

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

非ケトーシス型高グリシン血症とガラクトース血症に関する研究

分担研究者： 和田 陽一（東北大学・病院・助教）

研究要旨

新生児マスクリーニング対象疾患等診療ガイドライン 2019 などで網羅されていない先天代謝異常症である、非ケトーシス型高グリシン血症、ホスホエノールピルビン酸カルボキシキナーゼ欠損症、ガラクトース血症 II 型、ガラクトース血症 III 型、ガラクトース血症 IV 型に関して診療ガイドライン案を作成し、ピアレビューを受けて、再度内容を推敲して改定案を作成した。また、ガラクトース血症 IV 型に関する特定臨床研究を実施し、既承認薬である乳糖分解酵素剤が血中ガラクトースを低下させることを示し、研究結果は海外医学雑誌に論文として掲載された。

研究協力者氏名

所属機関名及び所属機関における職名

吳 繁夫、東北大学大学院 医学系研究科

小児病態学、教授

大浦 敏博、仙台市立病院 臨床検査科、医師

菊池 敦生、東北大学病院 小児科、助教

齋藤 寧子、東北大学大学院 医学系研究科

小児病態学、大学院生

A. 研究目的

先天代謝異常症は全体としての頻度は数千人に1例であるものの、個々の疾患は非常に稀であり、かつ特殊な個別的な管理を要することが多いため、内容が吟味された標準ガイドラインを作成して広く周知することは、臨床医や患者家族にとって重要である。これまで本研究班では新生児マスクリーニング対象疾患等診療ガイドライン 2019などを作成・出版することで、先天代謝異常症の診療の質向上に寄与してきた。分担研究者らは本年度において、本研究によって昨年度作成した非ケトーシス型高グリシン血症、ガラクトース血症II型、III型、IV型、ホスホエノールピルビン酸カルボキシキナーゼ欠損症の診療ガイドライン案の草稿に対してピアレビューを受け、内

容をブラッシュアップすることを目標とした。

また、本研究課題の対象疾患であるガラクトース血症には、2018年に本研究班のメンバーが中心となって世界に先駆けて新しく報告したガラクトース血症の新規病型であるガラクトース血症IV型が含まれている。ガラクトース血症IV型は、他のガラクトース血症の病型と同様に、乳糖除去による食事療法しか治療法がないと考えられていた。分担研究者らは、ガラクトース血症IV型患者における乳糖分解能を評価するための乳糖負荷試験において、偶発的に血中ガラクトース値が低下している例を経験した。原因について詳細を検討したところ、血中ガラクトース値が低かった症例においては、負荷した乳糖と同時に摂取した清涼飲料水に含まれていた乳糖分解酵素剤が原因ではないかという仮説を立てた。乳糖は分解された後にグルコースと β -D-ガラクトースに変換されるが、 β -D-ガラクトースの異性化を担う酵素であるガラクトースムタロターゼ(GALM)欠損症がガラクトース血症IV型である。 β -D-ガラクトースの異性化は水溶液中では溶媒の水分子によってアルデヒド型を中間体として非酵素学的に行われることが知られており、研究分担者

らも以前の研究において確認している。したがって、乳糖分解酵素剤を乳糖とあらかじめ混合させることによって、体内に吸収される前に乳糖を β -D-ガラクトースに代謝しておけば、GALMの非存在下でも水溶液中で α -D-ガラクトースに変換されることによって、ガラクトース血症IV型患者における蓄積物質と考えられている β -D-ガラクトースの負荷が軽減されることになるのではないかと考えた。乳糖分解酵素剤自体は既承認薬であり、小児においても胃腸炎後の乳糖不耐症などに長年使用され、安全性も充分に担保された薬剤である。以上より、乳糖分解酵素剤のガラクトース血症IV型に対する臨床的有用性を示すため、東北大学において特定臨床研究を行った。

B. 研究方法

非ケトーシス型高グリシン血症、ガラクトース血症II型、III型、IV型、ホスホエノールピルビン酸カルボキシキナーゼ欠損症のピアレビューは、本研究班の研究分担者および研究協力者から2名のレビュワーが選定されて行われた。

ガラクトース血症IV型に対する乳糖分解酵素剤の特定臨床研究に関しては、非盲検、单一施設試験の様式により、乳糖分解酵素剤が血中ガラクトース値を低下させる効果があるかどうかを検証することを目的として行った。国立大学法人東北大学東北臨床研究審査委員会において、特定臨床研究に関する倫理審査によって認可され実施許可を得た後(承認番号2019-6-052)に、研究を開始した。またjRCTにも登録した(jRCT s021200008)。乳糖と乳糖分解酵素剤を同時に内服した後の血中ガラクトース値が、乳糖のみを内服した場合の血中ガラクトース値に対して、統計学的に有意に低下するかどうかを検討した。症例の登録順によってA群とB群に振り分け、A群は最初に乳糖分解酵素剤を併用した乳糖負荷試験を行った後に、乳糖単独の負荷試験を行い、B群は最初に乳糖単独の負荷試験を行った後に、乳糖分解酵素剤を併用した乳糖負荷試験を行うこととした。

C. 研究結果

非ケトーシス型高グリシン血症のガイドラ

イン案に対しては、内容が充分でなかった記載部分(genotype-phenotype correlationに関する記述など)に関しての指摘があり、適宜追記・修正した。ガラクトース血症II型、IV型とホスホエノールピルビン酸カルボキシキナーゼ欠損症に関してはレビュワーから草案に関して概ね同意を得られたが、ガラクトース血症III型に関しては最近報告された全身型の新規亜型について次段落に示した内容を追記し、再度レビュー予定である。ガラクトース血症III型ではほとんどが末梢型といって末梢臓器での活性低下による血中ガラクトース上昇のみを呈する症例であるものの、一定の遺伝子型のホモ接合体においては全身型といって、重症型であるガラクトース血症I型の古典型に類似した症例が報告されている。全身型の症例は今まで GALE 遺伝子の p.Val94Met のホモ接合体においてのみ報告されていたが¹、近年原因不明の造血不全を呈する複数家系において GALE 遺伝子における p.Arg51Trp のホモ接合性バリエントが関連していることが報告された²⁻⁴。同家系においては血小板減少症に伴う出血合併症を伴うこともあり、新たな表現型の拡張として考えられた。

ガラクトース血症IV型に対する乳糖分解酵素剤の特定臨床研究に関しては、合計3名が参加した。1例目は5歳男児で、2歳まで軽度の白内障を認めていたが以後は治癒しており、他の合併症なく、A群に割り付けられた。2例目は7歳女児で合併症なく、B群に割り付けられた。当初3例目となった2歳男児は合併症を認めていなかったためA群に割り付けられたが、スクリーニングの眼科診察で乳頭浮腫を指摘されたため、適格性なしと判断して本試験から除外した。3例目は5歳男児で合併症なく、B群に割り付けられた。当初は8例の登録目標を設定していたが、COVID19の流行に伴って他施設から当院への受診が困難となったケースが続いたことから、研究早期中止許可願いを提出のうえ実施された効果安全性評価委員会によって研究早期中止勧告が出され、3例の実施完了をもって試験は早期中止とした。

当初設定した主要評価項目である乳糖負荷2または3時間後の血中ガラクトース値は乳糖分解酵素剤の非投与時と投与時に有意な差を認めなかった(それぞれ非投与平均

18.2 mg/dL、投与平均 9.7mg/dL、p = 0.08、および非投与平均 4.5 mg/dL、投与平均 4.0 mg/dL、p = 0.22)。しかし当初想定されていなかった事象として、乳糖分解酵素剤の有無によって血中ガラクトース値のピークが遅くなる傾向が確認されたため、必ずしも乳糖内服後一定時間での血中ガラクトース値の単純比較は適切ではないと考えられた。したがって副次評価項目に設定していた血中ガラクトースのピーク値が最も適切な評価指標であると判断した。実際に血中ガラクトースのピーク値は、乳糖分解酵素剤の投与時において、非投与時よりも有意に低下していた(非投与平均 31.2 mg/dL、投与平均 22.2 mg/dL、p = 0.0046)。以上より、ガラクトース血症IV型において乳糖を負荷する場合には、乳糖分解酵素剤を併用することによって血中ガラクトースの上昇を抑制することを示した。これらの研究結果は先天代謝異常の海外専門誌であるJournal of Inherited Metabolic Disease誌に掲載された⁵。

またガラクトース-1-リン酸ウリジルトランスフェラーゼ欠損症と非ケトーシス型高グリシン血症に関して、難病情報センターに掲載している疾病に関する情報の更新を行った。ガラクトース血症IV型では小児慢性特定疾病ウェブサイトにおける疾病の概要等に関する案を作成して提出した。

D. 考察

近年のゲノム解析技術の急速な進歩によって、これまで考えられてきた疾患のステレオタイプと異なる症例が次々と報告されている。ホスホエノールピルビン酸カルボキシキナーゼ欠損症においても同様であり、全エクソーム解析によって今まで同定されてこなかった長期生存例が報告されるようになってきている。ガラクトース血症III型に関しても全身症状をきたすような新たな病的バリエントのホモ接合体が複数家系報告され、疾患の関連性が遺伝学的に示され、表現型の拡張がなされた。また、今回初めてガイドラインが作成されることになったガラクトース血症IV型にも全エクソーム解析が契機になっており、先天代謝

異常領域における新しいゲノム解析技術の導入が、先天代謝異常領域の全体像の解明や、各疾患のより正確なプロファイリングに多大な影響を与えていていることが示唆されている。ある時点における最新のエビデンスに基づいたガイドラインの策定と共に、今までの知見のみならず様々なモダリティを用いて先天代謝異常に関する研究を進めることによって、より正確に診断に至ることができ、個々の症例に対する適切な管理を選択することに繋がるため、医療の質を高めるためのエビデンス構築に発展していくことが期待される。

ガラクトース血症IV型において乳糖を負荷する際に、乳糖分解酵素剤を使用すると血中ガラクトースの低下効果が得られることが本研究で実施した特定臨床研究によってわかった。乳糖除去は患児や家族に多大な負担となるため、乳糖負荷を軽減できる方法の開発は福音である。ただし乳糖分解酵素剤が実際の臨床症状の改善効果を有するかどうかは現時点で不明である。また、乳糖分解酵素剤によっても血中ガラクトース値は乳糖制限中のレベルまでには下げるることは原理的にも難しい。ガラクトース血症IV型に関する疫学調査はAMED研究班である「難プラ標準レジストリーを使用し、新生児マスクリーニング対象疾患等の遺伝子変異を考慮したガイドライン改定に向けたエビデンス創出研究」において分担研究者が主体となって現在進行中であり、調査結果によって関連が示された表現型を乳糖分解酵素剤が予防する効果を有するかどうか検討していくことは今後の課題である。

E. 結論

非ケトーシス型高グリシン血症、ホスホエノールピルビン酸カルボキシキナーゼ欠損症、ガラクトース血症II型、ガラクトース血症III型、ガラクトース血症IV型に関するガイドライン案に対するピアレビューが受け、建設的な意見に基づいて内容の改訂を行った。来年度のガイドライン完成に向けて順調にプロジェクトは進行中である。

臨床における偶発的な検査所見を契機として、ガラクトース血症IV型において乳糖

分解酵素剤は血中ガラクトース値の低下効果があるために治療薬となり得ることを、特定臨床研究を通じて証明した。ガラクトース血症IV型に関しては疾患プロファイルの解明についても現在別途研究が進行中であり、疾患関連性を有する表現型に、乳糖分解酵素剤が臨床的な有効性を有するかどうかに関して、今後の検討が期待される。

F. 研究発表

1. 論文発表

Wada, Y., Arai - Ichinoi, N., Kikuchi, A. & Kure, S. β - Galactosidase therapy can mitigate blood galactose elevation after an oral lactose load in galactose mutarotase deficiency. *J Inherit Metab Dis* (2021) doi:10.1002/jimd.12444.

2. 学会発表

ガラクトース血症IV型における乳糖分解酵素剤の血中ガラクトース上昇抑制効果に関して、2022年度に国内学会および国際学会での発表を予定している。

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得：なし
2. 実用新案登録：なし
3. その他：なし

<引用文献>

1. Costa FD, Ferdinandusse S, Pinto C, et al. *JIMD Reports*, Volume 37. *Jimd Reports* 2017;37(4):19-25.

2. Tamary H, Yaniv I, Stein J, et al. A clinical and molecular study of a Bedouin family with dysmegakaryopoiesis, mild anemia, and neutropenia cured by bone marrow transplantation. *Eur J Haematol* 2003;71(3):196-203.

3. Seo A, Gulsuner S, Pierce S, et al. Inherited thrombocytopenia associated with mutation of UDP-galactose-4-epimerase (GALE). *Hum Mol Genet* 2018;28(1):133-42.

4. Markovitz R, Owen N, Satter LF, et al. Expansion of the clinical phenotype of GALE deficiency. *Am J Med Genet A* 2021;185(10):3118-21.

5. Wada Y, Arai - Ichinoi N, Kikuchi A, Kure S. β - Galactosidase therapy can mitigate blood galactose elevation after an oral lactose load in galactose mutarotase deficiency. *J Inherit Metab Dis* 2021;