

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  
平成 28 年度総括・分担研究年度終了報告書

研究代表者 衛藤義勝

平成 29(2017)年 3 月

## 目次

### ・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-----1  
研究代表者 衛藤義勝

### ・分担研究報告書

- 1) ライソゾーム病・ペルオキシゾーム病の全国疫学調査-----3  
酒井 規夫 (大阪大学大学院医学系研究科保健学専攻教授)
- 2) ムコ多糖症 II 型に対する診療ガイドライン作成の試み-----8  
奥山 虎之 (国立成育医療研究センター臨床検査部長)
- 3) 副腎白質ジストロフィー診療ガイドライン 2017 の作成-----11  
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)
- 4) ポンペ病の診療ガイドライン作成-----14  
石垣 景子 (東京女子医科大学医学部小児科講師)
- 5) 「ムコ多糖症 II 型の診療ガイドライン」「ポンペ病の診療ガイドライン」「ファブリー病診療ガイドライン」に関する研究-----16  
小林 正久 (東京慈恵会医科大学小児科講師)
- 6) ニーマンピック病の臨床研究-----19  
高橋 勉 (秋田大学大学院医学系研究科教授)
- 7) ライソゾーム病における細胞外フラックスアナライザーによる **Oxygen Consumption Rate (OCR)** を用いたミトコンドリア呼吸鎖機能の検討-----21  
高柳 正樹 (帝京平成大学地域医療学部看護学科教授)
- 8) ライソゾーム病 (ファブリー病含む) に関する調査研究-----24  
難波 栄二 (鳥取大学生命機能研究支援センター教授)
- 9) 乾燥濾紙血を用いたムコ多糖症関連疾患のスクリーニング法の検証-----27  
鈴木 康之 (岐阜大学医学教育開発研究センター教授)
- 10) 若齢ファブリー病モデルマウスの臓器に蓄積するグロボトリアオシルセラミドのアイソフォームに対する酵素補充治療による分解効果の違い-----28  
櫻庭 均 (明治薬科大学臨床遺伝学教授)
- 11) ファブリー病の診療ガイドライン作成のための予備調査 疼痛および **QOL** -----32  
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)
- 12) 遺伝性脱髄疾患 - クラッペ病 - に対する新規治療法の開発研究-----36  
松田 純子 (川崎医科大学病態代謝学教授)
- 13) 副腎白質ジストロフィー診療ガイドラインの作成-----38  
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のガイドライン作成-----40  
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) 小児副腎白質ジストロフィー症に対する造血幹細胞移植の長期予後 治療前神経学的所見および **MRI** 異常と認知機能予後-----42  
加我 牧子 (東京都立東部療育センター院長)
- 16) メタボローム解析による脂質性ライソゾーム病とペルオキシゾーム病 **ALD** の病態解明と診断マーカーの探索-----46  
横山 和明 (帝京大学薬学部教授)
- 17) **Gaucher** 病 I 型患者の骨病変に対する酵素製剤の効果についての検討-----49

	渡邊 順子（久留米大学 <b>GC/MS</b> 医学応用研究施設准教授）	
18)	ライソゾーム病の診断、治療のガイドライン調査研究 新規治療法の開発（シャペロン療法）	52
	成田 綾（鳥取大学医学部脳神経小児科助教）	
19)	<b>ALD</b> 、 <b>MLD</b> 等のライソゾーム病遺伝子治療調査研究	54
	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）	
20)	長期間酵素補充療法を施行された <b>Pompe</b> 病患者の表現型について	57
	福田冬季子（浜松医科大学准教授）	
21)	ファブリー病（ <b>Fabry Disease</b> ）の診断指針の研究	60
	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）	
22)	ムコ多糖症 <b>II</b> 型における重症度予測因子に関する調査研究	63
	濱崎 考史（大阪市立大学医学部小児科）	
23)	オートファジーとライソゾーム病の関連について	66
	柳澤比呂子（脳神経疾患研究所 先端医療研究センター & 遺伝病研究所研究員）	
24)	緩徐な経過を辿る成人例におけるエキソーム解析による <b>d</b> -二頭酵素欠損症の診断	68
	辻 省次（東京大学医学部附属病院神経内科教授）	
25)	日本人ゴーシェ病の診断・治療に関する研究	70
	井田 博幸（東京慈恵会医科大学）	

### III. 研究成果の刊行に関する一覧表

#### 付1 研究組織

#### 付2 第7回国際協力遺伝病遺伝子治療フォーラムプログラム

#### 付3 **ALD** 遺伝子治療推進事業資料

## 「ライソゾーム病・ペルオキシソーム病の調査研究」

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

1) 全国 13,304 施設へのライソゾーム病、ALD の患者数全国調査 2) ライソゾーム病（ムコ多糖症 II 型、ALD、ポンペ病）のマイズに基づく診療ガイドライン作成 3) ライソゾーム病、ALD の患者市民公開フォーラム開催（平成 29 年 1 月 15 日）の開催 4) 国際協力遺伝病遺伝子治療フォーラム（平成 29 年 1 月 19 日）の開催

### A．研究目的

ライソゾーム病並びに ALD は、指定難病として 2009 年に指定された。その後、新しく平成 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。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、治療に関して理解できるように、平成 26 年度、27 年度に診断、治療の手引き書を作成した。

更にライソゾーム病、ALD、ペルオキシソーム病の Web 上での臨床個人調査表の内容も検討して Web 登録にも貢献した。

又、全国のライソゾーム病の患者数の実状調査を 15 年ぶりに調査研究を行った。平成 28 年度はマイズに基づく診療ガイドラインをムコ多糖症 II 型、副腎白質ジストロフィー、ポンペ病で補助金による作成・無償配布した。本ガイドラインは広く難病指定医の診療に役立つことが期待される。

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・ペルオキシソーム病に対する総合的な啓蒙活動を行った。

ライソゾーム病、ALD の拠点病院の今後の対応も検討した。

### B．研究方法

我が国のライソゾーム病 & A L D 患者数の実

態調査：全国 200 床以上の小児科、循環器科、神経内科、神経科の 4 科、病床数別に選択）および全 13304 施設（小児科、循環器科、神経内科、神経科、整形外科、腎臓内科、血液内科、20 床以上の全ての病院）にアンケート葉書を送付し、計 1083 名の患者数を見出しているが、現在重複などの検討をしている。さらに調査に向けての検討事項を討議している。

2) マイズの手法に基づくライソゾーム病診療ガイドラインをムコ多糖症 II 型（責任者：奥山虎之）副腎白質ジストロフィー（責任者：下澤伸行）並びにポンペ病（責任者：大橋十也、石垣景子）に関して作成した。

3) ライソゾーム病、ALD の市民公開フォーラムの開催（平成 29 年 1 月 15 日、東京慈恵会医科大学 3 階講堂で開催した。

4) 第 7 回国際協力遺伝病遺伝子治療フォーラムを開催（平成 29 年 1 月 18、19 日開催）ライソゾーム病の遺伝子治療啓蒙活動を行った。

5) ALD 遺伝子治療推進事業開催—米国 Bluebird bio との共同治験作業を行った。

### （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、ALD、ペルオキシソーム病の全国患者数並びに実態調査を 200 床以上の全国医療機関 15,000 カ所に郵便送付してアンケート調査を開始し、患者実態を纏めた。

本調査でゴーシェ病 85 名、ファブリ病 454 名、ムコ多糖症 II 型 155 名、I 型 42 名、Niemann-Pick C 病 32 名等ライソゾーム病 972 名、又 ALD 108 名などペルオキシソーム病など 111 名を見出し、今後の二次調査の内容を検討した。

2．ムコ多糖症 II 型、ALD、ポンペ病のガイドライン作成をマインズの手法に基づき CQ に沿い、ガイドラインを作成した。

3．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 29 年 1 月 15 日に東京で開催した。

4．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 19 日に東京で欧米から 10 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。又 1 月 18 日には患者会との啓蒙活動を行った。

## D．考察

1．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の一次調査を行い、我が国のライソゾーム病、ペルオキシソーム病の現在の実態を明らかにした。調査方法は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、二次調査の内容を検討した。今後ライソゾーム病患者などの QOL を明らかにすることを目指す為の基礎データとなる。

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づく ALD の診療ガイドライン作成には、いくつかの CQ を作成するマインズを用いた作成法を用いた。マインズの作成法に関しては数回に渡り日本医療能評価機構森實敏夫先生に指導を受けた。MPSII 型、ALD、ポンペ病の診療ガイドラインを作成し、日本先天代謝異常症学会会員、全国小児科教授など関係部署に補助金による無償配布を行い、更にホームページにも掲載した。本ガ

イドラインが広く難病指定に利用されることを期待する。

3．ライソゾーム病を中心に市民公開フォーラムを開催し、ライソゾーム病患者への啓蒙活動、国民への情報発信を行った。今後の難病調査研究の参考資料とした。

4．ライソゾーム病、特に MPSII 型をはじめ 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 29 年 1 月 19 日東京で開催し、患者にも啓蒙活動を行った。

## 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本研究班は活動した。

## 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

## 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。今年度は一次調査実施により、特定疾患に認定されている疾患に関する概数の把握を行った。H13年に施行した時の疾患数を上回る疾患数が確認され、疾患認知度の上昇が認められた。

### 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ユ

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。

- (1) 全病院が対象
- (2) 抽出率は全体で約20%
- (3) 抽出は層化無作為抽出とし、層は8つ  
 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）

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

まず、の特別階層病院は、小児慢性特定疾患の症例をここ3年間にわたり1回でも4症例以上登録経験のある機関を選別し、これは合わせて10施設であった。

この施設を除き、入院の一般病床数が20床以上ある病院を上記7つの階層に分類し、それぞれの階層の抽出率で単純に抽出を行った。との階層に当たる機関は全部で352施設あり、の階層の施設は214施設あり、80%で抽出して171施設を選定した。階層の病院は352病院で40%の抽出率で140施設、階層の病院は411病院で20%の抽出率で82施設、階層は1015病院で10%の抽出率で101施設、階層は1962病院で抽出率5%で98施設を対象施設として選択した。

その結果、昨年8月までの回収が2305施設から631件の返信があり26.6%の回収率であった。再度督促状を8月に発送し、

1月現在までに1048件、45.7%の回収率となっている。

	5/31/2016		9/26/2016		1/13/2017				
	総送付	総返信	総送付	総返信	総送付	総返信			
全施設（病床ランク）	13304	74	13230	2103	15.9%	3307	25.0%	3919	29.8%
A (500床以上&大学病院)	1832	9	1823	476	26.2%	773	42.5%	878	48.2%
B (400床以上500床未満)	948	3	945	240	25.4%	379	40.1%	415	43.9%
C (300床以上400床未満)	1409	10	1399	320	22.8%	522	37.2%	620	44.3%
D (200床以上300床未満)	1379	7	1372	281	20.4%	488	35.5%	555	40.5%
E (100床以上200床未満)	2922	34	2888	377	13.0%	715	24.8%	852	29.5%
F (20床以上100床未満)	4814	11	4803	409	8.5%	430	9.0%	599	12.5%

	5/31/2016		9/26/2016		1/13/2017				
	総送付	総返信	総送付	総返信	総送付	総返信			
選択施設（病床ランク）	2306	13	2293	611	26.6%	922	40.2%	1053	45.9%
A (500床以上&大学病院)	1026	5	1021	307	30.2%	457	44.9%	524	51.3%
B (400床以上500床未満)	453	1	452	136	30.1%	200	44.2%	219	48.5%
C (300床以上400床未満)	350	1	349	97	27.6%	139	39.5%	163	46.7%
D (200床以上300床未満)	170	3	167	37	22.0%	85	38.9%	75	44.9%
E (100床以上200床未満)	171	2	169	22	12.9%	40	23.7%	46	27.2%
F (20床以上100床未満)	136	1	135	12	8.9%	21	15.6%	26	19.3%

また、症例の重複は一次調査では除けないが、今の時点でのライソゾーム病、ペルオキシソーム病の患者数を表に示す。ライソゾーム病としての総数は1453例、ペルオキシソーム病が今回初めての統計で167例の報告があった。

ライソゾーム病	小児	循環	神内	整形	腎臓	血液	合計	H13調査	ERT
1 ゴーシェ病	94	3	9	8	2	10	126	60	100
2 ファブリー病	274	212	46	1	145	20	698	104	700
3 NPA/B	0	0	0	0	0	0	0		
- NP型不明	1	0	4	1	0	2	8	1	
4 GM1-ガンリオトド-シス	6	0	6	2	0	1	15	17	
5 ティーサックス病	20	0	2	0	0	0	22	-	
6 サンドホフ病	2	0	1	0	0	0	3	-	
7 GM2-ガンリオトド-シス	4	0	1	0	0	0	5	18	
8 クラッペ病	15	0	9	2	0	1	27	15	
9 MLD	25	0	13	3	0	0	41	17	
10 ファーバー病	1	0	0	0	0	0	1	1	

ライソゾーム病	小児	循環	神内	整形	腎臓	血液	合計	H13調査	ERT
11 神経ゼロイドリホスチナーシス	9	0	3	0	0	0	12	27	
12 ウォルマン病、CESD	2	0	0	0	0	0	2	0	2
13 ボンベ病	45	3	23	2	1	0	74	34	100
14 α-マンノシドーシス	0	0	0	0	0	0	0	6	
15 β-マンノシドーシス	0	0	0	0	0	0	0	1	
16 フコシドーシス	1	0	1	0	1	0	3	2	
17 アスナルチルグルコサミン尿症	0	0	0	0	0	0	0	0	
18 シンドラー病、神崎病	0	0	0	0	0	0	0	1	
19 シアリドーシス	1	0	1	0	0	0	2	11	
20 ガラクトシアリドーシス	4	0	3	1	1	0	9	16	
21 ムコ多糖症I型	40	11	4	5	2	1	63	37	30
22 ムコ多糖症II型	171	10	5	5	0	8	199	115	150
23 ムコ多糖症III A型	2	0	2	0	0	0	4		
24 ムコ多糖症III B型	5	0	0	0	0	0	5		
25 ムコ多糖症III C型	0	0	0	0	0	0	0		
26 ムコ多糖症III D型	0	0	0	0	0	0	0		
- ムコ多糖症III型 型不明	7	1	1	0	0	0	9		
27 ムコ多糖症IV A型	18	0	0	2	0	0	20		
28 ムコ多糖症IV B型	0	0	0	0	0	0	0		
- ムコ多糖症IV型 型不明	0	2	0	2	0	0	4		
29 ムコ多糖症VI型	8	0	0	1	0	0	9	5	5

	ライソゾーム病	小児	循環	神内	整形	腎臓	血液	合計	H13調査	治療数
31	濃化異骨症	0	0	0	6	0	0	6	-	
32	マルチプルスルファターゼ欠損症	2	0	0	0	0	0	2	2	
33	ML-II型(I-cell病)	15	0	1	1	0	1	18	24	
34	ML-III型	10	0	0	0	0	0	10		
35	ML-IV型	0	0	0	0	0	0	0		-
36	システノーシス	2	1	0	0	0	0	3	-	
37	遊離シアル酸蓄積症	0	0	0	0	0	0	0	2	
38	NPC	30	0	8	1	1	0	40	14	42
39	ダノン病	1	2	3	1	1	0	8	4	
40	その他のLSD	0	1	1	0	0	0	2	-	
subtotal		816	246	147	46	154	44	1453	594	

	ペルオキシソーム病	小児科	循環器科	神経内科	整形外科	腎臓内科	血液内科	疾患合計	H13調査
51	Zellweger症候群	3	0	0	0	0	0	3	-
52	新生児ALD	1	0	0	0	0	0	1	-
53	乳児型レフサム病	0	0	1	0	0	0	1	-
54	RCDP-1	0	0	0	0	0	0	0	-
55	ALD	85	5	54	5	6	2	157	-
56	AOX	1	0	0	0	0	0	1	-
57	DBP	0	0	1	0	0	0	1	-
58	SCPx	0	0	0	0	0	0	0	-
59	RCDP-2	0	0	0	0	0	0	0	-
60	RCDP-3	0	0	0	0	0	0	0	-
61	レフサム病	1	0	0	0	0	0	1	-
62	無カタラーゼ血症	0	0	0	0	0	0	0	-
63	高シュウ酸血症I型	0	0	0	0	1	0	1	-
64	AMACR	0	0	0	0	0	0	0	-
65	CADD5	0	0	0	0	0	0	0	-
66	その他のPD	0	0	0	1	0	0	1	-
subtotal		91	5	56	6	7	2	167	0

## 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。

これによると、H13年時点での登録数より、診断症例数は増えているものが多いが、これは特に酵素補充療法などの治療法の開発により、診断意義が高まったことなどによるものが想定される。この傾向は治療法が開発されているライソゾーム病で特に顕著であることから予想される。

また、今回の一次調査では同じ施設内、また他施設からの同じ症例が重複している可能性が多い疾患も含まれており、これについては今後二次調査においてスクリーニングをおこなう必要がある。

## E. 結論

全国疫学調査の一次アンケートにより、ライソゾーム病、ペルオキシソーム病のジッスに関する情報が得られた。さらに二次調査を行うことにより、患者の実態調査を進める必要がある。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- 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.* 38(2):175-80, 2016
- 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.*, 170A(5):1278-82, 2016
- 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.*, 20(2):203-14. 2016
- Mamada N, Nakamagoe K, Shioya A, Furuta J, Sakai N, Ishii A, Tamaoka A., Adult-onset



- Krabbe disease presenting as acute hemiparesis and progressive demyelination detected by diffusion-weighted imaging., *J Neurol Sci.*, 367:326-8, 2016
5. Sakai N, Otomo T., Challenge of phenotype estimation for optimal treatment of Krabbe disease., *J Neurosci Res.* 94(11):1025-30, 2016
  6. Yoshimura A, Kibe T, Irahara K, Sakai N, Yokochi K., Predominant Corticospinal Tract Involvement in a Late Infant with Krabbe Disease., *Jpn Clin Med.* 7:23-6. 2016
  7. Hughes DA, Nicholls K, Shankar SP, Sunder-Plassmann G, Koeller D, Nedd K, Vockley G, Hamazaki T, Lachmann R, Ohashi T, Olivetto I, Sakai N, Deegan P, Dimmock D, Eyskens F, Germain DP, Goker-Alpan O, Hachulla E, Jovanovic A, Lourenco CM, Narita I, Thomas M, Wilcox WR, Bichet DG, Schiffmann R, Ludington E, Viereck C, Kirk J, Yu J, Johnson F, Boudes P, Benjamin ER, Lockhart DJ, Barlow C, Skuban N, Castelli JP, Barth J, Feldt-Rasmussen U., Oral pharmacological chaperone migalastat compared with enzyme replacement therapy in Fabry disease: 18-month results from the randomised phase III ATTRACT study., *J Med Genet.* 2016 Nov 10. pii: jmedgenet-2016-104178. doi: 10.1136/jmedgenet-2016-104178.
  8. Kondo H, Maksimova N, Otomo T, Kato H, Imai A, Asano Y, Kobayashi K, Nojima S, Nakaya A, Hamada Y, Irahara K, Gurinova E, Sukhomyasova A, Nogovicina A, Savvina M, Yoshimori T, Ozono K, Sakai N., Mutation in VPS33A affects metabolism of glycosaminoglycans: a new type of mucopolysaccharidosis with severe systemic symptoms. *Hum Mol Genet.* 2016 Dec 23. pii: ddw377. doi: 10.1093/hmg/ddw377. [Epub ahead of print]
  9. Nishiumi F, Ogawa M, Nakura Y, Hamada Y, Nakayama M, Mitobe J, Hiraide A, Sakai N, Takeuchi M, Yoshimori T, Yanagihara I.m Intracellular fate of Ureaplasma parvum entrapped by host cellular autophagy., *Microbiologyopen.* 2017 Jan 15. . doi: 10.1002/mbo3.441. [Epub ahead of print]
  10. 酒井規夫 ,糖原病Ib, 免疫症候群(第2版) III, 別冊日本臨床新領域別症候群シリーズ, p581-583, 2016.3
  11. 酒井規夫, ファブリー病, 小児科 57(3)235-240, 2016.3
  12. 酒井規夫, Krabbe病, 病態生理 3, Vol 48, p185-188, 2016,11
2. 学会発表
    - 1) 酒井規夫, 成人期に見つかる神経内科領域の先天代謝異常, シンポジウム, 第57回日本神経学会学術大会, 2016年5月, 神戸
    - 2) 苛原 香, 大友 孝信, 近藤 秀仁, 濱田 悠介, 大園 恵一, 酒井 規夫, Krabbe 病の遺伝子変異は乳児型と成人型に大別され、各臨床病型は2つの変異の残存酵素活性の総和と相関する, 第58回小児神経学会総会, 2016年6月, 東京
    - 3) 藤井 達哉, 野崎 章仁, 熊田 知浩, 樋口 雄二郎, 橋口 昭大, 高嶋 博, 苛原 香, 酒井 規夫, Charcot-Marie-Tooth 病の遺伝子解析の結果、Krabbe 病原因遺伝子変異が検出された1例, 第58回小児神経学会総会, 2016年6月, 東京
    - 4) 衛藤 義勝, 岩本 武夫, チェン・ウー, 高村 歩美, 藤崎 美和, 柏崎 雅代, 衛

藤 薫, 酒井 規夫, ニーマンピック C 病  
タンデムマスによる血中オキシステロ  
ール並びにリゾスフィンゴミエリン  
-509 測定の診断の意義に関する研究, 第  
58 回小児神経学会総会, 2016 年 6 月,  
東京

療法の効果, 第 119 回日本小児科外来学  
会総会, 2016 年 5 月, 札幌

- 5) 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 58 回日本先天代謝異常  
学会総会, 2016 年 10 月, 東京
- 6) 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 58 回日本先天代謝異常学会総  
会, 2016 年 10 月, 東京
- 7) Mika Hirotsune, Yusuke Hamada,  
Tomoyo Yamashita, Akito Watanabe,  
Shin Nabatame, Norio Sakai, Keiichi  
Ozono, Clinical feature of infantile  
Tay-Sachs disease -case report-, 第 58  
回日本先天代謝異常学会総会, 2016 年  
10 月, 東京
- 8) 酒井規夫, 患者さんとのコミュニケーシ  
ョン, シンポジウム, 第 58 回日本先天  
代謝異常学会総会, 2016 年 10 月, 東京
- 9) 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 58 回日本  
先天代謝異常学会総会, 2016 年 10 月,  
東京
- 10) 濱田 悠介, 岸本 加奈子, 近藤 秀  
仁, 苛原 香, 酒井 規夫, 大園 恵一,  
ムコ多糖 II 型の成長に対する酵素補充

#### 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

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 型に対する診療ガイドライン作成の試み

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

ムコ多糖症 II 型の代表的治療法である酵素補充療法と造血幹細胞移植の治療成績に関する論文を系統的にレビューし、その結果に基づき本疾患の診療ガイドライン作成を試みた。昨年度までに実施した、クリニカルクエスチョン（CQ）作成とシステムティックレビューの結果に基づき、本年度は、個々の CQ ごとに推奨、エビデンスの強さ、推奨文およびその解説などを作成し、ガイドラインを完成させた。

研究協力者

小須賀基通

国立成育医療研究センター遺伝診療科

加藤剛二

名古屋第一赤十字病院小児医療センター

加藤俊一

東海大学医学部再生医療科学

矢部普正

東海大学医学部再生医療科学

およびその解説などを作成しガイドラインを完成させた。

C．研究結果

(1) 推奨とエビデンスの強さの決定について

設定したCQは以下である。

ムコ多糖症II型は酵素補充療法により

- 1) 歩行障害が改善するか？
- 2) 呼吸機能が改善するか？
- 3) 生命予後が改善するか？
- 4) 骨・関節症状が改善するか？
  - 4 - 1 成長が改善するか？
  - 4 - 2 関節症状が改善するか？
- 5) 心機能、心臓弁膜症が改善するか？
  - 5 - 1 心機能が改善するか？
  - 5 - 2 心臓弁膜症が改善するか？
- 6) 神経症状が改善するか？

A．研究目的

ムコ多糖症 II 型は、小児期に発症するライソゾーム病の中でもっとも頻度が多い疾患である。酵素補充療法が開発され、9年が経過した。また、酵素補充療法が実施される前から特にわが国では造血幹細胞移植が実施され、酵素補充療法が実施可能となった現在でも一定数実施されている。このような背景を考慮し、ムコ多糖症 II 型に対する診療ガイドラインの作成を試みた。

B．研究方法

Mindsの手法に準拠して、ムコ多糖症 II 型の診療ガイドラインの作成を以下の手順で行った。昨年度までの成果である、CQの作成、文献検索およびシステムティックレビューの結果に基づき、本年度は、個々のCQごとに推奨、エビデンスの強さ推奨文

ムコ多糖症 II 型は造血幹細胞移植により

- 7) 歩行障害が改善するか？
- 8) 呼吸機能が改善するか？
- 9) 生命予後が改善するか？
- 10) 骨・関節症状が改善するか？
  - 10 - 1 成長が改善するか？
  - 10 - 2 関節症状が改善するか？

- 11) 心機能、心臓弁膜症が改善するか？  
 11-1 心機能が改善するか？  
 11-2 心臓弁膜症が改善するか？  
 12) 神経症状が改善するか？

2012年度版のMindsの基準による推奨と強さとエビデンスの強さを個々のCQごとに作成した。以下、その結果を示す。

(酵素補充療法の効果に関するCQ)

- 1 : 1A  
 2 : 1B  
 3 : 2D  
 4 - 1 : 1B  
 4 - 2 : 1 - B  
 5 - 1 : 2C  
 5 - 2 : なし、C  
 6 : なし、D

(造血幹細胞移植の効果に関するCQ)

- 7 : なし、B  
 8 : なし、B  
 9 : 2、B  
 10 - 1 : 1、B  
 10 - 2 : 1、B  
 11 - 1 : 1 . B  
 11 - 2 : なし B  
 12 : 2、C

### (2) 推奨文の作成について

上記のように、システマティックレビューの結果を参考に推奨とエビデンスの強さを決定した。これを基に、個々のCQに対する推奨文と解説文を加えた。

### (3) 診療ガイドライン2017の作成

初めに酵素補充療法と造血幹細胞移植のメリットデメリットに関する記載を行い、この後にそれぞれのCQごとに、推奨文、推奨グレード、エビデンスの強さ、解説文の順に記載した。以上のプロセスを経て、診療ガイドラインを完成させた。

#### D . 考察

Mindsの手法に準拠し、システマティックレビューの結果をもとにムコ多糖症型の診療ガイドライン作成を試みた。原則的には、システマティックレビュー結果に基づく

エビデンスの強さに応じて推奨を決めた。ムコ多糖症型に関しては、エビデンスレベルの高い論文は、酵素補充療法製剤の治験として実施された臨床研究に関する論文が数件存在したが、造血幹細胞移植については、エビデンスレベルの高い論文は存在しなかったことから、造血幹細胞移植については、エキスパートオピニオンの意見を尊重して、推奨グレードや推奨文を作成した。希少疾患の場合、エビデンスレベルの高い論文に限られることから、過去の報告論文のみから推奨を決定することは、かえって医療現場に即した内容にならない可能性があるため、今回用いたエキスパートオピニオンの導入は希少疾患の診療ガイドライン作成には常に考慮する必要があると考える。

#### E . 結論

ムコ多糖症II型の診療ガイドラインの作成を試みた。Mindsの手法に準拠し、システマティックレビューの結果に基づくエビデンスの強さに応じて推奨文の作成を中心に、適宜エキスパートオピニオンを加えて診療ガイドラインを作成した。

#### F . 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Matsuoka T, Miwa Y, Tajika M, Sawada M, Fujimaki K, Soga T, Tomita H, Uemura S, Nishino I, Fukuda T, Sugie H, Kosuga M, Okuyama T, Umeda Y. Divergent clinical outcomes of alpha-glucosidase enzyme replacement therapy in two siblings with infantile-onset Pompe disease treated in the symptomatic or pre-symptomatic state. *Mol Genet Metab Rep.* (2016) 9: 98-105.

2. Takano H, Ishihara T, Kosuga M, Okuyama T. A Senile Case of Late-onset Pompe's Disease. *Intern Med.* (2016) 55: 2723-5.  
 in mucopolysaccharidoses. *Mol Genet Metab.* (2014) 112: 154-9

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診療ガイドライン 2017 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：今年度は研究班内に設置した作成委員会により、副腎白質ジストロフィー（ALD）診療ガイドラインを完成させ、今年度末に発刊予定である。ALDは希少疾患でありながらも早期治療が極めて重要であり、本診療ガイドラインにより疾患情報を広く周知して早期診断につなげるとともに、発症前診断の重要性を共有し、最新の診療情報と国内診療ネットワーク情報を提供することにより、国内のどの地域における医療関係者もALDを正しく理解し、最新知見に基づく診療が選択され、患者の予後改善に繋げていく。

作成委員会氏名

所属機関名及び所属機関における職名

副腎白質ジストロフィー診療ガイドライン作成委員会

<委員長>

下澤伸行 岐阜大学生命科学総合研究支援センター・教授

<執筆・編集委員>（五十音順）

今中常雄 富山大学大学院医学薬学研究部・教授

加我牧子 東京都立東部療育センター・院長

下澤伸行 岐阜大学生命科学総合研究支援センター・教授

鈴木康之 岐阜大学医学教育開発研究センター・教授

辻 省次 東京大学医学部・教授

横山和明 帝京大学薬学部・教授

<システマティックレビュー（SR）委員>（五十音順）

足立香織 鳥取大学生命機能研究支援センター・助教

小林正久 東京慈恵会医科大学・講師

難波栄二 鳥取大学生命機能研究支援センター・教授

<担当委員>（五十音順）

加藤剛二 名古屋第一赤十字病院小児医療センター・部長

加藤俊一 東海大学医学部・客員教授

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

酒井規夫 大阪大学大学院医学系研究科・教授

高橋 勉 秋田大学大学院医学系研究科・教授

成田 綾 鳥取大学医学部・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

ALD診療ガイドラインの作成

1. 作成方針

本ガイドラインでは、ALDの希少性、患者毎の多様性、病態や発症機序が必ずしも明らかにされていないこと、エビデンスの少なさを考慮し、最新文献や各委員による国内診療実績、班会議における議論などを参考にしたエキスパートオピニオンを主体とし、既刊の「ライソソーム病・ペルオキシソーム病 診断の手引き」や厚生労働省の診断基準、指定難病医向けテキストの内容も取り入れた。

そのうえで、治療に関する2つの項目について4つのクリニカルクエスチョン（CQ）を設定し、症例対象研究や症例報告の文献レビューと、平成24～25年度難治性疾患等政策研究事業「先天代謝異常症に対する移植療法の確立とガイドラインの作成に関する研究班」（研究代表者 加藤俊一）で得られたデータおよびエキスパートオピニオンをもとに推奨を作成した。

2. 推奨の作成

本ガイドラインでは、治療に関する 2 つの項目について 4 つの CQ を設定し、以下の手順で推奨を作成した。

#### CQ の設定

<b>CQ1</b>	ALD にロレンツォオイルの投与は推奨されるか？
<b>CQ2</b>	小児・思春期大脳型の移植をどのように判断すればよいのか？
<b>CQ3</b>	発症前の移植をどのように判断したらよいのか？
<b>CQ4</b>	成人大脳型の移植をどのように判断したらよいのか？

症例収集（論文検索および加藤班で集計した国内移植施行例のデータ）

#### アウトカムの設定

アウトカムの記載の有無に基づき収集した論文・症例の選択、概要の記載

複数の論文でアウトカムを評価し、記載方法を共有（以上、編集委員）

残りの論文を担当委員とシステマティックレビュー（SR）委員で分担して症例毎のアウトカム、コメントを記載

1 つのファイルに症例毎のエビデンス集計表として統合

編集委員により推奨文、アウトカムから得られたコメント（案）を作成

SR 委員によるエビデンスの強さ、推奨の強さを評価

#### エビデンスの強さ

<b>A（強）</b>	効果の推定値に強く確信がある
<b>B（中）</b>	効果の推定値に中程度の確信がある
<b>C（弱）</b>	効果の推定値に対する確信は限定的である
<b>D（とても弱い）</b>	効果の推定値がほとんど確信できない

#### 推奨の強さ

<b>1（強い推奨）</b>	「実施する」または「実施しない」ことを推奨する
<b>2（弱い推奨）</b>	「実施する」または「実施しない」ことを提案する

班会議における議論を経て最終案を作成

### 3. 利益相反

本ガイドラインは厚生労働省難治性疾患等政策研究事業「ライソゾーム病に関する調査研究」

の研究費補助金により、分担研究者および研究協力者からなるガイドライン作成委員会において作成しており、特記すべき利益相反はない。

## C．研究結果

### ALD 診療ガイドラインの発刊

ガイドラインは以下の構成にて作成した。

#### I. 疾患概要

##### 定義

##### 疫学

##### 病因・病態

- 1 生化学的異常
- 2 脱髄の発症機序
- 3 AMN と *abcd1* ノックアウトマウス

##### 症状

- 1 小児大脳型，思春期大脳型
- 2 adrenomyeloneuropathy
- 3 成人大脳型
- 4 小脳・脳幹型
- 5 アジソン型
- 6 女性発症者

##### 予後

- 1 小児大脳型
- 2 思春期大脳型
- 3 adrenomyeloneuropathy
- 4 成人大脳型
- 5 小脳・脳幹型
- 6 アジソン型
- 7 発症前男性患者
- 8 女性発症者

#### II. 診断基準

##### 主要症状および臨床所見

- 1 精神症状
- 2 知能障害
- 3 眼科的所見
- 4 歩行障害
- 5 錐体路徴候
- 6 感覚障害
- 7 自律神経障害
- 8 副腎不全症状

##### 参考となる検査所見

- 1 極長鎖脂肪酸検査
- 2 画像診断（頭部 MRI，頭部 CT）
- 3 神経生理学的検査
- 4 副腎機能検査
- 5 遺伝子解析
- 6 病理所見

##### 鑑別診断

- 1 小児
- 2 成人

##### 確定診断

### III. 治 療

ロレンツォオイル

造血幹細胞移植

AMN および女性発症者

副腎皮質ホルモン補充療法

#### ・治療に関するクリニカルクエスチョン

CQ1 副腎白質ジストロフィーにロレンツォオイルの投与は推奨されるか？

CQ2 小児・思春期大脳型の移植をどのように判断したらよいか？

CQ3 発症前の移植をどのように判断したらよいか？

CQ4 成人大脳型の移植をどのように判断したらよいか？

### V 早期診断・発症前診断の推奨

発症後早期診断の推奨

発端者の家系解析から at risk 患者診断の推奨

発症前患者の長期フォローアップ指針

### VI 予後・療育

### VII 最近のトピックス

造血幹細胞移植後のミエロパチーの発症

ALD の遺伝子治療

ALD の新生児マススクリーニング

病態解明研究の最先端

・引用文献

・関連資料・リンク先

・ALD 診療支援・相談に関する情報

### D . 考察

希少疾患に対するガイドラインの作成を進めるにあたり、様々な問題点が指摘された。その中で、本ガイドライン作成で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のバランスを考慮して、作成委員会の中で意見を調整しながら編集作業を進めた。設定したクリニカルクエスチョンに対しては、文献レビューと国内施行例に基づき出来るだけ全ての症例を検討した上で、アウトカムを評価し、推奨を作成した。

本ガイドラインでは個々の症例に対する診療の適否を拘束するものではなく、治療計画はあくまで主治医が患者を総合的に判断して決定するものとし、その際の参考として作成している。

### E . 結論

作成委員会の委員各位の多大な貢献により、副腎白質ジストロフィー診療ガイドライン 2017 を完成し、2017 年 3 月の刊行を予定している。本ガイドラインを国内の医療機関や患者会を通じて、主治医、患者・ご家族に周知すると

もに学会や行政、療育等の関係者にも広めて、ALD 患者の予後改善に寄与していく。今後も引き続き、ALD 患者の予後調査や病型規定因子の探索等による新たなエビデンスを創出し、より診療に寄与するガイドラインの更新から難病の克服を目指していく。

### F . 研究発表

#### 1. 書籍

厚生労働省難治性疾患等政策研究事業. ライソゾーム病に関する調査研究（監）. 副腎白質ジストロフィー（ALD）診療ガイドライン作成委員会（編）副腎白質ジストロフィー（ALD）診療ガイドライン 2017. 診断と治療社. 2017 年 3 月発刊予定

#### 2. 学会発表等

下澤伸行：副腎白質ジストロフィー（ALD）& ペルオキシソーム病の診断ガイドライン「ライソゾーム病に関する調査研究班」第 3 回市民フォーラム、東京、2017 年 1 月

### 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



## ポンペ病の診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 科学的根拠に基づき、系統的な手法により推奨を作成する「Minds 方式」によるポンペ病診療ガイドラインを作成した。病理診断，酵素活性測定での問題点，酵素補充療法の有効性を臓器・症状ごとに検討すると同時に，治療開始時期についても言及した。対症療法である食事療法，理学療法についても取り上げ，結果的に 17 の CQ に関し，システマティックレビューを経て，推奨文を完成させた。

### 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）  
森 まどか（国立精神・神経医療研究センター 神経内科 医長）

### A．研究目的

ポンペ病ガイドラインは，2006 年に Kishnani らにより発表された “Pompe disease diagnosis and management guideline” を元にして作成された「ポンペ病（糖原病 II 型）診断・治療ガイドライン（第 1 版 2007 年，改訂版 2013 年発行）；ポンペ病（糖原病 II 型）ガイドライン編集委員会（代表衛藤義勝）編集」があるが，エキスパートオピニオンの集約に近く，EBM に則って作成されたものではなかった。今回，科学的根拠に基づき、系統的な手法により推奨を作成する，所謂「Minds 方式」によるポンペ病診療ガイドラインを作成することとした。

### B．研究方法

統括委員，作成委員，システマティックレビュー（SR）委員が作成にあたる。重要臨床課題からクリニカルクエスチョン（CQ）作成を行い，各 CQ 担当者がアウトカムとキーワードの設定（PICO の記載）を作成，一次，二次文献検索を行う。SR 委員が各 CQ に選別された文献をメタアナリシス，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，システマティックレビューを行い，その結果をもとに推奨文を作成する。

（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

2016 年 4 月に 10 名の作成委員が決まった。発足後，5 月には重要臨床課題を議論し，クリニカルクエスチョン（CQ）作成を行った。昨年，班で作成したムコ多糖症 II 型のガイドラインは治療に主眼を置いたが，今回のポンペ病ガイドラインでは，病理診断の意義，酵素活性測定での問題点など，診断に関する CQ をとりあげることとした。また，酵素補充療法の効果に関して，臓器・症状ごとに CQ を設けると同時に，治療開始時期についても言及した。加えて，対症療法である食事療法，理学療法についても取り上げ，結果的に下記の 15 の CQ を準備した。作成過程で，10 名の作成委員では不十分と考え，主にシステマティックレビューを担当して頂く若手医師 4 名に加わって頂き，さらに小児科医だけでは成人型ポンペ病の知識が不十分であるため，神経内科医師にも参加して頂いた。SR 担当者は Minds の森實先生のセミナーに参加し，SR に関する訓練を受けた。一次，二次文献スクリーニングを経て 2016 年に全 CQ の推奨文作成が終わり，2017 年 1 月のパネル会議を経て，最終化し，発刊に至った。研究班の年度末にあたり，予定していたパブリックコメント，患者会の意見取り込みは間に合わなかった。

CQ1 ポンペ病の診断において，病理学的検索は推奨できるか？

- CQ2 ポンペ病の診断において、濾紙血の GAA 活性測定は有用か？
- CQ3 ポンペ病に発症前治療は有効か？
- CQ4 酵素補充療法はポンペ病の生命予後を改善するか？
- CQ5 酵素補充療法はポンペ病の呼吸機能を改善するか？
- CQ6 酵素補充療法は運動機能を改善するか？
- CQ7 酵素補充療法はポンペ病の心筋症を改善するか？
- CQ8- 酵素補充療法はポンペ病の神経合併症である脳血管障害を改善するか？
- CQ8- 酵素補充療法はポンペ病の神経合併症である白質病変を改善するか？
- CQ8- 酵素補充療法はポンペ病の神経合併症である難聴を改善するか？
- CQ9- 酵素補充療法はポンペ病の合併症である難治下痢を改善するか？
- CQ9- 酵素補充療法はポンペ病の合併症である構音障害を改善するか？
- CQ10 ポンペ病において酵素補充療法の治療開始時期は治療の有効性に影響するか？
- CQ11 ポンペ病において、遺伝子型は酵素補充療法の有効性に影響するか？
- CQ12 食事療法はポンペ病に推奨できるか？
- CQ13 理学療法はポンペ病に推奨できるか？
- CQ14 人工呼吸療法はポンペ病の生命予後を改善するか？
- CQ15 ポンペ病の経過観察に骨格筋画像は有効か？

#### D．考察

Minds 方式を利用しての、希少疾病のガイドラインを作成する際の問題は、メタアナリシスやランダム化対照試験などのエビデンスレベルの高い論文は希少疾病では非常に少なく、多くが後ろ向き研究や症例報告などであることがあげられる。この場合、エキスパートオピニオンが主体となり、推奨度の決定をどのように行うかが問題となる。エビデンスレベルが低い場合に推奨度を弱くすると、希少疾病では全てが曖昧な表現にならざるを得ない。一方で、エビデンスレベルが低くともエキスパートが強く推奨したい場合には、高い推奨度を示す方針では、客観性が損なわれる可能性がある。今回のガイドラインでは、作成委員が臨床的に重要と考え、強く推奨したいと意見が一致した場合には、エ

ビデンスレベルが弱くとも推奨を強くする形とした。今後は、このガイドラインを元に、パブリックコメントや患者の意見を取り入れ、より利用しやすいガイドライン作成を進める必要がある。

#### E．結論

ポンペ病の診療ガイドライン作成を行った。

#### F．研究発表

1. 論文発表
2. 学会発表

(1)石垣景子「希少疾病におけるガイドライン作成の問題点～ポンペ病診療ガイドライン作成に関して～」第 21 回日本ライソゾーム病研究会特別シンポジウム「ライソゾーム病・ペルオキシゾーム病のガイドラインについて」2016 年 10 月 1 日、於：東京

(2)石垣景子「II．診断ガイドライン ポンペ病」ライソゾーム病（ファブリー病含む）に関する調査研究 第 3 回市民公開フォーラム 2017 年 1 月 15 日、於：東京

#### 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

「ムコ多糖症 II 型の診療ガイドライン」  
「ポンペ病の診療ガイドライン」  
「ファブリー病診療ガイドライン」  
に関する研究

分担研究者： 小林 正久（東京慈恵会医科大学小児科）

研究要旨

ライソゾーム病において、酵素補充療法が開発承認されているムコ多糖症 II 型、ポンペ病、ファブリー病の診療ガイドライン作成を試みた。ムコ多糖症 II 型、ポンペ病の診療ガイドラインについては、診療におけるクリニカルクエスチョン（CQ）を選定し、システマティックレビュー、推奨文の作成を行い、原案を作成した。今後、パブリックコメントでの評価後、日本先天代謝異常学会の承認を得る方針である。

ファブリー病の診療ガイドラインについては、平成 28 年 9 月より作成統括委員会を発足し、作成委員の選定、CQ の選定を行った。今後、各 CQ についてのシステマティックレビュー、推奨文の作成を行う予定である。

A．研究目的

ライソゾーム病に対する酵素補充療法（ERT）が開発され、一部のライソゾーム病では根本治療が可能となった。その代表的疾患が、ムコ多糖症 II 型、ポンペ病、ファブリー病である。現在、ERTは標準的な治療法となっており、その治療効果と限界についてのエビデンスが集積してきている。また、ERT以外の治療法についても研究がすすみ、同様にエビデンスが集積されている。このような背景の中で、わが国での標準的な治療指針を確立するために、診療ガイドラインの作成を行った。

B．研究方法

ガイドライン作成のプロセスは、MINSの「診療ガイドライン作成の手引き2014」に従い、

- 1) クリニカルクエスチョンの作成
- 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) 推奨文の作成

- 6) 診療ガイドライン草案の作成

- 7) 外部評価（パブリックコメント募集）

- 8) 公開。

を手順とした。

C．研究結果

ムコ多糖症 II 型については平成 27 年 4 月より、ポンペ病については平成 28 年 4 月より、ガイドライン作成を開始し、下記の CQ についてシステマティックレビュー、推奨文の作成、診療ガイドラインの草案の作成を行った。筆者は、ムコ多糖症については、各 CQ のシステマティックレビュー、ポンペ病については推奨文の作成を担当した。

・ムコ多糖症 II 型

I. ムコ多糖症 II 型に対する ERT は

- CQ1：呼吸機能を改善させるか
- CQ2：歩行機能を改善させるか
- CQ3：生命予後を改善させるか
- CQ4：神経症状を改善させるか
- CQ5：骨・関節症状を改善させるか
- CQ6：心機能・弁機能を改善させるか

II. ムコ多糖症 II 型に対する骨髄幹細胞移植

は

- CQ7: 呼吸機能を改善させるか
- CQ8: 歩行機能を改善させるか
- CQ9: 生命予後を改善させるか
- CQ10: 神経症状を改善させるか
- CQ11: 骨・関節症状を改善させるか
- CQ12: 心機能・弁機能を改善させるか

・ポンペ病

- CQ1: 診断に病理学的検索は推奨できるか
- CQ2: 診断に濾紙血 GAA 活性測定は有用か
- CQ3: 発症前治療は有効か
- CQ4: ERT は予後を改善させるか
- CQ5: ERT は呼吸機能を改善させるか
- CQ6: ERT は運動機能を改善させるか
- CQ7: ERT は心筋症を改善させるか
- CQ8 : ERT は脳血管障害を改善させるか
- CQ8 : ERT は白質病変を改善させるか
- CQ8 : ERT は難聴を改善させるか
- CQ9 : ERT は難治性下痢を改善させるか
- CQ9 : ERT は構音障害を改善させるか
- CQ10: ERT 開始時期は有効性に影響するか
- CQ11: 遺伝子型は ERT の効果に影響するか
- CQ12: 食事療法は推奨できるか
- CQ13: 理学療法は推奨できるか
- CQ14: 人工呼吸は生命予後を改善させるか
- CQ15: 経過観察に骨格筋画像は有効か

ファブリー病については、平成 28 年 9 月より作成を開始し、筆者はガイドライン作成統括委員を担当し、下記の CQ を選定した。

I. ファブリー病に対する ERT は

- CQ1: 生命予後を改善させるか
- CQ2: 疼痛を改善させるか
- CQ3: 被角血管腫、発汗障害を改善させるか
- CQ4: 眼科的所見を改善させるか
- CQ5: 消化器症状を改善させるか
- CQ6: 循環器障害を改善させるか
- CQ7: 腎障害を改善させるか
- CQ8: 脳血管障害、精神障害を改善させるか
- CQ9: 耳鼻科的障害を改善させるか

II. ファブリー病に対する対症療法は

- CQ10: 疼痛を改善させるか
- CQ11: 循環器障害を改善させるか
- CQ12: 腎障害を改善させるか
- CQ13: 耳鼻科的障害を改善させるか

D. 考察

ライソゾーム病は稀少疾患であるために

、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報告、あるいは観察研究であった。CQ によっては、システマテックレビューに採用すべき論文がないものもあった。そのため、エビデンスレベルの高い推奨文を作成できたCQは限られ、他のCQではエキスパートオピニオンが主体となった。そのようなCQでは、エキスパートオピニオンをもとにガイドライン作成委員のなかで協議し、推奨文を作成した。

E. 結論

ムコ多糖症II型、ポンペ病の診療ガイドラインの草案を作成した。今後、外部評価（パブリックコメントの募集）を行い、ガイドラインを公開する予定である。ファブリー病の診療ガイドラインについては、今後システマテックレビュー、推奨文の作成を行い、ガイドライン草案を作成する予定である。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) 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. JIMD Rep. 2016; 30: 53-72

2) Kono Y, Wakabayashi T, **Kobayashi M**, Ohashi T, Eto Y, Ida H, Iguchi Y. Characteristics of cerebral microbleeds in patients with Fabry disease. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2016; 25: 1320-1325

3) 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. 2016; 20: 284-293

4) 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. POis One 2015; 10: e0128351

5) **Kobayashi M**, Ohashi T, Iizuka S, Kaneshiro E, Higuchi T, Eto Y, Ida H. Frequency of de novo mutations in Japanese patients with Fabry disease. Mol Genet Metab Rep. 2014; 1: 283-287

## 2. 学会発表

- 1) M Masahisa Kobayashi, Toshiyuki Fukao, Toya Ohashi, Hiroyuki Ida. The first neonatal case with HSD10 disease in Japan. The 4th Asian Congress for Inherited Metabolic Disease. Taipei, Taiwan
- 2) Masahisa Kobayashi, Toya Ohashi, Yoshikatsu Eto, Hiroyuki Ida. Mutation spectrum of Japanese patients with Fabry disease – Correlation between genotype and phenotype. 13th International Congress of Human Genetics. April 3-7, 2016, Kyoto, Japan
- 3) 小林正久、笹井英雄、深尾敏幸、石毛信之、大橋十也、井田博幸. C5-OH 高値が持続する超低出生体重児の一例 – タンデムマス・スクリーニング陽性例での遺伝子解析の有用性. 第 58 回日本先天代謝異常学会. 2016.10.27-29.
- 4) 尾形仁、小林正久、金城栄子、樋口孝、衛藤義勝、大橋十也、井田博幸. 日本人ファブリー病患者の遺伝子変異と臨床病型の相関についての研究. 第58回日本先天代謝異常学会. 2016.10.27-29.

## 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  
該当なし

## ニーマンピック病の臨床研究

分担研究者： 高橋 勉（秋田大学大学院医学系研究科 教授）

研究要旨 Filipin 染色はニーマンピック病 C 型細胞で遊離コレステロール蓄積を示し診断に有用である。ニーマンピック病 A 型および B 型の細胞や、薬剤添加した正常細胞でも遊離コレステロール蓄積が知られるため Filipin 染色を検討したところ「陽性」となることが示された。Filipin 染色はニーマンピック病 C 型の診断に有用であるが、A 型・B 型、C 型の相互間の鑑別は困難である。ニーマンピック病 A・B・C 型の診断では ASM 活性測定は重要である。

研究協力者 野口篤子  
秋田大学大学院医学系研究科 助教

### A．研究目的

ニーマンピック病 A/B 型は、ライソゾーム酸性スフィンゴミエリナーゼ (Acid sphingomyelinase: ASM) 異常によりライソゾームにスフィンゴミエリンが蓄積し、二次的に遊離コレステロールが蓄積する。一方、ニーマンピック病 C 型は細胞内コレステロール輸送に関与する NPC1 あるいは NPC2 の異常によりライソゾームに遊離コレステロールが蓄積する。ニーマンピック病 C 型では二次的に ASM 活性低下とスフィンゴミエリン蓄積が観察される。

両疾患は著明な肝腫大と脾腫大、骨髄中の類似したニーマンピック細胞の存在など臨床的な共通点も多く、鑑別が難しい場合も多い。

ニーマンピック病 C 型では患者培養細胞に対して Filipin 染色により蓄積遊離コレステロールを証明することが臨床診断に用いられている。ニーマンピック病 A/B 型でも二次的に遊離コレステロールが蓄積されることを考慮すると Filipin 染色のニーマンピック C 型への特異性が課題になると考えられる。

本研究では Filipin 染色のニーマンピック病 C 型への特異性を調べた。

### B．研究方法

遺伝子解析により確定診断された、ニーマンピック病 A 型、ニーマンピック病 B 型、ニーマンピック病 C 型の培養皮膚線維芽細胞を用いた。正常皮膚線維芽細胞に対して ASM 低下作用のある薬物 (A 型・B 型と類似)、デンプラミン、クロルプロマジン、遊離コレステロール蓄積作用のある薬剤、プロゲステロンを添加して Filipin 染色にて染色性を検討した。

### (倫理面への配慮)

本研究は秋田大学医学部倫理委員会の承認を得て行われた。

### C．研究結果

ニーマンピック病 C 型 ( ) およびプロゲステロン添加 ( ) の培養皮膚線維芽細胞において Filipin 染色は陽性であった。

ニーマンピック病 A 型および B 型の培養皮膚線維芽細胞 ( 、 ) と、ASM 活性低下作用のある薬剤を添加した正常皮膚線維芽細胞 ( 、 ) においても Filipin 染色は陽性であった。

### D．考察

ニーマンピック病 A 型、B 型、C 型は、著明な肝腫大と脾腫大、骨髄中の類似したニーマンピック細胞の存在など臨床的な共通点が多く、鑑別上が困難な場合もある。診断法

としてFilipin染色は有用であるが、A型、B型、C型の鑑別はできない。Filipin染色を診断に用いる場合は、診断アルゴリズムにASM活性測定を加えることは重要であると考え。

ニーマンピック病A型、B型以外にもSmith-Lemli-Opitz症候群、Tangier症候群を含めた他の遺伝性疾患でも細胞内遊離コレステロールの蓄積がみられFilipin染色を診断に用いる場合には注意が必要である。

#### E . 結論

Filipin染色はニーマンピック病C型の診断に有用であるが、A型、B型、C型の相互間の鑑別は困難である。

#### F . 研究発表

##### 1. 論文発表

Cassiman D, Packman S, Bembi B, Turkia HB, Al-Sayed M, Schiff M, Imrie J, Mabe P, Takahashi T, Mengel KE, Giugliani R, Cox GF. Cause of death in patients with chronic visceral and chronic neurovisceral acid sphingomyelinase deficiency (Niemann-Pick disease type B and B variant): Literature review and report of new cases. *Mol Genet Metab.* 2016;118:206-13.

##### 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

## ライソゾーム病における細胞外フラックスアナライザーによる Oxygen Consumption Rate (OCR)を用いたミトコンドリア呼吸鎖機能の検討

分担研究者： 高柳正樹（帝京平成大学 教授）

### 研究要旨

細胞外フラックスアナライザーを用いて 8 例のライソゾーム病症例の Oxygen Consumption Rate (OCR)を測定した。症例はゴーシェ病 3 例、テイザックス病 2 例、ムコ多糖症 型 1 例、ムコ多糖症 B 1 例、アイセル病 1 例である。そのうち 3 例の症例に OCR の低下を認めた。ライソゾーム病においては機能障害を呈するライソゾームが、同じ細胞内小器官であるミトコンドリアに大きな影響を与えている可能性が考えられる

### 研究協力者氏名

千葉県こども病院代謝科部長  
村山圭

### A．研究目的

最近、ミトコンドリア呼吸鎖異常症の分子病理の解明が進んできている。

いろいろな先天代謝異常症（Wilson 病、メチルマロン酸血症、PDHC 欠損症など）やパーキンソン病などでも呼吸鎖の低下が起こることが知られている。

ライソゾーム病における、ミトコンドリア機能の研究はその研究の端緒についたばかりである。千葉県こども病院で治療管理しているライソゾーム病症例におけるミトコンドリア呼吸鎖活性の検討を行ったので報告する。

### B．研究方法

細胞外フラックスアナライザーを用いて 8 例のライソゾーム病症例の Oxygen Consumption Rate (OCR)を測定した。症例はゴーシェ病 3 例、テイザックス病 2 例、ムコ多糖症 型 1 例、ムコ多糖症 B 1 例、アイセル病 1 例である。

（倫理面への配慮）

患者個人が特定されない方法で、研究報告など行う

### C．研究結果

Oxygen Consumption Rate (OCR)を測定した 8

例のライソゾーム病症例のうち 3 例に OCR の低下を認めた。これ結果を表 1 に示す。

### D．考察

これまでの研究で線維芽細胞においてはミトコンドリア呼吸鎖活性の低下を見た症例はなかったが、直接的な呼吸鎖活性の測定法である OCR では低下のみられた症例が存在した。今後多数の症例に対しての検討が必要かと考えられた。ゴーシェ病に限らず、ライソゾーム病においては機能障害を呈するライソゾームが、同じ細胞内小器官であるミトコンドリアに大きな影響を与えている可能性が考えられる

### E．結論

今後ゴーシェ病はもとより、ライソゾーム病全般においてミトコンドリア機能の検討を行っていくことは、ライソゾーム病の病態の解明に大きな寄与をすることと考えられる。

### F．研究発表

1. 論文発表
2. 学会発表



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

表 1 : 8 例のライソゾーム病症例の  
OxygenConsumption Rate (OCR)測定結果

ID	MRR	Enzyme activity	Disease	Gene
F611EB	84	ns (Fb)	Gaucher	R120W/R170C
F587	36	ns (Fb)	Gaucher	L444P, IVS6+1G>A/ IVS6+1G>A
F1048	134	ns (Fb)	Gaucher	L444P/c.1446-1461del., c.1466-1468del.
F589	93	ns (Fb)	MPS II	n.a.
F593	189	ns (Fb)	Tay-Sachs	n.a.
F598	200	ns (Fb)	Tay-Sachs	n.a.
F603	73	ns (Fb)	MPS IIIB	n.a.
F1126	70	ns (Fb)	I-cell	n.a.

## 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)</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

### 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、臨床応用のハードルは高い。本疾患の患者さんのためには、さらに多面的なアプローチが必要となる。本年度は、GM1-ガングリオシドーシスの遺伝子治療に関する世界的な動向を検討するとともに、患者さんのリクルートのための家族会の充実を図った。

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、GM1-ガングリオシドーシスのみならずファブリー病、ポンペ病など様々なライソゾーム病のシャペロン療法を世界に先駆けて開発している。GM1-ガングリオシドーシスに対しては、これまでにNOEVさらに6S-NBI-DGJなどのシャペロン候補薬を開発してきており、さらに日本で酵素抑制が少なく副作用が少ないと見込まれるシャペロン候補薬（HB253）の開発も進めている。しかし、臨床応用はハードルが高く、遺伝子治療など他の治療法についても調査してゆく必要があると考えられる。また、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る。

そこで、本年度は患者のリクルートならびに登録を推進するために家族会の体制を充実させた。さらに最近注目されてきているGM1-ガングリオシドーシスに対する遺伝子治療の情報を収集し検討したので報告する。

### B．研究方法

#### 1) 家族会の体制について

ライソゾーム病の家族会の中では、体制が充実している「日本ムコ多糖症患者家族の会」との連携を行った。

#### 2) 遺伝子治療の情報について

上記の患者家族の会、ならびに米国のGM1-ガングリオシドーシスの家族会であるCureGM1 (<https://curegm1foundation.org/>)、Lysogene社 (<http://www.lysogene.com/>) などから情報を得た。

#### (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の  
で、倫理面での問題はないと判断した。

### C．研究結果

#### 1) 家族会の体制について

「GM1-/GM2-ガングリオシドーシスの患者家族の会」は、患者家族同士の日常生活や福祉などに関する情報交換を目的として、2012年に設立されたが、参加できる患者家族が少なく、交流会など活発な活動はできない状況にあった。

一方、「日本ムコ多糖症患者家族の会」(ムコ多糖症の会)はムコ多糖症の患者家族の方が中心となり、1986年に設立された。本会は、患者及びその家族同士の情報交換等を通じて、疾患に関する知識を深め、会員相互の親睦を図り、また、当該疾患の原因解明、治療法の確立を目指すとともに、社会に対して当該疾患に関する認識を広め、もって患者及びその家族の福祉の向上を図ることを目的としている(「日本ムコ多糖症家族の会」ホームページより)。本会では、交流会を毎年開催しており、国際シンポジウムへの参加、さらに行政への要望書を多数提出するなど活発な活動が行われており、ムコ多糖症などに対する治療法の情報なども積極的に提供している。

この「日本ムコ多糖症患者家族の会」からの呼びかけがあり、打合せ会を行い検討した結果、GM1-ガングリオシドーシスとGM2-ガングリオシドーシスの患者会は、2016年度からはムコ多糖症の会に合流し活動することになった。これにより、交流会等で患者家族同士のつながりが深まり、さらに多くの患者家族も参加して活動できる基盤が構築された。また、本会では治療に対する情報が積極的に提供され、下記に記載するGM1-ガングリオシドーシスの遺伝子治療に関する情報の患者家族への提供も開始されている。

## 2) 遺伝子治療の情報について

ライソゾーム病を含む遺伝性疾患に対して、近年アデノ随伴ベクターによる遺伝子治療の研究が進み、臨床研究などが開始されている。日

本でもAADC欠損症に対する遺伝子治療の臨床研究が自治医科大学ではじまっている。フランスのLYSOGENE社が2015年からGM1-ガングリオシドーシスに対する遺伝子治療の非臨床研究を開始したとの情報がホームページに掲載されている(<http://www.lysogene.com/about/our-history/>)。また、CureGM1にもAAVベクターによる遺伝子治療の研究を行っているとの情報がある。現在、これらの会社などへのアプローチを検討している。

## D. 考察

GM1-ガングリオシドーシスはライソゾーム病の中でも頻度が低く、日本で数十家系程度と考えられる。現在、10例以下の患者さんの情報しか得られない状況である。今後、日本の患者さんのさらなるリクルート、患者登録体制を構築するためには、患者家族会の活動の強化も課題の1つであった。今回、ムコ多糖症の会への参加により、この体制が強化され患者さんのリクルートにつながると考えられる。さらに、治療に対する情報などが提供されなど大きな効果が期待できる。

我々はGM1-ガングリオシドーシスのシャペロンに取り組んでいるが、臨床応用のハードルが高いため、他の方法の検討も必要であり、今回遺伝子治療の情報を収集した。近年、遺伝性疾患に対してアデノ随伴ベクターによる遺伝子治療が注目され、臨床応用が開始されている。GM1-ガングリオシドーシスに対しても、LYSOGENE社で非臨床試験が開始されているとの情報がある。さらに情報を収集するとともに、これらの会社などへアプローチを行い、国際共同試験などへの参加を目指してゆく。

## E. 結論

「日本ムコ多糖症患者家族の会」へGM1-ガングリオシドーシスなどの患者家族も参加することにより、患者家族間の交流も活発になり、臨床研究のための患者登録の体制強

化にもつながった。さらに、シャペロン療法だけではなく、遺伝子治療の開発がはじめているとの情報も得られた。

#### F . 研究発表

##### 1. 論文発表

1. 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 mucopolidosis II alpha/beta. *Am J Med Genet A*. 2016;170A(5):1278-82.
2. 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*. 2016;121:926-38.
3. 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*. 2016 ;121:880-91.
4. Navo CD, Corzana F, Sánchez-Fernández EM, Busto JH,

Avenoz 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.

5. 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.

##### 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

## 乾燥濾紙血を用いたムコ多糖症関連疾患のスクリーニング法の検証

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

ムコ多糖症関連疾患の乾燥濾紙血を用い、タンデムマスによる分析を行い、スクリーニングの可能性について検証した。MPS-I (n=16), MPS II (n=21), MPS III (n=40), MPS IV (n=32), MPS VI (n=10), MPS VII (n=1), ML (n=4)について分析を行い、DS, HS-OS, HS-NS, disulfated KS/total KSなどを組み合わせることで各病型をスクリーニングできる事を明らかにした。

### 研究協力者氏名

戸松俊治（デュボン小児病院）  
折居建治（岐阜大学小児病態学）  
深尾俊幸（岐阜大学小児病態学）  
山口清次（島根大学小児科学）

#### A．研究目的

ムコ多糖症の治療効果を高めるためには早期発見が重要であり、スクリーニング技術の確立は喫緊の課題である。

#### B．研究方法

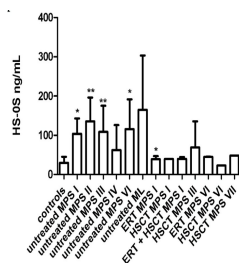
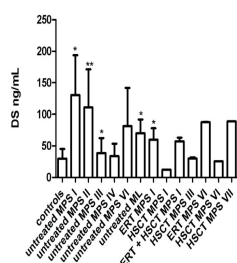
ムコ多糖症関連疾患の患者（MPS-I 16例、MPSII 21例、MPSIII 40例、MPSIV 32例、MPSVI 10例、MPSVII 1例、ML 4例）から同意を得て濾紙血提供を受けタンデムマスで分析した。

（倫理面への配慮）

岐阜大学大学院医学系研究科医学研究等倫理審査委員会の審議を経て承認を受けた。

#### C．研究結果

DS, HS-OS, HS-NS, disulfated KS/total KSなどを組み合わせることで各病型をスクリーニングできる事を明らかにした。



#### D．考察

ムコ多糖症に対しては造血幹細胞移植、酵素補充療法の効果が示されているが、発病後の経過が長いほど、その効果には限界があることも示されており、早期発見が重要と考えられている。今回の分析は患者サンプルではあるが、乾燥濾紙血分析の有用性を示したものであり、マススクリーニングの構築に資するものである。

#### E．結論

乾燥濾紙血によるムコ多糖症のスクリーニングは可能である。

#### F．研究発表

##### 1. 論文発表

Kubaski F, Suzuki Y, Orii K, et al. Glycosaminoglycan levels in dried blood spots of patients with mucopolysaccharidoses and mucopolipidoses. Mol Genet Metab 2016 : S1096-7192(16)30404-8.

#### 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

## 若齢ファブリー病モデルマウスの臓器に蓄積するグロボトリアオシルセラミドのアイソフォームに対する酵素補充治療による分解効果の違い

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** ファブリー病では、早期からの酵素補充療法が有効である。しかし、この酵素補充療法は、各々の臓器によって効果が異なり、特に腎臓に蓄積したグロボトリアオシルセラミド (Gb3) に対する分解効果が低いことが知られている。そこで、ファブリー病モデルマウスに酵素補充を行い、腎臓、心臓および肝臓の Gb3 アイソフォームの分解効果に対する違いを調べた。その結果、特に腎臓に蓄積した Gb3 (C20:0) や Gb3 (C24OH) などの Gb3 アイソフォームが治療に対して抵抗性を示した。ファブリー病では、これらの Gb3 アイソフォームが徐々に蓄積して、腎臓における治療効果が減弱すると考えられた。

### 研究協力者氏名

所属機関名及び所属機関における職名

兎川忠靖 (明治薬科大学生体機能分析学 教授)

月村孝宏 (明治薬科大学生体機能分析学 助教)

児玉 敬 (明治薬科大学生体機能分析学 院生)

川島育夫 (東京都医学総合研究所 研究員)

した雄の  $gla^{-/0}$  マウスおよび野生型雄マウス ( $GLA^{+/0}$ ) を用いた。各群は4匹のマウスを含む。各マウスの臓器から、クロロホルム/メタノール法で脂質画分を抽出し、その中の Gb3 アイソフォームを液体クロマトグラフィータンデム型質量分析 (LC-MS/MS) 法で測定した。

(倫理面への配慮)

本研究は、明治薬科大学動物実験委員会の承認を得て、その規約を遵守して行われた。

### A．研究目的

ファブリー病は、 $\alpha$ -ガラクトシダーゼ A (GLA) 活性低下に基づき、体内に一群のグロボトリアオシルセラミド (Gb3) アイソフォームが蓄積する遺伝病である。本症に対しては、組換え GLA を用いた早期からの酵素補充療法 (ERT) が有効であるが、その有効性は各臓器により異なることが知られている。その原因を調べるため、若齢ファブリー病モデルマウスに ERT を行い、腎臓、心臓および肝臓に蓄積する各 Gb3 アイソフォームに対する分解効果の違いについて解析した。

### B．研究方法

生後8週齢の雄のファブリー病モデルマウス ( $gla^{-/0}$ ) に対して、アガルシダーゼベータ (商品名：ファブラザイム) 1mg/kg 体重を週2回の割合で、合計2回投与し、最終投与7日後 (10週齢時) に、腎臓、心臓や肝臓などの臓器を摘出した。比較のため、酵素の代わりにリン酸緩衝生理食塩水を投与

### C．研究結果

各 Gb3 アイソフォームの量を合計した Gb3 の総量については、 $gla^{-/0}$  のすべての臓器で  $GLA^{+/0}$  よりも多く、特に腎臓で多かった。また、 $gla^{-/0}$  に対して行われた ERT において分解を免れた Gb3 の量は、腎臓、心臓、肝臓の順に多かった。各 Gb3 アイソフォームについて検討すると、 $gla^{-/0}$  では、Gb3 (C16:0)、Gb3 (C22:0)、Gb3 (C24:0) や Gb3 (C24:1) などのアイソフォームが多量に臓器に蓄積していた。これらのうち、特に、腎臓に蓄積していた Gb3 (C20:0) や Gb3 (C24OH) の ERT による分解率が低いことが明らかになった。

### D．考察

ERT は、早期に施行した場合、ファブリー病に対して有効であるが、腎臓に蓄積した Gb3 の分解効率は、他の臓器のそれに比べて低く、治療に抵抗することが知られている

。その原因として、1)腎臓を構成する細胞群の構築が特殊である。2)血液から腎臓への組換えGLAの移行率が低い、などの可能性が考えられる。今回、我々は、各臓器に蓄積するGb3アイソフォーム別に、ERT による分解効率を調べた所、腎臓に蓄積したGb3(C20:0)やGb3(C24:0)などのGb3アイソフォームが治療抵抗性を示した。ファブリー病では、腎臓にこれらのGb3アイソフォームが徐々に蓄積していき、腎臓における治療効果が減弱する可能性があると考えられた。

## E . 結論

gla<sup>-0</sup>マウスの各臓器には、様々なGb3アイソフォームが大量に蓄積するが、その中で、Gb3(C20:0)やGb3 (C24OH)は、組換えGLAによる分解効率が低く、これらのアイソフォームの存在が腎臓での治療抵抗性に関係していることが考えられた。

## F . 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Kitakaze K, Mizutani Y, Sugiyama E, Tasaki C, Tsuji D, Maita N, Hirokawa T, Asanuma D, Kamiya M, Sato K, Setou M, Urano Y, Togawa T, Otaka A, Sakuraba H, Itoh K. Protease-resistant modified human  $\beta$ -hexosaminidase B ameliorates symptoms in GM2 gangliosidosis model. *J Clin Invest*, (2016) 126: 1691-1703.
- 2) Kitakaze K, Tasaki C, Tajima Y, Hirokawa T, Tsuji D, Sakuraba H, Itoh K. Combined replacement effects of human modified  $\beta$ -hexosaminidase B and GM2 activator protein on GM2 gangliosidosis fibroblasts. *Biochem Biophys Reports*, (2016) 7: 157-163.
- 3) Kosuga M, Mashima R, Hirakiyama A, Fuji N, Kumagai T, Seo JH, Nikaido M, Saito S, Ohno K, Sakuraba H, Okuyama T. Molecular diagnosis of

65 families with mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome) characterized by 16 novel mutations in the IDS gene: Genetic, pathological, and structural studies on iduronate-2-sulfatase. *Mol Genet Metab*, (2016)118: 190-197.

- 4) Saito S, Ohno K, Okuyama T, Sakuraba H. Structural basis of mucopolysaccharidosis type II and construction of a database of mutant iduronate 2-sulfatases. *PLOS ONE*, (2016)11: e0163964.
  - 5) Kodama T, Tsukimura T, Kawashima I, Sato A, Sakuraba H, Togawa T. Differences in cleavage of globotriaosylceramide and its derivatives accumulated in organs of young Fabry mice following enzyme replacement therapy. *Mol Genet Metab*, (2016) S1096-7192(16): 30154-30158.
  - 6) Kubo T, Ochi Y, Baba Y, Hirota T, Tanioka K, Yamasaki N, Yoshimitsu M, Higuchi K, Takenaka T, Nakajima K, Togawa T, Tsukimura T, Sano S, Tei C, Sakuraba H, Kitaoka H. Prevalence and clinical features of Fabry disease in Japanese male patients with diagnosis of hypertrophic cardiomyopathy. *J Cardiol*, (2017)69: 302-307.
  - 7) Ogawa Y, Kaizu K, Yanagi Y, Takada S, Sakuraba H, Oishi K. FcR $\gamma$ -dependent immune activation initiates astrogliosis during the asymptomatic phase of Sandhoff disease model mice. *Scientific Reports*, (2017) in press.
- ### 2. 学会発表
- 国際学会
- 1) Sakuraba H. Fabry Disease: Focus on Protein Structure and Antibody. Chinese Medical Association-Taipei Annual



- Conference, Taipei, Taiwan. Jun. 2016
- 2) Sakuraba H, Togawa T, Tsukimura T, Saito S, Ohno K. Comparative study on  $\alpha$ -galactosidase A (GLA) genetic variants with unknown clinical significance. 12th Annual WORLD Symposium™ 2016. San Diego, USA. Feb. 2016
  - 3) Togawa T, Kodama T, Tsukimura T, Kawashima I, Tanaka T, Shiga T, Sato A, Sakuraba H. Measurement of glycosphingolipids by means of tandem mass spectrometry and evaluation of them as a biomarker of Fabry disease. 12th Annual WORLD Symposium™ 2016. San Diego, USA. Feb. 2016.
  - 4) Tsukimura T, Shibasaki F, Shigenaga M, Togawa T, Sakuraba H.: Anti- $\alpha$ -galactosidase A antibodies and serum-mediated inhibition in Fabry disease. 12th Annual WORLD Symposium™ 2016. San Diego, USA. Feb. 2016.
- 国内学会招待講演
- 5) 櫻庭 均: ファブリー病の最近の知見. ファブリー病セミナー. 東京, 2016. 6
  - 6) 櫻庭 均: ファブリー病: 診断と治療の最新情報. 第 77 回北海道セミナー. 札幌, 2016. 7
  - 7) 櫻庭 均: ファブリー病の早期診断・治療の重要性 検査・診断・治療に関する最新の知見について. ファブリー病セミナー in 能代. 能代, 2016. 7
  - 8) 櫻庭 均: ファブリー病診断技術の最前線. 北摂ファブリー病カンファレンス. 吹田, 2016. 7
  - 9) 櫻庭 均: ファブリー病かな? と思ったら 診断の手引き. 豊明ファブリー病セミナー. 豊明, 2016. 9.
  - 10) 櫻庭 均: ファブリー病マネージメント 診断から治療に関する最近の知見. TOHO Fabry Network. 東京, 2016. 9
  - 11) 櫻庭 均: ファブリー病を見逃さない! 臨床症状と鑑別診断. 9月度 富岡市甘楽郡医師会学術講演会. 富岡, 2016. 9
  - 12) 櫻庭 均: 血漿 Lyso-Gb3 の測定は、ファブリー病の診断や酵素補充療法の評価に有用である. 第 21 回日本ライソゾーム病研究会. 東京, 2016. 9-10
  - 13) 櫻庭 均: 日常診療に潜在するファブリー病 病態・診断・治療に関する最新の知見. 川越ファブリー病講演会. 川越, 2016. 10
  - 14) 櫻庭 均: ライソゾーム病の分子病理学および構造生物学的研究. 第 58 回 日本先天代謝異常学会総会, 学会賞講演. 東京, 2016. 10
- 国内学会一般講演
- 15) 鶴巻舞子, 児玉 敬, 天海雄二郎, 小野夏実, 鈴木 和, 田中未来, 月村考宏, 片山昌勅, 志賀智子, 田中利絵, 櫻庭 均, 兎川忠靖: ファブリー病の診断における尿中グロボトリアオシルセラミドの測定と  $\alpha$ -ガラクトシダーゼの E66Q アミノ酸置換. 日本薬学会第 136 年会. 横浜, 2016. 3
  - 16) 櫻庭 均, 兎川忠靖, 月村考宏, 若村友太郎: ファブリー病バイオマーカーとしての血漿 Lyso-Gb3: 基準値設定と患者試料の測定. 第 59 回日本腎臓学会学術総会. 横浜, 2016. 6
  - 17) 月村考宏, 佐藤温子, 澤村恵理嘉, 池田紗都, 大庭 優, 兎川忠靖, 櫻庭 均: ファブリー病新規治療薬候補 変型 NAGA の治療効果を増強させる化合物の探索. 第 89 回 日本生化学大会. 仙台, 2016. 9
  - 18) 櫻庭 均, 兎川忠靖, 月村考宏, 若村友太郎, 加藤 浩: 血漿 Lyso-Gb3 の測定は、ファブリー病の診断や酵素補充療法の評価に有用である. 第 21 回日本ライソゾーム病研究会. 東

京, 2016. 9

- 19) 真嶋隆一, 小須賀基通, 櫻庭 均, 奥山虎之: ムコ多糖症 II 型の原因遺伝子である IDS 遺伝子の日本人家系における解析例: 16 の新規変異を含む 65 例の解析結果. 第 21 回日本ライソゾーム病研究会. 東京, 2016. 9
- 20) 月村考宏, 佐藤温子, 澤村恵理嘉, 池田紗都, 大庭 優, 兎川忠靖, 櫻庭 均: 改变型 -N-アセチルガラクトサミニダーゼを安定化する化合物の探索. 第 58 回日本先天代謝異常学会/第 14 回アジア先天代謝異常症シンポジウム. 東京, 2016. 10
- 21) 重永雅志, 月村考宏, 佐藤温子, 兎川忠靖, 櫻庭 均: 遅発型ファブリー病原因遺伝子変異と機能的多型の違い. 第 58 回日本先天代謝異常学会/第 14 回アジア先天代謝異常症シンポジウム. 東京, 2016. 10

( 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

## ファブリー病の診療ガイドライン作成のための予備調査

### - 疼痛および QOL -

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、ライソゾーム病の一病型であり、細胞内のリソソーム加水分解酵素である galactosidase 活性の低下により、細胞内リソソームに globotriaosylceramide (GL-3:別名 Gb-3、CTH)などの糖脂質の蓄積を来す先天性代謝異常症である。心筋肥大、心血管障害、腎障害に加え、疼痛、被角血管腫、角膜混濁などの多彩な症状が報告されている。ファブリー病に対する酵素補充療法の治療薬は、現在、agalsidase alfa と agalsidase beta の2つの製剤が認められ、共に欧州で10年前より市販されている。本研究では、ファブリー病の診療ガイドラインの作成にあたり疼痛および QOL(Quality of Life; 生活の質)の事前臨床調査を行い、これらの解析結果をもとに、今後、ファブリー病の診療ガイドラインの作成を行ってゆく。

#### A. 研究目的

ファブリー病は、ライソゾーム病の一病型であり、細胞内のリソソーム加水分解酵素である galactosidase 活性の低下により、細胞内リソソームに globotriaosylceramide (GL-3:別名 Gb-3、CTH)などの糖脂質の蓄積を来す先天性代謝異常症である。心筋肥大、心血管障害、腎障害に加え、疼痛、被角血管腫、角膜混濁などの多彩な症状が報告されている。遺伝形式は X 連鎖劣性遺伝形式であり、ヘテロ接合体(heterozygote)の女性(ヘテロ型)では無症状な症例から、心不全に至るほどの重篤な症例まで、その臨床経過は多彩となるのが近年になり報告され始めている。ファブリー病に対する酵素補充療法の治療薬は、現在、agalsidase alfa と agalsidase beta の2つの製剤が認められ、共に欧州で10年前より市販され

ている。本研究では、ファブリー病の診療ガイドラインを作成するための疼痛および QOL(Quality of Life; 生活の質)に関連した臨床学的予備調査を行う。

#### B. 研究方法

##### 1. 対象

##### 2.1 対象

当院を受診した未治療のファブリー病患者で、agalsidase alfa を承認された用法用量(1回に体重1kgあたり0.2mgを隔週、点滴静注する)にてERTを行った34症例(男性患者14例:平均年齢27.3歳、女性患者20例:平均年齢43.8歳)を対象とした(Table1)。観察期間(治療期間)は、平均51.7ヶ月(11ヶ月から75ヶ月)であった。なお、

E66Q アミノ酸置換症例は本研究から除外した。

## 2.2 方法

ERT 開始前をベースライン(BL)として、簡易疼痛調査用紙(Brief Pain Inventory (Short Form): BPI)を用いた疼痛の評価<sup>6)</sup>、および EQ-5D を用いた QOL の評価を行い ERT の有効性を検討した。

### (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」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。解析にあたり個人が特定できるような情報は使用していない。また、治療ガイドライン作成のための事前の調査研究であり、倫理的問題はないと考える。

## C. 研究結果

### 1. 疼痛

神経系に及ぼす影響を「痛くない」を 0 ユニット、「これ以上の痛みは考えられない」を 10 ユニットとする BPI スコアにて評価した。BL で最大の痛みが 3.0 ユニット以上の 15 例(男性 6 例、女性 9 例)では、痛みの平均は 4.9 ユニット(BL)から 2.1 ユニット(60 ヶ月)に改善し、BL で 3.0 ユニット未満の他の 19 例では、安定し維持していた。BL で平均の痛みが 1.0 ユニット以上の 16 例(男性 8 例、女性 8 例)では、痛みの平均は 2.8 ユニット(BL)から 1.6 ユニット(60 ヶ月)に改善し、BL で 1.0 ユニット未満の 18 例は安定し維持していた。

### 2. QOL

QOL に及ぼす影響を、「完全な健康」を 1、

「死亡」を 0 とする一次元の効用値に換算する EQ-5D スコアにて評価した。効用値は、0.865(BL)から 0.7982(60 ヶ月)と安定し維持していた。また、「想像できる最も良い健康状態」を 100、「最も悪い健康状態」を 0 とする EQ-VAS スコアは、74.21(BL)から 79.78(60 ヶ月)と同様に安定し維持していた。

## D. 考察

今回、未治療のファブリー病 34 症例に対して agalsidase alfa を用いた ERT を行った。ファブリー病に対する ERT は、欧州で 2001 年に承認され、わが国においても、2004 年に承認された。心臓における ERT の有効性は、心筋に蓄積した Gb-3 の減少、左室心筋重量の減少、刺激伝導系の改善などに加え、心筋に線維化が生じる前の早期から治療を開始することの重要性が報告されている。また、腎臓における有効性は、腎組織内の Gb-3 の減少、腎機能低下の抑制などに加え、腎機能低下が明らかになる前の早期から開始することの重要性も報告されている。疼痛および QOL に対しては、ERT により疼痛の改善が得られ、QOL は安定し維持していた。

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、ファブリー病に対する診療ガイドラインの作成が重要であると考えられる。

## E. 結語

今回、ファブリー病の診療ガイドラインの作成のための前段階として、疼痛および QOL に関する基礎的な調査研究を行った。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。今後、これらの解析をもとにファブリー病の診療ガイドラインの作成を予定している。

## F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

坪井一哉. 日本における酵素補充療法 ゴーシェ病. 小児科 2016; 57(3): 227-34.

### 2. 学会発表

坪井一哉, 山本浩志, 後藤裕美, 曾村富士, 栗本幸英. ファブリー病における酵素補充療法の有効性. 第 70 回日交通医学会総会; 2016 June 11st-12nd; 名古屋.

坪井一哉, 山本浩志, 後藤裕美, 羽賀智明. ファブリー病 53 例の頭部画像所見の検討. 第 21 回日本ライソゾーム病研究会; 2016 September 30th - October 1st; 東京.

坪井一哉, 山本浩志. ファブリー病 53 例における脳血管障害と臨床症状との関連性. 第 58 回日本先天代謝異常学会総会; 2016 October 27th-29th; 東京

坪井一哉. 血液内科におけるゴーシェ病の診断と治療. 第 4 回 Network Hematology Cancer; 2016 November 18th; 京都.

坪井一哉. ファブリー病に対する ERT の治療経過. 第 10 回ファブリー病シンポジウム; 2016 March 12th; 東京.

坪井一哉. ゴーシェ病とファブリー病 ~基礎知識と発見のコツ~. 第 10 回千葉県酵素補充療法研究会; 2016 September 23rd; 千葉.

坪井一哉. Imiglucerase から veraglucerase alfa に切り替えたゴーシェ病 型の 1 例. Case Conference 2016; 2016 December 3rd; 東京.

坪井一哉. 血液疾患に潜在するゴーシェ病. 第 78 回日本血液学会学術集会; 2016 October 14th; 横浜.

坪井一哉. ファブリー病の早期治療の重要性. Genetics Course for Non-Geneticists in Japan; 2016 March 25th; 東京.

坪井一哉. ファブリー病に対する酵素補充療法の有効性. 第 105 回東海臨床遺伝・代謝懇話会; 2016 June 28th; 名古屋.

坪井一哉. ファブリー病の診断から治療まで. 第 121 回日本循環器学会・近畿地方会; 2016 July 16th; 京都.

坪井一哉. ゴーシェ病の基礎知識と発見のコツ. 第 387 回日本血液同好会; 2016 July 13rd; 東京.

後藤裕美, 坪井一哉, 山本浩志, 羽賀智明. ファブリー病 45 例の高感度トロポニン I と心症状の検討. 第 21 回日本ライソゾーム病研究会; 2016 September 30th - October 1st; 東

京.

羽賀智明, 坪井一哉, 山本浩志, 後藤裕美.  
ファブリー病における 201TLCI と 123I-BMIPP  
を用いた安静時心筋 SPECT の特徴. 第 21  
回日本ライソゾーム病研究会; 2016 September  
30th - October 1st; 東京.

Tsuboi K, Yamamoto H, Goto H. Clinical  
observation of 53 treatment naïve Fabry  
patients. SSIEM 2016 Annual Symposium  
2016 September 6th-9th Rome, Italy.

Tsuboi K. Clinical observation of 13 patients  
with Fabry disease switched from agalsidase  
beta to agalsidase alfa. Asian Fabry  
Masterclass; 2016 September 24th-25th; Seoul,  
Korea.

Tsuboi K. Clinical observation of 13 patients  
with Fabry disease switched from agalsidase  
beta to agalsidase alfa. Fabry symposium in  
Korea; 2016 April 16th; Seoul, Korea.

#### **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（平成 28 年度）

遺伝性脱髄疾患 - クラッペ病 - に対する新規治療法の開発研究

分担研究者： 松田純子（川崎医科大学 病態代謝学 教授）

研究要旨

クラッペ病は、ライソゾーム酵素であるガラクトシルセラミド(GalCer)-β-ガラクトシダーゼ(GALC)の遺伝的欠損により、ミエリン形成細胞にGalCer及びガラクトシルスフィンゴシン(GalSph)が蓄積し、中枢及び末梢神経系に脱髄をきたす疾患である。最近、経口糖尿病治療薬のメトホルミンとその誘導体であるAICARが、UDP-Glc、UDP-Galの低下作用を介して、グルコシルセラミド(GlcCer)、GalCerを含むスフィンゴ糖脂質全般の合成を抑制することが報告された。そこで、クラッペ病モデルマウスであるGALC欠損マウスに、メトホルミン或いはAICARを腹腔内注射し、その治療効果を検討した。神経組織病理学的解析の結果、AICAR投与GALC欠損マウスでは、中枢神経系の脱髄病変が改善している個体が観察された。しかし、脳組織中のGalSphの有意な低下は認められなかった。今後は、重症型および軽症型クラッペ病モデルマウス（*Twitcher*, *Sap-A KO*）から中枢および末梢のミエリン形成細胞（オリゴデンドログリアおよびシュワン細胞）を初代培養し、メトホルミンおよびAICAR によるGalSph蓄積の抑制効果を解析する予定である。

A．研究目的

クラッペ病は、ライソゾーム酵素であるガラクトシルセラミド(GalCer)-β-ガラクトシダーゼ(GALC)の遺伝的欠損により、ミエリン形成細胞にGalCer及びガラクトシルスフィンゴシン(GalSph)が蓄積し、中枢及び末梢神経系に脱髄をきたす希少難病である。最近、培養細胞を用いた実験系で、細胞のエネルギーセンサーであるAMPKの活性化剤(メトホルミン、AICAR)が、UDP-Glc、UDP-Galをはじめとする糖ヌクレオチドを減少させ、GlcCerやGalCerを含むスフィンゴ糖脂質全般の合成を抑制することが報告された。我々は、本研究において、メトホルミンおよびAICARが、クラッペ病で蓄積するGalCer、GalSphの合成を抑制する可能性があると考え、クラッペ病に対する新たな基質抑制療法製剤としての有効性を検証した。

B．研究方法

重症型クラッペ病モデルマウスであるGALC欠損マウス(*Twitcher* マウス)および同胞の野生型マウスを、メトホルミン、AICARの投与群と非投与群に分け、日齢8から35までメトホルミン(250 mg/kg/day)或いはAICAR(600 mg/kg/day)

を連日腹腔内注射し、体重測定、ビデオ・トラッキングシステムによる行動解析、神経組織病理学的解析、薄層クロマトグラフィーおよび高速液体クロマトグラフィーによるマウスの脳組織中のGalCerおよびGalSphの定量解析により比較検討した。

（倫理面への配慮）

本研究における動物実験については、川崎医科大学動物実験委員会の承認を受けており、動物実験等規則およびその倫理指針に従って研究を遂行した。

C．研究結果

野生型、GALC欠損マウス共に、メトホルミン、AICARの投与群において、体重増加不良を認めた。行動解析では、メトホルミン、AICAR共に投与群のGALC欠損マウスにおいて運動量の有意な低下を認めた。GALC欠損マウスの神経組織病理学的解析の結果、AICAR投与群では中枢神経系の脱髄病変の改善が観察された。GALC欠損マウスの脳組織中のGalCerおよびGalSphの定量解析では、GalCerがAICAR、メトホルミン投与群で減少傾向にあったが、GalSph

には有意差な低下は認められなかった。

#### D．考察

メトホルミンは経口糖尿病治療薬として広く安全に使用されており、クラッペ病を含むスフィンゴリピドーシス全般に対する新たな基質抑制療法製剤として魅力的である。現時点までの研究成果では、クラッペ病に対する治療効果を明らかにすることはできなかったが、AICAR 投与群では中枢神経系の脱髄病変の改善が観察されており、治療開始時期や投与量の再検討に加え、培養細胞を用いた実験系で検証する価値は十分にあると考える。

#### E．結論

重症型クラッペ病モデルマウスであるGALC欠損マウス(*Twitcher*マウス)を用いた今回の検討では、明らかな治療効果を見出すことはできなかった。

今後は、重症型および軽症型クラッペ病モデルマウス (*Twitcher*, Sap-A KO) から中枢および末梢のミエリン形成細胞 (オリゴデンドログリアおよびシュワン細胞) を初代培養し、メトホルミンおよびAICAR によるGalSph蓄積の抑制効果を解析する予定である。

#### F．研究発表

##### 1. 論文発表

1) Ono S, **Matsuda J**, Saito A, Yamamoto Y, Fujimoto W, Shimizu H, Dateki S, and Ouchi K. A case of sitosterolemia due to compound heterozygous mutations in ABCG5: clinical features and treatment outcomes obtained with colestimide and ezetimibe. *Clin Pediatr Endocrinol*, 2017, 26 (1), 17-23.

3.

2) Yamamoto T, **Matsuda J**, Dateki S, Ouchi K, Fujimoto W. Numerous intertriginous xanthomas in infant: A diagnostic clue for sitosterolemia.

*J Dermatol*. 2016, 43 (11):1340-1344.

##### 2. 学会発表

1) **松田純子**：スフィンゴ糖脂質の機能と疾患. 第1回 稀少疾患セミナー (特別講演) 2016年3月5日 立命館大学 BKCキ

ャンパス.

- 2) **松田純子**：スフィンゴ脂質代謝異常の基礎と臨床～Rare disease から Common disease へ～ 第51回 順天堂大学 神経学セミナー (招待講演) 2016年7月8日 東京.
- 3) 小野佐保子、**松田純子**、河野美奈、赤池洋人、荻田聡子、升野光雄、尾内一信：Septo-Optic Dysplasia の2症例. 第50回日本小児内分泌学会学術集会 2016年10月16-17日 東京.
- 4) 森本優一、河野美奈、寺西英人、赤池洋人、宮田一平、**松田純子**、升野光雄、寺田喜平、尾内一信：症候性低血糖のコントロールに難渋した3番染色体長腕部分トリソミー、9番染色体短腕部分モノソミーの一例. 第68回 中国・四国小児科学会 2016年10月29-30日 高松.
- 5) **松田純子**：スフィンゴ糖脂質の機能と疾患～Rare disease から Common disease へ～ 第89回 日本小児科学会 岡山地方会 (教育講演) 2016年12月4日 岡山.

#### 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  
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診療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）診療ガイドライン作成に取り組んだ。造血幹細胞移植に関して、「発症前の移植をどのように判断したらよいか？」ならびに「成人大脳型の移植をどのように判断したらよいか？」のクリニカルクエスチョン（CQ）を設定し、関連する文献と資料に基づき推奨文（案）を作成した。最近のトピックスに関して、「病態解明研究の最先端」を執筆した。

ガイドラインの記載項目は以下の構成とする

研究協力者氏名

所属機関名及び所属機関における職名

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

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。副腎白質ジストロフィー（ALD）に関して、エビデンスに基づいた全国共通の診断基準ならびに難治性疾患の医療水準の向上に貢献することを目的として、診療ガイドラインを作成した。

B．研究方法

ALD 診断ガイドライン作成委員会の中で、執筆・編集委員を担当した。昨年作成したクリニカルクエスチョン（CQ）「ALD にロレンツォオイルのオイルは推奨されるか？」に対する推奨文を作成した手順を参考にして、造血幹細胞移植に関する CQ とその推奨文の作成を行った。またガイドライン全体の構成を決めた。

（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

こととした。

- I. 疾患概要  
定義、疫学、病因・病態、症状、予後
- II. 診断基準  
主要症状および臨床所見  
参考となる検査所見  
確定診断
- III. 治療
- IV. 治療に関する CQ  
ロレンツォオイル  
造血幹細胞移植
- V. 早期診断・発症前診断の推奨
- VI. 予後・療育
- VII. 最近のトピックス

作成にあたっては、I. 疾患の概要、II. 診断基準は一昨年作成した「ライソゾーム病・ペルオキシソーム病 診断の手引き」を参考にし、改訂した。IV. 治療に関する CQ においては、「発症前の移植をどのように判断したらよいか？」、「成人大脳型の移植をどのように判断したらよいか？」という2つの CQ を設定し、推奨文の作成を行った。

この作業において、ALD と移植というキーワードで検索した国内外施行例 194 編の論文の中から、症例の移植前評価の記載のある論文を 56 編抽出した。アウトカムとしては、1. 生命予後、2. 神経予後(総合的)、3. Loes score (MRI)、4. IQ、5. Neurological deficit、6. ALD-DRS を設定した。外国施行例 56 編の論文のうち、多症例の比較解

析がある3つの論文(各126例、60例、64例)を選び、集計表を作成し、レビューした。その結果を参考に、6名の担当委員が全体をレビューした。その後、編集委員で移植前評価と予後の関係をまとめた。国内施行例については、厚生労働省難治性疾患等克服研究事業「先天代謝異常症に対する移植療法の確立とガイドラインの作成に関する研究班」(加藤班)での症例40例について検討した。

以下示すCQと推奨文を作成した。

CQ1: 小児・思春期大脳型の移植をどのように判断したらよいか?

小児・思春期大脳型では発症後、できるだけ早期の移植が推奨される。そのためには発症後の迅速な診断と家系解析による発症前診断も重要である。(推奨の強さ1, エビデンスレベルB)

CQ2: 発症前の移植をどのように判断したらよいか?

大脳型発症前症例では、定期的な神経学的所見、脳MRI画像等により大脳型発症を確認次第、速やかに移植を実施することが推奨される。(推奨の強さ1, エビデンスレベルB)

CQ3: 成人大脳型の移植をどのように判断したらよいか?

成人大脳型においても発症早期の移植は推奨される。(推奨の強さ2, エビデンスレベルC)

アウトカムから得られたコメントについては、ガイドラインに記載した。

VII. 最近のトピックスに関しては、病態研究の最前線というタイトルで、極長鎖脂肪酸蓄積とミトコンドリアの機能障害、コレステロール代謝とのクロストーク、血液脳関門の障害について取り上げた。

#### D. 考察

希少疾患であるALD診療ガイドライン作成にあたっては、エビデンスが少ない中でMindsの手法に従い科学的根拠を示すことに難しさがあった。また、医療における実際の治療の視点を考慮し、科学的根拠のみでは判断が困難な状況も考慮して作成した。

#### E. 結論

ALD診療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した。

#### 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

3. その他  
該当なし

## 副腎白質ジストロフィーのガイドライン作成

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：

副腎白質ジストロフィー（ALD）のマイズに基づくガイドライン作成に分担研究者として参加した。主に造血幹細胞移植、ロレンゾオイルの治療に対する評価を中心に討議し、clinical question（CQ）設定後主要論文を集めてエビデンス評価し、推奨文作成のうえでガイドラインを作成し出版準備した。

### 所属機関名及び所属機関における職名

東京慈恵会医科大学

総合医科学研究センター准教授

#### A．研究目的

副腎白質ジストロフィー（ALD）の最新の報告に基づくエビデンス性の高い、実用的なガイドラインを作る。

#### B．研究方法

本年度移植に関する CQ として以下を設定

- 1、小児・思春期大脳型の移植
- 2、発症前の移植
- 3、成人大脳型の移植

（倫理面への配慮）

個々の個人情報は秘密厳守とする。

CQ 1 に関しては下記の移植前の条件に該当する患者さんの生命予後と Loes スコア、神経学的予後（IQ と Neurological deficit）を収集した国外例と国内例でどうなっているかをエビデンスとして記載し、推奨文に繋げて主治医やご家族に伝える。

・移植前に LS10 点未満、PIQ80 以上の患者とそれ以外の患者の予後を、国外文献例と加藤班に分けて記載

・LS10 点以上は 10、11、12、13、14、15 点以上に患者の予後を、国外文献例と加藤班に分けて記載

CQ 2 は以下を国内エビデンスとする

発症前移植例 13 例 死亡 0 例

記載されている症例での施行後観察期間内で  
LS: 0~7.5 点,ALD-DRS:0 (6 例), 2 (1 例)

#### C．研究結果

##### CQ1 のエビデンス

国外施行例、加藤班それぞれで、移植前評価で下記の条件ごとに生命予後と Loes スコア、神経学的予後（IQ と Neurological deficit）がどうなっているのかを判る範囲で抽出

##### CQ2 のエビデンス

国外施行例の論文集計より抽出：大脳型発症前に施行の症例報告はなし

加藤班 発症前施行例 13 例

##### CQ3 のエビデンス

国外施行例の論文集計より抽出：成人型施行の症例は 1 例

加藤班 記載例では診断時 18 歳、施行時 20 歳（思春期大脳型の記載）が最年長

#### D．考察

上記より推奨文を作成

#### E．結論

上記推奨文を含め診療ガイドラインを作成し出版準備する。

#### F．研究発表

1. 論文発表 主任研究者・下澤伸行教授の項参照
2. 学会発表 主任研究者・下澤伸行教授の項参照

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

小児副腎白質ジストロフィー症に対する造血幹細胞移植の長期予後  
治療前神経学的所見および MRI 異常と認知機能予後

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：造血幹細胞移植後5年以上経過し、認知機能の評価が可能であった小児副腎白質ジストロフィー症15症例につき治療前の神経症状の有無、MRI所見の有無と神経心理学的・神経生理学的評価を検討した。今回の検討では神経学的に無症状とされていた症例も、治療前すでに神経心理学的異常、神経生理学的異常が高率に見られ、今回の症例で治療前の認知機能正常といえたのは1名のみであった。発症前に粗大な神経学的所見をとらえられていなかった症例では異常は残存または改善した、すなわち基本的な認知機能は維持または改善することが明らかとなった。これらの症例では運動機能その他にも明らかな進行が起こった症例はなかった。また造血幹細胞移植を実施する時点でのMRI所見は必ずしも確実に評価できないが、MRI異常を否定できた3症例は、神経心理学的所見は認められたものの日常生活の困難は一切なく、治療後も認知機能の低下は見られず通常の学校生活、職業生活を送っており、早期診断、早期治療の有用性が改めて確認された。

研究協力者

軍司敦子 横浜国立大学大学院教育学研究科  
特別支援教育専攻准教授

崎原ことえ 帝京大学医療技術学部臨床検査  
学科講師

中村雅子 神尾記念病院人工聴覚室室長

稲垣真澄 国立精神・神経医療研究センター  
精神保健研究所知的障害研究部長

加藤俊一 東海大学細胞移植再生医療科

A. 研究目的 副腎白質ジストロフィー症  
(Adrenoleukodystrophy, ALD)における小児  
大脳型の自然歴は発症後数年以内に死に至る  
ことが知られ、発症早期の造血幹細胞移植が現  
実的な唯一の治療法である。大部分が伴性劣性  
遺伝で、家族歴から新生児期にALDと診断され

る症例も出てきており、臨床所見、臨床検査の  
詳細な検討と経過の確認が重要である。私たち  
は、粗大な神経学的異常が明らかでなく、MRI  
にて脱髄病変が確認される前段階で神経心理  
学的検査に異常を生じる症例の存在を明らか  
にし、発症前の視覚誘発電位 VEP の高振幅や脳  
波における局在性徐波の存在を指摘してきた。

本年度は造血幹細胞移植後長期間にわたっ  
て観察できた症例について、神経心理学的・神  
経生理学的評価を行い、発症前の神経学的所見、  
MRI所見と移植前後の変化を認知機能を中心に  
比較することで、早期診断・早期治療の意義を  
検討したい。

B. 研究方法 厚生労働科学研究において神  
経心理学的ならびに神経生理学的評価のため

紹介され20歳未満で初診された小児副腎白質ジストロフィー症45例のうち、造血幹細胞移植実施後5年以上の経過が判明している症例を対象とした。各症例については粗大な神経学的所見のほかに神経心理学的・神経生理学的に認知機能を評価した。さらに治療前の神経学的所見およびMRI異常の有無と比較する。

(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。

### C. 研究結果

1) 対象は造血幹細胞移植後5年以上経過して現状を確認・評価できていた症例15例であった。評価時年齢は12歳0か月から31歳1か月、平均(±標準偏差)は19歳7か月(±4歳9か月)、骨髄移植年齢は9歳10か月(±4歳7か月)、観察期間は5年0か月から20年6か月で、平均9年7か月(±4年9か月)であった。

2) 家族歴が認められなかった症例は3例で、家族歴のあった12例のうち当該症例の診断により親族に患者あるいはヘテロ保因者が確認できた症例が各1例あった。

3) 15例のうち造血幹細胞移植後に紹介を受けた方が4名あり、当科初診時には軽度知的障害、中等度知的障害+下肢優位の両側四肢麻痺+視覚障害、知的障害+視覚認知障害+聴覚認知障害、中枢性視覚障害+知的障害がみられていた。

4) 当科初診時に未治療であった12例のうち神経心理学的検査、神経生理学的検査に明らかな異常を認めなかった症例は2例であり、10例はなんらかの異常が確認された。

5) 家族歴や副腎不全症状から神経学的には無症状のALD(発症前男児)と診断されていた症例が8例あったがMRIの変化をもって造血幹細胞移植に至った方が5名、MRIに所見が認められない状態で造血幹細胞移植を受けた方は3名

であった。

6) 診断施設における初診時にすでに神経学的症状が明らかであった6症例のうち造血幹細胞移植後、疾患の進行停止と発達に伴う改善と考えられる所見が得られた方が1例あった。この症例は治療後10年をすぎて足底の知覚低下から始まる副腎白質ミエロパチーを発症した。

また2症例の症状は治療後、やや進行し治療前の中枢性聴覚障害に加えて中枢性視覚障害や空間的オリエンテーションの障害、着衣失行など高次脳機能障害が認められた例、中枢性視覚障害の悪化と痙攣発作の出現がみられたものの、いずれも発達に伴うと思われる改善もゆっくりみられた例があった。

また3例は重度の知的障害・運動機能障害を伴う重症心身障害となりこのうち1例は、治療後10年経過後、他合併症のため死去された。

7) ALD診断時に診断施設で神経症状がないと考えられていた7例では、術後も認知機能は保たれていた。ただし術前に神経心理学的検査、神経生理学的検査ともに明らかな異常を認めなかった症例は1例であり、他の6例では術後の観察時にも変化は基本的に残存するものの、明らかな悪化はなくむしろ改善がみられるものが多かった。ただし1例では斜視の進行と痙攣発作がみられ、なお詳細な経過観察が必要である。

8) 治療前にMRIに異常がなかった3症例については2例で神経心理学的・生理学的所見は認められたものの日常生活の困難は一切なく、治療後も認知機能の低下は見られず通常の学校生活、職業生活を送っている。

### D. 考察

ALDに対する造血幹細胞移植治療は1990年代から先覚者により先駆的に行われ、治療法の絶え間ない工夫、改善の結果、昨今では治療後の著しい改善がみられるようになった。

ALDの造血幹細胞移植は、自然歴と比較して明らかに優れた効果が得られている。発症前男児の神経心理学的、神経生理学的評価により明らかな異常所見が高率に得られているが、治療後は維持または改善を示す。

家族内の発症の経験から、病型や発症時期は不明なものの、未発症男児が診断できるようになり、早期治療への可能性も増してきている。現在の治療指針に従うとMRIに異常所見が出現するのを待ってはじめて治療が行われることが原則になっている。しかしながら今回の検討では神経所見が発症してないとされて紹介を受けた児にも、神経心理学的異常、神経生理学的異常が高率に見られ、今回の症例でも治療前の認知機能正常といえたのは1名のみであった。

とはいえ、発症前に粗大な神経学的所見をとらえられていなかった症例では、発症前の検査所見の症状はあっても、基本的な認知機能は維持または改善されることが明らかとなった。これらの症例では運動機能その他にも明らかな進行が起こった症例はなかった。

また造血幹細胞移植を実施する時点でのMRI所見は必ずしも確実に評価できないが、MRIに異常がなかったと確信できる3症例については神経心理学的所見は認められたものの日常生活の困難は一切なく、治療後も認知機能の低下は見られず通常の学校生活を送り、社会人として期待される職業生活を送っている。

従来から想定される通り、粗大な神経症状発症前、特にMRIに変化がみられない時点での早期治療の効果は著しいものといえる。

ただし、特筆すべき症例としては、治療後10年をすぎて足底の知覚低下から始まる副腎白質ミエロパチーを発症した症例があったことである。この例は全般な認知機能の低下は見られず、小児大脳型ALDに対して造血幹細胞移植が有用であった例であり、小児大脳型と副腎白質ミエロパチーの発症機序は異なるものであ

ることを示唆している。現在、副腎白質ミエロパチーに治療として、造血幹細胞移植は選択されていないと思われるが、この二つのタイプのALDの治療を考察するにあたって重要な視点と考える。

## E. 結論

造血幹細胞移植後5年以上経過し、認知機能の評価が可能であった小児副腎白質ジストロフィー症15症例につき治療前の粗大な神経学的症状、MRI所見と神経心理学的・神経生理学的評価を検討した。今回の検討では神経学的に無症状とされていた症例も、治療前すでに神経心理学的異常、神経生理学的異常が高率に見られ、今回の症例でも治療前の認知機能正常といえたのは1名のみであった。とはいえ、発症前に粗大な神経学的所見をとらえられていなかった症例では発症前の検査所見の症状は残ったとしても、基本的な認知機能は維持または改善されることが明らかとなった。これらの症例では運動機能その他にも明らかな進行が起こった症例はなかった。また造血幹細胞移植を実施する時点でのMRI所見は必ずしも確実に評価できないが、MRIに異常がなかった3症例については神経心理学的所見は認められたものの日常生活の困難は一切なく、治療後も認知機能の低下は見られず通常の学校生活、職業生活を送っており、早期診断、早期治療の有用性が改めて確認された。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

1. 山崎広子、北洋輔、小林朋佳、加我牧子、稲垣真澄．視覚誘発電位を用いた緑内障・高眼圧症の大細胞系機能評価．臨床神経生理学 2016;44(1):11-19.
2. 山本晃子、井手秀平、岩崎裕治、加我牧子、有馬正高．遷延する paroxysmal

sympathetic hyperactivity を呈した小児例 . 脳と発達 2016;48:127-31.

3. 山崎広子、柴玉珠、関根久恵、岩淵一馬、稲垣真澄、加我牧子 . 臨床報告 国府台病院眼科における知的障害者 専門外来：開設後 10 年の状況 . 臨眼 2016;70(10):1565-70.
4. Suzuki K, Kita Y, Kaga M, Takehara K, Misago C, Inagaki M. The Association between Children's Behavior and Parenting of Caregivers: A Longitudinal Study in Japan. *Frontiers in Public Health* 2016;4:17. doi: 10.3389/fpubh.2016.00017.
5. 加我牧子. 知的障害. 社会福祉学習双書編集委員会編：社会福祉学習双書 2016 第 14 巻 社会福祉法人全国社会福祉協議会 東京, 2016;14:132-35.
6. 加我牧子、森山花鈴：自殺に関する概況と子どもの自殺をめぐって 希死年慮のある子どもの小児神経科外来での対応の経験を含めて . 社会と倫理 2016;31:133-46.

## 2. 学会発表

1. Kaga M, Nakamura M, Gunji A, Sakihara K, Inagaki M, Suzuki M.  
Forty nine-years follow-up of a patient with Landau-kleffner syndrome.  
14<sup>th</sup> International Child Neurology Congress 2016 at Amsterdam RAI Convention Center in Amsterdam, the Netherlands May, 2016 (Amsterdam, Netherlands)
2. Kaga M, Inagaki M, Oana S. Evaluation of the cognitive function in the middle aged Down syndrome with severe intellectual disabilities.

2016 IASSIDD 15<sup>th</sup> World Congress.  
August, 2016 (Melbourne, Australia)

## 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



## メタボローム解析による脂質性ライソゾーム病とペルオキシソーム病ALDの病態解明と 診断マーカーの探索

分担研究者： 横山 和明（帝京大学薬学部教授）

研究要旨：ALDモデルのABCD1ノックアウトマウス(KO)の脳のリン脂質について網羅的メタボローム解析を行った。極長鎖脂肪酸を1位に含んだホスファチジルコリンPC分子種が顕著に増加していた。炭素数が奇数のPCは減少していた。C44:1-PC分子種の脳内の分布をイメージング質量分析法で調べたところ、白質ではなく灰白質の部分に多いことがわかった。スフィンゴミエリンと糖脂質の網羅的解析をほぼ確立できた。

### 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

糖脂質蓄積症などの脂質性のライソゾーム病やペルオキシソーム病である副腎白質ジストロフィー(ALD)において、増加あるいは減少している脂質をメタボローム解析の手法によって定量的に測定し、その構造を決定する。これにより各疾患の病態を解明するとともに診断マーカーを見いだすことを目的とする。

### B．研究方法

ALDの原因遺伝子ABCD1を破壊したノックアウトマウスの脳からBligh & Dyer法により全脂質を抽出し、ESI-LC-MS/MS法によるメタボローム解析に供した。具体的には定量解析により増加あるいは減少している分子種を同定し、次に個々の分子種を構成している脂肪酸まで含めた分子構造を解析した。このうちノックアウトマウスにおいて最も顕著だった極長鎖脂肪酸を含むリン脂質分子種C44:1-PCについて、凍結切片を用いてイメージング質量計によって、脳内の分布を計測した。

さらにスフィンゴミエリンと各種糖脂質についても網羅的に定量し構造解析をするため、測定法を検討した。スフィンゴミエリンは分離方法は確立しているが、構造解析については、LC-MSで極性基とスフィンゴ

シン塩基を測定し、脂肪酸は推定するのが一般的であったが、ネガティブイオンモードでLC-MS/MS/MS測定を試みた。糖脂質に関しては網羅的な解析のための質量分析計の条件は前年度までにほぼ検討が完了しており、今年度は各種カラムを用いて分離法を検討した。

（倫理面への配慮）

所属機関の動物実験に関する倫理委員会の審査を受け、承認を受けたうえで実施した。今年度はヒトサンプルを用いた結果については発表を行っていない。

### C．研究結果

マウスの脳のリン脂質では野生型を含め、意外にも炭素数が奇数で不飽和結合が1個の脂肪酸を持つホスファチジルコリンが有意に検出された。ABCD1ノックアウトマウスの脳では極長鎖脂肪酸を1位に含んだPC分子種が顕著に増加していた。一方で奇数脂肪酸のPC分子種が減少していた。さらにC44:1-PC分子種の脳内の分布を調べたところ、白質ではなく灰白質の部分に多いことがわかった。

スフィンゴミエリンの構造決定法に関しては、用いた装置に特徴的な第三室のイオントラップ機能を用いてLC-MS/MS/MS法を行ったところ、ネガティブイオンモードで脂肪酸由来のシグナルの検出に成功した。これにより、分子の各部の構造がより確実

に決定できることとなった。糖脂質の分離法に関しては、従来用いられている逆相カラムやHILICカラムではなく、有機化学分野で光学分割の際に用いられるカラムが有用であることが明らかとなった。

#### D. 考察

ALDモデルのABCD1ノックアウトマウスの脳のリン脂質解析では極長鎖脂肪酸を1位に含んだPC分子種が顕著に増加していた。この結果は以前に報告した、Zellweger症候群患者の繊維芽細胞の結果と同じ傾向であった。一方で奇数脂肪酸のPC分子種が減少していたことが明らかとなった。このことは単に極長鎖脂肪酸の蓄積だけではない代謝のメカニズムの存在を示唆するのとも考えられる。またC44:1-PC分子種の脳内の分布は、白質ではなく灰白質の部分に多く、これはマウスでヒト様の表現型が生じないことの原因であるかもしれない。ただしこれを証明するためには、ヒトでの解析を行って比較する必要がある。

スフィンゴミエリンの構造決定法に関しては、極性基、スフィンゴシン塩基に加え脂肪酸部分も、質量値の差分からの推定ではなく、シグナルから同定できることになり、より確実な決定が可能となった。糖脂質に関しても網羅的解析に適した分離法がほぼ確立した。

#### E. 結論

ALDモデルのABCD1ノックアウトマウスの脳のリン脂質の網羅的定量解析と構造決定によりプロファイルを明らかにした。極長鎖脂肪酸含有PC分子種は灰白質に多く存在した。スフィンゴミエリンと糖脂質の網羅的解析をほぼ確立できた。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

Molecular species of phospholipids in brain of Abcd1-deficient mice (投稿準備中)

Qualitative and quantitative method for sphingomyelin species by liquid chromatography-electrospray ionization

tandem mass spectrometry (投稿準備中)  
Simultaneous analysis of glycosphingolipids using liquid chromatography-electrospray ionization tandem mass spectrometry (執筆中)

##### 2. 学会発表

Molecular Species of Phospholipids in the Brain of Abcd1-deficient Mice. Kazuaki Yokoyama 他、Lipid Maps Annual Meeting 2016、abstract book p93, 2016

Abcd1 ノックアウトマウスの脳のスフィンゴミエリン分子種の解析、濱弘太郎、横山和明他、第58回日本脂質生化学会、脂質生化学研究 58, p97, 2016

多段階 MRM モードを用いた生体サンプル中のスフィンゴ糖脂質の解析、藤原優子、横山和明他、第58回日本脂質生化学会、脂質生化学研究 58, p132, 2016

Abcd1 ノックアウトマウスの脳のリン脂質解析、黒木秀悟、横山和明他、Pharmaco-Hematology 2016

Abcd1 ノックアウトマウスの脳のスフィンゴミエリン分子種の解析、濱弘太郎、横山和明他、第89回日本生化学会、プログラム集, p113, 2016

らい菌感染マクロファージに蓄積するトリアシルグリセロール分子種の同定、谷川和也、横山和明他、第89回日本生化学会、プログラム集, p168, 2016

Abcd1 ノックアウトマウスの脳のスフィンゴミエリン分子種の解析、濱弘太郎、横山和明他、第41回日本マススペクトル学会、脂質生化学研究 58, p97, 2016

多段階 MRM モードを用いた生体サンプル中のスフィンゴ糖脂質の解析、藤原優子、横山和明他、第58回日本先天代謝異常学会、日本先天代謝異常学会雑誌 32, p181, 2016

( 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

該当無し

2. 実用新案登録

該当無し

3. その他

該当無し

研究課題：ライソゾーム病（ファブリ病含む）に関する調査研究  
Gaucher 病Ⅰ型患者の骨病変に対する酵素製剤の効果についての検討

分担研究者： 渡邊順子（久留米大学 准教授）

研究要旨

約 20 年間にわたり酵素補充療法を受けた Gaucher 病Ⅰ型患者の骨病変について考察した。長期の酵素補充療法で一定の効果がみられていたものの、抗体の出現とともに骨痛の訴えがあった症例に対し、酵素製剤の変更を行った。その結果、骨病変に大きな変化は認めないものの、骨痛の減弱及び血清マーカーの改善をみた。酵素製剤に対する酵素出現時には、異なる酵素製剤への変更により治療効果が得られることが確認できた。

研究協力者

川口 巧 久留米大学内科・講師  
福井香織 久留米大学小児科・助教

A．研究目的

Gaucher 病の治療において、特に神経症状を伴わないⅠ型患者においては、酵素補充療法は画期的な治療法として注目されている。一方で長期治療の経過中に骨痛などの骨症状の進行が少なからず認められる。酵素製剤の変更が治療効果に及ぼす影響について検討する。

B．研究方法

対象は摘脾術後の Gaucher 病Ⅰ型の 59 歳女性。1998 年からイミグルセラゼによる酵素補充療法を行っている。抗イミグルセラゼ抗体の出現に伴い、2015 年 7 月からベラグルセラゼに変更し、製剤の変更による治療効果を評価した。

C．研究結果

患者は1998年からイミグルセラゼによる酵素補充療法を継続中であった。2014年頃から血小板の低下が進行し

、2015年3月にはACE39.6 U/L、ACP48.5U/Lと上昇を認めた。2015年4月ごろから骨痛も認めるようになった。抗セレザイム抗体が陽性であることが2015年6月に確認されたため、同年7月からベラグルセラゼに変更した。その結果、5ヶ月後には骨の痛みはほぼ消失した。また、血小板の値は漸増しており、ACEの値は徐々に低下している。

D．考察

摘脾を受けた症例では、酵素補充療法の経過中にも骨症状が進行することが報告されている。本症例では約20年にわたり酵素補充療法を順調に継続してきたが、酵素製剤に対する抗体の出現により治療効果が低下すると同時に、摘脾によりGaucher細胞が網内系ではなく骨に有意に浸潤したと考えられる。異なる酵素製剤への変更は、血液マーカーおよび臨床症状ともに有効であることを示した。治療効果の減弱を認めた場合には、酵素製剤に対する抗体の測定を行うと同時に、血清マーカーおよび臨床症状の再評価を行うことが重要である。現在国内では複数の異なる酵素製剤および基質合成阻害剤が認可されており、治療の可能性が拡大して

いる。長期的に経過が良好な患者であっても、酵素製剤に対する抗体の産生や病状の進行によって効果が不十分であると判断された場合には、治療法の変更を検討すべきである。

## E. 結論

長期の酵素製剤により順調な経過をたどる Gaucher 病 I 型患者において、酵素製剤に対する抗体産生により骨症状の増悪を認めた。異なる酵素製剤への変更は、症状および血清マーカーの改善に有効であった。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

1. 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 Y, 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*. 2016 ; 3: 3, 200-215.
2. Severe Acute Subdural Hemorrhages in a Patient with Glutaric Acidemia Type 1 under Recommended Treatment. Ishige M, Fuchigami T, Ogawa E, Usui H, Kohira R, Watanabe Y, Takahashi S. *Pediatric Neurosurgery*. 2016; 52: 1, 42-46.
3. 上原舞美, 山香修, 長井孝二郎, 森田敏夫, 渡邊順子, 今井徹朗, 中村篤雄, 高須修, 山下典雄, 坂本照夫. メープルシロップ尿症急性増悪に血液浄化

療法を施行した 2 症例. *日本急性血液浄化学会雑誌* 2016;7(2):134 ~ 137.

### 2. 学会発表

#### -国内学会-

1. 先天代謝異常症に対する血液浄化の経験 ~ 経管栄養の積極的併用の試み ~ Experience of HD/F in patients with inborn errors of metabolism: Effects of tube-feeding. 福井香織, 渡邊順子, 井上忠, 八戸由佳子, 江崎拓也, 岡田純一郎, 河野剛, 長井孝二郎, 田中征治, 山下裕史朗. 第 119 回日本小児科学会 2016.5.13-15(札幌市)
2. 肝機能異常と大量腹水を契機に先天性グリコシル化異常症の診断に至った乳児例. 江田慶輔, 高木祐吾, 吉塚梯子, 荒木潤一郎, 下村 豪, 弓削康太郎, 福井香織, 渡邊順子, 岡本伸彦, 水落建輝. 第 33 回日本小児肝臓研究会 2016.7.2-3 (岐阜市)
3. 手術時の低血糖を契機に診断にいたったシトリン欠損症の 2 歳女児例. 鈴谷由吏, 渡邊順子, 福井香織, 石井宏美, 田代恭子, 青木久美子, 芳野博臣, 菊池敦夫, 呉 繁夫, 猪口隆洋, 内村直尚, 第 43 回日本マス・スクリーニング学会. 2016.8-25-27 (札幌市)
4. オルニチントランスカルバミラーゼ (OTC) 欠損症の出生前診断. 原田 なをみ, 福井香織, 斎藤伸道, 渡邊順子. 第 23 回遺伝性疾患に関する出生前診断研究会 2016.9.24(長崎市)
5. AGC1 欠損症の兄弟例: 髄中有機酸の検討. 矢野正二, 才津浩智, バチキアンアーサー, モスリー キャサリン, プレム ステファン, 渡邊順子, 松本直

通. 第 58 会日本先天代謝異常学会  
2016.10.27-29 (東京都)

6. 肝機能異常と大量腹水を契機に先天性グリコシル化異常症の診断に至った乳児例. 江田慶輔, 高木祐吾, 吉塚梯子, 荒木潤一郎, 下村 豪, 弓削康太郎, 福井香織, 渡邊順子, 岡本伸彦, 水落建輝. 第 58 会日本先天代謝異常学会 2016.10.27-29 (東京都)
7. 手術時の低血糖を契機に診断に至ったシトリン欠損症の 2 歳女児例. 鈴谷由吏, 渡邊順子, 福井香織, 石井宏美, 田代恭子, 青木久美子, 芳野博臣, 菊池敦生, 呉 繁夫, 猪口隆洋. A 2-year-old female with citrin deficiency presented with hypoglycemia during surgery. 第 58 会日本先天代謝異常学会 2016.10.27-29 (東京都)

-国際学会-

8. Watanabe Y, Fukui K, Harada N, Tashiro K, Tajima G, Yorifuji T, Shigematsu Y, Maeda Y, Nakajima Y, Inokuchi T, Uchimura N. A long term follow-up study of 8 individuals with asymptomatic propionic academia. The 13<sup>th</sup> International Congress of Human Genetics (ICHG) 2016.4.3-7 (Kyoto, Japan)
9. Watanabe Y, Fukui K, Harada N, Tashiro K, Inokuchi T, Yano S, Yamashita Y. Two sibling cases of aspartate-glutamate carrier 2 (Citrin) deficiency: Does diet affect diagnosis? Annual Symposium of the Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism 2016.9.6-9.9 (Roma)

G. 知的財産権の出願・登録状況  
(予定を含む。)

1. 特許取得 無し
2. 実用新案登録 無し
3. その他 無し

ライソゾーム病の診断、治療のガイドライン調査研究  
新規治療法の開発（シャペロン療法）

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、ゴーシェ病およびニーマンピック病C型の患者実態調査を行った。新規治療法の開発を促進するため、神経症状の自然歴や現在の治療の利点ならびに限界を整理し、診断精度を上げていくために現行の診断法の評価等を実施した。

A．研究目的

稀少難病であるライソゾーム病を国内に周知し、早期診断、早期介入に繋げるために診断基準・ガイドラインを作成する。また、ライソゾーム病の中樞神経系に対して現在有効な治療法がないため、低分子を用いたシャペロン療法の開発を行う。

B．研究方法

調査票による病歴収集により、現行治療（酵素補充療法）ならびに現在実施中の臨床研究（シャペロン療法）による臨床的改善点と限界を明らかにする。また、更なる治療法開発の指標とするために、ゴーシェ病の神経症状の自然歴を明らかにする。同様の研究をニーマンピック病C型についても平行して行った。本研究は学内倫理委員会の承認のもと進めた。

C．研究結果

2017年1月31日までに25名のゴーシェ病患者（神経型23名、非神経型2名）について後ろ向き調査研究を行い、診断時期や神経症状の評価方法の再検討と評価期間の妥当性を検討した。主な調査内容は初発症状、発症年齢、診断時年齢、遺伝子変異、残存酵素活性値、重要なライフイベント時の年齢（気管切開、人工呼吸管理、経管栄養導入、痙攣発症、退行の出現、死亡等）などであり、現在データ解析中である。

ニーマンピック病C型については、2017年1月31日までに17名の患者について後ろ向き調査を行い、診断に至るまでの経過や標準的診断法と新規バイオマーカーによる診断フローの検討を行った。診断の難しい乳児型において4例で新生児～乳児期早期に肝移植が実施されていた。特徴的な臨床症状を呈する小児型においては新規バイオマーカー（尿中異常胆汁酸、血清オキシステロール）が標準的診断法（Filipin染色）と同様に診断に有用であり、侵襲性の点で有益性が高い。一方、成人型においては、新規バイオマーカー単独での診断は困難である事が示された。

D．考察

両疾患とも同一疾患でも表現型は多様である事が改めて示された。新規治療法の確立には有効性の評価が重要である。そのために、各病型で共通して使用できる臨床評価指標の開発が必要であり、本研究の解析結果をもとに、今後更に前向きコホート研究のプロトコールを作成していく予定である。

ニーマンピック病C型では臨床診断が困難である成人型の未診断症例に対する現行検査法によるスクリーニングの限界が示された。今後、診断精度を改善するために新規診断法の検討を行う。

E．結論

本研究を通して、両疾患の診断精度の改善

および治療法開発に向けた検討課題を整理した。今後は今回得られた課題を解決することで、早期発見・診断と中枢神経治療法開発の促進に繋ることが期待される。

## F . 研究発表

### 1. 論文発表

Suzuki Y, Ohno K , Narita A. Chaperone therapy: new molecular therapy for protein misfolding diseases with brain dysfunction. Curr Bioinform 2016;11:421-429.

Narita A, Shirai K, Itamura S, et al. Ambroxol chaperone therapy for neuronopathic Gaucher disease: A pilot study. Ann Clin Transl Neurol 2016: 3(3):200-215.

### 2. 学会発表

The 39th Annual SIMD Meeting 2016.4.3-6 (Florida, USA): pH-responsive pharmacological chaperones for lysosomal storage diseases

第 58 回日本小児神経学会学術集会  
2016.6.3 (東京) ランチョンセミナー5 治療可能なライソゾーム病の診断と治療

第 27 回日本小児科医会総会フォーラム  
2016.6.12 (米子、鳥取) 教育セミナー：日常診療で遭遇するライソゾーム病 - その診断と治療 -

第 58 回日本先天代謝異常症学会学術総会  
2016.10.27 (東京) シンポジウム 1 希少疾患治療薬の臨床開発の現状と未来  
ゴーシェ病に対するシャペロン療法

第 37 回臨床薬理学会学術総会 2016.12.12 (米子、鳥取) シンポジウム 16 進むオーファンドラッグ (希少疾患用医薬品) に対する創薬  
ゴーシェ病に対するシャペロン療法の開発

## 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

ALD、MLD等のライソゾーム病遺伝子治療調査研究

分担研究者： 大橋 十也 （東京慈恵会医科大学）

研究要旨

副腎白質ジストロフィー(ALD) 異染性脳白質変性症(MLD)の造血幹細胞を標的としたレンチウイルスベクターを用いての当該正常遺伝子の導入による遺伝子治療の臨床試験の世界的な状況を論文、国内、国外学会の聴講、学会主催などにより調査研究した。その結果、両試験とも非常に良好な結果であり、早期の本邦への導入が期待された。

研究協力者氏名 大橋十也

所属機関名及び所属機関における職名

東京慈恵会医科大学総合医科学研究センター  
センター長、同大小児科 教授

)に関する調査研究班主催 第3回市  
民公開フォーラム(2017 1月)

(倫理面への配慮)

該当無し

A．研究目的

現在小児期発症の代表的疾患である。  
MLD,ALDへのレンチウイルスベクターを用いた造血幹細胞を標的とした遺伝子治療の臨床試験が欧米で進んでいる。しかしながら本邦では、これら臨床試験は進んでいない。この問題点を明らかにするため、論文の精読、国内外の関連学会を聴講、当該研究者へのインタビューにより最新情報を集め現状を分析した。

B．研究方法

論文はPub Medなどを利用して検索した。  
また聴講した遺伝子治療関連学会は以下の通りである。

1. 第22回日本遺伝子細胞治療学会  
(2016 7月、主催)
2. 第24回欧州遺伝子細胞治療学会（  
2016 10  
月）
3. 第58回日本先天代謝異常学会（2016  
10月）
4. 第7回国際協力遺伝病遺伝子治療フ  
ォーラム（2017 1月）
5. 第3回 難治性疾患等政策研究事業  
ライソゾーム病（ファブリー病含む

C．研究結果

ALDに関しては、以下の情報を得た。て現在、米国の遺伝子治療会社であるBluebird bio社がスポンサーとなり第2/3相試験として治験を実施中である(Starbeam study、開始は2013年10月、2018年8月に終了予定)。治療群のみの多施設共同試験である。対象は17歳以下のALDで、MRIで所見があり(Loes Scoreが0.5-9、Gadolinium造影効果陽性)で神経症状は軽度もしくはなく、HLAマッチのドナーがいない症例であった。主要評価項目は24ヶ月後に重度機能障害（コミュニケーション能力の消失、皮質盲、経管栄養、車椅子、自発運動の消失、完全尿失禁）のない患者さんの割合である。今年2016年4月にその中間報告がなされた。その時点で17例が治療されていた（現在18例で終了）。治療後の期間は全員が治療後6ヶ月以上立っており、8例が12ヶ月から24ヶ月の間であった。結果の概略は以下の通り、良好であった。

・重度機能障害を起こした患者さんはいなかった。

・16例がneurological function scoreの値が安定していた。

・14例がLoes Scoreが安定していた。

- ・16例でGadolinium造影効果が解消した。
- ・骨髄破壊的前処置によるSAEが1例認められた。
- ・遺伝子の挿入部位解析で単一クローンの増殖は認められなかった。

今後の結果が注目される。まだ日本人の登録も可能であり、患者会などへこの情報を流した。

MLD に関しては造血幹細胞を標的とした正常の ARSA cDNA を搭載したレンチウイルスベクターを用いた遺伝子治療の POC study がイタリアで行なわれ、その結果が 2013 年のサイエンス誌に発表された。対象は 3 例の発症前の症例であり、同胞に 2 歳以下発症の MLD 発症例がいた。方法は ALD の場合と酷似しており CD34 陽性細胞にレンチウイルスベクターで正常 ARSA cDNA を導入後、ブズルファンによる骨髄破壊的処置をしたドナーに移植した。観察期間は 18-24 ヶ月であった。結果として造血細胞コロニーの 45-80 % に遺伝子の導入が認められ、末梢血の CD15 陽性細胞、CD14 陽性細胞では正常を大きく上回る ARSA の活性が確認され、また髄液中にも ARSA の活性が認められた。運動発達、認知機能などに関する神経症状も同胞ならびに無治療 MLD にくらべ著しく軽度であった。1 例で若干の運動発達の遅れが認められたものの認知機能は全例観察期間中、正常であるという画期的結果であった。その後症例を追加して第 I/II 相試験の ad-hoc 解析の結果とう形で途中解析の結果が Lancet 誌に 2016 年 7 月に発表になった。本試験は Telethon and Ospedale San Raffaele Institute とグラクソスミスクライン社との共同で行われている。対象は同胞に発症者がいる、発症前の晩期乳児型および発症前もしくは発症早期の若年型 MLD であり、遺伝子治療の方法は POC study と同じである。6 例の症例が追加され、合計 9 例(MLD01-09)となった(最終的には 20 例)。主要評価項目は安全性と効果(発達と酵素活性)であり、安全性に関しては(1)生着不全/骨髄再構築の遅れ(2)毒性(3)遺伝子導入細胞投与の安全性を評価する。また効果に関しては(1)運動発達評価(Gross Motor Function Measure score, GMFM score)の改善(2年後)(2)ARSA の活性上昇である(2年後)。9 例の内訳は 6 例が晩期乳児型であり全例ほぼ

症状はなく、2 例が若年型で発症早期、1 例は発症前の晩期乳児型か若年型か分類不能型であった。結果は生着不全は一例もなく重篤な有害現象を認めた例もなかった。コロニー形成細胞では、平均 60.4% (範囲 14.0-95.6%) にベクターを認めた。ベクターの挿入部位解析でも、再構築した骨髄細胞はポリクローナルであり単一クローンの有意な増殖はなかったとしている。末梢血の CD15 陽性細胞における ASRA 活性は全例で上昇しており、多くは正常以上の活性の上昇を認めている。また髄液中でも活性の上昇を認めた。また 2 年後の皮膚生検では生検を行なった 7 例中 6 例でシュワン細胞での蓄積物質(サルファチド)の減少を認めており本治療法は末梢神経の脱髄にも有効であることを示唆した。これを支持するように末梢神経伝達速度も 3/9 で改善、4/9 で安定、2/9 で悪化であり、大半の症例で無治療の同胞や他の無治療の MLD よりは高い値であった。MRI Score は治療群では一例を除き無治療の同胞や未治療の MLD よりスコアは低かった。GMFM Score による発達への効果も良好な結果であった。MLD04 は MRI で効果が見られなかった例であるが、やはり GMFM のスコアも無治療群と変わらずに低下して行った。2 例(MLD01 と MLD07)も無治療群と比較すると良好であるが、健康小児と比べると低かった。他の 6 例は健康小児と同様の発達の伸びを示した。また IQ スコアは MLD04 以外正常範囲であった。以上中間解析とは言え非常に良好な結果を示し、最終的な結果ができるのは 2023 年頃であるが非常に期待がもてる。

#### D. 考察

ALD、MLDともまだ診療試験は終了していないが非常に有望な結果であり、早期、本邦としても臨床試験に参加もしくは開始すべきと思われた。

#### E. 結論

ALD、MLDの臨床試験を本邦でも開始すべきである。

#### 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。)

なし

## 長期間酵素補充療法を施行された Pompe 病患者の表現型について

研究要旨 分担研究者： 福田 冬季子（浜松医科大学 准教授）

Pompe 病では、酵素補充療法による生命予後や、心肥大、心機能、6 分間歩行、呼吸器装着に対する長期的なアウトカムが明らかになっている。その一方で、酵素補充療法が導入される以前には、見逃されたり、顕性化していなかった症状を再評価する必要が生じている。本研究では、国内外の報告を検索し、再評価すべき症状について分析した。乳児型 Pompe 病では難聴が高率に出現すること、遅発型 Pompe 病では、脳血管病変が高率に見られ、脳血管障害の出現に注意が必要であることを判明した。これらの症状をも改善する新たな治療法の開発が今後の課題である。

研究協力者氏名

杉江秀夫 常葉大学保健医療学部 教授

（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。

### A．研究目的

Pompe病に対する酵素補充療法が導入され10年が経過した。酵素補充療法により、乳児型Pompe病では心肥大や心機能の改善とともに、生命予後が改善している。運動機能の改善の有無は様々であるが、走行が可能となる症例もある。遅発型Pompe病では運動機能や呼吸機能が維持される効果が得られている。

長期生存が可能となった結果、酵素補充療法導入以前には、見逃されたり、顕性化していなかった症状が、Pompe病のQOLに影響を及ぼしたり、生命を脅かす一因になる可能性が報告されるようになり、それらの症状への対応が必要になってきている。

本研究では、長期間にわたり酵素補充療法を施行された患者の表現型について、国内外の文献的な検索を行い、対応すべき症状を検出する。

### B．研究方法

Pompe病、酵素補充療法、長期予後、表現型をkey wordにPubmedおよび医中誌により文献を検索し、長期間酵素補充療法を施行された患者の表現型について評価した。

### C．研究結果

#### 1) 乳児型Pompe病

乳児型Pompe病の長期間酵素補充療法を施行された患者の表現型について、Prater SN、( Genet Med14, 2012) Kishnani PS, ( Am J Med Genet C Semin Med Genet. 2012) などの症例蓄積報告から、以下の点が明らかである。心筋においては、左室肥大が改善するがWPWなどの不整脈が見られる。ほとんどの症例で筋力が低下し、特徴的な肢位をとる。二次的な整形外科的問題が生じる。鼻声と聴力障害が高頻度に見られる。誤嚥が見られる。

2年以上治療を実施された本邦の乳児型Pompe病 8症例(報告時2歳～9歳、治療期間24～112か月)について、症例報告や抄録のreviewを行った。独歩可能症例は4例、ABRの異常や聴力障害 5例、頭部MRIの白質病変を有する症例は4例であった。早期に治療を開始し、独歩が可能となった症例においても重度難聴が発症していた(Matsuoka Tら. Mol Genet Metab Rep. 2016)。聴力障害が長期生存が可能となった乳児型Pompe病症例のQOLに影響を与えている現状が明らかになった。

#### 2) 遅発型Pompe病

遅発型Pompe病の長期間酵素補充療法の効果に関しては、2/3の症例で症状の悪化を阻止または改善し、その多くで、治療開始後1~2年間は改善。その後安定するが、治療開始後2~3年で悪化する症例が約10%に存在すると報告されている(Regnery C; J Inherit Metab Dis 35,35:2013, Toscano A; J Neurol, 260: 2013)。Schoser Bらによるメタアナリシス(J Neurol. 2016)では、酵素補充療法は生命予後の改善と運動機能の維持や呼吸機能の悪化を防ぐ効果があると結論づけている。

遅発型Pompe病の長期間酵素補充療法を施行された患者では、特徴的な歩容異常を認めることや眼瞼下垂が見られることが報告されている。さらに、注目すべきことに、遅発型Pompe病の拡張性のarteriopathyの報告が増加している。Pompe病に血管性病変が存在することは、以前から知られていたが、酵素補充療法施行中の症例において、動脈瘤の破裂や虚血発作を発症した症候性拡張性arteriopathyの報告相が次いでいる。

遅発型Pompe病では動脈瘤や脳底動脈の異常拡張やDolichoectasiaなどの脳内血管の異常が60%以上に見いだされ、その60%でラクナ梗塞を認める(Montagnese F, 2016)。酵素補充療法施行中の症例における症候性arteriopathyの報告の頻度は不明であるが、多くの報告が蓄積され、本邦においても数例報告されている。

脳内血管のみでなく大動脈瘤の解離や破裂をきたす報告も蓄積されている。遅発型Pompe病の脳動脈や大動脈の血管病変について、特に注意を払うべきである。

#### D . 考察

長期間酵素補充療法を施行されたPompe病患者の表現型について、従来から知られていたが、進行をきたす自然経過においては注意を払われなかった所見の重要性を増している。なかでも、頻度の高い難聴と、頻度は明らかではないが、出血や梗塞により生命をおびやかす脳動脈および大動脈の血管病変の評価や血管障害の予防が重要である。

難聴の病態は明らかではないが、蝸牛の機能不全や口蓋帆張筋の筋力低下や中枢性の異常などが考えられている。

拡張性arteriopathyは血管内皮細胞にグリ

コーゲンが蓄積し、血管内腔の狭小化したり、小血管が蛇行がみられること、さらに血流の制御に影響を及ぼし、また、血管壁の脆弱性がもたらされることにより、大血管および小血管の出血、梗塞、解離を生じると考えられている。

#### E . 結論

長期生存が可能となった、酵素補充療法を施行されているPompe病の患者において、難聴に対する対応や、脳血管異常に対する検査、外科的な手技を考慮する必要がある。酵素補充療法下に認められるこれらの症状をも改善する新たな治療法の開発が今後の課題である。

#### F . 研究発表

##### 1. 論文発表

1) Matsuoka T, Miwa Y, Tajika M, Sawada M, Fujimaki K, Soga T, Tomita H, Uemura S, Nishino I, Fukuda T, Sugie H, Kosuga M, Okuyama T, Umeda Y. Divergent clinical outcomes of alpha-glucosidase enzyme replacement therapy in two siblings with infantile-onset Pompe disease treated in the symptomatic or pre-symptomatic state. Mol Genet Metab Rep. 18;9:98-105, 2016

2) Natsume J, Hamano SI, Iyoda K, Kanemura H, Kubota M, Mimaki M, Niijima S, Tanabe T, Yoshinaga H, Kojimahara N, Komaki H, Sugai K, Fukuda T, Maegaki Y, Sugie H. New guidelines for management of febrile seizures in Japan. Brain Dev. 39:2-9, 2017

3) Ishigaki H, Hiraide T, Miyagi Y, Hayashi T, Matsubayashi T, Shimoda A, Kusunoki S, Fukuda T. Childhood-Onset Multifocal Motor Neuropathy With Immunoglobulin M Antibodies to Gangliosides GM1 and GM2: A Case Report and Review of the Literature. Pediatr Neurol. 62:51-7, 2016

4) Asahina M, Endoh Y, Matsubayashi T, Fukuda T, Ogata T. Novel RAB3GAP1 compound heterozygous mutations in Japanese siblings with Warburg Micro syndrome. Brain Dev. 38:337-40, 2016;

5) 平野 恵子, 福田 冬季子 頭部MRI arterial spin labeling(ASL)画像で脳血流分布の異常を認めた有熱時けいれん重積の3例 脳と発達 48:

213-217,2016.

6) 福田 冬季子 慢性疾患児の一生を診る 先天代謝異常症 糖原病 小児内科 48:1415-1419,2016.

7) 福田 冬季子 知っておきたい遺伝性疾患 糖原病 小児内科 48:893-896,2016.

8) 福田 冬季子 糖原病 肝型糖原病を中心に 小児疾患診療のための病態生理 3 改訂第5版 小児内科 48 増刊号、2016

9) 福田 冬季子 内分泌性ミオパチー 小児疾患診療のための病態生理 3 改訂第5版 小児内科 48 増刊号、2016

10) 福田 冬季子 小児の筋疾患 update 非福山型先天性筋ジストロフィー 小児内科 48 巻12号

## 2. 学会発表

1) 福田冬季子, 大竹 明, 荻原康子, 中富明子, 濱田悠介, 熊田知浩, 藤井達哉, 酒井規夫, 深尾敏幸, 杉江秀夫糖原病 III 型の心筋および骨格筋症状に対する治療法の検討第 58 回日本先天代謝異常学会 日本先天代謝異常学会雑誌 32,147、2016.

2) 志村 優, 前田朋子, 税所純也, 鈴木慎二, 西亦繁雄, 笹井英雄, 福田冬季子, 杉江秀夫, 深尾敏幸, 河島尚志 ケトン性低血糖症における PHKA2 G991A の意義 2 ~新生児期より繰り返すケトン性低血糖症の 2 男児例~ 第 58 回日本先天代謝異常学会 日本先天代謝異常学会雑誌 32,1927、2016.

3) 笹井英雄, 大塚博樹, 志村 優, 小林弘典, 坂本 修, 但馬 剛, 沼倉周彦, 福田冬季子 杉江秀夫, 深尾敏幸ケトン性低血糖症における PHKA2 G991A の意義 1 ~Overview~ 第 58 回日本先天代謝異常学会 日本先天代謝異常学会雑誌 32,147、2016.

## 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： 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）

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

三淵 浩 熊本大学医学部附属病院新生児学寄  
附講座 特任教授  
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診療  
助手  
遠藤文夫 くまもと江津湖療育医療センター  
総院長

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  $\alpha$  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  $\alpha$  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。

る紙血検体の  $\alpha$  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。これまでのわが国での新生児スクリーニングでは、われわれが 47 万人の新生児検体を検査し、6 名の古典型の患者を発見し、そのうち 2 名は治療が開始されている。また、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。これまでのわが国でのハイリスクスクリーニングでは、腎障害患者の 0.2%、心障害患者の 0.5%にファブリー病が発見され、痛みを主訴とする患者では約 6%にファブリー病が発見されている。

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

##### 1) 主要臨床所見

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。

幼児期以降から出現する発汗障害、または被角血管腫。

思春期以降に発症する進行性の腎機能障害。

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）。

成人期以降から出現する脳血管障害。

##### 2) 診断の参考となる検査所見

眼科診察で渦状角膜混濁を認める。

タンパク尿、あるいは進行性の腎機能障害を認める。

心電図の異常、あるいは心エコーで心肥大所見を認める。

頭部 MRI 検査で大脳白質病変や脳梗塞所見を認める。

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。

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。

##### 3) 診断の根拠となる検査

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。  
 $\alpha$ -ガラクトシダーゼ A の遺伝子解析。

##### 4) 確定診断

###### 男性患者

上記 1 ) および 2 ) 項目において、いずれか 1 つ以上の陽性所見を認め、3 ) 項目の 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 1 ) および 2 ) 項目において、いずれか 1 つ以上の陽性所見を認め、3 ) 項目の 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繊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

1. 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. 61: 613-616 (2016)
2. Yoshida S, Kido J, Matsumoto S, Momosaki K, Mitsubuchi H, Shimazu T, Sugawara K, Endo F, Nakamura K\* Prenatal diagnosis of Gaucher disease using next-generation sequencing. *Pediatrics International* 58:946-949 (2016)
  3. 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 lysinuric protein intolerance in Japan. *Pediatrics International* 58:979-983 (2016)
  4. Tanaka K, Nakamura K\*, Matsumoto S, Kido J, Mitsubuchi H, Ohura T, Endo F Citrulline administration for urea cycle disorders in Japan. *Pediatrics International* (in press)
  5. Sakamoto R, Nakamura K\*, Kido J, Matsumoto S, Mitsubuchi H, Inomata Y, Endo F Improvement in the prognosis and development of patients with methylmalonic acidemia after living donor liver transplant. *Pediatric Transplantation* 20:1081-1086 (2016)
  6. Kido J, Matsumoto S, Momosaki K, Sakamoto R, Mitsubuchi H, Inomata Y, Endo F, and Nakamura K\* Plasma exchange and chelator therapy rescues acute liver failure in Wilson disease without liver transplantation. *Hepatology Research* (in press) [IF, 2.208; citation, 0]
  7. Chinen Y\*, Nakamura S, Yoshida T, Maruyama H, Nakamura K A new mutation in newborn screening for Fabry disease evaluated by plasma globotriaosylsphingosine levels. *Human Genome Variation* (in press)
  8. Mori H, Momosaki K, Kido J, Tamura H, Tanaka K, Matsumoto S, Nakamura K, Mitsubuchi H, Endo F, Iwai M\* Amelioration of Brain Damage by Glycine in Neonatal Rat Brain Following Hypoxia-Ischemia. *Pediatrics International* (in press)
  9. Kido J, Matsumoto S, Sakamoto R, Mitsubuchi H, Endo F and Nakamura K\* Pulmonary artery hypertension in methylmalonic acidemia. *Hemodialysis International* Nov 1. doi: 10.1111/hdi.12506. [Epub ahead of print] (2016)
  10. Kido J, Mitsubuchi H, Ito F, Yoshida T, Matsumoto S, Sakamoto R, Endo F and Nakamura K\* Advanced endometrial cancer in phenylketonuria. *Medical Science Case Reports* 3:108-111 (2016)
  11. Honda T, Itoh F, Nakamura K, Ohba T and Katabuchi H A case of gradually manifesting McCune–Albright syndrome with a 10-year follow-up. *Reprod Med Biol* 15: 261 (2016)
- G . 知的財産権の出願・登録状況  
(予定を含む。)
1. 特許取得  
先天性代謝異常症6疾患の同時スクリーニング検査法 発明者：中村公俊、遠藤文夫、久米田幸介、吉田真一郎 出願国：日本 出願日：2016年12月22日 出願番号：2016-249903 (出願中)
  2. 実用新案登録  
なし
  3. その他  
なし

ムコ多糖症 II 型における重症度予測因子に関する調査研究  
分担研究者： 濱崎 考史（大阪市立大学医学部小児科）

研究要旨

ムコ多糖症 II 型の重症型では中枢神経障害を来し発達予後が不良となる。しかし臨床症状の重症度には幅があり生活の質に大きな影響を及ぼす。近年、中枢病変に対する新規治療法の開発が進歩し、効果を評価する上で、発達予後予測が重要となってきている。今回、後方視的な自然歴調査により心理発達予後に関与する因子について調査した。

A．研究目的

ムコ多糖症 II 型の臨床症状の重症度には幅があり、重症型では中枢神経障害を来し発達予後が不良となる。近年、中枢病変に対する新規治療法の開発の進歩により、ムコ多糖症 II 型における発達予後予測が治療の有効性の評価するにあたり重要となってきている。ムコ多糖症 II 型の病因遺伝子である iduronate-2-sulfatase (IDS) 遺伝子変異型と表現型との相関関係は未確定であり、よりの確な発達予後予測に必要な根拠となる、自然歴調査が必要である。

B．研究方法

研究調査対象は、当科にて定期的に心理発達検査を施行しているムコ多糖症 II 型重症型の患者に対しておこなった。

（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

これまで、当科では、ムコ多糖症 II 型の重症度分類を表 1 に示す基準により分類してきた（表 1）。しかしながら、軽症例において、終始コドンが挿入されるナンセンス変異例において臨床経過として軽症例である症例を複数例発見された。既存の報告例との比較検討により、IDS 遺伝子のエクソン 2～7 の領域での終止コドンの挿入やフレームシフト変異の場合、臨床経過は重症型であったが、それ以外のエクソン 1、8

、9 領域でのナンセンス変異では、精神発達予後が比較的良好な症例が存在することが明らかとなった。アリルスルファターゼの結晶解析結果を基にイズルスルファターゼの構造を予想したところ、活性中心として D45, D46, C84, K135, D334 のアミノ酸が重要であり、それらをコードしている領域がエクソン 2～7 の領域であることが判明した（図 1）。

今回、当科にて、この活性中心の領域内で、IDS 遺伝子に同一の新規ナンセンス変異 (Q272X) を認めた 2 例の自然歴を詳細に検討したところ、発達年齢は 4-5 歳時に 2 歳相当となった後退行し、酵素補充により生命予後は改善するも、成人までには、寝たきりとなる重症型になるものと推定された。

D．考察

ナンセンス変異では、一般的に酵素タンパク質が合成されず、重症型になるものと考えられるが、read through 現象により活性をもつ酵素が一部合成され、軽症化する可能性が示唆された。しかし、酵素活性に重要な領域のナンセンス変異では期待することは難しい。今後、個々の症例において、遺伝子型だけでなく、高感度の残存酵素活性の測定、GAG の蓄積の程度と評価し、自然歴との相関関係を調査する必要性がある。また、個々の患者において、なぜ重症度や病状の進行速度の程度が異なるのか、そのメカニズムの解明が望まれる。一例として、責任遺伝子である IDS 遺伝子以外に、進

行を遅らせるうる修飾遺伝子が存在し、その多型の違いにより重症度が影響を受ける可能性もある。個々の患者の全ゲノム情報含む表現型を解析できるiPS細胞を用いた疾患モデルは今後、重要な役割を果たすものと期待される。

#### E . 結論

中枢病変に対する新規治療法の進歩により、ムコ多糖症II型における発達予後予測がますます重要となってきた。遺伝子型は予後予測に強い影響を及ぼすが、個々の症例の自然歴の蓄積と酵素活性、生化学的分析、治療への反応性など多角的な検討が必要である。

#### F . 研究発表

##### 1. 論文発表

- Hamazaki T, El Rouby N, Fredette NC, Santostefano KE, Terada N. Induced Pluripotent Stem Cell Research in the Era of Precision Medicine. *Stem Cells*. 2017 Jan 18. doi: 10.1002/stem.2570.
- Nicholls K, Shankar SP, Sunder-Plassmann G, Koehler D, Nedd K, Vockley G, Hamazaki

T et al. Oral Pharmacological Chaperone Migalastat Compared With Enzyme Replacement Therapy in Fabry Disease: 18-Month Results from the Randomized Phase 3 ATTRACT Study. *J Med Genet*. 2016 Nov 10. pii: jmedgenet-2016-104178.

##### 2. 学会発表

- 春日彩季、濱崎考史、菊池菜摘、野々村光穂、新宅治夫:重症ムコ多糖症II型の小児患者2例における同一のiduronate-2-sulfatase遺伝子の新規変異と発達の比較. 第58回日本先天代謝異常学会 2016.10.27-29 (東京)

#### 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

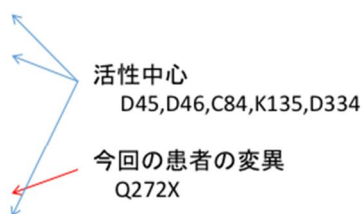
該当なし

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 ムコ多糖症 II 型のナンセンス・フレームシフト変異と表現型の相関

遺伝子異常	変異部位	表現型
R8X	エクソン1	非重症型
W12X	エクソン1	非重症型
A23fs	エクソン1	非重症型
L24fs	エクソン1	非重症型
Q75X	エクソン2	重症型
Y151X	エクソン4	重症型
R172X	エクソン5	重症型
E177X	エクソン5	重症型
K199fs	エクソン5	重症型
T214fs	エクソン5	重症型
W345X	エクソン7	重症型
V401fs	エクソン9	非重症型
C422fs	エクソン9	非重症型
C441fs	エクソン9	非重症型
R443X	エクソン9	非重症型・重症型
W475X	エクソン9	非重症型
Q531X	エクソン9	非重症型



- 特徴
- ナンセンス変異、フレームシフト変異でも非重症型はある
  - 重症型はエクソン2~7に多い

## オートファジーとライソゾーム病の関連について

分担研究者： 柳澤 比呂子（脳神経疾患研究所 先端医療研究センター & 遺伝病研究所 研究員）

### 研究要旨

ライソゾーム病は、病理学的観察、及び分子生物学に基づいた研究成果により、オートファジーとの関連が報告されている。ニーマン・ピック病C型、及びファブリー病の患者由来繊維芽細胞を用いて、オートファジー不全を LC3 turnover assay により、明らかにした。さらに治療薬の効果について、検討した。

研究協力者氏名

確認した。

所属機関名及び所属機関における職名

### A．研究目的

ニーマン・ピック病、ファブリー病のオートファジー動態を解析し、有効な治療薬をオートファジー flux から探索する。

### B．研究方法

ニーマン・ピック病、ファブリー病患者由来繊維芽細胞を用いて、オートファジー動態に関わる因子の発現量をウエスタンブロット、またライソゾームの大きさを免疫細胞染色により解析した。

（倫理面への配慮）

細胞は連結可能な匿名化を行った。

### C．研究結果

ニーマン・ピック病患者由来繊維芽細胞を血清飢餓にすると、ライソゾームの増大やオートファジー基質であるp62の蓄積が観察された。ロイシン添加により、これらの減少が軽減された。また、LC3 turnover assayにより、オートファジー不全を明らかにした。

ファブリー病の患者由来繊維芽細胞を血清及びアミノ酸飢餓にし、LC3 turnover assayにより、オートファジー不全を明らかにした。また、酵素補充薬の効果を検討し、オートファジー不全が改善されたことを

### D．考察

ニーマン・ピック病患者由来繊維芽細胞を用いた実験により、ロイシン添加によるオートファジー不全の改善を示唆する事ができた。さらに、ロイシンとオートファジーとの関連について研究を進め、他の治療薬の効果についても今後の課題とする。

ファブリー病の患者由来繊維芽細胞を用いた実験により、オートファジー flux を解析する事により、治療薬効果の指標となり得ることがわかった。

### E．結論

ライソゾーム病をオートファジー不全という観点から、解析する事により、今後の治療薬開発や既存の治療薬効果の検証に有用であると示唆された。

### F．研究発表

#### 1. 論文発表

- 1) Neonicotinoid Insecticides Alter the Gene Expression Profile of Neuron-Enriched Cultures from Neonatal Rat Cerebellum. Kimura-Kuroda J, Nishito Y, Yanagisawa H, Kuroda Y, Komuta Y, Kawano H, Hayashi M.

*Int. J. Environ. Res. Public Health* 13:987.

(2016)

- 2) Involvement of oxidative stress and impaired lysosomal degradation in amiodarone induced schwannopathy. Niimi N, Yako H, Tsukamoto M, Takaku S, Yamauchi J, Kawakami E, Yanagisawa H, Watabe K, Utsunomiya K, Sango K. *Eur J Neurosci.* 44:1723-33. (2016)
- 3) The severe clinical phenotype for a heterozygous Fabry female patient correlates to the methylation of non-mutated allele associated with chromosome 10q26 deletion syndrome. Hossain MA, Yanagisawa H, Miyajima T, Wu C, Takamura A, Akiyama K, Itagaki R, Eto K, Iwamoto T, Yokoi T, Kurosawa K, Numabe H, Eto Y. *Mol Genet Metab.* 17:30012-4. (2017)

## 2. 学会発表

- 1) ニーマンピック病 C 型におけるオートファジー不全を改善する因子の解析  
柳澤比呂子、秋山けい子、石井智裕、渡部和彦、河上江美子、遠藤堅太郎、山元大輔、衛藤義勝。第 58 回日本先天代謝異常学会  
2016 年（新宿）
- 2) ニーマンピック病 C 型における治療効果をオートファジー不全から探る  
柳澤比呂子、秋山けい子、石井智裕、河上江美子、遠藤堅太郎、山元大輔、渡部和彦、衛藤義勝。第 30 回日本小児脂質研究会  
2016 年（品川）
- 3) オートファジーの視点による Fabry 病治療効果  
柳澤比呂子、ホセイン・モハンマド・アリフ、宮島任司、秋山けい子、五十嵐純子、衛藤義勝。第 39 回日本分子生物学会  
2016 年（横浜）

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

## 緩徐な経過を辿る成人例におけるエキソーム解析による D-二頭酵素欠損症の診断

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：D-二頭酵素(D-bifunctional protein: DBP)欠損症はペルオキシソーム脂肪酸β酸化に関わる酵素であるDBPをコードする*HSD17B4*を原因遺伝子とする常染色体劣性疾患である。典型例では新生児期より筋緊張低下、痙攣などを認め、2歳までに死亡する。我々は小児期より感音性難聴、言語獲得障害に加え緩徐進行性の小脳失調、末梢神経障害を認めた成人例のDBP欠損症をエキソーム解析で診断した。近年、本症例を含め極長鎖脂肪酸上昇を認めず、緩徐進行性の経過を辿る成人例のDBP欠損症の報告が増えており、小児期の感音性難聴に加え、緩徐進行性の小脳失調、末梢神経障害、錐体路徴候を示す成人例においてはDBP欠損症の可能性を考慮する必要がある。

### 研究協力者氏名

所属機関名及び所属機関における職名

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

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

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

小児期より感音性難聴、言語獲得障害に加え、緩徐進行性の小脳失調、末梢神経障害を認めた36歳男性の診断を目的とした。

### B．研究方法

末梢血白血球よりDNAを抽出の上、SureSelect Human All Exon V4+UTRs kitを用いてエキソン領域の濃縮を行い、HiSeq 2000を用いてシーケンス解析を行った。（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。書面による同意を得た。

### C．研究結果

両親に類似症状を認めず小児期発症の脊髄小脳変性症であり、常染色体劣性遺伝性疾患を想定して解析を行った。エキソーム解析で、日本人コントロールにおいてアレル頻度が0.005未満であるrare variants[

非同義置換のsingle nucleotide variants(SNVs)、スプライスサイト変異、小挿入/欠失変異]は256個あり、その中で7つの遺伝子において2つ以上のrare variantsを認めた。その中で*HSD17B4*変異[既知遺伝子変異c.394C>T (p.Arg132Trp)、新規遺伝子変異c.523G>A (p.Ala175Thr)]のみが本症例の臨床像に合致する変異であった。本症例におけるペルオキシソーム代謝産物の解析では血漿スフィンゴミエリン中極長鎖脂肪酸の上昇は認めず、血清フィタン酸は上昇を認め、血清プリスタン酸は正常上限であった。

### D．考察

近年、典型的なDBP欠損症と異なり、小児期に感音性難聴に加え、緩徐進行性の小脳失調、末梢神経障害を呈するDBP欠損症の報告がなされている(Pierce, et al. 2010, MacMillan, et al. 2012, Lieber, et al. 2014, Lines, et al, 2014)。いずれもエキソーム解析で診断がなされ、極長鎖脂肪酸を含めたペルオキシソーム代謝産物の異常を認めないことが多いことから、臨床所見のみから、緩徐進行性のDBP欠損症を診断することは難しいことが示唆される。

### E．結論

エキソーム解析により、緩徐な経過を辿る成人例のDBP欠損症症例を診断した。緩徐進

行性のDBP欠損症の報告はまだ限られており、未診断となっている症例も存在すると考えられる。小児期の感音性難聴に加え、緩徐進行性の小脳失調、末梢神経障害、錐体路徴候を示す成人例においてはDBP欠損症の可能性を考慮する必要があると考える。

#### F．研究発表

##### 1. 論文発表

Matsukawa T, Koshi KM, Mitsui J, et al.  
Slowly progressive D-bifunctional protein deficiency with survival to adulthood diagnosed by whole-exome sequencing. J Neurol Sci. 2017;372:6-10.

##### 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



## 日本人ゴーシェ病の診断・治療に関する研究

分担研究者：井田 博幸（東京慈恵会医科大学）

研究要旨：ゴーシェ病はグルコセレブロシダーゼ（GBA）活性低下のため発症するライソゾーム病である。神経症状の有無と重症度により1型（非神経型）、2型（急性神経型）、3型（亜急性神経型）に分類されている。我々は日本人ゴーシェ病129例の臨床症状の検討と遺伝子解析を行った。その結果、日本人においては神経型の頻度が諸外国に比べて極めて高く、その原因が遺伝子変異分布の差にあることを明らかにした。日本人ゴーシェ病の臨床症状・遺伝子変異分布は海外とは異なるが、酵素補充療法の効果は同様であった。

### 研究協力者氏名

所属機関名及び所属機関における職名

金城 栄子 東京慈恵会医科大学 小児科  
研究補助員

若林 太一 東京慈恵会医科大学 小児科  
助教

### A．研究目的

日本人ゴーシェ病の臨床症状の特徴・遺伝子変異分布を明らかにするとともに酵素補充療法に対する効果について検討することを目的とする。

### B．研究方法

病型については病歴をもとに分類した。

末梢血白血球からDNAを抽出し、まず、GBA遺伝子の7つのcommon mutationについてPCR断片を制限酵素切断することによってその有無をチェックした。変異が同定されなかった症例についてはSSCP法を行った後、変異があると推察されるエクソンをシークエンスした。

（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。書面による同意を得た。

### C．研究結果

日本人ゴーシェ病においては2型・3型という神経型ゴーシェ病が48%を占めていた。

日本人ゴーシェ病においては非神経型にリ

ンクする N370S 変異が全く認められなかった。

遺伝子改変ヒト培養皮膚細胞より作製された酵素製剤により治療した日本人ゴーシェ病においては抗体産生は全く認められなかった。

### D．考察

ゴーシェ病は臨床的異質性が強いライソゾーム病である。日本人ゴーシェ病は海外例に比較して重症例が多いことが明らかとなった。この要因としてユダヤ人では全遺伝子変異の約70%を占めるN370S変異が日本人では全く存在しないことが考えられた。しかしながら、抗体産生率は諸外国と同様であり、抗体産生は遺伝子変異とは関係しないと推察された。

### E．結論

ゴーシェ病においては遺伝子変異分布に関して人種による差が大きく、それに起因する臨床症状も異なるので、診断（臨床診断・遺伝子診断）には人種を考慮に入れる必要がある。治療効果については今後、さらに症例を増やして検討していく予定である。

### F．研究発表

#### 1. 論文発表

Ida H, Tanaka A, Matsubayashi T, Murayama K, Hongo T, Hak-Myung Lee, Mellgard B.: A multicenter, open-label extension study of velaglucerase alfa in Japanese patients

Gaucher disease: Results after a cumulative treatment period of 24 months. Blood Cells Mol and Dis.59:140-147, 2016

Pastores GM, Turkia HB, Gonzaleth DE, Ida H, Tantony AAG, Qin Y, Dirh Q, Zimran A.: Development of anti-velagulucerase alfa antibodies in clinical trial-treated patients with Gaucher disease. Blood Cells, Mol and Dis. 59:37-43, 2016

Grabowski GA, Zimran A and Ida H: Gaucher disease type 1 and 3. Phenotypic characterization of large populations from the ICGG Gaucher Registry. Am J Hematology 90: 12-18, 2015

井田博幸, 田中あゆみ, 松林朋子, McCauley T, Wang N, Crombez E. 日本人 Gaucher 病患者に対するベラグルセラゼアルファを用いた酵素補充療法の有効性と安全性に関する検討, 小児科診療. 2015 ; 78 : 131-138

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

III. 研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版年
ムコ多糖症(MPS)型診療ガイドライン作成委員会	ライソゾーム(ファブリ病含む)に関する調査研究班	ムコ多糖症(MPS)型診療ガイドライン2017	株式会社診断と治療社	2017年3月
副腎白質ジストロフィー(ALD)診療ガイドライン作成委員会	ライソゾーム(ファブリ病含む)に関する調査研究班	副腎白質ジストロフィー(ALD)診療ガイドライン2017	株式会社診断と治療社	2017年3月
ポンペ病診療ガイドライン作成委員会	ライソゾーム(ファブリ病含む)に関する調査研究班	ポンペ病診療ガイドライン2017	株式会社診断と治療社	2017年3月
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
酒井規夫	大園恵一, 金子一成編	これでOK小児救急ケーススタディ	診断と治療社	2015年3月
酒井規夫	井田博幸編	急性呼吸困難で救急外来受診氏診断されたゴーシェ病I型の1症例, ゴーシェ病症例集	Medical Tribune	2015年5月
酒井規夫	大野耕策編	肝脾腫の特徴, カタプレキシー, ニーマンピック病C型の診断と治療	医薬ジャーナル	2015年6月
酒井規夫	衛藤義勝編	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, ファブリ病症例集	Medical Tribune	2015年12月

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Kuranobu N, Murakami J, Okamoto K, Nishimura R, Murayama K, Takamura A, Umeda T, Eto Y, Kanzaki S.	Cholesterol ester storage disease with a novel LIPA mutation (L264P) that presented massive hepatomegaly: A case report.	Hepatol Res	2016 Mar; 46(5)	477-82	2016

Yokoi T, Yokoi K, Akiyama K, Higuchi T, Shimada Y, Kobayashi H, Sato T, Ohteki T, Ohtsu M, Nakauchi H, Ida H, Ohashi T.	Non-myeloablative preconditioning with ACK2 (anti-c-kit antibody) is efficient in bone marrow transplantation for murine models of mucopolysaccharidosis type II.	Mol Genet Metab	2016 Nov; 119(3)	232-238	2016
Pastores GM, Turkia HB, Gonzalez DE, Ida H, Tantony AA, G, Qin Y, Dirh Q, Zimran A.	Development of anti-velaglutamase alfa antibodies in clinical trial-treated patients with Gaucher disease.	Blood Cell Dis	Mol and Dis.59	37-43	2016
小林博司	ガングリオシド蓄積症～GM1・GM2ガングリオシドーシス	小児内科2016	vol.48増刊 小児疾患 診療のための 病態生理	p158-164	2016
小林博司	筋型糖原病～Pompe病を中心に	小児内科2016	vol.48 No.12 特集 小児の筋疾患	p1972-1977	2016
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	2015
Saito O, Kusano E, Akimoto T, Asano Y, Kitagawa T, Suzuki K, Ishige N, Akiba T, Saito A, Ishimura E, Hattori M, Hisada 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.	2016 Apr	20(2) 284-93	2016
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.	2016 Feb;	140-3117(2)	2016
Wakabayashi T, Shimada Y, Akiyama K, Higuchi T, Fukuda T, Kobayashi H, Eto Y, Ida H, Ohashi T.	Hematopoietic Stem Cell Gene Therapy Corrects Neuroprotective Phenotype in Murine Model of Mucopolysaccharidosis Type II.	Hum Gene Ther.	26(6)	357-66	2015

Hossain MA, Otomo T, Saito S, Ohno K, Sakuraba H, Hamada Y, Ozono K, <u>Sakai N.</u>	Late-onset Krabbe disease is predominant in Japan and its mutant precursor protein undergoes more effective processing than the infantile-onset form.	<i>Gene</i>	534(2)	144-54	2014
Hossain MA, Higaki K, Saito S, Ohno K, Sakuraba H, Nanba E, Suzuki Y, Ozono K, <u>Sakai N.</u>	Chaperone therapy for Krabbe disease: potential for late-onset GALC mutations.	2015 Sep <i>J Hum Genet</i>	60(9)	539-45	2015
Hossain MA, Higaki K, Shinpo M, Nanba E, Suzuki Y, Ozono K, <u>Sakai N.</u>	Chemical chaperone treatment for galactosialidosis: Effect of N-ethylmaleimide on $\beta$ -galactosidase activities in fibroblasts.	<i>Brain Dev</i>	38(2)	175-80	2016
Shibazaki T, Hirabayashi K, Saito S, Shigemura T, Nakazawa Y, Sakashita K, Takagi M, Shiohara M, Adachi K, Nanba E, <u>Sakai N</u> , Koike K.	Clinical and laboratory outcomes after umbilical cord blood transplantation in a patient with mucopolipidosis II alpha/beta.	<i>Am J Med Genet A</i>	170A(5)	1278-82	2016
Kato S, Yabe H, Takakura H, Mugiishi H, Ishige M, Tanaka A, Kato K, Yoshida N, Adachi S, <u>Sakai N</u> , 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 Japanese Society for Hematopoietic Cell Transplantation.	<i>Pediatr Transplant</i>	20(2)	203-14	2016
Mamada N, Nakamagoe K, Shioyama A, Furuta J, <u>Sakai N</u> , Ishii A, Tamakawa A.	Adult-onset Krabbe disease presenting as acute hemiparesis and progressive demyelination detected by diffusion-weighted imaging.	<i>J Neurol Sci</i>	367	326-8	2016
<u>Sakai N</u> , Otomo T.	Challenge of phenotype estimation for optimal treatment of Krabbe disease.		94(11)	1025-30	2016
Yoshimura A, Kibe T, Irahara K, <u>Sakai N</u> , Yokochi K.	Predominant Corticospinal Tract Involvement in a Late Infant with Krabbe Disease.	<i>Jpn Clin Med</i>	7	23-6	2016

Hughes DA, Nicholls K, Shankar S P, Sunder-Plassmann G, Koeller D, Nedd K, Vockley G, Hamazaki T, Lachmann R, Ohashi T, Olivetto I, <u>Sakai N</u> , Deegan P, Dimmock D, Eyskens F, Germain DP, Goker-Alpan O, Hachulla E, Jovanovic A, Lourenco CM, Narita I, Thomas M, Wilcox WR, Bichet DG, Schiffmann R, Ludington E, Viereck C, Kirk J, Yu J, Johnson F, Boudes P, Benjamin ER, Lockhart DJ, Barlow C, Skuban N, Castelli JP, Barth J, Feldt-Rasmussen U.	Oral pharmacological chaperone migalastat compared with enzyme replacement therapy in Fabry disease: 18-month results from the randomized phase III ATTRACT study.	J Med Genet	2016 Nov 10	pii: jmedgenet-2016-104178	2016
Kondo H, Maksimova N, Otomo T, Kato H, Imai A, Asano Y, Kobayashi K, Nojima S, Nakaya A, Hamada Y, Irahara K, Gurinova E, Sukhomyasova A, Nogovicina A, Savvina M, Yoshimori T, Ozono K, <u>Sakai N</u> .	Mutation in VPS33A affects metabolism of glycosaminoglycans: a new type of mucopolysaccharidosis with severe systemic symptoms.	Hum Mol Genet	2016 Dec 23	pii: ddw377	2016
Nishiumi F, Ogawa M, Nakura Y, Hamada Y, Nakayama M, Mitobe J, Hiraide A, <u>Sakai N</u> , Takeuchi M, Yoshimori T	Yanagihara I. Intracellular fate of Ureaplasma parvum entrapped by host cellular autophagy.	Microbiologyopen	2017 Jan 15		2017
酒井規夫	糖原病Ib, 免疫症候群 (第2版) III	別冊日本臨床新領域別症候群シリーズ	2016.3	p581-583	2016
酒井規夫	ファブリー病 小児科		57(3)	235-240	2016
酒井規夫	Krabbe病, 病態生理 3		Vol 48	p185-188	2016
Matsuoka T, Miwa Y, Tajika M, Sawada M, Fujimaki K, Soga T, Tomita H, Uemura S, Nishino I, Fukuda T, Sugie H, Kosuga M, Okuyama T, Umeda Y.	Divergent clinical outcomes of alpha-glucosidase enzyme replacement therapy in two siblings with infantile-onset Pompe disease treated in the symptomatic or pre-symptomatic state.	Mol Genet Metab Rep	(2016) 9	98-105	2016
Takano H, Ishihara T, Kosuga M, Okuyama T.	A Senile Case of Late-onset Pompe's Disease.	Intern Med	(2016) 55	2723-5	2016

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) 115	41-7	2015
Higuchi T, <b>Kobayashi M</b> , 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.	JIMD Rep.	30	53-72	2016
Kono Y, Wakabayashi T, <b>Kobayashi M</b> , Ohashi T, Eto Y, Ida H, Higuchi Y.	Characteristics of cerebral microbleeds in patients with Fabry disease. J Stroke Cerebrovasc Dis.	2016	25	1320-1325	2016
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, <b>Kobayashi M</b> , Ohashi T, Matsuda I, Eto Y.	Prevalence of Fabry disease in dialysis patients: Japan Fabry disease screening study (J-FAST).	Clin Exp Nephrol.	20	284-293	2016
Matsukawa T, Koshi KM, Mitsui J, et al.	Slowly progressive $\alpha$ -mannosidase B deficiency with survival to adulthood diagnosed by whole-exome sequencing.	J Neurol Sci	2017. 372	6-10	2017
Konno Y, Takahashi I, Narita A, Takahashi O, Koizumi H, Tamura M, Kikuchi W, Komatsu A, Tamura H, Tsuchida S, Noguchi A, <b>Takahashi T</b> .	Elevation of Serum Acid Sphingomyelinase Activity in Acute Kawasaki Disease.	Tohoku J Exp Med	237	133-40	2015

## 付1 研究組織

平成28年度難治性疾患克服研究事業 ライソゾーム病（ファブリ病含む）に関する調査研究組織

氏名	所属	職名	分担研究課題
研究代表者 衛藤 義勝	東京慈恵会医科大学	名誉教授	総括・診断 治療のガイドラインの調査研究
酒井 規夫	大阪大学大学院医学系 研究科 小児科学講座	教授	臨床疫学的研究
高橋 勉	秋田大学大学院医学系 研究科 医学専攻小児科学講座	教授	臨床疫学的研究
高柳 正樹	帝京平成大学小児科学	教授	臨床疫学的研究、患者のQOLに関する調査
辻 省次	東京大学医学部附属病院 神経内科学	教授	ALDの診断ガイドラインに関する調査研究
難波 栄二	鳥取大学 生命機能研究支援センター	教授	新しい治療法の開発（ケミカル シャペロン法）調査研究
鈴木 康之	岐阜大学 医学教育開発研究センター	教授	ライソゾーム病、ペルオキシソーム病のADL, QOLに関する研究
櫻庭 均	明治薬科大学	教授	リソゾーム病の診断や病態把握 および治療の評価に役立つバイオマーカー調査研究
奥山 虎之	国立成育医療センター 臨床検査部	部長	ライソゾーム病の新生児スクリーニングの研究
坪井 一哉	名古屋セントラル病院 血液内科	センター長	ライソゾーム病のADL, QOLに関する研究
松田 純子	川崎医科大学病態代謝学	教授	新しい治療法の開発（骨髄移植）
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分野	教授	ペルオキシソーム病&ALDの早期診断、病態解明、治療法の調査研究



今中雄	常	富山大学大学院医学薬学研究部 分子細胞生物学	教授	ペルオキシソーム病 & ALD の分子病態解析と脂質代謝改善薬の探索
小林司	博	東京慈恵会医科大学 遺伝子治療研究部	准教授	新しい治療法の調査（遺伝子治療）
加我子	牧	東京都立東部療育センター	院長	小児副腎白質ジストロフィーの超早期診断法開発に関する研究
横山明	和	帝京大学薬学部	教授	メタボローム解析による ALD 等ペルオキシソーム病の発症前診断マーカーの探索調査
渡邊子	順	久留米大学医学部小児科学	准教授	バイオマーカーの開発
石垣子	景	東京女子医科大学小児科学	講師	ポンペ病の神経障害の評価
成田綾		鳥取大学医学部脳神経小児科	助教	ライソゾーム病の診断、治療のガイドライン調査研究
井田幸	博	東京慈恵会医科大学 遺伝子治療研究部/小児科	教授	ライソゾーム病の基質合成抑制療法 & 新しい酵素補充療法
大橋也	十	東京慈恵会医科大学 遺伝子治療研究部/小児科	教授	MLD, ALD 等のライソゾーム病遺伝子治療調査研究
小林正久		東京慈恵会医科大学 小児科	講師	ライソゾーム病の診断と治療のガイドライン作成

#### ライソゾーム病（ファブリー病含む）に関する調査研究組織

氏名	所属	職名	分担研究課題
大橋也	東京慈恵会医科大学 遺伝子治療研究部/小児科	教授	MLD, ALD 等のライソゾーム病遺伝子治療調査研究
小林正久	東京慈恵会医科大学 小児科	講師	ライソゾーム病の診断と治療のガイドライン作成
福田冬季子	浜松医科大学 小児科	准教授	Pompe 病の調査研究

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	新しい診断法の調査（マススクリーニング法）研究
濱崎 考 史	大阪市立大学医学部小児科	講師	先天代謝異常症における造血幹細胞移植の後方視的調査研究と標準的移植法確立に関する研究
柳澤比呂 子	脳神経疾患研究所 先端医療研究センター&遺伝病研究所	研究員	ライソゾーム病、ムコ多糖症の病態解析と治療に関する調査研究

付2 第7回国際協力遺伝病遺伝子治療フォーラムプログラム

# 第7回国際協力 遺伝病遺伝子治療フォーラム

The 7th International Collaboration Forum of Human Gene Therapy for Genetic Disease

Date ● Jan. 19 (Thu.), 2017  
 Venue ● The JIKEI University School of Medicine, Tokyo (Daigaku Ichigo-kan, Auditorium, 3rd Floor)  
 Registration fee: 3,000 JPY

P  
R  
O  
G  
R  
A  
M

**10:00-10:20 ■開催挨拶**  
 衛藤義勝 (実行委員長 / 脳神経疾患研究所)  
 菱山 豊 (日本医療研究開発機構)  
 平岩 勝 (厚生労働省健康局難病対策課長)

**10:20-10:40 ■大会長講演**  
 Gene Therapy in Japan  
 小野寺 雅史 (国立成育医療研究センター)

**10:40-11:30 ■日本の遺伝子治療**  
 Continuous improvement of motor and cognitive functions after gene therapy for AADC deficiency  
 小島華林 (自治医科大学)  
 WAS 遺伝子治療  
 内山 徹 (国立成育医療研究センター)

**11:30-12:10 ■招待講演 I**  
 Modifier Genes: Moving from Pathogenesis to Therapy  
 Edward RB McCabe (March of Dimes, US)

**12:10-13:00 ■教育講演**  
 Current research tools and manufacturing technology for gene therapy  
 塚野英人 (TAKARA BIO INC.)

**13:00-15:00 ■海外の遺伝子治療**  
 Gene replacement therapy for myotubular myopathy  
 Ana Buj Bello (GENETHON, Fr)  
 Gene Therapy: A UK Perspective  
 Terri Gaskell (Catapult, UK)  
 Ex-vivo lentiviral mediated gene therapy for the treatment of paediatric neurometabolic disorders  
 Jesus Segovia (Orchard Therapeutics, UK)  
 Update on Recent Regulatory Developments  
 Alison Armstrong (BioReliance, UK)

**15:00-15:20 Coffee Brake**

**15:20-17:00 ■企業関連講演**  
 Efficient manufacturing: Our experience, knowledge and technologies.  
 仲 義宏 (TERUMO CORPORATION)  
 前立腺癌に対する遺伝子治療  
 那須保友 (岡山大学)  
 筋萎縮性側索硬化症 (ALS) の遺伝子治療  
 村松慎一 (自治医科大学)  
 安全性の高い純国産遺伝子治療用ベクターの開発  
 中西真人 (産業技術総合研究所)

**17:00-17:40 ■招待講演 II**  
 Gene therapy in severe immunodeficiency  
 Adrian Thrasher (UCL, UK)

**17:40-18:40 ■特別講演**  
 Gene Therapy of Primary Immunodeficiencies. 17 years of experience  
 Alain Fischer (Hospital Necker, Fr)

**18:40-18:50 ■閉会の辞**  
 金田安史 (日本遺伝子細胞治療学会理事長 / 大阪大学)  
 奥山虎之 (第8回当番幹事 / 国立成育医療研究センター)

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 法人日本ライソソ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」(研究代表者：衛藤義勝)  
 日本医療研究開発機構 (AMED) 委託費「難治性疾患実用化研究事業」「医薬品等規制調和・評価研究事業」(研究開発代表者：小野寺雅史)  
 日本医療研究開発機構 (AMED) 委託費「早期探索的・国際水準臨床研究事業」(研究開発代表者：奥山虎之)



# ALD遺伝子治療推進研究プロジェクト

厚生労働省難治性疾患克服事業“ライソゾーム病  
ALD&ベルオキシゾーム病”調査研究班支援事業

## ALD遺伝子治療の日本人治験参加者募集について



米ブルーバードバイオ社が開発を行っているALD遺伝子治療薬Lenti-Dの日本人治験参加者を1~2名募集致します。現在17名が治験に参加しており良好な中間結果が報告されています。下記の条件を満たす患者様がおられましたらご協力をお願い致します。

### 試験対象患者基準

- ✓ 極長鎖脂肪酸の上昇
- ✓ MRIによる中枢神経系異常（ガドリニウム増強、Loes Score 0.5-9.0）\*別表①参照
- ✓ Neurological Function Score ≤ 1 \*別表②参照
- ✓ 17歳以下の男児
- ✓ インフォームドコンセント

### 除外基準

- ✓ 同種移植または遺伝子治療の既往あり
- ✓ HLA一致同胞ドナーの可能性あり
- ✓ 極長鎖脂肪酸低下のための、スタチン、ロレンツォオイル、食事療法（対象者は使用を中止しなければならない）
- ✓ 60日前に3ヶ月以内の試験結果に影響する可能性がある試験薬または処置を受けている
- ✓ MRI実施を妨げる条件（麻酔へのアレルギー、造影剤を含む）
- ✓ 末梢血好中球 < 1500 cells/mm<sup>3</sup> 或 血小板数 < 100,000 cells/mm<sup>3</sup> 或 ヘモグロビン < 10g/dL 或 出血性疾患
- ✓ AST > 2.5x正常上限 或 ALT > 2.5x正常上限 或 総ビリルビン > 3.0mg/dL ジルベール症候群除く
- ✓ 腎機能異常（クレアチニン・クリアランス < 50mL/min）
- ✓ 左心室駆出率 < 40%
- ✓ 家族性癌症候群の可能性
- ✓ 細菌、ウイルス、真菌、寄生虫感染
- ✓ HIV1、HIV2、B型肝炎、C型肝炎、ヒトT細胞リンパ向性ウイルス1
- ✓ 処置に禁忌を示す、心疾患、肺疾患、その他疾患

### 【ALD遺伝子治療推進会議】

委員メンバー

- 奥山 虎之 (国立成育医療研究センター)
- 下澤 伸行 (岐阜大学)
- 大橋 十世 (東京慈恵会医科大学)
- 加我 牧子 (都立東部療育センター)
- 衛藤 義勝 (財団法人脳神経疾患研究所)

### お問い合わせ

事務局 柏崎 雅代  
財団法人脳神経疾患研究所  
TEL: 044-322-0654 (電子音後3229)  
FAX: 044-966-0133  
Mail: m.kashiwazaki@jikei.ac.jp

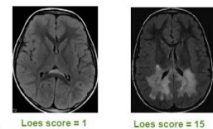
別表① Loes Score

Parietal, occipital white matter (頭頂部、後頭部の白質)	Periventricular (脳室周囲)	1
	Central (中心部)	1
	Subcortical (皮質下)	1
Anterior temporal white matter (前側頭葉の白質)	Periventricular (脳室周囲)	1
	Central (中心部)	1
	Subcortical (皮質下)	1
Frontal white matter (前頭葉の白質)	Periventricular (脳室周囲)	1
	Central (中心部)	1
	Subcortical (皮質下)	1
Corpus callosum (脳梁)	Atrophy (萎縮)	1
	Splenium (膨大部)	1
	Genu (靱帯膝)	1
Visual pathway (視覚路)	Atrophy splenium (膨大部の萎縮)	1
	Atrophy genu (靱帯膝の萎縮)	1
	Optic tract (視索)	1
Auditory pathway (聴覚路)	Optic radiation (視放射)	1
	Meyer's loop (マイヤー係路)	1
	Lateral genu body (外側膝状体)	1
Pyramidal system (錐体路)	Internal capsule (内包)	1
	Brain stem (脳幹)	1
	Cerebellum (小脳)	1
Basal ganglia (基底核)	Atrophy (萎縮)	1
	Basal ganglia (基底核)	1
	Anterior thalamus (視床前部)	1
Global atrophy (広範囲の萎縮)	Anterior thalamus (視床前部)	1
	Mild global (軽度広範囲)	1
	Moderate global (中等度広範囲)	1
Severity score (重症度スコア)	Severe global (重度広範囲)	1
	Brain stem (脳幹)	1
		34

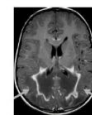
各部位について、原則、所見の有無で、1点加算する。例外は  
1. Global atrophyについては1~3点のいずれか  
2. 片側性であった場合は0.5点  
3. Questionableであり、かつ他の異常が無い場合0.5点の加算とする

「造血細胞移植学会ガイドライン第2巻 [8]先天代謝異常症 (2014年3月)」から引用 (改変)  
[http://www.jhct.com/guideline/pdf/13n\\_imd.pdf#search=Loes+score+Corpus+Atrophy+G](http://www.jhct.com/guideline/pdf/13n_imd.pdf#search=Loes+score+Corpus+Atrophy+G)

Loes MRI severity score<sup>1)</sup>: measurement of white matter changes by degree and extent of pathological hyperintense regions (0-34)



Gadolinium enhancement: indicator of active inflammation in untreated patients (+/-)



別表② Neurological Function Score(NFS)

NFS Component	Score	NFS Component	Score
Hearing/auditory processing problems	1	Walking difficulties/ spasticity	1
Aphasia/apraxia	1	Spastic gait (needs assistance)	2
Loss of communication	3	Wheelchair dependence	2
Vision impairment	1	No voluntary movement	3
Cortical blindness	2	Episodes of incontinence	1
Swallowing dysfunctions	2	Total incontinence	2
Tube feeding	2	Non-febrile seizures	1
Running difficulties	1	Possible Total	25

\* Major Functional Disability(MFDs): 上記の主要症状6項目

### 【試験方法】

#### 単群のオープンラベル試験 (ALD-102, 第2/3相試験)

本試験では、ALD患者に対しLenti-D (レンチウイルスベクター) を用いて ex vivoにて、ALD患者で欠損しているヒトABCD1蛋白の遺伝子を導入した自家CD34+造血幹細胞の有効性と安全性を評価します。

まず、被験者の造血幹細胞をアフレーションにより採取し、培養します。この培養した幹細胞に、Lenti-Dを用いてヒトABCD1のcDNAを導入します。その間、被験者はアスルファンとシクロフォスファミドによる骨髄破壊的前処置を受けます。骨髄破壊的前処置の後、被験者に対してLenti-Dで修飾された自家幹細胞を静脈内に単回投与します。

### 【主要エンドポイント】

Lenti-D投与後24ヶ月時点でのMajor Functional Disability (MFDs) のない患者の割合

### ALD 遺伝子治療に於ける試験スケジュールの概要

