

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
総合研究報告書
ムコ多糖症 型の臨床像と治療に関する研究
研究分担者 濱崎考史（大阪市立大学医学部小児科）

研究要旨

ムコ多糖症 型はムコ多糖症の中でも世界的に稀であり、国内でも数例しか報告がない。しかし、臨床像が多彩であることが知られており、適切に診断されず、見逃されている例も存在することが予想される。2017年11月米国で MPSV 型に対する酵素製剤が FDA により承認され、本邦での早期承認が望まれることから国内での治療を必要とする患者の実態調査と治療法の開発状況について調査研

A．研究目的

超希少疾患であるムコ多糖症 型の患者の実態調査と治療法に関する調査研究を行なった。

B．研究方法

研究調査対象は、ムコ多糖症 に関する国内外での報告例、主治医への調査、自験例での情報を収集した。

（倫理面への配慮）

症例は連結可能な匿名化を行った。

C．研究結果

確認されたムコ多糖症 型の患者数は世界で100名未満と、MPSでは2番目に患者数が少ない。病態は、 α -グルクロニダーゼが先天的に欠損することによりデルマトン硫酸とヘパラン硫酸を分解できないことで、多くの臓器にグリコサミノグリカン (glycosaminoglycan: GAGs) が蓄積する。そのため、MPS 型・型と同様の兆候を示すと推測されるが、臨床像はより多様である。

自験例とこれまでの報告例から、新生児期には胎児水腫、その後、肝脾腫、骨格異常（椎体後弯・肋骨のオール状変形）、鼠径ヘルニアを合併する頻度が高い。重症度は症例毎に異なる。生命予後に関与するのは気道閉塞の進行による呼吸不全で乳幼児期に死亡する例から、成人例まで幅が広いことが明らかとなった。

海外で承認された α -グルクロニダーゼ酵素製剤の開発状況についてについても調

査を行なった。米国において第 相試験結果が報告されており、12名のMPS 患者（5～35歳）に対し、48週間のプラセボ無作為試験が実施された。酵素製剤は、4mg/kg 隔週投与され、投与により全例で尿中GAGが50%以上の減少を認めている。半数の患者で、疲労度や呼吸機能など複数の臨床症状の指標のいずれかにおいて有為な改善を認めた。2名で投与関連のアナフィラキシー様症状が現れるも、重篤ではなく、全例で投与が完遂でき、現在も投与が継続され、承認後も新規に投与された患者において、重篤な有害事象の報告はない。

海外での開発状況を受け、患者団体、先天代謝異常学会からこの α -グルクロニダーゼ酵素製剤を厚生労働省の未承認薬検討会議にて検討する要望書が提出され、2018年7月に、医療上の必要性の高い未承認薬として認定された。また2018年8月30日付けで、厚生労働省より国内開発企業の募集が開始となった。また米国以外では、2018年8月に欧州EMAで承認され、12月にはブラジルでも承認を受けており、日本の患者への早期承認、治療の開始が期待されている。国内では、ムコ多糖症 型と診断された3名を対象に、 α -グルクロニダーゼ酵素製剤の日本人における安全性、薬物動態を明らかにし、酵素補充療法の有効性について探索的に評価する医師主導治験が実施中である。

D．考察

ムコ多糖症 型では、胎児期もしくは幼

少時より特徴的な所見を呈している症例が多く、早期診断と早期治療により、予後、生活の質の改善が期待される。治療薬の早期承認、疾患啓発、診断法の普及についての活動が必要と考えられる。

E . 結論

MPS は希少であり、臨床症状が多様なため、未診断例が潜在的に存在する。酵素活性を簡便に測定できる濾紙血でのスクリーニングの開発、普及が早期診断に有効であり、有効な治療法の開発も今後の課題である。

F . 研究発表

1. 論文発表

- Narita I, Ohashi T, Sakai N, Hamazaki T, et.al. Efficacy and safety of migalastat in a Japanese population: a subgroup analysis of the ATTRACT study. CLINICAL AND EXPERIMENTAL NEPHROLOGY 24 巻 2 号 157-166 2020 年 2 月 (査読有り, 招待無し)
- Okuyama T, Seo Joo-Hyun, Kosuga M, Shintaku H, Hamazaki T. Successful prevention and stabilization of cognitive decline in Japanese patients with neuronopathic mucopolysaccharidosis type II treated by intracerebroventricular enzyme replacement therapy: Results of the Phase clinical trial for two years. MOLECULAR GENETICS AND METABOLISM 129 巻 2 号 S120 2020 年 2 月 (査読有り, 招待無し)
- Maeda M, Seto T, Kadono C, Morimoto H, Kida S, Suga M, Nakamura M, Kataoka Y, Hamazaki T, Shintaku H. Autophagy in the Central Nervous System and Effects of Chloroquine in Mucopolysaccharidosis Type II Mice. INTERNATIONAL JOURNAL OF MOLECULAR SCIENCES 20 巻 23 号 2019 年 12 月 (査読有り, 招待無し)
- 濱崎考史. ライソゾーム病-最新情報と将来展望-治療の最新情報 クリニカルクエスチョン (CQ) 低分子治療薬 シャペロン治療の治療対象患者と有効性. 日本臨床 77 巻 8 号 1338-1343 2019 年 8 月
- Feldt-Rasmussen Ulla, Hughes Derralyynn, Sunder-Plassmann Gere, Shankar Suma, Olivotto Iacopo, Ortiz Damara, Lachmann Robin H., Ohashi Toya, Hamazaki Takashi, Skuban Nina, Yu Julie, Barth Jay A., Nicholls Kathleen Oral pharmacological chaperone migalastat compared with enzyme replacement therapy in Fabry disease: 30-month results from the randomized phase 3 ATTRACT study. MOLECULAR GENETICS AND METABOLISM 126 巻 2 号 S53 2019 年 2 月 (査読有り, 招待無し)
- Kasuga Saki, Kabata Daijiro, Sakaguchi Tomoko, Kudoh Satoshi, Nishigaki Satsuki, Higa Yusuke, Fujikawa Shiori, Fujitani Hiroko, Shintani Ayumi, Hamazaki Takashi, Shintaku Haruo Usefulness of serum biopterin as a predictive biomarker for childhood asthma control: A prospective cohort study ALLERGOLOGY INTERNATIONAL 68 巻 1 号 96-100 2019 年 1 月 (査読有り, 招待無し)
- Hoshina T, Nozaki S, Hamazaki T, Kudo S, Nakatani Y, Kodama H, Shintaku H, Watanabe Y Disulfiram enhanced delivery of orally administered copper into the central nervous system in Menkes disease mouse model. Journal of inherited metabolic disease 2018 年 8 月 21 日 (査読有り, 招待無し)
- 尾崎 正典, 下野 太郎, 濱崎 考史, 立川 裕之, 三木 幸雄. 小脳萎縮を伴った GM1 ガングリオシドーシス type 2 の 1 例臨床放射線 63 巻 4 号 455-459 2018 年 4 月 (査読有り, 招待無し)
- Nicholls K, Shankar SP, Sunder-Plassmann G, Koehler D, Nedd K, Vockley G, Hamazaki T et. al. Oral Pharmacological Chaperone Migalastat Compared With Enzyme Replacement Therapy in Fabry Disease: 18-Month Results from the Randomized Phase 3 ATTRACT Study. Journal of Medical Genetics 2017 J Med Genet. ;54(4):288-296. (査読有)

- Hamazaki T, El Rouby N, Fredette NC, Santostefano KE, Terada N. Induced Pluripotent Stem Cell Research in the Era of Precision Medicine. *Stem Cells* 2017 Mar;35(3):545-550 (査読有)
- Kubaski F, Yabe H, Suzuki Y, Seto T, Hamazaki T et al. Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Patients with Mucopolysaccharidosis II. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2017 23(10):1795-1803. (査読有)

2. 学会発表

- 濱崎考史. 先天代謝異常症の診断と治療の展望 ~SGLT2 阻害剤の開発の歴史から学ぶ~ 第32回 北野小児科学術講演会 (2019年11月16日)(国内)(招待有り)
- 濱崎考史. 見逃してはならない 先天代謝異常症. 令和元度 恒友会・澗児会ジョイントミーティング (2019年11月8日)(国内)
- 富田和慶, 岡本駿吾, 濱崎考史. 当院におけるムコ多糖症 型治療薬「Idursulfase」国内販売開始 12年の予後. 第61回日本先天代謝異常学会総会 (2019年10月25日)(国内)
- 岡本駿吾, 富田和慶, 河内要, 瀬戸俊之, 濱崎考史. Early diagnosis of mucopolysaccharidosis type in siblings with heart murmur 第61回日本先天代謝異常学会総会 (2019年10月25日)(国内)
- 濱崎考史. ムコ多糖症の現状と今後の展望岡山ライソゾーム病セミナー (2019年10月11日)(国内)
- 濱崎考史. 見逃してはならない 先天代謝異常症. 第37回 埼玉西北部小児科研究会学術講演会 (2019年7月10日)(国内)
- 岡本駿吾, 富田和慶, 河内要, 瀬戸俊之, 濱崎考史. 心雑音を契機にみつかったムコ多糖症 I 型の姉弟例. 第15回 近畿先天代謝異常症研究会 (2019年6月29日)(国内)
- 濱崎考史. 中枢神経障害に対する新しい治療法の試み. 第222回 大阪小児科学会 教育講演 (2019年6月15日)
- 濱崎考史. わかりやすい、ライソゾーム病の診断と治療の現状. 関西医科大学大学院特別講義 (2019年6月12日)(招待有り)
- Takashi Hamazaki. Experience of enzyme replacement therapy for Mucopolysaccharidosis type VII. 第5回国際ライソゾーム病フォーラム 東京 (2019年7月12日)
- Oakamoto S, Kazuyoshi Tomita K, Nishiu M, Minami C, Tateishi C, Kusakabe T, Hamazaki T. Experience of enzyme replacement therapy for Mucopolysaccharidosis type VII. 16th Annual WORLDSymposium Orlando FL USA (2020年2月12日)
- 濱崎考史. 新生児マススクリーニングの現状と未来への展望. ファブリー病患者会、大阪オープンセミナー2018 6月(国内)
- 濱崎考史. -グルクロニダーゼ欠損症の酵素補充療法. 第3回神経代謝病研究会 2018 7月 (国内)
- 濱崎考史. 同胞臍帯血移植が有効であった酵素療法抵抗性ムコ多糖症 型症例. ムコ多糖症フォーラム 2018 7月 (国内)
- 濱崎考史. ファブリー病治療の新しい選択肢の使用経験 城南ファブリー病セミナー 2018 11月 (国内)
- Kasuga S, Kadono C, Kudo S, Hamazaki T et al. A novel IDS gene mutation in two Japanese patients with severe mucopolysaccharidosis type II and correlation between developmental outcomes. The American Society of Human Genetics 2017 Annual Meeting (ASHG) Orlando, USA
- Hamazaki T. Overview of intra cranial ventricle enzyme injection clinical trial with idursulfase beta for Hunter syndrome. The 9th Asia-Pacific MPS Network meeting 2017 May Korea
- 春日彩季, 門野千穂, 工藤聡, 寺井秀富, 瀬戸俊之, 濱崎考史 et al. ムコ多糖症 VII 型 3例における経過と治療. 第59回日本先天代謝異常学会 2017 Oct 埼玉
- Hamazaki T. Three Japanese patients with mucopolysaccharidosis type VII. 10th ASIA-PACIFIC MPS NETWORK MEETING 2017 Dec, Taiwan

F. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。)

1. 特許取得
該当なし。
2. 実用新案登録

- 該当なし。
- 3.その他
該当なし。