7604(18)30191-8. doi: 10.1016/j.braindev.2018.05.001.

8. Kobayashi H, Ariga M, Sato Y, Fujiwara M, Fukasawa N, Fukuda T, Takahashi H, Ikegami M, Kosuga M, **Okuyama T**, Eto Y, Ida H. 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. *JIMD Rep.* 2018 Apr 29. doi: 10.1007/8904_2018_106. [Epub ahead of print]

