

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 29 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 30(2018)年 3 月

目次

・総括研究報告書

ライソゾーム病（ファブリー病含む）調査研究に関する研究 研究代表者 衛藤義勝	1
---	---

・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 酒井 規夫（大阪大学大学院医学系研究科保健学専攻教授）	5
2. ライソゾーム病・ペルオキシゾーム病の拠点病院構想に関する研究 高橋 勉（秋田大学大学院医学系研究科教授）	9
3. シスチノーシス（シスチン蓄積症）診療ガイドライン 2018 作成に関する研究 高柳 正樹（帝京平成大学地域医療学部看護学科教授）	11
4. 複雑な遺伝子変異を含む ALD 症例の遺伝子解析 辻 省次（東京大学大学院医学系研究科 寄附講座分子神経学講座特任教授）	14
5. 新しい治療法の開発（ケミカルシャペロン法）調査研究 檜垣 克美（鳥取大学生命機能研究支援センター教授）	16
6. ムコ多糖症の疫学に関する研究 鈴木 康之（岐阜大学医学教育開発研究センター教授）	18
7. ライソゾーム病の新生児スクリーニングに関する研究 奥山 虎之（国立成育医療研究センター臨床検査部長）	20
8. ファブリー病の診療ガイドライン作成のための QOL に関する調査 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）	23
9. ライソゾーム病・ペルオキシゾーム病の診療実態調査 松田 純子（川崎医科大学病態代謝学教授）	27
10. 副腎白質ジストロフィー & ペルオキシゾーム病の診断調査研究 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）	30
11. ムコ多糖症（MPS）I 型診療ガイドラインの作成 今中 常雄（富山大学大学院医学薬学研究部教授）	32
12. ファブリー病（Fabry Disease）のガイドライン作成に関する研究 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）	34
13. 小児副腎白質ジストロフィー症に対する新生児スクリーニング等の超早期診断法開発に関する研究 親族の発症を契機に発症前診断を受け、造血幹細胞移植を受けた症例の長期予後について 加我 牧子（東京都立東部療育センター院長）	37
14. ムコ多糖症 I 型の診療ガイドラインの策定およびライソゾーム病とペルオキシゾーム病の診断マーカーの探索 横山 和明（帝京大学薬学部教授）	41
15. 「ゴーシェ病の診療ガイドライン」に関する研究 渡邊 順子（久留米大学 GC/MS 医学応用研究施設准教授）	44
16. ライソゾーム病およびペルオキシゾーム病における EBМ に則った診療ガイドライン作成に関する研究 石垣 景子（東京女子医科大学医学部小児科講師）	47
17. ゴーシェ病ガイドライン作成 成田 綾（鳥取大学医学部脳神経小児科助教）	49
18. ゴーシェ病に対する基質合成抑制療法に関する研究	

井田 博幸 (東京慈恵会医科大学小児科教授)-----	51
19. ライソゾーム病患者に対する新規治療に対する意識調査	
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)-----	52
20. ファブリー病の診療ガイドライン作成に関する研究	
小林 正久(東京慈恵会医科大学小児科講師)-----	53
21. ライソゾーム病ガイドライン作成とライソゾーム病のトランジションに関する研究	
福田冬季子(浜松医科大学准教授)-----	55
22. ファブリー病 (Fabry Disease) の診断指針の研究	
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)-----	58
23. ムコ多糖症 型の臨床像と治療に関する研究	
濱崎 考史(大阪市立大学医学部小児科)-----	61
24. オートファジーとライソゾーム病の関連について	
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)-----	63
25. 国内の副腎白質ジストロフィー症に対する造血細胞移植成績に関する研究	
加藤剛二(名古屋第一赤十字病院小児科小児医療センター長)-----	65
26. 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	
矢部 普正(東海大学医学部教授)-----	66

III. 研究成果の刊行に関する一覧表

【付録】

- 付1 第4回市民公開フォーラム
- 付2 国際協力遺伝病遺伝子治療フォーラムプログラム
- 付3 週刊医学のあゆみ
- 付4 シスチノーシス(シスチン蓄積症)診療ガイドライン 2018

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
総括研究報告書
ライソゾーム病（ファブリ病含む）調査研究に関する研究
研究代表者 衛藤 義勝

研究要旨：ライソゾーム病、ALD 患者の全国二次調査を開始、我が国の患者の状況を把握できる。LSD、ALD 各種ガイドライン作成をマインズの手法により作成、具体的にエビデンスを基にした結果を提案し、一般診療医の難病診療に貢献できる。拠点病院構想、トランジション問題を提起した。新生児スクリーニング適応疾患のガイドライン作成、遺伝子治療等の啓蒙活動の為のアンケート調査内容を検討した。

研究分担者氏名：

酒井 規夫, 高橋 勉, 高柳 正樹, 辻 省次, 檜垣 克美, 鈴木 康之, 奥山 虎之, 坪井 一哉, 松田 純子, 下澤 伸行, 今中 常雄, 小林 博司, 加我 牧子, 横山 和明, 渡邊 順子, 石垣 景子, 成田 綾, 井田 博幸, 大橋 十也, 小林 正久, 福田冬季子, 中村 公俊, 濱崎 考史, 柳澤比呂子, 加藤 剛二, 矢部 普正

研究協力者氏名：

赤平 百絵, 足立 香織, 阿部信一, 阿部 哲人, 有賀 賢典, 伊藤 康, 上原 里程, 衛藤 薫, 大友 孝信, 岡村 匡史, 掛江 直子, 加藤 俊一, 金田 眞理, 神崎 保, 城戸 淳, 河野 優, 小須賀 基通, 後藤 聡, 後藤 順, 駒村 和雄, 櫻井 謙, 清水 有紀子, 清水 博臣, 杉山 斉, 竹中 俊宏, 角皆 季樹, 富田 和慶, 根津 基希, 林 泰壽, 福井 香織, 保科 宙生, 丸山 弘樹, 右田 王介, 森 まどか, 森實 敏夫, 山本 浩志, 湯澤 由紀夫, 横井 貴之, 近藤 秀仁, 山田博之

A．研究目的

ライソゾーム病、ペルオキシゾーム病、ALD 患者の全国調査、患者数の把握、現状調査mQOLの二次調査を行う。又 LSD、ALD の診療ガイドラインをマインズの手法に従い作成し、難病の診療に貢献する。更に LSD、ALD の拠点病院構想を作成し、難病患者の診療ネットワーク構築をめざす。新生児スクリーニング体制のガイドラインを作成、今後の早期診断、治療を目指す。LSD、ALD の遺伝子治療を含めた新規治療の啓蒙活動を行う

B．研究方法

1)LSD,ALD の患者全国調査はサーベイモンキーを用いて2次調査を施行した。
2)LSD,ALD ガイドライン作成はALD、MPSII,ポンペ病、ゴーシェ病、ファブリ病、MPSI型チヌチノーシスは各班で委員長、副委員長を決

め各ガイドライン作成班を決め、マインズの手法に則り作成した。

3) 拠点病院構想、新生児スクリーニングガイドライン作成、遺伝子治療アンケート調査委員会を編成し、検討した。

(倫理面への配慮)

全国患者調査は酒井規夫委員長の下阪大倫理委員会の承諾を得て施行した。

C．研究結果

ライソゾーム病(LSD) & ペルオキシゾーム病(PD)、ADL の QOL を含む一次調査後の各ライソゾーム病の我が国における推定患者数を疾患別に統計専門家に依頼調査した。又二次調査の調査内容を検討し、二次調査表を各施設に配布次年度において調査予定。ライソゾーム病、ペルオキシゾーム病の診断、治療ガイドラインの作成：LSD は現在 31 種近くの疾患が含まれ、前年度に引き続いてファブリ病、ゴーシェ病、ムコ多糖症 I 型のマインズの手法に基く診療ガイドラインを作成、次年度に向けて学会承認を得る予定。昨年度作成したポンペ病ガイドラインに関してはマインズでの掲載が決定した。今年度はチヌチノーシスのガイドラインを出版し、学会承認に向けて努力している。ライソゾーム病に特化した診断、治療の難病拠点病院体制を患者の意見も含め、全国規模で作成拠点病院の役割、遺伝子診断体制の整備など診断、治療体制をライソゾーム病、ALD の特化して検討した。

LSD の新生児スクリーニング対象疾患のガイドライン並びに戦略を作成し、新生児スクリーニング対象疾患のガイドラインを作成した。

LSD & ALD の遺伝子治療を推進するため、遺伝子治療推進体制の基盤作りの為アンケート調査内容を検討した。

D . 考察

LSD、ALD の患者数全国調査から全国患者数の推計数を算出出来た。又今後 2 次調査で患者の状況、QOL を調査できる。

MPS II、ALD、ポンペ病、チヌチノーシスの診療ガイドラインを出版し日本先天代謝異常学会、全国小児科教授、専門医などに配布し、今後学会承認を得て一般販売予定である。次年度はゴーシェ病、ファブリ病、MPS I 型のガイドライン作成出版予定であり、我が国の LSD 患者の診療に役立てる。ALD、LSD の拠点病院構想、新生児スクリーニング体制の充実、遺伝子治療等新規治療法の啓蒙活動は今後難病センターへの情報提供に有用である。

E . 結論

本研究班の活動は今後 LSD、ALD の患者の診療医師並びに患者会、難病センターへの情報提供に有用である。

F . 健康危険情報

特になし

G . 研究発表

1. Itagaki R, Endo M, Yanagisawa H, Hossain MA, Akiyama K, Yaginuma K, Miyajima T, Wu C, Iwamoto T, Igarashi J, Kobayashi Y, Tohyama J, Iwama K, Matsumoto N, Shintaku H, **Eto Y**. Characteristics of PPT1 and TPP1 enzymes in neuronal ceroid lipofuscinosis (NCL) 1 and 2 by dried blood spots (DBS) and leukocytes and their application to newborn screening. [Mol Genet Metab](#). 2018 Mar 19. pii: S1096-7192(18)30154-9. doi: 10.1016/j.ymgme.2018.03.007. [Epub ahead of print].
2. Okada J, Hossain MA, Wu C, Miyajima T, Yanagisawa H, Akiyama K, **Eto Y**. Ten-year-long enzyme replacement therapy shows a poor effect in alleviating giant leg ulcers in a male with Fabry disease. *Mol Genet Metab Rep*. 2017 Dec 22;14:68-72. DOI:10.1016/j.ymgmr.2017.12.004
3. Yanagisawa H, Ishii T, Endo K, Kawakami E, Nagao K, Miyashita T, Akiyama K, Watabe K, Komatsu M, Yamamoto D, **Eto Y**. L-leucine and SPNS1 coordinately ameliorate dysfunction of autophagy in mouse and human Niemann-Pick type C disease. *Sci Rep*. 2017 Nov 21;7(1):15944. doi:10.1038/s41598-017-15305-9.
4. Wu C, Iwamoto T, Igarashi J, Miyajima T, Hossain MA, Yanagisawa H, Akiyama K, Shintaku H, **Eto Y**. Application of a diagnostic methodology by quantification of 26:0 lysophosphatidylcholine in dried blood spots for Japanese newborn screening of X-linked adrenoleukodystrophy. *Mol Genet Metab Rep*. 2017 Jul 11;12:115-118. doi: 10.1016/j.ymgmr.2017.06.004. eCollection 2017 Sep.
5. Hossain MA, Obaid A, Rifai M, Alem H, Hazwani T, Al Shehri A, Alfadhel M, **Eto Y**, Eyaid W. Early onset of Fazio-Londe syndrome: the first case report from the Arabian Peninsula. *Hum Genome Var*. 2017 May

25;4:17018. doi: 10.1038/hgv.2017.18.
eCollection 2017.

6. 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**. The severe clinical phenotype for a heterozygous Fabry female patient correlates to the methylation of non-mutated allele associated with chromosome 10q26 deletion syndrome. *Mol Genet Metab.* 2017 Mar;120(3):173-179. doi: 10.1016/j.ymgme.2017.01.002. Epub 2017 Jan 7.
2. 学会発表
 1. Mohammad Arif Hossain, Chen Wu, 宮島任司, 柳澤比呂子, 秋山けい子, 岩本武夫, **衛藤義勝** 重度ヘテロ結合 Fabry 女性の予測診断に向けたメチル化に関する研究 Methylation study in GLA gene; future diagnostic tool for severely affected heterozygous Fabry female, 日本人類遺伝学会 第62回大会, 2017年11月15日-18日 神戸
 2. Chair :**Y Eto** PL6-Plenary Session 6-Trends in organelle disease. September 8, ICIEM 2017 13th International Congress of Inborn Errors of Metabolism. Rio de Janeiro, Brazil, September 5-8, 2017.
 3. **Yoshikatsu Eto** The Nobel Treatment for te Central Nervous System in Genetic Diseases Sri Lanka College of Paediatricians. 6th Global Congress for Consensus in Paediatrics and Child Health CIP 2017, Hilton Colombo, Sri Lanka. November 12-15, 2017.
 4. Mohammad Arif Hossain, Takashi Miyajima, Keiko Akiyama, Hiroko Yanagisawa, Chen Wu, Takeo Iwamoto, **Yoshikatsu Eto**. An adult onset Pompe Disease with cerebral stroke and left ventricular hypertrophy, 第22回日本ライソゾーム病研究会, 2017年10月27日-28日 東京
 5. Chen Wu, 岩本武夫, 柳澤比呂子, 秋山けい子, 宮島任司, 五十嵐純子, Mohammad Arif Hossain, **衛藤義勝** Application of Lysosphingomyelin Measuremane for Diagonosis of Japanese patients with Niemann Pick Type C by MS/MS, 第22回日本ライソゾーム病研究会 2017年10月27日-28日 東京
 6. **Yoshikatsu Eto**, Moderator, Special Lecture2. The 5th Asian Congress for Lysosomal Storage Disease Screening, 第5回アジア LSD スクリーニング会議, 2017年8月19日-20日 東京
 7. **Yoshikatsu Eto**, Special Lecture, Lysosomal Storage Disorders: A model of Innovate Drug Development for the Rare Genetic Disorders. 2017 Annual Conference of Medical Genetics& Genomics at AMC, 2017年11月3日 韓国
 8. 特別講演 司会 **衛藤義勝** 神経変性疾患の遺伝子治療 今後の新しい治療展開, 第2回神経代謝病研究会, 2017年7月5日 東京
 9. **衛藤義勝**, Chen Wu, 岩本武夫, 柳澤比呂子, 秋山けい子, 宮島任司, 五十嵐純子, Mohammad Arif Hossain, ニーマンピックC型の診断バイオマーカー: 血清 Lysosphongomyelin 測定の有効性に関する研究, 第31回日本小児脂質研究会 学術集会 2017年11月 北海道
 10. 教育セミナー 座長: **衛藤義勝**, 「脂質代謝異常に潜む治療可能な稀少疾患: ライソゾーム酸性リパーゼ欠損症 (LAL-D)」, 第31回日本小児脂質研究会学術集会 2017年11月 北海道
 11. Mohammad Arif Hossain, Chen Wu, 宮島任司, 柳澤比呂子, 秋山けい子, 岩本武夫, **衛藤義勝**, CpG アイランドのメチル化による Fabry ヘテロ接合女性患者の臨床表現型予測について, 日本先天代謝異常学会 10月 川越
 12. 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, **衛藤義勝**, 女性ヘテロ結合ファブリー病患者におけるオートファジーとメチル化との関連, 日本先天代謝異常学会 10月 川越
 13. Chen Wu, 岩本武夫, 柳澤比呂子, 秋山けい子, 宮島任司, 五十嵐純子, Mohammad Arif Hossain, **衛藤義勝**, 多変量解析で得た新規診断マーカー候補によるニーマンピック病C型の診断 日本先天代謝異常学会 10月 川越
 14. 宮島任司, 五十嵐純子, Chen Wu, 柳澤比呂子, Mohammad Arif Hossain, 秋山けい子, 濱崎考史,

- 岩本武夫, 衛藤義勝 乾燥濾紙血 (DBS) を用いたムコ多糖症 型 (MPS) のハイリスクスクリーニングの検討, 日本先天代謝異常学会 10月 川越
15. 板垣里奈, 柳沼恵子, 遠藤昌弘, 秋山けい子, 柳澤比呂子, 岩本武夫, 新宅治夫, 衛藤義勝 乾燥濾紙血 (DBS) による神経セロイドリポフスチン症 (NCL) / 型 新生児スクリーニングの研究, 日本先天代謝異常学会 10月 川越
16. Chen Wu, 岩本武夫, Mohammad Arif Hossain, 宮島任司, 秋山けい子, 柳澤比呂子, 五十嵐純子, 衛藤義勝 ファブリー病患者の年齢、性別、及び酵素補充療法に起因する抗体価と血漿中 LysoGb3 の相関関係, 日本先天代謝異常学会 10月 川越
17. 衛藤義勝 ニーマンピック病C型の診断: ハイリスクスクリーニングに関して, 第120回日本小児科学会学術集会, 2017年4月 東京
18. フセイン・アリフ ポスター会場 知的障害を合併した重症型ファブリー病ヘテロ症例, 第120回日本小児科学会学術集会, 2017年4月 東京
19. **Yoshikatsu Eto** Opening remarks and Welcome Greeting Invited Lecture : Char The 7th International Collaboration Forum of Human Gene Therapy for Genetic Disease 2017年1月東京
20. **Yoshikatsu Eto**, Keynote presentation 9th Scientific symposium on Niemann-Pick Disease Type C(NP-C):Scientific Breakthroughs advance our aspirations for clinical practice.ACTELION24-26 March 2017, Dublin, Ireland.
21. **Yoshikatsu Eto**, Speaker, Management of ERT: IARs, Antibodies, and Tolerance2017 ICFD Seoul
(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)
- H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。)
1. 特許取得
なし
 2. 実用新案登録
なし
 3. その他
特になし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書
ライソゾーム病・ペルオキシゾーム病の全国疫学調査
研究分担者 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・ペルオキシゾ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。本研究ではライソゾーム病・ペルオキシゾーム病の全国疫学調査を計画し、まず一次調査として全国の医療施設に診療経験のある疾患名、患者数調査を行い、これから患者数推計を主たる疾患について行なった。そして各疾患の診療状態についての状態及び患者の治療実態についての2次調査を開始した。

全国疫学調査班員構成

酒井規夫，掛江直子，松田純子，坪井一哉，
下澤伸行，奥山虎之，中村公俊，成田綾，
柳澤比呂子，衛藤義勝

研究協力者

中村好一，橋本修二，鈴木貞夫，上原里程

A．研究目的

ライソゾーム病・ペルオキシゾ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、個々の症例の情報集積が必要である。近年、ライソゾーム病・ペルオキシゾ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、ペルオキシゾーム病患者に関する、全国疫学調査の方法については、厚生労働省難治性疾患克服研究事業、特定疾患の疫学に関する研究班（主任研究者 永井正規）によって作成された、「難病の患者数と臨床疫学像把握のための全国疫学調査マニュアル（第2版）編著 川村 孝」を参考にして、難

病疫学班の中村好一先生，橋本修二先生，鈴木貞夫先生との審議の上検討した。また病院データベースとしては株式会社ウェルネスのものを採用した。

一次調査はハガキによる疾患名と人数について行い、疫学班との共同で患者数の推計をマニュアルの方法に沿って行った。

二次調査内容については、診断名，生年月，性別，フォロー状況，診断方法，診断時年齢，公的医療補助，治療状況（疾患特異的治療法，主な支持療法，主な合併症，治療の問題点，障害の状況，重症度基準）について実施することになった。また回収方法については、用紙記載による返信方法とサーベイモニターを用いたネットでの回収方法を選べるようにした。

（倫理面への配慮）

疾患の詳細情報を回収する2次調査については大阪大学における倫理審査を受けている。

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，ペルオキシゾーム病を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い，ライソゾーム病としての総数は1453例，ペルオキシゾーム病が今回初めての統計で167例の報告があった。

このデータをもとに患者数の推計を行った。

疾患名	患者あり医療機関数*	報告患者数	推計患者数	標準誤差	95%信頼区間(下限)	95%信頼区間(上限)
ゴーシェ病	117	106	229	34	162	296
ファブリー病	172	620	1722	275	1183	2261
ムコ多糖症II型	67	168	331	60	214	448
ALD	67	121	291	47	199	382

*: 小児科、循環器科、神経内科、神経科は「選択施設」、整形外科、腎臓内科、血液内科は「全施設」の数値を用いた。

全体の数字としては、ライソゾーム病の報告患者数が1,217人、全国の推計患者数が2,958人（95%信頼区間は2,341～3,576人）となった。ペルオキシゾーム病については報告患者数が126人、全国の推計患者数が303人（95%信頼区間は211～396人）となった。主たる疾患に対する推計数を表に示す。

また、二次調査としては一次調査に患者ありと返信をしてもらった医師504名にアンケートを送り、3月末での集計で2次調査のウェブ回答が124通、用紙での回答が115通となっている。今後未回答者への再依頼通知をおこない、集計を行う予定である。

D．考察

ライソゾーム病患者数は10年前の患者調査時より全体としては増加しており、おもに酵素補充療法などの治療法ができた疾患においては疾患の知名度が上昇したことが理由と思われるが診療患者数は増えている。ペルオキシゾーム病患者はライソゾーム病患者数の約10分の1であるが、診断頻度からもほぼ妥当な数字と考えられる。今後2次調査で各疾患ごとの診断に使われた方法や実際の治療法、患者さんの臨床実態がわかれば今後の希少難病としてのライソゾーム病・ペルオキシゾーム病の診療方針、ガイドライン作成に大きな情報となると考えられる。

E．結論

ライソゾーム病・ペルオキシゾーム病に関する全国調査の一次調査より、患者推計が行

われてその患者数の実態が判明した。今後2次調査により更に詳細な疾患の診療実態が判明することが予想される。

F．健康危険情報

なし

G．研究発表

1. 論文発表

- 1) Hughes DA, Nicholls K, Shankar SP, Sunder-Plassmann G, Koeller D, Nedd K, Vockley G, Hamazaki T, Lachmann R, Ohashi T, Olivotto 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.* 2017 Apr;54(4):288-296
- 2) 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.* 26(1):173-183, 2017
- 3) Nishiumi F , Ogawa M , Nakura Y , Hamada Y , Nakayama M , Mitobe J , Hiraide A , **Sakai N** , Takeuchi M , Yoshimori T , Yanagihara I Intracellular fate of *Ureaplasma parvum* entrapped by host cellular autophagy., *Microbiologyopen.* 2017 Jan 15. . doi: 10.1002/mbo3.441. [Epub ahead of print]
- 4) Yuan JH , Hashiguchi A , Yoshimura A , **Sakai N** , Takahashi MP , Ueda T , Taniguchi A , Okamoto S , Kanazawa N , Yamamoto Y , Saigoh K , Kusunoki S , Ando M , Hiramatsu Y , Okamoto Y , Takashima H., WNK1/HSN2 Founder Mutation in Patients with Hereditary Sensory and Autonomic Neuropathy: a Japanese cohort study., *Clin Genet.* 2017 Apr 19. doi: 10.1111/cge.13037. [Epub ahead of print]
- 5) Tajima G, Hara K, Tsumura M, Kagawa R, Okada S, Sakura N, Maruyama S, Noguchi A, Awaya T, Ishige M, Ishige N, Musha I, Ajihara S, Ohtake A, Naito E, Hamada Y, Kono T, Asada T, Sasai H, Fukao T, Fujiki R, Ohara O, Bo R, Yamada K, Kobayashi H, Hasegawa Y, Yamaguchi S, Takayanagi M, Hata I, Shigematsu Y, Kobayashi M., Newborn screening for carnitine palmitoyltransferase II deficiency using (C16+C18:1)/C2: Evaluation of additional indices for adequate sensitivity and lower false-positivity., *Mol Genet Metab.* 2017 Nov;122(3):67-75.
- 6) Kondo H, Fujita Y, Mizuno Y, Kihara M, Murayama K., Mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes with severe systemic symptoms: Pathology and biochemistry., *Pediatr Int.* 2018 Mar;60(3):300-302.
2. 学会発表
1. 櫻井美帆子, 東 純史, 山田知絵子, 天羽竜子, 廣恒実加, 濱田悠介, 木島衣理, 富永康仁, 溝口好美, 下辻常介, 山本威久, **酒井規夫** 低血糖を繰り返し、多彩な臨床経過を示した若年型テイサックス病の一女兒例, 第 13 回近畿先天代謝異常症研究会, 2017 年 6 月 10 日
2. 澁谷与扶子, 濱田悠介, 岸本加奈子, 近藤秀仁, 難波範行, **酒井規夫** 新生児マススクリーニングにて診断され、無症状で経過しているメチルマロン酸血症の一例, 第 13 回近畿先天代謝異常症研究会, 2017 年 6 月 10 日
3. 苛原 香, 佐藤友紀, 西尾 瞳, 吉津紀久子, 松本理沙, **酒井規夫** 障害者のきょうだいを対象とした遺伝に対する意識調査, 第 41 回日本遺伝カウンセリング学会学術集会, 2017 年 6 月 22-25 日大阪
4. Kondo T., Mutation in VPS33A affects metabolism of glycosaminoglycans: a new type of mucopolysaccharidosis with severe systemic symptoms., International Conference of Inborn Error of Metabolism, 2017.9.7 Rio De Janeiro
5. 近藤秀仁, 大友孝信, Nadezda Maksimova, **酒井規夫**, 大園恵一 Mucopolysaccharidosis-plus syndrome: 新しいタイプのムコ多糖症の報告, 第 59 回日本先天代謝異常学会総会, 2017 年 10 月 12-14 日, 川越
6. 櫻井美帆子, 東 純史, 濱田悠介, 木島衣理, 富永康仁, 溝口好美, 下辻常介, 山本威久, **酒井規夫** 軽微な聴覚過敏が診断の契機となった若年型テイサックス病の一例, 第 59 回日本先天代謝異常学会総会, 2017 年 10 月 12-14 日, 川越
7. 宮奈 香, 近藤秀仁, 大園恵一, **酒井規夫** 本邦の Krabbe 病患者における MLPA 法での遺伝子解析を用いた欠失変異の検索, 第 59 回日本先天代謝異常学会総会, 2017 年 10 月 12-14 日, 川越
8. 仲岡佐智子, 澁谷与扶子, 宮奈 香, 近藤秀仁, **酒井規夫**, 大園恵一 当院における白質ジストロフィーを主訴とした症例のライソゾーム酵素

- 診断のまとめ , 第 59 回日本先天代謝異常学会
総会 , 2017 年 10 月 12-14 日 , 川越
9. 濱田悠介, 澁谷与扶子, 近藤秀仁, 岸本加奈子,
前田康博, 難波範行, **酒井規夫** 新生児マスキ
リーニングを契機に診断した無症候性メチルマ
ロン酸血症の一例 , 第 59 回日本先天代謝異常
学会総会 , 2017 年 10 月 12-14 日 , 川越
 10. 澁谷与扶子, 近藤秀仁, 仲岡佐智子, 廣恒実加,
林 良子, 別所一彦, 荒堀仁美, **酒井規夫**, 中島
葉子, 大園恵一 出生前診断で OTC 欠損症と
診断され、出生直後より治療を開始し良好に経
過した男児例 , 第 59 回日本先天代謝異常学会総
会 , 2017 年 10 月 12-14 日 , 川越
 11. 澁谷与扶子, 濱田悠介, 仲岡佐智子, 近藤秀仁,
酒井規夫 難治性気胸を発症した遅発型 Pompe
病の一例 , 第 22 回日本ライソゾーム病研究会 ,
2017 年 10 月 27 , 28 日
 12. 近藤秀仁, OTC 欠損症について , 第 6 回 小腸移
植・小児肝移植症例カンファレンス , 2017.12.6
大阪

13. 野村昇平, 柏木 充, 田辺卓也, 大場千鶴, 近
藤秀仁, **酒井規夫**, 玉井 浩 家族歴から進行
性中枢神経障害の発症前にピルビン酸療法を開
始した Leigh 脳症の 1 例 , 第 63 回日本小児神経
学会近畿地方会 , 2018 , 3 , 3 , 大阪
14. 近藤秀仁, 赤木幹弘, 澁谷与扶子, 仲岡佐智子,
富永康仁, 青天目信, **酒井規夫**, 大園恵一 MTND3
遺伝子変異 (m.T10158C) を認めた MELAS/Leigh
overlap 症候群の 1 例 , 第 63 回日本小児神経学
会近畿地方会 , 2018 , 3 , 3 , 大阪

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

H . 知的財産権の出願・登録状況

なし

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書
ライソゾーム病・ペルオキシゾーム病の拠点病院構想に関する研究
研究分担者 高橋 勉 秋田大学医学部小児科教授

研究要旨

ライソゾーム病・ペルオキシゾーム病の拠点病院構想を検討した。両疾患群においては特に生化学・遺伝子診断が重要であり全国に迅速安定的に診断法を提供できる拠点病院体制作りが必要である。その診療体制に関しては地域事情に応じた難病支援全国ネットワークとの密接に連結した拠点病院構想が重要である。

高橋 勉・秋田大学医学部小児科教授

拠点病院に関して議論した。以下に拠点病態の診療体制(案)を提示する。

A．研究目的

難病医療拠点病院とは、難病医療連絡協議会の業務を受託するとともに、連絡窓口を設置し高度の医療を必要とする難病患者さんの受け入れ等の機能を担っている。

本研究ではライソゾーム病・ペルオキシゾーム病における診断法、治療法、治療開発など疾患特異性に配慮した難病医療拠点病院の在り方に関して検討した。

B．研究方法

班会議内に難病拠点病院構想委員会を設け、1)都道府県単位の拠点病院の体制、2)難病支援全国ネットワークにおける役割、3)生化学・遺伝子診断の提供体制、以上の難病拠点病院体制に関する3つテーマに関して検討するグループを構成した。各グループでの検討内容に関しては、班会議の全体会議で報告議論して、さらに議論を進めることとした。検討に関しては、班員以外の専門家、患者会などとの情報交換も行った。

C．研究結果

．都道府県単位の拠点病院の診療体制

ライソゾーム病・ペルオキシゾーム病は希少疾患であるが都市部においては診療において患者集約が図れることから分野別拠点病院を設定して早期診断、チーム医療、移行期医療など提供できる体制について議論した。地方においては疾患の希少性から難病支援全国ネットワークと連結した難病

難病拠点病院診療体制（案）

- 1．スタッフ体制
 - 1) 専門医(ライソゾーム病・ペルオキシゾーム病に関する専門的知識有する)
 - 2) 遺伝カウンセラー
 - 3) メディカル・ソーシャルワーカー
- 2．スタッフの役割
 - 1) 全国の診断施設(生化学遺伝子診断)と連携した診断
 - 2) 適切な検査や治療法の情報提供
 - 3) 患者及び家族へのカウンセリング体制
 - 4) 関連診療科(耳鼻科、循環器科、脳外科、歯科、整形外科、眼科など)との調整
 - 5) 適切な治療体制のコーディネート
 - 6) 在宅医との連携
 - 7) 最新情報(治療法、臨床試験など)の提供
 - 8) 地域における医療者などへの疾患に対する教育啓蒙
 - 9) 小児から成人への移行期医療の実践

．生化学診断・遺伝子診断の提供体制

ライソゾーム病においては生化学診断が必須であるがその特殊性から診断技術を運営維持する困難性がある。現在の全国に存在する診断施設の連携と全国への情報提供を運営維持するだけでなく、将来に渡ってはライソゾーム病ペルオキシゾーム病の「ナショナルセンター」を設定し、診断提供、情報管理、人材育成、啓蒙教育活動、治

療開発など進める方向性も議論した。

遺伝子診断についても、全国の個々の研究室レベルでの提供体制から保険診療として各拠点病院のニーズに対応可能な体制の必要性を議論した。全国への専門検査機関による遺伝子診断の提供体制と全国拠点病院との連結連携の重要性を議論した。

・難病支援全国ネットワークにおける役割
現状の難病支援全国ネットワークをまとめ、都道府県単位の拠点病院との連結をみすえた新たなネットワーク体制の必要性について今後議論を進める予定である。

D．考察

ライソゾーム病・ペルオキシゾーム病の難病拠点病院体制について診断法の迅速かつ安定的提供と連結し体制の重要性を認識した。地域事情に応じた拠点病院体制の構築が必要である。

E．結論

難病拠点病院体制について、1)都道府県

単位の拠点病院の診療体制、2)生化学診断・遺伝子診断の提供体制、3)難病支援全国ネットワークにおける役割、以上を中心として議論を進めた。

F．健康危険情報

なし

G．研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H．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（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

シスチノーシス（シスチン蓄積症）診療ガイドライン 2018 作成に関する研究
研究分担者 高柳 正樹 帝京平成大学健康医療スポーツ学部看護学科教授

研究要旨

全国のシスチノーシスの患者さんが等しく，レベルの確保された医療を受けられるよう診療ガイドラインの作成を行った。

9つのバックグラウンドクエスチョンを設定し、シスチノーシスの疾患概要、治療法の概略を述べた。クリニカルクエスチョンは9つ設定し「Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2014」を参考にして、各 CQ に対する推奨文、推奨の強さおよび解説の作成を行った。

設定されたクリニカルクエスチョンに対する検討では、早期診断、早期治療の重要性がシスチノーシスのいずれの合併症においても科学的根拠に基づき確認された。

今後この診療ガイドラインを利用した診断、治療が行われ、我が国におけるシスチノーシスの患者の QOL が高まることが期待される。

A．研究目的

シスチノーシスはその症例数が少ないことより、一般小児科さらにはファンコニー症候群を診療することの多い小児腎臓科医にとっても、診断に至る過程を正しく踏んでいくことが難しい疾患である。さらには治療の実際的な方法や、どのようなバイオマーカーを用いて患者をフォローアップしていくことが必要なのかなどについてはほとんど周知されていないと考えられる。

以上を踏まえ、全国の患者さんが等しく，レベルの確保された医療を受けられるために，診療ガイドラインの作成を行なった。

B．研究方法

「Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2014」を参考にして、遺伝子診断の有用性、およびシステアミン治療の効果を主要症状別に検討するための9つのクリニカルクエスチョン（clinical question；CQ）を設定し、システマティックレビュー（systematic review；SR）で得られたエビデンス総体とエキスパートオピニオンに基づき、各 CQ に対する推奨文、推奨の強さおよび解説の作成を行った。また、臨床に役立つシスチノーシス（シスチン蓄積症）に

関する標準的な知識、総論的な疑問については、SR を行わず、推奨を提示しないバックグラウンドクエスチョン（background question；BQ）として取り上げた。最終的な推奨の強さに関しては、ガイドライン作成委員全員の議論により決定した。シスチノーシスという疾患の性質上、これらの手法に則って診療ガイドラインを作成することは、文献数、症例数の少なさから、評価、選定がむずかしいところもあるが、可能な限り Minds の精神に沿うように努めた

シスチノーシス（シスチン蓄積症）診療ガイドライン作成委員会

統括委員長 高柳正樹 帝京平成大学健康医療スポーツ学部看護学科

作成委員およびシステマティックレビュー（SR）委員

赤平百絵 神奈川県立こども医療センター遺伝科/ 国際医療研究センター研究所（作成委員，SR 委員）

大熊喜彰 国立国際医療研究センター病院小児科（作成委員）

岡村匡史 国立国際医療研究センター研究所

(作成委員, SR 委員)

清水有紀子 国立国際医療研究センター研究所
/ 順天堂大学大学院医学研究科小児思春期発
達・病態学(作成委員)

苗代有鈴 千葉県こども病院腎臓科(作成委員)

中村公俊 熊本大学大学院生命科学研究部小児
科学分野(作成委員)

福井香織 久留米大学医学部小児科(作成委員)

作成協力者 阿部信一 東京慈恵会医科大学
学術情報センター(情報検索専門家)

(倫理面への配慮)

診療ガイドライン作成のため倫理的配慮を要
する問題は少ない。個人的情報の提示は行わな
い。

C. 研究結果

バックグラウンドクエスションの設定。

BQ 1 シスチノーシスの原因は何か?

BQ 2 シスチノーシスの臨床症状および自然経
過は?

BQ 3 シスチノーシスの遺伝様式は?

BQ 4 シスチノーシスの発症頻度は?

BQ 5 シスチノーシスの確定診断は?

BQ 6 シスチノーシスの治療は?

BQ 7 システアミンを服用する際の注意点は?

BQ 8 シスチノーシス患者の健康管理は?

BQ 9 社会保障などについては?

クリニカルクエスションの設定および推奨文

CQ 1 シスチノーシスの診断において、遺伝子
検査は推奨できるか?

推奨: シスチノーシスの診断において、遺伝子
検査は必ずしも必須ではないが、診断を確定す
るためや、出生前診断などの家族内検索には有
用である(推奨度 2, エビデンスレベル B)

CQ 2 シスチノーシスにおいて、システアミン服
用の治療開始時期は、治療の有効性に影響す
るか。

推奨: システアミン内服の治療開始時期は、

早いほど死亡率と合併症状の発症率の低下や発
症年齢の遅延に有効である(推奨度 1, エビデ
ンスレベル C)。

年齢や腎移植の有無にかかわらず、システア
ミン服用を開始すべきである(推奨度 1, エビ
デンスレベル C)。

CQ 3 システアミンの服用は、生命予後を改善
するか?

推奨: シスチノーシスと診断された場合には、
できるだけ早期にシステアミンの服用を開始す
る(推奨度 1, エビデンスレベル C)

CQ 4 システアミンの服用は、腎透析あるいは
腎移植時期を遅延させるか?

推奨: 早期にシステアミンの服用を開始した場
合には、腎代替療法(腎透析, 腎移植)の導入
を遅延させることができる(推奨度 1, エビデ
ンスレベル C)。

CQ 5 システアミンの服用は、甲状腺機能低下
症の発症率低下に有効か?

推奨: システアミンの服用は、甲状腺機能低下
症の発症率を低下させ、発症年齢を遅延させ
る。治療開始時期が早いほど、甲状腺機能低下
症の発症率の低下や発症年齢の遅延に有
効である(推奨度 1, エビデンスレベル C)。

CQ 6 システアミンの服用は、筋萎縮、筋力低
下の遅延に有効か?

推奨: 治療開始時期が早いほど、筋萎縮、筋力
低下および嚥下障害発症率の低下や発症年齢の
遅延に有効である(推奨度 1, エビデンスレベ
ル C)。

CQ 7 システアミンの服用は、肺機能低下症の
発症率低下に有効か?

推奨: システアミンの服用は、肺機能低下症の
発症率を低下させ、発症年齢を遅延させる。治
療開始時期が早いほど肺機能低下症の発症率の
低下や発症年齢の遅延に有効である
(推奨度 1, エビデンスレベル C)。

CQ 8 システアミンの服用は、糖尿病の発症率
低下に有効か?

推奨：システアミンの服用は、糖尿病の発症率を低下させる。治療開始時期が早いほど、糖尿病の発症率低下に有効である（推奨度 1，エビデンスレベル C）。

CQ 9 システアミン点眼薬は羞明を改善するか？

推奨：システアミン塩酸塩点眼薬は、角膜に蓄積したシスチン結晶を溶解し、羞明の軽減に有効である（推奨度 1，エビデンスレベル B）。

D．考察

シスチノーシスの病態やシステアミンによる治療法は世界的にはかなり以前から知られていたが、日本では患者数が極めて少ないことや、治療薬が認可されていなかったことなどにより、その存在は極めて限られた人たちにしか知られていなかった。欧米では治療薬（システアミン）が早期に認可されていたことから、早期診断、早期治療が行われるようになり、早期治療を行った症例ではその生命予後の改善、腎不全への進行阻止がエビデンスをもって証明されるようになってきている。

今回診療ガイドラインの作成にあたって設定されたクリニカルクエスチョンに対する検討では、早期診断、早期治療の重要性がシスチノーシスのいずれの合併症においても科学的根拠に基づき確認された。

この診療ガイドラインの作成により我が国においても全国のシスチノーシスの患者さんが等しく、レベルの確保された医療を受けられるようになることを期待したい。

E．結論

全国のシスチノーシスの患者さんが等しく、レベルの確保された医療を受けられるよう診療ガイドラインの作成を行った。

クリニカルクエスチョンは9つ設定し「Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2014」を参考にして、各 CQ に対する推奨文、推奨の強さおよび解説の作成を行った。

設定されたクリニカルクエスチョンに対する検討では、早期診断、早期治療の重要性がシスチノーシスのいずれの合併症においても科学的根拠に基づき確認された。

F．健康危険情報
なし

G．研究発表
1. 論文発表
2. 学会発表

清水有紀子 他 3 名。シスチノーシスの確定診断に用いるシスチン分析法の確立。日本先天代謝異常学会雑誌 32:175,2016.

清水有紀子 他 4 名。シスチノーシスモデルラットを用いた白血球中シスチン測定法の確立。の確定診断に用いるシスチン分析法の確立。日本獣医学会学術集会講演要旨集 (1347-8621)159 回 Page507(2016.08)

H．知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

研究要旨

副腎白質ジストロフィー(ALD)においては、特に造血幹細胞移植前や保因者診断において迅速な遺伝子解析が重要となる。ALD 88 症例において PCR を主体とした迅速な遺伝子解析を行った。さらに複雑な遺伝子変異についても解析を行った。

A. 研究目的

副腎白質ジストロフィー(ALD)は X 連鎖性劣性の *ABCD1* を原因遺伝子とする遺伝性疾患で、血中の極長鎖脂肪酸の上昇を認める。多彩な臨床像を特徴とし、大脳型は大脳白質の炎症性脱髄が急速に進み予後不良である。15%の女性保因者は血中の極長鎖脂肪酸が正常値を取るため、特に女性保因者の診断においては遺伝子診断が必須となる。また発症早期の大脳型 ALD においては造血幹細胞移植(HSCT)が、症状の進行停止に有効であり、HSCT 前の迅速な遺伝子解析が重要となる。ALD 症例に対する迅速な遺伝子解析を行った。

B. 研究方法

88 名の ALD 症例(大脳型 23 名、副腎脊髄ニューロパチー 36 名、非大脳型から大脳型への移行例 19 名、その他 10 名)において、原因遺伝子 *ABCD1* について、染色体 2p11、10p11、16p11、22q11 に存在する偽遺伝子の増幅を避けるために設計した固有のプライマーを用いて PCR で増幅の上直接塩基配列法で遺伝子解析を行った。さらに PCR、直接塩基配列決定法のみでは同定できなかった複雑な遺伝子変異の同定を RT-PCR または GS junior, FISH を用いて行った。

(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。全ての症例において書面による同意を得た。

C. 研究結果

全ての症例において遺伝子変異を同定した。34 ミスセンス変異、4 スプライスサイト変異、8 欠失変異、5 挿入変異、1 挿入欠失変異、2 つの複雑な変異[大規模な重複変異(RT-PCR で解析)、大規模な挿入欠失変異(GS junior,

FISH で解析)]を同定し、15 が新規変異であった。機能喪失型変異は大脳型だけでなく、非大脳型症例にも認められた。

D. 考察

我々の *ABCD1* 遺伝子解析システムでは全ての遺伝子変異の同定が可能であり、ALD 症例に対する迅速な *ABCD1* 遺伝子変異解析に有用であると考えた。珍しいものの(2/88, 2.3%)、複雑な変異を認める場合があることに注意を要する。

E. 結論

我々の *ABCD1* 遺伝子解析システムでは 88 の ALD 症例全てにおいて、迅速な遺伝子変異同定が可能であった。今後 ALD 症例の診断、保因者診断、造血幹細胞移植前の血縁ドナー候補者における *ABCD1* 遺伝子解析等に活用していく。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

該当無し

2. 学会発表

1. Takashi Matsukawa, Jun Mitsui, Hiroyuki Ishiura, Yuji Takahashi, Masaki Tanaka, Shin Hayashi, Jun Goto, Johji Inazawa, Shoji Tsuji. Mutational analysis of *ABCD1* in 86 adrenoleukodystrophy patients, including identification of complex mutations. 口演. The XXIII World Congress of Neurology. 2017 年 9 月 21 日, 国立京都国際会館, 京都, 日本.
2. Takashi Matsukawa, Jun Mitsui, Hiroyuki Ishiura, Yuji Takahashi, Masaki Tanaka, Shin Hayashi, Jun

Goto, Johji Inazawa, Tatsushi Toda,
Shoji Tsuji. Identification of complex
mutations and mutational analysis of
ABCD1 in 88 adrenoleukodystrophy
patients. ポスター. 2017年11月16日,
日本人類遺伝学会第62回大会. 神戸国際
会議場, 神戸, 日本.

- 2. 実用新案登録 なし
- 3. その他 なし

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

- 1. 特許取得 なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

新しい治療法の開発（ケミカルシャペロン法）調査研究
研究分担者 檜垣 克美 鳥取大学生命機能研究支援センター准教授

研究要旨

ケミカルシャペロン療法は、ライソゾーム病脳病態に有効性を示す新規治療法として開発が進められている。我々は、現在臨床的に応用できる治療法の存在しないライソゾーム病の一つ、GM1-ガングリオシドーシスについて、開発研究を行ってきた。この療法の臨床応用のため、本年度は、患者会の情報、および遺伝子治療法や他の治療法に関する動向について、調査研究を行った。

A．研究目的

GM1-ガングリオシドーシスは常染色体性劣性遺伝形質を伴うライソゾーム病の一つで、ライソゾーム加水分解酵素 -ガラクトシダーゼをコードする *GLB1* 遺伝子変異により引き起こされる。酵素活性の低下・欠損は、脳を含む全身臓器において糖脂質やオリゴ糖、ムコ多糖の蓄積を引き起こし、進行性の中樞神経症状を主症状として発症する。発症頻度は10~20万人に1人程度とされている。一方で、脳病態に対する臨床的に応用可能な治療法は現時点で存在しない。我々は、これまで、GM1-ガングリオシドーシスに対する有効なシャペロン薬候補化合物として、NOEVや6S-NBI-DGJなどを開発し、モデル動物試験における効果を報告してきた。しかし、本治療法を臨床応用するためには、治療薬の開発とともに、患者さんのリクルートのため、家族会の情報の調査が必要である。また、遺伝子治療法など他の治療法の開発に関する動態を調査し、シャペロン療法の開発に有用な情報を入手することを目的とした。

B．研究方法

1) 家族会の調査

「日本ムコ多糖症患者家族の会」との連携を行った。

2) 新規治療法に関する情報収集

GM1-ガングリオシドーシスに対するシャペロン薬の開発は、我々の他、スイス

Dorphan社、スペインMinoryx社などが開発を進めている。そこで、それらの開発研究の現状に関する情報収集を行った。また、遺伝子治療法など、他の治療法に関する情報についても、情報の収集を行った。

（倫理面への配慮）

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

C．研究結果

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年度からムコ多糖症の会に合流し活動を行っている。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ている。また、治療法に関する情報が提供され、我々のシャペロン療法とともに、遺伝子治療開発に関する情報も提供されていた。

GM1-ガングリオシドーシスに対するシャペロン治療薬の開発は、我々の他に、スイスDorphan社、スペインMinoryx社などの開発を進めている。この両社と我々は、共同研究を進めている。特に、Minoryx社が進めて居る化合物は、従来の基質競合阻害剤と異なり、アロステリックに作用する新規化合物の開発を目指しており、新しいコンセプトである。一方、フランスLYSPGENE社が進めている、アデノ随

伴ベクターによるGM1-ガングリオシドーシスに対する遺伝子治療は、当社Web Site上、およびアメリカのGM1-ガングリオシドーシス患者会CureGM1のWeb Siteにおいて情報が提示されていたが、詳細な現状についての情報は入手出来なかった。今後は、これらと直接連絡をとり、情報収集に努める必要があると考えられた。

D . 考察

日本人GM1-ガングリオシドーシス患者は推定で数十家系が存在することが推測されているが、現在情報があるのは10例以下である。今後は家族会との連絡を通し、患者登録体制を構築する必要があると考えられた。また、次世代シーケンサーにより見つかった症例も報告されており、診断法に関する見直しも必要と思われる。

一方、我々の開発しているシャペロン治療薬は、原理的には遺伝子治療法などの他の治療法との併用による相乗効果が期待されている。今後、これら新規治療法の開発に関し、さらなる情報収集を行ってゆく必要があり、また、国際共同治験などに関する情報にも注目する必要がある。

E . 結論

GM1-ガングリオシドーシス患者家族会に関する情報収集を行った。シャペロン療法や遺伝子治療法などの新規治療法に関する最新動向の情報を得た。

F . 研究発表

1. 論文発表

1. Front S, Biela-Banaś A, Burda P, Ballhausen D, Higaki K, Caciotti A, Morrone A, Charollais-Thoenig J, Gallienne E, Demotz S, Martin OR. (5aR)-5a-C-Pentyl-4-epi- isofagomine: A powerful inhibitor of lysosomal

-galactosidase and a remarkable chaperone for mutations associated with GM1-gangliosidosis and Morquio disease type B. Eur J Med Chem. 2017; 126:160-170.

2. García-Moreno MI, de la Mata M, Sánchez-Fernández EM, Benito JM, Díaz-Quintana A, Fustero S, Nanba E, Higaki K, Sánchez-Alcázar JA, García Fernández JM, Ortiz Mellet C. Fluorinated Chaperone- α -Cyclodextrin Formulations for α -Glucocerebrosidase Activity Enhancement in Neuronopathic Gaucher Disease. J Med Chem. 2017; 60(5):1829-1842.
3. Okada Y, Ueda E, Kondo Y, Ishitsuka Y, Irie T, Higashi T, Motoyama K, Arima H, Matuso M, Higaki K, Ohno K, Nishikawa J, Ichikawa A. Role of 6-O- α -maltosyl- α -cyclodextrin in lysosomal cholesterol deprivation in Npc1-deficient Chinese hamster ovary cells. Carbohydr Res. 2018; 455:54-61.

2. 学会発表

1. 檜垣 克美 シャペロン療法の最新状況. 第 22 回日本ライソゾーム病研究会. 2017 年 10 月 28 日, 東京

H . 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書
ムコ多糖症の疫学に関する研究

研究分担者 鈴木 康之 岐阜大学医学教育開発研究センター

研究要旨

ムコ多糖症各型の発生頻度を文献的に調査した。ムコ多糖症全体の発生頻度は人口 10 万人あたり 1.2（米国）～16.9（サウジアラビア）で、ヨーロッパ諸国では 1.56（スイス）～4.8（ポルトガル）、日本は 1.53 であった。型別では、欧米では I 型・III 型、東アジア・ブラジル・ポルトガル・エストニアなどでは II 型、サウジアラビアでは VI 型が高頻度であった。これらの結果は早期診断治療体制を考える上で重要な情報となる。

研究協力者 戸松俊治(デュポン小児病院・トマス・ジェファーソン大学)

A．研究目的

世界各国のムコ多糖症発生頻度を調査し今後の早期診断治療体制を検討するための基礎データとする。

B．研究方法

文献的に世界各国のムコ多糖症発生頻度を調査した。

（倫理面への配慮）

文献調査であり倫理的問題は発生しない。

C．研究結果

1) ムコ多糖症全体の発生頻度

ムコ多糖症全体の発生頻度は、人口10万人あたり1.2（米国）～16.9（サウジアラビア）、ヨーロッパ諸国では1.56（スイス）～4.8（ポルトガル）、日本は1.53であった（図1）。

2) ムコ多糖症各型の発生頻度

欧米ではI型・III型、東アジア・ブラジル・ポルトガル・エストニアなどではII型、サウジアラビアではVI型が高頻度であった（図2）。

D．考察

ムコ多糖症の発生頻度は全体としても型別にも世界各国で差があることが確認された。この差は各国の遺伝子変異の多様性、founder effectなどのほかに、診断体制、疾患の認知

度なども影響していると考えられた。

E．結論

ムコ多糖症の発生頻度は世界各国で異なり、今後の早期診断治療体制を検討する上で考慮する必要がある。

G．研究発表

1. 論文発表

Khan SA, Peracha H, Ballhausen D, Wiesbauer A, Rohrbach M, Gautschi M, Mason RW, Giugliani R, Suzuki Y, Orii KE, Orii T, Tomatsu S. Epidemiology of mucopolysaccharidoses. Mol Genet Metab. 2017 Jul;121(3):227-240.

2. 学会発表

Tomatsu S, Kubaski, F, Suzuki Y, Orii KE, Mason RW, Dung VC, Yamaguchi S, Kobayashi H, Fukao T, Orii T. Glycosaminoglycan levels in dried blood spots of patients of MPS and ML. 第59回日本先天代謝異常学会. 2017.10.12-14、川越

H．知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む。）

1. 特許取得 なし

2. 実用新案登録 なし

3. その他 なし

図1 世界各国のムコ多糖症発生頻度（全型）

A



B

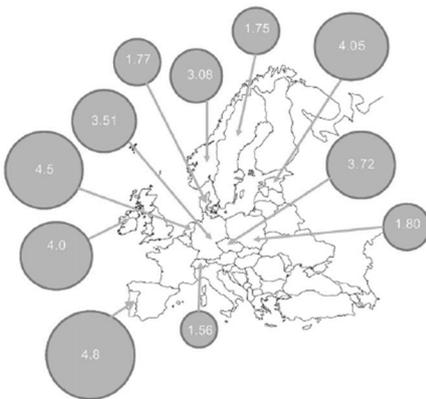
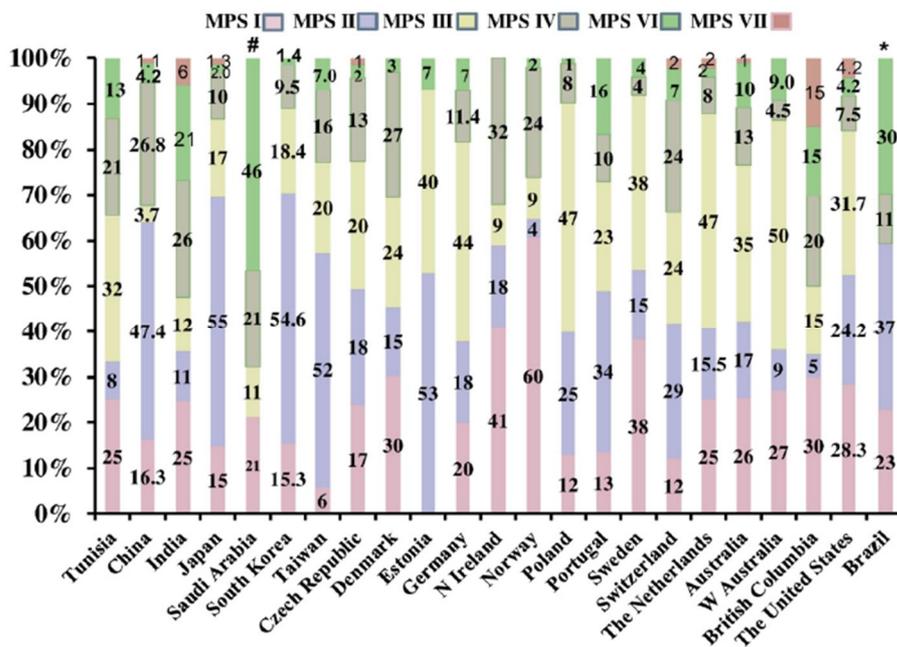


図2 型別のムコ多糖症発生頻度



厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）

分担研究報告書

ライソゾーム病の新生児スクリーニングに関する研究

研究分担者 奥山虎之 国立成育医療研究センター臨床検査部長

研究の要旨

ポンペ病の新生児スクリーニングガイドラインの作成を試みた。Pompe Disease Newborn Screening Working Group が発表したガイドラインをもとに、わが国の実情にあわせたガイドライン案を作成した。特に、日本人集団に多い機能的多型（G576S 多型）のホモ接合体をポンペ病スクリーニング陽性者としないうようなアルゴリズムの作成を試みた。

A. 研究目的

ライソゾーム病やペルオキシソーム病の治療法発展は著しい。しかし、その治療効果は、発症早期あるいは発症前から治療を開始することが治療効果を最大限に引き出すためには必要である。新生児スクリーニング（以下 NBS）は、発症前に診断し、最も適切な時期に治療を開始するために有用であり、すでに米国や台湾では、治療可能なライソゾーム病やペルオキシソーム病の NBS が実施されている。米国では、NBS の適応疾患の推奨・優先度を定めるシステム（Recommended Uniform Screening Panel：RUSP）があるが、わが国では、これに相当するシステムがない。本研究は、わが国の実情を考慮し、日本におけるライソゾーム病・ペルオキシソーム病の NBS のガイドラインを提示することを目的とする。

B. 研究方法

本研究は、ライソゾーム病・ペルオキシソーム病の中で NBS を実施することが適当と考えられる疾患を対象として、その運用に関するガイドラインをしめす。はじめに、対象疾患を選定し、個々の疾患のガイドライン

の案を作成する。ガイドラインの内容は、以下の 5 項目とする。

1. スクリーニングの目的と必要性
2. スクリーニング方法
3. スクリーニング陽性者の診断確定
4. 診断確定者のフォローアップ
5. 患者家族の家族内検索と心理社会的支援（遺伝カウンセリングを含む）

（倫理面絵の配慮）本研究においては、倫理的に考慮すべき課題は特にない。

C. 研究結果

本年度は、RUSP に推奨され優先度が高いと考えられるポンペ病と副腎白質ジストロフィーについて、ガイドラインの案を作成した。それぞれ、奥山と下澤が案を作成した。以下、ポンペ病のガイドライン案について述べる。本年度、筆者も加わっている Pompe Disease Newborn Screening Working Group が発表したガイドラインをもとに、わが国の実情にあわせたガイドライン案を作成した。特に、日本人集団に多い機能的多型（G576S 多型）のホモ接合体をポンペ病スクリーニング陽性者としないうようなアルゴリズムの作成を試みた（図 1）。

D. 考察

米国を中心に組織されている Pompe Disease Newborn Screening Working Group が中心となって作成したポンペ病の NBS ガイドライン(文献1)をもとに、わが国の実情を加えて、日本におけるポンペ病 NBS ガイドライン案を作成した。日本人の 30 人に一人の割合で、機能的多型(G576S 多型)のホモ接合体が存在する。この多型の酵素活性は正常患者の 10%程度とされるが、ポンペ病を発症することはない、同様の多型は、台湾でも問題になっている。我々は、この多型が LC/MS/MS を用いた解析では、ポンペ病と区別できることを最近報告した(文献2)。現在、蛍光基質を用いた活性測定法を実施しているパイロット研究もあるが、LC/MS/MS に切り替えて実施することが望まれる。

E. ポンペ病の新生児スクリーニングを実施

する際に考慮すべき課題を検討し、ガイドラインの案を作成した。

G. 文献

1 .Kronn DF, Day-Salvatore D, Hwu WL, Jones SA, Nakamura K, Okuyama T, Swoboda KJ, Kishnani PS; Pompe Disease Newborn Screening Working Group Management of Confirmed Newborn-Screened Patients With Pompe Disease Across the Disease Spectrum. *Pediatrics*. 2017 Jul;140(Suppl 1):S24-S45

2 Mashima R, Okuyama T. Enzyme activities of α -glucosidase in Japanese neonates with pseudodeficiency alleles. *Mol Genet Metab Rep*. 2017 Jul 7;12:110-114

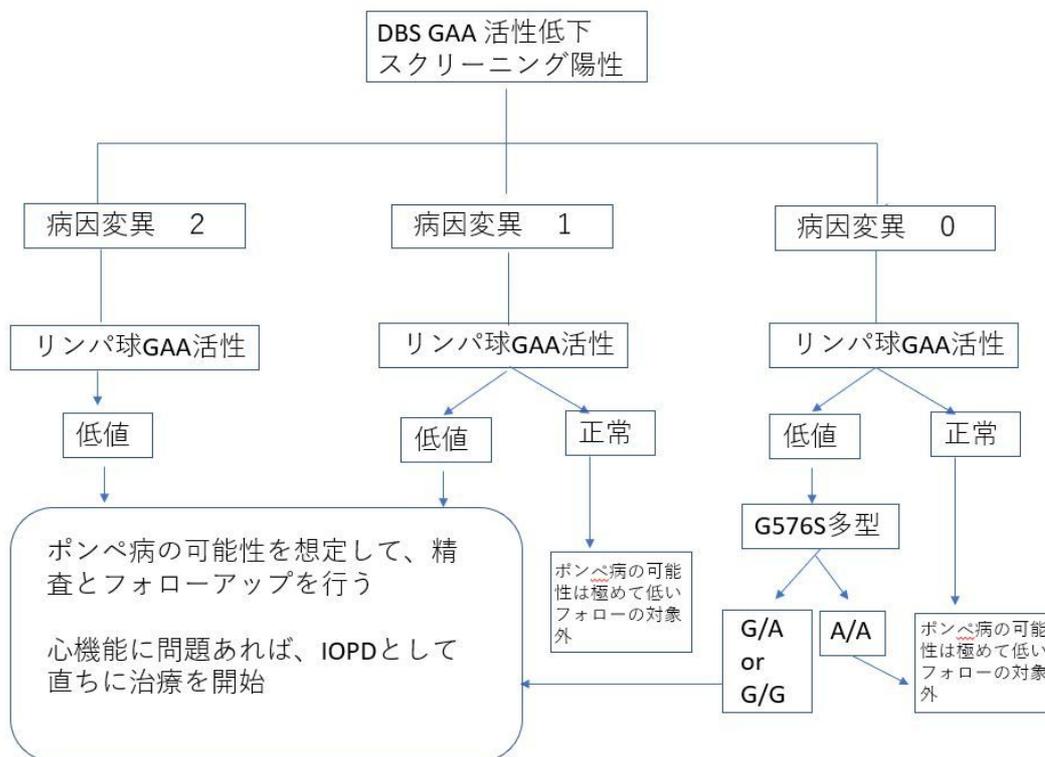


図1 . ポンペ病新生児スクリーニングアルゴリズム

乾燥ろ紙血サンプルで活性低下を認めた場合、遺伝子解析を行い、病気の原因となる遺伝子変異の数と日本人に高頻度に見られる機能的多型 (G576S) の有無を参考に、診断へのアルゴリズムを作成。

ファブリー病の診療ガイドライン作成のための QOL に関する調査

研究分担者 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、ファブリー病の診療ガイドラインの作成を行ってゆく。

また、CQ (酵素補充療法は、QOL および生命予後を改善させるか?) を作成し、文献検索、エビデンスに基づくアウトカムの検討や推奨文の作成を行う。

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こと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。

また、これらの解析結果をもとに、ファブリー病の診療ガイドラインの作成を行う。

Clinical Question1 (CQ1) (酵素補充療法は、QOL および生命予後を改善させるか?) を設定し、文献検索、エビデンスに基づくアウトカムの検討や推奨文の作成を行う。

B. 研究方法

1. 対象

2.1 対象

QOL の調査は、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)を対象とする。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⁶⁾、およびEQ-5Dを用いたQOLの評価を行いERTの有効性を検討する。

また、これらQOLの予備調査の解析結果をもとに、ファブリー病の診療ガイドラインの作成を行う。

Clinical Question1 (CQ1) (酵素補充療法は、QOLおよび生命予後を改善させるか?)を作成し、文献検索、エビデンスに基づくアウトカムの検討や推奨文の作成を行う。検索はコクランライブラリー(The Cochrane Library)、PubMedにて、Fabry disease、ERT: enzyme replacement therapy、QOL: Quality of life、ADL: activities of daily living、SF-36: MOS Short Form 36 - item Health Survey、

EQ-5D; EuroQol five dimensions questionnaire、Life prognosis (or prognosis)

、Long term effectiveness (or long term)、Outcome、Natural historyのキーワードを用い、検索期間は2016年から2017年10月とする。

(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。

検索式

Clinical Question1 (CQ1)として、「酵素補充療法は、QOLおよび生命予後を改善させるか?」を作成し、文献検索、エビデンスに基づくアウトカムの検討や推奨文の作成を行った。

文献はコクランライブラリーより 10 件、PubMed より 83 件を選択し抄録の査読を行い、一次スクリーニングとして 23 件を選択した。

さらに、二次スクリーニングとして 13 件を選択した。2017 年版での引用文献 1 件と併せて計 14 件を本解説に引用した。

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。

ファブリー病診療ガイドラインの CQ1 として、『酵素補充療法は、QOL および生命予後を改善させるか?』を設定し、文献検索、エビデンスに基づくアウトカムの検討や推奨文の作成を行った。

健康関連 QOL を測定する尺度は、包括的尺度と疾患特異的尺度の 2 つに分類されている。ファブリー病に対する標準化された疾患特異的尺度は、まだ開発されていない。海外および国内の報告では包括的尺度として SF-36、EQ-5D などを使用し QOL の評価を行っている。

酵素補充療法による QOL の改善に関しては、海外や国内の報告例において有意差は得られていないが QOL の向上を認め、特に、SF-36 を使用した報告例では、身体的健康度 (PCS) の維持、精神的健康度 (MCH) の改善が報告されている。QOL の改善の要因として、8 つの尺度のうち全体的健康観 (General Health) の改善が一因として報告されている。

また、ファブリー病の生命予後に影響を及ぼす主な要因として、心臓、腎臓、脳血管などの重篤な臓器障害の関与が考えられる。これらの臓器障害に対する酵素補充療法の有効性に関しては、心機能や腎機能障害の改善・維持など様々な臨床効果が報告されており、さらに長期投与により生命予後の改善効果、重篤なイベント発生の抑制を示唆するデータも報告されている。しかし、すでに心機能障害や腎機能障害が進行していた症例では、その後も酵素補充療法の臨床効果が期待しにくい報告もあり、生命予後の改善において酵素補充療法のみではなく早期診断および早期治療が重要と考えられる。

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。また、診療ガイドラインの CQ1 として、『酵素補充療法は、QOL および生命予後を改善させるか?』を設定し文献検索を行った。エビデンスの強さ:C、推奨の強さ:2 と考えられるが、アウトカムから得られるコメントとして酵素補充療法は、QOL の維持・改善を認め、生命予後の改

善が期待できるとした。今後、さらなる検討が必要であると考えられる。

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

Tsuboi K, Yamamoto H. Efficacy and safety of enzyme-replacement-therapy with agalsidase alfa in 36 treatment-naïve Fabry disease patients. BMC Pharmacol Toxicol. 2017 Jun 7; 18(1):43.

Tsuboi K, Yamamoto H, Somura F, Goto H. Successful management of enzyme replacement therapy in related fabry disease patients with severe adverse events by switching from agalsidase Beta (fabrazyme®) to agalsidase alfa (replagal ®). JIMD Rep. 2015; 15:105-11.

○Tsuboi K, Yamamoto H. Clinical course of patients with Fabry disease who were switched from agalsidase-β to agalsidase-α. Genet Med. 2014 Oct; 16(10):766-72.

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（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書
ライソゾーム病・ペルオキシゾーム病の診療実態調査
研究分担者 松田 純子 川崎医科大学 病態代謝学 教授

研究要旨

ライソゾーム病・ペルオキシゾーム病は難治性の希少疾患群である。希少難病の診療においては、患者数の正確な把握と、各症例の臨床像、治療歴、自然歴の集積が不可欠である。本研究では、我々の施設で過去3年以内に診療実績のあるライソゾーム病・ペルオキシゾーム病患者について、発症から診断、治療に至るまでの経緯と現在の状態を調査した。ライソゾーム病2例（ムコ多糖症 型（MPS ） 1例、ムコ多糖症 型（MPS ） 1例）、ペルオキシゾーム病1例（副腎白質ジストロフィー（ALD））の診療実績があった。MPS の2例は酵素補充療法を、ALDは造血幹細胞移植を受けていた。同様の調査を全国疫学調査として行うことにより、各疾患の診断、治療の実態と問題点を明らかにすることができると考えられた。

A．研究目的

希少難病であるライソゾーム病・ペルオキシゾーム病の臨床像、治療歴、自然歴を調査し、診断、治療の実態と問題点を明らかにする。

合併症：網膜色素変性症、視力低下（眼前手動弁程度）、聴力低下、心臓弁膜症（大動脈弁置換術（37歳）、僧帽弁置換術（47歳））、変形性股関節症（人工股関節置換術、大腿骨骨切り術）
転帰：生存（61歳）

B．研究方法

我々の施設において過去3年以内に診療実績のあるライソゾーム病・ペルオキシゾーム病患者について、発症から診断、治療に至るまでの経緯と現在の状態を診療録から後方視的に調査した。

（倫理面への配慮）

要配慮個人情報（診療録）の取り扱いは「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠した。

2) MPS 型
病型：重症型（知的障害あり）
性別：男性
診断時年齢：3歳
ERT 開始年齢：3歳
転帰：生存（4歳）

C．研究結果

ライソゾーム病2例（ムコ多糖症 型（MPS ） 1例、ムコ多糖症 型（MPS ） 1例）、ペルオキシゾーム病1例（副腎白質ジストロフィー（ALD））の診療実績があった。

【主訴】特異顔貌、反復性中耳炎、言語発達遅滞

【家族歴】特記事項なし

【既往歴】両側鼠径ヘルニア（生後10か月時に手術）、生後6か月頃から呼吸器感染症・中耳炎を反復（2歳時にアデノイド摘出術、両側鼓膜換気チューブ留置術）

【周産期歴】在胎37週4日、頭位経膈分娩
出生時体重 3,356 g (+1.5 SD)、身長 50.8 cm (+1.6 SD)、頭囲 34.5 cm、胸囲 34.0 cm
仮死なし、遷延黄疸なし、低血糖なし

【現病歴】3歳7か月時に、かかりつけの耳鼻咽喉科でムコ多糖症を疑われ、紹介受診した。

【初診時現症】身長 94.0 cm (-0.9 SD)、体

1) MPS 型

病型：Scheie 型

性別：女性

診断時年齢：51歳、姉の診断が契機

酵素補充療法（ERT）開始年齢：54歳

重 17.0 kg (+1.8 SD)

特異顔貌あり(頭囲拡大、鞍鼻、厚い口唇、巨舌)短頸、手指拘縮(鷲手)

心音:心尖部に Levine 度の収縮期逆流性雑音を聴取

腹部:膨隆、肝脾腫あり(肝4横指、脾3横指)皮膚:全体的に硬く、肥厚背部に広範な異所性蒙古斑あり

【検査所見】

眼科的所見:角膜混濁なし、眼底の異常所見なし

心エコー所見:僧帽弁逆流(MR)と大動脈弁狭窄(AS)あり

頭部MRI所見:軽度の脳室拡大と血管周囲腔の拡大所見あり

尿中ウロン酸定量:尿中ウロン酸は基準値の5倍程度と高値、デルマトン硫酸が主体

白血球イズロン酸2-スルファターゼ酵素活性:著明に低下

イズロン酸2-スルファターゼ遺伝子解析結果:c.[121_123delCTC],p.[Leu41del] Exon 2に既報の1アミノ酸欠失あり

【治療経過】MPS 型と診断しERTを開始した。開始1ヵ月後には皮膚の硬さが明らかに軽減し、肝脾腫も触れない程度にまで改善した。呼吸器感染症や中耳炎の頻度は激減し、髪も柔らかくなり、関節の可動域も改善傾向を認めた。夜間のいびきがめだたなくなっており、巨舌の改善の結果と思われた。心エコーではMRやASの程度の進行はなく、頭部MRIにおいても脳室拡大や大脳皮質の萎縮の進行は認めていない。精神運動発達については、治療開始約1年後現在、多動性を認め、IQ68と遅れをみとめる。

3) 副腎白質ジストロフィー(ALD)

病型:小児大脳型

性別:男性

診断時年齢:10歳

造血幹細胞移植実施年齢:10歳

転帰:死亡(13歳)

【主訴】視力低下

【家族歴】特記事項なし、血族結婚なし

【周産期歴】在胎37週、頭位経膈分娩、出生時体重2,858g

仮死なし、遷延黄疸なし、低血糖なし

【発達】定頸5か月、一人歩き1歳3か月、3歳児健診にて発達の遅れを指摘された。小学校では特別支援学級に通学。

【現病歴】年8月頃、集中力の低下を認め、それまでできていた計算や漢字を書く事が困難になった。心療科を受診したところ、汎性発達障害と診断され、アトモキセチン(ストラテラ®)を処方された。しかし、効果がなく、両親の判断で中断された。同年11月頃から自転車によく転倒するようになった。翌年5月頃からは極端に視力・聴力が低下し、歩行に介助が必要となったため当院眼科および小児科を紹介受診した。

眼科的所見:RV=0.08 LV=0.04

眼位:両外転位

対光反射:直接間接ともにやや減弱

前眼部、中間透光体、眼底に異常所見なし

頭部MRI所見:両側後頭葉・頭頂葉の深部白質、視放線領域、脳梁膨大部、脳幹に左右対称性の高信号域あり。Loes score:11/34点
副腎皮質機能:ACTH 283.6 pg/mL

ACTH 負荷試験

負荷前

負荷後30分 コルチゾール 15.6 μg/dL

負荷後60分 コルチゾール 20.2 μg/dL

血中極長鎖脂肪酸:

C24:0/C22:0 2.00 (平均1.05)

C25:0/C22:0 0.070 (平均0.024)

C26:0/C22:0 0.099 (平均0.012)

ABCD1 遺伝子解析:exon 6に既報のミスセンス変異 c.[1534 G>T], p.[Gly512Cys]あり

【治療経過】小児大脳型ALDと診断し、診断3ヵ月後には造血幹細胞移植(HSCT)(臍帯血)を受けた。しかし、急速に神経症状が進行し、移植2年後(13歳)に呼吸不全で死亡した。

D. 考察

MPSの症例はScheie型で、診断は51歳と遅かった。54歳からERTが開始されていたが、視力低下、聴力低下、心臓弁膜症、変形性股関節症は進行性であった。

MPSの症例は知的障害をとともなう重症型で、診断は3歳であった。ERTが開始され、速やかに肝脾腫の軽減、上気道感染症の

コルチゾール

罹患頻度の減少をみとめた。IQ68 で多動を認めることから、中枢神経系症状に効果のある新たな治療法の導入が望まれる。

ALS の症例は小児大脳型で、診断が 10 歳、診断時 Loes score (MRI 進行度スコア) が 11/34 点であった。HSCT (臍帯血) を実施されたが、神経症状は急速に進行し、移植約 2 年後に死亡した。

E . 結論

我々の施設では、過去3年以内にライソゾーム病2例 (MPS 1例、MPS 1例)、ペルオキシゾーム病1例 (ALD) の診療実績があった。MPSの2例はERTを、ALDはHSCTを受けていた。3症例とも、診断に難渋しており、早期診断、早期治療の重要性が示唆された。

F . 研究発表

1. 論文発表

1) 松田純子:スフィンゴ脂質活性化タンパク質 サポシン の生理機能と疾患 . 生化学 . 第 89 巻-6 号 , 808-819 (2017) .

2) 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. 26 (1), 17-23 (2017).

2. 学会発表

1) 稲村直子, 鬼頭ももこ, 浅井清文, 竹林浩秀, 細川昌則, 松田純子, 榎戸 靖: Krabbe 病 (グロボイド細胞白質ジストロフィー) モデルマウスでみられるオリゴデンドロサイトの分化ならびにミエリン化の異常 . 生命科学系学会合同年次大会 ConBio2017 . 2017 年 12 月 6 - 9 日 .

2) 郷 慎司, 松田 純子, 井ノ口 仁一: O-GlcNAc 修飾を介したスフィンゴ糖脂質代謝制御機構 . 第 36 回日本糖質学会 . 2017 年 7 月 19 - 21 日 .

3) 稲村直子, 鬼頭ももこ, 浅井清文, 竹林浩秀, 細川昌則, 松田純子, 榎戸 靖: Krabbe 病 (グロボイド細胞白質ジストロフィー) モデルマウスでみられるオリゴデンドロサイトの分化ならびにミエリン化の異常 . 第 81 回日本生化学会中部支部例会 . 2017 年 5 月 20 日 .

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 & ペルオキシソーム病の診断調査研究

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

研究要旨：ペルオキシソーム病患者の診断調査研究については平成 29 年 1 月から 12 月までの 1 年間に、全国医療機関から約 100 検体を解析し、副腎白質ジストロフィー (ALD) では大脳型 4 例、AMN 5 例、小脳脳幹型 2 例、アジソン型 1 例、女性保因者 10 例、発症前 3 例の計 25 例を、ALD を除くペルオキシソーム病では Zellweger スペクトラム 1 例、ペルオキシソームアシル CoA オキシダーゼ欠損症 2 例、ペルオキシソーム形成異常症の臨床亜型 2 例、ヒポカタラセミア 1 例の併せて 31 症例のペルオキシソーム病を診断し、治療を含めた診療情報を提供するとともに調査研究に繋げた。さらに今年度は副腎白質ジストロフィーの新生児マススクリーニング国内導入のためのガイドラインを作成、ライソゾーム病 & ペルオキシソーム病の全国 2 次調査も開始した。以上により、当初に策定した研究目的は順調に達成している。

研究協力者氏名

所属機関名及び所属機関における職名

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

A．研究目的

稀少難病である ALD&ペルオキシソーム病を国内に周知し、診断システムを確立して早期診断、早期介入に繋げるとともに、診断基準・ガイドラインを作成する。さらに国内患者の実態把握として、全国調査を展開する。

B．研究方法

1. ペルオキシソーム病国内診断実績：

全国の医療機関より依頼されたペルオキシソーム病疑いの患者診断依頼に関しては、ガスクロマトグラフィー質量分析計 (GC/MS) および液体クロマトグラフィータンデム質量分析計 (LC/MS/MS) を用いて患者血液よりペルオキシソーム代謝産物を測定し、診断スクリーニングの上、細胞、タンパク、遺伝子レベルでの解析

にて、出来るだけ迅速に確定診断を行い、診断結果を治療も含めた診療情報とともに提供し、調査研究に繋げる。

2. 新生児マススクリーニングガイドラインの作成

新生児マススクリーニング検討委員会において、今年度は副腎白質ジストロフィーの新生児マススクリーニングのガイドライン作成を検討した。

3. ALD & ペルオキシソーム病全国調査

ライソゾーム病 & ペルオキシソーム病全国調査検討委員会において、1 次調査での推定国内患者数、患者受診医療機関等の情報をもとに、副腎白質ジストロフィー & ペルオキシソーム病の 2 次調査への準備を検討した。

(倫理面への配慮)

学内倫理委員会の承認のもとに調査研究を進めている。

C．研究結果

1. ペルオキシソーム病国内診断実績：

平成 29 年 1 月から 12 月までの 1 年間に、全国医療機関から依頼された約 100 検体を解析し、副腎白質ジストロフィー (ALD) では大脳型 4 例、AMN 5 例、小脳脳幹型 2 例、アジソン型 1 例、女性保因者 10 例、発症前 3 例の計 25 例を、ALD を除くペルオキシソーム病では Zellweger スペ

クトラム 1 例、ペルオキシソームアシル CoA オキシダーゼ欠損症 2 例、ペルオキシソーム形成異常症の臨床亜型 2 例、ヒポカタラセミア 1 例の併せて 31 症例のペルオキシソーム病を診断し、治療を含めた診療情報を提供するとともに調査研究に繋げた。

2. 新生児マススクリーニングガイドラインの作成

副腎白質ジストロフィーにおいて先行する米国での実施状況も参考に、国内導入に向けての現状と課題について検討し、第 44 回日本マススクリーニング学会教育セッションにて講演、その内容を学会誌に掲載するとともに、ガイドラインとしてまとめた。

3. ALD & ペルオキシソーム病全国調査

1 次調査での結果を受けて、2 次調査に必要な副腎白質ジストロフィー & ペルオキシソーム病も含めた調査項目を作成、調査方式も検討し、1 次調査にて患者受診診療施設に対して、回答を依頼した。次年度での集計解析に繋げた。

E . 結論

国内 ALD & ペルオキシソーム病診断施設として、1 年間に 31 例のペルオキシソーム病国内症例を診断し、最新の診療情報を提供するとともに調査研究に繋げた。さらに副腎白質ジストロフィー新生児マススクリーニング導入のためのガイドラインを作成した。全国調査では 2 次調査のための調査方式、調査項目を策定し、年度内に 2 次調査を開始した。以上より、今年度の研究目的は順調に達成していると判断した。

F . 研究発表

- 論文発表 (ALD & ペルオキシソーム病関連)
Yamashita T, Mitsui J, Shimozawa N, Takashima S, Umemura H, Sato K, Takemoto M, Hishikawa N, Ohta Y, Matsukawa T, Ishiura H, Yoshimura J, Doi K, Morishita S, Tsuji S, Abe K. Ataxic form of autosomal recessive PEX10-related peroxisome biogenesis disorders with a novel compound heterozygous gene mutation and characteristic clinical phenotype. *J Neurological Sciences* 2017; 375: 424-429.
Horikawa Y, Enya M, Yoshikura N, Kitagawa J, Takashima S, Shimozawa N, Takeda J. A first case of adrenomyeloneuropathy with mutation Y174S of the adrenoleukodystrophy gene. *Neuro*

Endocrinol Lett 2017; 38(1): 13-18.
Morita M, Honda A, Kobayashi A, Watanabe Y, Watanabe S, Kawaguchi K, Takashima S, Shimozawa N, Imanaka T. Effect of Lorenzo's Oil on Hepatic Gene Expression and the Serum Fatty Acid Level in abcd1-Deficient Mice. *JIMD Rep* 2017 May 31.

Tsuboi T, Tanaka Y, Yoshida Y, Nakamura T, Shimozawa N, Katsuno M. Highly asymmetric and subacutely progressive motor weakness with unilateral T2-weighted high intensities along the pyramidal tract in the brainstem in adrenomyeloneuropathy. *J Neurol Sci* 2017; 381: 107-109.

下澤伸行. 副腎白質ジストロフィー (ALD) 新生児マススクリーニングの意義と課題: 日本マススクリーニング学会誌 2017 年; 27(3): 239 - 242.

下澤伸行. ペルオキシソーム病: 別冊日本臨床. 新領域別症候群シリーズ 37 精神医学症候群 (第 2 版) 東京: 日本臨床社; 2017 年: 190 - 195.

- 学会発表等 (関連シンポジウム・招待講演)
第 13 回先天代謝異常学会セミナー 主訴・症状から診断へのフローチャート「ペルオキシソーム病」平成 29 年 7 月, 品川
第 44 回日本マススクリーニング学会 副腎白質ジストロフィー (ALD) 新生児マススクリーニングの意義と課題, 教育セッション「新分野のマススクリーニング」招待講演 平成 29 年 8 月, 秋田
ALD の未来を考える会 第 6 回夏の勉強会「副腎白質ジストロフィー (ALD) 診療ガイドライン 2017 発刊と普及」平成 29 年 8 月 東京慈恵会医科大学
第 271 回 日本小児科学会東海地方会「小児で鑑別すべき重要な代謝性神経疾患 - 副腎白質ジストロフィーとペルオキシソーム病 -」特別講演 平成 29 年 10 月, 岐阜
第 56 回東海小児造血細胞移植研究会講演「副腎白質ジストロフィー」平成 30 年 3 月, 名古屋

G . 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

CS 1.98

- 特許取得
なし
- 実用新案登録
なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究年度終了報告書

ムコ多糖症（MPS）I型診療ガイドラインの作成

分担研究者： 今中 常雄（広島国際大学薬学部 客員教授）

研究要旨： ムコ多糖症（MPS）I型診療ガイドラインの作成に取り組んだ。昨年度の副腎白質ジストロフィー（ALD）診療ガイドライン作成の経験を踏まえ、MPSI型の病態、疫学、診断を Background Question として取り扱うことにした。重要臨床課題についてのCQは、酵素補充療法と造血細胞移植を取り上げることにした。関連論文を1次スクリーニングし、アウトカムの内容、益もしくは害、重要度を考慮した2次スクリーニングを行い、推奨文（案）の作成を行なっている。次年度、MPSI型の診療ガイドラインの発刊に繋げていく。

研究協力者氏名

所属機関名及び所属機関における職名

なし

A．研究目的

厚生労働省における難治性疾患等政策研究事業では、特定疾患（難病）についてのガイドラインの策定が求められている。客観的な評価に基づくムコ多糖症（MPS）I型診療ガイドラインを作成し、早期診断、早期介入ならびに適切な治療法の選択を可能にする。

B．研究方法

MPSI型診療ガイドライン作成に関わる班を作った。小須賀委員長、濱崎副委員長のもと、執筆・編集委員、担当委員、システマティックレビュー委員を決め、記載項目とガイドライン作成作業の分担を決めた。関連論文を1次スクリーニングし、アウトカムの内容、益もしくは害、重要度を考慮した2次スクリーニングを行い、推奨文（案）の作成を経て診療ガイドラインを作成する。

（倫理面への配慮）

学内倫理委員会の承認のもとに調査研究を進めた。

C．研究結果

ガイドラインの記載の構成として、病態、

疫学、診断を Background Question として扱うことにした。内容としては、MPSI型の疫学、臨床所見、診断、治療、遺伝、スクリーニングを取り上げることにした。具体的には PubMed および医中誌より MPSI型に関する総説を取り上げ、その中で重要な論文を踏まえ、執筆することになった。現在、論文の選定は終わっている。

一方、重要臨床課題についてのCQは、治療の中で酵素補充療法と造血細胞移植を取り上げることにした。具体的には以下のCQを取り上げることにした。

CQ.1 酵素補充療法と造血細胞移植の治療法の選択基準は？

CQ.2 酵素補充療法は生命予後を改善するか？

CQ.3 酵素補充療法は身体症状(歩行、呼吸機能、骨・関節症状、心機能・弁膜症など)を改善するか？

CQ.4 酵素補充療法は成長を改善するか？

CQ.5 酵素補充療法は中枢神経症状を改善するか？

CQ.6 造血細胞移植は生命予後を改善するか？

CQ.7 造血細胞移植は身体所見(歩行、呼吸機能、骨・関節症状、心機能・弁膜症など)を改善するか？

CQ.8 造血細胞移植は成長を改善するか？

CQ.9 造血細胞移植は中枢神経症状を改善するか？

まず、PubMed および医中誌において MPSI型に関するキーワードをもとに一時スクリーニングを行った。の病態、疫学、診断を Background

Question については、総説として検索された 206 報から特に重要な文献を選択し、概要としてまとめることになった。酵素補充療法に関しては、115 報の文献、増結細胞移植に関しては 122 報の文献が上がった。このうち 36 報は両者の記載があった。現在、SP 委員の先生方により各 CQ について、有用なエビデンスをピックアップしていただいている。

これらの結果を踏まえ、次年度は、論文症例の評価を集計表に統合し、全員で回覧し推奨文（案）の検討を進める。ついで、MPSI 型の診療ガイドラインを完成させる。

D．考察

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

E．結論

MPSI 型ガイドラインの作成に関して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を可能にする。

F．研究発表

1. 論文発表（著書）

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集：副腎白質ジストロフィー（ALD）診療ガイドライン

2. 学会発表

なし

G．知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む。）

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

ファブリー病（Fabry Disease）のガイドライン作成に関する研究
研究分担者 小林博司（東京慈恵会医科大学 総合医科学研究センター准教授）

研究要旨

ファブリー病ガイドラインの作成に協力した。執筆・編集委員として参加。特に治療に対するCQとその回答について、酵素補充療法は消化器症状を改善するか などのCQに対する関連文献を集めて精読しPICOを作成 key wordを選出し、文献の二次スクリーニングに協力した。

研究分担者氏名・所属研究機関名及
び所属研究機関における職名
（分担研究報告書の場合は、省略）

A．研究目的

ファブリー病診療のためのクリニカルク
エスチョン（CQ）を設定し、ガイドライン
を作成する。

B．研究方法

これまでの報告や成書を集約し、本疾患に関す
る情報を検討しPICOを作成 key wordを選出し、
文献の二次スクリーニングに協力した。

（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

ファブリー病診療のためのクリニカルクエスチ
ョン（CQ）を設定

・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 α ガラクトシダーゼ(α -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 α 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

の臓器障害、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 α 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 α -ガラクトシダーゼ A 活性測定。 α -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 α -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。

V. 治療

1. 酵素補充療法

2. 対症療法

3. シャペロン療法

ここで治療に対する CQ を 1 ~ 13 まで設定し、プログラム委員による文献検討にて正確な答えを蓄積していく。

CQ1 酵素補充療法は QOL および生命予後を改善するか

CQ2 酵素補充療法は疼痛を改善するか

CQ3 酵素補充療法は被角血管腫および発汗障害を改善するか

CQ4 酵素補充療法は眼科的症状を改善するか

CQ5 酵素補充療法は消化器障害を改善するか

CQ6 酵素補充療法は循環器障害を改善するか

CQ7 酵素補充療法は腎障害を改善するか

CQ8 酵素補充療法は脳血管障害・精神障害を改善するか

CQ9 酵素補充療法は耳鼻科的障害を改善するか

CQ10 対症療法は疼痛を改善するか

CQ11 対症療法は循環器障害を改善するか

CQ12 対症療法は腎障害を改善するか

CQ13 対症療法は耳鼻科的障害を改善するか

*今回我々は CQ5 を担当し文献検討を行った

D. 考察

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おり、適切なCQを設定して積み上げ、使いやすいガイドラインを作成することが肝要と思われた。

E．結論

本ガイドラインを利用して早期診断が適切に行われる環境を整える必要がある。

F．健康危険情報 なし

G．研究発表

1. 論文発表

1) Chaperone effect of sulfated disaccharide from heparin on mutant iduronate-2-sulfatase in mucopolysaccharidosis type II. Hoshina H, Shimada Y, Higuchi T, Kobayashi H, Ida H, Ohashi T. *Mol Genet Metab.* 2018 Feb;123(2):118-122.doi: 10.1016/j.ymgme.2017. 12.428. Epub 2017 Dec 13.

2) Metabolomic Profiling of Pompe Disease-Induced Pluripotent Stem

Cell-Derived Cardiomyocytes Reveals That Oxidative Stress Is Associated with Cardiac and Skeletal Muscle Pathology. Sato Y, Kobayashi H, Higuchi T, Shimada Y, Ida H, Ohashi T. *Stem Cells Transl Med.* 2017 Jan;6(1):31-39. doi:10.5966/sctm.2015-0409. Epub 2016 Aug 18.

2. 学会発表

Gene Therapy and Gene Editing for Lysosomal Storage Diseases. Kobayashi H., Izuka S., Ariga M., Fukuda T., et al. 27th Annual Meeting of Japan Society of Gene and Cell Therapy 2017. Okayama.

H．知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）

分担研究報告書

小児副腎白質ジストロフィー症に対する新生児スクリーニング等の超早期診断法開発に関する研究
親族の発症を契機に発症前診断を受け、
造血幹細胞移植を受けた症例の長期予後について—

研究分担者 加我 牧子

東京都立東部療育センター 院長

研究要旨

親族の小児副腎白質ジストロフィー症（adrenoleukodystrophy, ALD）発症を契機に診断された15例のALD症例のうちMRI病変が確認された後HSCTを行った6症例と、MRI病変出現前に治療を行った9症例の長期予後について検討した。病変出現後治療した6例のうち3例は治療待機中に症状が進行し、術後に軽度知的障害を生じた。MRI病変出現前に神経心理学的、神経生理学的異常を検出した症例が多かった。病変の出現以前に治療を受けた1例は拒絶反応、重症感染等で術後死去され、その他の症例で術後機能低下を見た例はなかった。

ALDにおけるMRSの意義について詳しい検討が必要であり、MRI病変の出現以前の治療についても積極的に勧めてもよいかどうかについても検討する必要がある。

遺伝子変異のタイプでは予測できないALD発症前の病型を明らかにするための研究が必要である。安全で臨床例への積極的な応用が可能な遺伝子治療の研究も必要である。

A. 研究目的

小児副腎白質ジストロフィー症(c-ALD)は *ABCD1* 遺伝子変異による伴性潜性の遺伝性代謝変性疾患であり、遺伝子治療の成功例の報告以降、治療効果への期待が増してきたとはいえ、広範な臨床応用にはまだ道半ばであり、現在の時点で現実的な唯一の治療法は血液幹細胞移植 (hematopoietic stem cell transplantation, HSCT)のみという状況が続いている。現時点でALDは極長鎖脂肪酸(very long chain fatty acid, VLCFA)高値で診断され、遺伝子変異の存在で確定されるが、臨床病型や発症年齢は特定できないという臨床診断の限界が解決されていない。その中でVLCFAに由来する物質をターゲットとした新生児スクリーニングが米国ニューヨーク州など一部で開始され、本邦でも本研究班を中心に実施に

向けて研究が始められている。このスクリーニングの結果、今後超早期に診断されるALD児が増加することが想定され、ごく近い将来、現在早期に診断される小児の数をはるかにうまわる児に対してALD診断後の対応が喫緊の課題となることはまちがいない。現在は早期に診断されたALD児の臨床場面でのフォローアップに際して、神経心理学的検査、神経生理学的検査を補助診断としてはいるものの、原則としてはMRI病変の確認を待ってHSCTが行われているのが現状である。そこで、家族歴の存在から早期に診断され、フォローアップされてきたc-ALD児でMRI病変の出現後HSCTを受けた症例と、さまざまな条件下で通常のMRI病変の異常が出現する前にHSCT治療を受けた症例の長期予後について検討したいと考えて研究を行った。

B. 研究方法

2001年1月から2018年12月までの18年間に、HSCT治療前後の神経心理学的評価、神経生理学的評価のため分担研究者の外来に紹介受診されたALD児のうち、主治医の経過観察中にMRI病変の出現を確認してHSCTを受けた6名と、通常のMRI検査では異常が確認されないうちに治療を受けた9名について神経学的所見、神経心理学的所見、神経生理学的所見、予後を検討することにした。対象症例は初診時20歳以下の48例のうち、親族のALD発症を契機に極長鎖脂肪酸（VLVFA）の測定、さらに多くはABCD1遺伝子変異が確認さ

C. 結果

MRI発症が確認されたあとにHSCT治療を受けた6例はいずれも粗大な運動機能障害はないが軽度ないし中等度の知的障害が3名に認められた。また知的に高い3症例のうち1例にてんかん発作を発症し、原因不明の斜視が進行している。通常のMRIに異常が確認できない段階でHCTを実施された9症例のうち2例はMRSに異常が指摘された。またこの2例のうち1例は治療自体は成功したものの、術後の拒絶反応と重症感染のため

D. 考察

白血病など血液疾患におけるHSCTの治療経験に加えて、ムコ多糖症やALDへの神経代謝変性疾患への治療経験を重ねたHematologistsの献身的な努力の結果、ALDにおいても本治療による重大な副作用の頻度は著明に減少してきた。しかし治療関連死は起こりうる課題であり、多少古い症例ではあるが、残念ながら今回の対象例にも治療関連の病態でなくなられた方があった。拒絶反応、痙攣発症、重症感染症など命を脅かす可能性のある副作用は根絶されているわけではなく、さら

れて東海大学、新潟大学、秋田大学、慶応大学等の医療機関でALDの診断を受け、評価のため受診された方々で、初診時年齢は2歳から15歳、HSCTを受けたあと来院された症例が3名、治療前の症例が12名であった。

（倫理的配慮）

治療の時期や治療方針、検査に関わる判断や実行の内容については各施設の主治医が対象者に十分な説明の上、本人あるいは代諾者の同意のもとに実施された。研究にかかわる内容については研究実施施設内倫理委員会の承認を得た。

逝去された。他の1例のその後の経過は良好であった。また初診時から知的障害が2名に見られたが、術後に知的機能、運動機能の悪化は見られなかった。この9例のうちWechsler系の知能検査で言語性IQと動作性IQのギャップが見られた症例が4例、working memoryの低下があった症例が1例、視覚誘発電位の振幅増大が確認された症例が6例あった（重複あり）。死去された例を除いて術後に知的機能、運動機能が悪化した症例は認められなかった。

家族歴があってもALDの臨床型が特定できないこともあり早期診断早期治療が必須の疾患でありながらHSCTの治療の適応は、MRI病変が確認されたからということが共通認識とされている。この条件での早期治療を行えた症例について、長期的な治療予後を明らかにしたいと考えて研究を行うところ、MRI所見確認後できるだけ早期に治療できた症例6例のうち3例で軽度知的障害が生じていた。とくに症例AおよびBは当初知的にかなり高いレベルであったと推定されるのはきわめて残念な事態と考えざるを得ない。もちろんこの

疾患の自然経過を考えるとときわめて幸運なことといえなくもないが、MRI 発症を確認するまでのギャップや、診断後にすぐに HSCT を行えない場合も多々あると思われる、MRI 発症を待つことが正しいのか悩ましい点が多い。一方 MRI の異常出現前に治療を行った 9 症例では術前に神経心理学的、神経生理学的異常所見を示した症例が多だけでなく、なくなられた 1 症例を除いて術前より機能が悪化していた症例はなかった。ALD の病型分布を考えるとこの 9 例の少なくとも何例かは小児大脳型であった可能性もあるとすれば、MRI の異常出現前の治療も考える価値がある可能性もある。

近い将来、ALD の新生児スクリーニングの導入により、診断時期がいちだんと早まることは十分ありうることであり治療時期と方法についての議論もより必要になると思われる。また遺伝子治療が安全かつ社会経済的にも合理的なレベルで行えるようになれば、新生児スクリーニングにより極早期に診断できた児と家族の福音になることはまちがいない。

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

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

研究協力者

軍司敦子 崎原ことえ 中村雅子 稲垣真澄

E. 結論

親族の ALD 発症を契機に診断された 15 例の ALD 症例のうち MRI 病変が確認された後 HSCT を行った 6 症例と、MRI 病変出現前に治療を行った 9 症例の長期予後について検討した。病変出現後治療した 6 例のうち 3 例は術後に軽度知的障害を生じた。MRI 病変出現前に神経心理学的、神経生理学的異常を検出しえる症例が多かった。病変の出現以前に治療を受けた 1 例は拒絶反応、重症感染等で術後死去された。その他の症例で術後機能低下を見た例はなかった。

MRI が正常で MRS の異常を示した 2 症例があったことから MRS の意義についての検討が必要である。

MRI 病変の出現以前の治療の実施の可否についても検討する必要がある。ALD の診断に際しては発症前の病型を明らかにするための研究が必要である。安全で応用可能な遺伝子治療の研究を進める必要がある。

表 対象例の概要

症例	年齢	当院初診時年齢	初診時移植後期間	初診時or移植前時臨床症状・検査所見	初診時Wechsler系知能検査(F/V/P)	ALD診断時年齢	移植前MRI病変	骨髄移植時年齢	移植後MRI	最終観察時
MRI発症後血液幹細胞移植症例										
A	33y	15y	4y8m	知能高かったと思われる。診断後算数や計算が苦手に	74/81/71	兄ALD	9y8m 前頭優位	10y6m	前頭部病変と萎縮	32y 境界注意障害
B	22y	5y	1y2m	知能高かったと思われる。	65/56/82	3y6m いとこALD	5y 脳梁膨大部～両側側脳室周囲	5y3m	後頭部側頭葉脳室周囲病変	9歳 知的障害 V48 P40
C	24y	7y	移植前	所見なし	97/94/101	3y 兄ALD	6y10m 後頭優位狭範囲	7y8m	後頭葉	10y 軽度 VIQ71, PIQ4
D	19y	12y	移植前	所見なし 検査上視覚認知不良	89/92/87	12y1m いとこALD	12y3m 後頭葉基底核僅	13y10m	著変なし	18y 通常の WAISCIII PIQ: 80 FIQ
E	18y	6y	移植前	所見なし	124/118/125	兄ALD	脳室周囲Loes 1点	7y4m	所見なし	高校生 通 WISC
F	14y	4y	移植前	下肢腱反射軽度亢進 VEP振幅増大	113/133/128	4y 兄ALD	3y9m 脳梁	5y1m	脳梁不変	中学生 優行 てんかん
MRI未発症で血液幹細胞移植										
G	26y	9y	移植後4y	所見なし	93/99/89	祖母AMN他ALDAMN 1y VLCFA	所見なし	5y4m	所見なし	10y 通常の
H	9y	4y	移植前	知的障害 VIQ-PIQgap VEP振幅軽度増大	62/77/60	叔父ALD VLCFA	所見なし	5y8m	所見なし	9y 易疲労 WISC-III F5 覚認知が全
I	20y0m	11y	移植前	副腎機能低下症 対光反射sluggish VIQ-PIQgap	88/95/82	11y副腎機能低下症でALDの診断弟ALD	MRS異常	13y3mで死去	所見なし	13yで逝去
J	18y	8y	移植前	副腎機能低下症 色素沈着 VIQ-PIQgap VEP振幅軽度増大	93/106/89	8y 副腎不全 VLCFA 兄ALD	MRS異常	12y1m	所見なし	13歳 通 VIQPIQの差 校運動部で
K	20y	10	移植前	VEP振幅増大	86/79/97	いとこALD 副腎不全	所見なし	生着率100% 12y11m	所見なし	19歳 通常
L	25y	14y	移植前	下肢深部腱反射亢進(左右差) Working memory低下	99/96/103	いとこALD	所見なし	16y5m	所見なし	24y 通常人
M	11y	5y	移植前	VIQ-PIQgap VEP振幅軽度増大	102/93/113	5y 兄ALD	所見なし	5y10m	所見なし	9y 小学生
N	9y	3y	移植前	VEP振幅増大	102/105/103	3y 兄ALD	所見なし	5y9m	所見なし	8y 小学生
O	5y	2y	移植前	知的障害 VEP振幅増大	K式発達検査 DQ73 ビネー60	5y 兄ALD	知的障害	2y2m	所見なし	4y 知的障

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）

分担研究報告書

ムコ多糖症 型の診療ガイドラインの策定およびライソゾーム病とペルオキシソーム病の診断マーカーの探索

研究分担者 横山 和明 帝京大学・薬学部・教授

研究要旨：ムコ多糖症 型の診療ガイドラインの策定のためのエビデンスとなる論文リストを作成し、1次スクリーニングを行った。またALDモデルのABCD1ノックアウトマウス(K0)の脳のリン脂質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。ライソゾーム病の病因物質であるスフィンゴミエリンとスフィンゴ糖脂質分子種の網羅的解析をほぼ確立できた。

研究分担者氏名・所属研究機関名及び所属研究機関における職名

（分担研究報告書の場合は、省略）

委員会の承認のもとに調査研究を行った。

A．研究目的

ライソゾーム病のうちムコ多糖症 型の診療ガイドラインを策定する。さらに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。

B．研究方法

診療ガイドラインの策定では、Mindsに基づき、Medlineおよび医中誌を網羅的に検索し、ムコ多糖症 型の診療ガイドラインの策定のためのエビデンスとなる論文リストを作成した。さらにそれを元に1次スクリーニングを行った。

ALDの原因遺伝子ABCD1のノックアウトマウスの脳の凍結切片を用いて、極長鎖脂肪酸を含むリン脂質分子種のC44:1-PCについて、イメージング質量分析計によって、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スフィンゴ糖脂質について分子種ごとに網羅的に定量し構造解析をするため、LC-MSを用いた測定法を検討した。スフィンゴミエリンはネガティブイオンモードでLC-MS/MS/MS測定を行った。糖脂質に関してはキラルカラムを用いた分離系を検討した。

（倫理面への配慮）

ヒト、動物、遺伝子組換え実験に関する学内倫理

C．研究結果

診療ガイドラインの策定では、クリニカルクエスチョンCQに関するエビデンスを得るため「酵素補充療法」と「造血幹細胞移植」について、さらにバックグラウンドクエスチョンに関する知見を得るため「総説」をキーワードとして、Medlineおよび医中誌を網羅的に検索した。Medlineでは合計650報、医中誌では195報の候補文献が得られた。さらにCQに関して1次スクリーニングを行い、Medlineでは酵素補充療法112報、造血幹細胞移植168報、うち36報は共通で合計候補244報となった。医中誌では酵素補充療法28報、造血幹細胞移植25報、うち2報は共通で合計候補51報となった。

ABCD1のノックアウトマウスの脳ではリン脂質分子種C44:1-PCが白質ではなく灰白質の部分に多かった。

スフィンゴミエリンはネガティブイオンモードでLC-MS/MSで生じるセラミド部分のフラグメントイオンに対して、さらにコリジョンを行いLC-MS/MS/MS測定を行うことで、常法では検出できない脂肪酸残基のシグナルを検出できることがわかった。スフィンゴ糖脂質に関しては、常法の疎水カラムでは同じセラミド疎水基で親水基の糖鎖が異なる分子種はほぼ同時に溶出してしまいが、キラルカラムを用いると異なる保持時間で溶出し分離された。

D．考察

診療ガイドラインの策定では、Medlineで244報の候補文献が得られた。ただしこれ

らの多くが海外グループの報告であったので、国内症例も重視すると日本語文献を多く収集している医中誌の検索が必要となった。医中誌では51報が候補文献として得られた。ほとんどが本邦の文献であったがその多くが症例報告にとどまっていた。2次スクリーニングを経て推奨文を作成するにあたり、海外報告と国内症例のエビデンスとしての取扱いを十分考慮する必要があると思われた。

ABCD1 ノックアウトマウスはALDのモデル動物ではあるが、ヒトにおける白質の所見がほとんど見られないことが従来指摘されてきた。今回KOマウス脳ではリン脂質分子種C44:1-PCが白質ではなく灰白質の部分に多かったことから、これがヒト所見との違いを生じる一因であると考えられた。

スフィンゴミエリンはネガティブイオンモードでLC-MS/MS測定を行い脂肪酸残基のシグナルを検出することにより、スフィンゴシン塩基と脂肪酸の組合せをニュートラルロスの差分質量ではなく、フラグメントイオンそのもので決定できることが明らかとなった。スフィンゴ糖脂質に関しては、常法の逆相カラムに代えてキラルカラムを用いることで、疎水基だけでなく親水基の糖鎖の違いによる分離が可能であることを見いだした。

E . 結論

診療ガイドラインの策定では、候補となるのは295報であった。

ABCD1 ノックアウトマウス脳では極長鎖脂肪酸含有リン脂質C44:1-PCが白質ではなく灰白質の部分に多かった。

スフィンゴミエリンおよびスフィンゴ糖脂質の網羅的解析系をほぼ確立した。

F . 健康危険情報

G . 研究発表

1. 論文発表

Profiling and imaging of phospholipids in brains of Abcd1-deficient mice. K. Hama, Y.

Fujiwara, M. Morita, F. Yamazaki, Y. Nakashima, S. Takei, S. Takashima, M. Setou, N. Shimosawa, T. Imanaka, K. Yokoyama. *Lipids*. (2018) 53, 85-102. PMID: 29469952 doi: 10.1002/lipd.12022.

Comprehensive quantitation using two stable isotopically labeled species and direct observation of N-acyl moiety of sphingomyelin by LC-MS. K. Hama, Y. Fujiwara, H. Tabata, H. Takahashi, K. Yokoyama. *Lipids*. (2017) 52, 789-799. PMID: 28770378 doi: 10.1007/s11745-017-4279-5.

2. 学会発表

Abcd1 ノックアウト細胞における極長鎖脂肪酸 CoA の定量、濱弘太郎、横山和明他、第 59 回日本脂質生化学会、脂質生化学研究 59, p132, 2017

スフィンゴ糖脂質を対象とする網羅的解析の為のキラルカラムによる分離系の検討、藤原優子、横山和明他、第 59 回日本脂質生化学会、脂質生化学研究 59, p151, 2017

Abcd1 ノックアウト細胞における極長鎖脂肪酸 CoA の定量、濱弘太郎、横山和明他、第 42 回日本医用マススペクトル学会、JSBMS Letters 42, p94, 2017

LC-ESI-MS を用いたスフィンゴ糖脂質の網羅的解析の為のキラルカラムによる分離系の検討と生体サンプルへの適用、藤原優子、横山和明他、第 42 回日本医用マススペクトル学会、JSBMS Letters 42, p79, 2017

Quantitative analysis of very long chain fatty acyl-CoA in ABCD1-deficient cells. K. Hama, K. Yokoyama 他、第 59 回日本先天代謝異常学会、日本先天代謝異常学会雑誌 33, p176, 2017

キラルカラム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 59 回日本先天代謝異常学会、日本先天代謝異常学会雑誌 33, p193, 2017

Abcd1 ノックアウト細胞における極長鎖脂肪酸 CoA の定量、濱弘太郎、横山和明他、第 90 回日本生化学会 + 第 40 回日本分子生物学会、2017 年度生命科学系学会合同年次大会プログラム、p428, 2017

キラルカラム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 90 回日本生化学会 + 第 40 回日本分子生物学会、2017 年度生命科学系学会合同年次大会プログラム、p437, 2017

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

H . 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（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

「ゴーシェ病の診療ガイドライン」に関する研究
研究分担者 渡邊 順子（久留米大学准教授）

研究要旨：ライソゾーム病のひとつであるゴーシェ病の診療ガイドラインの作成を試みた。日本人のゴーシェ病症例は欧米人のそれと異なり、神経症状を有する重症例が多いことが知られている。そのため、海外のガイドラインを日本で使用するには不十分であり、日本の実情に合った診断・治療・管理の指針を示す必要がある。今年度はクリニカルクエスチョンを設定し、システマティックレビューから推奨文の作成を行ない、推奨文を合わせたガイドラインの作成、発刊につなげていく。

A. 研究目的

ライソゾーム病の診療体制は、酵素補充療法の出現により大きく変化した。わが国でゴーシェ病に対する酵素補充療法が開始され約20年が経過し、さらに新しい治療法も導入されている中で、標準的な治療を検討しガイドラインとして提示することは意義深いと考える。本研究の目的はゴーシェ病に対する適切な診断手段の推奨と、日本の現状に即したゴーシェ病治療、管理の推奨（特に骨・神経系）に重点を置いたガイドラインを作成することである。

B. 研究方法

（1）ゴーシェ病ガイドラインの作成

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

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

本年度は、1) 2) 3) が完了し、4) を実施中で次年度中に向けて継続中である。推奨文は来年度初めに作成する予定である。本研究の中で、編集委員として全体の構成を企画立案すると同時に、システマティックレビューを行なうにあたっての文献の一次スクリーニングを行った。

C. 研究結果

ゴーシェ病診療ガイドラインの作成に際して、以下の8つのCQが選定された。

I. ゴーシェ病の酵素補充療法は、

- CQ1： 予後（生命予後、QOL）を改善するか
- CQ2： 肝脾腫を改善するか
- CQ3： 貧血・血小板減少を改善するか
- CQ4： 骨症状を改善するか

II. ゴーシェ病の基質合成抑制療法は、

- CQ5： 予後（生命予後、QOL）を改善するか
- CQ6： 肝脾腫を改善するか
- CQ7： 貧血・血小板減少を改善するか
- CQ8： 骨症状を改善するか

以上の各 CQ において、キーワードを決定し、キーワードを用いた検索式に従って、図書館にて文献検索を行った。渡邊を含む数人の編集委員で、まず CQ1-4 の一次スクリーニングを行った。引き続き CQ5-8 の一次スクリーニングを行い、SR 委員とともに二次スクリーニング、定性的システマティックレビューを行っていく。SR 担当者は Minds のセミナーに参加し、SR に関する訓練を受けた。

D. 考察

ゴーシェ病は稀少疾患ではあるが、酵素補充療

法，基質合成素療法，シャペロン療法等，複数の治療が存在する．現在主に行われている酵素補充療法は神経合併症には無効であることから，型別診断も含めた早期の診断，および神経症状にも有効な治療法の開発，導入が重要である．エビデンスレベルに基づいたガイドラインであると同時に、症例を多く経験したエキスパートの意見も反映された，個別化医療を目指したもののガイドラインとなると予測される

E．結論

ゴーシェ病の治療ガイドライン作成を開始した．現在システムティックレビューを実施中で、今後は、推奨文作成に進む予定である。稀少疾患の特異性も考慮したい。

F．健康危険情報

なし

G．研究発表

1. 論文発表

1. Determination of methylmalonyl coenzyme A by ultra high-performance liquid chromatography tandem mass spectrometry for measuring propionyl coenzyme A carboxylase activity in patients with propionic acidemia. Gotoh K, Nakajima Y, Tajima G, Watanabe Y, Hotta Y, Kataoka T, Kawade T, Sugiyama N, Ito T, Kimura K, Maeda Y. *Journal of Chromatography B*. 1046, 2017; 1 March: 195-199.
2. Three Cases of KCNT1 Mutations: Malignant Migrating Partial Seizures in Infancy with Massive Systemic to Pulmonary Collateral Arteries. Kawasaki Y, Kuki I, Ehara E, Murakami Y, Okazaki S, Kawawaki H, Hara M, Watanabe Y, Kishimoto S, Suda K, Saitsu H, Matsumoto, N. *Journal of Pediatrics*. Volume 191, December 2017, Pages 270-274
3. Dihydropyrimidinase deficiency in four East Asian patients due to novel and rare DPYS mutations affecting protein structural integrity and catalytic activity Nakajima Y, Meijer J, Dobritzsch D, Ito T, Zhang C, Wang X ,

Watanabe Y , Tashiro K, Meinsma R, Roelofsen J, Zoetekouw L, van Kuilenburg A. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2017 Dec;122(4):216-222.

2. 学会発表

1. 当院で経験したシトリン欠損症21症例の検討．福井香織，渡邊順子，水落建輝、菊池敦生、呉 繁夫、猪口隆洋、芳野 信、山下裕史朗．第119回日本小児科学会 2017.4.14-16（東京都）
2. GC/MS法を用いた健常新生児の尿中HVA/VMA比の検討．田島早苗，渡邊順子，田代恭子，稲葉美佐，鈴谷 由吏，石井宏美，木下幸恵，柴田奈津子，福井香織，猪口隆洋，内村直尚．第44回日本マス・スクリーニング学会. 2017.8.18-19(秋田市)
3. 肝移植後9年目に慢性骨髄性白血病を発症したメチルマロン酸血症の1例．越智 悠，中川慎一郎，伊藤早織，満尾美穂，大園 秀一，福井香織，渡邊順子，山下裕史朗．第495回日本小児科学会福岡地方会例会．2017.6.10.（福岡市）
4. ミトコンドリアHMG-CoA合成酵素欠損症における4-HMPの意義. 田代恭子，渡邊順子，稲場美佐，鈴谷由吏，石井宏美，木下幸恵，長谷川有紀，猪口隆洋，内村直尚．第42回日本医用マススペクトル学会年会．2017.9.14-15（東京都）
5. 発達遅滞があり、低血糖と著明な代謝性アシドーシスで発症したミトコンドリアHMG-CoA合成酵素欠損症．福井香織，渡邊順子，水落建輝、菊池敦生、呉 繁夫、猪口隆洋、芳野 信、山下裕史朗．第59回日本先天代謝異常学会 2017.10.12-14(川越市)
6. 当施設における¹⁵N-ウレイドプロピオナーゼ欠損症の頻度と臨床像についての報告．柴田奈津子，渡邊順子，福井香織，石井宏美，稲葉美佐，田代恭子，青木久美子，中島葉子，井口隆洋，内村直尚．第59回日本先天代謝異常学会 2017.10.12-14(川越市)
7. 肝移植後9年目に慢性骨髄性白血病を発症したメチルマロン酸血症の一例．田代恭子，渡邊順子，福井香織，越智悠一，中川慎一

- 郎, 大園秀一, 山下裕史朗. 第 59 会日本先天代謝異常学会 2017.10.12-14(川越市)
8. 有熱性痙攣につづいて著明な CK 上昇を認めた SCAD 欠損症の一例. 湯浅光織, 畑 郁江, 小阪拓也, 磯崎由宇子, 重松洋介, 大嶋勇成, 渡邊順子, 田代恭子, 原 圭一, 但馬 剛. 第 59 会日本先天代謝異常学会 2017.10.12-14(川越市)
9. AGC1 欠損症の兄弟例におけるアスパラギン酸による治療. 矢野正二, Arthur Partikian, Stefan Bluml, Kathryn Moseley, 渡邊順子, 才津浩智, 松本直通. 第 59 会日本先天代謝異常学会 2017.10.12-14(川越市)
10. OTC 欠損症患者におけるろ紙血中オロト酸の後方視的検討. 小林弘典, 箕畑俊和, 三淵 浩, 中村公俊, 窪田 満, 坂本 修, 渡邊順子, 福井香織, 古城真秀子, 山口清次. 第 59 会日本先天代謝異常学会 2017.10.12-14(川越市)
11. トランスアミナーゼ上昇や好中球減少とといった典型的所見に乏しかった糖原病 Ib 型の 1 歳例. 坂口廣高, 高木祐吾, 安田亮輔, 石原 潤, 白濱裕子, 竹内孝仁, 江田慶輔, 福井香織, 水落建輝. 第 44 回日本小児栄養消化器肝臓学会. 2017.10.20-22 (福岡)
- H. 知的財産権の出願・登録状況
1. 特許取得 該当なし
 2. 実用新案登録 該当なし
 3. その他 特記事項なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

ライソゾーム病およびペルオキシゾーム病における
EBM に則った診療ガイドライン作成に関する研究
研究分担者 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」により、ライソゾーム病の4疾患の診療ガイドライン作成を試みた。ライソゾーム病におけるガイドライン作成の問題点は、治療法が限られていること、エビデンスレベルの高い論文が少なく、推奨文、推奨度の決定が難しいことがあげられ、その対処法も検討した。

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

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

ファブリー病に関しては、各クリニカルクエスチョン（CQ）を13種類準備し、それぞれのPICO作成、キーワード選出から、文献検索、一次スクリーニングまで終了した。来年度はSR委員が二次スクリーニング、SRを行い、各作成委員が推奨文作成を行う計画としている。

ゴーシェ病に関しては、CQは限定し、情報提供を主体に行うクエスチョンまたは、介入でも、エビデンスがほとんどないものに関しては、バックグラウンドクエスチョンとして、推奨ではなく、回答という形をとることとした。SR委員の勉強会を個別に開き、現在SRの準備中である。

MPSI型に関しては、CQが決まり、現時点では文献検索からスクリーニングを行う段階である。

シスチン症は、本年度途中から開始されたが、現在CQが出そろい、文献検索まで終わっている。

以前に作成した診療ガイドラインに関しては、今後先天代謝異常学会の承認を得た上で、Mindsに収載されるか審議を受ける予定である。

D. 考察

以前に作成した3つのガイドライン作成時の問題点として、治療法が限られていること、エビデンスレベルの高い論文が少なく、推奨文、推奨度の決定が難しいことがあげられる。特に、論文数が少ないために、治療法に関して高いエビデンスレベルで推奨することができないが、一方で、治療

A. 研究目的

既存のライソゾーム病のガイドラインは、欧米ガイドラインの翻訳またはエキスパートオピニオンの集約に近く、EBMに則って作成されていない。ライソゾーム病（ファブリー病含む）に関する調査研究班では、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、ライソゾーム病およびペルオキシゾーム病のガイドライン作成を目的としている。

2014-2016年の研究機関にムコ多糖症（MPS）II型、副腎白質ジストロフィー、ポンペ病のガイドラインを作成したが、今年度はMPS I型、ゴーシェ病、ファブリー病、シスチン症の4つのガイドライン作成を行うこととした。

B. 研究方法

ガイドライン統括委員長2名、各疾患のガイドライン委員長および副委員長2名を決定し、疾患ごとに作成委員、システマティックレビュー（SR）委員を選定した。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。ガイドライン統括委員長として、全てのガイドライン作成に介入した。

（倫理面への配慮）

法は限定されているため、選ばないという選択肢は現状ない。臨床現場における混乱を避けるためには、エキスパートオピニオンが主体となり、低いエビデンスで高い推奨という矛盾した記載となる。また、各CQは特定の治療法がどのような面で有効かを評価するために、臓器もしくは機能別にCQをたてる必要があるが、トータルとしての治療法の評価、推奨に関してが伝わりにくいなどの問題もあった。今回は解決する一つの方法として、バックグラウンドクエストを設定し、論文数の少ないもの、または全体的な知識の理解、トータルの意見を総じて考慮する場合は、推奨でなく、回答という形を使用した。また、以前の診療ガイドラインをAGREE IIで評価頂き、不足していると指摘された点に関して、今後の診療ガイドライン作成時に生かし、また点数の低かったガイドラインに関しては、来年度以後改訂し、再度Minds収載レベルに到

達することを目標とする。

E . 結論

現在、4つの診療ガイドラインをMinds方式により、作成中である。バックグラウンドクエストを適宜使用することとした。

F . 研究発表

1. 論文発表 なし
2. 学会発表

(1)石垣景子「ライソゾーム病の包括的医療：ポンペ病」第22回日本ライソゾーム病研究会特別シンポジウム2017年10月27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

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書
ゴーシェ病ガイドライン作成

研究分担者 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、ゴーシェ病のガイドライン作成に着手した。本年度はガイドラインの骨格となるクリニカルクエスチョンの設定および文献収集とスクリーニングを実施した。

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。

B．研究方法

ガイドライン統括委員 2 名の助言のもと、ゴーシェ病の診断治療に精通した各専門家より選出された執筆・編集委員 4 名、担当委員 6 名、システマティックレビュー委員 5 名、医学文献検索専門家 1 名からなるゴーシェ病ガイドライン作成委員会を構成し、作業を分担した。

（倫理面への配慮）本研究は文献検索、システマティックレビューを行い、ガイドラインを作成するものであり、倫理面への配慮を要する状態には該当しない。

C．研究結果

本ガイドラインの目的は、ゴーシェ病に対する適切な診断手段の推奨と、日本の状況に即したゴーシェ病の治療・管理の推奨とし、一般医家ならびに患者家族を対象として作成する方針とした。

本ガイドラインがカバーする範囲は以下の 6 点とした。

日本の病型分布と遺伝的背景、治療環境
診療アルゴリズム

各種治療法（ERT/SRT）の有効性と限界
神経症状への対応（診断、経過観察、治療）
骨症状への対応（診断、経過観察、治療）
総論的情報（遺伝カウンセリング、社会的サポート、現在開発中の治療法の情報、QOL

改善のために必要なことについて）

クリニカルクエスチョンの設定は、システマティックレビューを要するフォアグラウンドクエスチョン（以下、狭義のクリニカルクエスチョン：CQ）と基本知識を説明・整理するためのバックグラウンドクエスチョンに分けて行う方針とした。今年度は CQ を設定し、推奨作成する為の文献検索を行った。CQ は承認治療薬の有効性と限界を明らかにするために以下の 8 つに設定した。

< 酵素補充療法（ERT）の臨床効果 >

CQ1:ERT は非神経型/神経型患者の生命予後を改善するか

CQ2:ERT は非神経型/神経型患者の肝脾腫を改善するか

CQ3:ERT は非神経型/神経型患者の貧血・血小板減少を改善するか

CQ4:ERT は非神経型/神経型患者の骨症状を改善するか

< 基質合成抑制療法（SRT）の臨床効果 >

CQ5:SRT は成人 1 型患者の生命予後を改善するか

CQ6:SRT は成人 1 型患者の肝脾腫を改善するか

CQ7:SRT は成人 1 型患者の貧血・血小板減少を改善するか

CQ8:SRT は成人 1 型患者の骨症状を改善するか

それぞれの CQ に対して文献検索を網羅的に実施し、PICO に合致するかスクリーニングを実施した。現在、文献の精査（2 次スクリーニング）を実施しており、来年度がこれらの文献を用いてシステマティックレビューと推奨作成を行う。

D．考察

班会議の中で希少疾患に対するガイドライン作成に対して Minds 準拠のガイドライン作成を行う困難さが明らかになった。その為、本ガイドライン作成にあたっては、Minds 準拠の文献によるエビデンスに加え、国内エキスパートオピニオンも考慮して進めることとした。設定した CQ に対しては、文献レビューに基づき全ての症例を検討した上で、アウトカムを評価し、推奨文の作成を進める。

E．結論

ゴーシェ病のガイドラインの作成に関しては希少疾患の特異性も考慮した上で進めていき、2018 年度の作成終了を目指す。

F．健康危険情報
なし

G．研究発表

1. 論文発表 なし
2. 学会発表 なし

H．知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。)

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

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

研究要旨：ゴーシェ病に対する治療法として基質合成抑制療法（SRT）が2015年に日本で認可された。SRTに用いるエリグルスタットはCYP2D6により分解されるため、SRT開始前にその表現型を同定し、エリグルスタットの投与の可否と投与量を検討する必要がある。我々はSRT希望のある日本人ゴーシェ病13例に対してCYP2D6の表現型を検討した。その結果、Extensive Metabolizerが11例、Intermediate Metabolizerが2例という結果であった。

A．研究目的

日本人ゴーシェ病のCYP2D6の表現型の頻度を明らかにし、基質合成抑制療法(SRT)の適応について検討することを目的にする。

B．研究方法

対象はSRTによる治療を希望した日本人ゴーシェ病13例である。末梢血白血球からDNAを抽出し、PCR法にてCYP2D6遺伝子を増幅し、CYP2D6遺伝子多型をLuminet社のXTAGを用いて同定した。

（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、東京慈恵会医科大学研究倫理委員会の承認を得るとともに患者から書面による同意を得た。

C．研究結果

CYP2D6遺伝子多型は+1/+10、+1/+1が3例、+2/+10、+10/+10、+1/+2が2例、+2/+2が1例であった。したがって、CYP2D6の表現型はExtensive Metabolizer (EM)が11例（85%）、Intermediate Metabolizer (IM)が2例（15%）であった。

D．考察

欧米人ゴーシェ病157例を対象としたCYP2D6表現型に関する研究ではEMが78%、IMが13%という結果が報告されている。今回の研究により日本人ゴーシェ病においてもCYP2D6の表現型は欧米人ゴーシェ病とほぼ同様であることが明らかとなった。

E．結論

EM、IMはエリグルスタットの適応を有し、しかも200mg/日、分2投与が可能であり、日本人ゴーシェ病に対してSRTの適応範囲は広いと考えられた。今後、症例を増やしCYP2D6の表現型を検討するとともに、SRT治療症例の臨床的背景・効果について調査していく予定である。

F．健康危険情報

分担研究者のため記載なし

G．研究発表

1. 論文発表

- (1)井田博幸：ライソゾーム病-蓄積物質の合成を阻害する薬剤- . 小児内科 44 : 1645-1649, 2012
- (2)井田博幸：基質合成抑制療法．ゴーシェ病 up Date 96-100, 2016

H．知的財産権の出願・登録状況

ありません

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書
ライソゾーム病患者に対する新規治療に対する意識調査
研究分担者 横井 貴之 大橋 十也 東京慈恵会医科大学小児科学講座

研究要旨

近年の医療の進歩と社会情勢の変化により、今後、ライソゾーム病・ペルオキシソーム病に対する遺伝子治療の臨床応用の可能性がある。それを効率的かつ効果的に推進していくため、治療を受ける患者およびその家族の知識、理解度および希望を把握することを目的とする。

研究分担者氏名・所属研究機関名及び所属研究機関における職名
(分担研究報告書の場合は、省略)

A．研究目的

海外においてライソゾーム病・ペルオキシソーム病に対する遺伝子治療の治療研究が実施されている。本邦でも遺伝子治療の臨床実施の実現性が出てきた。治療の実施には十分なインフォームド・コンセントが重要である。そこで、現時点における、遺伝子治療に対する、患者または家族の理解度、知識および希望などを調査し、今後、患者への情報提供の内容や方法を充実させるなど、遺伝子治療臨床実施を推進するための情報とする。

B．研究方法

有識者複数人により遺伝子治療に対する意識調査表を作成する。意識調査の内容は遺伝子治療に対する知識と理解度、暫定での希望を調査する内容となっている。患者またはその家族に患者会等を通して郵送による配布・回収する。その結果を項目ごとにデータとしてまとめる。回収・回答数より可能であれば統計的に解析する。

(倫理面への配慮)

意識調査表の中に患者会名や疾患の病型や重症度を問う内容が含まれる。また、個人への郵送のため、回収した時点では、調査票から個人の特定が可能である。それら個人情報取り扱いに関して、研究分担者の所属する康心会汐見台病院において、倫理委員会に申請し、承認さ

れた。

平成 30 年 1 月 15 日、承認番号：13001。

C．研究結果

結果はまだ得られていない。

D．考察

結果はまだ得られていない。

E．結論

結果はまだ得られていない。

F．健康危険情報

(分担研究報告書には記入せずに、総括研究報告書にまとめて記入)

G．研究発表

1. 論文発表

2. 学会発表

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

H．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

3. その他

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書
ファブリー病の診療ガイドライン作成に関する研究
研究分担者 小林正久（東京慈恵会医科大学小児科講師）

研究要旨

ファブリー病の診療ガイドライン作成を行った。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、原案を作成中である。平成30年度中に、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て完成とする方針である。

研究分担者氏名・所属研究機関名及び所属研究機関における職名
（分担研究報告書の場合は、省略）

A．研究目的

酵素補充療法が開発され、ファブリー病は治療可能な先天代謝異常症の一つである。ファブリー病の酵素補充療法が承認され10年以上が経過し、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方針を確立するために、ファブリー病診療ガイドラインの作成を行った。

B．研究方法

Mindsの「診療ガイドライン作成の手引き2014」に従ってガイドラインの作成を進めた。手順は

- 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) 診療ガイドラインの草案の作成
- 7) 外部評価（パブリックコメント募集）
- 8) 公開とした。

C．研究結果

平成28年9月より作成委員の選定し、ガイドライン作成を開始した。下記のCQを選定し、関連論文の収集、システマティックレビュー（エビデンスの抽出）推奨文の作成まで終了した。

CQ1: 酵素補充療法はQOLおよび生命予後を改善させるか？

CQ2: 酵素補充療法は疼痛を改善させるか？

CQ3: 酵素補充療法は被角血管腫および発汗障害を改善させるか？

CQ4: 酵素補充療法は消化器合併症を改善させるか？

CQ5: 酵素補充療法は循環器合併症を改善させるか？

CQ6: 酵素補充療法は腎合併症を改善させるか？

CQ7: 酵素補充療法は脳血管障害および精神障害を改善させるか？

CQ8: 酵素補充療法は耳鼻科的合併症を改善させるか？

CQ9: 対症療法は疼痛を改善させるか？

CQ10: 対症療法は循環器合併症を改善させるか？

CQ11: 対症療法は腎合併症を改善させるか？

CQ12: 対症療法は耳鼻科的合併症を改善させるか？

D．考察

ファブリー病は、稀少疾患であるために、エビデンスレベルの高いランダム化比較臨床試験は少なく、ほとんどが酵素補充療法の知見の報告であった。対症療法については、観察研究のみで、エビデンスの高い研究はなかった。そのため、エビデンスレベルの高い推奨部を作成できたCQは限られ、エビデンスのないCQの推奨文はエキスパートオピニオンとなった。

E．結論

ファブリー病診療ガイドラインの草案を現在作成中である。平成30年度中に、草案の完成、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。

F . 健康危険情報

なし

G . 研究発表

1. 論文発表

1) 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).

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) 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 α -Galactosidase A gene mutations: abnormal mRNA splicing and large deletions. JIMD Rep. 2016; 30: 53-72

2. 学会発表

1) Kobayashi M, Ohashi T, Ida H. Clinical, genetic and pathological studies of Japanese patients with perinatal-lethal Gaucher disease.

Gaucher Expert Summit VII 2017. June 16-17. Warsaw, Poland

- 2) Sasai H, Otsuka H, Fujiki R, Ohara O, Nakajima Y, Ito T, Kobayashi M, Tajima G, Sakamoto O, Matsumoto S, Nakamura K, Hamazaki T, Kobayashi H, Hasegawa Y, Fukao T. Molecular diagnosis of target metabolic diseases in newborn screening using a gene panel in Japan. 13th International Congress of Inborn Errors of Metabolism. Sept 5-8, 2017, Rio de Janeiro, Brazil
- 3) 笹井英雄、伊藤哲哉、小林正久、但馬剛、坂本修、中村公俊、濱崎孝史、小林弘典、長谷川有紀、深尾敏幸。本邦での新生児マススクリーニング対象先天代謝異常症の遺伝子パネル解析。第59回日本先天代謝異常学会。2017.10.12-14. ウェスタ川越

H . 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

ライソゾーム病ガイドライン作成とライソゾーム病のトランジションに関する研究
研究分担者 福田 冬季子 浜松医科大学 准教授

研究要旨：ライソゾーム病の成人科へのトランジションには困難な点が多いが、患者の長期生存が可能になるにつれて、トランジションの必要性が高まりつつある。ポンペ病では酵素補充療法が導入され11年が経過した現在、小児型だけでなく、乳児型においてもトランジションの議論が必要となっている。成人科との十分な連携を行うことにより、より良いトランジションを目指す必要がある。一方、ライソゾーム病の全体像を把握した拠点病院などにおける専門医師により統括的な診療や臨床研究も重要であると考えられる。ライソゾーム病の成人期の治療指針を策定することにより、よりシームレスな診療の提供が可能になると考えられた。

研究協力者氏名

杉江秀夫 常葉大学保健医療学部 教授

A．研究目的

ライソゾーム病診療ガイドライン作成の目的は、希少疾患であるライソゾーム病の診療に携わる医師が診療を行う上で役立つ指針を示すことにある。また、ライソゾーム病のトランジションは、治療法の進歩により必要性が増している課題である。ライソゾーム病の特徴をふまえ、成人期のトランジションの指針を示すことを目的とする。

B．研究方法

1．ライソゾーム病診療ガイドライン作成：ファブリ病、ゴーシェ病、MPS1、シスチノーシス（シスチン蓄積症）のガイドラインのMindsの手法に則った作成。エビデンスの確実性評価と推奨作成など、ガイドライン策定の統括を行った。

2．ライソゾーム病のトランジション：

- 1) ライソゾーム病の成人科へのトランジションの課題をライソゾーム病の特徴をふまえ他疾患の課題との比較を行った。
- 2) 疾患別トランジションの課題の検討：ポンペ病の成人期の診療について課題検討を行った。

（倫理面への配慮）

個人情報、臨床情報を扱わないため、倫理面の配慮を必要としない。

C．研究結果

1．ライソゾーム病診療ガイドライン作成に

おけるエビデンスの確実性評価と推奨作成：希少疾患であり観察研究が多く、ランダム化比較試験（RCT）が非常に限定的であるライソゾーム病のガイドライン策定方法の選択については、議論の余地がある。現在ガイドライン作成の標準的な方法と認識されるMinds（根拠に基づく医療普及推進事業）の方法は、クリニカルクエスチョンに対する複数のRCTが存在する場合にシステマティックレビューを行うことにより、エビデンスの確実性をより正確に評価できるとされるためである。RCTでの5ドメイン（バイアスリスク、非直接性、非一貫性、不精確さ、出版バイアス）とともに観察研究では3ドメイン（大きな評価、用量反応勾配、効果減弱交絡因子）によりエビデンスの確実性を評価し、さらに、近年のガイドライン作成の主流となってきた実世界での有効性や価値を考慮したVALUE-based medicine（VBM）の考え方に則り、利益と害、望ましい効果と望ましくない効果の大きさ、全体的なエビデンスの確実性の程度、主アウトカムに置く価値の大きさ、重要な不確実度やばらつきの有無、望ましくない効果と望ましい効果のバランス、コストや資源の大きさを考慮し推奨を作成し、ガイドラインの有用性を担保している。また、患者の価値観や希望も反映させている。

2．ライソゾーム病のトランジション

1)成人科へのトランジションの在り方に関する要素：ライソゾーム病の特徴

i) 成人の診療科の有無：同一専門分野のトランジションの受け皿となる成人の診療科が

存在する場合には、専門性が確保され、トランジションが行われやすい。先天代謝異常症を専門にする成人科がない。

- ii) 症状の進行性：一般に経過が進行性で、不安定な場合には、診療科の変更が望まれない場合が少なくない。酵素補充療法が行われるライソゾーム病においても、中枢神経症状が急速に進行するなど生命を脅かす症状が出現することがある。症状の進行を示す疾患において、トランジションがメリットとならない場合がある。
- iii) 重症度と罹患臓器の多様性：同一疾患で、小児期発症例と成人発症例で重症度や罹患臓器が異なる場合に、成人科へのトランジションに困難が生じる場合がある。ライソゾーム病では小児期発症型はより重症度が高く、罹患臓器が多臓器であることが多い。成人科への移行により、臓器別に受診する科あるいは病院が増加することは、医療を受ける側のデメリットとなりうる。また、成人発症例と小児期発症例の診療内容の相違は、医療を提供する側にとって、希少疾患の成人期の臨床経過や治療について新たな知識を得る必要が生じる。
- iv) 成人期の経過や管理方法の確立：近年の新たな治療法の導入により、長期生存が可能となった疾患では、長期予後や成人期の診療指針が未確立な場合があり、トランジションを困難にする可能性がある。リソゾーム病では酵素補充療法下の臨床経過の蓄積が現在の課題であり、成人期に必要なとされる医療が不明確な場合も多い。
- v) 意思決定者の変更：一般的に、成人期における意思決定権の保護者から患者本人への移行は成人科へのトランジションを推進する要因には、認知機能障害や退行がみられるタイプの多くのリソゾーム病では、この変更が生じないことも少なくない。
- vi) 必要な医療の変化：成人期には、疾患による慢性的な合併症だけでなく、一般成人にみられる生活習慣病や心血管疾患などの併発症が発症する。
- vii) 妊娠・出産：ライソゾーム病では近年の治療法の進歩により妊娠・出産が可能となった症例もある。合併症妊娠の管理が重要であるが、管理方法が確立していない場合

がある。

- viii) 福祉サービスや訪問医療の必要性：ADLや在宅医療の必要性などにより、デイケア、訪問看護、訪問診療が必要となる。小児期からADLの低下が継続する症例においても、養育者、介護者や介護者をとりまく状況が変化する。成人期のライソゾーム病の診療では訪問診療の果たす役割が大きくなる場合がある。

2) ポンペ病のトランジション

成人型ポンペ病は筋力低下から神経内科で診断され、酵素補充療法が開始されることが一般的である。乳児型ポンペ病は酵素補充療法が行われる以前には、1歳未満に死亡していたが、現在では長期生存が可能になっている。酵素補充療法が導入され11年経過した現在、今後小児型に加え、乳児型ポンペ病の成人科へのトランジションが検討される必要がある。

長期間酵素補充療法を施行された乳児型ポンペ病では心筋肥大が改善するがWPWなどの不整脈が見られることやミオパチーが持続すること、聴力障害、大脳白質病変を有する症例が多いことが知られている。

同様に治療を継続した遅発型ポンペ病では運動機能障害や呼吸障害とともに、脳動脈や大動脈の血管病変が生じることが多い。動脈瘤や脳底動脈の異常拡張や脳内血管の異常が多い点に留意して成人期の診療を行う必要がある。

i) 成人診療科：神経内科、リハビリテーション科、循環器科、呼吸器科などの受診が必要となる。呼吸器感染症のために入院治療が必要となることも想定される。

ii) 重症度と罹患臓器の多様性：乳児型のミオパチーの重症度や心筋が罹患する点が成人発症型と異なるため、成人発症型と比較して、総合的な評価が必要とされる。

iii) 成人期の経過や管理方法の確立：酵素補充療法を長期に施行した患者の臨床経過が蓄積されてきている。新たな症状に対する診療指針や酵素補充療法の継続についての指針の策定は十分ではない。

iv) 成人期における意思決定者の移行：ポンペ病の場合には、多くの症例で患者自身の意思決定が可能であると考えられる。

v) 妊娠・出産：酵素補充療法を施行しているボンベ病の妊娠・出産に関する報告は少ない。妊娠中の酵素補充療法の継続など、指針が必要となる。

D．考察

1．希少疾患において、エビデンスの確実性を示すことは困難であるが、VALUE-based medicineに基づいたガイドラインの作成が重要である。

2．ライソゾーム病のトランジションには困難な点が多いが、患者の長期生存が可能になるにつれて、トランジションの必要性が高まりつつある。

元来全身管理が必要なライソゾーム病では多職種連携が必要である。トランジションの在り方は症例によると考えられるが、成人科とも時間をかけて十分な連携を行うことにより、より良いトランジションが可能になると考えられる。患者と家族へのトランジションに関する情報提供も時間をかけて行う必要がある。一方、ライソゾーム病の全体像を把握した拠点病院などにおける専門医師により統括的な診療や臨床研究も重要であると考えられる。

E．結論

1．希少疾患においても、VALUE-based medicineに基づいたガイドラインの作成が有用である。

2．ライソゾーム病のトランジションには困難な点が多いが、成人科へのトランジションを進める際には、成人科と時間をかけて十分な連携を行うこと、患者と家族へのトランジションに関する情報提供も時間をかけて行う必要がある。一方、ライソゾーム病の全体像を把握した拠点病院などにおける専門医師により統括的な診療も重要であると考えられる。またライソゾーム病の成人期の治療指針を策定することにより、よりシームレスな診療が提供できる可能性があると考えられる。

F．健康危険情報
特になし。

G．研究発表

1. 論文発表

1) 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

2) Hiraide T, Nakashima M, Yamoto K, Fukuda T, Kato M, Ikeda H, Sugie Y, Aoto K, Kaname T, Nakabayashi K, Ogata T, Matsumoto N, Saitu H. De novo variants in SETD1B are associated with intellectual disability, epilepsy and autism. Hum Genet.137:95-104 ,2018

2. 学会発表

1) 漆畑 伶, 林 泰壽, 平出 拓也, 松林 朋子, 福田 冬季子 進行性ミオクローヌスてんかん 4 症例の長期フォローアップ ミオクローヌスの病態と精神疾患の合併 第 51 回 日本てんかん学会 てんかん研究 35 (2) 583, 2017.

2) 平出 拓也, 林 泰寿, 漆畑 伶, 朝比奈 美輝, 松林 朋子, 田口 智英, 鈴木 輝彦, 遠藤 雄策, 宮本 健, 平野 浩一, 杉江 陽子, 杉江 秀夫, 福田 冬季子 第 59 回日本小児神経学会 脳と発達 49 (Suppl) S416, 2017.

3) 福田 冬季子, 松林 朋子, 平出 拓也, 林 泰寿, 漆畑 伶, 杉江 秀夫 糖原病 III 型の食事療法が筋に及ぼす影響についての検討 高炭水化物頻回摂取療法とケトン食療法の比較(会議録/症例報告) 第 121 回日本小児神経学会 脳と発達 脳と発達 49 (Suppl) S363, 2017

H．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

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 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 准教授
百崎 謙 熊本大学医学部附属病院小児科 診
療助手
城戸 淳 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無いと考える。

C．研究結果

ファブリー病（Fabry Disease）の診断指針の診断指針

．疾患概要

ファブリー病はライソゾーム内の加水分解酵素であるガラクトシダーゼ（ α -galactosidase, EC 3.2.1.22）の活性の低下によって、糖脂質が組織や体液中に蓄積し、心不全、腎不全、脳血管

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

ろ紙血検体のガラクトシダーゼ活性測定による新生児スクリーニングの試みは、イタリア、台湾、日本などで行われており、男児における頻度は、約4,000～9,000人に1人と推定されている。また、古典型の頻度はおよそ30,000～40,000人に1人とされている。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51万人の新生児検体を検査し、7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

A. 主要臨床所見

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

B. 診断の参考となる検査所見

1. 眼科診察で渦状角膜混濁を認める。
2. タンパク尿、あるいは進行性の腎機能障害を認める。
3. 心電図の異常、あるいは心エコーで心肥大所見を認める。
4. 頭部 MRI 検査で大脳白質病変や脳梗塞所見を認める。
5. 光学顕微鏡所見で空胞状変化を認める、または電子顕微鏡所見でゼブラボディを認める。

6. 血漿あるいは尿中に Gb3 あるいはグロボトリアオシルスフィンゴシン(lyso-Gb3)の蓄積を認める。

C. 診断の根拠となる検査

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

D. 確定診断

男性患者

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

女性患者

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

鑑別診断

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

V 消化器症状における検討

C Q E R T は消化器症状に有効か？
について検討をおこなった。

「酵素補充療法により、ファブリー病における腹痛、悪心・嘔吐、下痢の頻度・重症度が改善する。特に長期に酵素補充療法を行った場合に改善しやすい。また、小児において改善がより顕著である。」との推奨文を作成した。

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、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 . 健康危険情報

特になし。

G . 研究発表

1. 論文発表

1. 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. *Pediatr Int.* 59:321-327 (2017)
2. Tanaka K, Nakamura K, Matsumoto S, Kido J, Mitsubuchi H, Ohura T, Endo F Citrulline administration for urea cycle disorders in Japan. *Pediatrics International* 59, 422-426 (2017). doi: 10.1111/ped.13163
3. Kido J, Matsumoto S, Sakamoto R, Mitsubuchi H, Endo F and Nakamura K* Pulmonary artery hypertension in methylmalonic academia. *Hemodialysis International* 21:E25-E29 (2017)
4. 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* 4: 17002. (2017)
5. Sekijima Y*, Nagamatsu K, Nakamura K, Nakamura K, Hattori K, Ota M, Shimizu Y, Endo F, and Ikeda S Prevalence of Fabry Disease and GLA c.196G>C Variant in Japanese Stroke Patients. *J Hum Genet* 62:665-670 (2017)
6. Kido J, Kawasaki T, Mitsubuchi H, Kamohara H, Ohba T, Matsumoto S, Endo F, Nakamura K* Hyperammonemia crisis following parturition in a female patient with ornithine transcarbamylase deficiency. *World J Hepatol.* 9:343-348 (2017)
7. Kishnani P*, Hwu WL, Atherton A, Bodamer Olaf, Burton B, Day-Salvatore D, Giugliani R, Jones S, Kronn David, Nakamura K, Okuyama T, Scott C, Swoboda K Newborn Screening, Diagnosis, and Treatment for Pompe Disease Guidance Supplement. *Pediatrics* 140:supple 1 (2017)
8. Sakamoto E, Matsumoto S, Shimazu T, Yoshida S, Kuraoka S, Mitsubuchi H and Nakamura K A case of A case of treated Gaucher disease with progressive

neurological damage. *Med Sci Case Rep* 4:37-40 (2017)

9. Yoshida T, Kido J, Mitsubuchi H, Matsumoto S, Endo F and Nakamura K* Clinical manifestations in two patients with pyruvate dehydrogenase deficiency and long-term survival. *Human Genome Variation Hum Genome Var.* 4, 17020 (2017) Published online 2017 Jun 1. doi: 10.1038/hgv.2017.20

10. Kido J, Matsumoto S, Sakamoto R, Mitsubuchi H, Endo F and Nakamura K Liver transplantation may prevent neurodevelopmental deterioration in high risk patients with urea cycle disorders. *Pediatr Transplant.* 21 (2017) doi: 10.1111/petr.12987. Epub 2017 Jun 12.

11. Kido J, Inoue H, Suzuki Y, Tanaka M, Mitsubuchi H, Nakamura K, Endo F, Matsumoto S A significant difference in the blood carnitine values obtained by the enzymatic cycling and tandem mass spectrometry methods. *Clinical Laboratory* (in press)

12. Kido, J; Yoshida, T; Mitsubuchi, H; Matsumoto, S; Nakamura, K Impact of the 2016 Kumamoto Earthquake on a female patient with OTCD. *Pediatr International* (in press)

13. Hiramatsu M and Nakamura K Elosulfase alfa enzyme replacement therapy attenuates disease progression in a non-ambulatory Japanese patient with Morquio A syndrome. *Molecular Genetics and Metabolism Report* 2017 e-publication

14. Chong PF, Nakamura K and Kira R Mulberries in the urine: a tell-tale sign of Fabry disease. *Journal of Inherited Metabolic Disease* (in press)

H . 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（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

ムコ多糖症 型の臨床像と治療に関する研究
研究分担者 濱崎考史（大阪市立大学医学部小児科）

研究要旨

ムコ多糖症 型はムコ多糖症の中でも世界的に稀であり、国内でも数例しか報告がない。しかし、臨床像が多彩であることが知られており、適切に診断されず、見逃されている例も存在することが予想される。今回、国内発見例の臨床像の詳細を検討することで、早期診断のための対策を検討した。

A．研究目的

超希少疾患であるムコ多糖症 型の国内発見例の臨床像を調査し、早期発見の対策について検討を行った。

B．研究方法

研究調査対象は、当科にて定期的に通院しているムコ多糖症VII型 患者に対して行った。

（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

当科で発見された症例の臨床像は以下の通りである。症例1：30歳女性、現病歴：2歳時に歩行異常あり。3歳時に低身長を認め、先天性脊椎骨端異形成症と診断されX脚に対し装具を要した。5歳時、精査のため当科紹介。グルクロニダーゼ活性低下よりMPSVII型と診断。7歳より外反膝、前胸部突出、脊柱後弯症などの骨変形が進行。12歳時に外反膝の外科的矯正術施行。大学を卒業後、現在、一般企業に就職している。

症例2：21歳男性、現病歴：26週時に胎児水腫と診断。1歳4か月時に独歩不可であり腰椎後弯もあることから先天性脊椎骨端異形成症と診断。5歳時、骨変形進行し、脊柱管狭窄による脊髄圧迫所見あり。21歳時にムコ多糖症を疑われ当科紹介、グルクロニダーゼの活性低下よりMPSVII型と診断。現在養護学校高校部を卒業し、障害者枠で就職し清掃業務に従事している。

症例3：3歳男児、現病歴：妊娠21週で胎児水腫と診断。特異顔貌・漏斗胸・停留精巣などの所見よりNoonan症候群を疑い、遺

伝子検査も施行されたが異常を認めず。2歳6か月より、肝脾腫、骨格異常（椎体後弯・肋骨のオール状変形）、鼠径ヘルニアなどを認め、ムコ多糖症が疑われ当科紹介。グルクロニダーゼの活性低下よりMPSVII型と診断。

D．考察

胎児水腫の17.7%は原因不明とされているが、胎児水腫または先天性腹水に関する報告では、胎児水腫もしくは先天性腹水と診断された患者のうち、ライソゾーム病および先天代謝異常症と診断されたのは1～8%程度であった。

当院でフォローしている3名の患者においても胎児期もしくは幼少時より特徴的な所見を呈している症例が多く、特徴的な所見である胎児水腫は、早期診断の一つの重要な所見と考えられた。

他の臨床像として、骨変形が共通しているものの、変形の様式が個々に異なるため当該疾患を鑑別に想起することが難しい。MPSを疑い、尿中ウロン酸定量を行っても見逃されることも経験した。当該疾患を疑う場合にはグルクロニダーゼ活性を測定することが推奨される。

2017年11月米国でMPSVII型に対する酵素製剤がFDAにより承認され、本邦での早期承認が望まれる。

E．結論

MPSVIIは希少であり、臨床症状が多彩なため、未診断例が潜在的に存在すると思われる。胎児水腫、骨変形が当該疾患を疑う契機であることが多く、酵素活性を簡便に測定できる濾紙血でのスクリーニングの開発、普及が

早期診断に有効であると考えられた。

F . 健康危険情報

該当なし。

G . 研究発表

1. 論文発表

- Oral Pharmacological Chaperone Migalastat Compared With Enzyme Replacement Therapy in Fabry Disease: 18-Month Results from the Randomized Phase 3 ATTRACT Study. Nicholls K, Shankar SP, Sunder-Plassmann G, Koehler D, Nedd K, Vockley G, Hamazaki T et. al. Journal of Medical Genetics 2017 J Med Genet. ;54(4):288-296. (査読有)
 - Induced Pluripotent Stem Cell Research in the Era of Precision Medicine. Hamazaki T, El Rouby N, Fredette NC, Santostefano KE, Terada N. Stem Cells 2017 Mar;35(3):545-550 (査読有)
 - Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Patients with Mucopolysaccharidosis II. Kubaski F, Yabe H, Suzuki Y, Seto T, Hamazaki T et al. Biol Blood Marrow Transplant. 2017 23(10):1795-1803. (査読有)
- ##### 2. 学会発表
- Kasuga S, Kadono C, Kudo S, Hamazaki T et al. A novel IDS gene mutation in two

Japanese patients with severe mucopolysaccharidosis type II and correlation between developmental outcomes. The American Society of Human Genetics 2017 Annual Meeting (ASHG) Orlando, USA

- Hamazaki T. Overview of intra cranial ventricle enzyme injection clinical trial with idursulfase beta for Hunter syndrome. The 9th Asia-Pacific MPS Network meeting 2017 May Korea
- 春日彩季, 門野千穂, 工藤聡, 寺井秀富, 瀬戸俊之, 濱崎考史 et al. ムコ多糖症 VII 型 3 例における経過と治療. 第 59 回日本先天代謝異常学会 2017 Oct 埼玉
- Hamazaki T. Three Japanese patients with mucopolysaccharidosis type VII. 10th ASIA-PACIFIC MPS NETWORK MEETING 2017 Dec, Taiwan

H . 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（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書
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型の患者由来繊維芽細胞を用いて、オートファジー不全と SPNS1 との関連を示唆し、さらにファブリー病の患者由来繊維芽細胞におけるオートファジー不全とメチル化との関連を見出した。

研究分担者氏名・所属研究機関名及び所属研究機関における職名

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、オートファジー不全の機序と関わる因子を探索する。

メチル化とオートファジー不全との関連を見出した。

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。

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、SPNS1がオートファジー不全の改善に寄与する事が明らかになった。さらに、ロイシンとSPNS1、オートファジーとの関連について研究を進め、治療薬の発見を今後の課題とする。

ファブリー病の女性患者由来繊維芽細胞を用いた実験により、オートファジー不全とメチル化との相関が見いだせた。つまり、ファブリー病の女性患者の予後診断にオートファジー不全であるか否かの知見が有用な指標となる可能性が得られた。

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が、GFPSNS1の発現細胞株では、これらの現象が軽減された。また、ニーマン・ピック病患者由来繊維芽細胞ではSPNS1の発現が低く、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、ファブリー病女性患者の

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、新たな因子が同定され、ライソゾーム病のオートファジー不全となる機構が示唆された。

F．健康危険情報

G . 研究発表

1. 論文発表

- 1) Yanagisawa H, Ishii T, Endo K, Kawakami E, Nagao K, Miyashita T, Akiyama K, Watabe K, Komatsu M, Yamamoto D, Eto Y. L-leucine and SPNS1 coordinately ameliorate dysfunction of autophagy in mouse and human Niemann-Pick type disease. *Sci. Rep.* 7:15944. doi: 10.1038/s41598-017-15305-9. PMID: 29162837 (2017) (査読あり)
- 2) Wu C, Iwamoto T, Igarashi J, Miyajima T, Hossain MA, Yanagisawa H, Akiyama K, Shintaku H, Eto Y. Application of a diagnostic methodology by quantification of 26:0 lysophosphatidylcholine in dried blood spots for Japanese newborn screening of X-linked adrenoleukodystrophy. *Mol Genet Metab Rep.* 12:115-118. doi: 10.1016/j.ymgmr.2017.06.004. eCollection (2017) (査読あり)
- 3) 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. The severe clinical phenotype for a heterozygous Fabry female patient correlates to the methylation of non-mutated allele associated with chromosome 10q26 deletion syndrome. _

Mol Genet Metab. 120:173-179. doi:

10.1016/j.ymgme.2017.01.002. Epub

(2017) (査読あり)

2. 学会発表

- 1) 女性ヘテロ接合体ファブリー病患者細胞におけるオートファジーとメチル化との関連
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、衛藤義勝
第 59 回日本先天代謝異常学会 2017 年 (ウエスタ川越)
 - 2) SPNS1 は、ニーマンピック病 C 型のオートファジー不全と関連している
柳澤比呂子、秋山けい子、石井智裕、渡部和彦、遠藤堅太郎、河上江美子、小松雅明、山元大輔、衛藤義勝
第 40 回日本分子生物学会 (2017 年度生命科学合同年次大会) 2017 年 12 月 7 日発表 (神戸ポートアイランド)
- ## H . 知的財産権の出願・登録状況
- 特になし
1. 特許取得
特になし
 2. 実用新案登録
特になし
 3. その他

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

国内の副腎白質ジストロフィー症に対する造血細胞移植成績に関する研究
研究分担者 加藤剛二 名古屋第一赤十字病院小児科

研究要旨

国内の副腎白質ジストロフィー症 112 例に対する造血細胞移植成績を解析した。5 年生存率は 91.1%、5 年無病生存率は 76%。2006 年以降臍帯血移植の成績が有意に向上し、前処置の全身放射線照射施行例で無イベント生存率が有意に良好であった。

A．研究目的

国内の副腎白質ジストロフィー症(ALD) に対する造血細胞移植成績を解析してその 予後因子を同定する。

B．研究方法

日本造血細胞移植学会に登録されたALD 症例につき生着率、移植関連死亡率、生存率、無病生存率、移植後のLoes scoreの推移を解析した。対象は1988年から2015年までに初回移植がなされた112例で移植時年齢の中央値は8歳、移植前のLoes scoreの中央値は11点(0-18)。移植細胞は骨髄が62例、臍帯血が50例であった。

(倫理面への配慮)

各移植施設で移植症例は匿名化されているため個人情報の保護はなされている。

C．研究結果

生着率は82.1%であり、メルファランの投与量が140mg/m²以下では有意に生着率が低下していた。5年移植関連死亡率は7.9%、5年生存率は91.1%、無イベント生存率は76.0%であり、移植後のLoes scoreは臍帯血移植において骨髄移植と比較して良好な傾向にあった。また全身放射線照射(TBI)が無イベント生存率の有意な予後良好因子であった。

D．考察

先天性代謝異常症に対する造血細胞移植においては生着不全の頻度が高いためメルファランの量の調整が重要と考えられる。また従来成績不良であった臍帯血移植の成績が近年有意に向上しているのは前処置のTBIが寄与している可能性が高い。

E．結論

予後絶対不良のALD症例に対する造血細胞移植は近年臍帯血移植の導入と前処置として実施したTBIによってその治療成績が向上している。

F．研究発表

1. 論文発表
なし

2. 学会発表

2018年2月2日第40回日本造血細胞移植学会(札幌)にて発表

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

なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）

分担研究報告書

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

研究分担者 矢部 普正 東海大学医学部再生医療科学教授

研究要旨；同種造血幹細胞移植は一部のライソゾーム病に対して有効性を期待できる治療法であるが、造血能や免疫能が正常であるライソゾーム病においては、生着不全や晩期拒絶が大きな問題となる。そのため、強力な移植前処置を行う必要からブスルファンとシクロフォスファミドを用いた骨髄破壊的前処置が行われる。我々はライソゾーム病に対する上記2剤を用いた同種造血幹細胞移植の安全性、有効性を検証した。

研究分担者氏名・所属研究機関名及び所属研究機関における職名
(分担研究報告書の場合は、省略)

A．研究目的

同種造血幹細胞移植（HSCT）は一部のライソゾーム病に対して肝脾腫などの軟部組織だけでなく、骨格や中枢神経に対しても有効性が期待できる治療法であるが、生着不全や晩期拒絶という問題がある。ライソゾーム病に対するHSCTでは内服ブスルファン(Bu)と静注用シクロフォスファミド(CY)を組み合わせた前処置（BuCYレジメン）が行われてきたが、内服ブスルファンは血中濃度が安定しない可能性が懸念されていた。2006年、静注用ブスルファンが承認され、投与量は体重別に設定された。その後、白血病を対象にBuCYの投与順を逆にすることで、前処置関連毒性の軽減が可能であることが報告された。本研究では添付文書通りの体重別BuとCY、さらに抗胸腺細胞グロブリン（ATG）を組み合わせた前処置の有効性、安全性、またBuとCYの投与順を逆転させたCYBuATGレジメンの有効性を検証した。

B．研究方法

対象は年齢の中央値が2歳（範囲；5ヶ月～7歳）で、男児14例、女児2例、原疾患はムコ多糖症11例、Wiskott-Aldrich症候群が2例、I-cell病、異染性白質ジストロフィー、細網異形成症がそれぞれ1例であった。移植細胞ソースはHLA一致同胞骨髄が5例、HLA一致非血縁骨髄が5例、HLA不一致非血縁骨髄が5例、HLA不一致非血縁臍帯血が1例であった。移植前処置は静注用Buを添付文書通りの体重別投与量で1日4回4日

間、シクロフォスファミド（CY）50mg/kg/日を4日間、サイモグロブリン 1.25mg/kg/日を4日間で行い、通常はBuCYの順であるが、4例においては前処置毒性の軽減を期待してCYBuの順とした。GVHD予防はドナーの種類により選択した。

(倫理面への配慮)

「ヘルシンキ宣言」「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」を遵守し、説明、同意は文書をもって保護者より得た。

C．研究結果

Buの前処置関連毒性として重要な肝類洞静脈障害症候群（肝SOS）は乳児例の2例で合併したが、それぞれデフィプロタイドあるいはリコンビナントトロンボモジュリンで改善した。好中球500/ μ L以上、網赤血球20%以上は全例で到達し、それぞれの中央値は+16日、+19日であった。骨髄のshort-tandem repeat (STR)法によるドナー比率は+4週で100%が8例、95~99%が5例、90~94%が1例、85~89%が2例で、+8週で新たに4例が100%となり、逆に1例が100%から99%となった。末梢血を用いたSTR法によるドナー比率は+8週の全血検体で100%であった11例中3例でT細胞分画では12~27%が本人由来の混合キメラを呈したが以後改善し、0~4%まで低下した。顆粒球分画の本人由来が20%以上の混合キメラを呈したのは3例で、G-CSF投与あるいはドナーリンパ球輸注で2例が改善したが、1例はフォローアップ終了となった。晩期拒絶はI-cell病、ムコ多糖症の2例で認め、I-cell病は急速に悪化して死亡したが、他の1例は再移植で生着した。I-cell病の1例はCYBuATGレジメンであり、ムコ多糖症の1

例は移植後に抗HLA抗体を産生して拒絶された。現在、15例が移植後5ヶ月～10年を経て生存中である。

D . 考察

乳児においては肝SOSのリスクがあるが、いずれも適切な治療により救命されており、添付文書通りの投与量のBuとCY、ATGを組み合わせた前処置は安全性、有効性ともほぼ満足できる成績が得られた。しかし、投与順を入れ替えたCYBuATGレジメンではやや混合キメラの比率が高く、1例で晚期拒絶に至ったことから、ライソゾーム病に対するHSCTでは適さない可能性が示唆された。一部の例では混合キメラが認められるものの、ドナーリンパ球輸注で改善が期待できるため、定期的なキメリズム解析は重要であった。

E . 結論

静注用BuとCY、ATGを組み合わせた移植前処置は非血縁者間移植を含めて有効であるが、定期的なキメリズム解析と混合キメラに対する介入は必要である。

F . 健康危険情報

特になし。

G . 研究発表

1. 論文発表

Horikoshi Y, Umeda K, Imai K, Yabe H, Sasahara Y, Watanabe K, Ozawa Y, Hashii Y, Kurosawa H, Nonoyama S, Morio T. Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Leukocyte Adhesion Deficiency. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2018 Jan 10. doi: 10.1097/MPH.0000000000001028. [Epub ahead of print]
Morishima Y, Azuma F, Kashiwase K, Matsumoto K, Orihara T, Yabe H, Kato S, Kato K, Kai S, Mori T, Nakajima K, Morishima S, Satake M, Takanashi M, Yabe T; Japanese Cord Blood Transplantation Histocompatibility Research Group. Risk of HLA

Homozygous Cord Blood Transplantation: Implications for Induced Pluripotent Stem Cell Banking and Transplantation. *Stem Cells Transl Med.* 2018 Feb;7(2):173-179. doi: 10.1002/sctm.17-0169. Epub 2017 Dec 23.

Stapleton M, Kubaski F, Mason RW, Yabe H, Suzuki Y, Orii KE, Orii T, Tomatsu S. Presentation and Treatments for Mucopolysaccharidosis Type II (MPS II; Hunter Syndrome). *Expert Opin Orphan Drugs.* 2017;5(4):295-307. doi: 10.1080/21678707.2017.1296761. Epub 2017 Mar 8. PMID: 29158997

Onishi Y, Mori T, Kako S, Koh H, Uchida N, Kondo T, Kobayashi T, Yabe H, Miyamoto T, Kato K, Suzuki R, Nakao S, Yamazaki H; Adult Aplastic Anemia Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. Outcome of Second Transplantation Using Umbilical Cord Blood for Graft Failure after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Aplastic Anemia. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2017 Aug 24. pii: S1083-8791(17)30655-9. doi: 10.1016/j.bbmt.2017.08.020. [Epub ahead of print]

Kubaski F, Yabe H, Suzuki Y, Seto T, Hamazaki T, Mason RW, Xie L, Onsten TGH, Leistner-Segal S, Giugliani R, Dũng VC, Ngoc CTB, Yamaguchi S, Montañó AM, Orii KE, Fukao T, Shintaku H, Orii T, Tomatsu S. Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Patients with Mucopolysaccharidosis II. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2017 Oct;23(10):1795-1803. doi: 10.1016/j.bbmt.2017.06.020. Epub 2017 Jul 1.

Sekinaka Y, Mitsuiki N, Imai K, Yabe M, Yabe H, Mitsui-Sekinaka K, Honma K,

Takagi M, Arai A, Yoshida K, Okuno Y, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Miyano S, Muramatsu H, Kojima S, Hira A, Takata M, Ohara O, Ogawa S, Morio T, Nonoyama S. Common Variable Immunodeficiency Caused by FANC Mutations. *J Clin Immunol.* 2017 Jul;37(5):434-444. doi: 10.1007/s10875-017-0396-4. Epub 2017 May 11.

Hoening M, Lagresle-Peyrou C, Pannicke U, Notarangelo LD, Porta F, Gennery AR, Slatter M, Cowan MJ, Stepensky P, Al-Mousa H, Al-Zahrani D, Pai SY, Al Herz W, Gaspar HB, Veys P, Oshima K, Imai K, Yabe H, Noroski LM, Wulffraat NM, Sykora KW, Soler-Palacin P, Muramatsu H, Al Hilali M, Moshous D, Debatin KM, Schuetz C, Jacobsen EM, Schulz AS, Schwarz K, Fischer A, Friedrich W, Cavazzana M. Reticular dysgenesis: international survey on clinical presentation, transplantation and outcome. *Blood.* 2017 Mar 22. pii: blood-2016-11-745638.

2. 学会発表

小池隆志、大坪慶輔、今井枝里、福村明子、森本 克、望月博之、加藤俊一、矢部みはる、矢部普正 小児非腫瘍性疾患に対する Full-dose Bu を用いた前処置の評価 第40回日本造血細胞移植学会総会 2018年2月 札幌

Hiromasa Yabe, Eri Imai, Akiko Fukumura, Tsuyoshi Morimoto, Hiroyuki Mochizuki, Takashi Koike, Shunichi Kato, Miharuru Yabe. Full-dose busulfan-based conditioning regimen for pediatric non-malignant disease. the 44th Annual Meeting of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. March, 2018. Lisbon, Portugal

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

H. 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

研究成果の刊行に関する一覧表レイアウト

【書籍】

1. シスチノーシス（シスチン蓄積症）診療ガイドライン2018
監修：厚生労働省難治性疾患等政策研究事業 ライソゾーム病（ファブリー病を含む）に関する調査研究班
編集：シスチノーシス（シスチン蓄積症）診療ガイドライン
診断と治療社
2. ゴーシェ病UpDate
責任編集：衛藤義勝、井田博幸
編集（50音順）：大橋十也、奥山虎之、酒井規夫、高柳正樹、成田綾、難波栄二
診断と治療社
3. 週刊 医学のあゆみ Vol.264 No.9 2018 3/3
第一土用特集 ライソゾーム病のすべて 企画：衛藤義勝
医歯薬出版株式会社

【雑誌】

1. 衛藤義勝

1. Itagaki R, Endo M, Yanagisawa H, Hossain MA, Akiyama K, Yaginuma K, Miyajima T, Wu C, Iwamoto T, Igarashi J, Kobayashi Y, Tohyama J, Iwama K, Matsumoto N, Shintaku H, **Eto Y**. Characteristics of PPT1 and TPP1 enzymes in neuronal ceroid lipofuscinosis (NCL) 1 and 2 by dried blood spots (DBS) and leukocytes and their application to newborn screening. *Mol Genet Metab*. 2018 Mar 19. pii: S1096-7192(18)30154-9. doi: 10.1016/j.ymgme.2018.03.007. [Epub ahead of print].
2. Okada J, Hossain MA, Wu C, Miyajima T, Yanagisawa H, Akiyama K, **Eto Y**. Ten-year-long enzyme replacement therapy shows a poor effect in alleviating giant leg ulcers in a male with Fabry disease. *Mol Genet Metab Rep*. 2017 Dec 22;14:68-72. DOI:10.1016/j.ymgmr.2017.12.004
3. Yanagisawa H, Ishii T, Endo K, Kawakami E, Nagao K, Miyashita T, Akiyama K, Watabe K, Komatsu M, Yamamoto D, **Eto Y**. L-leucine and SPNS1 coordinately ameliorate dysfunction of autophagy in mouse and human Niemann-Pick type C disease. *Sci Rep*. 2017 Nov 21;7(1):15944. doi:10.1038/s41598-017-15305-9.
4. Wu C, Iwamoto T, Igarashi J, Miyajima T, Hossain MA, Yanagisawa H, Akiyama K, Shintaku H, **Eto Y**. Application of a diagnostic methodology by quantification of 26:0 lysophosphatidylcholine in dried blood spots for Japanese newborn screening of X-linked adrenoleukodystrophy. *Mol Genet Metab Rep*. 2017 Jul 11;12:115-118. doi: 10.1016/j.ymgmr.2017.06.004. eCollection 2017 Sep.
5. Hossain MA, Obaid A, Rifai M, Alem H, Hazwani T, Al Shehri A, Alfadhel M, **Eto Y**, Eyaid W. Early onset of Fazio-Londe syndrome: the first case report from the Arabian Peninsula. *Hum Genome Var*. 2017 May 25;4:17018. doi: 10.1038/hgv.2017.18. eCollection 2017.
6. 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**. The severe clinical phenotype for a heterozygous Fabry female patient correlates to the methylation of non-mutated allele associated with chromosome 10q26 deletion syndrome. *Mol Genet Metab*. 2017 Mar;120(3):173-179. doi: 10.1016/j.ymgme.2017.01.002. Epub 2017 Jan 7.

2 . 酒井規夫

- 1) 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.* 2017 Apr;54(4):288-296
- 2) 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.* 26(1):173-183, 2017
- 3) Nishiumi F , Ogawa M , Nakura Y , Hamada Y , Nakayama M , Mitobe J , Hiraide A , **Sakai N** , Takeuchi M , Yoshimori T , Yanagihara I Intracellular fate of *Ureaplasma parvum* entrapped by host cellular autophagy., *Microbiologyopen.* 2017 Jan 15. . doi: 10.1002/mbo3.441. [Epub ahead of print]
- 4) Yuan JH , Hashiguchi A , Yoshimura A , **Sakai N** , Takahashi MP , Ueda T , Taniguchi A , Okamoto S , Kanazawa N , Yamamoto Y , Saigoh K , Kusunoki S , Ando M , Hiramatsu Y , Okamoto Y , Takashima H., WNK1/HSN2 Founder Mutation in Patients with Hereditary Sensory and Autonomic Neuropathy: a Japanese cohort study., *Clin Genet.* 2017 Apr 19. doi: 10.1111/cge.13037. [Epub ahead of print]
- 5) Tajima G , Hara K , Tsumura M , Kagawa R , Okada S , Sakura N , Maruyama S , Noguchi A , Awaya T , Ishige M , Ishige N , Musha I , Ajihara S , Ohtake A , Naito E , Hamada Y , Kono T , Asada T , Sasai H , Fukao T , Fujiki R , Ohara O , Bo R , Yamada K , Kobayashi H , Hasegawa Y , Yamaguchi S , Takayanagi M , Hata I , Shigematsu Y , Kobayashi M., Newborn screening for carnitine palmitoyltransferase II deficiency using (C16+C18:1)/C2: Evaluation of additional indices for adequate sensitivity and lower false-positivity., *Mol Genet Metab.* 2017 Nov;122(3):67-75.
- 6) Kondo H , Fujita Y , Mizuno Y , Kihara M , Murayama K., Mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes with severe systemic symptoms: Pathology and biochemistry., *Pediatr Int.* 2018 Mar;60(3):300-302.

6 . 檜垣克美

1. Front S , Biela-Banaś A , Burda P , Ballhausen D , Higaki K , Caciotti A , Morrone A , Charollais-Thoenig J , Gallienne E , Demotz S , Martin OR. (5aR)-5a-C-Pentyl-4-epi- isofagomine: A powerful inhibitor of lysosomal β -galactosidase and a remarkable chaperone for mutations associated with GM1-gangliosidosis and Morquio disease type B. *Eur J Med Chem.* 2017; 126:160-170.

2. García-Moreno MI, de la Mata M, Sánchez-Fernández EM, Benito JM, Díaz-Quintana A, Fustero S, Nanba E, Higaki K, Sánchez-Alcázar JA, García Fernández JM, Ortiz Mellet C. Fluorinated Chaperone- β -Cyclodextrin Formulations for β -Glucocerebrosidase Activity Enhancement in Neuronopathic Gaucher Disease. *J Med Chem.* 2017; 60(5):1829-1842.
3. Okada Y, Ueda E, Kondo Y, Ishitsuka Y, Irie T, Higashi T, Motoyama K, Arima H, Matuso M, Higaki K, Ohno K, Nishikawa J, Ichikawa A. Role of 6-O- α -maltosyl- β - cyclodextrin in lysosomal cholesterol deprivation in Npc1-deficient Chinese hamster ovary cells. *Carbohydr Res.* 2018; 455:54-61.

7 . 鈴木康之

Khan SA, Peracha H, Ballhausen D, Wiesbauer A, Rohrbach M, Gautschi M, Mason RW, Giugliani R, Suzuki Y, Orii KE, Orii T, Tomatsu S. Epidemiology of mucopolysaccharidoses. *Mol Genet Metab.* 2017 Jul;121(3):227-240.

8 . 奥山虎之

1 . Kronn DF, Day-Salvatore D, Hwu WL, Jones SA, Nakamura K, Okuyama T, Swoboda KJ, Kishnani PS; Pompe Disease Newborn Screening Working Group Management of Confirmed Newborn-Screened Patients With Pompe Disease Across the Disease Spectrum. *Pediatrics.* 2017 Jul;140(Suppl 1):S24-S45

2 Mashima R, Okuyama T. Enzyme activities of α -glucosidase in Japanese neonates with pseudodeficiency alleles. *Mol Genet Metab Rep.* 2017 Jul 7;12:110-114

9 . 坪井一哉

Tsuboi K, Yamamoto H. Efficacy and safety of enzyme-replacement-therapy with agalsidase alfa in 36 treatment-naïve Fabry disease patients. *BMC Pharmacol Toxicol.* 2017 Jun 7; 18(1):43.

Tsuboi K, Yamamoto H, Somura F, Goto H. Successful management of enzyme replacement therapy in related fabry disease patients with severe adverse events by switching from agalsidase Beta (fabrazyme®) to agalsidase alfa (replagal ®). *JIMD Rep.* 2015; 15:105-11.

○Tsuboi K, Yamamoto H. Clinical course of patients with Fabry disease who were switched from agalsidase- β to agalsidase- α . *Genet Med.* 2014 Oct; 16(10):766-72.

10 . 松田純子

1) 松田純子:スフィンゴ脂質活性化タンパク質□サポシン□の生理機能と疾患 . 生化学 . 第 89 巻-6 号 , 808-819 (2017) .

2) 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.* 26 (1), 17-23 (2017).

1 1 . 下澤伸行

Yamashita T, Mitsui J, Shimozawa N, Takashima S, Umemura H, Sato K, Takemoto M, Hishikawa N, Ohta Y, Matsukawa T, Ishiura H, Yoshimura J, Doi K, Morishita S, Tsuji S, Abe K. Ataxic form of autosomal recessive PEX10-related peroxisome biogenesis disorders with a novel compound heterozygous gene mutation and characteristic clinical phenotype. *J Neurological Sciences* 2017; 375: 424-429. CS 1.98

Horikawa Y, Enya M, Yoshikura N, Kitagawa J, Takashima S, Shimozawa N, Takeda J. A first case of adrenomyelo-neuropathy with mutation Y174S of the adrenoleukodystrophy gene. *Neuro Endocrinol Lett* 2017; 38(1): 13-18.

Morita M, Honda A, Kobayashi A, Watanabe Y, Watanabe S, Kawaguchi K, Takashima S, Shimozawa N, Imanaka T. Effect of Lorenzo's Oil on Hepatic Gene Expression and the Serum Fatty Acid Level in abcd1-Deficient Mice. *JIMD Rep* 2017 May 31.

Tsuboi T, Tanaka Y, Yoshida Y, Nakamura T, Shimozawa N, Katsuno M. Highly asymmetric and subacutely progressive motor weakness with unilateral T2-weighted high intensities along the pyramidal tract in the brainstem in adrenomyeloneuropathy. *J Neurol Sci* 2017; 381: 107-109.

下澤伸行. 副腎白質ジストロフィー (ALD) 新生児マススクリーニングの意義と課題: 日本マススクリーニング学会誌 2017年; 27(3): 239 - 242.

下澤伸行. ペルオキシソーム病: 別冊日本臨床. 新領域別症候群シリーズ 37 精神医学症候群 (第2版) □東京: 日本臨床社; 2017年: 190 - 195.

1 3 . 小林博司

1) Chaperone effect of sulfated disaccharide from heparin on mutant iduronate-2-sulfatase in mucopolysaccharidosis type II. Hoshina H, Shimada Y, Higuchi T, Kobayashi H, Ida H, Ohashi T. *Mol Genet Metab.* 2018 Feb;123(2):118-122.doi: 10.1016/j.ymgme. 2017. 12.428. Epub 2017 Dec 13.

2) Metabolomic Profiling of Pompe Disease-Induced Pluripotent Stem Cell-Derived Cardiomyocytes Reveals That Oxidative Stress Is Associated with Cardiac and Skeletal Muscle Pathology. Sato Y, Kobayashi H, Higuchi T, Shimada Y, Ida H, Ohashi T. *Stem Cells Transl Med.* 2017 Jan;6(1):31-39. doi:10.5966/sctm.2015-0409. Epub 2016 Aug 18.

1 5 . 横山和明

Profiling and imaging of phospholipids in brains of Abcd1-deficient mice. K. Hama, Y. Fujiwara, M. Morita, F. Yamazaki, Y. Nakashima, S. Takei, S. Takashima, M. Setou, N. Shimozawa, T. Imanaka, K. Yokoyama. *Lipids.* (2018) 53, 85-102. PMID: 29469952
doi: 10.1002/lipd.12022.

Comprehensive quantitation using two stable isotopically labeled species and direct observation of N-acyl moiety of sphingomyelin by LC-MS. K. Hama, Y. Fujiwara, H. Tabata, H. Takahashi, K. Yokoyama. *Lipids.* (2017) 52, 789-799. PMID: 28770378
doi: 10.1007/s11745-017-4279-5.

Profiling and imaging of phospholipids in brains of Abcd1-deficient mice. K. Hama, Y. Fujiwara, M. Morita, F. Yamazaki, Y. Nakashima, S. Takei, S. Takashima, M. Setou, N. Shimozawa, T. Imanaka, K. Yokoyama. *Lipids.* (2018) 53, 85-102. PMID: 29469952
doi: 10.1002/lipd.12022.

Comprehensive quantitation using two stable isotopically labeled species and direct observation of N-acyl moiety of sphingomyelin by LC-MS. K. Hama, Y. Fujiwara, H. Tabata, H. Takahashi, K. Yokoyama. *Lipids.* (2017) 52, 789-799. PMID: 28770378doi: 10.1007/s11745-017-4279-5.

1 6 . 渡邊順子

1. Determination of methylmalonyl coenzyme A by ultra high-performance liquid chromatography tandem mass spectrometry for measuring propionyl coenzyme A carboxylase activity in patients with propionic acidemia. Gotoh K, Nakajima Y, Tajima G, Watanabe Y, Hotta Y, Kataoka T, Kawade T, Sugiyama N, Ito T, Kimura K, Maeda Y. *Journal of Chromatography B*. 1046, 2017; 1 March: 195-199.
2. Three Cases of KCNT1 Mutations: Malignant Migrating Partial Seizures in Infancy with Massive Systemic to Pulmonary Collateral Arteries. Kawasaki Y, Kuki I, Ehara E, Murakami Y, Okazaki S, Kawawaki H, Hara M, Watanabe Y, Kishimoto S, Suda K, Saitsu H, Matsumoto, N. *Journal of Pediatrics*. Volume 191, December 2017, Pages 270-274
3. Dihydropyrimidinase deficiency in four East Asian patients due to novel and rare DPYS mutations affecting protein structural integrity and catalytic activity Nakajima Y, Meijer J, Dobritzsch D, Ito T, Zhang C, Wang X, Watanabe Y, Tashiro K, Meinsma R, Roelofsen J, Zoetekouw L, van Kuilenburg A. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2017 Dec;122(4):216-222.

2 1 . 小林正久

1. 論文発表

1) 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).

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) 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 α -Galactosidase A gene mutations: abnormal mRNA splicing and large deletions. *JIMD Rep*. 2016; 30: 53-72

2 2 . 福田冬季子

1) Natsume J, Hamano SI, Iyoda K, Kanemura H, Kubota M, Mimaki M, Nijima 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

2) Hiraide T, Nakashima M, Yamoto K, Fukuda T, Kato M, Ikeda H, Sugie Y, Aoto K, Kaname T, Nakabayashi K, Ogata T, Matsumoto N, Saitsu H. De novo variants in SETD1B are associated with intellectual disability, epilepsy and autism. *Hum Genet*.137:95-104 ,2018

2 3 . 中村公俊

1. 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. *Pediatr Int*. 59:321-327 (2017)

2. Tanaka K, Nakamura K, Matsumoto S, Kido J, Mitsubuchi H, Ohura T, Endo F. Citrulline administration for urea cycle disorders in Japan. *Pediatrics International* 59, 422-426 (2017). doi: 10.1111/ped.13163

3. Kido J, Matsumoto S, Sakamoto R, Mitsubuchi H, Endo F and Nakamura K* Pulmonary artery hypertension in methylmalonic acidemia. *Hemodialysis International* 21:E25-E29 (2017)

4. 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* 4: 17002. (2017)

5. Sekijima Y*, Nagamatsu K, Nakamura K, Nakamura K, Hattori K, Ota M, Shimizu Y, Endo F, and Ikeda S. Prevalence of Fabry Disease and GLA c.196G>C Variant in Japanese Stroke Patients. *J Hum Genet* 62:665-670 (2017)

6. Kido J, Kawasaki T, Mitsubuchi H, Kamohara H, Ohba T, Matsumoto S, Endo F, Nakamura K*

- Hyperammonemia crisis following parturition in a female patient with ornithine transcarbamylase deficiency. *World J Hepatol.* 9:343-348 (2017)
7. Kishnani P*, Hwu WL, Atherton A, Bodamer Olaf, Burton B, Day-Salvatore D, Giugliani R, Jones S, Kronn David, Nakamura K, Okuyama T, Scott C, Swoboda K Newborn Screening, Diagnosis, and Treatment for Pompe Disease Guidance Supplement. *Pediatrics* 140:supple 1 (2017)
 8. Sakamoto E, Matsumoto S, Shimazu T, Yoshida S, Kuraoka S, Mitsubuchi H and Nakamura K A case of A case of treated Gaucher disease with progressive neurological damage. *Med Sci Case Rep* 4:37-40 (2017)
 9. Yoshida T, Kido J, Mitsubuchi H, Matsumoto S, Endo F and Nakamura K* Clinical manifestations in two patients with pyruvate dehydrogenase deficiency and long-term survival. *Human Genome Variation Hum Genome Var.* 4, 17020 (2017) Published online 2017 Jun 1. doi: 10.1038/hgv.2017.20
 10. Kido J, Matsumoto S, Sakamoto R, Mitsubuchi H, Endo F and Nakamura K Liver transplantation may prevent neurodevelopmental deterioration in high risk patients with urea cycle disorders. *Pediatr Transplant.* 21 (2017) doi: 10.1111/ptr.12987. Epub 2017 Jun 12.
 11. Kido J, Inoue H, Suzuki Y, Tanaka M, Mitsubuchi H, Nakamura K, Endo F, Matsumoto S A significant difference in the blood carnitine values obtained by the enzymatic cycling and tandem mass spectrometry methods. *Clinical Laboratory* (in press)
 12. Kido, J; Yoshida, T; Mitsubuchi, H; Matsumoto, S; Nakamura, K Impact of the 2016 Kumamoto Earthquake on a female patient with OTCD. *Pediatr International* (in press)
 13. Hiramatsu M and Nakamura K Elosulfase alfa enzyme replacement therapy attenuates disease progression in a non-ambulatory Japanese patient with Morquio A syndrome. *Molecular Genetics and Metabolism Report* 2017 e-publication
 14. Chong PF, Nakamura K and Kira R Mulberries in the urine: a tell-tale sign of Fabry disease. *Journal of Inherited Metabolic Disease* (in press)

2 4 . 濱崎考史

- Oral Pharmacological Chaperone Migalastat Compared With Enzyme Replacement Therapy in Fabry Disease: 18-Month Results from the Randomized Phase 3 ATTRACT Study. Nicholls K, Shankar SP, Sunder-Plassmann G, Koehler D, Nedd K, Vockley G, Hamazaki T et. al. *Journal of Medical Genetics* 2017 *J Med Genet.* ;54(4):288-296. (査読有)
- Induced Pluripotent Stem Cell Research in the Era of Precision Medicine. Hamazaki T, El Rouby N, Fredette NC, Santostefano KE, Terada N. *Stem Cells* 2017 Mar;35(3):545-550 (査読有)
- Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Patients with Mucopolysaccharidosis II. Kubaski F, Yabe H, Suzuki Y, Seto T, Hamazaki T et al. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2017 23(10):1795-1803. (査読有)

2 5 . 柳澤比呂子

- 1) Yanagisawa H, Ishii T, Endo K, Kawakami E, Nagao K, Miyashita T, Akiyama K, Watabe K, Komatsu M, Yamamoto D, Eto Y. L-leucine and SPNS1 coordinately ameliorate dysfunction of autophagy in mouse and human Niemann-Pick type disease. *Sci. Rep.* 7:15944. doi: 10.1038/s41598-017-15305-9. PMID: 29162837 (2017) (査読あり)
- 2) Wu C, Iwamoto T, Igarashi J, Miyajima T, Hossain MA, Yanagisawa H, Akiyama K, Shintaku H, Eto Y. Application of a diagnostic methodology by quantification of 26:0 lysophosphatidylcholine in dried blood spots for Japanese newborn screening of X-linked adrenoleukodystrophy. *Mol Genet Metab Rep.* 12:115-118. doi: 10.1016/j.ymgmr.2017.06.004. eCollection (2017) (査読あり)
- 3) 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. The severe clinical phenotype for a heterozygous Fabry female patient correlates to the methylation of non-mutated allele associated with chromosome 10q26 deletion syndrome. *Mol Genet Metab.* 120:173-179. doi: 10.1016/j.ymgme.2017.01.002. Epub (2017) (査読あり)

Horikoshi Y, Umeda K, Imai K, Yabe H, Sasahara Y, Watanabe K, Ozawa Y, Hashii Y, Kurosawa H, Nonoyama S, Morio T. Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Leukocyte Adhesion Deficiency. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2018 Jan 10. doi: 10.1097/MPH.0000000000001028. [Epub ahead of print]

Morishima Y, Azuma F, Kashiwase K, Matsumoto K, Orihara T, Yabe H, Kato S, Kato K, Kai S, Mori T, Nakajima K, Morishima S, Satake M, Takanashi M, Yabe T; Japanese Cord Blood Transplantation Histocompatibility Research Group. Risk of HLA Homozygous Cord Blood Transplantation: Implications for Induced Pluripotent Stem Cell Banking and Transplantation. *Stem Cells Transl Med*. 2018 Feb;7(2):173-179. doi: 10.1002/sctm.17-0169. Epub 2017 Dec 23.

Stapleton M, Kubaski F, Mason RW, Yabe H, Suzuki Y, Orii KE, Orii T, Tomatsu S. Presentation and Treatments for Mucopolysaccharidosis Type II (MPS II; Hunter Syndrome). *Expert Opin Orphan Drugs*. 2017;5(4):295-307. doi: 10.1080/21678707.2017.1296761. Epub 2017 Mar 8. PMID: 29158997

Onishi Y, Mori T, Kako S, Koh H, Uchida N, Kondo T, Kobayashi T, Yabe H, Miyamoto T, Kato K, Suzuki R, Nakao S, Yamazaki H; Adult Aplastic Anemia Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. Outcome of Second Transplantation Using Umbilical Cord Blood for Graft Failure after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Aplastic Anemia. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2017 Aug 24. pii: S1083-8791(17)30655-9. doi: 10.1016/j.bbmt.2017.08.020. [Epub ahead of print]

Kubaski F, Yabe H, Suzuki Y, Seto T, Hamazaki T, Mason RW, Xie L, Onsten TGH, Leistner-Segal S, Giugliani R, D ng VC, Ngoc CTB, Yamaguchi S, Monta o AM, Orii KE, Fukao T, Shintaku H, Orii T, Tomatsu S. Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Patients with Mucopolysaccharidosis II. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2017 Oct;23(10):1795-1803. doi: 10.1016/j.bbmt.2017.06.020. Epub 2017 Jul 1. Sekinaka Y, Mitsuiki N, Imai K, Yabe M, Yabe H, Mitsui-Sekinaka K, Honma K, Takagi M, Arai A, Yoshida K, Okuno Y, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Miyano S, Muramatsu H, Kojima S, Hira A, Takata M, Ohara O, Ogawa S, Morio T, Nonoyama S. Common Variable Immunodeficiency Caused by FANC Mutations. *J Clin Immunol*. 2017 Jul;37(5):434-444. doi: 10.1007/s10875-017-0396-4. Epub 2017 May 11.

Hoening M, Lagresle-Peyrou C, Pannicke U, Notarangelo LD, Porta F, Gennery AR, Slatter M, Cowan MJ, Stepensky P, Al-Mousa H, Al-Zahrani D, Pai SY, Al Herz W, Gaspar HB, Veys P, Oshima K, Imai K, Yabe H, Noroski LM, Wulffraat NM, Sykora KW, Soler-Palacin P, Muramatsu H, Al Hilali M, Moshous D, Debatin KM, Schuetz C, Jacobsen EM, Schulz AS, Schwarz K, Fischer A, Friedrich W, Cavazzana M. Reticular dysgenesis: international survey on clinical presentation, transplantation and outcome. *Blood*. 2017 Mar 22. pii: blood-2016-11-745638.

【付録】

付録 1 .

主催：厚生労働省 難治性疾患等政策研究事業 ライソゾーム病（ファブリー病含む）に関する調査研究班

第4回市民公開フォーラム

日時：平成30年1月14日（日）13:00～18:00
会場：東京慈恵会医科大学 大学1号館3階講堂

■プログラム■ 総合司会：小林博司（東京慈恵会医科大学）

13:00-13:05 班長挨拶
衛藤義朗（班長・東京慈恵会医科大学）

13:05-13:30 基調講演
司会 衛藤義朗（東京慈恵会医科大学）
我が国の難病対策の現状と今後の展望（仮題）
厚労省難病対策課

13:30-14:30 I. ライソゾーム病の治療の進歩
司会 酒井根六（大阪大学）、加藤剛二（名古屋第一赤十字病院）

- 1) 骨髄移植治療の進歩— 矢部節正（南都大学）
- 2) 中枢神経系治療の進歩— 興山虎之（国立成育医療センター）
- 3) ライソゾーム病遺伝子治療の進歩— 大橋十也（東京慈恵会医科大学）

14:30-15:30 II. 診断ガイドライン
司会 石垣原千（東京女子医科大学）、福田 冬季子（順徳医科大学）

- 1) ファブリー病— 小林正久（東京慈恵会医科大学）
- 2) ゴーシェ病— 成田 鏡（徳島大学）
- 3) ムコ多糖症 I 型— 小須賀基通（国立成育医療センター）
- 4) シスタン症（システノーシス）— 高柳正樹（南信州大学）

15:30-16:00 III. ライソゾーム病のトランジション問題—
司会 今中常雄（広島国際大学）

- 1) 医師の立場から— 高柳正樹（南信州大学）
- 2) 患者会の立場から— 原田久生（全国ファブリー病患者と家族の会）

16:00-16:10 休憩

16:10-17:50 IV. ライソゾーム病トランジション問題を含めた拠点病院構想パネル討論
司会 辻 省次（京大）、原田久生（全国ファブリー病患者と家族の会）

- 1) 概 要— 高橋 勉（京大）
- 2) 拠点病院構想の患者会からの要望
 - ① 重症患者の拠点病院— 本間リズ（NPO ALDの未来を考える会）
 - ② ホンベ病の拠点病院— 岡崎俊文（NPO 全国ホンベ病患者と家族の会）
 - ③ ムコ多糖症拠点病院— 吉井一純（日本ムコ多糖症患者会）
 - ④ ゴーシェ病拠点病院— 古賀寛弘（日本ゴーシェ病の会）
 - ⑤ MLDの拠点病院— 吉崎谷浩（眞研社白質ジストロフィー患者会）
 - ⑥ ファブリー病拠点病院— 原田久生（全国ファブリー病患者と家族の会）

17:50-18:00 班長挨拶
衛藤義朗（班長・東京慈恵会医科大学）

事務局：（財）脳神経疾患研究所附属 先端医療研究センター & 遺伝病治療研究所
（新百合ヶ丘総合病院内） Tel:044-322-0654

付録 2 .

The 8th International Collaborative Forum of Human Gene Therapy for Genetic Diseases

第8回 国際協力遺伝病遺伝子治療フォーラム

（会 場）東京慈恵会医科大学 大学1号館 3階講堂（〒105-8461 東京都港区芝浦3-25-8）
（日 時）2018年1月18日（水）10:00-16:00
（参 費）3,000円
（申込先）奥山 虎之（国立成育医療センター）

テーマ：「先天代謝異常症の遺伝子治療臨床研究」

- ◆ 開会の辞・ご挨拶
第8回フォーラム当番幹事：奥山 虎之（国立成育医療センター）
国際協力遺伝病遺伝子治療フォーラム実行委員長：衛藤 義朗（国立成育医療センター）
- ◆ シンポジウム1. わが国の遺伝病遺伝子治療臨床研究の進歩
Gradual improvements in the motor and cognitive function after gene therapy for patients with AADC deficiency；小島 雅夫（国立成育医療センター）
Stem cell gene therapy for primary immune deficiencies in Japan；小野寺寛史（国立成育医療センター）
- ◆ シンポジウム2. 国内企業による遺伝子治療研究の現状
Department and Application of Stealth RNA Vector；中島 真久（関電バイオ株式会社、東京技術総合研究所）
HGF plasmid gene therapy for the treatment of critical limb ischemia；山田 英（アンスリス株式会社）
- ◆ 企業セミナー
TaKaRa Bio
- ◆ シンポジウム3. 海外企業による遺伝病遺伝子治療の臨床開発
bluebird bio, Inc. (Dr. Gary Forino)；Interim results from a Phase 2/3 Study of the Efficacy and Safety of Ex Vivo Lenti-D™ Gene Therapy for the Treatment of Cerebral Adrenoleukodystrophy
Orchard Therapeutics (Dr. Jesus Garcia-Segova)；Primary immunodeficiency (Tentative)
Spark Therapeutics (Dr. Daniel C. Chang)；Investigational Gene Therapy for RPE65-Mediated Inherited Retinal Disease
Pflizer Inc. (Dr. Taroji. Seo)；Gene Therapy to Drive Transformative Medicine for Intractable Diseases
—Pflizer's Prospects on Approaches and Challenges Ahead—
- ◆ シンポジウム4. 先天代謝異常症に対する遺伝子治療
Novel therapeutic approach for the treatment of inherited and metabolic diseases；奥山 虎之（国立成育医療センター）
Current status of gene therapy for inborn error of metabolism；大橋 十也（東京慈恵会医科大学遺伝子治療研究部）
Gene Therapy for Methylmalonic Acidemia (MMA) and Related Disorders: Lessons from Patients and Mice；
Dr. Charles P. Venditti (National Institutes of Health)
Strategies for Effectively Treating Complex Lysosomal Storage Diseases；Dr. Mark Sands (Washington University in St. Louis)
CRIS targeted ex vivo gene therapy for mucopolysaccharidoses (Tentative)；Dr. Simon Jones (Manchester University Hospital)
- ◆ 特別講演
ライソゾーム病の遺伝子治療（仮題）；Dr. Chester Whitely (University of Minnesota)
- ◆ 閉会の辞・ご挨拶
日本遺伝子治療学会幹事：金田 宏史（大阪大学）
第9回フォーラム当番幹事：大橋 十也（東京慈恵会医科大学遺伝子治療研究部）

（問い合わせ先） 国立成育医療研究センター 遺伝診療科 小須賀基通
電話：03-3416-0181、FAX: 03-3416-2222、Email: kosuga-moonchd.go.jp

付録 3 .

週刊 医学のあゆみ
Journal of Clinical and Experimental Medicine (ISAKU NO AYUMI)
established in 1942

Vol. 264 No. 9
2018
3/3

第1土曜特集

ライソゾーム病のすべて

企画 衛藤義朗 脳神経疾患研究所先端医療研究センター、東京慈恵会医科大学名誉教授

ライソゾーム病の基礎
ライソゾーム病の歴史
ライソゾームの構造と機能
ライソゾームでの脂質、複合糖質、蛋白質代謝とその異常症

ライソゾーム病の臨床
ライソゾーム病の遺伝
ライソゾーム病の基礎と臨床
ライソゾーム病の画像診断

ライソゾーム病の診断
ライソゾーム病の診断：生化学的診断、形態学的診断、遺伝子診断
新生児スクリーニング・ハリスクスクリーニング

ライソゾーム病の最新治療の現状と展望
治療の経路ならびに対症療法
ライソゾーム病に対する造血幹細胞移植——ムコ多糖症に対する移植成績の現状と有効性の評価
酵素補充療法の現状と展望
低分子治療薬——基質合成抑制療法、シヤペロン療法
ライソゾーム病の遺伝子治療

各 論
ゴーシェ病
ファブリー病
ニーマンピック病 (ASMDとNPC)：病理、診断、治療の進歩
ガングリオシドシス (ガングリオシド蓄積症)
ライソゾーム酸性リパーゼ欠損症——Wolman病、CESD
白質ジストロフィーを呈するライソゾーム病——MLDとGLD
ムコ多糖症——早期発見のために知っておきたいこと
神経セロイドロフォスチン症 (NCL)
ハンベ病の新しい知見
糖蛋白代謝異常症

医歯薬出版株式会社

付録 4 .

Practical guideline for the management of
cystinosis 2018

シスチノーシス(シスチン蓄積症) 診療ガイドライン 2018

編集
厚生労働省難治性疾患等政策研究事業
ライソゾーム病（ファブリー病含む）に関する調査研究班

監修
シスチノーシス(シスチン蓄積症)
診療ガイドライン作成委員会

診断と治療社