

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患政策研究事業

ライソゾーム病(ファブリ病含む)に関する調査研究班  
平成 27 年度総括・分担研究年度終了報告書

平成 28(2016)年 3 月

研究代表者

衛 藤 義 勝

## 目 次

### 総括研究報告書

「ライソゾーム病・ペルオキシソーム病の診療の手引書」の作成

主任研究者 衛藤義勝

### 分担研究報告書

- 1) 「ムコ多糖症 II 型の診療ガイドライン」および「診断基準に準拠した診療マニュアルの作成」に関する研究  
奥山 虎之（国立成育医療研究センター臨床検査部長）
- 2) 「ムコ多糖症 II 型の診療ガイドライン」に関する研究  
大橋 十也（東京慈恵会医科大学総合医科学研究センター教授）
- 3) ムコ多糖症 II 型の治療ガイドライン作成  
石垣 景子（東京女子医科大学医学部小児科講師）
- 4) ムコ多糖症 II 型の診療ガイドライン作成  
福田 冬季子（浜松医科大学小児科准教授）
- 5) ムコ多糖症 II 型に対する酵素補充療法、造血幹細胞移植は生命予後を改善させるか  
高柳 正樹（帝京平成大学地域医療学部看護学科教授）
- 6) ムコ多糖症 型の診療ガイドライン作成  
櫻庭 均（明治薬科大学臨床遺伝学教授）
- 7) 「ムコ多糖症 II 型の診療ガイドライン」および「診断基準に準拠した診療マニュアルの作成」に関する研究  
渡邊 順子（久留米大学 GC/MS 医学応用研究施設准教授）
- 8) ペルオキシソーム病診断実績と副腎白質ジストロフィーガイドラインの作成  
下澤 伸行（岐阜大学生命科学総合研究支援センターゲノム研究分野教授）
- 9) 小児副腎白質ジストロフィー症の早期診断マーカーとガイドライン作成に関する研究  
加我 牧子（東京都立東部療育センター院長）
- 10) 副腎白質ジストロフィーに対するロレンツォオイルの効果に関する文献検討  
鈴木 康之（岐阜大学医学教育開発研究センター教授）
- 11) ライソゾーム病およびペルオキシソーム病の全国調査とガイドラインの作成  
高橋 勉（秋田大学大学院医学系研究科小児科学分野教授）
- 12) ペルオキシソーム病診断実績と副腎白質ジストロフィーガイドラインの作成  
横山 和明（帝京大学薬学部教授）
- 13) 副腎白質ジストロフィーガイドラインの作成  
今中 常雄（富山大学大学院医学薬学研究部教授）
- 14) 副腎白質ジストロフィーガイドラインの作成  
小林 博司（東京慈恵会医科大学総合医科学研究センター准教授）

- 15) ライソゾーム病の診断、治療のガイドライン調査研究 副腎白質ジストロフィー  
ガイドラインの作成  
成田 綾 (鳥取大学医学部脳神経小児科助教)
- 16) ライソゾーム病・ペルオキシソーム病の全国疫学調査  
酒井 規夫 (大阪大学大学院医学系研究科保健学専攻)
- 17) ライソゾーム病・ペルオキシソーム病の全国疫学調査  
松田 純子 (川崎医科大学医学部学長付特任教授)
- 18) ライソゾーム病の全国調査に向けての予備調査 ファブリー病 58 症例の臨床的検討  
坪井 一哉 (名古屋セントラル病院 ライソゾーム病センター・血液内科医長)
- 19) 副腎白質ジストロフィーの多彩な表現型を規定する遺伝的修飾因子の探索研究  
辻 省次 (東京大学医学部附属病院神経内科教授)
- 20) ライソゾーム病 (ファブリ病含む) に関する調査研究  
難波 栄二 (鳥取大学生命機能研究支援センター教授)
- 21) ファブリー病 (Fabry Disease) の診断指針の研究  
遠藤 文夫 (熊本大学大学院生命科学研究部小児科学分野教授)
- 22) 重症型ムコ多糖症 II 型に対する造血幹細胞移植治療と酵素補充療法の中樞神経  
病変への効果についての検討  
田中 あけみ (大阪市立大学大学院医学研究科准教授)

**付1 第2回市民公開フォーラムプログラム**

**付2 第6回国際協力遺伝病遺伝子治療フォーラムプログラムポスター**

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）  
総括研究報告書

「ライソゾーム病・ペルオキシゾーム病の診療の手引書」の作成

研究代表者：衛藤 義勝（東京慈恵会医科大学名誉教授）

研究要旨

班員の相互協力により 1)「ムコ多糖症の診療手引書」を作成した。2)ライソゾーム病、ALD、ペルオキシゾーム病指定難病臨床個人調査表の改定 3)ALD 診断治療ガイドライン作成準備チームの編成 4)全国 8000 か所のライソゾーム病、ALD の患者数全国調査 5)ライソゾーム病、ALD の患者市民公開フォーラム開催 6)国際協力遺伝病遺伝子治療フォーラム（平成 28 年 1 月 21 日）を開催した。

A．研究目的

平成 26 年 5 月に成立した「難病の患者に対する医療等に関する法律」を受け、平成 27 年 1 月 1 日から新たな難病医療費助成制度が実施された。ライソゾーム病&ALD は指定難病として指定されており、指定医が診断を行うことになるわけであるが、全ての指定医がライソゾーム病、ALD の診断に精通しているわけではない。よって全ての指定医が適切にライソゾーム病、ALD を診断できるように診断、治療の手引きを作成すると同時の内容を検討した。更にライソゾーム病、ALD、ペルオキシゾーム病の Web 上での臨床個人調査表の内容も検討して全面的な内容を各班員により検討し、提案をすることを検討した。又全国のライソゾーム病を中心に患者数の実状調査、患者との市民公開フォーラムの開催、遺伝子治療に向けてのフォーラムの開催など含めライソゾーム病&ペルオキシゾーム病に対する総合的な戦略を提案し、実施をした。

B．研究方法

1. まず診断の手引きをムコ多糖症、ALD を対象にムコ多糖症は班員の奥山が中心となり又ALDは下澤らが中心にガイドライン並びに診療の手引書作成チームが編成された。
2. ムコ多糖症、ALD班会議にて、それぞれ全員の討議により見直し、診療の手引き並びにガイドライン作成の為にチ

ームを編成し、マインズに基づくガイドライン作成の指導を受けながら診療ガイドライン並びに手引書を作成することを試みた。

班員をムコ多糖調査班（責任者奥山虎之）並びにALD班（責任者下澤伸行）に分けて各々エビデンスに基づく診療の手引書、ガイドライン作成を行った。

3．ライソゾーム病、ALDを含め全国の患者数調査を全国の関係診療科に約1万5000通の調査はがきを送り、現在回答を待ち、解析予定である。

4．ライソゾーム病、ALD 患者会と市民公開フォーラムで討論、医療上の問題点を明らかにすることを試みる。

5．ライソゾーム病&ALD の遺伝子治療を進める為に国際協力遺伝子治療フォーラムを開催して、患者並びに国民への遺伝子治療の理解を進める。

（倫理面への配慮）

本研究は個人情報、患者情報を扱うことなく、介入などもしなかったためクリアすべき倫理的問題はなかった。

C．研究結果

1．「ライソゾーム病・ペルオキシゾーム病の内ムコ多糖症の診療の手引きを作成した。今後は難病指定医に学会などを通じて配布する予定である。



2．ALD のガイドライン作成に関しては  
マインズの手法に基き CQ に沿い、ガイド  
ラインを作成中である。

3．ライソゾーム病、ALD、ペルオキシソ  
ーム病の全国患者数並びに実態調査を全国  
医療機関 15,000 カ所郵便送付して  
アンケート調査を開始し、次年度に患者実態  
を纏める。

4．ライソゾーム病、ALD、ペルオキシソ  
ーム病の患者の臨床個人調査表の作成に班員全  
員で、提案並びに校正した。又 Web 上のライ  
ソゾーム病、ALD、ペルオキシゾーム病の臨床  
個人調査表作成並びに校正を行った。

5．ライソゾーム病、ALD を含めた患者団体  
と、市民公開フォーラムを平成 28 年 1 月  
17 日に東京で開催した。

6．ライソゾーム病等の遺伝子治療を国民的  
理解並びに実施に向けて平成 28 年 1 月 21 日  
に東京で欧米から 9 人の演者を招聘して  
国際協力遺伝病遺伝子治療フォーラムを開催  
した。

#### D．考察

1．厚生労働省難病対策課から依頼された平成  
27 年度ライソゾーム病、ALD、ペルオキシソ  
ーム病の臨床個人調査表並びに Web 上での調査表  
各項目を全員で検討し、作成或は修正を行い現  
在の新規並びに更新の調査表の完成に貢献した  
。

2．「ライソゾーム病・ペルオキシソーム病の  
内ムコ多糖症の診療手引書の作成並びにエビ  
デンスに基く ALD の診療ガイドライン作成  
にはいくつかの CQ を作成し、マインズを用  
いた作成法に関しては数回に渡り日本医療機  
能評価機構 森實敏夫先生に指導を受けて作  
成法を検討した。又 CQ の設定は ERT(酵素補  
充療法)及び HCT(造血細胞移植)で同様 7 項目  
設定関連論文の選択はオープンな成果を含み  
、システマティックレビューでは CQ に対し  
同質の研究をまとめて、バイアスを排除する  
。又エビデンスレビューと推奨レビューを同  
時進行するなど検討を加えた。

3．ライソゾーム病、ALD、ペルオキシソ  
ーム病の全国患者実態調査をどこまでの医療機  
関に広げていけるか検討した。今年度は一次  
調査を行い、調査方法を名古屋大学公衆衛生  
の鈴木教授の指導を受けながら調査研究 方

法を検討し来年の二次調査に備えた。小慢、  
難病のデータは直ぐに解析可能であるが、今  
後の参考データとして活用する。平成 27 年  
年度末までに各医療機関への郵便によるアン  
ケート調査表を送ることが出来た。

4．ライソゾーム病を中心に市民公開フォー  
ラムを開催し、現在も問題点を明らかにし、  
今後の難病調査研究の参考資料とした。

5．ライソゾーム病の一部、ALD など遺伝子  
治療が国際的に開始され始めたことから  
国際協力遺伝病遺伝子治療を平成 28 年 1 月  
21 日東京で開催し、最近の進歩を明らかにし  
た。

#### E．結論

「ライソゾーム病・ペルオキシソーム病の  
診断、治療にむけて活動し、わが国のライソ  
ゾーム病、ALD、ペルオキシソーム病患者の  
QOL 向上並びに行政的に更なる貢献を目指  
して活動する。

#### F．研究発表

各分担研究者業績を参照

#### G．知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

なし

## 厚生労働省難治性疾患等政策研究事業

## ライソゾーム病(ファブリー病を含む)に関する調査研究班

班	項目	班長 (敬称略)	役割	班員 (敬称略)
A	ムコ多糖症Ⅱ型の治療ガイドライン	奥山虎之	執筆・編集委員	奥山虎之
				大橋十也
			システマティックレビュー委員	小林正久
				石垣景子
				福田冬季子
			担当委員	高柳正樹
				鈴木康之
				櫻庭均
				渡邊順子 (小須賀基通)
B	副腎白質ジストロフィーの 治療ガイドライン	下澤伸行	執筆・編集委員	下澤伸行
				加我牧子
				辻省次
				鈴木康之
			システマティックレビュー委員	難波栄二
				小林正久
				(足立香織)
			担当委員	高橋勉
				横山和明
				今中常雄
				小林博司
				成田綾
				酒井規夫
C	ライソゾーム病, ペルオキシソーム病 患者に関する全国調査	酒井規夫	実行委員	酒井規夫
				(掛江直子)
			データ解析	松田純子
				坪井一哉
			総括	井田博幸
				衛藤義勝 遠藤文夫

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
分担研究年度終了報告書

「ムコ多糖症 II 型の診療ガイドライン」および「診断基準に準拠した診療マニュアルの作成」に関する研究

分担研究者： 奥山虎之（国立成育医療研究センター 臨床検査部長）

研究要旨

ライソゾーム病の中で頻度の高いムコ多糖症 II 型を取りあげ診療ガイドラインの作成を試みた。また、昨年、ライソゾーム病の診断の手引きの作成を研究班全体で作成したが、この記載はムコ多糖症の病型別の記載であったため、病型不明の状態からの診断に到達するまでのアプローチが記載されていなかった。本年はムコ多糖症の体系的な診断法を記載したより実践的なムコ多糖症診療マニュアルを作成した。

研究協力者氏名 小須賀基通  
国立成育医療研究センター 遺伝診療科 医長

中で今年度中に終了の予定である。推奨文は来年度初めに作成する予定である。

A. 研究目的

ライソゾーム病の診療体制は、酵素補充療法の出現により大きく変化した。ムコ多糖症 II 型（ハンター症候群）はその代表的な疾患のひとつである。わが国で酵素補充療法が開始され 7 年が経過していることを考慮すると標準的な治療を検討しガイドラインとして提示することは意義のあることである。上記を考慮し本研究の目的を、酵素補充療法と造血幹細胞移植に重点を置いたガイドラインを作成することとした。また、ムコ多糖症の体系的診断アプローチを記載できる診療マニュアルを作成した。

B. 研究方法

（１）ムコ多糖症診療ガイドラインの作成  
MINDS のガイドライン作成手法を基本として、以下のプロセスでガイドラインの作成を複数の分担研究者と共同して開始した。

- １）クリニカルクエスションの選定
  - ２）アウトカムの選定
  - ３）関連論文の収集
  - ４）システマティックレビュー
  - ５）推奨の作成
- 本年度は、１）２）３）が完了し、４）を実施

（２）ムコ多糖症診療マニュアルの作成

これまで診断されたムコ多糖症患者の尿中ムコ多糖分画や総ウロン量の検査結果や白血球を用いた酵素活性測定結果をもとに、診療マニュアルを作成した。

C. 研究結果

（１）ムコ多糖症診療ガイドラインの作成

全部で 12 の CQ が作成された。

I. ムコ多糖症 II 型の酵素補充療法は、

CQ1：呼吸機能を改善するか。

CQ2：歩行機能の改善に寄与するか。

CQ3：生命予後を改善させるか。

CQ4：神経症状の改善に寄与するか。

CQ5：骨・関節症状を改善するか。

CQ6：心機能、弁機能を改善するか

II. ムコ多糖症 II 型の骨髄移植、臍帯血移植などの造血幹細胞移植は

CQ7：呼吸機能を改善するか。

CQ8：歩行障害の改善に寄与するか。

CQ9：生命予後を改善させるか。

CQ10：神経症状の改善に寄与するか。

CQ11：骨・関節症状を改善するか。

CQ12：心機能，弁機能を改善するか．

以上の各 CQ において，キーワードを決定し，キーワードを用いた検索式に従って，図書館にて文献検索を行った．事務局にて一次査読を行い，残った 206（英文 125，和文 81）をアウトカムに合わせて，SR チーム 3 名により一次スクリーニングを行った．結果，30 の介入研究および観察研究の文献が残り，二次スクリーニング，定性的システマティックレビューを行っている．SR 担当者は Minds のセミナーに参加し，SR に関する訓練を受けた．

## （ 2 ）ムコ多糖症診療マニュアルの作成

以下の内容を含む『診断の手引きに準拠したムコ多糖症診療マニュアル』を作成した．診断と治療社から出版予定である．

### （目次）

#### I ムコ多糖症（MPS）の病態

- 1 病因，発症機序
- 2 基本病態
- 3 臨床徴候（全般）
- 4 臨床徴候（病型別）

#### ムコ多糖症（MPS）の診断（全般）

- 1 MPS の診断へのアプローチ
- 2 MPS の生化学的診断の実例
- 3 遺伝子診断

#### III ムコ多糖症（MPS）の病型別診断指針

- 1 MPS I 型
- 2 MPS II 型
- 3 MPS III 型
- 4 MPS IV 型
- 5 MPS VI 型
- 6 MPS VII 型

#### IV ムコ多糖症（MPS）の治療

- 1 対症療法
- 2 根治的治療

（倫理面への配慮）

## D．考察

ライソゾーム病の診療体制は、酵素補充療法の出現により大きく変化した。ムコ多糖症 型（ハンター症候群）はその代表的な疾患のひとつである。わが国で酵素補充療法が開始されて 7 年を経過していることを考慮すると、診療ガイドラインにより標準的治療を提示することは重要である。一方、治療法の進歩により早期診断の必要性が一層増している。今回作成した『診断の手引きに準拠したムコ多糖症診療マニュアル』を提示できたことにより、ムコ多糖症の早期診断例が増加することが期待される

## E．結論

ムコ多糖症 II 型の治療ガイドライン作成を開始した．現在システマティックレビューを実施中で、今後は、推奨文作成に進む予定である。

## F．研究発表

### 1. 論文発表

Choy YS, Bhattacharya K, Balasubramaniam S, Fietz M, Fu A, Inwood A, Jin DK, Kim OH, Kosuga M, Kwun YH, Lin HY, Lin SP, Mendelsohn NJ, Okuyama T, Samion H, Tan A, Tanaka A, Thamkunanon V, Thong MK, Toh TH, Yang AD, McGill J. Identifying the need for a multidisciplinary approach for early recognition of mucopolysaccharidosis VI (MPS VI). Mol Genet Metab. 2015 May;115(1):41-7.

G．知的財産権の出願・登録状況  
該当なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
分担研究年度終了報告書

「ムコ多糖症 II 型の診療ガイドライン」に関する研究

分担研究者： 大橋 十也（東京慈恵会医科大学総合医科学研究センター）

研究要旨

ライソゾーム病の中で頻度の高いムコ多糖症 II 型を取りあげ診療ガイドラインの作成を試みた。また、昨年、ライソゾーム病の診断の手引きの作成を研究班全体で作成したが、この記載はムコ多糖症の病型別の記載であったため、病型不明の状態からの診断に到達するまでのアプローチが記載されていなかった。本年はムコ多糖症の体系的な診断法を記載したより実践的なムコ多糖症診療マニュアルを作成した。

研究協力者氏名 小林 正久  
東京慈恵会医科大学 小児科

A. 研究目的

ライソゾーム病の診療体制は、酵素補充療法の出現により大きく変化した。ムコ多糖症 II 型（ハンター症候群）はその代表的な疾患のひとつである。わが国で酵素補充療法が開始され 7 年が経過している現段階における標準的な治療を検討しガイドラインとして提示することは意義のあることである。上記を考慮し本研究の目的を、酵素補充療法と造血幹細胞移植に重点を置いたガイドラインを作成することとした。

B. 研究方法

MINDS のガイドライン作成手法を基本として、以下のプロセスでガイドラインの作成を複数の分担研究者が共同して開始した。

- 1) クリニカルクエスションの選定
- 2) アウトカムの選定
- 3) 関連論文の収集
- 4) システマティックレビュー
- 5) 推奨の作成

本年度は、1) 2) 3) が完了し、4) を実施中で今年度中に終了の予定である。推奨文は来年度初めに作成する予定である。

C. 研究結果

全部で 12 の CQ が作成された。

I. ムコ多糖症 II 型の酵素補充療法は、

CQ1：呼吸機能を改善するか。

CQ2：歩行機能の改善に寄与するか。

CQ3：生命予後を改善させるか。

CQ4：神経症状の改善に寄与するか。

CQ5：骨・関節症状を改善するか。

CQ6：心機能，弁機能を改善するか

II. ムコ多糖症 II 型の骨髄移植、臍帯血移植などの造血幹細胞移植は

CQ7：呼吸機能を改善するか。

CQ8：歩行障害の改善に寄与するか。

CQ9：生命予後を改善させるか。

CQ10：神経症状の改善に寄与するか。

CQ11：骨・関節症状を改善するか。

CQ12：心機能，弁機能を改善するか。

以上の各 CQ において、キーワードを決定し、キーワードを用いた検索式に従って、図書館にて文献検索を行った。事務局にて一次査読を行い、残った 206（英文 125，和文 81）をアウトカムに含わせて、SR チーム 3 名により一次スクリーニングを行った。結果、30 の介入研究および観察研究の文献が残り、二次スクリーニング、定性的システマティックレビューを行っている。SR 担当者は Minds のセミナーに参加し、SR に関する

る訓練を受けた。

上記研究の中で、東京慈恵会医科大学が担当した CQ は CQ3、CQ4、CQ10、CQ12 であった。事務局が選んだ CQ3 に関連する文献は 4 件、CQ4 に関連する文献は 10 件、CQ10 に関連する文献は 7 件、CQ12 に関連する文献は 1 件であった。この中で、システマティックレビューに採用すべき論文は、CQ3、CQ4 では該当文献がなく、をそれぞれ CQ10 と CQ12 では、それぞれ 2 件と 1 件を選んだ。

#### D．考察

先天代謝異常症は発症頻度が少ないために、エビデンスレベルの高い介入研究は非常に少なく、ほとんどが酵素補充療法の治験の結果の報告であり、多くは症例報告であった。また、今回は臨床的に重要な問題点を CQ として選出したが、アウトカムが CQ と合致せず、CQ によってはシステマティックレビューに採用すべき論文がないものもあった。システマティックレビューの結果をふまえて推奨文を作成する予定であるが、現時点ではエビデンスレベルの高い推奨文を作成できるのは特定の CQ に限られ、他の CQ ではエキスパートオピニオンが主体となることが予想される。

#### E．結論

ムコ多糖症II型の治療ガイドライン作成を開始した。現在システマティックレビューを実施中で、今後は、推奨文作成に進む予定である。

#### F．研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Sato Y, Kobayashi H, Higuchi T, Shimada Y, Era T, Kimura S, Eto Y, Ida H, Ohashi T. Disease modeling and lentiviral gene transfer in patient-specific induced pluripotent stem cells from late-onset Pompe disease patient. *Mol Ther Methods Clin Dev*. 2015 Jul 8;2:15023.
- 2) Saito O, Kusano E, Akimoto T, Asano Y, Kitagawa T, Suzuki K, Ishige N, Akiba

T, Saito A, Ishimura E, Hattori M, Hishida A, Guili C, Maruyama H, Kobayashi M, Ohashi T, Matsuda I, Eto Y. Prevalence of Fabry disease in dialysis patients: Japan Fabry disease screening study (J-FAST). *Clin Exp Nephrol*. 2015 Jul 22.

3) Shimada Y, Wakabayashi T, Akiyama K, Hoshina H, Higuchi T, Kobayashi H, Eto Y, Ida H, Ohashi T. A method for measuring disease-specific iduronic acid from the non-reducing end of glycosaminoglycan in mucopolysaccharidosis type II mice. *Mol Genet Metab*. 2015 May 21. pii: S1096-7192(15)30008-1. D

4) Wakabayashi T, Shimada Y, Akiyama K, Higuchi T, Fukuda T, Kobayashi H, Eto Y, Ida H, Ohashi T. Hematopoietic Stem Cell Gene Therapy Corrects Neuropathic Phenotype in Murine Model of Mucopolysaccharidosis Type II. *Hum Gene Ther*. 2015 Jun;26(6):357-66.

5) Shimada Y, Nishimura E, Hoshina H, Kobayashi H, Higuchi T, Eto Y, Ida H, Ohashi T. Proteasome Inhibitor Bortezomib Enhances the Activity of Multiple Mutant Forms of Lysosomal  $\alpha$ -Glucosidase in Pompe Disease. *JIMD Rep*. 2015;18:33-9.

6) Higuchi T, Kobayashi M, Ogata J, Kaneshiro E, Shimada Y, Kobayashi H, Eto Y, Maeda S, Ohtake A, Ida H, Ohashi T. Identification of Cryptic Novel  $\alpha$ -Galactosidase A Gene Mutations: Abnormal mRNA Splicing and Large Deletions. *J Inherit Metab Dis. Reports*. 2015 in press.

7) Nakano S, Tsukimura T, Togawa T, Ohashi T, Kobayashi M, Takayama K, Kobayashi Y, Abiko H, Satou M, Nakahata T, Warnock DG, Sakuraba H, Shibasaki F. Rapid Immunochromatographic Detection of Serum Anti- $\alpha$ -Galactosidase A Antibodies in Fabry Patients after Enzyme Replacement Therapy. *PLoS One*. 2015 Jun 17;10(6):e0128351. doi:

10.1371/journal.pone.0128351.

eCollection 2015.

8) Yokoi K, Akiyama K, Kaneshiro E, Higuchi T, Shimada Y, Kobayashi H, Akiyama M, Otsu M, Nakauchi H, Ohashi T, Ida H. Effect of donor chimerism to reduce the level of glycosaminoglycans following bone marrow transplantation in a murine model of mucopolysaccharidosis type II. *J Inherit Metab Dis.* 2015 Mar;38(2):333-40.

G . 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
分担研究年度終了報告書

ムコ多糖症 II 型の治療ガイドライン作成

分担研究者： 石垣 景子 （東京女子医科大学医学部 小児科 講師）

研究要旨 ライソゾーム病の治療ガイドラインを作成することを目標とし、本年はムコ多糖症 II 型のガイドライン作成を行った。12 のクリニカルクエスチョン（CQ）作成後、キーワードにより文献検索を行い、事務局により査読が行われ、206 の文献が残った。システマティックレビュー（SR）チームによる一次スクリーニングにより 30 の文献が二次スクリーニング、定性的 SR の段階に入っている。

研究協力者氏名

衛藤 薫（東京女子医科大学医学部 小児科 助教）

A．研究目的

希少疾病であるムコ多糖症 II 型において、治療に特化したガイドライン作成を行う。特に、酵素補充療法と造血幹細胞移植に重点を置いて作成を行う。

B．研究方法

メタアナリシス、無作為化盲検試験などエビデンスレベルの高いものから症例報告まで情報を集め集約し、推奨文を作成する。

10 名の担当委員のうち、3 名がシステマティックレビュー担当となり、7 名が各クリニカルクエスチョン（CQ）の作成を担当した。

（倫理面への配慮）

ガイドライン作成のため、倫理的問題はないと考える。

C．研究結果

全部で 12 の CQ が作成された。

I．ムコ多糖症 II 型の酵素補充療法は、

CQ1：呼吸機能を改善するか。

CQ2：歩行機能の改善に寄与するか。

CQ3：生命予後を改善させるか。

CQ4：神経症状の改善に寄与するか。

CQ5：骨・関節症状を改善するか。

CQ6：心機能、弁機能を改善するか

II．ムコ多糖症 II 型の骨髄移植、臍帯血移植などの造血幹細胞移植は

CQ7：呼吸機能を改善するか。

CQ8：歩行障害の改善に寄与するか。

CQ9：生命予後を改善させるか。

CQ10：神経症状の改善に寄与するか。

CQ11：骨・関節症状を改善するか。

CQ12：心機能、弁機能を改善するか。

以上の各 CQ において、キーワードを決定し、キーワードを用いた検索式に従って、図書館にて文献検索を行った。事務局にて一次査読を行い、残った 206（英文 125、和文 81）をアウトカムに合わせて、SR チーム 3 名により一次スクリーニングを行った。結果、30 の介入研究および観察研究の文献が残り、二次スクリーニング、定性的システマティックレビューを行っている。SR 担当者は Minds のセミナーに参加し、SR に関する訓練を受けた。

D．考察

症例報告が多く、かつ CQ によっては文献が全くないものもみられた。エビデンスレベルの高い条件を満たす研究は治験の結果であり、いくつか CQ で文献が重なっていた。エビデンスレベルの低い介入研究は多数あり、SR の結果をもとに必要文献の採択を行っていく予定である。現段階では、推奨文はおそらくエキスパートオピニオンが主体となることが予測される。

E．結論

ムコ多糖症 II 型の治療ガイドライン作成を行った。これをもとに、他のライソゾーム病に関するガイドラインを作成していく予定である。

F．研究発表



1. 論文発表

2. 学会発表

本研究に関しては、現在ガイドライン作成段階にあり、いずれも論文、学会発表はない。

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得 2. 実用新案登録

該当しない

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
分担研究年度終了報告書

ムコ多糖症 II 型の診療ガイドライン作成

分担研究者： 福田 冬季子（浜松医科大学 小児科 准教授）

研究要旨

最も頻度が高いムコ多糖症 II 型には、エビデンスに基づく診療ガイドラインが求められている。治療開始の時期にもよるが、治療により改善を得ることが困難な症状について、よりよい治療の選択肢は何かという疑問が臨床の現場では常に存在する。本研究では、酵素補充療法と造血幹細胞移植に重点を置いたガイドラインを作成に取り組んでいる。システマティックレビューを行い、エビデンスレベルを決定し、診療ガイドラインを提唱する。

A．研究目的

ライソゾーム病の診療は、酵素補充療法の出現により大きく変化した。ムコ多糖症 II 型（ハンター症候群）はその代表的な疾患のひとつである。わが国で酵素補充療法が開始され 7 年が経過している現段階における標準的な治療を検討しガイドラインとして提示することは意義のあることである。上記を考慮し本研究の目的を、酵素補充療法と造血幹細胞移植に重点を置いたガイドラインを作成することとした。

B．研究方法

Minds の「診療ガイドライン作成の手引き 2014」を基本として、以下のプロセスで複数の分担研究者が共同してガイドラインの作成を開始した。

- 1) クリニカルクエスションの選定
- 2) アウトカムの選定
- 3) 関連論文の収集
- 4) システマティックレビュー
- 5) 推奨の作成

本年度は、1) 2) 3) が完了し、4) を実施中で今年度中に終了の予定である。推奨文は来年度初めに作成する予定である。

本研究の中でシステマティックレビュー（SR）を担当した。SR チーム 3 名が分担し、事務局が集めた文献の妥当性について検討した。一次お

よび二次スクリーニングを行っている。

さらに SR チームがエビデンス総体の統合のためのシステマティックレビューを分担して行い、エビデンス総体のエビデンスの強さを決定する。

（倫理面への配慮）

個人情報、臨床情報を扱わないため、倫理面の配慮を必要としない。

C．研究結果

全部で 12 の CQ が作成された。

I. ムコ多糖症 II 型の酵素補充療法は、

- CQ1：呼吸機能を改善するか。
- CQ2：歩行機能の改善に寄与するか。
- CQ3：生命予後を改善させるか。
- CQ4：神経症状の改善に寄与するか。
- CQ5：骨・関節症状を改善するか。
- CQ6：心機能、弁機能を改善するか。

II. ムコ多糖症 II 型の骨髓移植、臍帯血移植などの造血幹細胞移植は

- CQ7：呼吸機能を改善するか。
- CQ8：歩行障害の改善に寄与するか。
- CQ9：生命予後を改善させるか。
- CQ10：神経症状の改善に寄与するか。
- CQ11：骨・関節症状を改善するか。

CQ12：心機能，弁機能を改善するか．

以上の各 CQ において，キーワードを決定し，キーワードを用いた検索式に従って，図書館にて文献検索を行った．事務局にて一次査読を行い，残った 206（英文 125，和文 81）をアウトカムに合わせて，SR チーム 3 名により一次スクリーニングを行った．結果，30 の介入研究および観察研究の文献が残り，二次スクリーニング，定性的システマティックレビューを行っている．SR 担当者は Minds のセミナーに参加し，SR に関する訓練を受けた．

上記研究の中で，事務局が選んだ CQ1,6,8,9 に関連する文献はそれぞれ 17,21,0,5 件で，この中で，システマティックレビューに採用すべき論文として，それぞれ 6,3,0,1 件を選んだ．

今後，それぞれの CQ のエビデンス総体の統合のために，定量的システマティックレビューを行い，エビデンス総体のエビデンスの強さを決定していく．

#### D．考察

ムコ多糖症 Ⅱ型の治療に関する文献は，酵素補充療法の治療効果に関するもの以外は，コホート研究，症例報告である．Cochran review でも，定量的 SR に採用されているのは治験の結果を示す 1 つの文献のみである．今後定性的 SR と合議によりエビデンスレベルを決定していくことになる．診療の選択において，不足しているエビデンスが明らかにされ，今後の臨床研究につながることを期待される．

#### E．結論

ムコ多糖症 Ⅱ型の治療ガイドライン作成を開始した．現在システマティックレビューを実施中で，今後は，推奨文作成に進む予定である．

#### F．研究発表

##### 1．論文発表

1) 福田 冬季子，杉江 秀夫【酵素補充療法】ポンペ病の酵素補充療法 長期的な治療効果と課題 神経研究の進歩 67、1091-1098、2015．

2) 福田 冬季子見逃してはならない治療法のある、あるいは今後期待できる小児神経疾患診断と治療の最前線 Pompe 病の治療と autophagy。脳と発達 47、2015．

##### 2．学会発表

石垣 景子(東京女子医科大学/医学部小児科)，小林 博司，杉江 秀夫，福田 冬季子，成田 綾，衛藤 薫，永田 智，大澤 真木子，衛藤 義勝，埜中 征哉 本邦の Pompe 病患者における骨格筋画像の特徴 脳と発達 47 S S237, 2015．

G．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

なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
分担研究年度終了報告書

ムコ多糖症 II 型に対する酵素補充療法、造血幹細胞移植は生命予後を改善させるか。

分担研究者： 高柳 正樹 （帝京平成大学地域医療学部看護学科 教授）

研究要旨

ムコ多糖症 II 型の酵素補充療法、造血幹細胞移植は生命予後を改善させるかという、clinical question を解明すべく検討した。上記研究の中で、事務局が選んだ関連する文献は 15、5 件で、この中で、システマティックレビューに採用すべき論文をそれぞれ 4、1 件選んだ。これらの中にエビデンスをもって改善するとの記載があったものはなかった。1985 年以降は生存曲線がそれ以前の時期に比して改善しているというエビデンスは報告されているが、その改善の原因は supportive therapy の進歩によるものであるとの議論がなされていた。

A．研究目的

ライソゾーム病の診療体制は、酵素補充療法の出現により大きく変化した。ムコ多糖症 型(ハンター症候群)はその代表的な疾患のひとつである。わが国で酵素補充療法が開始され 7 年が経過している現段階における標準的な治療を検討しガイドラインとして提示することは意義のあることである。上記を考慮し本研究の目的を、酵素補充療法と造血幹細胞移植に重点を置いたガイドラインを作成することとした。

B．研究方法

MINDS のガイドライン作成手法を基本として、以下のプロセスでガイドラインの作成を複数の分担研究者が共同して開始した。

- 1) クリニカルクエスションの選定
- 2) アウトカムの選定
- 3) 関連論文の収集
- 4) システマティックレビュー
- 5) 推奨の作成

本年度は、1) 2) 3) が完了し、4) を実施中で今年度中に終了の予定である。推奨文は来年度初めに作成する予定である。

本研究の中で特に CQ の中の項目 3、9 について、事務局が集めた文献の妥当性について検討した。

(倫理面への配慮)

今回の研究は文献的な考察であったので倫理的な配慮を要する事項はなかった。

C．研究結果

全部で 12 の CQ が作成された。

I. ムコ多糖症 II 型の酵素補充療法は、

- CQ1: 呼吸機能を改善するか。
- CQ2: 歩行機能の改善に寄与するか。
- CQ3: 生命予後を改善させるか。
- CQ4: 神経症状の改善に寄与するか。
- CQ5: 骨・関節症状を改善するか。
- CQ6: 心機能、弁機能を改善するか。

II. ムコ多糖症 II 型の骨髄移植、臍帯血移植などの造血幹細胞移植は

- CQ7: 呼吸機能を改善するか。
- CQ8: 歩行障害の改善に寄与するか。
- CQ9: 生命予後を改善させるか。
- CQ10: 神経症状の改善に寄与するか。
- CQ11: 骨・関節症状を改善するか。
- CQ12: 心機能、弁機能を改善するか。

以上の各 CQ において、キーワードを決定し、キーワードを用いた検索式に従って、図書館にて文献検索を行った。事務局にて一次査読を行い、残った 206 (英文 125, 和文 81) をアウトカムに合わせて、SR チーム 3 名により一次スクリーニングを行った。結果、30 の介入研究および観察

研究の文献が残り，二次スクリーニング，定性的システマティックレビューを行っている．SR担当者は Minds のセミナーに参加し，SR に関する訓練を受けた．

なし  
3. その他  
なし

上記研究の中で、事務局が選んだ CQ 3、9 に関連する文献は 15、5 件で、この中で、システマティックレビューに採用すべき論文をそれぞれ 4、1 件選んだ。

#### D．考察

酵素補充療法及び造血幹細胞移植が生命予後を改善するかが CQ であったが、今回システマティックレビューに選んだ文献においてはエビデンスをもって改善するとの記載があったものはなかった。1985 年以降は生存曲線がそれ以前の時期に比して改善しているというエビデンスは報告されているが、その改善の原因は supportive therapy の進歩によるものであろうとの議論がなされていた。エビデンスレベルの低い研究においても、生命予後に対するこの 2 つの治療法の影響について十分な記載があるものはない。現段階では、推奨文はおそらくエキスパートオピニオンが主体となることが予測される。

#### E．結論

ムコ多糖症 II 型の治療ガイドライン作成を開始した．現在システマティックレビューを実施中で、今後は、推奨文作成に進む予定である。

#### F．研究発表

##### 1. 論文発表

なし

##### 2. 学会発表

なし

#### G．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

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
分担研究年度終了報告書

「ムコ多糖症 型の診療ガイドライン作成」

分担研究者： 櫻庭 均 （明治薬科大学臨床遺伝学 教授）

研究要旨

ムコ多糖症 型の診療ガイドラインを作製する目的で、「ムコ多糖症 型の酵素補充療法は、心機能・弁機能を改善するか」および「ムコ多糖症 型の骨髄移植、臍帯血移植などの造血幹細胞移植は心機能・弁機能を改善するか」というクリニカルクエスション（CQ）に対するアウトカムを決定し、その重要性の点数化を行った。また、その CQ に関連する文献から、システマティックレビューに採用すべき論文を選定した。

研究協力者氏名

兎川忠靖(明治薬科大学生体機能分析学 教授)  
月村考宏(明治薬科大学生体機能分析学 助教)

ドに基づき事務局が選んだ文献から、システマティックレビューに採用すべき論文を選定した。

A．研究目的

酵素補充療法の導入後7年を経過したムコ多糖症 型に対する合理的な治療法選択に役立つ診療ガイドラインを作製する。

D．考察

共同作業を経て作成される診療ガイドラインは、臨床医が「ムコ多糖症 型」の合理的な治療法を選択する際に役立つと期待される。

B．研究方法

MINDSのガイドライン作成方法に従って設定されたスコープに基づき定められたクリニカルクエスション（CQ）に対するアウトカムを決定し、それに関連するシステマティックレビューを行うための参考文献を選定する。

E．結論

ムコ多糖症 型に関するCQに対応するアウトカムを選定し、ガイドライン作成に役立つ文献を選択した。

（倫理面への配慮）

本研究は、明治薬科大学倫理委員会規約を遵守して行った。

F．研究発表

1. 論文発表

C．研究結果

分担研究者は、「ムコ多糖症 型の酵素補充療法は、心機能・弁機能を改善するか」および「ムコ多糖症 型の骨髄移植、臍帯血移植などの造血幹細胞移植は、心機能・弁機能を改善するか」というCQを担当した。これらのCQに対して、「心臓超音波検査所見の改善」、「心臓カテーテル検査所見の改善」や「心臓弁外科手術の実施率」などのアウトカムを作製し、その重要度に応じて点数付けを行った。また、キーワー

- 1) Takahashi N, Yokoi S, Kasuno K, Kogami A, Tsukimura T, Togawa T, Saito S, Ohno K, Hara M, Kurosawa H, Hirayama Y, Kurose T, Yokoyama Y, Mikami D, Kimura H, Naiki H, Sakuraba H, Iwano M. A heterozygous female with Fabry disease due to a novel alpha-galactosidase A mutation exhibits a unique synaptopodin distribution in vacuolated podocytes. Clin Nephrol, (2015) 83: 301-8.
- 2) Sakuraba H, Tsukimura T, Tanaka T, Togawa T, Takahashi N, Mikami D,

- Wakai S, Akai Y. Clinical and biochemical investigation of male patients exhibiting membranous cytoplasmic bodies in biopsied kidney tissues - A pitfall in diagnosis of Fabry disease. *J Nephropathol*, (2015) 4: 91-6.
- 3) Hossain MA, Higaki K, Saito S, Ohno K, Sakuraba H, Nanba E, Suzuki Y, Ozono K, Sakai N. Chaperone therapy for Krabbe disease: potential for late-onset GALC mutations. *J Hum Genet*, (2015) 60: 539-45.
  - 4) Sueoka H, Ichihara J, Tsukimura T, Togawa T, Sakuraba H. Nano-LC-MS/MS for quantification of lyso-Gb3 and its analogues reveals a useful biomarker for Fabry disease. *PLoS ONE*, (2015) 10: e0127048.
  - 5) Nakano S, Tsukimura T, Togawa T, Ohashi T, Kobayashi M, Takayama K, Kobayashi Y, Abiko H, Satou M, Nakahata T, Warnock D. G, Sakuraba H, Shibasaki F. Rapid immunochromatographic detection of serum  $\alpha$ -galactosidase A antibodies in Fabry patients after enzyme replacement therapy. *PLoS ONE*, (2015) 10: e0128351.
  - 6) Serebrinsky G, Calvo M, Fernandez S, Saito S, Ohno K, Wallace E, Warnock D, Sakuraba H, Politei J. Late onset variants in Fabry disease: results in high risk population screenings in Argentina. *Mol Genet Metab Reports*, (2015) 4: 19-24.
  - 7) Sueoka H, Aoki M, Tsukimura T, Togawa T, Sakuraba H. Distributions of globotriaosylceramide isoforms, and globotriaosylsphingosine and its analogues in an  $\alpha$ -galactosidase A knockout mouse, a model of Fabry disease. *PLoS ONE*, (2015) 10: e0144958.
- ## 2. 学会発表
- 8) Sakuraba H. Insight into the basis of mucopolysaccharidosis type I from a structural viewpoint. The 3rd Asian Congress for Lysosomal Storage Disease Screening, Tokyo, Japan. Jun. 2015
  - 9) Tsukimura T, Togawa T, Sakuraba H. High-risk screening of Fabry disease in Japan. The 3rd Asian Congress for Lysosomal Storage Disease Screening, Tokyo, Japan, Jun. 2015
  - 10) Shibasaki F, Tsukimura T, Togawa T, Sakuraba H. Rapid evaluation of serum anti- $\alpha$ -galactosidase A antibody in Fabry patients by immunochromatography based assay. The 3rd Asian Congress for Lysosomal Storage Disease Screening, Tokyo, Japan, Jun. 2015
  - 11) Sakuraba H. Diagnostic dilemma: GLA genetic variants of unknown clinical significance. 2015 International Conference on Fabry Disease in Seoul, Seoul, Korea, Oct. 2015
  - 12) Sakuraba H. Female Fabry patients in Japan - Incidence, diagnosis, efficacy of ERT, and recommendations. 2015 International Conference on Fabry Disease in Seoul, Seoul, Korea, Oct. 2015
  - 13) Sakuraba H, Saito S, Ohno K, Maita N, Tsukimura T, Taniguchi T, Taniguchi H. Determination of the structure of human  $\alpha$ -L-iduronidase and structural basis of mucopolysaccharidosis type I. 11th Annual WORLDSymposium™ 2015. Orlando, USA, Feb. 2015
  - 14) Tsukimura T, Togawa T, Sakuraba H. Comprehensive study of Fabry

- disease: Gene mutation, GLA activity, GLA protein and globotriaosylsphingosine. 11th Annual WORLDSymposium™ 2015. Orlando, USA, Feb. 2015
- 15) Togawa T, Shibasaki F, Tsukimura T, Sakuraba H. Fabry patients after enzyme replacement therapy. 4th Update on Fabry Nephropathy: Biomarkers, Progression and Treatment Opportunities. Manchester, UK, Jun. 2015
- 16) 櫻庭 均: ファブリー病早期診断の手掛かり 原因不明のその症状, もしかしたらファブリー病かもしれません. 山梨ファブリー病セミナー, 甲府, 2015. 3
- 17) 櫻庭 均: 眼科医が遭遇する希少疾患 ファブリー病. 第119回日本眼科学会総会, 札幌, 2015. 4
- 18) 櫻庭 均: ファブリー病 UPDATE 診断・治療の最新の知見. 第118回日本小児科学会学術集会, 大阪, 2015. 4
- 19) 櫻庭 均: ファブリー病の病態・診断・治療アップデート そのサイン, 見逃していませんか. 第56回日本神経学会学術大会, 新潟, 2015. 5
- 20) 櫻庭 均: ファブリー病早期診断の手掛かり 原因不明のその症状, もしかしたらファブリー病かもしれません. 第58回日本腎臓学会学術総会, 名古屋, 2015
- 21) 櫻庭 均: ファブリー病の最前線 診断のUPDATEと治療の最新知見. ファブリー病カンファレンス in 東京. 東京, 2015
- 22) 櫻庭 均: Fabry 病診断における pitfall と新たな知見 第1回日本心筋症研究会, 東京, 2015. 7
- 23) 櫻庭 均: Fabry 病早期診断の手掛かり 原因不明のその症状, もしかしたらファブリー病かもしれません. ファブリー病セミナー in OKINAWA, 沖縄, 2015. 8
- 24) 櫻庭 均: ファブリー病における早期診断のポイントと早期治療の重要性. 水戸ファブリー病セミナー, 水戸, 2015. 8
- 25) 櫻庭 均: ファブリー病の病態・診断・治療 診断の pitfall を中心に. 泉州ファブリー病セミナー, 泉大津, 2015. 9
- 26) 櫻庭 均: ファブリー病の診断と治療 最新の知見. 高知ファブリー病講演会, 高知, 2015. 9
- 27) 櫻庭 均: 臨床医がおさえておきたいファブリー病の臨床. 横浜ファブリー病エリアフォーラム, 横浜, 2015. 9
- 28) 櫻庭 均: ファブリー病の早期診断・早期治療の重要性 診断の pitfall と update. 腎臓ファブリー病セミナー, 大阪, 2015. 9
- 29) 櫻庭 均: ファブリー病の病態・診断・治療 もしかしたらその症状, ファブリー病かもしれません. 十勝ファブリー病セミナー, 帯広, 2015. 10
- 30) 櫻庭 均: ファブリー病の病態・診断・治療 もしかしたらその症状, ファブリー病かもしれません. ファブリー病セミナー in 函館, 函館, 2015. 10
- 31) 櫻庭 均: ファブリー病の早期診断・治療の最前線検査・診断の UPDATE と治療の最新知見について. ファブリー病セミナー in 弘前, 弘前, 2015. 10
- 32) 櫻庭 均: 明日からの日常診療で疑う疾患 ファブリー病, 京都ファブリー病セミナー Part , 福知山, 2015. 10
- 33) 櫻庭 均: これだけは知っておきたい ファブリー病の診断と治療. ファブリー病セミナー in 旭, 旭, 2015. 11
- 34) 櫻庭 均: ファブリー病の早期診断・早期治療に向けて. 川崎ファブリー病セミナー2015, 川崎, 2015. 11
- 35) 櫻庭 均: ファブリー病の早期診断の手掛かり 日常診療で見逃さない臨床症状. 第53回 小腸研究会イブ



- ニングセミナー，盛岡，2015. 11
- 36) 櫻庭 均: ファブリー病の診断 Up To Date. 印旛市郡ファブリー病ミーティング，佐倉，2015. 11
- 37) 櫻庭 均: ここまでわかってきたファブリー病の診断・治療. 横浜地区エリアフォーラム，横浜，2015. 11
- 38) 櫻庭 均: ファブリー病最前線！ 診断・治療の最新の知見. 東尾張ファブリー病セミナー，長久手，2015. 11
- 39) 櫻庭 均: 日常診療からファブリー病を疑う その病態・診断・治療. ファブリー病セミナー in 高崎，高崎，2015. 11
- 40) 櫻庭 均: 日常診療に潜在するファブリー病 早期診断・早期治療の重要性. ファブリー病セミナー in 奄美大島，奄美大島，2015. 12
- 41) 櫻庭 均: 治療可能な先天性代謝異常症 ファブリー病と酵素補充療法. 第36回 日本臨床薬理学会学術総会，東京，2015. 12
- 42) 櫻庭 均: 日常診療に潜在するファブリー病 病態・診断・治療から最新の話題. ファブリー病セミナー in Shimane，出雲，2015. 12
- 43) 月村考宏，小川泰弘，大石一彦，重永雅志，鶴巻舞子，兎川忠靖，櫻庭均: 規改变酵素の免疫交差性及び iPS 細胞由来心筋細胞への取り込み ファブリー病治療への応用. 日本薬学会第135年会. 神戸，2015. 3
- 44) 那須 誠，天久朝廷，横路三有紀，月村考宏，沖田圭介，赤井靖宏，櫻庭 均，深水 圭，奥田誠也，長船健二: Fabry 病患者由来 iPS 細胞を用いた新規疾患モデルの作製. 第58回 日本腎臓学会学術総会. 名古屋，2015. 6
- 45) 兎川忠靖，田中利絵，志賀智子，大塚智子，佐藤温子，児玉 敬，月村考宏，櫻庭 均: タンデムマス測定法による血漿 lyso-Gb3 の高感度測定とそのファブリー病バイオマーカーとしての評価. 第20回日本ライソゾーム病研究会. 東京，2015. 10
- 46) 瀬戸俊之，浅田 稔，福島茂樹，武田泰輔，月村考宏，櫻庭 均，新宅治夫: Fabry 病家族例における lyso-Gb3 濃度の推移: 第57回 日本先天代謝異常学会総会 / 第13回 アジア先天代謝異常症シンポジウム. 大阪，2015. 11
- 47) 兎川忠靖，児玉 敬，月村考宏，川島育夫，志賀智子，田中利絵，櫻庭均: Fabry 病モデルマウス腎臓に蓄積する糖脂質の特徴と酵素補充療法による分解効果. 第57回 日本先天代謝異常学会総会 / 第13回 アジア先天代謝異常症シンポジウム. 大阪，2015. 11
- 48) 月村考宏，田中利絵，大塚智子，志賀智子，末岡英明，芝崎 太，兎川忠靖，櫻庭 均: 遅発型ファブリー病の原因変異 vs 機能的多型. 第57回 日本先天代謝異常学会総会 / 第13回 アジア先天代謝異常症シンポジウム. 大阪，2015. 11
- 49) 重永雅志，月村考宏，佐藤温子，芝崎 太，兎川忠靖，櫻庭 均: 酵素補充療法を受けたファブリー病患者における抗 -ガラクトシダーゼ A 抗体産生とその酵素活性阻害作用. 第57回 日本先天代謝異常学会総会 / 第13回 アジア先天代謝異常症シンポジウム. 大阪，2015. 11
- 50) 北風圭介，水谷安通，杉山栄二，真板宣夫，広川貴次，瀬藤光利，櫻庭均，伊藤孝司: 改变型ヒト -ヘキシサミニダーゼの GM2 蓄積症モデルマウスに対する治療効果. BMB2015 第38回日本分子生物学会年会，第88回日本生化学会大会 合同大会. 神戸，2015. 12
- 51) 重永雅志，月村考宏，佐藤温子，芝崎太，兎川忠靖，櫻庭 均: 酵素製剤に対する抗体を産生したファブリー病患者の血清は酵素製剤の活性を阻害する. 第38回日本分子生物学会年会，第88回日本生化学会大会 合同大会. 神戸，2015. 12

G．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

なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
分担研究年度終了報告書

「ムコ多糖症 II 型の診療ガイドライン」および「診断基準に準拠した診療マニュアルの作成」に関する研究

分担研究者： 渡邊順子（久留米大学 GC/MS 医学応用研究施設 准教授）

研究要旨

ライソゾーム病の中で頻度の高いムコ多糖症 II 型を取りあげ診療ガイドラインの作成を試みた。酵素補充療法の開始後数年を経過した中で、従来行われたきた造血幹細胞移植との比較をしながら、治療法の進歩をシステマティックレビューとしてまとめ上げることを目標としている。今年度はクリニカルクエスチョンを設定し、システマティックレビューから推奨文の作成を行ない、次年度の推奨文をあわせたガイドラインの作成、発刊につなげていく。

A. 研究目的

ライソゾーム病の診療体制は、酵素補充療法の出現により大きく変化した。ムコ多糖症 II 型（ハンター症候群）はその代表的な疾患のひとつである。わが国で酵素補充療法が開始され 7 年が経過していることを考慮すると標準的な治療を検討しガイドラインとして提示することは意義のあることである。上記を考慮し本研究の目的を、酵素補充療法と造血幹細胞移植に重点を置いたガイドラインを作成することとした。

B. 研究方法

（1）ムコ多糖症診療ガイドラインの作成

MINDS のガイドライン作成手法を基本として、以下のプロセスでガイドラインの作成を複数の分担研究者と共同して開始した。

- 1）クリニカルクエスチョンの選定
- 2）アウトカムの選定
- 3）関連論文の収集
- 4）システマティックレビュー
- 5）推奨の作成

本年度は、1）2）3）が完了し、4）を実施中で今年度中に終了の予定である。推奨文は来

年度初めに作成する予定である。本研究の中で、研究担当者として特に CQ の中の項目 5 と 11 について、事務局が集めた文献の妥当性について検討した。

C. 研究結果

（1）ムコ多糖症診療ガイドラインの作成  
全部で 12 の CQ が作成された。

- I. ムコ多糖症 II 型の酵素補充療法は、
- CQ1：呼吸機能を改善するか。
  - CQ2：歩行機能の改善に寄与するか。
  - CQ3：生命予後を改善させるか。
  - CQ4：神経症状の改善に寄与するか。
  - CQ5：骨・関節症状を改善するか。
  - CQ6：心機能、弁機能を改善するか。

II. ムコ多糖症 II 型の骨髓移植、臍帯血移植などの造血幹細胞移植は

- CQ7：呼吸機能を改善するか。
- CQ8：歩行障害の改善に寄与するか。
- CQ9：生命予後を改善させるか。
- CQ10：神経症状の改善に寄与するか。
- CQ11：骨・関節症状を改善するか。
- CQ12：心機能、弁機能を改善するか。

以上の各 CQ において、キーワードを決定し、キーワードを用いた検索式に従って、図書館にて文献検索を行った。事務局にて一次査読を行い、残った 206 (英文 125, 和文 81) をアウトカムに合わせて、SR チーム 3 名により一次スクリーニングを行った。結果、30 の介入研究および観察研究の文献が残り、二次スクリーニング、定性的システマティックレビューを行っている。SR 担当者は Minds のセミナーに参加し、SR に関する訓練を受けた。

#### D．考察

研究分担者は特に、ムコ多糖症 II 型の骨・関節症状を改善させるかどうかについて、酵素補充療法、造血幹細胞移植に対する CQ を担当した。稀少疾患であるがゆえに大規模研究が殆どなく、またムコ多糖症の中でも本疾患は欧米諸国よりも我が国に多いという特徴がある。したがって、論文の中でも特に本邦からの報告が重要な意義を持つと考えられる。上記の理由により、エビデンスレベルに基づいたガイドラインであると同時に、症例を多く経験したエキスパートの意見も反映されたものとなると予測される。

#### E．結論

ムコ多糖症 II 型の治療ガイドライン作成を開始した。現在システマティックレビューを実施中で、今後は、推奨文作成に進む予定である。稀少疾患の特異性も考慮したい。

#### F．研究発表

##### 1. 論文発表

Ambroxol chaperone therapy for neuronopathic Gaucher disease: A pilot study.  
Narita A, Shirai K, Itamura S, Matsuda A, Ishihara A, Matsushita K, Fukuda C, Kubota N, Takayama R,  
Shigematsu H, Hayashi A, Kumada T, Yuge K, Watanabe K, Kosugi S, Nishida H, Kimura Y, Endo Y, Higaki K, Nanba E, Nishimura Y,

Tamasaki A, Togawa M, Saito Y, Maegaki Y, Ohno K, Suzuki Y. *Annals of Clinical and Translational Neurology*. Article first published online: 2 FEB 2016 | DOI: 10.1002/acn3.292

#### G．知的財産権の出願・登録状況

- 1．特許取得 該当なし
- 2．実用新案登録 該当なし
- 3．その他 特記事項なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
分担研究年度終了報告書

ペルオキシソーム病診断実績と副腎白質ジストロフィーガイドラインの作成

分担研究者： 下澤 伸行 （岐阜大学生命科学総合研究支援センターゲノム研究分野）

研究要旨：ペルオキシソーム病患者の診断調査研究については平成 27 年 1 月から 12 月までの間に、Zellweger 症候群 3 例、乳児型レフサム病 1 例、根性点状軟骨異形成症 1 例、ペルオキシソーム二頭酵素欠損症 1 例、副腎白質ジストロフィー(ALD) のうち、小児大脳型 4 例、思春期大脳型 2 例、成人大脳型 2 例、AMN 2 例、アジソン病 2 例、女性保因者 16 例、発症前患者 3 例を診断し、調査研究に繋げている。さらに ALD ガイドライン作成のために、日本造血細胞移植学会の 2 名の ALD 国内移植エキスパートを研究協力者に加えた作成委員会を構築した。今年度はロレンツォオイルのクリニカルクエスチョンを設定し、システマティックレビューから推奨文の作成を行い、次年度の造血細胞移植の推奨文を併せたガイドラインの作成、発刊に繋げていく。

研究協力者氏名

所属機関名及び所属機関における職名

高島茂雄・岐阜大学ゲノム研究分野・助教  
豊吉佳代子・岐阜大学ゲノム研究分野・  
技術補佐員  
大場亜希子・岐阜大学ゲノム研究分野・  
技術補佐員  
武本祥子・岐阜大学ゲノム研究分野・  
技術補佐員

A．研究目的

稀少難病である ALD&ペルオキシソーム病を国内に周知し、診断システムを確立して早期診断、早期介入に繋がるとともに、診断基準・ガイドラインを作成する。

B．研究方法

1. ペルオキシソーム病診断システムの確立：  
ガスクロマトグラフィー質量分析計(GC/MS)および液体クロマトグラフィータンデム質量分析計(LC/MS/MS)を用いて患者血液よりペルオキシソーム代謝産物を測定し、細胞、タンパク、遺伝子レベルでの解析にて、迅速に確定診断を行い、調査研究に繋げる。
2. ALD ガイドラインの作成  
日本造血細胞移植学会の 2 名の国内 ALD の移植エキスパートを研究協力者に加えて、執筆・編集委員 4 名、システマティックレビュー委員

3 名、担当委員 8 名からなる ALD ガイドライン作成委員会を構成し、作業を分担した。  
(倫理面への配慮)

学内倫理委員会の承認のもとに調査研究を進めている。

C．研究結果

1. 国内ペルオキシソーム病患者診断の成果：

平成 27 年 1 月から 12 月までの間に、Zellweger 症候群 3 例、乳児型レフサム病 1 例、根性点状軟骨異形成症 1 例、ペルオキシソーム二頭酵素欠損症 1 例、副腎白質ジストロフィー(ALD) のうち、小児大脳型 4 例、思春期大脳型 2 例、成人大脳型 2 例、AMN 2 例、アジソン病 2 例、女性保因者 16 例、発症前患者 3 例を診断し、適切な診療情報を提供して早期治療から調査研究に繋がった。

2. ALD ガイドラインの作成

ガイドラインの記載項目は以下の構成とする。

概要 a.定義 b.疫学 c.病因・病態 d.症状  
e.治療 f.予後

診断基準

造血細胞移植ガイドライン

発症前診断の推奨とフォローアップ指針

トピックス

a. 遺伝子治療

b. マスクリーニング

CQ と推奨文

a. ロレンツォオイル

b. 造血細胞移植

また作成にあたり昨年度、本研究班で作成した難病テキスト、診断の手引きに加え、日本造血

細胞移植学会のガイドライン等を参考とする。

a. ロレンツォオイルの CQ と推奨文作成は執筆・編集委員 2 名、担当委員 2 名により、以下の手順で進めた。

CQ の設定：副腎白質ジストロフィーにロレンツォオイル投与は推奨されるか？

文献検索：176 編を一次対象

#1 adrenoleukodystrophy and lorenzo's oil: 101

#2 adrenoleukodystrophy and erucic; 115

#3 #1 or #2: 123

#4 ロレンツォ/AL: 2

#5 Erucic acids/TH or エルカ酸/AL: 56

#6 #4 or #5: 58

#7 #3 or #6: 176

さらに委員間で検討して 44 報に絞り込む

アウトカムの設定：6 項目

O1: 生命予後 益 9 点

O2: IQ を含めた神経学的予後 益 9 点

O3: MRI Loes score 益 9 点

O4: 血中極長鎖脂肪酸レベルの低下 益 6 点

O5: 副腎機能 益 6 点

O6: 血小板数減少 害 6 点

複数の論文を抽出して掲載されている全ての症例について全員が各アウトカムを評価し、記載方法を共有後、44 論文を分担、評価、コメントを作成する

論文に掲載されている全症例の評価を集計表に統合する

それをもとに以下の推奨文(案)を作成した「ロレンツォオイルの投与はいずれの病型の副腎白質ジストロフィー患者に対しても積極的に推奨されない」

各アウトカムに対するコメント：

・いずれの病型を示す副腎白質ジストロフィー男性患者のほとんどで、血中極長鎖脂肪酸量の低下を認める。また女性保因者においても低下を認める。

・生命予後は観察期間より評価できない。

・MRI を併せた神経学的予後では、小児、思春期、成人大脳型、AMN、発症前、女性保因者いずれにおいても、改善はみられない。

・男女併せて 4 割に血小板の減少を認める(正常範囲内での減少も含む)。但し、明らかな出血傾向を認める症例の記載はない。

・副腎機能については、発症前、アジソン型、AMN の男性患者 19 例中 6 例に副腎機能の低下

を認める。但し、血中コルチゾール値が正常の AMN 男性患者全例(7 例)に、血中 ACTH が高値から低下した報告もある(低エビデンス)。

以上の作業を SR 委員に提示して評価・検証

最終案の作成(エビデンスレベル、推奨度)

次年度は b. 造血細胞移植 CQ と推奨文作成を進め、最終的なガイドラインを作成する。

## D. 考察

班会議の中で希少疾患に対するガイドライン作成に対しての問題点が提示された。その中で、本ガイドライン作成にあたっては、文献によるエビデンスと国内エキスパートオピニオンも考慮して進める。設定したクリニカルクエスチョンに対しては、文献レビューに基づき全ての症例を検討した上で、アウトカムを評価し、推奨文の作成を進める方針を共有した。

## E. 結論

国内 ALD&ペルオキシソーム病診断施設として、37 例の国内症例を診断し、最新の診療情報を提供するとともに調査研究に繋げた。

副腎白質ジストロフィーのガイドラインの作成に関しては希少疾患の特異性も考慮した上での作成を目指している。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

・Shoko Komatsuzaki, Eishin Ogawa, Nobuyuki Shimozawa et al: First Japanese case of Zellweger syndrome with a mutation in PEX14. Pediatrics International, in press.

・下澤伸行. ペルオキシソーム病(ペルオキシソーム形成異常症). こどもの病気 遺伝について聞かれたら 東京: 診断と治療社. 2015: 68-69.

・下澤伸行. 副腎白質ジストロフィー. こどもの病気 遺伝について聞かれたら 東京: 診断と治療社. 2015: 137-139.

・「ライソゾーム病・ペルオキシソーム病診断の手引き」 厚生労働省難治性疾患等政策研究事業「ライソゾーム病(ファブリー病を含む)に関する調査研究班」編 診断と治療社.

東京、2015.

・下澤伸行：副腎白質ジストロフィー 難病辞典 尾崎承一編 pp485-489. 学研メディカル秀潤社 東京 2015.

・下澤伸行：ペルオキシソーム病 難病辞典 尾崎承一編 pp490-492. 学研メディカル秀潤社 東京 2015.

・下澤伸行：副腎白質ジストロフィー 内分泌シリーズ 難治性内分泌代謝疾患 Update 成瀬光栄、平田結喜緒、田辺晶代編 pp78-80. 診断と治療社. 東京 2015.

・福田冬季子、下澤伸行：特集・第56回日本小児神経学会学術集会シンポジウム5：見逃してはならない治療法のある、あるいは今後期待できる小児神経疾患：診断と治療の最前線 序論 脳と発達 47(2) 105. 2015.

下澤伸行：特集・第56回日本小児神経学会学術集会 シンポジウム5：見逃してはならない治療法のある、あるいは今後期待できる小児神経疾患：診断と治療の最前線 副腎白質ジストロフィー 脳と発達 47(2) 117-121. 2015.

## 2. 学会発表等

・下澤伸行：ペルオキシソーム機能・代謝異常と疾患シンポジウム「ペルオキシソームと難治性疾患」日本薬学会第135年会、神戸、2015年3月

・下澤伸行：副腎白質ジストロフィーの造血幹細胞移植療法の現状と問題点シンポジウム「脳を標的とした先天代謝異常症の治療戦略」第57回日本先天代謝異常学会、第13回アジア先天代謝異常症シンポジウム、大阪、2015年11月

・下澤伸行：ALD&ペルオキシソーム病の診断ガイドラインと診療ネットワーク. ライソゾーム病に関する調査研究班市民フォーラム 2016、東京、2016年1月

G. 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

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
分担研究年度終了報告書

小児副腎白質ジストロフィー症の早期診断マーカーとガイドライン作成に関する研究

分担研究者： 加我牧子 （東京都立東部療育センター院長）

研究要旨 小児副腎白質ジストロフィー症(ALD) 23 例につき安静時に 4 か所から頭皮上脳波を記録し、 $\sim\gamma$  帯域の周波数パワー値含有量を算出した。前頭および後頭型では該当部に 波含有量が多かった。未発症型では 1 例が後頭型に類似した型を示した。周波数解析による徐波（ 波）が、後頭型では発症部位推定に役立つ可能性が期待できる。ガイドライン研究ではロレンツォオイルと造血幹細胞移植の治療効果につきクリニカルクエスチョンを設定し、システマティックレビュー後に推奨文作成を行うこととし、前者についてロレンツォオイルの投与はいずれの病型の ALD に対しても積極的には推奨されないとし、造血幹細胞移植についてはレビューを継続検討して推奨文を作成することにした

研究協力者

軍司敦子 横浜国立大学准教授

崎原ことえ 帝京大学講師

中村雅子 国際医療福祉大学

稲垣真澄 国立精神・神経医療研究センター精神保健研究所部長

結果をシステマティックレビュー委員、担当委員により論文の検討が開始され執筆委員による準備が開始された。

（倫理面への配慮）研究にかかわる内容について研究実施施設内倫理委員会の承認を得た。

A．研究目的

副腎白質ジストロフィー症（ALD）のうち小児大脳型では、MRIにて脱髄病変が確認される前に神経心理学的検査に異常を生じる症例が存在すること、発症前の視覚誘発電位高振幅を指摘してきたが、より簡便に診断できる検査法を開発したい。またALDガイドラインを作成し、早期診断治療に貢献したい。

B．研究方法

脳波研究については小児 ALD の前頭（F）型 4 例、後頭（O）型 11 例、未発症（A）型 8 例の 23 例につき安静覚醒時に前頭、中心、頭頂、後頭の頭皮上脳波を記録しフーリエ解析を行い、 $\sim\gamma$  帯域の周波数パワー値含有量を算出した。

ALD ガイドライン作成については日本造血幹細胞移植学会の 2 名の国内 ALD の移植エキスパートを研究協力者に加えて、ALD ガイドライン作成委員会を構成し、ALD に対してロレンツォオイルと血液幹細胞移植が推奨されるかどうかについてそれぞれ評価するため編集委員会でクリに刈るクエスチョンとアウトカムを設定し、適切なキーワードを選び、文献検索を行った。

C．研究結果

既発症のFおよびO型ではそれぞれ前頭、後頭部に 波含有量が多かった。未発症型の1例でO型に類似した徐波分布を示した。

検索された文献のシステマティックレビューに基づきガイドラインにおける推奨文の執筆の準備を行い、ロレンツォオイルの投与はいずれの病型の ALD に対しても積極的には推奨されないと案を提出し、造血幹細胞移植はレビューを継続検討することにした

D．考察

既発症例では徐波の分布は発症部位と一致していた。未発症型ではO型に類似した徐波分布を示す例があったが、実際に発症する部位については不明であり今後の検討が必要である。

稀少難病は限られた専門施設で診断治療が行われることがふつうであり、プライマリーケアの現場でいかに疑診をおいて専門施設への紹介につなげるかが重要であり、それに資するためのガイドラインを作成する必要がある。



#### E．結論

脳波周波数解析による徐波が ALD の早期の発症部位の推定に役立つ可能性がある。ガイドライン研究ではロレンツオイルによる推奨案を作成し、造血幹細胞移植についてはひきつづきレビューを行う継続することにした。

#### F．研究発表

##### 1. 論文発表

Furushima W, Kaga M, Nakamura M, Gunji A, Inagaki M. Auditory agnosia as a clinical symptom of childhood adrenoleukodystrophy. Brain Dev 37: 690-7, 2015.

##### 2. 学会発表

Kaga,M, Nakamura M, Furushima W, Gunji A, Sakihara K, Inagaki M. Auditory function in patients with adrenoleukodystrophy. 11<sup>th</sup> European Paediatr Neurology Society Congress. May,2015, (Wien, Austria)

#### G．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

なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
分担研究年度終了報告書

副腎白質ジストロフィーに対するロレンツォオイルの効果に関する文献検討

分担研究者： 鈴木康之（岐阜大学医学教育開発研究センター）

研究要旨： ALD ガイドライン作成を目的として、ロレンツォオイルのクリニカルクエスチョンを設定し、システマティックレビューから推奨文の作成を行い、ガイドライン作成の準備を行った。

A．研究目的

稀少難病である ALD の診療ガイドラインを作成する。

B．研究方法

ALD ガイドライン作成委員会のメンバーとして、今年度はロレンツォオイルに関する CQ を設定し、文献の収集と検討を行った。  
（倫理面への配慮）学内倫理委員会の承認のもとに調査研究を進めた。

C．研究結果

ロレンツォオイルの CQ と推奨文作成を執筆・編集委員 2 名、担当委員 2 名とともに、以下の手順で進めた。

CQ の設定：副腎白質ジストロフィーにロレンツォオイル投与は推奨されるか？

文献検索：176 編を一次対象をスクリーニングし、44 報に絞り込んだ。

アウトカムは以下の 6 項目に設定した。

O1: 生命予後 益 9 点

O2: IQ を含めた神経学的予後 益 9 点

O3: MRI Loes score 益 9 点

O4: 血中極長鎖脂肪酸レベルの低下 益 6 点

O5: 副腎機能 益 6 点

O6: 血小板数減少 害 6 点

論文の記載症例について各アウトカムを評価・集計し、推奨文案を作成した。

「ロレンツォオイルの投与はいずれの病型の副腎白質ジストロフィー患者に対しても積極的に推奨されない」

コメント：

・いずれの病型を示す副腎白質ジストロフィー男性患者のほとんどで、血中極長鎖脂肪酸量の低下を認める。また女性保因者においても低下を認める。

・生命予後は観察期間より評価できない。

・MRI を併せた神経学的予後では、小児、思春期、成人脳型、AMN、発症前、女性保因者いずれにおいても、改善はみられない。

・男女併せて 4 割に血小板の減少を認める（正常範囲内での減少も含む）。但し、明らかな出血

傾向を認める症例の記載はない。

・副腎機能については、発症前、アジソン型、AMN の男性患者 19 例中 6 例に副腎機能の低下を認める。但し、血中コルチゾール値が正常の AMN 男性患者全例（7 例）に血中 ACTH が高値から低下した報告もある（低エビデンス）。

D．考察

今後は、文献によるエビデンスと国内エキスパートオピニオンも考慮してガイドラインの作成を進める。

E．結論

副腎白質ジストロフィーのガイドラインの作成に関しては稀少疾患の特異性も考慮した上での作成を目指す。

F．研究発表

1. 論文発表

Kato S, Yabe H, Takakura H, Mugishima H, Ishige M, Tanaka A, Kato K, Yoshida N, Adachi S, Sakai N, Hashii Y, Ohashi T, Sasahara Y, Suzuki Y, Tabuchi K. Hematopoietic stem cell transplantation for inborn errors of metabolism: A report from the Research Committee on Transplantation for Inborn Errors of Metabolism of the Japanese Ministry of Health, Labour and Welfare and the Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. *Pediatric Transplantation* 2016; Jan 25. doi: 10.1111/ptr.12672.

2. 学会発表

なし

G．知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

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 27 年度終了報告書

ライソゾーム病およびペルオキシソーム病の全国調査とガイドラインの作成

分担研究者： 高橋 勉 （秋田大学大学院医学系研究科小児科学分野）

研究要旨 ライソゾーム病およびペルオキシソーム病の全国調査実施につき具体的手続等計画作成を行った。ペルオキシソーム病である副腎白質ジストロフィー（ALD）の診療ガイドライン（Minds）の作成に取組み、今年度はロレンツォオイルのクリニカルクエスチョンを設定し、システマティックレビューから推奨文の作成を行い、次年度の造血幹細胞移植の推奨文を併せたガイドラインの作成、発刊に繋げてゆく予定である。

研究協力者氏名

所属機関名及び所属機関における職名

なし

診断基準

造血細胞移植ガイドライン

発症前診断の推奨とフォローアップ指針

トピックス a. 遺伝子治療

b. マスクリーニング

CQ と推奨文 a. ロレンツォオイル

b. 造血細胞移植

A．研究目的

ライソゾーム病およびペルオキシソーム病患者の国内における現状を把握し、診断基準および診療ガイドラインを作成する。

a. ロレンツォオイルの CQ と推奨文作成は執筆・編集委員 2 名、担当委員 2 名により、以下の手順で進めた。

CQ の設定：副腎白質ジストロフィーにロレンツォオイル投与は推奨されるか？

文献検索：176 編を一次対象とし、その中から 44 報に絞り込む

アウトカムの設定：6 項目

O1: 生命予後 益 9 点

O2: IQ を含めた神経学的予後 益 9 点

O3: MRI Loes score 益 9 点

O4: 血中極長鎖脂肪酸レベルの低下 益 6 点

O5: 副腎機能 益 6 点

O6: 血小板数減少 害 6 点

複数の論文を抽出して掲載されている全ての症例について全員が各アウトカムを評価し、記載方法を共有後、44 論文を分担、評価、コメントを作成する

論文症例の評価を集計表に統合する

それをもとに推奨文（案）を作成する：

「ロレンツォオイルの投与はいずれの病型の副腎白質ジストロフィー患者に対しても積極的には推奨されない」

各アウトカムに対するコメント：

・いずれの病型を示す副腎白質ジストロフィー

B．研究方法

1) 国内におけるライソゾーム病およびペルオキシソーム病の現状を把握するため全国調査を実施する。

2) ライソゾーム病およびペルオキシソーム病の診療ガイドラインを作成する。今年度は副腎白質ジストロフィーに関するガイドライン（Minds）を作成する。

（倫理面への配慮）

倫理面の配慮は現在の基準に準拠した方法を用いる。

C．研究結果

1) 全国調査に関しては倫理面に配慮した具体的手続等計画作成を行った。

2) ALD ガイドラインの作成

ガイドラインの記載項目は以下の構成とする。

概要

a. 定義 b. 疫学 c. 病因・病態 d. 症状

e. 治療 f. 予後

男性患者のほとんどで、血中極長鎖脂肪酸量の低下を認める。また女性保因者においても低下を認める。

- ・ 生命予後は観察期間より評価できない。
- ・ MRI を併せた神経学的予後では、小児、思春期、成人脳型、AMN、発症前、女性保因者いずれにおいても、改善はみられない。
- ・ 男女併せて 4 割に血小板の減少を認める（正常範囲内での減少も含む）。但し、明らかな出血傾向を認める症例の記載はない。
- ・ 副腎機能については、発症前、アジソン型、AMN の男性患者 19 例中 6 例に副腎機能の低下を認める。但し、血中コルチゾール値が正常の AMN 男性患者全例（7 例）に、血中 ACTH が高値から低下した報告もある（低エビデン）。

以上の作業を SR 委員に提示して評価  
最終案の作成（エビデンスレベル、推奨）  
次年度は b. 造血細胞移植 CQ と推奨文作成を進める。

#### D．考察

国内調査に関しては関連機関との協力体制の必要性が議論された。希少疾患に対して Minds に準拠した方法でガイドライン作成することに関して困難性が議論されたが、ALD のガイドライン作成を通じて順次進めてゆくこととなった。

#### E．結論

ライソゾーム病およびペルオキシソーム病の国内調査およびガイドライン（Minds）作成を順次進めている。

#### F．研究発表

##### 1. 論文発表

Noguchi A, Nakamura K, Murayama K, Yamamoto S, Komatsu H, Kizu R, Takayanagi M, Okuyama T, Endo F, Takasago Y, Shoji Y, Takahashi T. Clinical and genetic features of Japanese patients with lysinuric protein intolerance. *Pediatr. Int.*, 2016, 10, doi: 10.

Konno Y, Takahashi I, Narita A, Takeda O, Koizumi H, Tamura M, Kikuchi W, Komatsu A, Tamura H, Tsuchida S, Noguchi A, Takahashi T.

Elevation of serum acid sphingomyelinase activity in acute Kawasaki disease. *Tohoku J. Exp. Med.*, 2015, 237, 133-40.

##### 2. 学会発表

なし

（発表誌名巻号・頁・発行年等も記入）

#### G．知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む。）なし

##### 1. 特許取得

なし

##### 2. 実用新案登録

なし

##### 3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
分担研究年度終了報告書

ペルオキシソーム病診断実績と副腎白質ジストロフィーガイドラインの作成

分担研究者： 横山 和明 （帝京大学薬学部）

研究要旨： ALD ガイドライン作成のために、日本造血細胞移植学会の2名のALD国内移植エキスパートを研究協力者に加えた作成委員会を構築した。今年度はロレンツォオイルのクリニカルクエスチョンを設定し、システマティックレビューから推奨文の作成を行い、次年度の造血幹細胞移植の推奨文を併せたガイドラインの作成、発刊に繋げていく。ペルオキシソーム病の病因物質の解析については、組織レベルでの解析系の構築が完了し、新規異常脂質の構造解析を行うことができた。

研究協力者氏名

所属機関名及び所属機関における職名  
濱弘太郎・帝京大学薬学部・講師  
藤原優子・帝京大学薬学部・助教

A．研究目的

稀少難病であるALD&ペルオキシソーム病を国内に周知し、診断システムを確立して早期診断、早期介入に繋げるとともに、診断基準・ガイドラインを作成する。

B．研究方法

1. ALD ガイドラインの作成

日本造血細胞移植学会の2名の国内ALDの移植エキスパートを研究協力者に加えて、執筆・編集委員4名、システマティックレビュー委員3名、担当委員8名からなるALDガイドライン作成委員会を構成し、作業を分担した。

（倫理面への配慮）

学内倫理委員会の承認のもとに調査研究を進めている。

2. ペルオキシソーム病の病因物質の解析：

患者血液および病因遺伝子ABCD1ノックアウトマウス脳の脂質を抽出し、液体クロマトグラフィー質量分析計(LC/MS/MS)を用いて、極長鎖脂肪酸含有脂質ならびに疾患で増減する脂質分子を網羅的定量解析により検出し、有意差のあるものについて構造解析を行った。

C．研究結果

1. ALD ガイドラインの作成

ガイドラインの記載項目は以下の構成とする。

概要 a.定義 b.疫学 c.病因・病態 d.症状  
e.治療 f.予後

診断基準

造血細胞移植ガイドライン

発症前診断の推奨とフォローアップ指針

トピックス a. 遺伝子治療  
b. マスクリーニング

CQと推奨文 a. ロレンツォオイル  
b. 造血細胞移植

また作成にあたり昨年度、本研究班で作成した難病テキスト、診断の手引きに加え、日本造血細胞移植学会のガイドライン等を参考とする。

a.ロレンツォオイルのCQと推奨文作成は執筆・編集委員2名、担当委員2名により、以下の手順で進めた。

CQの設定：副腎白質ジストロフィーにロレンツォオイル投与は推奨されるか？

文献検索：176編を一次対象

#1 adrenoleukodystrophy and lorenzo's oil: 101

#2 adrenoleukodystrophy and erucic;; 115

#3 #1 or #2: 123

#4 ロレンツォ/AL: 2

#5 Erucic acids/TH or エルカ酸/AL: 56

#6 #4 or #5: 58

#7 #3 or #6: 176

さらに委員間で検討して44報に絞り込む

アウトカムの設定：6項目

O1: 生命予後 益 9点

O2: IQを含めた神経学的予後 益 9点

O3: MRI Loes score 益 9点

O4: 血中極長鎖脂肪酸レベルの低下 益 6点

O5: 副腎機能 益 6点

O6: 血小板数減少 害 6点

複数の論文を抽出して掲載されている全ての症例について全員が各アウトカムを評価し、記載方法を共有後、44 論文を分担、評価、コメントを作成する

論文症例の評価を集計表に統合する

それをもとに推奨文(案)を作成する:

「ロレンツォオイルの投与はいずれの病型の副腎白質ジストロフィー患者に対しても積極的には推奨されない」

各アウトカムに対するコメント:

- ・いずれの病型を示す副腎白質ジストロフィー男性患者のほとんどで、血中極長鎖脂肪酸量の低下を認める。また女性保因者においても低下を認める。

- ・生命予後は観察期間より評価できない。

- ・MRI を併せた神経学的予後では、小児、思春期、成人脳型、AMN、発症前、女性保因者いずれにおいても、改善はみられない。

- ・男女併せて4割に血小板の減少を認める(正常範囲内での減少も含む)。但し、明らかな出血傾向を認める症例の記載はない。

- ・副腎機能については、発症前、アジソン型、AMN の男性患者 19 例中 6 例に副腎機能の低下を認める。但し、血中コルチゾール値が正常の AMN 男性患者全例(7例)に、血中 ACTH が高値から低下した報告もある(低エビデンス)。

以上の作業を SR 委員に提示して評価

最終案の作成(エビデンスレベル、推奨度)

次年度は b. 造血細胞移植 CQ と推奨文作成を進める。

## 2. ペルオキシソーム病の病因物質の解析:

ABCD1 遺伝子ノックアウトマウス脳の脂質分析により、増加する極長鎖脂肪酸含有リン脂質数十分子種を見いだした。量的に可能なものについて構造解析を行い、極長鎖脂肪酸はグリセロール 1 位に多いことを見いだした。患者血液については、超微量なためマウス脳ほどの分子種の検出には至っておらず、測定条件の樹立に向けて検討中である。

## D. 考察

班会議の中で希少疾患に対するガイドライン作成に対しての問題点が提示された。その中で、

本ガイドライン作成にあたっては、文献によるエビデンスと国内エキスパートオピニオンも考慮して進める。設定したクリニカルクエスチョンに対しては、文献レビューに基づき全ての症例を検討した上で、アウトカムを評価し、推奨文の作成を進める。ペルオキシソーム病の病因物質の解析については、組織レベルでの解析系の構築が完了し、新規異常脂質の構造解析を行うことができた。

## E. 結論

副腎白質ジストロフィーのガイドラインの作成に関しては希少疾患の特異性も考慮した上での作成を目指している。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

投稿準備中

### 2. 学会発表

第 57 回日本脂質生化学研究会、多段階 MRM モードを用いた ABCD1 ノックアウトマウス脳の脂質解析、濱弘太郎・横山和明・他、5/28、東京：脂質生化学研究、57、P144-145 (2015)

第 57 回日本脂質生化学研究会、糖脂質解析の為の MS 測定条件の最適化の検討、藤原優子・横山和明・他、5/29、東京：脂質生化学研究、57、P212-213 (2015)

第 40 回医用マススペクトラム学会、Abcd1 ノックアウトマウス脳の脂質解析、濱弘太郎・横山和明・他、9/18、浜松、JSBMS letters、40、p84 (2015)

第 9 回メタボロームシンポジウム、Abcd1 ノックアウトマウス脳のリン脂質解析、濱弘太郎・横山和明・他、9/30、三島：第 9 回メタボロームシンポジウム要旨集、P33 (2015)

第 57 回先天代謝異常学会、ESI-LC/MS を用いた Abcd1 ノックアウトマウス脳のリン脂質解析、濱弘太郎・横山和明・他、11/13、大阪：日本先天代謝異常学会雑誌、31、p189 (2015)

第 57 回先天代謝異常学会、糖脂質解析の為の MS 測定条件の最適化の検討、藤原優子・横山和

明・他、11/13、大阪：日本先天代謝異常学会  
雑誌、31、p190 (2015)

日本薬学会第 136 年会、LC-MS/MS による Abcd1  
ノックアウトマウス脳の極長鎖脂肪酸含有リ  
ン脂質分子種の解析と糖脂質解析法の検討、横  
山和明・他、3/29、横浜(2016)受理済

G．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

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
分担研究年度終了報告書

副腎白質ジストロフィーガイドラインの作成

分担研究者： 今中 常雄 （富山大学大学院医学薬学研究部 教授）

研究要旨： 副腎白質ジストロフィー（ALD）ガイドライン作成に取り組んだ。ロレンツォオイルのクリニカルクエスチョン（CQ）については、「ALD 大脳型発症後のロレンツォオイル投与は推奨されるか」を設定し、アウトカムの内容、益もしくは害、重要度を考慮し、関連論文を検索することにより、推奨文（案）を作成した。次年度の造血幹細胞移植の推奨文を併せたガイドラインの作成、発刊に繋げていく。

研究協力者氏名

所属機関名及び所属機関における職名

守田雅志：富山大学大学院医学薬学研究部・  
准教授

川口甲介：富山大学大学院医学薬学研究部・  
助教

診断基準

造血細胞移植ガイドライン

発症前診断の推奨とフォローアップ指針

トピックス a. 遺伝子治療  
b. マスクリーニング

CQ と推奨文

a. ロレンツォオイル  
b. 造血細胞移植

A．研究目的

厚生労働省における難治性疾患等政策研究事業では、特定疾患（難病）についてのガイドラインの策定が求められている。客観的な評価に基づく ALD ならびにペルオキシソーム病に関するガイドラインを作成し、早期診断、早期介入ならびに適切な治療法の選択を可能にする。

B．研究方法

昨年度における ALD ならびにペルオキシソーム病に関する診断基準の作成を踏まえ、ALD ガイドライン作成委員会を作った。ALD の移植エキスパートを研究協力者に加えて、執筆・編集委員、システマティックレビュー委員、クリニカルクエスチョン（CQ）と推奨文（案）の作成担当を決めた。

（倫理面への配慮）

学内倫理委員会の承認のもとに調査研究を進めた。

C．研究結果

ガイドラインの記載項目は以下の構成とすることにした。

概要 a. 定義 b. 疫学 c. 病因・病態  
d. 症状 e. 治療 f. 予後

作成にあたっては、昨年度、本研究班で作成したライソゾーム病・ペルオキシソーム病診断の手引き、難病テキスト、日本造血細胞移植学会のガイドライン等を参考とすることにした。当分担研究者は、他の分担研究者3名と協力し、ロレンツォオイルの CQ の作成を以下の手順で進めた。

「ALD 発症後のロレンツォオイル投与は推奨されるか」を CQ として作業を進めることとした。

ALD とロレンツォオイル投与に関連する文献検索を以下のキーワードを対象に行なった。

#1 adrenoleukodystrophy and lorenzo's oil: 101

#2 adrenoleukodystrophy and erucic acid: 115

#3 #1 or #2: 123

#4 ロレンツォ/AL: 2

#5 Erucic acids/TH or エルカ酸/AL: 56

#6 #4 or #5: 58

#7 #3 or #6: 176

以上のように文献検索:176 編を一次対象とした。次いで、投与時期や効果の不明な論文、症例がわからない著書や総説、英語・日本語以外の論文等を不採択とし、対象論文を 44 報に絞り込んだ。



アウトカムについては、当初以下の8項目を設定し、重要度を決めた。

- O1: 生命予後 益 9点
- O2: IQを含めた神経学的予後 益 9点
- O3: MRI Loes score 益 9点
- O4: 血中極長鎖脂肪酸レベルの低下 益 6点
- O5: 副腎機能 益 6点
- O6: 血小板数減少 害 6点
- O7: リンパ球減少 害 6点
- O8: Natural Killer cell 活性低下 害 4点

なお、44 論文中、O7 ならびに O8 については記載されている論文がそれぞれ 1 報であるため削除した。

複数の論文を抽出して掲載されている全ての症例について全員が各アウトカムを評価し、記載方法を共有後、44 論文を分担、評価、コメントを作成した。

論文症例の評価を集計表に統合し、全員で回覧し、推奨文(案)を検討した。

それをもとに以下の推奨文(案)とコメントを作成し、第4回班会議の意見を参考に一部修正した。

推奨文(案)

「ロレンツォオイルの投与はいずれの病型の副腎白質ジストロフィー患者に対しても積極的に推奨されない」

各アウトカムに対するコメント：

- ・ いずれの病型を示す副腎白質ジストロフィー男性患者のほとんどで、血中極長鎖脂肪酸量の低下を認める。また女性保因者においても低下を認める。
- ・ 生命予後は観察期間より評価できない。
- ・ MRI を併せた神経学的予後では、小児、思春期、成人大脳型、AMN、発症前、女性保因者いずれにおいても、改善はみられない。
- ・ 男女併せて4割に血小板の減少を認める(正常範囲内での減少も含む)。但し、明らかな出血傾向を認める症例の記載はない。
- ・ 副腎機能については、発症前、アジソン型、AMN の男性患者 19 例中 6 例に副腎機能

の低下を認める。但し、血中コルチゾール値が正常の AMN 男性患者全例(7例)に、血中 ACTH が高値から低下した報告もある(低エビデンス)。

以上の作業をシステマティックレビュー委員に提示して評価を受ける予定である。

最終案の作成(エビデンスレベル、推奨度)

次年度は b. 造血幹細胞移植の CQ と推奨文作成を進める。

#### D. 考察

班会議の中で希少疾患に対するガイドライン作成に対しての問題点が提示された。その中で、本ガイドライン作成にあたっては、文献によるエビデンスと国内エキスパートオピニオンも考慮して進めることになった。設定した CQ に対しては、文献レビューに基づき全ての症例を検討した上で、アウトカムを評価し、推奨文の作成を進めることになった。

#### E. 結論

ALD のガイドラインの作成に関しては希少疾患の特異性も考慮した上での作成を目指し、早期診断、早期介入ならびに適切な治療法の選択に有用な内容とする。

#### F. 研究発表

- 1. 論文発表  
なし

- 2. 学会発表  
なし

#### G. 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

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
分担研究年度終了報告書

副腎白質ジストロフィーガイドラインの作成

分担研究者： 小林 博司 （東京慈恵会医科大学総合医科学研究センター）

研究要旨： ALD ガイドライン作成のために、日本造血細胞移植学会の 2 名の ALD 国内移植エキスパートを研究協力者に加えた作成委員会を構築した。今年度はロレンツォオイルのクリニカルクエスチョンを設定し、システマティックレビューから推奨文の作成を行い、次年度の造血細胞移植の推奨文を併せたガイドラインの作成、発刊に繋げていく。その準備としてクリニカルクエスチョンに対するアウトカムを設定を行った。

A．研究目的

稀少難病である ALD&ペルオキシソーム病を国内に周知し、診断システムを確立して早期診断、早期介入に繋げるとともに、診断基準・ガイドラインを作成する。

B．研究方法

1. ALD ガイドラインの作成

日本造血細胞移植学会の 2 名の国内 ALD の移植エキスパートを研究協力者に加えて、執筆・編集委員 4 名、システマティックレビュー委員 3 名、担当委員 8 名からなる ALD ガイドライン作成委員会を構成し、作業を分担した。

（倫理面への配慮）

学内倫理委員会の承認のもとに調査研究を進めている。

C．研究結果

ALD ガイドラインの作成

ガイドラインの記載項目は以下の構成とする。

概要 a.定義 b.疫学 c.病因・病態 d.症状  
e.治療 f.予後

診断基準

造血細胞移植ガイドライン

発症前診断の推奨とフォローアップ指針

トピックス

a. 遺伝子治療  
b. マスクリーニング

CQ と推奨文 a. ロレンツォオイル

b. 造血細胞移植

また作成にあたり昨年度、本研究班で作成した難病テキスト、診断の手引きに加え、日本造血細胞移植学会のガイドライン等を参考とする。

a. ロレンツォオイルの CQ と推奨文作成は執筆・編集委員 2 名、担当委員 2 名により、以下の手順を進めた。

CQ の設定：副腎白質ジストロフィーにロレンツォオイル投与は推奨されるか？

文献検索：176 編を一次対象

#1 adrenoleukodystrophy and lorenzo's oil: 101

#2 adrenoleukodystrophy and erucic; 115

#3 #1 or #2: 123

#4 ロレンツォ/AL: 2

#5 Erucic acids/TH or エルカ酸/AL: 56

#6 #4 or #5: 58

#7 #3 or #6: 176

さらに委員間で検討して 44 報に絞り込む

アウトカムの設定：6 項目

O1: 生命予後 益 9 点

O2: IQ を含めた神経学的予後 益 9 点

O3: MRI Loes score 益 9 点

O4: 血中極長鎖脂肪酸レベルの低下 益 6 点

O5: 副腎機能 益 6 点

O6: 血小板数減少 害 6 点

複数の論文を抽出して掲載されている全ての症例について全員が各アウトカムを評価し、記載方法を共有後、44 論文を分担、評価、コメントを作成する

論文に掲載されている全症例の評価を集計表に統合する

それをもとに以下の推奨文（案）を作成した「ロレンツォオイルの投与はいずれの病型の副腎白質ジストロフィー患者に対しても積極的に

は推奨されない」

各アウトカムに対するコメント：

・いずれの病型を示す副腎白質ジストロフィー男性患者のほとんどで、血中極長鎖脂肪酸量の低下を認める。また女性保因者においても低下を認める。

・生命予後は観察期間より評価できない。

・MRI を併せた神経学的予後では、小児、思春期、成人脳型、AMN、発症前、女性保因者いずれにおいても、改善はみられない。

・男女併せて4割に血小板の減少を認める（正常範囲内での減少も含む）。但し、明らかな出血傾向を認める症例の記載はない。

・副腎機能については、発症前、アジソン型、AMN の男性患者 19 例中 6 例に副腎機能の低下を認める。但し、血中コルチゾール値が正常の AMN 男性患者全例（7 例）に、血中 ACTH が高値から低下した報告もある（低エビデンス）。

以上の作業を SR 委員に提示して評価・検証  
最終案の作成（エビデンスレベル、推奨度）

次年度は b. 造血細胞移植 CQ と推奨文作成を進め、最終的なガイドラインを作成する。

この準備として

1) 副腎白質ジストロフィー大脳型発症後の造血細胞移植は無治療群に比して生命予後を改善するか？

2) 副腎白質ジストロフィー大脳型発症後の造血細胞移植は無治療群に比して知的予後を改善するか？

のクエスチョンが課題とされ、

1) に対するアウトカムの設定として

01 5 年生存率 益 9 点

02 1 年生存率 益 9 点

2) に対するアウトカムの設定として

01 performance IQ 益 9 点

02 full scale IQ 益 9 点

03 MRI Loes score 益 6 点

04 NFS 神経機能スコア 益 6 点

の項目を提出した。これらについては論文に掲載された全症例を検討集計し、推奨文案を作成する予定である。

## D . 考察

班会議の中で希少疾患に対するガイドライン作成に対しての問題点が提示された。その中で、本ガイドライン作成にあたっては、文献による

エビデンスと国内エキスパートオピニオンも考慮して進める。設定したクリニカルクエスチョンに対しては、文献レビューに基づき全ての症例を検討した上で、アウトカムを評価し、推奨文の作成を進める方針を共有した。

## E . 結論

副腎白質ジストロフィーのガイドラインの作成に関しては希少疾患の特異性も考慮した上での作成を目指している。

## F . 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Disease modeling and lentiviral gene transfer in patient-specific induced pluripotent stem cells from late-onset Pompe disease patient. Sato Y, **Kobayashi H**, Higuchi T, Shimada Y, Era T, Kimura S, Eto Y, Ida H, **Ohashi T**. Mol Ther Methods Clin Dev. 2015 Jul 8;2:15023. doi: 10.1038/mtm.2015.23. eCollection 2015.
- 2) A method for measuring disease-specific iduronic acid from the non-reducing end of glycosaminoglycan in mucopolysaccharidosis type II mice. Shimada Y, Wakabayashi T, Akiyama K, Hoshina H, Higuchi T, **Kobayashi H**, Eto Y, Ida H, **Ohashi T**. Mol Genet Metab. 2016 Feb;117(2):140-3. Epub 2015 May 21.
- 3) Hematopoietic Stem Cell Gene Therapy Corrects Neuropathic Phenotype in Murine Model of Mucopolysaccharidosis Type II. Wakabayashi T, Shimada Y, Akiyama K, Higuchi T, Fukuda T, **Kobayashi H**, Eto Y, Ida H, **Ohashi T**. Hum Gene Ther. 2015 Jun;26(6):357-66.
- 4) Effect of donor chimerism to reduce the level of glycosaminoglycans following bone marrow transplantation in a murine model of mucopolysaccharidosis type II. Yokoi K, Akiyama K, Kaneshiro E, Higuchi T, Shimada Y, **Kobayashi H**, Akiyama M, Otsu M, Nakauchi

H, **Ohashi T**, Ida H.J Inherit Metab Dis. 2015

Mar;38(2):333-40. doi:

- 5) Proteasome Inhibitor Bortezomib Enhances the Activity of Multiple Mutant Forms of Lysosomal  $\alpha$ -Glucosidase in Pompe Disease. Shimada Y, Nishimura E, Hoshina H, **Kobayashi H**, Higuchi T, Eto Y, Ida H, **Ohashi T**. JIMD Rep. 2015;18:33-9.
- 6) 「ライソゾーム病・ペルオキシソーム病診断の手引き」 厚生労働省難治性疾患等政策研究事業「ライソゾーム病(ファブリー病を含む)に関する調査研究班」編 診断と治療社. 東京. 2015.

## 2. 学会発表等

- 1) 遺伝子治療の対象疾患の現行治療法の現状と問題点 第 21 回日本遺伝子細胞治療学会 シンポジウム 「遺伝性疾患の医療と遺伝子治療 現状と未来」 2015 年 7 月 大阪
- 2) ウイルスベクターを用いた先天性代謝異常症の遺伝子治療 第 57 回日本先天代謝異常学会 シンポジウム 1「脳を標的とした先天代謝異常症の治療戦略」 2015 年 11 月 大阪

## G. 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

## ライソゾーム病の診断、治療のガイドライン調査研究 副腎白質ジストロフィーガイドラインの作成

分担研究者： 成田 綾 （鳥取大学医学部脳神経小児科 助教）

### 研究要旨

ライソゾーム病の診断・治療のガイドラインを作成する一環として、本年度は副腎白質ジストロフィーの診療ガイドライン作成に着手した。今年度はロレンツォオイルに関連するクリニカルクエスチョンを設定し、システマティックレビューから推奨文の作成を行い、次年度の造血幹細胞移植の推奨文を併せたガイドラインの作成、発刊に繋げていく。

### A．研究目的

稀少難病であるライソゾーム病のなかでも今年度は副腎白質ジストロフィー（以下 ALD）を国内に周知し、診断システムを確立して早期診断、早期介入に繋げるとともに、診断基準・ガイドラインを作成する。

### B．研究方法

ALD ガイドラインの作成として、日本造血細胞移植学会の 2 名の国内 ALD の移植エキスパートを研究協力者に加えて、執筆・編集委員 4 名、システマティックレビュー委員 3 名、担当委員 8 名からなる ALD ガイドライン作成委員会を構成し、作業を分担した。本作業は学内倫理委員会の承認のもとに調査研究を進めた。

ALD ガイドラインの作成としては、ガイドラインの記載項目を以下とした。

概要 a. 定義 b. 疫学 c. 病因・病態 d. 症状  
e. 治療 f. 予後

診断基準

造血細胞移植ガイドライン

発症前診断の推奨とフォローアップ指針

トピックス a. 遺伝子治療  
b. マスクリーニング

CQ と推奨文 a. ロレンツォオイル  
b. 造血細胞移植

また作成にあたり昨年度、本研究班で作成した難病テキスト、診断の手引きに加え、日本造血細胞移植学会のガイドライン等を参考とした。

ロレンツォオイルの CQ と推奨文作成は執筆・編集委員 2 名、担当委員 2 名により、以下の手順で進めた。

CQ の設定：副腎白質ジストロフィーにロレンツォオイル投与は推奨されるか？

文献検索：176 編を一次対象とし、さらに委員間で検討して 44 報に絞り込んだ。

アウトカムの設定：6 項目

O1: 生命予後 益 9 点

O2: IQ を含めた神経学的予後 益 9 点

O3: MRI Loes score 益 9 点

O4: 血中極長鎖脂肪酸レベルの低下 益 6 点

O5: 副腎機能 益 6 点

O6: 血小板数減少 害 6 点

複数の論文を抽出して掲載されている全ての症例について全員が各アウトカムを評価し、記載方法を共有後、44 論文を分担、評価、コメントを作成した。

論文症例の評価を集計表に統合

それをもとに推奨文（案）を作成：

「ロレンツォオイルの投与はいずれの病型の副腎白質ジストロフィー患者に対しても積極的に

は推奨されない」

各アウトカムに対するコメント：

・いずれの病型を示す副腎白質ジストロフィー男性患者のほとんどで、血中極長鎖脂肪酸量の低下を認める。また女性保因者においても低下を認める。

・生命予後は観察期間より評価できない。

・MRI を併せた神経学的予後では、小児、思春期、成人大脳型、AMN、発症前、女性保因者いずれにおいても、改善はみられない。

・男女併せて4割に血小板の減少を認める（正常範囲内での減少も含む）。但し、明らかな出血傾向を認める症例の記載はない。

・副腎機能については、発症前、アジソン型、AMN の男性患者 19 例中 6 例に副腎機能の低下を認める。但し、血中コルチゾール値が正常の AMN 男性患者全例（7 例）に、血中 ACTH が高値から低下した報告もある（低エビデンス）。

以上の作業を SR 委員に提示して評価

最終案の作成（エビデンスレベル、推奨度）

次年度は b. 造血細胞移植に関する CQ と推奨文作成を進める予定である。

#### D．考察

班会議の中で希少疾患に対するガイドライン作成に対しての問題点が提示された。その中で、本ガイドライン作成にあたっては、文献によるエビデンスと国内エキスパートオピニオンも考慮して進める。設定したクリニカルクエスチョンに対しては、文献レビューに基づき全ての症例を検討した上で、アウトカムを評価し、推奨文の作成を進める。

#### E．結論

副腎白質ジストロフィーのガイドラインの作成に関しては、希少疾患の特異性も考慮した上での作成を目指している。

#### F．研究発表

1. 論文発表 なし

2. 学会発表 なし

（発表誌名巻号・頁・発行年等も記入）

#### G．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 なし

## ライソゾーム病・ペルオキシソーム病の全国疫学調査

分担研究者： 酒井規夫（大阪大学大学院医学系研究科保健学専攻）

### 研究要旨

ライソゾーム病・ペルオキシソーム病は希少難病の代表的疾患群であるため、その病態生理の解明や治療法の開発には症例の集積が必要である。そのために本研究ではライソゾーム病・ペルオキシソーム病の全国疫学調査の実施に向けて、その方法論の検討を行った。今年度は一次調査を実施し、今後現在の日本人における、できるだけ正確な患者数や臨床像、自然歴の把握、解明を目指した2次調査を行う予定である。

### 全国疫学調査班員構成

酒井規夫，松田純子，坪井一哉，井田博幸，遠藤文夫，衛藤義勝

### 研究協力者

掛江直子，中村好一，橋本修二，鈴木貞夫

#### A．研究目的

ライソゾーム病・ペルオキシソーム病は希少難病の疾患群である。したがって、その病態生理の解明や治療法の開発には、個々の症例の集積が必要である。近年、ライソゾーム病・ペルオキシソーム病の予後は診断技術の進歩や病態生理の解明、新しい治療法の開発により多様化している。こうした変化に対応し、将来を予測した適切な難病対策を進めるためには、できるだけ正確な患者数の把握、個々の患者の臨床像やQOLの把握、分析を行うことを目的とした。

#### B．研究方法

ライソゾーム病、ペルオキシソーム病患者に関する、全国疫学調査の方法については、厚生労働省難治性疾患克服研究事業、特定疾患の疫学に関する研究班（主任研究者 永井正規）によって作成された、「難病の患者数と臨床疫学像把握のための全国疫学調査マニュアル（第2版）編著 川村 孝」を参考にして、難病疫学班の中村好一先生、橋本修二先生、

鈴木貞夫先生との審議の上検討した。

また病院データベースとしては株式会社ウェルネスのものを採用した。

#### C．研究結果

一次調査；まず、全国調査を行うにあたり、ライソゾーム病、ペルオキシソーム病を1例でも過去3年間（2013年4月1日から2016年3月31日）の期間に診療した医師に一次調査を行うこととした。送付先の病院、診療科については、上記マニュアルに従い行った。

調査対象診療科の選定；ライソゾーム病、ペルオキシソーム病の症状は多岐にわたるため、診療科の完全な選定は困難である。しかしながら小児科とともに、医療法で標榜の認められている診療科として循環器科、神経内科、神経科を対象とすることにした。

調査対象機関の選定；前述のマニュアルに従い、上記4診療科のいずれかを有する病院について、下記4条件を満たすように調査対象機関を設定した。

ヒノキ属 一覧			
1	Gaucher 科	21	ムコ多量体 1 型
2	Fabry 科	22	ムコ多量体 2 型
3	Mannose-Phos A 型血友病 (NPA/NPB)	23	ムコ多量体 3 型
4	GM1 gangliosidosis	24	ムコ多量体 4 型
5	Tay-Sachs 症	25	ムコ多量体 5 型
6	Sanfilippo 症	26	ムコ多量体 6 型
7	GM2 gangliosidosis A 型	27	ムコ多量体 7 型
8	Krabbe 症	28	ムコ多量体 8 型
9	異鎖性白質シスロファシ (MLD)	29	ムコ多量体 9 型
10	Fabry 症	30	ムコ多量体 10 型
11	神経マドリッドシスロファシ	31	異鎖性白質シスロファシ (MLD)
12	オメガ3-脂肪酸、シスロファシスル基質病 (CESD)	32	マウスマドリッドシスロファシ
13	Pompe 症	33	ムコ多量体 13 型 (aB 型)
14	α マンノシダーシス	34	ムコ多量体 14 型
15	β マンノシダーシス	35	ムコ多量体 15 型
16	マンノシダーシス	36	シスロファシス
17	マンノシダーシス (マンノシダーシス)	37	マンノシダーシス
18	シスロファシス、神経病	38	Niemann-Pick C 型 (NPC)
19	シスロファシス	39	Denton 症
20	β マンノシダーシス	40	その他のマドリッドシス

ベルネキニン属 一覧			
1	Debray 症	53	Abhydrolase/lysylglycylglycyl hydrolase 欠損症 (ROOP-3)
2	異鎖性白質シスロファシ (MLD)	54	Abhydrolase/lysylglycylglycyl hydrolase 欠損症 (ROOP-3)
3	異鎖性白質シスロファシ (MLD)	55	Refsum 症 (phytyl-CoA hydrolase 欠損症)
4	Phosphatidylcholine/lysylglycylglycyl hydrolase 欠損症 (ROOP-1)	56	Refsum 症 (phytyl-CoA hydrolase 欠損症)
5	Phosphatidylcholine/lysylglycylglycyl hydrolase 欠損症 (ROOP-1)	57	Refsum 症 (phytyl-CoA hydrolase 欠損症)
6	Phosphatidylcholine/lysylglycylglycyl hydrolase 欠損症 (ROOP-1)	58	Refsum 症 (phytyl-CoA hydrolase 欠損症)
7	Phosphatidylcholine/lysylglycylglycyl hydrolase 欠損症 (ROOP-1)	59	Refsum 症 (phytyl-CoA hydrolase 欠損症)
8	Phosphatidylcholine/lysylglycylglycyl hydrolase 欠損症 (ROOP-1)	60	Refsum 症 (phytyl-CoA hydrolase 欠損症)
9	Phosphatidylcholine/lysylglycylglycyl hydrolase 欠損症 (ROOP-1)	61	Refsum 症 (phytyl-CoA hydrolase 欠損症)
10	Phosphatidylcholine/lysylglycylglycyl hydrolase 欠損症 (ROOP-1)	62	Refsum 症 (phytyl-CoA hydrolase 欠損症)
11	Phosphatidylcholine/lysylglycylglycyl hydrolase 欠損症 (ROOP-1)	63	Refsum 症 (phytyl-CoA hydrolase 欠損症)
12	Phosphatidylcholine/lysylglycylglycyl hydrolase 欠損症 (ROOP-1)	64	Refsum 症 (phytyl-CoA hydrolase 欠損症)
13	Phosphatidylcholine/lysylglycylglycyl hydrolase 欠損症 (ROOP-1)	65	Refsum 症 (phytyl-CoA hydrolase 欠損症)
14	Phosphatidylcholine/lysylglycylglycyl hydrolase 欠損症 (ROOP-1)	66	Refsum 症 (phytyl-CoA hydrolase 欠損症)
15	Phosphatidylcholine/lysylglycylglycyl hydrolase 欠損症 (ROOP-1)	67	Refsum 症 (phytyl-CoA hydrolase 欠損症)
16	Phosphatidylcholine/lysylglycylglycyl hydrolase 欠損症 (ROOP-1)	68	Refsum 症 (phytyl-CoA hydrolase 欠損症)
17	Phosphatidylcholine/lysylglycylglycyl hydrolase 欠損症 (ROOP-1)	69	Refsum 症 (phytyl-CoA hydrolase 欠損症)
18	Phosphatidylcholine/lysylglycylglycyl hydrolase 欠損症 (ROOP-1)	70	Refsum 症 (phytyl-CoA hydrolase 欠損症)
19	Phosphatidylcholine/lysylglycylglycyl hydrolase 欠損症 (ROOP-1)	71	Refsum 症 (phytyl-CoA hydrolase 欠損症)
20	Phosphatidylcholine/lysylglycylglycyl hydrolase 欠損症 (ROOP-1)	72	Refsum 症 (phytyl-CoA hydrolase 欠損症)
21	Phosphatidylcholine/lysylglycylglycyl hydrolase 欠損症 (ROOP-1)	73	Refsum 症 (phytyl-CoA hydrolase 欠損症)
22	Phosphatidylcholine/lysylglycylglycyl hydrolase 欠損症 (ROOP-1)	74	Refsum 症 (phytyl-CoA hydrolase 欠損症)
23	Phosphatidylcholine/lysylglycylglycyl hydrolase 欠損症 (ROOP-1)	75	Refsum 症 (phytyl-CoA hydrolase 欠損症)
24	Phosphatidylcholine/lysylglycylglycyl hydrolase 欠損症 (ROOP-1)	76	Refsum 症 (phytyl-CoA hydrolase 欠損症)
25	Phosphatidylcholine/lysylglycylglycyl hydrolase 欠損症 (ROOP-1)	77	Refsum 症 (phytyl-CoA hydrolase 欠損症)
26	Phosphatidylcholine/lysylglycylglycyl hydrolase 欠損症 (ROOP-1)	78	Refsum 症 (phytyl-CoA hydrolase 欠損症)
27	Phosphatidylcholine/lysylglycylglycyl hydrolase 欠損症 (ROOP-1)	79	Refsum 症 (phytyl-CoA hydrolase 欠損症)
28	Phosphatidylcholine/lysylglycylglycyl hydrolase 欠損症 (ROOP-1)	80	Refsum 症 (phytyl-CoA hydrolase 欠損症)
29	Phosphatidylcholine/lysylglycylglycyl hydrolase 欠損症 (ROOP-1)	81	Refsum 症 (phytyl-CoA hydrolase 欠損症)
30	Phosphatidylcholine/lysylglycylglycyl hydrolase 欠損症 (ROOP-1)	82	Refsum 症 (phytyl-CoA hydrolase 欠損症)
31	Phosphatidylcholine/lysylglycylglycyl hydrolase 欠損症 (ROOP-1)	83	Refsum 症 (phytyl-CoA hydrolase 欠損症)
32	Phosphatidylcholine/lysylglycylglycyl hydrolase 欠損症 (ROOP-1)	84	Refsum 症 (phytyl-CoA hydrolase 欠損症)
33	Phosphatidylcholine/lysylglycylglycyl hydrolase 欠損症 (ROOP-1)	85	Refsum 症 (phytyl-CoA hydrolase 欠損症)
34	Phosphatidylcholine/lysylglycylglycyl hydrolase 欠損症 (ROOP-1)	86	Refsum 症 (phytyl-CoA hydrolase 欠損症)
35	Phosphatidylcholine/lysylglycylglycyl hydrolase 欠損症 (ROOP-1)	87	Refsum 症 (phytyl-CoA hydrolase 欠損症)
36	Phosphatidylcholine/lysylglycylglycyl hydrolase 欠損症 (ROOP-1)	88	Refsum 症 (phytyl-CoA hydrolase 欠損症)
37	Phosphatidylcholine/lysylglycylglycyl hydrolase 欠損症 (ROOP-1)	89	Refsum 症 (phytyl-CoA hydrolase 欠損症)
38	Phosphatidylcholine/lysylglycylglycyl hydrolase 欠損症 (ROOP-1)	90	Refsum 症 (phytyl-CoA hydrolase 欠損症)
39	Phosphatidylcholine/lysylglycylglycyl hydrolase 欠損症 (ROOP-1)	91	Refsum 症 (phytyl-CoA hydrolase 欠損症)
40	Phosphatidylcholine/lysylglycylglycyl hydrolase 欠損症 (ROOP-1)	92	Refsum 症 (phytyl-CoA hydrolase 欠損症)
41	Phosphatidylcholine/lysylglycylglycyl hydrolase 欠損症 (ROOP-1)	93	Refsum 症 (phytyl-CoA hydrolase 欠損症)
42	Phosphatidylcholine/lysylglycylglycyl hydrolase 欠損症 (ROOP-1)	94	Refsum 症 (phytyl-CoA hydrolase 欠損症)
43	Phosphatidylcholine/lysylglycylglycyl hydrolase 欠損症 (ROOP-1)	95	Refsum 症 (phytyl-CoA hydrolase 欠損症)
44	Phosphatidylcholine/lysylglycylglycyl hydrolase 欠損症 (ROOP-1)	96	Refsum 症 (phytyl-CoA hydrolase 欠損症)
45	Phosphatidylcholine/lysylglycylglycyl hydrolase 欠損症 (ROOP-1)	97	Refsum 症 (phytyl-CoA hydrolase 欠損症)
46	Phosphatidylcholine/lysylglycylglycyl hydrolase 欠損症 (ROOP-1)	98	Refsum 症 (phytyl-CoA hydrolase 欠損症)
47	Phosphatidylcholine/lysylglycylglycyl hydrolase 欠損症 (ROOP-1)	99	Refsum 症 (phytyl-CoA hydrolase 欠損症)
48	Phosphatidylcholine/lysylglycylglycyl hydrolase 欠損症 (ROOP-1)	100	Refsum 症 (phytyl-CoA hydrolase 欠損症)
49	Phosphatidylcholine/lysylglycylglycyl hydrolase 欠損症 (ROOP-1)	101	Refsum 症 (phytyl-CoA hydrolase 欠損症)
50	Phosphatidylcholine/lysylglycylglycyl hydrolase 欠損症 (ROOP-1)	102	Refsum 症 (phytyl-CoA hydrolase 欠損症)
51	Phosphatidylcholine/lysylglycylglycyl hydrolase 欠損症 (ROOP-1)	103	Refsum 症 (phytyl-CoA hydrolase 欠損症)
52	Phosphatidylcholine/lysylglycylglycyl hydrolase 欠損症 (ROOP-1)	104	Refsum 症 (phytyl-CoA hydrolase 欠損症)
53	Phosphatidylcholine/lysylglycylglycyl hydrolase 欠損症 (ROOP-1)	105	Refsum 症 (phytyl-CoA hydrolase 欠損症)
54	Phosphatidylcholine/lysylglycylglycyl hydrolase 欠損症 (ROOP-1)	106	Refsum 症 (phytyl-CoA hydrolase 欠損症)
55	Phosphatidylcholine/lysylglycylglycyl hydrolase 欠損症 (ROOP-1)	107	Refsum 症 (phytyl-CoA hydrolase 欠損症)
56	Phosphatidylcholine/lysylglycylglycyl hydrolase 欠損症 (ROOP-1)	108	Refsum 症 (phytyl-CoA hydrolase 欠損症)
57	Phosphatidylcholine/lysylglycylglycyl hydrolase 欠損症 (ROOP-1)	109	Refsum 症 (phytyl-CoA hydrolase 欠損症)
58	Phosphatidylcholine/lysylglycylglycyl hydrolase 欠損症 (ROOP-1)	110	Refsum 症 (phytyl-CoA hydrolase 欠損症)
59	Phosphatidylcholine/lysylglycylglycyl hydrolase 欠損症 (ROOP-1)	111	Refsum 症 (phytyl-CoA hydrolase 欠損症)
60	Phosphatidylcholine/lysylglycylglycyl hydrolase 欠損症 (ROOP-1)	112	Refsum 症 (phytyl-CoA hydrolase 欠損症)
61	Phosphatidylcholine/lysylglycylglycyl hydrolase 欠損症 (ROOP-1)	113	Refsum 症 (phytyl-CoA hydrolase 欠損症)
62	Phosphatidylcholine/lysylglycylglycyl hydrolase 欠損症 (ROOP-1)	114	Refsum 症 (phytyl-CoA hydrolase 欠損症)
63	Phosphatidylcholine/lysylglycylglycyl hydrolase 欠損症 (ROOP-1)	115	Refsum 症 (phytyl-CoA hydrolase 欠損症)
64	Phosphatidylcholine/lysylglycylglycyl hydrolase 欠損症 (ROOP-1)	116	Refsum 症 (phytyl-CoA hydrolase 欠損症)
65	Phosphatidylcholine/lysylglycylglycyl hydrolase 欠損症 (ROOP-1)	117	Refsum 症 (phytyl-CoA hydrolase 欠損症)
66	Phosphatidylcholine/lysylglycylglycyl hydrolase 欠損症 (ROOP-1)	118	Refsum 症 (phytyl-CoA hydrolase 欠損症)
67	Phosphatidylcholine/lysylglycylglycyl hydrolase 欠損症 (ROOP-1)	119	Refsum 症 (phytyl-CoA hydrolase 欠損症)
68	Phosphatidylcholine/lysylglycylglycyl hydrolase 欠損症 (ROOP-1)	120	Refsum 症 (phytyl-CoA hydrolase 欠損症)
69	Phosphatidylcholine/lysylglycylglycyl hydrolase 欠損症 (ROOP-1)	121	Refsum 症 (phytyl-CoA hydrolase 欠損症)
70	Phosphatidylcholine/lysylglycylglycyl hydrolase 欠損症 (ROOP-1)	122	Refsum 症 (phytyl-CoA hydrolase 欠損症)
71	Phosphatidylcholine/lysylglycylglycyl hydrolase 欠損症 (ROOP-1)	123	Refsum 症 (phytyl-CoA hydrolase 欠損症)
72	Phosphatidylcholine/lysylglycylglycyl hydrolase 欠損症 (ROOP-1)	124	Refsum 症 (phytyl-CoA hydrolase 欠損症)
73	Phosphatidylcholine/lysylglycylglycyl hydrolase 欠損症 (ROOP-1)	125	Refsum 症 (phytyl-CoA hydrolase 欠損症)
74	Phosphatidylcholine/lysylglycylglycyl hydrolase 欠損症 (ROOP-1)	126	Refsum 症 (phytyl-CoA hydrolase 欠損症)
75	Phosphatidylcholine/lysylglycylglycyl hydrolase 欠損症 (ROOP-1)	127	Refsum 症 (phytyl-CoA hydrolase 欠損症)
76	Phosphatidylcholine/lysylglycylglycyl hydrolase 欠損症 (ROOP-1)	128	Refsum 症 (phytyl-CoA hydrolase 欠損症)
77	Phosphatidylcholine/lysylglycylglycyl hydrolase 欠損症 (ROOP-1)	129	Refsum 症 (phytyl-CoA hydrolase 欠損症)
78	Phosphatidylcholine/lysylglycylglycyl hydrolase 欠損症 (ROOP-1)	130	Refsum 症 (phytyl-CoA hydrolase 欠損症)
79	Phosphatidylcholine/lysylglycylglycyl hydrolase 欠損症 (ROOP-1)	131	Refsum 症 (phytyl-CoA hydrolase 欠損症)
80	Phosphatidylcholine/lysylglycylglycyl hydrolase 欠損症 (ROOP-1)	132	Refsum 症 (phytyl-CoA hydrolase 欠損症)
81	Phosphatidylcholine/lysylglycylglycyl hydrolase 欠損症 (ROOP-1)	133	Refsum 症 (phytyl-CoA hydrolase 欠損症)
82	Phosphatidylcholine/lysylglycylglycyl hydrolase 欠損症 (ROOP-1)	134	Refsum 症 (phytyl-CoA hydrolase 欠損症)
83	Phosphatidylcholine/lysylglycylglycyl hydrolase 欠損症 (ROOP-1)	135	Refsum 症 (phytyl-CoA hydrolase 欠損症)
84	Phosphatidylcholine/lysylglycylglycyl hydrolase 欠損症 (ROOP-1)	136	Refsum 症 (phytyl-CoA hydrolase 欠損症)
85	Phosphatidylcholine/lysylglycylglycyl hydrolase 欠損症 (ROOP-1)	137	Refsum 症 (phytyl-CoA hydrolase 欠損症)
86	Phosphatidylcholine/lysylglycylglycyl hydrolase 欠損症 (ROOP-1)	138	Refsum 症 (phytyl-CoA hydrolase 欠損症)
87	Phosphatidylcholine/lysylglycylglycyl hydrolase 欠損症 (ROOP-1)	139	Refsum 症 (phytyl-CoA hydrolase 欠損症)
88	Phosphatidylcholine/lysylglycylglycyl hydrolase 欠損症 (ROOP-1)	140	Refsum 症 (phytyl-CoA hydrolase 欠損症)
89	Phosphatidylcholine/lysylglycylglycyl hydrolase 欠損症 (ROOP-1)	141	Refsum 症 (phytyl-CoA hydrolase 欠損症)
90	Phosphatidylcholine/lysylglycylglycyl hydrolase 欠損症 (ROOP-1)	142	Refsum 症 (phytyl-CoA hydrolase 欠損症)
91	Phosphatidylcholine/lysylglycylglycyl hydrolase 欠損症 (ROOP-1)	143	Refsum 症 (phytyl-CoA hydrolase 欠損症)
92	Phosphatidylcholine/lysylglycylglycyl hydrolase 欠損症 (ROOP-1)	144	Refsum 症 (phytyl-CoA hydrolase 欠損症)
93	Phosphatidylcholine/lysylglycylglycyl hydrolase 欠損症 (ROOP-1)	145	Refsum 症 (phytyl-CoA hydrolase 欠損症)
94	Phosphatidylcholine/lysylglycylglycyl hydrolase 欠損症 (ROOP-1)	146	Refsum 症 (phytyl-CoA hydrolase 欠損症)
95	Phosphatidylcholine/lysylglycylglycyl hydrolase 欠損症 (ROOP-1)	147	Refsum 症 (phytyl-CoA hydrolase 欠損症)
96	Phosphatidylcholine/lysylglycylglycyl hydrolase 欠損症 (ROOP-1)	148	Refsum 症 (phytyl-CoA hydrolase 欠損症)
97	Phosphatidylcholine/lysylglycylglycyl hydrolase 欠損症 (ROOP-1)	149	Refsum 症 (phytyl-CoA hydrolase 欠損症)
98	Phosphatidylcholine/lysylglycylglycyl hydrolase 欠損症 (ROOP-1)	150	Refsum 症 (phytyl-CoA hydrolase 欠損症)
99	Phosphatidylcholine/lysylglycylglycyl hydrolase 欠損症 (ROOP-1)	151	Refsum 症 (phytyl-CoA hydrolase 欠損症)
100	Phosphatidylcholine/lysylglycylglycyl hydrolase 欠損症 (ROOP-1)	152	Refsum 症 (phytyl-CoA hydrolase 欠損症)
101	Phosphatidylcholine/lysylglycylglycyl hydrolase 欠損症 (ROOP-1)	153	Refsum 症 (phytyl-CoA hydrolase 欠損症)
102	Phosphatidylcholine/lysylglycylglycyl hydrolase 欠損症 (ROOP-1)	154	Refsum 症 (phytyl-CoA hydrolase 欠損症)
103	Phosphatidylcholine/lysylglycylglycyl hydrolase 欠損症 (ROOP-1)	155	Refsum 症 (phytyl-CoA hydrolase 欠損症)
104	Phosphatidylcholine/lysylglycylglycyl hydrolase 欠損症 (ROOP-1)	156	Refsum 症 (phytyl-CoA hydrolase 欠損症)
105	Phosphatidylcholine/lysylglycylglycyl hydrolase 欠損症 (ROOP-1)	157	Refsum 症 (phytyl-CoA hydrolase 欠損症)
106	Phosphatidylcholine/lysylglycylglycyl hydrolase 欠損症 (ROOP-1)	158	Refsum 症 (phytyl-CoA hydrolase 欠損症)
107	Phosphatidylcholine/lysylglycylglycyl hydrolase 欠損症 (ROOP-1)	159	Refsum 症 (phytyl-CoA hydrolase 欠損症)
108	Phosphatidylcholine/lysylglycylglycyl hydrolase 欠損症 (ROOP-1)	160	Refsum 症 (phytyl-CoA hydrolase 欠損症)
109	Phosphatidylcholine/lysylglycylglycyl hydrolase 欠損症 (ROOP-1)	161	Refsum 症 (phytyl-CoA hydrolase 欠損症)
110	Phosphatidylcholine/lysylglycylglycyl hydrolase 欠損症 (ROOP-1)	162	Refsum 症 (phytyl-CoA hydrolase 欠損症)
111	Phosphatidylcholine/lysylglycylglycyl hydrolase 欠損症 (ROOP-1)	163	Refsum 症 (phytyl-CoA hydrolase 欠損症)
112	Phosphatidylcholine/lysylglycylglycyl hydrolase 欠損症 (ROOP-1)	164	Refsum 症 (phytyl-CoA hydrolase 欠損症)
113	Phosphatidylcholine/lysylglycylglycyl hydrolase 欠損症 (ROOP-1)	165	Refsum 症 (phytyl-CoA hydrolase 欠損症)
114	Phosphatidylcholine/lysylglycylglycyl hydrolase 欠損症 (ROOP-1)	166	Refsum 症 (phytyl-CoA hydrolase 欠損症)
115	Phosphatidylcholine/lysylglycylglycyl hydrolase 欠損症 (ROOP-1)	167	Refsum 症 (phytyl-CoA hydrolase 欠損症)
116	Phosphatidylcholine/lysylglycylglycyl hydrolase 欠損症 (ROOP-1)	168	Refsum 症 (phytyl-CoA hydrolase 欠損症)
117	Phosphatidylcholine/lysylglycylglycyl hydrolase 欠損症 (ROOP-1)	169	Refsum 症 (phytyl-CoA hydrolase 欠損症)
118	Phosphatidylcholine/lysylglycylglycyl hydrolase 欠損症 (ROOP-1)	170	Refsum 症 (phytyl-CoA hydrolase 欠損症)
119	Phosphatidylcholine/lysylglycylglycyl hydrolase 欠損症 (ROOP-1)	171	Refsum 症 (phytyl-CoA hydrolase 欠損症)
120	Phosphatidylcholine/lysylglycylglycyl hydrolase 欠損症 (ROOP-1)	172	Refsum 症 (phytyl-CoA hydrolase 欠損症)
121	Phosphatidylcholine/lysylglycylglycyl hydrolase 欠損症 (ROOP-1)	173	Refsum 症 (phytyl-CoA hydrolase 欠損症)
122	Phosphatidylcholine/lysylglycylglycyl hydrolase 欠損症 (ROOP-1)	174	Refsum 症 (phytyl-CoA hydrolase 欠損症)
123	Phosphatidylcholine/lysylglycylglycyl hydrolase 欠損症 (ROOP-1)	175	Refsum 症 (phytyl-CoA hydrolase 欠損症)
124	Phosphatidylcholine/lysylglycylglycyl hydrolase 欠損症 (ROOP-1)	176	Refsum 症 (phytyl-CoA hydrolase 欠損症)
125	Phosphatidylcholine/lysylglycylglycyl hydrolase 欠損症 (ROOP-1)	177	Refsum 症 (phytyl-CoA hydrolase 欠損症)
126	Phosphatidylcholine/lysylglycylglycyl hydrolase 欠損症 (ROOP-1)	178	Refsum 症 (phytyl-CoA hydrolase 欠損症)
127	Phosphatidylcholine/lysylglycylglycyl hydrolase 欠損症 (ROOP-1)	179	Refsum 症 (phytyl-CoA hydrolase 欠損症)
128	Phosphatidylcholine/lysylglycylglycyl hydrolase 欠損症 (ROOP-1)	180	Refsum 症 (phytyl-CoA hydrolase 欠損症)
129	Phosphatidylcholine/lysylglycylglycyl hydrolase 欠損症 (ROOP-1)	181	Refsum 症 (phytyl-CoA hydrolase 欠損症)
130	Phosphatidylcholine/lysylglycylglycyl hydrolase 欠損症 (ROOP-1)	182	Refsum 症 (phytyl-CoA hydrolase 欠損症)
131	Phosphatidylcholine/lysylglycylglycyl hydrolase 欠損症 (ROOP-1)	183	Refsum 症 (phytyl-CoA hydrolase 欠損症)
132	Phosphatidylcholine/lysylglycylglycyl hydrolase 欠損症 (ROOP-1)	184	Refsum 症 (phytyl-CoA hydrolase 欠損症)
133	Phosphatidylcholine/lysylglycylglycyl hydrolase 欠損症 (ROOP-1)	185	Refsum 症 (phytyl-CoA hydrolase 欠損症)
134	Phosphatidylcholine/lysylglycylglycyl hydrolase 欠損症 (ROOP-1)	186	Refsum 症 (phytyl-CoA hydrolase 欠損症)
135	Phosphatidylcholine/lysylglycylglycyl hydrolase 欠損症 (ROOP-1)	187	Refsum 症 (phytyl-CoA hydrolase 欠損症)
136	Phosphatidylcholine/lysylglycylglycyl hydrolase 欠損症 (ROOP-1)	188	Refsum 症 (phytyl-CoA hydrolase 欠損症)
137	Phosphatidylcholine/lysylglycylglycyl hydrolase 欠損症 (ROOP-1)	189	Refsum 症 (phytyl-CoA hydrolase 欠損症)
138	Phosphatidylcholine/lysylglycylglycyl hydrolase 欠損症 (ROOP-1)	190	Refsum 症 (phytyl-CoA hydrolase 欠損症)
139	Phosphatidylcholine/lysylglycylglycyl hydrolase 欠損症 (ROOP-1)	191	Refsum 症 (phytyl-CoA hydrolase 欠損症)
140	Phosphatidylcholine/lysylglycylglycyl hydrolase 欠損症 (ROOP-1)	192	Refsum 症 (phytyl-CoA hydrolase 欠損症)
141	Phosphatidylcholine/lysylglycylglycyl hydrolase 欠損症 (ROOP-1)	193	Refsum 症 (phytyl-CoA hydrolase 欠損症)
142	Phosphatidylcholine/lysylglycylglycyl hydrolase 欠損症 (ROOP-1)	194	Refsum 症 (phytyl-CoA hydrolase 欠損症)
143	Phosphatidylcholine/lysylglycylglycyl hydrolase 欠損症 (ROOP-1)	195	Refsum 症 (phytyl-CoA hydrolase 欠損症)
144	Phosphatidylcholine/lysylglycylglycyl hydrolase 欠損症 (ROOP-1)	196	Refsum 症 (phytyl-CoA hydrolase 欠損症)
145	Phosphatidylcholine/lysylglycylglycyl hydrolase 欠損症 (ROOP-1)	197	Refsum 症 (phytyl-CoA hydrolase 欠損症)
146	Phosphatidylcholine/lysylglycylglycyl hydrolase 欠損症 (ROOP-1)	198	Refsum 症 (phytyl-CoA hydrolase 欠損症)
147	Phosphatidylcholine/lysylglycylglycyl hydrolase 欠損症 (ROOP-1)	199	Refsum 症 (phytyl-CoA hydrolase 欠損症)
148	Phosphatidylcholine/lysylglycylglycyl hydrolase 欠損症 (ROOP-1)	200	Refsum 症 (phytyl-CoA hydrolase 欠損症)



一次調査回答欄

[illegible]

回答者

二氏名	
施設名	
診療科	
住所	
連絡先	
(電話)	
(email)	

ライソゾーム病・ペルオキシソーム病は超  
稀少難病であり、全国疫学調査でなければ正  
確な実態を把握することは困難である。また  
最後の全国疫学調査から 10 年以上が経過し  
ており、本研究班において実施する意義は高  
い。

## E. 結論

F. 研究発表

## 1. 論文発表

1. Hossain MA, Higaki K, Saito S, Ohno K, Sakuraba H, Nanba E, Suzuki Y, Ozono K, Sakai N., Chaperone therapy for Krabbe disease: potential for late-onset GALC mutations., *J Hum Genet.* 2015 Sep;60(9):539-45
2. Hossain MA, Higaki K, Shinpo M, Nanba E, Suzuki Y, Ozono K, Sakai N., Chemical chaperone treatment for galactosialidosis: Effect of NOEV on  $\beta$ -galactosidase activities in fibroblasts., *Brain Dev.* 2016 Feb;38(2):175-80.
3. Shibazaki T, Hirabayashi K, Saito S, Shigemura T, Nakazawa Y, Sakashita K, Takagi M, Shiohara M, Adachi K, Nanba E, Sakai N, Koike K., Clinical and laboratory outcomes after umbilical cord blood transplantation in a patient with mucopolipidosis II alpha/beta., *Am J Med Genet A.* 2016 Jan 20. doi: 10.1002/ajmg.a.37563. [Epub ahead of print]
4. Kato S, Yabe H, Takakura H, Mugishima H, Ishige M, Tanaka A, Kato K, Yoshida N, Adachi S, Sakai N, Hashii Y, Ohashi T, Sasahara Y, Suzuki Y, Tabuchi K., Hematopoietic stem cell transplantation for inborn errors of metabolism: A report from the Research Committee on Transplantation for Inborn Errors of Metabolism of the Japanese Ministry of Health, Labour and Welfare and the Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation., *Pediatr Transplant.* 2016 Mar;20(2):203-14
5. 酒井規夫, ライソゾーム病・ペルオキシソーム病診断の手引き, 診断と治療社, 2015年3月
6. 酒井規夫, これで OK 小児救急ケーススタ

- ディ, 大園恵一, 金子一成編, 診断と治療社, 2015年3月
7. 酒井規夫, 急性呼吸困難で救急外来受診氏診断されたゴーシェ病 II 型の 1 症例, ゴーシェ病症例集, 井田博幸編, Medical Tribune, 2015年5月
  8. 酒井規夫, 肝脾腫の特徴, カタブレキシー, ニーマンピック病 C 型の診断と治療, 大野耕策編, 医薬ジャーナル, 2015年6月
  9. 酒井規夫, 組織障害の軽症な時期から ERT を開始することの重要性を示唆する 1 症例, ファブリー病症例集, 衛藤義勝編, Medical Tribune, 2015年12月
2. 学会発表
- 1) 濱田悠介, 近藤秀仁, 苛原 香, 香川尚己, 酒井規夫, 大園恵一, 水頭症の鑑別が困難であったムコ多糖症 II 型の兄弟例, 第 11 回近畿先天代謝異常症研究会, 2015年7月, 大阪
  - 2) 濱田悠介, 近藤秀仁, 苛原 香, 馬殿洋樹, 髭野亮太, 三原聖子, 長谷川泰浩, 成田 淳, 高橋邦彦, 別所一彦, 小垣滋豊, 酒井規夫, 大園恵一, 肥大型心筋症を合併し, 診断・治療に難渋している糖原病の一例, 第 11 回近畿先天代謝異常症研究会, 2015年7月, 大阪
  - 3) 波田野希美, 田辺芳美, 土生舞, 研谷美月, 濱崎綾子, 木口里菜, 藤原彩子, 古藤雄大, 古川恵美, 森瞳子, 酒井規夫, 永井利三郎, 東日本大震災被災地域の教員から見た生徒の心理面の変化とそれに対する支援の実態について~震災から 3 年半後の高等学校教員へのインタビュー調査から~, 第 62 回大阪小児保健研究会, 2015年9月, 大阪
  - 4) 衛藤義勝, 岩本武夫, 藤崎美和, 梅田稔子, 井田博幸, 高村歩美, 衛藤 薫, 酒井規夫, ニーマンピック C 病の非侵襲性 診断 法 : オキシステロール並びに lysoSM 測定の有用性, 第 57 回日本先天代謝異常学会総会, 2015年11月, 大阪
  - 5) 濱田悠介, 近藤秀仁, 苛原 香, 香川尚己, 酒井規夫, 大園恵一, ムコ多糖症 II 型合併水頭症について~当院での経験~, 第 57 回日本先天代謝異常学会総会, 2015年11月, 大阪
  - 6) 苛原 香, 大友孝信, 近藤秀仁, 濱田悠介, Hossain Mohammad Arif, 大園恵一, 酒井規夫, Krabbe 病患者の病型は 2 つの変異の COS7 細胞での発現実験における galactocerebrosidase 活性の総和と相関する, 第 57 回日本先天代謝異常学会総会, 2015年11月, 大阪
  - 7) 酒井規夫, 先天代謝異常症への酵素補充療法, 分野別シンポジウム, 第 118 回日本小児科学会学術集会, 2015年4月, 大阪
  - 8) 酒井規夫, 治療可能な疾患, ニーマンピック病 C 型の診断と治療の実際-肝脾腫, 発達遅滞, 眼球運動障害からの気づき-, 教育セミナー, 第 118 回日本小児科学会学術集会, 2015年4月, 大阪
  - 9) 酒井規夫, ゴーシェ病の診断と治療-新たな選択肢について, ランチョン, 第 39 回日本遺伝カウンセリング学会学術集会, 2015年5月, 千葉
  - 10) 酒井規夫, 髄注による酵素補充療法の開発, シンポジウム, 第 57 回日本小児神経学会学術集会, 2015年5月, 大阪
  - 11) 酒井規夫, ゴーシェ病治療の新展開 - 経口ゴーシェ病治療薬, ランチョンセミナー, 第 42 回小児臨床薬理学会, 2015年, 11月, 熊本

G．知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

## ライソゾーム病・ペルオキシソーム病の全国疫学調査

分担研究者： 松田 純子 （川崎医科大学 医学部 学長付・特任教授）

### 研究要旨

ライソゾーム病・ペルオキシソーム病は難治性であるばかりでなく稀発性の疾患群であるため、その病態生理の解明や治療法の開発には症例の集積が必要である。本研究ではライソゾーム病・ペルオキシソーム病の全国疫学調査の実施に向けて、その方法論の検討を行った。次年度は一次調査、二次調査を実施し、現在の日本人における、できるだけ正確な患者数や臨床像、自然歴の把握、解明を目指す。

### A．研究目的

ライソゾーム病・ペルオキシソーム病は難治性かつ稀発性の疾患群である。したがって、その病態生理の解明や治療法の開発には、個々の症例の集積が必要である。近年、ライソゾーム病・ペルオキシソーム病の予後は診断技術の進歩や病態生理の解明、新しい治療法の開発により多様化している。こうした変化に対応し、将来を予測した適切な難病対策を進めるためには、できるだけ正確な患者数の把握、個々の患者の臨床像やQOLの把握、分析を行うことが重要となる。本研究では、ライソゾーム病・ペルオキシソーム病の全国疫学調査の実施に向けて、その方法論の検討を行った。

### B．研究方法

ライソゾーム病、ペルオキシソーム病患者に関する、全国疫学調査の方法論を、厚生労働省難治性疾患克服研究事業 特定疾患の疫学に関する研究班（主任研究者 永井正規）によって作成された、「難病の患者数と臨床疫学像把握のための全国疫学調査マニュアル（第2版）編著 川村 孝」を参考にして、検討した。

### C．研究結果

#### 1) 調査対象疾患の選定

小児慢性特定疾病の登録リストからライソゾーム病およびペルオキシソーム病に該当する疾患名を抽出し、対象疾患とする。

ライソゾーム病およびペルオキシソーム病はきわめて稀発性の疾患群であり、全国疫学調査でなければ正確な実態を把握することは困難である。また、各疾患の診断基準も確立している。

#### 2) 既存データベース利用の可能性

医療費助成制度（小児慢性特定疾病および指定難病）への登録情報は、個人情報保護などの倫理的な問題点に十分配慮したうえで、倫理委員会に申請すれば利用することができることがわかった。これらの制度は難病を対象としたものであることから集計が容易で、時間的、金銭的労力が大幅に削減できる可能性がある。しかし、該当疾患患者がすべて医療受給しているわけではなく、既存の資料のみでは難病の実態が正確には把握できない可能性がある。したがって、患者数や臨床像、治療状況などの正確な把握するためには全国疫学調査が必要である。

### 3) 調査機関の抽出

調査機関は層化無作為抽出で抽出する。

層は下記の8つとする。

大学医学部（医科大学）附属病院

500床以上の一般病院

400～499床の一般病院

300～399床の一般病院

200～299床の一般病院

100～199床の一般病院

99床以下の一般病院

とくに患者が集中すると考えられる

特別な病院（特別階層病院）

各層の抽出率は、それぞれ 100% 100% 80% 40% 20% 10% 5%

100% とする。この方法により従来は不明であった小規模医療機関の受診者の状況もある程度つかむことができる。

全病院の病院番号、所在地、施設名、診療科目などのデータは「病院要覧」（医学書院）をベースとし、それまでの調査で判明した情報を加味して使用する。大学医学部（医科大学）附属病院については、診療科別に送付することも考慮する。

### 4) 調査用紙の作成

一次調査（はがきで行う）

対象：上記で抽出された日本国内の医療機関

内容：過去3年以内におけるライゾゾーム病・ペルオキシゾーム病患者の診療経験の有無、有の場合はその病名と患者数を記載してもらう。疾患リストは封書にして同封あるいはHPに掲載する。

（ ）病 （ ）人

（ ）病 （ ）人

これにより、患者数の推計ができ、診療経験「有」の医師について二次調査を行う。

二次調査（封書で行う）

対象：1次調査でライゾゾーム病・ペルオキ

シゾーム病の診療経験「有」と回答した医師すべて。

内容；

診断名；（ ）

病型；（ ）

発症年齢；（ ）歳、（ ）ヶ月

初発症状；（ ）

診断時年齢；（ ）歳、（ ）ヶ月

診断方法； 酵素診断 （ ）

遺伝子診断 （ ）

生化学診断 （ ）

病理診断 （ ）

治療法； 酵素補充療法（ ）

酵素製剤名（ ）

造血幹細胞移植 （ ）

臍帯血（ ）

血縁 BMT（ ）

非血縁 BMT（ ）

肝移植 （ ）

食事療法 （ ）

特殊ミルク （ ）

薬剤療法；（ ）薬剤名（ ）

支持療法；経鼻注入 （ ）

胃瘻造設 （ ）

腸瘻造設 （ ）

気管切開 （ ）

喉頭離断・摘出 （ ）

NIPPV （ ）

人工呼吸器 （ ）

24時間（ ）

夜間のみ（ ）

現在の状況（簡易スコア）

知能；（ ）点

視力；（ ）点

聴力；（ ）点

言語；（ ）点

歩行；（ ）点

巧緻運動；（ ）点

嚥下；（ ）点

呼吸 ; (      ) 点  
排泄 ; (      ) 点  
学校・就労 ; (      ) 点  
総合評価 ; (      ) 点

#### D．考察

ライソゾーム病・ペルオキシソーム病は超稀少難病であり、全国疫学調査でなければ正確な実態を把握することは困難である。また最後の全国疫学調査から 10 年以上が経過しており、本研究班において実施する意義は高い。

本年度の検討により、全国疫学調査は、患者数推計のための一次調査と、臨床疫学像を把握するための二次調査からなること、手順としては、調査対象疾患の決定 調査機関の決定 調査用紙・発送ラベルの作成 倫理面の手続き 一次調査の発送および回収 一次調査の集計患者数の推計 二次調査の発送および回収 二次調査の集計 二次調査の分析 結果の公表という流れで行うのが妥当である。

一次調査はできるだけ多数の医療機関に対して行う必要があるが、医療機関を層化無作為抽出法を用いて抽出することで、より偏りなく、洩れなく医療機関を抽出できることがわかった。調査はがきの回収率を高めるためには回答が容易であることが重要であり、上述の簡潔な内容とした。調査機関の選定に際しては、医療費助成制度（小児慢性特定疾病および指定難病）への登録情報などの既存データベースを利用して、患者集積性が高い施設を選んで協力を要請することも有用と考えられた。

二次調査においても、質問が詳細すぎると返送率が低下するので、調査項目数を限定し、回答しやすい質問形式にする必要があると考え、上述の調査用紙案を作成した。

#### E．結論

ライソゾーム病・ペルオキシソーム病患者数を正確に把握し、治療選択に違いがあるか、予後やQOLに向上があるか、社会的な支援体制は十分か、などを検証するためには全国疫学調査が必要である。

全国疫学調査は、する側もされる側も大変な手間と時間とを要し、費用も相当額に上ることから十分な計画と準備をして開始することが重要である。

#### F．研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Yoneshige A, Muto M, Watanabe T, Hojo H, **Matsuda J**. The effects of chemically synthesized saposin C on glucosyl-ceramide- $\beta$ -glucosidase. Clin Biochem. 2015, 48 (16-17): 1177-1180.
- 2) **松田純子**．糖鎖蓄積症．糖鎖の新機能開発・応用ハンドブック． - 創薬・医療から食品開発まで - . (株) エヌ・ティ・エス , 215-220 , 2015 .

##### 2. 学会発表

- 1) 小野佐保子、**松田純子**、齋藤亜紀、山本剛伸、藤本亘、近河日智、森内浩幸、伊達木澄人、尾内一信 . : コレスチミド/エゼチニブ併用療法が有効であったシトステロール血症の 1 歳女児例 . 第 118 回日本小児科学会学術集会 2015 年 4 月 16-19 日 大阪 .
- 2) **松田純子**、小野公嗣、武藤真長、米重あづさ、吉村 真一 . : プロサポシン過剰発現マウスは網膜視細胞の変性脱落を呈する . 第 57 回 日本脂質生化学会 . 2015 年 5 月 28-29 日 東京 .
- 3) **Matsuda J**, Ono K, Watanabe T, Yoneshige A, Muto M, Suzuki A. : Central nervous system pathology in the

- phytosphingolipid-deficient mouse. 25<sup>th</sup> Biennial Meeting of the International Society for Neurochemistry. August 23-27, 2015, Cairns, Australia.
- 4) Ono K, Muto M, Yoneshige A, Yoshimura S, **Matsuda J.** : Role of prosaposin in retinal degeneration. 25<sup>th</sup> Biennial Meeting of the International Society for Neurochemistry. August 23-27, 2015, Cairns, Australia.
- 5) **松田純子**、小野公嗣、渡辺 昂、鈴木明身 .: スフィンゴ糖脂質セラミド骨格の構造多様性が担う生物機能の解明 . 第 20 回日本ライソゾーム 病研究会 2015 年 10 月 2-3 日 東京 .
- 6) **松田純子**、小野公嗣、渡辺 昂、鈴木明身 .: スフィンゴ糖脂質セラミド骨格の構造多様性が担う機能の解明 . 第 20 回日本ライソゾーム病研究会 2015 年 10 月 2-3 日 東京 .
- 7) 小野佐保子、**松田純子**、齋藤亜紀、山本剛伸、藤本亘、近河日智、森内浩幸、伊達木澄人、尾内一信 .: コレスチミド・エゼチニブ併用療法が有効であったシトステロール血症の 1 歳女児例 . 第 49 回日本小児内分泌学会学術集会 2015 年 10 月 8-10 日 東京 .
- 8) **松田純子** .: スフィンゴ脂質代謝異常症の基礎と臨床 . 第 5 回 岡山ライソゾーム病セミナー( 特別講演 )2015 年 11 月 12 日 岡山
- 9) **松田純子** .: スフィンゴ糖脂質の機能と疾患 - 遺伝子改変マウスから見てきた生物機能 - . 第 5 回 岡山ライソゾーム病セミナー ( 招待講演 ) 2015 年 11 月 26 日 倉敷 .
- 10) **松田純子**、小野公嗣、鈴木衣子、鈴木明身 .: フィトスフィンゴ脂質欠損マウス中枢神経系の病態解析 .BMB2015 (第 87 回日本生化学会大会と第 38 回日本分子生物学

会年会の合同大会) 2015 年 12 月 1-4 日 神戸 .

- 11) **松田純子** .: スフィンゴ脂質の構造多様性が担う生物機能 . 東北薬科大学 分子生体膜研究所セミナー ( 招待講演 ) 2015 年 12 月 14 日 仙台 . ( 発表誌名巻号・頁・発行年等も記入 )

G . 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  
特記事項なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

分担研究年度終了報告書

## ライソゾーム病の全国調査に向けての予備調査

### - ファブリー病58症例の臨床的検討

分担研究者： 坪井 一哉（名古屋セントラル病院 ライソゾーム病センター・血液内科）

#### 研究要旨

ファブリー病はライソゾーム水解酵素の1つである  $\beta$ -galactosidase 活性が正常値より不足あるいは欠損しているため、全身の血管壁、血管内皮系細胞、一部の神経系など多くの組織や体液中に globotriaosylceramide (GL-3) などの糖脂質が蓄積する糖脂質代謝異常症である。酵素補充療法は2001年には欧州で、2003年には米国で承認され発売が開始された。本邦では2004年に承認・販売された。現在（2011年12月）、本邦では推定で約400名の方が酵素補充療法を受けている。本研究の目的は、ファブリー病患者における臨床所見の評価を行い、現時点での実態を把握することである。調査方法は、名古屋セントラル病院を受診されたファブリー病患者58名を対象とし、当院受診時より現在に至るまでを観察期間とし、既存の電子カルテから情報を収集した。調査項目は、性別、年齢分布などの基本属性に加え、発症時年齢分布、酵素活性、臨床所見などの調査項目を集計・解析した。このことは、現在行われている酵素補充療法の安全性や有効性、治療の適応や開始時期を検討するための必要な基礎的データになると考えられる。さらに、今後、本邦におけるライソゾーム病の全国調査を予定している。

#### A. 研究目的

ファブリー病はライソゾーム水解酵素の1つである  $\beta$ -galactosidase 活性が正常値より不足あるいは欠損しているため、全身の血管壁、血管内皮系細胞、一部の神経系など多くの組織や体液中に globotriaosylceramide (GL-3) などの糖脂質が蓄積する糖脂質代謝異常症である。遺伝子座は X 染色体 (Xq21.33-q22) で、遺伝形式は X 連鎖劣性遺伝である。ヘミ接合体の男性では四肢疼痛、被角血管腫、低汗症、角膜混濁、心・腎および脳血管障害などが出現し、ヘテロ接合体の女性では無症状のものから重症のものまで多様である。本疾患の推定発症率は、欧米男性において、およそ4万人に1人と報告されている。

酵素補充療法は1998年に米国で遺伝子組換えヒト  $\beta$ -galactosidase の第1/2相臨床試験が開始され、翌年には欧米で第3相臨床試験が開始となった。その後、2001年には欧州で、2003年には米国で承認され発売が開始された。本邦では1999年に希少疾病用医薬品の指定を受け、2000年に臨床試験が開始され、2004年1月に承認、4月に販売された。現在（2016年1月）、本邦では推定で約700名の方が酵素補充療法を受けてい



る。

本研究の目的は、ファブリー病患者における臨床所見の評価を行い、現時点での実態を把握することである。このことは、現在行われている酵素補充療法の有効性、古典型、ヘテロ型などなど各種の病態における治療の適応や開始時期を検討するための必要な基礎的データになると考えられる。

## B. 研究方法

### 1. 対象

名古屋セントラル病院を受診されたファブリー病患者 58 名を対象とした。

### 2. 方法

調査は、当院受診時より現在に至るまでを観察期間とし、既存のカルテから情報を収集した。調査項目は、性別、年齢分布などの基本属性に加え、発症時年齢分布、酵素活性、臨床所見などの調査項目を集計・解析した。

(倫理面への配慮)

本研究は、「ヘルシンキ宣言」および厚生労働省の「臨床試験に関する倫理指針」、文部科学省 厚生労働省の「疫学倫理指針(平成 16 年 12 月 28 日改訂)」に基づき、名古屋セントラル病院の倫理委員会の承認を得て行った。個人名および現住所は解析対象項目に含めていない。また、集計においても個人が特定できるような情報は使用していない。

## C. 研究結果

名古屋セントラル病院を受診されたファブリー病患者 58 名について解析を行った。性別では、男性 28 名、女性 30 名であり、古典

型 27 名、亜型 1 名、ヘテロ型 30 名であった。濾紙血法による  $\alpha$ -galactosidase の酵素活性の結果は、男性  $4.5 \pm 6.1$  Agal U (cut off 17.0 Agal U 未満)、女性  $14.7 \pm 7.7$  Agal U (cut off 20.0 Agal U 未満)であった。年齢階級分布では男性は、30 歳代から 40 歳代に分布し、女性は、40 歳代から 50 歳代に多く分布していた。平均年齢は、古典型  $30.9 \pm 10.7$  歳 (mean  $\pm$  SD)、ヘテロ型  $50.5 \pm 14.7$  歳 (mean  $\pm$  SD) であった。発症年齢は、男性  $11.7 \pm 12.0$  歳 (mean  $\pm$  SD)、女性  $17.5 \pm 14.7$  歳 (mean  $\pm$  SD) であり、共に 20 歳未満で発症していたが、診断時年齢に関しては、男性  $24.8 \pm 14.4$  歳 (mean  $\pm$  SD)、女性  $40.0 \pm 17.7$  歳 (mean  $\pm$  SD) であり、明らかに女性の方が確定診断に至るまでに多くの時間を要した。

臨床所見として 発汗障害は、男性約 80%、女性約 10%、被角血管腫は、男性約 60%、女性約 10%、角膜混濁は、男女ともに約 80%であった。疼痛は、男性約 90%、女性約 40%、うつ症状は、男女ともに約 20%、消化器症状は、男性約 50%、女性約 10%であった。耳鳴りは、男性約 60%、女性約 30%、難聴は、男女ともに約 40%であった。

## D. 考察

ファブリー病に対する酵素補充療法は 1999 年に希少疾病用医薬品の指定を受け、2000 年に臨床試験が開始され、2004 年 4 月に承認、販売された。現在 (2010 年 12 月)、本邦では 400 名以上の方が酵素補充療法を受けている一方、現在も診断に至っていない症例も多いと考えられている。腎不全患者 23 万人の約 0.3-0.5%がファブリー病であるとの報告や、左室肥大の患者においては、1-3%にファブリー病が認められると報告されており、

実際の患者数は約 1000 人以上と推定されている。

古典型の男性においては社会で最も大きく活躍する 30 歳代で腎不全となり、40 歳代で心不全となることの多い疾患であるため、有効な治療法を開発することは、社会的にも重要なことと考えられる。現在、本疾患に対する酵素補充療法が開発され、その治療によって予後が改善されることが期待されている。

しかし、疾患発症の頻度が稀であるとともに、早期においては特有の症状が乏しいために診断が遅れ、しばしば不可逆性の腎障害や心機能障害を呈してから診断されている。本症の早期診断法を開発することは予後を改善する上で重要であり、ファブリー病のスクリーニング法の開発、それに伴い症状を呈する以前からの経過を含め治療の開始時期が極めて重要な課題であると考えられる。

また、ファブリー病に対する酵素補充療法は、2004 年 4 月に承認、販売され、約 10 年が経過したところである。今後も様々な臨床研究が必要であると考えられる。現段階では、生化学的または病理学的に腎臓、皮膚、心臓などで蓄積物質である globotriaosylceramide (GL-3) が減少すること、痛みが改善することが判明したにすぎない。腎機能の悪化をどれくらい抑えることができるのか、また、悪化した腎臓をどれくらい改善させることができるのかなどが重要な課題になると考えられ、同時に心臓および脳血管系におけるイベントへの予防効果も重要な課題である。また、適切な投与開始時期の決定も重要である。特にヘテロ型の女性においては、臨床像を全く示さない症例から、古典型の場合と同様に早期発症で重症例のものまで存在する。最近では、腎臓障害、心臓障害、脳血管障害

を起こしたファブリー病ヘテロ接合体の症例が多数報告されるようになり、今後、診断や治療上で大きな問題になると考えられる。

今回の調査では、単一施設におけるファブリー病患者の基本属性、臨床症状の解析を行ったが、これらの調査結果を基礎データとし、今後、全国的な臨床疫学調査を予定している。

## E. 結論

本研究にてファブリー病患者 58 名の臨床所見の評価を行い、現時点での実態を解析した。このことは、現在行われている酵素補充療法の安全性や有効性、治療の適応や開始時期を検討するための必要な基礎的データになると考えられる。今回の調査では、単一施設におけるファブリー病患者の基本属性、臨床症状の解析を行ったが、これらの調査結果を基礎データとし、今後、全国的な臨床疫学調査を予定している。

## F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

## G. 研究発表

### 1) 論文

1. 坪井一哉. 酵素補充療法が著効したゴーシェ病の 1 例. ゴーシェ病症例集 2015; (Medical Tribune): 2-5.
2. 坪井一哉. わが国におけるゴーシェ病の病態・診断・治療の現状. 血液フロンティア 2015; 25: 92-102.

### 2) 学会

1. 坪井一哉, 山本浩志, 後藤裕美. ファブリー病 34 症例に対する agalsidase alfa を用いた酵素補充療法の有効性および安全性の

検討. 交通医学; 2015. p. 28-38.

2. 坪井一哉, 山本浩志, 後藤裕美. ゴーシェ病の骨病変の検討. 第 57 回日本先天代謝異常学会総会; 2015 11 月 12 日-14 日; 大阪; 2015.

3. 山本浩志, 坪井一哉, 後藤裕美. ファブリー病患者 68 名における聴覚・平行障害の検討. 第 57 回日本先天代謝異常学会総会; 2015 11 月 12 日-14 日; 大阪; 2015.

4. 山本浩志, 坪井一哉. 聴覚・平行障害を呈したファブリー病 2 症例. 第 69 回日交通医学会総会; 2015 5 月 30 日-31 日; 大阪; 2015.

5. 後藤裕美, 坪井一哉, 山本浩志. ファブリー病患者 36 名における早期の心症状の検

討. 第 57 回日本先天代謝異常学会総会; 2015 11 月 12 日-14 日; 大阪; 2015.

6. Tsuboi K, Yamamoto H, Goto H. Efficacy of Enzyme Replacement Therapy with agalsidase beta for Fabry Disease. SSIEM 2015 Annual Symposium 2015 September 1st - 4th Lyon, France; 2015.

7. Tsuboi K, Yamamoto H, Goto H. Efficacy of Enzyme Replacement Therapy with agalsidase alfa for Fabry Disease. SSIEM 2015 Annual Symposium 2015 September 1st - 4th Lyon, France; 2015.

#### **H. 知的財産権の出願・登録状況**

なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
分担研究年度終了報告書

副腎白質ジストロフィーの多彩な表現型を規定する遺伝的修飾因子の探索研究

分担研究者： 辻 省次 （東京大学医学部附属病院神経内科教授）

研究要旨：副腎白質ジストロフィー(ALD)は、*ABCD1* を原因遺伝子とし、多彩な表現型を認めるが、遺伝子表現型連関は明らかではない。表現型や予後を規定する遺伝的表現型修飾因子を同定できれば、大脳型 ALD の早期に有効と考えられる造血幹細胞移植等の治療計画を立てる上でも有用である。遺伝的表現型修飾因子同定のため、エキソーム関連解析を行った。今後表現型毎に差のある variant の有無について解析を行うとともに、ALD 症例のさらなる蓄積を目指す。

研究協力者氏名

所属機関名及び所属機関における職名

松川敬志 東京大学神経内科 学術支援専門職員  
三井純 東京大学神経内科 助教  
石浦浩之 東京大学神経内科 助教  
Budrul Ahsan 東京大学神経内科 学術支援専門職員  
吉村淳 東京大学大学院新領域創成科学研究科 特任助教  
土井晃一郎 東京大学大学院新領域創成科学研究科 特任講師  
鈴木康之 岐阜大学医学教育開発センター 教授  
下澤伸行 岐阜大学生命科学総合研究支援センター 教授  
小野寺理 新潟大学脳研究所生命科学リソース研究センター 教授  
西澤正豊 新潟大学脳研究所神経内科 教授  
森下真一 東京大学大学院新領域創成科学研究科 教授

A．研究目的

ALD は多彩な臨床病型を呈するが、遺伝子表現型連関は明らかではない。すなわち、同一家系内でも異なる表現型を示すことがある。予後不良な大脳型 ALD に対しては、早期の造血幹細胞移植が有効と考えられ、大脳型を発症しやすい背景因子を同定すれば症例ごとの治療方針等、臨床上有用である。多彩な臨床病型を規定する遺伝的修飾因子の探索を行うことが目的である。

B．研究方法

Exome 解析により、エクソン上の非同義置換に

着目した関連解析を行う *ABCD1* の発現産物である adrenoleukodystrophy protein (ALDP) はペルオキシソームで機能することから、ペルオキシソームで機能する遺伝子群についても、非同義置換変異について関連解析を行う。

対象者は、ALD 患者 81 例（小児大脳型 14 例、思春期大脳型 6 例、成人大脳型 11 例、大脳型への移行例 15 例、小脳脳幹型 3 例、小脳脳幹型から成人大脳型への移行例 2 例、脊髄副腎ニューロパチー (AMN) 25 例、アジソン単独型 2 例、未発症 3 例）、日本人コントロール 503 例とした。（倫理面への配慮）

ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針に従い、所属機関の研究倫理審査委員会の承認を得て実施をした。検体は全て書面による同意を得ており、匿名化の上、解析された。

C．研究結果

ペルオキシソームで機能する遺伝子群で検出された variants の中で、既知の病因変異、nonsense, frameshift, splice sites mutations, 新規 non-synonymous variants (SNV) を有する検体は、ALD 症例で 81 例中 39 例 (48.1%)、コントロール 503 例中、279 例 (55.5%) であった。

D．考察

Exome 解析により、アミノ酸置換を伴う新規の non-synonymous variants は多数同定された。Coding region の non-synonymous variants は未知のものが依然として存在すると考えられ、その機能的解釈が課題となる。

E．結論

今後，見出された非同義置換について，機能的な解釈についてさらに検討をする．

F．研究発表

1．論文発表

なし

2．学会発表等

なし

G．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

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
分担研究年度終了報告書

ライソゾーム病（ファブリ病含む）に関する調査研究

分担研究者： 難波 栄二<sup>1)2)3)</sup>

<sup>1)</sup>鳥取大学生命機能研究支援センター <sup>2)</sup>鳥取大学医学部附属病院 遺伝子診療科

<sup>3)</sup>鳥取大学医学部附属病院 次世代高度医療推進センター

研究要旨

ライソゾーム病の一つである GM1-ガングリオシドーシスは、現在臨床的に応用できる治療法はない。我々は、世界に先駆けて本疾患に対するシャペロン療法を開発しているが、臨床研究を推進するためには、診断基準を策定し、より多くの患者を診断する必要がある。そこで、本年度は GM1-ガングリオシドーシスの診断基準（案）のブラッシュアップを行った。

研究協力者： 足立 香織  
鳥取大学生命機能研究支援センター、助教

A．研究目的

GM1-ガングリオシドーシスは、ライソゾーム酵素  $\beta$ -ガラクトシダーゼ（*GLB1* 遺伝子）の欠損により、脳をはじめとして全身臓器に糖脂質、オリゴ糖、ムコ多糖などが蓄積し、進行性の神経障害を発症する疾患である。発症頻度は1/10万～20万人とされる。本疾患の酵素は血中などでは不安定であり、酵素補充療法の開発は困難で、臨床に応用できる治療法はない。

我々は、世界に先駆けてシャペロン療法を開発している。これまでに、NOEVなどの薬剤を開発してきており、さらに独自で効果の高いシャペロン薬の開発も進めている。このシャペロン薬を臨床に応用するためには、非臨床さらに臨床研究を推進することが重要となる。現在、日本ではGM1-ガングリオシドーシスの患者は10名以下しか見つかっておらず、さらに多くの患者の診断が重要となり、そのためには、広く利用できる診断基準の策定が必要となる。

そこで本年度は、平成26年度に作成した診断基準（案）のブラッシュアップを行

った。

B．研究方法

GM1-ガングリオシドーシスの疾患概要、臨床病型、診断基準、鑑別診断の各項目について、情報の取りまとめと検討を行った。また、日本医療機能評価機構が開催した第9回診療ガイドライン作成ワークショップ「基礎コース」（2015年6月14日）ならびに第10回診療ガイドライン作成ワークショップ「SRコース」（2015年8月15日）に参加し、診療ガイドライン作成のための技術を習得した。

（倫理面への配慮）

本年度は、患者情報や解析は行わなかったため、倫理面での問題はないと判断した。

C．研究結果

以下に、GM1-ガングリオシドーシスの診断基準（案）を示す。

1．疾患概要

GM1-ガングリオシドーシスは、3番染色体に位置する  $\beta$ -ガラクトシダーゼ遺伝子（*GLB1*）

遺伝子の変異により、ライソゾームにおける - ガラクトシダーゼ酵素が欠損し発症する常染色体劣性遺伝形式の疾患である。脳をはじめとして全身臓器に GM1 ガングリオシドなどの糖脂質、オリゴ糖、ムコ多糖（ケラタン硫酸）などが蓄積し、中枢神経症状を中心とする症状を呈する。

臨床症状の違いから、I 型または乳児型（OMIM 230500）、II 型または若年型（OMIM 230600）、III 型または成人型（OMIM 230650）に分類される。また、中枢神経障害を伴わない全身骨系統疾患であるモルキオ B 病（OMIM 253010）も同じ原因遺伝子（*GLB1*）の変異により発症する。モルキオ B 病の日本人の患者は見つかっておらず、世界的にも極めてまれである。

治療としては、まだ臨床的に応用はできていないがシャペロン療法が期待されている。

## 2．臨床病型

GM1-ガングリオシドーシスの発症頻度は 1/10 万～20 万人と推定されている。

### 【乳児型】

生後 3～6 カ月までに発達の遅れがみられ、初期は筋緊張低下、音に対する過敏症を呈する。さらに腱反射の亢進、全身痙攣などの中枢症状や肝脾腫、全身の骨異常などが進行する。眼底黄斑部のチェリーレッド斑は比較的特徴的な症状である。

### 【若年型】

1 歳前後から発症し、臨床症状は乳児型に類似するが、やや軽度である。チェリーレッド斑はないことが多く、肝脾腫や骨異常もないか軽度である。

### 【成人型】

発達は正常で知能障害はないか軽度の場合が

多い。錐体外路の障害による構音障害や歩行障害が初期に出現し、その後ジストニアなどの症状が進行する。

## 3．主要症状および臨床所見

患者は進行性の神経症状を呈する。乳児型の眼底黄斑部のチェリーレッド斑は比較的特徴的である。また、成人型は幼少期より構音障害や歩行障害が出現することがある。臨床所見は、臨床病型の記載を参照されたい。

## 4．診断の根拠となる検査

末梢血リンパ球または皮膚線維芽細胞の - ガラクトシダーゼ活性測定により確定診断が可能である。 - ガラクトシダーゼ活性は、蛍光人工基質により比較的簡便に測定することが可能である。 - ガラクトシダーゼ活性が低下する別の疾患として、ガラクトシアリドーシスがある。ガラクトシアリドーシスは、カテプシン A/保護蛋白の異常で - ガラクトシダーゼ活性と同時にシアリダーゼ活性も低下する。そのために、 - ガラクトシダーゼ活性と同時にシアリダーゼ活性を測定することが望ましい。

また、遺伝子診断も有用で、特に保因者診断や出生前診断などには必要となる。現在、160 を超える種類の遺伝子変異が報告されている。日本では、R201C 遺伝子変異をもつ若年型の患者と I51T 遺伝子変異をもつ患者が比較的多い。

実施可能な施設は、日本先天代謝異常学会ホームページ [http://jsimd.net/iof/iof\\_01.html](http://jsimd.net/iof/iof_01.html) を参照されたい。

## 5．診断基準

### （1）臨床症状

以下の症状がある場合に疑う

### 【乳児型】

生後半年頃からの退行（乳児型）  
発達障害

全身痙攣  
黄斑部のチェリーレッド斑

#### 【若年型】

1歳以降からの退行  
痙性麻痺（進行性）

#### 【成人型】

構音障害（成人型）  
歩行障害（成人型）

#### （２）検査

酵素活性測定検査：リンパ球または皮膚線維芽細胞の $\beta$ -ガラクトシダーゼ活性が10%以下に低下する。同時にシアリダーゼ活性を測定し低下していないことを確認するのが望ましい。保因者の酵素活性はやや低下していることがあるが、正常と区別することは困難である。

遺伝子検査：GLB1 遺伝子の変異を解析する。複合ヘテロ接合の変異が多い。保因者診断や出生前診断には有用である。

#### 6．鑑別疾患

ガラクトシアリドーシス  
GM2-ガングリオシドーシス  
シアリドーシス  
ニーマン・ピック病  
ゴーシェ病  
異染性白質変性症  
神経変性疾患（錐体路症状）

乳児型に比較的特徴的な眼底黄斑部のチェリーレッド斑は、GM1-ガングリオシドーシス、異染性脳白質変性症、ニーマン・ピック(Niemann-Pick)病、シアリドーシス、ガラクトシアリドーシスなどでも認められることから、これらを鑑別する必要がある。

成人型では、初期の構音障害が比較的特徴的

であり、錐体外路症状を呈する他の神経変性疾患との鑑別が困難である。

#### 7．治療について

現在、対症療法以外に有効な治療法はない。造血幹細胞移植の有効性は認められていない。

現在、本疾患に対する治療法としてシャペロン療法（またはケミカルシャペロン療法）が日本を中心に開発され、モデルマウスでは有効性が示されている。早期に臨床応用されることが期待される。

#### D．考察

ライソゾーム病の治療としては、酵素補充療法や造血幹細胞移植、基質阻害剤などが臨床応用されているが、GM1-ガングリオシドーシスでは臨床応用できる治療法がない。このため、我々は経口投与で中枢神経障害に効果のあるシャペロン療法の開発を進めている。現在までに、NOEVなど数種類のシャペロン薬を開発しており、最近新たにコンデュラミン構造をもつ新たなシャペロン薬も開発している。このシャペロン薬は、従来よりも酵素抑制作用が少なく、効果のある変異の範囲も広い。現在、本化合物の開発を進めている。

今後、シャペロン療法の開発のためには臨床研究が重要であり、患者の診断のための診断基準の作成が必要となる。そのために、診断基準（案）のブラッシュアップを行った。今後、さらに治療法なども含めた診療ガイドラインの策定も進める予定である。これらの研究により、日本発のGM1-ガングリオシドーシスのシャペロン療法の臨床応用を目指す。

#### E．結論

GM1-ガングリオシドーシスの診断基準（案）をブラッシュアップしたことにより、今後、稀少疾患の診断及び治療が推進されることが期待される。

#### F．研究発表

##### 1. 論文発表



1. de la Fuente A, Rísquez-Cuadro R, Verdaguer X, García Fernández JM, Nanba E, Higaki K, Ortiz Mellet C, Riera A. Efficient stereoselective synthesis of 2-acetamido-1,2-dideoxyallonojirimycin (DAJNAc) and sp(2)-iminosugar conjugates: Novel hexosaminidase inhibitors with discrimination capabilities between the mature and precursor forms of the enzyme. *Eur J Med Chem.* (in press)
  2. Mena-Barragán T, García-Moreno MI, Nanba E, Higaki K, Concia AL, Clapés P, García Fernández JM, Ortiz Mellet C. Inhibitor versus chaperone behaviour of d-fagomine, DAB and LAB sp(2)-iminosugar conjugates against glycosidases: A structure-activity relationship study in Gaucher fibroblasts. *Eur J Med Chem.* (in press)
  3. Navo CD, Corzana F, Sánchez-Fernández EM, Busto JH, Avenoza A, Zurbano MM, Nanba E, Higaki K, Ortiz Mellet C, García Fernández JM, Peregrina JM. Conformationally-locked C-glycosides: tuning aglycone interactions for optimal chaperone behaviour in Gaucher fibroblasts. *Org Biomol Chem.* 2016;14(4):1473-84.
  4. Hossain MA, Higaki K, Shinpo M, Nanba E, Suzuki Y, Ozono K, Sakai N. Chemical chaperone treatment for galactosialidosis: Effect of NOEV on  $\beta$ -galactosidase activities in fibroblasts. *Brain Dev.* 2016;38(2):175-80.
  5. Higaki K, Nanba E. [Chemical chaperone therapy for lysosomal storage diseases]. *Seikagaku.* 2015;87(5):597-600.
  6. Mena-Barragán T, Narita A, Matias D, Tiscornia G, Nanba E, Ohno K, Suzuki Y, Higaki K, Garcia Fernández JM, Ortiz Mellet C. pH-Responsive Pharmacological Chaperones for Rescuing Mutant Glycosidases. *Angew Chem Int Ed Engl.* 2015;54(40):11696-700.
  7. Castilla J, Rísquez R, Higaki K, Nanba E, Ohno K, Suzuki Y, Díaz Y, Ortiz Mellet C, García Fernández JM, Castillón S. Conformationally-locked N-glycosides: exploiting long-range non-glycone interactions in the design of pharmacological chaperones for Gaucher disease. *Eur J Med Chem.* 2015;90:258-66.
2. 学会発表  
なし
- G . 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  
なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
分担研究年度終了報告書

ファブリー病（Fabry Disease）の診断指針の研究

分担研究者： 遠藤文夫 （熊本大学大学院生命科学研究部小児科学分野 教授）

研究要旨

ファブリー病の診断には血液中や白血球の ガラクトシダーゼ酵素活性の測定や、遺伝子解析が用いられており、確定診断に有効である。特徴的な症状から臨床診断を進めることが困難であることが多いため、主治医がファブリー病を疑って確定診断を進めることが重要である。本研究ではファブリー病の診断指針を策定し、早期診断の環境を整える。

研究協力者

三 瀧 浩 熊本大学医学部附属病院新生児学寄  
附講座 特任教授  
中村公俊 熊本大学大学院生命科学研究部小児  
科学分野 准教授  
松本志郎 熊本大学医学部附属病院総合周産期  
母子医療センター 講師  
百 崎 謙 熊本大学医学部附属病院小児科医員

A．研究目的

ファブリー病（Fabry Disease）の診断指針を作成する。

B．研究方法

これまで発表されている報告や成書を集約し、本疾患に関する情報を渉猟した。  
（倫理面への配慮）  
診断基準作成につき倫理的問題はないと考える。

C．研究結果

ファブリー病（Fabry Disease）の診断指針の診断指針

．疾患概要

ファブリー病はライソゾーム内の加水分解酵素である ガラクトシダーゼ（ $\alpha$ -galactosidase, EC 3.2.1.22）の活性の低下によって、糖脂質が組織や体液中に蓄積し、心不全、腎不全、脳血管障害など多彩な臨床症状を呈する遺伝性疾患である。その診断には血液中や白血球の ガラ

クトシダーゼ酵素活性の測定や、遺伝子解析が用いられており、確定診断に有効である。特徴的な症状から臨床診断を進めることが困難であることが多いため、主治医がファブリー病を疑って確定診断を進めることが重要である。またヘテロ接合体の女性では、X染色体不活化の程度の違いによって、無症状から、心臓、腎臓などの単一臓器の障害、古典型と同様の複数の臓器にわたる障害までさまざまな病型を示すことに注意が必要である。

ろ紙血検体の ガラクトシダーゼ活性測定による新生児スクリーニングの試みは、イタリア、台湾、日本などで行われており、男児における頻度は、約 4,000～9,000 人に 1 人と推定されている。また、古典型の頻度はおよそ 30,000～40,000 人に 1 人とされている。すでに発症しているファブリー病患者を発見するためのハイリスクスクリーニングは、腎障害、心肥大、脳梗塞などの症状を呈する患者を対象に試みられている。ハイリスク患者におけるファブリー病の頻度は、0.2～5%と、報告によってさまざまである。

ファブリー病の男性患者では、四肢末端の痛みや、被角血管腫と呼ばれる皮疹、低汗症や無汗症、角膜の混濁などが出現する。さらに尿蛋白などの腎臓機能低下、心肥大、不整脈などの心臓機能低下、脳梗塞などの脳血管障害が出現する。これらの症状は異なった時期に、または単独で現れることがある。また、消化器症状、自律神経障害、精神症状や聴覚障害がみられることがある。

女性患者では、無症状から男性患者と同様の重篤な症状まで様々な重症度が存在し、臓器ごとに症状の程度が異なることが多い。

#### ・臨床病型

本症には古典型と遅発型の2つの病型がある。残存酵素活性の程度により分かれ、若年発症ほど症状は重症である。

古典型は四肢末端の痛みを含めた、上にあげたすべての症状が出現する事がある。

遅発型は腎症状や心症状など一部の症状に限られる。

ヘテロ接合体の女性では、無症状から、心臓、腎臓などの単一臓器の障害、古典型と同様の複数の臓器にわたる障害までさまざまな病型を示す。

#### ・診断基準

##### A. 主要臨床所見

1. 幼児期以降から出現し、運動や発熱により増強する四肢末端痛。
2. 幼児期以降から出現する発汗障害、または被角血管腫。
4. 思春期以降に発症する進行性の腎機能障害。
5. 成人期以降から出現する心障害（心肥大、不整脈、心臓弁膜症や虚血性心疾患）。
6. 成人期以降から出現する脳血管障害。

##### B. 診断の参考となる検査所見

1. 眼科診察で渦状角膜混濁を認める。
2. タンパク尿、あるいは進行性の腎機能障害を認める。
3. 心電図の異常、あるいは心エコーで心肥大所見を認める。
4. 頭部 MRI 検査で大脳白質病変や脳梗塞所見を認める。
5. 光学顕微鏡所見で空胞状変化を認める、または電子顕微鏡所見でゼブラボディを認める。
6. 血漿あるいは尿中に Gb3 あるいはグロボトリアオシルスフィンゴシン（lyso-Gb3）の蓄積を認める。

##### C. 診断の根拠となる検査

1. ろ紙血検体、白血球（リンパ球）培養線維芽細胞中の  $\alpha$ -ガラクトシダーゼ A 活性測定。
2.  $\alpha$ -ガラクトシダーゼ A の遺伝子解析。

##### D. 確定診断

###### 男性患者

上記 A. および B. 項目において、いずれか1つ以上の陽性所見を認め、C. 項目の1で  $\alpha$ -ガラクトシダーゼ A 活性の著しい低下を認める場合。

###### 女性患者

上記 A. および B. 項目において、いずれか1つ以上の陽性所見を認め、C. 項目の2で病原性のある遺伝子変異を認める場合、あるいは家族歴から女性患者であることが明らかな場合。

##### 鑑別診断

- ・四肢末端痛：膠原病や肢端紅痛症など。
- ・被角血管腫：フコシドーシス、神崎病やガラクトシアリドーシスなど。
- ・進行性の腎障害、肥大型心筋症および若年性脳梗塞を発症する疾患。

##### D. 考察

診断の根拠となる培養線維芽細胞内の酵素活性の測定や、 $\alpha$ -ガラクトシダーゼ遺伝子変異検索が本邦では研究室へ依頼して行う検査であることが問題と思われる。

酵素補充療法のほかに基質合成阻害薬やシャペロン療法などの開発が進んでおり、これまでにまして早期診断の重要性が増している。

##### E. 結論

本診断基準を利用して、早期診断を行なわれる環境が整うようにする必要がある。

##### F. 研究発表

###### 1. 論文発表

Fujisawa D, Mitsubuchi H, Matsumoto S, Iwai M, Nakamura K, Hoshida R, Harada N, Yoshino M, Endo F. Early intervention for late-onset ornithine transcarbamylase deficiency. *Pediatr Int.* Feb;57(1):e1-3. (2015)

Soga M, Fusaki N, Hamasaki M, Soejima Y, Yoneda K, Ban H, Hasegawa M, Furuya H, Matsuo M, Yamashita S, Kimura S, Ihn H, Irie T, Nakamura K, Endo F and Era T. HPBCD outperforms HPBCD as a potential treatment for Niemann-Pick disease type C during disease modeling with iPS cells. *Stem Cells* 33, 1075-88 (2015)

Nakamura K, Matsumoto S, Mitsubuchi H and Endo

F Diagnosis and treatment of hereditary tyrosinemia in Japan. *Pediatr Int.* 57, 37-40 (2015)

Kouroggi K, Imagawa E, Muto Y, Hirai K, Migita M, Mitsubuchi H, Miyake N, Matsumoto N, Nakamura K and Endo F Biotin-responsive basal ganglia disease: a case diagnosed by whole exome sequencing. *J Hum Genet* 16 April (2015)

Sawada J, Katayama T, Kano K, Asanome A, Takahashi K, Saito T, Chinda J, Nakagawa N, Sato N, Kimura T, Yahara O, Momosaki K, Nakamura K and Hasebe N A sporadic case of Fabry disease involving repeated fever, psychiatric symptoms, headache, and ischemic stroke in an adult Japanese woman. *Intern Med* 54: 3069-3074, (2015)

Noguchi A, Nakamura K, Murayama K, Yamamoto S, Komatsu H, Kizu R, Takayanagi M, Okuyama T, Endo F, Takasago Y, Shoji Y, Takahashi T Clinical and Genetic Features of Japanese Patients with Lysinuric Protein Intolerance. *Pediatrics International* (2016 in press)

Nakamura K, Kido J, Matsumoto S, Mitsubuchi H and Endo F Clinical manifestations and growth of patients with urea cycle disorders in Japan *J Hum Genet* (2016 in press)

#### G . 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

なし

## 重症型ムコ多糖症 II 型に対する造血幹細胞移植治療と酵素補充療法の中枢神経病変への効果についての検討

分担研究者： 田中あけみ （大阪市立大学大学院医学研究科 発達小児医学准教授）

### 研究要旨

ムコ多糖症 II 型の中枢神経障害に対する効果を造血幹細胞移植と酵素補充療法とで比較した。造血幹細胞移植群と酵素補充療法群のそれぞれの症例について発達年齢の経過を分析した。造血幹細胞移植群の症例においては、知的発達の遅れが明らかになる以前の早期に移植を行えば、歴年齢が進むにつれ発達年齢も徐々に上がって行き、中枢神経障害の進行を緩徐にすることが示された。一方、酵素補充療法群の症例では、歴年齢が進むにつれ発達年齢は下がっていき、中枢神経障害が進行した。この結果から、ムコ多糖症 II 型重症型については、早期の造血幹細胞移植が勧められると結論した。

研究協力者 濱崎考史  
大阪市立大学大学院医学研究科  
発達小児医学講師

#### A．研究目的

ムコ多糖症 II 型は、日本において最も多いムコ多糖症病型であり、ムコ多糖症全体の 60%を占める。1980 年代より、日本では造血幹細胞移植（HSCT）による治療が行われて来ているが、欧米では否定的な見解である。2007 年、日本においてムコ多糖症 II 型の酵素治療製剤が承認され、酵素補充療法（ERT）が広く行われるようになってきているものの、高額な医療費を必要とし毎週の点滴治療が必要である。さらに、中枢神経障害に対する効果は示されていない。そこで、今までに HSCT が行われたムコ多糖症 II 型症例について臨床経過を調査し、ムコ多糖症 II 型に対する HSCT と ERT の中枢神経への効果を比較検討した。

#### B．研究方法

研究対象は、ムコ多糖症 II 型重症型の患者で HSCT あるいは ERT にて治療が行われている症例とした。

1990 年から 2013 年の期間においてムコ多糖症 II 型の診断で、51 名が HSCT を受けており、130 名が酵素補充療法を受けていた。う

ち、重症型で IQ/DQ の記載があった HSCT 群 22 例と ERT 群 24 例について IQ/DQ の経過を調査し、それぞれの治療を受けている患者群で経過を比較した。患者は、重症型のなかでも移植に至るまでの神経症状の進行度を基に、より軽症な Type C と重症な Type D（表 1）とに分けて検討した。Type C は Type D に比べ、より幅広い表現型を示していた。また、遺伝子変異からは、Type C はミスセンス変異をもつもの、Type D はナンセンス変異やフレームシフト変異、偽遺伝子組み換え変異とした。

（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

調査対象期間において 51 例の患者が 57 回の造血幹細胞移植治療を受けていた。うち 5 例 (9%) が移植関連死を合併した。51 例中 14 例が軽症型、27 例が重症型と診断され、10 例は詳細が不明であった。IQ/DQ の記載があった重症型 22 例中、Type C は 7 例、Type D は 15 例であった。ERT 群の 24 例は、Type C は 11 例、Type D は 13 例であった。HSCT 群（図 1）と ERT 群（図 2）における発達年齢と歴年齢の散布図を示す。ERT 群では、6 才までをピークに退行を示しており、ERT は中枢神経障害に対しては効果がないことが確認

された。一方、HSCT群では、ERT群と比較し発達年齢と歴年齢の相関関係にバラつきが大きく、症例によっては効果が期待できることが示唆された。残念ながら、HSCT群では、低年齢では移植後わずかな期間しかテストされていない症例や、この中には移植後に死亡した症例や拒絶症例も存在し、長期の定期的なフォローアップがされていない症例が多かった。そこで、比較的 low 年齢で HSCT を行い、長期間経過観察しえた Type C 5 例の経過を図 3 に示す。重症型でのこれまでに報告されている自然暦、ERT 群の発達の経過とは異なり、6 才以降も 5 例中 3 例が退行を認めず、年齢とともに発達していた。残りの 2 例の発達は停滞しているものの、急速な退行は認めなかった。Type D で比較的 low 年齢で HSCT を行い、長期間経過観察しえたのは 1 例のみであり、Type D の ERT 群との経過と合わせて図 4 に示す。この症例では、ERT 群と同様、発達の停滞と退行を認めたものの、ERT 群と比較し、退行の始まる年齢を遅らせることができて印象がみとめられた。今回の解析症例中、同じ遺伝型の患者間で、比較的早期に HSCT もしくは ERT を行った症例があり、その発達年齢の経過を比較した(図 5)。長期間の観察において、ERT 症例では、発達の停滞と退行が進行するのに対し、HSCT 症例では発達年齢が緩徐ながら改善していることが確認できた。これらのデータから、HSCT では、長期的な神経学的予後の改善が期待できることが示唆された。しかし症例数が少なく今後の症例の蓄積が必要であろう。

#### D. 考察

今回の調査・解析により、ムコ多糖症 II 型重症型の患者の神経障害の長期予後があきらかとなった。残念ながら ERT では、中枢神経障害の効果は期待できず、ほぼ自然暦の経過を辿るものと考えられた。一方、HSCT 症例では、早期に移植しえた症例において、自然暦よりも発達年齢の改善、退行を遅らせる症例が観察された。しかし症例数が少なく今後の症例の蓄積が必要であろう。HSCT には、移植関連合併症のリスクがあるが、移植医療の進歩とともに合併症のリ

スクは近年改善してきており、治療のリスクとベネフィットを十分に考慮しながらの判断が今後必要となると考えられた。

#### E. 結論

ムコ多糖症 II 型重症型において、知的発達の遅れが明らかになる以前の早期に造血幹細胞移植を行えば、歴年齢が進むにつれ発達年齢も徐々に上がって行き、中枢神経障害の進行を緩徐にすることが示された。一方、酵素補充療法群の症例では、歴年齢が進むにつれ発達年齢は下がっていき、中枢神経障害が進行した。この結果から、ムコ多糖症 II 型重症型については、早期の造血幹細胞移植が勧められる。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Tomatsu S, Almeciga-Diaz CJ, Montatio AM, Yabe H, Tanaka A, Dung VC, et al. Therapies for the bone in mucopolysaccharidoses. *Mol. Genet. Metab.* 2015;114:94–109.
- 2) Tanjuakio J, Suzuki Y, Patel P, Yasuda E, Kubaski F, Tanaka A, et al. Activities of daily living in patients with Hunter syndrome: Impact of enzyme replacement therapy and hematopoietic stem cell transplantation. *Mol. Genet. Metab.* 2015;114:161–9. 1.
- 3) Choy YS, Bhattacharya K, Balasubramaniam S, Fietz M, Fu A, Inwood A, et al. Identifying the need for a multidisciplinary approach for early recognition of mucopolysaccharidosis VI (MPS VI). *Mol. Genet. Metab.* 2015;115:41–7.

##### 2. 学会発表

- 1) 田中あけみ、濱崎考史、西垣五月、新宅治夫 成人ライソゾーム病：小児期に診断されフォローされないまま治療介入が遅れた 2 症例。第 118 回日本小児科学会学術集会 2015 年(大阪)
- 2) Takashi Hamazaki, Kazuyoshi Tomita,

Masaharu Nakaya, Arata Hamasaki, Daisuke Tachibana, Sadao Tokimasa, Akemi Tanaka, Shintaku Haruo. Successful Cord Blood Transplantation For Hurler Syndrome Patient With High-titer Neutroizing Antibody Against  $\alpha$ -L-iduronidase. 11th Annual Symposium of Lysosomal Disease Network, Feb. 9-13, 2015 (Orland, U.S.A.)

mucopolysaccharidosis type II severe form and the efficacy of enzyme replacement therapy or hematopoietic stem cell transplantation on cognitive function. 11th Annual Symposium of Lysosomal Disease Network, Feb. 9-13, 2015 (Orland, U.S.A.)

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

- 3) Tanaka A, Hamazaki T Okuyama T, Sakai N, Kato K, Suzuki Y Yabe H, Kosuga M, Shinpo M, Ishige M, Kadono C, Kudo S, Sawada T, Mugishima H, Tabuchi K, Kato S. Genotype of

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

なし

表 1. ムコ多糖症 II 型の重症度分類

Type	遺伝型	発症	初発症状	知的障害	就学・就業
A: 軽症	ミスセンスやスプライス異常など	学童期	関節拘縮	なし	高校以上も可能
B: 中等症	ミスセンス変異	就学前	関節拘縮 and/or 腹部膨満	なし	小中学可能 高校以上困難
C: 重症	ミスセンス変異	2歳以降	発達遅延、身体症状 (特有顔貌、関節拘縮、腹部膨満)	発語: 12-18 か月 2語文: 2-3歳	小中学困難 高校以上不可能
D: 最重症	フレームシフト、偽遺伝子組換え	2歳未満	発達遅延、身体症状 (特有顔貌、関節拘縮、腹部膨満)	発語: 2歳以降 2語文: 不能	小中学困難 高校以上不可能

図 1 HSCT 群 (22 例) における発達年齢と歴年齢の散布図 図 2 ERT 群 (24 例) における発達年齢と歴年齢の散布図

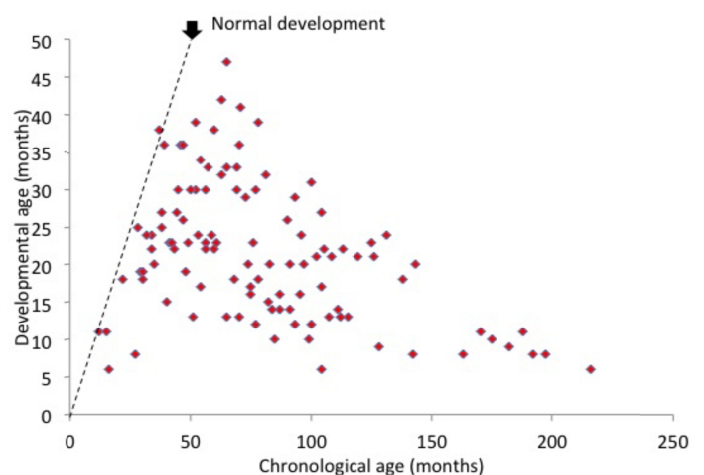
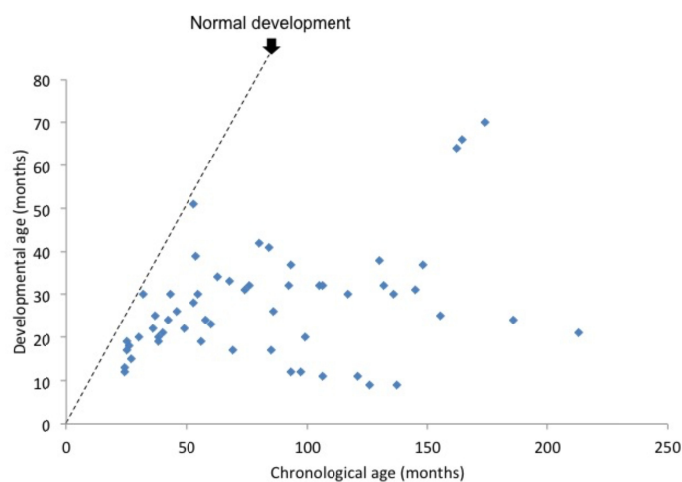


図3 Type C HSCT 症例における発達年齢の長期観察結果

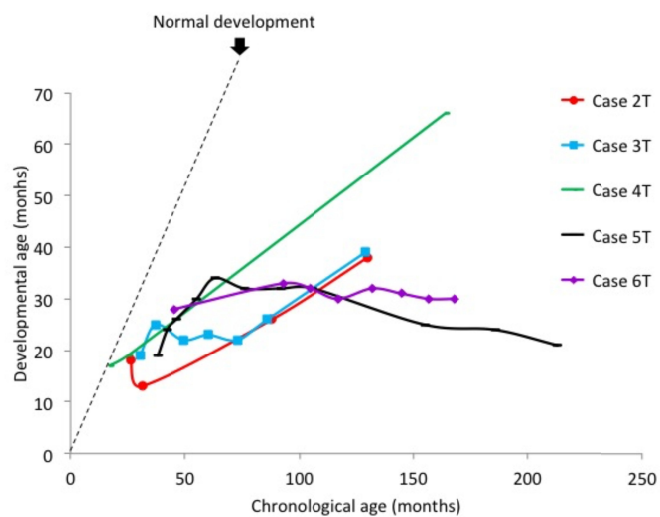


図4 Type D の HSCT 症例 (Case 7T) と ERT 群 (Case 5E, 6E, 7E) における発達年齢の長期観察結果

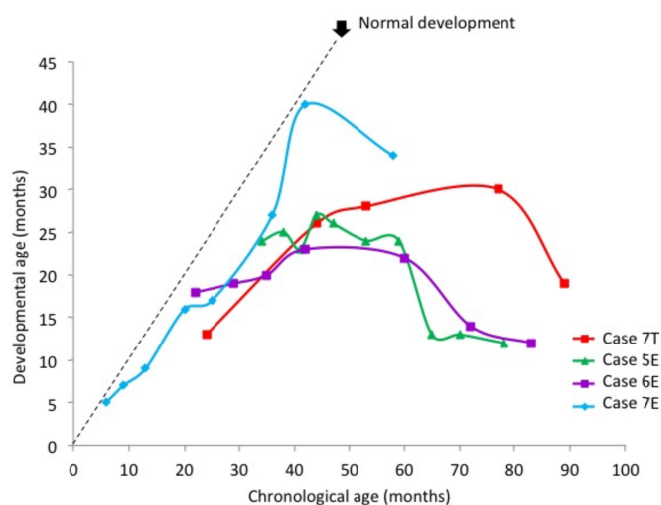
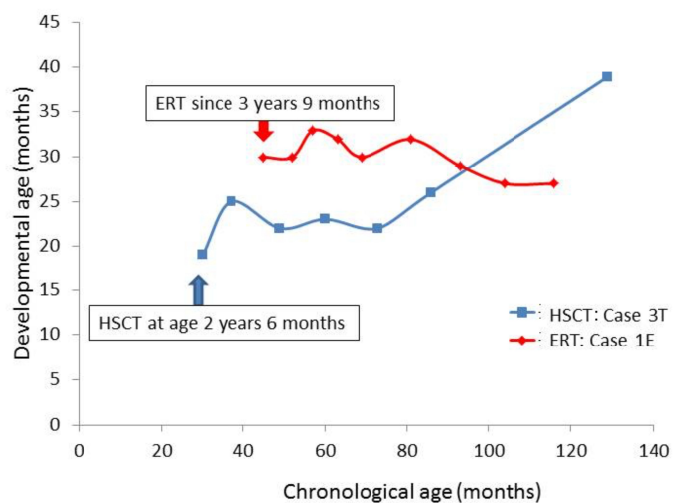


図5 Type C 同一遺伝子型(R468Q)での HSCT と ERT の発達年齢の長期観察結果





厚生労働省 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）

ライソゾーム病（ファブリー病含む）に関する調査研究

# 第2回市民公開フォーラム

日 時：平成28年1月17日（日）14：00～18：00

場 所：東京慈恵会医科大学 大学1号館3階講堂

## プログラム

総合司会：小林 博司（東京慈恵会医科大学）

**14：00～14：10**

班長挨拶 衛藤 義勝（班長・東京慈恵会医科大学）

**14：10～15：00**

### I. 新しいライソゾーム病・ALD・ペルオキシゾーム病の診断ガイドライン

司会 大橋 十也（東京慈恵会医科大学）・加我牧子（東京都立東部療育センター）

- 1) ムコ多糖症 奥山 虎之（国立成育医療研究センター）
- 2) ALD／ペルオキシゾーム病 下澤 伸行（岐阜大学生命科学総合研究支援センター）

**15：00～16：20**

### II. ライソゾーム病、ALD、ペルオキシゾーム病の新しい治療

司会 遠藤 文夫（熊本大学）・酒井 規夫（大阪大学）

- 1) ライソゾーム病 櫻庭 均（明治薬科大学）
- 2) ALD・ペルオキシゾーム病 今中 常雄（富山大学）
- 3) シャペロン治療 難波 栄二（鳥取大学）
- 4) 代謝異常症の骨髄移植の効果 加藤 俊一（東海大学）
- 5) ライソゾーム病・ALD の遺伝子治療法の効果  
小林 博司（東京慈恵会医科大学）

16：20～16：30 休憩

**16：30～17：20**

### III. 患者のQOLを目指してー難病法と今後の取り組みー

司会 高柳 正樹（千葉県こども病院）・辻 省次（東京大学）

- 1) 患者側から見た難病法の今後の展望と問題点  
原田 久生（全国ファブリー病患者と家族の会）
- 2) 難病のこども支援全国ネットワークからの提言  
小林 信秋（難病のこども支援全国ネットワーク）
- 3) ライソゾーム病、ALD 患者会からの提言  
日本ゴーシェ病の会、クラッベ病とその家族の会、  
ニーマンピックC型患者家族の会、ふくろうの会、ポンペ病患者会、  
日本ムコ多糖症 患者家族の会、ロイコジストロフィー患者の会、  
GM1/GM2ーガングリオシドーシス 患者家族の会、  
ALD の未来を考える会

**17：20～18：00**

**総合討論**



日付：2016年1月21日（木）午前10時—午後7時  
会場：東京慈恵会医科大学大学1号館3階講堂  
参加費：3,000円

9:00-9:50 幹事会

10:00-10:30

当番幹事挨拶

衛藤 義勝（第6回大会長）

厚生労働省健康局疾病対策課課長

松原 和徳

内閣府特命担当大臣（少子化対策担当、男女共同参画担当

及び一億総活躍担当、女性活躍担当）

加藤 勝信

10:30-11:00

会長講演：New Opening Era of Human Gene Therapy for Genetic Disease-

衛藤 義勝 (chair, 6th Meeting, Jikei Univ)

11:00-11:30 特別講演：Editing Gene Therapy—最近の進歩

三谷 幸之介（埼玉医科大学ゲノム医学研究センター）

11:30-12:10 招待講演1：血友病・先天性盲疾患遺伝子治療

Prof. Katherine High (ペンシルバニア大、Spark Co.)

12:20-13:00

教育セミナー（タカラバイオ株式会社）

13:10-17:00 遺伝病遺伝子治療の最前線—日本並びに欧米の臨床試験

13:10-14:20 (I) 網膜&神経筋疾患の遺伝子治療

1. 網膜色素変性症に対する遺伝子治療—池田康博（九州大学）

2. 筋ジストロフィーの遺伝子治療—武田伸一（国立精神・神経医療研究センター）

3. ハンチントン病の遺伝子治療—Seng Cheng (Genzyme Co. USA)

14:20-15:10 (II) 免疫疾患&血友病遺伝子治療

1. 慢性肉芽症（CGD）—河合利尚（国立成育医療研究センター）

2. 血友病Aの遺伝子治療—Barrie Carter (BioMarin Pham Co., USA)

15:10-16:30 (III) 先天性代謝異常症の遺伝子治療

1. AADC欠損症の遺伝子治療—山形 崇倫（自治医科大学）

2. ムコ多糖症 IIIA の遺伝子治療—Michaël Hocquemiller (Lysogene, France)

3. ムコ多糖症 IIIB の遺伝子治療—Charles Richard (uniQure, Netherlands)

16:30-16:40 休憩

16:40-17:25 招待講演2：先天性免疫不全症の遺伝子治療

Prof. Alessandro Aiuti M.D. PhD\*

(San Raffaele-Telethon Institute for Gene Therapy, Italy)

17:25-18:10 招待講演3：遺伝子治療法—最新の技術の進歩（仮）

Prof. Fulvio Mavilio, Scientific Director Genethon, (France)

Prof. Molecular Biology, University of Modena and Reggio Emilia, Italy

18:10-18:40 総合討論

18:40-19:00 ご挨拶

日本遺伝子細胞治療学会理事長

金田 安史（大阪大学）

第7回次回大会長

小野寺雅史

（国立成育医療研究センター）

19:30-21:00 Banquet

主催：国際協力遺伝病遺伝子治療フォーラム実行委員会

共催：NPO法人日本ライソゾーム病研究センター

後援：厚生労働科学研究費「難治性疾患克服研究事業（代表：衛藤 義勝）」

厚生労働科学研究費「成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業（代表：小野寺 雅史）」

厚生労働科学研究費「難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業（代表：奥山 虎之）」

日本遺伝子細胞治療学会

日本先天代謝異常学会

問い合わせ先：第6回国際協力遺伝病遺伝子治療フォーラム 運営事務局

164-0003 東京都中野区東中野1-13-27-102

株式会社 ASSI-PRO（アシプロ）内

Tel：03-6279-3039 FAX：03-6279-3029

Mail：icfhgtgd@assi-pro.co.jp

The 6th International Collaboration Forum of Human Gene Therapy for Genetic Disease (ICFHGTGD)-  
-Open New Era of Human Gene Therapy-

# 第6回国際協力遺伝病遺伝子治療フォーラム