

ニーマンピツクC（NPC）病のレジストリ・ガイドライン作成とハイリスクスクリーニング法の開発

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

ニーマンピツクC（NPC）病はNPC1 蛋白遺伝子の遺伝的障害で発症するライソゾーム病である。本研究ではNPC患者のレジストリを作成するためにAMEDの難病プラットフォームの利用並びにAMED遺伝子治療班と連携して、わが国のレジストリシステムの構築を目指している。NPCのガイドライン作成に協力して、ガイドラインを本年作成した。又NPC患者の診断法をNPC疑い患者の血清からオキシステロール（7-KC）、或いはリゾスフィンゴミエリン（lysoSM）並びにbile acid-408を新たに測定する方法を開発し、NPCの診断への有用性を検討した。血清での3者でのバイオマーカーを測定することは診断に有用であることを明らかにした。又本バイオマーカーはNPC患者が今後遺伝子治療を施行する場合の治療効果のバイオマーカーとして更に検討する。

## A. 研究目的

NPC患者のNPCレジストリー構築班員として又ガイドライン作成委員として共同で検討した。又NPCのハイリスクスクリーニングをタンデムMSで各種バイオマーカーを測定して7-KC、lysoSM、bile acid-408の測定を行い3者の測定は診断に有用であることを証明した。

## B. 研究方法

NPCのレジストリ構築はAMEDの事業である難病プラットフォームの事業に参画して現在作成中である。又NPCガイドラインはMINDSの手法に沿って診断、治療に関するQ&Aを作成し、ガイドライン作成の統括的役割を果たした。NPCのバイオマーカーを用いたスクリーニング法として血清中の7-KC、lysoSM、lysoGL-1と乾燥血液スポット(DBS)中の胆汁酸-408は、それぞれタンデム質量分析計と高分解能質量分析計を用いて定量した。これらのバイオマーカーを、NPC患者（n = 19）、X連鎖副腎白質ジストロフィー（X-ALD）患者（n = 5）、その他のライソゾーム病患者（n = 300）、新生児（n = 124）、健常者（n = 74）で測定した。

### （倫理面への配慮）

患者のハイリスク診断法ではバーコードを用いて試料を全て無記名化した。また全ての試料に関して患者より同意書を取得している。

## C. 研究結果

NPCのレジストリは現在難病プラットフォームを用いて構築中である。NPCのガイドラインは研究班編集版が完成して発刊した。NPCのバイオマーカーを用いたハイリスクスクリーニング診断における7-KC、lysoSM、および胆汁酸-408の組み合わせの効率性を、NPC患者（n=16）、高リスクの疑いのある患者（n=12）、X-ALD患者（n=5）を含

むネガティブコントロール（n=38）で評価し、その結果High risk suspicious（偽陽性）は、7-KCまたはlysoSMの値が基準値を超えて診断に有用であった。胆汁酸の異常蓄積はペルオキシソーム病に関連していることから、胆汁酸-408のNPCに対する特異性を確認するために、ペルオキシソーム病の一種であるX-ALD患者5名を加えた。また、各バイオマーカーの閾値を組み合わせに適用しました。その結果、16名のNPC患者のうち14名は少なくとも2つのバイオマーカーが異常に蓄積されていましたが、疑わしい症例はすべて1つのバイオマーカーが陽性であり、3つのバイオマーカーのうち2つ以上が陽性的の場合、NPCに対する感度と特異度は100%となった。しかし、2名の偽陰性者（2名のNPC患者）は、バイオマーカーの異常が1つであったため、97%の精度となりました。さらに、X-ALD患者のDBSでは、胆汁酸-408が有意に検出されず、3者のバイオマーカー併用はNPCの診断に有用であった。

## D. 考察&結論

3つのバイオマーカーを組み合わせることで、1つのバイオマーカーでは得られない有望な結果がNPCの診断で得られた。最近、NPC診断の新しい図式が発表され、疑わしいNPC患者では1つのバイオマーカーを使用し、その後、遺伝子解析や追加のバイオマーカーの検査を行うことが推奨されています。その中で、バイオマーカーの重要性が強調されていますが、我々の方法は、簡便で効果的であり、日本全国で集団検診や新生児検診を行い、その後に遺伝子解析を行うことができるという利点がある。我々のコホートでは、7-KC、lysoSM、胆汁酸-408のいずれか1つのバイオマーカーが対応する閾値を超えているNPC患者から、高リスクの疑いのある人がすべて診断された。この診断結果は、遺伝子解析によってさらに確認された。従って、血清/血漿中のLysoSMと7-KCを同時に測定し、DBS中の胆汁酸-408を第3の確認指標として決定することを推奨した。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

A combination of 7-ketocholesterol, lysosphingomyelin and bile acid-408 to diagnose Niemann-Pick disease type C using LC-MS/MS. Wu C, Iwamoto T, Hossain MA, Akiyama K, Igarashi J, Miyajima T, **Eto Y.** PLoS One. 2020 Sep 8;15(9):e0238624.

### 2. 学会発表

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

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

## 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

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保健学専攻・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。まず、ポンペ病、ニーマンピック病C型、ファブリー病、ムコ多糖症I, II型を先行疾患として、難病プラットフォームへの集計項目の確定、倫理申請書の準備を行った。また将来的な展望としてレジストリーの維持のための企業との共同について、ポンペ病、ファブリー病について検討を行なった。

**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をしり，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お空なく，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型に対して，まず調査項目の設定を行った。

難病プラットフォームの倫理申請について，申請モードを検討し，生体資料は収集しないバージョンの申請について準備を開始した。また患者データの収集方針として，1) 患者さんからの指定難病に申請データを提出してもらう方法，2) 疾患の専門的なパラメーターについてはその主治医宛に検査，データ収集を依頼する2段階を組み込むことにした。

**(倫理面への配慮)**

難病プラットフォームはセキュリティーは高く，患者の個人情報を含むデータ蓄積を行なうことが可能である。また患者さんには書面での同意を取得し，そのデータ収集過程におけるセキュリティーには十分配慮する。

**C. 研究結果**

すでにポンペ病，ニーマンピック病C型に対する収集データ項目は確定し，標準項目，ライソゾーム病共通項目，疾患特異的項目の3グループに別れた項目の設定を確立した。

**(標準項目)**

|            |                 |                 |          |            |       |         |  |  |  |
|------------|-----------------|-----------------|----------|------------|-------|---------|--|--|--|
| 既往歴        | 疾患名 (ICD-10)    |                 |          |            |       |         |  |  |  |
| 難病情報       | 臨床症状名 (HPOコード)  | 確定診断までに要した医療機関数 | 遺伝学的検査結果 |            |       |         |  |  |  |
| 生活状況       | 就労の有無           | 介護認定の有無         | 介護度      | 身体障害者手帳の有無 | 等級    |         |  |  |  |
| 嗜好品        | 喫煙習慣            | 飲酒習慣            |          |            |       |         |  |  |  |
| 家族歴        | 同疾患の家族歴の有無      | 家族歴のある場合、誰      |          |            |       |         |  |  |  |
| 合併症        | 疾患名 (ICD-10)    |                 |          |            |       |         |  |  |  |
| 両親情報父      | 人種              | 生年月日            |          |            |       |         |  |  |  |
| 両親情報母      | 人種              | 生年月日            | 妊娠回数     | 出産回数       | 流産の有無 | 流産の種類   |  |  |  |
| 出生時情報      | 週数              | 出生時体重           | 出生時身長    | 出生時頭圍      | 仮死の有無 | 5分APGAR |  |  |  |
|            | 出生前からの異常の有無     | 有りの場合詳細         |          |            |       |         |  |  |  |
|            | 出生時および出生後の異常の有無 | 有りの場合詳細         |          |            |       |         |  |  |  |
|            | 黄疸の程度           |                 |          |            |       |         |  |  |  |
| 運動獲得の有無と年齢 | 顎定              | 独座              | つかまり立    | 独歩         | 走行    |         |  |  |  |
| 知的発達       | 喃語              | 単語              | 二語文      |            |       |         |  |  |  |

|      |             |         |            |             |          |             |
|------|-------------|---------|------------|-------------|----------|-------------|
| 個人   | ①氏名         | ②住所     | ③電話番号      | ④e-mailアドレス |          |             |
| 管理   | ⑤難病ID       | ⑥医療機関   | ⑦医療機関ID    | ⑧レジストリ登録日   |          |             |
| 同意関連 | ⑨同意取得日      | ⑩同意撤回日  | ⑪アセントの有無   | ⑫代諾者氏名      | ⑬代諾者続柄   | ⑭同意書のver.   |
| 背景   | ⑮生年月日       | ⑯登録時年齢  | ⑰性別        | ⑱人種         | ⑲出生地     |             |
| 難病情報 | ⑳難病診断名(ICD) | ㉑難病発症年月 | ㉒難病診断年月    |             |          |             |
| 中止   | ㉓中止の有無      | ㉔中止日    | ㉕中止理由      |             |          |             |
| 調査情報 | ㉖調査実施日      | ㉗調査可否   | ㉘指定難病の認定状況 | ㉙生存確認       | ㉚最終生存確認日 | ㉛死亡日<br>㉜死因 |
| 健康状態 | ㉝EQ-5D-5L   |         |            |             |          |             |

(ライソゾーム病共通項目)

|          |            |             |            |             |                    |        |                    |
|----------|------------|-------------|------------|-------------|--------------------|--------|--------------------|
| 診断根拠     | 酵素活性       | 遺伝子解析       | 代謝物        | 皮膚生検        | 筋生検                |        |                    |
| 現在の運動機能  | 歩行機能獲得前    | 歩行可能        | 装具(杖)使用の有無 | 歩行不能で座位保持可能 | 支えなしで座位不可          | 歩行喪失年齢 |                    |
| 心機能      | 心不全の有無     | 心不全発症年齢     | 投薬の有無      | 投薬開始年齢      | 最近のEFまたはLVSF(心エコー) |        |                    |
| 呼吸機能     | 呼吸障害の有無    | 呼吸器使用の有無    | 呼吸器導入年齢    | 非侵襲的(NPPV)  | 気管切開               | 24時間部分 | 最近の%FVC値           |
| 嚥下機能     | 嚥下障害の有無    | 経口摂取の有無     | 経鼻胃管の有無    | 導入年齢        | 胃瘻の有無              | 導入年齢   |                    |
| 体格・バイタル  | 身長         | 体重          | 血圧         |             |                    |        |                    |
| 中枢神経合併症  | 中枢神経合併症の有無 | 具体的記載       | 指摘年齢       | 難聴の有無       | 指摘年齢               | IQ/DQ  | 発達検査の種類<br>発達検査時年齢 |
| 消化器合併症   | 肝臓大の有無     | 指摘年齢        | 脾臓大の有無     | 指摘年齢        | 慢性下痢の有無            | 指摘年齢   | その他                |
| 骨合併症     |            |             |            |             |                    |        |                    |
| 眼合併症     |            |             |            |             |                    |        |                    |
| 酵素補充療法   | 有無         | 開始年齢        | 治療効果の有無    | 有害事象の有無     | 有害事象の程度            | 最高抗体価  | 現在の抗体価             |
| 造血幹細胞移植  | 有無         | 年齢          |            |             |                    |        |                    |
| 理学療法     | 有無         |             |            |             |                    |        |                    |
| その他の支持療法 | 有無         | 具体的内容(食事療法) |            |             |                    |        |                    |

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り、また費用もかかることが今後の課題と考えられる。

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の準備を進めた。2疾患に関してはほぼ項目設定などを終了し、倫理申請に進む予定である。今後他疾患にも展開して、ライソゾーム病・ペルオキシゾーム病のレジストリーのシステム構築を進めたい。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Yonishi H, Namba-Hamano T, Hamano T, Hotta M, Nakamura J, Sakai S, Minami S, Yamamoto T, Takahashi A, Kobayashi W, Maeda I, Hidaka Y, Takabatake Y, Sakai N, Isaka Y., Urinary mulberry bodies as a potential biomarker for early diagnosis and efficacy assessment of enzyme replacement therapy in Fabry nephropathy., Nephrol Dial Transplant. 2020 Dec 24:gfaa298. doi: 10.1093/ndt/gfaa298. Online ahead of print.

2) 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., JBI Evid Synth. 2020 Nov 6. doi: 10.11124/JBIES-20-00017. Online ahead of print. PMID: 33165172

3) 石垣景子. 特集 診断・治療可能な遺伝性疾患を見逃さないために各論 III. 先天代謝異常症6. Pompe病. 小児科臨床 2020;73(5) : 695-700

4) 石垣景子. 小児診療ガイドラインのダイジェスト解説&プログ्रेस代謝・内分泌27.ポンペ病 ポンペ病診療ガイドライン2018, 小児科 2020;61(5):644-8

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

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

秋田大学医学部小児科教授

研究要旨

1. ライソゾーム病/ペルオキシゾーム病 (LSD/PD)に関する分野別拠点病院構想を地域型拠点病院あるいは疾患別研究拠点病院として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。早期スクリーニング体制の構築、診療支援システムの構築、トランジションの課題解決など LSD/PD に関わる全体課題解決にも連携した体制として研究した。

2. ニーマンピック病C型の診療ガイドラインを Minds 作成法に則り作成し完成、2021年3月30日発行となった。

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を Minds 作成法に則り作成を進めた

B. 研究方法

1. 研究班内に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、Minds作成法に則り、メール審議や全体会議の中で作成を進めた。

C. 研究結果

1. 拠点病院の再編成に関して

1) 全国アンケートの推進

全国アンケートを進めることとし、目的は、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ている。アンケート内容を、1) 難病医療提供体制内の現状を明らかにする、2) トランジションの障害になる問題とトランジションにおいて病院間で共有すべき情報を明らかにする、3) LSD/PD分野拠点病院の果たすべき役割と必須条件を明らかにする、4) 早期診断のための疾患別拠点病院の役割を明らかにする、5) 新生児マスキングにおける精査機関として地域型拠点病院の役割を明らかにする、以上の5項目として、具体的な質問項目の作成を進めることにした。令和2年度から令和3年度にアンケート調査を進める方針とした。

2) 拠点病院の全体構想の構築

全国にLSD/PD拠点病院を、①地域型拠点病院、②疾患別研究拠点病院、③地域型拠点病院+疾患別研究拠点病院、に分類して、その役割分担を明解にする方向とした。その上で、LSD/PDの後期スクリーニング体制の構築(中村班員)、LSD/PDの診断支援システムの構築(大友班員、下澤班員)、トランジションの課題解決(右田班員)のプロジェクトとの連携のある全体構想とする方針となった。

2. ニーマンピック病C型(NPC)の診療ガイドライン2021、の作成を進め、I. NPCの概要、II. NPCの診断と臨床検査(CQ1-CQ8)、III. NPCの治療(CQ9-CQ13) IV. NPCの新しい治療(CQ14-CQ16)、CQ11-CQ13についてはシステムティックレビューを行い、エビデンスに基づいた推奨を作成した。2021年3月30日発行となった。

#### 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 を完成した。

#### F. 健康危険情報 なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

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

Early detection of Niemann-pick disease type C with cataplexy and orexin levels: continuous observation with and without Miglustat. Imanishi A, Kawazoe T, Hamada Y, Kumagai T, Tsutsui K, Sakai N, Eto K, Noguchi A, Shimizu T, Takahashi T, Han G, Mishima K, Kanbayashi T, Kondo H. *Orphanet J Rare Dis*. 2020;15:269.

Development of a diagnostic screening strategy for Niemann-Pick diseases based on simultaneous liquid chromatography/tandem mass spectrometry analyses of N-palmitoyl-O-phosphocholine-serine and sphingosylphosphorylcholine. Iwahori A, Maekawa M, Narita A, Kato A, Sato T, Ogura J, Sato Y, Kikuchi M, Noguchi A, Higaki K, Okuyama T, Takahashi T, Eto Y, Mano N. *Biol Pharm Bull*. 2020. doi: 10.1248/bpb.b20-00400.

##### 2. 学会発表 なし

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし



厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）  
分担研究報告書

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

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パンフレット案の策定に寄与した。次年度以降、さらに発展させていく土台を作った。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 MPS2 の新しい治療法などの啓蒙活動も行った。

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になこと、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

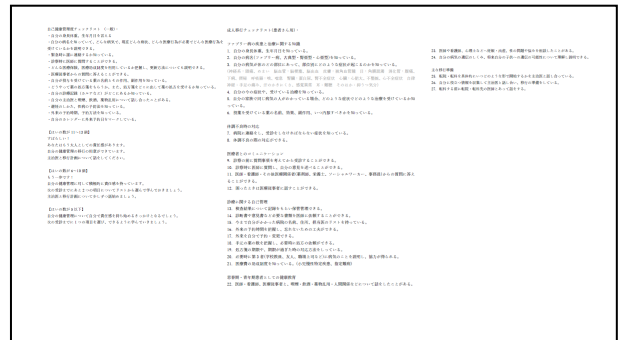
ガイドラインに関しては先天代謝異常学会の診断基準・診療ガイドライン委員会と連携をした。診断拠点を明確化は同学会の特殊検査適正化委員会と連携をライソゾーム病やペルオキシゾーム病の診断拠点を明確化を図った。移行期医療に関しては小委員会をつくりそこで策定を進めた。

（倫理面への配慮）

個人情報を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

ガイドラインに関してはファブリー病、MPS1、ゴーシェ病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を行い発刊まで持っていくことができた。診断拠点を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るところまで行った。近々HP上で更新される予定である。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。特に図のような自己チェックリスト等の作成に関わった。



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。

診断拠点を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、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。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



## 副腎白質ジストロフィーの臨床像についての検討

研究分担者 辻 省次

東京大学大学院医学系研究科 分子神経学講座 特任教授

### 研究要旨

副腎白質ジストロフィー (Adrenoleukodystrophy: ALD) は、*ABCD1* を原因遺伝子とする X 連鎖性の進行性中枢神経障害を認める疾患で、副腎不全を来すこともある。発症年齢、臨床症候は多彩で、様々な臨床病型を認めるが、遺伝子表現型連関は認めない。すなわち、同一家系内でも異なる臨床像を呈することがある。当院当科で経過観察を行った 60 症例について、その臨床像、自然経過について検討を行った。

### A. 研究目的

副腎白質ジストロフィー (ALD) は様々な表現型を認めるが、遺伝子表現型連関は認めない。当院当科で経過観察中の ALD 症例の自然経過の検討を行った。

### B. 研究方法

ALD 60 症例 (思春期大脳型 1 例、成人大脳型 7 例、Adrenomyeloneuropathy (AMN) から大脳型への移行例 23 例、小脳脳幹型 5 例、AMN から小脳脳幹型への移行例 3 例、AMN 18 例、アジソン単独型 2 例、未発症 1 例) について、神経所見、頭部 MRI を含めた経過観察を行った。

### (倫理面への配慮)

通常診療の中での観察研究。

### C. 研究結果

平均経過観察期間は 5.6 年であった。AMN から大脳型・小脳脳幹型への移行例の中で、大脳・小脳脳幹病変出現までの期間は平均 9.8 年であった。前向き観察により早期の大脳・小脳脳幹病変を捉えることが可能であった。

### D. 考察

緩徐進行性の下肢痙性を主体とする AMN 44 例の中で、26 例 (59.1%) の症例が平均 9.8 年で大脳型または小脳脳幹型へ移行していた。前向き観察により、早期の段階で大脳・小脳脳幹の白質病変を捉えることができ、造血幹細胞移植の適応を判断していく上で重要であると考えた。

### E. 結論

緩徐進行性の非大脳型であっても、慎重に経過観察を行い、大脳型への移行を早期に判定することができる。

### F. 研究発表

#### 1. 論文発表

Shibata Y, Matsushima M, Matsukawa T, I shiura H, Tsuji S, Yabe I. Adrenoleukodystrophy siblings with a novel *ABCD1* missense variant presenting with phenotypic differences: a case report and literature review. *J Hum Genet.* 2020 Oct 30. doi: 10.1038/s10038-020-00866-x. Online ahead of print. 松川 敬志. 副腎白質ジストロフィー. 遺伝医学 32号Vol.10 67-70. 2020.

#### 2. 学会発表

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. 第 61 回日本神経学会学術大会. シンポジウム. 岡山コンベンションセンター. 岡山. 2020. 9. 1

張 香理, 松川 敬志, 石浦 浩之, 後藤 順, 辻 省次, 戸田 達史. 副腎白質ジストロフィーの保因者診断のための遺伝カウンセリング. ポスター. 岡山コンベンションセンター. 岡山. 2020. 9. 1

辻省次, 松川 敬志. ゲノム・サイエンスから副腎白質ジストロフィー (ALD) の病態機序を読み解く. 第 93 回日本生化学会大会. シンポジウム. パシフィコ横浜ノース. 神奈川. 2020. 9. 16

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. 第 38 回日本神経治療学会学術集会. シンポジウム. 京王プラザホテル. 東京. 2020. 10. 28

松川 敬志. 副腎白質ジストロフィーの治療研究. 日本人類遺伝学会第 65 回大会. シンポジウム. WEB開催. 2020. 11. 18-12. 2

### 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

新しい治療法の開発（ケミカルシャペロン法）に関する調査研究

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に対し、様々な治療アプローチが試みられている。GM1-ガングリオシドーシスの中枢神経障害に対する新規治療法として、ケミカルシャペロン療法他、AAVベクターを用いた遺伝子治療法、または、脳を標的とした酵素補充療法の開発が行われており、それらに対する最新の情報に関する調査を行った。

### A. 研究目的

ケミカルシャペロン療法とは、標的酵素に対する親和性を持つ低分子物質（シャペロン化合物）を患者細胞内で作用させることで、変異酵素を構造的に安定化し、残存酵素活性を還元することで効果を得る方法である。低分子物質であるシャペロン化合物は、経口投与が可能で、脳を含めた広範な組織に対する効果が期待できる。我々は、GM1-ガングリオシドーシスに対するケミカルシャペロン療法の開発を行ってきたが、脳病態に有効性を発揮する新規治療法について、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 2020 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の最新の動態について情報を集めた。

#### （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に対する AAV ベクターを用いた遺伝子治療は、Lysogene 社、Passage Bio 社、Axovant 社らが臨床試験を計画していた。また、スイスの Gain Therapeutic 社は、独自のアルゴリズムを用い、 $\beta$ -ガラクトシダーゼ酵素に対し、基質結合部位と異なる部位に結

合し、酵素を安定化するシャペロン化合物（アロステリックシャペロン）の開発を実施していた。阻害活性を示さない新規化合物については、培養細胞試験での酵素活性上昇効果を認めている。また、Bio Strategies LC 社は、植物由来レクチンを結合させた酵素補充療法の開発を行い、酵素の脳移行性について示された。（Condori et al, Mol Genet Metab 2016）。

### D. 考察

AAV 遺伝子治療については、様々なライソゾーム病に対する臨床試験が進行中であり、GM1-ガングリオシドーシスに関する治験についても、今後明らかになるものと思われた。アロステリックシャペロン療法は、従来の阻害型のシャペロン化合物とは異なり、高濃度を投与時の副反応（阻害活性）を回避できるという利点はあるものの、R59H や W273L 変異に対する活性上昇効果が限定的（1.2～1.3 倍の上昇効果）、今後、モデル動物実験などでの薬効を確認する必要がある。一方で、アロステリックシャペロンは、酵素補充療法など他の治療法との併用による高い相乗効果が期待出来る面も注目される。レクチン融合酵素補充療法は、受容体を介さない細胞への取りこみを用いることで、特徴的である、しかし、GM1-ガングリオシドーシスの欠損酵素  $\beta$ -ガラクトシダーゼ蛋白質は試験管内でも非常に不安定であることから、in vivo での薬効試験結果が待たれる。

### E. 結論

GM1-ガングリオシドーシスに対する治療法開

発は、遺伝子治療法、ケミカルシャペロン療法、酵素補充療法の他にも基質合成抑制療法も行われおり、今後の動向に引き続き注目してゆく必要がある。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Yusktiv N, Higaki K, Stockler-Ipsiroglu S, Morquio B disease, disease characteristics and treatment options of a distinct GLB1-related dystostosis multiplex. **Int J Mol Sci**, 21, 9121, 2020

2. Sturley SL, Rajakumar T, Hammond N, Higaki K, Marka Z, Marka S, Munkacsi AB, Potential COVID-19 thearapeutics from a rare disease: weaponizing lipid dysregulation to combat viral infectivity. **J Lipid Res**, 61, 972-982, 2020

3. Fukaura M, Ishitsuka Y, Shirakawa S, Ushihama N, Yamada Y, Kondo Y, Takeo T, Nakagata N, Motoyama K, Higashi T, Arima H, Kurauchi Y, Seki T, Katsuki H, Higaki K, Matsuo M, Irie T, Intracerebroventricular treatment with 2-hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrin decreased cerebellar and hepatic glycoprotein nonmetastatic melanoma protein B (GPNMB) expression in Niemann-Pick disease type C model mice. **Int J Mol Sci**, 22, 452, 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

ムコ多糖症の新生児スクリーニングの現状に関する研究

研究分担者 鈴木 康之

岐阜大学医学教育開発研究センター 教授

**研究要旨**

本研究では MPS-I および II の新生児スクリーニングについて、国内外の現状について文献的考察を行った。新生児スクリーニングの方法としては2段階の分析が一般的であり、第1段階は酵素活性測定キットを用い、第2段階で GAG 測定・遺伝子解析を行う国が多い。欧米では MPS-I のみを対象とする国が主流を占めているが、MPS-II の多い台湾・日本など東アジアでは MPS-II も対象としている。今後は対象疾患の拡大、より効果的な治療法の開発だけでなく、家族の理解促進とフォローアップ体制の充実が必要である。

**A. 研究目的**

ムコ多糖症（MPS）は不可逆的な中枢神経障害、重度の骨異形成、心臓・呼吸器系の障害を引き起こし、治療を受けなければ QOL が著しく低下することから、迅速な診断と治療管理が必要である。新生児スクリーニングは MPS の早期診断・早期治療を可能にする。本研究では MPS-I および II の新生児スクリーニングについて、国内外の現状と課題について調査を行い、考察した。

**B. 研究方法**

国内外の MPS スクリーニングについて、文献的に情報収集し考察した。

（倫理面への配慮）文献的考察のため対象外。

**C. 研究結果**

1) 新生児スクリーニングの歴史的経緯：

ムコ多糖症の新生児スクリーニングについては1980年代から検討が行われ、2000年には岐阜大グループが乳児の尿中GAG分析によって2名のMPS-IIをスクリーニングした。現在、米国、イタリア、台湾、日本でパイロットスタディが進んでいるが、世界的にみて実施国はまだ一部に限られている（下表）。

| Year      | Event   | Method        | Biomarkers    |
|-----------|---|---------------|---------------|
| 1962      | First newborn screening on PKU                              | BIA           | Phenylalanine |
| 1989      | DMB potential for screening                                 | DMB           | GAG           |
| 2000      | Identification of MPS II patients in infant urine screening | DMB           | GAG           |
| 2008-2013 | Taiwan NBS pilot—MPS I                                      | Fluorometric  | IDUA          |
| 2013      | Missouri NBS pilot—MPS I                                    | Microfluidics | IDUA          |
| 2013-2016 | New York NBS pilot—MPS I                                    | MS/MS         | IDUA          |
| 2014      | Elevated GAGs in newborn MPS                                | LC-MS/MS      | GAG           |
| 2014      | Illinois NBS pilot—MPS I                                    | MS/MS         | IDUA          |
| 2015-2017 | Italy NBS pilot—MPS I                                       | MS/MS         | IDUA          |
| 2015-2017 | Washington NBS pilot—MPS I                                  | MS/MS         | IDUA          |
| 2015-2017 | Taiwan NBS pilot—MPS I and II                               | MS/MS         | IDUA, IDS     |
| 2016      | MPS I added to RUSP Panel as core condition                 |               |               |
| 2016      | Washington NBS pilot—MPS I                                  | MS/MS         | IDUA          |
| 2017      | Georgia NBS pilot—MPS I                                     | MS/MS         | IDUA          |
| 2017      | Japan NBS pilot screening of MPS I and II                   | LC-MS/MS      | GAG           |

2) 新生児スクリーニングのステップ：

第1段階は酵素活性測定を行い、第2段階でGAG測定・遺伝子解析を行う国が多い（下表）。欧米ではMPS-Iのみを対象とする国が主流であるが、MPS-IIの多い台湾・日本など東アジアではMPS-IIも対象としている。

| Countries  | Condition screened | First tier assay | Second tier assay                                   | False positive rate |
|------------|--------------------|------------------|---|---------------------|
| Taiwan     | MPS I              | Enzyme MS/MS     | GAG DMP, two-dimensional electrophoresis, and MS/MS | 0.0037%             |
| Taiwan     | MPS II             | Enzyme MS/MS     | GAG DMP, two-dimensional electrophoresis, and MS/MS | 0.108%              |
| Italy      | MPS I              | Enzyme LC-MS/MS  | GAG MS/MS, molecular analysis                       | 0.027%              |
| Kentucky   | MPS I              | Enzyme MS/MS     | GAG MS/MS   | 0.002%              |
| Washington | MPS I              | Enzyme MS/MS     | Molecular analysis                                  | 0.004%              |
| Illinois   | MPS I              | Enzyme MS/MS     | Molecular analysis                                  | -                   |
| New York   | MPS I              | Enzyme MS/MS     | Molecular analysis                                  | 0.020%              |
| Missouri   | MPS I              | Enzyme DMF       | Molecular analysis                                  | 0.040%              |

**D. 考察**

MPSの新生児スクリーニングは、疾患頻度、治療法の効果、コスト面など多様な要因が関係している。今後は対象疾患の拡大、より効果的な治療法の開発だけでなく、家族および社会の理解促進と、フォローアップ体制の充実が必要である。

**E. 結論**

MPS スクリーニングは患者に恩恵をもたらすが、家族・社会の理解促進とフォローアップ体制の充実が必要である。

**F. 研究発表**

**1. 論文発表**

Arunkumar N, Langan TJ, Stapleton M, Kubaski F, Mason RW, Singh R, Kobayashi H, Yamaguchi S, Suzuki Y, Orii K, Orii T, Fukao T, Tomatsu S. Newborn screening of mucopolysaccharidoses: past, present, and future. J Hum Genet 2020 doi.org/10.1038/s10038-020-0744-8

**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移行期医療（トランジション）の予備調査

分担研究者 坪井 一哉

名古屋セントラル病院 ライソゾーム病センター・血液内科

### 研究要旨

ファブリー病は、ライソゾーム病の一病型であり、細胞内のリソゾーム加水分解酵素である  $\alpha$ -galactosidase 活性の低下により、細胞内リソゾームに globotriaosylceramide (GL-3: 別名 Gb-3、CTH) などの糖脂質の蓄積を来す先天性代謝異常症である。心筋肥大、心血管障害、腎障害に加え、疼痛、被角血管腫、角膜混濁などの多彩な症状が報告されている。

今回、ファブリー病における「小児から成人への移行期支援プログラム」の作成のための予備調査として、名古屋セントラル病院に通院中のファブリー病患者の中で、未成年のファブリー病患者をもつ父親または母親を対象に移行期医療（トランジション）について簡単なアンケート調査を行った。この調査は、「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になると考えられる。

### A. 研究目的

現在、小児慢性疾患をもつ多くのこども達が医療の発展に伴い、成人期を迎えられるようになり、一人の成人として自立的な生活が送れるよう支援していくことが必要になってきている。そのため、小児患者が成人年齢に達する時期までに必要な医療やケアを中断することなく成人診療科につなげてゆく必要性が高まってきている。成人診療科への転科や転院の準備を行うことを“移行期医療（トランジション）”と言い、慢性疾患をもつ子供たちにとって、生涯を通じて継続的な“生涯医療”を実践する上で極めて大切なことと考えられている。

今回、ファブリー病における「小児から成人への移行期支援プログラム」の作成のための予備調査として、移行期医療（トランジション）に関するアンケート調査を行い、移行期医療（トランジション）の認知度や問題点などを検討する。

### B. 研究方法

#### 1. 対象

名古屋セントラル病院に通院中のファブリー病患者で、未成年のファブリー病患者をもつ父親または母親を対象に調査を行った。特に、親自身もファブリー病を罹患している親子症例 6 組を対象とし調査は父親または母親のみに行った。

#### 2. 方法

ファブリー病における「小児から成人への移行期支援プログラム」の作成のための予備調査として、移行期医療（トランジション）について簡単なアンケート調査を行った。また、同時に移行期医療（トランジション）に関する説明文を見ていただき、移行期医療（トランジション）の必要性の説明を行った。

アンケート調査の回答は、クローズ質問形式で原則的に「はい」「いいえ」の表現で行う単純な質問にした。対象は少数で、集計方法は「単集計」のみおこない、回答者を少数にすることにより、アンケートに加えインタビュー方式により移行期医療（トランジション）に関する様々なニーズや情報を集約し説明文の問題点などを検討した。

◇今回使用したアンケートの質問事項

① 移行期医療（トランジション）について聞いたことがありますか？

a)はい b)いいえ

② ①で“はい”と答えた方のみ回答してください。

移行期医療（トランジション）の必要性を知っていますか？

a)はい b)いいえ

③ 移行期医療（トランジション）の説明文を読まれ、必要性が理解できましたか？

a)はい b)いいえ

(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

アンケート調査の結果で、移行期医療（トランジション）について聞いたことがある方は、1名（16.7%）のみで、他の5名（83.3%）の方は聞いたことがなかった。移行期医療（トランジション）を聞いたことがある1名の方に続けて移行期医療の必要性を伺ったが、内容までは分からなかった。ただ、対象者全員、年齢とともに小児科から成人科への移行の必要性は認識されており、実社会の中では、高校生頃からは成人科に移行することは理解されていた。今回の「小児から成人への移行期支援プログラム」の移行期医療（トランジション）の説明文を読まれ、成人科への移行の必要性について全員（n=6, 100%）の方が理解された。

### D. 考察

アンケート調査に連動しインタビューを行った中で、“いつまで小児科に通院するのですか？”など、小児科の受診年齢に関する疑問が多く聞かれた。現在、明確な基準がないため、多くのお子さんは成長や発達する成長期を迎えるにあたり小児専門の診療科から内科・成人診療科への移行を社会通念的に各自で判断されている。そのため、小児科から成人期への移行期間に様々な課題が含まれている。今回の、調査に協力して頂いた母親の子供の一人が16歳であり小児科の領域か、内科・成人科の領域かで悩まれたと言われ、小児慢性疾患だけでなく、感冒などのcommon diseasesの場合においても同様に困られたとのことであった。また、別の患者の子供は小児科へ通われていたが、中学生になった頃より待合室の中が幼児ばかりで恥ずかしい感情も芽生えてきたと言われた。

小児科の対象年齢に明確な基準はないものの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、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、中学生になった時点で取り組むべきとし、診療連携の調整・支援は状況によっては20歳代で行われることもある”と記載されている。日本小

児科学会では、“小児科が診療する対象年齢を、現在の「中学生まで」から「成人するまで」に引き上げること、そして、その運動を全国的に展開すること”を、平成18年4月に提言している。

小児慢性特定疾病の医療費助成は、小児慢性特定疾病にかかっており厚生労働大臣が定める疾病に罹患している18歳未満の児童等が対象となっている。ただし、18歳到達時点において本事業の対象になっており、かつ、18歳に到達後も引き続き治療が必要と認められる場合には、20歳未満の者も対象とするとしている。今回、調査対象のファブリー病は、小児慢性特定疾病の医療費助成の“先天性代謝異常”の“ライソゾーム病”に含まれ対象疾患に指定されている。

成人診療科への転科や転院が必要な理由の一つは、成人期特有の合併症や併発する疾患を適切に治療するうえで、多くの小児専門の診療科（施設）では成人期に多い生活習慣病、心筋梗塞、脳梗塞、さらには悪性腫瘍などを診療するための適切な医療体制が整っていない場合があるためである。また、小児慢性疾患の多くは、思春期から青年期、そして成人期に病状が進行したり加齢の影響を受けたりするなどにより、小児期とは異なる病状やさまざまな問題を生じることが少なくない。そのため、成人診療科への移行は、“生涯継続して医療を必要とする小児慢性疾患をもつ子供たちが、成人向けの診療体制に移っていくこと”であり、成長や発達とともに成人診療科への移行に向けて準備をすることが必要である。

今回、ファブリー病における「小児から成人への移行期支援プログラム」の作成のための予備調査として、移行期医療（トランジション）について簡単なアンケート調査を行い、この結果をふまえ移行期医療（トランジション）の必要性の説明文の作成を行った。今後、これらの結果は、「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になると考えられる。

### E. 結語

ファブリー病における「小児から成人への移行期支援プログラム」は、現在、右田王介医師（筑波大学）、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、次年度には完成予定で準備を進めている。

### F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

### G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Tsuboi K, Yamamoto H. Efficacy and safety of enzyme-replacement-therapy with agalsidase alfa in 36 treatment-naïve Fabry disease patients. BMC Pharmacol Toxicol. 2017 Jun 7; 18(1):43.
- 2) Kazuya Tsuboi, Tamotsu Kanzaki. Skin Lesion in Fabry Disease. Brain Nerve. 2019 Apr;71(4):354-359. doi: 10.11477/mf.1416201275
- 3) 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. 2019 Aug;81(3):469-475. doi: 10.18999/nagjms.81.3.469
- 4) Tomoaki Haga, Takahiro Okumura, Satoshi Isobe, Fuji Somura, Naoaki Kano, Tasuku Kuwayama, Tsuyoshi Yokoi, Hiroaki Hiraiwa, Toru Kondo, Akinori Sawamura, Ryota Morimoto, Hiroshi Yamamoto, Kazuya Tsuboi, Toyoaki Murohara. Potential prognostic implications of myocardial thallium-201 and iodine-123-beta-methylpentadecanoic acid dual scintigraphy in patients with Anderson-Fabry disease. Ann Nucl Med. 2019 Dec;33(12):930-936. doi: 10.1007/s12149-019-01406-0. Epub 2019 Oct 11.
- 5) 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. 2020 Nov;8(11):e1502. doi: 10.1002/mgg3.1502. Epub 2020 Oct 5.

2. 学会発表 なし

H. 知的財産権の出願・登録状況 なし



## ライソゾーム病・ペルオキシゾーム病の地域型拠点病院の現状

研究分担者 松田 純子

川崎医科大学 病態代謝学 教授

### 研究要旨

平成 27 年 1 月に施行された難病法に基づく難病対策基本方針により、各都道府県に難病診療の拠点となる医療機関を整備し、難病が疑われる患者をスムーズに診断、治療できる診療体制を構築することが求められている。小児期に発症する希少難病であるライソゾーム病・ペルオキシゾーム病の診療においても、日本国内に拠点病院を配置し、早期診断、早期治療のできる体制を構築することが急務である。本研究では、ライソゾーム病・ペルオキシゾーム病の「拠点病院の再編成」における地域型拠点病院担当として、岡山県を含む中国四国地方各県におけるライソゾーム病・ペルオキシゾーム病の診療体制の現状を、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提供体制情報と各県庁ホームページの情報を用いて調査した。その結果、疾患別にライソゾーム病、副腎白質ジストロフィーの診療が可能な県内医療機関の情報が提供されていたのは岡山県のみで、「先天代謝異常症あるいはライソゾーム病・ペルオキシゾーム病」に特化した相談窓口が開設されている県はなかった。次年度に向けて、さらなる体制整備の提案を行っていく必要がある。

### A. 研究目的

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

### B. 研究方法

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提供体制情報と各県庁ホームページの情報を用いて、中国四国地方各県におけるライソゾーム病・ペルオキシゾーム病の診療体制を調査した。

### C. 研究結果

#### 1) 岡山県における難病医療の概要

岡山県における 2018 年 3 月末時点の医療機関数は、病院 162 か所、診療所 1,656 か所、訪問看護事業所 153 か所であった。2018 年 3 月末時点の指定難病認定者数は 15,783 人、小児慢性

特定疾病認定者数は 1,824 人（岡山市 791 人、倉敷市 472 人、その他 561 人）であった。指定医療機関数（2018 年 11 月 1 日）は、難病が 1,181 か所、小児慢性特定疾病が 313 か所であった。指定医数は難病が 2,519 人、小児慢性特定疾病が 809 人であった。

岡山県における難病医療拠点病院は岡山大学病院で、協力病院として 16 病院が指定されていた。岡山県難病診療連携拠点病院のホームページ (<http://okayama-nanbyo.hospital.okayama-u.ac.jp/>) が公開されており、疾患別に診療可能な県内医療機関の情報が提供されていた。ライソゾーム病、副腎白質ジストロフィーに関しては、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た。

拠点病院である岡山大学病院の脳神経内科内には、県内かかりつけ医等からの難病に関する個別相談に応じるための「難病診療相談専門医サポートセンター」が開設されており、相談はメールまたは Fax により 24 時間体制で受付されるシステムになっていた。あらゆる疾病分野に対応するため、院内の 24 診療科が連携して回答に当たる体制になっていたが、現状では「先天代謝異常症あるいはライソゾーム病・ペルオキシゾーム病」に特化した相談窓口の開設はなかつ

た。

## 2) 鳥取県における難病医療の概要

拠点病院を鳥取大学医学部附属病院とし、協力病院として15病院が指定されていた。鳥取県庁のホームページ内の健康政策課、難病対策の部分に指定医療機関一覧が示されているのみで、疾患別や「先天代謝異常症あるいはライソゾーム病・ペルオキシゾーム病」に対する診療可能な県内医療機関の情報は提供されていなかった。

## 3) 島根県における難病医療の概要

拠点病院を島根大学医学部附属病院とし、協力病院として23病院が指定されていた。島根県庁のホームページ内の健康推進課の部分に、しまね難病相談支援センター (<http://www.hsc-shimane.jp/nanbyo-shien/>) へのリンクが張られ、「難病専門医相談窓口」の記載があった。担当科は脳神経内科、膠原病内科、眼科であり、小児科によるものではなく、「先天代謝異常症あるいはライソゾーム病・ペルオキシゾーム病」に特化した相談窓口の開設はなかった。

## 4) 山口県における難病医療の概要

拠点病院を山口大学医学部附属病院とし、協力病院として8病院が指定されていた。山口県庁のホームページ内には指定医療機関一覧が示されているのみで、疾患別や「先天代謝異常症あるいはライソゾーム病・ペルオキシゾーム病」に対する診療可能な県内医療機関の情報は提供されていなかった。

## 5) 広島県における難病医療の概要

拠点病院を広島大学病院とし、協力病院として17病院が指定されていた。広島県庁のホームページ内には指定医療機関一覧が示されているのみで、疾患別や「先天代謝異常症あるいはライソゾーム病・ペルオキシゾーム病」に対する診療可能な県内医療機関の情報は提供されていなかった。

## 6) 香川県における難病医療の概要

拠点病院を香川大学医学部附属病院とし、難病診療分野別拠点病院（神経・筋）として独立行政法人国立病院機構高松医療センター、協力病院として33病院が指定されていた。香川県庁のホームページ内の健康福祉総務課には指定医療機関一覧が示されているのみで、疾患別に診療

可能な県内医療機関の情報は提供されていなかった。

## 7) 徳島県における難病医療の概要

拠点病院を徳島大学病院とし、難病診療分野別拠点病院（神経・筋）として独立行政法人国立病院機構徳島病院、協力病院として12病院が指定されていた。徳島県庁のホームページ内の健康対策課には指定医療機関一覧が示されているのみで、疾患別や「先天代謝異常症あるいはライソゾーム病・ペルオキシゾーム病」に対する診療可能な県内医療機関の情報は提供されていなかった。

## 8) 愛媛県における難病医療の概要

拠点病院を愛媛大学医学部附属病院とし、協力病院として54病院が指定されていた。愛媛県庁のホームページ内山口県庁のホームページ内には指定医療機関一覧が示されているのみで、疾患別や「先天代謝異常症あるいはライソゾーム病・ペルオキシゾーム病」に対する診療可能な県内医療機関の情報は提供されていなかった。

## 9) 高知県における難病医療の概要

拠点病院および難病診療分野別拠点病院（神経・筋）を高知大学医学部附属病院とし、協力病院として32病院が指定されていた。高知県庁のホームページ内の健康対策課には指定医療機関一覧が示されているのみで、疾患別や「先天代謝異常症あるいはライソゾーム病・ペルオキシゾーム病」に対する診療可能な県内医療機関の情報は提供されていなかった。

## D. 考察

地域型拠点病院のモデルとして、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、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提供体制情報を用いて、調査した。その結果、疾患別にライソゾーム病、副腎白質ジストロフィーの診療が可能な県内医療機関の情報が提供されていたのは岡山県のみであった。岡山県においても、「先天代謝異常症あるいはライソゾーム病・ペルオキシゾーム病」に特化した相談窓口の開設はなかった。次年度に向けて、後述のような課題を念頭に、さらなる体制整備の提案を行っていく必要を痛感した。

### 1) 診断について

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

#### 【今後の対策】

- ① 県内のライソゾーム病・ペルオキシゾーム病を専門とする小児科医、内科医を中心に、ライソゾーム病・ペルオキシゾーム病の専門家ネットワークを構築し、難病拠点病院及び協力病院と連携して相談窓口を設ける。
- ② ライソゾーム病・ペルオキシゾーム病の専門家ネットワークの連絡協議会を定期的で開催して、県内のライソゾーム病・ペルオキシゾーム病患者を全症例把握するなど、情報を共有し、診療の質の向上を目指す。
- ③ 定期的な研修会を開催し、かかりつけ医等における、ライソゾーム病・ペルオキシゾーム病診療のレベルアップを図る。
- ④ ライソゾーム病・ペルオキシゾーム病を疑うも、診断が困難な症例等について、全国レベルで、専門医療機関・専門医を探し、タイムリーにコンサルテーションできる体制を整備する。
- ⑤ 遺伝子診断等の特殊な検査については、倫理的な観点も踏まえつつ、各都道府県の拠点となる医療機関が全国レベルでの診断ネットワーク（研究班・学会、IRUD（未診断疾患イニシアチブ）拠点病院など）と連携する体制を整備する。
- ⑥ 中国・四国地方の専門家との診療連携を行なう。

### 2) 治療について

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

#### 【今後の対策】

- ① 診断後はより身近な医療機関で適切な治療が受けられるように、相互にコンサルテーショ

ンできる体制を整備する。

- ② 全国レベルでの臨床研究や臨床治験への参加方法について、医療関係者や患者・家族に、正しく情報を提供する体制を整備する。

### 3) 療養について

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

#### 【今後の対策】

- ① 重症のライソゾーム病・ペルオキシゾーム病患者の入院を確保できるように、地域の中核的な病院の役割を強化する。
- ② 地域の病院及びかかりつけ医等におけるライソゾーム病・ペルオキシゾーム病治療（療養）について、さらなるレベルアップを図るため、拠点病院による研修会を行なう。
- ③ 移行期医療を見据えて、早期から小児科と成人診療科の連携を行なう。小児慢性特定疾病児童等の移行期医療への対応は、小児医療機関と難病医療提供体制との連携が重要である。

### 4) その他

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

## E. 結論

ライソゾーム病・ペルオキシゾーム病のよりよい診療体制の構築には、既存の施策を発展させつつ、拠点病院化が整備されている欧米諸外国のシステムも参考にしながら、日本国内の各地域の実状を踏まえた取組が必要である。そのためには、診断及び治療の実態を把握し、都道府県ごとに医療機関や診療科間及び他分野との連携の在り方

等について検討を行っていく必要がある。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

1) Inamura N, Go S, Watanabe T, Takase H, Takakura N, Nakayama A, akebayashi 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* in press (2021).

2) Oji Y, Hatano T, Ueno SI, Funayama M, Ishikawa KI, Okuzumi A, Noda S, Sato S, Satake W, Toda T, Li Y, Hino-Takai T, Kakuta S, Tsunemi T, Yoshino H, Nishioka K, Hattori T, Mizutani Y, Mutoh T, Yokochi F, Ichinose Y, Koh K, Shindo K, Takiyama Y, Hamaguchi T, Yamada M, Farrer MJ, Uchiyama Y, Akamatsu W, Wu YR, **Matsuda J**, Hattori N. Variants in saposin D domain of prosaposin gene linked to Parkinson's disease. *Brain* 143 (4):1190-1205 (2020).

3) 小林正久、**松田純子**、笹井英雄、石毛信之、大橋十也、井田博幸. 新生児マススクリーニングでC5-OH 持続高値例の遺伝子型についての検討. *日本マススクリーニング学会誌* 30: 53-57 (2020).

4) 春石和子、三木淳司、荒木俊介、後藤克聡、赤池洋人、**松田純子**、尾内一信、桐生純一. 視覚障害を契機に副腎白質ジストロフィーと診断された1例. *神経眼科* 37:165-170 (2020).

### 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) 坪井一人、田井達也、山下量平、宇山 徹、岡本蓉子、郷 慎司、渡邊悦子、Iffat Ara Son

ia Rahman、芳地 一、田中 保、岡本安雄、徳村 彰、**松田純子**、上田夏生. 抗炎症・食欲抑制性脂質メディエーターであるN-アシルエタノールアミンの酸性セラミダーゼによる細胞・組織内での加水分解. 第93回日本生化学会大会 (2020年9月14日、16日・横浜)

3) 坪井一人、田井達也、山下量平、宇山 徹、岡本蓉子、郷 慎司、渡邊悦子、Iffat Ara Sonia Rahman、芳地 一、田中 保、岡本安雄、徳村 彰、**松田純子**、上田夏生. N-アシルエタノールアミンの加水分解における内在性酸性セラミダーゼの関与. 第62回日本脂質生化学会 (2020年5月14日、15日・東京)

## 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

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

- ALDを含むペルオキシソーム病の早期診断のための診断システムを実装を含め、以下の成果を挙げた。
- ①診療ガイドラインの改訂：ALD診療ガイドライン2019の改訂作業については、日本先天代謝異常学会と日本神経学会から編集・SR委員を選出し、実践的な診療マニュアルの要素を追加する編集方針を策定した。
  - ②早期診断体制の構築：保険診療によるALD & ペルオキシソーム病の早期診断システムを岐阜大学で実装し、遺伝子検査室を設置、衛生検査所登録も取得した。全国に先駆けてALD & ペルオキシソーム病の新生児スクリーニング検査を準備し、2021年4月より岐阜県及び愛知県でも開始する予定である。
  - ③拠点病院の再編成：全国診断拠点の整備、各地域における診療、移植拠点病院の整備計画を検討した。

### 研究協力者氏名（所属機関名・職名）

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2019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

いかに早期に診断して適切な治療に繋げるかを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の準備を進める。

(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。

#### 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がる情報を迅速に提供する。

### （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2019の改訂

日本先天代謝異常学会、日本神経学会より各3名の編集委員を推薦、併せて本研究班の分担研究者、研究協力者による作成委員会を編成し、今後のBQ、CQ、推奨からガイドライン作成に向けての改訂方針を策定した。

#### ②早期診断体制の構築

(1) ALD早期診断のための疾患啓発：分担者がこれまでに診断した小児大脳型症例のうち、視覚障



害、および高次脳機能障害で発症した多症例を検討し、早期診断のためのエビデンスとして、学会、論文に発表した。

(2) ALD迅速診断システムの実装安定化：2019年10月からの極長鎖脂肪酸検査の保険診療による実装に続き、2020年7月よりALD遺伝学的検査も実装した。さらに学内に高等研究院遺伝子検査室を設立し、2021年3月に衛生検査所に登録した。今後、ALD遺伝子診断も全国医療機関に安定して提供可能になる。

(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：家系内解析によるリスク患者の診断は極長鎖脂肪酸検査と遺伝子解析にて2020年1年間に9例の女性保因者と2例の発症前男性患者を診断し、発症前男性患者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：ALDを除くペルオキシソーム病では代謝産物のスクリーニングにてZellweger症候群1例を確定診断、軽度な異常を認めた非典型例についてはエクソーム解析にてペルオキシソーム病関連遺伝子を優先した候補遺伝子の検索を推奨している。

#### ③ALD診療拠点病院の再編成

診断拠点として2020年1年間に副腎白質ジストロフィー男性患者9例、女性保因者9例を診断し、男性患者では適切な医療機関を紹介するとともに、思春期大脳型症例については早期の移植に繋がった。

#### 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すとともに、その内容を含めた診療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、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なりの時間を要する点が課題であり、本システムは重症度判定や病態改名、治療開発の面からも重要と思われる。

#### 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 Matsuda Y, Morino H, Miyamoto R, Kurashige T, Kume K, Mizuno N, Kanay

a Y, Tada Y, Ohsawa R, Yokota K, Shimozawa N, Maruyama H, Kawakami H. Biallelic mutation of HSD17B4 induces middle age-onset spinocerebellar ataxia. *Neurol Genet.* 16(6): e396 (2020)

② Tanaka H, Amano N, Tanaka K, Katsuki T, Adachi T, Shimozawa N, Kawai T. A 29-year-old patient with adrenoleukodystrophy presenting with Addison's disease. *Endocr J.* 67(6): 655-658 (2020)

③ Hama K, Fujiwara Y, Takashima S, Hayashi Y, Yamashita A, Shimozawa N, Yokoyama K. Hexacosenoyl-CoA is the most abundant very long-chain acyl-CoA in ATP-binding cassette transporter D1-deficient cells. *J Lipid Res* 61(4): 523-53 (2020)

④ Obara K, Abe E, Shimozawa N, Toyoshima I. A case of female adrenoleukodystrophy carrier with insidious neurogenic bladder. *J Gen Fam Med.* 21: 146-147 (2020)

⑤ Takashima S, Toyoshi K, Yamamoto T, Shimozawa N. Positional determination of the carbon-carbon double bonds in unsaturated fatty acids mediated by solvent plasmatization using LC-MS. *Sci Rep.* 10(1): 12988 (2020)

⑥ Morita A, Enokizono T, Ohto T, Tanaka M, Watanabe S, Takada Y, Iwama K, Mizuguchi T, Matsumoto N, Morita M, Takashima S, Shimozawa N, Takada H. Novel ACOX1 mutations in two siblings with peroxisomal acyl-CoA oxidase deficiency. *Brain Dev.* 43(3): 475-481 (2021)

⑦ 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.* 43(3): 396-401 (2021)

⑧ 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 into Abcd1-deficient mice: Distribution of donor derived-cells and biological characterization of the brain of the recipient mice. *J Inherit Metab Dis.* 2020 Dec 17. doi: 10.1002/jimd.123

⑨ 下澤伸行. 副腎白質ジストロフィー 小児科臨床 特集 診断・治療可能な遺伝性疾患を見逃さないために 73 (5) 726-730 (2020)

⑩ 下澤伸行. 副腎白質ジストロフィー (副腎白質ジストロフィー (ALD) 診療ガイドライン2019) 小児科 61 臨時増刊号、小児診療

ガイドラインのダイジェスト解説&プログラム 649-654 (2020)

- ⑪ 高島茂雄、下澤伸行. ペルオキシソーム病生体の科学 増大特集「難病研究の進歩」71(5): 412-413 (2020)

## 2. 学会発表

- ① 下澤伸行. 副腎白質ジストロフィーをどうやってより早期に診断するか. 実践教育セミナー8「先天代謝異常症をどうやって診断するか」第62回日本小児神経学会学術集会 2020. 8. 17 WEB開催
- ② 久保田一生, 川合裕規, 高島茂雄, 下畑享良, 大槻美佳, 深尾敏幸, 下澤伸行. 眼科的症状を呈した小児大脳型副腎白質ジストロフィーの臨床的検討. 第62回日本小児神経学会学術集会 2020. 8 WEB開催
- ③ 川合裕規、久保田一生、深尾敏幸、下澤伸行. 発達障害が疑われる症状で発症した小児大脳型副腎白質ジストロフィー25例の臨床学的検討. 第62回日本小児神経学会学術集会 2020. 8 WEB開催
- ④ 下澤伸行. 副腎白質ジストロフィー (ALD) 克服への課題. 第93回日本生化学会大会. シンポジウム「ペルオキシソーム病研究の最前線」2020. 9. 16 WEB開催
- ⑤ 下澤伸行. X連鎖性遺伝形式をとる副腎白質ジストロフィーの新生児マススクリーニング導入に向けての問題点. シンポジウム4「わが国での新規対象疾患の選定基準を策定する上での論点について考える」第47回日本マススクリーニング学会 2020. 9. 26 WEB開催
- ⑥ 下澤伸行. 副腎白質ジストロフィーの国内新生児マススクリーニング導入への課題を解決して早期導入を目指す. 市民講座「新生児スクリーニング新規対象疾患の導入に向けて」第47回日本マススクリーニング学会 2020. 9. 26 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

昨年度から引き続き、ムコ多糖症（MPS）IVA型診療ガイドラインの作成に取り組んだ。MPSIVA型の病因、発生頻度、遺伝形式、症状、診断、治療法をBQとして取り上げた。CQとしては、酵素補充療法、整形外科的治療（頸椎固定術/除圧術ならびにX脚矯正術）、耳鼻科的手術（扁桃・アデノ切除術等）が身体機能ならびに生活の質・生命予後を改善させるかどうかを取り上げた。昨年度の1次スクリーニング、2次スクリーニング、システマティックレビューを経た推奨文について改訂を行った。最終的には推奨文のチェックを行い、エビデンスの強さと推奨の強さは作成委員間での投票により決めた。最終原稿のチェックも終了し、年度末には発刊の運びとなった。

### 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。客観的な評価に基づくムコ多糖症（MPS）IVA型診療ガイドラインを作成し、早期診断、早期介入ならびに適切な治療法の選択を可能にする。

### B. 研究方法

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。

#### （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

病因、発生頻度、遺伝形式、症状、診断、治療法をBQとして取り上げた。CQとしては、酵素補充療法、整形外科的治療（頸椎固定術/除圧術ならびにX脚矯正術）、耳鼻科的手術（扁桃・アデノ切除術等）が身体機能ならびに生活の質・生命予後を改善させるかどうかを取り上げた。SR委員が、各CQについて有用なエビデンスをピックアップした。これらの結果を踏まえ、推奨文を検討した。ついで、推奨文のエビデンスの強さと推奨の強さを確定し、診療ガイドラインを完成させた。

### D. 考察

本ガイドライン作成にあたっては、文献によるエビデンスと国内のエキスパートオピニオンを考慮して進めた。

### E. 結論

MPSIVA型ガイドラインの作成に関して希少疾患の特異性も考慮した上での作成を目指した。SRによる適切な推奨文とエキスパートオピニオンに基づき、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を作成した。

### F. 研究発表

#### 1. 論文発表

##### 著書

1. 今中常雄：ペルオキシソーム病. 第17版 今日の小児治療指針（水口雅他編）. (2020) p. 204-205, 医学書院. 東京.

##### 原著論文

1. Imanaka T., and Kawaguchi K.: A novel dynein-type AAA+ protein with peroxisomal targeting signal type 2. *J Biochem.* (2020) 167, 429-432.
2. 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.* (2020) Dec 17. Online ahead of print.
3. Kawaguchi K., Mukai E., Watanabe S., Yamashita A., Morita M., So T., and Imanaka T.: Acyl-CoA thioesterase activity of peroxisomal ABC protein ABCD1 is required for the transport of very long-chain

acyl-CoA into peroxisomes. *Sci Rep.* (2021) 26, 11: 2192.

4. Morita M., Toida A., Horiuchi Y., Watanabe S., Sasahara M., Kawaguchi K., So T., and Imanaka T.: Generation of an immortalized astrocytic cell line from *Abcd1*-deficient H-2K<sup>b</sup>tsA58 mice to facilitate the study of the role of astrocytes in X-linked adrenoleukodystrophy. *Heliyon.* (2021) 11, 7: e06228.
5. Kitai K., Kawaguchi K., Tomohiro T., Morita M., So T., and Imanaka T.: The lysosomal protein ABCD4 transports vitamin B<sub>12</sub> across liposomal membranes *in vitro*. *J. Biol. Chem.* (2021) in press.

## 2. 学会発表

1. 川口甲介, 北井克樹, 守田雅志, 今中常雄, 宗孝紀: ABC タンパク質を介したリソソームから細胞質へのビタミン B12 輸送機構の解析. 日本ビタミン学会第 72 回大会; 2020, Jun19-20; 名古屋 (Web).
2. 今中常雄: 総括と今後の展望. ペルオキシソーム病研究の最前線 (シンポジウム). 第 93 回日本生化学会大会; 2020, Sep14-16; 大会; 2020, Sep14-16; 横浜 (Web). 横浜 (Web).
3. 川口甲介, 北井克樹, 守田雅志, 今中常雄, 宗孝紀: リソソーム膜 ABC タンパク質 ABCD4 のビタミン B<sub>12</sub> 輸送機構の解析. 第 93 回日本生化学会
4. 川口甲介, 北井克樹, 守田雅志, 今中常雄, 宗孝紀: ABC タンパク質 ABCD4 を介したリソソームから細胞質へのビタミン B<sub>12</sub> 輸送機構の解析. 日本薬学会第 141 年会; 2021 Mar 26-29; 広島 (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遺伝子治療研究部 | 教授   |
|       | 小須 賀基通 | 国立成育医療研究センター遺伝診療科 | 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   | 鳥取大学脳神経小児科学講座     | 講師   |
|       | 櫻井 謙   | 東京慈恵会医科大学小児科学講座   | 講師   |
|       | 小林 正久  | 東京慈恵会医科大学小児科学講座   | 准教授  |
|       | 山川 裕之  | 慶応大学循環器内科学講座      | 助教   |
|       | 石垣 景子  | 東京女子医科大学小児科学講座    | 准教授  |
|       | 大友 孝信  | 川崎医科大学分子遺伝医学教室    | 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を中心に行い、世界的に遺伝子治療もそれ以外でも先進的治療の臨床試験数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ことが判明した。次年度以降は基礎研究も含め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

一病、ポンペ病、ムコ多糖症、MLD、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、ポンペ病、ALDでは特に多く見られたが、一方で遺伝子治療の臨床試験のないムコリポドーシス、クラッペ病、ツェルバーガー症候群などでもトライアルが見られた。

### 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-RC T)UMIN-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. シーズン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を中心に調査した  
(倫理面への配慮) 該当なし

### 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。

### 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を把握・共有した。次年度以降は基礎研究も含め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調査していく予定である。

### F. 研究発表

1. 論文発表 なし
2. 学会発表 なし

### G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

### C. 研究結果

1. 遺伝子治療に関してはゴーシェ病、ファブリ

## 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遺伝子治療研究部 教授  
小林 正久 東京慈恵会医科大学小児科学講座 准教授  
櫻井 謙 東京慈恵会医科大学小児科学講座 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

### 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

### C. 研究結果

2012年からデータを蓄積し、現在152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。

### F. 研究発表

#### 1. 論文発表

#### 2. 学会発表

角皆季樹、佐久間未織、森田麻子、大橋十也  
慈恵ファブリーレジストリーを用いたファブリー病におけるERT開始時尿蛋白と腎機能予後の関連に関する検討 第33回日本小児脂質研究

会（2019年11月、熊本）

### 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

- 1) Nieman-Pick 病 C 型の診療ガイドライン作成に関する研究  
2) 副腎髄ニューロパチーを後発した小児副腎白質ジストロフィー症の長期経過 人物描画検査の応用

研究分担者 加我 牧子

東京都立東部療育センター院長

## 研究要旨

Nieman-Pick 病 C 型 (NPC) の診療ガイドラインを作成し、公刊した。システマティックレビューをベースにガイドライン作成に臨み、推奨文の最終決定にあたっては委員間での討議により、最適な推奨度を決定するなどエキスパートオピニオンを取り入れることで現実に応用可能なガイドラインに近づけることができた。小児副腎白質ジストロフィー症 (ALD) 後頭型症例に血液幹細胞治療後約 17 年で、副腎髄ニューロパチー (AMN) を発症した。長期的に前頭葉機能などは低値ながら維持され治療効果が確認された。人物描画検査 (DMT) の継時記録で AMN による歩行困難の進行で下肢の描画が脱落し、積極的リハビリテーションで再出現した。DMT は身体図式の認知など長期的に全身状態の経過観察に有用であった。

### A. 研究目的

客観的な評価に基づく Nieman-Pick 病 C (NPC) の診療ガイドラインを作成し、早期診断、適切な治療法選択、介入支援の実現のため公刊することを目的とする。あわせて小児大脳型副腎白質ジストロフィー症 (ALD) 治療後の長期予後を継時的に観察評価する。

### B. 研究方法

作成委員長を中心に NPC について clinical question (CQ) を決定する。関連論文の一次、二次スクリーニングを行い、systematic review (SR) により、候補論文の選定と概要の提示と内容検討を行い、推奨文を作成することで NPC 診療に貢献する。また治療後 ALD 長期観察中の 28 歳症例の身体図式評価の変化の評価を通じて脳神経系の機能変化の評価と方法につき検討する。

#### (倫理面への配慮)

施設内倫理委員会の承認のもと調査研究を進めた。

### C. 研究結果

関連論文の一次スクリーニングを行い、二次スクリーニングの結果を経て、CQ を決定した。CQ と background question について執筆担当委員としてガイドラインを執筆した。特に中枢神経画像検査が本疾患の診断に貢献するかについて詳細な検討を行った結果、診断自体には貢献しないが、発症後の経過観察、並びに直接治療を行った症例の効果判定に有用であることを報告した。直接治療等重要項目については推奨文決定のため会議が開催され、合議の上決定された。

NPC 診療ガイドライン作成研究グループ全体として、ガイドラインを完成でき、先天代謝異常学会の Public comment も受けて出版できた。

また治療後長期観察中の ALD 28 歳例は治療後 17 年で副腎ミエロパチー AMN を発症し、支持歩行となり人物描画検査で下肢を描かなくなったが、2 年後積極的リハビリテーションを実施後、再び下肢の描画がみられた。ルーチンに実施される臨床

神経生理学的検査結果とも並行する所見がえられた。

### D. 考察

ガイドライン作成にあたっては、文献によるエビデンスの重要度と SR、エキスパートオピニオンを考慮して進めたことにより、NPC という希少疾患におけるガイドラインを完成することができた。

ALD 長期観察例の検査結果の変化からは極早期の治療の結果、大脳機能の悪化は抑制され、長期に持続した。AMN 発症後もリハビリテーションによる介入は期待され、人物描画検査も評価に有用であった。

### E. 結論

ガイドライン作成には希少疾患の特異性を考慮することをめざした重要視した。SR のみでは依存できない診療も多く、エキスパートオピニオンも重要で、現実的に適切な診療を行えるよう提案する必要がある。

### F. 研究発表

#### 1. 論文発表

- 1) Sakai T, Honzawa S, Kaga M et al. Osteoporosis pathology in people with severe motor and intellectual disability. Brain Dev. 2020;42:256-63.

- 2) Kaga M

Adrenoleukodystrophy. In Kaga M et al ed. Landau-Kleffner syndrome and Central Auditory disorders in children. pp97-117. Springer, Singapore, 2021.

#### 2. 学会発表

なし (コロナ禍のため演題取り下げ)

### 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 特記すべきことなし。

※健康危険情報 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MPS IVa型ガイドライン作成

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。(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改訂を行う。さらに(4)ライソゾーム病のムコ多糖症IVa型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う。(4)ムコ多糖症IVa型の診療ガイドラインに関しては、文献調査に基づくシステムティックレビューを行い、推奨文を策定した。さらに各CQの解説文についてオンライン形式で討議した。

#### (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)血液検体を中心に解析を実施中である。まだ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。(2)血清に加え大脳型の剖検試料の解析から、既知化合物とは異なるシグナルが得られた。これが大脳型に特異であるのか、およびその分子構造について解析中である。また極長鎖脂肪酸アシルCoAについても解析中である。

(3)文献については予備的調査を開始した。(4)ムコ多糖症IVa型の診療ガイドラインに関しては、ガイドライン冊子の原稿作成が完了した。

### D. 考察

(1)～(3)は実施中である。ただし今年度は新型コロナウイルス感染症による活動制限に影響され、計画通りには進行しておらず、次年度以降にさらに推進していく必要があると考えられる。

### E. 結論

(1)～(3)について実施中である。(4)ムコ多糖症IVa型の診療ガイドラインの策定は完了した。

### F. 研究発表

#### 1. 論文発表

Very long-chain fatty acids are accumulated in triacylglycerol and nonesterified forms in colorectal cancer tissues, Hama K, Fujiwara Y, Hayama T, Ozawa T, Nozawa K, Matsuda K, Hashiguchi Y, and Yokoyama K. Sci. Rep. 2021, 11, 6163

#### 2. 学会発表

第93回日本生化学会にてシンポジウム「ペルオキシソーム病研究の最前線」を主催（第93回日本生化学会プログラム、p63、2020年）（オンライン開催）

キラルカラムを用いたスフィンゴ糖脂質のLC-MS一斉分析系によるマウス脳におけるセラミド部分の分子種別の定量解析、第62回日本脂質生化学会（脂質生化学研究、62、p146、2020年）（紙上開催）

### 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

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准教授

### 研究要旨

1. ライソゾーム病・ペルオキシゾーム病の疾病管理を充実させるため、拠点病院構想について検討した。診断、治療、各診療科との連携、地域医療機関、難病との連携、移行期医療を可能とするような医療体制を提案した。
2. ニーマンピック病C型の診療ガイドラインをMINDSの診療ガイドライン作成手法に基づき作成、発刊した。

### 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管理を行うにあたって、以下の2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。

### 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。検討した内容は、研究班の全体会議で報告議論して、さらに議論を進めることとした。班員以外の専門家、患者会などとの情報交換も行った。

2. ニーマンピック病C型の診療ガイドライン作成

昨年度から引き続き、MINDSのガイドライン作成手法に基づき、複数の分担研究者と

共同して作成をすすめた。

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

### (倫理面への配慮)

### C. 研究結果

1. ライソゾーム病・ペルオキシゾーム病の拠点病院構想に関する研究

当該疾患が希少難病であるゆえに、特殊な専門知識、技術が必要であり、拠点病院とは別に確定診断のための拠点解析施設が不可欠である。一方で、患者の利便性のためには少なくとも複数県単位の拠点病院の配置が必要と考えられる。これらを鑑み、既存の難病支援全国ネットワークとの連携体制を提案した。

また、拠点病院の役割として、当該疾患の小児から成人への移行期医療スムーズに実践するという側面からの議論も今後必要である。

2. ニーマンピック病C型の診療ガイドラインの作成

クリニカルクエスチョンの選定、アウトカム、PICOTの選定を終了し、関連論文の収集、システマティックレビューを行い、Mindsのガイドライン



## D. 考察

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

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

ニーマンピック病C型は、これまでに当班会議で作成したガイドライン作成の対象疾患に比しても、大変希少な疾患である。当班の担当者によるエキスパートオピニオンも盛り込んで、これまでの経験を活かし有用なガイドラインの作成を試みた。

## E. 結論

難病拠点病院体制について、1)都道府県単位の拠点病院の診療体制、2)生化学診断・遺伝子診断の提供体制、3)難病支援全国ネットワークにおける役割、以上を中心として議論を進め、具体的な提案を行った。

Minds 診療ガイドライン作成マニュアルにのっとったニーマンピック病 C 型の診療ガイドラインを作成、発刊した。

## 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

## 企業マッチングを目指したライソゾーム病レジストリ構築に関する研究

研究分担者 石垣 景子

東京女子医科大学 小児科 准教授

### 研究要旨

創薬開発に伴い、病態解明、患者実態の把握、新しい治療法の長期有効性評価及び安全性監視を目的として、患者レジストリの構築は必須である。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構築を行った。レジストリ継続性を解決するため、レジストリデータ活用を求める企業とのマッチングを行い、長期継続可能なレジストリ構築を目的とした。難病プラットフォーム、企業と協力し、PMDAの「レジストリ信頼性調査相談（医薬品・再生医療等製品）」の事前面談を目標に準備を進めた。今後は、キュレーション、データクリーニングの Protokol 化などの問題を解決していく必要がある。

### A. 研究目的

ライソゾーム病疾患では、酵素補充療法、シャペロン療法、遺伝子治療など治療薬の開発が進んでいる。創薬開発に伴い、病態解明、患者実態の把握、新しい治療法の長期有効性評価及び安全性監視を目的として、患者レジストリの構築は必須であることから、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構築を行った。一方で、レジストリ維持はこれまで、個々の研究者の努力に依存する形がほとんどで、継続性には限界がある。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データ活用を求める企業とのマッチングを行い、長期継続可能なレジストリ構築を目的とした。

### B. 研究方法

レジストリ構築における4つのグループ①ファブリ病（代表：酒井）、ポンペ病（代表：石垣）、ニューマンピック病C型(NPC)+ゴーシェ病（代表：成田）、ムコ多糖症I,II型（代表：福原）に分け、それぞれの企業マッチングの可能性について検討する。企業との相談を経たうえで、難病プラットフォームのレジストリ登録項目について検討し、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する。継続的なレジストリ研究の継続のために、企業との共同研究を模索して面談を行なう。

#### （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、中央倫理審査の準備を行った。

### C. 研究結果

まずは、2疾患にターゲットを絞って構築することとし、ポンペ病とNPCに限って検討を行った。ポンペ病では、複数の企業と面談を行い、1施設が自然歴データの獲得と市販後調査への活用に興味を示し、レジストリ構築に協力の意を示した。厚労省にも確認し、プロトコルに明記することにより、厚労科研が有するレジストリにも企業参加が可能であることを確認した。企業よりPMDAの「レジストリ

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って頂き、面談実施に至った。PMDAより、登録可能な人数、項目、レジストリの信頼性などについての質問があり、企業と協議を進めた。PMDA、企業との相談により、レジストリ項目に関して、前方視的自然歴に適した項目を加えた。運動機能評価項目に関しては、先行するDuchenne型筋ジストロフィーのレジストリの実施施設が、ポンペ病診療施設と重なることから、類似した項目を設定することとした。信頼性調査の事前面談に移行するにあたり、難病プラットフォーム側との三者協議を行った。現行、調整が必要な課題として、キュレーション、データクリーニングなどの手順書作成、企業の要望に応じる項目の追加などが挙げられた。

### D. 考察

レジストリの長期継続性には、キュレーション、クエリ対応の人材確保および経費獲得が必要であるが、これ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構築が求められている。今回、班研究において、前方視的な自然歴を集積することを目的としたレジストリの項目設定を行った。また企業マッチングも同時に行っているが、難病プラットフォームにとっても初めての試みであり、慎重に検討が必要である。今後は再度企業との三者協議を行い、項目固定後に中央倫理審査に提出、レジストリ運用を開始する。開始にあたり、患者会、研究会などで協力の必要性を周知する必要があり、来年度の課題である。

### E. 結論

企業マッチングを目指し、PMDAのレジストリ信頼性調査相談の準備を行う。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- (1) 石垣景子. 特集 診断・治療可能な遺伝性疾患を見逃さないために各論 III. 先天代謝異常症6. Pompe病. 小児科臨床 2020;73(5) : 695-700
- (2) 石垣景子. 小児診療ガイドラインのダイジェスト解説&プログレス代謝・内分泌27.ポンペ病 ポンペ病診療ガイドライン2018, 小児科 2020;61(5):644-8

### 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

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（20FC0201）

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、診療ガイドラインの作成と更新、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。診療ガイドラインは、ニーマン・ピック病C型のガイドラインを作成した。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、次年度より実装予定である。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、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）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

診療ガイドラインは、昨年度から継続してニーマン・ピック病C型（NPC）のガイドライン作成を行った。文献検索、システムティックレビューを行い、ガイドラインを作成した。

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。

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

診療ガイドラインは、Minds準拠のNPC診療ガイドラインを作成終了した。今後はパブリックコメントを募集し、修正作業を経た後、先天代謝異常症学会の承認取得を目指す。

患者レジストリーは、ライソゾーム病共通項目と疾患個別項目（今年度はポンペ病とNPC）を作成した。

また、企業マッチングについても交渉を進めている。

診断法の改良（LSD診断支援システムの構築）は、6つの疾患別専門医のグループ（ファブリー病、ムコ多糖症/ムコリピドーシス、ポンペ病、ゴーシェ病/ニーマン・ピック病/酸性リパーゼ欠損症、白質ジストロフィー、神経セロイドリポフスチノーシス）と前述の疾患グループに分類されないgeneralの計7グループの担当者とチームメンバーを選定し、非専門医からの相談をスムーズに検査から診断まで進めるためのネットワーク構築を行った。

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データベース検索を行い、遺伝子治療とその他の治療法に大別して開発中の基礎研究や臨床研究を整理した。次年度ではこの情報をもとに我が国で導入・実施可能な先進的治療法の絞り込みを行う。

## 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NPCガイドライン作成、患者レジストリーとLSD診断支援システムの枠組みの構築、導入見込みの高い先進的治療法の整理を行った。次年度は更に発展させ、各システムの実装を行う。

## 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

ファブリー病の診療ガイドライン作成に関する研究

研究分担者 小林 正久  
東京慈恵会医科大学小児科准教授

研究要旨

昨年度作成したファブリー病の診療ガイドライン（ファブリー病診療ガイドライン 2019）を日本先天代謝異常学会へ提出し、査読を受け、パブリックコメントの募集、関係する他学会からの評価を受けた後、日本先天代謝異常学会編・ファブリー病診療ガイドライン 2020 を診断と治療社から出版した。

**A. 研究目的**

酵素補充療法が開発され、ファブリー病は治療可能な先天代謝異常症の一つである。ファブリー病の酵素補充療法が承認され10年以上が経過し、エビデンスが集積されている。このような背景の中で、わが国での標準的な治療方針を確立することが本研究の目的である。

**B. 研究方法**

本年度は、2018年度に作成したファブリー病診療ガイドライン（ファブリー病診療ガイドライン 2019）を日本先天代謝異常学会へ提出し、査読を受け、パブリックコメントの募集、関係する他学会からの評価を受けた後、日本先天代謝異常学会編・ファブリー病診療ガイドライン 2020 を診断と出版する方針とした。

**C. 研究結果**

ファブリー病診療ガイドライン 2019 に、女性ヘテロ患者で遺伝子変異が同定できなかった場合の対応、ファブリー病に起因する末期腎不全に対する腎移植の効果は酵素補充療法の有無に関わらず認められること、妊娠中および授乳中のファブリー病女性ヘテロ患者に対する酵素補充療法の安全性について追記し、日本先天代謝異常学会の査読を受けたが、大きな変更はなく承認された。パブリックコメント、関係する他学会からの評価からも大きな指摘事項はなく、2020年12月に診断と治療社から「日本先天代謝異常学会編・ファブリー病診療ガイドライン 2020」を出版した。公益財団法人日本医療機

能評価機構（Minds）の選定部会の評価で、ファブリー病診療ガイドライン 2020 は選定された。

**D. 考察**

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

本診療ガイドラインでは、各クリニカルクエストのエビデンスとなった研究論文の検索法、選定法、推奨文・解説文の審議結果を明記し、内容の客観性、公平性に配慮した。これらのことが、Mindsの選定ガイドラインに選ばれた大きな要因と考えられた。

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

**E. 結論**

日本先天代謝異常学会の査読・承認、パブリックコメント、関係する他学会からの評価を受け、日本先天代謝異常学会編・ファブリー病診療ガイドライン 2020 を出版した。

## F. 健康危険情報

特になし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

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

2) Higuchi T, **Kobayashi M**, Ogata J, Kaneshiro E, Shimada Y, Kobayashi H, Eto Y, Maeda S, Ohtake A, Ida H, Ohashi T. Identification of cryptic novel  $\alpha$ -Galactosidase A gene mutations: abnormal mRNA splicing and large deletions. J Inherit Metab Dis Rep. 2016; 30: 53-72

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

4) Hongo K, Ito K, Date T, Anan I, Inoue Y, Morimoto S, Ogawa K, Kawai M, Kobayashi H, **Kobayashi M**, Ida H, Ohashi T, Taniguchi I, Yoshimura M, Eto Y. The beneficial effects of long-term enzyme replacement therapy on cardiac involvement in Japanese Fabry patients. Mol Genet Metab. 2018; 142: 143-151

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

### 2. 学会発表

1) 小林正久. 診断時期は遅いが、診断困難で治療が間に合わなくなる疾患-ファブリー病. 第47回日本マススクリーニング学会学術集会. 2020.9.25-26、オンライン開催(主幹:岐阜大学)

## H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

## 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 小児科学 准教授

**研究要旨** ライソゾーム病の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により、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、EBM 普及推進事業（Minds）の手法によるガイドライン作成を行っている。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、新規と改訂ガイドラインの作成作業を行った。「ライソゾーム病に関する調査研究班」から作成を継続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の草案が完成した。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 の改訂作業を開始し、改訂案が作成された。治療の進歩やエビデンスの蓄積によりガイドラインの推奨は必然的に変化するため、ガイドラインを適切な時期に改訂することは非常に重要である。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。

### 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う。

### B. 研究方法

#### ライソゾーム病診療ガイドライン作成

##### 1. 対象疾患と対象ガイドライン

- 1) 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）
- 2) 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）
- 3) 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

- 1) ガイドライン統括
- 2) ガイドライン作成委員  
クリニカル クエスチョン（clinical question：CQ）を定め、執筆も行う。
- 3) 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・ロードマップ作成  
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。
  - 1) 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
  - 2) 文献検索（文献一次スクリーニング、二次スクリーニング）  
システマティックレビュー（定量的・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
  - 3) 推奨作成  
診療ガイドライン草案作成
  - 4) 外部評価  
パブリックコメント募集
  - 5) 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。詳細については、各ガイドライン作成委員長の分担研究報告書を参照されたい。

### 2. 改訂ガイドライン作成組織編成

先の厚労省研究班「ライソゾーム病に関する調査研究班」において2017年に作成されたポンペ病、副腎白質ジストロフィー、MPSIIの3つの診療ガイドライン2017/2018の改訂を行うことが決定された。

改訂ガイドライン作成組織として、ガイドライン統括委員長（福田冬季子、石垣景子）、ポンペ病ガイドライン（作成委員長 石垣景子）、副腎白質ジストロフィーガイドライン（作成委員長 下澤伸行）、MPSIIガイドライン（作成委員長 小須賀基通）のもと、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。

関連学会推薦の委員の重要性を鑑み、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に委員の推薦を依頼した。

### 3. 改訂ガイドライン作成の背景

ポンペ病、MPSIIでは、現在のガイドラインを作成した2017年当時と比較し、2017年当時の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、新規治療介入の開発が進んでいる。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などが開発されている。改訂ガイドラインでは、新しい治療介入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る予定である。

副腎白質ジストロフィーにおける遺伝子改変造血幹細胞移植の研究もされている。

ポンペ病、副腎白質ジストロフィー、MPSIIにおいて、2017年当時と比較して、診断検査の利用環境・適応環境において、変化が見られている。遺伝子検査の汎用性や保険適応（ABCD1）が広がり、化学的検査においては、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。

拡大新生児マス・スクリーニングとして、これらの疾患の新生児期のスクリーニング検査の普及が、本邦においても少しずつ進んでいる。改訂ガイドラインでは、バックグラウンドクエスチョンとしての記載も含め、記載について今後検討される予定である。

### 4. ガイドライン改訂案

#### 1) LD 診療ガイドライン改訂案

##### 治療法の推奨の改訂

- ・小児・思春期大脳型造血幹細胞移植
- ・成人大脳型に対する造血幹細胞移植
- ・副腎不全に対する治療
- ・AMN、女性保因者発症に対する治療
- ・発症前診断患者のフォローアップ

##### 診断法の推奨の改訂

- ・MRI、FLAIR法にガドリニウム造影、MRSの追加
- ・神経生理・神経心理学的検査の改訂

- ・家系内解析による発症前診断の推奨
- ・新生児スクリーニングの諸外国の動向と国内の状況
- ・保険診療による迅速な診断体制の提供（極長鎖脂肪酸+ABCD1）

#### 新生児スクリーニングも含む遺伝カウンセリング

- ・療育情報（理学・作業療法、特別支援学校、視聴覚障害）
- ・患者会、患者支援情報、医療支援（指定難病）
- ・トピックス（新たな治療法・臨床治験、病型規定因子など）
- ・遺伝子改変造血幹細胞移植（造血幹細胞移植との選択）

#### 2) ポンペ病診療ガイドライン改訂案

- CQ 1. ポンペ病の診断において病理学的検査は推奨できるか
- CQ 2. ポンペ病の診断において濾紙血のGAA活性は有効か
- CQ 3. ポンペ病に発症前治療は有効か？
- CQ 4. 酵素補充療法はポンペ病の生命予後を改善するか
- CQ 5. 酵素補充療法はポンペ病の呼吸機能を改善するか
- CQ 6. 酵素補充療法はポンペ病の運動機能を改善するか
- CQ 7. 酵素補充療法はポンペ病の心筋症を改善するか
- CQ 8. 酵素補充療法は、ポンペ病の神経合併症（脳血管障害、白質病変、難聴）を改善するか
- CQ 9. 酵素補充療法はポンペ病の合併症（難治下痢、構音障害）を改善するか
- CQ10. ポンペ病において酵素補充療法の治療開始時期は治療の有効性に影響するか
- CQ11. ポンペ病において遺伝子型は酵素補充療法の有効性に影響するか
- CQ12. 食事療法はポンペ病に推奨できるか
- CQ13. 理学療法はポンペ病に推奨できるか
- CQ14. 人工呼吸療法はポンペ病の生命予後を改善するか
- CQ15. ポンペ病の側弯症に手術療法は推奨できるか
- CQ16. ポンペ病の経過観察に骨格筋画像は有効か
- BQ 1. ポンペ病の新生児スクリーニング
- BQ 2. IARが起こった場合の対処法
- BQ 3. 免疫抑制療法との併用
- BQ 4. 新しい治療薬の情報

#### 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、ムコ多糖症（MPS）I型診療ガイドライン2019、ファブリ病診療ガイドライン2020の3つのガイドラインは、外部評価・パブリックコメントを実施し、先天代謝異常学会の承認を得たのち、先天代謝異常学会編集、2019年厚労省研究班監修・編集のガイドラインとし

て発刊されることとなった。

さらに、先天代謝異常学会編集、2019年厚労省研究班監修・編集のガイドライン（販売品）、「ファブリ病診療ガイドライン2020」、「MPSII診療ガイドライン2020」として発刊された。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3月、Minds掲載のガイドラインとして選定された。

#### D. 考察

厚労科研の「ライソゾーム病に関する調査研究班」では2017年作成のポンペ病、副腎白質ジストロフィー、MPSIIのガイドライン作成に続き、シスチノーシス（2018）、ゴーシェ病（2019）、ファブリ病（2019）、ムコ多糖症I型（2019）の合計7つの診療ガイドラインを作成してきた。それらのガイドラインに加え、本年度はさらにニーマンピック病C型（NPC）、ムコ多糖症IVA型（MPSIVA）の診療ガイドラインを完成させた。最適と考えられる推奨を提示することにより、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に寄与していると考えられる。

さらに、研究班編を非売品として完成させた後、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の募集を行い、学会承認編を本年度は、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、ファブリ病診療ガイドライン2020に得て、そのうち2つのガイドラインに対しては、2021年度にMinds掲載ガイドラインとして選定された。

ライソゾーム病の専門家のみでなく、初めてライソゾーム病を診療する医師や、患者さんや家族に広く利用されるガイドラインを目指し、諸外国のエビデンスに加え、日本の患者さんの特徴を踏まえた推奨を提唱していることは特筆すべきである。

希少疾患のガイドラインをMindsの手法によって作成することの困難を、どのように克服するか、班会議にて、多くの議論がなされてきた。限られたエビデンスを集約し、最善の方針を提示するために、定量システムティックレビューができないCQに対しては、定性的なシステムティックレビューも実施し、推奨を提示している。推奨の提示が困難で、Future research questionとして存在するCQも存在しうることを念頭において、ガイドラインの策定を行っている。

ガイドラインの改訂については、臨床ガイドライン、SRの寿命は5年程度といわれる。Minds診療ガイドライン作成マニュアル2020によると、「介入の益と害に関するエビデンス、重要なアウトカム、可能な介入の変化、現在行われている診療が最適であることを示すエビデンス、アウトカムに対する価値観、ヘルスケアに対する利用可能な資源に変化がある場合」に改訂が選択される。実際に、ガイドライン作成から約5年間に、診断や治療の進歩が見られ、推奨の改訂が必要とされている。制度変更などに関連した更新も重要である。

ポンペ病診療ガイドラインのように、現在のガイドラインがすでにMinds掲載に選定されている場合には、部分改訂を選択できる。現在のガイドラインの作成がMindsの手法に則っていない場合や、重要臨床課題、CQから再度検討する必要が生じた場合には、診療ガイドライン全体の改訂である「全面改訂」を行うこととなる。それぞれの現在のガイド

ラインに加える改訂の内容により、対応はさまざまとなる。

Mindsのガイドライン作成マニュアルは、現在までに作成したガイドラインにおいては、Minds診療ガイドライン作成マニュアル2011と2017に適用してきたが、現在ガイドライン作成マニュアルは2020(ver. 3)に更新され、「医療経済評価」の項目などが新たに追加されているため、医療経済評価についての視点を持ち、新たな評価を行う必要がある。

#### 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) 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. doi: 10.1111/cge.13951 2021.
- 2) Mizuguchi M, Ichiyama T, Imataka G, Okumura A, Goto T, Sakuma H, Takanashi JI, Murayama K, Yamagata T, Yamanouchi H, Fukuda T, Maegaki Y. Guidelines for the diagnosis and treatment of acute encephalopathy in childhood. Brain Dev. 43:2-31, 2021.
- 3) Fuseya Y, Sakurai T, Miyahara JI, Sato K, Kaji S, Saito Y, Takahashi M, Nishino I, Fukuda T, Sugie H, Yamashita H. Adult-onset Repeat Rhabdomyolysis with a Very Long-chain Acyl-CoA Dehydrogenase Deficiency Due to Compound Heterozygous ACADVL Mutations. Intern Med. 59:2729-2732. 2020.
- 4) Ichimoto K, Fujisawa T, Shimura M, Fushimi T, Tajika M, Matsunaga A, Ogawa-Tominaga M, Akiyama N, Naruke Y, Horie H, Fukuda T, Sugie H, Inui A, Murayama K. Two cases of a non-progressive hepatic form of glycogen storage disease type IV with atypical liver pathology. Mol Genet Metab Rep. doi: 10.1016/j.ymgmr.2020.100601. 2020.

##### 2. 学会発表

- 1) 斎藤 良彦, 中村 公俊, 福田 冬季子, 杉江 秀夫, 林 晋一郎, 野口 悟, 西野 一三 本邦における骨格筋切片を用いたポンペ病スクリーニング 第6回日本筋学会学術集会 名古屋

**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、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 $\alpha$ ガラクトシダーゼ酵素活性の測定や、遺伝子解析が用いられており、確定診断に有効である。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が行われて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。本研究では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際に運用し、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、さらに確定診断のための診断システムの構築を目指すことで、早期診断の環境を整える。

### 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。

### III. 遺伝カウンセリングに関する検討

遺伝カウンセリングの要点は以下となる。

- ① X連鎖遺伝形式であるファブリー病、副腎白質ジストロフィーでは、男性患者の母親および娘は原則ヘテロ女性となる。ヘテロ女性の息子は50%の確率で男性患者、娘も50%の確率でヘテロ女性となる。
- ② 家族歴のないde novo症例が存在するため、X連鎖性遺伝形式であっても、男性患者の母親がヘテロ女性でない場合がある。
- ③ ろ紙血、白血球等のGLA活性、およびGLA遺伝子解析によって診断されるが、ファブリー病ヘテロ女性では酵素活性による診断は困難な場合がある。
- ④ 酵素活性による診断が行われた場合でも、機能的多型の鑑別のために遺伝子解析を行うことが推奨される。
- ⑤ ファブリー病女性ヘテロ患者は、同じGLA遺伝子変異を持つ男性患者に比して症状は軽く、発症および進行は遅いが、ほとんどの例が加齢とともに心肥大等のファブリー病に特異的な症状を発症する。
- ⑥ 遺伝子解析で病原性変異を同定することでも診断が可能である。一般的な遺伝子解析法（エクソンおよびエクソン近傍のイントロン配列のシーケンス）でGLA遺伝子変異が同定できない例が存在する。
- ⑦ 治療法として、酵素補充療法、薬理的シャペロン療法、基質抑制療法などが保険適用とされている。薬理的シャペロン療法、基質抑制療法導入する際は、遺伝子解析を行い有効性などを評価する必要がある。

### 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ことができると考えられた。また、酵素補充療法のほかに基質合成阻害薬やシャペロン療法などの開発が進んでおり、これまで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 F used with Anti-Human Transferrin Receptor Antibody, Targeting Neurodegeneration in MPS-II. *Molecular Therapy* 2021; 29(2): 671-679
3. Katayama D, Baba H, Kuwabara T, Kido J, Mitsubuchi H, Matsumoto S, Nakamura K. SGLT2 inhibition alleviated hyperglycemia, glucose intolerance, and dumping syndrome-like symptoms in a patient with glycogen storage disease type Ia: a case report. *Journal of Medical Case Reports* 2021; 15(1)
4. Sawada T, Kido J, Sugawara K, Matsumoto S, Takada F, Tsuboi K, Ohtake A, Endo F, Nakamura K. Detection of novel Fabry disease-associated pathogenic variants in Japanese patients by newborn and high-risk screening. *Molecular Genetics and Genomic Medicine* 2020; 8(11) : e1502
5. Lee T, Yoshii K, Yoshida S, Suga T, Nakamura K, Sasai H, Murayama K, Kobayashi H, Hasegawa Y, Takeshima Y. Retrospective evaluations revealed pre-symptomatic citrulline concentrations measured by newborn screening were significantly low in late-onset ornithine transcarbamylase deficiency patients. *Clinica Chimica Acta* 2020; 510: 633-637
6. Naramura T, Tanaka K, Inoue T, Imamura H, Yoshimatsu H, Mitsubuchi H, Nakamura K, Iwai M. New reference ranges of procalcitonin excluding respiratory fail

- ure in neonates. *Pediatrics International* 2020; 62(10): 1151-1157
7. Kido J, Inoue H, Shimotsu H, Yoshida Y, Suzuki Y, Nakamura K, Endo F, Matsumoto S. Effect of L-Carnitine on Amino Acid Metabolism in Elderly Patients Undergoing Regular Hemodialysis. *Blood Purification* 2020; 49(5): 614-621
  8. Yoshida S, Kido J, Sawada T, Momosaki K, Sugawara K, Matsumoto S, Endo F, Nakamura K. Fabry disease screening in high-risk populations in Japan: A nationwide study. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2020; 15(1)
  9. Nakamura K, Kawashima S, Tozawa H, Yamaoka M, Yamamoto T, Tanaka N, Yamamoto R, Okuyama T, Eto Y. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of JR-051, a biosimilar of agalsidase beta, in healthy adults and patients with Fabry disease: Phase I and II/III clinical studies. *Molecular Genetics and Metabolism* 2020; 130(3): 215-224
  10. Liang K-H, Lu Y-H, Niu C-W, Chang S-K, Chen Y-R, Cheng C-Y, Hsu T-R, Yang C-F, Nakamura K, Niu D-M. The Fabry disease-causing mutation, GLA IVS4+91 9G>A, originated in Mainland China more than 800 years ago. *Journal of Human Genetics* 2020; 65 (7): 619-625
  11. Sawada T, Kido J, Yoshida S, Sugawara K, Momosaki K, Inoue T, Tajima G, Sawada H, Matsumoto S, Endo F, Hirose S, Nakamura K. Newborn screening for Fabry disease in the western region of Japan. *Molecular Genetics and Metabolism Reports* 2020; 22: 100562
  12. Tanaka K, Sakamoto R, Imamura H, Naramura T, Matsumoto S, Iwai M, Mitsuuchi H, Nakamura K. Reversal of blood flow in deep cerebral vein in preterm intraventricular hemorrhage: two case reports. *BMC Pediatrics* 2020; 20(1)
  13. Takaki Y, Yamashita T, Kataoka N, Yokoyama S, Anan T, Nakamura K, Yoshimoto K, Hayashida S, Yamamoto H, Hibi T, Migita M. Hepatoblastoma with multiple tumors in a school-aged child. *Clinical Case Reports* 2020; 8(11): 2314-2315
  14. Sato S, Ohnishi T, Uejima Y, Furuichi M, Fujinaga S, Imai K, Nakamura K, Kawano Y, Suganuma E. Induction therapy with rituximab for lupus nephritis due to prolidase deficiency. *Rheumatology (United Kingdom)* 2020; 59(10): E57-E59
  15. Kohrogi K, Migita M, Anan T, Sugahara T, Yoshimoto K, Kanegane H, Nakamura K. Successful Artery Embolization in a Patient with Autoimmune Lymphoproliferative Syndrome Associated with Splenic Rupture. *Journal of Clinical Immunology* 2020; 40(5): 780-782
  16. Momosaki K, Kido J, Matsumoto S, Ozasa S, Nakamura K. Adrenocorticotropic hormone therapy improved spasms and sleep disturbance in smith-magenis syndrome: A case report. *Pediatric Reports* 2020; 12(3)
  17. Kusunoki S, Kido J, Momosaki K, Sawada T, Kashiki T, Matsumoto S, Nakamura K. Effect of Flunarizine on Alternating Hemiplegia of Childhood in a Patient with the p.E815K Mutation in ATP1A3: A Case Report. *Case Reports in Neurology* 2020; 299-306
  18. Kido J, Nakamura K, Era T. Role of induced pluripotent stem cells in lysosomal storage diseases. *Molecular and Cellular Neuroscience* 2020; 108
  19. Sawada T, Kido J, Nakamura K. Newborn screening for pompe disease. *International Journal of Neonatal Screening* 2020; 6(2)
2. 学会発表 なし
- G. 知的財産権の出願・登録状況
1. 特許取得 なし
  2. 実用新案登録 なし
  3. その他 なし

## 研究要旨

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ション（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。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

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

ムコ多糖症IVA型診療ガイドライン2021 診断と治療社 2021, 3月

##### 2. 学会発表

Tomita et al. A comparison of developmental trajectories in sibling cases with neuronopathic MPS-II receiving conventional and novel enzyme replacement therapies. 17th Annual WORLDSymposium : 2021, 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 該当なし



研究要旨：同種造血幹細胞移植（HSCT）は一部のムコ多糖症に対して有効であることが知られているが、治療効果を生化学的に証明する移植後の酵素活性や尿中ウロン酸の低下などのデータはほとんど無い。われわれはムコ多糖症I型、II型およびIV型の20例に対してHSCTを施行し、移植後の $\alpha$ -L-イズロニダーゼ、イズロネート-2-スルファターゼおよびN-アセチルガラクトサミン-6-硫酸サルファターゼ活性と、尿中ウロン酸を測定し、HSCTがこれらのムコ多糖症に対して生化学的にも極めて有効であることを示した。

## A. 研究目的

1980年代よりムコ多糖症に対する治療として同種造血幹細胞移植（HSCT）が施行されてきたが、近年開発された酵素補充療法と異なり、中枢神経系や骨格への有効性が明らかにされてきた。しかしながら、HSCTの生化学的有効性の証明として、酵素活性や尿中ウロン酸を測定したデータはほとんどない。本研究では、HSCT後のムコ多糖症I型、II型およびIV型症例の $\alpha$ -L-イズロニダーゼ、イズロネート-2-スルファターゼ活性およびN-アセチルガラクトサミン-6-硫酸サルファターゼ活性と、尿中ウロン酸定量を測定し、生化学的な有効性を明らかにする。

## B. 研究方法

東海大学医学部付属病院においてHSCTを受け、6ヶ月以上生存しているムコ多糖症I型、II型およびIV型を対象に、末梢血7mlと尿50mlを採取し、 $\alpha$ -L-イズロニダーゼ、イズロネート-2-スルファターゼ、あるいはN-アセチルガラクトサミン-6-硫酸サルファターゼ活性の測定と尿中ウロン酸定量を行う。測定は株式会社エス・アール・エルに外注する。（倫理面への配慮）

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

## C. 研究結果

対象は20例で、ムコ多糖症I型が3例、II型が16例、IV型が1例、男性が17例、女性が3例であった。移植時年齢は中央値で4歳（範囲；0.67～21歳）、酵素活性は移植前後、ウ

ロン酸の測定値は移植前、移植後6～9カ月、移植後1～2年、移植後5～6年で検討した。

ドナーと移植細胞ソースは、HLA一致同胞骨髄が6例、非血縁骨髄が9例、非血縁帯血が5例であった。移植前処置は移植細胞ソースが骨髄の場合はBusulfan + Cyclophosphamide + Anti-thymocyte globulin、臍帯血の場合はThoracoabdominal irradiation（4 Gy）+ FludarabineにMelphalanあるいはTreosulfanの組み合わせで行った。

キメリズム解析はshort-tandem repeat（STR）法により解析し、全例でドナー細胞の生着を確認した。

移植前の酵素活性はムコ多糖症I型の1例で4.04 nmol/mg Pr/hr、ムコ多糖症II型の1例で1.4 nmol/mg Pr/4hrで、他の例は測定感度以下であったが、移植後はムコ多糖症I型で40.2±8.9（平均±標準偏差）nmol/mg Pr/hr、ムコ多糖症II型で92.8±32.1（同）nmol/mg Pr/4hr、ムコ多糖症IV型で228.5 nmol/mg Pr/17hrと著明に増加した。一方、尿中ウロン酸は移植前の295.8±122.9 mg/g Crより、移植後6～9カ月で48.

3±11.8 mg/g Cr、移植後1～2年で44.1±20.9 mg/g Cr、移植後5～6年で24.4±9.9 mg/g Crと著しく低下した。

## D. 考察

酵素補充療法においては投与直後に血中濃度がピークとなり、以後は経時的に低下するが、HSCTにおいては持続的な造血により酵素が補充される。即ちワンポイント

の採血で、中枢神経を除く全身組織への酵素補充効果を評価することができる。今回の検討で、HSCT後の $\alpha$ -L-イズロニダーゼ、イズロネート-2-スルファターゼ活性、N-アセチルガラクトサミン-6-硫酸サルファターゼ活性は全例で著明に上昇かつ持続しており、ドナー細胞由来の酵素産生が長期にわたって持続していることが確認された。これは抗酵素抗体の産生が生じていないためであり、酵素補充療法においては長期投与後に抗酵素抗体が産生されやすいことと比べ、HSCTの優位性を示している。その結果として、尿中ウロン酸は著しく低下し、体内に蓄積したグリコサミノグリカンの減少につながっている。

#### E. 結論

ムコ多糖症I型/II型に対するHSCTでは、生着後に当該酵素活性の著明な上昇と尿中ウロン酸の低下が得られ、生化学的にも極めて有効であることが示された。

#### F. 健康危険情報

特になし。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Dingler FA, Wang M, Mu A, Millington CL, Oberbeck N, Watcham S, Pontel LB, Kamimae-Lanning AN, Langevin F, Nadler C, Cordell RL, Monks PS, Yu R, Wilson NK, Hira A, Yoshida K, Mori M, Okamoto Y, Okuno Y, Muramatsu H, Shiraishi Y, Kobayashi M, Moriguchi T, Osumi T, Kato M, Miyano S, Ito E, Kojima S, Yabe H, Yabe M, Matsuo K, Ogawa S, Göttgens B, Hodskinson MRG, Takata M, Patel KJ. Two Aldehyde Clearance Systems Are Essential to Prevent Lethal Formaldehyde Accumulation in Mice and Humans. *Mol Cell*. 2020 Oct 28;S1097-2765(20)30719-X. doi: 10.1016/j.molcel.2020.10.012. Online ahead of print.PMID: 33147438
2. Yabe M, Morio T, Tabuchi K, Tomizawa

D, Hasegawa D, Ishida H, Yoshida N, Koike T, Takahashi Y, Koh K, Okamoto Y, Sano H, Kato K, Kanda Y, Goto H, Takita J, Miyamura T, Noguchi M, Kato K, Hashii Y, Astuta Y, Yabe H. Long-term outcome in patients with Fanconi anemia who received hematopoietic stem cell transplantation: a retrospective nationwide analysis. *Int J Hematol*. 2020 Sep 19. doi: 10.1007/s12185-020-02991-x. Online ahead of print.PMID: 32949371

3. Koyamaishi S, Kamio T, Kobayashi A, Sato T, Kudo K, Sasaki S, Kanazaki R, Hasegawa D, Muramatsu H, Takahashi Y, Sasahara Y, Hiramatsu H, Kakuda H, Tanaka M, Ishimura M, Nishi M, Ishiguro A, Yabe H, Sarashina T, Yamamoto M, Yuza Y, Hyakuna N, Yoshida K, Kanno H, Ohga S, Ohara A, Kojima S, Miyano S, Ogawa S, Toki T, Terui K, Ito E. Reduced-intensity conditioning is effective for hematopoietic stem cell transplantation in young pediatric patients with Diamond-Blackfan anemia. *Bone Marrow Transplant*. 2020 Sep 18. doi: 10.1038/s41409-020-01056-1. Online ahead of print.PMID: 32948829
4. Yoshida N, Takahashi Y, Yabe H, Kobayashi R, Watanabe K, Kudo K, Yabe M, Miyamura T, Koh K, Kawaguchi H, Goto H, Fujita N, Okada K, Okamoto Y, Kato K, Inoue M, Suzuki R, Atsuta Y, Kojima S; Pediatric Aplastic Anemia Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. Conditioning regimen for allogeneic bone marrow transplantation in children with acquired bone marrow failure: fludarabine/melphalan vs. fludarabine/cyclophosphamide. *Bone Marrow Transplant*. 2020 Jul;55(7):1272-1281. doi: 10.1038/s41409-020-0948-8. Epub 2020

May 23.PMID: 32444864

5. Mori M, Hira A, Yoshida K, Muramatsu H, Okuno Y, Shiraishi Y, Anmae M, Yasuda J, Tadaka S, Kinoshita K, Osumi T, Noguchi Y, Adachi S, Kobayashi R, Kawabata H, Imai K, Morio T, Tamura K, Takaori-Kondo A, Yamamoto M, Miyano S, Kojima S, Ito E, Ogawa S, Matsuo K, Yabe H, Yabe M, Takata M. Pathogenic mutations identified by a multimodality approach in 117 Japanese Fanconi anemia patients. *Haematologica*. 2020 Apr;105(4):1166-1167. doi: 10.3324/haematol.2019.245720.

2. 学会発表  
該当なし。

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

ライソゾーム病、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

山川 裕之  
慶應義塾大学 医学部 予防医療センター/循環器内科 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。

→ ファブリー病の遺伝子治療事情を情報収集をした。多数の治療法を認めた。

・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を行い。対外的な原稿を作成した。

・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。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。

#### B. 研究方法

・先進的治療法の導入

→ インターネットが、学会なを通じ、LSD関連の最先端の治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

#### 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を情報収集をした

・トランジションについて、患者あるいは家族への説明

→ ファブリー病のトランジションの文案を作成した。2021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。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

(1) Kurotsu S, Sadahiro T, Fujita R, Tani H, **Yamakawa H**, Tamura F, Isomi M, Kojima H, Yamada Y, Abe Y, Murakata Y, Akiyama T, Muraoka N, Harada I, Suzuki T, Fukuda K, Ieda M. Soft Matrix Promotes Cardiac Reprogramming via Inhibition of YAP/TAZ and Suppression of Fibroblast Signatures. Stem Cell Reports. 2020 Sep 8;15(3):612-628. doi: 10.1016/j.stemcr.2020.07.022. Epub 2020 Aug 27.

(2) **Yamakawa H**, Kusumoto D, Hashimoto H, Yuasa S. Stem Cell Aging in Skeletal Muscle Regeneration and Disease. Int J Mol Sci. 2020 Mar 6;21(5):1830. doi: 10.3390/ijms21051830.

(3) **山川 裕之** 胸痛を主訴に救急外来を受診した60歳代の男性が、心肥大を認めた症例 特集 見逃していませんかその症状, 疾患! 一日常診療で見逃さないためのTips— Heart View 24巻12号, pp.99-110, 2020年11月.

### 2. 学会発表

(1) **山川 裕之**。我が国における在宅酵素補充療法の実現に向けて 厚生労働省難治性疾患政策研究事業 ライソゾーム病・ペルオキシソーム病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班 第7回市民フォーラム ライソゾーム病・ペルオキシソーム病(LSD/PD) 診療の現状と未来(2021.01)

(2) **Hiroyuki YAMAKAWA**, Yasue HORIUCHI, Yoshimi KIYOZUMI, Satomi HIGASHIGWA, Nobuhiro KADO, Seiichiro NISHIMURA, Masatoshi KUSUHARA, Hiroyuki MASTUBAYASHI, Takahiro TSUKIMURA, Tadayasu TOGAWA, Hitoshi SAKURABA, Kenjiro KOSAKI, Hiromasa TAKAISHI, Keiichi FUKUDA, Ken YAMAGUCHI Early diagnosis of Fabry disease by secondary findings of Exome sequencing (Project HOPE) The 65th Annual Meeting of the Japanese Society of Human Genetics (2020.11)

(3) (座長) **山川 裕之**、樋口 公嗣 「コメディカル向け一治療ができる心筋症」 第24回 日本心不全学会 (2020.10)

(4) **山川 裕之** マルチモダリティを用いた心筋症診断法 マルチモダリティを用いた心臓病理

の解釈 ミクロレベル編・マクロレベル編 第24回 日本心不全学会 (2020.10)

(5) **山川 裕之** ファブリー病について 心筋症の鑑別 第24回 日本心不全学会 (2020.10)

(6) (座長) **山川 裕之**、家田真樹。 「循環器内科と遺伝性疾患の遺伝子治療update」 第24回 日本心不全学会 (2020.10)

(7) **山川 裕之**。 「心ファブリー病のupdate (ERT~最新治療まで)」 他科連携を含めたFabry病診療 第24回 日本心不全学会 (2020.10)

## 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

## 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 教授

### 研究要旨

いくつかのライソゾーム病に関しては酵素補充療法等の治療法が開発されており、早期診断・治療開始が予後を改善させる。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が、ライソゾーム病の診断は遺伝子変異情報のみならず、臨床情報と酵素学的・生化学的検査結果を組み合わせる必要があると、そのためには疾患専門医による評価が必須である。

コマーシャル検査（特に遺伝子検査）結果を正しく評価判定し、必要に応じて特殊検査を行い、確定診断につなげるための疾患専門医のグループを構築した。今後一般医などからも幅広く相談を受け入れられる窓口を整備し、ライソゾーム病診断の基礎となる研究を推進する。

### 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等が開発され、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が多い。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、一般の検査センターが次世代シーケンサーを用いて遺伝学的検査を提供する様になり、一般臨床医がライソゾーム病の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遺伝子検査のみならず臨床症状、酵素活性や蓄積物質の測定等を総合し、疾患専門家による判定が未だ必須である。

本研究では、コマーシャル（遺伝子・酵素活性）検査が可能となったライソゾーム病において結果を正しく評価し、適切な診断につなげるための疾患専門医による診断体制を構築する。また、現在でも研究レベルでのみ行われている酵素活性・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、特に我々の分担研究課題では疾患専門家グループを構築し、診断コンサルテーション、特殊検査の実行、コマーシャル検査の解釈に関する体制整備を行う。ライソゾーム病地域拠点病院構想、研究拠点病院構想や、試料情報の収集計画については患者レジストリー班と協力する。

#### （倫理面への配慮）

診断体制の構築についての研究であり、現時点では患者検体や個人情報を取り扱わない。

### C. 研究結果

ライソゾーム病が疑われる患者が市中病院を通

じて専門病院へ紹介される流れ、疾患別専門家による評価体制、将来的な患者試料や情報の登録・保管、それを用いた研究開発などの全体像を確認した。その上で、病態メカニズム、症状、診断プロセスの上からライソゾーム病を①ファブリー病、②ムコ多糖症・ムコリポドーシス、③ポンベ病、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、⑦その他のライソゾーム病の7グループへと分類した。それぞれの疾患グループについてコンタクトパーソンとコアメンバーを設定し、今後疾患の診断の相談があった場合に連絡がつく体制を整えた。

### D. 考察

未診断症例の相談をどの様に受け付けるのかの窓口、全国の専門家同士がWebを用いて症例検討会議ができるシステム、地域拠点病院との連携に関して今後構築していく必要があると考えられる。また、ライソゾーム病の診断にかかる特殊検査は歴史的に基礎研究から発展してきたため、患者情報や患者検体を用いた基礎研究を推進する必要がある。

### E. 結論

ライソゾーム病をカテゴライズし、それぞれの疾患専門家グループを構築した。

### F. 研究発表

1. 論文発表 なし
2. 学会発表 なし

### G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

## ライソゾーム病の移行期医療(トランジション)にむけた支援プログラムの作成

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

医療の高度化と専門分化が進んでいる。難病指定されたライソゾーム病(LSD)31 疾患、ペルオキシゾーム病(PD)6 疾患およ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実用化されたか、されつつある。医療の進展とともに小児期に重篤な経過を辿る例が減少し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。さまざまな分野や立場に対する異なった移行期医療に関わる問題も発生している。本分担研究では、よりよい移行期医療を検討するため、トランジションへのニーズとその問題点を把握するとともに、円滑な連携実施への提言を行う。本年度、前者について聞き取りとアンケート調査を実施した。後者にはFabry病を例として、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

小児期に発見されるライソゾーム病(LSD)31 疾患、ペルオキシゾーム病(PD)6 疾患および副腎白質ジストロフィー(ALD)は、医療の発展とともに成人期を迎えることようになった。成人としての生活と医療提供、また小児から継続的な治療が実施されることも必要となった。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。一方で、成人を過ぎれば成人特有の疾患の出現の可能性が増加し、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）の必要性は高く、小児慢性疾患といえども、生涯を通じた医療提供の実践の上に非常に大切である。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こともある。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た。

### 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。2020年当初は、さらに、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は不可能となった。このため、本年は、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のみを行った。

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。

### (倫理面への配慮)

本研究は、各種指針を遵守し、アンケート調査では人を対象とする医学系研究ではないが聖マリアンナ医科大学の倫理委員会の承認を得て行った。解析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当事者としての親、医療スタッフなどに向けたアンケートは回答をもって同意と考えることを記載し調査を実施した。現時点では、倫理的問題の発生はなかったと考えている。

### C. 研究結果

複数の病院の医師らへ聞き取り調査を行い、来年度のアンケート調査の草稿を検討中である。本研究班の他の分担研究者と連携し、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。これまでに浮き彫りになった問題点をとりまとめ、LSD/PDの診療では必ずしも移行がベストとはいえ、診療可能な医療機関の連携と、根本的な治療が可能となった疾患について中断のない継続的治療を行うことの課題が判明した。さらに、新生児スクリーニングを題材にとり、LSD/PDの疾患への理解と、それらへのスクリーニング検査への意識調査を行なった。その成果は論文にまとめた。これら課題1に向けた研究結果をもとに、検討した成果を移行期医療の支援プログラムをまとめ、Fabry病についての移行期医療支援ツールとして作成した。Fabry病を例とした、移行期医療を支援ツールはパンフレットとしてまとめている。（添付資料）

## D. 考察

患者の移行期には、主たる診療科をかえるとき、症状にともなう背景や必要な対応は異なる。成人診療科への転科や転院が必要な理由の一つとして、成人期特有の合併症や併発する疾患を適切に治療する必要があるからである。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。各診療科、あるいは医療機関の役割に応じたチームの形成がなによりも重要であり、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た。さらに、慢性疾患であるLSD/PDの治療には在宅医療の活用が必要である。2020年度末には、LSDの治療薬の在宅診療での使用について緩和が行われた。今後これらの活用にも注目した検討が必要であると考えられた。さらに、変更して検討したLSDについての新生児スクリーニングをもとにした調査研究では、こうした小児慢性疾患への一般社会での理解が非常に不足しており、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た。小児科の基準は明確ではないが、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、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”としながらもやはり適切な年齢での移行が必要であるとしている。LSD/PDは、治療可能な疾患としての側面が次第に増えている。したがって、生涯継続した医療の提供が重要であり、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ことを再確認した。

移行期支援ツールとして、LSD/PDのなかでは、成人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、そ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。来年度のツール作成のターゲットとして、こうした移行期に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方針である。

## E. 結論

移行期に必要な情報をまとめた。本研究の成果であるFabry病における「小児から成人への移行期支援プログラム」は、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、次年度に完成予定で準備を進めている。

次年度は、ほか研究班の班員とともにアンケート調査を本格化させ、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: 小澤、右田ら、新規の新生児スクリーニング検査に関するアンケート調査報告（聖マリアンナ医科大学雑誌 vol. 48 p. 89-100, 2020）

2: Hana T, Ogiwara H, Migita O, Nakabayas

hi K, Hata K, Morota N. Deleterious fibronectin type III-related gene variants may induce a spinal extradural arachnoid cyst: a n exome sequencing study of identical twin cases. (Childs Nerv Syst. 2020) doi: 10.1007/s00381-021-05137-4. Epub ahead of print.

3: 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. 51(3):492-497. 2020) doi: 10.1093/jjco/hyaa239.

4: 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. 14;8(1):1.2020)doi: 10.1038/s41439-020-00128-4.

5: Takahashi K, Sato T, Nishiyama M, Sasaki A, Taniguchi K, Migita O, Wada S, Hata K, Sago H. Monochorionic diamniotic twins of discordant external genitalia with 45,X/46,XY mosaicism. (Mol Genet Genomic Med.8(9):e1382. 2020) doi:10.1002/mgg3.1382.

6: Takeuchi I, Kawai T, Nambu M, Migita O, Yoshimura S, Nishimura K, Yoshioka T, Ogura M, Kyodo R, Shimizu H, Ito S, Kato M, Onodera M, Hata K, Matsubara Y, Arai K. X-linked inhibitor of apoptosis protein deficiency complicated with Crohn's disease-like enterocolitis and Takayasu arteritis: A case report. (Clin Immunol.217:108495. 2020) doi: 10.1016/j.clim.2020.108495.

7: Mizuno M, Aso K, Tsuzuki Y, Kitazawa T, Migita O, Hokuto I, Yamamoto H. A successful treatment of tadalafil in incontinentia pigmenti with pulmonary hypertension. (Eur J Med Genet. 63(3):103764. 2020) doi:10.1016/j.ejmg.2019.103764.

### 2. 学会発表

・杉下、右田ほか、当院で診断した早発卵巣不全を呈したトリプル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（口頭発表）第18回日本生殖心理学会学術集会 2021/02/28

・佐藤、中川、右田ほか、糖尿病、低身長および若年で多発する家族性腫瘍よりBloom症候群と診断した姉妹例（口頭発表）第58回日本糖尿病学会関東甲信越地方会 2021/01/30

・本吉、黒田、右田ほか、治療選択目的の遺伝学的検査(BRACAnalysis)導入における当院の取り組みとオラパリブ使用経験（ポスター）日本遺伝性腫瘍学会 2020/08/21

・小澤、右田ほか T1マッピングによるMRI検査で見つかったFabry病例（ポスター）日本人類遺伝学会 2020/11/19

・小澤、右田ほか 単一施設におけるNIPTの経験



(口頭発表) 第44回日本遺伝カウンセリング学会  
学術集会 2020/07/03

・鈴木、杉下、右田ほか 早発卵巣不全患者における染色体異常の状況 (口頭発表) 第44回日本遺伝  
カウンセリング学会 2020/07/03

・本吉、小澤、右田ほか 若年性乳癌を発症し、遺  
伝カウンセリングが治療の受容に有効であったPeu  
tz-Jeghers症候群の一例 (ポスター) 第44回日本  
遺伝カウンセリング学会 2020/07/03

#### **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

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 福原 康之

国立成育医療研究センター・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。患者レジストリーは、ムコ多糖症 I 型、II 型を担当し、6名で構成されるムコ多糖症 I&II 班の班内での議論を踏まえて、レジストリーに使用する調査項目案の作成を行った。難病プラットフォームを活用したライソゾーム病患者レジストリーは、次年度より実装予定である。

### 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を得る必要があり、現在関連書類の整備中である。

### 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。患者レジストリーに実施にあたり、京都大学に設置されている中央倫理審査委員会に対し倫理申請を行い承認を受ける必要がある。今年度は、倫理申請書、説明同意文書、アセント文書等の作成を行った。また、研究実施に係わる標準手順書、データ入力システム構築と管理の手順書、研究関連文書の版数管理手順書、データマネジメント業務手順書、モニタリング及び監査手順書、臨床情報の収集に係わる業務手順書の雛形を入手の上、担当疾患についての作り込みを行っている。患者レジストリーについては、5疾患を同時並行的に実施するのではなく、患者レジストリーの必要に迫ら

れているポンペ病とNPCを先行して実施することとした。特に、ポンペ病については、新薬であるavalglucosidase alfaに対する市販後調査に、本レジストリーを活用することを前提に、研究班、サノフィ、難病プラットフォーム（AMED松田班）と協議を行い、2021年度中にPMDAに相談等を実施する方向で調整している。

### 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、患者レジストリーについては、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。研究班、サノフィ、難病プラットフォームの3者とも手探りながらもシステムの構築にあたっている。2021年度中に、ポンペ病を基本として、それ以外の疾患についても作り込みを終え、倫理申請を完了させたい。

### E. 結論

本年度は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。次年度は更に発展させ、各システムの実装を行う。

### 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