

ニーマンピックC病ガイドライン/レジストリー作成&バイオマーカーに関する研究

〔研究分担者〕 衛藤 義勝

一般財団法人脳神経疾患研究所 先端医療研究センター センター長

研究要旨

ニーマンピック C 病 (NPC) はライソゾーム病の内でも脳灰白質変性を来す疾患である。脳神経細胞内にコレステロール、糖脂質等が主に蓄積し、発症年齢は乳児期から成人期まで幅広い病型がある。本研究では①、臨床、診断、治療法に関してガイドラインの作成が必要となる。特に NPC 患者の臨床は多彩である。NPC は発症年齢により臨床症状は異なり、肝脾腫の程度も違う。神経症状の特異度も異なる。失調、眼球運動障害、嚥下障害、ジストニア、てんかん、認知症に関しての合併率に関してガイドラインの中で検討した。②診断へのバイオマーカー、特に 17-ketcholesterol, bile acids, lysosphingomyelin など NPC の診断への有用性に関して NPC 患者血清、血漿で検討した。更に NPC 患者皮膚繊維芽細胞の Proteomics に関してもタンデム MS で検討した。上述の Evidence に基づく NPC ガイドライン作成は NPC 診断、治療法の Management に有用であった。又ガイドラインに基づき NPC のレジストリー構築に関して検討。NPC の新たな Proteomics 用いたバイオマーカーに関して検討した。

A. 研究目的

NPC患者の早期診断並びに診断法、治療法に関して適切なエビデンスに基づき、ガイドライン作成をマインズの手法で臨床症状の発症年齢、臨床症状の特異性、臨床症状、バイオマーカーを用いての診断法、治療に関してMINDS, AGREEII法に従い検討。又NPCの難病プラットフォームを用いたレジストリー体制に関しても検討した。更に新たなNPC診断のバイオマーカーに関する研究を行った。

B. 研究方法

NPCの臨床症状の評価をPatersonらのClinical severity scoreの有用性を検討。NPC患者の重症度 (Severity Score) の評価を行った。又evidenceの推奨度をA~C に分けて検討した。NPC患者の分類は発症年齢で分類し、臨床症状の特徴を検討した。又AMEDのNPC遺伝子治療研究班との連携の為に難病プラットフォームのレジストリーシステムを利用し NPC患者のレジストリー構築を検討した。又患者NPCバイオマーカー研究に関しては患者血漿、血清でのオキシステロール、lysosphingomyelin, bile acidを検討すると同時にNPC患者のProteomicsに関しても新たなバイオマーカーの存在に関してタンデムMSを用いて検討した。

(倫理面への配慮)

NPC患者血清、血漿バイオマーカーの測定に際しては当院の倫理委員会の申請し、患者からのICを取得している。

C. 研究結果

NPCガイドラインに関して臨床症状の重症度評価はevidence 2で運動、言語、嚥下、眼球運動、痙攣等5段階評価は有用であった。バイオマーカーとして血漿7KCのオキシステロールlysoSM, bile acid

3者の測定はNPCの診断に有用であり、推奨度はBであった。NPCのレジストリーの作成はNPCガイドラインに沿ってレジストリーの枠組みを構築中である。NPC患者皮膚繊維芽細胞のフィリピン染色は推奨度Aで陽性では有用である。脳MRI所見は患者により異なり推奨度はBである。治療AMEDの難病プラットフォームを用いてNPCレジストリーシステムの構築は有用である。今後AMED NPC遺伝子治療班との協力体制の上で役立つ。NPCの皮膚繊維芽細胞での Proteomics解析は今後の新しいバイオマーカー探索には有用と考える。

D. 考察

NPCのガイドラインは臨床的重症度の評価Severity Scoreの評点は有用であり、又AgreeII法の評価は有用である。血漿バイオマーカーの測定、フィリピン染色などは診断に有用であることが示された。NPCのレジストリー構築は今後のNPC治療法、特にAMED NPC遺伝子治療班 (山形班) の分担研究者でもありことから重要である。NPC患者皮膚繊維芽細胞でのProteomicsの解析は今後バイオマーカー探索での有用性を示した。

E. 結論

NPCガイドラインをMINDS, AgreeIIに沿って作成したことは、診断、治療に有用であった。又NPCレジストリー構築は今後の遺伝子治療の開発、対象疾患の選択に重要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Ryo Saito, 1,2 Takashi Miyajia, 1,3 Takeo Iwamoto, 1,2 Chen Wu, 1,3 Ken Suzuki, 1 Mohammad Arif Hossain, 1,2 Miyo Munakata, 4 Takumi Era 5 and Yoshikatsu Eto.

A Neuropathological Cell Model Derived from Niemann–Pick type C Patient-specific iPS cells Shows Disruption of the p62/SQSTM1–KEAP1–NRF2 Axis And Impaired Formation of Neuronal Networks. Molecular Genetics & Metabolism Report 28, 2021, 100784.

2) Koto Y, Sakai N, Lee Y, Kakee N, Matsuda J, Tsuboi K, Shimozawa N, Okuyama T, Nakamura K, Narita A, Kobayashi H, Uehara R, Nakamura Y, Kato K, **Eto Y.** Prevalence of patients with lysosomal storage disorders and peroxisomal disorders: A nationwide survey in Japan. Mol Genet Metab. 2021Jul;133(3):277-288.

3) Morimoto S, Nojiri A, Fukuro E, Anan I, Kawai M, Sakurai K, Kobayashi M, Kobayashi H, Ida H, Ohashi T, Shibata T, Yoshimura M, **Eto Y**, Hongo K Characteristics of the Electrocardiogram in Japanese Fabry Patients Under Long-Term Enzyme Replacement Therapy. Front Cardiovasc Med. 2021 Jan 14;7:614129.

2. 学会発表

1. Chen Wu, Takeo Iwamoto, Takashi Miyajima, Miki Igarashi, Mohammad Arif Hossain, Miki Igarashi, Miyo Munakata, Junko Igarashi, Yoshikatsu Eto
Preliminary results of proteomics in the cells of lysosomal diseases。第 66 回日本先天代謝異常学会、2021.

2. 宮島任司, 齋藤僚, 岩本武夫, Chen Wu, 五十嵐美樹, Mohammad Arif Hossain, 宗形ミヨ, 鈴木健, 江良択実, 衛藤義勝
ニーマンピック病 C 型患者由来 iPS 細胞から分化した神経細胞の分子病理の解明に関する研究
第 66 回日本先天代謝異常学会、2021.

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

※健康危険情報 なし

難病プラットフォーム等の患者レジストリーの構築とその利用

〔研究分担者〕 酒井 規夫 大阪大学大学院医学系研究科 教授

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。本研究グループはライソゾーム病・ペルオキシゾーム病の中でも代表的疾患について、難病プラットフォームを活用し、患者情報の必要な情報を蓄積するシステムを構築し、継続的に運用するための方策を検討する。R3年度は難病プラットフォーム倫理申請を京都大学のCIRBに提出し承認を受けた。またポンペ病については具体的なEDC項目設定を行い、初期の症例登録を行った。次の疾患としてのニーマンピックC病についてもEDC項目設定を行なっている。今後はムコ多糖症I/II型、テイサックス病などについて進める予定である。

研究分担者

A) ファブリー病（代表；酒井規夫，分担；櫻井謙，小林正久，小林博司，研究協力者；大橋十也，古藤雄大，澁谷与扶子），B) ポンペ病（代表；石垣景子，分担；福田冬季子，渡邊順子，小林博司，研究協力者；大橋十也，衛藤薫），C) ニーマンピック病C型，ゴーシェ病（代表；成田綾，分担；渡邊順子，小林正久，櫻井謙，研究協力者；衛藤 義勝，高橋 勉），D) ムコ多糖症I, II型（代表；福原康之，分担；小須賀基通，濱崎考史，渡邊順子，研究協力者；古城真秀子，田中藤樹）

A. 研究目的

ライソゾーム病・ペルオキシゾーム病は指定難病として診断、診療の指針がある疾患ではあるが、希少難病であり、国内患者の本当の診療状況やQOLを知ることは困難がある。しかしながら患者のunmet needsを解明し、現状での診療状況を継続的に調査することは、今後のこの疾患群における診療、研究の発展に必須の研究であり、これを実現するレジストリー研究を目指す。

B. 研究方法

衛藤班で行ったライソゾーム病・ペルオキシゾーム病に対する横断的全国調査の経験をもとに、まず代表的な疾患に対して、難病プラットフォームへの登録の準備を進める。

4つのグループを設定し、それぞれの代表とメンバーを設定した。A) ファブリー病（代表；酒井），B) ポンペ病（代表；石垣），C) ニーマンピック病C型，ゴーシェ病（代表；成田），D) ムコ多糖症I, II型（代表；福原）。この中で患者数もさほど多くなく、コントロールしやすい疾患としてポンペ病，ニーマンピック病C型についても項目設定を行い、順次対象疾患を増やしていく予定である。

（倫理面への配慮）

本研究については京都大学のCIRBに申請の上、実施施設での管理者承認を受けていく。

C. 研究結果

難病プラットフォームの倫理申請について、京都大学のCIRBにR3年9月に申請を行い、R3年11月19日

に承認を受けている。今後実施施設での管理者承認を順次受けていく予定である。

ポンペ病に関しては、東京女子医大において数例の患者情報の実際の入力を行い、入力上の問題点などの確認を行ない、EDCの修正などを行なった。

ポンペ病に関しては企業との共同として、PMDAレジストリー信頼性調査相談の利用を目指し、数回の会議を行い手順書の整備などを行なった。

D. 考察

ライソゾーム病・ペルオキシゾーム病には非常に多くの疾患が含まれており、そのレジストリーの意義は大きいですが、一方その臨床症状や診断方法、治療法はさまざまであり、全ての疾患に広げることの困難があると思われる。またレジストリーを継続するためのシステム作りが必須である。特に患者データの入力のための人員確保、患者データの収集方法の確立などが今後の課題である。

E. 結論

難病プラットフォームを利用したライソゾーム病・ペルオキシゾーム病のレジストリーとして、京都大学のCIRBで承認を受け、ポンペ病のEDCを完成し、運用を開始した。NPCの項目も完成したので、来年度の使用開始予定である。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Nakaoka S, Kondo H, Matsuoka K, Shibuya T, Otomo T, Hamada Y, Sakamoto K, Ozono K, Sakai N. Mucopolidosis II and III with neurological symptoms due to spinal cord compression., Brain Dev. 2021 May 5;S0387-7604(21)00068-1. doi: 10.1016/j.braindev.2021.04.003. Online ahead of print.
2. Kido J, Matsumoto S, Ito T, Hirose

- S, Fukui K, Kojima-Ishii K, Mushimoto Y, Yoshida S, Ishige M, Sakai N, Nakamura K Physical, cognitive, and social status of patients with urea cycle disorders in Japan., *Mol Genet Metab Rep.* 2021 Feb 7;27:100724. doi: 10.1016/j.ymgmr.2021.100724. eCollection 2021 Jun.
3. Kimizu T, Ida S, Okamoto K, Awano H, Niba ETE, Wijaya YOS, Okazaki S, Shimomura H, Lee T, Tominaga K, Nabatame S, Saito T, Hamazaki T, Sakai N, Saito K, Shintaku H, Nozu K, Takeshima Y, Iijima K, Nishio H, Shinohara M Spinal Muscular Atrophy: Diagnosis, Incidence, and Newborn Screening in Japan., *Int J Neonatal Screen.* 2021 Jul 20;7(3):45. doi: 10.3390/ijns7030045.
 4. 5. Giugliani R, Martins AM, Okuyama T, Eto Y, Sakai N, Nakamura K, Morimoto H, Minami K, Yamamoto T, Yamaoka M, Ikeda T, So S, Tanizawa K, Sonoda H, Schmidt M, Sato Y Enzyme Replacement Therapy with Pabinafusp Alfa for Neuronopathic Mucopolysaccharidosis II: An Integrated Analysis of Preclinical and Clinical Data., *Int J Mol Sci.* 2021 Oct 10;22(20):10938. doi: 10.3390/ijms222010938.
 5. Koto Y, Sakai N, Lee Y, Kakee N, Matsuda J, Tsuboi K, Shimozawa N, Okuyama T, Nakamura K, Narita A, Kobayashi H, Uehara R, Nakamura Y, Kato K, Eto Y Prevalence of patients with lysosomal storage disorders and peroxisomal disorders: A nationwide survey in Japan., *Mol Genet Metab.* 2021 May 12;S1096-7192(21)00705-8. doi: 10.1016/j.ymgme.2021.05.004. Online ahead of print.
 6. 17. Koto Y, Ueki S, Yamakawa M, Sakai N Experiences of patients with lysosomal storage disorders treated with enzyme replacement therapy: a qualitative systematic review protocol., *JBIS Evid Synth.* 2021 Mar;19(3):702-708. doi: 10.11124/JBIS-20-00017.

2. 学会発表

1. Sakai N Pediatric Fabry Disease; Diagnosis and Treatment, Symposium; Fabry disease; The 14TH Asian Congress of Pediatric Nephrology, 29. Mar-1. April, 2021, Taipei, Taiwan
2. 酒井規夫 ムコ多糖症II型の診断・治療の実際, 第26回日本ライソゾーム病研究会, オンライン, 12. 10. 2021
1. 永井真理子, 佐藤友紀, 米井 歩, 安達容枝, 橋本香映, 高橋正紀, 酒井規夫, 望月秀樹 当院における遺伝カウンセリング加算取得状況からの遺伝診療体制の考察, 日本人類遺伝学会第66回大会, 13-16. 10. 2021
2. Shibuya T, Hamada Y, Ozono K, Sakai N Clinical phenotype and molecular analysis for 17 Cases of Galactosialidosis, 14th

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

※健康危険情報 該当なし

LSD/PD 拠点病院の再構築およびニーマンピック病C型診療ガイドラインの研究

〔研究分担者〕 高橋 勉 秋田大学大学院医学系研究科 教授

研究要旨

1. ライソゾーム病/ペルオキシゾーム病 (LSD/PD) に関する分野別拠点病院の体制構想を、1) 地域型拠点病院、2) 疾患別研究拠点病院の2種拠点病院として、それぞれの役割を明確にした新たな LSD/PD 拠点病院構想を研究した。1) 地域型拠点病院については、全国エリア人口比で拠点病院を設けて、早期診断、診断後の地域における適切な治療開始など LSD/PD 診療の充実を目指す。2) 疾患別研究拠点病院については疾患別診断の支援を開発、疾患別病態の解明、疾患別治療の支援と開発など、を目指す体制として構想した。

2. 令和2年度に完成したニーマンピック病C型の診療ガイドラインを、令和3年度は日本先天代謝異常学会による学会認定を申請した。

A. 研究目的

1. ライソゾーム病(LSD)/ペルオキシゾーム病(PD)の拠点病院に関して、衛藤班研究(平成30年～令和元年)にて作成した「拠点病院構想」の再編成を行い、各役割分担の明確化を目的に検討を行った。

2. ニーマンピック病C型の診療ガイドラインに関して、令和2年度完成した後、令和3年度は日本先天代謝異常学会の学会承認を申請した。

B. 研究方法

1. 研究班内にLSD/PDの拠点病院の再編成に関する委員会を設けて、拠点病院を、A.地域型拠点病院、B.疾患別研究拠点病院、の2つに分類して、それぞれの分担責任委員を指名して、議論して再編成を進めた。

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にて、診療ガイドラインの学会承認を進めた。

C. 研究結果

1. 拠点病院の再編成に関して

1)全国アンケートの計画と実施
目的を、難病診療連携および分野拠点病院およびトランジションの現状課題を調査することとして全国アンケートの計画と実施に向けて進めた。対象を都道府県難病診療連携拠点病院、大学附属病院、国立病院機能、全国こども病院、(衛藤班)LSD/PD拠点病院、患者会等として検討を進めた。アンケート内容を、①都道府県の難病医療提供体制とLSD/PD医療体制の現状、②LSD/PD拠点病院の役割・早期診断・スクリーニング、③LSD/PDの移行期医療の課題、④患者や家族の課題、の4種類として、令和3年度にアンケート内容を完成した。

2)拠点病院の全体構想の構築
全国にLSD/PD拠点病院を、A.地域型拠点病院、B.疾患別研究拠点病院、の2つに分類した。

A.地域型拠点病院の役割について、1.早期診断、2.診断後の地域における適切な治療開始、3.小児期と成人期の移行医療の実践、4.生化学診断や遺伝子診断を適切に実施、5.地域に安心して療養しながら治

療と就労の両立を支援、6.都道府県の難病診療連携拠点病院と連携支援、7.LSD/PD疾患別研究拠点群との連携、とした。

B.疾患別研究拠点病院の役割について、1.疾患別診断の支援と開発:1)臨床診断の支援、2)生化学および遺伝子診断、3)検査提供機関への協力及び支援、4)新規診断法の開発、2.疾患別病態の研究、3.疾患別治療の支援と開発:1)治療の支援、2)臨床試験の支援と開発、3)新規治療開発、4.都道府県の難病診療連携拠点病院と連携支援、5.LSD/PD地域型拠点病院との連携、とした。

B.疾患別研究拠点病院については、1.ファブリー病研究拠点、2.ポンペ病研究拠点、3.ムコ多糖症リピドーシス研究拠点、4.ゴーシェ病/ニーマンピック病/酸性リパーゼ欠損症研究拠点、5.セロイドリポフスチノーシス研究拠点、6.ロイコジストロフィー研究拠点、7.副腎白質ジストロフィー研究拠点、8.ペルオキシゾーム病(ALD除く)研究拠点、の8拠点を設定して全体構想を研究した。

2. ニーマンピック病C型(NPC)の診療ガイドライン2021、は令和2年度に完成した。その後、日本先天代謝異常学会の学会承認に申請した。

D. 考察

LSD/PDの拠点病院体制(衛藤班:平成30年-令和元年研究)について再編成と役割分担の研究を進めた。今後の早期診断を含めた診療体制、治療体制、研究体制を含めた構築が重要である。

E. 結論

LSD/PDの病院体制を地域医療型および疾患別研究型により構築し、今後の多方面の体制構築を研究した。ニーマンピック病C型(NPC)の診療ガイドライン2021の学会承認を進めた。

F. 研究発表

1. 論文発表 なし
2. 学会発表 なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

ガイドラインの作成・更新、拠点病院体制の確立、先進的治療法の導入、患者登録体制の確立に関する研究

〔研究分担者〕 村山 圭 千葉県こども病院 代謝科 部長

研究要旨

ライソゾーム病やペルオキシゾーム病にとって、ガイドライン作成や拠点病院体制の確立、移行期医療の連携等は重要な課題である。今年度も引き続き本研究においてガイドラインが速やかに審査されるように対応した。また、先天代謝異常学会ホームページ上で、診断拠点病院の更新作業を進めている。さらに移行期医療に関してムコ多糖症を中心にパンフレットの策定を行った。ムコ多糖症移行期支援ツール案が完成し、政策研究班内に共有した。また JaSMIN と連携して先天代謝異常症患者公開フォーラムを開催し、その中で患者登録の重要性や在宅酵素補充療法の必要性などの啓蒙活動・情報共有も行った。

A. 研究目的

ガイドライン作成や拠点病院体制の確立、移行期医療の連携等は重要な課題である。特に先天代謝異常学会における各委員会（診断基準・診療ガイドライン委員会など）と連携を行い速やかに策定が進むこと、診断拠点を明確にして全国どこの施設でも診断アクセス可能なこと、本分野での移行期医療が円滑に進むことを目的として本研究を進めた

B. 研究方法

ガイドラインに関しては先天代謝異常学会の診断基準・診療ガイドライン委員会と連携をした。診断拠点の明確化は同学会の特殊検査適正化委員会と連携をライソゾーム病やペルオキシゾーム病の診断拠点の明確化を図った。移行期医療に関しては小委員会をつくり、移行期医療をサポートするような資料に関して策定を進めた。

（倫理面への配慮）

個人情報扱う場面はほとんどなかったが、患者の個人名、疾患名などは、明らかにならないように十分配慮した。フォーラムをインターネット配信したが、その画像などに患者が映らないように留意するなど、個人情報の管理に十分配慮した。

C. 研究結果

今年度のガイドラインに関してはニーマンピック病C型（NPC）、MPSII、MPSIVA、副腎白質ジストロフィーの診療ガイドラインに関して、先天代謝異常学会において円滑に進むように連携し、発刊を目指して進めていくことができた。NPCは他の診療科と密接に関連するような疾患であるため、日本小児栄養消化器肝臓学会の肝臓専門家との連携を進めた。診断拠点の明確化は特殊検査適正化委員会と連携しながら最新の状況を反映しまとめ上げ、先天代謝異常学会のHP上で更新されている。移行期医療については患者や医療施設が共有するパンフレット作成に関わった。移行期あるいは連携した医療の支援するツールとして、患者さんと医療機関の相互の理解と情報共有にむけた資料となることをめざした。

移行期医療支援ツールの目次

目次	
はじめに	3
あなたの基本情報	5
ムコ多糖症で、おもにみられる症状	6
チェックリスト（患者向け）	7
1. 管理度のチェック	7
2. 移行医療に向けた確認チェック	8
ムコ多糖症の疾患と治療に関する知識	9
体調不良時の対応	9
医療者とのコミュニケーション	9
診療に関する自己管理	9
思春期・青年期患者としての健康教育	10
主な移行準備	10
ムコ多糖症の連携あるいはトランジションに向けたサマリー	11
チェックリスト（医療者向け）	15
【医師における対応】	16
【看護師における対応】	17
【薬剤師における対応】	17
【遺伝カウンセラーにおける対応】	17
【栄養士における対応】	18
【ソーシャルワーカーにおける対応】	18
おわりに	19
緊急連絡先	19

D. 考察

診療ガイドラインは最新のエビデンスを確実に反映させ日々の診療に役立てることが重要であり、迅速かつ的確な審議を行いよりよいものに作り上げることが重要である。そのためには関係学会との連携は不可欠であると思われる。NPCのガイドラインに関して他学会との連携をとることができた。

診断拠点の明確化もまた診療の質を担保する上で重要であり、多くの専門家が所属する先天代謝異常学会の特殊検査適正化委員会との連携が重要であった。診断検査項目は、人事異動等に伴い大幅に変わることもあるため、今後もこまめな更新が必要であると思われる。

移行期医療は先天代謝異常症全体にとって大きな課題である。小児科と成人診療科との連携は医療者及び患者の双方にとって重要なことである。患者本人の状況を自ら把握し伝えていくことが不可欠であり、そのために医療従事者は情報を共有していくことが求められる。これらを支援してスムーズな移行期医療を進めるべく、今回作成したサポートツールなどの活用が重要と思われる。自己チェックリストなど様々な移行期医療のツールが今後重要性を増していくことが予想される。今回の策定を踏ま

えさらにより良いものを求めていく必要がある。

E. 結論

ライソゾーム病・ペルオキシゾーム病におけるガイドライン作成や拠点病院体制の確立、移行期医療ツールの策定を行った。いずれも本邦における診療において重要なものであり、来年度以降の研究に繋げていく。

F. 研究発表

1. 論文発表 なし
2. 学会発表 なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

※健康危険情報 該当なし

副腎白質ジストロフィーにおける、脳脊髄液中ニューフィラメント軽鎖の biomarkerとしての意義

〔研究分担者〕 辻 省次 東京大学医学部附属病院 特任教授

研究要旨

副腎白質ジストロフィー (Adrenoleukodystrophy, ALD) は副腎不全と中枢神経系の脱髄を特徴とする遺伝性の難病である。大脳に病変が進展すると数年で死亡するが、早期に造血幹細胞移植を行うと大脳病変の拡大を停止させることができる。そのため大脳型ALDへの移行を判断する定量的バイオマーカーが求められている。我々は大脳型ALDでAMNに比して脳脊髄液中ニューロフィラメント軽鎖(NfL)が著明に高値であることを明らかにした。カットオフ値1,930 ng/mLとすることで、大脳型ALDとAMNを感度95.5%, 特異度85.7%で分けられた。またMRIでの大脳病変の広がり(Loes score)とNfLの間には正の相関関係があり、知能指数とNfLの間には負の相関関係が見られた。脳脊髄液中NfLは大脳型ALDとAMNの弁別に有用な定量的バイオマーカーである。

A. 研究目的

副腎白質ジストロフィー(ALD)には、副腎脊髄ニューロパチー(Adrenomyeloneuropathy, AMN)、大脳型ALD、小脳脳幹型ALDなどの病型がある。AMN患者を10年間フォローすると約半数が大脳型ALDへ移行し、小脳脳幹型も2年間で約半数が大脳型ALDへ移行する。大脳型ALDになると中央値7.5年で死亡する予後不良の疾患であるが、大脳型への移行早期に造血幹細胞移植を行うと大脳病変の進行を停止しうる。現状ではALDの病型分類はMRIや臨床症状をベースに行われてきたが、定性的であり、大脳型ALDへの移行かの判断が難しい場合もあり、定量的なバイオマーカーが必要であった。今回我々は、脳脊髄液中のニューロフィラメント軽鎖(NfL)がALDの病型分類に役立つかどうかを検討した。

B. 研究方法

過去に脳脊髄液検査を受けた41名のALDの患者において、NF-light Kit® (UmanDiagnostics社製)を用いてNfLを測定した。NfLと、病型、MRI、WAISを用いて測定された知能指数(IQ)との関係を調べた。

(倫理面への配慮)

過去の脳脊髄液検体については、当施設の倫理委員会A(非介入等研究)から、審査番号0343-(13)「ヒト組織を用いた脳神経疾患の病因の解明・治療法の開発に関する研究」で承認を受けている。

C. 研究結果

脳脊髄液中NfLは大脳型ALD(22名)でAMN(14名)よりも有意に高かった(中央値5,545 vs 1,490 pg/mL; $p < 0.001$)。ロジスティック回帰解析では、カットオフ値を1,930 pg/mLとすることで、大脳型ALDとAMNを感度95.5%, 特異度85.7%で分けられた。また数が少なく有意な差とはならなかったが、小脳脳幹型においてもNfLは高い傾向にあった。MRIでの白質病変の広がりを表すLoes scoreはNfLと正の相関があった($p < 0.001$)。MRIで造影増強効果のある病変を有する患者では、造影増強効果のない患者に比べNfLが有意に高かった(中央値6,410 vs 1,650 pg/mL; $p < 0.001$)。

001). Full-scale IQ, verbal IQ, performance IQ はいずれもNfLと負の相関を示した($p < 0.01$ for all).

D. 考察

脳脊髄液中NfLは大脳型ALDで有意に上昇していた。血漿中NfLが大脳型ALDとAMNの分類に有用であるとの報告がある(Weinhofer I et al., Nat Commun. 2021;12:1816.)。ROC曲線の曲線下面積は我々の脳脊髄液中NfLでは0.964で、血漿中NfLでは0.73であった。血漿よりも脳脊髄液の方が採取は難しいが、脳脊髄液中NfLの方が病型分類においてはより鋭敏な指標であると思われる。

脳脊髄液中NfLは大脳病変の広がりや認知機能に相関した。この結果は、NfLが病勢を反映する定量的バイオマーカーとして有用であることを支持する。

E. 結論

脳脊髄液中NfLは大脳型ALDとAMNの弁別に有用な定量的バイオマーカーである。

F. 研究発表

1. 論文発表

松川敬志, 副腎白質ジストロフィーに対する造血幹細胞移植の適応と有効性, 神経治療学. 38巻3号p.384-387.

2. 学会発表

角元利行, 松川敬志, 石浦浩之, 辻省次, 戸田達史. 副腎白質ジストロフィーでの脳脊髄液中ミエリン塩基性蛋白測定の意義. 第62回日本神経学会学術大会 2021年5月19日~22日

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

※健康危険情報 該当なし
(難治性疾患政策研究事業)

診断法の改良に関する調査研究

〔研究分担者〕 檜垣 克美 鳥取大学研究推進機構研究基盤センター 准教授

研究要旨

中枢神経症状を主症状とするライソゾーム病の一つ、GM1-ガングリオシドーシスについて、脳病態に有効な新規治療法として AAV ベクターを用いた遺伝子治療法、脳を標的とした酵素補充療法またはシャペロン療法などの開発が行われている。一方で、新規治療法の応用のためには、診断法の改良および治療マーカーなどの開発が必須と考えられる。今回、それらについて最新の情報に関する調査を行った。

A. 研究目的

中枢神経症状を主症状とするライソゾーム病にたいし、近年新たな治療法が開発が行われている。一方で、新規治療法の応用のためには、ライソゾーム病の診断法の改良および、脳病態を反映した病態マーカーの開発が必要と考えられている。本年度は、GM1-ガングリオシドーシスについて、診断法などに関する最新の動態を調査し、情報収集を行った。

B. 研究方法

米国のGM1-ガングリオシドーシス患者会である Cure GM1 foundationが主催するCure GM1 2021 Virtual Family Meetingに参加し、GM1-ガングリオシドーシス脳病態に有効な新規治療法、および診断・治療マーカーに関する最新の治験について情報収集を行った。

(倫理面への配慮)

本年度は、患者情報や解析を行わなかったため、倫理面での問題は該当しない。

C. 研究結果

GM1-ガングリオシドーシス患者は確定診断に至るまで数年を要する例が多く、エクソームシーケンスによる変異同定から診断される場合もあった。GM1-ガングリオシドーシスに対するAAVベクターを用いた遺伝子治療は、Passage Bio社、Sio Gene Therapies社らが主に新生児型を対象に進めているが、臨床効果の判断には、脳病態を反映する病態マーカーが必要で課題となっていた。また、本疾患の新生児マススクリーニングのパイロット試験が準備されているとのことであった。

D. 考察

GM1-ガングリオシドーシスでは特徴的な中枢神経症状が少ないことから、エクソームシーケンスによる変異解析の有用性が報告されている (Pierson et

al.,Neurol, 2012)。GM1-ガングリオシドーシスの脳病態を標的とした新規治療法として、AAVベクターを用いた遺伝子治療法、脳を標的とした酵素補充療法、または低分子治療法（基質合成抑制療法、シャペロン療法など）さまざまな試みが進行している。一方で、そのような療法の治療効果の検討には、脳病態を反映した病態マーカーが必須となる。これまで、モデル動物および患者由来の血清、脳脊髄液を用いた定量解析から、いくつかの候補が挙げられているが、確定的な病態マーカーの同定には至っていない。また、最近GM1-ガングリオシドーシスの自然歴に関する知見も集められており、新規治療法の効果判定に反映されるものと思われる。

E. 結論

患者数が少なく、診断の難しいライソゾーム病に対しては、エクソーム解析による変異同定が有用となる。また、新規治療法の開発において、病態を反映するマーカー分子の同定が求められている。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Yamada Y, Ishitsuka Y, Kondo Y, Nakahara S, Nishiyama A, Takeo T, Nakagata N, Motoyama K, Higashi T, Arima H, Kamei S, Shuto T, Kai H, Hayashino Y, Sugita M, Kikuchi T, Hirata F, Miwa T, Orita Y, Seki T, Ohta T, Kurauchi Y, Katsuki H, Matuo M, Higaki K, Ohno K, Katsumoto S, Era T, Irie T, Differential mode of cholesterol inclusion with 2-hydroxypropyl-cyclodextrins increases safety margin in treatment of Niemann-Pick disease type C. **Br J Pharmacol**, 178(13), 2727-2746, 2021

2. 学会発表 該当なし

G. 知的財産権の出願・登録状況 該当なし

ムコ多糖症IVA型患者の日常生活動作と治療効果に関する研究

〔研究分担者〕 鈴木 康之 岐阜大学医学部医学教育開発研究センター 特任教授

研究要旨

ムコ多糖症IVA (MPS-IVA、モルキオA症候群) に対する酵素補充療法 (ERT)、造血幹細胞移植 (HSCT) の効果に関してはいまだ様々な議論がある。本研究ではMPS-IVA患者の日常生活動作ADLを明らかにし、ERT/HSCTの治療効果を検討する目的で、我々が開発したMPS用ADL調査票 (動作、認知を伴う動作、認知、MPS症状) を用い、米国duPont小児病院でフォローされている159名を対象として分析した。その結果、MPS用ADL調査票によってMPS-IVA重症型、軽症型と健常者との間に有意な差を検出できることが示された。しかしERT/HSCTの治療効果に関しては、いずれも未治療群と比較してADLの有意な改善を示すことができなかった。また未治療群の1例において積極的身体トレーニングが運動面のADL改善をもたらすことが示唆された。我々の開発したMPS用ADL調査票はMPS-IVA患者においても重症度評価および治療効果の判定に利用できることが示された。

研究協力者

戸松俊治 (duPont小児病院)

A. 研究目的

ムコ多糖症IVA (MPS-IVA、モルキオA症候群) は、GALNSの欠損により低身長、骨形成不全、多様な身体障がいをもたらす常染色体潜性遺伝性疾患である。近年、酵素補充療法 (ERT) が開発され、造血幹細胞移植 (HSCT) の効果についても検討されているが未だ決定的な治療法は開発されていない。本研究では米国duPont小児病院でフォローされているMPS IVA患者の日常生活動作ADLとERT/HSCTの治療効果を明らかにする目的で、我々が開発したMPS用ADL調査票を用いて分析した。

B. 研究方法

研究者らが開発した4領域 (動作、認知を伴う動作、認知、MPS症状) からなるMPS用ADL調査票を使用した (Mol Genet Metab 2015;114:161-169)。対象は米国duPont小児病院でフォローされているMPS-IVA患者159名 (重症型134名、軽症型25名) である。

(倫理面への配慮)

本研究は米国duPont小児病院の倫理審査委員会の承認を受け実施した。分担研究者はMPS用ADL調査票の提供、分析結果の解釈、論文執筆を担当した。

C. 研究結果

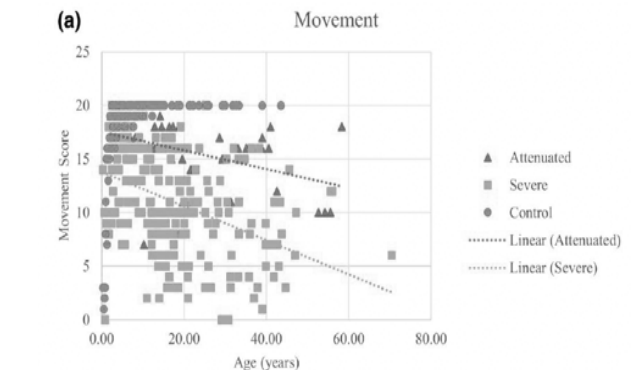
MPS用ADL調査票によって、MPS-IVAにおいても重症型、軽症型、健常者の間で有意なADL (動作、認知を伴う動作) の差を検出した (図)。ERT治療群 (重症型61名、軽症型13名) では、未治療群と比較してADL3領域 (動作、認知を伴う動作、認知) で差を認めなかった。HSCT治療群 (重症型7名、軽症型1名) についても同様の結果であった。ERT群とHSCT群の比較では、4領域いずれも差を認めなかった。未治療群の1例 (19歳) では、積極的身体トレーニングによって動作面のADLの顕著な増加をもたら

していた。このことから運動の重要性が示唆された。

D. 考察

本研究ではMPS用ADL調査票がIVA型の重症度判定に利用可能であること、MPS-IVAに対するERTおよびHSCTの治療効果がADLの有意の改善に至っていないことを明らかにした。今後、更に症例数を増やして検証するとともに、MPS-IVAに対する更なる治療法の開発が必要と考えられた。

E. 結論



我々の開発したMPS用ADL調査票はMPS-IVA患者においても重症度評価および治療効果の判定に利用できることが示された。

F. 研究発表

1. 論文発表

Chen H, Khan S, Celik B, Suzuki Y, Ago Y, Tomatsu S. Activity of daily living in mucopolysaccharidosis IVA patients: evaluation of therapeutic efficacy. Mol Genet Genom Med 2021;9:e1806. Doi:10.1002/mgg3.1806

2. 学会発表 なし

G. 知的財産権の出願・登録状況 なし

ファブリー病におけるマルベリー小体検出に関わる因子について

〔研究分担者〕 坪井 一哉 名古屋セントラル病院 ライソゾーム病センター 血液内科 センター長

研究要旨

ファブリー病はX染色体上GLA遺伝子によってコードされている α -ガラクトシダーゼの遺伝子異常によって引き起こされる疾患である。細胞内ヘグロボトリアオシルセラミドが沈着することで様々な臓器障害を起し、腎障害、心血管障害、神経傷害、難聴、皮膚障害、角膜混濁などの症状が知られている。ファブリー病の診断では α -ガラクトシダーゼ活性の測定、障害がみられる臓器の病理検査、遺伝子検査などが行われるが、なかでも尿中に排泄されるマルベリー小体を検出することは、簡便かつ安価な方法として挙げられる。

尿中マルベリー小体は腎臓のポドサイトに由来する物質で、ファブリー病患者において比較的早期から出現することが知られている。しかし感度特異度ともに明確にした結果はしられていない。マルベリー小体の検査の有用性や非検出となるリスク因子について解析を行った。

今回、症例数は限られていたものの、尿中マルベリー小体の検出はファブリー病に対して感度74%を示し、腎障害発症前に検出する事が可能で非侵襲的な検査であるといえる。また、小児期から検出が可能であり、尿中マルベリー小体を用いたファブリー病の大規模スクリーニング検査は、本疾患の早期発見に有用であると考えられる。

A. 研究目的

ファブリー病はX染色体上GLA遺伝子によってコードされている α -ガラクトシダーゼの遺伝子異常によって引き起こされる疾患である。細胞内ヘグロボトリアオシルセラミドが沈着することで様々な臓器障害を起し、腎障害、心血管障害、神経傷害、難聴、皮膚障害、角膜混濁などの症状が知られている。ファブリー病の診断では α -ガラクトシダーゼ活性の測定、障害がみられる臓器の病理検査、遺伝子検査などが行われるが、なかでも尿中に排泄されるマルベリー小体を検出することは、簡便かつ安価な方法として挙げられる。

尿中マルベリー小体は腎臓のポドサイトに由来する物質で、ファブリー病患者において比較的早期から出現することが知られている。しかし感度特異度ともに明確にした結果はしられていない。マルベリー小体の検査の有用性や非検出となるリスク因子について解析を行った。

B. 研究方法

名古屋セントラル病院に通院中のファブリー病と診断された男女62例について解析を行った。

各所見は当院初診時に測定した。62例について性差（病型）、年齢、EF、血中BNP、血中eGFR、尿蛋白定性、発症から診断までの年数について解析を行った。尿中マルベリー小体は、(+)、(±)、(-)の3段階で評価し、(+)と(±)を陽性、(-)を陰性と判断した。有意差の検定は χ^2 検定をもちいて行った。

(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ことから倫理的問題はないと考えられる。

C. 研究結果

ファブリー病患者62例のうちマルベリー小体は46例で陽性であり、16例で陰性（陽性率74%）であった（ $p=0.130$ ）。性差については、男性21例のうちマルベリー小体陽性13例、陰性8例（陽性率61.9%）、女性42名のうち陽性34例、陰性8例（陽性率81%）であった（ $p=0.102$ ）。年齢については、3郡に分類し0~19歳の8例のうちマルベリー小体陽性5名、陰性3例（陽性率62.5%）、20~39歳の26例のうち陽性20例、陰性6名（陽性率76.9%）、40歳以上の19例では陽性15例、陰性4例（陽性率78.9%）であった（ $p=0.644$ ）。発症から診断までの期間については、2郡に分類し発症から10年以内に診断された21例のうちマルベリー小体陽性14例、陰性7例（66.7%）であり、発症後10年以降に診断された16例のうち陽性14例、陰性2例（陽性率87.5%）であった（ $p=0.14$ ）。BNPについては、2郡に分類しBNP 100pg/ml未満であった44例のうちマルベリー小体陽性33例、陰性11例（陽性率75%）であり、BNP 100pg/ml以上であった9例のうち陽性7例、陰性2例（陽性率78%）であった（ $p=0.860$ ）。EFについては、2郡に分類しEF 70%以上であった18例のうちマルベリー小体陽性13例、陰性5例（陽性率72%）であり、EF 70%未満であった29例のうち陽性24例、陰性5例（陽性率82.8%）であった（ $p=0.390$ ）。eGFRについては、2郡に分類しeGFR 90mL/min/1.73m²以下の26例のうちマルベリー小体陽性19例、陰性7名（陽性率73%）であり、eGFR 90 mL/min/1.73m²以上であった25例のうち陽性21例、陰性4例（陽性率84%）であった（ $p=0.343$ ）。尿蛋白定性については、2郡に分類し尿蛋白陽性の13例のうちマルベリー小体陽性7例、陰性6例（陽性率54%）であり、尿蛋白陰性である40例のうち陽性32例、陰性8例（陽性率80%）であった（ $p=0.063$ ）。尿蛋白定量については、2郡に分類し10mg/dl未満である34例のうちマルベリー小体陽性25例、陰性9例（陽性率73.5%）であり、10mg/dl以上である14例のうち陽性10例、陰性4例（陽性率71.4%）であった（ $p=0.882$ ）。性別と尿蛋白定性の2つの因子による分類では、男性で尿蛋白陽性である5例でマルベリー小体陽性3例、陰性2例（陽性60%）

であり、男性で尿蛋白陰性である13例では陽性9例、陰性4例（陽性率69%）であった。（ $p=0.709$ ）。一方女性で尿蛋白陰性である7例ではマルベリー小体陽性6例、陰性1例（陽性率85.7%）であり、女性で尿蛋白陰性である28例では陽性22例、陰性6例（陽性率78.5%）であった。（ $p=0.673$ ）。性差と発症から診断までの期間の2つの因子による分類では、男性で期間が10年以内に診断された8例ではマルベリー小体陽性6例、陰性2例（陽性率75%）であり、男性で10年以上かかった5例では陽性3例、陰性2例（陽性率60%）であった（ $p=0.569$ ）。女性で期間が10年以内に診断された9例ではマルベリー小体陽性6例、陰性3例（陽性率66.7%）であり、女性で10年以上かかった11例では陽性11例、陰性0例（陽性率60%）であった（ $p=0.038$ ）。また、今回の解析に含まれていた10歳以下の3例（7歳女性、9歳女性、10歳男性）ではすべてマルベリー小体陽性であった。（ $p=0.296$ ）

D. 考察

ファブリー病と診断を受けている62例のうち、マルベリー小体が陽性となったのは46例であり、本症例ではファブリー病に対するマルベリー小体検出が感度74%程度であると判断される。他の因子については2群間比較で著明な有意差がかった項目は見られなかったが、男性に比べ女性の陽性率が高いこと、尿蛋白陰性である群が陽性群に比してマルベリー小体陽性となる傾向が見られた。

また、発症から診断までの期間について、10年以内の群では66.7%、10年以上の群では87.5%と差が認められた（ $p=0.14$ ）。このことからグロボトリアオシルセラミドの沈着は、治療介入がなければ時間経過によりポドサイトへの沈着量が増えると考えられる。特に優位に差がついたのは女性かつ診断までの年数が10年を超えた群で、10年以内に診断された群が陽性率66.7%出会ったのに対し、10年以上期間がある群では陽性率100%（ $p=0.038$ ）であった。

腎機能に関して、尿中蛋白（基準値10mg/dl）、eGFR mL/min/1.73m²による分類では有意差が得られず、尿蛋白定性については、尿蛋白陰性であった患者群の方がマルベリー小体の陽性率が高くなる傾向がみられた（ $p=0.063$ ）。このことからマルベリー小体が尿蛋白漏出より早期に検出可能であり、腎障害発症前にファブリー病を検出することが可能であると考えられた。

また、今回の解析に含まれていた小児の3例（7歳女性、9歳女性、10歳男性）ではいずれもマルベリー小体陽性であり、小児期から尿中マルベリー小体の検出は可能であり、尿中マルベリー小体を用いたファブリー病の大規模スクリーニング検査は、本疾患の早期発見に有用であると考えられる。なお、小児3例とも発症から診断までは1年以内となっている。

E. 結語

今回、症例数は限られていたものの、尿中マルベリー小体の検出はファブリー病に対して感度74%を示し、腎障害発症前に検出する事が可能で非侵襲的な検査であるといえる。また、小児期から検出が可能であり、尿中マルベリー小体を用いたファブリー病の大規模スクリーニング検査は、本疾患の早期発見

に有用であるであると考えられる。

F. 健康危険情報 特記すべきことなし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 坪井 一哉: QOL、疼痛に対する効果. “ファブリー病Update改訂版2” 衛藤義勝、大橋十也 編. 診断と治療社, pp210-212, 2021
- 2) 坪井 一哉: 皮膚、自立神経症状に対する効果. “ファブリー病Update改訂版2” 衛藤義勝、大橋十也 編. 診断と治療社, pp213-215, 2021
- 3) 坪井 一哉: ファブリー病 子供たちの叫びが聴こえますか? “月刊母子保健11月号” ヴィトゲン社. pp10-11, 2021
- 4) 坪井 一哉: ファブリー病. “脳神経内科学レビュー2022-2023” 鈴木則宏 監修、永田栄一郎、伊藤義彰 編. 総合医学社, pp354-360, 2022
- 5) 坪井 一哉: ライソゾーム病の治療とマネジメント. “Annual Review 神経2022” 鈴木則宏、荒木信夫、宇川義一、桑原聡、塩川芳昭 編. 中外医学社, 2022 (in press)
- 6) Koto Y, Sakai N, Lee Y, Kakee N, Matsuda J, Tsuboi K, Shimozawa N, Okuyama T, Nakamura K, Narita A, Kobayashi H, Uehara R, Nakamura Y, Kato K, Eto Y.; Prevalence of patients with lysosomal storage disorders and peroxisomal disorders: A nationwide survey in Japan. *Mol Genet Metab.* 133(3):277-288, 2021
- 7) Takaaki Sawada, Jun Kido, Keishin Sugawara, Shirou Matsumoto, Fumio Takada, Kazuya Tsuboi, Akira Ohtake, Fumio Endo, Kimitoshi Nakamura.: Detection of novel Fabry disease-associated pathogenic variants in Japanese patients by newborn and high-risk screening. *Mol Genet Genomic Med.* 8(11):e1502, 2020
- 8) Kazuya Tsuboi 1, Tamotsu Kanzaki.: Skin Lesion in Fabry Disease. *Brain Nerve.* 71(4):354-359, 2019
- 9) Fei Wang, Hiroshi Yamamoto, Tadao Yoshida, Satofumi Sugimoto, Masaaki Teranishi, Kazuya Tsuboi, Michihiko Sone.: Otological aspects of Fabry disease in patients with normal hearing. *Nagoya J Med Sci.* 81(3):469-475, . 2019

2. 学会発表

坪井一哉, 山本浩志, 泉本真孝. 心肥大を伴ったヘテロ型ファブリー病2例の剖検所見. 第75回日本交通医学会総会. 2021

H. 知的財産権の出願・登録状況 なし

分担研究報告書

ライソゾーム病・ペルオキシゾーム病に対する都道府県別医療提供体制の現況調査

[研究分担者] 松田 純子 川崎医科大学 医学部病態代謝学 教授

研究要旨

昨年度は、難病情報センターホームページ (<https://www.nanbyou.or.jp/>) に掲載されている各都道府県の難病医療連携拠点病院の情報をを用いて、地域型拠点病院のモデルケースとして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の診療体制の現状を調査した。その結果、岡山県の難病診療連携拠点病院（岡山大学病院）のホームページにおいては、疾患別に診療が可能な県内医療機関の情報が提供されており、その中にライソゾーム病、副腎白質ジストロフィーが含まれていた。

本年度は、衛藤班で指定された LSD/PD 分野拠点病院（16 病院）と各都道府県の難病診療連携拠点病院の連携の現況と課題を把握することを目的として、全国の難病診療連携拠点病院を対象に、LSD/PD に対する診療提供体制に関するアンケート調査を計画した。その結果、調査項目の設定、調査対象の情報抽出を完了した。次年度は、アンケート調査の実施と解析を行い、LSD/PD 診療拠点病院体制の再整備への具体的な提言を行っていく予定である。

A. 研究目的

ライソゾーム病・ペルオキシゾーム病 (LSD/PD) は、その多くが小児期に発症する希少難病であるが、近年では、酵素補充療法や基質合成抑制療法、シャペロン療法、骨髄移植などの有効な治療法が確立し、早期診断、早期専門的治療がますます重要になっている。

2015年に施行された難病法に基づく難病対策基本方針により、2018年度以降、各都道府県に難病診療連携拠点病院が整備され、難病が疑われる患者がスムーズに医療を受けることができるようにする診療体制の構築が進められている。しかしながら、その多くにおいて、より疾患頻度の高い神経難病に重点が置かれている傾向にあり、小児期発症の希少難病であるLSD/PDの診療体制は十分に構築されているとは言えない。日本国内にLSD/PD診療の拠点病院を配置し、早期診断、早期専門的治療のできる体制を構築することが急務である。

本研究では、各都道府県の難病診療連携拠点病院を対象に、LSD/PDに対する診療提供体制の現況調査を行い、LSD/PD診療の地域別の現況と課題を把握し、衛藤班で指定されたLSD/PD診療の分野拠点病院（16病院）と難病診療連携拠点病院の連携を強化するための施策の提言することを目的とする。

B. 研究方法

難病情報センターホームページ (<https://www.na>

[nanbyou.or.jp/](https://www.nanbyou.or.jp/)) に掲載されている各都道府県の難病診療連携拠点病院を対象にアンケート調査を実施する。

C. 研究結果

1) アンケート調査項目の設定

(1) 基本調査項目

- ・難病診療連携拠点病院名 []
- ・回答者 [] 職種 []
- ・難病診療連携拠点病院に指定年月日 []
- ・HP作成：あり [URL] なし
- ・疾患別の難病医療提供体制の整備：あり なし
- ・ありの場合
疾患別の難病医療提供体制のHP上での公表：
あり [URL] なし
- ・具体的な疾患名：指定難病一覧表にチェック
- ・疾患一覧の中にLSD/PD：あり なし
- ・定期的な研修会の開催：あり なし
- ・ありの場合
LSD/PDをテーマとした研修会の開催：あり なし
- ・ありの場合
その詳細（研修会名 対象者など）
- ・難病相談窓口の整備：
あり [医療従事者向け 患者向け] なし
- ・全相談件数 []
- ・疾患群内訳 [神経疾患 循環器疾患 呼吸器疾患
腎疾患 血液腫瘍性疾患 内分泌・代謝性疾患
免疫性疾患 その他]
- ・小児科領域の相談件数 []
- ・分野別拠点病院との連携システムの整備：
あり なし
- ・ある場合にはその詳細（疾患名、連携方法）
- ・LSD/PD相談件数 []
- ・ある場合にはその詳細（疾患名、連携方法）
- ・LSD/PD診療拠点病院との連携：あり なし

(2) 自由記載アンケート項目

- ① あなたの地域におけるLSD/PDの医療（診断・治

療・研究・トランジション) 連携に関する取り組みを教えてください。

② LSD/PDを含む小児難病医療提供体制に向けて、課題だと感じていることを教えてください。

③ 研究班に期待することを教えてください。

指定難病一覧 (338疾患)

1) 47都道府県の難病診療連携拠点病院一覧の作成
43都道府県に79病院が設置されていた。4県（福島県、京都府、和歌山県、山口県）においては、難病診療連携拠点病院は未定で、難病医療拠点病院が5病院指定されていた。

全国難病診療連携拠点病院一覧（79病院および難病医療拠点病院5病院）

都道府県	病院名	〒	所在地	TEL	FAX	付記
北海道	独立行政法人国立病院機構北海道医療センター	063-0005	札幌市西区山の手5条7丁目1番1号	011-611-8111		
青森	青森県立中央病院	030-8553	青森市東道2丁目1-1	017-726-8111	017-726-8325	
岩手	岩手医科大学附属病院	028-3695	紫波郡矢巾町医大通2-1-1	019-611-8074	019-611-8072	
宮城	東北大学病院	980-8574	仙台市青葉区星陵町1番1号	022-717-7000	022-717-8886	
秋田	秋田大学医学部附属病院	010-8543	秋田市広瀬字蓮沼44番2	018-834-1111		
山形	山形大学医学部附属病院	990-9585	山形市飯田西2丁目2番2号	023-628-5061		
福島	公立大学法人 福島県立医科大学附属病院	960-1295	福島市光が丘1番地	024-547-1111	024-547-1998	難病医療拠点病院
茨城	筑波大学附属病院	305-8576	つくば市天久保2-1-1	029-853-7580	029-853-7581	
茨城	茨城県立中央病院	309-1793	笠間市龍淵6528	0296-77-1121	0296-77-2886	
栃木	獨協医科大学病院	321-0293	下都賀郡壬生町大字北小林880	0282-87-2051	0282-87-2067	
栃木	自治医科大学附属病院	329-0498	下野市薬師寺3311-1	0285-44-2111		
栃木	国際医療福祉大学病院	329-2763	那須塩原市井口537-3	0287-37-2221	0287-39-3001	
群馬	群馬大学医学部附属病院	371-8511	前橋市昭和町3丁目39-15	027-220-7111		
埼玉	埼玉医科大学病院	350-0495	入間郡毛呂山町毛呂本郷38番地	049-276-1741	049-294-8222	
埼玉	埼玉医科大学総合医療センター	350-8550	川越市大字鴨田1981番地	049-228-3841	049-225-2033	
埼玉	自治医科大学附属さいたま医療センター	330-8503	さいたま市大宮区天沼町1-847	048-647-2111	048-648-5166	
埼玉	獨協医科大学埼玉医療センター	343-8555	越谷市南越谷2-1-50	048-965-1111	048-965-1127	
千葉	国立大学法人千葉大学 千葉大学医学部附属病院	260-8677	千葉市中央区家森1-8-1	043-222-7171	043-224-3830	
東京	聖路加国際病院	104-8560	中央区明石町9番1号	03-3541-5151		
東京	東京慈恵会医科大学附属病院	105-8471	港区西新橋三丁目19番18号	03-3433-1111		
東京	東京女子医科大学病院	162-8666	新宿区河田町8番1号	03-3353-8111		
東京	日本医科大学付属病院	113-8603	文京区千駄木一丁目1番5号	03-3822-2131		
東京	順天堂大学医学部附属順天堂医院	113-8431	文京区本郷三丁目1番3号	03-3813-3111		
東京	東京医科歯科大学病院	113-8519	文京区湯島一丁目5番45号	03-3813-6111	03-5803-0110	
東京	日本大学医学部附属板橋病院	173-8610	板橋区大谷口上町30番1号	03-3972-8111		
東京	帝京大学医学部附属病院	173-8606	板橋区加賀二丁目11番1号	03-3964-1211		
東京	杏林大学医学部付属病院	181-8611	三鷹市新川六丁目20番2号	0422-47-5511		
東京	東京都立 多摩総合医療センター	183-8524	府中市武蔵台二丁目8番29	042-323-5111		
東京	東京都立神経病院	183-0042	府中市武蔵台二丁目6番1	042-323-5110		
神奈川	公立大学法人横浜国立大学附属病院	236-0004	横浜市金沢区福浦3-9	045-787-2800	045-787-2931	
神奈川	聖マリアンナ医科大学病院	216-8511	川崎市宮前区菅生2-16-1	044-977-8111	044-977-9486	
神奈川	北里大学病院	252-0375	相模原市南区北里1-15-1	042-778-8111	042-778-9371	
神奈川	東海大学医学部付属病院	259-1193	伊勢原市下榎原143	0463-93-1121	0463-94-9058	
新潟	新潟大学医学部総合病院	951-8520	新潟市中央区旭町通一番町754番地	025-223-6161	025-227-0719	
富山	富山大学附属病院	930-0194	富山市杉谷2630番地	076-434-2281		
富山	富山県立中央病院	930-8550	富山市長江2-2-78	076-424-1531		
金沢	金沢大学附属病院	920-8641	金沢市宝町1 3-1	076-265-2000		
金沢	金沢医科大学病院	920-0293	河北郡内藤町大学1-1	076-286-3511		
福井	福井県立病院	910-8526	福井市四ツ井2丁目8-1	0776-54-5151	0776-57-2945	
山梨	山梨大学医学部附属病院	409-3898	中央市下河東1110	055-273-1111	055-273-0274	
山梨	山梨県立中央病院	400-8506	甲府市富士見1丁目1番1号	055-253-7111	055-253-8011	
長野	信州大学医学部附属病院	390-8621	長野県松本市旭3-1-1	0263-35-4600	0263-37-3024	
岐阜	岐阜大学医学部附属病院	501-1194	岐阜市柳戸1番1	058-230-6000	058-230-6080	
静岡	浜松医科大学医学部附属病院	431-3192	浜松市東区半田山1-20-1	053-435-2477		
愛知	愛知医科大学病院	480-1195	長久手市岩作雁又1番地1	0561-62-3311		
三重	三重大学医学部附属病院	514-8507	津市江戸橋2丁目174	059-232-1111		
滋賀	滋賀医科大学医学部附属病院	20-2192	大津市瀬田月輪町	077-548-2111	077-548-9739	
京都	独立行政法人国立病院機構 宇多野病院	616-8255	京都市京都市左京区鳴滝音戸山町8	075-461-5121	075-464-0027	難病医療拠点病院
大阪	大阪市立大学医学部附属病院	545-8586	大阪市阿倍野区旭町1-5-7	06-6645-2121	06-6632-7114	
大阪	地方独立行政法人大阪府立病院機構 大阪急性期・総合医療センター	558-8558	大阪市住吉区方代東3丁目1番56号	06-6692-1201	06-6606-7000	
大阪	独立行政法人国立病院機構 大阪南医療センター	586-8521	河内長野市木戸町2-1	0721-53-5761	0721-53-8904	
大阪	地方独立行政法人堺市立病院機構 堺市立総合医療センター	593-8304	堺市西区家原寺町1丁目1番1号	072-272-1199	072-272-9911	
大阪	大阪赤十字病院	543-8555	大阪市天王寺区筆ヶ崎5-30	06-6774-5111	06-6774-5131	
大阪	公益財団法人田附興風会医学研究所 北野病院	530-8480	大阪府北区扇町2-4-20	06-6312-1221	06-6361-0588	
大阪	地方独立行政法人 市立東大阪医療センター	578-8588	東大阪市の西岩3丁目4番5号	06-6781-5101	06-6781-2194	
大阪	近畿大学病院	589-8511	大阪狭山市大野東377-2	072-366-0221	072-366-0206	
大阪	市立岸和田市民病院	596-8501	岸和田市額原町1001番地	072-445-1000	072-441-8812	
大阪	大阪大学医学部附属病院	565-0871	吹田市山田丘2番15号	06-6879-5111	06-6879-5019	
大阪	大阪医科薬科大学病院	569-8686	高槻市大字町2番7号	072-683-1221	072-682-3822	
大阪	関西医科大学附属病院	573-1191	枚方市新町2丁目3番1号	072-804-0101	072-804-0131	
兵庫	兵庫医科大学病院	663-8501	西宮市武庫川町1番1号	0798-45-6111	0798-45-6608	
兵庫	兵庫県立尼崎総合医療センター	660-8550	尼崎市東灘波野2-17-77	06-6480-7000	06-6480-7001	
兵庫	独立行政法人国立病院機構 兵庫中央病院	669-1592	三田市大原1314	079-563-2121	079-564-4626	
奈良	奈良県立医科大学附属病院	634-8522	橿原市四条町840番地	0744-22-3051	0744-22-4121	
和歌山	和歌山県立医科大学附属病院	641-8510	和歌山市紀三井寺811-1	073-447-2300	073-441-0515	難病医療拠点病院
和歌山	独立行政法人国立病院機構 和歌山病院	644-0044	日高郡美浜町和田1138	0738-22-3256	0738-23-3104	難病医療拠点病院
鳥取	鳥取大学医学部附属病院	683-8504	米子市西町36番地1	0859-33-1111	0859-38-7029	
島根	島根大学医学部附属病院	693-0021	出雲市塩治町89番1	0853-23-2111	0853-20-2063	
岡山	岡山大学病院	700-8558	岡山市北区鹿田町2丁目5番1号	086-223-7151	086-235-7636	
広島	広島大学病院	734-8551	広島市南区霞1-2-3	082-257-5555	082-257-5087	
山口	山口大学医学部附属病院	755-8505	宇布市南小串1-1-1	0836-22-2074	0836-22-2110	難病医療拠点病院
徳島	徳島大学病院	770-8503	徳島県徳島市蔵本町2丁目50番地1	088-631-3111		
香川	香川大学医学部附属病院	761-0793	木田郡三木町池戸1750番地1	087-898-5111	087-891-2060	
愛媛	愛媛大学医学部附属病院	791-0295	愛媛県東温市志津川	089-964-5111		
高知	高知大学医学部附属病院	783-8505	南国市開敷町小栗185番地1	088-866-5811	088-880-2227	
福岡	九州大学病院(未診断・未指定難病相談支援センター)	812-8582	福岡市東区馬出3-1-1	092-642-4864		
佐賀	佐賀大学医学部附属病院	849-8501	佐賀市鍋島5丁目1番1号	0952-31-6511	0952-34-2071	
長崎	長崎大学病院	852-8501	長崎市坂本1丁目7-1	095-819-7200	095-819-7535	
熊本	熊本大学病院	860-8556	熊本県中央区本庄1-1-1	096-344-2111		
大分	大分大学医学部附属病院	879-5593	由布市狭間町医大ヶ丘1丁目1番地	097-549-4411	097-586-5119	
宮崎	宮崎大学医学部附属病院	889-1692	宮崎市清武町木原5200	0985-85-1909	0985-85-9769	
鹿児島	鹿児島大学病院	890-8520	鹿児島市桜ヶ丘5丁目35-1	099-275-5168	099-275-6698	
沖縄	琉球大学病院	903-0215	中頭郡西原町字上原207番地	098-895-3331	098-895-1090	
沖縄	独立行政法人国立病院機構 沖縄病院	901-2214	宜野湾市我如古3丁目20番14号	098-898-2121	098-897-9838	

D. 考察

LSD/PD 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、それぞれの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、LSD/PD を専門とする小児科医、内科医は必ずしも拠点病院に限らない。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。

昨年度の研究で、難病情報センターHP (<https://www.nanbyou.or.jp/>) に掲載されている各都道府県の難病医療提供体制情報を用いて、岡山県の現状を調査した結果、難病診療連携拠点病院である岡山大学病院のHP (<http://okayama-nanbyo.hospital.okayama-u.ac.jp/>) に疾患別に診療可能な県内医療機関の情報が提供されており、その中にライソゾーム病、副腎白質ジストロフィーが含まれていることがわかった。しかしながら、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のみで、実際に機能しているのかどうかは不明であった。

近年、LSD/PD に対しては、酵素補充療法や基質合成抑制療法、シャペロン療法、骨髄移植などの有効な治療法が確立し、早期診断、早期専門的治療がますます重要になっている。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も必要である。

LSD/PD 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。専門的治療に対応できる地域の中核医療機関と地域の二次病院やかかりつけ医との連携を強化することも必要である。

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、その連携が不十分で、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。

本研究では、衛藤班で指定されたLSD/PD診療の分野拠点病院（16病院）と難病診療連携拠点病院の連携の現況調査を行い、LSD/PD診療の地域別の現況と課題を把握し、LSD/PD診療拠点病院体制の再整備への具体的な提言を行っていく予定である。

E. 結論

本年度の研究により、各都道府県の難病診療連携拠点病院を対象とした、LSD/PD に対する診療提供体制に関するアンケート調査を行う準備が整った。次年度はアンケートを実施、解析し、LSD/PD 診療の地域別の現況と課題を把握し、衛藤班で設置されたLSD/PD 分野拠点病院（16病院）と難病診療連携拠点病院の連携を強化する提言を行う予定である。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Tsuboi K, Tai T, Yamashita R, Ali H, Watanabe T, Uyama T, Okamoto Y, Kitakaze K, Takenouchi Y, Go S, Rahman IAS, Houchi H, Tanaka T, Okamoto Y, Tokumura A, **Matsuda J**, Ueda N. Involvement of acid ceramidase in the degradation of bioactive N-acyl ethanolamines. *Biochim Biophys Acta Mol*

Cell Biol Lipids. 1866 (9):158972 (2021)

- 2) Inamura N, Go S, Watanabe T, Takase H, Takakura N, Nakayama A, Takebayashi H, **Matsuda J** and Enokido Y. Reduction in MIR-219 expression underlies cellular pathogenesis of oligodendrocytes in a mouse model of Krabbe disease. *Brain Pathology* 31 (5) e12951. doi: 10.1111/bpa.12951. (2021).

2. 学会発表

- 1) **松田純子**. 小児代謝疾患（スフィンゴリピドーシス）における神経変性のメカニズム. The 20th Takamatsu International Symposium for PD & MD in Tokyo. (2021年3月13日・東京、招待講演)
- 2) 渡邊 昂、郷 慎司、坪井一人、小野綾可、**松田純子**. Krabbe病の病態は「サイコシン仮説」のみでは説明できない. 第62回日本先天代謝異常大会（名古屋）2021年11月4-6日.
- 3) 坪井一人、渡邊 昂、北風圭介、竹之内康広、**松田純子**、岡本安雄. サポシンD欠損マウスを用いた酸性セラミダーゼのN-アシルエタノールアミン加水分解活性の検討. 第94回日本生化学会大会（横浜）2021年11月3-5日.
- 4) 稲村直子、郷慎司、渡邊 昂、高瀬弘嗣、中山敦雄、竹林浩秀、**松田純子**、榎戸靖. マイクロRNAがクラッベ病モデルマウスのオリゴデンドロサイトの発達異常を改善する. 第44回日本分子生物学会（横浜）2021年12月1-5日.

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 該当なし
2. 実用新案登録 該当なし
3. その他 該当なし

※健康危険情報 なし

ペルオキシソーム病（副腎白質ジストロフィーを含む）における良質かつ適切な医療の実現に
関する研究

〔研究分担者〕 下澤 伸行 岐阜大学糖鎖生命コア研究所糖鎖分子科学研究センター 教授

研究要旨

副腎白質ジストロフィー（ALD）を含むペルオキシソーム病に関して、3つの課題で成果を挙げた。

- ①診療ガイドラインの改訂：ALD診療ガイドラインの改訂作業は、日本先天代謝異常学会と日本神経学会の共同編集として編集・SR委員を選出、スコープ、CQ、BQを作成した。年度末の時点で文献検索のためのPICO、キーワードの抽出を行い、文献検索を依頼する予定である。
- ②早期診断体制の構築：早期診断のため保険診療によるALD&ペルオキシソーム病の受託検査を岐阜大学で実装した難病検査室に続き、令和3年度より登録衛生検査所遺伝子検査室も稼働した。さらにALDの新生児スクリーニングを令和3年度より岐阜県で開始、愛知県、宮崎県での陽性者の精密検査も対応している。
- ③拠点病院の再編成：ALDの迅速かつ適切な造血幹細胞移植につなげるために診断施設を起点とした全国ALD移植ネットワーク診断拠点・協力病院構想を提案した。

研究協力者氏名

高島茂雄（岐阜大学糖鎖生命コア研究所糖鎖分子科学研究センター・助教）
豊吉佳代子（岐阜大学糖鎖生命コア研究所糖鎖分子科学研究センター・技術補佐員）
大場亜希子（岐阜大学医学部附属病院・技術補佐員）

A. 研究目的

指定難病である副腎白質ジストロフィー（ALD）とペルオキシソーム病の国内診断体制を整備して早期診断、早期治療に繋げるとともに、新生児スクリーニングの国内導入を進め、疾患克服のための実装を目指す。そのために必要な移植施設を含めた国内診療ネットワークを整備し、これらの取り組みを含めた最新の医療情報を提供するための実践的な診療ガイドラインを改訂する。

B. 研究方法

①診療ガイドラインの改訂

ALD診療ガイドラインを日本先天代謝異常学会と日本神経学会が共同して改訂する。具体的には最新のエビデンスをもとにBQ、CQ、推奨を作成し、主治医が実践的に役立つ診断、評価、治療の項目に加え、療育、患者支援、遺伝カウンセリングなど最新のトピックスも加えて改訂する。

②早期診断体制の構築

早期に診断して適切な治療に繋げるため以下の方法で進める。

- (1)ALD早期診断のための疾患啓発：多彩な症状で発症するALD多症例の臨床的検討により早期診断に繋がるエビデンスを輩出し、学会や論文で発表して周知し、早期診断に繋げる。
- (2)ALD迅速診断システムの実装安定化：極長鎖脂肪酸検査とALD遺伝学的検査の迅速な診断検査を保険診療にて安定して全国医療機関に提供できる体制を構築し、稼働する。
- (3)ALD家系解析および新生児スクリーニングによる発症前診断システムの構築：ALD診断患者の家系内リ

スク患者に対して遺伝カウンセリング、同意取得確認後、極長鎖脂肪酸検査とALD遺伝学的検査による発症前診断を提供する。さらに岐阜県において極長鎖脂肪酸含有リゾリン脂質を指標にした新生児スクリーニングを開始、稼働するとともに全国のスクリーニング陽性者の精密診断も行う。

(4)次世代ペルオキシソーム病診断システムの構築：臨床的にペルオキシソーム病が疑われる症例に対して、ペルオキシソーム代謝産物の診断スクリーニングを行い、典型例に対しては生化学的検討から遺伝子解析による確定診断、非典型例に対してはエクソーム解析による迅速、かつ効率的な診断システムを構築して、全国医療機関に提供する。そのための遺伝子診断検査の保険診療化にも協力する。

③ALD診療拠点病院の再編成

ALD診断拠点がこれまでに集積した診断患者の全国診療、移植実施医療機関情報に基づいて診療ネットワークを構築し、新規診断患者に対する早期治療に繋げる。

（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

①ALD診療ガイドラインの改訂

日本先天代謝異常学会と日本神経学会の共同編集として編集・SR委員を選出、スコープ、CQ、BQを作成した。年度末の時点で文献検索のためのPICO、キーワードの抽出を行い、文献検索を依頼する予定である。

②早期診断体制の構築

(1)ALD早期診断のための疾患啓発：各医療機関からの診断相談時や論文発表にて早期診断の重要性を啓発した。

(2)ALD迅速診断システムの実装安定化：昨年度末に衛生検査所に登録した岐阜大学高等研究院遺伝子検査室を今年度より稼働し、70例以上の解析結果を保険診療にて提供している。既に保険診療にて提供し

ている極長鎖脂肪酸検査も今年度は130件以上の解析結果を保険診療にて提供している。

(3) ALD家系解析および新生児スクリーニングによる発症前診断システムの構築：岐阜県におけるALDの新生児スクリーニング追加検査は男児だけを対象に今年度より開始し、県内全出生児の受検率は4月の40%から11月以降75%以上を推移している。また全国で実施されたALD新生児スクリーニング追加検査での陽性者の精密診断は、岐阜県以外に愛知県、宮崎県にも対応し、これまで24例の陽性者に対して極長鎖脂肪酸検査と遺伝子検査を行い、診断結果を提供している。さらに家系解析も含めて診断した発症前男性患者に関しては発症阻止のための定期検査、フォローアップに繋げている。

(4) 次世代ペルオキシソーム病診断システムの構築：新生児スクリーニング陽性者で複数のペルオキシソーム代謝産物の異常を認めた児に対して研究としてエクソーム解析を実施した。さらに次年度からはALDを除くペルオキシソーム病の遺伝子検査も保険診療での解析が可能になるため、現在、検査実施機関であるかずさDNA研究所に協力して検査、判定システムを構築している。

③ALD診療拠点病院の再編成

ALDの迅速かつ適切な造血幹細胞移植につなげるために全国ALD移植ネットワーク診断拠点・協力病院構想を東海大学の矢部先生とともに提案した。

D. 考察

大脳型ALDの唯一の治療法は発症早期の造血幹細胞移植に限られており、いかに早期に診断して移植に繋げるか、さらには発症前に診断して早期に介入して、大脳型や副腎不全の発症に対応することが予後改善のために推奨されている。本研究では早期診断のために、診断検査に繋がる臨床的エビデンスの創出と啓発、迅速診断システムの確立、さらに発症前診断体制の構築を目指している。その中で診断検査の保険診療による実装、新生児スクリーニングの導入、診療ネットワークの構築、ALDガイドラインの改訂を進めている。

一方、ALDを除くペルオキシソーム病については診断に至るまでの検査や時間を効率的に進めるために代謝産物の診断スクリーニングをファーストラインにした診断システムを構築している。全エクソーム解析は低価格化とともに普及しており、将来的には診断のファーストラインとして期待されているものの、現時点では診断までにかかりの時間を要する点が課題であり、代謝産物の測定は重症度判定や病態解明、治療開発の面からも重要と思われる。その中で、次年度よりALD以外のペルオキシソーム病の遺伝子診断も保険収載される予定であり、代謝産物測定との両輪で適切な診断を提供していく。さらに研究としてのエクソーム解析も併用して、患者に正確な診断を提供していく予定である。

E. 結論

ALDを含むペルオキシソーム病の早期診断から早期治療における研究分担者の長年の取組みを実装し、難病克服に繋げる3年間の取組みの中で順調に成果を挙げている。

F. 研究発表

1. 論文発表

① Morita M, Kaizawa T, Yoda T, Oyama T,

Asakura R, Matsumoto S, Nagai Y, Watanabe Y, Watanabe S, Kobayashi H, Kawaguchi K, Yamamoto S, Shimozawa N, So T, Imanaka T. Bone marrow transplantation in to Abcd1-deficient mice: Distribution of donor derived-cells and biological characterization of the brain of the recipient mice. *J Inherit Metab Dis.* 2021; 44(3): 718-727.

② Kubota K, Kawai H, Takashima S, Shimohata T, Otsuki M, Ohnishi H, Shimozawa N. Clinical evaluation of childhood cerebral adrenoleukodystrophy with balint's symptoms. *Brain Dev.* 2021; 43(3): 396-401.

③ Takashima S, Takemoto S, Toyoshi K, Ohba A, Shimozawa N. Zebrafish model of human Zellweger syndrome reveals organ-specific accumulation of distinct fatty acid species and widespread gene expression changes. *Mol Genet Metab.* 2021 May 8:S1096-7192(21)00703-4.

④ Koto Y, Sakai N, Lee Y, Kakee N, Matsuda J, Tsuboi K, Shimozawa N, Okuyama T, Nakamura K, Narita A, Kobayashi H, Uehara R, Nakamura Y, Kato K, Eto Y. Prevalence of patients with lysosomal storage disorders and peroxisomal disorders: A nationwide survey in Japan. *Mol Genet Metab.* 2021 May 12:S1096-7192(21)00705-8.

⑤ Fujiwara Y, Hama K, Shimozawa N, Yokoyama K. Glycosphingolipids with Very Long-Chain Fatty Acids Accumulate in Fibroblasts from Adrenoleukodystrophy Patients. *Int J Mol Sci.* 2021 Aug 11;22(16):8645.

⑥ Shimozawa N, Takashima S, Kawai H, Kubota K, Sasai H, Orii K, Ogawa M, Ohnishi H. Advanced Diagnostic System and Introduction of Newborn Screening of Adrenoleukodystrophy and Peroxisomal Disorders in Japan. *Int J Neonatal Screen.* 2021 Aug 25;7(3):58.

⑦ Koji Kato, Hiromasa Yabe, Nobuyuki Shimozawa, Souichi Adachi, Mineo Kurokawa, Yoshihiro Hashii, Atsushi Sato, Nao Yoshida, Makiko Kaga, Osamu Onodera, Shunichi Kato, Yoshiko Atsuta, and Tomohiro Morio. Stem Cell Transplantation for Pediatric Patients with Adrenoleukodystrophy: A nationwide retrospective analysis in Japan. *Pediatric Transplantation.* 2021 Oct 18:e14125.

⑧ Yamamoto A, Fukumura S, Habata Y, Miyamoto S, Nakashima M, Takashima S, Kawasaki Y, Shimozawa N, Saitsu H. Novel HSD17B4 Variants Cause Progressive Leukodystrophy in Childhood: Case Report and Literature Review. *Child Neurol Open.* 2021 Oct 11; 8: 2329048X211048613.

⑨ Ikeda T, Kawahara Y, Miyauchi A, Nijima H, Furukawa R, Shimozawa N, Morimoto A, Osaka H, Yamagata T. Low donor chimerism may be sufficient to prevent demyelination in adrenoleukodystrophy. *JIMD Rep.* 2021 Nov 17;63(1):19-24.

⑩ 川合裕規、久保田一生、下澤伸行. 高次脳機能

障害で発症した小児大脳型副腎白質ジストロフィーの早期診断のための臨床学的検討. 小児の精神と神経 61 (1) 35-41, 2021年4月

- ⑪ 下澤伸行. 遺伝生化学 臨床遺伝専門医テキスト1 臨床遺伝学総論 診断と治療社. 東京. 2021年7月
- ⑫ 下澤伸行. 副腎白質ジストロフィー新生児マススクリーニング国内導入に向けての現状と課題. 特集 新生児マススクリーニングと治療の最前線. 遺伝子医学 11 (3) 80-87, 2021年7月
- ⑬ 高島茂雄、下澤伸行. ペルオキシソーム病における脂質代謝と治療. The Lipid 特集 オルガネラと脂質 -基礎と臨床から- 32 (2) 76-84, 2021年10月
- ⑭ 下澤伸行. ABCD1 (関連疾患: 副腎白質ジストロフィー) 小児科診療 特集 小児遺伝子疾患辞典 84 (11) 1511-1513, 2021年11月
- ⑮ 下澤伸行. 副腎白質ジストロフィー 脳神経内科診断ハンドブック 下畑亨良編 中外医学社. 東京. 2022年1月

2. 学会発表

- ① 下澤伸行. 副腎白質ジストロフィー (ALD) 診療ガイドライン作成に向けて. 第26回日本ライソソーム病研究会」特別シンポジウム 2021.12.10 WEB開催

G. 知的財産権の出願・登録状況 特になし

ムコ多糖症（MPS）IVA型および副腎白質ジストロフィー（ALD）診療ガイドラインの作成

〔研究分担者〕 今中 常雄 広島国際大学 薬学部 客員教授

研究要旨

ムコ多糖症（MPS）IVA型診療ガイドラインについては、日本先天代謝異常学会の承認を得るため、昨年度出版したガイドラインの修正を行った。副腎白質ジストロフィー（ALD）診療ガイドラインについては、2023年度の改訂版出版を目指して編集案を検討した。2019年度版を基本として、疾患概要、病態、症状・病型、診断基準、治療について追加、修正することになった。また最新のトピックスとしては、新生児スクリーニング、新しい治療法、最新の病態解明研究等の動向を取り上げることになった。基礎研究の視点から、病態、遺伝子治療、新生児マススクリーニング、病態のバイオマーカー、治療薬の開発について最近の論文を検索し、重要な論文をピックアップした。

A. 研究目的

厚生労働省における難治性疾患政策研究事業では、特定疾患（難病）についてのガイドラインの策定を進めている。ムコ多糖症（MPS）IVAおよび副腎白質ジストロフィー（ALD）診療ガイドラインについて、客観的な評価に基づく診療ガイドラインを作成する。疾患の早期診断、早期介入ならびに適切な治療法の選択を可能にする。

B. 研究方法

関連論文を1次スクリーニングし、アウトカムの内容、益もしくは害、重要度を考慮した2次スクリーニングを行う。システマティックレビュー（SR）を経て、CQの推奨文を検討し、診療ガイドラインを作成する。ALD診療ガイドラインでは最近のトピックスも取り上げる。

（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

MPSIVA型診療ガイドラインについては、日本先天代謝異常学会の承認を得るため、昨年度出版したガイドラインの修正を行った。ALD診療ガイドラインについては、2023年の改訂版出版を目指して編集案を検討した。この中で最近のトピックスについて基礎研究の視点から、病態、遺伝子治療、新生児マススクリーニング、病態のバイオマーカー、極長鎖脂肪酸代謝系をターゲットとした治療薬の開発について最近の論文を検索した。ミクログリアを介した炎症病変やBBBの障害、遺伝子治療の有用性と問題点、アメリカやオランダでの新生児スクリーニングの進展と留意点、神経病変のバイオマーカーとしての血漿neurofilament light chainの有用性など研究の進展が見られた。

D. 考察

ALDの病態解析、新生児スクリーニングの有用性、脳白質病変の早期予測のためのバイオマーカーなど、診療ガイドライン作成のための予備調査として有用な知見が得られた。薬物治療に関しては今後の研究の進展が望まれる。

E. 結論

MPSIVA型については、早期診断、早期介入ならびに適切な治療法の選択を可能にするガイドラインが作成された。ALDについては、病態、早期診断、治療に関する研究動向について有用な知見が得られた。

F. 研究発表

1. 論文発表

総説

1. Kawaguchi K., and Imanaka, T.: Substrate specificity and the direction of transport in the ABC transporters ABCD1-3 and ABCD4. *Chem Pharm Bull.* (2022) in press.

原著論文

1. Morita M., Kaizawa T., Yoda T., Oyama T., Asakura R., Matsumoto S., Nagai Y., Watanabe Y., Watanabe S., Kobayashi H., Kawaguchi K., Yamamoto S., Shimozaawa N., So T., and Imanaka T.: Bone marrow transplantation into Abcd1-deficient mice: Distribution of donor derived-cells and biological characterization of the brain of the recipient mice. *J Inherit Metab Dis.* (2021) 44(3), 718-727.
2. Kitai K., Kawaguchi K., Tomohiro T., Morita M., So T., and Imanaka T.: The lysosomal protein ABCD4 transports vitamin B₁₂ across liposomal membranes *in vitro*. *J. Biol Chem.* (2021) 296: 100654.
3. Sera Y., Sadoya M., Ichinose T., Matsuya S., Imanaka T., and Yamaguchi, M.: SBDS interacts with RNF2 and is degraded through RNF2-dependent ubiquitination. *Biochem Biophys Res Commun.* (2022) 598, 119-123.

2. 学会発表

1. 川口甲介, 守田雅志, 今中常雄, 宗孝紀: ペルオキシソーム膜ABCタンパク質ABCD1のアシル化部位の解析. 第94回日本生化学会大会; 2021, Sep 3-5; 横浜 (Web).
2. 今井桃香, 川口甲介, 守田雅志, 今中常雄, 宗孝紀: リソソーム膜ABCトランスポーターABCD4の基質認識部位の解析. 第94回日本

生化学会大会； 2021, Sep 3-5；横浜（Web）.

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

※健康危険情報 なし

先進的医療の導入に関する調査研究

〔研究分担者〕	小林 博司	東京慈恵会医科大学医学部 教授
	小須賀 基通	国立成育医療研究センター病院小児内科系専門診療部遺伝診療科 診療部長
〔研究協力者〕	山形 崇倫	自治医科大学小児科学講座 教授
	成田 綾	鳥取大学医学部附属病院脳神経小児科 講師
	櫻井 謙	東京慈恵会医科大学医学部 講師
	小林 正久	東京慈恵会医科大学医学部 准教授
	山川 裕之	慶応大学医学部循環器内科/予防医療センター 専任講師
	石垣 景子	東京女子医科大学医学部小児科学 准教授
	大友 孝信	川崎医科大学医学部 教授
	笹井 英雄	岐阜大学小児科学講座 臨床講師

研究要旨

ライソゾーム病、ペルオキシソーム病に対して、国内外で行われている先進的治療法（遺伝子細胞療法とその他の治療法）について、確立した治療、治験、臨床試験、基礎研究などの現状を把握して、今後の治療戦略を計画すると共に、我が国で実施可能な先進的治療法を、企業、患者会、医療従事者との関係構築のプランを立て、早期導入を目指すことを目的とした。今年度は治験・臨床研究に関する公開データベースを用いた情報収集による現状把握のUp Date、有望な基礎研究シーズのピックアップを中心に行った。次年度は今年度の続きの調査を続けると共に、我が国で実施可能な先進的治療法を調査していく予定である。

A. 研究目的

1. ライソゾーム病、ペルオキシソーム病に対して、国内外で行われている先進的治療法（遺伝子細胞療法とその他の治療法）について、確立した治療、治験、臨床試験、基礎研究などの現状を把握して、今後の治療戦略を計画する
2. 我が国で実施可能な先進的治療法を、企業、患者会、医療従事者との関係構築のプランを立て、早期導入を目指す

B. 研究方法

1. 治験・臨床研究に関する公開データベースを用いた情報収集による現状把握
ClinicalTrials.gov
EU Clinical Trials Register (EU CTR)
Japan Primary Registry Network (JPRN)
Japan Registry of Clinical Trials (J-RCT)U
MIN-CTR
2. それぞれの治験・臨床研究について、論文、学会発表、企業からのアナウンスなどの内容を検討し、将来国内での実施に関して有望なものを検討する。
3. シーズとして有望な基礎研究も調査し、臨床開発の可能性を検討する
このうち本年度は1のアップデート、2を中心に調査した
(倫理面への配慮) 該当なし

C. 研究結果

1. 昨年度と同様、遺伝子治療に関してはゴーシェ病、ファブリー病、ムコ多糖症、ALDなど一定上の患者数のいる疾患で臨床試験が多かった。

2. 遺伝子治療以外に関しては、やはり同様の傾向が見られ、ゴーシェ病・ニーマンピックC、ALDでは特に多く見られた。
3. アップデート、基礎研究シーズピックアップに関しては第一回報告でMPS、NCL, 第二回でファブリー病、ニーマンピックC型、第三回でゴーシェ病、ALD、Zelweger病に関して報告した。
4. ポンペ病、MLD、ムコリピドーシス等に関しては来年度に調査する予定である。

D. 考察

遺伝子治療もそれ以外でも先進的治療の臨床試験は患者数に比例して多くみられるが、疾患によって偏りがある。昨年と比べ新しい臨床試験、基礎研究シーズも見られている。

E. 結論

本年度は先進的治療の臨床試験における世界的な情勢のアップデートを共有し、有望な基礎研究シーズも含めて調査した。来年度もポンペ病、ムコリピドーシス、MLDなどに関して調査を続けると共に、我が国で実施可能な先進的治療法を探索していく予定である。

F. 研究発表

1. 論文発表
2. 学会発表

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

※健康危険情報 なし

ファブリー病レジストリーに関する調査研究

〔研究分担者〕 小林 博司 東京慈恵会医科大学医学部 教授
小林 正久 東京慈恵会医科大学医学部 准教授
櫻井 謙 東京慈恵会医科大学医学部 講師

〔研究協力者〕 角皆 季樹 東京慈恵会医科大学小児科学講座
森田 麻子 東京慈恵会医科大学職員
大橋 早苗 東京慈恵会医科大学臨時職員

研究要旨

ライソゾーム病の患者数で最も多いファブリー病であるが、東京慈恵会医科大学小児科・酵素補充外来でも最も多く、152名の患者登録を2012年から行っている。今後レジストリー構築を重ね、難病プラットフォームや他大学との連携も視野に入れて構築している。

A. 研究目的

ファブリー病に対する酵素補充や遺伝子治療なども含めた新規治療が実施された場合の基礎資料として使用するため構築している

Electrocardiogram in Japanese Fabry Patients Under Long-Term Enzyme Replacement Therapy. Front Cardiovasc Med. 2021 7: 614129

B. 研究方法

患者の年齢、性別、使用している酵素の種類、開始時期などの基礎調査

患者の現状に関しては、DS3スコアシステムを基礎としたインタビューを外来で行う

心臓合併症等に対して現在服用している薬剤の状況なども併せて聴取

（倫理面への配慮）

東京慈恵会医科大学倫理委員会に申請し許可された同意説明書に基づき参加者に説明し、同意書を取得している

2) Anan I, Sakuma T, Fukuro E, Morimoto S, Nojiri A, Kawai M, Sakurai K, Kobayashi M, Kobayashi H, Ida H, Ohashi T, Yoshimura M, Eto Y, Hongo K The role of native T1 values on the evaluation of cardiac manifestation in Japanese Fabry disease patients. Mol Genet Metab rep. in press.

2. 学会発表

1) 小林正久、角皆季樹、飯塚佐代子、櫻井謙、小林博司、大橋十也、大石公彦 ファブリー病に対する薬理的シャペロン療法の治療効果についての検討 第62回日本先天代謝異常学会（2021年11月、名古屋 O-11）

2) 村木國夫、小林正久、櫻井謙、小林博司、大橋十也、井田博幸 ファブリー病の酵素補充療法における血漿Lyso-Gb3のバイオマーカーとしての有用性 第62回日本先天代謝異常学会（2021年11月、名古屋 P-18）

C. 研究結果

2012年からデータを蓄積し、現在155名の患者を登録している。

D. 考察

現行治療下の基礎資料・効果判定や安全性に関する市販後調査、更に将来的に遺伝子治療など先進的治療の臨床試験などを開始する際の基礎データとして使用可能かと思われる。

E. 結論

今後も構築を続け、他大学との共同データベース、難病プラットフォームなどへの導出も視野に入れる。

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
 2. 実用新案登録 なし
 3. その他 なし
- ※健康危険情報 なし

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Morimoto S, Nojiri A, Fukuro E, Anan I, Kawai M, Sakurai K, Kobayashi M, Kobayashi H, Ida H, Ohashi T, Shibata T, Yoshimura M, Eto Y, Hongo K. Characteristics of the

拠点病院再編成構築、Nieman-PickC病ならびにALD診療ガイドライン作成、ALDに関する研究

〔研究分担者〕 加我 牧子 東京都立東部療育センター 名誉院長

【研究要旨】

ライソゾーム病、ペルオキシゾーム病（副腎白質ジストロフィー（ALD）を含む）における良質かつ適切な医療の実現に向けた体制の構築とその実装を実現するための研究において当分担研究者は 1) 拠点病院の再編成構築のための計画は高橋委員長のもと、現在の拠点病院を中心とした調査の内容を検討し、提案準備を行った。2) NPC 診療ガイドラインは高橋委員長のもとで完成し刊行された。3) ALD 診療ガイドラインは次年度完成に向けて準備を進めている。4) ALD の新生児スクリーニングが現実化しつつあるが、遺伝子治療は現実的治療の実現に至らない。臨床例の検討から安静時脳波の突発性徐波の存在に着目した経過観察の際、未発症例の早期診断・治療指針、既発症例、治療後症例の診療の指標の一つとして提案した。

研究協力者

帝京大学臨床検査学部講師 崎原ことえ
横浜国立大学教育学部教授 軍司敦子
神尾記念病院聴覚検査科長 中村雅子

A. 研究目的

本研究班の目的に従い、分担研究者はライソゾーム病（LSD）、ペルオキシゾーム病（副腎白質ジストロフィー症（ALD）を含む）についての研究のうち1) 拠点病院再編成を提案できるよう準備する、2) NPC 診療ガイドラインの上梓、3) ALD 診療ガイドラインの上梓、4) ALD の診断、造血幹細胞移植の評価指標の検討を目的とした。

B. 研究方法

- 1) 拠点病院の再編成構築案を作成するため、高橋勉委員長のもとで拠点病院に関する全国アンケート調査を実施し、最終案の準備を行う。委員長の指示のもと担当委員がメール会議、web 委員会に出席して検討する。
- 2) 昨年度、完成した NPC 診療ガイドラインを刊行し出版する。
- 3) 下澤委員長のもとで前回刊行した ALD 診療ガイドラインを次年度末に完成させるためのスコープ、CQ 作成、systematic review、推奨文作成の準備を行う。
- 4) ALD の発症早期の徴候として、安静時脳波における突発性徐波の有用性を示唆してきた。2 症例を後方視的に臨床症状、MRI 所見とともに継時的に安静時脳波の検討を行う。

症例1は4歳男児。兄が小児大脳型（後頭優位）を発症。本人は無症状・未発症の状態で行った治療前に評価のため受診。症例2は9歳男児。7歳時に歩容異常、性格・行動変化で気づかれ、MRIで後頭・頭頂優位の異常が確認され、腱反射亢進も認められた。

症例1には造血幹細胞移植（HSCT）治療前後の、症例2には治療前の神経生理学的検査（安静時脳波ならびに視覚誘発電位（VEP）検査）を実施し、経過を後方視的に検討した。

（倫理面への配慮）

本分担研究について所属施設の倫理委員会の承

認を得て実施した。

C. 研究結果

- 1) 拠点病院の再編成・構築案作成は高橋勉委員長のもとでアンケート調査の内容の検討に加わった。
- 2) NPC ガイドラインは先天代謝異常学会のパブリックコメントも受けて完成し、刊行した。分担研究者は NPC 診断治療における画像診断の意義につき、システマティックレビューをもとに、独自調査も加えてキーとなる論文を詳細に検討した。その結果、画像診断検査は診断や治療経過の参考にはなしうるが、診断・治療の直接の基準や根拠にはなしえないというレベルの推奨文を作成した。これはガイドライン作成委員会の編集・校正作業を経て NPC ガイドラインとして日本医療評価機構に受理され、出版された。
- 3) ALD の診断治療ガイドライン作成のため、CQ 作成準備が行われた。当分担研究者は ALD における神経生理学的評価と所見、神経心理学的評価と所見、QOL と社会的支援に関する評価と所見について分担することになり、次年度に実施するシステマティックレビューとガイドライン執筆の準備を行った。
- 4) 神経生理学的検査は安静時脳波と視覚誘発電位（VEP）を実施した。

症例1：4歳時の安静時閉眼脳波で両側後頭部（O1, O2）に1Hz徐波が認められたが、年齢相当の可能性は否定できず、翌月のVEP振幅は正常であった。しかしさらに3か月後にVEP振幅は亢進していた。5歳時、造血幹細胞移植（HSCT）治療を受け、6歳、7歳、9歳時の脳波では後頭部優位の突発性徐波が継続して出現していた。下肢腱反射とVEPの振幅亢進は7歳まで認められた。9歳時には腱反射亢進は消失し、VEP振幅は低下したが、脳波上の突発性徐波は残存していた。

症例2：9歳時の安静閉眼時脳波で、P3, O1, T5や、C4, P4, T4など片側性に2Hz程度の突発性徐波がまどまって散発的に認められた。VEP振幅は正常範囲であ

ったが、この時期には腱反射亢進が継続していた。安静時脳波の突発性徐波は発症のもっとも早い徴候の可能性もある。既発症例についても誘発脳波だけでなく安静時脳波も合わせての検査の必要性が示唆された。

D. 考察

- 1) 拠点病院の再編成構築案作成は進行しつつある。
- 2) NPCの診療ガイドラインが完成した。
- 3) 下澤伸行委員長のもとでALDの診療ガイドラインの改定準備が進行している。
- 4) 低年齢の小児大脳型では定型発達児の脳波基礎律動に含まれる徐波との鑑別を要するが、覚醒時、後頭部など特定部位に限局して頻回に出現する徐波は、発症の早期サインである可能性があり、VEPより安静時脳波の異常が先行すると考えられる。ALD診断後のフォローアップ外来では安静時脳波の検査実施を推奨する。

症例2の経過から既発症例についても誘発脳波だけでなく安静時脳波も合わせての検査の必要性が示唆された。

E. 結論

拠点病院の再編成構築案作成は進行中であり、NPC診療ガイドラインは完成した。ALD診療ガイドラインは次年度完成に向けて準備が進んでいる。ALDの新生児スクリーニングが現実化しつつあるが、遺伝子治療はまだ標準治療の実現に至らない。臨床例の検討から安静時脳波における突発性徐波の存在に着目した経過観察の意義があり、未発症例の早期診断・治療の指針、既発症例、治療後症例の経過観察に貢献しうると考えられる。F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Koji Kato, Hiromasa Yabe, Nobuyuki Shimozawa, Souichi Adachi, Mineo Kurokawa, Yoshiko Hashii, Atsushi Sato, Nao Yoshida, Makiko Kaga, Osamu Onodera, Shunichi Kato, Yoshiko Atsuta, Tomohiro Morio. Stem cell transplantation for pediatric patients with adrenoleukodystrophy: A nationwide retrospective analysis in Japan. Pediatric Transplantation. e14125 Version of Record online: 18 October 2021. <https://doi.org/10.1111/petr.14125>
- 2) 加我牧子. Landau-Kleffner 症候群. 小児内科 53(10):1705-9, 2021
- 3) 加我牧子. 発達性構音障害. 脳神経内科 95(1):80-5, 2021.

2. 学会発表

- 1) 加我牧子. 新型コロナウイルス感染症 COVID-19 パンデミック下の障害児のくらしから考えること. 第38回日本障害者歯科学会総会および学術大会特別講演: 2021年9月
- 2) 小野早織、益山龍雄、岩崎裕治、加我牧子. 腹臥位装置付き車椅子の導入により、QOLの改善を

認めた3例.

第63回日本小児神経学会学術集会 2021年5月

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

ペルオキシソーム病（PD）診断支援システムの構築ならびにALDガイドライン作成

〔研究分担者〕 横山 和明 帝京大学 薬学部 教授

研究要旨

ペルオキシソーム病の診断支援システムの構築のために、3つの項目について担当した。(1)次世代診断システムを構築するために、代謝産物の網羅的なメタボローム解析を実施中であり、いくつもの脂質クラスで極長鎖脂肪酸含有の分子種の代謝変動を確認した。特にALDの線維芽細胞で複数の糖脂質クラスの極長鎖脂肪酸含有分子種の増加が認められた。また代謝変動の解析に必要な同位体ラベル脂肪酸の化学合成法を開発した。(2)ALD病型診断法開発に繋がる調査、及びプラットフォーム、診療ネットワークの整備を行うために、まず大脳型について解析し、候補分子の可能性のあるシグナルを確認した。(3)副腎白質ジストロフィー（ALD）の診療ガイドライン改訂のため、文献調査を開始した。

A. 研究目的

ペルオキシソーム病の診断支援システムの構築のために、(1)次世代診断システムを構築するとともに、(2)ALD病型診断法開発に繋がる調査、及びプラットフォーム、診療ネットワークの整備を行う。さらに(3)副腎白質ジストロフィー（ALD）の診療ガイドラインを策定する。

B. 研究方法

(1)次世代診断システムの構築のため、LC-MSを用いてペルオキシソーム病で変動する脂質をはじめとする代謝産物の網羅的なメタボローム解析を行い、疾患および発症時に特異的な代謝変動を分子レベルで詳細に明らかにする。(2)ALDの各病型についても同様にメタボローム解析を行い、診断の指針となるバイオマーカー分子を明らかにする。(3)ガイドライン改訂のための文献調査を担当し、CQごとのエビデンス論文の収集を行い、文献調査に基づくシステムティックレビューを行う。

（倫理面への配慮）

本研究は、「ペルオキシソーム病・ライソゾーム病で蓄積する異常脂質の構造と代謝に関する解析」として学内倫理委員会の承認（帝倫20-075）の下で実施している。

C. 研究結果

(1)血液検体、患者由来線維芽細胞、ろ紙血検体を用いて解析を実施中である。解析は中途であるが、これまでのところ極長鎖脂肪酸含有リン脂質に加えて、極長鎖脂肪酸含有スフィンゴ糖脂質、極長鎖脂肪酸含有コレステロールエステル、遊離極長鎖脂肪酸などに疾患特有の変化が認められた。また代謝変動の解析に必要な同位体ラベル脂肪酸の化学合成法を共同研究により開発し、特許出願した。(2)大脳型の剖検試料の解析から得られた、既知化合物とは異なるシグナルについてその脂質分子の構造を解析中である。また極長鎖脂肪酸アシルCoAについても解析中である。(3)文献について調査を開始した。

D. 考察

(1)～(3)は実施中である。特にALDの線維芽細胞で複数の糖脂質クラスで極長鎖脂肪酸含有分子種の増加が認められた。これはリン脂質と同様の傾向であると考えられた。また同位体ラベル脂肪酸の化学合成法は代謝変動の解析に有用である。

E. 結論

(1)～(3)は実施中である。特にALDの線維芽細胞で複数の糖脂質クラスの極長鎖脂肪酸含有分子種の増加が認められ、論文として報告した。同位体ラベル脂肪酸の化学合成法を共同研究により開発し、特許出願した。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Glycosphingolipids with Very Long-Chain Fatty Acids Accumulate in Fibroblasts from Adrenoleukodystrophy Patients. Fujiwara Y., Hama K., Shimozawa N., Yokoyama K. Int. J. Mol. Sci. 2021 22(16), 8645.

2. 学会発表

- 1) 極長鎖脂肪酸を含有するリン脂質の産生機構の解析、濱弘太郎、藤原優子、林康弘、山下純、下澤伸行、横山和明、第63回日本脂質生化学会、2021
- 2) ABCD1欠損下における極長鎖脂肪酸CoAの代謝機構解析、濱弘太郎、藤原優子、林康弘、高島茂雄、山下純、下澤伸行、横山和明、第62回日本先天代謝異常学会、2021
- 3) Analysis of glycosphingolipids with very long-chain fatty acids in fibroblasts from X-ALD patients、藤原優子、濱弘太郎、下澤伸行、横山和明、第62回日本先天代謝異常学会、2021
- 4) 副腎白質ジストロフィー患者由来線維芽細胞における極長鎖脂肪酸含有スフィンゴ糖脂質の解析、藤原優子、濱弘太郎、下澤伸行、横山和明、第46回日本医用マススペクトル学会、2021
- 5) 大腸がん組織中に蓄積する極長鎖脂肪酸の解析、濱弘太郎、藤原優子、端山軍、小澤毅士、金子建介、橋口陽二郎、横山和明、第95回日本生化学会、2021

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

特願2020-124674

2. 実用新案登録 該当なし

3. その他 該当なし

※健康危険情報 該当なし

分野別拠点病院構想に関する研究およびニーマンピック病C型診療ガイドライン

〔研究分担者〕 渡邊 順子 久留米大学医学部質量分析医学応用研究施設 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、移行期医療の担当者とともに課題抽出のためのアンケート作成を行った。
2. ニーマンピック病C型の診療ガイドラインを先天代謝異常学会承認のために申請を行った。
3. 患者レジストリー研究疾患別メンバーとして、ポンペ病、ニーマンピック病C型、ムコ多糖症I/II型の各疾患グループに所属し、レジストリー登録の倫理的問題点、実務について体制整備を行った。

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に対する質の高い医療を実現することを目標に、以下の3つを研究目的とした

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する。
2. 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。
3. 難病プラットフォーム等の患者レジストリーの構築とその利用を推進する。レジストリー構築による患者の自然歴把握

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。議論の結果をふまえ現状の問題点を抽出すべく、担当者ごと、分野ごとにアンケート案を作成する。
2. ニーマンピック病C型の診療ガイドラインの学会承認を受ける。事前に、担当者間で内容の再検討を行う。
3. 統括責任者のもと、ファブリー病、ポンペ病、ニーマンピック病C、ムコ多糖症I/II型の4疾患のグループ別に、レジストリー構築の準備を行う。

（倫理面への配慮）

レジストリーの構築・運営にあたり、研究計画書を作成の上、中央倫理審査委員会にて承認を得るよう準備を進めている。

C. 研究結果

1. 担当分野として、患者、家族に対してのアンケート文案を作成した。次年度以降、アンケートを送付予定である。
2. ニーマンピック病C型の診療ガイドラインの作成

昨年度に作成したニーマンピック病C型のガイドライン（MINDSのガイドライン作成手法に基づく）の内容を、あらためて担当者間で検討修正を行った上で、学会への承認申請を行った。現在学会での審査中である。

3. 難病プラットフォーム等の患者レジストリー

難病プラットフォームが提供する標準文書を参考にレジストリー方法を検討し、今後の流れを確認した。次年度は疾患グループごとに共通項目調査項目、および疾患特異的な調査項目をピックアップし、実際に登録を開始する予定である。

D. 考察

ライソゾーム病・ペルオキシゾーム病の難病拠点病院体制については、診断法の迅速かつ安定的提供と連結した体制が重要である。患者の利便性を考慮すると、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みつかることから他疾患以上に高度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。

難病拠点体制を構築する際には、診断拠点、治療拠点など、各施設の特徴を打ち出しながら地域事情に応じた拠点が必要である。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。

E. 結論

患者・家族、医療施設へのアンケートを通じ、現状の把握、患者サイドおよび医療サイド両面からの要望を集約していく。また、患者レジストリー構築と合わせ、治療戦略難病拠点病院体制を整えていく。

F. 研究発表

1. 論文発表 個別に発表は行っていない
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

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

※健康危険情報 該当なし

ポンペ病レジストリー構築に関する研究

〔研究分担者〕 石垣 景子 東京女子医科大学医学部小児科学 准教授

研究要旨

2019年度に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ー構築を行った。レジストリー継続性を解決するため、レジストリーのデータ活用を求める企業とのマッチングを行い、企業および難病プラットフォームと協力し、PMDAの「レジストリー信頼性調査相談（医薬品・再生医療等製品）の対面助言を実施した。レジストリーの項目追加など変更を行ったが、データマネジメント、クエリに関しての厳密な手順書の作成、定期的なモニタリングなど市販後調査なみのレベルが求められており、指摘事項に対応しつつ、実際のレジストリー運用を開始し、データ集積の問題点を今後検討する必要がある。

A. 研究目的

創薬開発にあたり、リクルート目的も含めた患者実態の把握、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、患者レジストリーの構築は必須である。ライソゾーム病疾患では、近年、改良型酵素補充療法、シャペロン療法、遺伝子治療など治療薬の開発が進んでいることから、2019年度に日本医療研究開発機構（AMED）の公的データベースであ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ー構築を行った。レジストリー構築において一番の問題は、維持をどのように行うかであり、多くの場合、個々の研究者の努力に依存する形となる継続性には限界があった。この問題を解決するため、患者自然歴、市販後調査目的でのレジストリーのデータ活用を求める企業とのマッチングを行い、PMDAの信頼性調査相談を行い、PMDAの合意を得ることを目的とした。

B. 研究方法

ポンペ病においては、企業（サノフィ株式会社）と相談を行い、同社のレジストリチームの協力を得て、難病プラットフォームのレジストリー登録項目について検討する。中央倫理申請倫理書類の準備を開始し、研究実施計画書案を作成の上、京都大学にて中央倫理審査を受ける。継続的なレジストリー研究の継続のために、企業との提携を目的として、レジストリー信頼性調査相談（承認申請・再審査申請）行なう。

（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、扱う際に発生するため、中央倫理審査を申請した。

C. 研究結果

企業サノフィよりPMDAの「レジストリー信頼性調査相談（医薬品・再生医療等製品）」の審査部に申請を行い、事前面談を行い、7月に2回目の事前面談、10月に対面助言を受けることとなった。7月の事前面談では、①信頼性を担保する手順書の不足、②逸脱データのシステム的な検出の確認、③データクリーニング、EDC入力者の明確化と教育などの点に関して、疑義が生じた。これに対し、難病プラットフォームから手順書雛型を譲り受け、企業と秘密保持契約を結んだ上、作成に企業の協力を得ることとした。さらに、役割の明確化に関しては、LSDの代表事務局は育成医

療研究センター、ポンペ病の事務局は東京女子医大小児科、データクリーニング、EDCもまずは女子医大で対応することと決定した。また、この上で、レジストリーの質向上のため、ポンペ病とNPCに関して項目追加を行った。これらを踏まえた10月の対面助言では、さらに①研究班、難病プラットフォーム、EPクルーズそれぞれの役割と責任範囲を確認、②外部委託者が管理しているレジストリーの定期報告実施、③データベースが適切に構築されている事の確認資料、④標準データ入力システム構築と管理の手順書、⑤医療データが正しく入力・取り込まれたことの確認手順、⑥品質保証の確認に関して手順追加などが指摘された。2月に、試験的に東京女子医大の症例をレジストリーに記載することを開始したが、時間がかかり、項目の重複など改善点が多く認められた。

D. 考察

レジストリーの長期継続性には、クエリ対応の人材確保および経費獲得が必要であるが、今までは研究者の個人的努力に委ねられてきた。また、治療開発に伴い、市販後調査、有効性の評価に自然歴集積が急務であり、多くの難病で現在レジストリー構築が求められている。今回、特に市販後調査、自然歴研究に対応できる項目を設定し、企業と提携した上で、PMDAのレジストリー信頼性調査相談に臨んだが、結果としては非常に厳しいものであった。特に、これらの調査相談では、データマネジメント、クエリに関しての厳密な手順、入力担当、クエリに関する手順書の作成、定期的なモニタリングなどが求められており、これらを利用することで、逆に、レジストリー担当医師への負担は大きくなるとも言える。またこれらの対応を行うには時間と労力が必要であり、レジストリー開始が遅れてしまうリスクもある。このため、まずは、実験的にチーム内で、レジストリー運用を開始し、問題点や使用の状況を確認することとしたが、小児慢性特定疾病と難病の申請書類では記載事項が異なるため、どちらかの書類を使用しても、不十分なデータ集積となることが判明した。より適切にデータ収集ができるように今後データ集積の方法を検討する。

E. 結論

PMDAのレジストリー信頼性調査相談の指摘事項に対応しつつ、実際のレジストリー運用を開始し、データ集積の問題点を今後検討する必要がある。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

(1) 石垣景子, 「ポンペ病の患者レジストリー なぜ今必要か」 第15回日本ポンペ病研究会, 2021年6月5日, Web開催

(2) 石垣景子「ポンペ病における患者レジストリーの構築」第8回市民公開フォーラム, 2022年1月23日, Web開催

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし

2. 実用新案登録 なし

3. その他 なし

※健康危険情報 なし

ライソゾーム病、ペルオキシソーム病（副腎白質ジストロフィーを含む）における良質かつ適切な医療の実現に向けた体制の構築とその実装に関する研究

〔研究分担者〕 成田 綾 鳥取大学医学部附属病院脳神経小児科 講師

研究要旨

ライソゾーム病 (LSD)、ペルオキシソーム病および副腎白質ジストロフィーに対する質の高い医療を実現する目的で設定された5課題のうち、患者レジストリーの構築とその利用、先進的治療法の導入、拠点病院の再編成の4項目について取り組んだ。患者レジストリーは、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構築し、患者登録を開始した。LSD 診断支援システムについては、7つの疾患別専門班を構成し、コンサルテーションから診断体制への体制の整備を行った。先進的治療法の導入については、ニーマンピック病C型に関して、公開データベースを用いた情報収集による開発状況の整理を行った。

A. 研究目的

ライソゾーム病 (LSD)、ペルオキシソーム病および副腎白質ジストロフィーに対する質の高い医療を実現する目的で、(1) 患者レジストリーの構築とその利用、(2) 診断法の改良 (3) 先進的治療法の導入、(4) 拠点病院の再編成の4項目について本年度は検討した。

B. 研究方法

患者レジストリーの構築は、研究班と難病プラットフォームとで定期会議を実施し、患者登録を開始出来る様、システム構築を行う事とした。

診断法の改良 (LSD診断支援システムの構築) は、迅速な確定診断を提供する事と一般医などからの幅広い相談窓口を整備する事を目標とした。

先進的医療の導入に関する調査研究は、LSDに対して、国内外で行われている先進的治療法について、現状を把握して、今後の国内における治療戦略を計画する為、治験・臨床研究に関する公開データベースを用いた情報収集による現状把握を行う事とした。

(倫理面への配慮) 本研究は倫理面への配慮を要する状態には該当しないが、全ての作業は学内倫理委員会の承認の元に実施した。

C. 研究結果

患者レジストリーの構築に関しては、ライソゾーム病の全疾患で使用可能なLSD共通項目を設定し、それに加えて各疾患に特有の情報収集を行う疾患個別パートの3構成で構築する事とし、ポンペ病とニーマンピック病C型でまずは作成した。そして、この2疾患で患者登録を開始した。

診断法の改良 (LSD診断支援システムの構築) は、迅速な確定診断を提供する事と一般医などからの相談窓口を研究班ホームページに設置し、依頼のあった担当医と診断相談会議を実施した。

先進的医療の導入に関する調査研究は、ニーマンピック病C型に対して、国内外で行われている先進的治療法について、現状を把握して、今後の国内における治療戦略を計画する為、治験・臨床研究に関する公開データベースを用いた情報収集による現状把握を行った。

D. 考察

ライソゾーム病、ペルオキシソーム病および副腎白質ジストロフィーは疾患毎の頻度は稀で、診断方法も多岐に渡る。診療体制も各県に散在し、必ずしも疾患専門医によるフォローが提供できる状況にはない。これらの疾患に対して質の高い医療を提供する為には、本研究班で取り組んでいる課題を解決する事が必須となり、次年度以降も継続して取り組む必要がある。

E. 結論

本年度は患者レジストリーの構築ならびに患者登録開始、LSD診断支援システムの枠組みの構築と相談支援の開始、導入見込みの高い先進的治療法の情報整理を行った。次年度は本年度構築した患者レジストリーの登録を更に進めると共に、対象疾患の拡充を行う。LSD診断支援システムに関しては、志相談支援の実績を重ね、システムのブラッシュアップを図る。

F. 研究発表

1. 論文発表 なし
2. 学会発表 なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

診療ガイドラインの作成と改訂

〔研究分担者〕 福田 冬季子 浜松医科大学医学部医学科寄付講座(浜松成育医療学) 特任教授

研究要旨

EBM普及推進事業（Minds）の手法によるライソゾーム病の診療ガイドラインの作成と改訂を、ガイドライン統括、ガイドライン作成、システマティックレビューの3層構造の組織を編成し、実施している。本報告書では、ガイドライン統括委員長の立場から本年度の研究内容を報告する。「ライソゾーム病に関する調査研究班」から継続して作成したニーマンピック病C型、ムコ多糖症IVA型の2つの新規ガイドラインにおいては、ガイドラインの活用を促進した。また、ポンペ病、副腎白質ジストロフィー、ムコ多糖症II型の3つの診療ガイドライン（2017/2018/2019）の改訂作業を実施した。特に、副腎白質ジストロフィーの改訂ガイドラインでは小児領域のみならず、成人領域のエビデンスや推奨のさらなる充実を含め、改訂作業を行っている。ポンペ病とムコ多糖症II型ガイドラインの更新では、新規治療薬の導入に対応する。

A. 研究目的

ライソゾーム病の診療における重要な課題に対し、医療利用者と提供者の意思決定を支援すること、及び、エビデンスに基づいた診療が広く実行されることを目的として、システマティックレビューによりエビデンス総体を評価し、また、益と害のバランスを勘案し、最適と考えられる推奨を提示するEBM普及推進事業（Minds）の手法に則り、ライソゾーム病診療ガイドラインを作成する。

治療の進歩や、エビデンスの変化などにより、ガイドラインの推奨も変化するという必然から、適切な時期にガイドラインを更新する必要がある。更新された最適な推奨を提供することを目的に、2019年度以前の厚労省研究班「ライソゾーム病に関する調査研究班」（衛藤義勝班長）において作成したライソゾーム病ガイドラインの改訂を行い、作成したガイドラインの活用促進を推進する。

B. 研究方法

ライソゾーム病診療ガイドライン作成と活用促進

1. 対象疾患と対象ガイドライン

- 4) 新規ガイドライン対象疾患
ニーマンピック病C型（NPC）
ムコ多糖症IVA型（MPSIVA）
- 5) 改訂ガイドライン対象疾患
ポンペ病
副腎白質ジストロフィー
ムコ多糖症II型（MPSII）
- 6) 学会編集ガイドライン（先天代謝異常学会編集、2019年厚労省研究班監修・編集）作成対象
ゴーシェ病診療ガイドライン2019
ムコ多糖症（MPS）I型診療ガイドライン2019
ファブリー病診療ガイドライン2020

2. 診療ガイドライン作成組織編成

本研究を担う3層構造の組織を編成

- 4) ガイドライン統括
- 5) ガイドライン作成委員
クリニカルクエスション（clinical question: CQ）を決定し、執筆も行う。
- 6) システマティックレビュー委員

CQに沿ってシステマティックレビューレポートを作成しエビデンス総体を評価する。

3. ガイドライン作成の計画

ガイドライン作成作業のプロセスと担当を提示し、そのプロセスのマイルストーンを示したロードマップを作成する。

- 6) 重要臨床課題の選定
スコープ作成
CQ選定
PICO（P: Patients, Problem, Population, I: Interventions, C: Comparisons, Controls, Comparators, O: Outcomes）の抽出
- 7) 文献検索（文献一次・二次スクリーニング）
システマティックレビュー（定量・定性的）
エビデンス総体評価
システマティックレビューレポート作成
- 8) 推奨作成
診療ガイドライン草案作成
- 9) 外部評価
パブリックコメント募集
- 10) 公開
評価

（倫理面への配慮）

個人情報、臨床情報を扱わないため、倫理面の配慮を必要としない。

C. 研究結果

1. 新規ガイドライン作成

NPC診療ガイドライン、MPSIVA診療ガイドラインの作成が、2019年度厚労省研究班「ライソゾーム病に関する調査研究班」から引き継がれ、2020年度に草案が完成された。本年度は、ガイドラインの活用促進をめざし、研究班主催の市民公開フォーラムで紹介した。学会編集ガイドライン（先天代謝異常学会編集、厚労省研究班監修・編集）としてMindsへの収載と、活用促進を目指している。

2. 改訂ガイドライン作成組織編成と活動

- ・ガイドライン統括（福田冬季子、石垣景子）

- ・ポンペ病（作成委員長 石垣景子）
 - ・副腎白質ジストロフィー（作成委員長 下澤伸行）
 - ・MPSII（作成委員長 小須賀基通）
- 作成委員（各ガイドラインに約10名）、システマティックレビュー委員（各ガイドラインに5名から10名）の3層構造から成る組織を編成した。

小児領域のみならず、成人領域のエビデンスや推奨のさらなる充実をめざし、副腎白質ジストロフィーガイドラインでは、日本先天代謝異常学会と日本神経学会推薦の委員を含んでいる。

作成委員は、CQ案、PIC0の作成、文献検索のキーワード提出など、マイルストーンに沿った作業を行い、システマティックレビュー（SR）委員は、SRセミナーに参加した。

3. 改訂ガイドライン作成の背景

ポンペ病、MPSIIでは、治療介入に対するエビデンスの蓄積が進んだことに加え、新規治療薬（ポンペ病に対する第2世代の酵素製剤、MPSIIに対する脳室内投与製剤、抗トランスフェリン受容体抗体融合酵素）が臨床の場に導入された。

改訂ガイドラインでは、新しい治療に対するエビデンス総体の評価やバックグラウンドクエスチョンとしての記載についても今後検討されている。

副腎白質ジストロフィーでは、遺伝子改変造血幹細胞移植の研究が進行している。

診断検査の利用環境・適応環境について、3つの改訂ガイドライン対象疾患において、変化が見られている。遺伝子検査の汎用性や保険適応が広がり、副腎白質ジストロフィーに対する極長鎖脂肪酸が保険適応となった。

これらの疾患の新生児期拡大スクリーニングへの取り込みが、本邦においても少しずつ試みられている。改訂ガイドラインでは、新生児拡大スクリーニングについて、バックグラウンドクエスチョンとしての記載も含め、検討される予定である。

4. ガイドライン改訂案

副腎白質ジストロフィー診療ガイドライン

- CQ1 小児・思春期大脳型に対する造血幹細胞移植は有効か
 CQ2 成人大脳型に対する造血幹細胞移植は有効か
 CQ3 ロレンツォオイルはALDの治療・予防に有効か
 CQ4 男性患者の発症前診断は有効か
- BQ1 大脳型発症の早期診断ポイント
 BQ2 AMN、女性発症の早期診断ポイント（成人）
 BQ3 小脳・脳幹型の早期診断ポイント（成人）
 BQ4 極長鎖脂肪酸検査の診断的意義（診断）
 BQ5 遺伝子検査の診断的意義（診断）
 BQ6 ガドリニウム造影やMRS検査の必要性（小児・成人）
 BQ7 どのような神経生理・神経心理学的検査を選択するか、その評価ポイント（小児・成人）
 BQ8 副腎不全の発症頻度・年齢、症状、検査、治療（内分泌）
 BQ9 AMNや女性保因者発症に対してどのような治療法が存在するか（成人）
 BQ10 小脳・脳幹型に対してどのような治療法が存在するか（成人）

- BQ11 発症前に診断された男性患者の検査はいつから開始するか？（小児）
 BQ12 発症者と家族への遺伝カウンセリングはいつどのように行うか（臨床遺伝）
 BQ13 発症前リスク患者への遺伝カウンセリングはいつどのように行うか（臨床遺伝）
 BQ14 新生児スクリーニング受検前、精密検査、診断時の保護者への遺伝カウンセリングはどのように行うか（臨床遺伝）

5. 学会編集ガイドラインの発刊とMinds掲載ガイドラインとしての選定

2019年度厚労省研究班「ライソゾーム病に関する調査研究班」において作成したガイドライン（非売品）「ゴーシェ病診療ガイドライン2019」が、先天代謝異常学会の承認や、外部評価、パブリックオピニオンを受け、先天代謝異常学会編集、2019年厚労省研究班監修・編集の「ゴーシェ病診療ガイドライン2021」として2021.5に発刊され、本研究班からMindsに依頼し、ガイドライン公開後評価を受けた結果、2021年9月、Minds掲載のガイドラインとして選定された。

D. 考察

本研究班では、EBM普及推進事業（Minds）の手法によるライソゾーム病の診療ガイドラインの作成と改訂およびガイドラインの活用促進を、切れ目なく行っている。

昨年年度完成した「ニーマンピック病C型ガイドライン」、「ムコ多糖症IVA型ガイドライン」については、研究班主催の市民公開フォーラムで紹介するなど、ガイドラインの活用を促進した。Mindsへの掲載を目指していく。

従来、希少疾患や難病は、Mindsの手法によるガイドライン作成は困難であるとの見解もあったが、定量的だけでなく、定性的システマティックレビューを行い、Mindsの推奨決定の法則に従い、診療における重要な課題に対し、最適と考えられる推奨を提示することが可能である。

現在、ポンペ病、副腎白質ジストロフィー、ムコ多糖症II型（MPSII）のガイドラインの更新に取り組んでいる。小児領域のみならず、成人領域のエビデンスや推奨のさらなる充実を目指すとともに、ポンペ病とムコ多糖症II型ガイドラインの更新では、新規治療薬の導入に対応する。

新規治療薬の開発、治療介入による新しいエビデンスの創出、ガイドラインの作成と活用といったそれぞれのプロセスがサイクルとなり循環することにより、より信頼にたつ診療が提供されるようになると考えられる。

遺伝子診断の保険適応がライソゾーム病にも拡大され、遺伝子診断のアプローチが簡素化された。今後、新生児拡大マスキングの導入が進むと、ライソゾーム病を専門とする医師のみでなく、初めてライソゾーム病を診療する医師が増加することも想定され、非専門の医師に対し、診療における推奨度の発信する意義が高まると考えられる。

患者・患家の価値観や希望の多様性や不確実性や、医療経済評価（ガイドライン作成マニュアルは2020（ver.3））についても考慮し、ガイドラインの作成を行うことが重要である。

E. 結論

希少疾患であるライソゾーム病のガイドラインの作成は、希少疾患におけるガイドライン作成の特徴をよく理解して実施する必要がある。ガイドラインの利用者にとって、最適と考えられる推奨を提示していくことは、本研究班にとって、重要な使命である。ライソゾーム病の新しい治療法の開発を反映し、新しい介入に対しての推奨を提示するため、ガイドラインの改訂を進めていく。今後はバンドルの作成など、より広いガイドラインの普及を目指していく必要がある。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Sugihara K, Yuasa M, Isozaki Y, Hata I, Ohshima Y, Hamazaki T, Kakiuchi T, Arao M, Igarashi N, Kotani Y, Fukuda T, Kagawa R, Tajima G, Shigematsu Y. Severity estimation of very-long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency via ¹³C-fatty acid loading test. *Pediatr Res*. 2022 Online ahead of print. PMID: 35136200
2. Hiraide T, Masunaga Y, Honda A, Kato F, Fukuda T, Fukami M, Nakashima M, Saitsu H, Ogata T. Retrotransposition disrupting EBP in a girl and her mother with X-linked dominant chondrodysplasia punctata. *J Hum Genet*. 2022. Online ahead of print. PMID: 34999728
3. Mori T, Ishikawa A, Shigetomi H, Fukuda T, Sugie H. A novel PHKA2 variant in a Japanese boy with glycogen storage diseases type IXa. *Pediatr Int*. 2022;64(1):e14839. doi: 10.1111/ped.14839. Epub 2021 PMID: 34837663
4. Munekane A, Ohsawa Y, Fukuda T, Nishimura H, Nishimatsu SI, Sugie H, Saito Y, Nishino I, Sunada Y. Maximal Multistage Shuttle Run Test-induced Myalgia in a Patient with Muscle Phosphorylase B Kinase Deficiency. *Intern Med*. 2021. Online ahead of print. PMID: 34615823.
5. Hiraide T, Tanaka T, Masunaga Y, Ohkubo Y, Nakashima M, Fukuda T, Ogata T, Saitsu H. Global developmental delay, systemic dysmorphism and epilepsy in a patient with a de novo U2AF2 variant. *J Hum Genet*. 2021;66:1185-1187.
6. Hiraide T, Yamoto K, Masunaga Y, Asahina M, Endoh Y, Ohkubo Y, Matsubayashi, T, Tsurui S, Yamada H, Yanagi, K, Nakashima M, Hirano K, Sugimura H, Fukuda T, Ogata T, Saitsu H.* Genetic and phenotypic analysis of 101 patients with intellectual disability using 3 whole-exome sequencing *Clin Genet*. 2021;100:40-50.
7. Saida K, Fukuda T, Scott DA, Sengoku T,

Ogata Nicosia A, K, Hernandez-Garcia A, Lalani S A, Azamian M S, Streff H, Liu P, Dai H, Mizuguchi T, Miyatake S, Sengoku T, Ogata, T Mizuguchi, S Miyatake, M Asahina, T Ogata, N Miyake, Asahina M, Ogata T, Miyake N, Matsumoto N *. OTUD5 variants associated with X-linked intellectual disability and congenital malformation. *Front. Cell Dev. Biol.* - Developmental Epigenetics doi: 10.3389/fcell.2021.631428 . 2021.

2. 学会発表

1. 福田 冬季子、CLN2に対する酵素補充療法製剤を用いた治療経験 第63回日本小児神経学会学術集会 脳と発達 53巻Suppl. S194, 2021.
2. 福田冬季子、ムコ多糖症II型 脳室内治療薬の治療経験 第62回日本先天代謝異常学会学術集会 日本先天代謝異常学会雑誌 Suppl. S121, 2021.
3. 福田冬季子、セロイドリポフスチン症2型に対する脳室内注射薬セルリボナーゼ α による酵素補充療法の経験 第62回日本先天代謝異常学会学術集会 日本先天代謝異常学会雑誌 Suppl. S120, 2021.

G. 知的財産権の出願・登録状.

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

※健康危険情報 なし

ガイドラインの作成・更新、拠点病院体制の確立に関する研究 ライソゾーム病、ペルオキシゾーム病の早期診断スクリーニング体制の構築

〔研究分担者〕 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

ライソゾーム病の診断には血液中や白血球の酵素活性の測定や遺伝子解析が用いられている。新生児においては、ろ紙血を用いた新生児スクリーニングによる早期診断が試みられている。また、特徴的な症状からライソゾーム病を疑って確定診断を進めることが重要である。これまでに作成された診療ガイドラインをもとに、早期診断スクリーニング法を実装し、新生児スクリーニング、ハイリスクスクリーニングを行い、さらに確定診断システムの構築を進めて早期診断の環境整備を行った。

A. 研究目的

ライソゾーム病、ペルオキシゾーム病の早期診断スクリーニング体制を構築するために、① LSD/PDの早期診断スクリーニング法のエビデンス輩出と啓発、② LSD/PDの早期診断スクリーニング確定診断のための診断システムの構築を行う。具体的には、スクリーニング法と実施例の検討により早期診断に繋がるエビデンスを輩出し啓発に用いる。また、酵素活性の測定、代謝産物の解析にNGS等を効率的に連結した診断システムを開発することを目的とする。

B. 研究方法

スクリーニング法と実施例の検討により早期診断に繋がるエビデンスとして、九州地区においてファブリー病、ポンペ病、ゴーシェ病、ムコ多糖症 I 型、ムコ多糖症 II 型の新生児スクリーニングを実施した。また、酵素活性の測定、代謝産物の解析にNGS等を効率的に連結した診断システムの開発を行っており、それに伴って必須となる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）

対象疾患とその関連疾患の遺伝学的調査研究は、熊本大学倫理委員会の承認を受けて実施している。

C. 研究結果

I. LSD/PDの早期診断スクリーニング法のエビデンス輩出と啓発

ろ紙血検体の酵素活性測定による新生児スクリーニングの試みは、北米、ヨーロッパ、台湾、日本などで行われており、たとえばファブリー病における頻度は、男児約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。これらの拡大スクリーニングを開始する地域が増えつつある。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、古典型患者では幼児期からの治療が開始されている。わが国における疾患頻度は、男児6,200人に1人と考えられる。また、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。これまでのわれわれのファブリー病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。

九州地区ではさらに、ポンペ病、ゴーシェ病、ムコ多糖症I型、II型を対象とする新生児スクリーニングに取り組んでいる。その中で、遺伝子解析のスクリーニングへの応用、現行治療法の早期・長期の治療による予後、ゴーシェ病・ムコ多糖症における神経症状への治療の有効性などが課題として考えられた。さらにライソゾーム病酸性リパーゼ欠損症・ニーマンピック病C型、セロイドリポフスチン症2型など、治療法はあるものの有効な早期診断法が確立していない疾患についての課題も明らかになってきた。

II. LSD/PDの早期診断スクリーニング確定診断のための診断システムの構築

わが国をはじめ、台湾、米国などにおいてファブリー病、ポンペ病などに対する新生児スクリーニングが行われている。そこでの課題として、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。酵素活性の測定結果から臨床病型を予測できない場合があるので、遅発型も発見されることに留意する必要がある。これらの課題を解決する方法として、早期診断スクリーニング確定診断のための診断システムの構築を進めている。遺伝子変異により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。

D. 考察

診断の根拠となる酵素活性の測定や遺伝子解析によって、早期診断、治療に至る症例が増えてきている。適切な LSD/PD の早期診断スクリーニング法のエビデンスを蓄積し、早期診断スクリーニング確定診断のための診断システムを構築することにより、現行の治療による予後をさらによいものにする事ができると考えられた。また、酵素補充療法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、これまで以上に早期診断が重要になると考えられ、スクリーニングシステムの全国展開が急務であると思われる。

E. 結論

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. Kido, J, Matsumoto, S, Ito, T, Hirose, S, Fukui, K, Kojima-Ishii, K, Mushimoto, Y, Yoshida, S, Ishige, M, Sakai, N, Nakamura, K. Physical, cognitive, and social status of patients with urea cycle disorders in Japan. *Molecular Genetics and Metabolism Reports* 2021; 27
2. Okuyama, T, Eto, Y, Sakai, N, Nakamura, K, Yamamoto, T, Yamaoka, M, Ikeda, T, So, S, Tanizawa, K, Sonoda, H, Sato, Y. A Phase 2/3 Trial of Pabinafusp Alfa, IDS Fused with Anti-Human Transferrin Receptor Antibody, Targeting Neurodegeneration in MPS-II. *Molecular Therapy* 2021; 29(2): 671-679
3. Kido J, Matsumoto S, Häberle J, Nakajima Y, Wada Y, Mochizuki N, Murayama K, Lee T, Mochizuki H, Watanabe Y, Horikawa R, Kasahara M, Nakamura K. Long-term outcome of urea cycle disorders: Report from a nationwide study in Japan. *J Inher Metab Dis.* 2021 Jul;44(4):826-837. doi: 10.1002/jimd.12384. Epub 2021 Apr 18. DOI: 10.1002/jimd.12384
4. Sawada J, Nakagawa N, Kano K, Saito T, Katayama T, Sawada T, Momosaki K, Nakamura K, Hasebe N. Characteristics of Neurological Symptoms in Adult Japanese Patients with Fabry Disease. *Intern Med.* 2021 Jun 15;60(12):1819-1826. doi: 10.2169/internalmedicine.6420-20.
5. Miyashita Y, Kouwaki T, Tsukamoto H, Okamoto M, Nakamura K, Oshiumi H. TICAM-1/TRIF associates with Act1 and suppresses IL-17 receptor-mediated inflammatory responses. *Life Sci Alliance.* 2021 Nov 24;5(2):e202101181. doi: 10.26508/lsa.202101181.
6. Naramura T, Imamura H, Yoshimatsu H, Hirashima K, Irie S, Inoue T, Tanaka K, Mitsubuchi H, Nakamura K, Iwai M. The

- Predictive Value of Procalcitonin and High-Sensitivity C-Reactive Protein for Early Bacterial Infections in Preterm Neonates. *Neonatology.* 2021;118(1):28-36. doi: 10.1159/000512523.
7. Kohroggi K, Hino S, Sakamoto A, Anan K, Takase R, Araki H, Hino Y, Araki K, Sato T, Nakamura K, Nakao M. LSD1 defines erythroleukemia metabolism by controlling the lineage-specific transcription factors GATA1 and C/EBP α . *Blood Adv.* 2021 May 11;5(9):2305-2318. doi: 10.1182/bloodadvances.2020003521.
 8. Koto Y, Sakai N, Lee Y, Kakee N, Matsuda J, Tsuboi K, Shimozawa N, Okuyama T, Nakamura K, Narita A, Kobayashi H, Uehara R, Nakamura Y, Kato K, Eto Y. Prevalence of patients with lysosomal storage disorders and peroxisomal disorders: A nationwide survey in Japan. *Mol Genet Metab.* 2021 Jul;133(3):277-288. doi: 10.1016/j.ymgme.2021.05.004.
 9. Giugliani R, Martins A, Okuyama T, Eto Y, Sakai N, Nakamura K, Morimoto H, Minami K, Yamamoto T, Yamaoka M, Ikeda T, So S, Tanizawa K, Sonoda H, Schmidt M, Sato Y. Enzyme Replacement Therapy with Pabinafusp Alfa for Neuronopathic Mucopolysaccharidosis II: An Integrated Analysis of Preclinical and Clinical Data. *Int J Mol Sci.* 2021 Oct 10;22(20):10938. doi: 10.3390/ijms222010938.
 10. Kido J, Matsumoto S, Häberle J, Inomata Y, Kasahara M, Sakamoto S, Horikawa R, Tanemura A, Okajima H, Suzuki T, Nakamura K. Role of liver transplantation in urea cycle disorders: Report from a nationwide study in Japan. *J Inher Metab Dis.* 2021 Nov;44(6):1311-1322. doi: 10.1002/jimd.12415.
 11. Hama R, Kido J, Sugawara K, Nakamura T, Nakamura K. Hyperprolinemia type I caused by homozygous p.T466M mutation in PRODH. *Hum Genome Var.* 2021 Jul 20;8(1):28. doi: 10.1038/s41439-021-00159-5.
 12. Kido J, Matsumoto S, Takeshita E, Hayasaka C, Yamada K, Kagawa J, Nakajima Y, Ito T, Iijima H, Endo F, Nakamura K. Current status of surviving patients with arginase 1 deficiency in Japan. *Mol Genet Metab Rep.* 2021 Oct 1;29:100805. doi: 10.1016/j.ymgmr.2021.100805.
 13. Sawada T, Kido J, Sugawara K, Momosaki K, Yoshida S, Kojima-Ishii K, Inoue T, Matsumoto S, Endo F, Ohga S, Hirose S, Nakamura K. Current status of newborn screening for Pompe disease in Japan. *Orphanet J Rare Dis.* 2021 Dec 18;16(1):516. doi: 10.1186/s13023-021-02146-z.
 14. Kinoshita Y, Momosaki K, Matsumoto S, Murayama K, Nakamura K. Severe metabolic acidosis with cardiac involvement in DNM1L-related mitochondrial encephalopath

- y. *Pediatr Int.* 2022 Jan;64(1):e14879. doi: 10.1111/ped.14879.
15. Iwai M, Yoshimatsu H, Naramura T, Imamura H, Nakamura T, Sakamoto R, Inoue T, Tanaka K, Matsumoto S, Nakamura K, Mitsubuchi H Procalcitonin is associated with postnatal respiratory condition severity in preterm neonate. *Pediatr Pulmonol.* 2022 Jan 22. doi: 10.1002/ppul.25846. Online ahead of print.
 16. Kido J, Häberle J, Sugawara T, Tanaka T, Nagao M, Sawada T, Wada Y, Numakura C, Murayama K, Watanabe Y, Kojima-Is hii K, Sasai H, Kosugiyama K, Nakamura K Clinical manifestation and long-term outcome of citrin deficiency: Report from a nationwide study in Japan. *J Inherit Metab Dis.* 2022 Feb 10. doi: 10.1002/jimd.12483. Online ahead of print.
 17. Sawada T, Kido J, Sugawara K, Yoshida S, Matsumoto S, Shimazu T, Matsushita Y, Inoue T, Hirose S, Endo F, Nakamura K Newborn screening for Gaucher disease in Japan. *Mol Genet Metab Rep.* 2022 Feb 18;31:100850. doi: 10.1016/j.ymgmr.2022.100850.
 18. Miyashita Y, Yoshida T, Takagi Y, Tsukamoto H, Takashima K, Kouwaki T, Makino K, Fukushima S, Nakamura K, Oshiumi H. Circulating extracellular vesicle microRNAs associated with adverse reactions, proinflammatory cytokine, and antibody production after COVID-19 vaccination. *NPJ Vaccines.* 2022 Feb 8;7(1):16. doi: 10.1038/s41541-022-00439-3.

2. 学会発表 なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

※健康危険情報 なし

ガイドラインの作成・更新、患者登録体制の確立に関する研究

〔研究分担者〕 濱崎 考史 大阪市立大学大学院医学研究科 教授

研究要旨

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

A. 研究目的

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

B. 研究方法

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

（倫理面への配慮）

人を対象とする医学系研究に関する倫理指針を遵守した。

C. 研究結果

重要臨床課題として、1) 酵素補充療法の有効性と安全性、長期予後、2) 整形外科手術介入、特に頸椎病変とX脚への介入の有効性と安全性、長期予後、3) 耳鼻科的手術介入、特にアデノイド摘出術、扁桃摘出術の有効性と安全性、長期予後についてとりあげることにした。これらの課題に対するCQとして、以下の8項目を設定した。

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

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

CQ3: 整形外科的治療（頸椎固定術・除圧術）は

身体機能を改善させるか？

CQ4: 整形外科的治療（頸椎固定術・除圧術）は生活の質・生命予後を改善させるか？

CQ5: 整形外科的治療（X脚矯正術）は身体機能を改善させるか？

CQ6: 整形外科的治療（X脚矯正術）は生活の質・生命予後を改善させるか？

CQ7: 耳鼻科的手術（扁桃・アデノイド切除術）は身体機能を改善させるか？

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

これらのCQに対して、SRを行い、2019年9月までにPubMed、医学中央雑誌に報告された文献を収集し、ランダム化比較検討試験（randomized controlled trial: RCT）、20例以上の症例を対象としたコホート研究をエビデンスの対象とした。結果、1985件の文献から、最終的に32件の文献を抽出した。SR委員によるSRレポートの作成し、執筆担当による推奨文の作成とコンセンサスの形成作業をおこない、発刊した。ガイドラインの普及活動として、今年度は第24回日本ムコ多糖症研究会、日本ムコ多糖症患者家族会合同シンポジウムおよび、第8回市民公開フォーラムにて患者・家族、一般市民との討議をおこなった。

今後、学会承認、パブリックコメントを経て、ガイドラインの外部評価を受審する予定である。

D. 考察

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

E. 結論

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

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Tomita K, Okamoto S, Seto T, Hamazaki T. Real world long-term outcomes in patients with mucopolysaccharidosis type II: A retrospective cohort study. *Mol Genet Metab Rep.* 2021;29:100816.
doi:10.1016/j.ymgmr.2021.100816
- 2) Tomita K, Okamoto S, Seto T, Hamazaki T, So S, Yamamoto T, Tanizawa K, Sonoda H, Sato Y. Divergent developmental trajectories in two siblings with neuropathic mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome) receiving conventional and novel enzyme replacement therapies: A case report. *JIMD Rep.* 2021;62(1):9-14.
doi:10.1002/jmd2.12239
- 3) Seo J-H, Kosuga M, Hamazaki T, Shintaku H, Okuyama T. Impact of intracerebroventricular enzyme replacement therapy in patients with neuronopathic mucopolysaccharidosis type II. *Molecular Therapy-Methods & Clinical Development.* 2021;21:67-75

2. 学会発表

- 1) 濱崎考史 ムコ多糖症IVA診療ガイドラインについて. 第24回日本ムコ多糖症研究会、日本ムコ多糖症患者家族会合同シンポジウム. 2021年8月大阪
- 2) 濱崎考史 ムコ多糖症IVA診療ガイドラインについて. 第8回市民公開フォーラム 2022年1月東京
- 3) Hamazaki et al. A phase I/II clinical study of intravenous administration of JR-171, a blood-brain barrier-crossing enzyme, in mucopolysaccharidosis type I : an update.18th Annual WORLDSymposium : 2022,USA

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 該当なし
2. 実用新案登録 該当なし
3. その他 なし

※健康危険情報 なし

ガイドラインの作成・更新、患者登録体制の確立に関する研究

〔研究分担者〕 矢部 普正 東海大学 医学部先端医療科学 教授

研究要旨

東海大学において、1986年～2021年までに先天代謝異常に対して施行した87例の同種造血細胞移植（HSCT）の成績を2007年前後と比較解析し、ライソゾーム病、副腎白質ジストロフィー（ALD）の治療におけるHSCTの安全性について検討した。原疾患はムコ多糖症（MPS）が38例、ALDが33例、その他が16例であった。2007年以前はHLA一致同胞間移植が多く、2007年以降は非血縁ドナーなど代替ドナーが多かった。移植前処置として2007年以前は様々な方法が試みられ、2007年以降は移植細胞ソースによってほぼ2種類にまとめられた。全生存率、無イベント生存率は2007年以前でそれぞれ76%、70%、2007年以降でそれぞれ97%、95%と、2007年以降はHSCTの安全性が著明に向上した。

A. 研究目的

同種造血細胞移植（HSCT）は一部のムコ多糖症（MPS）や副腎白質ジストロフィー（ALD）に対して有効な治療法であることが報告されてきたが、その一方で2000年以前は移植片対宿主病（GVHD）や重症感染症などの移植関連合併症（TRM）が問題となり、一部の例では死に至ることもあった。しかし、2000年以降HLAの検査法が進歩してより適切なドナーの選択が可能となったことや、2006年前後に静注用ブスルファン（ivBu）や抗胸腺細胞グロブリン（ATG）が承認され、国際標準の移植前処置が可能となるなど、HSCTの安全性向上が得られる背景が整ってきた。本研究では東海大学小児科・細胞移植再生医療科にてHSCTを施行した先天代謝異常の87例の成績を、2007年で分けて解析し、安全性について評価した。

B. 研究方法

東海大学小児科・細胞移植再生医療科にて1986年6月より2021年5月までにHSCTを施行した先天代謝異常の87例を対象とし、2007年より前に移植された群（以下、前期群）と、2007年以降に移植された群（以下、後期群）とに分けて、全生存率と、生着不全や全ての原因による死亡をイベントとした無イベント生存率を比較した。観察期間はHSCT施行日から2021年11月30日までの最終観察日とし、生着不全や他の合併症のために再移植を要した例では再移植後の観察期間とした。

（倫理面への配慮）

「ヘルシンキ宣言」「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」を遵守し、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

原疾患はムコ多糖症（MPS）が38例、ALDが33例、その他が16例で、前期群が47例、後期群が40例であった。移植時年齢の中央値（範囲）は前期群で5.4歳（0.8～15.1歳）、後期群で5.5歳（0.7～21.3歳）であった。ドナーは前期群でHLA一致同胞が多く、後期群で非血縁骨髄ドナーや非血縁臍帯血などの代替ドナーが多かった（ $P=0.009$ ）。移植前処置は前期群で放射線6～10Gyを含む様々な方法が試みられ、後期群では骨髄移植でivBuとシクロフォスファミド、ATGが用いられ、臍帯血移植では4Gyの放射線胸腹部照射、

フルダラビンとメルファランあるいはトレオスルファンによる前処置が用いられた。早期生着不全は前期群の8例、後期群の1例に認め、晩期拒絶は前期群の1例、後期群の5例に認めた。前期群生着不全8例のうち5例で再移植が行われ、2例で生着を得た。後期群生着不全例6例のうち4例が再移植を受け、4例とも生着を得た。急性GVHD及び慢性GVHDの頻度は両群で変わらなかったが、致死性GVHDは後期群で少なく、1996年以降はgrade IVの急性GVHDは認めず、以後はGVHDによる死亡例を認めていない。全生存率、無イベント生存率は2007年以前でそれぞれ76%、70%、2007年以降でそれぞれ97%、95%と、2007年以降はHSCTの安全性が著明に向上した（ $P=0.003$ ）。

D. 考察

海外からも2004年～2007年にかけて、移植前処置の標準化と臍帯血移植の進歩によって先天代謝異常に対するHSCTの成績向上が報告されている。わが国では2006年10月にivBuが承認されたため、今回は2007年を境に比較検討したが、HLAの検査法は2000年前後から漸次改善が行われ、より適合度の良いドナーの選択が可能となったこと、同時期以降にポリコナゾールなど新たな抗真菌剤の開発が続いたことや、東海大学においてはヘルペス群ウイルスのリアルタイムPCRや細胞系列別のshort-tandem repeat（STR）法によるキメリズム解析が導入されたこと等、様々な支持療法・合併症対策が進歩したことも、HSCTの安全性向上に寄与したものと考えられる。先天代謝異常に対するHSCT適用のlimiting factorはドナー可用性と安全性であったが、今回の解析で臍帯血移植での安全性向上もあり、もとより酵素補充療法が無効な中枢神経系や骨組織への治療効果が高いことも踏まえて、先天代謝異常に対するHSCTの適応の拡大を検討すべき時期と考えられる。

E. 結論

近年の支持療法の進歩により、先天代謝異常に対するHSCTの安全性は飛躍的に向上しており、骨組織や中枢神経系への酵素補充効果は薬剤による酵素補充療法より優れていることから、今後は移植適応を拡大すべきと考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Katsuki Y, Abe M, Park SY, Wu W, Yabe H, Yabe M, van Attikum H, Nakada S, Ohta T, Seidman MM, Kim Y, Takata M. RN F168 E3 ligase participates in ubiquitin signaling and recruitment of SLX4 during DNA crosslink repair. *Cell Rep.* 2021 Oct 26;37(4):109879. doi: 10.1016/j.celrep.2021.109879.PMID: 34706224.
 2. ○Kato K, Yabe H, Shimozawa N, Adachi S, Kurokawa M, Hashii Y, Sato A, Yoshida N, Kaga M, Onodera O, Kato S, Atsuta Y, Morio T. Stem cell transplantation for pediatric patients with adrenoleukodystrophy: A nationwide retrospective analysis in Japan. *Pediatr Transplant.* 2021 Oct 18:e14125. doi: 10.1111/petr.14125. Online ahead of print.PMID: 34661325.
 3. Hayakawa A, Sato I, Kamibeppu K, Ishida Y, Inoue M, Sato A, Shiohara M, Yabe H, Koike K, Adachi S, Atsuta Y, Yamashita T, Kanda Y, Okamoto S. Impact of chronic GVHD on QOL assessed by visual analogue scale in pediatric HSCT survivors and differences between raters: a cross-sectional observational study in Japan. *Int J Hematol.* 2021 Oct 3. doi: 10.1007/s12185-021-03227-2. Online ahead of print.PMID: 34601694.
 4. Mikami K, Akama F, Kimoto K, Okazawa H, Orihashi Y, Onishi Y, Takahashi Y, Yabe H, Yamamoto K, Matsumoto H. Iron supplementation for hypoferritinemia-related psychological symptoms in children and adolescents. *J Nippon Med Sch.* 2021 Sep 14. doi: 10.1272/jnms.JNMS.2022_89-216. Online ahead of print.PMID: 34526463.
 5. Miyamoto S, Umeda K, Kurata M, Nishimura A, Yanagimachi M, Ishimura M, Sato M, Shigemura T, Kato M, Sasahara Y, Iguchi A, Koike T, Takahashi Y, Kajiwara M, Inoue M, Hashii Y, Yabe H, Kato K, Atsuta Y, Imai K, Morio T. Hematopoietic Cell Transplantation for Severe Combined Immunodeficiency Patients: a Japanese Retrospective Study. *J Clin Immunol.* 2021 Nov;41(8):1865-1877. doi: 10.1007/s10875-021-01112-5. Epub 2021 Aug 27.PMID: 34448087.
 6. Kada A, Kikuta A, Saito AM, Kato K, Iguchi A, Yabe H, Ishida H, Hyakuna N, Takahashi Y, Nagasawa M, Hashii Y, Umeda K, Matsumoto K, Fujisaki H, Yano M, Nakazawa Y, Sano H. Single-Arm Non-Blinded Multicenter Clinical Trial on T-Cell-Replete Haploidentical Stem Cell Transplantation Using Low-Dose Antithymocyte Globulin for Relapsed and Refractory Pediatric Acute Leukemia. *Kurume Med J.* 2021 Oct 6;66(3):161-168. doi: 10.2739/kurumemedj.MS663004. Epub 2021 Aug 20.PMID: 34421094.
 7. Yabe T, Satake M, Odajima T, Watanabe-Okochi N, Azuma F, Kashiwase K, Matsu moto K, Orihara T, Yabe H, Kato S, Kato K, Kai S, Mori T, Morishima S, Takanashi M, Nakajima K, Murata M, Morishima Y. Combined impact of HLA-allele matching and the CD34-positive cell dose on optimal unit selection for single-unit cord blood transplantation in adults. *Leuk Lymphoma.* 2021 Nov;62(11):2737-2746. doi: 10.1080/10428194.2021.1929958. Epub 2021 Jun 15.PMID: 34128753.
 8. Kanda Y, Inoue M, Uchida N, Onishi Y, Kamata R, Kotaki M, Kobayashi R, Tanaka J, Fukuda T, Fujii N, Miyamura K, Mori SI, Mori Y, Morishima Y, Yabe H, Kodera Y. Cryopreservation of Unrelated Hematopoietic Stem Cells from a Blood and Marrow Donor Bank During the COVID-19 Pandemic: A Nationwide Survey by the Japan Marrow Donor Program. *Transplant Cell Ther.* 2021 Aug;27(8):664.e1-664.e6. doi: 10.1016/j.jtct.2021.04.022. Epub 2021 May 5.PMID: 33964514.
- 2. 学会発表**
1. 秋山康介、森本 克、小池隆志、今井枝里、外山大輔、金子綾太、藤田祥央、小金澤征也、山本将平、望月博之、矢部普正. Full-dose BuによるBMT後に精子を保存し、TBIを含む再移植後に凍結精子で妊娠した1例. 第43回日本造血・免疫細胞療法学会 東京
 2. 小池隆志、今井枝里、大坪慶輔、秋山康介、外山大輔、金子綾太、藤田祥央、小金澤征也、山本将平、望月博之、矢部普正. 骨髄採取シミュレーターの開発. 第43回日本造血・免疫細胞療法学会 東京
 3. 矢部普正、川端奈央子、藤田祥央、秋山康介、外山大輔、山本将平、小池隆志、内山 温. ムコ多糖症IVAに対する同種造血幹細胞移植. 第62回日本戦点代謝異常学会 名古屋
 4. 矢部普正. 造血幹細胞採取ドナーの安全性. 第69回日本輸血細胞治療学会 新宿
 5. 藤田祥央、金子綾太、秋山康介、外山大輔、小金澤征也、大坪慶輔、小池隆志、望月博之、山本将平、矢部みはる、矢部普正、高田 穰. ALDH2変異の異なるファンconi貧血の兄弟例. 第83回日本血液学会学術総会 仙台
 6. 山本将平、矢部みはる、矢部普正、藤田祥央、金子綾太、秋山康介、外山大輔、小金澤征也、大坪慶輔、小池隆志、望月博之. 片親が日本人以外の患児に対する代替ドナー骨髄移植の4例. 第83回日本血液学会学術総会 仙台
- G. 知的財産権の出願・登録状況**
1. 特許取得 該当なし
 2. 実用新案登録 該当なし
 3. その他 該当なし
- ※健康危険情報 該当なし**

ライソゾーム病、ペルオキシソーム病（副腎白質ジストロフィーを含む）における良質かつ適切な医療の実現に向けた体制の構築とその実装に関する研究

〔研究分担者〕 山川 裕之 慶應義塾大学 循環器内科/予防医療センター 専任講師

研究要旨

難病に指定されたライソゾーム病（LSD）31疾患、ペルオキシソーム病（PD）6疾患および副腎白質ジストロフィー（ALD）である。本研究では、LSD/PD に対する質の高い医療を実現する目的本研究では、LSD/PD に対する質の高い医療を実現する目的で（1）診療ガイドライン（GL）の作成と更新、（2）難病プラットフォーム等の患者レジストリーの構築とその利用、（3）早期診断体制の構築などの診断法の改良（4）先進的治療法の導入、（5）拠点病院の再編成の5項目について検討する。特に、研究者は、（4）先進的治療法の導入、（5）拠点病院の再編成、およびLSDの酵素補充療法を在宅に向けての活動をおこなった。

A. 研究目的

難病に指定されたライソゾーム病（LSD）31疾患、ペルオキシソーム病（PD）6疾患および副腎白質ジストロフィー（ALD）である。本研究では、LSD/PD に対する質の高い医療を実現する目的本研究では、LSD/PD に対する質の高い医療を実現する目的で（1）診療ガイドライン（GL）の作成と更新、（2）難病プラットフォーム等の患者レジストリーの構築とその利用、（3）早期診断体制の構築などの診断法の改良（4）先進的治療法の導入、（5）拠点病院の再編成の5項目について検討する。

特に、研究者は、（4）先進的治療法の導入、（5）拠点病院の再編成、およびLSDの酵素補充療法を在宅に向けての活動をおこなった。

B. 研究方法

・先進的治療法の導入
→ インターネットが、学会など通じ、LSD関連の最先端の医療の情報収集を行う

・トランジションについて、患者あるいは家族への説明
→ ファブリー病のトランジションの文案を作成する。

・LSDの酵素補充療法を在宅に向けての活動
→ 在宅酵素補充療法において、学会活動、LSDの患者団体などの状況を聴取する。

（倫理面への配慮）

本研究は倫理面への配慮を要する状態には該当しない。

C. 研究結果

・先進的治療法の導入
→ ファブリー病の遺伝子治療の情報収集を、アップデートした。

・トランジションについて、患者あるいは家族への

説明

→ ファブリー病のトランジションの文案を作成した。
また、ムコ多糖症 II 型（ハンター病）のトランジションの文章案を作成した。

・在宅酵素補充療法へ向けての活動
→ 患者団体と相談しながら在宅酵素補充療法のアンケートや、厚生労働省へ活動をおこなった。その結果、2022年10月よりファブリー病の患者にたいして在宅酵素補充療法の試験運用を開始した。

D. 考察

ライソゾーム病、ペルオキシソーム病および副腎白質ジストロフィーは疾患毎の頻度は稀である。その中で、先進的治療法の導入、拠点病院の再編成を行った。また、およびLSDの酵素補充療法を在宅に向けての活動をおこない、在宅酵素補充療法の実現が近くなった。

E. 結論

・先進的治療法の導入
→ ファブリー病の遺伝子治療事情の情報収集をした

・トランジションについて、患者あるいは家族への説明
→ ファブリー病、ムコ多糖症（MPS）II 型のトランジションの文案を作成した。2022 年度に共有予定。

・在宅酵素補充療法へ向けての活動
→ 患者団体と相談しながら在宅酵素補充療法のアンケートや、厚生労働省へ活動をおこなった。2021年3月6日に保険医でもLSDの11製剤を酵素補充療法が行えることが認可されたことを踏まえて、2022年10月よりファブリー病の患者に対して、在宅酵素補充療法を試験運用となった。

F. 研究発表

1. 論文発表

- (1) Yamakawa H, Kato TS, Noh JY, Yuasa S, Kawamura A, Fukuda K, Aizawa Y. Thyroid Hormone Plays an Important Role in Cardiac Function: From Bench to Bedside. *Front Physiol.* 2021 Oct 18;12:606931. doi: 10.3389/fphys.2021.606931. eCollection 2021.
- (2) Adachi K, Tokuyama H, Oshima Y, Itoh T, Hashiguchi A, Yamakawa H, Togawa T, Sakuraba H, Wakino S, Itoh H. Fabry disease associated with multiple myeloma: a case report. *CEN Case Rep.* 2022 Feb;11(1):146-153. doi: 10.1007/s13730-021-00613-x. Epub 2021 Sep 16.
- (3) Yamakawa H, Ieda M. Cardiac regeneration by direct reprogramming in this decade and beyond. *Inflamm Regen.* 2021 Jul 1;41(1):20. doi: 10.1186/s41232-021-00168-5.
- (4) Isomi M, Sadahiro T, Yamakawa H, Fujita R, Yamada Y, Abe Y, Murakata Y, Akiyama T, Shu T, Mizukami H, Fukuda K, Ieda M. Overexpression of Gata4, Mef2c, and Tbx5 Generates Induced Cardiomyocytes via Direct Reprogramming and Rare Fusion in the Heart. *Circulation.* 2021 May 25;143(21):2123-2125. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.052799. Epub 2021 May 24.
- (5) 山川 裕之 【心筋症診療のフロントライン-概念から最新の治療まで】心肥大と出会ったら 肥大を呈する二次性心筋症 心Fabry病 循環器ジャーナル (2432-3284)70巻1号 Page126-136 (2022.01)

2. 学会発表

- (1) APACにおける持続可能なヘルスケア～医療提供体制と財源調達の在り方 ワークショップ (2021年6月1日-2021年6月3日)
- (2) 女性ファブリー病の在宅ERTについて 第25回日本心不全学会学術集会 (2021年10月1日)
- (3) 専門診察医からみた成人移行 第62回日本先天性代謝異常学会 シンポジウム (2021年11月4日)
- (4) The need for home enzyme replacement therapy for patients with lysosomal disease in Japan WORLDSymposium2022 (2022年2月8日)

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

※健康危険情報 なし

ライソゾーム病診断支援システムの構築

〔研究分担者〕 大友 孝信 川崎医科大学医学部 教授

研究要旨

ライソゾーム病は早期の治療介入が予後を改善させることが報告され、早期診断の有用性が高まっている。近年ライソゾーム病に関する遺伝学的検査がコマーシャルベースで提供される様になっているものの、ライソゾーム病の診断は遺伝子変異情報のみならず、結果の解釈、臨床情報と酵素学的・生化学的検査結果との組み合わせで行われることが重要で、疾患専門医による評価が必須である。

本研究では、ライソゾーム病に関して、コマーシャル検査で行われる検査結果の解釈、アカデミアで行われる診断的研究の維持、さらに一般医からのコンサルテーションの体制の構築を目標とし、早期確定診断につなげるための疾患専門医による診断体制を確立する。

A. 研究目的

ライソゾーム病の一部では酵素補充療法や基質抑制療法が開発され、早期に治療を開始することが予後の改善に寄与する。しかしライソゾーム病は多彩な症状を呈し、また希少疾患であるために診断までに時間がかかるケースも多い。ライソゾーム病の診断はこれまで研究レベルでの酵素活性測定や遺伝子解析に支えられてきた。近年、コマーシャルベースで遺伝子検査や一部の酵素活性測定が可能となり、一般臨床医がライソゾーム病の遺伝学的検査を提出できる様になった。しかし、ライソゾーム病の診断にはこういった遺伝子検査や酵素活性測定のみならず、臨床症状、特殊な酵素活性や蓄積物質の測定等を総合した、疾患専門家による判定が未だ必要である。

本研究では、ライソゾーム病の速やかで適切な診断を提供するための疾患専門医による診断体制を構築する。また、現在でもアカデミアで研究レベルのみ実施されている酵素活性・蓄積物質測定や遺伝子変異の解釈など、ライソゾーム病の診断を含めた研究が維持される体制につき考案する。

B. 研究方法

研究班全体でライソゾーム患者早期診断の流れを検討し、前年度に形成したライソゾーム病疾患専門家グループに対して診断フローの現状を調査した。また、未診断症例に関するWeb診断会議の体制を整え実施した。前年に引き続き、ライソゾーム病地域拠点病院構想や研究拠点病院構想の分担班と協力し議論を行った。

（倫理面への配慮）

主に診断体制の構築についての研究であり、現時点では研究として患者検体や個人情報を取り扱わない（症例検討については診断の範疇での試行であり、個人情報は削除した状態で行っている）。

C. 研究結果

前年度に形成したライソゾーム病疾患専門家グループ：①ファブリー病、②ムコ多糖症・ムコリピドーシス、③ポンペ病、④ゴーシェ病・ニーマンピック病・酸性リパーゼ欠損症、⑤ロイコジストロフィー、⑥神経セロイドリポフスチノーシスに対して現在の診断

体制を調査した。ほぼ全ての疾患群においてコマーシャル検査のみでは最終的な確定診断に結びつかないケースが存在し、その場合専ら大学の研究室などで行われる特殊な診断的研究が有用であることが判った。ライソゾーム病が疑われる未診断症例3例をWeb診断会議にかけ、専門家と主治医ともに検討し、確定診断へ向けた追加の検査の指示などを行うことができた。

D. 考察

ライソゾーム病の専門医がコマーシャル検査を用いて確定診断を付けることは可能であるが、特殊な疾患や症例においては未だにライソゾーム病専門医間の討議や研究レベルの解析が必要であることが判った。また、ライソゾーム病を専門としない医師に対しても、明確な診断の道筋を示す必要があると考えられた。

未診断症例の相談をWeb会議で検討することは可能であった。今後安全な個人情報の取り扱いのルールや、相談が増えた場合の処理方法を検討する必要がある。

E. 結論

ライソゾーム病疾患専門家グループごとに診断方法の現状を調査し、ライソゾーム病の確定診断には未だアカデミア検査が必要であることが改めて確認された。未診断症例を検討する方法としてWebシステムを用いた方法は有用であった。

F. 研究発表

1. 論文発表 なし
2. 学会発表 なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

※健康危険情報 なし

ムコ多糖症における移行期医療（トランジション）のサポート

〔研究分担者〕 右田 王介 筑波大学医学医療系 准教授

研究要旨

難病指定されたライソゾーム病(LSD)31 疾患、ペルオキシソーム病(PD)6 疾患及び副腎白質ジストロフィー(ALD)は、酵素補充をはじめとする治療介入が広く行われている。このような医療の進展とともに小児期からの慢性疾患を抱えて成人期を迎える患者が増加した。このような成人期の医療をどう提供するか議論がある。移行期に医療が円滑に行われるために、必要な情報をまとめたプログラムの作成をめざし、現状調査と支援ツールを作成し、医療体制と移行期医療のもつ問題点を抽出した。本研究の成果として、昨年度からの Fabry 病、本年度はムコ多糖症を対象とした「小児から成人への移行期支援プログラム」を冊子として完成させた。ムコ多糖症は、ライソゾーム病の一病型であり、細胞内のリソソームで加水分解されるムコ多糖（グルコサミノグルカン）と相互に作用する酵素活性の低下により、細胞内リソソームに基質物質としてムコ多糖の蓄積を来す先天性代謝異常症である。関節の拘縮、呼吸障害に加え、骨格異常や、心血管障害、発達の阻害などの多彩な症状が現れる。ムコ多糖症における実際のツールでは、これらの症状をコンパクトにまとめ、患者あるいはその家族への理解を深める構成を工夫している。さらに、移行期医療の現場と将来に向けた提言の作成をめざす患者および医療者にむけたアンケート調査を準備した。これらは、「小児から成人への移行期支援プログラム」を作成するための必要な基礎的データとなり移行期医療への援助を深める。移行期医療の支援プログラムを検討し、その成果を支援ツールとしてまとめた。これらによって、LSD/PD および ALD に対する質の高い医療の実現を目指している。

A. 研究目的

小児科から成人診療科への転科、転院など移行期医療（トランジション）は、医療の個別化や高度化、さらに小児疾患への治療や対応の改善によって急速に拡大する問題となっている。小児期に発見されるライソゾーム病(LSD)31 疾患、ペルオキシソーム病(PD)6 疾患及び副腎白質ジストロフィー(ALD)は、医療の発展にともなってよりよい成人期を迎えるようになった。成人としての生活と医療提供、また小児から継続的に治療が実施される必要性も高まっている。成人となった小児慢性疾患患者への医療提供には解決すべき問題は多いが、適切な時期に小児科から成人診療科への転科、転院などの移行期医療（トランジション）が不十分であると、小児科では患者が成人特有の疾患した際に、生涯を通じた最適な医療提供に非常に不利益な状態となる。しかし、実際にはLSD/PDの多くは成人期の専門疾患を担当するカウンターパートとなる成人診療科がない。従って内科および小児内科のチームが参加し、さまざまな医療機関（病院、診療施設）、地域の連携とともに成人医療機関への移行が必要である。内科分野の医師へのLSD/PD診療への参加の働きかけ、成人となったLSD/PDの慢性疾患患者としての特質や特徴、そしてその診療体制の構築にむけた検討が急務と考えられている。そこで、本研究は、1）現時点での問題を調査し、2）適切な実施にむけた提言を行うことを目的として実施を行っている。

B. 研究方法

課題1）トランジションに対する問題調査
現時点での課題を明らかにするために、医療機関への聞き取りとその当事者に対するアンケート調査を

計画した。当初は、慢性疾患の診療にかかわる小児病院、成人期病院などへの聞き取り調査を検討していたが、コロナ禍のなか、他病院への面会や実地調査が不可能な状態が継続している。このため、本年も、小児病院、大学病院、地域中核病院の医師に遠隔でのインタビューを行った。

課題2）適切なトランジションの実施に向けた提言
移行支援に必要な他施設への提供情報のまとめ、検討すべき項目のチェックリスト、さらに移行に利用可能な医療福祉サービスを検討した。昨年のFabry病に引き続き本年度はムコ多糖症をターゲットに移行期支援ツールとしてまとめ印刷物として作成を行った。今後このような印刷物としてのツールをもとに、関連する診療科の医師などから聞き取りを予定している。

（倫理面への配慮）

本研究は、各種指針を遵守し研究を行った。本年度の検討には個人を特定しうる情報は使用しておらず、小児疾患にかかわる調査を文献的な調査を中心に実施した。倫理的な問題の発生はなかった。

C. 研究結果

昨年度の複数の病院の医師らへ聞き取り調査を行い、これらをもとに提言としてのトランジション支援ツールを作成した。さらに来年度のアンケート調査の草稿を検討中である。本研究班の分担研究者たちと連携し、様々な規模の病院にかかわる医療スタッフを中心とした調査を計画中である。LSD/PDの診療は必ずしも他院、他科への移行がベストとはいえず、症状や状況にあわせて診療可能な医療機関の連携と、切れ目のない継続的治療を行うことが重要と考えられた。新生児スクリーニングを題材にとったLSD/PD

の疾患への理解と意識調査からは、今後の啓発活動も重要と考えられた。これら研究結果をもとに、移行期医療の支援プログラムをまとめ、昨年度のFabry病の移行期医療支援ツールに引き続きムコ多糖症の移行期医療支援ツールを作成した。(添付資料)

D. 考察

移行期医療は、円滑な治療の継続とともに、自立支援の両面がある。しかし、患者の移行期には、症状にともなう背景や必要な対応が異なる。円滑な医療の提供にむけては、成人になると成人期特有の合併症や併発する疾患に成人診療科への転科や転院によって適切に治療する必要がある。LSD/PDは多くの場合、小児専門の診療科(施設)で治療が実施されており、成人期の生活習慣病や心筋梗塞や脳血管障害、さらには固形悪性腫瘍などの診療には不慣れなことがある。このため、成人疾患の適切な医療体制には、内科との協力あるいは転院が必要である。治療の継続には医療だけでなく、福祉サービスを含めた各診療科、あるいは医療機関や地域の役割に応じたチームの形成がなによりも重要である。継続的な診療においては、単純な移行よりも診療の中核となる病院とのアライアンスによる医療転換も選択肢と考えられる。さらに、慢性疾患であるLSD/PDの治療には在宅医療の活用も必要である。今後地域サービスの活用に注目した検討が必須である。

LSD/PDは現在、新生児スクリーニングの展開がすすんでいる。われわれの調査研究では、こうした小児慢性疾患の一般社会での理解が不足しており、医療スタッフでの理解にも差があることが浮き彫りとなっている。そのような中で、LSD/PDでは、患者自身が自立することが目標とならない場合がある。移行期に目標とすべきものは、自立支援だけではなく、成人の福祉サービスへの円滑な移行、患者家族のサポートへの橋渡しも必要と考えられた。小児科が対応する患者の基準は明確ではないが、国立成育医療センターのホームページでは、“成人移行支援は年齢で区切られるものではない”としながらも、たとえば千葉県こども病院のホームページでは、小児の“対象患者は15歳未満”としており、やはり適切な年齢での移行は必要であると考えられる。2022年度には成人年齢が18歳への引き下げもなされており、自立支援の観点からは法律的な成人年齢の対応はさらに難しくなることが予想される。LSD/PDは、治療可能な疾患として成人への対応は重要である。一方で、脳血液関門の治療薬透過には課題があり、以前として発達の改善には課題がある。したがって、いわゆる先天性やがん医療での移行期医療とことなり、成人期には家族への支援もかかせない。両親の高齢化、きょうだい児のサポートは移行期により先鋭化する。したがって、患者の生涯継続したサポートは重要であり、疾患の啓発と、継続的診療に必要な一般的な事項をまとめたツールの開発が重要である。

本研究では、移行期支援ツールとして、昨年度はLSD/PDのなかでは、成人での疾患としての内科医の理解があるFabry病をターゲットに支援プログラムを検討した。さらに発達の問題がおおいムコ多糖症へ対象をひろげ同じメンバーでのツールを作成した。LSD/PDでは、より小児期からの医療ケアの必要性がたかく、疾患によっては福祉との協力も不可欠である疾患も存在していることが今後の課題として指摘されている。本年は、ムコ多糖症をターゲットにした支援ツールの作成によって、成人診療科への疾患の理解

とともに、フォローアップについての一定の指針が必要と考えられた。さらには必ずしも自立ではない家族支援の盛り込みに課題が認識された。来年度のツール作成のターゲットとして、家族サポートについて内科へのハードルが高い疾患をターゲットにすえ、問題点を抽出する必要性とツールの作成を目指す。

E. 結論

移行期に必要な情報をまとめた。昨年度の本研究の成果であるFabry病にむけた「小児から成人への移行期支援プログラム」を完成させた。本年度は、ムコ多糖症を対象とした「小児から成人への移行期支援プログラム」を、坪井一哉医師(名古屋セントラル病院)、山川裕之医師(慶応義塾大学)、村山圭医師(千葉県こども病院)らと共同で作成し、いったん印刷物として作成をした。さらなる検討をすすめている。次年度、ほか研究班の班員とともにアンケート調査を実施し、医療体制と移行期医療の問題点を抽出する。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Minatogawa M, Unzaki A, Morisaki H, Syx D, Sonoda T, Janecke AR, Slavotinek A, Voermans NC, Lacassie Y, Mendoza-Londono R, Wierenga KJ, Jayakar P, Gahl WA, Tifft CJ, Figuera LE, Hilhorst-Hofstee Y, Maugeri A, Ishikawa K, Kobayashi T, Aoki Y, Ohura T, Kawame H, Kono M, Mochida K, Tokorodani C, Kikkawa K, Morisaki T, Kobayashi T, Nakane T, Kubo A, Ranells JD, Migita O, Sobey G, Kaur A, Ishikawa M, Yamaguchi T, Matsumoto N, Malfait F, Miyake N, Kosho T.
2. Clinical and molecular features of 66 patients with musculocontractural Ehlers-Danlos syndrome caused by pathogenic variants in CHST14 (mcEDS-CHST14). *J Med Genet.* 2021; jmedgenet-2020-107623. doi: 10.1136/jmedgenet-2020-107623.
3. 杉下陽堂, 右田王介, 鈴木由妃, 本吉愛, 岩端秀之, 高江正道, 洞下由記, 菅沼真樹, 津川浩一郎, 鈴木直.
4. 当院で早発卵巣不全の経過をたどったトリプルX症候群 5 症例における心理カウンセリングの意義の検討. *日本生殖心理学会誌* 2021;7(1):48-52.
5. Hori A, Ogata-Kawata H, Sasaki A, Takahashi K, Taniguchi K, Migita O, Kawashima A, Okamoto A, Sekizawa A, Sago H, Takada F, Nakabayashi K, Hata K.
6. Improved library preparation protocols for amplicon sequencing-based noninvasive fetal genotyping for RHD-positive D antigen-negative alleles. *BMC Res Notes.* 2021;14(1):380
7. Morita M, Takeuchi I, Kato M, Migita O, Jimbo K, Shimizu H, Yoshimura S, Tomizawa D, Shimizu T, Hata K, Ishiguro A, Arai K.
8. Intestinal outcome of bone marrow

transplantation for monogenic inflammatory bowel disease. *Pediatr Int.* 2022;e14750. doi:10.1111/ped.14750.

9. Hori A, Migita O, Kawaguchi-Kawata R, Narumi-Kishimoto Y, Takada F, Hata K. A novel TAB2 mutation detected in a putative case of frontometaphyseal dysplasia. *Hum Genome Var.* 2021;8(1):40.
10. Kuji S, Kondo H, Ohara T, Deura I, Tozawa-Ono A, Migita O, Kawamoto H, Tsugawa K, Chosokabe M, Koike J, Maeda I, Suzuki N. Value of adjuvant chemotherapy and informed microscopic examination for occult gynecologic cancer detected upon risk-reducing salpingo-oophorectomy after chemotherapy for BRCA1/2-associated breast cancer: a case report. *Jpn J Clin Oncol.* 2021; 51(3):492-497.
11. Hana T, Ogiwara H, Migita O, Nakabayashi K, Hata K, Morota N. Deleterious fibronectin type III-related gene variants may induce a spinal extradural arachnoid cyst: an exome sequencing study of identical twin cases. *Childs Nerv Syst.* 2021;37(7):2329-2334.
12. Taniguchi K, Inoue M, Arai K, Uchida K, Migita O, Akemoto Y, Hirayama J, Takeuchi I, Shimizu H, Hata K. Novel TNFAIP3 microdeletion in a girl with infantile-onset inflammatory bowel disease complicated by a severe perianal lesion. *Hum Genome Var.* 2021;8(1):1. doi:10.1038/s41439-020-00128-4.
13. 近藤春裕, 右田王介, 鈴木直. 遺伝性乳がん卵巣がん症候群(HBOC). *産科と婦人科.* 2021;88(1):81-88
14. 右田王介. 遺伝子機能制御を担うエピゲノムの解析による疾患発現機序の理解. *日本医師会雑誌* 2021;149(11)(0021-4493):1947-1951

2. 学会発表

1. 右田王介, 鈴木英雄, 関根郁夫, 有田 美和, 小名 徹, 谷嶋成樹, 野口恵美子, 佐藤孝明, 三木 義男, 西山博之. 全ゲノムシーケンス解析からの副次的遺伝情報に関する検討, 第 66 回日本人類遺伝学会, 2021 年 10 月.
2. 右田王介. 選択的 newborn スクリーニングの展開, 第 126 回茨城小児科学会, 2021 年 6 月.
3. MIGITA, O. (Case presentation) Female fabry. *International Web Seminar for Young Pediatricians and Researchers* 2021. 2021 年 3 月
4. MIGITA, O. A Patient with Fabry disease noticed by native-T1 value 第 5 回国際ライソゾーム病 Web カンファレンス 2021. 2021 年 4 月
5. 右田王介. 心臓 MRI から診断にいたった女性 Fabry の症例 北関東ファブリー病セミナー 2021 年 5 月

6. 右田王介. 低ホスファターゼ血症の診断と治療 第 5 回神経代謝病研究会 2021 年 7 月
7. 右田王介. 家族歴と心臓 MRI から診断に至った女性 Fabry 第 14 回神奈川酵素補充療法研究会 2021 年 7 月
8. MIGITA, O. Precision medicine and clinical utility of whole genome sequencing. *Tsukuba global science week 2021* 2021 年 9 月
9. 右田王介. 遺伝性疾患の早期発見への課題と展望 茨城神経難病セミナー 2021 年 12 月
10. 右田王介. ファブリー病ハイリスク・スクリーニング 小山ファブリー病セミナー 2022 年 2 月
11. 右田王介. 小児領域の遺伝性疾患を持つ家族の遺伝カウンセリングに必要な臨床遺伝の知識第 6 回認定遺伝カウンセラーアドバンスド研修会 2022 年 2 月 23 日
12. 右田王介. ゲノムドックによる前ゲノム情報の社会実装化 つくばデジタルバイオ国際拠点 2022 年 3 月

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

※健康危険情報 なし

ライソゾーム病、ペルオキシソーム病（副腎白質ジストロフィーを含む）における良質かつ適切な医療の実現に向けた体制の構築とその実装に関する研究

〔分担研究者〕 福原康之 国立成育医療研究センター病院小児内科系専門診療部遺伝診療科 医長

研究要旨

ライソゾーム病（LSD）、ペルオキシソーム病および副腎白質ジストロフィーに対する質の高い医療を実現する目的で設定された5課題のうち、患者レジストリーの構築とその利用について取り組んだ。京都大学大学院医学研究科・医学部及び医学部附属病院医の倫理委員会（中央倫理審査委員会）において、倫理申請をし、承認を得た。ポンペ病について、サノフィ社のNeo GAA - avalglucosidase alfaの市販後調査に本レジストリーを活用する方針のもと、PMDAレジストリー信頼性調査相談の事前面談（2021.7.15）、対面助言（2021.10.14）を受けた。通常の市販後調査の規制よりも一段階高いハードルを課せられ、限られた人員、予算の中での継続的な運用の可否について、再検討することとなった。ポンペ病、NPC、MPSI型、II型については、それぞれの疾患の事務局を想定している東京女子医大、鳥取大学、国立成育医療研究センターで施設長の許可を得た。平行して、2022.1.23の市民公開フォーラムにおいて、各患者会へ周知、協力を仰いだ。

A. 研究目的

ライソゾーム病（LSD）、ペルオキシソーム病および副腎白質ジストロフィーに対する質の高い医療を実現する目的で、（1）診療ガイドライン（GL）の作成と更新、（2）患者レジストリーの構築とその利用、（3）診断法の改良（4）先進的治療法の導入、（5）拠点病院の再編成の5項目について検討する。

B. 研究方法

患者レジストリーの構築は、研究班と難病プラットフォームとで定期会議を実施し、レジストリーの基本骨格は難病プラットフォームの形式を利用する事に加えて、特定疾患ならびに小児慢性特定疾患の調査票をベースとしたライソゾーム病共通項目を設定し、それに加えて各疾患に特有の情報収集を行う疾患個別パートの3構成で構築する方針とした。

（倫理面への配慮）

本研究は倫理面への配慮を要する状態には該当しないが、全ての作業は学内倫理委員会の承認の元に実施した。

患者レジストリーの実施にあたっては、京都大学の中央倫理審査委員会にて承認された。

C. 研究結果

患者レジストリーの対象疾患は、ポンペ病、NPC、ファブリー病、MPSI型、II型の5疾患である。京都大学大学院医学研究科・医学部及び医学部附属病院医の倫理委員会（中央倫理審査委員会）において、倫理申請を行い、承認を得た。ポンペ病について、サノフィ社のNeo GAA - avalglucosidase alfaの市販後調査に本レジストリーを活用する方針のもと、PMDAレジストリー信頼性調査相談の事前面談（2021.7.15）、対面助言（2021.10.14）を受けた。事前面談では、1)信頼性を担保する手順書の不足、2)逸脱データの体系的な検出の確認、3)データクリーニング、EDC入力者の明確化と教育について指摘を受け、対面助言では、1)データ二次利用者側（サノフィ）の責務として、バンダーであるEPクルーズの組織体制の把握、研究班、難病プラットフォーム、EP

クルーズの役割と責任範囲の把握、定期報告の必要性、2)データ修正時の対応：原資料を事務局が修正するのは受け入れられない、具体的には、担当医師が修正内容を確認の上、署名された文書を事務局へ郵送する、3)監査、モニタリング、更には、必要時の立ち入り検査といった通常の市販後調査の規制よりも一段階高いハードルを課せられ、限られた人員、予算の中での継続的な運用の可否について、再検討することとなった。PMDA相談案件以外は、倫理承認済みであることから、ポンペ病、NPC、MPSI型、I型については、それぞれの疾患の事務局を想定している東京女子医大、鳥取大学、国立成育医療研究センターで施設長の許可を得た。平行して、2022.1.23の市民公開フォーラムにおいて、各患者会へ周知、協力を仰いだ。

D. 考察

本研究班は、ライソゾーム病、ペルオキシソーム病および副腎白質ジストロフィーについて、質の高い医療の提供、医療の均てん化を目指し、（1）診療ガイドライン（GL）の作成と更新、（2）患者レジストリーの構築とその利用、（3）診断法の改良（4）先進的治療法の導入、（5）拠点病院の再編成の5項目について検討しているところである。

特に、ポンペ病患者レジストリーデータの市販後調査への活用については、難病プラットフォームとしても初の試みとなる市販後調査への活用を目指しているが、想定以上の高いハードルに現在継続審議中である。一方で、患者レジストリーは、稀少疾患患者の自然歴把握や将来の新規治療法開発、治験の実施にとって、非常に重要なツールとなる反面、維持に係るコスト、人材等が常に懸念材料となる。持続可能なシステムの構築に向けて、例えば、全国の主治医等が自ら入力出来るような方法等の検討を行っていきたい。

E. 結論

本年度は中央倫理審査委員会での承認を得た。次年度は疾患毎の試験的運用を行っていく。

- F. 研究発表 なし
1. 論文発表 なし
2. 学会発表 なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

※健康危険情報 なし