

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
令和元年度総括・分担研究年度終了報告書

研究代表者 衛藤義勝

令和2年(2020)年3月

目次

総合研究報告書

総括報告書

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（東京慈恵会医科大学）	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）	7
2) 分野別拠点病院構想に関する研究およびニーマンピック病C型診療ガイドライン 高橋 勉（秋田大学医学部小児科教授）	16
3) ライソゾーム病におけるトランジションに関する研究 高柳 正樹（帝京平成大学・健康医療スポーツ学部・教授）	18
4) 副腎白質ジストロフィーの遺伝子解析・表現型修飾因子の探索研究、及び成人発症の副腎白質 ジストロフィーに対する造血幹細胞移植、パーキンソン病における <i>GBA</i> 遺伝子変異のキャリ アー頻度とキャリアー患者の臨床的特徴に関する研究 辻 省次（東京大学・医学系研究科・特任教授）	21
5) 新しい治療法の開発（ケミカルシャペロン法）に関する調査研究 檜垣 克美（鳥取大学生命機能研究支援センター准教授）	24
6) ライソゾーム病におけるトランジションに関する研究 鈴木 康之（岐阜大学医学系研究科教授）	27
7) ライソゾーム病の新生児スクリーニング事業に関する研究 奥山 虎之（国立成育医療研究センター臨床検査部長）	29
8) ファブリー病の診療ガイドライン作成のための予備調査 ファブリー病ヘテロ型の臨床的特徴（総括） 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）	32
9) ムコ多糖症 型診療ガイドライン作成に関する研究 松田 純子（川崎医科大学病態代謝学教授）	36
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に関する研究 下澤 伸行（岐阜大学研究推進・社会連携機構科学研究基盤センターゲノム研究分野教 授）	44
11) ムコ多糖症（MPS）IV型診療ガイドラインの作成 ペルオキシゾームとペルオキシゾーム病に関する英文書の出版 今中 常雄（広島国際大学薬学部 客員教授）	48
12) ファブリー病診療ガイドライン 2019 小林 博司（東京慈恵会医科大学総合医科学研究センター遺伝子治療研究部・小児科学 講座准教授）	49
13) ムコ多糖症（MPS）I型、IV型診療ガイドラインの作成 ペルオキシゾームとペルオキシゾームに関する英文書の出版 加我 牧子（東京都立東部療育センター院長）	50
14) ムコ多糖症 型および IV 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）	51

15)	1.分野別拠点病院構想に関する研究および2.診療ガイドライン作成に関する研究 (ゴーシェ病の診療ガイドライン ニーマンピック病C型診療ガイドライン) 渡邊 順子(久留米大学 GC/MS 医学応用研究施設准教授)	53
16)	エビデンスに基づくライソゾーム病のガイドライン作成と患者レジストリ構築に関する研究 石垣 景子(東京女子医科大学医学部小児科准教授)	55
17)	ライソゾーム病の診断、治療のガイドライン調査研究 成田 綾(鳥取大学医学部脳神経小児科講師)	57
18)	ゴーシェ病に対する基質合成抑制療法(SRT)に関する研究 井田 博幸(東京慈恵会医科大学小児科教授)	59
19)	ライソゾーム病患者に対する新規治療法の意識調査に対する研究&患者登録制度 (ファブリーレジストリ)を用いたファブリー病の疫学調査 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) 研究協力者 角皆 季樹 東京慈恵会医科大学小児科学講座	61
20)	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 研究協力者 横井 貴之 東京慈恵会医科大学小児科学講座	63
21)	ファブリー病診療ガイドラインの作成 小林 正久(東京慈恵会医科大学小児科准教授)	65
22)	ライソゾーム病ガイドライン作成、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)	67
23)	ファブリー病ガイドラインの作成 中村 公俊(熊本大学大学院生命科学研究部小児科学講座准教授)	70
24)	ムコ多糖症 A型の診療ガイドラインの作成に関する研究 濱崎 考史(大阪市立大学医学部小児科教授)	75
25)	オートファジーとライソゾーム病の関連について 秋山 けい子(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)	79
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(東海大学医学部先端医療科教授)	81

研究成果の刊行に関する一覧表

【付録】

付1 ライソゾーム病ガイドライン作成

付2 研究会・学会

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾政策研究事業）
総括研究報告書
令和元年～令和2年
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（LSD）、ALD患者の全国三次調査の詳細をアンケート調査により行い、我が国の患者の状況を明らかにした。LSDの内、ゴーシェ病、ファブリ病、MPSI型のガイドラインの作成をマインズ的手法により作成、ニーマンピツクC病、MPSIV型を作成中。具体的にエビデンスに基づいたガイドラインを作成し、一般診療医の為の難病診療に貢献した。拠点病院構想、トランジション問題、新生児スクリーニングによる適応疾患のガイドラインを作成、遺伝子検査、更に遺伝子治療等調査内容を検討した。またライソゾーム病のレジストリ作成の為難病プラットフォームでの登録システムを構築した。

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, 秋山けい子, 矢部 普正

研究協力者氏名：

相浦 健一, 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 真理, 河野 優, 後藤 聡, 後藤 順, 駒村 和雄, 近藤 秀仁, 櫻井 謙, 清水 有紀子, 清水 博臣, 城戸 淳, 杉山 斉, 竹中 俊宏, 富田 和慶, 根津 基希, 林 泰壽, 福井 香織, 丸山 弘樹, 右田 王介, 森 まどか, 山田 博之, 山本 浩志, 湯澤 由紀夫, 横井 貴之, 角皆 季樹, 小須賀 基通, 森實 敏夫, 保科 宙生

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、患者の現状調査又QOLの二次調査を行った。更にLSDの内、シスチノーシス、ゴーシェ病、ファブリ病の診療ガイドラインをマインズ的手法に従い作成し、難病の診療に貢献した。又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具体的に検討し、患者の啓蒙活動に役立てた。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、治療への提言を行った。LSD、ALDの遺伝子治療を含めた新規治療の啓蒙活動を行い、今後の新規治療に向けて貢献した。更にALD、LSDのレジストリーに向け、研究体制を検討した。

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具体的な二次・三次調査を施行した。LSD患者の推計値を計算した。
- 2) LSDのガイドライン作成はALD、ゴーシェ病、ファブリ病、MPSI型は各班で委員長、副委員長を決め、各ガイドライン作成班を編成し、マインズ的手法に沿い、作成出版した。また現在ニーマンピツクC病並びにMPSIV型のガイドラインを作成している。
- 3) 拠点病院構想、トランジション問題に関して患者並びに難病担当医用にパンフを作成しよりこの問題に関しての理解を深める努力をした。
- 4) 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ライソゾーム患者に対するアンケート調査を検討した。
- 5) 難病プラットフォームを利用したレジストリシステムの構築を施行した。

(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。又遺伝子治療アンケート調査は大橋十也委員長の下、慈恵医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。又三次調査の調査内容を検討し、二次調査表を各施設に配布し、調査した。(酒井) ライソゾーム病、ペルオキシゾーム病の診断の手引き、治療ガイドラインの作成(下澤): 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(小林正久委員長)、ゴーシェ病(成田綾委員長)、ムコ多糖症 I 型(小須賀委員長)をマインズの手法に基づいて診療ガイドラインを作成した。前年度作成したポンペ病、MPS II 型は学会承認を得た。今年度はシスチノーシス、ファブリ病、ゴーシェ病のガイドラインを出版し、学会承認予定。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について、岡山地区等为例にとり患者の意見も含め、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、治療体制を具体的に検討した。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としてポンペ病、MPS I、ALD、ファブリ病を挙げ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 LSD 患者に家族に対して施行した。今後の LSD、ALD のレジストリー体制を検討した。

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し、各 LSD の三次調査で現状解析をおこなった(酒井ら)。ゴーシェ病、ファブリ病、シス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、又学会承認を得て一般販売を予定している。次年度は ニーマンピック C 病、MPSIV 型、MPS I 型のガイドライン作成する予定であり、我が国の LSD 患者の診療に役立てる。ALD、LSD の拠点病院構想を具体化し、地方自治体と連携する。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り、我が国での LSD、ALD の患者並びに医療従事者に重要な情報を提供する。

F . 健康危険情報

特になし

G . 研究発表

1. Structural Determination of Lysosphingomyelin-509 and Discovery of Novel Class Lipids from Patients with Niemann-Pick Disease Type C. Maekawa M, Jinnoh I, Matsumoto Y, Narita A, Mashima R, Takahashi H, Iwahori A, Saigusa D, Fujii K, Abe A, Higaki K, Yamauchi S, Ozeki Y, Shimoda K, Tomioka Y, Okuyama T, **Eto Y**, Ohno K, T Clayton P, Yamaguchi H, Mano N. Int J Mol Sci. 2019 Oct 10;20(20).
2. Clinical findings of gadolinium-enhanced cardiac magnetic resonance in Fabry patients. Nojiri A, Anan I, Morimoto S, Kawai M, Sakuma T, Kobayashi M, Kobayashi H, Ida H, Ohashi T, **Eto Y**, Shibata T, Yoshimura M, Hongo K. J Cardiol. 2019 Oct 15. pii: S0914-5087(19)30292-8.
3. Development of a simultaneous analytical method for five conjugated cholesterol metabolites in urine and investigation of their performance as diagnostic markers for Niemann-Pick disease type C. Maekawa M, Jinnoh I, Narita A, Iida T, Saigusa D, Iwahori A,

- Nittono H, Okuyama T, **Eto Y**, Ohno K, Clayton PT, Yamaguchi H, Mano N. *J Lipid Res.* 2019 Oct 4.
4. Future clinical and biochemical predictions of Fabry disease in females by methylation studies of the GLA gene. Hossain MA, Wu C, Yanagisawa H, Miyajima T, Akiyama K, **Eto Y**. *Mol Genet Metab Rep.* 2019 Jul 24; 20: 100497.
 5. Recommendations for the management of MPS IVA: systematic evidence- and consensus-based guidance. Akyol MU, Alden TD, Amartino H, Ashworth J, Belani K, Berger KI, Borgo A, Braunlin E, **Eto Y**, Gold JI, Jester A, Jones SA, Karsli C, Mackenzie W, Marinho DR, McFadyen A, McGill J, Mitchell JJ, Muenzer J, Okuyama T, Orchard PJ, Stevens B, Thomas S, Walker R, Wynn R, Giugliani R, Harmatz P, Hendriksz C, Scarpa M; MPS Consensus Programme Steering Committee; MPS Consensus Programme Co-Chairs. *Orphanet J Rare Dis.* 2019 Jun 13;14(1):137. doi: 10.1186/s13023-019-1074-9.
 6. Recommendations for the management of MPS VI: systematic evidence- and consensus-based guidance. Akyol MU, Alden TD, Amartino H, Ashworth J, Belani K, Berger KI, Borgo A, Braunlin E, **Eto Y**, Gold JI, Jester A, Jones SA, Karsli C, Mackenzie W, Marinho DR, McFadyen A, McGill J, Mitchell JJ, Muenzer J, Okuyama T, Orchard PJ, Stevens B, Thomas S, Walker R, Wynn R, Giugliani R, Harmatz P, Hendriksz C, Scarpa M; MPS Consensus Programme Steering Committee; MPS Consensus Programme Co-Chairs. *Orphanet J Rare Dis.* 2019 May 29;14(1):118. doi: 10.1186/s13023-019-1080-y.
 7. Diagnostic performance evaluation of sulfate-conjugated cholesterol metabolites as urinary biomarkers of Niemann-Pick disease type C. Maekawa M, Narita A, Jinnoh I, Iida T, Marquardt T, Mengel E, **Eto Y**, Clayton PT, Yamaguchi H, Mano N. *Clin Chim Acta.* 2019 Mar 12;494:58-63.
 8. Dysregulated DNA methylation of GLA gene was associated with dysfunction of autophagy. Yanagisawa H, Hossain MA, Miyajima T, Nagao K, Miyashita T, **Eto Y**. *Mol Genet Metab.* 2019 Mar 7. pii: S1096-7192(19)30014-9.
 9. A case of Niemann-Pick disease type C with neonatal liver failure initially diagnosed as neonatal hemochromatosis. Kumagai T, Terashima H, Uchida H, Fukuda A, Kasahara M, Kosuga M, Okuyama T, Tsunoda T, Inui A, Fujisawa T, Narita A, **Eto Y**, Kubota M. *Brain Dev.* 2019 Feb 5.
 10. Iduronate-2-Sulfatase with Anti-human Transferrin Receptor Antibody for Neuropathic Mucopolysaccharidosis II: A Phase 1/2 Trial. Okuyama T, **Eto Y**, Sakai N, Minami K, Yamamoto T, Sonoda H, Yamaoka M, Tachibana K, Hirato T, Sato Y. *Mol Ther.* 2019 Feb 6;27(2):456-464.

11. Phenotypic variability of Niemann-Pick disease type C including a case with clinically pure schizophrenia: a case report. Kawazoe T, Yamamoto T, Narita A, Ohno K, Adachi K, Nanba E, Noguchi A, Takahashi T, Maekawa M, **Eto Y**, Ogawa M, Murata

12. A Case of Adult-onset Pompe Disease with Cerebral Stroke and Left Ventricular Hypertrophy. Hossain MA, Miyajima T, Akiyama K, **Eto Y**. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2018 Nov;27(11):3046-3052.

13. The beneficial effects of long-term enzyme replacement therapy on cardiac involvement in Japanese Fabry patients. Hongo K, Ito K, Date T, Anan I, Inoue Y, Morimoto S, Ogawa K, Kawai M, Kobayashi H, Kobayashi M, Ida H, Ohashi T, Taniguchi I, Yoshimura M, **Eto Y**. Mol Genet Metab. 2018 Jun;124(2):143-151.

14. P-Tau and Subunit c Mitochondrial ATP Synthase Accumulation in the Central Nervous System of a Woman with Hurler-Scheie Syndrome Treated with Enzyme Replacement Therapy for 12 Years. Kobayashi H, Ariga M, Sato Y, Fujiwara M, Fukasawa N, Fukuda T, Takahashi H, Ikegami M, Kosuga M, Okuyama T, **Eto Y**, Ida H. JIMD Rep. 2018; 41: 101-107.

15. 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.

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**. Mol Genet Metab. 2018 May;124(1):64-70

2. 学会発表

1) Development of neuropathological model using Niemann-Pick type C patient-derived iPSCs.; Saito R., Miyajima T., Wu Chen, M. Arif Hossain, Itagaki R., Akiyama K., Iwamoto T., Eto Y., The 140th Annual Meeting of the Pharmaceutical Society of Japan., Kyoto, Mar. 25–28, 2020.

2) Development of neuropathological model using Niemann-Pick type C patients derived iPSCs.; Saito R., Miyajima T., Wu Chen, M. Arif Hossain, Itagaki R., Akiyama K., Iwamoto T., Eto Y., *WORLD Symposium 16th Annual Research Meeting.*, Orlando, Feb. 10–13, 2020.

3) An update on biomarkers of 7-ketocholesterol, lyso-sphingomyelin, bile acid-408 and glucosyl-sphingosine for Niemann-Pick disease type C.; Wu Chen, Iwamoto T. M. Arif Hossain, Akiyama K. Igarashi J., Miyajima T., Saito R., Eto Y., *WORLD Symposium 16th Annual Research Meeting.*, Orlando, Feb. 10–13, 2020.

4) DNA methylation study of GLA gene and its association with autophagy and clinical severity of heterozygous Fabry disease females.; M. Arif Hossain, Wu Chen, Yanagisawa H., Miyajima T., Saito R., Akiyama K., Eto Y., *WORLD Symposium 16th Annual Research Meeting.*, Orlando, Feb. 10–13, 2020.

5) DNA methylation study of GLA gene and its association with autophagy and clinical severity of heterozygous Fabry females.; M. Arif Hossain, Wu Chen, Yanagisawa H., Miyajima T., Saito R.,

Akiyama K., Eto Y., The 64st Annual Meeting of the Japan Society of Human Genetics., Nagasaki, Nov. 6–9, 2019.

- 6) Development of neuropathological analysis model using iPSC-derived neural cells from Niemann-Pick type C patients.; Saito R., Miyajima T., Wu Chen, M. Arif Hossain, Itagaki R., Akiyama K., Iwamoto T., Eto Y., The 61st Annual Meeting of the Japanese Society for Inherited Metabolic Diseases., Akita, Oct. 24–26, 2019.
- 7) Combination of lysosphingomyelin, 7-ketocholesterol and bile acid W-408 for diagnosis of Niemann Pick disease type C by MS/MS.; Wu Chen, Iwamoto T. Akiyama K. Miyajima T., Igarashi J., M. Arif Hossain, Saito R., Eto Y., The 61st Annual Meeting of the Japanese Society for Inherited Metabolic Diseases., Akita, Oct. 24–26, 2019.
- 8) Future clinical and biochemical predictions of Fabry disease in females by methylation studies of the *GLA* gene.; M. Arif Hossain, Wu Chen, Yanagisawa H., Miyajima T., Akiyama K., Saito R., Eto Y., The 61st Annual Meeting of the Japanese Society for Inherited Metabolic Diseases., Akita, Oct. 24–26, 2019.
- 9) 神経セロイドリポフスチン症 1・2 型; PPT1 および TPP1 の酵素特性と金属イオンによって及ぼされる影響の検討; Itagaki R., Endo M., M. Arif Hossain, Akiyama K., Miyajima T., Wu Chen, Iwamoto T., Saito R., Igarashi J., Eto Y., The 61st Annual Meeting of the Japanese Society for Inherited Metabolic Diseases., Akita, Oct. 24–26, 2019.

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

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（令和元年度）
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、今年度は2次調査の結果から患者数推計を行い、各疾患の臨床症状、診断法、治療法などについてまとめた。また疾患の詳細情報をまとめるため、ファブリー病の3次調査の計画を立てた。

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，
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。

今年度は2次調査をまとめ、重複などのチェックを担当医で分担して行い、最終的な患者リストから、ライソゾーム病・ペルオキシゾーム病の全数の患者推計を疫学班のマニュアルに沿って行い、主たる疾患については疾患ごとの患者数推計を行った。

また、疾患ごとに

（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

今年度は2次調査の回収したところ、ライソゾーム病・ペルオキシゾーム病両方合わせて最終906症例分の返信があった。

それを各専門分野の分担研究者によって重複症例の洗い出し、記入内容の矛盾などについてクリーニングを行った。

その結果、重複症例を除いて、最終の実数は820症例と推定される。これを元に重複率を算出して全国患者数の推計値を算出した。また各疾患ごとの患者推計値を計算した（図1）。

ライソゾーム病患者総数

2958 + 315人

(下限; 2341名~上限; 3576)

ペルオキシソーム病患者総数

303 + 541人

(下限; 66名~上限; 541)

	Uehara %		重複率	重複調整 L 計数	95 CI	
	L 計数	6E			L 計数	下限
078CF diDe7De	1722	275	0.037	1658	1139	2178
356 M	95	15	0.244	72	50	94
356 N	331	60	0.169	275	177	372
17E9heC diDe7De	229	34	0.080	211	149	272
5Ampe diDe7De	134	28	0.080	124	73	174
32.	90	48	0.077	83	0	171
4iem7nn 5i9k -	60	10	0.059	57	39	75
A2.	291	47	0.099	262	179	345

図 1

また,ライソゾーム病の疾患ごとに病型分類を行い,その割合を示したものが図2,図3である。

Disease	n	Type	n	%
Fabry disease	339	Classic	106	31.0%
		Late onset	29	8.6%
		Heterozygous female	158	46.6%
		N/A	47	13.9%
Mucopolysaccharidosis I	31	IH	7	22.6%
		IH&B	5	16.1%
		IB	14	45.2%
		N/A	5	16.1%
Mucopolysaccharidosis II	103	Attenuated	21	20.4%
		Severe	32	31.1%
Mucopolysaccharidosis III	15	N/A	60	48.5%
		A	3	20.0%
		B	6	40.0%
Mucopolysaccharidosis IV	13	N/A	6	40.0%
		A	3	20.0%
		BP	4	30.8%
Mucopolysaccharidosis VI	5	N/A	5	100.0%
		N/A	5	100.0%
Mucopolysaccharidosis VII	1	Attenuated	1	100.0%
		Attenuated	1	100.0%
Gaucher disease	69	I	26	37.7%
		II	18	26.1%
		III	21	30.4%
		N/A	4	5.8%
Pompe disease	46	Infantile-onset	9	19.6%
		Late-onset	35	76.1%
		N/A	2	4.3%
Metachromatic Leukodystrophy	24	Late infantile	15	62.5%
		Adult	2	8.3%
		N/A	7	29.2%
Mucopolidosis II and III	21	II	9	42.9%
		III	10	47.6%
		N/A	2	9.5%

図 2

Niemann-Pick type A and B	8	A	1	33.3%
		B	1	33.3%
		N/A	1	33.3%
Niemann-Pick type C	16	Neonatal	1	6.3%
		Early infantile	3	18.8%
		Late infantile	1	6.3%
		Juvenile / adult	1	6.3%
		N/A	10	62.5%
Krabbe disease	15	Infantile	4	26.7%
		Late infantile	1	6.7%
		Juvenile	3	20.0%
		Adult	5	33.3%
		N/A	2	13.3%
GM2 gangliosidosis	18	Infantile	6	33.3%
		Late onset	2	11.1%
		N/A	10	55.6%
GM1 gangliosidosis	6	Infantile	1	16.7%
		Late onset	2	33.3%
		N/A	3	50.0%
Galactosidosis	3	Infantile	1	33.3%
		N/A	2	66.7%
Neuronal ceroid lipofuscinosis	3	Juvenile	2	66.7%
		N/A	1	33.3%
Dunn disease	2			
Cystinosis	2	Renal	2	
Multiple sulfatase deficiency	1	Infantile	1	
Fabry disease	1		1	
Stablon	1	I	1	
Aspartylglucosaminuria	1			
Infantile free sialic acid storage disease	1			
Pyridoxalosis	1			
Total	187			

図 3

ペルオキシソーム病の病型分類は,図4である。

Disease	n	Type	n	%
Adrenoleukodystrophy	33	Paediatric cerebral	28	84.8%
		Adolescent cerebral	12	36.4%
		Adrenomyeloneuropathy	8	24.2%
		Adult cerebral	1	3.0%
		Addison	6	18.2%
		Female asymptomatic	1	3.0%
		Pre-onset male	4	12.1%
Zellweger spectrum disorder	7	N/A	3	42.9%
		Neonatal adrenoleukodystrophy	2	28.6%
		Infantile Refsum disease	2	28.6%
		PECD3 deficiency	2	28.6%
Zellweger syndrome	1	14.3%		
Arg1 CoA oxidase deficiency	3			
Total	83			

図 4

また主たる疾患について治療法,支持療法については図5にまとめた。

	ERT	Drug	HSCT	Nasal nutrition	Gastrostomy	Tracheostomy	NPPV	IPPV (all day)
LED								
Fabry disease								
Classic	103	95.1	26.2	0.0	0.0	1.9	0.0	0.0
Late onset	29	98.2	20.7	0.0	3.4	0.0	3.4	3.4
Hetero	159	79.9	15.2	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
MPS I								
Herfar	7	71.4	14.3	42.9	0.0	0.0	14.3	14.3
Herfar/Sheie	5	100.0	0.0	40.0	0.0	0.0	0.0	20.0
Sheie	14	100.0	42.9	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
MPS II								
Attenuated	21	100.0	0.0	14.3	0.0	0.0	0.0	4.8
Severe	32	90.6	0.0	18.8	18.8	9.4	9.4	9.4
Gaucher disease								
I	26	100.0	15.4	0.0	0.0	3.8	3.8	0.0
II	18	100.0	44.4	0.0	35.9	35.9	30.0	0.0
III	21	95.2	23.8	0.0	14.3	9.5	14.3	0.0
Pompe disease								
Infantile-onset	9	100.0	11.1	0.0	22.2	0.0	44.4	22.2
Late-onset	35	97.1	3.7	0.0	0.0	8.6	14.3	14.3
MLD								
Late infant	15	0.0	6.7	26.7	6.7	60.0	20.0	13.3
NFC	16	0.0	75.0	0.0	12.5	75.0	81.3	0.0
FPD								
ALD								
Pediatric cerebral	38	0.0	21.1	52.6	23.7	44.7	15.8	13.3
Adolescent cerebral	12	0.0	0.0	83.3	0.0	16.7	8.3	8.3
Adrenomyeloneuropathy	8	0.0	25.0	0.0	12.5	0.0	0.0	0.0
Addison	6	0.0	83.3	16.7	0.0	0.0	0.0	0.0
Pre-onset male	4	0.0	0.0	25.0	0.0	0.0	0.0	0.0

ERT: Enzyme replacement therapy, HSCT: Hematopoietic stem cell transplantation, NPPV: Noninvasive positive pressure ventilation, IPPV: Intermiten

図 5

3次調査の対象疾患として最も頻度の高いファブリー病に関して、循環器内科、小児科、腎臓内科、神経内科、眼科の専門医との共同で、アンケート項目を検討し、現在倫理委員会への申請準備中である。

項目は基本情報12問、腎症状5問、循環器症状17問、神経内科症状10問、眼科症状8問、全部で52問に渡る包括的なものである。

D. 考察

今回の2次調査でまず患者数の推計値が出たことは今後の難病診療の重量な基礎データとなると思われる。平成13年の調査と比較してわかることは、最近酵素補充療法などの治療が出てきた疾患数は報告が増えているが、特に新たな治療のない疾患においては診断数はあまり変化がなく、治療ができることによって、疾患のAwarenessの向上につながっていることもうかがわれた。

また、酵素補充療法、造血幹細胞移植を受けている患者数の概数も解明され、現状の臨床症状が解明されたことにより、現在の診断時期や治療法における問題点が明らかになってきたことで、今後の医療の進め方に参考情報となると考えられる。

今後3次調査を行うことによって、さらに現在の医療の中で患者さんの状況を極め、さらに診療体制や診療方針についての方向性が見出されると考える。

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2次調査より、患者推計がより正確なものが得られること、患者実態の解明に寄与する結果であった。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Koh S, Haruna M, Asonuma S, Maeda N, Hamano T, Sakai N, Hara C, Maruyama K, Nishida K., Quantitative evaluation of visual function in patients with cornea verticillata associated with Fabry disease., Acta Ophthalmol. 2019 May 24.
- 2) Murata Y, Kurosaka H, Ohata Y, Aikawa T, Takahata S, Fujii K, Miyashita T, Morita C, Inubushi T, Kubota T, Sakai N, Ozono K, Kogo M, Yamashiro T., A novel PTCH1 mutation in basal cell nevus syndrome with rare craniofacial features., Hum Genome Var. 2019 Apr 2;6:16. doi: 10.1038/s41439-019-0047-9
- 3) Silventoinen K, Jelenkovic A, Yokoyama Y, Sund R, Sugawara M, Tanaka M, Matsumoto S, Bogl LH, Freitas DL, Maia JA, Hjelmborg JVB, Aaltonen S, Piirtola M, Latvala A, Calais-Ferreira L, Oliveira VC, Ferreira PH, Ji F, Ning F, Pang Z, Ordoñana JR, Sánchez-Romera JF, Colodro-Conde L, Burt SA, Klump KL, Martin NG, Medland SE, Montgomery GW, Kandler C, McAdams TA, Eley TC, Gregory AM, Saudino KJ, Dubois L, Boivin M, Brendgen M, Dionne G, Vitaro F, Tarnoki AD, Tarnoki DL, Haworth CMA, Plomin R, Öncel SY, Aliev F, Medda E, Nisticò L, Tucciaceli V, Craig JM, Saffery R, Siribaddana SH, Hotopf M, Sumathipala A, Rijdsdijk F, Jeong HU, Spector T, Mangino M, Lachance G, Gatz M, Butler DA, Gao W, Yu C, Li L, Bayasgalan G, Narandalai D, Harden KP,

- Tucker-Drob EM, Christensen K, Skytthe A, Kyvik KO, Derom CA, Vlietinck RF, Loos RJF, Cozen W, Hwang AE, Mack TM, He M, Ding X, Silberg JL, Maes HH, Cutler TL, Hopper JL, Magnusson PKE, Pedersen NL, Dahl Aslan AK, Baker LA, Tuvblad C, Bjerregaard-Andersen M, Beck-Nielsen H, Sodemann M, Ullemar V, Almqvist C, Tan Q, Zhang D, Swan GE, Krasnow R, Jang KL, Knafo-Noam A, Mankuta D, Abramson L, Lichtenstein P, Krueger RF, McGue M, Pahlen S, Tynelius P, Rasmussen F, Duncan GE, Buchwald D, Corley RP, Huibregtse BM, Nelson TL, Whitfield KE, Franz CE, Kremen WS, Lyons MJ, Ooki S, Brandt I, Nilsen TS, Harris JR, Sung J, Park HA, Lee J, Lee SJ, Willemsen G, Bartels M, van Beijsterveldt CEM, Llewellyn CH, Fisher A, Rebato E, Busjahn A, Tomizawa R, Inui F, Watanabe M, Honda C, Sakai N, Hur YM, Sørensen TIA, Boomsma DI, Kaprio J., The CODA Twins Project: The Current Status and Recent Findings of COLlaborative Project of Development of Anthropometrical Measures in Twins., *Twin Res Hum Genet.* 2019 Jul 31:1-9. doi: 10.1017/thg.2019.35.
- 4) Yagita Y, Sakai N, Miwa K, Ohara N, Tanaka M, Sakaguchi M, Kitagawa K, Mochizuki H., Magnetic Resonance Imaging Findings Related to Stroke Risk in Japanese Patients With Fabry Disease., *Stroke.* 2019 Jul 24:STROKEAHA119025528. doi: 10.1161/STROKEAHA.119.025528
- 5) Shiraishi H, Yamada K, Oki E, Ishige M, Fukao T, Hamada Y, Sakai N, Ochi F, Watanabe A, Kawakami S, Kuzume K, Watanabe K, Sameshima K, Nakamagoe K, Tamaoka A, Asahina N, Yokoshiki S, Miyakoshi T, Oba K, Isoe T, Hayashi H, Yamaguchi S, Sato N., Open-label clinical trial of bezafibrate treatment in patients with fatty acid oxidation disorders in Japan; 2nd report QOL survey., *Mol Genet Metab Rep.* 2019 Jul 25;20:100496. doi: 10.1016/j.ymgmr.2019.100496. eCollection 2019 Sep. PMID:3137234
- 6) Sakurai M, Azuma J, Hamada Y, Yamamoto T, Sakai N., Early juvenile Tay-Sachs disease with atypical symptoms., *Pediatr Int.* 2019 Jun;61(6):611-613. doi:10.1111/ped.13848
- 7) Ichiei Narita, Toya Ohashi, Norio Sakai, Takashi Hamazaki, Nina Skuban, Jeffrey P. Castelli, Hjalmar Lagast & Jay A. Barth, Efficacy and safety of migalastat in a Japanese population: a subgroup analysis of the ATTRACT study, *Clinical and Experimental Nephrology* 24, 157–166 (2020)
- 8) Honda C, Watanabe M, Tomizawa R; Osaka Twin Research Group, Sakai N., Update on Osaka University Twin Registry: An Overview of Multidisciplinary Research Resources and Biobank at Osaka University Center for Twin Research., *Twin Res Hum Genet.* 2019 Dec 27:1-5. doi: 10.1017/thg.2019.70. [Epub ahead of print]
2. 学会発表
1. Norio Sakai , Basic Pathology for Lysosomal Diseases, The 5th International Forum of Lysosomal Storage Diseases, 11-13, Jul 2019, Tokyo
2. 近藤秀仁, 大友孝信, 酒井規夫 新しい先天代謝異常症の日本からの発信とその戦略, 新しいタイプのムコ多糖症 第61回日本先天代謝異常学会 シンポジウム 2019.10.24 ~ 10.26 秋田
3. 酒井規夫 ニーマン・ピック病C型の診断・治療の現状と展望 第61回日本小児神経学会学術集会 ランチョンセミナー 2019.5.31 ~ 6.2 名古屋
4. 酒井規夫 神経代謝疾患に対する新たな治療戦

- 略 第 61 回日本小児神経学会学術集会 教育
講演 2019.5.31~6.2 名古屋
5. 酒井規夫 ファブリー病における新たな治療:薬
理学的シャペロン療法 臨床遺伝 2019 in
Sapporo 2019.8.2~4 札幌
 6. 酒井規夫 筋疾患と睡眠問題;ボンベ病と筋強
直性ジストロフィー 第 11 回日本臨床睡眠医
学会ランチョンセミナー 2019.10.12 名古屋
 7. 酒井規夫 ファブリー病における新たな治療
法;薬理的シャペロン療法 第 37 回日本神
経治療学会学術集会ランチョンセミナー
2019.10.24 横浜
 8. 酒井規夫 遺伝カウンセリングとファブリー病
診療への展開 第 61 回日本先天代謝異常学会
ランチョンセミナー 2019.10.25 秋田
 9. 酒井規夫 「ファブリー病の今」 治療戦略の
現状 第 61 回日本先天代謝異常学会 モー
ニングセミナー 2019.10.25 秋田
 10. 酒井規夫 出生前診断を受ける側の論理と実施

する側の倫理(小児科医の立場から) シンポ
ジウム 1 出生前遺伝学的検査の検査体制
はどうあるべきか 日本人類遺伝学会第 6
4 回大会 2019.11.7 宮崎

(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

分野別拠点病院構想に関する研究およびニーマンピック病C型診療ガイドライン
研究分担者 高橋 勉 秋田大学医学部小児科教授

研究要旨 1. ライソゾーム病・ペルオキシゾーム病に関する分野別拠点病院構想を検討して、1)生化学および遺伝子診断を通じた確定診断、2)確定診断および診療のための全国施設との連携体制、3)地域の医療機関と連携した診療体制、4)遺伝カウンセリングの実施体制、および造血幹細胞移植など特定治療を実施、以上の役割を有する分野別拠点病院として全国13拠点病院（6地区毎）を設置する難病医療体制を提案した。
2. ニーマンピック病C型の診療ガイドラインを Minds 作成法に則り作成を進めた。

高橋 勉・秋田大学医学部小児科教授

A. 研究目的

1. 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性に配慮した分野別拠点病院の在り方に関して検討した。

2. ニーマンピック病C型の診療ガイドラインを Minds 作成法に則り作成を進めた

B. 研究方法

1. 研究班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3つテーマを中心に議論検討した。検討した内容は、研究班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。班員以外の専門家、患者会などとの情報交換も行った。

2. ニーマンピック病C型の診療ガイドライン作成委員会を設置してメール審議や全体会議の中で作成を進めた。

C. 研究結果

1. 難病拠点病院構想に関して

1)ライソゾーム病とペルオキシゾーム病の分野別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。

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を有する）
- 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

2)地域に偏りのない拠点病院の設置

ライソゾーム病とペルオキシゾーム病の分野別拠点病院の条件として、生化学および遺伝子診断を通じた確定診断、確定診断および診療のための全国施設との連携体制、地域の医療機関と

連携した診療体制、 遺伝カウンセリングの実施体制、および、造血幹細胞移植など特定治療を実施、以上として、これらの分野別拠点病院として国内均一に全国13拠点病院(北海道/東北:2、関東地区:4、中部地区:3、近畿2、中国四国1、九州/沖縄1)を設置する難病医療体制を提案した。

2. ニーマンピック病C型の診療ガイドラインの作成を進め、3つのCQ作成、文献検索を進めている。

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。ライソゾーム病とペルオキシゾーム病の分野別拠点病院の具体的な構想を提案した。

F. 健康危険情報
なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Ota S, Noguchi A, Kondo D, Nakajima Y, Ito T, Arai H, Takahashi T. An early-onset neuronopathic form of acid sphingomyelinase deficiency: A SMPD1 p.C133Y mutation in the saposin domain of acid sphingomyelinase. *Tohoku J Exp Med.* 2020 250: 5-11.

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

ライソゾーム病におけるトランジションに関する研究

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教授

研究要旨

ライソゾーム病のトランジションにおいて現在行われており注目すべき診療形態、および今後発展すると思われる新しい診療形態を収集した。

注目される診療形態としては、難病医療センター、遺伝疾患医療センターなどへの先天代謝異常症専門医の積極的な関与、在宅診療施設の小児難病疾患への積極的な関与、トランジション外来の開設などが知られている。

新しく試みられている診療形態としては、ライソゾーム病拠点病院構想、移行期医療支援センター/移行期医療コーディネーター、小児専門医療施設にトランジション患者の入院治療を可能とする構造改革、最近の専門医制度で創設された総合診療医の充実、トランジション病棟、総合病院での在宅診療（入院施設を持っている施設での在宅診療）などが試みられている。

これまでの研究班での検討をまとめて「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」としてパンフレットを作成した。

パンフレットはライソゾーム病の患者の年齢構成、トランジション症例の収集結果、移行期医療支援センター、患者の病態に応じたトランジションの方法などに関して現状及び将来目標に関して解説を行った。

パンフレットは医療関係者用と患者様用の2種類を作成した。ライソゾーム病患者会、日本先天代謝異常学会評議員、全国の大学の小児科教授などにパンフレットを配布した。

A．研究目的

ライソゾーム病はトランジションが難しい疾患とされている。

難しいとされているライソゾーム病のトランジションに関して現在行われており注目すべき診療形態、および今後発展すると思われる新しい診療形態を収集し、これを検討することは重要である。

これまで研究班で検討してきたライソゾーム病のトランジションについてまとめて、簡単なパンフレットを作成して医療関係者及びライソゾーム病の患者に配布して、ライソゾーム病の患者のトランジションの推進を図ることは重要である。

B．研究方法

ライソゾーム病のトランジションにおいて現在行われており注目すべき診療形態、および今後発展すると思われる新しい診療形態を、各種論文、学会の抄録集などから収集し、調査検討を加えた。

これらの検討をまとめて「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」としてパンフレットを作成した。

（倫理面への配慮）

患者個人が特定されない方法で、研究報告など行う

C．研究結果

注目すべき診療形態としては以下のようなこ

とがあげられた。

・慈恵医科大学などは小児科がライソゾーム病をはじめとする先天代謝異常症の難病センター的役割を担っている。

・名古屋セントラル病院は多くの成人ライソゾーム病患者を内科医が中心となって診療している。

・小児専門病院での取り組みとして千葉県こども病院では遺伝疾患診療センターを立ち上げて、成人期におけるライソゾーム病の診療の窓口としている。

・あおぞら診療所などの在宅診療を行っている施設が小児患者から成人患者まで幅広く対応している。ゴーシェ病1型の患者などがすでにここで医療管理を受けている。このような施設ではライソゾーム病の専門医と併診を行っており、患者はトランジションという意識を特に持つことなく成人期の医療に移っていくことができる。

・九州大学病院トランジショナルケア外来（平成26年度より新設）などいくつかの病院にトランジション外来が開設されている。

・地域の難病拠点病院は各都道府県に定められているが、ライソゾーム病を積極的に診療している施設は知られていない。

新しく試みられている診療形態としては以下のようなことがあげられた。

- ・ライソゾーム病拠点病院構想
- ・移行期医療支援センター/移行期医療コーディネーター
- ・難病医療センター/遺伝性疾患診療センター
- ・小児専門医療施設にトランジション患者の入院治療を可能とする構造改革
- ・最近の専門医制度で創設された総合診療医の充実
- ・トランジション病棟
- ・総合病院での在宅診療（入院施設を持っている施設での在宅診療）

・最近在宅医療に関心を持つ若い医師が多くみられるようになっている。

パンフレットの作成

研究班としてライソゾーム病のトランジションに関して検討してきたことをまとめてパンフレットを作成した。図1 パンフレットは医療関係者用と患者様用の2種類を作成した。ライソゾーム病患者会、日本先天代謝異常学会評議員、全国の大学の小児科教授などにおのパンフレットを配布した。

D. 考察

トランジションを患者さんのヘルスリテラシーの向上という側面からのみ見てみると、ライソゾーム病のみならず多くの小児期発症の慢性疾患患者がトランジションから取り残されてしまうことになる。知的発達障害や重度の身体障害がある疾患のトランジションは、患者さんの治療・療育体制の拡充を、適切な医療の提供の継続を中心に考えていくべきであると考えられる。

小児期発症の慢性疾患のトランジションとは、患者さんの思春期・青年期・成人期と生涯にわたり適切な医療を受ける環境を整えこれを提供することである、という一面を忘れてはならないと思われる。

このようなトランジションの本質的な要件を満たすためには、現在行われており注目すべき診療形態、および今後発展すると思われる新しい診療形態を十分に検討して、有用と考えられる方法を全国的に発展させていく必要があると思われる。

このためにもライソゾーム病のトランジションに関する情報をまとめたパンフレットの作成と配布は有用なものと考えられる。

E. 結論

小児期発症の慢性疾患を持っている患者、患者家族は今後の適切な医療の提供に対して大きな不安を持っている。

現在もトランジション医療に関して新しい試

みがいろいろと行われているが、これらの試みが広く行われるように整備していく必要がある。

日本におけるトランジション医療の先駆けと知られている成人先天性疾患領域などを見本に、早急に成人先天代謝異常症診療や成人ライソゾーム病診療といった分野を整備確立して、患者、患者家族の将来の不安を少しでも少なくする努力が必要と考える。

F．研究発表

1. 論文発表

1. 高柳 正樹．先天代謝異常症におけるトランジションの現状と問題点．外来小児科 vol18:p304-308,2015.

2. 高柳 正樹．【小児慢性疾患の成人期移行の現状と問題点】先天性代謝異常 糖原病. 小児科臨床 vol69: p684-688, 2016.

2. 学会発表

G．知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

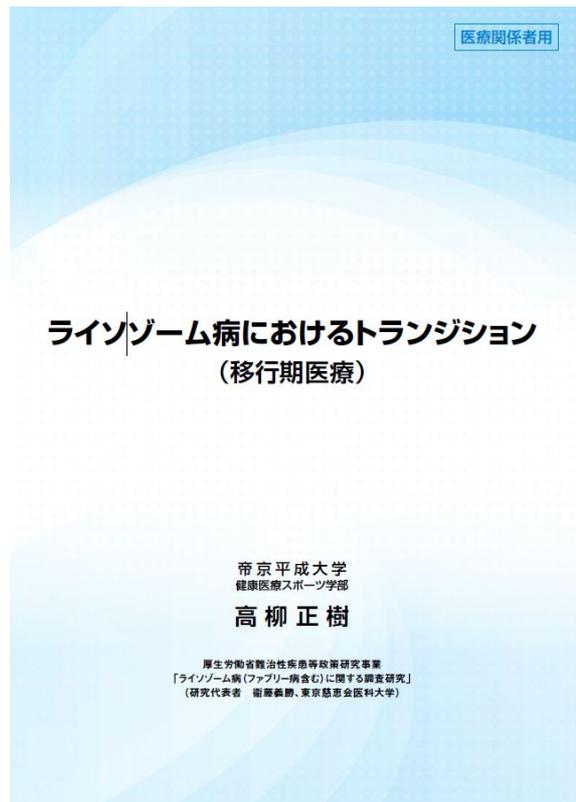
なし

2. 実用新案登録

なし

3.その他

図 1



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
分担研究報告書

多彩な表現型を呈する副腎白質ジストロフィーの表現型修飾因子の探索研究

研究分担者 辻 省次（東京大学・医学系研究科・特任教授）

研究要旨

副腎白質ジストロフィー(ALD)は、同一家系内においても多彩な表現型を呈するのが特徴である。ALD 110 症例に対して exome 解析を行い、極長鎖脂肪酸代謝に関わる遺伝子群に注目して表現型に関わる遺伝的修飾因子の解析を行った。

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、多彩な表現型を特徴とし、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。Exome 解析データを用いて、多彩な表現型を規定する遺伝的修飾因子の同定を目的とする。

B. 研究方法

110 名の ALD 症例(大脳型 36 名、副腎脊髄ニューロパチー 35 名、非大脳型から大脳型への移行例 24 名、その他 15 名)において、exome 解析を行いデータの解析を行った。1194 名のコントロールの exome データの解析も併せて行った。極長鎖脂肪酸代謝に関連する遺伝子の variant に注目して解析を行った。

(倫理面への配慮)

ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針に従い、所属機関の研究倫理審査委員会の承認を得て実施をした。全ての症例において書面による同意を得た。

C. 研究結果

極長鎖脂肪酸の代謝に関わる 24 の遺伝子群における variants を抽出したところ、ALD において 50 種類の variants、コントロールにおいて 197 種類の variants を見出した。

D. 考察

ALD、コントロールにおいて、極長鎖脂肪酸の代謝に関わる遺伝子群の多くの variants が

検出されることが分かった。今後コントロールデータベースにおける頻度情報や Combined Annotation Dependent Depletion (CADD)などの機能予測アルゴリズムの情報を元に、予後不良である大脳型や、緩徐進行性の脊髄副腎ニューロパチーなど、表現型毎の解析を行う。

E. 結論

1. ALD 表現型修飾因子の探索研究

ALD、コントロールにおいて極長鎖脂肪酸の代謝に関わる遺伝子群において多くの variant が検出されることが分かった。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. T Matsukawa, et al. Clinical efficacy of haematopoietic stem cell transplantation for adult adrenoleukodystrophy. *Brain Communications*. 2020;2:fcz048

2. 学会発表

1. Takashi Matsukawa, et al. Efficacy of bone marrow transplantation for adolescent/adult-onset cerebral or cerebello-brainstem ALD. 口演. 第 60 回日本神経学会学術大会. 2019 年 5 月 22 日, 大阪国際会議場, 大阪, 日本 (最優秀口演賞受賞).

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

研究要旨

ライソゾーム病脳病態に有効性を示す新規治療法ケミカルシャペロン療法について、我々は、GM1-ガングリオシドーシスに対する開発研究を行っている。この療法の臨床応用のため、本年度は、ヒト GLB1 遺伝子変異と疾患マーカー開発に関する動向について、調査研究を行った。

A．研究目的

ケミカルシャペロン（または薬理学シャペロン）療法とは、酵素安定化活性を持つ低分子シャペロン化合物を用い、患者細胞内で酵素活性を還元し、効果を発揮する方法である。我々はこれまで、 α -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 GM1-ガングリオシドーシスの脳病態に対し、有効性を発揮するシャペロン化合物の開発を行ってきた。本年度は、本治療法を臨床応用のために必要な、ヒト *GLB1* 遺伝子変異と疾患バイオマーカーについて、情報収集を行った。さらには、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、情報収集を行った。

B．研究方法

1) *GLB1* 遺伝子変異

GM1-ガングリオシドーシス患者で同定された *GLB1* 遺伝子変異型について、論文ベースで報告のある新規変異について、情報収集を行った。

2) GM1-ガングリオシドーシス疾患バイオマーカーの情報収集

GM1-ガングリオシドーシスに対する新規治療法開発のため、論文ベースで報告のある 4 つの疾患バイオマーカーについて、情報収集を行った。

（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

ケミカルシャペロン療法は、遺伝子変異型特異的な効果を示すので、まず、ヒト *GLB1* 遺伝子変異について調査し、新たに 31 の新規変異型が報告されていることが分かり、過去の報告を含め、191 種類の変異型が報告されていることが分かった。

GM1-ガングリオシドーシスの脳神経細胞内では基質 GM1-ガングリオシドの蓄積が引き金となり、様々な細胞病態を引き起こしている。Frontらは、ヒト患者皮膚由来線維芽細胞において、オリゴ糖の一つ Hex3HexNAc2が増加していることを見いだした（Front, Bioorg Med Chem, 2018）。また、このオリゴ糖はシャペロン化合物投与後、有意な減少を示した。Kilicらは、aspartate transaminase活性が GM1 と GM2 患者血清中で上昇していることを報告している（Kilic, Metab Brain Dis, 2019）。Lawrenceらは、O-linked glycanの一つ A2G2'が *Glb1* 遺伝子欠損マウス脳とヒト GM1 脳において蓄積していることを見いだしている（Lawrence, Mol Genet Metab Rep, 2019）。Gray-Edwardsらは、GM1 患者脳の 7T MRI による画像診断が疾患の進行の判断に有効で、モデル動物の AAV 遺伝子治療による効果

について報告している (Gray-Edwards, Mol Ther Methods Clin Dev, 2020)。

D. 考察

GM1-ガングリオシドーシスの遺伝子変異型と疾患バイオマーカーに関する情報収集を行った。シャペロン療法は遺伝子変異型に特異的な治療法であるので、新規の遺伝子変異型に関する情報は引き続き収集を行う。また、疾患バイオマーカーは、ニーマン・ピック病C型では、診断にも用いられており、今後、報告のある分子・方法についてさらなる検討を行うとともに、脳病態を反映する新規バイオマーカーの開発研究も必要かと思われた。また、最近、乳児型GM1患者の自然歴に関して、論文ベースの情報をまとめた論文が報告された (Lang, Mol Genet Metab, 2020)。シャペロン療法の第一の対象となる可能性の高い、遅発型 (若年型・成人型) GM1患者についても、同様の情報が必要と考えられた。

E. 結論

GM1-ガングリオシドーシスについて、ヒトGLB1遺伝子変異情報と、疾患バイオマーカー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. Risquez-Cuadro R, Matsumoto R, Caballero FO, Nanba E, Higaki K, Garcia-Fernandez JM, Mellet CO, Multipoint enzyme inhibition in a medicinal chemistry context: pharmacological chaperones for the treatment of α -Mannosidosis. **J Med Chem** 62, 5832-5843, 2019
2. Ikuno M, Yamakado H, Akiyama H, Parajuli LK, Taguchi K, Hara J, Uemura N, Hatanaka Y, Higaki K, Ohno K, Tanaka M, Koike M, Hirabayashi Y, Takahashi R, GBA haploinsufficiency accelerates alpha synuclein pathology with altered lipid metabolism in a prodromal model of Parkinson's disease **Hum Mol Genet** 28, 1894-1904, 2019
3. Gonzalez-Cuesta M, Goyard D, Nanba E,

Higaki K, Garcia-Fernandez JM, Renaudet O, Mellet CO, Multivalent glycolignads with lectin/enzyme dual specificity: self-deliverable glycosidase regulators. **ChemComm**, 55, 12845-12848, 2019

2. 学会発表

1. 檜垣克美. 「ライソゾーム病のシャペロン治療の進歩」第6回市民公開フォーラム, 東京, 2020.1

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）
令和元年度 分担研究報告書
ペントサンポリ硫酸製剤によるムコ多糖症の治療に関する臨床研究

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

ムコ多糖症は病型別に酵素補充療法の開発が進んでいるが、未だ酵素製剤のない病型が存在し、また製剤があっても長時間の点滴、高額な薬価、骨関節症状や中枢神経症状への効果が限定的であるなど、多くの制約が存在する。一方、造血幹細胞移植は、ドナーの確保、安全性などの面で、全ての患者に適用することは難しい。ペントサンポリ硫酸は古くから臨床で安全に使用され、モデル動物実験で、病型に関係なく骨関節症状や中枢神経症状への効果が期待されている。今回、ムコ多糖症II型男性患者3名に対して安全性について臨床研究を行い、良好な結果を得た。

研究協力者

戸松俊治（デュポン小児病院）
折居建治、深尾敏幸（岐阜大学小児科）

A．研究目的

モデル動物実験で、病型に関係なく骨関節症状や中枢神経症状への効果が期待されているペントサンポリ硫酸PPSのヒトに対する安全性を検証する。

B．研究方法

ムコ多糖症 II 型男性成人患者 3 名（24 歳、34 歳、37 歳）に対して PPS0.5mg/kg および 1.0mg/kg を週 1 回、12 週間皮下注し、安全性、バイオマーカーの変化、臨床所見の変化を分析した。
（倫理面への配慮）岐阜大学大学院医学研究等倫理審査委員会の承認のもとに、参加者への書面による説明と同意を得て実施した。

C．研究結果

（安全性）PPSの皮下注射は3例とも問題なく重大な副反応も認められなかった。皮下注射部位の軽度の痛みと皮下出血が認められた。
（臨床所見）1例で関節痛の減少が認められ、関節可動域の改善の認められた症例もあった。6分間歩行や3分間昇段では改善は認められなかった。
（バイオマーカー）尿中・血中のGAGレベルは有意な変化は認められなかった。各種サイトカインでは、MIFが減少傾向が認められた。

D．考察

PPSは古くから抗凝固剤として臨床使用されている安全で安価な薬剤である。また獣医領域では関節症治療薬として使用されている。また作用機序はTLR4を介した炎症反応を抑制することが期待されていることから、ムコ多糖症の病型に依存せず、どの患者にも使用可能である事が期待される。今回の臨床研究で安全性が確認され、部分的にはあるが臨床効果も期待される結果であった。今後は、他の病型に広げ、また小児患者への投与についても検討する予定である。

E．結論

PPSはムコ多糖症に対する補助的治療薬として安全に使用できる可能性が示唆された。

G．研究発表

1. 論文発表

Orii KE, Lim A, Tomatsu S, Stapleton M, Suzuki Y, Simonaro CM, Schuchman EH, Fukao T, Matsumoto T. Safety Study of Sodium Pentosan Polysulfate for Adult Patients with Mucopolysaccharidosis Type II. *Diagnostics* 2019;9:226
doi:10.3390/diagnostics9040226

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

表 ムコ多糖症 II 型 3 例の臨床所見 (Orii KE et al. Diagnostics 2019;9:226)

Table 1. Clinical Outcomes in Mucopolysaccharidoses II (MPS II) Patients before and after Pentosan Polysulfate (PPS) Treatment.

	Patient 1		Patient 2		Patient 3	
	Before	After	Before	After	Before	After
6-Minute Walk Test	495 m	480 m	425 m	410 m	N/A	N/A
3-Minute Stair Climb Test	173 steps	153 steps	188 steps	187 steps	N/A	N/A
Shoulder Range of Motion						
Flexion	R 134, L130	R 140, L 140	R 126, L124	R 132, L138	R 170, L170	R 170, L170
Extension	R 50, L 45	R 50, L 45	R 50, L 45	R 48, L 43	R 30, L 30	R 30, L 30
Abduction	R 90, L 130	R 120, L 130	R 80, L 80	R 128, L 148	N/A	N/A
Adduction	R 28, L 38	R 60, L 55	R 20, L 20	R 52, L 37	N/A	N/A
Outer rotation	R 70, L 90	R 65, L 80	R 5, L 5	R 5, L 6	N/A	N/A
Inner rotation	R 90, L 51	R 90, L 90	R 10, L 10	R 85, L 80	N/A	N/A

図 PPS 投与前後の MIF の変化 (Orii KE et al. Diagnostics 2019;9:226)

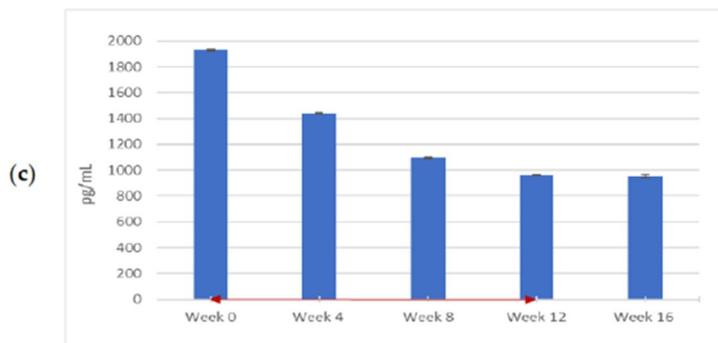


Figure 1. Blood serum migration inhibitory factor (MIF) levels throughout PPS treatment. Three adult males with attenuated MPS II were administered weekly PPS injections for 12 weeks at a dosage of 0.5 mg/kg for the first injection and 1.0 mg/kg for all subsequent injections. Patients 1, 2, and 3, are represented by (a), (b), and (c), respectively. Blood serum samples were measured for MIF levels using a human antibody enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) (R and D Systems) at the start of the clinical trial, before weekly PPS injections, and were then taken every 4 weeks for 16 weeks in Patients 2 and 3 before the injection. For Patient 1, measurements were taken at weeks 4, 10, 14, and 17, as a seizure occurred between injections 7 and 8 and treatment was halted for two weeks. Bars represent standard error of the mean ($n = 3$). The red, double-headed arrows indicate the start and end of the PPS injection period.

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

分担研究報告書

ムコ多糖症I型診療ガイドラインに関する研究

研究分担者 奥山 虎之 国立成育医療研究センター

本研究では、ムコ多糖症（MPS）I型の患者と医療者の診療方針を支援するため、科学的根拠に基づき、体系的な手法により決定された推奨を元とした診療ガイドラインを作成した。作成方法は『Minds 診療ガイドライン作成マニュアル2017』（以下、Minds）に準拠して行った。前年度までに、主に MPSI 型の根治治療法（酵素補充療法と造血幹細胞移植）に関する有効性や選択に関する CQ を 9 項目を決定していたが、本年度は、それぞれの CQ についてエビデンスの高い論文を選択し、システマチックレビュー（SR）を行い、エビデンスに基づいた推奨文を作成した。それぞれの推奨文のエビデンスの質と推奨の強さを作成委員会の合議で決定し、その結果を反映し、「ムコ多糖症（MPS）I型診療ガイドライン2019」を作成した。

研究協力者

小須賀基通 国立成育医療研究センター

A.研究目的

ムコ多糖症（mucopolysaccharidosis: MPS）I型は、-L-イズロニダーゼの活性低下により、細胞内に未分解のムコ多糖が過剰に蓄積し、特異顔貌、精神運動発達遅滞、心弁膜症、関節拘縮、骨変形、肝脾腫などを呈する先天代謝異常症である。MPSI型は、わが国のMPS患者の中ではMPSII型に次ぐ発症頻度であり、根治的治療として酵素補充療法と造血幹細胞移植の2つが行われている。MPSI型に対する酵素補充療法は、わが国で使用開始後、すでに10年以上が経過しており、またMPSI型に対する造血幹細胞移植は、欧米では1980年代から行われている。しかしながら、これまでMPSI型の治療の選択やそれぞれの治療法の有効性について、これまでにエビデンスに基づいた評価や基準は明確にされていなかった。そのため、臨床現場における患者と医療者の治療選択の意思決定の判断材料の1つとして利用可能なガイドラインの作成が求められていた。本研究の目的は、科学的根拠に基づき、体系的な手法により作成された推奨をもとにMPSI型患者と医療者を支援し、臨床現場における意思決定の判断材料の1つとして利用可能となる診療ガイドラインを作成することである。

B.研究方法

前年度までに、主にMPSI型の根治治療法（酵素補充療法と造血幹細胞移植）に関する有効性や選択に関するCQを9項目を決定していたが、それぞれのCQに対して、2年目で抽出されたエビデンスの高い論文に基づいた推奨文を作成する。作成された推奨文に対して、ガイドライン作成委員の審議によりエビデンスの質と推奨の強さを最終的に決定する。MPSI型は稀少疾患のため、エビデンスが不十分あるいは存在しないCQがあった場合の推奨文の作成については、エキスパートオピニオンとして推奨文を作成した。

なお本研究は、すでに公に発表されている論文の内容について系統的な解析を行うことにより、ガイドライン作成を行う。したがって研究対象者の個人情報保護、インフォームドコンセント、動物愛護など、倫理面についての特段の配慮の必要性は該当しない。

C.結果

選定された9つのCQに対して、2年目の成果で得られたエビデンスの高い論文報告を基にして推奨文の作成を行った。各エビデンスの質の評価に関しては、2名のSR委員がそれぞれでバイアスリスク、非直接性の評価、統合を行い、最終的なSRを作成した。最終的に完成した各CQの推奨文におけるエビデンスの質と推奨の強さを、すべてのガイドライン作成委員の審議

により検討し、最終的に決定した。治療以外については MPSI 型の疾患概要に関する BQ として、病因、発生頻度、遺伝形式、症状、診断、その他の治療法の項目を選定し、それぞれの項目について、解説文を作成した。

・疾患概要に関するバックグラウンドクエスチョン (BQ)

BQ 1 ムコ多糖症 I 型の病因は？

BQ 2 ムコ多糖症 I 型の発生頻度は？

BQ 3 ムコ多糖症 I 型の遺伝形式は？

BQ 4 ムコ多糖症 I 型の症状は？

BQ 5 ムコ多糖症 I 型の診断は？

BQ 6 ムコ多糖症 I 型の治療法は？

D. 考察

Minds に示された手法の具体的な内容には、可能なかぎり科学的根拠を明示すること、医療における実践面を重視し、科学的根拠のみでは判断困難な状況もあることを十分に考慮すること、患者と医療者の双方への情報提供によって合意形成を支援すること、診療ガイドラインの作成等を担当する専門家を情報面で支援することなどがあるが、本疾患の性質上、これらの手法に則った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、選定が困難であったが、可能なかぎり Minds の精神に沿うように努めた。これらの結果より、MPSI 型の治療について、医療現場における診断、治療の一助となる MPSI 型の本邦初のガイドラインが作成された。今後の課題は、患者会の意見、パブリックオピニオン、専門機関の評価などを取り入れ、日本先天代謝異常学会による認定を得ることと常に内容を最新のエビデンスに基づくように数年ごとの更新を行うことである。

E. 結論

Minds の手法に準拠して科学的根拠に基づく医療 (EBM) に則り、ムコ多糖症 I 型に対する酵素補充療法と造血幹細胞移植に関するクリニカルクエスチョンを設定し、「ムコ多糖症 (MPS) I 型診療ガイドライン 2019」を作成した。

F. 研究成果

(発表)

・診療ガイドライン「ムコ多糖症 I 型」、第 5 回市民公開フォーラム、平成 31 年 1 月 20 日、東京慈恵会医科大学大学 1 号館

・診療ガイドライン「MPSI」、第 6 回市民公開フォーラム、令和 2 年 1 月 12 日、東京慈恵会医科大学大学 1 号館

(出版)

「ムコ多糖症 (MPS) I 型診療ガイドライン 2019」、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 (ファブリー病含む) に関する調査研究班、編集：ムコ多糖症 (MPS) I 型診療ガイドライン作成委員会、2019 年 12 月、診断と治療社

心肥大を伴ったヘテロ型ファブリー病 2 例の剖検所見

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

研究要旨

ファブリー病は、ライソゾーム病の一病型であり、細胞内のリソソーム加水分解酵素である galactosidase 活性の低下により、細胞内リソソームに globotriaosylceramide (GL-3：別名 Gb-3、CTH) などの糖脂質の蓄積を来す先天性代謝異常症である。心筋肥大、心血管障害、腎障害に加え、疼痛、被角血管腫、角膜混濁などの多彩な症状が報告されている。遺伝形式は X 連鎖性遺伝であり、通常、X 染色体を 1 本しか持たない男性で発症し、X 染色体を 2 本有する女性はヘテロ型となり遺伝子学的には発症しにくいとされているが、実際は様々で、無症状の症例から心不全に至る重篤な症例まで臨床経過は多彩である。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、当院にて治療を行ったファブリー病ヘテロ型 2 症例に対し剖検を行い、病理学的検討を行った。このことは、現在行われている酵素補充療法や薬理的シャペロン療法の適応や治療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。

A. 研究目的

ファブリー病は、ライソゾーム病の一病型であり、細胞内のリソソーム加水分解酵素である

galactosidase 活性の低下により、細胞内リソソームに globotriaosylceramide (GL-3：別名 Gb-3、CTH) などの糖脂質の蓄積を来す先天性代謝異常症である。心筋肥大、心血管障害、腎障害に加え、疼痛、被角血管腫、角膜混濁などの多彩な症状が報告されている。遺伝形式は X 連鎖性劣性遺伝であり、通常、X 染色体を 1 本しか持たない男性で発症し、X 染色体を 2 本有する女性はヘテロ型となり遺伝子学的には発症しにくいとされているが、実際は様々で、無症状の症例から心不全に至る重篤な症例まで臨床経過は多彩である。

ファブリー病に対する治療薬は、酵素補充療法として、agalsidase alfa と agalsidase beta、agalsidase beta BS の 3 製剤、および、薬理的シャペロン療法として Migalastat の 1 製剤が市販されている。

本研究では、ファブリー病の診療ガイドラインの作成のための前段階として、当院にて治療を行ったファブリー病ヘテロ型 2 症例に対し剖検を行い、病理学的検討を行った。このことは、現在行われている酵素補充療法や薬理的シ

ャペロン療法の適応や治療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。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。

B. 研究方法

1. 対象

当院にて治療を行ったファブリー病ヘテロ型 2 症例(症例 1：65 歳，症例 2：75 歳)に対し剖検を行い、病理学的検討を行った。

(倫理面への配慮)

本研究は、「ヘルシンキ宣言」および厚生労働省の「臨床試験に関する倫理指針」に基づき、名古屋セントラル病院の倫理委員会の承認を得て行った。解析にあたり個人が特定できるような情報は使用していない。剖検にあたり家族からの書面での同意を得て行い、倫理的問題はないと考える。

C. 研究結果

症例 1

肉眼的所見では高度な心肥大（490g）を認め、左心室後壁基部にやや菲薄化、心内膜下に中心性帯状灰白色病変が認められた。組織学的には、

心筋細胞の空胞変性及び散在性微小線維化病巣を認めた。また、電子顕微鏡の所見で心筋繊維の間に大小多数の集合性 リソソーム がみられ、これにより心筋繊維の離解を起こしたと考えられた。

腎臓では皮質に軽度の萎縮がみられた。組織学的には一部の糸球体に硬化性病変や泡沫状病変を認め、電顕所見で糸球体上皮細胞のリソソーム内に大小多数の高電子密度の myelin figure を認めた。

肺動脈はアスペルギルス菌栓による肺塞栓を認め、肺うっ血・水腫を伴っていた。

肝臓に著明なうっ血の他に、小葉中心性出血を認めた。

病理解剖の結果、本例の直接死因はファブリー病心筋症、ファブリー病腎症を背景とする日和見感染症による多臓器不全と考えられた。

症例 2

心臓は高度に肥大し、両心房の高度な拡張を認めた。右心系は右房の拡大が高度で、右室の拡大はほとんど見られず、三尖弁後尖にはリード先端の癒着を認めた。左心系は肺静脈下にアブレーション後の線維化を軽度認めたが、病変は不明であった。僧帽弁、大動脈弁は著変を見ない。左房は高度に拡張し、心室壁は軽度肥厚を認め左室腔に拡張を認めた。心筋は後壁、中隔を中心に高度な白色調病変に霜降り状に置換され、心筋線維の残存は側壁、前壁に見られるが、ほとんどは霜降り状病変に置換されている。

腎臓は軽度萎縮状であるが、肉眼的には著変を見ない。組織学的には、糸球体係蹄に軽度の空胞状変化を認めるのみであった。

本例は、高齢発症の女性ファブリー病の一例で、血管内皮細胞、心筋細胞への糖脂質沈着が主体で、虚血性病変、心肥大を呈し、病理解剖の結果、本例の直接死因はファブリー病心筋症によ

るポンプ失調が原因と考えられた。

D. 考察

ファブリー病は X 染色体遺伝形式をとるが、ヘテロ接合体の女性にも発症することが知られている。女性のファブリー病患者は男性よりも多彩な症状を呈することが多く、発病が遅れる場合が多い。また、左室肥大を呈していないにも関わらず、心筋繊維化を認める症例も存在することが報告されている。ファブリー病の心病変は心筋、弁膜、刺激伝道系にグロボトリアオシルセラミド(Gb-3)が沈着することによって発症し、酵素補充療法により Gb-3 の沈着が改善すると報告されている。しかし、本症例では並行して生じる心筋の繊維化は改善せず、病状が進行すると、肥大型心筋症の拡張相に類似し、心筋の菲薄化を認め、本症例も同様の経過をたどったと考えられた。病理解剖にて心筋細胞質は淡明化し空胞状の変性がみられ、Gb-3 の免疫染色で陽性の沈着物を認めた。心筋の線維化の中に島状に残存した心筋もみられたため、非循環性の心筋線維化であったことが示された。また、血管内皮細胞にも糖脂質の沈着物を認め、血管の狭小化もみられた。以上より本症例は血管の狭小化、心筋の繊維化の両要因による心収縮機能障害、慢性心不全をきたし難治化したものと考えられた。

E. 結語

今回、女性ヘテロ型 2 例の剖検を行った。共に直接死因はファブリー病心筋症を背景とする多臓器不全が考えられた。それぞれ、2004 年(症例 1)および 2007 年(症例 2)より酵素補充療法(agalsidase beta)を開始したが、既に開始前より、高度な「心肥大・慢性心不全を伴っていた。ヘテロ型であっても臓器不全をきたす前に、適切に治療の検討を行う必要が考えられた。

292, 2018

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

1) Katsuta H, Tsuboi K, Yamamoto H, Goto H. Correlations Between Serum Cholesterol and Vascular Lesions in Fabry Disease Patients. *Circ J.* 2018 Oct 3. doi: 10.1253/circj.CJ-18-0378.

2) 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. doi: 10.1186/s40360-017-0152-7.

3) 坪井一哉. Fabry 病. *神経治療* 9: 288-

4) 坪井一哉, 神崎保. ファブリー病の皮膚病変. *BRAIN and NERVE* 74(4): 354-359, 2019

5) 坪井一哉. *脳神経内科* 91(2): 233-240, 2019

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）
2019年度 研究報告書
ムコ多糖症 型診療ガイドライン作成に関する研究
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

ムコ多糖症（mucopolysaccharidosis；MPS）I型は、ライソゾーム酵素の1つである -L-iduronidaseの先天性欠損により未分解のデルマタン硫酸とヘパラン硫酸というムコ多糖が細胞内に過剰蓄積し、その結果、中枢神経系を含む複数の臓器が同時に障害される難治性希少疾患である。現在、MPS I型の治療は -L-iduronidaseを供給することを目的として、酵素補充療法（enzyme replacement therapy；ERT）と造血幹細胞移植が実施されている。現在、ERTはMPS I型に対する標準的な治療として世界的に用いられているが、その中枢神経病変や骨病変に対する効果の限界も明らかになってきている。本研究では、ムコ多糖症 型診療ガイドラインの作成において、CQ4. 酵素補充療法（ERT）は成長を改善するか？、CQ5. 酵素補充療法（ERT）は中枢神経症状を改善するか？の2つのCQについて、推奨文と解説の執筆を分担して行った。

A．研究目的

ライソゾーム病・ペルオキシゾーム病は、その多くが小児期に発症する希少難病である。近年では、酵素補充療法（enzyme replacement therapy；ERT）や造血幹細胞移植などの有効な治療法が確立し世界的に用いられている。一方で、その効果の限界も明らかになってきており、適切な診療ガイドラインの作成が不可欠である。

ムコ多糖症（mucopolysaccharidosis；MPS）I型は、ライソゾーム酵素の1つである -L-iduronidaseの先天性欠損により未分解のデルマタン硫酸とヘパラン硫酸というムコ多糖が細胞内に過剰蓄積し、その結果中枢神経系を含む複数の臓器が同時に障害される難治性希少疾患である。現在、MPS I型の治療は、-L-iduronidaseを供給することを目的として、酵素補充療法（enzyme replacement therapy；ERT）と造血幹細胞移植が実施されている。現在、ERTはMPS I型に対する標準的な治療として世界的に用いられているが、その中枢神経病変や骨病変に対する効果の限界も明確になってきている。

本研究では、MPS I型に対する診療ガイドラインの作成に取り組み、その中のCQ4. 酵素補充療法（ERT）は成長を改善するか？、

CQ5. 酵素補充療法（ERT）は中枢神経症状を改善するか？の2つのCQについて、推奨文と解説の執筆を分担して行った。

B．研究方法

Mindsの手法に準拠して、CQ4及びCQ5に関連するエビデンスレベルの高い論文報告を抽出し、推奨文と解説の執筆を行った。

C．研究結果

1) CQ.4 酵素補充療法（ERT）は成長を改善するか？

推奨：ERTは成長（身長伸び）を改善する可能性がある。
（推奨の強さ1、エビデンスの強さB）

解説：MPS I型では、結合組織へのムコ多糖の蓄積により、生後まもなくから骨病変が進行し、幼児期にはX線写真で多発性異骨症（dysostosis multiplex）の所見が認められるようになる。成長に関しては、2-3歳までは過成長の傾向を示すが、その後、急速に成長率が鈍化する。科学的根拠は乏しいが、下述の複数の同胞例の比較検討から推測して、蓄積

物質による不可逆的骨病変が生じる前の乳児期早期にERTを開始すれば、ある程度の身長伸びは期待できると考えられる。一方で思春期以降のERT開始では骨病変の進行抑制は困難で、身長伸びはあまり期待できないと考えられる。

Sifuentes ら¹⁾ は、ERTを6年間受けたMPS 型患者5例 (Hurler-Sheie 4例、Sheie 1例) の身長、体重を無治療例と比較し、ERTが思春期前に開始された症例では、思春期後に開始された症例にくらべ、身長伸び率および体重の増加率が改善あるいは維持されたとしている。

Wraithら²⁾ は、5歳未満のMPS 型患者20例 (Hurler 16例、Hurler-Sheie4例) に対して、前向き非盲検多施設共同試験を行い、ERT群 (52週間投与) では、7例 (Hurler 4例、Hurler-Sheie3例) において無治療例に比べ、年齢別の身長z-scoreが改善あるいは維持されたとしている。

Clarkeら³⁾ は、二重盲検プラセボ対照試験を行なったMPS 型患者45例 (Hurler-Sheie 38例、Sheie7例) を3.5年間追跡調査し、ERT開始前には約2/3の患者が-2SD以下の低身長を認めていたのに対し、ERT開始群では、小児科年齢において成長率の正常化あるいは改善を認めたとしている。

Dornellesら⁴⁾ はMPS 型患者24例 (Hurler, Hurler-Sheie、Sheie) を対象に多施設共同コホート研究を行い、平均2.5年間のERTでは、身長、体重の有意な改善は認めなかったとしている。

Al-Sannaaら⁵⁾ は、9組の同胞からなるMPS 型患者20例 (Hurler-Sheie) を対象に後ろ向き多施設共同症例検討を行い、1歳未満でERTを開始した症例の同胞間比較では、年齢別の身長z-scoreが改善したとしている。

Gabrielliら⁶⁾ は、ERTを12年間行ったMPS 型 (Hurler-Sheie) の同胞例 (姉弟) の比較解析で、生後5ヶ月の早期から治療を開始した弟では、5歳からERTを開始した姉に比べ、骨病変の改善、身長伸び率の改善を認め、12歳時点で正常身長だったとしている。

Larawayら⁷⁾ は平均6.1年間ERTを行ったMPS 型患者35例 (Hurler-SheieおよびSheie

) の後ろ向き症例検討を行い、全体としては年齢別の身長z-scoreの統計学的に有意な改善は認められなかったが、10歳未満でのERT開始群では10歳以上に比べ年齢別の身長z-scoreが改善したとしている。

文献：

1. Sifuentes M, Doroshow R, Hoft R, Mason G, Walot I, Diament M, Okazaki S, Huff K, Cox GF, Swiedler SJ, Kakkis ED. A follow-up study of MPS I patients treated with laronidase enzyme replacement therapy for 6 years. *Mol Genet Metab.* 90:171-180, 2007.

2. Wraith JE, Beck M, Lane R, van der Ploeg A, Shapiro E, Xue Y, Kakkis ED, Guffon N. Enzyme replacement therapy in patients who have mucopolysaccharidosis I and are younger than 5 years: results of a multinational study of recombinant human alpha-L-iduronidase (laronidase). *Pediatrics.* 120:37-46, 2007.

3. Clarke LA, Wraith JE, Beck M, Kolodny EH, Pastores GM, Muenzer J, Rapoport DM, Berger KI, Sidman M, Kakkis ED, Cox GF. Long-term efficacy and safety of laronidase in the treatment of mucopolysaccharidosis I. *Pediatrics.* 123:229-240, 2009.

4. Dornelles AD, de Camargo Pinto LL, de Paula AC, Steiner CE, Lourenço CM, Kim CA, Horovitz DD, Ribeiro EM, Valadares ER, Goulart I, Neves de Souza IC, da Costa Neri JI, Santana-da-Silva LC, Silva LR, Ribeiro M, de Oliveira Sobrinho RP, Giugliani R, Schwartz IV. Enzyme replacement therapy for Mucopolysaccharidosis Type I among patients followed within the MPS Brazil Network. *Genet Mol Biol.* 37:23-29, 2014.

5. Al-Sannaa NA, Bay L, Barbouth DS, Benhayoun Y, Goizet C, Guelbert N, Jones SA, Kyosen SO, Martins AM, Phornphutkul

C, Reig C, Pleat R, Fallet S, Ivanovska Holder I. Early treatment with laronidase improves clinical outcomes in patients with attenuated MPS I: a retrospective case series analysis of nine sibships. *Orphanet J Rare Dis.* 10:131, 2015.

6. Gabrielli O, Clarke LA, Ficcadenti A, Santoro L, Zampini L, Volpi N, Coppa GV. 12 year follow up of enzyme-replacement therapy in two siblings with attenuated mucopolysaccharidosis I: the important role of early treatment. *BMC Med Genet.*17:19, 2016.

7. Laraway S, Mercer J, Jameson E, Ashworth J, Hensman P, Jones SA. Outcomes of Long-Term Treatment with Laronidase in Patients with Mucopolysaccharidosis Type I. *J Pediatr.* 178:219-226, 2016.

2) CQ.5 酵素補充療法 (ERT) は中枢神経症状を改善するか？

推奨：ERTでは中枢神経症状の改善を期待できない。

(推奨の強さ1、エビデンスの強さC)

解説：MPS 型の重症型Hurler症候群では、認知機能低下を主とする中枢神経症状が必発である。酵素製剤 (laronidase) が血液脳関門を通過することは困難と考えられることから、経静脈投与によるERTは、中枢神経症状を改善しない可能性が高い¹⁾²⁾。一方で、科学的根拠は乏しいが、下述のような複数の同胞例の比較検討で、ERTの早期開始により認知機能および運動機能低下の発現阻止、進行防止を認めたとする報告がある³⁾⁻⁵⁾。脳室内あるいは髄腔内投与によるERTも試みられており⁶⁾、今後の効果に関する報告が待たれる。現時点では、Hurler症候群に対する中枢神経症状の改善には造血幹細胞移植が推奨される。

Dornellesら¹⁾は、MPS 型患者24例 (Hurler、Hurler-Sheie、Sheie) を対象に、多施設共同コホート研究を行い、2.5年間のERT

では、言語および運動発達の有意な改善は認められなかったとしている。

Sifuentesら²⁾は、ERTを6年間受けたMPS 型患者 (Hurler-Sheie 4例、Sheie 1例) の神経学的所見を比較し、有意な改善は認められなかったとしている。一方で、個別には、頭痛の程度の改善を認めた症例や頭部MRIで白質病変の進行停止を認めた症例があったとしている。

Wraithら³⁾は、5歳未満のMPS 型患者20例 (Hurler 16例、Hurler-Sheie 4例) に対して、前向き非盲検多施設共同試験を行い、ERT群 (52週間投与) では、非ERT群に比べ、精神運動発達が維持され、遅延が軽減される傾向にあったとしている。

Al-Sannaら⁴⁾は、9組の同胞からなるMPS 型患者20例 (Hurler-Sheie) に対し、後ろ向き多施設共同症例検討を行い、1歳未満でERTを開始した症例の同胞間比較で、認知機能および運動機能低下の発現阻止、進行防止を認めたとしている。

Gabrielliら⁵⁾は、ERTを12年間行ったMPS 型 (Hurler-Sheie) の同胞 (姉弟) の比較解析で、5歳からERTを開始した姉のIQが80 (17歳時) であったのに対し、生後5ヶ月の早期から治療を開始した弟においてはIQ116であり、早期治療により中枢神経症状の改善効果が期待できる可能性を示唆している。

文献：

1. Dornelles AD, de Camargo Pinto LL, de Paula AC, Steiner CE, Lourenço CM, Kim CA, Horovitz DD, Ribeiro EM, Valadares ER, Goulart I, Neves de Souza IC, da Costa Neri JI, Santana-da-Silva LC, Silva LR, Ribeiro M, de Oliveira Sobrinho RP, Giugliani R, Schwartz IV. Enzyme replacement therapy for Mucopolysaccharidosis Type I among patients followed within the MPS Brazil Network. *Genet Mol Biol.* 37:23-29, 2014.

2. Sifuentes M, Doroshov R, Hoft R, Mason G, Walot I, Diamant M, Okazaki S, Huff K, Cox GF, Swiedler SJ, Kakkis ED. A follow-up study of MPS I patients treated

with laronidase enzyme replacement therapy for 6 years. *Mol Genet Metab.* 90:171-180, 2007.

3. Wraith JE, Beck M, Lane R, van der Ploeg A, Shapiro E, Xue Y, Kakkis ED, Guffon N. Enzyme replacement therapy in patients who have mucopolysaccharidosis I and are younger than 5 years: results of a multinational study of recombinant human alpha-L-iduronidase (laronidase). *Pediatrics.* 120:37-46, 2007.

4. Al-Sanna NA, Bay L, Barbouth DS, Benhayoun Y, Goizet C, Guelbert N, Jones SA, Kyosen SO, Martins AM, Phornphutkul C, Reig C, Pleat R, Fallet S, Ivanovska Holder I. Early treatment with laronidase improves clinical outcomes in patients with attenuated MPS I: a retrospective case series analysis of nine sibships. *Orphanet J Rare Dis.* 10:131, 2015.

5. Gabrielli O, Clarke LA, Ficcadenti A, Santoro L, Zampini L, Volpi N, Coppa GV. 12 year follow up of enzyme-replacement therapy in two siblings with attenuated mucopolysaccharidosis I: the important role of early treatment. *BMC Med Genet.* 17:19, 2016.

6. Nestrasil I, Shapiro E, Svatkova A, Dickson P, Chen A, Wakumoto A, Ahmed A, Stehel E, McNeil S, Gravance C, Maher E. Intrathecal enzyme replacement therapy reverses cognitive decline in mucopolysaccharidosis type I. *Am J Med Genet A.* 173:780-783, 2017.

D . 考察

MPS I 型も 型と同様に、現行の経静脈的な ERT では中枢神経病変、骨病変への効果は乏しい事が明確になった。中枢神経病変に有効な治療法の開発が強く望まれる。不可逆的な変化が起こる前に診断し、早期に治療を開

始することの重要性を示唆する報告もあり、新生児スクリーニングの導入を検討する必要があると考えられた。

E . 結論

ムコ多糖症 型診療ガイドライン

CQ.4 酵素補充療法 (ERT) は成長を改善するか？

推奨：ERTは成長（身長伸び）を改善する可能性がある。

（推奨の強さ1、エビデンスの強さB）

CQ.5 酵素補充療法 (ERT) は中枢神経症状を改善するか？

推奨：ERTでは中枢神経症状の改善を期待できない。

（推奨の強さ1、エビデンスの強さC）

F . 研究発表

1. 論文発表

1) Oji Y, Hatano T, Matsuda J (31/32), et al. Variants in saposin D domain of prosaposin gene linked to Parkinson's disease. *Brain.* 2020 Mar 23. pii: awaa064. doi: 10.1093/brain/awaa064. [Epub ahead of print]

2) Ono S, Matsuda J*, Watanabe E, et al. Novel neuroblastoma amplified sequence (NBAS) mutations in a Japanese boy with fever-triggered recurrent acute liver failure. *Hum Genome Var.* 2019, 6:2.

2. 学会発表

1) 小野佐保子、**松田純子**、寺西英人、赤池洋人、宮田一平、大野直幹、定平吉都、水落建輝、金兼弘和、尾内一信：発熱を契機に急性肝不全を繰り返した NBAS 遺伝子異常症の一例。第 36 回日本小児肝臓病研究会。2019 年 7 月 13-14 日 京都。

2) Enokido Y, Go S, Kishi S, Takase H, Asai K, Takebayashi H, **Matsuda J**, Inamura N: Pathophysiological analysis and therapeutic

approach for inherited leukodystrophy with defective myelin lipid metabolism. ミエリン脂質代謝異常が惹起する先天性脳白質障害の病態解析及び治療法開発へのアプローチ. NEURO2019. 2019年7月25-28日 新潟.

3) Inamura N, Go S, Kishi S, Takase H, Asai K, Takebayashi H, Matsuda J, Enokido Y: Improvement of abnormal differentiation and maturation in Krabbe disease mouse oligodendrocytes. NEURO2019. 2019年7月25-28日 新潟.

4) 松田純子、渡邊悦子、郷 慎司：サポシンD変異マウスの神経病態解析.第38回日本糖質学会年会.2019年8月19-21日 名古屋.

5) 郷 慎司、松田純子：糖ヌクレオチド：UDP-GlcNAcによる複合糖質代謝制御機構.第38回日本糖質学会年会.2019年8月19-21日 名古屋.

6) 松田純子、渡邊悦子、郷 慎司：サポシンD変異マウスの神経病態解析 第92回日本生化学会大会.2019年9月18日~20日 横浜.

7) 渡邊悦子、郷 慎司、松田純子：サポシンD変異マウス脳ではプロサポシンがオリゴマー化する.第92回日本生化学会大会.2019年9月18日~20日 横浜.

8) 小野佐保子、松田純子、赤池洋人、升野光雄、井上毅信、鏡 雅代、尾内一信:大脳皮質

下白質病変を伴ったSilver-Russell症候群の一例.第53回日本小児内分泌学会学術集会.2019年9月26-28日 京都.

9) 松田純子、渡邊悦子、郷 慎司：サポシンD変異マウスの神経病態解析 第61回日本先天代謝異常学会総会.2019年10月24-26日 秋田.

10) 坪井一人、田井達也、山下量平、宇山 徹、岡本蓉子、郷 慎司、渡邊悦子、イッフアット アラ ソニア ラフマン、芳地 一、田中保、岡本安雄、徳村 彰、松田純子、上田夏生：抗炎症・食欲抑制作用を有する脂質メディエーターであるN-アシルエタノールアミンの分解における酸性セラミダーゼの役割.第93回日本薬理学会年会.2020年3月16-18日 横浜.

G. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。)

1. 特許取得
発明名称：パーキンソン病診断薬及びモデル動物
出願番号：特願 2018-200039
出願日：平成 30 年 10 月 24 日
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（岐阜大学研究推進・社会連携機構科学研究基盤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 31 年 1 月から令和元年 12 月までの 1 年間に、全国医療機関から 129 検体を解析し、副腎白質ジストロフィー(ALD) では大脳型 8 例、AMN 6 例、小脳脳幹型 1 例、アジソン型 1 例、女性保因者 12 例、発症前 2 例の計 30 例を、ALD を除くペルオキシソーム病では Zellweger 症候群 1 例、二頭酵素欠損症 1 例、PEX 遺伝子異常非典型例 1 例の併せて 33 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がった。さらに令和元年秋からは保険診療による極長鎖脂肪酸検査を病院事業として開始し、3ヶ月で約 50 例の実績を挙げている。また副腎白質ジストロフィー診療ガイドラインを日本先天代謝異常学会版として市販、さらに研究班員らの協力にて Peroxisomes: Biogenesis, Function, and Role in Human Disease (Imanaka T & Shimozawa N Eds.)を Springer 社より出版した。また市民公開講座の講師として新生児マススクリーニングの国内導入の必要性を啓発した。以上により、当初に策定した研究目的を十分に達成した。

研究協力者氏名

所属機関名及び所属機関における職名

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・岐阜大学病院・技術補佐員

A. 研究目的

稀少難病である ALD&ペルオキシソーム病を国内に周知し、診断システムを確立して早期診断、早期介入に繋がるとともに、診断基準・ガイドラインを作成する。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. 保険診療による極長鎖脂肪酸検査の医療実装

平成 30 年 12 月の検体検査に関する医療法の改正を受けて、従来の研究室での極長鎖脂肪酸検査体制を岐阜大学病院検査部内で精度管理のもと保険診療による医療実装を検討した。

3. 調査研究成果の啓発活動

班員の協力のもとに 2017 年に作成した ALD の診療ガイドラインを日本先天代謝異常学会の監修のもとに改訂作業を行なった。また班員を含めた国内研究者によるペルオキシソームの基礎・臨床の英文著書の編集作業を行なった。

(倫理面への配慮)

学内倫理委員会の承認のもとに診断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 30 年 1 月から 12 月までの 1 年間に全国医療機関から 129 検体を解析し、副腎白質ジストロフィー (ALD) では大脳型 8 例、AMN 6 例、小脳脳幹型 1 例、アジソン型 1 例、女性保因者 12 例、発症前 2 例の計 30 例を、ALD を除くペルオキシソーム病では Zellweger 症候群 1 例、二頭酵素欠損症 1 例、PEX 遺伝子異常非典型例 1 例の併せて **33 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. 保険診療による極長鎖脂肪酸検査の医療実装

令和元年秋より岐阜大学病院検査部に難病検査部門を設置し、検査部内での精度管理に基づく、保険診療による極長鎖脂肪酸検査を保健所の認可も受けて令和元年秋より開始した。その結果、大学病院をはじめ全国医療機関の小児科、神経内科、遺伝子診療部等より 3 ヶ月間に約 50 件の受託解析を行なっている。

3. 調査研究成果の啓発活動

2019 年 11 月に ALD 診療ガイドライン 2019 を日本先天代謝異常学会編集のもと市販化した。また 2020 年 1 月には Peroxisomes: Biogenesis, Function, and Role in Human Disease を分担研究者の中中博士との共同編集、横山、加我両分担研究者らの協力のもと Springer 社より出版した。

E. 結論

国内 ALD&ペルオキシソーム病解析拠点施設として、1 年間に 33 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。さらに極長鎖脂肪酸検査の保険診療による医療実装を国内に先駆けて開始した。また副腎白質ジストロフィー診療ガイドライン 2019 学会版の市販、Springer 社からペルオキシソームとペルオキシソーム病の英文著書も本研究班の成果として出版した。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

1. 英文著書 (ALD & ペルオキシソーム病関連)

Imanaka T, Shimozawa N (Eds.), Peroxisomes: Biogenesis, Function, and Role in Human Disease, Springer, 2020, pp1-279

2. 英文原著 (ALD & ペルオキシソーム病関連)

Takashima S, Saito H, Shimozawa N. Expanding the concept of peroxisomal diseases and efficient diagnostic system in Japan. *J Hum Genet* 64, 145-152 (2019)

Zaabi NA, Kendi A, Al-Jasmi F, Takashima S, Shimozawa N, Al-Dirbashi OY: Atypical PEX16 peroxisome biogenesis disorder with mild biochemical disruptions and long survival. *Brain Dev* 41, 57-65 (2019)

Sakurai K, Ohashi T, Shimozawa N, Seo JH, Okuyama T, Ida H. Characteristics of Japanese patients with X-linked adrenoleukodystrophy and concerns of their families from the 1st registry system. *Brain Dev* 41: 50-56 (2019)

Matsuda Y, Morino H, Miyamoto R, Kurashige T, Kume K, Mizuno N, Kanaya Y, Tada Y, Ohsawa R, Yokota K, Shimozawa N, Maruyama H, Kawakami H. Biallelic mutation of HSD17B4 induces middle age-onset spinocerebellar ataxia. *Neurol Genet.* 16;6: e396 (2020)

Tanaka H, Amano N, Tanaka K, Katsuki T, Adachi T, Shimozawa N, Kawai T. A 29-year-old patient with adrenoleukodystrophy presenting with Addison's disease. *Endocr J.* doi: 10.1507/endocrj.EJ19-0576 (2020)

Hama K, Fujiwara Y, Takashima S, Hayashi Y, Yamashita A, Shimozawa N, Yokoyama K. Hexacosenoyl-CoA is the most abundant very long-chain acyl-CoA in ATP-binding cassette transporter D1-deficient cells. *J Lipid Res pii: jlr.P119000325* (2020)

3. 和文著書

下澤伸行：副腎白質ジストロフィー・ペルオキシソーム病と遺伝カウンセリング 遺伝子医学 MOOK 別冊シリーズ 4 最新小児・周産期遺伝医学研究と遺伝カウンセリング pp195-200.メディカルドゥ.大阪. 2019 年 11 月

日本先天代謝異常学会編：副腎白質ジストロフィー (ALD) 診療ガイドライン 2019 p1-46.診断と治療社.東京.2019 年 11 月

4. 和文総説

下澤伸行：ペルオキシソーム病 (副腎白質ジストロフィーを除く) 指定難病ペディア 2019 日本医師会雑誌 148 特別号(1) 286. 2019 年 6 月

下澤伸行：副腎白質ジストロフィーマススクリーニング国内導入に向けての現状と課題と提案.
日本マススクリーニング学会誌 29(3) 245-248.
2019年12月

5.学会発表等（関連シンポジウム・招待講演）

下澤伸行：副腎白質ジストロフィーマススクリーニング国内導入に向けての現状と課題と提案.
日本マススクリーニング学会（第46回）ワークショップ 2019年11月那覇

G. 知的財産権の出願・登録状況
（予定を含む。）

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
（分担）研究報告書

ムコ多糖症（MPS）IV型診療ガイドラインの作成
ペルオキシソームとペルオキシソーム病に関する英文書の出版

研究分担者 今中常雄 広島国際大学薬学部 客員教授

ムコ多糖症（MPS）IV型診療ガイドラインの作成に取り組んだ。CQを設定し、関連文献を1次スクリーニングした。2次スクリーニング、システマティックレビューを経て、推奨文の改訂を行なっている。ペルオキシソームとその疾患について、大学院生、基礎研究者、臨床医を対象とした英文書を出版した。

A．研究目的

客観的な評価に基づくムコ多糖症（MPS）IV型診療ガイドラインを作成し、早期診断と介入、適切な治療法の選択を可能にする。ペルオキシソーム病の理解のために国際的な専門書を出版する。

B．研究方法

関連論文の1次、2次スクリーニング、SR、CQの推奨文を検討し、診療ガイドラインを作成する。ペルオキシソーム関連の論文を調査し、ペルオキシソームの機能と疾患について総説にまとめる。

（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

関連論文の1次スクリーニングを行った。CQの設定、SR委員のレビューを経て推奨文を検討した。調査したペルオキシソームの関連論文を参考に、専門書を執筆した。

D．考察

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SR、エキスパートオピニオンを考慮して進めた。専門書は、一般の研究者・臨床家を対象として執筆した。

E．結論

ガイドラインの作成は、希少疾患の特異性も考慮した上での作成を目指した。適切な推奨文とエキスパートオピニオンに基づき、適切な治療法の選択が可能となる。専門書によりペルオキシソーム病の理解が進むことが期待される。

F．健康危険情報

G．研究発表

1. 論文発表（著書）
 1. 日本先天代謝異常学会：副腎白質ジストロフィー（ALD）診療ガイドライン 2019
 2. ムコ多糖症(MPS)I型診療ガイドライン作成委員会：ムコ多糖症(MPS)I型診療ガイドライン 2019
 3. Imanaka, T., Shimozawa, N. eds.: Peroxisomes: Biogenesis, Function, and Role in Human Disease. Springer Nature 2020
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

厚生労働省科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
（分担）研究報告書

ファブリー病・副腎白質ジストロフィ診療ガイドライン作成に関する研究

分担研究者 小林 博司
東京慈恵会医科大学総合医科学研究センター遺伝子治療研究部・小児科学講座

研究要旨

Minds 診療ガイドライン作成の手引きに準じて、副腎白質ジストロフィのクリニカルクエスチョンを設定し、それぞれガイドラインの作成を行った。

A．研究目的

臨床現場における医療者の診療のサポートとなることを目的としたガイドラインを作成すること

B．研究方法

Minds診療ガイドライン作成の手引きに準じて、副腎白質ジストロフィのクリニカルクエスチョンを設定し、ガイドラインの作成を行った。両者においてクリニカルクエスチョンに対する文献考察などの作成委員を担当した。
（倫理面への配慮）既報論文のレビュー中心の作業となるため倫理面での配慮は不要と考えられた。

C．研究結果

副腎白質ジストロフィガイドラインは2019年11月10日に刊行された。

D．考察

システマティックレビューを含めた推奨の設定、学会審査を通して作成された。なおこれらは臨床診療の適否を拘束するものではなく、あくまで現場の総合的な臨床判断の参考となるべきものである。

E．結論

Minds診療ガイドライン作成の手引きに準じ、クリニカルクエスチョン設定、推奨作成、学会承認を経て、副腎白質ジストロフィのガイドラインを作成した。

F．健康危険情報

（総括研究報告書にまとめて記入）

G．研究発表：論文・書籍発表

副腎白質ジストロフィー（ALD）診療ガイドライン2019 日本先天代謝異常学会編集
2019年11月1日第1版発行 診断と治療社

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

研究分担者 加我牧子 東京都立東部療育センター院長

Nieman-Pick病C（NPC）の診療ガイドラインの作成に取り組んだ。CQの提案を行い、担当委員長のもとで担当者による検討を行い、関連文献の1次、2次スクリーニングとシステマティックレビュー（SR）に基づく推奨文作成の準備を行った。ペルオキシソームとその関連疾患につき研究者、臨床医、を対象とした英文書出版に協力し、副腎白質ジストロフィー症（ALD）の神経心理学、神経生理学につき分担執筆を行った。

A．研究目的

客観的評価に基づくNieman-Pick病C（NPC）の診療ガイドラインを作成し、早期診断と介入、適切な治療法の選択を可能にする。ペルオキシソーム病の理解のために国際的な専門書出版に協力する。

B．研究方法

NPCの診断治療のための適切なCQに答えるため関連論文の1次、2次スクリーニング、SRを経て、推奨文を検討して診療ガイドラインを作成する。ペルオキシソームの機能と関連疾患の総説をまとめるため協力する。ペルオキシソームと関連疾患の英文書籍刊行に分担執筆で協力する。

（倫理面への配慮）

所属施設内倫理委員会の承認を得、調査研究を行った。

C．研究結果

関連論文の1次スクリーニングを参考に診断治療に役立つCQにつき担当者間で検討した。二次スクリーニングとシステマティックレビュー（SR）委員によるSRを参考にした推奨文を検討した。関連論文を参考に、専門書を分担執筆した。

D．考察

ガイドライン作成に当たってはCQを重視し、文献によるエビデンスとSR、エキスパートオピニオンを考慮して進めた。専門書は研究者、臨床医を対象として分担執筆を行った。

E．結論

希少疾患の特異性を考慮したうえエキスパートオピニオンを含めて診断と治療に最適な診療ガイドラインを作成を目指した。適切な診断、治療法の選択が可能となるよう適切な推奨文を準備した。

F．研究発表

1．論文発表

1. Kaga M. Neurophysiology and Neuropsychology in ALD. In Imanaka T, Shimozawa N(ed.): Peroxisomes: Biogenesis, Function, and Role in Human Disease. Springer, Nature, 261-79, 2019.
2. Kato Ket al. Allogeneic stem cell transplantation with reduced intensity conditioning for patients with ALD. Molec Gen Metabol Rep 18:1-6, 2019

2．学会発表

1. Kaga M et al. Twenty year's follow-up of BMT in two patients with ALD.13th EPNS, Sept 2019 (Athens)
2. Kaga M et al. Prognosis after HSCT in patients with ALD diagnosed before the clinical onset of the disease. EAPS2018, Oct 2018 (Paris)
3. Kaga M et al. Cognitive function in 15 patients with ALD after 5 to 20 years of HSCT EPNS 2017, June, 2017 (Lyon)

H．知的財産権の出願・登録状況（予定をふくむ）

- 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IV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IV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文献検索した。診断マーカーに関しては、ALD患者線維芽細胞においてアシルCoAとしてC26:1-CoAが顕著に蓄積していた。スフィンゴ糖脂質の一斉解析系を確立した。

A．研究目的

ライソゾーム病のうちムコ多糖症IV型の診療ガイドラインを策定する。さらに脂質性のライソゾーム病やペルオキシゾーム病において、変動する脂質をメタボロームの手法により定量解析し構造も決定する。これにより各疾患の診断マーカーを見いだすとともに病態解明する。

B．研究方法

診療ガイドラインの策定では、Medlineにおいてmucopolysaccharidosis ivとmorquioという疾患名でのエビデンス論文の英語と日本語で書かれた母集合の検索を行なった。そのうちでさらに各CQに関連するキーワードで検索した。診断マーカーに関しては、副腎白質ジストロフィー(ALD)で蓄積する極長鎖脂肪酸含有リン脂質の合成酵素と考えられるアシルトランスフェラーゼを同定することを目的として、その基質であるアシルCoAのLC-MS法による解析系を構築し、ALD患者線維芽細胞とALDモデル細胞であるABCD1ノックアウト細胞で測定した。

(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行った。

C．研究結果

診療ガイドラインの策定では、疾患名を軸に検索を行ったところ、英語または日本語の文献は1985報が得られた。このうちシステマティックレビューやメタアナリシスでヒットする文献は18報であった。各CQに関連するキーワードを含む文献は395報であり、両者の和集合は403報となった。一方review、動物や細胞等の除外される可能性がある語を含む文献は793報であった。診断マーカーに関しては、ALD患者線維芽細胞とABCD1ノックアウト細胞におけるアシルCoAとしては、通常細

胞同様にC18:1-CoAが最も多かったが、これに匹敵するレベルでC26:1-CoAが顕著に蓄積していた。一方でキラルカラムとLC-MSを用いたスフィンゴ糖脂質の一斉解析系を確立した。マウス脳の総脂質中の中性糖脂質、ガングリオシド、硫酸化糖脂質を同時に分子種レベルでの定量に成功した。

D．考察

診療ガイドラインの策定では、1985報の文献に対しさらに1次スクリーニングと2次スクリーニングを行なって、SRに供する必要がある。診断マーカーに関しては、C26:0-CoAではなくC26:1-CoAがALD患者線維芽細胞とALDモデル細胞に顕著に蓄積していることがわかった。マウス脳総脂質のスフィンゴ糖脂質の分子種レベルでの定量解析が可能であった。スフィンゴ糖脂質一斉解析系を確立した。

E．結論

診療ガイドラインの策定では文献検索を完了した。診断マーカーに関しては、ALDの細胞中にはC26:1-CoAが多かった。

F．健康危険情報

G．研究発表

1. 論文発表

- 1) Hexacosenoyl-CoA is the most abundant very long-chain acyl-CoA in ATP-binding cassette transporter D1-deficient cells. Hama K., Yokoyama K. et al. J Lipid Res. 2020, doi: 10.1194/jlr.P119000325, PMID: 32075856
- 2) Mass spectrometry in combination with a chiral column and multichannel-MRM allows comprehensive analysis of glycosphingolipid molecu

- lar species from mouse brain. Fujiwara Y., Yokoyama K. et al. Carbohydr Res. 2020, doi: 10.1016/j.carres.2020.107959, PMID: 32120021
- 3) Lipidomics of Peroxisomal Disorders, Chapter 11 p249-260, in Peroxisomes: Biogenesis, Function, and Role in Human Disease, Hama K., Yokoyama K. et al. Springer, 2019
2. 学会発表
- 1) A novel LC-MS/MS method for the comprehensive quantitative analysis of molecular species of glycosphingolipids using a chiral column, Y. Fujiwara, K. Yokoyama 他、60th International Conference on the Bioscience of Lipids, Abstracts p102, 6/17-21、東京
 - 2) Hexenoyl-CoA is the most abundantly accumulated very long chain fatty acyl-CoA and increased by bezafibrate in ABCD1-deficient cells, K. Hama, K. Yokoyama 他、60th International Conference on the Bioscience of Lipids, Abstracts p260, 6/17-21、東京
 - 3) BezafibrateはABCD1欠損条件下において極長鎖脂肪酸CoAを上昇させる、濱弘太郎、横山和明他、第61回日本脂質生化学会、脂質生化学研究 61, p195, 7/4-5、札幌
 - 4) キラルカラムを用いたLC-MS法によるスフィンゴ糖脂質一斉分析系の構築、藤原優子、横山和明他、第38回日本糖質学会、要旨集p106、8/19-21、名古屋
 - 5) キラルカラムを用いたLC-MS一斉分析系によるマウス脳スフィンゴ糖脂質の解析、藤原優子、横山和明他、第38回日本糖質学会、要旨集p167、8/19-21、名古屋
 - 6) 質量分析計とキラルカラムを用いたスフィンゴ糖脂質一斉分析系の構築、藤原優子、横山和明他、第44回日本医用マススペクトル学会、JSBMS Letters 44, p96, 9/12-13、名古屋
 - 7) 細胞内の極長鎖脂肪酸脂肪酸CoA量を上昇する薬剤の検証、濱弘太郎、横山和明他、第92回日本生化学会 プログラム集, p157, 9/18-20、横浜
 - 8) Lorenzo's oilとBezafibrateの極長鎖脂肪酸CoAに対する影響、濱弘太郎、横山和明他、第61回日本先天代謝異常学会、日本先天代謝異常学会雑誌 35, p171, 10/24-26、秋田
 - 9) キラルカラムを用いたスフィンゴ糖脂質のLC-MS一斉分析系によるマウス脳解析、藤原優子、横山和明他、第61回日本先天代謝異常学会、日本先天代謝異常学会雑誌 35, p177, 10/24-26、秋田
- 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
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

分野別拠点病院構想に関する研究およびニーマンピック病C型診療ガイドライン
研究分担者 渡邊 順子 久留米大学医学部小児科准教授

研究要旨 1.ライソゾーム病・ペルオキシゾーム病の疾病管理を充実させるため、拠点病院構想について検討した。診断、治療、各診療科との連携、地域医療機関との連携を可能とするような拠点病院および難病医療体制を提案した。
2.ニーマンピック病C型の診療ガイドラインを Minds に基づき作成中である。クリニカルクエスチョンを設定し、システマティックレビューを進行中である。

A. 研究目的

ライソゾーム病およびペルオキシゾーム病の診療体制は、酵素補充療法を始めとする治療方法の出現により大きく変化している。これらの希少難病の疾患管理を行うにあたって、症例の集約化によりさらに専門的な管理ができることを目指し、拠点病院の意義についての検討を目的とする。

新規治療法の開発に伴い、各疾患の治療戦略は大きく変化しており、確実な診断方法による早期診断、治療指針、標準的な治療を検討したガイドラインが必要とされている。本研究の目的はニーマンピック病C型に対する適切な診断手段の推奨と、治療、管理の推奨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. 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

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3つのテーマを中心に議論検討した。

2. ニーマンピック病C型の診療ガイドライン作成

MINDSのガイドライン作成手法を基本として、複数の分担研究者と共同して行った。

- 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

C. 研究結果

1. 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

首都圏、研究主体の病院、地方の病院と、異なる背景、事情を持つ病院からの報告を受け、議論を重ねた。当該疾患が希少難病であるゆえに、特殊な専門知識、技術が必要であり、拠点病院とは別に確定診断のための拠点解析施設が不可欠である。一方で、患者の利便性のためには少なくとも複数県単位の拠点病院の配置が必要と考えられる。これらを鑑み、既存の難病支援全国ネットワークとの連携体制を提案した。

2. ニーマンピック病C型の診療ガイドラインの作成

クリニカルクエスチョンの選定、アウトカム、PICOTの選定を終了し、関連論文の収集、システマティックレビューの準備を行った。

D. 考察

拠点病院は、拠点解析施設と密な関係を持ち診断を行い、最新の情報を提供しながら特殊な治療を行う施設となる。合併疾患に対応できるように各診療科と連携したチーム医療と横断的な診療が可能となるような整備が必要である。患者の利便性を考慮すると、各地域ごとにきめ細かく拠点病院を配置することが望ましいが、一方で極めて希少性の高い疾患群をあつかうことから他疾患異常に酵素の専門性が要求される。各地域事情に応じた拠点病院体制の構築が必要である。

ニーマンピック病C型は、これまでに当班会議で作成したガイドライン作成の対象疾患に比しても、大変希少な疾患である。国内では特に患者数が少ないためエビデンスも少な

いことが予想されている。当班の担当者によるエキスパートオピニオンが重要なこれまでの経験を活かし有用なガイドライン作成を目指している。

E．結論

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、都道府県単位の拠点病院の診療体制、診断体制と難病支援全国ネットワークにおける役割について議論し、具体的な提案を行った。ニーマンピック病C型のガイドライン作成については来年度も引き続き継続していく。

F．健康危険情報

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

個別に発表は行っていない。

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

難病プラットフォームを利用したライソゾーム病レジストリ構築に関する研究

研究分担者 石垣 景子 東京女子医科大学 小児科 准教授

研究要旨 ライソゾーム病の創薬開発に伴い、病態解明、患者実態の把握、新しい治療法の長期有効性評価及び安全性監視を目的として、患者レジストリの構築は必須である。難病プラットフォームを用い、ライソゾーム病共通で使用できるレジストリを作成した。

A. 研究目的

ライソゾーム病疾患では、酵素補充療法、シャペロン療法、遺伝子治療など治療薬の開発が進んでいる。創薬開発に伴い、病態解明、患者実態の把握、新しい治療法の長期有効性評価及び安全性監視を目的として、患者レジストリの構築は必須であるが、現状、「先天代謝異常症患者登録制度 JaSMIn」のみであり、自然歴研究や安全性情報確保には向いていない。日本医療研究開発機構（AMED）運営による難病プラットフォームを利用したライソゾーム患者のレジストリ構築を行うこととした。

B. 研究方法

レジストリ構築に関わる委員により会議を複数回開催、患者レジストリの最終目的、運営方法、疾患の選択、レジストリ登録の項目（標準項目、準標準項目、共通項目、疾患特異項目）に関して、議論を行った。議論で得られた案に関し、難病プラットフォームの面談で相談をし、ライソゾーム病全疾患に対応できるレジストリ構築を前提として、項目決定などを行った。

（倫理面への配慮）

倫理的問題は今後患者登録にあたり、遺伝情報、生体試料を扱う際に発生するため、今後中央倫理審査を受ける必要がある。

C. 研究結果

難病プラットフォームを用い、標準項目、準標準項目、共通項目、疾患特異項目の決定を行い、年度末までに手続きが完了した。元々ライソゾーム病 31 疾患を対象として想定していたが、項目作成で全疾患の症状、性質をカバーすることは困難であることから、患者数が多く、かつ治療開発が進んでおり、治験開始が近い疾患をまず選定して、以下の 7 疾患（ファブリー病、ポンペ病、ゴーシェ病、ムコ多糖症 I 型、ムコ多糖症 II 型、異

染性白質ジストロフィー、ニーマンピック病 C）を対象とすることとした。共通項目はライソゾーム病で共通する症状を選択し、自然歴獲得を目的としてゴーシェ病、ポンペ病、ニーマンピック病 C に関しては、特に固有の項目を決定した。

D. 考察

難病プラットフォームは、AMED および厚生労働省の難病研究班が収集した臨床情報や生体試料から得られた情報を集約する情報統合基盤である。集約したデータのシェアリングや二次利用を通じて、難病研究を推進させることを目的としている。元来、患者レジストリの運営維持に関しては、莫大な費用が発生し、JaSMIn の運営に関しても資金の獲得が問題となっているが、難病プラットフォームでは比較的安価でレジストリ構築をサポートする点で非常に役立っている。今年度は難病プラットフォームを利用して入力フォームを作成したが、今後最大の問題として維持、運営に関して検討していく必要がある。まず、患者情報を集めるにあたり、広報活動が必要で、患者会、学会、企業協力を得て、広くレジストリの存在を知らせることが必要である。次にデータマネジメントであるが、キュレーターとして専属のスタッフを配備する必要があり、この維持費をどこから得るかは次年度の検討課題となる。今回の共通項目、疾患特異項目に関しては、経時的に集積することで自然歴の獲得も可能であり、創薬開発の企業にとっても有益な情報となることを意識して作成している。今後、このような観点から、班での運営だけでなく、企業協力も検討していくことが望ましい。

E. 結論

難病プラットフォームを用いて、ライソゾーム病の患者レジストリの構築を行った。標準項目、

準標準項目，共通項目，疾患特異項目の記載フォームの構築まで完成した。

F．研究発表

1. 論文発表
2. 学会発表

個別に発表は行っていない。

G．知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得
 2. 実用新案登録
- 該当しない

ニーマン・ピック病C型ガイドライン作成に関する研究
ライソゾーム病患者レジストリー作成に関する研究

分担研究者： 成田 綾 （鳥取大学医学部脳神経小児科 講師）

研究要旨

ライソゾーム病の診断・治療のガイドライン作成の一環としてニーマン・ピック病 C 型のガイドラインを作成した。また、難病プラットフォームを活用したライソゾーム病患者レジストリーを作成した。

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。

B．研究方法

ガイドライン統括委員2名の助言の元、ニーマン・ピック病C型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、担当委員、システムティックレビュー委員、医学文献検索専門家からなるニーマン・ピック病C型ガイドライン作成委員会を構成し、作業を分担した。なお、本研究は文献検索、システム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が、全ての作業は学内倫理委員会の承認の元に実施した。

C．研究結果

本ガイドラインの目的は、ニーマン・ピック病 C 型に対する適切な診断ならびに治療・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、3つの治療選択の意思決定に重要となるクリニカルクエスチョン（CQ1：ミグルスタットは生命予後・QOLを改善するか？、CQ2：ミグルスタットは神経症状を改善するか？、CQ3：ミグルスタットは精神症状を改善するか？）を設定し、網羅的文献検索を実施している。今後、文献スクリーニングとシステムティックレビューを行い、推奨文を作成予定である。また、多くの臨床課題に対して、エキスパートオピニオンによる解説文を作成する事とした。同時に、難病プラットフォームを活用したライソゾーム病の患者レジストリーの作成の為、ライソゾーム病の共通項目と

ニーマン・ピック病 C 型の前向き自然歴を追う事を目的とした固有項目を選出し、レジストリーを構築した。

D．考察

稀少疾患では質の高いエビデンスが極めて限定的である事から、Minds に準拠してガイドラインを作成することは非常に困難であるが、システムティックレビューを行う forehand question と、エキスパートオピニオンを考慮して記載する background question に分けることで作成が可能となった。稀少疾患の特徴に合わせた標準的ガイドライン作成の方法の検討が今後待たれる。

E．結論

Minds 準拠のニーマン・ピック病 C 型診療ガイドラインの作成に着手し、次年度の完成を目指す。レジストリーに関しては作成完了し、次年度より運用開始する。

F．研究発表

1. 論文発表 なし
2. 学会発表

第 61 回 日本小児神経学会学術集会（2019 年 6 月 2 日）小児神経領域における新規薬剤の効能と注意点 ニーマン・ピック病 C 型の診断と治療 Update

G．知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
2019年度分担研究報告書
ゴーシェ病に対する基質合成抑制療法（SRT）に関する研究
研究分担者 井田 博幸 東京慈恵会医科大学小児科教授

研究要旨：日本人ゴーシェ病 105 例の診療実態を調査した。その結果、成人例は 63 例、小児例は 42 例であった。成人例 63 例中、小児から移行した例は 33 例であった。成人患者 63 例中 15 例が基質合成抑制療法（SRT）で治療されていたが、そのうち小児科が診療科である例は 6 例にすぎなかった。

A．研究目的

日本人ゴーシェ病の治療の実態を明らかにし、移行期医療の問題点や基質合成抑制療法（SRT）の位置づけを明らかにすることを目的とする。

B．研究方法

対象は東京慈恵会医科大学附属病院でゴーシェ病と診断され、現在治療を受けている 105 名の主治医に診断年齢、現在の年齢、主治医の診療科、現在の治療法に関してアンケート調査を行った。

（倫理面での配慮）

特に無し

C．研究結果

1．105名のうち、63名（60%）が成人患者であった。この63名中診断時期が小児期である移行期例は33例（52%）であった。

2．成人例63例中34例（54%）は小児科が主な診療科であった。移行例33例については23例（70%）が小児科が主な診療科であった。

3．成人例63例中酵素補充療法で治療している例は48例であり、このうち28例（58%）は小児科が主な診療科であるのに対し、SRT治療例15例のうち小児科が主な診療科であるのは6例（40%）にすぎなかった。

D．考察

日本ゴーシェ病は小児期発症例が約80%と大多数を占めるのに対して、現在治療を受けている患者の60%は成人であった。そのうち約半数は小児からの移行期例であった。そして、その70%は小児科が主な診療科であった。ただし、SRT治療例では小児科が主な診療科

の例は40%と低値であった。

E．結論

成人ゴーシェ病はパーキンソン病・多発性骨髄腫・胆石など成人診療科で診療すべき疾患を合併するので、日本におけるゴーシェ病の移行期医療のシステムの構築が重要である。

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

(2) Nojiri A, Anan I, Morimoto S, Kawai M, Sakuma T, Kobayashi M, Kobayashi H, Ida H, Ohashi T, Eto Y, Shibata T, Yoshimura M, Hongo K. Clinical findings of gadolinium-enhanced cardiac magnetic resonance in Fabry patients. J Cardiol. 2020 Jan ; 75(1) : 27-33

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

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

2．学会発表

井田博幸：ライソゾーム病の診断・治療の進歩．成医学会．2019.10.10

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

患者登録制度（ファブリーレジストリ）を用いたファブリー病の疫学調査

研究分担者 大橋 十也 研究協力者 角皆 季樹 東京慈恵会医科大学小児科学講座

研究要旨

ライソゾーム病のような希少疾患において、患者情報を集約・蓄積し、それらを解析することは疾患の理解、治療の開発において非常に有用である。ライソゾーム病のなかでも患者数の多いファブリー病患者のレジストリを作成し、それを元に本邦症例の疫学的な検討を行い自然暦の評価、酵素補充療法、シャペロン療法等の効果を明らかにすることを目的とする。

A. 研究目的

海外においては Fabry Outcome Survey や Fabry Registry など製薬会社ベースの患者登録制度が存在しているが、日本において日本人特有のレジストリシステムは存在していなかった。人種別の自然暦や様々な治療を比較検討するためにも日本人独自のレジストリシステムの構築が必要であり、慈恵医大では慈恵ファブリーレジストリ（JFR）を2012年に立ち上げた。令和1年度はその情報を元に酵素補充療法開始時の腎機能と治療の関係性について調査・検討をした。

B. 研究方法

慈恵ファブリーレジストリ（JFR）は慈恵医大小児科受診歴のあるファブリー病患者を対象とした患者登録制度である。JFRには患者の基本情報、治療の内容、各臓器の評価パラメータが登録できるようになっており、それらのデータを横断的に評価する。今回は酵素補充療法（ERT）開始時の腎機能と治療効果、腎機能障害への影響を評価対象とした。

（倫理面への配慮）

登録する情報の中には疾患の病型や重症度、治療内容や検査結果などの個人情報が含まれ、特定することが可能である。それら個人情報の取り扱いに関して、研究分担

者の所属する東京慈恵会医科大学において、倫理委員会に申請し、承認された（2011/11/07 23-211(6672)）。

C. 研究結果

JFRに登録されている135人のうち、58人（男性24人、女性34人）が対象となった。フォローアップ中央値は男性161ヶ月、女性87ヶ月であった。JFR登録後にERTを開始したのは51人（男性21人、女性30人）、開始前に尿蛋白陽性であったのが9人（男性3人、女性6人）であった。ERT開始前に尿蛋白陽性であった女性および尿蛋白陰性であった群の腎機能障害の進行を認めなかったが、尿蛋白陽性群ではERT開始後も腎機能障害の増悪を認めた。

D. 考察

ERT開始時に腎機能障害が進行しているケースではERTを導入されても腎機能障害の進行を止めることができず、尿蛋白出現前に開始している場合は腎機能障害の進行を緩やかにすることが示された。海外の同様の検討との比較において同様の結果を認めた。ERTは病気の進行を抑えることはできるが、一度障害を受けてしまった腎臓、尿細管とうの改善は見込めないと考えられた。

E. 結論

JFRを用いて患者情報を集積すること

で、日本人におけるファブリー病患者の疫学的調査に貢献することができ、また、ERT は腎機能障害が進む前（尿蛋白が出現する前）に開始するのが望ましいと考えられる。

F. 健康危険情報

G. 研究発表

1. 論文発表 なし

2. 学会発表

第 61 回 日本先天代謝異常学会

2019 年 10 月 24 日～26 日

第 33 回 日本小児脂質研究会 2019

年 11 月 30 日～12 月 1 日

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

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 大橋十也 研究協力者 横井 貴之 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・ペルオキシゾ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。

A．研究目的

海外においてライソゾーム病・ペルオキシゾ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。本研究は昨年度で集計も終了しており、令和元年度は論文執筆など研究成果の公表準備に費やされた。

（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。それら個人情報の取り扱いに関して、研究分担者の所属する東京慈恵会医科大学において、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：30-183(9204)

。

C．研究結果

総数498に対し171の返信があった（34.3%）。主要項目である、現時点での遺伝子治療の希望に関して、希望は113件（66%）、希望しないは43件（25%）、不明15件（9%）であった。遺伝子治療に関する情報源としては受診している医療機関（124件）と患者会（133件）からが最も多かった。インターネット等のメディアの活用（18件）は少なかった。患者間で知識の偏りが大きく、インターネットを活用している患者は学術論文からも詳細な情報を得ているものがある一方で、全く知識がない者も少なくなかった（46件、26.9%）。効果に関する質問では、他の既存治療より効果が高いとの回答が53件であったが、一方で、効果がない可能性もあるとの回答が45件であった。医療や国に対する要望としては、費用軽減26件、早期実現件19件が目立った。

D．考察

現時点での遺伝子治療への希望は多いが、患者及びその家族間に、知識の偏りが大きく、十分理解した上での希望というよりも、期待が大きいということの現れであると考えられた。効果に期待していながらも、効果が得られない場合もあると認識しており、冷静に情報を受け止める態度があることも窺えた。情報源としてはインターネットを利用しているものは多くなかった。ネットでの情報へのアクセスの困難さと、収集したとしても理解するのが困難であるためと考えられた。

E．結論

遺伝子治療の実施にあたり、十分な情報提供を

行う必要がある。また、それ以前に、各患者に
平等な事前情報を与える必要がある。既存の情
報媒体を強化しつつ、インターネットでアクセ
スしやすくかつ理解しやすい情報提供を行うこ
とが効率的であると考えられた。

F．健康危険情報

G．研究発表

1. 論文発表
論文投稿準備中。

2. 学会発表
なし

H．知的財産権の出願・登録状況
なし

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准教授）

研究要旨

昨年度作成したファブリー病の診療ガイドライン草案（ファブリー病診療ガイドライン 2019）を日本先天代謝異常学会へ提出し、査読をうけた上で、修正・改訂を行った。現在、日本先天代謝異常学会の承認を得るために、パブリックコメントの募集、関係する他学会からの評価の手続きを進めている状態である。

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ことが本研究の目的である。

B．研究方法

本年度は、昨年度に作成したファブリー病診療ガイドライン草案（ファブリー病診療ガイドライン 2019）を日本先天代謝異常学会へ提出し査読を受け、指摘事項に対する修正、および一部改訂を行った。

C．研究結果

ファブリー病診療ガイドライン草案に対する査読での内容修正について大きな指摘事項は、

酵素補充療法製剤に新たにアガルシダーゼベータ BS が追加となったこと

ファブリー病診断フローチャートに、ファブリー病女性ヘテロ症例で病原性遺伝子変異が同定できなかった場合の対応について追記するべきとの指摘

各クリニカルクエスション（CQ）の解説文において、推奨文に対して肯定的なエビデンスと否定的なエビデンスが混在しており、内容を整理すべきであるとの指摘（CQ1、CQ2、CQ7-1）

ファブリー病の腎障害に対する腎移植は腎機能を改善できるが、腎移植後、酵素補充療法を併用することによって腎機能障害の進行を抑制できるのか、それとも酵素補充療法の併用なくとも腎機能障害の進行を抑制できるのかを明記するべきとの指摘の 4 つであった。その 4 点については、

アガルシダーゼベータ BS（バイオシミラー製剤）を追記した。

女性ヘテロ症例で病原性遺伝子変異を同定できなかった場合の診断については、家族歴、血中グロボトリアオシルスフィンゴシン（lyso-Gb3）の高値、病理検体でのグロボトリアオシルセラミド（Gb3）の蓄積等の所見を参考に総合的に診断する必要があることを診断フローチャートに追記した。

CQ1、CQ2、CQ7-1 の解説文について、推奨文に対して否定的なエビデンスの研究対象がバイアス多く信頼性が乏しいことを追記した。

ファブリー病に腎障害に対する腎移植の効果についてのエビデンスとなった報告では、対象症例の多くは補充療法開発前の症例であり、酵素補充療法実施の有無に関わらず腎移植が効果的であることを明記した。

以上の通り修正した。また、妊娠中のファブリー病女性ヘテロ患者に対する酵素補充療法の継続は重要な問題であり、その安全性について追記改訂した。

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。

今後、さらに質の高い診療ガイドラインとするために、定期的（3 - 5 年毎）改訂を行っていくことが必要である。

E . 結論

ファブリー病診療ガイドラインの草案(ファブリー病診療ガイドライン 2019)について、日本先天代謝異常学会の査読を受け、修正および一部改訂を行った。

現在、日本先天代謝異常学会の承認をえた診療ガイドライン(ファブリー病診療ガイドライン 2020)の公表へ向け、パブリックコメントの募集、関係する他学会からの評価の手続きを進めている状態である。2020年内に日本先天代謝異常学会公認のファブリー病診療ガイドラインを公表・出版する予定である。

F . 健康危険情報

G . 研究発表

1. 論文発表

1) 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

2) 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 -galactosidase A gene mutations: abnormal mRNA splicing and large deletions. J Inherit Metab Dis Rep. 2016; 30: 53-72

3) **Kobayashi M**, Ohashi T, Kaneshiro E, Higuchi T, Ida H. Mutation spectrum of -galactosidase A gene in Japanese patients with Fabry disease. J Hum Genet. 2019; 64: 695-699

4) Hongo K, Ito K, Date T, Anan I, Inoue Y, Morimoto S, Ogawa K, Kawai M, Kobayashi H, **Kobayashi M**, Ida H, Ohashi T, Taniguchi I, Yoshimura M, Eto Y. The beneficial effects of long-term enzyme replacement

therapy on cardiac involvement in Japanese Fabry patients. Mol Genet Metab. 2018; 142: 143-151

5) Nojiri A, Anan I, Morimoto S, Kawai M, Sakuma T, Kobayashi M, Kobayashi H, Ida H, Ohashi T, Eto Y, Shibata T, Yoshimura M, Hongo K. Clinical findings of gadolinium-enhanced cardiac magnetic resonance in Fabry patients. J Cardiol. 2020; 75: 27-33

2. 学会発表

1) 小林正久. ファブリー病診療ガイドラインの概要. 第61回日本先天代謝異常学会. 2019.10.24-26, 秋田キャッスルホテル

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 ライソゾーム病ガイドライン作成では、「科学的な根拠に基づき、系統的な手法により推奨度を提供する」MINDSの手法に則り、ライソゾーム病診療ガイドラインの作成を分担した。ガイドライン統括委員会として、本年度は、ムコ多糖症1型（MPSI）、MPSIV、ニーマンピックC病診療ガイドライン策定の統括を行った。ライソゾーム病のトランジション問題に関する研究では、移行期医療について、ライソゾーム病を知的発達症や重度の身体障害の有無により大別して検討された。本邦では、トランジション病棟や移行期医療支援センターの開設が進んでいるが、知的発達症や重度の身体障害を有するライソゾーム病患者のトランジションは、複雑な過程をとることが想定されるため、ライソゾーム病の移行スケジュールの推奨、移行支援ツールの開発や移行支援チームの編成が必要である。

A．研究目的

1.ライソゾーム病ガイドライン作成

ライソゾーム病の診療に携わる医師、患者、患者家族を対象に、我が国のライソゾーム病の特徴や、医療環境の特徴を踏まえた診療のガイドラインを提供することを目的とした。「科学的な根拠に基づき、系統的な手法により推奨度を提供する」MINDSの手法に則りガイドラインを作成する。

2.ライソゾーム病のトランジション問題に関する研究

ライソゾーム病の病態と診療提供体制の現状をふまえ、トランジション問題を明確化すること、トランジションプログラムやトランジションに必要なツールを提供し、個々の症例に適したトランジションを実現することを目的とした。

B．研究方法

1.ライソゾーム病ガイドライン作成

本年度は、ムコ多糖症1型（MPSI）、ムコ多糖症1V型（MPSIV）、ニーマンピックC病の診療ガイドラインをMindsの手法に則り作成した。ガイドライン作成の各プロセスは、スコープの作成、クリニカルクエスチョン（CQ）の設定、推奨作成、草案作成などであり、作成委員が実行した。システムティックレビュー（SR）はSR委員が実行し、統括委員が全体の統括を行った。

2.ライソゾーム病のトランジション問題に関する研究

1）ライソゾーム病のトランジションの課題、現状の把握を行った。
2）知的発達症や重度の身体障害があるライソゾーム病患者の移行期医療の拡充のための留意点の検討を行った。

（倫理面への配慮）

個人情報扱わないため、倫理面の配慮を必要としない。

C．研究結果

1.ライソゾーム病ガイドライン作成

統括委員会で、Mindsのガイドライン作成手順に沿い、作成委員、SR委員の分担を明記したロードマップを作成した。

詳細は、各ガイドライン策定委員長の研究報告を参照されたいが、本年度に新たにガイドライン策定課題となったMPSIVとニーマンピック型では、合議の結果、スコープ、CQとバックグラウンドクエスチョン（BQ）が設定された。酵素補充療法、基質合成抑制療法、骨髄移植などの治療に加え、支持療法へのクエスチョンの採択について、検討が重ねられた。

SRは定性的および定量的SRが実施されている。もれなく研究を参照し、偏りなく採択し、定性的SRではエビデンス総体を評価すること、定量的SRにおいて

もメタアナリシスの前に、バイアスの評価など定性的な評価が行われている。

Mindsによる推奨文は、望ましくない効果と望ましい効果のバランスや、エビデンスの不確かさやばらつきを考慮し作成することが原則であり、策定作業が継続されている。

昨年度から継続したMPSIガイドラインが上記の過程を経て完成した。

診療ガイドライン作成には、多大な時間を消費する様々なプロセスが存在する。本年度は、文献検索を含め、研究分担者やSR委員の役割について、工夫がなされた。最終的には、先天代謝異常学会のガイドライン委員会に提出し、学会の査読を経て、市販品を完成させ、MINDSへの掲載をめざしている。

2. ライソゾーム病のトランジション問題に関する研究

1) トランジションの課題と現状

課題として、ライソゾーム病を専門とする成人診療科医師の不足、多くのライソゾーム病は進行性であり、病状が不安定な患者や緩和的治療を実施中の患者における医療提供者の変更が困難な可能性、身体障害や知的障害を伴う症例が少なくないため、患者自身による医療的行動が困難である、多臓器が罹患し、症状は多彩なため、多くの診療科へのトランジションが必要となることなどがあげられる。

酵素補充療法を継続するGaucher病3型の成人例をGaucher病3型の典型例とすると、典型例では、経過とともに、寝たきり全介助、知的退行、経口摂取困難(経管栄養)、断続性のミオクローヌス、てんかん発作を認めることが想定される。てんかん発作の群発や誤嚥性肺炎による入院、時に、ICU管理なども必要とされる。

Gaucher病3型の典型例で、小児科診療を継続する場合、酵素補充療法、てんかん、ミオクローヌスなどの神経症状に対する治療、非侵襲的在宅呼吸管理を含む全身状態の管理を小児科で継続され、声帯の機能検査、経管栄養、腎結石の管理、リハビリなどは、それぞれ、耳鼻科、外科、泌尿器科、リハビリ科に受診、家庭では、訪問看護を利用する状態となる。

上記想定例のように、～のライソゾーム病のトランジションの課題を有する症例が少なくないと考えられる。

内科系成人科へのトランジションを行う場合には、想定される内科系診療科が複数あるため、それぞれの診療内容の分担についてコーディネーターを含むチームにより決定することが必要となる。

2) 知的発達症や重度の身体障害があるライソゾーム病患者の移行期医療の拡充のための留意点の検討

一般に、小児期に発症し、成人期にも引き続き医療が必要な症例に対し、13～14歳頃から移行期医療支援の取り組みを開始し、18歳～20歳くらいまでには移行を完了することを目指す(National Institute for Health and Care Excellence, Transition from children's to adults' services for young people using health or social care services, NICE guideline (NG43) (February 2016))とされる。

患者自身が自分の疾病について理解し、説明をするなど、自立した医療行動をする必要があることを理解することから移行支援の取り組みが始まる。

しかしながら、知的発達症や重度身体障害があるライソゾーム病患者では、患者自身が自立した医療行動をすることは困難で、保護者の介入が大きい。そのような症例では、個々の症例の状態によるが、成人期にも、成人科と小児科の両方の医師が診療を行うことのメリットが高い可能性が高い。ライソゾーム病の診療の経験を積み、病態に関して知識を有する医師に受診する機会を確保するとともに、患者の全体像を把握する役割を担う医師の存在が必要である。

一方、完全に成人科へ移行する場合には、時間をかけて、患者、家族、関係する医療者などの相互の理解を得ることが必要となる。複雑な病態を鑑み、より早期からの計画、トランジション準備状況評価表を利用した計画と実施、詳細な医療パスポート(病歴)の作成を行う必要がある。また、トランジションには、小児科医、成人科医師、理学療法士、看護師、医療ソーシャルワーカーなどとチームを編成して取り組む必要がある。緊急時の入院に対する医療提供の計画も大切であり、ソーシャルワーカーなど福祉に携わるスタッフとも情報を共有する必要がある。

D. 考察

1. ライソゾーム病のガイドライン作成

本年度は、MPSI, MPSIV, ニーマンピックC病診療ガイドライン策定の統括を行った。昨年度からの継続課題である、MPSIのガイドラインが完成、その他のガイドラインは策定を継続している。対象疾患は希少疾患であるため、診療の重要課題に対するrandomized control studyは限られているが、診療経験の多寡によらず臨床において活用性の高い診療ガイドラインの策定を目指した。今後臨床の場での活用状況と、診療行動への影響を調査していく必要がある。エビデンスレベルの低いCQは、翻ってFuture Research Questionとなりうるため、それらの解明は今後の課題である。

2. ライソゾーム病のトランジション問題に関する研究

知的発達症や重度の身体障害があるライソゾーム病患者の移行期医療については、代謝病態に対する治療、てんかん、呼吸障害、骨症状、上気道や耳などの症状、腎障害など、多彩な症状に対して治療を実施する必要がある。トランジションを機に、より多くの診療科が患者の治療にあたる可能性があるため、時間をかけて、チームを編成して取り組む必要がある。

緊
急時の入院に対する医療提供の計画も大切であり、ソーシャルワーカーなど福祉に携わるスタッフとも情報を共有する必要がある。

E. 結論

Mindsの手法に則ったライソゾーム病のガイドラインを作成している。Mindsへの掲載を目指し、より広く活用されるガイドラインを目指す。今後、ガイドラインを使用したことによる診療行動の変化についても調査をしていく必要がある。

ライソゾーム病のトランジションは、ライソゾーム病を専門とする医師と成人の各診療科とで医療を提供する方法と成人科のみで医療を提供する方法が考えられる。早期から移行期支援に取り組む必要があり、トランジションには、小児科医、

成人科医師、理学療法士、看護師、医療ソーシャルワーカーなどとチームを編成して取り組む必要がある

F. 研究発表

1. 論文発表

1. 平野 恵子, 遠藤 彰, 白井 眞美, 福田 冬季子, 松林 朋子 酵素補充療法中に腸間膜リンパ節の石灰化と難聴を呈した1型Gaucher病、日本小児科学会雑誌 123, 1673-1680, 2019.

2. 福田 冬季子 特集 小児の負荷試験 2019 筋型糖原病鑑別のための負荷試験 小児内科 51, 506-508, 2019

3. 福田 冬季子 脂肪酸代謝異常症 治療可能な神経疾患診断治療の手引き 遺伝性白質疾患・知的障害をきたす疾患の診断・治療・研究システム構築班 編集 診断と治療社 2020. 38-41

4. 福田 冬季子 アミノ酸代謝異常症 治療可能な神経疾患診断治療の手引き 遺伝性白質疾患・知的障害をきたす疾患の診断・治療・研究システム構築班 編集 診断と治療社 2020. 46-50

5. 福田 冬季子 神経筋疾患新たな治療の時代へ 各疾患の治療の現代 筋型糖原病 小児科診療 83, 87-92, 2020.01

6. Ago Y, Sugie H, Fukuda T, Otsuka H, Sasai H, Nakama M, Abdelkree m E, Fukao T. A rare PHKA2 variant (p.G991A) identified in a patient with ketotic hypoglycemia. JIMD Rep. 2019 28;48:15-18.

2. 学会発表

1. 林 泰壽, 漆畑 伶, 石垣 英俊, 平出 拓也, 松林 朋子, 福田 冬季子 難治性下痢・血便を認めたMenkes病の1例 第61回日本小児神経学会 脳と発達51巻Suppl. Page S399, 2019.

2. 福田 冬季子, 漆畑 伶, 林 泰壽, 石垣 英俊, 平出 拓也, 高橋 正紀, 鈴木 ゆめ, 石毛 美夏, 杉江 秀夫 進行性筋力低下を示す糖原病3型の予後についての調査研究 成人症例の解析 第61回日本小児神経学会脳と発達 51巻Suppl. S300, 2019. .

G. 知的所有権の取得状況

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講座 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。女性では遺伝子解析が診断に必要であるが、その適応を決めることは難しい。特徴的な症状から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 熊本大学大学院生命科学研究部小児科学講座 准教授
城戸 淳 熊本大学大学院生命科学研究部小児科学講座 助教
澤田貴彰 熊本大学大学院生命科学研究部小児科学講座 大学院生

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。九州地区において新生児スクリーニングを実施し、遺伝カウンセリングについても検討した。

（倫理面への配慮）診断基準作成につき倫理的問題はないと考える。

C．研究結果

ファブリー病（Fabry Disease）の診断指針の診断指針

．疾患概要

ファブリー病はライソゾーム内の加水分解酵素であるガラクトシダーゼ（ 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599,711人の新生児検体を検査し、8名の古典型、31名の遅発型の男児を発見し、古典型の中の3名は治療が開始されている。ファブリー病の疾患頻度は、男児6,200人に1人と考えられる。古典型と遅発型の頻度は、ほぼ1:4であった。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。

・ 遺伝カウンセリングに関する検討

具体的なファブリー病の遺伝カウンセリングの要点は以下となる。

遺伝形式について

ファブリー病はX連鎖遺伝形式であり、男性患者の母親および娘は原則女性ヘテロ患者となり、息子はファブリー病を発症しない。女性ヘテロ患者の息子は50%の確率で男性患者、娘も50%の確率で女性ヘテロ患者となる。

家族歴のないde novo症例が存在するため、男性患者の母親が女性ヘテロ患者でない場合がある。

男性患者の診断について

男性患者は、白血球等のGLA活性、およびGLA遺伝子解析によって診断される。

男性患者の場合、白血球等のGLA活性の低下によりファブリー病と診断できるが、機能的多型の鑑別のためにGLA遺伝子解析を行うことが推奨される。

女性ヘテロ患者の診断について

女性ヘテロ患者は、同じGLA遺伝子変異を持つ男性患者に比して症状は軽く、発症および進行は遅いが、ほとんどの例が加齢とともに心肥大等のファブリー病に特異的な症状を発症する。そのため、女性ヘテロ患者を臨床症状から診断することは難しく、家族歴から疑われることが多い。

女性ヘテロ患者は、GLA遺伝子解析で病原性変異を同定することで診断される。一般的な遺伝子解析法(エクソンおよびエクソン近傍のイントロン配列のシーケンシング)でGLA遺伝子変異が同定できない例が約5%存在する。GLA遺伝子変異が同定できない場合、女性ヘテロ患者の診断は、家族歴、臨床症状、血中Lyso-Gb3、尿中あるいは病理検体でのGb3の蓄積の証明などを合わせて総合的に診断する必要がある。

治療について

ファブリー病の治療法として、酵素補充療法、薬理的シャペロン療法がわが国では保険適用とされている。薬理的シャペロン療法を導入する際は

、GLA遺伝子解析を行い、有効性を評価する必要がある。

・ 新生児スクリーニングに関する検討

わが国をはじめ、台湾、米国などにおいてファブリー病の新生児スクリーニング研究が行われており、ファブリー病患者の頻度は1,250~4,600人に1人とされて、それまで考えられていた(40,000人に1人)より高い頻度であったと報告されている。米国のいくつかの州ではファブリー病に対する新生児スクリーニングが行われている。そこでこの課題として、1)スクリーニングされる対象に遅発例が含まれること、2)新生児期にはその後重篤な症状を発症するか不明であること、3)小児期に治療を開始し発症を予防できるというエビデンスがまだ十分でないこと、4)新生児期にファブリー病と診断し治療介入を行った際の利益を示した前向き研究がないことなどが上げられている。ファブリー病ではGLA酵素活性の測定が行われているように、生化学的手法によるスクリーニングであるため、女性ヘテロ患者をもれなく発見することはできない。また、ファブリー病ではGLA酵素活性の測定結果から臨床病型を予測できないことがあるので、古典型とともに成人発症の遅発型も発見されることに留意する必要がある。遺伝子変異により男性患者の臨床病型をある程度予測することはできるが、同一の遺伝子変異を持つ同一家系内でも臨床的重症度に差がある場合がある。また、報告のない新規遺伝子変異が同定された場合には、その変異の病原性を判断できないことがあり、他の遺伝子疾患と同様に遺伝子解析の課題となっている。

わが国では、ファブリー病の新生児スクリーニングはルーチンとして行われていないが、いくつかの地域で同意が得られた症例に対してファブリー病の新生児スクリーニングが増えつつあり、有効性についてのエビデンスを蓄積している段階である。

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

ファブリー病の拡大新生児スクリーニングが実施される地域が増えつつある。本診断基準を利用して、早

期診断を行なわれる環境が整うようにする必要がある。

F . 研究発表

1. 論文発表

1. Watanabe S, Kido J, Ogata M, Nakamura K, Mizukami T Hyperglycemic hyperosmolar state in an adolescent with type 1 diabetes mellitus. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep.* 2019; 2019: 18-0131. doi: 10.1530/EDM-18-0131

2. Momosaki K, Kido J, Yoshida S, Sugawara K, Miyamoto T, Inoue T, Okumiya T, Matsumoto S, Endo F, Hirose S, and Nakamura D Newborn screening for Pompe disease in Japan: report and literature review of mutations in the GAA gene in Japanese and Asian patients. *J Hum Genet.* 2019 Aug;64(8):741-755. doi: 10.1038/s10038-019-0603-7.

3. Matsumoto S, Kido J, Sawada T, Endo F, Nakamura K Rhabdomyolysis in organic acidemia patients manifesting with metabolic decompensation. *Hemodial Int.* 2019 Sep 2. doi: 10.1111/hdi.12778.

4. *Intern Med J.* 2019 May;49(5):578-591. doi: 10.1111/imj.14156. Presenting signs and patient co-variables in Gaucher disease: outcome of the Gaucher Earlier Diagnosis Consensus (GED-C) Delphi initiative. Mehta A1, Kuter DJ2, Salek SS3, Belmatoug N4, Bembi B5, Bright J6, Vom Dahl S7, Deodato F8, Di Rocco M9, Göker-Alpan O10, Hughes DA1, Lukina EA11, Machaczka M12,13, Mengel E14, Nagral A15,16, Nakamura K17, Narita A18, Oliveri B19, Pastores G20, Pérez-López J21, Ramaswami U1, Schwartz IV22, Szer J23, Weinreb NJ24, Zimran A25,26

5. Matsumoto S, Häberle J, Kido J, Mitsubuchi H,

Endo F, Nakamura K. Urea cycle disorders-update. *J Hum Genet.* 2019 Sep;64(9):833-847. doi: 10.1038/s10038-019-0614-4. Epub 2019 May 20.

6. Suzuki Y, Kido J, Matsumoto S, Shimizu K, Nakamura K Associations among amino acid, lipid, and glucose metabolic profiles in childhood obesity. *BMC Pediatr.* 2019 Aug 6;19(1):273. doi: 10.1186/s12887-019-1647-8.

7. Newborn screening for Fabry disease in the western region of Japan.

Sawada T, Kido J, Yoshida S, Sugawara K, Momosaki K, Inoue T, Tajima G, Sawada H, Matsumoto S, Endo F, Hirose S, Nakamura K.

Mol Genet Metab Rep. 2020 Jan 11;22:100562. doi: 10.1016/j.ymgmr. 2019.100562. eCollection 2020 Mar.

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
ムコ多糖症 A 型の診療ガイドラインの作成に関する研究
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 A 型は、N-アセチルガラクトサミン-6-スルファターゼの先天性欠損もしくは活性低下により、細胞内に未分解のケラタン硫酸が過剰に蓄積し、複数の臓器が障害される先天代謝異常症である。本邦では、疾患特異的な治療法として、酵素補充療法が 2015 年に承認され使用可能である。一方、骨病変の進行により整形外科的な介入が必要となる頻度が高い。気道合併症としてアデノイド腫大、扁桃腫大に対しては適切な耳鼻科的治療介入が求められる。科学的根拠に基づき、系統的な Minds の手法により作成された推奨をもとに患者と医療者を支援し、臨床現場における意思決定の判断材料の 1 つとして利用されることを目的とした診療ガイドラインの作成を行った。

A．研究目的

本邦においては、ムコ多糖症 IVA 型に対するシステマティックレビューに基づくガイドラインは存在していないため、本邦での診療体制を考慮した診療ガイドラインを作成する。

B．研究方法

『Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2017』に準じて作成を行った。エビデンスの収集・整理のために、介入を伴う治療に焦点を当てて、8 つのクリニカルクエスチョン（clinical question: CQ）に対してシステマティックレビュー（systematic review: SR）を行い、推奨文の作成を行う。CQ は、臨床現場でのニーズに対応する重要臨床課題（key clinical issue）をガイドライン作成委員会で検討し、それをもとに設定した。推奨文の作成にあたっては、CQ のアウトカム毎に SR を行い、その結果に基づいて作成する。最終的な推奨の強さに関しては、ガイドライン作成委員の議論により決定する。

（倫理面への配慮）

人を対象とする医学系研究に関する倫理指針を遵守した。

C．研究結果

重症臨床課題として、1) 酵素補充療法の有効性と安全性、長期予後、2) 整形外科手術介入、特に頸椎病変と X 脚への介入の有効性と安全性、長期予後、3) 耳鼻科的手術介入、特にアデノイド摘出術、扁桃摘出術の有効性と安全性、長

期予後についてとりあげることにした。これらの課題に対する CQ として、以下の 8 項目を設定した。

CQ1: 酵素補充療法は身体機能（心肺機能、関節可動域、視力、聴力、成長）を改善させるか？

CQ2: 酵素補充療法は生活の質・生命予後（痛み、就学などを含む）を改善させるか？

CQ3: 整形外科的治療（頸椎形成術）は身体機能を改善させるか？

CQ4: 整形外科的治療（頸椎形成術）は生活の質・生命予後を改善させるか？

CQ5: 整形外科的治療（X 脚矯正術）は身体機能を改善させるか？

CQ6: 整形外科的治療（X 脚矯正術）は生活の質・生命予後を改善させるか？

CQ7: 耳鼻科的手術（扁桃・アデノイド切除術）は身体機能を改善させるか？

CQ8: 耳鼻科的手術（扁桃・アデノイド切除術）は生活の質・生命予後を改善させるか？

これらの CQ に対して、SR を行い、2019 年 9 月までに PubMed、医学中央雑誌に報告された文献を収集し、ランダム化比較検討試験（randomized controlled trial: RCT）、20 例以上の症例を対象としたコホート研究をエビデンスの対象とした。結果、1985 件の文献から、最終的に 32 件の文献を抽出した。今後、SR 委員による SR レポートの作成、執筆担当による推奨文の作成とコンセンサスの形成、学会承認、パブリックコメントを経て、ガイドライ

ンの外部評価を受審する予定である。

D. 考察

海外では、2017年までに公表された文献に基づいてシステマティックレビューとエキスパートの合意に基づく診療ガイドラインが発表されている。今回、それ以降に報告された文献を含めたシステマティックレビューを行い、本邦での診療体制を考慮した診療ガイドラインの作成を試みた。これにより、患者と医療者を支援し、臨床現場における意思決定の判断材料の1つとして利用されるものと期待される。

E. 結論

MPSIVA型は希少であり、かつ、多職種が治療および患者ケアに関わるため、多様な医療課題を集学的に対処するためには、科学的エビデンスに基づく本診療ガイドラインの作成は重要であり、QOLの維持向上につながることを期待される。今後は、本ガイドライン作成後の普及と改訂に向けての評価が課題である。

F. 研究発表

1. 論文発表

- Narita I, Ohashi T, Sakai N, Hamazaki T, et.al. Efficacy and safety of migalastat in a Japanese population: a subgroup analysis of the ATTRACT study. CLINICAL AND EXPERIMENTAL NEPHROLOGY 24 巻 2 号 157-166 2020 年 2 月 (査読有り, 招待無し)
- Okuyama T, Seo Joo-Hyun, Kosuga M, Shintaku H, Hamazaki T. Successful prevention and stabilization of cognitive decline in Japanese patients with neuronopathic mucopolysaccharidosis type II treated by intracerebroventricular enzyme replacement therapy: Results of the Phase clinical trial for two years. MOLECULAR GENETICS AND METABOLISM 129 巻 2 号 S120 2020 年 2 月 (査読有り, 招待無し)
- Maeda M, Seto T, Kadono C, Morimoto H, Kida S, Suga M, Nakamura M, Kataoka Y, Hamazaki T, Shintaku H. Autophagy in the Central Nervous System and Effects of Chloroquine in Mucopolysaccharidosis Type II Mice. INTERNATIONAL JOURNAL OF MOLECULAR SCIENCES 20 巻 23 号 2019 年 12 月 (査読有り, 招待無し)

- 濱崎考史. ライソゾーム病-最新情報と将来展望-治療の最新情報 クリニカルクエスション(CQ)低分子治療薬 シャペロン治療の治療対象患者と有効性. 日本臨床 77 巻 8 号 1338-1343 2019 年 8 月

2. 学会発表

- 濱崎考史. 先天代謝異常症の診断と治療の展望 ～SGLT 2 阻害剤の開発の歴史から学ぶ～ 第 32 回 北野小児科学術講演会 (2019 年 11 月 16 日)(国内)(招待有り)
- 濱崎考史. 見逃してはならない 先天代謝異常症. 令和元年度 恒友会・澁児会ジョイントミーティング (2019 年 11 月 8 日)(国内)
- 富田和慶, 岡本駿吾, 濱崎考史. 当院におけるムコ多糖症 型治療薬「Idursulfase」国内販売開始 12 年の予後. 第 61 回日本先天代謝異常学会総会 (2019 年 10 月 25 日)(国内)
- 岡本駿吾, 富田和慶, 河内要, 瀬戸俊之, 濱崎考史. Early diagnosis of mucopolysaccharidosis type in siblings with heart murmur 第 61 回日本先天代謝異常学会総会 (2019 年 10 月 25 日)(国内)
- 濱崎考史. ムコ多糖症の現状と今後の展望岡山ライソゾーム病セミナー (2019 年 10 月 11 日)(国内)
- 濱崎考史. 見逃してはならない 先天代謝異常症. 第 37 回 埼玉西北部小児科研究会学術講演会 (2019 年 7 月 10 日)(国内)
- 岡本駿吾, 富田和慶, 河内要, 瀬戸俊之, 濱崎考史. 心雑音を契機にみつかったムコ多糖症 I 型の姉弟例. 第 15 回 近畿先天代謝異常症研究会 (2019 年 6 月 29 日)(国内)
- 濱崎考史. 中枢神経障害に対する新しい治療法の試み. 第 222 回 大阪小児科学会 教育講演 (2019 年 6 月 15 日)
- 濱崎考史. わかりやすい、ライソゾーム病の診断と治療の現状. 関西医科大学大学院特別講義 (2019 年 6 月 12 日)(招待有り)
- Takashi Hamazaki. Experience of enzyme replacement therapy for Mucopolysaccharidosis type VII. 第 5 回国際ライソゾーム病フォーラム 東京 (2019 年 7 月 12 日)
- Oakamoto S, Kazuyoshi Tomita K, Nishiu M, Minami C, Tateishi C, Kusakabe T, Hamazaki T. Experience of enzyme replacement therapy for Mucopolysaccharidosis type VII. 16th Annual WORLDSymposium Orlando FL USA (2020 年 2 月 12 日)

G . 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。)

1. 特許取得
該当なし。

2. 実用新案登録
該当なし。

3. その他
該当なし。

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
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：秋山けい子

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

ニーマン・ピック病C型(NPC)は、小脳プルキンエ細胞をはじめとする種々の神経細胞の進行性脱落や反応性グリオシスを臨床像として示すことが報告されている。また、NPC患者由来線維芽細胞を用いた解析では、NPC患者におけるオートファジー不全を示唆した。本研究ではNPC患者に由来するiPS細胞株を用いて、ヒトiPS細胞由来神経幹細胞におけるオートファジー動態を検証した。

A．研究目的

ニーマン・ピック病C型(NPC)患者に由来するiPS細胞株を用いて、神経病理モデルを確立後、中枢神経系細胞におけるオートファジー不全を検証する。

ー不全が生じていない可能性が示唆された。今後、同細胞を神経細胞へと分化/成熟させることで、成熟神経細胞におけるオートファジー動態を解析する。

B．研究方法

NPC患者由来iPS細胞を神経幹細胞へと分化させた後、同細胞の生化学的特性を免疫細胞染色法によって評価した。また、オートファジー動態に関わる因子の発現量をWestern blot法によって解析した。

D．考察

疾患特異的iPS細胞を用いた実験により、NPC患者由来iPS細胞も健康人由来iPS細胞と同等の神経分化能を有することが明らかになった。また、これらの神経幹細胞は、コレステロールや脂肪滴の蓄積などの疾患特異的な表現型を示すことも確認された。しかしながら、NPC患者由来線維芽細胞で認められたオートファジー動態の異常は認められず、病態評価に対する神経細胞への分化/成熟の必要性が示唆された。一方、オートファジーは細胞の生存/増殖とも密接に関係していることから、これらを指標にオートファジー阻害物質に対する感受性の違いを検証することも必要であろう。疾患特異的iPS細胞を用いた病態モデリングを進め、新規治療ターゲットを発見することを今後の課題とする。

C．研究結果

iPS細胞はPSC Neural Induction Mediumを用いて神経幹細胞へと分化させた。その後AlbuMAX I, Lipid-Rich BSAを含むNeural Expansion Medium中で維持を行なった。同細胞に対するFilipin染色を実施した結果、NPC患者由来細胞におけるコレステロールの蓄積が認められた。また、Lipi-Dye試薬を用いた脂肪滴染色では、NPC患者由来細胞における脂肪滴の蓄積も認められた。これらのコレステロールや脂肪滴は後期エンドソーム/ライソゾーム区画に蓄積するため、抗LAMP1抗体によるライソゾームの増加を検証した結果、NPC患者由来細胞におけるLAMP1陽性ライソゾームの増加が認められた。

同培養条件下におけるオートファジー動態を評価した結果、オートファジー基質であるp62の蓄積や、LC3の活性化(LC3-IIの増加)は、健康人-NPC患者間で有意な差は認めなかった。よって、神経幹細胞ではオートファジ

E．結論

疾患特異的iPS細胞に由来する疾患モデル神経幹細胞の作成は、NPCに特異的な表現型を示すことが明らかになった。よって、同モデルから神経系細胞を作成することで、生検(バイオプシー)が困難な中枢神経細胞に対する病理解析への進展が期待される。また、オートファジー不全という観点から同疾患に対する解析アプローチを継続することで、ライソゾーム病における神経脱落機構の解明に貢献していき

い。

F . 健康危険情報

特になし

G . 研究発表

1. 論文発表

- 1) Hossain MA, Wu C, Yanagisawa H, Miyajima T, Akiyama K, Eto Y. Future clinical and biochemical predictions of Fabry disease in females by methylation studies of the *GLA* gene. *Mol Genet Metab Rep*. 2019 Jul;20:100497.

2. 学会発表

- 1) Development of neuropathological model using Niemann-Pick type C patient-derived iPSCs.; Saito R., Miyajima T., Wu Chen, M. Arif Hossain, Itagaki R., Akiyama K., Iwamoto T., Eto Y., The 140th Annual Meeting of the Pharmaceutical Society of Japan., Kyoto, Mar. 25–28, 2020.
- 2) Development of neuropathological model using Niemann-Pick type C patients derived iPSCs.; Saito R., Miyajima T., Wu Chen, M. Arif Hossain, Itagaki R., Akiyama K., Iwamoto T., Eto Y., *WORLDSymposium 16th Annual Research Meeting.*, Orlando, Feb. 10–13, 2020.
- 3) An update on biomarkers of 7-ketocholesterol, lyso-sphingomyelin, bile acid-408 and glucosyl-sphingosine for Niemann-Pick disease type C.; Wu Chen, Iwamoto T. M. Arif Hossain, Akiyama K. Igarashi J., Miyajima T., Saito R., Eto Y., *WORLDSymposium 16th Annual Research Meeting.*, Orlando, Feb. 10–13, 2020.
- 4) DNA methylation study of *GLA* gene and its association with autophagy and clinical severity of heterozygous Fabry disease females.; M. Arif Hossain, Wu Chen, Yanagisawa H., Miyajima T., Saito R., Akiyama K., Eto Y., *WORLDSymposium 16th Annual Research Meeting.*, Orlando, Feb. 10–13, 2020.
- 5) DNA methylation study of *GLA* gene and its association with autophagy and clinical severity of heterozygous Fabry females.; M. Arif Hossain, Wu Chen, Yanagisawa H., Miyajima T.,

Saito R., Akiyama K., Eto Y., The 64st Annual Meeting of the Japan Society of Human Genetics., Nagasaki, Nov. 6–9, 2019.

- 6) Development of neuropathological analysis model using iPSC-derived neural cells from Niemann-Pick type C patients.; Saito R., Miyajima T., Wu Chen, M. Arif Hossain, Itagaki R., Akiyama K., Iwamoto T., Eto Y., The 61st Annual Meeting of the Japanese Society for Inherited Metabolic Diseases., Akita, Oct. 24–26, 2019.
- 7) Combination of lysosphingomyelin, 7-ketocholesterol and bile acid W-408 for diagnosis of Niemann Pick disease type C by MS/MS.; Wu Chen, Iwamoto T. Akiyama K. Miyajima T., Igarashi J., M. Arif Hossain, Saito R., Eto Y., The 61st Annual Meeting of the Japanese Society for Inherited Metabolic Diseases., Akita, Oct. 24–26, 2019.
- 8) Future clinical and biochemical predictions of Fabry disease in females by methylation studies of the *GLA* gene.; M. Arif Hossain, Wu Chen, Yanagisawa H., Miyajima T., Akiyama K., Saito R., Eto Y., The 61st Annual Meeting of the Japanese Society for Inherited Metabolic Diseases., Akita, Oct. 24–26, 2019.
- 9) 神経セロイドリポフスチン症 1・2 型; PPT1 および TPP1 の酵素特性と金属イオンによって及ぼされる影響の検討; Itagaki R., Endo M., M. Arif Hossain, Akiyama K., Miyajima T., Wu Chen, Iwamoto T., Saito R., Igarashi J., Eto Y., The 61st Annual Meeting of the Japanese Society for Inherited Metabolic Diseases., Akita, Oct. 24–26, 2019.

H . 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

特になし

2. 実用新案登録

特になし

3. その他

特になし

研究要旨：同種造血幹細胞移植（HSCT）は一部のムコ多糖症に対して有効であるものの、拒絶、GVHD、感染症など重篤な合併症が発症しうることが知られている。しかしながら、新規薬剤による移植前処置の開発や免疫抑制療法の進歩、感染症予防あるいは治療の進歩など、HSCTを取り巻く医療環境は大きく変化している。今回、ガイドライン治療が可能となった2007年以降に移植された、36例の先天代謝異常に対する41回のHSCTを解析したところ、移植後生存率は血縁あるいは非血縁骨髄移植では95%、非血縁臍帯血移植では100%であり、HSCTの安全性が証明された。

A．研究目的

ムコ多糖症Ⅰ型およびⅡ型に対する治療として、同種造血幹細胞移植（HSCT）が知られており、酵素補充療法と異なり中枢神経系や骨格への臨床的な有効性が明らかになってきた。しかし、先天代謝異常に対するHSCTでは拒絶・生着不全の頻度が高く、その他急性あるいは慢性GVHD、ウイルス感染症など致命的になりうる合併症が知られている。近年、欧米では先天代謝異常に対する移植ガイドラインが提唱され、ガイドラインに準じた移植成績の向上が報告されている。本研究では、わが国でも2007年以降に可能となった世界標準の移植前処置を用いたHSCTの安全性を検証する。

B．研究方法

東海大学医学部付属病院において2007年以降にHSCTを施行した先天代謝異常の36例（41回）を対象とした。年齢の中央値は5歳（0.8～21歳）、診断はALDが15例、MPS-I/IIが18例、Krabbe病、I-cell病、MLDが各1例であった。HLA一致同胞骨髄移植（BMT）が7回、同末梢血幹細胞移植が1回、非血縁BMTが18回、非血縁臍帯血移植（CBT）が15回であった。前処置はMPSではBu/シクロフォスファミド、ALDでは放射線胸腹部照射（TAI）/フルダラピン（Flu）/メルファラン（Mel）を中心にBMTではATGを加え、CBTではMPSに対してもTAI/Flu/Melを用いた。

（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、移植および成果の公表についての説明、同意は文書をもって保護者より得た。

C．研究結果

CBTの1例が生着不全、UBMT、UCBTの1例ずつが一旦生着後にHPSで晩期生着不全となり、UBMTの1例が生着後に抗HLA抗体で晩期拒絶された。UCBTの1例は生着後に重症の免疫性血球減少症のために再移植した。死亡は5例で、BMTではI-cell病の1例が晩期拒絶後原病の進行で死亡し、ALDの1例が退院・帰郷後の呼吸障害で近医へ入院後呼吸不全で死亡、CBTでは移植前にエラブレースでショックの既往のあったMPS-IIの1例が退院・帰郷後に突然死し、MPS-IIの兄弟例が退院・帰郷後に同一施設でいずれもEBV-LPDで死亡した。自施設フォロー例での死亡はI-cell病の1例のみで、全生存率は自施設例に限るとBMT95%、CBT100%であったが、他施設フォロー例を合わせるとBMT91%、CBT74%に低下した。

D．考察

わが国では2006年に静注用ブスルファン（Bu）、2008年にサイモグロブリン（ATG）が承認され、ようやく世界標準の移植前処置が可能となった。また、東海大学医学部付属病院においては、時期を同じくして移植後の重症ウイルス感染症で問題となるサイトメガロウイルス（CMV）EBウイルス（EBV）、ヒトヘルペスウイルス6型（HHV-6）のモニタリングとしてリアルタイムPCRを導入し、生着を定量的に評価できるshort-tandem repeat（STR）法などの技術を導入した。これらの導入により、移植後に混合キメラを呈する例においては免疫抑制剤の調

整やドナーリンパ球輸注 (DLI) などによる介入で生着率を向上させ、重症ウイルス感染による死亡をゼロにすることができた。残念ながら遠方からの移植例が地元の病院でのフォローアップ中に死亡する例が存在したが、今後はより密接な医療連携を図ることで改善できるものと考えられる。

E . 結論

先天代謝異常に対するHSCTは、ガイドラインに沿った移植前処置の導入や、合併症のモニタリング、様々な支持療法の導入によって、安全性は飛躍的に向上した。

F . 健康危険情報

特になし。

G . 研究発表

1. 論文発表

1. Yabe H, Tabuchi K, Uchida N, Takahashi S, Onishi Y, Aotsuka N, Sugio Y, Ikegame K, Ichinohe T, Takanashi M, Kato K, Atsuta Y, Kanda Y. Could the minimum number of hematopoietic stem cells to obtain engraftment exist in unrelated, single cord blood transplantation? *Br J Haematol*. 2020 Feb 28. doi: 10.1111/bjh.16465. [Epub ahead of print] No abstract available. PMID: 32108331
2. Yamazaki N, Kosuga M, Kida K, Takei G, Fukuhara Y, Matsumoto H, Senda M, Honda A, Ishiguro A, Koike T, Yabe H, Okuyama T. Early enzyme replacement therapy enables a successful hematopoietic stem cell transplantation in mucopolysaccharidosis type IH: Divergent clinical outcomes in two Japanese siblings. *Brain and development* 2019 (in press)
3. Donovan FX, Solanki A, Mori M, Chavan N, George M, Kumar C S, Okuno Y, Muramastu H, Yoshida K, Shimamoto A, Takaori-Kondo A, Yabe H, Ogawa S, Kojima S, Yabe M, Ramanagoudr-Bhojappa R, Smogorzewska A, Mohan S, Rajendran A, Auerbach AD, Takata M, Chandrasekharappa SC, Vundinti BR. A founder variant in the South Asian population leads to a high prevalence of FANCL Fanconi anemia cases in India. *Hum Mutat*. 2019 Sep 12. doi: 10.1002/humu.23914. [Epub ahead of print]
4. Hyakuna N, Hashii Y, Ishida H, Umeda K, Takahashi Y, Nagasawa M, Yabe H, Nakazawa Y, Koh K, Goto H, Fujisaki H, Matsumoto K, Kakuda H, Yano M, Tawa A, Tomizawa D, Taga T, Adachi S, Kato K. Retrospective analysis of children with high-risk acute myeloid leukemia who underwent allogeneic hematopoietic stem cell transplantation following complete remission with initial induction chemotherapy in the AML-05 clinical trial. *Pediatr Blood Cancer*. 2019 Oct;66(10):e27875. doi: 10.1002/xbc.27875. Epub 2019 Jul 16.
5. Iguchi A, Cho Y, Yabe H, Kato S, Kato K, Hara J, Koh K, Takita J, Ishihara T, Inoue M, Imai K, Nakayama H, Hashii Y, Morimoto A, Atsuta Y, Morio T; Hereditary disorder Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. Long-term outcome and chimerism in patients with Wiskott-Aldrich syndrome treated by hematopoietic cell transplantation: a retrospective nationwide survey. *Int J Hematol*. 2019 Jun 11. doi: 10.1007/s12185-019-02686-y. [Epub ahead of print] PMID: 31187438
6. Matsuda M, Ono R, Iyoda T, Endo T, Iwasaki M, Tomizawa-Murasawa M, Saito Y, Kaneko A, Shimizu K, Yamada D, Ogonuki N, Watanabe T, Nakayama M, Koseki Y,

- Kezuka-Shiotani F, Hasegawa T, Yabe H, Kato S, Ogura A, Shultz LD, Ohara O, Taniguchi M, Koseki H, Fujii SI, Ishikawa F. Human NK cell development in hIL-7 and hIL-15 knockin NOD/SCID/IL2rgKO mice. *Life Sci Alliance*. 2019 Apr 1;2(2). pii: e201800195. doi: 10.26508/lsa.201800195. Print 2019 Apr. PMID: 30936185
7. Mori M, Hira A, Yoshida K, Muramatsu H, Okuno Y, Shiraishi Y, Anmae M, Yasuda J, Tadaka S, Kinoshita K, Osumi T, Noguchi Y, Adachi S, Kobayashi R, Kawabata H, Imai K, Morio T, Tamura K, Takaori-Kondo A, Yamamoto M, Miyano S, Kojima S, Ito E, Ogawa S, Matsuo K, Yabe H, Yabe M, Takata M. Pathogenic mutations identified by a multimodality approach in 117 Japanese Fanconi anemia patients. *Haematologica*. 2019; 104(10): 1962-1973.
8. Taylor M, Khan S, Stapleton M, Wang J, Chen J, Wynn R, Yabe H, Chinen Y, Boelens JJ, Mason RW, Kubaski F, Horovitz DDG, Barth AL, Serafini M, Bernardo ME, Kobayashi H, Orii KE, Suzuki Y, Orii T, Tomatsu S. Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Mucopolysaccharidoses: Past, Present, and Future. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2019 Feb 14. pii: S1083-8791(19)30137-5. doi: 10.1016/j.bbmt.2019.02.012. [Epub ahead of print] Review.
9. Ono R, Watanabe T, Kawakami E, Iwasaki M, Tomizawa-Murasawa M, Matsuda M, Najima Y, Takagi S, Fujiki S, Sato R, Mochizuki Y, Yoshida H, Sato K, Yabe H, Kato S, Saito Y, Taniguchi S, Shultz LD, Ohara O, Amagai M, Koseki H, Ishikawa F. Co-activation of macrophages and T cells contribute to chronic GVHD in human IL-6 transgenic humanised mouse model. *EBioMedicine*. 2019 Mar;41:584-596. doi: 10.1016/j.ebiom.2019.02.001. Epub 2019 Feb 13.
10. Yamazaki N, Kosuga M, Kida K, Takei G, Fukuhara Y, Matsumoto H, Senda M, Honda A, Ishiguro A, Koike T, Yabe H, Okuyama T. Early enzyme replacement therapy enables a successful hematopoietic stem cell transplantation in mucopolysaccharidosis type IH: Divergent clinical outcomes in two Japanese siblings. *Brain Dev*. 2019 Feb 9. pii: S0387-7604(18)30541-2. doi: 10.1016/j.braindev.2019.01.008. [Epub ahead of print]
- 著書
1. 指定難病ペディア 2019 ファンコニ貧血 日本医師会 2019 190-191 (共著)
2. 学会発表
- 国際学会
1. H Yabe. Hematopoietic stem cell transplantation for mucopolysaccharidosis. The 5th international Forum of Lysosomal Disorders. July 2019, Tokyo, Japan.
- 国内学会
1. 矢部普正、小池隆志、大坪慶輔、今井枝理、森本 克、望月博之、加藤俊一、矢部みはる 先天代謝異常に対する造血細胞移植後の現状 第 61 回日本先天代謝異常学会総会 2019 年 10 月 秋田
- 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

.成果の刊行に関する一覧表

【書籍】

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
衛藤義勝 編集	ライソゾーム病 のすべて	衛藤義勝	別冊 医学のあゆみ	医歯薬出版	東京	2019年	1-151
衛藤義勝 編集	特集 ライソゾ ーム病—最新情 報と将来展望	衛藤義勝	日本臨床 特集	日本臨床社	東京	2019年	1-1384
衛藤義勝 (厚労省 研究班)	-	日本先天代 謝異常学会	ポンベ病診療 ガイドライン 2018	診断と治療 社	東京	2018年	1-80
衛藤義勝 (厚労省 研究班)	-	日本先天代 謝異常学会	ムコ多糖症 (MPS)Ⅰ型診 療ガイドライ ン2019	診断と治療 社	東京	2019年	1-40
衛藤義勝 (厚労省 研究班)	-	日本先天代 謝異常学会	副腎白質ジス トロフィー (ALD)診療ガ イドライン 2019	診断と治療 社	東京	2019年	1-64
衛藤義勝 (厚労省 研究班)	-	日本先天代 謝異常学会	シスチノーシ ス(シスチン蓄 積症)診療ガイ ドライン2019	診断と治療 社	東京	2019年	1-80

雑誌

衛藤義勝

1) Maekawa M, Jinnoh I, Matsumoto Y, Narita A, Mashima R, Takahashi H, Iwahori A, Saigusa D, Fujii K, Abe A, Higaki K, Yamauchi S, Ozeki Y, Shimoda K, Tomioka Y, Okuyama T, **Eto Y**, Ohno K, T Clayton P, Yamaguchi H, Mano N. Structural Determination of Lysosphingomyelin-509 and Discovery of Novel Class Lipids from Patients with Niemann-Pick Disease Type C. *Int J Mol Sci.* Oct 10;20(20), 2019.

2) Nojiri A, Anan I, Morimoto S, Kawai M, Sakuma T, Kobayashi M, Kobayashi H, Ida H, Ohashi T, **Eto Y**, Shibata T, Yoshimura M, Hongo K. Clinical findings of gadolinium-enhanced cardiac magnetic resonance in Fabry patients. *J Cardiol.* Oct 15. pii: S0914-5087(19)30292-8. 2019.

3) Hossain MA, Wu C, Yanagisawa H, Miyajima T, Akiyama K, **Eto Y**. Future clinical and biochemical predictions of Fabry disease in females by methylation studies of the GLA gene. *Mol Genet Metab Rep.* Jul 24;20:100497, 2019.

4) Akyol MU, Alden TD, Amartino H, Ashworth J, Belani K, Berger KI, Borgo A, Braunlin E, **Eto Y**, Gold JJ, Jester A, Jones SA, Karsli C, Mackenzie W, Marinho DR, McFadyen A, McGill J, Mitchell JJ, Muenzer J, Okuyama T, Orchard PJ, Stevens B, Thomas S, Walker R, Wynn R, Giugliani R, Harmatz P, Hendriksz C, Scarpa M; Recommendations for the management of MPS IVA: systematic evidence- and consensus-based guidance. MPS Consensus Programme Steering Committee; MPS Consensus Programme Co-Chairs. *Orphanet J Rare Dis.* Jun 13;14(1):137. doi: 10.1186/s13023-019-1074-9, 2019

5) Akyol MU, Alden TD, Amartino H, Ashworth J, Belani K, Berger KI, Borgo A, Braunlin E, Eto Y, Gold JI, Jester A, Jones SA, Karsli C, Mackenzie W, Marinho DR, McFadyen A, McGill J, Mitchell JJ, Muenzer J, Okuyama T, Orchard PJ, Stevens B, Thomas S, Walker R, Wynn R, Giugliani R, Harmatz P, Hendriksz C, Scarpa M Recommendations for the management of MPS VI: systematic evidence- and consensus-based guidance. MPS Consensus Programme Steering Committee; MPS Consensus Programme Co-Chairs. Orphanet J Rare Dis. May 29;14(1):118. doi: 10.1186/s13023-019-1080, 20

6) .Maekawa M, Narita A, Jinnoh I, Iida T, Marquardt T, Mengel E, Eto Y, Clayton PT, Yamaguchi H, Mano N. Diagnostic performance evaluation of sulfate-conjugated cholesterol metabolites as urinary biomarkers of Niemann-Pick disease type Clin Chim Acta. Mar 12;494:58-63, 2019.

酒井規夫

- 1) Yagita Y, Sakai N, Miwa K, Ohara N, Tanaka M, Sakaguchi M, Kitagawa K, Mochizuki H., Magnetic Resonance Imaging Findings Related to Stroke Risk in Japanese Patients With Fabry Disease., Stroke. Jul 24;STROKEAHA119025528. doi: 10.1161/STROKEAHA.119.025528, 2019
- 2) Shiraishi H, Yamada K, Oki E, Ishige M, Fukao T, Hamada Y, Sakai N, Ochi F, Watanabe A, Kawakami S, Kuzume K, Watanabe K, Sameshima K, Nakamagoe K, Tamaoka A, Asahina N, Yokoshiki S, Miyakoshi T, Oba K, Ise T, Hayashi H, Yamaguchi S, Sato N., Open-label clinical trial of bezafibrate treatment in patients with fatty acid oxidation disorders in Japan; 2nd report QOL survey., Mol Genet Metab Rep. 2019 Jul 25;20:100496. doi: 10.1016/j.yimgmr.2019.100496. eCollection Sep. PMID:3137234, 2019.
- 3) Sakurai M, Azuma J, Hamada Y, Yamamoto T, Sakai N., Early juvenile Tay-Sachs disease with atypical symptoms., Pediatr Int. Jun;61(6):611-613. doi:10.1111/ped.13848, 2019
- 4) Ichiei Narita, Toya Ohashi, Norio Sakai, Takashi Hamazaki, Nina Skuban, Jeffrey P. Castelli, Hjalmar Lagast & Jay A. Barth, Efficacy and safety of migalastat in a Japanese population: a subgroup analysis of the ATTRACT study, Clinical and Experimental Nephrology 24, 157–166, 2020

高橋 勉

- 1) Kawazoe T, Yamamoto T, Narita A, Ohno K, Adachi K, Nanba E, Noguchi A, Takahashi T, Maekawa M, Eto Y, Ogawa M, Murata M, Takahashi Y. Phenotypic variability of Niemann-Pick disease type C including a case with clinically pure schizophrenia: a case report. *MC Neurol.*, 18, 117, 2018.
- 2) Ota S, Noguchi A, Kondo D, Nakajima Y, Ito T, Arai H, Takahashi T. An early-onset neuronopathic form of acid sphingomyelinase deficiency: A *SMPD1* p.C133Y mutation in the saposin domain of acid sphingomyelinase. *Tohoku J Exp Med.*, 250: 5-11., 2020

高柳正樹

- 1) 高柳 正樹. 先天代謝異常症におけるトランジションの現状と問題点. 外来小児科 vol18:p304-308,2015.
- 2) 高柳 正樹.【小児慢性疾患の成人期移行の現状と問題点】先天性代謝異常 糖原病. 小児科臨床 vol69: p684-688, 2016.

辻 省次

- 1) T Matsukawa, et al. Clinical efficacy of haematopoietic stem cell transplantation for adult adrenoleukodystrophy. *Brain Communications*. 2:fcz048, 2020

鈴木康之

- 1) Orii KE, Lim A, Tomatsu S, Stapleton M, Suzuki Y, Simonaro CM, Schuchman EH, Fukao T, Matsumoto T. Safety Study of Sodium Pentosan Polysulfate for Adult Patients with Mucopolysaccharidosis Type II. *Diagnostics* 9:226doi:10.3390/diagnostics9040226,2019

奥山虎之

ムコ多糖症(MPS)I型診療ガイドライン 2019、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(ファブリー病含む)に関する調査研究班、編集：ムコ多糖症(MPS)I型診療ガイドライン作成委員会、診断と治療社、2019

坪井一哉

- 1) 坪井一哉, 神崎保. ファブリー病の皮膚病変. BRAIN and NERVE 74(4): 354-359, 2019
- 2) 坪井一哉. 脳神経内科 91(2): 233-240, 2019

下澤信行

1. 英文著書 (ALD & ペルオキシソーム病関連)

- 1) Imanaka T, Shimozawa N (Eds.), Peroxisomes: Biogenesis, Function, and Role in Human Disease, Springer, pp1-279, 2020

2. 英文原著 (ALD & ペルオキシソーム病関連)

- 1) Takashima S, Saito H, Shimozawa N. Expanding the concept of peroxisomal diseases and efficient diagnostic system in Japan. J Hum Genet 64, 145-152 (2019)
- 2) Zaabi NA, Kendi A, Al-Jasmi F, Takashima S, Shimozawa N, Al-Dirbashi OY: Atypical PEX16 peroxisome biogenesis disorder with mild biochemical disruptions and long survival. Brain Dev 41, 57-65 (2019)
- 3) Sakurai K, Ohashi T, Shimozawa N, Seo JH, Okuyama T, Ida H. Characteristics of Japanese patients with X-linked adrenoleukodystrophy and concerns of their families from the 1st registry system. Brain Dev 41: 50-56 (2019)
- 4) Matsuda Y, Morino H, Miyamoto R, Kurashige T, Kume K, Mizuno N, Kanaya Y, Tada Y, Ohsawa R, Yokota K, Shimozawa N, Maruyama H, Kawakami H. Biallelic mutation of HSD17B4 induces middle age-onset spinocerebellar ataxia. Neurol Genet. 16;6: e396 (2020)
- 4) H, Amano N, Tanaka K, Katsuki T, Adachi T, Shimozawa N, Kawai T. A 29-year patient with adrenoleukodystrophy presenting with Addison's disease. Endocr J. doi: 10.1507/endocrj.EJ19-0576 (2020)
- 5) Hama K, Fujiwara Y, Takashima S, Hayashi Y, Yamashita A, Shimozawa N, Yokoyama K. Hexacosenoyl-CoA is the most abundant very long-chain acyl-CoA in ATP-binding cassette transporter D1-deficient cells. J Lipid Res pii: jlr.P119000325 (2020)

3. 和文著書

- 1) 下澤伸行：副腎白質ジストロフィー・ペルオキシソーム病と遺伝カウンセリング 遺伝子医学 MOOK 別冊シリーズ 4 最新小児・周産期遺伝医学研究と遺伝カウンセリング pp195-200.メディカルドウ.大阪. 2019年11月
- 2) 日本先天代謝異常学会編：副腎白質ジストロフィー(ALD)診療ガイドライン 2019 p1-46.診断と治療社.東京.2019年11月

今中常雄

1. 日本先天代謝異常学会：副腎白質ジストロフィー(ALD)診療ガイドライン 2019
2. ムコ多糖症(MPS)I型診療ガイドライン作成委員会：ムコ多糖症(MPS)I型診療ガイドライン 2019
3. Imanaka, T., Shimozawa, N. eds.: Peroxisomes: Biogenesis, Function, and Role in Human Disease. Springer Nature 2020

小林博司

副腎白質ジストロフィー(ALD)診療ガイドライン2019 日本先天代謝異常学会編集、第1版発行 診断と治療社、2019

加我牧子

- 1) Kaga M. Neurophysiology and Neuropsychology in ALD. In Imanaka T, Shimozawa N(ed.): Peroxisomes: Biogenesis, Function, and Role in Human Disease. Springer, Nature, 261-79, 2019.
- 2) Kato K et al. Allogeneic stem cell transplantation with reduced intensity conditioning for patients with ALD. Molec Gen Metabol Rep 18:1-6, 2019

横山和明

- 1) Hexacosenoyl-CoA is the most abundant very long-chain acyl-CoA in ATP-binding cassette transporter D1-deficient cells. Hama K., Yokoyama K. et al. J Lipid Res. 2020, doi: 10.1194/jlr.P119000325, PMID: 32075856
- 2) Mass spectrometry in combination with a chiral column and multichannel-MRM allows comprehensive analysis of glycosphingolipid molecular species from mouse brain. Fujiwara Y., Yokoyama K. et al. Carbohydr Res. 2020, doi: 10.1016/j.carres.2020.107959, PMID: 32120021
- 3) Lipidomics of Peroxisomal Disorders, Chapter 11 p249-260, in Peroxisomes: Biogenesis, Function, and Role in Human Disease, Hama K., Yokoyama K. et al. Springer, 2019

渡邊順子

1. 論文発表
個別に発表は行っていない

石垣景子

1. 論文発表
個別に発表は行っていない。

成田 綾

1. 論文発表なし

井田博幸

- 1) Kobayashi M, Ohashi T, Kaneshiro E, Higuchi T, Ida H. Mutation spectrum of β -galactosidase A gene in Japanese patients with Fabry disease. J Hum Genet. Jul ; 64(7) : 695-699, 2019
- 2) Nojiri A, Anan I, Morimoto S, Kawai M, Sakuma T, Kobayashi M, Kobayashi H, Ida H, Ohashi T, Eto Y, Shibata T, Yoshimura M, Hongo K. Clinical findings of gadolinium-enhanced cardiac magnetic resonance in Fabry patients. J Cardiol. Jan ; 75(1) : 27-33, 2020
- 3) Hiroyuki Ida : Gaucher Disease , Human Pathobiochemistry eds. Oohashi T et al , Springer , : p57-66, 2019
- 4) 井田博幸：酵素補充療法の有効性と限界，日本臨床，日本臨床社，77；1326-1331, 2019

大橋十也

当該論文 なし

小林正之

- 1) Kobayashi M, Ohashi T, Kaneshiro E, Higuchi T, Ida H. Mutation spectrum of β -galactosidase A gene in Japanese patients with Fabry disease. J Hum Genet. 2019; 64: 695-699
- 2) Hongo K, Ito K, Date T, Anan I, Inoue Y, Morimoto S, Ogawa K, Kawai M, Kobayashi H, Kobayashi M, Ida H, Ohashi T, Taniguchi I, Yoshimura M, Eto Y. The beneficial effects of long-term enzyme replacement therapy on cardiac involvement in Japanese Fabry patients. Mol Genet Metab. 2018; 142: 143-151
- 3) Nojiri A, Anan I, Morimoto S, Kawai M, Sakuma T, Kobayashi M, Kobayashi H, Ida H, Ohashi T, Eto Y, Shibata T, Yoshimura M, Hongo K. Clinical findings of gadolinium-enhanced cardiac magnetic resonance in Fabry patients. J Cardiol. 2020; 75: 27-33

福田冬季子

- 1) 平野 恵子, 遠藤 彰, 白井 眞美, 福田 冬季子, 松林 朋子 酵素補充療法中に腸間膜リンパ節の石灰化と難聴を呈した1型Gaucher病、日本小児科学会雑誌 123, 1673-1680, 2019.
- 2) 福田 冬季子 特集 小児の負荷試験2019 筋型糖原病鑑別のための負荷試験 小児内科 51, 506-508, 2019
- 3) 福田 冬季子 脂肪酸代謝異常症 治療可能な神経疾患診断治療の手引き 遺伝性白質疾患・知的障害をきたす疾患の診断・治療・研究システム構築班 編集 診断と治療社 2020 . 38-41
- 4) 福田 冬季子 アミノ酸代謝異常症 治療可能な神経疾患診断治療の手引き 遺伝性白質疾患・知的障害をきたす疾患の診断・治療・研究システム構築班 編集 診断と治療社 2020 . 46-50
- 5) 福田 冬季子 神経筋疾患新たな治療の時代へ 各疾患の治療の現代 筋型糖原病 小児科診療 83, 87-92, 2020.01
- 6) Ago Y, Sugie H, Fukuda T, Otsuka H, Sasai H, Nakama M, Abdelkreem E, Fukao T.A

rare PHKA2 variant (p.G991A) identified in a patient with ketotic hypoglycemia. JIMD Rep. 2019 28;48:15-18.

- 6) 平野 恵子, 遠藤 彰, 白井 眞美, 福田 冬季子, 松林 朋子 酵素補充療法中に腸間膜リンパ節の石灰化と難聴を呈した1型Gaucher病、日本小児科学会雑誌 123, 1673-1680, 2019.
- 7) 福田 冬季子 特集 小児の負荷試験2019 筋型糖原病鑑別のための負荷試験 小児内科 51, 506-508, 2019
- 8) 福田 冬季子 神経筋疾患新たな治療の時代へ 各疾患の治療の現代 筋型糖原病 小児科診療 83, 87-92, 2020.01

中村公俊

- 1) Momosaki K, Kido J, Yoshida S, Sugawara K, Miyamoto T, Inoue T, Okumiya T, Matsumoto S, Endo F, Hirose S, and Nakamura D Newborn screening for Pompe disease in Japan: report and literature review of mutations in the GAA gene in Japanese and Asian patients. J Hum Genet. Aug;64(8):741-755. doi: 10.1038/s10038-019-0603-7, 2019.
- 2) Newborn screening for Fabry disease in the western region of Japan. Sawada T, Kido J, Yoshida S, Sugawara K, Momosaki K, Inoue T, Tajima G, Sawada H, Mastumoto S, Endo F, Hirose S, Nakamura K. Mol Genet Metab Rep. 2020 Jan 11;22:100562. doi: 10.1016/j.ymgmr. 2019.100562. eCollection 2020

浜崎孝史

- 1) Narita I, Ohashi T, Sakai N, Hamazaki T, et.al. Efficacy and safety of migalastat in a Japanese population: a subgroup analysis of the ATTRACT study. CLINICAL AND EXPERIMENTAL NEPHROLOGY 24 巻 2 号 157-166 2020 年 2 月 (査読有り, 招待無し)
- 2) Okuyama T, Seo Joo-Hyun, Kosuga M, Shintaku H, Hamazaki T. Successful prevention and stabilization of cognitive decline in Japanese patients with neuronopathic mucopolysaccharidosis type II treated by intracerebroventricular enzyme replacement therapy: Results of the Phase clinical trial for two years. MOLECULAR GENETICS AND METABOLISM 129 巻 2 号 S120 2020 年 2 月 (査読有り, 招待無し)
- 3) Maeda M, Seto T, Kadono C, Morimoto H, Kida S, Suga M, Nakamura M, Kataoka Y, Hamazaki T, Shintaku H. Autophagy in the Central Nervous System and Effects of Chloroquine in Mucopolysaccharidosis Type II Mice. INTERNATIONAL JOURNAL OF MOLECULAR SCIENCES 20 巻 23 号 2019 年 12 月 (査読有り, 招待無し)
- 4) 濱崎孝史. ライソゾーム病-最新情報と将来展望-治療の最新情報 クリニカルクエスチョン(CQ)低分子治療薬 シャペロン治療の治療対象患者と有効性. 日本臨床 77 巻 8 号 1338-1343 2019 年 8 月

秋山けい子

- 1) Hossain MA, Wu C, Yanagisawa H, Miyajima T, Akiyama K, Eto Y. Future clinical and biochemical predictions of Fabry disease in females by methylation studies of the *GLA* gene. Mol Genet Metab Rep. 2019 Jul;20:100497.

矢部普正

1. Yabe H, Tabuchi K, Uchida N, Takahashi S, Onishi Y, Aotsuka N, Sugio Y, Ikegame K, Ichinohe T, Takanashi M, Kato K, Atsuta Y, Kanda Y. Could the minimum number of hematopoietic stem cells to obtain engraftment exist in unrelated, single cord blood transplantation? Br J Haematol. 2020 Feb 28. doi: 10.1111/bjh.16465. [Epub ahead of print] No abstract available. PMID: 32108331
2. Yamazaki N, Kosuga M, Kida K, Takei G, Fukuhara Y, Matsumoto H, Senda M, Honda A, Ishiguro A, Koike T, Yabe H, Okuyama T. Early enzyme replacement therapy enables a successful hematopoietic stem cell transplantation in mucopolysaccharidosis type IH: Divergent clinical outcomes in two Japanese siblings. Brain and development 2019 (in press)
3. Donovan FX, Solanki A, Mori M, Chavan N, George M, Kumar C S, Okuno Y, Muramatsu H, Yoshida K, Shimamoto A, Takaori-Kondo A, Yabe H, Ogawa S, Kojima S, Yabe M, Ramanagoudr-Bhojappa R, Smogorzewska A, Mohan S, Rajendran A, Auerbach AD, Takata M, Chandrasekharappa SC, Vundinti BR. A founder variant in the South Asian population leads to a high prevalence of FANCL Fanconi anemia cases in India. Hum Mutat. 2019 Sep

12. doi: 10.1002/humu.23914. [Epub ahead of print]
4. Hyakuna N, Hashii Y, Ishida H, Umeda K, Takahashi Y, Nagasawa M, Yabe H, Nakazawa Y, Koh K, Goto H, Fujisaki H, Matsumoto K, Kakuda H, Yano M, Tawa A, Tomizawa D, Taga T, Adachi S, Kato K. Retrospective analysis of children with high-risk acute myeloid leukemia who underwent allogeneic hematopoietic stem cell transplantation following complete remission with initial induction chemotherapy in the AML-05 clinical trial. *Pediatr Blood Cancer*. 2019 Oct;66(10):e27875. doi: 10.1002/pbc.27875. Epub 2019 Jul 16.
 5. Iguchi A, Cho Y, Yabe H, Kato S, Kato K, Hara J, Koh K, Takita J, Ishihara T, Inoue M, Imai K, Nakayama H, Hashii Y, Morimoto A, Atsuta Y, Morio T; Hereditary disorder Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. Long-term outcome and chimerism in patients with Wiskott-Aldrich syndrome treated by hematopoietic cell transplantation: a retrospective nationwide survey. *Int J Hematol*. 2019 Jun 11. doi: 10.1007/s12185-019-02686-y. [Epub ahead of print] PMID: 31187438
 6. Matsuda M, Ono R, Iyoda T, Endo T, Iwasaki M, Tomizawa-Murasawa M, Saito Y, Kaneko A, Shimizu K, Yamada D, Ogonuki N, Watanabe T, Nakayama M, Koseki Y, Kezuka-Shiotani F, Hasegawa T, Yabe H, Kato S, Ogura A, Shultz LD, Ohara O, Taniguchi M, Koseki H, Fujii SI, Ishikawa F. Human NK cell development in hIL-7 and hIL-15 knockin NOD/SCID/IL2rgKO mice. *Life Sci Alliance*. 2019 Apr 1;2(2). pii: e201800195. doi: 10.26508/lsa.201800195. Print 2019 Apr. PMID: 30936185
 7. Mori M, Hira A, Yoshida K, Muramatsu H, Okuno Y, Shiraishi Y, Anmae M, Yasuda J, Tadaka S, Kinoshita K, Osumi T, Noguchi Y, Adachi S, Kobayashi R, Kawabata H, Imai K, Morio T, Tamura K, Takaori-Kondo A, Yamamoto M, Miyano S, Kojima S, Ito E, Ogawa S, Matsuo K, Yabe H, Yabe M, Takata M. Pathogenic mutations identified by a multimodality approach in 117 Japanese Fanconi anemia patients. *Haematologica*. 2019; 104(10): 1962-1973.
 8. Taylor M, Khan S, Stapleton M, Wang J, Chen J, Wynn R, Yabe H, Chinen Y, Boelens JJ, Mason RW, Kubaski F, Horovitz DDG, Barth AL, Serafini M, Bernardo ME, Kobayashi H, Orii KE, Suzuki Y, Orii T, Tomatsu S. Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Mucopolysaccharidoses: Past, Present, and Future. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2019 Feb 14. pii: S1083-8791(19)30137-5. doi: 10.1016/j.bbmt.2019.02.012. [Epub ahead of print] Review.
 9. Ono R, Watanabe T, Kawakami E, Iwasaki M, Tomizawa-Murasawa M, Matsuda M, Najima Y, Takagi S, Fujiki S, Sato R, Mochizuki Y, Yoshida H, Sato K, Yabe H, Kato S, Saito Y, Taniguchi S, Shultz LD, Ohara O, Amagai M, Koseki H, Ishikawa F. Co-activation of macrophages and T cells contribute to chronic GVHD in human IL-6 transgenic humanised mouse model. *EBioMedicine*. 2019 Mar;41:584-596. doi: 10.1016/j.ebiom.2019.02.001. Epub 2019 Feb 13.
 10. Yamazaki N, Kosuga M, Kida K, Takei G, Fukuhara Y, Matsumoto H, Senda M, Honda A, Ishiguro A, Koike T, Yabe H, Okuyama T. Early enzyme replacement therapy enables a successful hematopoietic stem cell transplantation in mucopolysaccharidosis type IH: Divergent clinical outcomes in two Japanese siblings. *Brain Dev*. 2019 Feb 9. pii: S0387-7604(18)30541-2. doi: 10.1016/j.braindev.2019.01.008. [Epub ahead of print]

著書

1. 指定難病ペディア 2019 ファンコニ貧血 日本医師会 2019 190-191 (共著)

付1 研究組織

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

氏名	所属	職名	分担研究課題
研究代表者 衛藤 義勝	東京慈恵会医科大学	名誉教授	総括・診断 治療のガイドラインの調査研究
分担研究者 酒井 規夫	大阪大学大学院医学系研究科 小児科学講座	教授	ライソゾーム病・ペルオキシソーム病の全国 疫学調査
高橋 勉	秋田大学大学院医学系研究科 医学専攻小児科学講座	教授	分野別拠点病院構想に関する研究およびニ- マンピック病C型診療ガイドライン
高柳 正樹	帝京平成大学健康医療スポーツ 学部	教授	ライソゾーム病におけるトランジションに 関する研究
辻 省次	東京大学・医学系研究科	特任教授	副腎白質ジストロフィーの原因遺伝子解析・ 表現型修飾因子の探索研究、及び成人発症の 副腎白質ジストロフィーに対する造血幹細胞 移植、パーキンソン病における GBA 遺伝子変 異のキャリアー頻度とキャリアー患者の臨床 的特徴に関する研究
檜垣 克美	鳥取大学・研究推進機構・准教授	教授	新しい治療法の開発(ケミカルシャペロン法)調査研 究
鈴木 康之	岐阜大学 医学教育開発研究センター	教授	ペントサンポリ硫酸製剤によるムコ多糖症の治療に 関する臨床研究
奥山 虎之	国立成育医療センター 臨床検査部	部長	ムコ多糖症 I 型診療ガイドラインに関する 研究
坪井 一哉	名古屋セントラル病院血液内科	センター長	ライソゾーム病の ADL, QOL に関する研究
松田 純子	川崎医科大学病態代謝学	教授	ムコ多糖症 Ⅱ型診療ガイドライン作成に関 する研究
下澤 伸行	岐阜大学生命科学総合研究支援 センターゲノム分野	教授	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
今中 常雄	広島国際大学薬学部	教授	ムコ多糖症(MPS)Ⅳ型診療ガイドラインの 作成&ペルオキシソームとペルオキシソ- ーム病に関する英文書の出版
小林 博司	東京慈恵会医科大学 遺伝子治療研究部	准教授	ファブリー病診療ガイドライン 2019
加我 牧子	東京都立東部療育センター	院長	Niemann-Pick 病 C (NPC) 診療ガイドライン の作成&ペルオキシソームとペルオキシソ- ーム病に関する英文書の出版協力
横山 和明	帝京大学薬学部	教授	ムコ多糖症Ⅳ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
渡邊 順子	久留米大学 GC/MS 医学応用研究 施設	准教授	分野別拠点病院構想に関する研究およびニ- マンピック病C型診療ガイドライン
石垣 景子	東京女子医科大学小児科学	准教授	難病プラットフォームを利用したライソゾ- ーム病レジストリ構築に関する研究
成田 綾	鳥取大学医学部脳神経小児科	講師	ライソゾーム病の診断、治療のガイドライ ン調査研究

井田 博幸	東京慈恵会医科大学 小児科	教授	ライソゾーム病の基質合成抑制療法
大橋 十也	東京慈恵会医科大学 総合医科学センター	センター 長	ライソゾーム病患者に対する新規治療法の 意識調査に対する研究&患者登録制度（フ ァブリーレジストリ）を用いたファブリー 病の疫学調査
小林 正久	東京慈恵会医科大学 小児科	准教授	ファブリー病診療ガイドラインの作成
福田冬季子	浜松医科大学 小児科	准教授	ライソゾーム病ガイドライン作成、ライソ ゾーム病のトランジションに関する研究
中村 公俊	熊本大学大学院生命科学 小児科学分野	教授	ファブリー病ガイドラインの作成
濱崎 考史	大阪市立大学医学部小児科	教授	ムコ多糖症 A 型の診療ガイドラインの作 成に関する研究
秋山 けいこ	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	オートファジーとライソゾーム病の関連に ついて
矢部普正	東海大学医学部再生医療科	教授	ライソゾーム病、ALD の造血幹細胞移植の 適応と効果

付2 2019 ライソゾーム病作成ガイドライン

2019年作成ガイドライン



付3 第10回国際協力遺伝病遺伝子治療フォーラムプログラム

10周年記念大会

第10回 国際協力遺伝病遺伝子治療フォーラム

テーマ 世界の遺伝子治療の現状と国際展開
— 今日本は何をすべきか

当座幹事 衛藤 義勝 (一般財団法人 脳神経疾患研究所/ 東京慈恵医科大学)

会場 東京慈恵医科大学1号館3階講堂

日時 2020年1月15日(水)-16日(木)

参加費 一般: 3,000円
学生: 無料(要・学生証提示)
企業: 10,000円

1日目 1月15日(水) 16:00 ~ 18:40

我が国の先端科学技術の展望と国際的競争に向けての戦略

基調講演 — 我が国の医学領域での科学技術振興政策プラン —

特別講演1 — わが国内閣府での医療分野研究開発推進計画 — 自治医科大学 教授 小澤 敬也

特別講演2 — AMEDの将来戦略 — 日本医療開発機構 理事長 末松 誠

特別講演3 — アカデミアの今後の先端医学振興 — 大阪大学臨床遺伝子治療学 教授 森下 竜一

特別講演4 — 今後の我が国の遺伝子治療の展望と問題点 — 国立成育医療研究センター 成育遺伝研究 部長 小野寺 雅史

2日目 1月16日(木) 9:00 ~ 18:30

第1部 筋疾患、感覚器遺伝子治療(筋ジストロフィー症 他)

第2部 中枢神経系疾患の遺伝子治療 (Adrenoleukodystrophy, Huntington, Rett syndrome, Spinal muscular atrophy 他)

第3部 ラインゾーム病の遺伝子治療 (ファブリ病、ムコ多糖症、ゴーシェ病、Neuronal Ceroid Lipofuscinosis等)

第4部 血液、免疫疾患遺伝子治療(血友病、免疫不全症等)

第5部 遺伝子治療先端技術(編集遺伝子治療&ウイルスベクター)

特別講演

1. Prof. F. Bosch (第27回 ESGCT President, University Autonom de Barcelona, Spain)
ムコ多糖症遺伝子治療最新の進歩
2. Prof. H. Büning (ESGCT President, Hannover University, Germany)
AAV 遺伝子治療最新の進歩

【主催】 国際協力遺伝病遺伝子治療フォーラム実行委員会
【共催】 NPO法人日本ラインゾーム病研究センター
【後援】 厚生労働省遺伝性疾患治療研究事業ラインゾーム病(ファブリ病を含む)研究班(代表医藤義勝)

付4 第6回市民公開フォーラム

市民公開フォーラム

主催: 厚生労働省 遺伝性疾患治療研究事業ラインゾーム病(ファブリ病等)に関する調査研究班
日時: 令和2年1月12日(日) 13:00 ~ 18:30 会場: 東京慈恵医科大学 大学1号館3階講堂

報告発表: 小林 正久 (東京慈恵医科大学)

13:00-13:30 報告発表 司会: 衛藤 義勝(自治医科大学)

13:30-14:00 報告発表 司会: 石橋 肇子(東京女子医科大学)、橋本幸子(自治医科大学)

第1部 遺伝子治療

- 1) AAV 橋本 幸子(自治医科大学)
- 2) CRISPR-Cas9 成田 健(自治医科大学)
- 3) NCR 成田 健(自治医科大学)

14:00-15:40 報告発表 司会: 大橋 千代(東京慈恵医科大学)、橋本 幸子(自治医科大学)

第2部 ラインゾーム病&ALDの遺伝子の進歩

- 1) ALDの診断、治療の進歩 下澤 伸行(自治医科大学)
- 2) ラインゾーム病のシャペロン治療の進歩 橋本 幸子(自治医科大学)
- 3) 中枢神経系治療の進歩 大橋 千代(東京慈恵医科大学)
- 4) ラインゾーム病治療の進歩 大橋 千代(東京慈恵医科大学)

15:40-16:30 報告発表 司会: 大橋 千代(自治医科大学)、橋本 幸子(自治医科大学)

第3部 遺伝子治療と遺伝子治療の進歩

- 1) 遺伝子治療の進歩に関する最新情報について → ラインゾーム病研究センターからの最新情報の発表
- 2) 遺伝子治療の進歩に関する最新情報について → ラインゾーム病研究センターからの最新情報の発表
- 3) 遺伝子治療の進歩に関する最新情報について → ラインゾーム病研究センターからの最新情報の発表

16:30-16:50 休憩

16:50-18:00 報告発表 司会: 大橋 千代(自治医科大学)、橋本 幸子(自治医科大学)

第4部 データ解析について

- ・ヒトゲノムへの遺伝子治療の進歩に関する最新情報について 橋本 幸子(自治医科大学)
- ・ゲノム医療の進歩の現状 → 遺伝子治療の進歩への期待 → 大橋 千代(自治医科大学)
- ・全体討論

18:00-18:30 報告発表 司会: 衛藤 義勝(自治医科大学)

【主催】 厚生労働省 遺伝性疾患治療研究事業ラインゾーム病(ファブリ病等)に関する調査研究班
【共催】 NPO法人日本ラインゾーム病研究センター
【後援】 厚生労働省遺伝性疾患治療研究事業ラインゾーム病(ファブリ病等)研究班(代表医藤義勝)

付5 拠点病院構想&トランジション問題パンフ

医療関係者兼患者様用医療関係者用

難病の医療体制を考える

～ライソゾーム病とベルオキシゾーム病の拠点病院構想を含めた展望～

秋田大学大学院 高橋 勉
医学系研究科 小児科学講座

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」
（研究代表者 齋藤義勝、東京慈恵会医科大学）



【はじめに】

ライソゾーム病やベルオキシゾーム病は患者数の少ない希少性難病です。その診断や治療は一般に難しくとされてきましたが、近年、研究が進み診断法や治療法が進歩しました。国では難病への新しい医療提供体制づくりを進めており、各都道府県に、1) 難病医療連絡協議会、2) 難病診療連携拠点病院、3) 難病分科診療拠点病院、4) 難病医療センターを位置づけました。一方、難病は国が定める指定難病(31)疾患(平成20年4月1日施行)を数多く含むため、それぞれ異なる病態の特性、診断法、治療法は大きく異なるため、疾患の特性にも対応できる体制づくりが必要です。

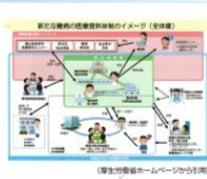
ここでは難病の医療提供体制づくりに関するライソゾーム病とベルオキシゾーム病の診療の課題を挙げ、今後の医療提供体制を考えたいと思います。

（厚生労働省ホームページから引用）

ライソゾーム病におけるトランジション (移行期医療)

帝京平成大学
健康医療スポーツ学部
高柳正樹

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」
（研究代表者 齋藤義勝、東京慈恵会医科大学）



国立保健医療科学院長 殿

機関名 東京慈恵会医科大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 松藤 千弥

次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業

2. 研究課題名 ライソゾーム病（ファブリ病含む）に関する調査研究

3. 研究者名 (所属部局・職名) 名誉教授

(氏名・フリガナ) 衛藤 義勝・エトウ ヨシカツ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和2年1月15日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人大阪大学

所属研究機関長 職名 大学院医学系研究科長

氏名 森井 英十

次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
- 研究課題名 ライソゾーム病(ファブリ病含む)に関する調査研究
- 研究者名 (所属部局・職名) 大学院医学系研究科・教授
(氏名・フリガナ) 酒井 規夫・サカイ ノリオ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	大阪大学	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	大阪大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

機関名 国立大学法人秋田大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 山本 文雄



次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
- 2. 研究課題名 ライソゾーム病(ファブリ病含む)に関する調査研究
- 3. 研究者名 (所属部局・職名) 大学院医学系研究科・教授
(氏名・フリガナ) 高橋 勉 (タカハシ ツトム)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	秋田大学	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	秋田大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

機関名 帝京平成大学
 所属研究機関長 職名 学長
 氏名 沖永 寛子

次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 ライソゾーム病(フェブリ病含む)に関する調査研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 健康医療スポーツ学部・教授
 (氏名・フリガナ) 高柳 正樹・タカヤナギ マサキ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	帝京平成大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
 ・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和2年6月11日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 東京大学

所属研究機関長 職名 総長

氏名 五神 真

次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業

2. 研究課題名 ライソゾーム病（ファブリ病含む）に関する調査研究

3. 研究者名（所属部局・職名） 医学部附属病院・特任教授

（氏名・フリガナ） 辻 省次・ ツジ ショウジ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること （指針の名称：)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合はその理由：)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合は委託先機関：)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合はその理由：)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> （有の場合はその内容：)

（留意事項） ・該当する口にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

国立保健医療科学院長 殿

令和2年 2月27日

機関名 国立大学法人鳥取大学
 所属研究機関長 職名 学長
 氏名 中島 廣光

次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 ライソゾーム病（ファブリ病含む）に関する調査研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 研究推進機構・准教授
 (氏名・フリガナ) 檜垣 克美・ヒガキ カツミ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和2年 3月13日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人岐阜大学

所属研究機関長 職名 大学院医学系研究科長

氏名 岩間 亨

次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 ライソゾーム病(ファブリ病含む)に関する調査研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 大学院医学系研究科 ・ 教授
 (氏名・フリガナ) 鈴木 康之 ・ スズキ ヤスユキ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

機関名 国立研究開発法人国立成育医療研究センター

所属研究機関長 職名 理事長

氏名 五十嵐 隆

次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 ライソゾーム病(ファブリ病含む)に関する調査研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 臨床検査部 統括部長
(氏名・フリガナ) 奥山 虎之、(オクヤマ トリュキ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和2年3月4日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 名古屋セントラル病院

所属研究機関長 職名 院長

氏名 中尾 昭公

次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
- 2. 研究課題名 ライソゾーム病(ファブリ病含む)に関する調査研究
- 3. 研究者名 (所属部局・職名) ライソゾーム病センター・血液内科 センター長
(氏名・フリガナ) 坪井 一哉 (ツボイ カズヤ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	名古屋セントラル病院	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

国立保健医療科学院長 殿

機関名 川崎医科大学
所属研究機関長 職名 学長
氏名 福永 仁夫

次の職員の令和元年度 厚生労働科学研究費補助金 の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 ライソゾーム病（ファブリ病含む）に関する調査研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 医学部・教授
(氏名・フリガナ) 松田 純子 ・ マツダ ジュンコ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無 有 無	左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
		審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/> 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/> 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無	<input checked="" type="checkbox"/>	川崎医科大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/> 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/> 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

国立保健医療科学院長 殿

機関名 岐阜大学
 所属研究機関長 職名 学長
 氏名 森脇 久隆



次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 ライソゾーム病(ファブリ病含む)に関する調査研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 研究推進・社会連携機構・教授
 (氏名・フリガナ) 下澤伸行・シモザワノブユキ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
 ・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和2年 3月 3日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 広島国際大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 焼廣 益秀

印

次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 ライソゾーム病(ファブリ病含む)に関する調査研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 薬学部 客員教授
(氏名・フリガナ) 今中 常雄 (イマナカ ツネオ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

国立保健医療科学院長 殿

機関名 東京慈恵会医科大学
 所属研究機関長 職名 学長
 氏名 松藤 千弥

次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 ライソゾーム病（ファブリ病含む）に関する調査研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 医学部・准教授
 (氏名・フリガナ) 小林 博司・コバヤシ ヒロシ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	東京慈恵会医科大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称：)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由：)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関：)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由：)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容：)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
 ・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

国立保健医療科学院長 殿

機関名 東京都立東部療育センター

所属研究機関長 職名 院長

氏名 加我 牧子

次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 ライソゾーム病(ファブリ病含む)に関する調査研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 東京都立東部療育センター・院長
(氏名・フリガナ) 加我 牧子・カガ マキコ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	国立精神・神経医療研究センター	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

2020年 3月 11日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 帝京大学
所属研究機関長 職名 学 長
氏名 冲永佳史

次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 ライソゾーム病（ファブリ病含む）に関する調査研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 帝京大学薬学部・教授
(氏名・フリガナ) 横山 和明・ヨコヤマ カズアキ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	帝京大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

- (留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

国立保健医療科学院長 殿

機関名 久留米大学
 所属研究機関長 職名 学長
 氏名 内村 直尚

次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
- 研究課題名 ライソゾーム病(ファブリ病含む)に関する調査研究
- 研究者名 (所属部局・職名) 質量分析医学応用研究施設/ 小児科・准教授
 (氏名・フリガナ) 渡邊 順子 ・ ワタナベ ヨリコ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
 ・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

国立保健医療科学院長 殿

機関名 東京女子医科大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 丸 義朗

次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業

2. 研究課題名 ライソゾーム病（ファブリ病含む）に関する調査研究

3. 研究者名 (所属部局・職名) 医学部・准教授

(氏名・フリガナ) 石垣 景子・イシガキ ケイコ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査(※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する口をチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

機関名 国立大学法人鳥取大学
 所属研究機関長 職名 学長
 氏名 中島 廣光

次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 ライソゾーム病(ファブリ病含む)に関する調査研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 医学部附属病院・講師
 (氏名・フリガナ) 成田 綾・ナリタ アヤ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入(※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査(※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針(※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	鳥取大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他(特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
 ・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

2020年4月21日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 東京慈恵会医科大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 松藤 千弥

次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
- 2. 研究課題名 ライソゾーム病（ファブリ病含む）に関する調査研究
- 3. 研究者名 （所属部局・職名） 医学部・教授
（氏名・フリガナ） 井田 博幸・イダ ヒロユキ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称：)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由：)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関：)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由：)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容：)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

国立保健医療科学院長 殿

機関名 東京慈恵会医科大学
 所属研究機関長 職名 学長
 氏名 松藤 千弥

次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 ライソゾーム病（ファブリ病含む）に関する調査研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 医学部・教授
 (氏名・フリガナ) 大橋 十也・オオハシ トウヤ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	東京慈恵会医科大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

却の他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
 ・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

国立保健医療科学院長 殿

機関名 東京慈恵会医科大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 松藤 千弥

次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 ライソゾーム病（ファブリ病含む）に関する調査研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 医学部・准教授
(氏名・フリガナ) 小林 正久・コバヤシ マサヒサ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称：)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

国立保健医療科学院長 殿

令和2年3月3日

機関名 国立大学法人大塚松園科大健

所属研究機関長 職名 学長

氏名 今野 弘之

次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 ライソゾーム病(ファブリ病含む)に関する調査研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 小児科・准教授
(氏名・フリガナ) 福田冬季子・フクダトキコ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和 2 年 3 月 9 日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人熊本大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 原田 信志

次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 ライソゾーム病(ファブリ病含む)に関する調査研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 大学院生命科学研究部 ・ 教授
(氏名・フリガナ) 中村 公俊 ・ ナカムラ キミトシ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	熊本大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。

・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

2020年3月10日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 公立大学法人大阪

所属研究機関長 職名 理事長

氏名 西澤良記

次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業

2. 研究課題名 ライソゾーム病(ファブリ病含む)に関する調査研究

3. 研究者名 (所属部局・職名) 大阪市立大学大学院医学研究科・教授

(氏名・フリガナ) 濱崎 考史・ハマザキ タカシ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

2020年3月3日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 一般財団法人脳神経疾患研究所

所属研究機関長 職名 理事長

氏名 渡邊 一夫

次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業

2. 研究課題名 ライソゾーム病(ファブリ病含む)に関する調査研究

3. 研究者名 (所属部局・職名) 先端医療研究センター&遺伝病治療研究所・研究員

(氏名・フリガナ) 秋山 けい子・アキヤマ ケイコ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	一般財団法人 脳神経疾患研究所 倫理委員会	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称：)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由：)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関： 一般財団法人 脳神経疾患研究所)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由：)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容：)

(留意事項) ・該当する口にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

2020年 2 月 28日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 東海大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 山田 清志

次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 ライソゾーム病（ファブリ病含む）に関する調査研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 医学部・教授
(氏名・フリガナ) 矢部 普正 (ヤベ ヒロマサ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	東海大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する口にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。