

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾政策研究事業）
総括研究報告書
令和元年～令和2年
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（LSD）、ALD患者の全国三次調査の詳細をアンケート調査により行い、我が国の患者の状況を明らかにした。LSDの内、ゴーシェ病、ファブリ病、MPSI型のガイドラインの作成をマインズ的手法により作成、ニーマンピツクC病、MPSIV型を作成中。具体的にエビデンスに基づいたガイドラインを作成し、一般診療医の為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による適応疾患のガイドラインを作成、遺伝子検査、更に遺伝子治療等調査内容を検討した。またライソゾーム病のレジストリ作成の為難病プラットフォームでの登録システムを構築した。

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, 秋山けい子, 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 真理, 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、シスチノーシス、ゴーシェ病、ファブリ病の診療ガイドラインをマインズ的手法に従い作成し、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、研究体制を検討した。

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。LSD患者の推計値を計算した。
- 2) LSDのガイドライン作成はALD、ゴーシェ病、ファブリ病、MPSI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、マインズ的手法に沿い、作成出版した。また現在ニーマンピツクC病並びにMPSIV型のガイドラインを作成している。
- 3) 拠点病院構想、トランジション問題に関して患者並びに難病担当医用にパンフを作成しよりこの問題に関しての理解を深める努力をした。
- 4) 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。
- 5) 難病プラットフォームを利用したレジストリシステムの構築を施行した。

(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(小林正久委員長)、ゴーシェ病(成田綾委員長)、ムコ多糖症 I 型(小須賀委員長)をマインズ的手法に基づいて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。今年度はシスチノーシス、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について、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、治療体制を具体的に検討した。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、シ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を予定している。次年度は ニーマンピック C 病、MPSIV 型、MPS I 型のガイドライン作成する予定であり、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. Structural Determination of Lysosphingomyelin-509 and Discovery of Novel Class Lipids from Patients with Niemann-Pick Disease Type C. Maekawa M, Jinnoh I, Matsumoto Y, Narita A, Mashima R, Takahashi H, Iwahori A, Saigusa D, Fujii K, Abe A, Higaki K, Yamauchi S, Ozeki Y, Shimoda K, Tomioka Y, Okuyama T, **Eto Y**, Ohno K, T Clayton P, Yamaguchi H, Mano N. Int J Mol Sci. 2019 Oct 10;20(20).
2. Clinical findings of gadolinium-enhanced cardiac magnetic resonance in Fabry patients. Nojiri A, Anan I, Morimoto S, Kawai M, Sakuma T, Kobayashi M, Kobayashi H, Ida H, Ohashi T, **Eto Y**, Shibata T, Yoshimura M, Hongo K. J Cardiol. 2019 Oct 15. pii: S0914-5087(19)30292-8.
3. Development of a simultaneous analytical method for five conjugated cholesterol metabolites in urine and investigation of their performance as diagnostic markers for Niemann-Pick disease type C. Maekawa M, Jinnoh I, Narita A, Iida T, Saigusa D, Iwahori A,

- Nittono H, Okuyama T, **Eto Y**, Ohno K, Clayton PT, Yamaguchi H, Mano N. *J Lipid Res.* 2019 Oct 4.
4. Future clinical and biochemical predictions of Fabry disease in females by methylation studies of the GLA gene. Hossain MA, Wu C, Yanagisawa H, Miyajima T, Akiyama K, **Eto Y**. *Mol Genet Metab Rep.* 2019 Jul 24; 20: 100497.
 5. Recommendations for the management of MPS IVA: systematic evidence- and consensus-based guidance. Akyol MU, Alden TD, Amartino H, Ashworth J, Belani K, Berger KI, Borgo A, Braunlin E, **Eto Y**, Gold JI, Jester A, Jones SA, Karsli C, Mackenzie W, Marinho DR, McFadyen A, McGill J, Mitchell JJ, Muenzer J, Okuyama T, Orchard PJ, Stevens B, Thomas S, Walker R, Wynn R, Giugliani R, Harmatz P, Hendriksz C, Scarpa M; MPS Consensus Programme Steering Committee; MPS Consensus Programme Co-Chairs. *Orphanet J Rare Dis.* 2019 Jun 13;14(1):137. doi: 10.1186/s13023-019-1074-9.
 6. Recommendations for the management of MPS VI: systematic evidence- and consensus-based guidance. Akyol MU, Alden TD, Amartino H, Ashworth J, Belani K, Berger KI, Borgo A, Braunlin E, **Eto Y**, Gold JI, Jester A, Jones SA, Karsli C, Mackenzie W, Marinho DR, McFadyen A, McGill J, Mitchell JJ, Muenzer J, Okuyama T, Orchard PJ, Stevens B, Thomas S, Walker R, Wynn R, Giugliani R, Harmatz P, Hendriksz C, Scarpa M; MPS Consensus Programme Steering Committee; MPS Consensus Programme Co-Chairs. *Orphanet J Rare Dis.* 2019 May 29;14(1):118. doi: 10.1186/s13023-019-1080-y.
 7. 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.
 8. 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.
 9. 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.
 10. 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.

11. 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
 12. 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.
 13. 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.
 14. 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.
 15. 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. 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**. *Mol Genet Metab*. 2018 May;124(1):64-70
2. 学会発表
 - 1) Development of neuropathological model using Niemann-Pick type C patient-derived iPSCs.; Saito R., Miyajima T., Wu Chen, M. Arif Hossain, Itagaki R., Akiyama K., Iwamoto T., Eto Y., The 140th Annual Meeting of the Pharmaceutical Society of Japan., Kyoto, Mar. 25–28, 2020.
 - 2) Development of neuropathological model using Niemann-Pick type C patients derived iPSCs.; Saito R., Miyajima T., Wu Chen, M. Arif Hossain, Itagaki R., Akiyama K., Iwamoto T., Eto Y., *WORLDSymposium 16th Annual Research Meeting.*, Orlando, Feb. 10–13, 2020.
 - 3) An update on biomarkers of 7-ketocholesterol, lyso-sphingomyelin, bile acid-408 and glucosyl-sphingosine for Niemann-Pick disease type C.; Wu Chen, Iwamoto T. M. Arif Hossain, Akiyama K. Igarashi J., Miyajima T., Saito R., Eto Y., *WORLDSymposium 16th Annual Research Meeting.*, Orlando, Feb. 10–13, 2020.
 - 4) DNA methylation study of GLA gene and its association with autophagy and clinical severity of heterozygous Fabry disease females.; M. Arif Hossain, Wu Chen, Yanagisawa H., Miyajima T., Saito R., Akiyama K., Eto Y., *WORLDSymposium 16th Annual Research Meeting.*, Orlando, Feb. 10–13, 2020.
 - 5) DNA methylation study of GLA gene and its association with autophagy and clinical severity of heterozygous Fabry females.; M. Arif Hossain, Wu Chen, Yanagisawa H., Miyajima T., Saito R.,

Akiyama K., Eto Y., The 64st Annual Meeting of the Japan Society of Human Genetics., Nagasaki, Nov. 6–9, 2019.

- 6) Development of neuropathological analysis model using iPSC-derived neural cells from Niemann-Pick type C patients.; Saito R., Miyajima T., Wu Chen, M. Arif Hossain, Itagaki R., Akiyama K., Iwamoto T., Eto Y., The 61st Annual Meeting of the Japanese Society for Inherited Metabolic Diseases., Akita, Oct. 24–26, 2019.
- 7) Combination of lysosphingomyelin, 7-ketocholesterol and bile acid W-408 for diagnosis of Niemann Pick disease type C by MS/MS.; Wu Chen, Iwamoto T. Akiyama K. Miyajima T., Igarashi J., M. Arif Hossain, Saito R., Eto Y., The 61st Annual Meeting of the Japanese Society for Inherited Metabolic Diseases., Akita, Oct. 24–26, 2019.
- 8) Future clinical and biochemical predictions of Fabry disease in females by methylation studies of the *GLA* gene.; M. Arif Hossain, Wu Chen, Yanagisawa H., Miyajima T., Akiyama K., Saito R., Eto Y., The 61st Annual Meeting of the Japanese Society for Inherited Metabolic Diseases., Akita, Oct. 24–26, 2019.
- 9) 神経セロイドリポフスチン症 1・2 型; PPT1 および TPP1 の酵素特性と金属イオンによって及ぼされる影響の検討; Itagaki R., Endo M., M. Arif Hossain, Akiyama K., Miyajima T., Wu Chen, Iwamoto T., Saito R., Igarashi J., Eto Y., The 61st Annual Meeting of the Japanese Society for Inherited Metabolic Diseases., Akita, Oct. 24–26, 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