

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
平成 29 年度～令和元年度分担研究報告書
ゴーシェ病に対する基質合成抑制療法（SRT）に関する研究
研究分担者 井田 博幸 東京慈恵会医科大学小児科教授

研究要旨：ゴーシェ病における診療実態、特に基質合成抑制療法（SRT）の実態について検討した。現在、治療をうけている日本人ゴーシェ病のうち、SRT による治療を希望した 20 例の患者の平均年齢は 43.5 歳、脾摘例は 55%、骨合併症率は 65%であった。CYP2D6 表現型は Extensive Metabolizer が 16 例、Intermediate Metabolizer が 3 例、Ultra Rapid Metabolizer が 1 例であった。

A．研究目的

日本人ゴーシェ病の治療の実態、基質合成抑制療法（SRT）の位置づけ、SRTの課題について明らかにすることを目的とする。

B．研究方法

対象は東京慈恵会医科大学附属病院でゴーシェ病と診断され、現在治療を受けている日本人ゴーシェ病 105 名である。うち、SRT による治療を希望し、CYP2D6 遺伝子多型を解析した 20 例である。臨床情報については主治医のアンケートにより入手した。CYP2D6 遺伝子多型については末梢血より DNA を抽出し、PCR 法にて CYP2D6 遺伝子を増幅 Luminex 社の xTAG を用いて同定した。

（倫理面での配慮）

ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針に従い、東京慈恵会医科大学研究倫理委員会の承認を得るとともに患者から書面による同意を得た。

C．研究結果

1．SRTを希望した患者背景

平均年齢は43.5歳、酵素補充歴は平均15年と長期にわたる治療を受けていた。脾摘率は55%、骨合併症率は65%と高値であった。

2．CYP2D6の表現型

Extensive Metabolizer(EM)が16例（80%）、Intermediate Metabolizer(IM)が3例（15%）、Ultra Rapid Metabolizer(URM)が1例（5%）であった。

3．治療の現状

現在、治療を受けている105例中、63例（60%）が成人例であった。この63例中、33例（52%）が小児期からの移行症例であった。またこの63例中34例（54%）の主な診療科は小児科であった。さらに63例中15例がSRTの治療を受けていた。

D．考察

1．欧米では軽症例に対してSRTが用いられているが、日本においては重症例においてもSRTで治療されていた。

2．CYP2D6表現型においては欧米と同じ分布を示しておりSRTの適応となるEM、IMが大多数を占めており適応範囲は広いと考えられた。

3．現在、治療を受けているゴーシェ病の約半数は成人であった。そして、成人患者においても小児科が主な診療科である例が約半数を占めていた。

E．結論

1 SRTは日本においても今後発展していく治療と考えられた。

2．成人ゴーシェ病の移行期医療システムを構築する必要があると考えられた。

F．健康危険情報

分担研究者のため記載なし

G．研究発表

1. 論文発表

(1) Sato Y, Kobayashi H, Higuchi T, Shimada Y, Ida H, Ohashi T. Metabolomic Profiling of Pompe Disease-Induced Pluripotent Stem Cell-Derived Cardiomyocytes Reveals That Oxidative Stress Is Associated with Cardiac and Skeletal Muscle Pathology. *Stem Cells Transl Med.* 2017 Jan;6(1):31-39.

(2) Sato Y, Ida H, Ohashi T. Anti-BlyS antibody reduces the immune reaction against enzyme and enhances the efficacy of enzyme replacement therapy in Fabry disease model mice. *Clin Immunol.* 2017 May;178:56-63.

(3) Hoshina H, Shimada Y, Higuchi T, Kobayashi H, Ida H, Ohashi T. Chaperone effect to sulfated disaccharide from heparin on mutant iduronate-2-sulfatase in mucopolysaccharidosis. *Mol Genet Metab*2017

(4) Charrow J, Fraga C, Gu X, Ida H, et al. Once-versus twice-daily dosing of eliglustat in adults with Gaucher disease type 3: The Phese3, randomized, double-blind EDGE trial. *Mol Genet and Metab.* 2018 Mar;123(3) : 347-356

(5) 柿崎 暁,堀口昇男,井田博幸:CYP2D6 遺伝子多型検査を経て酵素補充療法から基質合成抑制療法へ変更したゴーシェ病 型の 1 例 . 肝臓 . 59 : 243-251 , 2018

(6) 井田博幸 : 小児の治療指針 Gaucher 病 . 小児科診療 増刊号 : 546-548 , 2018

(7) 井田博幸 : Gaucher 病に対する基質合成抑制療法 . 小児内科 .Vol.50 .No.10 2018-10

(8) Kobayashi M, Ohashi T, Kaneshiro E,

Higuchi T, Ida H. Mutation spectrum of -galactosidase A gene in Japanese patients with Fabry disease. *J Hum Genet.* 2019 Jul ; 64(7) : 695-699

(9) [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](#). Clinical findings of gadolinium-enhanced cardiac magnetic resonance in Fabry patients. *J Cardiol.* 2020 Jan ; 75(1) : 27-33

(10) Hiroyuki Ida : Gaucher Disease , Human Pathobiochemistry eds. Ohashi T et al , Springer , 2019 : p57-66

(11) 井田博幸 : 酵素補充療法の有効性と限界 , 日本臨床, 日本臨床社 , 2019 : 77 ; 1326-1331 2 . 学会発表

(1) 井田博幸 : 小児慢性特定疾病対策と難病対策の連携と課題 , 第 120 回日本小児科学会 , 東京 , 2017.4.16

(2) 井田博幸 : ゴーシェ病の治療戦略を考える , 第 59 回日本先天代謝異常学会 , 川越 , 2017.10.12

(3) 井田博幸 : ライソゾーム病の移行期医療 . 第 121 回日本小児科学会学術集会 . 福岡 . 2018.4.22

(4) 井田博幸 : ゴーシェ病の治療戦略 . 第 59 回日本神経学会 . 札幌 . 2018.5.24

(5) 井田博幸 : ライソゾーム病の診断・治療の進歩 . 成医会 . 2019.10.10

H . 知的財産権の出願・登録状況
ありません