

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

研究代表者 衛藤 義勝

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・ペルオキシソーム病の全国疫学調査 酒井 規夫（大阪大学大学院医学系研究科保健学専攻教授）	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) ムコ多糖症の疫学・ガイドライン・新規治療法に関する研究 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 & ペルオキシソ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）I型、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 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・副腎白質ジストロフィー診療ガイドライン作成に関する研究 小林 博司（東京慈恵会医科大学総合医科学研究センター遺伝子治療研究部・小児科学講座准教授）	49
13) Nieman Pick病C型診療ガイドラインの作成に関する研究 副腎白質ジストロフィー症（ALD）の新生児スクリーニングによる超早期診断に関する研究 ペルオキシソームとペルオキシソ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ソ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	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	63
21)	ファブリー病の診療ガイドライン作成に関する研究 小林 正久(東京慈恵会医科大学小児科准教授)	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(Fabry Disease)の診断指針の研究 中村 公俊(熊本大学大学院生命科学研究部小児科学講座教授)	70
24)	ムコ多糖症 型の臨床像と治療に関する研究 濱崎 考史(大阪市立大学医学部小児科教授)	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

1. 総合研究報告

総括報告

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）

総合研究報告書（H29～R1）

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2～3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、MPS II、ALD、ポンペ病、チスチノーシス、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の手法により作成、ニーマンピックC病、MPS IV型を現在作成中。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をLSD、ALDに特化して啓蒙パンフを作成した。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、遺伝子検査のガイドラインなど作成 遺伝子治療等のアンケート調査を施行した。

ライソゾーム病のレジストリ作成；ファブリ病でのレジストリを作成

又難病プラットフォームでの登録システムをポンペ病、ニーマンピックC病で構築した。

研究分担者氏名：

酒井 規夫, 高橋 勉, 高柳 正樹, 辻 省次, 榎垣 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 眞理, 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、ペルオキシソーム病、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。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)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の手法に従い作成し、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、特にポンペ病、NPCのレジストリー構築に向け、難病プラット

フォームの構築を施行した。

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 MPSII 型、ALD、ポンペ病、チスチノーシス、ゴーシェ病、ファブリ病、MPS I 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نزの手法に沿い、作成出版した。また現在ニーマンピック C 病並びに MPS IV 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نز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、岡山地区等を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難病プラットフォームのシステムを用いてポンペ病、ニーマンピック C 病、ムコ多糖症に関して作成するために基盤作りを施行した。

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 .日本人 Fabry 病家系の遺伝子変異の研究 : 遺伝子変異 - 臨床病型相関と migalastat - amenable mutation 保有率 小林 正久 1, 金城 栄子 1, 大橋 十也 2, 衛藤 義勝 3, 井田 博幸 1 1 東京慈恵会医科大学 小児科, 2 東京慈恵会医科大学 総合医科学センター 遺伝子治療研究部 3 脳神経疾患研究所 先端医療研究センター
第 60 回 日本先天代謝異常学会、岐阜、11 月 8 10、2018

2 . ファブリー病患者の重症度・年齢・酵素補充療法による抗体価と血漿・血清中の LysoGb3 との相関関係 ウーチェン 1,2,3, 岩本 武夫 4, ホセイン モハンマドアリフ 1,3, 宮島 任司 1,2, 秋山けい子 1 柳澤比呂子 1, 五十嵐 純子 2, 衛藤 義勝 3 1 一般財団法人脳神経疾患研究所先端医療研究センター, 2 アンジェス株式会社希少疾患研究所 3 東京慈恵医科大学, 4 東京慈恵会医科大学総合医科学研究センター 基盤研究施設 (分子細胞生物学) 第 60 回 日本先天代謝異常学会、岐阜、

11 月 8-10、2018

3 .DBS によるてんかん患者の神経セロイドリ

ポフスチン症 (NCL) I, II 型ハイリスクスクリーニングおよび病態解析 板垣 里奈 1, 岩本 武夫 3, ホサイン アリフ 1, 柳澤比呂子 1, 宮島 任司 1,2 ウーチェン 1,2, 秋山けい子 1, 新宅 治夫 4, 衛藤 義勝 1 1 先端医療研究センター & 遺伝病治療研究所, 2 アンジェス株式会社 希少疾患研究所 3 東京慈恵会医科大学 総合医科学研究センター基盤研究施設 4 大阪市立大学大学院医学研究科、第 60 回 日本先天代謝異常学会、岐阜、11 月 8-10、2018

3 . 板垣 里奈 1, 岩本 武夫 3, ホサイン モハンマド アリフ 1, 柳澤比呂子 1, 宮島 任司 1,2 ウーチェン 1,2, 秋山けい子 1, 新宅 治夫 DBS によるてんかん患者の神経セロイドリポフスチン症 (NCL) I, II 型ハイリスクスクリーニングおよび病態解析 第 60 回 日本先天代謝異常学会、岐阜、11 月 8 10、2018

4 . Neuronal ceroid lipofuscinosis (NCL) types 1 and 2: Enzyme characteristics of PPT1 and TPP1, and their high risk and newborn screenings

Itagaki R, Endo M., Yanagisawa H., Hossain, MA., Akiyama K., Miyajima T., Chen Wu, Iwamoto T., Igarashi J. Shintaku, Eto Y., Advanced Clinical Research Center, Institute of Neurological Disorder, Kanagawa, Japan, Institute of Rare Disease, AnGes Co., Tokyo, Japan, Institute of Medical Science, Tokyo Jikei University School of Medicine, Tokyo, Japan, Osaka City University Graduate School of Medicine, Osaka, Japan, Jikei University School of Medicine, Tokyo, Japan、World Symposium, Orlando, Florida, Feb. 4-7, 2019

5 . Generation of iPS cells derived from skin fibroblasts of patients with Fabry disease using

RNA-reprogramming Miyajima T., Yanagisawa H., Hossain MA, Chen W., T. Iwamoto, Eto Y., Advanced Clinical Research Center, Kawasaki, Japan, Tokyo Jikei University School of Medicine, Tokyo, Japan, World Symposium, Feb. 4 - 7、Orlando, Florida, 2019.

6. The correlation between brain MRI imaging and biochemical and molecular findings in Japanese female patients with Fabry disease. Eto K., Hossein AM., Yanagisawa H., Miyajima T, Wu C, Eto Y., Nagata S., Tokyo Women's Medical University, Tokyo, Japan, Advanced Clinical Research Center, Institute of Neurological Disorders, Kanagawa, Japan、World Symposium, Feb. 4 - 7、Orlando, Florida, 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

分担研究報告書

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（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、この3年間で1次調査で患者概数を推計し、2次調査で患者の臨床情報を収集、解析を行った。そして最後に3次調査の計画を行い、難病プラットフォームとの協働を計画して今後の研究の基礎作りを行った。

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。

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

二次調査内容については、診断名，生年月，性別，フォロー状況，診断方法，診断時年齢，公的医療補助，治療状況（疾患特異的治療法，主な支持療法，主な合併症，治療の問題点，障害の状況，重症度基準）について実施することになった。また回収方法については、用紙記載による返信方法とサーベイモニターを用いたネットでの回収方法が選べるようにした。その後二次調査をまとめ、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、疾患ごとに臨床情報をまとめ、診断，治療状況について解析した。

（倫理面への配慮）

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

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

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

C. 研究結果

一次調査;まず,全国調査を行うにあたり,ライソゾーム病,ペルオキシソーム病を1例でも過去3年間(2013年4月1日から2016年3月31日)の期間に診療した医師に一次調査を行い,ライソゾーム病としての総数は1453例,ペルオキシソーム病が今回初めての統計で167例の報告があった。このデータをもとに患者数の推計を行った。

次に2次調査の回収したところ,ライソゾーム病・ペルオキシソ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)

疾患名	Uehara %		重複率	重複調整		95 CI	
	L 計数	6E		L 計数	下限	G 限	
078F 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	
17E9heCdiDe7De	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 5igk -	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	105	31.0%
		Late onset	29	8.6%
		Heterozygous female	158	46.6%
		N/A	47	13.9%
Macropolymerization I	31	IH	7	22.6%
		IHS	5	16.1%
		IB	14	45.2%
		N/A	5	16.1%
Macropolymerization II	103	Attenuated	21	20.4%
		Serum	32	31.1%
Macropolymerization III	15	A	3	20.0%
		B	6	40.0%
Macropolymerization IV	13	A	12	92.3%
		BT	1	7.7%
Macropolymerization V	5	N/A	5	100.0%
Macropolymerization VI	1	Attenuated	1	
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%
Metachromatic Leukodystrophy	24	N/A	2	8.3%
		Adult	7	29.2%
		II	9	42.9%
Mucopolysaccharidosis II and III	21	II	10	47.6%
		N/A	2	9.5%

図2

Niemann-Pick type A and B	A	1	33.3%
	B	1	33.3%
	N/A	1	33.3%
Niemann-Pick type C	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	Infantile	4	26.7%
	Late infantile	1	6.7%
	Juvenile	3	20.0%
	Adult	5	33.3%
GM2 gangliosidosis	Infantile	2	13.3%
	Infantile	6	40.0%
	Late onset	2	13.3%
GM1 gangliosidosis	Infantile	5	33.3%
	Infantile	1	6.7%
	Late onset	2	13.3%
Galactosidosis	Infantile	1	33.3%
	N/A	2	66.7%
	Juvenile	2	66.7%
Neuronal ceroid lipofuscinosis	Juvenile	2	66.7%
	N/A	1	33.3%
Danone disease	2		
Cystinosis	2	Renal	2
Multiple sulfatase deficiency	1	Infantile	1
Fabry disease	1	II	1
Sialidosis	1	I	1
Aspartylglucosaminuria	1		
Infantile free sialic acid storage disease	1		
Pyridoxalosis	1		
Total			787

図3

ペルオキシゾーム病の病型分類は、図4である。

Disease	n	Type	n	%
Adrenoleukodystrophy	73	Pediatric cerebral	38	52.1%
		Adolescent cerebral	12	16.4%
		Adrenomyeloneuropathy	8	11.0%
		Adult cerebral	1	1.4%
		Adiposa	6	8.2%
		Female asymptomatic	1	1.4%
		Pre-onset male	4	5.5%
N/A	3	4.1%		
Zellweger spectrum disorder	7	Neonatal adrenoleukodystrophy	2	28.6%
		Infantile Refsum disease	2	28.6%
		PEX10 deficiency	2	28.6%
		Zellweger syndrome	1	14.3%
Agly CoA oxidase deficiency	1			
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)	I
LSD									
Fabry disease									
Classic	103	98.1	26.2	0.0	0.0	1.9	0.0	0.0	0.0
Late onset	29	86.2	20.7	0.0	3.4	0.0	3.4	3.4	3.4
Hetero	159	79.9	18.2	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
MPS I									
Herber	7	71.4	14.3	42.9	0.0	0.0	14.3	14.3	14.3
Herber/Schie	5	100.0	0.0	40.0	0.0	0.0	0.0	20.0	0.0
Shim	14	100.0	42.9	0.0	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	0.0
Severe	32	90.6	0.0	18.8	18.8	9.4	9.4	9.4	12.5
Gaucher disease									
I	26	100.0	15.4	0.0	0.0	3.8	3.8	0.0	0.0
II	18	100.0	44.4	0.0	35.9	35.9	50.0	0.0	55.6
III	21	95.2	23.8	0.0	14.3	9.5	14.3	0.0	14.3
Pompe disease									
Infantile onset	9	100.0	11.1	0.0	22.2	0.0	44.4	22.2	33.3
Late onset	35	97.1	5.7	0.0	0.0	8.6	14.3	34.3	11.4
MLD									
Late infant	15	0.0	6.7	26.7	6.7	60.0	20.0	13.3	13.3
NPC	16	0.0	75.0	0.0	12.5	75.0	81.3	0.0	62.5
FBD									
ALD									
Pediatric cerebral	38	0.0	21.1	52.6	23.7	44.7	15.5	13.2	15.5
Adolescent cerebral	12	0.0	0.0	83.3	0.0	16.7	8.3	8.3	8.3
Adrenomyeloneuropathy	8	0.0	25.0	0.0	12.5	0.0	0.0	0.0	0.0
Adiposa	6	0.0	83.3	16.7	0.0	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	0.0

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

ライソゾーム病患者数は10年前の患者調査時より全体としては増加しており、おもに酵素補充療法などの治療法ができた疾患においては疾患の知名度が上昇したことが理由と思われるが診療患者

数は増えている。ペルオキシゾーム病患者はライソゾーム病患者数の約10分の1であるが、診断頻度からもほぼ妥当な数字と考えられる。

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、特に新たな治療法のない疾患においては診断数はあまり変化がなく、治療法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) Hughes DA, Nicholls K, Shankar SP, Sunder-Plassmann G, Koeller D, Nedd K, Vockley G, Hamazaki T, Lachmann R, Ohashi T, Olivetto I, Sakai N, Deegan P, Dimmock D, Eyskens F, Germain DP, Goker-Alpan O, Hachulla E, Jovanovic A, Lourenco CM, Narita I, Thomas M,

- Wilcox WR , Bichet DG , Schiffmann R , Ludington E , Viereck C , Kirk J , Yu J , Johnson F , Boudes P , Benjamin ER , Lockhart DJ , Barlow C , Skuban N , Castelli JP , Barth J , Feldt-Rasmussen U., Oral pharmacological chaperone migalastat compared with enzyme replacement therapy in Fabry disease: 18-month results from the randomised phase III ATTRACT study., *J Med Genet.* 2017 Apr;54(4):288-296
- 2) Kondo H , Maksimova N , Otomo T , Kato H , Imai A , Asano Y , Kobayashi K , Nojima S , Nakaya A , Hamada Y , Irahara K , Gurinova E , Sukhomyasova A , Nogovicina A , Savvina M , Yoshimori T , Ozono K , Sakai N Mutation in VPS33A affects metabolism of glycosaminoglycans: a new type of mucopolysaccharidosis with severe systemic symptoms. *Hum Mol Genet.* 26(1):173-183, 2017
- 3) Nishiumi F , Ogawa M , Nakura Y , Hamada Y , Nakayama M , Mitobe J , Hiraide A , Sakai N , Takeuchi M , Yoshimori T , Yanagihara I Intracellular fate of *Ureaplasma parvum* entrapped by host cellular autophagy., *Microbiologyopen.* 2017 Jan 15. . doi: 10.1002/mbo3.441. [Epub ahead of print]
- 4) Yuan JH , Hashiguchi A , Yoshimura A , Sakai N , Takahashi MP , Ueda T , Taniguchi A, Okamoto S, Kanazawa N, Yamamoto Y, Saigoh K, Kusunoki S, Ando M, Hiramatsu Y, Okamoto Y, Takashima H., WNK1/HSN2 Founder Mutation in Patients with Hereditary Sensory and Autonomic Neuropathy: a Japanese cohort study., *Clin Genet.* 2017 Apr 19. doi: 10.1111/cge.13037. [Epub ahead of print]
- 5) Tajima G, Hara K, Tsumura M, Kagawa R, Okada S, Sakura N, Maruyama S, Noguchi A, Awaya T, Ishige M, Ishige N, Musha I, Ajihara S, Ohtake A, Naito E, Hamada Y, Kono T, Asada T, Sasai H, Fukao T, Fujiki R, Ohara O, Bo R, Yamada K, Kobayashi H, Hasegawa Y, Yamaguchi S, Takayanagi M, Hata I, Shigematsu Y, Kobayashi M., Newborn screening for carnitine palmitoyltransferase II deficiency using (C16+C18:1)/C2: Evaluation of additional indices for adequate sensitivity and lower false-positivity., *Mol Genet Metab.* 2017 Nov;122(3):67-75.
- 6) Kondo H, Fujita Y, Mizuno Y, Kihara M, Murayama K., Mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes with severe systemic symptoms: Pathology and biochemistry., *Pediatr Int.* 2018 Mar;60(3):300-302.
- 7) Irahara-Miyana K, Otomo T, Kondo H, Hossain MA, Ozono K, Sakai N., Unfolded protein response is activated in Krabbe disease in a manner dependent on the mutation type., *J Hum Genet.* 2018 Apr 3. doi: 10.1038/s10038-018-0445-8.
- 8) Irahara-Miyana K, Enokizono T, Ozono K, Sakai N., Exonic deletions in GALC are frequent in Japanese globoid-cell leukodystrophy patients., *Hum Genome Var.* 2018 Oct 5;5:28. doi: 10.1038/s41439-018-0027-5
- 9) Okuyama T, Eto Y, Sakai N, Minami K, Yamamoto T, Sonoda H, Yamaoka M, Tachibana K, Hirato T, Sato Y.,

- Iduronate-2-Sulfatase with Anti-human Transferrin Receptor Antibody for Neuropathic Mucopolysaccharidosis II: A Phase 1/2 Trial., *Mol Ther.* 2019 Feb 6;27(2):456-464. doi: 10.1016/j.ymthe.2018.12.005. Epub 2018 Dec 8.
- 10) Miwa K, Yagita Y, Sakaguchi M, Kitagawa K, Sakai N, Mochizuki H., Effect of Enzyme Replacement Therapy on Basilar Artery Diameter in Male Patients With Fabry Disease., *Stroke.* 2019 Mar 11. doi: 10.1161 [Epub ahead of print]
- 11) Takeyari S, Takakuwa S, Miyata K, Yamamoto K, Nakayama H, Ohata Y, Fujiwara M, Kitaoka T, Kubota T, Namba N, Sakai N, Ozono K., Metreleptin treatment for congenital generalized lipodystrophy type 4 (CGL4): a case report., *Clin Pediatr Endocrinol.* 2019;28(1):1-7. doi: 10.1297/cpe.28.1. Epub 2019 Jan 31.
- 12) 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.
- 13) 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
- 14) Silventoinen K, Jelenkovic A, Yokoyama Y, Sund R, Sugawara M, Tanaka M, Matsumoto S, Bogl LH, Freitas DL, Maia JA, Hjelmberg 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, Toccaceli 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 CODATwins 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.
- 15) 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
- 16) 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
- 17) 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
- 18) 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)
- 19) 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. 櫻井美帆子, 東 純史, 山田知絵子, 天羽竜子, 廣恒実加, 濱田悠介, 木島衣理, 富永康仁, 溝口好美, 下辻常介, 山本威久, 酒井規夫 低血糖を繰り返し、多彩な臨床経過を示した若年型テイサックス病の一女兒例, 第 13 回近畿先天代謝異常症研究会, 2017 年 6 月 10 日
 2. 澁谷与扶子, 濱田悠介, 岸本加奈子, 近藤秀仁, 難波範行, 酒井規夫 新生児マススクリーニングにて診断され、無症状で経過しているメチルマロン酸血症の一例, 第 13 回近畿先天代謝異常症研究会, 2017 年 6 月 10 日
 3. 苛原 香, 佐藤友紀, 西尾 瞳, 吉津紀久子, 松本理沙, 酒井規夫 障害者のきょうだいを対象とした遺伝に対する意識調査, 第 41 回日本遺伝カウンセリング学会学術集会, 2017 年 6 月 22 - 25 日大阪
 4. Kondo T., Mutation in VPS33A affects metabolism of glycosaminoglycans: a new type of mucopolysaccharidosis with severe systemic symptoms., *International Conference of Inborn Error of Metabolism*, 2017.9.7 Rio De Janeiro
 5. 近藤秀仁, 大友孝信, Nadezda Maksimova, 酒井規夫, 大園恵一

- Mucopolysaccharidosis-plus syndrome:
新しいタイプ^o のムコ多糖症の報告, 第
59 回日本先天代謝異常学会総会, 2017
年 10 月 12 - 14 日, 川越
6. 櫻井美帆子, 東 純史, 濱田悠介, 木島
衣理, 富永康仁, 溝口好美, 下辻常介,
山本威久, 酒井規夫 軽微な聴覚過敏
か^o 診断の契機となった若年型テイサッ
クス病の一例, 第 59 回日本先天代謝異
常学会総会, 2017 年 10 月 12 - 14 日,
川越
 7. 宮奈 香, 近藤秀仁, 大園恵一, 酒井規
夫 本邦の Krabbe 病患者における
MLPA 法^o の遺伝子解析を用いた欠
失変異の検索, 第 59 回日本先天代謝異
常学会総会, 2017 年 10 月 12 - 14 日,
川越
 8. 仲岡佐智子, 澁谷与扶子, 宮奈 香, 近
藤秀仁, 酒井規夫, 大園恵一 当院にお
ける白質ジ^o ストロフィーを主訴とした
症例のライソゾ^oーム酵素診断のまと
め, 第 59 回日本先天代謝異常学会総会,
2017 年 10 月 12 - 14 日, 川越
 9. 濱田悠介, 澁谷与扶子, 近藤秀仁, 岸本加
奈子, 前田康博, 難波範行, 酒井規夫
新生児マススクリーニング^o を契機に診
断した無症候性メチルマロン酸血症の一
例, 第 59 回日本先天代謝異常学会総会,
2017 年 10 月 12 - 14 日, 川越
 10. 澁谷与扶子, 近藤秀仁, 仲岡佐智子, 廣
恒実加, 林 良子, 別所一彦, 荒堀仁
美, 酒井規夫, 中島葉子, 大園恵一 出
生前診断で^o OTC 欠損症と診断され、
出生直後より治療を開始し良好に経過し
た男児例, 第 59 回日本先天代謝異常学会
総会, 2017 年 10 月 12 - 14 日, 川越
 11. 澁谷与扶子, 濱田悠介, 仲岡佐智子, 近
藤秀仁, 酒井規夫 難治性気胸を発症し
た遅発型 Pompe 病の一例, 第 22 回日
本ライソゾ^oーム病研究会, 2017 年 10
月 27, 28 日
 12. 近藤秀仁, OTC 欠損症について, 第 6 回
小腸移植・小児肝移植症例カンファレン
ス, 2017.12.6 大阪
 13. 野村昇平, 柏木 充, 田辺卓也, 大場千
鶴, 近藤秀仁, 酒井規夫, 玉井 浩 家
族歴から進行性中枢神経障害の発症前に
ピルビン酸療法を開始した Leigh 脳症の
1 例, 第 63 回日本小児神経学会近畿地方
会, 2018, 3, 3, 大阪
 14. 近藤秀仁, 赤木幹弘, 渋谷与扶子, 仲岡
佐智子, 富永康仁, 青天目信, 酒井規夫,
大園恵一 MTND3 遺伝子変異
(m.T10158C) を認めた MELAS/Leigh
overlap 症候群の 1 例, 第 63 回日本小児
神経学会近畿地方会, 2018, 3, 3, 大阪
 15. Norio Sakai, Challenge for diagnosis and
treatment for Krabbe disease including
the experience of BMT on LSD in Japan,
Annual Meeting of Chinese Medical
Association in Taipei, 2018.6.30
 16. 酒井規夫; 早期診断を含む診療体制の展
望, 第 60 回日本小児神経学会学術集会,
シンポジウム; 神経代謝疾患に対する治
療戦略の展望, 2018.5.31-6.2, 千葉
 17. 酒井規夫; 若手教育を考える, 第 60 回日
本先天代謝異常学会総会, シンポジウ
ム; 今後の日本先天代謝異常学会を考
える, 2018.11.10, 岐阜
 18. 酒井規夫; ファブリー病の診断と治療の
ポイント, 中国四国小児科学会地方会,
教育講演, 2018.11.24, 松山
 19. 酒井規夫, 異染性白質ジストロフィーに
対する髄腔内酵素補充療法の展望, 日本
ライソゾーム病研究会, 先端分野シンポ
ジウム, 2018.12.7
 20. 酒井規夫, ファブリー病の治療における
遺伝カウンセリングの実際と課題, ラン
チョン, 第 60 回日本先天代謝異常学会総
会, 2018.11.10, 岐阜
 21. 酒井規夫, ライソゾーム病の病態解明と
根本治療の可能性, 日本ライソゾーム病
研究会, 2018.12.7
 22. 酒井規夫, Galafold の使用経験について,
日本ライソゾーム病研究会, 2018.12.7
 23. 酒井規夫, 見逃してはならない治療可能
な遺伝性疾患~ファブリー病~, 日本人
類遺伝学会第 63 回大会, 2018.10.11
 24. 酒井規夫, NP-C の診断のポイント, 新
しくなったサスペンション・インデックス,
日本神経学会学術大会, 2018.5.25
 25. 酒井規夫, 見逃してはならない治療可能

- な遺伝性疾患～ファブリー病～，岐阜小児内分泌学術講演会 2018.5.17
26. 酒井規夫，ファブリー病診療における遺伝カウンセリングマインド，三重ファブリー病セミナー，2018.11.28
 27. 酒井規夫，ファブリー病の集学的診療と遺伝学カウンセリングのポイント，ファブリー病セミナーIN 三宮，2018.10.25
 28. Norio Sakai, Family screening in Fabry disease: its importance and a success story, International conference on Fabry disease 2018
 29. 濱田悠介、近藤秀仁、澁谷与扶子、塚原理恵、小林謙太、野口真由子、織辺圭太、鞍谷沙織、川西邦洋、渡辺陽和、河津由紀子、吉川真紀子、徳永康行、茶山公佑、酒井規夫，Mitochondrial short-chain enoyl-CoA hydratase 1 欠損症の姉妹例，第十四回 近畿先天代謝異常症研究会，2018.6.30，大阪
 30. 近藤秀仁、澁谷与扶子、福田冬季子、杉江秀夫、大園恵一、酒井規夫，糖原病型の5歳男児例に対する修正アトキンス食事療法の効果，第十四回 近畿先天代謝異常症研究会，2018.6.30，大阪
 31. 澁谷与扶子、濱田悠介、近藤秀仁、大園恵一、酒井規夫，難治性気胸を発症した遅発型 Pompe 病に対するスピーチコミュニケーション導入の経験，第十四回 近畿先天代謝異常症研究会，2018.6.30，大阪
 32. 宮奈香、大園恵一、酒井規夫，本邦の Krabbe 病患者における MLPA 法を用いた欠失変異の検索，日本人類遺伝学会第63回大会，2018.10.11-13
 33. 仲岡 佐智子、澁谷 与扶子、近藤 秀仁、酒井 規夫、大園 恵一，異染性白質シグストロフィー 6 症例の遺伝子解析のまとめ，日本人類遺伝学会第63回大会，2018.10.11-13
 34. 寺本 瑞絵、石井 玲、鷹巣 祐子、真里谷 奨、寺田 倫子、川俣 あかり、水内 将人、水上 都、石川 亜貴、馬場 剛、石岡 伸一、近藤 秀仁、酒井 規夫、櫻井 晃洋、齊藤 豪，ムコリピトール型 II 型の出生前診断，日本人類遺伝学会第63回大会，2018.10.11-13
 35. 21.山田 瞳、米井 歩、佐藤 友紀、吉津 紀久子、澁谷 与扶子、下澤 伸行、酒井 規夫，発端者の遺伝学的診断が困難な副腎白質シグストロフィー家系の出生前診断・保因者診断に関する遺伝カウンセリング，日本人類遺伝学会第63回大会，2018.10.11-13
 36. 22.波田野希美，先天性代謝疾患の病名告知前後における患者および患者家族の不安 ムコ多糖症・フェニルケトン尿症・ファブリー病の比較，第65回日本小児保健協会学術集会，2018.6.14-16，米子
 37. 古藤 雄大，重症心身障害児の経管栄養実施時の左側臥位の有用性の検討，第65回日本小児保健協会学術集会，2018.6.14-16，米子
 38. 古藤 雄大，発達障害児の早期療育に関する長期予後調査から見た発達障害児と健常児の QOL の比較，第65回日本小児保健協会学術集会，2018.6.14-16，米子
 39. 仲岡佐智子，近藤 秀仁，澁谷与扶子，松岡 圭子，酒井 規夫，大園 恵一，頸髄圧迫による神経症状を認めたムコリピトール型 II/III 型の4例，第60回日本先天代謝異常学会総会，2018.11.10，岐阜
 40. 澁谷与扶子，近藤 秀仁，濱田 悠介，大園 恵一，酒井 規夫，特異的顔貌や人懐こい性格，好中球減少などの特徴的症候群を有し遺伝子診断に至った Cohen 症候群の一例，第60回日本先天代謝異常学会総会，2018.11.10，岐阜
 41. 李 容子，波田野希美，酒井 規夫，新生児マススクリーニングに対するライソゾーム病患者とその家族の考え方に関する検討，第60回日本先天代謝異常学会総会，2018.11.10，岐阜
 42. 近藤 秀仁，成田 淳，木村 武司，澁谷与扶子，福田冬季子，杉江 秀夫，大園 恵一，酒井 規夫，糖原病 3 型の5歳男児例に対する修正アトキンス食事療法の効果，第60回日本先天代謝異常学会総会，2018.11.10，岐阜
 43. 近藤 秀仁，赤木 幹弘，澁谷与扶子，仲岡佐智子，富永 康仁，青天目 信，酒井

- 規夫, 大藪 恵一, MTND3 遺伝子変異 (m.T10158C)を認めた MELAS/Leigh overlap 症候群の 1 例, 第 60 回日本先天代謝異常学会総会, 2018.11.10, 岐阜
44. 近藤秀仁、濱田悠介、大友孝信、坂本謙一、仲岡佐智子、澁谷与扶子、酒井規夫、大藪恵一, 頸髄圧迫による神経症状を認めたムコリピドーシス II / III 型の 4 例, 第 60 回日本小児神経学術集会, 2018.5.31-6.2, 千葉
45. 澁谷与扶子、濱田悠介、仲岡佐智子、近藤秀仁、酒井規夫, 難治性気胸を発症した遅発型ホッソベ病の一例, 第 121 回日本小児科学会学術集会, 2018.4.20-22, 福岡
46. Norio Sakai, Basic Pathology for Lysosomal Diseases, The 5th International Forum of Lysosomal Storage Diseases, 11-13, Jul 2019, Tokyo
47. 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
48. 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
49. 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
50. 酒井規夫 ファブリー病における新たな治療:薬理的シャペロン療法 臨床遺伝 2019 in Sapporo 2019.8.2 ~ 4 札幌
51. 酒井規夫 筋疾患と睡眠問題; ポンペ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
52. 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
53. 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
54. 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
55. 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 64 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。

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異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

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.*, 2018, 18, 117.

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

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。先天代謝異常症なかでも知的発達障害や重度の身体障害が重度の患者のトランジションは極めて難しいと思われる。最近のライソゾーム病治療の進歩に伴い、適切なトランジションを必要とする患者がますます増多していくことが考えられる。

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いると、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。先天代謝異常症のトランジションにおいては、小児科から内科への移行と無理に考えるのではなく、患者が安心できる医療を供給できる体制を患者の病状に合わせて構築することが重要である。

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。

A．研究目的

ライソゾーム病におけるトランジションは、臓器別では対応できない、トランジション先が明確でない、内科医が知らない病気が多い、知的障害・発達障害を示す患者が多いことなどからトランジションが難しい疾患とされている。

しかしながらライソゾーム病において、現在トランジションが必要とされる患者数の把握などは十分ではない。

患者を送りだす医療施設におけるトランジション体制もいまだ十分には構築されているとは考えられない。

ライソゾーム病におけるトランジションの現状を把握することは重要であると考え、これらを調査検討した。

B．研究方法

先天代謝異常症の登録制度であるJaSMInを利用して、ライソゾーム病の患者のうち20歳以上の患者の割合を調査した。

厚生労働省の指定難病の統計から登録されているライソゾーム病の地域分布を作成して検討した。

ライソゾーム病を診療している施設に対して、今後のトランジションに対する考え方をアンケート調査した。

また各施設からこれまでにトランジションを行った症例を収集して分析した。

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。

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

ライソゾーム病において20歳以上の患者の占める割合は、ムコ多糖症では37.9%、ゴーシェ病では52.7%、ファブリー病では97.0%であった。このことか

らもライソゾーム病におけるトランジションが重要な問題であることが理解できる。図2, 図3

厚労省の報告によると指定難病のライソゾーム病に登録している患者数は1200名で、副腎白質ジストロフィーは229名である。指定難病は成人症例の登録が大部分であることから、トランジション対象になるおおよその患者数と思われる。その都道府県分布を検討したがほぼ人口割合に比例した登録数となっており、全国規模でのトランジションシステムの整備が必要であると思われた。図3 現在秋田大学高橋教授らによりライソゾーム病診断治療拠点病院計画が立案されている。

ライソゾーム病のトランジションとして目指すべき体制としては数年から5年程度の目標として、小児科中心の医療体制に内科の協力を得ていく方法が多く多くの施設で考えられているが、病院内での遺伝疾患診療センターなどの設立を目標とする施設もあった。10年以上の方向性としては院内での対応以外に、Center of excellenceなどの全国規模の医療施設の設立が必要であるとの意見があった。

トランジションを行った症例の解析からは以下のようなことが判明した。

1. トランジションを行った年齢は幅が広い。決まった年齢でのトランジションにはならない。
2. 疾患も多様である。
3. 移行先

内科系各専門診療科、小児科、在宅診療医、重症心身障害児(者)施設、開業医などいろいろな施設がトランジション先になっている。

4. 実際の診療形態としては患者の病態居合わせて、酵素補充療法のみを依頼する、症状悪化時、入院必要時はトランジション元で対応するなど多様な方法がとられている。

注目すべき診療形態としては

- ・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

- ・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4 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

内科医師との日ごろからの協力体制を構築していくことがライソゾーム病のトランジションにおいては最も大切であると意見は現実的で重要なことと思われる。

先天代謝異常症のトランジションにおいては、小児科から内科への移行と無理に考えるのではなく、患者が安心できる医療を供給できる体制を患者の病状に合わせて構築することが重要である。

E. 結論

1. ライソゾーム病のトランジションは、各疾患の中枢神経系の合併症の重症度により大きくその方針が異なることが考えられる。
2. ライソゾーム病のトランジションは、各疾患の患者の年齢分布により大きくその方針が異なることが考えられる。
3. ライソゾーム病のトランジションは、患者の地域別の分布が人口分布におおよそ比例することを考慮にいれて考える。ライソゾーム病診断治療拠点病院の整備充実が望まれる。
4. ライソゾーム病のトランジションは、理想的には病院内もしくは地域でセンター化して対応するのが望ましい。
5. ライソゾーム病のトランジションは、現在内科領域の医療者と接触のある遺伝診療部門やファミリー病関連の場面を利用して、積極的に協力体制を拡大していくことが重要である。

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

指定難病に登録しているライソゾーム病患者の都道府県別の分布
平成28年度



図 1

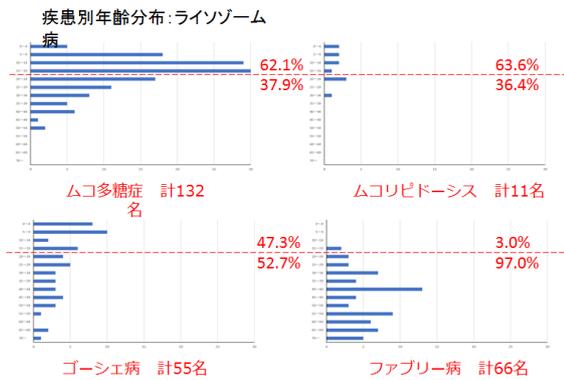


図 2

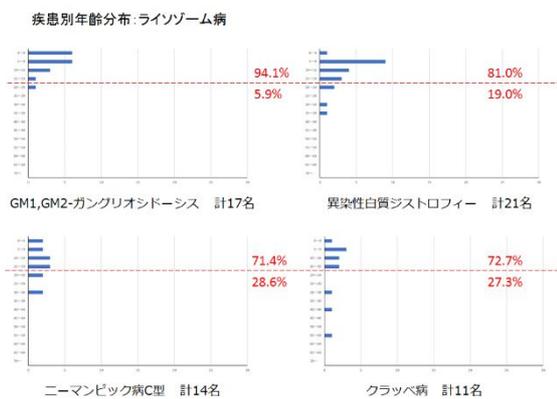


図 3

図 4

医療関係者用

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対策研究事業
「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 衛藤義勝、東京慈恵会医科大学)

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

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

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)においては、特に造血幹細胞移植前などにおいて迅速な遺伝子解析が重要となる。ALD 症例において PCR を主体とした迅速な遺伝子解析及び、複雑な遺伝子変異の解析を行った。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 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。また、成人発症の ALD 12 症例に対して造血幹細胞移植(HSCT)を施行し、長期に経過観察を行った。

パーキンソン病(PD)患者の *GBA* 遺伝子解析データを用いて、PD 患者の *GBA* 遺伝子変異のキャリアー頻度とキャリアー患者の特徴について検討を行った。

A. 研究目的

1. ALD の原因遺伝子解析

ALD は X 連鎖性劣性の *ABCD1* を原因遺伝子とする遺伝性疾患で、血中の極長鎖脂肪酸の上昇を認める。15%の女性保因者は血中の極長鎖脂肪酸が正常値を取るため、特に女性保因者の診断においては遺伝子診断が必須となる。また、HSCT 前の迅速な遺伝子解析が重要となる。ALD 症例に対する迅速な遺伝子解析を行った。

2. ALD 表現型修飾因子の探索研究

ALD は、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。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した。

3. 成人発症の ALD に対する HSCT

発症早期の小児大脳型 ALD においては HSCT が、症状の進行停止に有効であり、治療法として確立しているが、成人例に対しては少数の報告に留まる。成人発症の ALD に対する HSCT の治療効果を検討した。

4. *GBA* 遺伝子変異を有する PD 患者の分

析

本邦 PD 患者の *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ついてカルテ情報を用いて後ろ向きに検討した。

B. 研究方法

1. ALD の原因遺伝子解析

88 名の ALD 症例(大脳型 23 名、副腎脊髄ニューロパチー 36 名、非大脳型から大脳型への移行例 19 名、その他 10 名)において、原因遺伝子 *ABCD1* に固有のプライマーを用いて PCR で増幅の上直接塩基配列法で遺伝子解析を行った。さらに複雑な遺伝子変異の同定を RT-PCR または GS junior, FISH を用いて行った。

2. ALD 表現型修飾因子の探索研究

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。

3. 成人発症のALDに対するHSCT

12例の発症早期の思春期・成人発症の
大脳型・小脳脳幹型ALDに対してHSCT
を施行しHSCT後の経過を追った。

4. GBA遺伝子変異を有するPD患者の分 析

当院でGBA遺伝子解析を実施したPD
患者80例を対象とした。

(倫理面への配慮)

ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫
理指針に従い、所属機関の研究倫理審査
委員会、新規診療等検討委員会の承認を
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

1. ALDの原因遺伝子解析

全ての症例において遺伝子変異を同定
した。34ミスセンス変異、4スプライス
サイト変異、8欠失変異、5挿入変異、1
挿入欠失変異、2つの複雑な変異[大規模
な重複変異(RT-PCRで解析)、大規模な挿
入欠失変異(GS junior, FISHで解析)]を
同定し、15が新規変異であった。機能喪
失型変異は大脳型だけでなく、非大脳型
症例にも認められた。

2. ALD表現型修飾因子の探索研究

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。

3. 成人発症のALDに対するHSCT

12例全例において経過観察期間の中央
値28.6ヶ月(4.2-125.3ヶ月)で生存を認め、
いずれの症例もHSCT施行後1年以内に
症状の進行停止、一部改善、頭部MRI上
白質病変の拡大停止、縮小を認めた(T

Matsukawa, et al. Brain

Communications, 2020;2:fcz048)。

4. GBA遺伝子変異を有するPD患者の分 析

GBA病原性変異キャリアーは6例
(7.5%)であった。平均発症年齢は、GBA
病原性変異キャリアー/非キャリアー群
で56.7/58.2歳であった。キャリアー群で
PDの家族歴、認知症、精神症状の頻度が
高い傾向があった。

D. 考察

1. ALDの原因遺伝子解析

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

2. ALD表現型修飾因子の探索研究

ALD、コントロールにおいて多くの
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
や機能予測アルゴリズムの情報を元に表現型
毎の解析を行う。

3. 成人発症のALDに対するHSCT

発症早期の場合、成人発症の大脳型・小脳
脳幹型ALDに対して症状の進行停止にHSCT
が有効であった。

4. GBA遺伝子変異を有するPD患者の分析

本検討の対象のPD患者群におけるGBA
病原性変異キャリアー頻度は既報告と同様一
般集団より高かった。キャリアー群で発症年
齢が若く、PDの家族歴、認知症、精神症状
の頻度が高い傾向があった。

E. 結論

1. ALDの原因遺伝子解析

我々のABCD1遺伝子解析システムで

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

2. ALD 表現型修飾因子の探索研究

ALD、コントロールにおいて多くの variant が検出されることが分かった。

3. 成人発症の ALD に対する HSCT

発症早期の成人発症の脳型・小脳脳幹型 ALD に対して症状の進行停止に HSCT が有効であることが分かり、非脳型の神経所見、画像所見の慎重な経過観察、脳型の早期検出が重要となる。

4. GBA 遺伝子変異を有する PD 患者の分析

今後も更なる検討、症例の蓄積を要する。

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. Mutational analysis of *ABCD1* in 86 adrenoleukodystrophy patients, including identification of complex

mutations. 口演. The XXIII World Congress of Neurology. 2017 年 9 月 21 日, 国立京都国際会館, 京都, 日本.

2. Takashi Matsukawa, et al. Identification of complex mutations and mutational analysis of *ABCD1* in 88 adrenoleukodystrophy patients. ポスター. 2017 年 11 月 16 日, 日本人類遺伝学会第 62 回大会. 神戸国際会議場, 神戸, 日本.
3. 近田 彩香ら. パーキンソン病患者における 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ついて. 口演. 第 23 回日本ライソゾーム病研究会. 2018 年 12 月 7 日, 東京慈恵会医科大学, 東京, 日本.
4. 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
3. その他 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きた。この療法の臨床応用のため、患者会の情報、GLB1 遺伝子変異情報および診断マーカー開発や遺伝子治療法などの新規療法に関する動向について、調査研究を行った。

A．研究目的

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、患者細胞内で変異酵素蛋白質を安定化することで酵素活性を復元し、効果を発揮する方法である。また、低分子物質であるシャペロン化合物は、経口投与が可能で、脳への効果も期待される。我々はこれまで、-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を対象とし、脳病態に有効性を示すシャペロン化合物の開発を行ってきた。本課題では、シャペロン療法を臨床応用のために必要な、家族会の情報、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) 家族会の調査

「日本ムコ多糖症患者家族の会」との連携を行った。

2) *GLB1* 遺伝子変異情報

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。

3) 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。

4) 新規治療法に関する情報収集

GM1-ガングリオシドーシスに対するシャペロン薬の開発は、我々の他、スイス Dorphan社、スペイン Minoryx社などが開発を進めている。そこで、それらの開発研究の現状に関する情報収集を行った。また、遺伝子治療法など、他の治療法に関する情報についても、情報の収集を行った。

（倫理面への配慮）

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

C．研究結果

GM1-ガングリオシドーシスとGM2-ガングリオシドーシスの患者会は、2016年度からムコ多糖症の会に合流し活動を行っている。交流会等で患者家族同士のつながりが深まり、さらに多くの患者家族も参加して活動できる基盤が構築されている。また、治療法に関する情報が提供され、我々のシャペロン療法とともに、遺伝子治療開発に関する情報も提供されていた。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、ヒト *GLB1* 遺伝子変異について調査した。結果、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種類の変異型が同定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。GM1-ガングリオシドーシスのバイオ

マーカーに関して、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)。

GM1-ガングリオシドーシスに対するシャペロン治療薬の開発は、我々の他に、スイスDorphan社、スペインMinoryx社などの開発を進めている。この両社と我々は、共同研究を進めている。特に、Minoryx社が進めて居る化合物は、従来の基質競合阻害剤と異なり、アロステリックに作用する新規化合物の開発を目指しており、新しいコンセプトである。一方、フランスLYSPGENE社と米国Axovant社により、アデノ随伴ベクターを用いた遺伝子治療開発が進められており、随時情報が公開されている。

D . 考察

GM1-ガングリオシドーシスの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収集は引き続き行う。また、疾患バイオマーカーは、ニーマン・ピック病C型の例では、診断にも用いられ有用性がしめされていることから、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、同様の自然歴に関する情報をまとめる必要があると考えられた。

E . 結論

GM1-ガングリオシドーシスについて、家族会の情報とヒトGLB1遺伝子変異情報を収集し、疾患バイオマーカー、新規治療法に関する最新動向の情報を得た。

F . 研究発表

1. 論文発表

1. Front S, Biela-Banaś A, Burda P, Ballhausen D, Higaki K, Caciotti A, Morrone A, Charollais-Thoenig J, Gallienne E, Demetz S, Martin OR. (5aR)-5a-C-Pentyl-4-epi-isofagomine: A powerful inhibitor of lysosomal β -galactosidase and a remarkable chaperone for mutations associated with GM1-gangliosidosis and Morquio disease type B. Eur J Med Chem. 2017; 126:160-170.
2. García-Moreno MI, de la Mata M, Sánchez-Fernández EM, Benito JM, Díaz-Quintana A, Fustero S, Nanba E, Higaki K, Sánchez-Alcázar JA, García Fernández JM, Ortiz Mellet C. Fluorinated Chaperone- β -Cyclodextrin Formulations for β -Glucocerebrosidase Activity Enhancement in Neuronopathic Gaucher Disease. J Med Chem. 2017; 60(5):1829-1842.
3. Okada Y, Ueda E, Kondo Y, Ishitsuka Y, Irie T, Higashi T, Motoyama K, Arima H, Matuso M, Higaki K, Ohno K, Nishikawa J, Ichikawa A. Role of 6-O- α -maltosyl- β -cyclodextrin in lysosomal cholesterol deprivation in Npc1-deficient Chinese hamster ovary cells. Carbohydr Res. 2018; 455:54-61.
4. Mena-Barragán T, García-Moreno MI, Sevsek A, Okazaki T, Nanba E, Higaki

- K, Martin MI, Pieters RJ, García Fernández JM, Ortiz Mellet C. Probing the inhibitor versus chaperone properties of sp2-iminosugars towards human b-glucocerebrosidase: a picomolar chaperone for Gaucher disease. *Molecules* 2018
5. Riquez-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 a-Mannosidosis. **J Med Chem** 62, 5832-5843, 2019
6. 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
7. 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 シャペロン療法の最新状況. 第22回日本ライソゾーム病研究会. 2017年10月28日, 東京
2. Higaki K. "Development of pharmacological chaperone therapy for lysosomal storage diseases." 2nd Asia-Pacific Lysosomal Conference, Auckland, New Zealand, 2019.2.
3. 難波栄二, 檜垣克美. 「 α -ガラクトシダーゼ欠損症に対する新規シャペロン化合物の開発」

第60回日本小児神経学会, 千葉, 2018.6

4. 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）
平成 29 年度～令和元年度 分担研究報告書
ムコ多糖症の疫学・ガイドライン・新規治療法に関する研究

研究分担者 鈴木康之 岐阜大学医学教育開発研究センター

研究要旨

- ムコ多糖症の人口10万人当の発生頻度を文献調査し、米国1.2、日本1.53、スイス1.56、ポルトガル4.8、サウジアラビア16.9、欧米ではI型・III型、東アジア・ブラジル・ポルトガルなどではII型、サウジアラビアではVI型が高頻度であることが明らかになった。
- ガイドライン策定については、公的機関が関与し、多領域専門家の参画、Delphi法の採用など中立性・妥当性の高いガイドライン策定が試みられている。I型ではHSCTを前提に、ERTの活用法が検討され、II型ではERTの中止基準、HSCT適応について論じられている。
- 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（デュボン小児病院）
折居建治、深尾敏幸（岐阜大学小児科）

A．研究目的

各国のムコ多糖症発生頻度を調査し早期診断治療体制の基礎データとする。
診療ガイドラインに関する文献を調査し、我が国におけるガイドライン策定の基礎データとする。
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

ムコ多糖症発生頻度を文献調査した。
診療ガイドライン文献検索した。
ムコ多糖症II型男性成人患者3名に対してPPSを週1回、12週間皮下注射し、安全性、バイオマーカー、臨床所見を分析した。
（倫理面への配慮）岐阜大学医学研究等倫理審査委員会の承認のもと書面による説明と同意を得て実施した。

C．研究結果

疫学：人口10万人当たりの発生頻度は以下の通り。米国1.2、日本1.53、スイス1.56、ポルトガル4.8、サウジアラビア16.9。病型別では、欧米はI型・III型、東アジア・ブラジル・ポルトガルはII型、サウジアラビアはVI型が高頻度であった。（図1）

ガイドライン：近年は公的機関による中立的ガイドラインの設定が進んでいる。エキスパート・オピニオンのほか、多領域の専門家の意見を重視し、Delphi法など妥当性の高いガイドラインとする工夫が行われている。I型はHSCTとERTの活用法が検討されている。II型はERTの有効性はあるものの、無効の場合や進行期のERT中止が論じられている。HSCTは日本・ブラジルから報告有り。（表1）

PPSによる臨床研究は3例とも安全性が確認された。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ず、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。（表2）

D．考察

疫学は世界各国で差があることが確認された。この差は各国の遺伝子変異の多様性、founder effect、診断体制、疾患認知度の影響が考えられた。

診療ガイドラインは各国で公的機関による策定が進められ、II型ではERT中止の判断、HSCTの適応が検討されている。医療福祉体制や国民感情なども考慮しつつ、より妥当性のあるものとする必要がある。

PPSは古くから臨床使用されている安全で安価な薬剤である。獣医領域では関節症治療薬として使用されている。TLR4を介した

炎症反応を抑制することが期待され、病型に依存せず使用できる事が期待される。今回の臨床研究で部分的な臨床効果も認められた。他の病型に広げ、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

世界各国のムコ多糖症の発症頻度、治療ガイドラインの現状を明らかにした。またムコ多糖症に対しPPSは安全に使用できると示唆された。

G . 研究発表

1. 論文発表

- Khan SA, **Suzuki Y**, Tomatsu S, et al. Epidemiology of mucopolysaccharidoses. Mol Genet Metab. 2017 Jul;121(3):227-240.

- Stapleton M, **Suzuki Y**, Fukao T, Orii T, Ida H, Tomatsu S, et al. Critical review of current MPS guidelines and management. Mol Genet Metab 2018; <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2018.07.001>
- Orii KE, Tomatsu S, Suzuki Y, Fukao T, Matsumoto T, et al. Safety Study of Sodium Pentosan Polysulfate for Adult Patients with Mucopolysaccharidosis Type II. Diagnostics 2019;9:226 doi:10.3390/diagnostics9040226

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

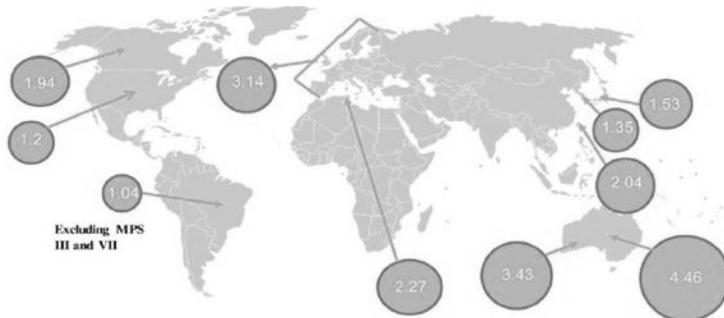


図1 ムコ多糖症の疫学 (Mol Genet Metab. 2017)

表1 ムコ多糖症 I 型 II 型ガイドライン (Mol Genet Metab 2018)

MPS-I	国	要点
2009	USA, UK	多領域の専門医パネル。HSCT は2歳未満で知的に問題の少ない患者。ERT は2歳以上、知的問題、軽症型。
2011	EU	医師以外も含めた多領域の専門家パネル。Delphi 法で ERT 単独と ERT+HSCT のガイドラインを検討。
2015	Australia	HSCT 前の ERT を推奨
2019	日本	小児科・内科の代謝異常専門医パネルで検討中
MPS-II	国	要点
2011	EU	専門医パネルによる検討。ERT を試験的に始め、効果があれば続行。無効の場合、副作用、終末期は ERT を中止すべき
2012	国際	国際的な専門医・プライマリケア医パネル。6~12 か月の ERT で改善が見られない場合は、ERT 中止を検討。
2015	Australia	重症度、年齢、神経障害を考慮して治療適応を考える
2017	日本	ERT の有効性、HSCT の有効性
2018	Brazil	HSCT の有効性について言及

	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

ライソゾーム病（ファブリ病含む）に関する調査研究（難治性疾患政策研究事業）

分担総合研究報告書

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

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、ライソゾーム病の新生児スクリーニングのガイドラインおよびムコ多糖症（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、系統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、スクリーニングに関しては、米国の RUSP で推奨されているムコ多糖症Ⅰ型の新生児スクリーニングガイドラインを作成した。また、診療ガイドラインは、『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。まず MPSⅠ型の診療における重要臨床課題を選定し、それに基づいてバックグラウンドクエスション(BQ)およびクリニカルクエスション(CQ)を決定した。その結果、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 つ決定した。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、系統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

（1年目）診療ガイドラインは、『Minds 診療ガイドライン作成マニュアル 2017』（以下、Minds）に準拠して作成を行う。MPSⅠ型の診療、治療経験のあるエキスパートを本ガイドライン委員会メンバーとして選定を行った。委員会メンバーにより、まず MPSⅠ型の重要臨床課題を選定し、それに基づきバックグラウンドクエスション(BQ)およびクリニカルクエスション(CQ)を決定する。また、新生児スクリーニングについては、米国の一部の週で開始されているので、それを参考に、我が国で実施する際のスクリーニングの技術的方法、陽性者の確定診断法、診断確定者のフォローアップの方法について、ガイドラインを作成した。

（2年目）CQ の構成要素として、PICO（P:

patients、 problem、 I: interventions、 C: controls、 comparisons、 comparators、 O: outcome)を用いてリストアップを行い、それぞれのアウトカムに対して臨床的重要度を評価した。各 CQ に担当委員を割り当て、それぞれがキーワードを作成し、文献検索を PubMed、医学中央雑誌を用いて検索し、ランダム化比較検討試験 (randomized controlled trial: RCT) 10 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する。検索された論文については、以下の方法でシステマチックレビュー (SR) を行った。論文要旨から一次スクリーニングを作成委員と SR 委員で行い、本文を精読して二次スクリーニングを行い、エビデンスの抽出を行う。

(3 年目) 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 があつ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

(1 年目) 本ガイドライン作成委員会メンバーは、2017 年に発刊された MPSII 型の診療ガイドラインの執筆に携わった専門家を中心にして選定された 10 名の作成委員と 8 名のシステマチックレビュー委員とした。選定された作成委員会メンバーにより、まず MPSI 型の重要臨床課題の決定を行い、そのなかでも MPSI 型の治療に焦点を当てて、CQ を作成することを決定した。最終的に MPSI 型に対する酵素補充療法と造血幹細胞移植に関する以

下の 9 つの CQ を設定した。

・治療に関するクリニカルクエスチョン (CQ)

- CQ 1 酵素補充療法と造血幹細胞移植の治療法の選択基準は？
- CQ 2 酵素補充療法は生命予後を改善するか？
- CQ 3 酵素補充療法は身体症状 (歩行、呼吸機能、骨・関節症状、心機能・弁膜症等) を改善するか？
- CQ 4 酵素補充療法は成長を改善するか？
- CQ 5 酵素補充療法は中枢神経症状を改善するか？
- CQ 6 造血幹細胞移植は生命予後を改善するか？
- CQ 7 造血幹細胞移植は身体所見 (歩行、呼吸機能、骨・関節症状、心機能・弁膜症等) を改善するか？
- CQ 8 造血幹細胞移植は成長を改善するか？
- CQ 9 造血幹細胞移植は中枢神経症状を改善するか？

(2 年目) CQ の構成要素として、PICO を用いてリストアップを行い、それぞれのアウトカムに対して臨床的重要度を評価した。各 CQ の担当委員がキーワードを作成し、PubMed、医学中央雑誌などを用いて文献検索し、ランダム化比較検討試験 (randomized controlled trial: RCT) 10 例以上の症例を対象としたコホート研究などエビデンスの高い論文を対象とした。検索された論文については、論文要旨から一次スクリーニングを作成委員と SR 委員で行い、本文を精読して二次スクリーニングを行い、エビデンスの抽出を行い、SR を実施した。

(3 年目) 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

『ムコ多糖症 (MPS) I 型診療ガイドライン 2019』の作成にあたっては、2017 年に発刊された MPSII 型の診療ガイドラインの執筆に携わった専門家が中心となり、MPSI 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、Minds の手法に準拠し、科学的根拠に基づく医療 (evidence-based medicine: EBM) に則り、推奨文を作成した。MPSII 型と比較すると欧米を中心に酵素補充療法や造血幹細胞移植についてはエビデンスレベルの高い論文も報告があるが、稀少疾患ゆえに専門家の経験に基づく意見 (エキスパートオピニオン) もガイドラインに反映させることも必要となった。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 4 回市民公開フォーラム、平成 30 年 1 月 14 日、東京慈恵会医科大学大学 1 号館
- ・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

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）

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 α 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た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、ファブリー病ヘテロ型の臨床的特徴および剖検例を含めた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 α 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た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、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にあたりヘテロ型61症例の臨床的特徴の検討、および、ヘテロ型2症例

の剖検所見の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学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

2.1 対象

名古屋セントラル病院を受診したファブリー病患者で、酵素補充療法や薬理学的シャペロン療法を導入する前の女性患者(ヘテロ型)61例を対象とした。なお、E66Q遺伝子変異の症例は、対象外とした。また、対象の中で治療経過中に病状が悪化し死亡した2例に対し剖検を行った。

2.2 方法

ヘテロ型61症例を当院初診時の年齢をもとに群(29歳以下:18例)、群(30-49歳:16例)、群(50歳以上:27例)の3群に分類し、ヘテロ型における年齢と臨床症状との相関について検討した。評価項目は腎機能としてBUN、血清クレアチニン、eGFRを用い、また、心機能として高感度トロポニンI、BNP、CTR(心胸郭比)、心室中隔厚(LVSd)、左室後壁厚(LVpwd)、駆出率(EF)を使用した。

各症例の角膜混濁や四肢疼痛、難聴・耳鳴りなどの臨床所見は、診療記録よりレトロスペクティブに情報を収集し、臨床的特徴の評価を行った。

また、治療経過中に病状が悪化し死亡した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。また、本研究のための特定の侵襲的検査などはなく、倫理的問題はないと考える。

C. 研究結果

心機能について

BNP値や高感度トロポニンI値、左室後壁厚や心室中隔厚、左室心筋重量は、加齢に伴い著明に増加を認めた。駆出率は加齢に伴う3群間に大きな差はなく概ね50%を維持していた。

胸痛は、I群およびII群では少なかったが、加齢に伴いIII群で高頻度に認めた。

腎機能について

血清クレアチニン、血清 β_2 -MG値は加齢に伴い軽度増加し、eGFRは著明に減少を認めたeGFRが60mL/min/m²未満の中等度の腎機能低下はI群とII群ではほとんど認めなかったが、III群では24例中15例に認めた。

角膜混濁について

角膜混濁は、加齢との関連性は少なかったが、特徴として3群全てに高頻度に認めた。

四肢疼痛について

四肢疼痛は、加齢との関連性は少なかったが、特徴として3群全てに認めた。

難聴・耳鳴りについて

難聴・耳鳴りは、若年者のI群では少なか

ったが、加齢に伴い II 群および III 群で高頻度に認めた。

D. 考察

心機能障害

BNP 値や高感度トロポニン I 値は、加齢に伴い著明に増加を認めた。BNP は心臓から分泌されるホルモンで、利尿作用、血管拡張作用、交感神経抑制、心肥大抑制などの作用があり心筋を保護するように働き、心臓への負荷の増加や心筋の肥大が起こるとその値は増加する。また、トロポニン I は筋収縮を調整するタンパクで、トロポニン I は心筋のみに存在し、心筋が壊死すると血中に流出するため、心筋特異的なバイオマーカーとして広く活用されている。本研究にて、BNP 値や高感度トロポニン I 値は、加齢に伴い著明に増加しており、心不全や心筋障害の進行を認めた。これらは一般成人女性の加齢性変化とは異なり、ファブリー病に伴う心機能障害や心筋障害が原因と考えられた。

心臓超音波検査で LVSD や LVpwt、LAD も加齢とともに増加しており、ファブリー病による代謝産物の蓄積による壁肥厚が考えられた。心胸郭比の増加も慢性心不全の悪化に加え代謝産物の蓄積による壁肥厚による心肥大と考えられた。EF は 3 群間に大きな差はなく概ね 50%を超えていた。これらの所見より、ファブリー病における心機能低下は代謝産物の蓄積による心筋障害や壁肥厚が関与していると考えられた。

剖検による肉眼所見では、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なかった。左房は高度に拡張し、心室壁は軽度肥厚を認め左室腔は拡張し、心筋は後壁、中隔を中心に高度な白色調病変に置換され、心筋線維の残存は側壁、前壁に見られたが、ほとんどは白色調の霜降り状病変に置換されていた。組織学的に心筋細胞の空胞変性及び散在性微小線維化病巣を呈していた。電子顕微鏡所見で心筋線維の間に大小多数の集合性 リソソーム が見られ、これにより心筋線維の離解を起こしたと考えられた。

腎機能障害

血清クレアチニン値は、加齢に伴い軽度上昇を認めた。このことは一般的な加齢性変化による可能性も考えられたが、eGFR は加齢変化に比べ明らかに低下しておりファブリー病による腎機能障害が考えられた。eGFR が 60mL/min/m² を下回る中等度の腎機能障害は、治療経過中に I 群ではほとんど認められなかったものの、群では 2-3 例、III 群では明らかに腎機能低下を認めた。また、血清クレアチニン値、eGFR の変化および NAG や β2-MG などの所見より、ファブリー病における腎機能障害は、尿細管障害に加え、主に糸球体への代謝産物の蓄積により生じていると考えられた。

剖検による肉眼所見では、腎臓は軽度萎縮状であり、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りソソーム内に大小多数の高電子密度の myelin figure が認められた。

E. 結語

今回、ファブリー病の診療ガイドラインの作成のための前段階として、ファブリー病ヘテロ型の臨床的特徴および剖検例を含めた組織学的検討を行った。臨床的特徴として加齢に伴い心機能低下や腎機能低下を認め、一部の症例では重症化していた。また、剖検所見で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、治療開始前より重篤な心肥大・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。このことは、現在行われている酵素補充療法の適応や薬理学的シャペロン療法の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た。

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. ファブリー病. 神経治療 9: 288-292, 2018
- 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）
総合 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

1) ライソゾーム病・ペルオキシゾーム病全国調査

全国調査の対象期間である過去3年以内において、川崎医科大学で診療実績のあるライソゾーム病・ペルオキシゾーム病患者の発症から診断、治療に至るまでの経緯と現在の状態を調査した。

2) ムコ多糖症 型診療ガイドライン作成

ムコ多糖症（mucopolysaccharidosis；MPS）I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行った。

3) ライソゾーム病・ペルオキシゾーム病拠点病院構想

岡山県におけるライソゾーム病・ペルオキシゾーム病の診療体制調査を行った。

A. 研究目的

作成が不可欠である。

1) ライソゾーム病・ペルオキシゾーム病
全国調査

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。希少難病の診療においては、患者数の正確な把握と、各症例の臨床像、治療歴、自然歴の集積が不可欠である。

2) ムコ多糖症 型診療ガイドライン作成

ムコ多糖症（MPS）I型は、ライソゾーム酵素の1つである α -L-iduronidaseの先天的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、酵素補充療法（enzyme replacement therapy；ERT）と造血幹細胞移植が世界的に用いられている。一方で、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おり適切な診療ガイドラインの

3) ライソゾーム病・ペルオキシゾーム病
拠点病院構想

平成27年1月に施行された難病法に基づく難病対策基本方針により、各都道府県に難病診療の拠点となる医療機関を整備し、難病が疑われる患者をスムーズに診断、治療できる診療体制を構築することが求められている。小児期に発症する希少難病であるライソゾーム病・ペルオキシゾーム病の診療においても、日本国内に拠点病院を配置し、早期診断、早期治療のできる体制を構築することが急務である。

B. 研究方法

1) ライソゾーム病・ペルオキシゾーム病
全国調査

川崎医科大学附属病院において過去3年以内に診療実績のあるライソゾーム病・ペルオキシゾーム病患者について、発症から診断、治療に至るまでの経緯と現在の状態を診療録

から後方視的に調査した。

(倫理面への配慮)

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

2) ムコ多糖症 型診療ガイドライン作成

Mindsの手法に準拠して、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。

3) ライソゾーム病・ペルオキシゾーム病拠点病院構想

岡山県における難病診療の概況を、衛生統計年報及び岡山県庁健康福祉部への聞き取りで調査し、近隣の大都市である大阪府と比較した。

岡山県及び中国四国地方の各県におけるライソゾーム病・ペルオキシゾーム病患者数を、当研究班で実施中のライソゾーム病・ペルオキシゾーム病全国調査の一次調査集計結果から概算した。

C. 研究結果

1) ライソゾーム病・ペルオキシゾーム病全国調査

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

1) MPS 型

病型: Scheie型

性別: 女性

診断時年齢: 51歳、姉の診断が契機

酵素補充療法(ERT)開始年齢: 54歳

合併症: 網膜色素変性症、視力低下(眼前手動弁程度)、聴力低下、心臓弁膜症(大動脈弁置換術(37歳)、僧帽弁置換術(47

歳))、変形性股関節症(人工股関節置換術、大腿骨骨切り術)

転帰: 生存(61歳)

2) MPS 型

病型: 重症型(知的障害あり)

性別: 男性

診断時年齢: 3歳

主訴: 特異顔貌、反復性中耳炎、言語発達遅滞

ERT開始年齢: 3歳

転帰: 生存(4歳)

3) 副腎白質ジストロフィー(ALD)

病型: 小児大脳型

性別: 男性

診断時年齢: 10歳

主訴: 視力低下

造血幹細胞移植実施年齢: 10歳

転帰: 死亡(13歳)

2) ムコ多糖症 型診療ガイドライン作成

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 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。

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。

3) ライソゾーム病・ペルオキシゾーム病拠点病院構想

1) 岡山県における難病医療の概要

2018年3月末時点の医療機関数は、病院162か所、診療所1,656か所、訪問看護事業所153か所であった。2018年3月末時点の指定難病認定者数は15,783人、小児慢性特定疾病認定者数は1,824人(岡山市791人、倉敷市472人、その他561人)であった。指定医療機関数(2018年11月1日)は、難病が1,181か所、小児慢性特定疾病が313か所であった。指定医数は難病が2,519人、小児慢性特定疾病が809人であった。

2) 岡山県における難病医療拠点病院及び協力病院

平成27年1月施行の難病法に基づく難病対策基本方針をうけて、岡山県では、難病の早期診断、身近で適切な疾病管理、良質な療養生活の確保を目的に、平成30年6月に、岡山大学病院を難病診療連携拠点病院に、県内16病院を難病医療協力病院に、それぞれ指定した。拠点病院、協力病院の一覧は下記の通りである。

(1) 拠点病院(1病院)

・岡山大学病院

【主な役割】

- ・医師対象の難病専門相談窓口の設置
- ・難病全般の集学的治療、遺伝子関連検査の体制整備
- ・都道府県内医療機関の難病診療体制に係る情報収集、難病研修会の開催
- ・一般病院等からの診断治療が必要な患者の受け入れ、治療が可能により患者に身近な医療機関への紹介、難病医療支援ネットワークとの連携、遺伝子診断(IRUDを含む)に係るカウンセリング

(2) 協力病院(16病院)

【主な役割】

- ・主要な難病の診断、標準治療・拠点病院と連携し、難病患者の受入と診断可能な医療機関への相談・紹介
- の病院には小児科常勤医がいない。

平成30年10月には、岡山県難病診療連携拠点病院のホームページ(

<http://okayama-nanbyo.hospital.okayama-u.ac.jp/>)が公開され、疾患別に診療可能な県内医療機関の情報が提供されている。ライソゾーム病、副腎白質ジストロフィーに関しても、各病院における「診断可能」、「治療可能」、「診療実績」の情報が公開されている。

岡山大学病院の脳神経内科内には県内かかりつけ医等からの個別相談に応じるための難病診療相談専門医サポートセンターが開設されている。相談はメールまたはFaxにより24時間体制で受付され、あらゆる疾病分野に対応するため、院内の24診療科が連携して回答に当たる体制になっている。しかし、現状では、小児科による「先天代謝異常症・ライソゾーム病・ペルオキシゾーム病」に関する相談窓口はない。

3) 岡山県の小児慢性特定疾病の疾患群別受給者(平成30年10月末)

小児慢性特定疾病認定者数1,824人のうち、先天代謝異常症は42人であった。小児のライソゾーム病・ペルオキシゾーム病患者の一

部はこのなかに含まれると考えられる。こども医療費の制度対象年齢の引き上げによって、小児慢性特定疾病の申請がされず、把握できない患者が出ている可能性がある。

4) 岡山県及び中国四国地方におけるライソゾーム病・ペルオキシゾーム病の患者数

当研究班で実施中のライソゾーム病・ペルオキシゾーム病全国調査の一次調査集計結果から、中国四国地方各県におけるライソゾーム病・ペルオキシゾーム病の患者数を概算した。その結果、岡山38名、広島22名、山口12名、島根4名、鳥取20名、香川20名、愛媛10名、高知12名、徳島4名であった。疾患頻度には地域差がないと仮定すると、人口に比して、島根県、徳島県では患者数が少ない傾向があった。岡山県内の患者は、主として、国立病院機構岡山医療センター、倉敷中央病院、岡山大学病院、川崎医科大学附属病院で診療されており、拠点病院及び協力病院に集約していた。

D. 考察

1) ライソゾーム病・ペルオキシゾーム病全国調査

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

MPS IIの症例は知的障害をとまなう重症型で、診断は3歳であった。ERTが開始され、速やかに肝脾腫の軽減、上気道感染症の罹患頻度の減少をみとめた。IQ68で多動を認めることから、中枢神経系症状に効果のある新たな治療法の導入が望まれる。

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

2) ムコ多糖症 型診療ガイドライン作成

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。

3) ライソゾーム病・ペルオキシゾーム病拠点病院構想

岡山県における難病医療提供体制及びライソゾーム病・ペルオキシゾーム病診療体制に係る情報の収集を行った結果、次のような課題が見えてきた。

1) 診断について

【課題】ライソゾーム病・ペルオキシゾーム病では、個々の疾患がきわめて希であることに加え、疾患数が多く、病期病態も多様である。日常診療の流れのなかで、いかに早い段階で鑑別疾患にあげ、早期に正しい診断ができるかが重要である。しかし、ライソゾーム病・ペルオキシゾーム病を専門とする医師は少なく、現状では医師個人のネットワークに依存した診療が行なわれている。ライソゾーム病・ペルオキシゾーム病を専門とする小児科医、内科医は必ずしも拠点病院にいるとは限らない。

【今後の対策】

県内のライソゾーム病・ペルオキシゾーム病を専門とする小児科医、内科医を中心に、ライソゾーム病・ペルオキシゾーム病の専門家ネットワークを構築し、拠点病院及び協力病院と連携して相談窓口を設ける。

ライソゾーム病・ペルオキシゾーム病の専門家ネットワークの連絡協議会を定期的開催して、県内のライソゾーム病・ペルオキシゾーム病患者を全症例把握するなど、情報を共有し、診療の質の向上を目指す。

定期的研修会を開催し、かかりつけ医等における、ライソゾーム病・ペルオキシゾーム病診療のレベルアップを図る。

ライソゾーム病・ペルオキシゾーム病を疑うも、診断が困難な症例等について、全国レベルで、専門医療機関・専門医を探し、タイ

ムリーにコンサルテーションできる体制を整備する。

遺伝子診断等の特殊な検査については、倫理的な観点も踏まえつつ、各都道府県の拠点となる医療機関が全国レベルでの診断ネットワーク（研究班・学会、IRUD（未診断疾患イニシアチブ）拠点病院など）と連携する体制を整備する。

中国・四国地方の専門家との診療連携を行なう。

2) 治療について

【課題】酵素補充療法などの専門的治療に対応できる県内の中核医療機関を、地域の実情に応じて指定し、かかりつけ医、地域の二次病院との連携を強化することが必要である。新しい治療法や臨床研究への参加など、最新医療を受ける機会を公平に提供するシステムが必要である。

【今後の対策】

診断後はより身近な医療機関で適切な治療が受けられるように、相互にコンサルテーションできる体制を整備する。

全国レベルでの臨床研究や臨床治験への参加方法について、医療関係者や患者・家族に、正しく情報を提供する体制を整備する。

3) 療養について

【課題】ライソゾーム病・ペルオキシゾーム病の療養は長期に渡ることが多く、通院の負担等も考慮すると、かかりつけ医での治療が望ましい。しかし、県内では、患者の大多数は中核病院のもと療養を続けているのが現状である。他方、レスパイト入院時や病状変化や急変時に、拠点病院と連携のもと、地元の中核的な病院が連絡調整機関として機能することが必要な場合がある。また、治療がすすんだ結果、小児科から成人診療科へ移行する患者も増えてきているが、そのつながりが不十分で、成人後も小児科が診療するなど支障をきたしている場合がある。

【今後の対策】

重症のライソゾーム病・ペルオキシゾーム病患者の入院を確保できるように、地域の中核的な病院の役割を強化する。

地域の病院及びかかりつけ医等における

ライソゾーム病・ペルオキシゾーム病治療（療養）について、さらなるレベルアップを図るため、拠点病院による研修会を行なう。

移行期医療を見据えて、早期から小児科と成人診療科の連携を行なう。小児慢性特定疾病児童等の移行期医療への対応は、小児医療機関と難病医療提供体制との連携が重要である。

4) その他

ライソゾーム病・ペルオキシゾーム病を含む希少難病患者に適切かつ十分な医療及び生活支援を行なうには、正確な患者情報の把握が不可欠である。しかし、こども医療費の制度対象者の拡がりによって、小児慢性特定疾病の申請がされず、把握できない患者が増えている。国レベルでの、持続性のある患者登録システムの構築が必要である。

E. 結論

1) ライソゾーム病・ペルオキシゾーム病 全国調査

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

2) ムコ多糖症 型診療ガイドライン作成

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）

3) ライソゾーム病・ペルオキシゾーム病拠点病院構想

ライソゾーム病・ペルオキシゾーム病のよりよい診療体制の構築には、既存の施策を発展させつつ、各地域の実状を踏まえた取組が必要である。そのためには、診断及び治療の実態を把握し、都道府県ごとに医療機関や診療科間及び他分野との連携の在り方等について検討を行っていく必要がある。

F. 研究発表

1. 論文発表

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

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

3) Inamura N, Kito M, Go S, Kishi S, Hosokawa M, Asai K, Takakura N, Takebayashi H, Matsuda J, Enokido Y. Developmental defects and aberrant accumulation of endogenous psychosine in oligodendrocytes in a murine model of Krabbe disease. *Neurobiol Dis.* 120:51-62 (2018).

4) 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., 6:2 (2019).

5) 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. 学会発表

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

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

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

4) 春石和子、三木淳司、荒木俊介、後藤克聡、赤池洋人、松田純子、尾内一信、桐生純一 : 視覚障害を契機に副腎白質ジストロフィーと診断された 1 例 . 第 56 回日本神経眼科学会総会 2018 年 12 月 14-15 日 神戸 .

5) 小野佐保子、松田純子、稲村憲一、寺西英人、宮田一平、金兼和弘、尾内一信 : NBAS 遺伝子異常を同定した発熱を契機に急性肝不全を繰り返す一例 . 第 60 回日本先天代謝異常学会総会 2018 年 11 月 8-10 日 岐阜 .

6) 南征樹、澤田真理子、林知宏、齋藤真澄、渡部晋一、脇研自、松田純子、但馬剛、湯浅光織、新垣義夫 : 持続的血液透析を要するケトアシドーシスを契機に診断に至った -ケトチオラーゼ欠損症の男児例 . 第 60 回日本先天代謝異常学会総会 2018 年 11 月 8-10 日 岐阜 .

7) 大友孝信 et al. : ゲノム編集技術を用いた、ライソゾーム病の包括的理解への挑戦 . 第

60 回日本先天代謝異常学会総会 2018 年 11 月 8-10 日 岐阜 .

8) Vasilyev FF et al. : Mucopolysaccharidosis -plus syndrome: report of two new cases . 第 60 回日本先天代謝異常学会総会 2018 年 11 月 8-10 日 岐阜 .

9) 南征樹、澤田真理子、林知宏、齋藤真澄、渡部晋一、脇研自、**松田純子**、但馬剛、重松陽介、新垣義夫 : 持続的血液透析を要する代謝性アシドーシスを契機に診断に至ったケトチオラーゼ欠損症の 1 男児例 . 第 29 回日本急性血液浄化学会学術集 2018 年 10 月 19-20 日 愛知 .

10) 小野佐保子、**松田純子**、升野光雄、尾内一信 : 低身長、魚鱗癬、点状軟骨異形成症、小陰茎、停留精巣を認めた X 染色体短腕端部欠失の一例 . 第 52 回日本小児内分泌学会学術集会 2018 年 10 月 4-6 日 東京 .

11) 渡邊悦子、山下哲郎、上村松生、高橋大輔、郷 慎司、大友孝信、**松田純子** : ショットガン比較プロテオミクスによるサボシン D 変異マウスの神経病態解析 . 第 91 回 日本生化学会大会 2018 年 9 月 24 日 ~ 26 日 京都 .

12) Enokido Y, Kito M, Go S, Hosokawa M, Asai K, Takebayashi H, **Matsuda J**, Inamura N. Myelin lipid 分解経路の破綻がもたらす脳白質障害の病態解析とその治療応用 Pathophysiological analysis of inherited leukodystrophy with defective myelination lipid metabolism and its therapeutic application to the demyelinating diseases. 第 61 回日本神経化学会 2018 年 9 月 6-8 日 神戸 .

13) **松田純子** : 日常診療で出会う先天代謝異常症 . 第 12 回岡山桃太郎会 2018 年 8 月 30 日 岡山 .

14) 小野佐保子、**松田純子**、稲村憲一、寺西英人、赤池洋人、宮田一平、大野直幹、定平吉都、金兼弘和、尾内一信 . : 発熱を契機に急

性肝不全を繰り返す NBAS 遺伝子異常症の一例 . 第 120 回日本小児科学会学術集会 2018 年 4 月 20-22 日 福岡 .

15) **松田純子** : 代謝・内分泌外来で出会う希少疾患 ~ 自験例からの教訓 ~ . 第 15 回 岡山臨床小児内分泌・代謝研究会 2018 年 2 月 15 日 岡山 .

16) 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 .

17) 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 .

18) 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 .

19) **松田純子**、渡邊悦子、郷 慎司 : サボシン 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 .

20) 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 .

21) **松田純子**、渡邊悦子、郷 慎司 : サボシン 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 .

22) 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 .

23) 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 .

24) 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 .

25) 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、イッファット 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

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
（総合）分担研究報告書

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に関する研究

研究分担者：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 29 年 1 月から令和元年 12 月までの 3 年間に、全国医療機関から 359 検体を解析し、副腎白質ジストロフィー (ALD) では大脳型 21 例、AMN14 例、小脳脳幹型 4 例、アジソン型 3 例、女性保因者 37 例、発症前 10 例の計 89 例を、ALD を除くペルオキシソーム病では Zellweger スペクトラム 4 例、二頭酵素欠損症 2 例、アシル CoA オキシダーゼ欠損症 2 例、PEX 遺伝子異常非典型例 3 例、ヒポカタラセミア 2 例の併せて **102 例のペルオキシソーム病を診断し**、治療を含めた診療情報を提供するとともに調査研究に繋げた。さらに ALD マスクリーニングガイドラインの作成、ALD&ペルオキシソーム病全国調査への協力、**ALD 早期診断のためのパンフレット**の作成、日本先天代謝異常学会版 **ALD 診療ガイドライン 2019** の市販、Peroxisomes: Biogenesis, Function, and Role in Human Disease (Imanaka T & Shimozawa N. eds.)を Springer 社より出版した。さらに令和元年秋より、**保険診療による極長鎖脂肪酸検査**を全国に先駆けて病院事業として開始した。以上により、当初に策定した研究目的を 3 年間で目標以上に達成した。

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、早期介入に繋げるとともに、診断基準・ガイドラインを作成する。さらに国内患者の実態把握として、全国調査を展開する。

B．研究方法

1.ペルオキシソーム病国内診断実績

全国の医療機関より依頼されたペルオキシソーム病疑いの患者診断依頼に関しては、ガスクロマトグラフィー質量分析計 (GC/MS) および液

体クロマトグラフィータンデム質量分析計 (LC/MS/MS)を用いて患者血液よりペルオキシソーム代謝産物を測定し、診断スクリーニングの上、細胞、タンパク、遺伝子レベルでの解析にて、出来るだけ迅速に確定診断を行い、診断結果を治療も含めた診療情報とともに提供し、調査研究に繋げる。

2.新生児マススクリーニングガイドライン作成

副腎白質ジストロフィー新生児マススクリーニングの国内新規導入を目的にガイドライン作成を検討した。

3.AL D & ペルオキシソーム病全国調査

全国調査検討委員会において、ライソゾーム病 & ペルオキシソーム病の 1 次調査、及び 2 次調査に協力した。

4.副腎白質ジストロフィー早期診断のためのパンフレットの作成

拠点病院構想検討委員会における患者会からの早期診断の要望に対応して、副腎白質ジストロ

フィーの早期診断のためのパンフレットの作成を検討した。

5.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の精度管理のもと保険診療による医療実装開始を検討した。

6.本調査研究成果の啓発活動

班員の協力にて 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 29 年 1 月から令和元年 12 月までの 3 年間に、全国医療機関から 359 検体を解析し、副腎白質ジストロフィー(ALD) では大脳型 21 例、AMN14 例、小脳脳幹型 4 例、アジソン型 3 例、女性保因者 37 例、発症前 10 例の計 89 例を、ALD を除くペルオキシソーム病では Zellweger スペクトラム 4 例、二頭酵素欠損症 2 例、アシル CoA オキシダーゼ欠損症 2 例、PEX 遺伝子異常非典型例 3 例、ヒポカタラセミア 2 例の併せて 102 例のペルオキシソーム病を診断し、治療を含めた診療情報を提供するとともに調査研究に繋げた。

2.新生児マススクリーニングガイドライン作成

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

3.ALD&ペルオキシソーム病全国調査

ライソゾーム病&ペルオキシソーム病全国調査検討委員会において、1 次調査での推定国内患

者数、患者受診医療機関等の情報をもとに、副腎白質ジストロフィー&ペルオキシソーム病の 2 次調査を行い、各領域における集計結果解析のための専門委員を分担した。

4.副腎白質ジストロフィー早期診断のためのパンフレットの作成

患者会からの要望の強い、早期診断のための取り組みを実践するために、ペルオキシソーム病において最も頻度の高い副腎白質ジストロフィーの早期診断のための啓発用パンフレットを作成して、患者会、全国の関連学会に配布するとともに、第 60 回日本先天代謝異常学会のセミナーにて講演した。

5.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。

6.本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改訂、市販化した。また 2020 年 1 月には Peroxisomes: Biogenesis, Function, and Role in Human Disease を分担研究者の今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平成 29 年 1 月から令和元年 12 月までの 3 年間に、全国医療機関から 359 検体を解析し、102 例のペルオキシソーム病を診断、治療を含めた診療情報を提供するとともに調査研究に繋げた。さらに ALD マススクリーニングガイドラインの作成、全国調査のうち ALD&ペルオキシソーム病調査への協力、ALD 早期診断のためのパンフレットの作成、日本先天代謝異常学会編集による ALD 診療ガイドライン 2019 の市販、Peroxisomes: Biogenesis, Function, and Role in Human Disease (Imanaka T & Shimozawa

N. eds.)を Springer 社より出版した。さらに保険診療による極長鎖脂肪酸検査を全国に先駆けて病院事業として開始した。以上により、当初に策定した研究目的を3年間で目標以上に達成した。

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)

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

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

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

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

Imanaka K, Fujiwara Y, Morita M, Yamazaki F, Nakashima Y, Takei S, Takashima S, Setou M, Shimozawa N, Imanaka T, Yokoyama K. Profiling and Imaging of Phospholipids in Brains of *Abcd1*-Deficient Mice. *Lipids*. 2018; 53 (1)

:85-102.

Imanaka M, Matsumoto S, Sato A, Inoue K, Kostsin DG, Yamazaki K, Kawaguchi K, Shimozawa N, Kemp S, Wanders RJ, Kojima H, Okabe T, Imanaka T. Stability of the *ABCD1* Protein with a Missense Mutation: A Novel Approach to Finding Therapeutic Compounds for X-Linked Adrenoleukodystrophy. *JIMD Rep*. 2018 doi: 10.1007/8904_2018_118.

Kato K, Maemura R, Wakamatsu M et al. N.Allogeneic stem cell transplantation with reduced intensity conditioning for patients with adrenoleukodystrophy. *Mol Genet Metab Rep*. 2018 Nov 20;18:1-6.

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)

Zakaria 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)

Takashima 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)

H

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

下澤伸行：ペルオキシソーム病（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

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

5.学会発表等（関連シンポジウム・招待講演）

第13回先天代謝異常学会セミナー 主訴・症状から診断へのフローチャート「ペルオキシソーム病」平成29年7月,品川

第44回日本マススクリーニング学会 副腎白質ジストロフィー(ALD)新生児マススクリーニングの意義と課題, 教育セッション「新分野のマススクリーニング」招待講演 平成29年8月, 秋田

ALDの未来を考える会 第6回夏の勉強会「副腎白質ジストロフィー(ALD)診療ガイドライン2017 発刊と普及」平成29年8月 東京慈恵会医科大学

第271回 日本小児科学会東海地方会「小児で鑑別すべき重要な代謝性神経疾患 - 副腎白質ジストロフィーとペルオキシソーム病 - 」特別講演 平成29年10月, 岐阜

第56回東海小児造血細胞移植研究会講演「副腎白質ジストロフィー」平成30年3月, 名古屋

下澤伸行 副腎白質ジストロフィーの早期診断の重要性 第60回日本先天代謝異常学会 ランチョンセミナー 2018年11月 岐阜

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. 第46回日本マススクリーニング学会ワークショップ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）I型、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）I型ならびにIV型診療ガイドラインの作成に取り組んだ。
I型については診療ガイドラインを出版し、IV型については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、臨床医を対象にした英文書
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）I型ならびにIV型診療ガイドラインを作成する。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病態と診断・治療法に関する英文の専門書を出版する。

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。専門書の出版に当たっては、内容の国際的レビューを受ける。ペルオキシソーム関連論文を調査し、ペルオキシソームの機能と疾患についてまとめる。

（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

SRの意見、エキスパートオピニオンを入れ、MPSI型診療ガイドラインを完成させた。ペルオキシソーム英文書は、査読を経て出版した。MPSIV型診療ガイドラインについては、関連論文の1次スクリーニングを行い、SR委員のレビューを経て推奨文を検討した。

D．考察

ガイドライン作成にあたっては、文献のエビデンスとSR、エキスパートオピニ

オンを考慮した。ペルオキシソーム英文書については、内容をペルオキシソーム研究以外の専門家も対象として考慮した。

E．結論

ガイドラインの作成に当たっては、希少疾患の特異性も考慮した。早期診断、早期介入、適切な治療法の選択が可能となる。英文書によりペルオキシソーム病の国際的な理解が深まることが期待される。

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

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

厚生労働省科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）
（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、ファブリー病、副腎白質ジストロフィのクリニカル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、ファブリー病、副腎白質ジストロフィのクリニカル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。両者においてクリニカル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

ファブリー病診療ガイドラインは2019年3月30日、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

両ガイドラインは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、クリニカルエスチョン設定、推奨作成、学会承認を経て、ファブリー病、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

ファブリー病診療ガイドライン2019
ファブリー病診療ガイドライン作成委員会
編集 2019年3月30日第1版発行
診断と治療社

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

Nieman Pick病C型診療ガイドラインの作成に関する研究
副腎白質ジストロフィー症（ALD）の新生児スクリーニングによる超早期診断に関する研究
ペルオキシソームとペルオキシソームに関する英文書の出版

研究分担者 加我牧子 東京都立東部療育センター院長

研究要旨

Nieman Pick C型（NPC）診療ガイドラインの作成に取組み、文献スクリーニングとエキスパートの討議からCQの設定を行い、システマティックレビュー（SR）にもとづく推奨文の準備を行った。ペルオキシソーム病は原理的に新生児スクリーニング（UNS）による超早期診断が可能な疾患群で特に副腎白質ジストロフィー症（ALD）は早期治療の成果が確認されているため、UNS実施に向け課題を明らかにした。ALDガイドライン発行に協力し、ペルオキシソームとその疾患につき研究者、臨床医を対象にした英文書の出版に協力し分担執筆を行った。

A．研究目的

客観的評価に基づくNPCガイドラインを作成し、早期診断と介入、治療法選択を可能にする。ペルオキシソーム疾患は原理的にUNSによる診断が可能で、ALDのUNSを国内で実施するに際しての課題を明らかにする。ALDガイドラインとペルオキシソームとその疾患に関する英文の専門書出版に協力する。

B．研究方法

NPCは希少疾患であり、関連論文一次スクリーニングと経験に基づきCQを作成し、論文二次スクリーニングとSRを参考にエキスパートオピニオンも入れて推奨文を記載し、診療ガイドラインを作成する。ALDは幹細胞移植治療を受けた例で治療時所見や治療時期による予後を検討し、診断から治療までの課題を明らかにする。ALDガイドライン、専門書出版に当たり、執筆協力を行う（倫理面への配慮）
所属施設内倫理委員会の承認を得、調査研究を進めた。

C．研究結果

NPC診療ガイドラインは担当委員長の統括の下、CQを決定し、文献検索とSRから推奨文作成に至る刊行の準備を進めた。現在までのALD症例については診断後の極早期の治療予後が明らかによいこと、早期診断の指標として神経心理学的ならびに生理学的評価が役立つことが明らかになった。UNSによるALD診断後の治療が現状基準の場合、発症までの数年から数十年、嚴重なフォローアップとサポートが必要になり、本人と家族は医療、心理、社会的に過剰な負担が生じる。担当委員長の下、ALD診療ガイドライン刊行に協力し、英文書は分担執筆により出版に協力した。

D．考察

ガイドライン作成に向けて、CQの設定を行い、文献のエビデンスとSR、エキスパートオピニオンを考慮して、推奨文の準備を行った。ALDのUNSは技術的にはすでに可能であり、制度として診断体制が確立すると、現状の基準での幹細胞移植治療までの本人と家族の長期間の過剰な負担と医療側の負担が過剰となる。仮にハイリスク家系に実施するとしても極早期の安全な遺伝子治療が可能になる必要がある。ALDガイドラインの出版により診断治療に大き

く貢献することになった。またペルオキシソーム関連の英文書籍については、分担執筆を行って出版に協力し、研究者、臨床家に役立つ著書を完成できた。

E．結論

ガイドラインの作成に当たっては、希少疾患の特異性も考慮すべきであり、早期診断、早期介入、適切な治療法の選択を可能にする。ALDのUNSは技術的に既に可能であり、制度化するためには極早期の安全な遺伝子治療が求められる。ALDガイドライン出版により診断治療に貢献できた。また英文書によりペルオキシソーム病の国際的な理解が深まることが期待される。

G．研究発表

- 論文発表
 - 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
 - Kaga M.Neurophysiology and Neuropsychology in ALD. In Imanaka, T., Shimozawa, N. eds.: Peroxisomes: Biogenesis, Function, and Role in Human Disease. Springer Nature 2020
 - Kato K,et al. Allogeneic SCT with reduced intensity conditioning for patients with ALD. Molec. Gen. Metabol. Rep. 18:1-6, 2019
- 学会発表
 - Kaga M et al. Twenty year's follow-up of BMT in two patients with ALD.13th EPNS, Sept, 2019 (Athens)
 - Kaga M et al.Prognosis after HSCT in patients with ALD diagnosed before the clinical onset of the disease. EAPS, Oct, 2018 (Paris)
 - Kaga M et al. Cognitive function in 15 patients with ALD after 5 to 20 years of HSCT. EPNS June, 2017 (Lyon)

H．知的所有権の取得状況

- 特許取得
なし
- 実用新案登録
なし
- 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）
（総合）研究報告書

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
ペルオキシソーム病の診断マーカーの探索

研究分担者 横山 和明 帝京大学・薬学部・教授

研究要旨:ムコ多糖症 型とIV型の診療ガイドラインの策定のエビデンス文献を検索した。診断マーカーに関してALDモデルマウス脳内C44:1-PCの分布と、患者線維芽細胞でのC26:1-CoAの蓄積を明らかにした。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 型と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ソーム病において、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でムコ多糖症 型とIV型の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)のモデルマウスの脳の凍結切片を用いて、イメージング質量分析計により、極長鎖脂肪酸含有リン脂質分子種のC44:1-PCの脳内の分布を計測した。またアシル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。またLC-MSを用いてスフィンゴミエリンと各種スフィンゴ糖脂質について分子種ごとに網羅的に定量し構造解析できる測定法を構築した。糖脂質ではキラルカラムを用いて分離した。

(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、ムコ多糖症 型に関して酵素補充療法112報、造血幹細胞移植168法、うち36報は共通で合計候補244報が得られた。ムコ多糖症IV型では1985報が得られた。診断マーカーに関しては、ALDモデルマウス脳ではC44:1-PCが白質ではなく灰白質の部分に多かった。ALD患者線維芽細胞とALDモデル細胞ではC26:1-CoAが蓄積していた。スフィンゴミエリンはネガティブイオンモードでLC-MS/MS測定を行うことで、常法では検出できない脂肪酸残基のシグナルを検出できることがわかった。スフィンゴ糖脂質の一斉解析系では、マウス脳の総脂質中の中性糖脂質、マンガリオシド、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

両疾患の診療ガイドラインの策定では、さらに推奨文の作成とシステムティックレビューが必要である。

診断マーカーに関しては、スフィンゴミエリンとスフィンゴ糖脂質の解析系を確立したことにより、ライソゾーム病の、特に亜型や重症度を反映した新たな診断マーカー探索がより進展すると考えられる。ALDモデルマウス脳における極長鎖脂肪酸含有リン脂質分子種C44:1-PCが灰白質に分布し、ALD患者線維芽細胞とALDモデル細胞では

C26:1-CoA が蓄積するという本疾患の新たな病態機構が明らかとなった。

E. 結論

診療ガイドラインの策定では、ムコ多糖症型とIV型のエビデンス論文の検索を担当した。診断マーカーに関しては、スフィンゴミエリンとスフィンゴ糖脂質の解析系を確立した。さらにALDという病態での疾患関連脂質分子種の脳内分布と、その前駆体アシルCoAの細胞内に蓄積する分子種を明らかにした。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Comprehensive quantitation using two stable isotopically labeled species and direct observation of N-acyl moiety of sphingomyelin by LC-MS. K. Hama, K. Yokoyama et al. **Lipids**. (2017) 52, 789-799. PMID: 28770378
- 2) Profiling and imaging of phospholipids in brains of Abcd1-deficient mice. K. Hama, K. Yokoyama et al. **Lipids**. (2018) 53, 85-102. PMID: 29469952
- 3) Quantitative and Qualitative Method for Sphingomyelin by LC-MS Using Two Stable Isotopically Labeled Sphingomyelin Species. (2018) Hama K, Yokoyama K. et al. **Journal of visualized experiment**_May, doi: 10.3791/57293. PMID: 29782002
- 4) Lipidomics of Peroxisomal Disorders. Hama K., Yokoyama K. et al., Chapter 11 p249-260, in **Peroxisomes: Biogenesis, Function, and Role in Human Disease**, Springer (2019)
- 5) 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. **Journal of Lipid Research**. (2020) doi: 10.1194/jlr.P119000325, PMID: 32075856
- 6) 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. **Carbohydrate Research**. (2020) doi: 10.1016/j.carres.2020.107959, PMID: 32120021

2. 学会発表

直近の発表 1 件と期間中発表数を記載。

1) 日本脂質生化学会

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 (2019), p195、7/4-5、他：2017年2報、2018年2報

2) 日本糖質学会

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 (2019)、8/19-21、名古屋、他2019年1報

3) 日本医用マススペクトル学会

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 (2019), p96、9/12-13、名古屋、他：2017年2報、2018年1報

4) 日本先天代謝異常学会

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 (2019), p171、10/24-26、秋田、他：2017年2報、2018年1報、2019年1報

5) 日本生化学会

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(2019) p157、9/18-20、横浜、他：2017年2報

6) International Conference on the Bioscience of Lipids (ICBL)

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 (2019) p260、6/17-21、東京他：2018年1報、2019年1報

G. 知的所有権の取得状況

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

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）

研究分担者 渡邊 順子 久留米大学医学部 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.科学的根拠に基づき、系統的な手法により推奨を作成する「2017Minds方式」により、ゴーシェ病の診療ガイドラインを作成した。ニーマンピック病C型についてもクリニカルクエスチョンを設定し、システム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。本研究の目的はゴーシェ病およびニーマンピック病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. ゴーシェ病およびニーマンピック病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) システムティックレビュー

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.

1) ゴーシェ病ガイドラインの作成

ゴーシェ病診療ガイドラインの作成に際して，概要，臨床検査，診断，治療（総論・各論），遺伝カウンセリング，治療の今後の展望，の各項目について，BQ，CQを選定し，システムティックレビュー（SR）を行った．研究成果については，ゴーシェ病診療ガイドライン2019年版として発刊した．

2) ニーマンピック病C型の診療ガイドラインの作成

クリニカルクエスションの選定、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アツ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。

ゴーシェ病は稀少疾患ではあるが、酵素補充療法、基質合成療法、シャペロン療法等、複数の治療法が存在する。型別診断も含めた早期の診断、および神経症状にも有効な治療法の開発、導入が重要である。今回作成したゴーシェ病ガイドラインは、エビデンスレベルに基づいたものであると同時に、症例を多く経験したエキスパートの意見も反映されており、個別化医療を目指したガイドラインとして臨床現場でも有効に利用されるものと考えられる。

ニーマンピック病C型もゴーシェ病と同様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て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。ゴーシェ病の診療ガイドラインを作成、発刊した。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

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

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 科学的根拠に基づき、系統的な手法により推奨を作成する「2017Minds 方式」により、ファブリー病，ゴーシェ病，ムコ多糖症 I 型の診療ガイドラインを作成した。また、難病プラットフォームを利用した患者レジストリ構築を行った。

A．研究目的

ライソゾーム病疾患では、専門機関でなくとも一般病院で診療する機会が増えつつある。欧米においても、専門機関の意見を統一したガイドラインが作成されており、今回、科学的根拠に基づき、系統的な手法により推奨を作成する「Minds 方式」により、ファブリー病，ゴーシェ病，ムコ多糖症(MPS)I 型診療ガイドラインを作成した。

B．研究方法

統括委員，作成委員，システマティックレビュー（SR）委員が作成にあたった。重要臨床課題からクリニカルクエスチョン（CQ）作成を行い，各 CQ 担当者がアウトカムとキーワードの設定（PICO の記載）を作成，一次，二次文献検索を行った。SR 委員がシステマティックレビュー（SR）を行い，その結果をもとに推奨文を作成した。標準的な知識やエビデンスの低いものは，バックグラウンドクエスチョン(BQ)として扱い，SR は必ずしも行わず，推奨ではなく回答文として提示することとした。

（倫理面への配慮）

ガイドライン作成のため，倫理的問題はないと考える。

C．研究結果

2016 年よりファブリー病，2017 年度よりゴーシェ病，MPS I 型のガイドライン委員が決まり，各作成委員長を筆頭にガイドライン作成が始まった。ファブリー病，ゴーシェ病は 2018 年度に脱稿した。MPS I 型は，MPS II 型を踏襲し，酵素補充療法と骨髄移植の有効性に関する CQ を作成した。文献数が予測よ

り多く，文献スクリーニングと SR に時間を要した。SR 勉強会を開催と SR 経験のある班員に協力を仰ぎ，2019 年度に脱稿した。また Minds 承認されていたポンペ病ガイドラインは，2019 年版が新たに Minds 掲載された。2018 年から，ニーマンピック病 C，MPS IV 型

D．考察

希少疾病のガイドラインを作成する際の難しい点は，メタアナリシスやランダム化対照比較試験などのエビデンスレベルの高い論文が非常に少なく，多くが後ろ向き研究や症例報告などである。このため，Minds 方式でのガイドライン作成方法は希少疾病のガイドラインには不向きなのではないかという議論が度々おこってきた。しかし，エビデンスレベルが低いからと言って推奨度を弱くする必要は必ずしもなく，作成委員が臨床的に重要と考え，強く推奨する必要があると判断した場合には，エビデンスレベルが弱くとも推奨を強くすることが重要である。

E．結論

ファブリー病，ゴーシェ病，ムコ多糖症 I 方の診療ガイドラインが完成した。ポンペ病ガイドラインの 2019 年度版が Minds 掲載された。

F．研究発表

1. 論文発表
2. 学会発表

この研究に関して，3 つのガイドラインを発行したが，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

A. 研究目的

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」のみである．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に関して，議論を行った．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．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．

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．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．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りうる．

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．

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

ライソゾーム病の診断、治療のガイドライン調査研究
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

ライソゾーム病の早期診断、早期介入に繋げるために、診療ガイドラインを作成した。同時に治療法開発のために、難病プラットフォームを活用した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ならびにペルオキシゾーム病を国内に周知し、早期診断、早期介入に繋げるために診断基準・ガイドラインを作成する。同時に、新規治療法開発のための自然歴の取得や現行治療法の効果検証のために、患者レジストリーを作成する。

B．研究方法

ゴーシェ病ならびにニーマン・ピック病C型（以下、NPC）のガイドライン作成を行うため、ガイドライン統括委員の助言の元、ゴーシェ病ならびにNPCの診断治療に精通した国内の専門家より執筆・編集委員、担当委員を選出した。また、システムティックレビュー委員、医学文献検索専門家を加えたゴーシェ病ガイドライン作成委員会を構成し、Mindsに準拠した診療ガイドラインを作成することとし、作業を行った。

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患者レジストリーを作成すべく、班内でワーキンググループを結成し、難病プラットフォームにコンサルテーションを行い、作業を行った。

なお、本研究の全ての作業は学内倫理委員会の承認のもとに調査研究を進めた。

C．研究結果

初年度および2年目はゴーシェ病の診療ガイドライン作成を行った。ゴーシェ病は臨床病型の構成割合が欧米諸国とは大きく異なり、神経症状を呈する患者の割合が多いため、質の高いエビデンスが極めて限定的であることから、国内外の症例報告等も

検索対象として網羅的文献検索とシステムティックレビューを実施し、推奨文を作成した。加えて、診断に有用な所見や本邦におけるモニタリングなど、日常診療に必要な項目に関しては、エキスパートオピニオンを考慮して解説文として掲載することで、Minds診療ガイドライン作成の手引き2014に基づいたガイドラインとし、2年目にゴーシェ病診療ガイドライン2019として発刊に至った。

最終年度は、NPCの診療ガイドライン作成に着手した。ゴーシェ病と同様、NPC診断治療に精通した各専門家より選出されたガイドライン作成委員会を構成し、クリニカルクエスチョンの設定と網羅的文献検索を行い、今後はシステムティックレビューと推奨文の作成を予定している。

加えて、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作成を行った。ライソゾーム病で共通項目を設定し、疾患毎の特殊項目を整備し、2020年度より運用開始を予定している。

D．考察

ライソゾーム病ならびにペルオキシゾーム病はいずれも稀少難病であることから専門領域以外の医療従事者の診断への敷居は高く、診断症例に関しても治療法の選択や平素の管理に難渋するケースが多い。しかしながら、新規治療法の開発は進んできていることから、診療ガイドラインの作成は疾患の啓蒙とスムーズな医療連携、適切な患者管理の一助になると考える。

また、これらの疾患は臨床的異質性に富んで

いるため、特に中枢神経系に対する新規治療法の開発には短期的なエンドポイントである疾患バイオマーカーの開発と同時に、長期的なエンドポイントである神経学的予後の改善を評価する臨床指標の開発や自然歴が重要である。疾患レジストリーへの登録を進めていくことで、引き続きこれらの課題の解決に努める。

E．結論

本研究を通してライソゾーム病の疾患啓蒙と診断・管理の改善および新規治療法開発に向けた検討課題を整理し、診療ガイドラインと患者レジストリーを作成した。今回の成果を活用し、今後も引き続き、早期発見・診断と中枢神経治療法開発の促進につなげていく事を目指す。

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）薬事小委員会主催セミナー2 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 (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）
平成 29 年度～令和元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：ゴーシェ病における診療実態、特に基質合成抑制療法（SRT）の実態について検討した。現在、治療をうけている日本人ゴーシェ病のうち、SRT による治療を希望した 20 例の患者の平均年齢は 43.5 歳、脾摘例は 55%、骨合併症率は 65%であった。CYP2D6 表現型は Extensive Metabolizer が 16 例、Intermediate Metabolizer が 3 例、Ultra Rapid Metabolizer が 1 例であった。

A．研究目的

日本人ゴーシェ病の治療の実態、基質合成抑制療法（SRT）の位置づけ、SRTの課題について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日本人ゴーシェ病 105 名である。うち、SRT による治療を希望し、CYP2D6 遺伝子多型を解析した 20 例である。臨床情報については主治医のアンケートにより入手した。CYP2D6 遺伝子多型については末梢血より DNA を抽出し、PCR 法にて CYP2D6 遺伝子を増幅 Luminex 社の xTAG を用いて同定した。

（倫理面での配慮）

ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針に従い、東京慈恵会医科大学研究倫理委員会の承認を得るとともに患者から書面による同意を得た。

C．研究結果

1．SRTを希望した患者背景

平均年齢は43.5歳、酵素補充歴は平均15年と長期にわたる治療を受けていた。脾摘率は55%、骨合併症率は65%と高値であった。

2．CYP2D6の表現型

Extensive Metabolizer(EM)が16例（80%）、Intermediate Metabolizer(IM)が3例（15%）、Ultra Rapid Metabolizer(URM)が1例（5%）であった。

3．治療の現状

現在、治療を受けている105例中、63例（60%）が成人例であった。この63例中、33例（52%）が小児期からの移行症例であった。またこの63例中34例（54%）の主な診療科は小児科であった。さらに63例中15例がSRTの治療を受けていた。

D．考察

1．欧米では軽症例に対してSRTが用いられているが、日本においては重症例においてもSRTで治療されていた。

2．CYP2D6表現型においては欧米と同じ分布を示しておりSRTの適応となるEM、IMが大多数を占めており適応範囲は広いと考えられた。

3．現在、治療を受けているゴーシェ病の約半数は成人であった。そして、成人患者においても小児科が主な診療科である例が約半数を占めていた。

E．結論

1 SRTは日本においても今後発展していく治療と考えられた。

2．成人ゴーシェ病の移行期医療システムを構築する必要があると考えられた。

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

(2) Sato Y, Ida H, Ohashi T. Anti-BlyS antibody reduces the immune reaction against enzyme and enhances the efficacy of enzyme replacement therapy in Fabry disease model mice. *Clin Immunol.* 2017 May;178:56-63.

(3) Hoshina H, Shimada Y, Higuchi T, Kobayashi H, Ida H, Ohashi T. Chaperone effect to sulfated disaccharide from heparin on mutant iduronate-2-sulfatase in mucopolysaccharidosis. *Mol Genet Metab* 2017

(4) Charrow J, Fraga C, Gu X, Ida H, et al. Once-versus twice-daily dosing of eliglustat in adults with Gaucher disease type 1: The Phese3, randomized, double-blind EDGE trial. *Mol Genet and Metab.* 2018 Mar;123(3) : 347-356

(5) 柿崎 暁,堀口昇男,井田博幸:CYP2D6 遺伝子多型検査を経て酵素補充療法から基質合成抑制療法へ変更したゴーシェ病 型の 1 例 . 肝臓 . 59 : 243-251 , 2018

(6) 井田博幸 : 小児の治療指針 Gaucher 病 . 小児科診療 増刊号 : 546-548 , 2018

(7) 井田博幸 : Gaucher 病に対する基質合成抑制療法 . 小児内科 .Vol.50 .No.10 2018-10

(8) 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

(9) [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

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

(11) 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

(1) 井田博幸 : 小児慢性特定疾病対策と難病対策の連携と課題 , 第 120 回日本小児科学会 , 東京 , 2017.4.16

(2) 井田博幸 : ゴーシェ病の治療戦略を考える , 第 59 回日本先天代謝異常学会 , 川越 , 2017.10.12

(3) 井田博幸 : ライソゾーム病の移行期医療 . 第 121 回日本小児科学会学術集会 . 福岡 . 2018.4.22

(4) 井田博幸 : ゴーシェ病の治療戦略 . 第 59 回日本神経学会 . 札幌 . 2018.5.24

(5) 井田博幸 : ライソゾーム病の診断・治療の進歩 . 成医会 . 2019.10.10

H . 知的財産権の出願・登録状況
ありません

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）

分担研究報告書

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。得られた情報を元に患者の疫学情報、治療状況、各臓器障害およびQOLについて分析し、今後の診療・治療開発へ繋いでいくことを目的とする。

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、それらのデータを集積し、定期的に統計的に解析を行う。（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

2020年3月時点で149名のファブリー病患者が登録されている。

2018年12月にJFRに登録されていた135人のうち、94人（男性39人、女性55人）が対象となった。レジストリ登録時の年齢中央値は男性35歳、女性37歳であり、うち60人（男性30人、女性30人）がすでにERTを始められていた。レジストリ開始2012年からのフォローアップ中央値は解析時に62ヶ月であった。ERTを開始前からデータがあるのは51人（男性21人、女性30人）であった。2017年以降のERTのAgalsidaseが35人（男性14人、女性21人）、Agalsidaseが43人（男性19人、女性24人）、未治療が16人（男性6名、女性10名）であった。Main eventとして死亡が3人（男性2人、女性1人）、腎代替療法が6人（男性6人、女性0人）であった。診断時、ERT開始前の臓器障害が軽症な場合、ERTによって臓器障害・病期の進行が緩徐になる傾向を認

めたが、男性で臓器障害が重度な場合、ERTを行なっても病気の進行を緩徐にすることはできなかった。また、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男性・女性群は腎機能障害の異常な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

レジストリー全体として、外来受診を継続的にされ、検査を確実にうけている方が解析の対象となり、受診を中断したりする患者は対象から外れるケースが多い。そのためか解析対象者が女性の比率が多くなっている。

ERTに関して、進行してしまった臓器障害の改善させる効果は認められなかったが、早期に開始することで、未治療と比較して顕著に進行を遅らせることができている。

全体的に経過観察年数、患者数共にまだ少なく、酵素間での治療効果の差や生

命予後などについての解析はできていない。

E. 結論

単一施設でのレジストリの問題点・限界等も認められたが、長期的に臨床症状および検査結果を蓄積していくことで、日本人におけるファブリー病の疾患性質の理解に貢献できるシステムとなる。

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60回 日本先天代謝異常学会

2018年11月8日～10日

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

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・ペルオキシソーム病に対する遺伝子治療の臨床応用の可能性がある。それを効率的かつ効果的に推進していくため、治療を受ける患者およびその家族の知識、理解度および希望を把握することを目的とする。

A．研究目的

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

B．研究方法

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

（倫理面への配慮）

意識調査表の中に患者会名や疾患の病型や重症度を問う内容が含まれる。また、個人への郵送のため、回収した時点では、調査票から個人の特定が可能である。それら個人情報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

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
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

Minds の診療ガイドライン作成の手引き 2014 に従ってファブリー病診療ガイドライン 2019（草案）を作成した。日本先天代謝異常学会の承認を得るために学会の査読を受け、指摘事項を修正、改訂し、2020 年以内に学会承認を得たファブリー病診療ガイドライン（ファブリー病診療ガイドライン 2020）を公表する予定である。

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ファブリー病治療を確立することを目的とし、ファブリー病診療ガイドラインを作成した。

B．研究方法

Minds の「診療ガイドライン作成の手引き 2014」に従い、下記の手順でファブリー病診療ガイドラインを作成した。

- 1) クリニカルクエスション（CQ）の選定
- 2) 各 CQ に対するアウトカムを作成
- 3) エビデンスとなる論文を収集
- 4) システマティックレビュー
- 5) 推奨文の作成
- 6) 診療ガイドライン草案の作成
- 7) 患者会からの評価
- 8) 診療ガイドライン草案の完成
- 9) 日本先天代謝異常学会の査読
- 10) 学会査読で指摘事項の修正、改訂
- 11) パブリックコメントの募集
- 12) 関連する他学会からの承認
- 13) 日本先天代謝異常学会承認の診療ガイドラインとして公表

C．研究結果

稀少疾患であるため、エビデンスレベルの高い研究報告は少なく、一部はエキスパートオピニオンとなった。

研究方法で示した手順 10)まで終了し、日本先天代謝異常学会へ修正、改訂したファブリー病

診療ガイドライン草案を再提出し、パブリックコメント、他学会からの承認を現在行っている段階である。これらの手続きが終了した後、日本先天代謝異常学会の承認を得て、ファブリー病診療ガイドライン 2020 として 2020 年中に公表する予定である。

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。また、新たなファブリー病治療薬（薬理的シャペロン療法）が日本で薬事承認されたが、今回の診療ガイドライン作成中であったため（薬事承認されたのが CQ 選定後であったため）薬理的シャペロン療法に関する CQ は作成できなかった。

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を作成した。

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 年以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

本研究は、患者に対する介入研究ではなく、

該当しない。

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 α -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 α -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

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ガイドライン作成の統括を実施。ファブリ病、ゴーシェ病、MPSⅠ型、シスチノーシスのガイドラインが完成し、MPSⅣ型、ニーマンピックC病のガイドライン策定作業が進行している。

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身体障害の有無により大別して検討された。知的発達症や重度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推奨スケジュール、移行支援ツールの開発や移行支援チーム編成が必要である。

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ことを目的とする。

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

ファブリ病、ゴーシェ病、MPSⅠ型、シスチノーシス、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の有無によりライソゾーム病を大別し、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、ファブリ病、ゴーシェ病、MPSⅠ型、シスチノーシス、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

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

ファブリ病、ゴーシェ病、MPSⅠ型、シスチノーシスのガイドラインが完成し、MPSⅣ型、ニーマンピックC病のガイドライン策定作業が進行している。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の把握
ライソゾーム病では、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では病状が進行性であり、症状が不安定な時期における医療提供者の変更が困難であること、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こと、罹患する臓器が多様であるため、多くの診療科が関与する必要がある。ことなどが課題としてあげられる。

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) 移行期医療の留意点

知的発達症を伴わない症例

乳児型ポンペ病では、心筋症や不整脈を伴う。一方、小児型と成人型ポンペ病は、骨格筋症状や呼吸筋症状が主症状のため、小児型と成人型ポンペ病をミオパチーの診療の経験が豊富な成人の神経内科へトランジションすることにおいて、阻害要因は多くないと考えられる。

トランジション準備状況評価表を作成し、ポンペ病やその治療、外来受診の方法、薬の管理、日常生活の管理、医療者と自立して話すことについて、準備状況を評価することが有用である。医療情報の要約や緊急時のケアの方法について、書面に記録し、患者と家族、ケアを行うスタッフ、医療者が共有する。トランジション準備状況評価表や自己健康管理度チェックリストの内容は、他の小児慢性疾患患者と共通しており、医療情報のサマリーに関しては、治療内容、運動機能、呼吸管理、循環器管理、側弯症、消化管症状、認知機能などについて、記入する書式の作成が有用である。小児科の担当医と成人科の担当医は、トランジションを完了するまで、少なくとも一定期間は、協力して診療を行う。

乳児型ポンペ病では、循環器の診療や、聴力など耳鼻咽喉科の定期診察、中枢神経系についてのなどが必要となり、患者自身が、多様な所見を理解し、必要があれば、介助者とともに受診し、患者主体の診療行動がとれるように、準備を行う。移行期医療を受ける診療科は、話し合いの上、決定する。

知的発達症や重度身体障害を伴う症例

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症例では、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、成人科へ移行する場合には、時間をかけて、患者、家族、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で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．希少疾患において、エビデンスの確実性を示すことは困難であるが、VALUE-based medicineに基づいたガイドラインの作成が重要である。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。

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

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

E．結論

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 小児疾患の診断治療基準 糖原病 小児内科50 (増刊); 172-173, 2018.

3. 福田 冬季子 小児関連学会(分野)のガイドラインへの取り組み 神経領域 (日本小児神経学会) 小児内科50(5), 808-811, 2018.

4. 福田 冬季子 小児の治療指針 ライソゾーム病 Pompe病(糖原病II型) 小児科診療81 (増刊) 557-558, 2018

5. 福田 冬季子 ポンペ病の新しい知見 医学のあゆみ264(9) 857-861, 2018

6. Iijima H, Iwano R, Tanaka Y, Muroya K, Fukuda T, Sugie H, Kurosawa K, Adachi M. Analysis of GBE1 mutations via protein expression studies in glycogen storage disease type IV: A report on a non-progressive form with a literature review. Mol Genet Metab Rep. 13;17:31-37, 2018

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

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
（総合）研究報告書

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。これまで発表されている報告や成書を集約し、さらにわれわれが行っているファブリー病新生児スクリーニングの成果を整理し、本疾患に関する情報を評価した。特に遺伝カウンセリングに関する内容と、新生児スクリーニングに関する内容について検討した。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（-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ス)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、生化学的な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. Mehta A, Kuter DJ, Salek SS, Belmatoug N, Bembi B, Bright J, Vom Dahl S, Deodato F, Di Rocco M, Göker-Alpan O, Hughes DA, Lukina EA, Machaczka M, Mengel E, Nagral A, Nakamura K, Narita A, Oliveri B, Pastores G, Pérez-López J, Ramaswami U, Schwartz IV, Szer J, Weinreb NJ, Zimran A *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.
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. Sawada T, Kido J, Yoshida S, Sugawara K, Momosaki K, Inoue T, Tajima G, Sawada H, Mastumoto S, Endo F, Hirose S, Nakamura K. Newborn screening for Fabry disease in the western region of Japan. *Mol Genet Metab Rep.* 2020 Jan 11;22:100562. doi: 10.1016/j.ymgmr. 2019.100562. eCollection 2020 Mar.
8. Mehta A, Belmatoug N, Bembi B, Deegan P, Elstein D, Göker-Alpan O, Lukina E, Mengel E, Nakamura K, Pastores GM, Pérez-López J, Schwartz I, Serratrice C, Szer J, Zimran A, Rocco MD, Panahloo Z, Kuterr DJ, Hughes D Exploring the patient journey to diagnosis of Gaucher disease from the perspective of 212 patients with Gaucher disease and 16 Gaucher expert physicians. *Mol Genet Metabol* 122, 122-129 (2018)
9. Chong PF, Nakamura K and Kira R Mulberries in the urine: a tell-tale sign of Fabry disease. *Journal of Inherited Metabolic Disease* (in press) doi:

- 10.1007/s10545-018-0155-6
10. Anan K, Hino S, Shimizu N, Sakamoto A, Nagaoka K, Takase R, Kohrogi K, Araki H, Hino Y, Usuki S, Oki S, Tanaka H, Nakamura K, Endo F, Nakao M LSD1 mediates metabolic reprogramming by glucocorticoids during myogenic differentiation. *Nucleic Acids Research*, gky234, <https://doi.org/10.1093/nar/gky234>, 29 March 2018
11. Kido J, Matsumoto S, Mitsubuchi H, Sakamoto R, Nakamura K Recovery of severe acute liver failure without transplantation in patients with Wilson disease. *Pediatric Transplantation (in press)*
- 12 . Momosaki K, Kido J, Matsumoto S, Yoshida S, Takei A, Miyabayashi T, Sugawara K, Endo F, Nakamura K High-risk screening for Gaucher disease in patients with neurological symptoms. *J Hum Genet.* 63, 717-721 (2018) doi: 10.1038/s10038-018-0438-7. Epub 2018 Mar 30.
13. Kido J, Inoue H, Suzuki Y, Tanaka M, Mitsubuchi H, Nakamura K, Endo F, Matsumoto S A significant difference in the blood carnitine values obtained by the enzymatic cycling and tandem mass spectrometry methods. *Clinical Laboratory* 64,211-215(2018)
14. Tanaka K, Nakamura K, Matsumoto S, Kido J, Mitsubuchi H, Ohura T, Endo F Citrulline administration for urea cycle disorders in Japan. *Pediatrics International* 59, 422-426 (2017). doi: 10.1111/ped.13163
- 15 . Kido J, Matsumoto S, Sakamoto R, Mitsubuchi H, Endo F and Nakamura K* Pulmonary artery hypertension in methylmalonic academia. *Hemodialysis International* 21:E25-E29 (2017) doi: 10.1111/hdi.12506
16. Chinen Y, Nakamura S, Yoshida T, Maruyama H, Nakamura K A new mutation in newborn screening for Fabry disease evaluated by plasma globotriaosylsphingosine levels. *Human Genome Variation* 4: 17002. (2017) doi: 10.1038/hgv.2017.2
17. Sekijima Y*, Nagamatsu K, Nakamura K, Nakamura K, Hattori K, Ota M, Shimizu Y, Endo F, and Ikeda S Prevalence of Fabry Disease and GLA c.196G>C Variant in Japanese Stroke Patients. *J Hum Genet* 62:665-670 (2017) doi: 10.1038/jhg.2017.31
18. Kido J, Kawasaki T, Mitsubuchi H, Kamohara H, Ohba T, Matsumoto S, Endo F, Nakamura K* Hyperammonemia crisis following parturition in a female patient with ornithine transcarbamylase deficiency. *World J Hepatol.* 9:343-348 (2017) doi: 10.4254/wjh.v9.i6.343
19. Kronn D, Day-Salvatore D, Hwu WL, Jones S, Nakamura K, Okuyama T, Scott C, Swoboda K, Kishnani P* Management of Confirmed Newborn-Screened Patients With Pompe Disease Across the Disease Spectrum *Pediatrics* 140:supple 1 (2017) doi: 10.1542/peds.2016-0280E
20. Sakamoto R, Matsumoto S, Shimazu T, Yoshida S, Kuraoka S, Mitsubuchi H and Nakamura K A case of treated Gaucher disease with progressive neurological damage. *Med Sci Case Rep* 4:37-40 (2017) doi: 10.12659/MSCR.904439
21. Yoshida T, Kido J, Mitsubuchi H, Matsumoto S, Endo F and Nakamura K* Clinical manifestations in two patients with pyruvate dehydrogenase deficiency and long-term survival. *Hum Genome Var.* 4, 17020 (2017) Published online 2017 Jun 1. doi: doi: 10.1038/hgv.2017.20
22. Kido J, Matsumoto S, Sakamoto R, Mitsubuchi H, Endo F and Nakamura K Liver transplantation may prevent neurodevelopmental deterioration in high risk patients with urea cycle disorders. *Pediatr Transplant.* 21 (2017) doi: 10.1111/petr.12987. Epub 2017 Jun 12.
23. Nakamura K, Ito M, Shigematsu Y and Endo F Tyrosinemia Type I in Japan: A Report of Five Cases in *Hereditary Tyrosinemia* RM Tanguay (Ed) Springer

133-138 (2017)

24. Mori H, Momosaki K, Kido J, Tamura H, Tanaka K, Matsumoto S, Nakamura K, Mitsubuchi H, Endo F, Iwai M

Amelioration of Brain Damage by Glycine in Neonatal Rat Brain Following Hypoxia-Ischemia. *Pediatr Int.* 59:321-327 (2017) doi: 10.1111/ped.13164

25. Kido, J; Yoshida, T; Mitsubuchi, H; Matsumoto, S; Nakamura, K Impact of the 2016 Kumamoto Earthquake on a female patient with OTCD. *Pediatr Int.* 2017 Nov;59(11):1213-1215. doi: 10.1111/ped.13419.

26 . Hiramatsu M and Nakamura K Elosulfase alfa enzyme replacement therapy

attenuates disease progression in a non-ambulatory Japanese patient with Morquio A syndrome. *Molecular Genetics and Metabolism Report* 13, 76-79 (2017)

e-publication doi:
10.1016/j.ymgmr.2017.09.001

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

研究要旨

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

A．研究目的

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

B．研究方法

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

（倫理面への配慮）

症例は連結可能な匿名化を行った。

C．研究結果

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

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

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

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

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

D．考察

ムコ多糖症 型では、胎児期もしくは幼

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

E . 結論

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

F . 研究発表

1. 論文発表

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

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

2. 学会発表

- 濱崎考史. 先天代謝異常症の診断と治療の展望 ~SGLT2 阻害剤の開発の歴史から学ぶ~ 第32回 北野小児科学術講演会 (2019年11月16日)(国内)(招待有り)
- 濱崎考史. 見逃してはならない 先天代謝異常症. 令和元度 恒友会・澗児会ジョイントミーティング (2019年11月8日)(国内)
- 富田和慶, 岡本駿吾, 濱崎考史. 当院におけるムコ多糖症 型治療薬「Idursulfase」国内販売開始 12年の予後. 第61回日本先天代謝異常学会総会 (2019年10月25日)(国内)
- 岡本駿吾, 富田和慶, 河内要, 瀬戸俊之, 濱崎考史. Early diagnosis of mucopolysaccharidosis type in siblings with heart murmur 第61回日本先天代謝異常学会総会 (2019年10月25日)(国内)
- 濱崎考史. ムコ多糖症の現状と今後の展望岡山ライソゾーム病セミナー (2019年10月11日)(国内)
- 濱崎考史. 見逃してはならない 先天代謝異常症. 第37回 埼玉西北部小児科研究会学術講演会 (2019年7月10日)(国内)
- 岡本駿吾, 富田和慶, 河内要, 瀬戸俊之, 濱崎考史. 心雑音を契機にみつかったムコ多糖症 I 型の姉弟例. 第15回 近畿先天代謝異常症研究会 (2019年6月29日)(国内)
- 濱崎考史. 中枢神経障害に対する新しい治療法の試み. 第222回 大阪小児科学会 教育講演 (2019年6月15日)
- 濱崎考史. わかりやすい、ライソゾーム病の診断と治療の現状. 関西医科大学大学院特別講義 (2019年6月12日)(招待有り)
- Takashi Hamazaki. Experience of enzyme

replacement therapy for

Mucopolysaccharidosis type VII. 第5回国際ライソゾーム病フォーラム 東京 (2019年7月12日)

- Oakamoto S, Kazuyoshi Tomita K, Nishiu M, Minami C, Tateishi C, Kusakabe T, Hamazaki T. Experience of enzyme replacement therapy for Mucopolysaccharidosis type VII. 16th Annual WORLDSymposium Orlando FL USA (2020年2月12日)
 - 濱崎考史. 新生児マススクリーニングの現状と未来への展望. ファブリー病患者会、大阪オープンセミナー2018 6月(国内)
 - 濱崎考史. -グルクロニダーゼ欠損症の酵素補充療法. 第3回神経代謝病研究会 2018 7月 (国内)
 - 濱崎考史. 同胞臍帯血移植が有効であった酵素療法抵抗性ムコ多糖症 型症例. ムコ多糖症フォーラム 2018 7月 (国内)
 - 濱崎考史. ファブリー病治療の新しい選択肢の使用経験 城南ファブリー病セミナー 2018 11月 (国内)
 - Kasuga S, Kadono C, Kudo S, Hamazaki T et al. A novel IDS gene mutation in two Japanese patients with severe mucopolysaccharidosis type II and correlation between developmental outcomes. The American Society of Human Genetics 2017 Annual Meeting (ASHG) Orlando, USA
 - Hamazaki T. Overview of intra cranial ventricle enzyme injection clinical trial with idursulfase beta for Hunter syndrome. The 9th Asia-Pacific MPS Network meeting 2017 May Korea
 - 春日彩季, 門野千穂, 工藤聡, 寺井秀富, 瀬戸俊之, 濱崎考史 et al. ムコ多糖症 VII 型 3例における経過と治療. 第59回日本先天代謝異常学会 2017 Oct 埼玉
 - Hamazaki T. Three Japanese patients with mucopolysaccharidosis type VII. 10th ASIA-PACIFIC MPS NETWORK MEETING 2017 Dec, Taiwan
- F. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得
該当なし。
2. 実用新案登録

- 該当なし。
- 3.その他
該当なし。

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。

認めなかった。よって、神経幹細胞ではオートファジ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細胞も健常人由来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、健常人- NPC患者間で有意な差は

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たい。

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 Gent 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ということが知られている。移植成績の向上には安全かつ有効な前処置の確立と様々な合併症のモニタリング、治療法の開発が必要である。2007年以降、新規薬剤の承認によりガイドライン治療が可能となり、36例の先天代謝異常に対して移植が行われ、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%であった。移植後の酵素活性の上昇は良好で、尿中ウロン酸も正常域に低下し、HSCTの安全性と有効性が証明された。

A．研究目的

一部のライソゾーム病に対する治療として同種造血幹細胞移植（HSCT）が施行され、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。2007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、2015年にはヨーロッパより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、前処置毒性の軽減についてのアプローチ、世界標準の移植前処置を用いたHSCTの成績を解析し、安全性の向上と、酵素活性の上昇や尿乳異常代謝産物の低下による生化学的効果の安全性を検証した。

B．研究方法

1．白血病を対象にした移植研究では、静注用ブスルファン（Bu）とシクロフォスファミド（CY）の投与順序を逆にすることで、前処置関連毒性の軽減が可能であることが報告されており、16例の先天代謝異常を対象に、移植前処置として静注用 Bu を添付文書通りの体重別投与量で1日4回4日間、CY 50mg/kg/日を4日間、サイモグロブリン（ATG）1.25mg/kg/日を4日間で行い、12例はBu/CY/ATGの順に、4例においてはCY/Bu/ATGの順とした。

2．同種造血幹細胞移植を受け、6ヶ月以上生存しているムコ多糖症Ⅰ型およびⅡ型を対象に末梢血7mlと尿50mlを採取し、 α -L-イズロニダーゼあるいはイズロネート-2-スルファターゼ活性の測定および尿中ウロン酸定

量を行った。測定は株式会社エス・アール・エルに外注した。

3．東海大学医学部附属病院において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）、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/CY、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

1．Buの前処置関連毒性として重要な肝臓洞静脈障害症候群（肝SOS）は乳児例の2例で合併したが、それぞれデフィプロタイドあるいはリコンビナントトロンボモジュリンで改善した。骨髄のshort-tandem repeat（STR）法によるドナー比率は+4週で100%が8例、95～99%が5例、90～94%が1例、85～89%が2例で、+8週で新たに4例が100%となった。末梢血では、11例中3例でT細胞分画において12～27%が本人由来の混合キメラを呈し、顆粒球分画で本人由来が20%以上の混合キメラを呈したのは3例であった。晩期拒絶から死亡に至ったのはI-cell病の1例のみで、CY/Bu/ATGレジメン施行例であった。

2. 対象は16例で、ムコ多糖症I型が3例、II型が13例、男性が14例、女性が2例で、全例でドナー細胞の生着を確認した。移植前の酵素活性はムコ多糖症I型の1例で4.04 nmol/mg Pr/hr、ムコ多糖症II型の1例で1.4 nmol/mg Pr/4hrで、他の10例は測定感度以下であったが、移植後の15例で 82.6 ± 33.0 (平均 \pm 標準偏差) nmol/mg Pr/hr or 4hrと著明に上昇していた。一方、尿中ウロン酸は移植前の 302.6 ± 130.4 mg/g Crより 23.2 ± 13.3 mg/g Crと著しく低下した。

3. 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、退院後に他院フォローとなったALDの1例、MPS-IIの3例が呼吸障害、原因不明の突然死や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

乳児においては肝SOSのリスクがあるが、いずれも適切な治療により救命されており、添付文書通りの投与量のBuとCY、ATGを組み合わせた前処置は安全性、有効性ともほぼ満足できる成績が得られた。しかし、投与順を入れ替えたCY/Bu/ATGレジメンではやや混合キメラの比率が高く、1例で晩期拒絶に至ったことから、ライソゾーム病に対するHSCTでは適さない可能性が示唆された。

造血幹細胞移植後の-L-イズロニダーゼあるいはイズロネート-2-スルファターゼ活性は全例で著明に上昇しており、ドナー細胞の生着を得て欠損酵素の産生が行われていることが確認された。これは抗酵素抗体の産生も生じていないためであり、酵素補充療法においては特に重症例で抗酵素抗体産生の頻度が高いことと比べ、造血幹細胞移植の優位性を示している。

わが国では2006年に静注用Bu、2008年に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。重症ウイルス感染対策として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)のリアルタイムPCRを導入し、正確なキメリズム解析が可能なSTR法を導入した。これらの導入により、東海大学では早期の移植関連死亡をゼロにすることができたが、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、今後はより密接な医療連携が必要と考えられた。

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、同時に生化学的にも優れた効果が確認された。

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, 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]
 11. Miyamura K, Yamashita T, Atsuta Y, Ichinohe T, Kato K, Uchida N, Fukuda T, Ohashi K, Ogawa H, Eto T, Inoue M, Takahashi S, Mori T, Kanamori H, Yabe H, Hama A, Okamoto S, Inamoto Y. High probability of follow-up termination among AYA survivors after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood Adv*. 2019 Feb 12;3(3):397-405. doi: 10.1182/bloodadvances.2019.01.008.
 12. Okamoto Y, Kudo K, Tabuchi K, Tomizawa D, Taga T, Goto H, Yabe H, Nakazawa Y, Koh K, Ikegame K, Yoshida N, Uchida N, Watanabe K, Koga Y, Inoue M, Kato K, Atsuta Y, Ishida H. Hematopoietic stem-cell transplantation in children with refractory acute myeloid leukemia. *Bone Marrow Transplant*. 2019 Feb 4. doi: 10.1038/s41409-019-0461-0. [Epub ahead of print]
 13. Kawashima N, Iida M, Suzuki R, Fukuda T, Atsuta Y, Hashii Y, Inoue M, Kobayashi M, Yabe H, Okada K, Adachi S, Yuza Y, Kawa K, Kato K. Prophylaxis and treatment with mycophenolate mofetil in children with graft-versus-host disease undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a nationwide survey in Japan. *Int J Hematol*. 2019 Jan 29. doi: 10.1007/s12185-019-02601-5. [Epub ahead of print]
 14. Umeda K, Yabe H, Kato K, Imai K, Kobayashi M, Takahashi Y, Yoshida N, Sato M, Sasahara Y, Kato K, Adachi S, Koga Y, Okada K, Inoue M, Hashii Y, Atsuta Y, Morio T; Inherited Disease Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. Impact of low-dose irradiation and in vivo T-cell depletion on hematopoietic stem cell transplantation for non-malignant diseases using fludarabine-based reduced-intensity conditioning. *Bone Marrow Transplant*. 2018 Dec 7. doi: 10.1038/s41409-018-0418-8. [Epub ahead of print]
 15. Yabe M, Koike T, Ohtsubo K, Imai E, Morimoto T, Takakura H, Koh K, Yoshida K, Ogawa S, Ito E, Okuno Y, Muramatsu H, Kojima S, Matsuo K, Mori M, Hira A, Takata M, Yabe H. Associations of complementation group, ALDH2 genotype, and clonal abnormalities with hematological outcome in Japanese patients with Fanconi anemia. *Ann Hematol*. 2018 Oct 27. doi: 10.1007/s00282-018-1000-0.

- 10.1007/s00277-018-3517-0. [Epub ahead of print]
16. Yakushijin K, Ikezoe T, Ohwada C, Kudo K, Okamura H, Goto H, Yabe H, Yasumoto A, Kuwabara H, Fujii S, Kagawa K, Ogata M, Onishi Y, Kohno A, Watamoto K, Uoshima N, Nakamura D, Ota S, Ueda Y, Oyake T, Koike K, Mizuno I, Iida H, Katayama Y, Ago H, Kato K, Okamura A, Kikuta A, Fukuda T. Clinical effects of recombinant thrombomodulin and defibrotide on sinusoidal obstruction syndrome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2018 Aug 20. doi: 10.1038/s41409-018-0304-4. [Epub ahead of print]
 17. Inamoto Y, Matsuda T, Tabuchi K, Kurosawa S, Nakasone H, Nishimori H, Yamasaki S, Doki N, Iwato K, Mori T, Takahashi S, Yabe H, Kohno A, Nakamae H, Sakura T, Hashimoto H, Sugita J, Ago H, Fukuda T, Ichinohe T, Atsuta Y, Yamashita T; Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation Late Effects and Quality of Life Working Group. Outcomes of patients who developed subsequent solid cancer after hematopoietic cell transplantation. *Blood Adv*. 2018 Aug 14;2(15):1901-1913. doi: 10.1182/bloodadvances.2018020966.
 18. Nakasone H, Tabuchi K, Uchida N, Ohno Y, Matsuhashi Y, Takahashi S, Onishi Y, Onizuka M, Kobayashi H, Fukuda T, Ichinohe T, Takanashi M, Kato K, Atsuta Y, Yabe H, Kanda Y. Which is more important for the selection of cord blood units for haematopoietic cell transplantation: the number of CD34-positive cells or total nucleated cells? *Br J Haematol*. 2018 May 29. doi: 10.1111/bjh.15418. [Epub ahead of print]
 19. Takahashi H, Kajiwara R, Kato M, Hasegawa D, Tomizawa D, Noguchi Y, Koike K, Toyama D, Yabe H, Kajiwara M, Fujimura J, Sotomatsu M, Ota S, Maeda M, Goto H, Kato Y, Mori T, Inukai T, Shimada H, Fukushima K, Ogawa C, Makimoto A, Fukushima T, Ohki K, Koh K, Kiyokawa N, Manabe A, Ohara A. Treatment outcome of children with acute lymphoblastic leukemia: the Tokyo Children's Cancer Study Group (TCCSG) Study L04-16. *Int J Hematol*. 2018 Jul;108(1):98-108. doi: 10.1007/s12185-018-2440-4. Epub 2018 Mar 27.
 20. Oshima K, Saiki N, Tanaka M, Imamura H, Niwa A, Tanimura A, Nagahashi A, Hirayama A, Okita K, Hotta A, Kitayama S, Osawa M, Kaneko S, Watanabe A, Asaka I, Fujibuchi W, Imai K, Yabe H, Kamachi Y, Hara J, Kojima S, Tomita M, Soga T, Noma T, Nonoyama S, Nakahata T, Saito MK. Human AK2 links intracellular bioenergetic redistribution to the fate of hematopoietic progenitors. *Biochem Biophys Res Commun*. 2018 Mar 4;497(2):719-725. doi: 10.1016/j.bbrc.2018.02.139. Epub 2018 Feb 17.
 21. Horikoshi Y, Umeda K, Imai K, Yabe H, Sasahara Y, Watanabe K, Ozawa Y, Hashii Y, Kurosawa H, Nonoyama S, Morio T. Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Leukocyte Adhesion Deficiency. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2018 Jan 10. doi:

- 10.1097/MPH.0000000000001028. [Epub ahead of print]
22. Morishima Y, Azuma F, Kashiwase K, Matsumoto K, Orihara T, Yabe H, Kato S, Kato K, Kai S, Mori T, Nakajima K, Morishima S, Satake M, Takanashi M, Yabe T; Japanese Cord Blood Transplantation Histocompatibility Research Group. Risk of HLA Homozygous Cord Blood Transplantation: Implications for Induced Pluripotent Stem Cell Banking and Transplantation. *Stem Cells Transl Med.* 2018 Feb;7(2):173-179. doi: 10.1002/sctm.17-0169. Epub 2017 Dec 23.
 23. Stapleton M, Kubaski F, Mason RW, Yabe H, Suzuki Y, Orii KE, Orii T, Tomatsu S. Presentation and Treatments for Mucopolysaccharidosis Type II (MPS II; Hunter Syndrome). *Expert Opin Orphan Drugs.* 2017;5(4):295-307. doi: 10.1080/21678707.2017.1296761. Epub 2017 Mar 8. PMID: 29158997
 24. Onishi Y, Mori T, Kako S, Koh H, Uchida N, Kondo T, Kobayashi T, Yabe H, Miyamoto T, Kato K, Suzuki R, Nakao S, Yamazaki H; Adult Aplastic Anemia Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. Outcome of Second Transplantation Using Umbilical Cord Blood for Graft Failure after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Aplastic Anemia. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2017 Aug 24. pii: S1083-8791(17)30655-9. doi: 10.1016/j.bbmt.2017.08.020. [Epub ahead of print]
 25. Kubaski F, Yabe H, Suzuki Y, Seto T, Hamazaki T, Mason RW, Xie L, Onsten TGH, Leistner-Segal S, Giugliani R, D ng VC, Ngoc CTB, Yamaguchi S, Monta o AM, Orii KE, Fukao T, Shintaku H, Orii T, Tomatsu S. Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Patients with Mucopolysaccharidosis II. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2017 Oct;23(10):1795-1803. doi: 10.1016/j.bbmt.2017.06.020. Epub 2017 Jul 1.
 26. Sekinaka Y, Mitsuiki N, Imai K, Yabe M, Yabe H, Mitsui-Sekinaka K, Honma K, Takagi M, Arai A, Yoshida K, Okuno Y, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Miyano S, Muramatsu H, Kojima S, Hira A, Takata M, Ohara O, Ogawa S, Morio T, Nonoyama S. Common Variable Immunodeficiency Caused by FANC Mutations. *J Clin Immunol.* 2017 Jul;37(5):434-444. doi: 10.1007/s10875-017-0396-4. Epub 2017 May 11.
 27. Hoenig M, Lagresle-Peyrou C, Pannicke U, Notarangelo LD, Porta F, Gennery AR, Slatter M, Cowan MJ, Stepensky P, Al-Mousa H, Al-Zahrani D, Pai SY, Al Herz W, Gaspar HB, Veys P, Oshima K, Imai K, Yabe H, Noroski LM, Wulffraat NM, Sykora KW, Soler-Palacin P, Muramatsu H, Al Hilali M, Moshous D, Debatin KM, Schuetz C, Jacobsen EM, Schulz AS, Schwarz K, Fischer A, Friedrich W, Cavazzana M. Reticular dysgenesis: international survey on clinical presentation, transplantation and outcome. *Blood.* 2017 Mar 22. pii: blood-2016-11-745638. doi: 10.1182/blood-2016-11-745638. [Epub ahead of print]

著書

2. 日本医師会 2019 190-191 (共著)
3. Mucopolysaccharidoses update.
Hematopoietic Stem Cell Transplantation in
Mucopolysaccharidoses: The Effects and
Limitations (Chapter 24) *Tomatsu S, Orii T
ed* Nova Science New York 2018.
4. 難病研究 up-to-date 造血幹細胞移植 メ
ディカルドウ 2017 123-129 (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.
2. H Yabe, E Imai, A Sugimoto, K Otsubo, T
Morimoto, H Mochizuki, T Koike, S Kato
and M Yabe. Full-dose busulfan-based
conditioning regimen for pediatric
non-malignant disease. 44th Annual Meeting
of the European Group for Blood and
Marrow Transplantation. March 2018,
Lisbon, Portugal.
3. R Tsumanuma, E Omoto, H Kumagai, Y
Katayama, K Iwato, G Aoki, Y Sato, Y
Tsutsumi, K Miyazaki , N Tsukada, M Iino,
A Shinagawa, Y Atsuta, Y Kodaera , S
Okamoto, H Yabe. Efficacy and Safety of

1. 指定難病ペディア 2019 ファンconi貧血
Biosimilar Filgrastim in Peripheral
Hematopoietic Stem Cell Mobilization
Procedures for Related Allogeneic
Transplantation. 44th Annual Meeting of the
European Group for Blood and Marrow
Transplantation. March 2018, Lisbon,
Portugal.

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

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

H . 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。)

1. 特許取得
無し
2. 実用新案登録
無し
3. その他
無し

研究成果の刊行に関する一覧表

【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) □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

論文

1. 衛藤 義勝

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. 酒井 規夫

- 1) Hughes DA ,Nicholls K ,Shankar SP ,Sunder-Plassmann G ,Koeller D ,Nedd K ,Vockley G ,Hamazaki T ,Lachmann R ,Ohashi T ,Olivotto I ,Sakai N ,Deegan P ,Dimmock D ,Eyskens F ,Germain DP ,Goker-Alpan O ,Hachulla E ,Jovanovic A ,Lourenco CM ,Narita I ,Thomas M ,Wilcox WR ,Bichet DG ,Schiffmann R ,Ludington E ,Viereck C ,Kirk J ,Yu J ,Johnson F ,Boudes P ,Benjamin ER ,Lockhart DJ ,Barlow C ,Skuban N ,Castelli JP ,Barth J Feldt-Rasmussen U., Oral pharmacological chaperone migalastat compared with enzyme replacement therapy in Fabry disease: 18-month results from the randomised phase III ATTRACT study., *J Med Genet.* 2017 Apr;54(4):288-296
- 2) Kondo H , Maksimova N , Otomo T , Kato H , Imai A , Asano Y , Kobayashi K , Nojima S , Nakaya A , Hamada Y , Irahara K , Gurinova E , Sukhomyasova A , Nogovicina A , Savvina M , Yoshimori T , Ozono K , Sakai N Mutation in VPS33A affects metabolism of glycosaminoglycans: a new type of mucopolysaccharidosis with severe systemic symptoms. *Hum Mol Genet.* 26(1):173-183, 2017
- 3) Nishiumi F ,Ogawa M ,Nakura Y ,Hamada Y ,Nakayama M ,Mitobe J ,Hiraide A ,Sakai N ,Takeuchi M , Yoshimori T , Yanagihara I Intracellular fate of *Ureaplasma parvum* entrapped by host cellular autophagy., *Microbiologyopen.* 2017 Jan 15. . doi: 10.1002/mbo3.441. [Epub ahead of print]
- 4) Yuan JH , Hashiguchi A , Yoshimura A , Sakai N , Takahashi MP , Ueda T , Taniguchi A , Okamoto S , Kanazawa N , Yamamoto Y , Saigoh K , Kusunoki S , Ando M , Hiramatsu Y , Okamoto Y , Takashima H., WNK1/HSN2 Founder Mutation in Patients with Hereditary Sensory and Autonomic Neuropathy: a Japanese cohort study., *Clin Genet.* 2017 Apr 19. doi: 10.1111/cge.13037. [Epub ahead of print]
- 5) Tajima G , Hara K , Tsumura M , Kagawa R , Okada S , Sakura N , Maruyama S , Noguchi A , Awaya T , Ishige M , Ishige N , Musha I , Ajihara S , Ohtake A , Naito E , Hamada Y , Kono T , Asada T , Sasai H , Fukao T , Fujiki R , Ohara O , Bo R , Yamada K , Kobayashi H , Hasegawa Y , Yamaguchi S , Takayanagi M , Hata I , Shigematsu Y , Kobayashi M., Newborn screening for carnitine palmitoyltransferase II deficiency using (C16+C18:1)/C2: Evaluation of additional indices for adequate sensitivity and lower false-positivity., *Mol Genet Metab.* 2017 Nov;122(3):67-75.
- 6) Kondo H , Fujita Y , Mizuno Y , Kihara M , Murayama K., Mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes with severe systemic symptoms: Pathology and biochemistry., *Pediatr Int.* 2018 Mar;60(3):300-302.
- 7) Irahara-Miyana K , Otomo T , Kondo H , Hossain MA , Ozono K , Sakai N., Unfolded protein response is activated in Krabbe disease in a manner dependent on the mutation type., *J Hum Genet.* 2018 Apr 3. doi: 10.1038/s10038-018-0445-8.
- 8) Irahara-Miyana K , Enokizono T , Ozono K , Sakai N., Exonic deletions in GALC are frequent in Japanese globoid-cell leukodystrophy patients., *Hum Genome Var.* 2018 Oct 5;5:28. doi: 10.1038/s41439-018-0027-5
- 9) Okuyama T , Eto Y , Sakai N , Minami K , Yamamoto T , Sonoda H , Yamaoka M , Tachibana K , Hirato T , Sato Y., Iduronate-2-Sulfatase with Anti-human Transferrin Receptor Antibody for Neuropathic Mucopolysaccharidosis II: A Phase 1/2 Trial., *Mol Ther.* 2019 Feb 6;27(2):456-464. doi: 10.1016/j.ymthe.2018.12.005. Epub 2018 Dec 8.
- 10) Miwa K , Yagita Y , Sakaguchi M , Kitagawa K , Sakai N , Mochizuki H., Effect of Enzyme Replacement Therapy on Basilar Artery Diameter in Male Patients With Fabry Disease., *Stroke.* 2019 Mar 11. doi: 10.1161 [Epub ahead of print]

- 11) Takeyari S, Takakuwa S, Miyata K, Yamamoto K, Nakayama H, Ohata Y, Fujiwara M, Kitaoka T, Kubota T, Namba N, Sakai N, Ozono K., Metreleptin treatment for congenital generalized lipodystrophy type 4 (CGL4): a case report., *Clin Pediatr Endocrinol*. 2019;28(1):1-7. doi: 10.1297/cpe.28.1. Epub 2019 Jan 31.
- 12) 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.
- 13) 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
- 14) 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, Toccaceli 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 CODATwins 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.
- 15) 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
- 16) 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
- 17) 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

- 18) 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)
- 19) 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]

3. 高橋 勉

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.*, 2018, 18, 117.

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.

4. 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.

5. 辻 省次

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

6. 檜垣 克美

1. Front S, Biela-Banaś A, Burda P, Ballhausen D, Higaki K, Caciotti A, Morrone A, Charollais-Thoenig J, Gallienne E, Demotz S, Martin OR. (5aR)-5a-C-Pentyl-4-epi- isofagomine: A powerful inhibitor of lysosomal β -galactosidase and a remarkable chaperone for mutations associated with GM1-gangliosidosis and Morquio disease type B. *Eur J Med Chem.* 2017; 126:160-170.
2. García-Moreno MI, de la Mata M, Sánchez-Fernández EM, Benito JM, Díaz-Quintana A, Fustero S, Nanba E, Higaki K, Sánchez-Alcázar JA, García Fernández JM, Ortiz Mellet C. Fluorinated Chaperone- β -Cyclodextrin Formulations for β -Glucocerebrosidase Activity Enhancement in Neuronopathic Gaucher Disease. *J Med Chem.* 2017; 60(5):1829-1842.
3. Okada Y, Ueda E, Kondo Y, Ishitsuka Y, Irie T, Higashi T, Motoyama K, Arima H, Matuso M, Higaki K, Ohno K, Nishikawa J, Ichikawa A. Role of 6-O- α -maltosyl- β - cyclodextrin in lysosomal cholesterol deprivation in Npc1-deficient Chinese hamster ovary cells. *Carbohydr Res.* 2018; 455:54-61.
4. Mena-Barragán T, García-Moreno MI, Sevsek A, Okazaki T, Nanba E, Higaki K, Martin MI, Pieters RJ, García Fernández JM, Ortiz Mellet C. Probing the inhibitor versus chaperone properties of sp2-iminosugars towards human b-glucocerebrosidase: a picomolar chaperone for Gaucher disease. *Molecules* 2018
5. 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
6. 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, Takahasi 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

7. 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

7. 鈴木 康之

- Khan SA, Suzuki Y, Tomatsu S, et al. Epidemiology of mucopolysaccharidoses. *Mol Genet Metab*. 2017 Jul;121(3):227-240.
- Stapleton M, Suzuki Y, Fukao T, Orii T, Ida H, Tomatsu S, et al. Critical review of current MPS guidelines and management. *Mol Genet Metab* 2018; <https://doi.org/10.1016/j.yimgme.2018.07.001>
- Orii KE, Tomatsu S, Suzuki Y, Fukao T, Matsumoto T, et al. Safety Study of Sodium Pentosan Polysulfate for Adult Patients with Mucopolysaccharidosis Type II. *Diagnostics* 2019;9:226 doi:10.3390/diagnostics9040226

8. 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、2019 年 12 月、診断と治療社

9. 坪井 一哉

- 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. ファブリー病. *神経治療* 9: 288-292, 2018
- 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

10. 松田 純子

- 1) **松田純子**: スフィンゴ脂質活性化タンパク質 サポシン の生理機能と疾患 . 生化学 . 第 89 巻-6 号 , 808-819 (2017) .
- 2) Ono S, Matsuda J, Saito A, Yamamoto Y, Fujimoto W, Shimizu H, Dateki S, and Ouchi K.: A case of sitosterolemia due to compound heterozygous mutations in ABCG5: clinical features and treatment outcomes obtained with colestimide and ezetimibe. *Clin Pediatr Endocrinol*. 26 (1), 17-23 (2017).
- 3) Inamura N, Kito M, Go S, Kishi S, Hosokawa M, Asai K, Takakura N, Takebayashi H, Matsuda J, Enokido Y. Developmental defects and aberrant accumulation of endogenous psychosine in oligodendrocytes in a murine model of Krabbe disease. *Neurobiol Dis*. 120:51-62 (2018).
- 4) 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.*, 6:2 (2019).
- 5) 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]

11. 下澤 伸行

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)

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

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

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

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

Hama K, Fujiwara Y, Morita M, Yamazaki F, Nakashima Y, Takei S, Takashima S, Setou M, Shimozawa N, Imanaka T, Yokoyama K. Profiling and Imaging of Phospholipids in Brains of Abcd1- Deficient Mice. *Lipids*. 2018; 53 (1) :85-102.

Morita M, Matsumoto S, Sato A, Inoue K, Kostsin DG, Yamazaki K, Kawaguchi K, Shimozawa N, Kemp S, Wanders RJ, Kojima H, Okabe T, Imanaka T. Stability of the ABCD1 Protein with a Missense Mutation: A Novel Approach to Finding Therapeutic Compounds for X-Linked Adrenoleuko- dystrophy. *JIMD Rep*. 2018 doi: 10.1007/8904_2018_118.

Kato K, Maemura R, Wakamatsu M et al. N.Allogeneic stem cell transplantation with reduced intensity conditioning for patients with adrenoleukodystrophy. *Mol Genet Metab Rep*. 2018 Nov 20;18:1-6.

Takashima S, Saitsu 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.メディカルドウ.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. 副腎白質ジストロフィー（ALD）新生児マススクリーニングの意義と課題：日本マススクリーニング学会誌 2017年；27(3)：239 - 242.

下澤伸行：ペルオキシソーム病（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

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

12. 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

13. 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
2019年11月1日第1版発行 診断と治療社

14. 加我 牧子

- 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. Kaga M.Neurophysiology and Neuropsychology in ALD. In Imanaka, T., Shimozawa, N. eds.: Peroxisomes: Biogenesis, Function, and Role in Human Disease. Springer Nature 2020
3. Kato K,et al. Allogeneic SCT with reduced intensity conditioning for patients with ALD. Molec. Gen. Metabol. Rep. 18:1-6, 2019

15. 横山 和明

- 1) Comprehensive quantitation using two stable isotopically labeled species and direct observation of N-acyl moiety of sphingomyelin by LC-MS. K. Hama, K. Yokoyama et al. **Lipids**. (2017) 52, 789-799. PMID: 28770378
- 2) Profiling and imaging of phospholipids in brains of Abcd1-deficient mice. K. Hama, K. Yokoyama et al **Lipids**. (2018) 53, 85-102. PMID: 29469952
- 3) Quantitative and Qualitative Method for Sphingomyelin by LC-MS Using Two Stable Isotopically Labeled Sphingomyelin Species.(2018) Hama K, Yokoyama K. et al. **Journal of visualized experiment**_May, doi: 10.3791/57293. PMID: 29782002
- 4) Lipidomics of Peroxisomal Disorders. Hama K., Yokoyama K. et al., Chapter 11 p249-260, in **Peroxisomes: Biogenesis, Function, and Role in Human Disease**, Springer (2019)
- 5) 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. **Journal of Lipid Research**. (2020) doi: 10.1194/jlr.P119000325, PMID: 32075856
- 6) 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. **Carbohydrate Research**. (2020) doi: 10.1016/j.carres.2020.107959, PMID: 32120021

16. 渡邊 順子

17. 石垣 景子

18. 成田 綾

19. 井田 博幸

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

(2) Sato Y, Ida H, Ohashi T. Anti-BlyS antibody reduces the immune reaction against enzyme and enhances the efficacy of enzyme replacement therapy in Fabry disease model mice. *Clin Immunol.* 2017 May;178:56-63.

(3) Hoshina H, Shimada Y, Higuchi T, Kobayashi H, Ida H, Ohashi T. Chaperone effect to sulfated disaccharide from heparin on mutant iduronate-2-sulfatase in mucopolysaccharidosis. *Mol Genet Metab*2017

(4) Charrow J, Fraga C, Gu X, Ida H, et al. Once-versus twice-daily dosing of eliglustat in adults with Gaucher disease type 1: The Phase3, randomized, double-blind EDGE trial. *Mol Genet and Metab.* 2018 Mar;123(3) : 347-356

(5) 柿崎 暁, 堀口昇男, 井田博幸: CYP2D6 遺伝子多型検査を経て酵素補充療法から基質合成抑制療法へ変更したゴーシェ病 型の1例. *肝臓.* 59 : 243-251, 2018

(6) 井田博幸: 小児の治療指針 Gaucher 病. *小児科診療 増刊号* : 546-548, 2018

(7) 井田博幸: Gaucher 病に対する基質合成抑制療法. *小児内科.* Vol.50 . No.10 . 2018-10

(8) 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

(9) [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

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

(11) 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

20. 大橋 十也

論文投稿準備中。

21. 小林 正久

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 α -Galactosidase A gene mutations: abnormal mRNA splicing and large deletions. *J Inher Metab Dis Rep.* 2016; 30: 53-72

3) **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; 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

22. 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 小児疾患の診断治療基準 糖原病 小児内科50 (増刊); 172-173, 2018.

3. 福田 冬季子 小児関連学会(分野)のガイドラインへの取り組み 神経領域(日本小児神経学会) 小児内科50(5), 808-811, 2018.

4. 福田 冬季子 小児の治療指針 ライソゾーム病 Pompe病(糖原病II型) 小児科診療81(増刊)557-558, 2018
5. 福田 冬季子 ポンペ病の新しい知見 医学のあゆみ264(9) 857-861,2018
6. Iijima H, Iwano R, Tanaka Y, Muroya K, Fukuda T, Sugie H, Kurosawa K, Adachi M. Analysis of GBE1 mutations via protein expression studies in glycogen storage disease type IV: A report on a non-progressive form with a literature review. *Mol Genet Metab Rep.* 13;17: 31-37, 2018

23. 中村 公俊

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. Mehta A, Kuter DJ, Salek SS, Belmatoug N, Bembi B, Bright J, Vom Dahl S, Deodato F, Di Rocco M, Göker-Alpan O, Hughes DA, Lukina EA, Machaczka M, Mengel E, Nagral A, Nakamura K, Narita A, Oliveri B, Pastores G, Pérez-López J, Ramaswami U, Schwartz IV, Szer J, Weinreb NJ, Zimran A *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.
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. Sawada T, Kido J, Yoshida S, Sugawara K, Momosaki K, Inoue T, Tajima G, Sawada H, Matsumoto S, Endo F, Hirose S, Nakamura K. Newborn screening for Fabry disease in the western region of Japan. *Mol Genet Metab Rep.* 2020 Jan 11;22:100562. doi: 10.1016/j.ymgmr. 2019.100562. eCollection 2020 Mar.
8. Mehta A, Belmatoug N, Bembi B, Deegan P, Elstein D, Göker-Alpan O, Lukina E, Mengel E, Nakamura K, Pastores GM, Pérez-López J, Schwartz I, Serratrice C, Szer J, Zimran A, Rocco MD, Panahloo Z, Kuterr DJ, Hughes D Exploring the patient journey to diagnosis of Gaucher disease from the perspective of 212 patients with Gaucher disease and 16 Gaucher expert physicians. *Mol Genet Metabol* 122, 122-129 (2018)
9. Chong PF, Nakamura K and Kira R Mulberries in the urine: a tell-tale sign of Fabry disease. *Journal of Inherited Metabolic Disease* (in press) doi: 10.1007/s10545-018-0155-6
10. Anan K, Hino S, Shimizu N, Sakamoto A, Nagaoka K, Takase R, Kohrogi K, Araki H, Hino Y, Usuki S, Oki S, Tanaka H, Nakamura K, Endo F, Nakao M LSD1 mediates metabolic reprogramming by glucocorticoids during myogenic differentiation. *Nucleic Acids Research*, gky234, <https://doi.org/10.1093/nar/gky234>, 29 March 2018
11. Kido J, Matsumoto S, Mitsubuchi H, Sakamoto R, Nakamura K Recovery of severe acute liver failure without transplantation in patients with Wilson disease. *Pediatric Transplantation* (in press)
12. Momosaki K, Kido J, Matsumoto S, Yoshida S, Takei A, Miyabayashi T, Sugawara K, Endo F, Nakamura K High-risk screening for Gaucher disease in patients with neurological symptoms. *J Hum Genet.* 63, 717-721 (2018) doi: 10.1038/s10038-018-0438-7. Epub 2018 Mar 30.

13. Kido J, Inoue H, Suzuki Y, Tanaka M, Mitsubuchi H, Nakamura K, Endo F, Matsumoto S A significant difference in the blood carnitine values obtained by the enzymatic cycling and tandem mass spectrometry methods. *Clinical Laboratory* 64,211-215(2018)
14. Tanaka K, Nakamura K, Matsumoto S, Kido J, Mitsubuchi H, Ohura T, Endo F Citrulline administration for urea cycle disorders in Japan. *Pediatrics International* 59, 422-426 (2017). doi: 10.1111/ped.13163
- 15 . Kido J, Matsumoto S, Sakamoto R, Mitsubuchi H, Endo F and Nakamura K* Pulmonary artery hypertension in methylmalonic academia. *Hemodialysis International* 21:E25-E29 (2017) doi: 10.1111/hdi.12506
16. Chinen Y, Nakamura S, Yoshida T, Maruyama H, Nakamura K A new mutation in newborn screening for Fabry disease evaluated by plasma globotriaosylsphingosine levels. *Human Genome Variation* 4: 17002. (2017) doi: 10.1038/hgv.2017.2
17. Sekijima Y*, Nagamatsu K, Nakamura K, Nakamura K, Hattori K, Ota M, Shimizu Y, Endo F, and Ikeda S Prevalence of Fabry Disease and GLA c.196G>C Variant in Japanese Stroke Patients. *J Hum Genet* 62:665-670 (2017) doi: 10.1038/jhg.2017.31
18. Kido J, Kawasaki T, Mitsubuchi H, Kamohara H, Ohba T, Matsumoto S, Endo F, Nakamura K* Hyperammonemia crisis following parturition in a female patient with ornithine transcarbamylase deficiency. *World J Hepatol.* 9:343-348 (2017) doi: 10.4254/wjgh.v9.i6.343
19. Kronn D, Day-Salvatore D, Hwu WL, Jones S, Nakamura K, Okuyama T, Scott C, Swoboda K, Kishnani P* Management of Confirmed Newborn-Screened Patients With Pompe Disease Across the Disease Spectrum *Pediatrics* 140:supple 1 (2017) doi: 10.1542/peds.2016-0280E
20. Sakamoto R, Matsumoto S, Shimazu T, Yoshida S, Kuraoka S, Mitsubuchi H and Nakamura K A case of treated Gaucher disease with progressive neurological damage. *Med Sci Case Rep* 4:37-40 (2017) doi: 10.12659/MSCR.904439
21. Yoshida T, Kido J, Mitsubuchi H, Matsumoto S, Endo F and Nakamura K* Clinical manifestations in two patients with pyruvate dehydrogenase deficiency and long-term survival. *Hum Genome Var.* 4, 17020 (2017) Published online 2017 Jun 1. doi: doi: 10.1038/hgv.2017.20
22. Kido J, Matsumoto S, Sakamoto R, Mitsubuchi H, Endo F and Nakamura K Liver transplantation may prevent neurodevelopmental deterioration in high risk patients with urea cycle disorders. *Pediatr Transplant.* 21 (2017) doi: 10.1111/petr.12987. Epub 2017 Jun 12.
23. Nakamura K, Ito M, Shigematsu Y and Endo F Tyrosinemia Type I in Japan: A Report of Five Cases in Hereditary Tyrosinemia RM Tanguay (Ed) Springer 133-138 (2017)
24. Mori H, Momosaki K, Kido J, Tamura H, Tanaka K, Matsumoto S, Nakamura K, Mitsubuchi H, Endo F, Iwai M Amelioration of Brain Damage by Glycine in Neonatal Rat Brain Following Hypoxia-Ischemia. *Pediatr Int.* 59:321-327 (2017) doi: 10.1111/ped.13164
25. Kido, J; Yoshida, T; Mitsubuchi, H; Matsumoto, S; Nakamura, K Impact of the 2016 Kumamoto Earthquake on a female patient with OTCD. *Pediatr Int.* 2017 Nov;59(11):1213-1215. doi: 10.1111/ped.13419.
- 26 . Hiramatsu M and Nakamura K Elosulfase alfa enzyme replacement therapy attenuates disease progression in a non-ambulatory Japanese patient with Morquio A syndrome. *Molecular Genetics and Metabolism Report* 13, 76-79 (2017) e-publication doi: 10.1016/j.ymgmr.2017.09.001

24. 浜崎 考史

- Narita I, Ohashi T, Sakai N, Hamazaki T, et.al. Efficacy and safety of migalastat in a Japanese population: a subgroup analysis of the ATTRACT study. *CLINICAL AND EXPERIMENTAL NEPHROLOGY*24 巻 2 号 157-166 2020 年 2 月 (査読有り , 招待無し)
- Okuyama T, Seo Joo-Hyun, Kosuga M, Shintaku H, Hamazaki T. Successful prevention and stabilization of cognitive decline in Japanese patients with neuronopathic mucopolysaccharidosis type

II treated by intracerebroventricular enzyme replacement therapy: Results of the Phase clinical trial for two years. MOLECULAR GENETICS AND METABOLISM 129 巻 2 号 S120 2020 年 2 月(査読有り , 招待無し)

- Maeda M, Seto T, Kadono C, Morimoto H, Kida S, Suga M, Nakamura M, Kataoka Y, Hamazaki T, Shintaku H. Autophagy in the Central Nervous System and Effects of Chloroquine in Mucopolysaccharidosis Type II Mice. INTERNATIONAL JOURNAL OF MOLECULAR SCIENCES 20 巻 23 号 2019 年 12 月 (査読有り , 招待無し)
- 濱崎考史.ライソゾーム病-最新情報と将来展望-治療の最新情報 クリニカルクエスチョン(CQ)低分子治療薬 シャペロン治療の治療対象患者と有効性. 日本臨床 77 巻 8 号 1338-1343 2019 年 8 月
- Feldt-Rasmussen Ulla, Hughes Derralynn, Sunder-Plassmann Gere, Shankar Suma, Olivotto Iacopo, Ortiz Damara, Lachmann Robin H., Ohashi Toya, Hamazaki Takashi, Skuban Nina, Yu Julie, Barth Jay A., Nicholls Kathleen Oral pharmacological chaperone migalastat compared with enzyme replacement therapy in Fabry disease: 30-month results from the randomized phase 3 ATTRACT study. MOLECULAR GENETICS AND METABOLISM 126 巻 2 号 S53 2019 年 2 月 (査読有り , 招待無し)
- Kasuga Saki, Kabata Daijiro, Sakaguchi Tomoko, Kudoh Satoshi, Nishigaki Satsuki, Higa Yusuke, Fujikawa Shiori, Fujitani Hiroko, Shintani Ayumi, Hamazaki Takashi, Shintaku Haruo Usefulness of serum biopterin as a predictive biomarker for childhood asthma control: A prospective cohort study ALLERGOLOGY INTERNATIONAL 68 巻 1 号 96-100 2019 年 1 月 (査読有り , 招待無し)
- Hoshina T, Nozaki S, Hamazaki T, Kudo S, Nakatani Y, Kodama H, Shintaku H, Watanabe Y Disulfiram enhanced delivery of orally administered copper into the central nervous system in Menkes disease mouse model. Journal of inherited metabolic disease 2018 年 8 月 21 日 (査読有り , 招待無し)
- 尾崎 正典, 下野 太郎, 濱崎 考史, 立川 裕之, 三木 幸雄. 小脳萎縮を伴った GM1 ガングリオシドーシス type 2 の 1 例臨床放射線 63 巻 4 号 455-459 2018 年 4 月 (査読有り , 招待無し)
- Nicholls K, Shankar SP, Sunder-Plassmann G, Koehler D, Nedd K, Vockley G, Hamazaki T et. al. Oral Pharmacological Chaperone Migalastat Compared With Enzyme Replacement Therapy in Fabry Disease: 18-Month Results from the Randomized Phase 3 ATTRACT Study. Journal of Medical Genetics 2017 J Med Genet. ;54(4):288-296. (査読有)
- Hamazaki T, El Roubay N, Fredette NC, Santostefano KE, Terada N. Induced Pluripotent Stem Cell Research in the Era of Precision Medicine. Stem Cells 2017 Mar;35(3):545-550 (査読有)
- Kubaski F, Yabe H, Suzuki Y, Seto T, Hamazaki T et al. Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Patients with Mucopolysaccharidosis II. Biol Blood Marrow Transplant. 2017 23(10):1795-1803. (査読有)

25. 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 Gent Metab Rep. 2019 Jul;20:100497.

26. 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, Orri KE, Suzuki Y, Orri 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]
11. Miyamura K, Yamashita T, Atsuta Y, Ichinohe T, Kato K, Uchida N, Fukuda T, Ohashi K, Ogawa H, Eto T, Inoue M, Takahashi S, Mori T, Kanamori H, Yabe H, Hama A, Okamoto S, Inamoto Y. High probability of follow-up termination among AYA survivors after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood Adv*. 2019 Feb 12;3(3):397-405. doi:
12. Okamoto Y, Kudo K, Tabuchi K, Tomizawa D, Taga T, Goto H, Yabe H, Nakazawa Y, Koh K, Ikegame K, Yoshida N, Uchida N, Watanabe K, Koga Y, Inoue M, Kato K, Atsuta Y, Ishida H. Hematopoietic stem-cell transplantation in children with refractory acute myeloid leukemia. *Bone Marrow Transplant*. 2019 Feb 4. doi: 10.1038/s41409-019-0461-0. [Epub ahead of print]
13. Kawashima N, Iida M, Suzuki R, Fukuda T, Atsuta Y, Hashii Y, Inoue M, Kobayashi M, Yabe H, Okada K, Adachi S, Yuza Y, Kawa K, Kato K. Prophylaxis and treatment with mycophenolate mofetil in children with graft-versus-host disease undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a nationwide survey in Japan. *Int J Hematol*. 2019 Jan 29. doi: 10.1007/s12185-019-02601-5. [Epub ahead of print]
14. Umeda K, Yabe H, Kato K, Imai K, Kobayashi M, Takahashi Y, Yoshida N, Sato M, Sasahara Y, Kato K, Adachi S, Koga Y, Okada K, Inoue M, Hashii Y, Atsuta Y, Morio T; Inherited Disease Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. Impact of low-dose irradiation and in vivo T-cell depletion on hematopoietic stem cell transplantation for non-malignant diseases using fludarabine-based reduced-intensity conditioning. *Bone Marrow Transplant*. 2018 Dec 7. doi: 10.1038/s41409-018-0418-8. [Epub ahead of print]
15. Yabe M, Koike T, Ohtsubo K, Imai E, Morimoto T, Takakura H, Koh K, Yoshida K, Ogawa S, Ito E, Okuno Y, Muramatsu H, Kojima S, Matsuo K, Mori M, Hira A, Takata M, Yabe H. Associations of complementation

- group, ALDH2 genotype, and clonal abnormalities with hematological outcome in Japanese patients with Fanconi anemia. *Ann Hematol*. 2018 Oct 27. doi: 10.1007/s00277-018-3517-0. [Epub ahead of print]
16. Yakushijin K, Ikezoe T, Ohwada C, Kudo K, Okamura H, Goto H, Yabe H, Yasumoto A, Kuwabara H, Fujii S, Kagawa K, Ogata M, Onishi Y, Kohno A, Watamoto K, Uoshima N, Nakamura D, Ota S, Ueda Y, Oyake T, Koike K, Mizuno I, Iida H, Katayama Y, Ago H, Kato K, Okamura A, Kikuta A, Fukuda T. Clinical effects of recombinant thrombomodulin and defibrotide on sinusoidal obstruction syndrome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2018 Aug 20. doi: 10.1038/s41409-018-0304-4. [Epub ahead of print]
 17. Inamoto Y, Matsuda T, Tabuchi K, Kurosawa S, Nakasone H, Nishimori H, Yamasaki S, Doki N, Iwato K, Mori T, Takahashi S, Yabe H, Kohno A, Nakamae H, Sakura T, Hashimoto H, Sugita J, Ago H, Fukuda T, Ichinohe T, Atsuta Y, Yamashita T; Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation Late Effects and Quality of Life Working Group. Outcomes of patients who developed subsequent solid cancer after hematopoietic cell transplantation. *Blood Adv*. 2018 Aug 14;2(15):1901-1913. doi: 10.1182/bloodadvances.2018020966.
 18. Nakasone H, Tabuchi K, Uchida N, Ohno Y, Matsuhashi Y, Takahashi S, Onishi Y, Onizuka M, Kobayashi H, Fukuda T, Ichinohe T, Takanashi M, Kato K, Atsuta Y, Yabe H, Kanda Y. Which is more important for the selection of cord blood units for haematopoietic cell transplantation: the number of CD34-positive cells or total nucleated cells? *Br J Haematol*. 2018 May 29. doi: 10.1111/bjh.15418. [Epub ahead of print]
 19. Takahashi H, Kajiwara R, Kato M, Hasegawa D, Tomizawa D, Noguchi Y, Koike K, Toyama D, Yabe H, Kajiwara M, Fujimura J, Sotomatsu M, Ota S, Maeda M, Goto H, Kato Y, Mori T, Inukai T, Shimada H, Fukushima K, Ogawa C, Makimoto A, Fukushima T, Ohki K, Koh K, Kiyokawa N, Manabe A, Ohara A. Treatment outcome of children with acute lymphoblastic leukemia: the Tokyo Children's Cancer Study Group (TCCSG) Study L04-16. *Int J Hematol*. 2018 Jul;108(1):98-108. doi: 10.1007/s12185-018-2440-4. Epub 2018 Mar 27.
 20. Oshima K, Saiki N, Tanaka M, Imamura H, Niwa A, Tanimura A, Nagahashi A, Hirayama A, Okita K, Hotta A, Kitayama S, Osawa M, Kaneko S, Watanabe A, Asaka I, Fujibuchi W, Imai K, Yabe H, Kamachi Y, Hara J, Kojima S, Tomita M, Soga T, Noma T, Nonoyama S, Nakahata T, Saito MK. Human AK2 links intracellular bioenergetic redistribution to the fate of hematopoietic progenitors. *Biochem Biophys Res Commun*. 2018 Mar 4;497(2):719-725. doi: 10.1016/j.bbrc.2018.02.139. Epub 2018 Feb 17.
 21. Horikoshi Y, Umeda K, Imai K, Yabe H, Sasahara Y, Watanabe K, Ozawa Y, Hashii Y, Kurosawa H, Nonoyama S, Morio T. Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Leukocyte Adhesion Deficiency. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2018 Jan 10. doi: 10.1097/MPH.0000000000001028. [Epub ahead of print]
 22. Morishima Y, Azuma F, Kashiwase K, Matsumoto K, Orihara T, Yabe H, Kato S, Kato K, Kai S, Mori T, Nakajima K, Morishima S, Satake M, Takanashi M, Yabe T; Japanese Cord Blood Transplantation Histocompatibility Research Group. Risk of HLA Homozygous Cord Blood Transplantation: Implications for Induced Pluripotent Stem Cell Banking and Transplantation. *Stem Cells Transl Med*. 2018 Feb;7(2):173-179. doi: 10.1002/sctm.17-0169. Epub 2017 Dec 23.
 23. Stapleton M, Kubaski F, Mason RW, Yabe H, Suzuki Y, Orii KE, Orii T, Tomatsu S. Presentation and Treatments for Mucopolysaccharidosis Type II (MPS II; Hunter Syndrome). *Expert Opin Orphan Drugs*. 2017;5(4):295-307. doi: 10.1080/21678707.2017.1296761. Epub 2017 Mar 8. PMID: 29158997
 24. Onishi Y, Mori T, Kako S, Koh H, Uchida N, Kondo T, Kobayashi T, Yabe H, Miyamoto T, Kato K, Suzuki R, Nakao S, Yamazaki H; Adult Aplastic Anemia Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. Outcome of Second Transplantation Using Umbilical Cord Blood for Graft Failure after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Aplastic Anemia. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2017 Aug 24. pii: S1083-8791(17)30655-9. doi: 10.1016/j.bbmt.2017.08.020. [Epub ahead of print]
 25. Kubaski F, Yabe H, Suzuki Y, Seto T, Hamazaki T, Mason RW, Xie L, Onsten TGH, Leistner-Segal S, Giugliani R, D'ŕing VC, Ngoc CTB, Yamaguchi S, Monta'no AM, Orii KE, Fukao T, Shintaku H, Orii T, Tomatsu S. Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Patients with Mucopolysaccharidosis II. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2017 Oct;23(10):1795-1803. doi: 10.1016/j.bbmt.2017.06.020. Epub 2017 Jul 1.
 26. Sekinaka Y, Mitsuiki N, Imai K, Yabe M, Yabe H, Mitsui-Sekinaka K, Honma K, Takagi M, Arai A, Yoshida K, Okuno Y, Shiraiishi Y, Chiba K, Tanaka H, Miyano S, Muramatsu H, Kojima S, Hira A, Takata M, Ohara O, Ogawa S, Morio T, Nonoyama S. Common Variable Immunodeficiency Caused by FANC Mutations. *J Clin Immunol*. 2017 Jul;37(5):434-444. doi: 10.1007/s10875-017-0396-4. Epub 2017 May 11.
 27. Hoenig M, Lagresle-Peyrou C, Pannicke U, Notarangelo LD, Porta F, Gennery AR, Slatter M, Cowan MJ, Stepensky P, Al-Mousa H, Al-Zahrani D, Pai SY, Al Herz W, Gaspar HB, Veys P, Oshima K, Imai K, Yabe H,

Noroski LM, Wulffraat NM, Sykora KW, Soler-Palacin P, Muramatsu H, Al Hilali M, Moshous D, Debatin KM, Schuetz C, Jacobsen EM, Schulz AS, Schwarz K, Fischer A, Friedrich W, Cavazzana M. Reticular dysgenesis: international survey on clinical presentation, transplantation and outcome. *Blood*. 2017 Mar 22. pii: blood-2016-11-745638. doi: 10.1182/blood-2016-11-745638. [Epub ahead of print]

著書

1. 指定難病ペディア 2019 ファンconi貧血 日本医師会 2019 190-191 (共著)
2. Mucopolysaccharidoses update. Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Mucopolysaccharidoses: The Effects and Limitations (Chapter 24) *Tomatsu S, Orii T ed* Nova Science New York 2018.

難病研究 up-to-date 造血幹細胞移植 メディカルドゥ 2017 123-129 (共著)

【付録】

付1 ライソゾーム病ガイドライン作成

ガイドライン作成状況

1. MPS II 診療ガイドライン2017 販売済
2. 副腎白質ジストロフィー診療ガイドライン2017 発刊済
3. ポンペ病診療ガイドライン 2018 Minds承認 発刊済
4. シスチノーシス診療ガイドライン2018 非売品発刊済
5. ファブリ病診療ガイドライン2019 非売品発刊
6. ゴーシェ病診療ガイドライン2019 非売品発刊

学会予備審査修了

7. MPS I診療ガイドライン 非売品完成
8. MPS IV診療ガイドライン 作成中
9. ニーマンピックC型診療ガイドライン 作成中

2017 作成ライソゾーム病ガイドライン



2018年作成 ライソゾーム病 ガイドライン



2019年作成ガイドライン



付2 研究会、学会

2020年 国際協力遺伝病遺伝子治療フォーラム開催

The 10th Anniversary

10th Conference of International Collaborative Forum for Gene Therapy of Genetic Diseases

Theme Current status and international development of gene therapy in the world-What should we do today?

President Yoshikatsu Eto (Southern Tohoku Institute of Neuroscience / Jikei University)

Venue Tokyo Jikei University School of Medicine, Building 1 Hall

Date January 15 (Wed) -16 (Thu), 2020

Day1	Jan 15 (Wed), 2020	(In Japanese)
15:00-15:45	Executive Committee Meeting Chair: Yoshikatsu Eto (Southern Tohoku Institute of Neuroscience / Jikei University), Toyo Ohsaki (Jikei University)	
16:00-18:30	The 50th Anniversary Symposium Chair: Yoshikatsu Eto (Southern Tohoku Institute of Neuroscience / Jikei University), Toyo Ohsaki (Jikei University) Theme: Prospects of Japan's advanced science and technology and strategies for international competition 1) Promotion Policy Plan in Medical Science and Technology of Japan Kaifu Osamu (Prime Minister's Office & Policy Professor, Jikei Medical University) 2) Medical research and development based on global data sharing and linkage Makino Susumu (President, AIST) 3) Future advanced promotion of academic Fujishiro Munehito (Professor, University of Osaka) 4) Future prospects and problems of gene therapy in Japan Masakuni Ooshima (Director, Department Gene Therapy, NIGMS) 5) Discussion	
18:00-21:00	Welcome Party - Toyo Ohsaki (at Japanese Restaurant)	
Day2	Jan 16 (Thu), 2020	(All in English Session)
9:00-9:15	The 50th Anniversary Forum Opening Remarks	
9:15-9:30	The 10th years history of the Collaborative Forum of Gene Therapy of Genetic Diseases Yoshikatsu Eto (Southern Tohoku Institute of Neuroscience/Jikei University)	
9:30-10:30	Welcome Drivings Chair: Yoshikatsu Eto (Southern Tohoku Institute of Neuroscience/Jikei University), Hiroko Ohtsuka (Cabinet Secretariat, Government of Japan) Multiple disease gene therapy Chair: Yoshitugu Aoki (NIGMS), Hiroaki Mizushima (Jikei Medical University) 1) AAV vector mediated transduction strategy to ameliorate muscular dystrophy Takashi Okada, University of Tokyo 2) Micro-dystrophin gene transfer therapy for Duchenne muscular dystrophy Damon Asher, Sanofi Therapeutics, US	
10:30-10:45	Break	
10:45-12:15	Gene therapy for central nervous system diseases Chair: Fumio Endo (Kumamoto University), Takemon Yamagata (Jikei Medical University) 1) CNS gene therapy using AAV vectors in Japan Shiroaki Maruyama, Jikei Medical University 2) Developing Gene Therapy for Genetic Neurologic Diseases: Optimizing Targeting and Transgene Expression Lampa Shihabuddin, Sanofi, US 3) Gene therapy for SOX1-associated ALS Peter Kaufman, Axalta Pharm., US	
12:30-13:00	Takara Bio Lecture Seminar Chair: Takashi Shimada (Toyonaka Medical School)	
13:10-13:30	Special Lecture 1: MPS Gene Therapy Chair: Torayuki Okuyama (NIGMS) Translational Gene Therapy Approaches to treat Mucopolysaccharidosis Professor Federico Bosch (7th ESGET President, Universitat Autònoma de Barcelona (UAB), Spain)	
13:30-14:00	Gene Therapy of Lysosomal Diseases Chair: Masahito Ochi (Kobe University) 1) Combining innovative protein engineering with gene therapy to tackle lysosomal storage disorders Jill Walter (Amicus Therapeutics, US)	
14:30-15:00	Chair: Mikioichi Koyama (NIGMS), Hiroshi Osaka (Jikei Medical University) 2) Ex vivo Gene Therapy on MLD, MPS1H, MPS II Jesus Segovia (Orchard Therapeutics, UK) 3) Gene Therapy of MPS II Hiroshi Kobayashi (Jikei University)	
15:30-15:50	Vector Production Chair: Toyo Ohsaki (Jikei University) Current Status of Gene Therapy Vector Production in EU and US	Noriko Imashii (NIGMS)
15:50-16:00	Break	
16:00-17:00	Novel immune disease gene therapy Chair: Kaifu Osamu (Jikei Medical University), Masakuni Ooshima (NIGMS) 1) Hemophilia gene therapy Wing Yan Wang (StuMark, San Rafael, US) 2) Gene Therapy of Immune disorders (National Center for Child Health and Development) Toyo Uchiyama (NIGMS)	
17:00-17:30	Editing Gene Therapy Chair: Yumi Kanegae (Jikei University) Current status and challenges of therapeutic genome editing Katsunori Mizui (Saitama Medical University)	
17:30-18:10	Special Lecture 2 Chair: Yoshikatsu Eto (Southern Tohoku Institute of Neuroscience/Jikei University) Talking Adeno-associated viruses for Gene and Cell Therapy Hildegard Döring (President of ESGET, Hannover Medical University)	
18:10-18:30	Welcome Drivings from the President of ASCT and Closing remarks President of Japan Society of Gene Therapy Society, Toruichi Toho (University of Tokyo) Next President for 2020: Masakuni Ooshima (NIGMS)	
18:00-21:00	Banquet (Prince Tower Park Hotel 33F)	

[主 席] 東京医科大学遺伝病遺伝子治療フォーラム実行委員会
 [共 席] 国際遺伝子治療フォーラム, NPO法人日本遺伝子治療研究センター
 [協 賛] 東京医科大学遺伝病遺伝子治療フォーラム事務局, コンプレックス東京駅前, 東京駅, 武蔵野線

市民公開フォーラム
第6回(2020年)

第6回 市民公開フォーラム

主催：厚生労働省 難治性疾患等政策研究事業ライソノーム病(ファブリー病含む)に関する調査研究班
日時：令和2年1月12日(日)13:00～18:10 会場：東京慈恵会医科大学 大学1号館3階講堂

■ 総合司会：小林 正久(東京慈恵会医科大学)

13:00-13:10
■ 開会挨拶 司会：高橋 義勝(徳島・東京慈恵会医科大学)

13:10-14:00
■ I. 診断ガイドライン 司会：石塚 眞子(徳島女子医科大学)、稲田 冬子(徳島医科大学)

- 1) MPP2 病
- 2) コーシエ病
- 3) NPC 病

14:00-15:40
■ II. ライソノーム病&ALDの最近の進歩 司会：大橋 十世(東京慈恵会医科大学)、渡井 隆夫(大阪大学)

- 1) ALDの診断、治療の進歩
- 2) ライソノーム病のコアCD39治療の進歩
- 3) 中枢神経系治療の進歩
- 4) ライソノーム病遺伝子治療の進歩

15:40-16:20
■ III. 難病法・改正発症難病法、5年経過の追申申請について 司会：高橋 正義(宇都宮大学)、鈴木 謙之(徳島大学)

16:20-16:30
■ IV. デム・脳症薬の開発について 司会：高橋 勉(徳島大学)、武之(徳島大学)

16:30-18:00
■ V. デム・脳症薬の開発について 司会：高橋 勉(徳島大学)、武之(徳島大学)

18:00-18:10
■ 閉会挨拶 司会：高橋 義勝(徳島・東京慈恵会医科大学)

第5回市民公開フォーラム(2019年)

第5回 市民公開フォーラム

主催：厚生労働省 難治性疾患等政策研究事業ライソノーム病(ファブリー病含む)に関する調査研究班
日時：平成31年1月20日(日)13:45～18:10 会場：東京慈恵会医科大学 大学2号館1階講堂

総合司会：藤井 謙(東京慈恵会医科大学)

13:45-14:00
▶ 開会挨拶 司会：高橋 義勝(徳島・東京慈恵会医科大学)

14:00-14:10
司会：石塚 眞子(徳島女子医科大学)、稲田 冬子(徳島医科大学)

14:10-14:50
▶ I. 診断ガイドライン 司会：石塚 眞子(徳島女子医科大学)、稲田 冬子(徳島医科大学)

- 1) ファブリー病
- 2) コーシエ病
- 3) MPP2 病
- 4) NPC 病

14:50-15:50
▶ II. ライソノーム病&ALDの最近の進歩 司会：鈴木 謙之(徳島大学)

- 1) ALD療法の最新動向について
- 2) ライソノーム病の遺伝子による治療
- 3) 中枢神経系治療の進歩
- 4) ライソノーム病遺伝子治療の進歩
- 5) 討 論

15:50-16:20
▶ III. 難病法・改正発症難病法の今後の展開への政策事項 一審会長の立場から 司会：高橋 正義(宇都宮大学)

- 1) 難病法(難病の患者に対する医療等に関する法律)について
- 2) 改正発症難病法の今後の展開について

16:20-16:30
休 憩

16:30-16:40
司会：辻 寛次(徳島大学)、稲田 久生(全労研ファブリー病患者と家族の会)

16:40-18:00
▶ IV. ライソノーム病(ファブリー病含む)の難病の現状と今後の展望(討)について(パネル討論) 一審会長の立場から 司会：辻 寛次(徳島大学)、稲田 久生(全労研ファブリー病患者と家族の会)

- 1) 概 要
- 2) 患者会からの要望
- 3) 今後の展望
- 4) MLD
- 5) ニーマンピック病
- 6) ファブリー病

18:00-18:10
▶ 閉会挨拶 司会：高橋 義勝(徳島・東京慈恵会医科大学)

第4回市民公開フォーラム

第4回市民公開フォーラム

主催：厚生労働省 難治性疾患等政策研究事業 ライソノーム病(ファブリー病含む)に関する調査研究班
日時：平成30年1月14日(日)13:00～18:00 会場：東京慈恵会医科大学 大学1号館3階講堂

■ プログラム ■ 総合司会：小林博司(東京慈恵会医科大学)

13:00-13:05 司会挨拶 司会：高橋 義勝(東京慈恵会医科大学)

13:05-13:30 基調講演 司会：高橋 義勝(東京慈恵会医科大学)

13:30-14:30 I. ライソノーム病の治療の進歩 司会：高橋 義勝(東京慈恵会医科大学)

- 1) 中枢神経系治療の進歩
- 2) 中枢神経系治療の進歩
- 3) ライソノーム病遺伝子治療の進歩

14:30-15:30 II. 診断ガイドライン 司会：石塚 眞子(徳島女子医科大学)、稲田 冬子(徳島医科大学)

- 1) ファブリー病
- 2) コーシエ病
- 3) MPP2 病
- 4) NPC 病

15:30-16:00 III. ライソノーム病のトランジション問題 司会：今中 常雄(東京慈恵会医科大学)

- 1) 医師の立場から
- 2) 患者会の立場から

16:00-16:10 休憩

16:10-17:50 IV. ライソノーム病トランジション問題をめぐる患者会からの討議(パネル討論) 司会：辻 寛次(徳島大学)、稲田 久生(全労研ファブリー病患者と家族の会)

- 1) 概 要
- 2) 患者会からの要望
- 3) MLDの患者会からの要望
- 4) NPC 病の患者会からの要望
- 5) MLDの患者会からの要望
- 6) ファブリー病の患者会からの要望

17:50-18:00 閉会挨拶 司会：高橋 義勝(東京慈恵会医科大学)