

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、先進的治療法の導入に関する研究

研究分担者 衛藤 義勝 一般財団法人脳神経疾患研究所 先端医療研究センター&遺伝病治療研究所  
・センター長

## 研究要旨

本研究ではニーマンピック C 病（NPC）を含め各種ライソゾーム病のガイドラインの更新が行われており、診断の為にバイオマーカー研究も含めてその重要性を検討している。特にファブリー病、NPC のバイオマーカー、LysoGb3, Lysosphingomyelin, oxysterol, bile acids など DBS, 血清で測定し、患者の診断並びに治療への有用性を検討し又これらのバイオマーカーでのガイドラインへの有用性に関して検討した。更に NPC 患者皮膚繊維芽細胞の Proteomics 並びに iPS 細胞から作成した NPC 神経細胞に関してもタンデム MS で検討した又ファブリー病、ポンペ病、ムコ多糖症 I、II 型、MLD での遺伝子治療の進歩をワールドシンポジウム等の国際会議に参加して、現在の進行状況をまとめて、各種講演会で発表し、わが国への導入を検討した。

## A. 研究目的

ファブリー病、NPCの診断には各種バイオマーカーの測定は必須である。ファブリー病では血漿LysoGb3のタンデムマスによる測定は極めて有用である。診断だけではなく治療の効果、酵素抗体産生に伴う治療効果などをバイオマーカー測定により明らかにできる。又これらの成果をNPC、ファブリー病の新しいガイドライン改定の際に組み込むことを予定している。又海外のライソゾーム病関係の学会に参加して、わが国への遺伝子治療を含めた新規治療法の導入なども検討した。

## B. 研究方法

NPCの診断には臨床的評価が必要である。NPCの臨床症状の評価をPatersonらのClinical severity scoreを用いて評価し、それによりNPCの各種バイオマーカー、特にplasma oxysterol, lysosphingomyelin, 胆汁酸等を、タンデムMSを用いて、測定し更に疑わしい症例はNPC診断コンソーシアムで遺伝子診断の依頼をして確定診断する。又AMEDのNPC遺伝子治療研究班との連携の為に難病プラットフォームのレジストリシステムを利用し NPC患者のレジストリ構築に向けて成田班員と連携してNPCレジストリの作成に貢献した。又ファブリー病も同様にplasma lysoGb3を測定とDBSの酵素測定により診断し、臨床症状の重症度を検討し治療方針を検討し、今後ファブリー病ガイドラインでの参考データとして検討した。

（倫理面への配慮）

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

## C. 研究結果

NPCガイドラインに関して臨床症状の重症度評価と同時にバイオマーカーとして血漿 7 KC のオキシステロールlysoSM, bile acid 3者の測定により診断し、NPC患者の重症度を検討した。血漿バイオマーカーは乳児型、或いは乳幼児型が若年型、成人

型より著明に高値であり、診断に有用であった。又NPC患者皮膚繊維芽細胞でのProteomics解析では病型によりUp regulation されているタンパク質は異なること等見出した。これらのデータはNPCのレジストリの作成並びに更新予定のNPCガイドライン構築に貢献し、AMEDの難病プラットフォームを用いてNPCレジストリシステムの構築は有用である。又ファブリー病の新しいガイドライン作成にはLysoGB3のデータは今後の改定に役立つ。NPCの皮膚繊維芽細胞でのProteomics解析は今後の新しいバイオマーカー探索には有用と考える。

## D. 考察

NPC、ファブリー病のガイドラインの新規更新には各種血漿バイオマーカーの測定と同時に遺伝子型の検討により有用であり、ファブリー病、NPCのレジストリ構築は今後のNPC治療法開発に向けて重要であり、NPC患者皮膚繊維芽細胞でのProteomicsの解析は今後バイオマーカー探索での有用性を示した。

## E. 結論

NPC並びにファブリー病のガイドラインを各種バイオマーカー測定によりNPC、ファブリー病の診断、治療に有用であり、更に、今後同ガイドラインの改定に向けて本研究は貢献すると考える。又NPC並びにファブリー病レジストリ構築は今後の遺伝子治療の開発、対象疾患の選択に重要である。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1) Characterization of cellular phenotypes in neurons derived from induced pluripotent stem cells of male patients with Fabry disease. Miyajima T, Saito R, Yanagisawa H, Igarashi M, Wu C, Iwamoto T, Eto Y. J Inher Metab Dis. 2023 Jan;46(1):143-152. doi: 10.1002/jimd.12567.

2) Safety and tolerability of agalsidase beta infusions shorter than 90 min in patients with Fabry disease: post-hoc analysis of a Japanese post-marketing study.

Lee CS, Tsurumi M, Eto Y. Orphanet J Rare Dis. 2023 Jul 24;18(1):209.

3) Clinical features of two Japanese siblings of neuronal ceroid lipofuscinosis type 1 (CLN1) complicated with Type II diabetes mellitus.

Eto K, Itagaki R, Takamura A, Eto Y, Nagata S. Mol Genet Metab Rep. 2023 Nov 8;37:101019. doi: 10.1016/j.mgmr.2022.100909. eCollection 2022 Dec.

4) Water intoxication: A clue to the presence of classical Fabry disease.

Miyabayashi T, Sato R, Okubo Y, Endo W, Inui T, Togashi N, Yanagisawa H, Eto Y, Hagiwara K. Brain Dev. 2022 Sep;44(8):592-593. doi: 10.1016/j.braindev.2022.07.001. Epub 2022 Jul 18.

5) A survey on the patient journey in Fabry disease in Japan.

Tsurumi M, Ozaki A, Eto Y. Mol Genet Metab Rep. 2022 Aug 17;33:100909. doi: 10.1016/j.mgmr.2022.100909. eCollection 2022 Dec.

6) Generation and characterization of motor neuron progenitors and motor neurons using metachromatic leukodystrophy-induced pluripotent stem cells.

Hossain MA, Hasegawa-Ogawa M, Manome Y, Igarashi M, Wu C, Suzuki K, Igarashi J, Iwamoto T, Okano HJ, Eto Y. Mol Genet Metab Rep. 2022 Feb 21;31:100852. doi: 10.1016/j.mgmr.2022.100852.

7) The role of native T1 values on the evaluation of cardiac manifestation in Japanese Fabry disease patients.

Anan I, Sakuma T, Fukuro E, Morimoto S, Nojiri A, Kawai M, Sakurai K, Kobayashi M, Kobayashi H, Ida H, Ohashi T, Yoshimura M, Eto Y, Hongo K.

Mol Genet Metab Rep. 2022 Mar 16;31:100858. doi: 10.1016/j.mgmr.2022.100858. eCollection 2022 Jun.

8) Characterization of cellular phenotypes in neurons derived from induced pluripotent stem cells of male patients with Fabry disease.

Miyajima T, Saito R, Yanagisawa H, Igarashi M, Wu C, Iwamoto T, Eto Y.

J Inher Metab Dis. 2022 Oct 11. doi: 10.1002/jimd.12567

9) Development of a Highly Sensitive and Rapid Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometric Method Using a Basic Mobile Phase Additive to Determine the Characteristics of the Urinary Metabolites for Niemann-Pick Disease Type C.

Maekawa M, Miyoshi K, Narita A, Sato T, Sato Y, Kumondai M, Kikuchi M, Higaki K, Okuyama T, Eto Y, Sakamaki H, Mano N.

Biol Pharm Bull. 2022;45(9):1259-1268. doi: 10.1248/bpb.b22-00185

## 2. 学会発表

Chen Wu<sup>1</sup>, Takeo Iwamoto<sup>1,2</sup>, Miki Igarashi<sup>1</sup>, Takashi Miyajima<sup>1</sup>, Ken Suzuki<sup>1</sup>, Miyo Munakata, Yoshikatsu Eto<sup>1,2</sup>: Comparative proteomics of Fabry and NPC disease by skin fibroblasts and iPS cell-derived neurons 患者の皮膚線維芽細胞とiPS細胞由来神経細胞によるファブリー病とニーマンピックC型のプロテオミクスの解析第64回日本先天代謝異、常学会、大阪、2023年10月

## H. 知的財産権の出願・登録状況 なし

1. 特許取得  
なし

2. 実用新案登録  
なし

3. その他  
なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）  
分担研究報告書

難病プラットフォーム等の患者レジストリの構築とその利用に関する研究

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・特任教授

**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。

本年度はポンペ病、ニーマンピック病C型、ムコ多糖症I/II型のEDCの完成、修正を行い、ポンペ病については完成EDCに東京女子医大の症例の入力を行った。また京大のCIRBに変更申請を行い、承認を受けた。変更内容は対象疾患としてGM2ガングリオシドーシス、ムコリピドーシスを追加したことと、分担研究者にポンペ病の入力依頼する施設を追加申請したことである。

**研究分担者**

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

**A. 研究目的**

ライソゾーム病・ペルオキシゾーム病は指定難病として診断、診療の指針がある疾患ではあるが、希少難病であり、国内患者の本当の診療状況やQOLを知ることは困難がある。しかしながら患者のunmet needsを解明し、現状での診療状況を継続的に調査することは、今後のこの疾患群における診療、研究の発展に必須の研究であり、これを実現するレジストリ研究を目指す。対象疾患としてポンペ病，ニーマンピック病C型，ムコ多糖症I/II型，GM2ガングリオシドーシス，ムコリピドーシスを手始めとして開発する。

**B. 研究方法**

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

4つのグループを設定し、それぞれの代表とメンバーを設定した。A) ファブリー病（代表；酒井），B) ポンペ病（代表；石垣），C) ニーマンピック病C型，ゴーシェ病（代表；成田），D) ムコ多糖症I, II型（代表；福原）。この中で患者数もさほど多くなく、コントロールしやすい疾患としてポンペ病，ニーマンピック病C型についてEDC策定を行い、実際の運用について確認作業をし、必要に応じて改訂作業を行う。

今年度はさらにムコ多糖症I/II型，GM2ガングリオシドーシス，ムコリピドーシスをEDC策定に追加し，また患者登録を開始する。

**（倫理面への配慮）**

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

**C. 研究結果**

難病プラットフォームの倫理について，京都大学のCIRBにてR3年11月19日に承認を受けている。

ポンペ病に関しては，東京女子医大において数例の患者情報の実際の入力を行い，入力上の問題点などの確認を行ない，EDCの修正作業が必要となり，これを行なった。またニーマンピック病C型についてもEDCの改訂作業が必要となり，この実施とその完成を見た。ムコ多糖症I, II型についてのEDC項目策定の上EDC作成，完成となっている。

また，今年度はムコ多糖症I/II型，GM2ガングリオシドーシス，ムコリピドーシスについてのEDC策定を行った。その際に作成費の節約のために神経症状伴うライソゾーム病のEDCはニーマンピック病C型のEDCを元に最小限の追加を加えてGM2ガングリオシドーシスのEDCとし，関節所見，骨所見を主症状とするムコ多糖症I/II型のEDCをもとにムコリピドーシスのEDCとするなどの工夫を行なった。

患者データの入力はポンペ病とムコ多糖症II型について数例実施した。

またレジストリのデータ入力のための研究協力者の追加のため京都大学のCIRBの変更申請を行った。

**D. 考察**

ライソゾーム病の5疾患に関するEDCの作成を行った。今後は患者情報の入力を進めていくことにより，疾患の自然歴や国内患者の診療状況の把握が可能になると思われる。またライソゾーム病，ペルオキシゾーム病の多数疾患を対象とする本研究班のレジストリにおいて，EDC構築は最初の基盤であるが，その構築にはかなり高額な費用を要するが，今年度行ったすでに作成した疾患のEDCに最小限の項目追加を行うことにより，ある程度の追加料金での

EDC作成が可能になり、今後の他疾患のEDC作成の参考になると考えられた。

今後、このデータ入力作業をいかに推進していくか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として、5疾患のEDCの感性に迫り着き、運用を開始した。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Hughes DA, Bichet DG, Giugliani R, Hopkin RJ, Krusinska E, Nicholls K, Olivetto I, Feldt-Rasmussen U, Sakai N, Skuban N, Sunder-Plassmann G, Torra R, Wilcox WR., Long-term multisystemic efficacy of migalastat on Fabry-associated clinical events, including renal, cardiac and cerebrovascular outcomes. *J Med Genet.* 2023 Jul;60(7):722-731.
- 2) Kurosaka H, Yamamoto S, Hirasawa K, Yanagishita T, Fujioka K, Yagasaki H, Nagata M, Ishihara Y, Yonei A, Asano Y, Nagata N, Tsujimoto T, Inubushi T, Yamamoto T, Sakai N, Yamashiro T., Craniofacial and dental characteristics of three Japanese individuals with genetically diagnosed SATB2-associated syndrome., *Am J Med Genet A.* 2023 Jul;191(7):1984-1989. doi: 10.1002/ajmg.a.63225
- 3) Mitsutake A, Matsukawa T, Iwata A, Ishiura H, Mitsui J, Mori H, Toya T, Honda A, Kurokawa M, Sakai N, Tsuji S, Toda T., Favorable outcome of hematopoietic stem cell transplantation in late-onset Krabbe disease., *Brain Dev.* 2023 Aug;45(7):408-412. doi: 10.1016/j.braindev.2023.04.001
- 4) Fukuda T, Ito T, Hamazaki T, Inui A, Ishige M, Kagawa R, Sakai N, Watanabe Y, Kobayashi H, Wasaki Y, Taura J, Imamura Y, Tsukiuda T, Nakamura K., Blood glucose trends in glycogen storage disease type Ia: A cross-sectional study., *J Inherit Metab Dis.* 2023 Jul;46(4):618-633. doi: 10.1002/jimd.12610
- 5) Asuka T, Kamada Y, Morishita K, Fukuoka T, Takamatsu S, Kondo J, Watanabe M, Sakai N, Hayakawa K, Miyoshi E; Osaka Twin Research Group., Twin research shows glycan changes are more susceptible to environmental factors than their carrier glycoproteins., *Glycoconj J.* 2023 Apr;40(2):191-198. doi: 10.1007/s10719-023-10099-7.
- 6) Koto Y, Narita A, Noto S, Okada M, Ono M, Baba T, Sagara R, Sakai N., Burden of caregivers of patients with neuronopathic and non-neuronopathic Gaucher disease in Japan: A survey-based study., *Mol Genet Metab Rep.* 2023 Aug 1;36:100994. doi: 10.1016/j.ygmrmr.2023.100994

- 7) Koto Y, Ueki S, Yamakawa M, Sakai N., Experiences of patients and their family members with metachromatic leukodystrophy, adrenoleukodystrophy, and Krabbe disease: a qualitative systematic review protocol., *JBIM Evid Synth.* 2023 May 1;21(5):1027-1033. doi: 10.11124/JBIES-22-00154
- 8) Koto Y, Tomozawa M, Sato T, Niinomi K, Sakai N, Nagai T., Supporters' experiences of sensory characteristics of children with profound intellectual and multiple disabilities in after-school daycare centres: A qualitative study., *Nurs Open.* 2023 Dec;10(12):7826-7838. doi: 10.1002/nop.2.2031
- 9) Taniguchi J, Masuda T, Iwatani Y, Yamamoto K; Osaka Twin Research Group.; Sakai N, Okada Y, Watanabe M., Rigorous evaluation of genetic and epigenetic effects on clinical laboratory measurements using Japanese monozygotic twins., *Clin Genet.* 2024 Feb;105(2):159-172. doi: 10.1111/cge.14443
- 10) Narita A, Koto Y, Noto S, Okada M, Ono M, Baba T, Sagara R, Sakai N., Development and evaluation of a patient-reported outcome measure specific for Gaucher disease with or without neurological symptoms in Japan., *Orphanet J Rare Dis.* 2024 Jan 5;19(1):11. doi: 10.1186/s13023-023-02996-9

### 2. 学会発表

- 1) 高渕紗矢香, 笠松 志穂, 古藤 雄大, 李容子, 酒井 規夫, 第64回日本先天代謝異常学会学術集会, 大阪, 2023
- 2) 笠松 志穂, 高渕紗矢香, 古藤 雄大, 李容子, 酒井 規夫, 第64回日本先天代謝異常学会学術集会, 大阪, 2023
- 3) 北村 久美子, 佐藤 友紀, 米井 歩, 永井 真理子, 安達 容枝, 橋本 香映, 高橋 正紀, 望月 秀樹, 酒井 規夫, NIPT受検前後におけるカップルの検査に対する考えの変化と家族機能・受検満足度との関係, 第47回日本遺伝カウンセリング学会, 松本, 2023

## 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



定診断されてきている。一方で酵素活性が低下しても症状が出現しない遺伝子多型

(pseudodeficiency) が一定数存在しており、これらは遺伝学的検査やウロン酸定量を行わないと判別できない。こうした状況を各地のスクリーニングでどのように対応しているのか、その実情を把握する必要がある。

新生児スクリーニングの際に重要になるのは精密検査や確定診断後の治療などを担うフォローアップ体制の構築である。ライソゾーム病の診療ネットワークは本研究班でも課題の一つとして取り組んできている。新生児スクリーニングにおいてフォローアップ体制の課題についても取り上げていく予定である。

## E. 結論

LSD・ALD の拡大新生児スクリーニングは早期診断・早期治療に大きく貢献することが見込まれるものの、現状と課題の整理を行うことが重要である。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

なし

### 2. 学会発表

なし

## H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

### 1. 特許取得

なし

### 2. 実用新案登録

なし

### 3. その他

なし

小脳・脳幹型副腎白質ジストロフィーの臨床像と造血幹細胞移植による治療効果に関する研究

研究分担者 辻省次 国際医療福祉大学ゲノム医学研究所・教授

## 研究要旨

副腎白質ジストロフィー(ALD)は *ABCD1* 遺伝子変異による X 連鎖性遺伝性疾患で、多彩な臨床像を呈する。その中で、小脳・脳幹型 ALD は脳幹や小脳の脱髄を来すが、今回、小脳・脳幹型 ALD の臨床的特徴や造血幹細胞移植 (HSCT) の治療効果について検討した。症例は 7 例で、平均発症年齢 29 歳 (18-39 歳)、平均経過観察期間 4.8 年 (1.1-6.8 年) であった。頭部 MRI で小脳 7 例、脳幹聴覚路 3 例、脳幹錐体路 4 例に T2 高信号病変を認め、3 例で造影増強効果を伴い、電気生理学的検査では全例で subclinical な ABR 異常を認めた。HSCT 施行例は 5 例で、HSCT 後頭部 MRI で、4 例では病変拡大はなく、1 例で HSCT 1 年後に拡大したが、その後は縮小した。造影増強効果を伴った 2 例では、HSCT 2 か月後に所見の消失あるいは不明瞭化を確認でき、長期的には病勢は安定した。小脳・脳幹型 ALD において、HSCT の長期的な治療効果が示された。

## A. 研究目的

副腎白質ジストロフィー(ALD)は *ABCD1* 遺伝子変異による X 連鎖性遺伝性疾患で、主として中枢神経の白質や副腎皮質が障害され、adrenomyeloneuropathy (AMN)、大脳型、小脳・脳幹型を含む多彩な臨床像を呈する。その中で、小脳・脳幹型 ALD は脳幹や小脳の脱髄を来し、予後不良の大脳型 ALD に移行することがある。大脳型では造血幹細胞移植(HSCT)が進行停止に有効で、小脳・脳幹型でも治療選択肢となるが、症例の蓄積は少ない。今回、小脳・脳幹型 ALD の臨床的特徴や HSCT の治療効果について検討した。

## B. 研究方法

2006 年～2022 年の診断例で、小脳・脳幹型 ALD の臨床像を呈したことのある症例の臨床経過、検査所見、治療効果について、単施設で後ろ向きに検討を行った。

### (倫理面への配慮)

ALD に対する HSCT について当院倫理委員会で承認を得ており、患者から同意を得ている。

## C. 研究結果

症例は 7 例で、平均発症年齢 29 歳 (18-39 歳)、平均経過観察期間 4.8 年 (1.1-6.8 年) であった。2 例が AMN、5 例が小脳・脳幹型として発症して、全例で小脳失調が進行した。小脳・脳幹型と診断した時点の頭部 MRI で小脳、脳幹聴覚路、脳幹錐体路に、それぞれ、7 例、3 例、4 例に T2 高信号病変を認め、3 例で造影増強効果を伴い、電気生理学的検査では全例で subclinical な ABR 異常を認めた。HSCT 施行例は 5 例で、経過観察期間の中央値は 4.5 年 (1.1-6.8 年) だった。移植前後の EDSS, ALD-DRS, Barthel index, Loes score の中央値は、4.0→6.5, 2→2, 100→95, 5

→5 と一部で悪化したが軽度であった。頭部 MRI では、4 例で観察期間内の病変拡大はなく、1 例で移植 1 年後に拡大したが、その後は縮小した。造影増強効果を伴った 2 例では、移植 2 か月後に所見の消失あるいは不明瞭化を確認できた。EDSS, ALD-DRS, Barthel index, Loes score を用いて、HSCT 施行前の病勢の進行速度を大脳型 16 例と比較したところ、本病型での増悪はより緩徐であった。

## D. 考察

小脳・脳幹型 ALD に対する HSCT は、施行後、長期的には病勢は安定していることが示された。小脳・脳幹型 ALD は大脳型 ALD と比較して、緩徐に進行するものの、造血幹細胞移植後、頭部 MRI 上病変の拡大は認めず、症状は安定することから、病変の拡大、症状の進行を認める小脳・脳幹型 ALD に対しては、造血幹細胞移植を検討するのが良いと考える。

## E. 結論

小脳・脳幹型 ALD においては、subclinical な ABR 異常を認め、大脳型よりも緩徐に進行した。また、小脳・脳幹型 ALD における HSCT の長期的な治療効果が示された。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

Kakumoto T, Matsukawa T, Ishiura H, Mori H, Tsuji S, Toda T. Neurofilament light chain levels in cerebrospinal fluid as a sensitive biomarker for cerebral adrenoleukodystrophy. *Ann Clin Transl Neurol.* 10: 1230-1238, 2023  
Takegami N, Matsukawa T, Hamada M, Tanifuji S, Tamura T, Yamaguchi-Takegami N, Ishiura H, Mitsui J, Sakuishi K, Tsuji S, Toda T. A Case

of Adrenomyeloneuropathy with Later Development of Cerebral Form Caused by a Hemizygous Splice-site Variant in ABCD1. Intern Med. 2023 Aug 9. doi: 10.2169/internalmedicine.2240-23. Online ahead of print, 2023

## 2. 学会発表

Akihito Hao, Takashi Matsukawa, Masashi Hamada, Toshiyuki Kakumoto, Jun Mitsui, Hiroyuki Ishiura, Shoji Tsuji, Tatsushi Toda. Clinical presentation of cerebello-brainstem form of adrenoleukodystrophy and efficacy of HSCT (ポスター優秀演題賞候補セッション) .

第 64 回日本神経学会学術大会. 2023 年 5 月 31 日. 千葉県幕張メッセ.

## 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



患者登録とデータベースの構築に関する研究

研究分担者 檜垣克美 鳥取大学研究推進機構・准教授

**研究要旨**

中枢神経症状を主症状とするライソゾーム病の一つ、GM1-ガングリオシドーシスについて、脳病態に有効な新規治療法および治療マーカーなどが求められている。今回は、それらの開発について最新の情報に関する調査を行った。

**A. 研究目的**

中枢神経症状を主症状とするライソゾーム病の多くは、現時点で治療法の存在しないため、新たな治療法の開発が求められている。GM1-ガングリオシドーシスは、中枢神経障害を主症状とするライソゾーム病で、近年、遺伝子治療法や改変型酵素補充療法などが開発されている。本年度は、この疾患について、治療法および治療マーカーの開発に関する最新の動態を調査し、情報収集を行った。

**B. 研究方法**

米国のGM1-ガングリオシドーシス患者会であるCure GM1 foundationが主催するCure GM1 Virtual Family Meeting 2023に参加し、GM1-ガングリオシドーシス脳病態に有効な新規治療法、および診断・治療マーカーに関する最新の治験について情報収集を行った。

**(倫理面への配慮)**

本年度は、患者情報や解析を行わなかったため、倫理面での問題は該当しない。

**C. 研究結果**

GM1-ガングリオシドーシスに対する遺伝子治療法の開発は、脳への効果が期待されているAAVベクターを用い、現在、Passage Bio社とNIH Tifft博士らにより、新生児型を対象とし開発が行われている。また、患者の治療効果の評価のため、新生児型の自然歴研究も行われていた。さらに、近年脳に有効な酵素補充療法の改良も行われているが、本疾患の原因酵素 $\beta$ -ガラクトシダーゼは非常の不安定であった。これに対し、酵素安定化を図った変異酵素蛋白質の開発がCODEXIS社により報告された。また、疾患治療マーカーとして、いくつかの候補(A2G2など)について、モデル動物治療実験で

有用性が示された。

**D. 考察**

脳を標的とした遺伝子治療法は、AAVベクターを導入するin vivo遺伝子治療法に加え、ex vivo遺伝子治療法も開発が進められている。また、脳に有効な酵素補充療法以外にも、低分子物質を用いた治療法として、薬理学的シャペロン療法や基質合成抑制療法も試みられている。基質合成抑制療法はAzafaros社による適応外使用薬により、GM1、GM2-ガングリオシドーシスとニーマンピック病C型を対象とした開発が行われている。様々な標的および経路を介した治療法の開発は、それぞれの有効性の実証とともに、将来的には併用による新規治療法の開発の可能性も考えられた。また、新規治療法の導入に際しては、患者登録情報が必要となり、今後の整備の必要性が考えられた。

**E. 結論**

GM1-ガングリオシドーシスの脳病態に有効な新規治療法として、遺伝子治療法と改良型の酵素補充療法の開発について、現状と今後について情報収集を行った。

**G. 研究発表**

**1. 論文発表**

Yamada Y et al, Different solubilizing ability of cyclodextrin derivatives for cholesterol in Nieman-Pick disease type C treatment. Clin Transl Med, 13(8), E1350, 2023

**2. 学会発表**

該当なし

**H. 知的財産権の出願・登録状況**

該当なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）  
分担研究報告書  
移行期医療・移行支援プログラム作成のための予備調査  
-ファブリー病ヘテロ型における臨床的特徴の検討-に関する研究

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・センター長

## 研究要旨

ファブリー病は、ライソゾーム病の一病型であり、細胞内のリソソーム加水分解酵素である  $\alpha$ -galactosidase 活性の低下により、細胞内リソソームに globotriaosylceramide (GL-3：別名 Gb-3、CTH) などの糖脂質の蓄積を来す先天性代謝異常症である。心臓肥大、心血管障害、腎障害に加え、疼痛、被角血管腫、角膜混濁などの多彩な症状が報告されている。遺伝形式は X 連鎖性遺伝であり、X 染色体を 1 本しか持たない男性で発症し、X 染色体を 2 本有する女性はヘテロ型となり遺伝子学的には発症しにくいとされているが、実際は無症状の症例から心不全に至る重篤な症例まで臨床経過は多彩である。

本研究では、移行期医療の予備調査としてファブリー病ヘテロ型 91 症例の臨床的特徴の検討を行った。このことは、現在行われている酵素補充療法や薬理学的シャペロン療法の適応や治療開始時期を検討するための必要な基礎的データになるとともに、これらの解析結果をもとに、移行支援プログラムの作成を行ってゆく。

## A. 研究目的

ファブリー病は、ライソゾーム病の一病型であり、細胞内のリソソーム加水分解酵素である  $\alpha$ -galactosidase 活性の低下により、細胞内リソソームに globotriaosylceramide (GL-3：別名 Gb-3、CTH) などの糖脂質の蓄積を来す先天性代謝異常症である。心臓肥大、心血管障害、腎障害に加え、疼痛、被角血管腫、角膜混濁などの多彩な症状が報告されている。遺伝形式は X 連鎖性遺伝であり、X 染色体を 1 本しか持たない男性で発症し、X 染色体を 2 本有する女性はヘテロ型となり遺伝子学的には発症しにくいとされているが、実際は無症状の症例から心不全に至る重篤な症例まで臨床経過は多彩である。

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

本研究では、移行支援プログラムの作成にあたり予備調査としてファブリー病ヘテロ型 91 症例の臨床的特徴の検討を行った。

このことは、現在行われている酵素補充療法や薬理学的シャペロン療法の適応や治療開始時期を検討するための必要な基礎的データになると考えられる。また、これらの解析結果をもとにファブリー病の移行期医療・移行支援プログラムの作成を行ってゆく。

## B. 研究方法

### 1. 対象

名古屋セントラル病院に通院中または通院歴のあるファブリー病と診断された女性ヘテロ型 91 症例

について解析を行った。なお、E66Q 遺伝子変異の症例は対象外とした。

### 2. 方法

ファブリー病ヘテロ型患者 91 症例を当院初診時の年齢毎、また年齢をもとに I 群 29 歳以下 27 例、II 群 30-49 歳 26 例、III 群 50 歳以上 38 例の 3 群に分類した。血液検査、胸部単純 X 線撮影、心エコーを行い、腎機能や心機能について評価した。評価項目は腎機能としては BUN、血清クレアチニン (Cre)、eGFR を用いた。また心機能としては高感度トロポニン I、BNP を血液検査で、CTR を胸部単純 X 線で計測し、ヘテロ型における年齢と臨床症状との相関について検討を行った。

### (倫理面への配慮)

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

## C. 研究結果

1. 角膜混濁や四肢疼痛：全ての群において高頻度に認められた。
2. 難聴・耳鳴り：若年者では少なかったが、II 群・III 群で多く認められた。
3. 胸痛：I 群・II 群群では少なかったが、III 群で多く認められた。
4. 心機能障害：BNP や高感度トロポニン I、左

室後壁厚や心室中隔厚、左室心筋重量は、加齢に伴い増加を認めた。駆出率は3群間に大きな差はなく概ね50%を維持していた。BNPや高感度心筋トロポニンIは、20代は正常範囲であったが、30代から徐々に増加し50歳以上ではさらに増加を認め、加齢に伴い心筋の障害が考えられた。心胸郭比は、30代から徐々に増加し、50歳以上ではさらに増加を認め、加齢とともに心肥大の悪化が考えられた。

5. 腎機能障害：血清Cre、血清 $\beta$ 2-MG値は、20代は正常であるが、30代から徐々に増加を認めた。eGFRは、30代から徐々に減少し、加齢に伴い腎機能障害が認められた。特に、eGFRが60mL/min/m<sup>2</sup>未満の腎機能低下は、I群・II群ではほとんど認めなかったが、III群では高頻度に認められた。

#### D. 考察

心機能に関しては、ファブリー病による心不全の進行や心筋障害が示唆された。これは一般成人の加齢性変化を超えた心機能の低下が生じていると考えられた。

BNPは心臓から分泌されるホルモンで、利尿作用、血管拡張作用、交感神経抑制、心肥大抑制などの作用があり心筋を保護するように働き、心臓への負荷の増加や心筋の肥大が起こると分泌は増加する。また、トロポニンIは心筋のみに存在し心筋が壊死すると血中に流出するため、心筋特異的なバイオマーカーとして広く活用されている。

心エコーでのLVSDやLVpww、LADも加齢とともに増加しており、ファブリー病による代謝産物の蓄積による壁肥厚が考えられた。心胸郭比の増加も代謝産物の蓄積による壁肥厚が考えられた。EFは3群間に大きな差はなく多くの症例がEF50%を超えていたことから、ファブリー病における心機能低下には代謝産物の蓄積による心筋障害や壁肥厚が関与していると考えられた。

腎機能に関しては、血清Cre値は軽度上昇を認め、これは一般的な加齢性変化による可能性も考えられたが、eGFRは明らかに低下しておりファブリー病による腎機能障害が考えられた。eGFRが60mL/min/m<sup>2</sup>を下回る中等度の腎機能低下はI群ではほとんどみられなかったが、II群から散見され、III群では明らかに認められた。血清Cre、eGFRの変化を考えると、ファブリー病における腎機能障害は糸球体への代謝産物の蓄積により生じていると考えられた。

ファブリー病女性ヘテロ型は、加齢とともに心機能低下や腎機能低下に陥る症例が認められ、一部

の症例では重症化していた。これらは経年によるファブリー病の代謝産物によると考えられた。発症年齢は男性に比べ女性の方がより高齢で発症すると考えられるが、若年群では症状の出現率や臓器の障害は低かったものの加齢によりその頻度は増加し、加齢とともに進行し男性患者と同等の重症例が認められた。

#### E. 結語

ヘテロ型(女性)は、加齢に伴い心機能低下や腎機能低下に陥る症例を認め、一部症例では重症化していた。若年(I群)では症状の出現率は低かったが、加齢によりその頻度は増加した。無症状であっても慎重な観察を行い、20代を超えたころ(II群・III群)や症状や臓器障害が出現したときには適切な治療を検討することが重要である。

本研究は、現在行われている酵素補充療法や薬理的シャペロン療法の適応や治療開始時期を検討するための必要な基礎的データになるとともに、これらの解析結果をもとに、移行期医療・移行支援プログラムの作成を行ってゆく。

#### 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

- 坪井一哉: QOL、疼痛に対する効果. “ファブリー病 UpDate 改訂版 2” 衛藤義勝、大橋十也 編. 診断と治療社, pp210-212, 2021
- 坪井一哉: 皮膚、自立神経症状に対する効果. “ファブリー病 UpDate 改訂版 2” 衛藤義勝、大橋十也 編. 診断と治療社, pp213-215, 2021
- 坪井一哉: ファブリー病 子供たちの叫びが聴こえますか? “月刊母子保健 11月号” ヴィットゲン社. pp10-11, 2021
- 坪井一哉: ファブリー病. “脳神経内科学レビュー2022-2023” 鈴木則宏 監修、永田栄一郎、伊藤義彰 編. 総合医学社, pp354-360, 2022
- 坪井一哉: ライソゾーム病の治療とマネジメント. “Annual Review 神経 2022” 鈴木則宏、荒木信夫、宇川義一、桑原聡、塩川芳昭 編. 中外医学社, pp233-239, 2022
- 坪井一哉: ファブリー病. “脳神経内科学レビュー2024-2025” 鈴木則宏 監修、永田栄一郎、伊藤義彰 編. 総合医学社, 2024 (in press)
- Koto Y, Sakai N, Lee Y, Kakee N, Matsuda J, Tsuboi K, Shimozawa N, Okuyama T, Nakamura K, Narita A, Kobayashi H, Uehara R, Nakamura Y, Kato K, Eto Y.; Prevalence of patients with lysosomal storage disorders and peroxisomal

disorders: A nationwide survey in Japan.  
Mol Genet Metab. 133(3):277-288, 2021

## 2. 学会発表

1. 坪井一哉,山本浩志,泉本真孝.心肥大を伴ったヘテロ型ファブリー病 2 例の剖検所見.第 75 回日本交通医学会総会.2021
2. 坪井一哉. 日常診療に潜むファブリー病～見逃さないための 7 つのポイント～.第 76 回日本交通医学会総会.2022
3. 坪井一哉,山本浩志. Detection of Mulberry

Bodies using Imaging Flow Cytometry.第 63 回日本先天代謝異常学会学術集会.2022

4. 坪井一哉,眞砂明典,山本浩志, イメージングフローサイトメトリーを用いたマルベリー小体の検出.第 77 回日本交通医学会総会.2023
5. 坪井一哉, 眞砂明典, 山本浩志. Clinical features of heterozygous Fabry disease.第 64 回日本先天代謝異常学会学術集会.2023

## H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

岡山県におけるライソゾーム病診療の現状：  
川崎医科大学小児科におけるライソゾーム病診療体制に関する研究

研究分担者 松田純子 川崎医科大学 病態代謝学・教授

## 研究要旨

2015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（LSD/PD）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、早期治療ができる体制を構築することが急務である。そこで、先の難治性疾患政策研究事業（衛藤班）では、全国に地区別のLSD/PD診療拠点病院を指定する提案を行った。本研究では、中国四国地区の岡山県におけるLSD/PD診療の現状を把握する目的で、川崎医科大学附属病院小児科で診療を行っているライソゾーム病の4症例（ムコ多糖症Ⅱ型、ムコ多糖症ⅢA型、Gaucher病Ⅲb型、ガラクトシアリドーシス〔若年型〕）の診断と治療の経緯について調査した。診断については、Gaucher病Ⅲb型とガラクトシアリドーシス〔若年型〕の診断は、中国四国地域のLSD/PD診療拠点病院である鳥取大学附属病院との連携でなされていた。ムコ多糖症ⅢA型の診断は、川崎医科大学附属病院からの未診断疾患イニシアチブ（IRUD）へのエントリーが契機であった。治療については、ムコ多糖症Ⅱ型とGaucher病Ⅲb型に対する酵素補充療法は川崎医科大学附属病院小児科で実施されていた。ムコ多糖症ⅢA型とガラクトシアリドーシス〔若年型〕については、現時点では、根本的な治療法がなく、小児科が院内の複数の診療科（眼科、整形外科、脳神経内科、循環器内科、リハビリテーション科）にコンサルテーションする形で、全身性の合併症に対する診療が行われていた。以上の結果から、中国四国地区のLSD/PD診療拠点病院は有効に機能していることがわかった。一方で、乳児健診やかかりつけ医においてより早期に診断できた可能性も推定された。早期診断体制の整備や、根本治療の確立していないLSD/PDに対する新しい治療法開発の取り組みが不可欠であるといえる。

## A. 研究目的

ライソゾーム病・ペルオキシゾーム病（LSD/PD）は、きわめて希で、多くが小児期に発症する難病である。酵素補充療法（ERT）や基質合成抑制療法、シャペロン療法、骨髄移植などの有効な治療法の確立をうけて、日常診療の流れの中で、より早い段階で鑑別疾患にあげ、いかに早期診断、早期治療に結び付けることができるかがますます重要になっている。

2015年に施行された難病法に基づく難病対策基本方針により、2018年度以降、各都道府県に、難病診療連携拠点病院が整備され、難病が疑われる患者がスムーズに医療を受けることができる診療体制の構築が進められている。しかし、より疾患頻度の高い神経難病に重点が置かれる傾向にあり、小児期発症の希少難病であるLSD/PDの診療体制は十分に構築されているとは言えない。加えて、LSD/PDを専門とする医師の数は十分ではなく、必ずしも難病診療連携拠点病院に専門医がいるとは限らない。そこで、先の難治性疾患政策研究事業（衛藤班）では、全国に地区別のLSD/PD診療拠点病院を指定する提案を行った。

本研究では、中国四国地区の岡山県におけるLSD/PD診療の現状を把握する目的で、川崎医科大学附属病院小児科で診療を行っているライソゾーム病の4症例（ムコ多糖症Ⅱ型、ムコ多糖症ⅢA型、Gaucher病Ⅲb型、ガラクトシアリドーシス〔若年型〕）の診断と治療の経緯について調査した。

## B. 研究方法

川崎医科大学附属病院小児科で診療を行っているライソゾーム病の4症例（ムコ多糖症Ⅱ型、ムコ多糖症ⅢA型、Gaucher病Ⅲb型、ガラクトシアリドーシス〔若年型〕）の診断と治療の経緯について診療録を後方視的に調査した。

### （倫理面への配慮）

川崎医科大学・同附属病院倫理委員会により、本研究（研究課題名：ライソゾーム病・ペルオキシゾーム病に対する医療提供体制の都道府県別現況調査）の審査を受け、研究実施の許可を得た（承認番号 5777-01）。

## C. 研究結果

### 1) 症例1：ムコ多糖症Ⅱ型

3歳7カ月時にかかりつけの耳鼻咽喉科医院で特徴的顔貌と繰り返す中耳炎からムコ多糖症を疑われ小児科紹介となった男児。10カ月時に両側の鼠径ヘルニア修復術、2歳時にアデノイド切除術と両側鼓膜換気チューブ留置術を受けていた。また、母親は新生児期から長兄に比べ、患児の皮膚がごわごわと硬いこと、多毛であることに気が付いており、乳児健診時に診察医に相談していた。初診時には鼻孔の広い大きな鼻、分厚い唇などの特徴的顔貌、厚く硬い耳介、歯列不正（歯間のすきま、先

のつがった歯)、硬い髪の毛、短頸、驚手を認めた。皮膚は厚くて硬く、背部に肩に及ぶ広範な蒙古斑を認めた。胸部の聴診で尖部に汎収縮期雑音を聴取した。腹部の触診で著明な肝脾腫を認めた。胸部X線でオール状の肋骨、手部X線で遠位指関節の拘縮、砲弾様の指骨、中手骨の近位骨端の先細り様変化、脊柱X線で軽度の側弯と後弯、腰椎椎体の低形成と卵円化、椎体前面の楔状変形を認めた。心エコー図で僧帽弁閉鎖不全と大動脈弁狭窄を認めた。脳MRIでは軽度の脳萎縮と脳室拡大、脳室周囲の多発性血管周囲腔拡大を認めた。以上の所見からムコ多糖症(MPS)を疑い、まず、病型を絞り込む目的で、株式会社エスアールエル(SRL)に尿中ウロン酸定量およびグリコサミノグリカン(GAG)分画検査を提出した。その結果、ウロン酸の高値、デルマトラン硫酸とヘパラン硫酸の排泄増加を認めた。男児であること、角膜混濁を認めないことからMPS II型を疑い、SRLに末梢血白血球のIduronate-2-sulfataseの酵素活性測定を提出した。その結果、著明な活性低下を認め、MPS II型と確定診断した。重症度および予後の予測を目的として国立成育医療センターにIDS遺伝子解析を提出し、中枢神経病変を伴う重症型で報告のある変異c. [121\_123delCTC], p. [Leu41del]を認めた。

診断確定後、IdursulfaseによるERTを開始した。尿中ウロン酸は速やかに正常レベルまで低下し、皮膚の肥厚および肝脾腫も改善した。8歳3ヵ月時にHLA適合同胞よりBMTをうけ、生着が得られた。現在、11歳9ヵ月で、川崎医科大学附属病院小児科で3ヵ月に1回の頻度でフォローアップを行っている。

## 2) 症例2: ムコ多糖症ⅢA型

33歳時に原因不明の精神運動発達遅滞の精査目的で川崎医科大学遺伝診療部に紹介となり、未診断疾患イニシアチブ(IRUD)にエントリーした女性。幼児期より言語発達の遅れ、多動、興味の偏りがあり、9歳時に自閉スペクトラム症と診断された。13歳時にてんかんを発症し、その頃から不眠、興奮、多動が出現。徐々に有意語が減少し、表情の変化が乏しくなった。30歳頃からパーキンソニズムと考えられる歩幅が狭く小刻みな歩行となり、姿勢の保持が困難となった。身長156.1cm、体重73.2kg。明らかな特異顔貌なし。多毛なし。異所性蒙古斑なし。手指拘縮なし。心雑音を聴取せず。肝脾触知せず。頭部MRI大脳の全般的な高度の萎縮あり。IRUDでN-sulfoglucosamine sulfohydrolase (SGSH) 遺伝子に既知の病的と予測されるミスセンス変異c. [544C > T]; [1040C > T], p. [Arg182Cys]; [Ser347Phe]が複合ヘテロ接合性に同定された。SRLに尿中ウロン酸定量およびGAG分画検査とHeparan N-sulfataseの酵素活性測定を提出した。その結果、尿中ウロン酸の高値、ヘパラン硫酸の排泄増加を認め、末梢血白血球のHeparan N-sulfataseの酵素活性の著明な低下を認めた。以上の結果から、遺伝学的、生化学的にMPSⅢAと確定診断した。

現在36歳で、ほぼすべての日常生活動作に介助が必要である。MPSⅢAに対する根本治療は確立していないことから、川崎医科大学附属病院小児科と脳神経内科で3ヵ月に1回、循環器内科で6ヶ月に1回フォ

ローアップを行っている。

## 3) 症例3: Gaucher 病Ⅲb型

1歳10ヵ月時に胃腸炎でかかりつけの小児科を受診した際に肝脾腫を指摘され、小児科に紹介された女児。身長-1.3 SD、体重-0.7SD。前額部に内出血あり。腹部の触診で肋骨弓下に肝臓6 cm、脾臓3 cmを硬く触知。血液検査で、Hb 11.6 g/dLと貧血、血小板数11.5万と血小板減少を認め、ACEは高値であった。骨髓検査でゴーシェ細胞を認めたことから、Gaucher病を疑い、中国四国地域のLSD/PD診療拠点病院である鳥取大学附属病院に、末梢血リンパ球のacid- $\beta$ -glucosidaseの酵素活性測定を提出した。その結果、著明な活性低下を認めたため、大阪市立総合医療センターにGBA遺伝子検査を依頼し、既報の病因変異c. [754T>A]; c. [1448T>C], p. [Phe252Ile]; [p. Leu483Pro]を複合ヘテロ接合性に認めた。ABRでV波の振幅低下を認め、水平性衝動性眼球運動障害も認めたことから、Gaucher病Ⅲb型(亜急性神経型)と診断した。

診断確定後、ImigluceraseによるERTを開始し、2y10mからは神経症状に対して、鳥取大学医学部附属病院で実施されているAmbroxolによるシャペロン療法の医師主導治験(J-ACT試験)にエントリーし、ERTと併用中である。

## 4) 症例4: ガラクトシアリドーシス [若年型]

6歳時に就学前検診で視力低下を指摘され、眼科医院を受診し、両眼の矯正視力低下と眼底のチェリーレッド斑の所見からライソゾーム病を疑われ、小児科を紹介受診した女児。精神運動発達遅延なし。4歳頃から中耳炎を反復。5歳頃から保育士により鳩胸と肘や膝関節の伸展不良の指摘あり。身長+0.1SD、体重+0.6SD。やや粗な顔貌。皮膚および鼻や耳の軟骨が硬め。背部の多毛、蒙古斑あり。毛髪は硬く、茶髪傾向。鳩胸あり。肘および膝関節の伸展不良あり。歯列不良、歯肉腫張あり。心雑音なし。肝脾腫の触知なし。視力は両眼とも0.2(矯正不能)。両眼眼底にチェリーレッド斑あり。網膜色素変性なし。角膜混濁なし。全身骨X-Pで肋骨のオール状変形あり、脊椎の側彎および後彎あり、X脚あり。心エコーで4弁の肥厚と軽度の弁逆流あり。LSDを疑い、中国四国地域のLSD/PD診療拠点病院である鳥取大学附属病院に末梢血白血球を用いたリソゾーム酵素活性のスクリーニング検査を提出した。その結果、Neuraminidase活性の著明な低下とGM1- $\beta$ -galactosidase活性の軽度低下を認めた。ガラクトシアリドーシスを疑い、鳥取大学附属病院にCTSA遺伝子解析を提出し、日本人の高頻度変異である既報変異c. [746+3 A>G]と親規のミスセンス変異c. [656 G>T], p. [Gly219Val]を複合ヘテロ接合性に認め、ガラクトシアリドーシスと確定診断した。

現在14歳で、視力障害が進行し、小脳性運動失調やミオクロヌス発作も出現している。ガラクトシアリドーシスに対する根本治療は確立していないことから、川崎医科大学附属病院小児科と眼科、リハビリテーション科で1-3ヵ月に1回フォローアップを行っている。

## D. 考察

本研究では、中国四国地区の岡山県におけるライソゾーム病診療の現状を把握する目的で、川崎医科大学附属病院小児科で診療を行っているライソゾーム病の4症例（ムコ多糖症Ⅱ型、ムコ多糖症ⅢA型、Gaucher病Ⅲb型、ガラクトシアリドーシス[若年型]）の診断と治療の経緯について調査した。診断については、Gaucher病Ⅲb型とガラクトシアリドーシス[若年型]の診断は、中国四国地域のLSD/PD診療拠点病院である鳥取大学附属病院との連携でなされていた。ムコ多糖症ⅢA型の診断は、川崎医科大学附属病院から提出されたIRUDへのエントリーが契機であった。MPSⅡ型では、母親は乳児期から硬い皮膚に違和感を持っており、母子手帳を利用した早期診断の取り組みは有用と考えられる。

治療については、ムコ多糖症Ⅱ型とGaucher病Ⅲb型に対する酵素補充療法は、川崎医科大学附属病院小児科で実施されていた。ムコ多糖症ⅢA型とガラクトシアリドーシスについては、現時点では根本的治療法は確立されておらず、新規治療法の開発研究が急務であると考えられた。

## E. 結論

中国四国地区のLSD/PD診療拠点病院は有効に機能していることがわかった。一方で、乳児健診やかかりつけ医においてより早期に診断できた可能性も推定された。早期診断体制の整備や、根本治療の確立していないLSD/PDに対する新しい治療法開発の取り組みが不可欠であるといえる。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1) Watanabe T, Tsuboi K, Matsuda N, Ishizuka Y, Go S, Watanabe E, Ono A, Okamoto Y, **Matsuda J**. Genetic ablation of Saposin-D in Krabbe disease eliminates psychosine accumulation but does not significantly improve demyelination. *J Neurochem* 166, 720-746, 2023.

2) Suzuki A, Silsirivanit A, Watanabe T, **Matsuda J**, Inamori K, Inokuchi J. Mass Spectrometry of Neutral Glycosphingolipids. *Methods Mol Biol* 2613, 127-144, 2023.

3) Ota A, Morita H, Naganuma T, Miyamoto M, Jojima K, Nojiri K, **Matsuda J**, Kihara A. Bifunctional DEGS2 has higher hydroxylase activity toward substrates with very-long-chain fatty acids in the production of phytosphingosine ceramides. *J Biol Chem* 299, 104603, 2023.

4) 松田純子. 先天代謝異常症クリニカルファイル：ガラクトシアリドーシス、診断と治療社、p. 304-306, 2023.

5) 松田純子. ライソゾーム病—最新の病態、診断、治療の進歩 改訂第2版：シアリドーシス、診断と

治療社、p. 246-249, 2023.

6) 松田純子. ライソゾーム病—最新の病態、診断、治療の進歩 改訂 第2版：サポシン欠損症、診断と治療社、p. 203-208, 2023.

### 2. 学会発表

1) 渡邊 昂、鈴木明身、大平 伸、郷 慎司、石塚佑太、森谷卓也、宮地禎幸、永井 敦、**松田純子**. 膀胱移行上皮には炭素数20のフィトセラミド構造が豊富に存在し構造維持に重要である. 第64回 日本生化学会 中国・四国支部例会（松山）2023年5月27日.

2) **松田純子**、渡邊 昂、坪井一人、郷 慎司、石塚佑太. Krabbe病の神経病態はサイコシンの蓄積だけでは説明できない. 第65回日本脂質生化学会（熊本）2023年6月9日.

3) 渡邊 昂、鈴木明身、石塚佑太、**松田純子**. フィトセラミド構造は小腸上皮における脂質吸収に重要である. 第65回日本脂質生化学会（熊本）2023年6月9日.

4) 石塚佑太、鎌尾浩行、渡邊 昂、小野公嗣、大塚正人、**松田純子**. プロサポシントランスジェニックマウスにおける網膜視細胞変性の解析. 第64回日本神経病理学会総会学術研究会・第66回日本神経化学会大会 合同大会（神戸）2023年7月6日.

5) 渡邊 昂、石塚佑太、**松田純子**. 質量分析計を用いたKrabbe病モデルマウスのスフィンゴ脂質の定量解析. 第64回日本先天代謝異常大会（大阪）2023年10月5日.

6) 石塚佑太、鎌尾浩行、渡邊 昂、小野公嗣、大塚正人、**松田純子**. プロサポシン過剰発現マウス網膜における選択的視細胞死の解析. 第64回日本先天代謝異常大会（大阪）2023年10月6日.

7) **松田純子**、升野光雄、篠塚雅子、逸見祥司、上村史朗、中野貴司. 未診断疾患イニシアチブ（IRUD）をきっかけに確定診断に至ったムコ多糖症ⅢA型の1例. 第64回日本先天代謝異常大会（大阪）2023年10月6日.

8) **松田純子**、渡邊 昂、鈴木明身、郷 慎司、大平伸、森谷卓也. 膀胱上皮組織には炭素数20の長鎖塩基からなるフィトセラミド構造をもつスフィンゴ糖脂質が豊富に存在する. 第65回日本生化学会（福岡）2023年11月1日.

9) 渡邊 昂、坪井一人、石塚佑太、**松田純子**. サポシンD欠損Twitcherマウスの神経病態はサイコシンの蓄積だけでは説明できない. 第65回日本化学会（福岡）2023年11月1日.

10) 渡邊 昂、石塚佑太、**松田純子**. クラッペ病モデルマウス由来の脳神経系細胞種別スフィンゴ脂質の定量解析. 第28回日本ライソゾーム病研究会

(東京) 2023年11月10日.

11) Ohashi I, **Matsuda J**, Nagata M, Ishihara Y, Miyashita Y, Asano Y, Yamanouchi Y, Takao K, Tawa K, Otomo T, Kurosawa K, Masuno M. A case of 17p13.3 microdeletion with breakpoint in the gene for CRK. ASHG 2023 Annual Meeting (Washington D.C.) 2023年12月7日.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得  
該当なし

2. 実用新案登録  
該当なし

3. その他  
該当なし



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  
早期診断・早期治療を可能とする診療提供体制の確立に関する研究

研究分担者 下澤 伸行 国立大学法人東海国立大学機構岐阜大学・高等研究院・特任教授

### 研究要旨

副腎白質ジストロフィー（ALD）を含むペルオキシソーム病の早期診断・早期治療を可能とする診療提供体制を確立するために以下の成果を挙げた。

- ① 診療ガイドラインの作成：作成委員会において概要、BQ、CQ、SRダイジェスト、最新のトピックスの原稿取りまとめは終了し、Minds診療ガイドライン作成マニュアル2020に準じて原案作成作業を進めている。次年度に日本先天代謝異常学会と日本神経学会の共同編集での発刊を予定している。
- ② 新生児スクリーニングを含めた早期診断体制の構築：岐阜大学で実装した保険診療によるALDを含むペルオキシソーム病の早期診断検査は順調に稼働している。これを用いたALD新生児スクリーニング陽性者の精密診断支援体制を全国に展開している。
- ③ 拠点病院の再編成：全国に準緊急的な移植が可能なALD移植拠点病院ネットワークを整備した。

### 研究協力者：

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・准教授）  
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支援体制を整備して早期診断、早期治療に繋げるとともに、ALDについては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。そのために必要な新生児スクリーニング診断支援拠点や移植拠点病院ネットワークを整備するとともに実践的な診療ガイドラインを作成する。

### B. 研究方法

#### ①診療ガイドラインの作成：

ALD診療ガイドラインを日本先天代謝異常学会と日本神経学会が共同して作成する。具体的には最新のエビデンスをもとにMinds診療ガイドライン作成マニュアル2020に準じて4つのCQに対して推奨文、SRダイジェストを作成し、投票にて推奨度を決定する。さらに主治医が実践的に役立つ診断、評価、治療に関して12個のBQ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掲載する。作成した原案は患者会の意見を取り入れて両学会ガイド委員会の承認、関連する他学会の外部評価も受けた上で刊行する。

#### ②新生児スクリーニングも含めた早期診断体制の構築：

- (1) 極長鎖脂肪酸検査とALD遺伝学的検査の迅速かつ精度管理された保険診療による診断検査を全国医療機関に安定して提供する。
- (2) 新生児スクリーニングによるALD陽性者に対して(1)を用いた診断結果並びに最新の医療情報を精

密診断施設に提供する。

#### ③ALD診療拠点病院の再編成

準緊急的な移植が必要な大脳型ALD患者に対して、全国移植拠点ネットワークを構築し、全国診断拠点と連携して迅速な診断から早期治療に繋げる。

### （倫理面への配慮）

学内倫理委員会の承認のもとに診断調査研究を進めている。さらにガイドライン作成に関しては全ての委員の利益相反を確認している。

### C. 研究結果

#### ①ALD診療ガイドラインの作成

作成委員会において概要、BQ、CQ、SRダイジェスト、最新のトピックスの原稿取りまとめは終了し、Minds診療ガイドライン作成マニュアル2020に準じて原案作成作業を進めている。次年度に日本先天代謝異常学会と日本神経学会の共同編集での発刊を予定している。

#### ②早期診断体制の構築

- (1) 保険診療によるペルオキシソーム病診断実装：岐阜大学病院検査部難病検査室と衛生検査所岐阜大学高等研究院遺伝子検査室により、令和5年1月～12月の1年間に極長鎖脂肪酸218件、遺伝子検査100検の解析結果を全国の医療機関に提供している。
- (2) 新生児スクリーニング精密診断支援としては岐阜県以外に愛知県、宮崎県、石川県、三重県、福井県、東北5県、さらに関東地域等の陽性者に対しても精密診断施設からの依頼を受けて診断結果を提供している。その際には単に診断結果だけではなく、極長鎖脂肪酸結果と合わせて同定されたレアバリエーションの病的意義やフォローアップの方針等のコメントをつけて対応している。

#### ③ALD診療拠点病院の再編成

ALDの準緊急的かつ適切な造血幹細胞移植につなげるために全国ALD移植ネットワーク診断拠点・協力病院を分担研究者とともに構築した。

## D. 考察

大脳型ALDの唯一の治療法は発症早期の造血幹細胞移植に限られており、いかに早期に診断して移植に繋げるか、さらには発症前に診断して早期に介入して、大脳型や副腎不全の発症に対応することが予後改善のために推奨されている。本研究では早期診断・治療のために必要な新生児スクリーニングを含めた早期診断体制の整備から診療ガイドラインの作成、治療に関しては準緊急的な移植に対応可能な全国移植ネットワーク体制の構築を進めている。これらより得られた臨床的エビデンスをもとにさらなる検討を進め、1人でも多くの患者の予後改善に繋げていきたいと考えている。

## E. 結論

診療ガイドラインの作成は初年度に全ての原稿のとりまとめ作業は終了し、2年目にあたる次年度に発刊する予定である。早期診断のために整備した保険診療による診断拠点は順調に稼働しており、今後、新生児スクリーニング陽性者の精密診断支援拠点としてさらなる国内普及を目指している。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Kawai H, Takashima S, Ohba A, Toyoshi K, Kubota K, Ohnishi H, Shimozawa N. Development of a system adapted for the diagnosis and evaluation of peroxisomal disorders by measuring bile acid intermediates. *Brain Dev* 2023; 45(1): 58-69.
2. Nakano Y., Taira Y., Sasaki R., Tadokoro K., Yunoki T., Nomura E., Fukui Y., Take moto M., Morihara R., Shimozawa N., Yamashita T. Novel ABCD1 mutation detected in a symptomatic female carrier of adrenoleukodystrophy. *Neurology and Clinical Neuroscience* 2023; 11: 58-60
3. Morito K., Shimizu R., Ali H., Shimada A., Miyazaki T., Takahashi N., Rahman M.M.,

Tsuji K., Shimozawa N., Nakao M., Sano S., Azuma M., Nanjundan M., Kogure K., Tanaka T. Molecular species profiles of plasma ceramides in different clinical types of X-linked adrenoleukodystrophy. *Journal of Medical Investigation* 2023; 70: 403-410

4. 下澤伸行. 副腎白質ジストロフィー. 特集・第64回日本小児神経学会学術集会. 企画シンポジウム6: 難治性小児神経疾患の新生児スクリーニング国内新規導入の現状と課題, 脳と発達 2023 年第 55 巻 173-177
5. 下澤伸行. ペルオキシソーム病 副腎白質ジストロフィーを中心に. *医学のあゆみ* 2024 年 288: 794-799

## 2. 学会発表

1. 下澤伸行. 拡大マススクリーニング検査の現状について. 近畿日本小児科学会 (第 36 回) ランチョンセミナー (2023 年 3 月 12 日 大阪国際会議場)
2. 下澤伸行. ペルオキシソーム病. 日本小児科学会学術集会 (第 126 回) 分野別シンポジウム 1 「神経代謝疾患で遺伝学的診断が保険収載された疾患の紹介」 (2023 年 4 月 14 日 品川)
3. 下澤伸行. 拡大新生児マススクリーニング検査国内導入の取組み. 日本小児科学会奈良地方会 (第 140 回) 特別講演 (2023 年 7 月 15 日 オンライン開催)

## H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

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

先進的医療の導入に関する調査研究に関する研究

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

研究要旨

現在、我が国で、AMED 資金などで開発が進む遺伝子治療の治験・臨床研究に対して、コントロールとなる臨床データ取得、プロトコル作成、患者リクルートなどにおいて支援し、開発の促進に寄与し、我が国への遺伝子治療製品の導入に繋げていく。

今回は ①ムコ多糖症Ⅱ型（MPSⅡ） ② ニーマンピック病 C 型（NPC） ③ GM2 ガングリオシドーシス の 3 疾患を対象とし、3 疾患それぞれ調査研究チームを作成し検討した。

（研究協力者）

山形崇倫 自治医科大学小児科学講座 客員教授  
村松一洋 自治医科大学小児科学講座 教授  
小島華林 自治医科大学小児科学講座 准教授  
伊藤隆司 自治医科大学小児科学講座 客員教授  
大友孝信 川崎医科大学 分子遺伝医学教室 教授  
成田綾 医誠会国際総合病院 小児科部長  
酒井規夫 医誠会国際総合病院 難病医療推進副センター長  
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  
秋山政晴 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 講師  
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 大学院医学系研究科 小児希少難病早期診断・予防医学講座 特任准教授  
山本将平 東海大学 総合診療学系小児科 准教授  
矢部晋正 東海大学 総合診療学系小児科 教授  
濱崎考史 大阪公立大学 大学院医学研究科発達小児医学 教授

A. 研究目的

現在、我が国で、AMED資金などで開発が進む遺伝子治療の治験・臨床研究に対して、コントロールとなる臨床データ取得、プロトコル作成、患者リクルートなどにおいて支援し、開発の促進に繋げる。

B. 研究方法

どのような支援が必要か MPSⅡ/ NPC/ GM2

① 各治験での基本となるデータ取得  
コントロール群（非投与群、比較対象群）に求められる検査所見や診療情報（酵素活性やバイオマーカー、典型的な症状など）を列挙し、それをレジストリの調査項目に反映させていく。

（方法）

- 各治験チームでの調査検討（検査項目、臨床所見項目の選定）
- レジストリチームとの連携

② 臨床プロトコルの作成支援： 基本的なプロトコル作成支援

（方法）

- 各治験チーム責任者がたたき台を作ったうえで調査検討  
：期間， inclusion/exclusion criteria, end pointなど。先行治験（論文）も参考にする
- 各種ガイドライン準拠、安全確保の対策（小児用・成人用）
- その他PMDAから指摘されたポイントなど

③ 患者リクルート支援：各グループで必要な人数の想定

（方法）

- 各治験チームでの調査検討（候補患者リスト、臨床情報、治験実施施設の選定）
- 新生児スクリーニングチームとの連携（診断された患者への対応）
- 診断システムチームとの連携（診断された患者への対応）

（倫理面への配慮）該当なし

## C. 研究結果

ムコ多糖症Ⅱ型 (MPSⅡ)

自然歴：論文調査、患者レジストリ（難病プラットフォーム、JASMin）との連携  
臨床プロトコル、患者リクルートもAMED研究班と連携して行う。

2026年度には治験届を提出する目標

GM2ガングリオシドーシス

自然歴：論文調査、患者レジストリ（難病プラットフォーム、JASMin）との連携  
難病プラットフォームはNPCのものを参考に制作し、病型・診断基準は独自の項目を構築している

2026年春までに治験届を提出する目標

NPC（ニーマンピックタイプC）

自然歴：論文調査、患者レジストリ（難病プラットフォーム、JASMin）との連携  
難病プラットフォームはEDCは完成している  
現状はベクター再開発に入り、2026年春までに治験届を提出する目標としている

## D. 考察

各疾患で必要とする支援内容は異なり、それぞれの支援体制を構築した。

## E. 結論

各疾患の研究開発で今後もそれぞれの支援継続が必要であり、近い将来の治験に繋げていく。

## G. 研究発表（研究分担者によるもの）

### 1. 論文発表

Shimada Y, Ishii N, Higuchi T, Goto M, Ohashi T, Kobayashi H. A novel preclinical model of

mucopolysaccharidosis type II for developing human hematopoietic stem cell gene therapy. Gene Ther. 2023 Apr;30(3-4):288-296.

### 2. 学会発表

1. 小林博司 ムコ多糖症Ⅱ型に対する造血幹細胞を標的とした遺伝子治療の実用化に向けた研究開発 第26回日本ムコ多糖症研究会 東京 8月
2. 嶋田洋太、樋口孝、松島小貴、大橋十也、小林博司 レンチウイルスベクターによるライソゾーム病の遺伝子治療 シンポジウム5 Genetic disease 第29回日本遺伝子細胞治療学会 大阪9月
3. Hiroshi Kobayashi, Symposium22 Inherited Metabolic Diseases, Research and Development of Gene Therapy for Lysosomal Storage Diseases., Human Genetics Asia (日本人類遺伝学会 第68回大会), Tokyo, 2023. 10. 14.

（発表誌名巻号・頁・発行年等も記入）

## H. 知的財産権の出願・登録状況

### 1. 特許取得

特願2019-002674

Hunter症候群の遺伝子治療に使用されるベクタープラスミド、レンチウイルスベクターシステム、細胞、及び、細胞製剤 2019年1月10日出願

### 2. 実用新案登録

なし

### 3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）  
分担研究報告書

ファブリー病レジストリに関する調査研究に関する研究

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

**研究要旨**

我が国のライソゾーム病の患者数で最も多い疾患は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、2012年から現在までに174名の患者登録を行っている。今後レジストリ構築を重ね、難病プラットフォームや他大学との連携、新規治療法開発の基礎資料としての構築も視野に入れて検討していく。

**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

**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

**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174名の患者を登録している。

**D. 考察**

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

**E. 結論**

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

**G. 研究発表**

**1. 論文発表**

**2. 学会発表**

小林正久、櫻井謙、小林博司、大石公彦 Migalastatで治療されているファブリー病患者における血漿Lyso-Gb3値とHEKassayでの酵素活性値の相関についての検討 第64回日本先天代謝異常学会（2023年10月、大阪、口演）

村木國夫、小林正久 ファブリー病女性ヘテロ患者に対する酵素補充療法の開始年齢の検討 ～治療マーカーとしてのLyso-Gb3～ Fabry Disease Web Seminar 2023. 1. 31

**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

ペルオキシソーム病（PD）診断支援システムの構築ならびに ALD ガイドライン改訂に関する研究

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、2つの項目について担当した。(1) 副腎白質ジストロフィー（ALD）の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行い、患者血漿では複数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。さらに ALD 発症患者の血液サンプル中で増加が認められた酸化脂肪酸含有リン脂質分子種が、女性保因者では増加していないことを見出した。(2) ALD の診療ガイドライン改訂について、成人大脳型における造血幹細胞移植の臨床的効果についてのクリニカルクエスチョンを明らかにするため、文献調査に基づいてシステムティックレビューを実施した。

## A. 研究目的

副腎白質ジストロフィー（ALD）を含む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、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。(2)ALD診療ガイドライン改訂を行う。

## B. 研究方法

(1)LC-MSを用いてALDを含む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った。(2)ALD診療ガイドライン改訂のために、成人大脳型における造血幹細胞移植のCQについて、文献調査に基づくシステムティックレビューを行った。

## (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、患者由来線維芽細胞、ろ紙血検体を用いて解析を実施中である。本年は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、酸化脂肪酸含有リン脂質などに疾患特有の変化が認められた。さらにALD発症患者の血液サンプル中で増加が認められた酸化脂肪酸含有リン脂質分子種が、女性保因者では増加していないことを見出した。(2)システムティックレビューの結果、成人大脳型においても造血幹細胞移植が有効であるとの結果が得られた。

## D. 考察

(1)特に酸化脂肪酸含有リン脂質分子種については女性保因者で増加が見られず、極長鎖脂肪酸含有分子種が女性保因者や未発症男性でも増加しているのに比べて、より病態を反映している可能性がある

と考えられた。さらに例数を増やして検討を進める必要がある。(2)システムティックレビューの結果は、小児型や思春期型と同様に成人大脳型においても造血幹細胞移植が有効であることを示している。さらに本邦の成績は欧州に比べ、移植関連死などの有害事象が少ないことがわかった。ただしこれには詳細な条件の遵守が不可欠であると考えられる。ガイドライン改訂以降に実効的に実施されるような態勢が必要になると思われる。

## E. 結論

(1)酸化脂肪酸含有リン脂質分子種は、ALDの発症に関連して変動する分子の候補であると考えられる。(2)システムティックレビューにより、ALDの成人大脳型においても造血幹細胞移植が有効であることが示された。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

Ceramide synthase CERS4 gene downregulation is associated with KRAS mutation in colorectal cancer. Hayama T, Hama K, Ozawa T, Fujiwara Y, Nozawa K, Matsuda K, Yokoyama K, Hashiguchi Y, Ochiai H, Misawa T, Fukagawa T. Sci Rep.13,16249(2023)

### 2. 学会発表

1) Unique LC-MS/MS method using a chiral column for comprehensive quantitative analysis of molecular species of VLCFA-containing glycosphingolipids in X-ALD patients. Fujiwara Y, Hama K, Shimozaawa N, Yokoyama K, Gordon Research conference, Glycolipid and Sphingolipid Biology (2024)

2) 副腎白質ジストロフィー患者血漿中に増加するリン脂質の分析、鈴木亮哉, 木村華鈴, 荒井珠緒, 濱弘太郎, 藤原優子, 高島茂雄, 下澤伸行, 滝田良, 横山和明、日本薬学会第144年会、ファルマシア, 60, p167(2024)

3) 酸化リン脂質の異性体の分析、濱弘太郎, 藤原優

子, 今井瑚子, 高島茂雄, 下澤伸行, 滝田良, 横山和明、第64回日本先天代謝異常学会、日本先天代謝異常学会雑誌, 39, p228(2023)

4) TriVersa NanoMateを用いたOn-Line FractionおよびInfusion Nano-Sprayによるスフィンゴ糖脂質の構造決定系の構築、藤原優子, 濱弘太郎, 下澤伸行, 横山和明、第48回日本医用マスペクトル学会、JSBMS,s48,p80(2023)

5) 副腎白質ジストロフィー患者由来の血漿中に蓄積する酸化脂肪酸含有リン脂質、濱弘太郎, 藤原優子, 高島茂雄, 滝田良, 下澤伸行, 横山和明、第65回日本脂質生化学会、脂質生化学研究, 65, p92(2023)

## H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得  
特願2022-538046
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし

分野別拠点病院構想に関する研究および診療ガイドライン作成に関する研究

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・小児科・教授

## 研究要旨

1. ポンペ病診療ガイドラインの改定作業を行った。新規の文献を追加し、システマティックレビューを行い発刊に向けて準備中である。
2. 患者レジストリ研究疾患別メンバーとして、ポンペ病、ニーマンピック病 C 型、ムコ多糖症 I/II 型の各疾患グループに所属し、レジストリ登録の倫理的問題点、実務について体制整備を行った。

## A. 研究目的

ライソゾーム病およびペルオキシゾーム病の診療体制は、酵素補充療法を始めとする治療方法の出現により大きく変化している。これらの希少難病の疾患に対する質の高い医療を実現することを目標に、以下の2つを研究目的とした

1. 診療ガイドライン作成  
ポンペ病診療ガイドライン改訂  
2019 年に完成したガイドラインの改訂作業を行う。
2. 難病プラットフォーム等の患者レジストリの構築とその利用を推進する。レジストリ構築による患者の自然歴把握を目指す。

## B. 研究方法

1. 診療ガイドライン作成  
【ポンペ病診療ガイドライン】  
2019 年に完成したガイドラインの改訂作業を行う。MINDS のガイドライン作成手法に基づき、あらたに BQ、CQ、キーワードを選定整理し、計画書を作成する。システマティックレビューを行う。
2. 統括責任者のもと、ファブリー病、ポンペ病、ニーマンピック病C、ムコ多糖症I/II型の4疾患のグループ別に、レジストリ構築の準備を行う。

### （倫理面への配慮）

レジストリの構築・運営にあたり、研究計画書を作成の上、中央倫理審査委員会にて倫理審査を受け、承認を得た。一括承認後、当施設でも倫理審査を提出、承認を得た。

## C. 研究結果

### 1. 診療ガイドラインの作成

ポンペ病の診療ガイドラインの改訂  
MINDS のガイドライン作成手法に基づき、あらたに BQ、CQ、キーワードを選定整理し、計画書を作成した。システマティックレビューに使用する文献スクリーニング後、システマティックレビューを終了した。現在、全 CQ の推奨文、BQ の回答文を回収が終了した。

現在、各委員が担当部門の解説文を作成している段階である。

2. 難病プラットフォーム等の患者レジストリ  
難病プラットフォームが提供する標準文書を参考にレジストリ方法を検討し、今後の流れを確認した。疾患グループごとに共通項目調査項目、および疾患特異的な調査項目をピックアップし、実際に登録を開始した。

## D. 考察

ライソゾーム病・ペルオキシゾーム病の難病拠点病院体制については、診断法の迅速かつ安定的提供と連結した体制が重要である。疾患ごとの患者数、症状、背景因子、治療経過を収集するレジストリ研究は、自然経過、治療有効性を評価する上で重要である。

ポンペ病に関しては、あらたな製剤が薬価収載され、経年的な治療効果が報告されている。本邦では拡大新生児スクリーニングの対象疾患となったことから、特に発症前の乳児型ポンペ病症例を管理する機会が増加すると予想される



。現在作成中のガイドラインへの臨床現場からの期待は大きく、エビデンスの収集が重要である。

## E. 結論

患者・家族、医療施設へのアンケートを通じ、現状の把握、患者サイドおよび医療サイド両面からの要望を集約していく。また、患者レジストリ構築と合わせ、治療戦略難病拠点病院体制を整えていく。新たなガイドラインとして、ニーマンピック病C型ガイドラインを発刊し、ボンペ病ガイドライン改訂は既に着手しており、来年度以降に刊行予定である。

## G. 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

## H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 取得なし
2. 実用新案登録 該当なし
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

ポンペ病診療ガイドライン改訂に関する研究

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

ポンペ病診療ガイドライン 2018 の改定作業を Minds 診療ガイドライン作成マニュアル 2020 に則って実施した。二次文献検索後に SR を開始し、2023 年 12 月の段階で全 CQ, BQ に推奨文, Q&A の回答文が完成し、解説文の準備中である。2024 年度に推奨度決定の投票を行う予定としている。Minds2020 では、費用対効果など医療経済的な視点による考察も推奨され、ERT も含め高額薬剤が関与するため、海外論文のエビデンスもあわせ今後検討が必要である。推奨度決定の際には、これらの費用対効果に加え、エビデンス総体の確実性、益と害のバランス性、患者や市民の価値観、希望を取り入れて実施する。また、推奨度の決定は、編集委員の COI を加味して実施する。

## A. 研究目的

2017～2018年に科学的根拠に基づき、系統的な手法により推奨を作成するMinds方式による「ポンペ病診療ガイドライン2018」を作成した。作成から5年以上が経過し、Minds診療ガイドライン作成マニュアルが2020に更新されたこと、近年、2007年に保険承認された酵素補充療法（Enzyme replacement therapy: ERT）の安全性、有効性の長期経過報告が続けてなされたこと、さらには改良型ERTの承認を受け、新たに改定作業に入ることとなった。加えて、以前には不足していた側弯管理、IAR（infusion associated reaction）への対処、海外で実施されている高抗体価への免疫抑制療法、遺伝子治療の知見なども含めることとしている。

## B. 研究方法

診療ガイドライン2018の重要臨床課題を継承し、ERTなど介入がある場合をフォアグラウンドクエスチョン、すなわちクリニカルクエスチョン（CQ）として推奨文を設定、十分なエビデンスがないもの、介入ではない重要臨床課題や知識を問う内容に関しては、バックグラウンドクエスチョン（BQ）として、Q&Aと設定した。各CQ担当者がアウトカムとキーワードの設定（PICOまたはPECOの記載）を作成、一次、二次文献検索を行い、システマティックレビュー（SR）委員が各CQに選別された文献をメタアナリシス、無作為化盲検試験などエビデンスレベルの高いものから症例報告まで情報を集め、システマティックレビューを行った。その結果をもとに推奨文を作成する計画とした。

### （倫理面への配慮）

ガイドライン作成のため、倫理的問題はないと考える。

## C. 研究結果

CQを計12、BQを計8、全部で20のクエスチョン設定を行った。全てにキーワードを設定し、一次、二次文献検索を行い、SRを開始した。また、二次文献検索後にSRを開始した。2023年12月の段階で、全CQ、BQに推奨文、Q&Aの回答文が完成した。その後、202

4年の4月下旬を目安に解説文の準備を開始した。今後の予定として、2024年度に推奨文の投票を行う。

## D. 考察

Minds方式を利用したガイドライン改定であり、以前のガイドラインで不足していた側弯症の管理、免疫抑制療法、新生児スクリーニング、IARの対処法などを新たに加えた。また、今後、妊娠に与えるERTの影響などの項目を今後加えていく必要がある。BQに含まれている項目の中で、今後Good practice statement（GPS）とFuture research questionを同定していくこととする。また、Minds2020では、費用対効果など医療経済的な視点による考察も推奨され、ERTも含め高額薬剤が関与するため、海外論文のエビデンスもあわせ今後検討が必要である。推奨度決定の際には、これらの費用対効果を、エビデンス総体の確実性、益と害のバランス性に加えて、考慮していく。また、患者や市民の価値観、希望なども今後意見交換を行うことにより取り入れていく。推奨度の決定は、編集委員のCOIを加味して実施する。

## E. 結論

ポンペ病診療ガイドライン2018の改定作業をMinds診療ガイドライン作成マニュアル2020に則って実施している。推奨文準備、解説文までは完了し、2024年度に推奨度決定の投票を行う。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

なし

### 2. 学会発表

なし

## H. 知的財産権の出願・登録状況

### 1. 特許取得

なし

### 2. 実用新案登録

なし

### 3. その他

なし

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

研究分担者 成田綾 鳥取大学医学部附属病院脳神経小児科・講師

## 研究要旨

ライソゾーム病（LSD）、ペルオキシソーム病および副腎白質ジストロフィーに対する質の高い医療を実現する目的で設定された5課題のうち、患者レジストリの構築とその利用、先進的治療法の導入の3項目について取り組んだ。患者レジストリは、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を構築し、患者登録を開始した。加えて、新規疾患も追加した。LSD診断支援システムについては、7つの疾患別専門班を構成し、コンサルテーションから診断体制への体制の整備を行い、患者相談を開始した。先進的治療法の導入については、ニーマンピック病C型に関して、公開データベースを用いた情報収集による開発状況の整理を行った。

## A. 研究目的

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

## B. 研究方法

患者レジストリはこれまでに研究班と難病プラットフォームとで定期会議を実施し、ポンペ病ならびにニーマンピック病C型について構築し、今年度はこれらに加えて新規疾患についても整備を行うことを目標とした。

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と体制の整備を目標とした。

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

（倫理面への配慮）

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

## C. 研究結果

患者レジストリの構築は、ライソゾーム病の全疾患で使用可能なLSD共通項目を設定し、それに加えて各疾患に特有の情報収集を行う疾患個別パートの3構成で構築する事とし、ポンペ病とニーマンピック病C型、ムコ多糖症に関して作成しており、システム改修を実施し、患者登録を開始した。また、これらの疾患に加えて、GM2ガングリオシドーシスの疾患個別パートを構築した。診断

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

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

## D. 考察

ライソゾーム病、ペルオキシソーム病および副腎白質ジストロフィーは疾患毎の頻度は稀で、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、次年度以降以降も継続して取り組む必要がある。

## E. 結論

患者レジストリの登録開始、LSD診断支援システムの相談支援の開始、導入見込みの高い先進的治療法の情報整理を行った。今後は患者レジストリの登録を更に進めると共に、対象疾患の更なる拡充を行う。LSD診断支援システムに関しては、相談支援の実績を重ね、システムのブラッシュアップを図ると共に基礎研究の推進のためのネットワーク構築を今後は進める。

## G. 研究発表

1. 論文発表 なし
2. 学会発表 なし

H. 知的財産権の出願・登録状況  
特になし

ライソゾーム病の診療ガイドラインの作成と更新に関する研究

研究分担者 福田冬季子 浜松医科大学 浜松成育医療学講座・特任教授

**研究要旨** 本研究班では“Up to date, evidence based, user friendly”なライソゾーム病診療ガイドライン（GL）の作成と更新を実施している。Evidence-Based Medicine（EBM）普及推進事業（Minds）の推奨する手法に則り、ガイドライン（GL）統括、GL作成、システマティックレビュー（SR）の3層構造からなる組織を編成した。本報告書では、GL統括委員長の立場から本年度の研究内容を報告する。ポンペ病診療GL2017、副腎白質ジストロフィー診療GL2018、ムコ多糖症II型診療GL2019の更新作業を実施している。改訂GLでは、小児領域と成人領域の連携を深める。副腎白質ジストロフィー診療GLでは、本邦初のSRに基づくGLを作成している。ポンペ病とムコ多糖症II型GLの更新では、新規治療薬の情報を提供する。新生児拡大スクリーニングの情報なども提供する。ニーマンピック病C型GL（2023）（先天代謝異常学会編集、厚労省研究班監修・編集）がMinds収載GLとして選定され、今年度Mindsホームページに公開された。

## A. 研究目的

“Up to date, evidence based, user friendly”なライソゾーム病診療ガイドライン（GL）の作成と更新を行う。

治療の進歩や、エビデンスの蓄積などにより、GLのクリニカルクエスチョン（CQ）や推奨は変化するため、適切な時期にGLを更新する必要がある。UPDATEされた推奨の更新を目的に、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診療GLの改訂を行う。また作成したGLの活用促進を推進する。

ライソゾーム病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、ライソゾーム病診療ガイドライン（GL）を作成する。システマティックレビューによるエビデンス総体の評価、益と害のバランスの勘案により、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、GLを作成する。

難治性疾患の診療GLが対象疾患を専門としない臨床医にとっても有用性が高いGLとなることを目指す。

## B. 研究方法

### 1. ライソゾーム病診療GL更新 対象疾患

- 1) 副腎白質ジストロフィー（ALD）
- 2) ポンペ病
- 3) ムコ多糖症II型（MPSII）

### 2. 診療GL作成組織

- 1) GL統括委員  
GL作成全体の制御。
- 2) GL作成委員  
CQの決定、執筆を行う。
- 3) システマティックレビュー（SR）委員  
CQに沿ってSRレポートを作成しエビデンス総体の評価を行う。

### 3. GL作成のロードマップ

- 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・二次スクリーニング）  
SR（定量・定性的）  
エビデンス総体評価  
SRレポート作成
- 3) 推奨作成  
診療GL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

### 4. 学会編集ガイドライン（先天代謝異常学会編集、厚労省研究班監修・編集）作成と評価

本厚労省研究班作成のGLは、先天代謝異常学会との共同編集により、学会の査読・承認や、外部評価、パブリックオピニオンを受け、学会編集、厚労省研究班監修・編集のGLとして発刊する。その後、本研究班からMindsにGL公開後評価を依頼し、Minds収載GLとして選定された後、Mindsホームページに公開される

#### （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. 改訂GL作成組織

- 1) GL統括（委員長 福田冬季子、石垣景子）
- 2) ポンペ病  
（作成委員長 石垣景子 副委員長 福田冬季子）
- 3) ALD（作成委員長 下澤伸行）
- 4) MPSII

(作成委員長 小須賀基通, 副委員長 濱崎考史) 各ガイドラインの作成委員(各GL 約10名)、SR委員(各GL5~10名)が協力して作業を実施している。

## 2. GL作成

### 1) CQの選定

CQ(前景疑問:意思決定に関する疑問)として設定したものについてSRを実施。Background Question (BQ)と設定したものについてはエキスパートオピニオンを取り入れ記載する方針としている。

GPS (Good Practice Statement:診療上重要度の高い医療行為について、新たにSRを行わなくとも、明確な理論的根拠や大きな正味の益があると診療GL作成グループが判断した医療行為を提示するもの)としての取り扱いも考慮している。

### 2) 推奨の決定

ライソゾーム病GLでは、エビデンス総体の評価は、ランダム化比較試験(RCT)の論文が極めて限られているため、多くのCQで定量的統合(メタアナリシス)はできない。このため、定性的SRを行い、エビデンスに基づいて推奨を決定している。

作成中のGLでは、推奨の決定プロセスの透明性を高めるための手法の1つであるGRADE Grid

(Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation Grid)をCQによっては採用し、Evidence-to-Decision (EtD) frameworkを使用している。

EtD frameworkでは、問題、望ましい効果、望ましくない効果、エビデンスの確実性、価値観、効果のバランス、費用対効果、必要資源量、容認性、実行可能性の評価基準項目がある。エビデンスに関しては、リサーチエビデンスだけでなく、追加的考察として、日常的に収集されたデータには、診療ガイドライン作成グループのメンバーの臨床的な経験なども記載し、推奨度の決定は、エビデンスの強さをもとにし、臨床的有用性の大きさ・有害事象なども踏まえて委員会で議論を尽くし投票により決定する。

### 3) GLの透明性の確保とGLの公開と普及

利益相反(COI)や研究費について記載し、十分に透明性を確保している。作成の厳密さは作成過程を明確に示すことで、明らかにする。

GLの公開と普及については、本年度は研究班主催の市民公開フォーラムで、ALD診療ガイドラインについてGL作成委員長が紹介した。学会などで広く紹介する計画である。

### 4) 各ガイドライン作成

各ガイドライン作成の詳細は、作成委員長の報告書を参照されたい。ALD、ポンペ病GLは2024年度の完成を目指している。

#### ① 副腎白質ジストロフィー診療GLの更新

副腎白質ジストロフィー診療GL2017の更新であり、4つのCQを含む。本邦初のSRに基づくGLとなる。

#### ② ポンペ病診療GLの更新

ポンペ病診療ガイドライン2019の更新である。アルグルコシダーゼ アルファの酸化シアル酸残基にM6Pを結合させた第2世代の酵素製剤や新生児スクリーニングに対応する。

#### ③ ムコ多糖症II型(MPSII)GLの更新

MPSII型診療GL2019の更新である。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)に対応する。

### 3. 学会編集GLの発刊とMinds掲載GLとしての選定

「ニーマンピックC病診療ガイドライン2023」(先天代謝異常学会編集、2019年厚労省研究班監修・編集)がMindsにより選定され、2024年 Mindsホームページに公開された。

## D. 考察

本研究班では、EBM 普及推進事業(Minds)の手法に則ったライソゾーム病診療GLの作成と改訂およびGLの活用促進を、切れ目なく行っている。現在作成中のGLでは、“Up to date, evidence based, user friendly”なライソゾーム病診療GLの作成を目指している。

Up to dateの視点から、現在、ポンペ病、副腎白質ジストロフィー、ムコ多糖症II型(MPSII)GLの更新作業が進んでいる。小児領域のみならず、成人領域のエビデンスや推奨のさらなる充実を目指すとともに、ポンペ病とムコ多糖症II型GLの更新では、新規治療薬の導入にも対応する。

evidence basedの視点から、従来希少疾患や難病は、Mindsの手法によるGL作成は困難であるとの見解もあったが、本研究班におけるGL策定から、定量的だけでなく、定性的SRを行い、Mindsの推奨決定の法則に従い、診療における重要な課題に対し、最適と考えられる推奨を提示することが可能であることが示してきた。

現在作成中のガイドラインにおいても、リサーチエビデンスが極めて少ない課題もあるため、EtD

frameworkを用い、リサーチエビデンスだけでなく、追加的考察として、日常的に収集されたデータには、診療ガイドライン作成グループのメンバーの臨床的な経験なども記載し、推奨度の決定する方法を採用した。このGRADE Gridは、現在ガイドライン作成において、国際的に透明性の高い方法とされている、希少疾患や難病のガイドラインにも有用な評価システムであると考えられる。

user friendlyの視点から、対象疾患が希少疾患であるため、教科書的な内容や、背景疑問、GPS (Good Practice Statement)を含むことにより、対象疾患を専門としない臨床医にとっても有用性が高いGLとなると考えられ、多くの基本的な内容を含むGLとしている。ライソゾーム病に対し遺伝子診断が保険適応され、遺伝子診断へのアプローチが簡素化された。また、ライソゾーム病を含む新生児拡大スクリーニングが各地で広がっており、ライソゾーム病がより早期に診断され、未診断例の診断や家族検索により診断される症例が増加することが見込まれる。そのため、ライソゾーム病を専門とする医師のみでなく、初めてライソゾーム病を診療する臨床医が増加することも想定される。非専門の医師に対し、診療における推奨度の発信する意義が今後さらに高まると考えられる。

今後、新規治療薬の開発、治療介入による新しいエビデンスの創出、ガイドラインの作成と活用といったそれぞれのプロセス進むことにより、ガイドラインの更新が必要になるため、研究班が対応する必要がある。

## E. 結論

小児領域のみならず、成人領域のエビデンスや推奨のさらなる充実や、新規治療薬のエビデンスや推奨の提示、将来の研究課題の明確化を実現するため、ポンペ病、副腎白質ジストロフィー、ムコ多糖症II型(MPSII)GLの更新を行っている。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Fukuda T, Ito T, Hamazaki T, Inui A, Ishige M, Kagawa R, Sakai N, Watanabe Y, Kobayashi H, Wasaki Y, Taura J, Imamura Y, Tsukiuda T, Nakamura K. Blood glucose trends in glycogen storage disease type Ia: A cross-sectional study. J Inher Metab Dis. 46:618-633, 2023
- 2) 福田 冬季子 Pompe病とその他の代謝性ミオパチー小児内科55巻12号 1946-1952, 2023.
- 3) 福田 冬季子【小児の治療方針】代謝 肝型糖原病・筋型糖原病(Pompe 病を除く) 小児科診療 86 巻春増刊 532-534, 2023.
- 4) 福田 冬季子【日常診療で見落としたくない神経疾患】新たな診断・治療が可能となった

疾患 Pompe 病 小児科 64 巻 10 号 1025-1030, 2023.

### 2. 学会発表

- 1) 福田 冬季子 治療可能なライソゾーム病 セロイドリポフスチン症2型の診断と治療戦略) てんかん研究 41 巻 2 号 313-314, 2023. てんかん学会学術集会
- 2) 渡邊 健一郎, 河合 朋樹, 目黒 敬章, 安岡 竜平, 坂口 公祥, 池ヶ谷 やす代, 松林 正, 福田 冬季子 静岡県における拡大新生児マスキング導入の取り組み 日本小児科学会雑誌127巻5号 771, 2023. 静岡小児科学会地方会

## 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

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に関する研究

研究分担者 中村公俊 熊本大学大学院生命科学研究部小児科学講座 教授

## 研究要旨

ライソゾーム病の診断には血液中や白血球の酵素活性の測定や遺伝子解析が用いられている。新生児においては、ろ紙血を用いた新生児スクリーニングによる早期診断が試みられている。また、特徴的な症状からライソゾーム病を疑って確定診断を進めることが重要である。これまでに作成された診療ガイドラインをもとに、早期診断スクリーニング法を実装し、新生児スクリーニング、ハイリスクスクリーニングを行い、さらに確定診断システムの構築を進めて早期診断の環境整備を行った。特にポンペ病では 297,071 人の新生児を対象としたスクリーニングによって乳児型 1 名と遅発型の可能性がある 7 名の新規診断を可能とし、患者頻度は乳児型で約 30 万人に 1 人、遅発型も含めると最大 37,000 人に 1 人であることを明らかにした。

## 研究協力者氏名

澤田貴彰 （熊本大学病院遺伝診療センター 特任講師）  
服部裕介 （熊本大学病院小児科 診療助手）

## 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を開発を行っており、それに伴って必須となる遺伝カウンセリングについても検討した。

## （倫理面への配慮）

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

## C. 研究結果

Ⅰ. LSD/PD の早期診断スクリーニング法のエビデンス輩出と啓発  
ろ紙血検体の酵素活性測定による新生児スクリーニングの試みは、北米、ヨーロッパ、台湾、日本などで行われており、たとえばファブリー病における頻度は、男児約4,000～9,000人に1人と推定されている。また、古典型の頻度はおよそ30,000～40,000人に1人とされている。これらの拡大スクリーニ

ングを開始する地域が増えつつある。これまでのわが国での新生児スクリーニングでは、われわれが599,711人の新生児検体を検査し、8名の古典型、31名の遅発型の男児を発見し、古典型患者では幼児期からの治療が開始されている。わが国における疾患頻度は、男児6,200人に1人と考えられる。また、古典型と遅発型の頻度は、ほぼ1:4であった。すでに発症しているファブリー病患者を発見するためのハイリスクスクリーニングは、腎障害、心肥大、脳梗塞などの症状を呈する患者を対象に試みられている。ハイリスク患者におけるファブリー病の頻度は、0.2～5%と、報告によってさまざまである。これまでのわれわれのファブリー病ハイリスクスクリーニングでは、腎障害患者の0.2%、心障害患者の0.5%にファブリー病が発見され、痛みを主訴とする患者では約6%にファブリー病が発見されている。ポンペ病では297,071人の新生児を対象としたスクリーニングによって乳児型1名と遅発型の可能性がある7名の新規診断を可能とし、患者頻度は乳児型で約30万人に1人、遅発型も含めると最大37,000人に1人であることを明らかにした。

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

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

わが国をはじめ、台湾、米国などにおいてファブ

リー病、ポンペ病などに対する新生児スクリーニングが行われている。そこでの課題として、1) スクリーニングされる対象に遅発例が含まれること、2) 新生児期にはその後重篤な症状を発症するか不明であること、3) 小児期に治療を開始し発症を予防できるというエビデンスがまだ十分でないこと、4) 新生児期に診断し治療介入を行った際の利益を示した前向き研究がないことなどが上げられている。酵素活性の測定結果から臨床病型を予測できない場合があるので、遅発型も発見されることに留意する必要がある。これらの課題を解決する方法として、早期診断スクリーニング確定診断のための診断システムの構築を進めている。遺伝子変異により臨床病型をある程度予測することはできるが、同一の遺伝子変異を持つ同一家系内でも臨床的重症度に差がある場合がある。また、報告のない新規遺伝子変異が同定された場合には、その変異の病原性を判断できないことがあり、他の遺伝子疾患と同様に遺伝子解析の課題となっている。

#### D. 考察

診断の根拠となる酵素活性の測定や遺伝子解析によって、早期診断、治療に至る症例が増えてきている。ポンペ病では297,071人の新生児を対象としたスクリーニングによって乳児型1名と遅発型の可能性がある7名の新規診断を可能とし、患者頻度は乳児型で約30万人に1人、遅発型も含めると最大37,000人に1人であることを明らかにした。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。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

Imasawa, T., Murayama, K., Sawada, T., ... Takayanagi, M., Nakamura, K. High-risk screening for Fabry disease in hemodialysis patients in Chiba Prefecture, Japan Clinical and Experimental Nephrology this link is disabled, 2023, 27(3), pp. 288–294

Kenichi Tanaka, Shirou Matsumoto, Youhei Minamitani, Hidetaka Yoshimatsu, Tomomi Nakamura, Tetsuo Naramura, Masanori Iwai, Hiroshi Mitsubuchi, Kimitoshi Nakamura Early Hum Dev. 2023 Apr;179:105747. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2023.105747. Epub 2023 Mar 4. Change over time in internal cerebral vein pulsation in premature infants at risk of intraventricular hemorrhage

Yusuke Hattori, Takaaki Sawada, Jun Kido, Keishin Sugawara, Shinichiro Yoshida, Shiro Matsumoto, Takahito Inoue, Shinichi Hirose, Kimitoshi Nakamura Frequency of iduronate-2-sulfatase gene variants detected in newborn screening for mucopolysaccharidosis type II in Japan doi.org/10.1016/j.ymgmr.2023.101003 Molecular Genetics and Metabolism Reports 37 (2023) 101003

Mako Toyoda, Toong Seng Tan, Chihiro Motozono, Godfrey Barabona, Akiko Yonekawa, Nobuyuki Shimono, Rumi Minami, Yoji Nagasaki, Yusuke Miyashita, Hiroyuki Oshiumi, Kimitoshi Nakamura, Shuzo Matsushita, Takeo Kuwata, Takamasa Ueno Evaluation of Neutralizing Activity against Omicron Subvariants in BA.5 Breakthrough Infection and Three-Dose Vaccination Using a Novel Chemiluminescence-Based, Virus-Mediated Cytopathic Assay Microbiol Spectr. 2023 Aug 17;11(4):e0066023. doi: 10.1128/spectrum.00660-23.

Jun Kido, Johannes Häberle, Toju Tanaka, Masayoshi Nagao, Yoichi Wada, Chikahiko Numakura, Ryosuke Bo, Hiromi Nyuzuki, Sumito Dateki, Shinsuke Maruyama, Kei Murayama, Shinichiro Yoshida, Kimitoshi Nakamura Improved sensitivity and specificity for citrin deficiency using selected amino acids and acylcarnitines in the newborn screening DOI: 10.1002/jimd.12673 J Inher Metab Dis. 2023;1–10.

Fumio Endo, Kimitoshi Nakamura, Yuuhei Sano, Nobuhito Dote, Kohei Shimizu, Emiko Kourumura Pharmacokinetics, safety, and tolerability of sodium phenylacetate and sodium benzoate in healthy Japanese volunteers: A phase I, single-center, open-label study doi.org/10.1016/j.dmpk.2022.100474 Drug Metabolism and Pharmacokinetics 48 (2023) 100474

Nakano, K.; Kuraoka, S.; Oda, M.; Ohba, T.; Mitsubuchi, H.; Nakamura, K.; Katoh, T.; the Japan Environment and Children's Study (JECS) Group. Relationship between the Mediterranean Diet Score in Pregnancy and the Incidence of Asthma at 4 Years of Age: The Japan Environment and Children's Study. Nutrients 2023, 15, 1772. https://doi.org/10.3390/nu15071772

Hidetaka Yoshimatsu, Masanori Iwai, Yasuji Kitabatake, Keiichi Ozono, Kimitoshi Nakamura Prediction scores based on neonatal inflammatory markers for chorioamnionitis and funisitis in extremely low gestational age neonates Acta Paediatrica. 2023;112:726–733. DOI: 10.1111/apa.16701

Fusa Nagamatsu, Jun Kido, Yoshiko Sugino



a,Toshiro Nakamura, Rie Nakamura,Nagisa Komatsu,aisuke Miyamoto,asuyuki Hamada, Takafumi Kashiwagi,Shigeto Sugino,ideo Kiyo hara,Kimitoshi Nakamura,Shirou Matsumoto, Outcomes of pediatric obesity-related lifestyle disease screenings in Kumamoto DOI: 10.1111/ped.15442 Pediatrics International. 2023;65:e15442.

Tokiko Fukuda,Tetsuya Ito, Takashi Hamazaki,Ayano Inui, Mika Ishige,Reiko Kagawa,Norio Sakai, Yoriko Watanabe, Hironori Kobayashi, Yosuke Wasaki, Junki Taura,Yuki Imamura,Tsutomu Tsukiuda, Kimitoshi Nakamura Blood glucose trends in glycogen storage disease type Ia: A cross-sectional studyDOI: 10.1002/jimd.12610 J Inherit Metab Dis. 2023;1–16.

Matsuo O.; Ishii M.; Kaikita K.; Morinaga J.; Miyamura F.; Matsumoto S.; Tsujita K.; Nakamura K.Utility of the Total Thrombus-Formation Analysis System as a Tool for Evaluating Thrombogenicity and Monitoring Antithrombotic Therapy in Pediatric Fontan Patients Pediatric Cardiology DOI:10.1007/s00246-022-03076-8

An Murai, Naoki Shinojima, Genki Ikuta, Kazutaka Ozono, Yutaka Ueda, Hiroyo Mabe, Kenji Nakamura, Naoko Iwata, Haruki Fujiwara, Fusa Nagamatsu, Nagisa Komatsu, Ken Uekawa, Shigeyuki Nishikawa, Kimitoshi Na

kamura, Yoshiki Mikami, Atsushi Suzuki,Yoshihisa Sugimura and Akitake Mukasa Two children with lymphocytic hypophysitis presenting with positive anti-rabphilin-3A antibody Endocrine Journal doi:10.1507/endocrj.EJ22-0637

Motoshi Sonoda, Masataka Ishimura, Hiroshige Inoue, Katsuhide Eguchi,MasayukiOchiai, Yasunari Sakai, Takehiko Doi,Kyoko Suzuki,Takeshi Inoue,Tomoyuki Mizukami, Kimitoshi Nakamura, Hidetoshi Takada,ShouichiOhga Non-conditioned cord blood transplantation for infection control in athymic CHARGE syndrome DOI: 10.1002/pbc.30809 Pediatr Blood Cancer. 2023:e30809.5

## 2. 学会発表

### 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

ガイドラインの作成・更新、患者登録体制の確立に関する研究

研究分担者 濱崎考史 大阪公立大学 大学院医学研究科発達小児医学・教授

## 研究要旨

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

## A. 研究目的

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

## B. 研究方法

『Minds診療ガイドライン作成の手引き2017』に準じて作成を行った。エビデンスの収集・整理のために、介入を伴う治療に焦点を当てて、8つのクリニカルクエスション（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。今年度は、パブリックコメントを募集した上で、日本先天代謝異常学会承認を取得することができたので、近日中に公開予定である。

## 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。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Harmatz P, Giugliani R, Martins AM, Hamazaki T, et al.  $\alpha$ -L-iduronidase fused with humanized anti-human transferrin receptor antibody (Iepunafusp alfa) for mucopolysaccharidosis type I: A phase 1/2 trial. *Mol Ther*. 2024;32(3):609-618.

2. Seo JH, Kosuga M, Hamazaki T et al. Intracerebroventricular enzyme replacement therapy in patients with neuronopathic mucopolysaccharidosis type II: Final report of 5-year results from a Japanese open-label phase 1/2 study. *Mol Genet Metab*. 2023;140(4):107709.

3. 濱崎 考史. ムコ多糖症 (MPS) VII 型. In: ライソゾーム病—最新の病態, 診断, 治療の進歩—改訂第2版. 診断と治療社; 2023.

## 2. 学会発表

1. Sean Daugherty. Mucopolysaccharidosis Type VII (MPS VII): GUSB gene variant database. Presented at: ASHG annual meeting; November 5, 2023; 米国, 海外, ポスター.

2. 濱崎 考史. ムコ多糖症の診断とマネージメント. 日本家族看護学会学術集会 September 9, 2023; 大阪, 国内, 口演.

3. 濱崎 考史. 希少難病に対する早期診断・治療法の進歩 ～小児・成人疾患を新生児・乳幼児・学校健診でスクリーニングする～. Presented at: 大阪府医師会医学会・学術講演会 医学の進歩シリーズ; April 27, 2023; 大阪, 国内, 口演.

## H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得  
該当なし

2. 実用新案登録  
該当なし

3. その他  
該当なし

## 研究要旨

ムコ多糖症 II 型に伴う発達遅滞への治療法の比較として、髄液移行型酵素補充療法（ERT）と非血縁臍帯血移植（CBT）後の、髄液中および尿中へパラン硫酸（HS）の濃度を比較した。対象は 2 例で、髄液移行型 ERT を施行した後に UCBT を施行、それぞれの治療後 6 ヶ月の髄液中 HS を測定した。ERT 後/CBT 後の髄液中 HS は症例 1 で 1950/217 ng/mL、症例 2 では 1740/372 ng/mL であった。同時に測定した尿中 HS（ERT 後/CBT 後）は症例 1 で 451/4.3 ng/mL、症例 2 では 60.7/5.4 ng/mL であった。臨床的には CBT 後に頭部 MRI での cribriform change の改善、言語能力、計算力、運動能力の向上を認めた。

## A. 研究目的

発達遅滞を伴う重症型ムコ多糖症 II 型（MPS-II）の治療として、近年、血液脳関門を通過する髄液移行型酵素補充療法（ERT）と、脳脊髄腔に直接酵素を投与する髄注型 ERT が開発された。造血細胞移植（HSCT）はムコ多糖症 I 型の認知機能の改善に有効であることが証明されているが、MPS-II で正常の精神運動発達を得るまでには至っていない。

以上から、MPS-II の中枢神経への治療として、髄液移行型 ERT、髄注型 ERT、HSCT のいずれが優れているかを比較するため、髄液中へパラン硫酸（HS）を測定した。

## B. 研究方法

2 例の MPS-II 症例が髄液移行型 ERT を 1 年間施行後に HSCT を希望して東海大学小児科を受診した。2 例に対して非血縁臍帯血移植（CBT）を施行し、移植後 6 ヶ月で採尿と髄液採取を行い、HS を測定した。髄注型 ERT との比較においては、添付文書に記載された他症例の治療データと比較した。また、CBT 前後の頭部 MRI の変化、言語能力や運動能力を比較した。

### （倫理面への配慮）

「臨床研究に関する倫理指針を順守し、インフォームドコンセントに基づいた研究の計画を実施した。

## C. 研究結果

症例 1 は 2 歳 1 ヶ月で MPS-II と診断、エラプレースを経て 3 歳 1 ヶ月時より髄液移行型 ERT を 1 年間施行、4 歳 9 ヶ月時に CBT を施行した。症例 2 は 2 歳 5 ヶ月時に MPS-II と診断、エラプレースを経て 3 歳 10 ヶ月時より髄液移行型 ERT を 1 年間施行、5 歳 6 ヶ月時に CBT を施行した。

治療開始後 6 ヶ月の髄液中 HS は ERT 後/CBT 後で、症例 1 が 1950/217 ng/mL と CBT では ERT よりも約 1/10 まで HS が低下した。同様に症例 2 の治療開始後 6 ヶ月の髄液中 HS は ERT 後/CBT 後で 1740/372 ng/mL と、CBT 後に ERT よりも約 1/5 まで低下した。同時に測定した尿中 HS（ERT 後/CBT 後）は症例 1 で 451/4.3 ng/mL、症例 2 では 60.7/5.4 ng/mL であり、

CBT では ERT に較べてそれぞれ約 1/100、約 1/12 まで低下した。

髄注型 ERT では 6 例の髄液中 HS が測定され、添付文書に記載されているが、投与後 24 週の平均値 ± 標準偏差は 3400 ± 1892 ng/mL で、CBT 後同時期の 217 ng/mL、372 ng/mL に較べて明らかに高値であった。

CBT の 2 例で頭部 MRI を移植前後で撮影したが、髄液移行型 ERT 後に残存していた cribriform change は速やかに改善し、言語能力、計算力、運動能力の向上を認めた。

## D. 考察

MPS-II に対する主要な治療としては 1980 年台から HSCT が行われてきたが、2007 年にエラプレースが承認され、本格的な ERT が開始された。しかしエラプレースは髄液移行がないために認知機能の改善が得られず、2021 に髄注型 ERT と髄液移行型 ERT が相次いで開発され、HSCT とこれらの ERT との有効性の比較検討が必要となった。

治療法の比較検討は、認知機能の改善で評価するには疾患の重症度を正確に判定し、かつ長期間の観察を要するため、まずは生化学的に評価する必要がある。MPS-II の診断は、通常先天代謝異常の専門医が行うため、最初から HSCT が施行されることはなく、何らかの ERT 後に HSCT に紹介される。そのような症例では年齢が進み、ERT の効果が不十分であるか、抗酵素抗体が陽性となって HSCT が施行されるため、治療法の有効性の比較検討は困難である。MPS に対する治療効果判定は 6 分間歩行で評価されることが多いが、初発例では評価可能であるものの、ERT 施行後に HSCT を施行した場合は移植単独での効果判定はできない。実際には HSCT 後の MPS-II 症例は走り回ることも可能で、6 分間歩行での評価自体が適切であるかは疑問である。

今回、髄液移行型 ERT の臨床治験参加症例が、治験終了後に HSCT を希望したことで、同一症例による髄液移行型 ERT と CBT の治療効果を生化学的および臨床的に比較することが可能となった。認知機能低下の原因である髄液中 HS の測定による比較は今までにデータがなかったが、今回 2 例のみとはいえ、CBT 後の HS が髄液移行型および髄注型 ERT 後

と比較して1/5～1/10まで低下していたことは特筆に値する。髄液移行型ERTによる髄液中HSの推移は治療開始後6ヶ月でほぼ最低値となり、その後は横這いとなることから、今回の各治療後6ヶ月での髄液中HSの比較は永続的な効果の判定に繋がるものと考えられる。

現在進んでいる新生児マスキングの拡大により、今後は生後2～3ヶ月での早期診断例への対応が迫られる。生後2～3ヶ月の乳児に対するHSCTはまだ経験が限られており、肝類洞閉塞症候群（肝SOS）のリスクが高いことから、診断後早期は速やかに髄液移行型あるいは髄注型ERTを開始し、生後6ヶ月以降にHSCTを施行するのが、現時点で最も優れた治療法と考えられる。

## E. 結論

MPS-IIに伴う認知機能低下に対して、HSCTは様々なERTよりも有効であるが、新生児マスキング発見例では速やかに髄液移行型あるいは髄注型ERTを開始し、生後6ヶ月以降にHSCTを施行すべきである。また、新生児診断例でなくとも、診断からHSCTまでの橋渡しとして髄液移行型あるいは髄注型ERTを施行するのは妥当と考えられる。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Sakaguchi H, Umeda K, Kato I, Sakaguchi K, Hiramatsu H, Ishida H, Yabe H, Goto H, Kawahara Y, Yamashita YI, Sanada M, Deguchi T, Takahashi Y, Saito A, Noma H, Horibe K, Taga T, Adachi S; Transplantation and Cellular Therapy Committee of Japanese Childhood Cancer Group. Safety and efficacy of post-haematopoietic cell transplantation maintenance therapy with blinatumomab for relapsed/refractory CD19-positive B-cell acute lymphoblastic leukaemia: protocol for a phase I-II, multicentre, non-blinded, non-controlled trial (JPLSG SCT-ALL-BLIN21). *BMJ Open*. 2023 Apr 17; 13(4): e070051. doi: 10.1136/bmjopen-2022-070051.PMID: 37068890 Free PMC article.
2. Kawaguchi K, Umeda K, Miyamoto S, Yoshida N, Yabe H, Koike T, Kajiwaru M, Kawaguchi H, Takahashi Y, Ishimura M, Sakaguchi H, Hama A, Cho Y, Sato M, Kato K, Sato A, Kato K, Tabuchi K, Atsuta Y, Imai K. Graft-versus-host disease-free, relapse-free, second transplant-free survival in allogeneic hematopoietic cell transplantation for genetic disorders. *Bone Marrow Transplant*. 2023 May; 58(5): 600-602. doi: 10.1038/s41409-023-01937-1. Epub 2023 Feb 16.PMID: 36797422
3. Mizuki K, Honda Y, Asai H, Higuchi N, Morita H, Yabe H, Kusuhara K.J. Successful Retransplantation With Killer Cell Immunoglobulin-like Receptor Ligand-

mismatched Cord Blood in Infant Acute Lymphoblastic Leukemia That Relapsed After Transplantation. *Pediatr Hematol Oncol*. 2023 May 1;45(4):e547-e550. doi: 10.1097/MPH.0000000000002614. Epub 2023 Jan 9.PMID: 36706271

4. Yanagisawa R, Hirakawa T, Doki N, Ikegame K, Matsuoka KI, Fukuda T, Nakamae H, Ota S, Hiramoto N, Ishikawa J, Ara T, Tanaka M, Koga Y, Kawakita T, Maruyama Y, Kanda Y, Hino M, Atsuta Y, Yabe H, Tsukada N. Severe short-term adverse events in related bone marrow or peripheral blood stem cell donors. *Int J Hematol*. 2023; 117(3): 421-427.

### 2. 学会発表

1. 山本将平、小池隆志、杉下友美子、川端直子、藤田祥央、秋山康介、外山大輔、内山温、矢部みはる、矢部普正. 造血細胞移植後のファンconi貧血に合併した固形がんの検討 第65回日本小児血液・がん学会学術集会 2023年9月 札幌
2. 奥村康裕、株木重人、矢部普正、秋庭健志、菅原章友 Fanconi貧血患児に対するTAIのVMAT技術を用いた治療計画の評価 日本放射線腫瘍学会第36回学術大会 2023年11月 横浜
3. Yoshida K, Morishita M, Yabe M, Kakiuchi N, Takata M, Katayama K, Imoto S, Ogawa S, Yabe H. Genetic landscape of myeloid neoplasms in patients with Fanconi anemia and a related disease. 85<sup>th</sup> Congress of the Japanese Society of Hematology, 2023, October, Sapporo.
4. 山本将平、藤田祥央、秋山康介、外山大輔、小池隆志、内山 温、矢部普正 JR-141投与に続いて臍帯血移植を施行したMPS-IIの2例. 第64回日本先天代謝異常学会学術集会 2023年10月 大阪
5. Morishita M, Yabe M, Kakiuchi N, Takata M, Katayama K, Imoto S, Ogawa S, Yabe H, Yoshida K. Genetic profile of myeloid neoplasms developed with Fanconi anemia and Aldehyde degradation deficiency syndrome. 65<sup>th</sup> ASH Annual Meeting and Exposition, 2023, December, San Diego.

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

## H. 知的財産権の出願・登録状況

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。

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）における早期診断・早期治療  
を可能とする診療提供体制の確立に関する研究

研究分担者 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）患者登録とデータベースの構築、（２）わが国発の治療法開発の支援、（３）早期診断体制の確立、（４）診療ガイドラインの作成と更新（在宅医療マニュアルを含む）

特に、研究者は、（２）わが国発の治療法開発の支援、（３）早期診断体制の確立、（４）診療ガイドラインの作成と更新の活動をおこなった（在宅医療マニュアルを含む）。

## B. 研究方法

### ・先進的治療法の導入

→ ライソゾーム病（LSD）関連する先進的治療法の検索をおこなった。  
→ 慈恵医科大学 小林博司先生が主催となっているAMED研究班のサポートをした。ムコ多糖症II型の遺伝子治療の臨床研究を行うための基盤研究をおこなった。

・健康診断記録からのファブリー病患者検索ツールの開発  
→ ファブリー病患者検索ツールの開発のためのデータベース作成を行った。  
→ ファブリー病患者検索ツールを実装するための臨床研究の準備を行った。

・在宅酵素補充療法へ向けての活動  
→ ライソゾーム病の患者に対し在宅酵素補充療法の試験運用をおこなった。  
→ 先天代謝異常学会と、日本在宅医療連合学会の先生方約30人が参加して、在宅ERTマニュアルの更新し、両学会からの同マニュアル公表へ向けての活動を行った。

## （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。

## C. 研究結果

・先進的治療法の導入  
→ ムコ多糖症II型の現状の治療および先進的な治療法の調査を行い、情報共有をおこなった。

・健康診断記録からのファブリー病患者検索ツールの開発  
→ ファブリー病患者検索ツールの開発のためのデータベース作成と、臨床研究の準備を行った。

・在宅酵素補充療法へ向けての活動  
→ 先天代謝異常学会と、日本在宅医療連合学会の先生方と、在宅ERTマニュアルの更新し、両学会からの同マニュアル公表へ向けての活動を行った。

## D. 考察

ライソゾーム病、ペルオキシソーム病および副腎白質ジストロフィーは疾患毎の頻度は稀である。その中で、先進的治療法の導入の活動を行った。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。

さらに、健康診断記録からのファブリー病患者検索ツールの開発を行うことにより、潜在的なファブリー病の患者を発見することが期待できる。

## E. 結論

・先進的治療法の導入  
→ ムコ多糖症II型の最新の治療法を収集し、今後の先端的治療へ還元できる。

・健康診断記録からのファブリー病患者検索ツールの開発  
→ ファブリー病患者検索ツールの開発行うこと

で、特に成人の健常者と思われる

・在宅酵素補充療法へ向けての活動

→ 先天代謝異常学会と、日本在宅医療連合学会の先生方と、在宅 ERT マニュアルの更新し、両学会からの同マニュアル公表へ向けての活動を行った。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

(1) Kojima H, Sadahiro T, Muraoka N, Yamakawa H, Hashimoto H, Ishii R, Goshio M, Abe Y, Yamada Y, Nakano K, Honda S, Fujita R, Akiyama T, Sunagawa Y, Morimoto T, Tsukahara T, Hirai H, Fukuda K, Ieda M.

MEF2C/p300-mediated epigenetic remodeling promotes the maturation of induced cardiomyocytes. Stem Cell Reports. 2023 Jun 13;18(6):1274-1283. doi: 10.1016/j.stemcr.2023.05.001.

(2) 山川 裕之 Fabry(ファブリー)病 循環器ジャーナル 71巻1号 Page88-97 2023年

(3) 山川裕之 在宅治療可能となったライソゾーム病—在宅酵素補充療法の実際 衛藤義勝、奥山虎之 責任編集 井田博幸、大橋十也、小須賀基通、酒井規夫、中村公俊 編集 ライソゾーム病—最

新の病態, 診断, 治療の進歩— 改訂 診断と治療社 東京 2023年

### 2. 学会発表

(1) 2023年06月24日 発表: 第5回日本在宅医療連合学会大会 (シンポジウム)

(2) 2023年08月19日 発表: 在宅ERTマニュアル作成\_ムコ多糖患者家族の会 日本ムコ多糖症研究会 合同集会主催

(3) 2023年10月06日 発表: シンポジウム\_在宅ERTマニュアル作成 先天代謝異常学会 山川裕之

(4) 2023年10月07日 発表: 一般口演 先天代謝異常学会在宅酵素補充療法 (在宅ERT) 山川裕之

## 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。

早期診断体制の確立（診断相談システムの利活用）に関する研究

研究分担者 大友 孝信 川崎医科大学・教授

**研究要旨**

ライソゾーム病は早期の治療介入が予後を改善させることが報告され、早期診断の有用性が高まっている。一方で症状の多様性や希少性、そして診断（検査）の特殊性から、非専門家である一般医における診断には困難がある。

本研究では、ライソゾーム病の全国的な相談体制を構築し、症例をスムーズに研究班の各疾患専門家につなげるとともに、その情報を利活用することで効率の良い診断や疾患啓発につなげることを目的とする。

**A. 研究目的**

ライソゾーム病の一部では酵素補充療法やシャペロン療法、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も多い。ライソゾーム病の診断は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側面もあり、確定診断には疾患専門医による判定が必要なケースも多い。

本研究では、ライソゾーム病の速やかで適切な診断を提供するための疾患専門医による診断相談バックアップ体制を構築し、Web会議などのIT技術を用いた速やかな診断体制を提供することを目的とする。さらに、その相談情報を解析し、効率の良い診断（拾い上げ）や啓発に利活用する。

**B. 研究方法**

これまで行ってきたWeb相談システムをブラッシュアップし、研究班のWebサイトを通じて提供する。相談情報を研究データとして蓄積し、解析する。

**（倫理面への配慮）**

相談情報の蓄積については、研究として倫理承認を得て行う。

**C. 研究結果**

これまで個別に受けてきたWeb診断相談を継続し、特に問題なく施行できることが確認できた。また分担研究者の施設で他機関共同研究を立ち上げ、相談症例のデータを蓄積する倫理承認を得た。

**D. 考察**

症例相談のシステムは稼働できるが、Web入り口

の整備、病歴シート（作成済み）のアップデート、実際に相談が増加した際の対応などを検討していく必要がある。

前研究で構築したライソゾーム病の地域拠点病院との連携や、他の課題（電子母子手帳情報の活用など）との連携についても話し合いを開始しているが、具体的なビジョンを定め進捗していく必要がある。

**E. 結論**

前研究から引き続きライソゾーム病の診断相談システムを構築し、限定的ではあるが稼働させていく。今後利活用に向けた取り組みを加速させていく。

**G. 研究発表**

**1. 論文発表**

**2. 学会発表**

（発表誌名巻号・頁・発行年等も記入）

**H. 知的財産権の出願・登録状況**

1. 特許取得 なし

2. 実用新案登録 なし

3. その他 なし



ファブリー病女性ヘテロ患者の治療開始時期に関する研究

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**

ファブリー病は、X連鎖遺伝形式のライソゾーム病であり、男性患者では小児期から四肢末端痛、発汗障害を発症し、成人となつてから進行性の腎不全、心肥大、脳血管障害を発症する。ファブリー病女性ヘテロ患者については、臨床的重症度の個人差が大きいことから、その治療開始時期についてはコンセンサスを得られた基準はない。今回我々は、東京慈恵会医科大学附属病院に通院しているファブリー病女性ヘテロ患者を対象として、女性ヘテロの治療開始時期について検討した。その結果、32歳以下、あるいはLVMI 85g/m<sup>2</sup>を超える前に酵素補充療法を開始することがファブリー病女性ヘテロ患者の予後改善につながると考えられた。

**A. 研究目的**

ファブリー病は、X連鎖遺伝形式のライソゾーム病であり、男性患者では小児期から四肢末端痛、発汗障害を発症し、成人となつてから進行性の腎不全、心肥大、脳血管障害を発症する。男性患者に対しては四肢末端痛等の症状を発症した時点から治療を開始することが世界的なコンセンサスとなっている。しかし、女性ヘテロ患者については、男性患者に比して発症年齢、臓器障害の進行が遅く、かつ臨床的重症度の個人差が大きいことから、その治療開始時期についてはコンセンサスを得られた基準はない。ファブリー病女性ヘテロ患者のほぼ全例が加齢とともに心肥大を発症することから、東京慈恵会医科大学附属病院に通院しているファブリー病女性ヘテロ患者の心肥大の自然歴を検討し、その結果から女性ヘテロの治療開始時期について考察した。

**B. 研究方法**

対象は、2021年末までに東京慈恵会医科大学附属病院に酵素補充療法目的で1年以上通院しているファブリー病女性ヘテロ患者とした。心エコー検査でLVMI > 95g/m<sup>2</sup>を心肥大ありとし、酵素補充療法導入前のLVMI値の自然歴、酵素補充療法開始年齢と心肥大進行の相関を検討した。

**（倫理面への配慮）**

本研究は、東京慈恵会医科大学倫理委員会の承認を得て実施された。

**C. 研究結果**

対象患者は42例で、酵素補充療法開始年齢の平均値は40.4歳で、治療開始時の平均LVMIは88.8g/m<sup>2</sup>であった。酵素補充療法開始前のLVMI値から得られた回帰直線は

$$LVMI = 37.0 + 1.52 \times (\text{年齢})$$

であり、平均38歳で心肥大を発症し、95%tileで算

出すると統計学上最短で28歳で心肥大発症した。

治療開始年齢と心肥大発症の有無を検討した結果、32歳までに治療開始した例、治療開始時LVMI 85g/m<sup>2</sup>未満の例で心肥大を発症した例は認められなかった。

**D. 考察**

これまでに、ファブリー病女性ヘテロ患者では明らかな心肥大を認めてから酵素補充療法を開始しても心肥大は進行することが報告されており、心肥大発症前に治療開始する必要があると考えられていたが、明確な目安は不明であった。今回、我々の検討から、32歳以下、あるいはLVMI 85g/m<sup>2</sup>を超える前に酵素補充療法を開始することで、心肥大の進行を予防できることが示唆された。

**E. 結論**

ファブリー病女性ヘテロに対して、32歳以下、あるいはLVMI 85g/m<sup>2</sup>を超える前に酵素補充療法を開始することが予後改善につながると考えられた。

**G. 研究発表**

**1. 論文発表**

現在、投稿中

**2. 学会発表**

村木國夫、小林正久、平野大志、作間未織、櫻井謙、小林博司、大橋十也、井田博幸、大石公彦。ファブリー病ヘテロ女性患者に対する酵素補充療法の開始年齢の検討。第63回日本先天代謝異常学会学術集会（口演演題-10）

**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

健診情報をもとにした稀少疾患患者の新規拾い上げ手法に関する研究

研究分担者 右田王介 聖マリアンナ医科大学 医学部臨床検査医学・教授

**研究要旨**

先天代謝異常症は、医療の発展とともに治療法や対応の開発がすすむ疾患群である。ライソゾームの酵素の機能低下・欠損に伴い酵素基質が蓄積するライソゾーム病は、無治療では不可逆的な臓器障害にいたる。治療による蓄積物質の通減では障害された臓器の機能回復は困難である。十分な治療効果には病初期に患者を診断し、治療に結び付けることが重要であるが疾患想起には課題がある。

本研究では、疾患の想起を改善する手法として診断契機につながる症状の時間的な進展に注目する。経時的な健康情報データは本邦では健診などで収集されており、特に乳幼児では母子健康手帳として、一個人の健康情報が時間経過とともに情報が蓄積されている。記録は、妊娠中からの母体と児の測定や医療者による症状の記載、さらには家庭内での気付きと、複数の視点からの患児の特性や症状が記載されている。近年には医療 DX をめざした電子母子健康手帳への併用、移行が試みられており、新たな双方向性のあるメディアとなる可能性もある。母子健康手帳のデータは疾患レジストリや疾病調査による横断的な情報と異なり症例の縦断的な情報がなされる特徴があり、テキスト情報として機械学習モデルなどとの親和性もあり新たな疾患想起のモデルや、生活の中で気づかれる気付きや困難、症状をもとに疾患想起の手がかりが広がる可能性がある。我々は、母子健康手帳のデータ活用について倫理社会的課題を解決とデータの収集を開始した。このような取り組みは、成人を含んだ健康人データから希少難病全体の患者を拾い上げる新たな取り組みに寄与することも期待される。

**A. 研究目的**

稀少疾患の問題のひとつは、疾患の診断確定に時間がかかることである。その疾患を疑わなければ、診断を確定する検討や疾患特異的な検査につながらず、適切な治療が開始されない。そのため、発症から診断が判明するまでに十年を超えることも珍しくない。治療法が開発され対応が必要な疾患では、早期診断をめざした新たな手法の開発は喫緊の課題である。本研究では、健診などで蓄積される健康情報や児の行動や特性への家庭での気付きから稀少疾患の拾い上げを拾い上げ、早期診断につながる新しい手法を開発する。

ライソゾーム病は、ライソゾーム内酵素の機能低下あるいは欠損によって酵素基質が分解されず、蓄積することで細胞が障害される。基質の蓄積が症状につながるため、多くの場合、年余にわたって障害がすすむため出生直後、あるいは病初期には問題が顕在化していない。近年基質の合成阻害、酵素補充あるいは酵素への分子シャペロン等の治療が開発されている。しかし、病初期には疾病に特異的な症状に乏しく、稀少性の高い疾患であることから特定の疾病が想起されづらい。多臓器にわたる不可逆的な臓器障害がおこって初めて診断に至ることが少なくない。

この問題への対応として、我が国では一部の地域、医療機関で、拡大新生児スクリーニングの実施されている。従来の新生児マススクリーニング検査がカバーしないものの対応可能な稀少疾患を検討する取り組みであるが、全国的な展開には至っておらず、この拡大新生児スクリーニングの取り組みでも、ライソゾーム病は対象に含まれていない地域も多い。さらに公的助成のない拡大新生児スクリーニング

の取り組みは、検査の実施が両親の選択に基づいて実施されるため、すべての患児が検討をうけているとはいいがたい現状にある。このような新生児スクリーニングが広く展開されたとしても、新しい新生児スクリーニングの開始以前に出生した多くの市民での診断には依然として新たな疾患発見への取り組みが必要である。医療提供をする医療従事者だけでなく、医療に参画する患者あるいはその家族が、ともに稀少疾患を想起し、適切な検査と診断に向かう道標となる新しい手法の開発が待たれる。母子健康手帳を医療者と患者の両者が共同してデータを収集する健康情報記録として注目し、記載情報と情報交換の側面から、稀少疾病を拾い上げる新たなシステムの開発を目的とする。

**B. 研究方法**

健診情報として、母子健康手帳に注目し解析する。母子健康手帳の記載データについて、乳幼児健診の記載について解析調査を行う。さらに、調査項目について、川崎医科大学大友孝信教授、成育医療研究センターの福原康之博士とともに検討中である。さらに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。

本年度は、これまでに浮き彫りになった問題点を取りまとめ、LSD/PDの診療と母子健康手帳での関連を検討した。必ずしも情報の解析のみが本システムの解決とはならず、診療可能な医療機関と、家族を結ぶ新たな手法も重要である。

### (倫理面への配慮)

本研究は、各種指針を遵守し実施した。本研究の調査では治療介入を行うものではないが、母子健康手帳データの取り扱いには聖マリアンナ医科大学の倫理委員会の承認を得て行っている。解析に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の同意のもとで内容を参照させていただき調査を実施した。現時点までに、倫理的な問題の発生はなかった。

### C. 研究結果

初年度である令和5年度には、母子健康手帳の記載内容、あるいはその程度は健診で担当した医師や家庭によって異なるため、今後の基礎データとして、現状の母子健康手帳記載から参照しうる情報とその内容について、一般的な紙の母子健康手帳確認するパイロットスタディを計画し開始した。現在収集中である。

本研究の遂行において電子母子手帳の解析への倫理問題などを検討した。電子母子手帳は、アプリの提供をする自治体、運営をする企業、データの入力者など、記載内容の所有者・所有権限の所在が複雑である。倫理委員会への提出に先立ちデータの所有について問題点を整理した。CRO企業などからも助言をいただいた。

来年度にむけ、電子化された母子健康手帳の特質として情報の送信あるいは回答を得ることが可能な双方向性がある特質がある。稀少疾患のキーとなる症状についてアンケートとして、調査を行い疑いのあることがあれば、医療機関を紹介する取り組みを検討することを計画しており、現在準備中である。

これらの母子健康手帳データとアンケート調査で注目すべき症状のまとめを作成した。拾い上げに必要な文言とその症状を時間軸にあわせて抽出するためには、ナラティブな症状の表現が重要であり、その検討も開始した。たとえば、関節の拘縮にともなう症状は、年齢にあわせ医療と家庭とが共通に理解しうる表現は変わる。例えば肩関節の拘縮は幼児期であれば、頭に手が届きにくい、あるいは、苦手な手遊びなどから読み取る工夫が必要であり、学童期になれば、バンザイができない、シャツの脱ぎ着がしにくいなどで確認される。股関節では、年少時では、おむつの着脱などで気づく可能性があるが、年長児では、かけっこが遅い、特徴的な歩行の姿勢など、注目する記載や質問を変更することが重要と考えられる。本研究班全体での情報交換をすすめており、より適切な表現について準備をしている。

### D. 考察

本研究でのターゲットとしてムコ多糖症I型、II型を念頭に検討を深めた。当研究班のほかの班員とともに密に連絡をとり、これまでの患者レジストリあるいは、専門家としての経験をもとに、患者拾い上げのキーとなる症状について検討をしている。

今後のさらなる検討が必要であるが、研究の初年度として、解析にむけた準備をすすめることができている、おおむね予定にそって進んでいる。

電子母子手帳システムの利用については、個別の家族からの同意とともに、開発企業の協力、同システムを利用する自治体の理解が必要と考えており、現在までに企業の協力を得られており、自治体との連携をめざしている。

### E. 結論

令和5年度は、母子健康手帳から注目すべき情報をまとめ将来の患者拾い上げに資するパイロット研究を開始した。

従来からの紙の母子健康手帳を用いたプレリミナリな検討を開始し、この成果から注目すべき症状や医療者と家族とが理解しやすい表現や症状に注目し、これらをもとにさらなる調査を継続する。令和6年度、7年度には、電子化された母子健康手帳情報をつかった本検証の実証と、より積極的な疾患の啓発と診断契機となることをめざし検証を行う。

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

- 1) Imoto K, Yamamoto H, Ohkawa C, Shimada N, Ikuzawa R, Takeda H, Ohhara T, Kojima Y, Furuya N, Motoyoshi A, Migita O, Kuga A, Keira T, Wakamatsu H, Sato T, Oike N, Koike J, Yamano Y, Sunakawa Y. An approach for improvement of the accuracy of cancer gene panel testing. *Int J Clin Oncol*. 2024 doi:10.1007/s10147-024-02483-6.
- 2) Takeuchi I, Tanase-Nakao K, Ogawa A, Sugawara T, Migita O, Kashima M, Yamazaki T, Iguchi A, Naiki Y, Uchiyama T, Tamaoki J, Maeda H, Shimizu H, Kawai T, Taniguchi K, Hirata H, Kobayashi M, Matsumoto K, Naruse K, Hata K, Akutsu H, Kato T, Narumi S, Arai K, Ishiguro A. Congenital anaemia associated with loss-of-function variants in DNA polymerase epsilon 1. *J Med Genet*. 2023:jmg-2023-109444. doi: 10.1136/jmg-2023-109444.
- 3) Watanabe S, Lei M, Nakagawa E, Takeshita E, Inamori KI, Shishido F, Sasaki M, Mitsuhashi S, Matsumoto N, Kimura Y, Iwasaki M, Takahashi Y, Mizusawa H, Migita O, Ohno I, Inokuchi JI. Neurological insights on two siblings with GM3 synthase deficiency due to novel compound heterozygous ST3GAL5 variants. *Brain Dev*. 2023 · 45(5):270-277.

#### 2. 学会発表

- 1) 久我 亜沙美, 荻原 真帆, 井本 清美, 吉岡 耕平, 小澤 南, 杉下 陽堂, 鈴木 由妃, 本吉 愛, 三橋 里美, 右田 王介. 乳児の熱性けいれんから家族性が判明した海綿状血管腫. 第47回日本遺伝カウンセリング学会学術集会2023年7月 長野
- 2) 小澤 南, 右田 王介, 宮本 雄策, 荻原 真帆, 中島 眞生子, 加久 翔太朗, 山本 寿子, 宇田川 紀子, 北東 功, 清水 直樹. 拡大新生児スクリーニング検査により早期介入に成功した脊髄性筋萎縮症の一例. 第50回日本マスキ

リーニング学会 2023 年 8 月, 新潟

- 3) 鹿野 直樹, 小澤 南, 右田 王介, 松永 綾子.  
当院における拡大新生児スクリーニング診療  
の現状. 第 50 回日本マススクリーニング学会  
2023 年 8 月, 新潟
- 4) Chenghua Zhu, Yodo Sugishita, Ohsuke  
Migita. Does application of chromosomal  
analysis in products of miscarriage effect on  
mother's grief? Human Genetics Asia 2023,  
2023 年 10 月, Tokyo
- 5) Ayako Matsunaga, Minami Ozawa, Shotaro  
Kaku, Yosuke Osada, Noriko  
Udagawa, Yusaku Miyamoto, Ohsuke Migita,  
Kentaro Aso, Keishi Yoshida, Yoshio Shima,  
Fuyuki Miya, Mitsuhiro Kato, Naoki  
Shimizu. Two cases of genetic anomalies  
with major aortopulmonary collateral  
arteries. Human Genetics Asia 2023, 2023 年  
10 月, Tokyo
- 6) Ai Motoyoshi, Runa Sugiyama, Mizuho Tazo,  
Yasuyuki Kojima, Maho Ogiwara, Minami  
Ozawa, Yuki Suzuki, Yodo Sugishita,  
Ohsuke Migita, Koichiro Tsugawa.

Association between patient' background  
factors and contralateral risk-reduction  
mastectomy. Human Genetics Asia 2023,  
2023 年 10 月, Tokyo

- 7) Hisato Suzuki, Ohsuke Migita, Miwa Arita,  
Ayumi Shikama, Hiroko Bando, Kazuhiro  
Takekoshi, Hideo Suzuki, Toshiaki Narasaka.  
Genetic analysis in preventive medicine and  
following medical management. Human  
Genetics Asia 2023, 2023 年 10 月, Tokyo

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得  
特になし

2. 実用新案登録  
特になし

3. その他  
特になし

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）  
における早期診断・早期治療を可能とする診療提供体制の確立に関する研究

研究分担者 守田雅志 学術研究部薬学・和漢系 分子細胞機能学・准教授

## 研究要旨

厚生労働省における難治性疾患政策研究事業では、副腎白質ジストロフィーの早期診断・早期治療を可能とする診療提供体制確立のため、「ALD 診療ガイドライン」の改訂を進めている。昨年度からの CQ3 「ロレンツォオイルは ALD の治療・予防に有効か」と BQ4 「極長鎖脂肪酸検査の診断的意義は？（診断）」の原稿作成に引き続き、本年度は「最新のトピックス」で担当する「最新の病態解明及び治療薬開発研究の動向」の原稿に校正を加え、編集責任者に投稿した。また「ライソゾーム病やペルオキシソーム病の早期診断・早期治療に関する診療提供体制の進捗について」の班会議（第 1~4 回）に出席し、進捗状況を把握した。

## A. 研究目的

ペルオキシソーム病で最も患者数が多い副腎白質ジストロフィーは、大脳型発症初期の造血幹細胞移植が有効であることが臨床で明らかになっている。移植を適切な時期に行うためには発症前に診断することが重要で、そのため新生児スクリーニングをはじめとする診断体制の確立が必要である。今回は、研究や診療の改良・向上を目的として、副腎白質ジストロフィー（ALD）診療ガイドラインの改訂を進めた。

## B. 研究方法

CQ3 「ロレンツォオイルはALDの治療・予防に有効か」のシステマティックレビュー、BQ4 「極長鎖脂肪酸検査の診断的意義は？（診断）」の原稿に引き続き、本年度は「最新のトピックス」としてALDの分子病態に関する最新の学術論文を調査し、「最新の病態解明及び治療薬開発研究の動向」について原稿を執筆・校正した。

## （倫理面への配慮）

学内倫理委員会の承認のもとに調査研究を進めた。

## C. 研究結果

ALD診療ガイドラインは前回のガイドライン（2017）を改訂するもので、最新のトピックスの「最新の病態解明及び治療薬開発研究の動向」については、前回のガイドライン発行以降のできるだけ新しい情報を記載した。最近、ALDの原因タンパク質であるABCD1の構造解析が行われ、基質輸送の分子機構が明らかにされた。それと共に本疾患の病態解明と治療薬開発研究に関する文献が複数報告され、また病型規定因子や予後予測因子などのバイオマーカーの探索に関しても進展が見られた。

## D. 考察

診療ガイドライン作成のための調査を通して有用な知見が得られた。今後、本疾患の分子病態解明と治療薬開発、病型規定因子や予後予測因子などのバイオマーカーの発見が期待される。

## E. 結論

編集責任者（下澤先生）によりCQ、BQ、最新の

トピックスをALD概要に紐付けして、医療従事者を含め読者が理解しやすいよう修正された。今後完成版とし、日本先天代謝異常学会と日本精神神経学会の承認を得る予定で、ALD診療ガイドラインの作成は順調に進んでいる。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

Imai M, Kawaguchi K, Morita M, Imanaka T, So T. Transmembrane helix 6 of ABCD4 is indispensable for cobalamin transport. *J Inherit Metab Dis*. 2024;47:366–373. doi: 10.1002/jimd.12694.

Fujitani N, Akashi T, Saito M, Morita M, So T, Oka K. Increased neurotoxicity of high-density lipoprotein secreted from murine reactive astrocytes deficient in a peroxisomal very-long-chain fatty acid transporter Abcd1. *J Inherit Metab Dis*. 2024;47:289–301. doi: 10.1002/jimd.12703.

### 2. 学会発表

前田澤那, 永森隆太郎, 守田雅志, 國石茉莉, 宗孝紀. Abcd1 機能欠損によるLXRの活性化はTh1型応答を亢進する. 日本生化学会北陸支部第41回大会. 2023年6月3日（富山）

Masashi Morita, Reina Maeda, Mayu Oishi, Ryutaro Nagamori, Mari Kuniishi, Takanori So. Enhanced Th1 response mediated by LXR activation in ABCD1-deficient CD4+ T cells. 第64回日本先天代謝異常学会. 2023年10月5~7日（大阪）

松沢紗良, 守田雅志, 國石茉莉, 宗孝紀. ABCD1欠損アストロサイトのNLRP3インフラマソーム活性化. 日本薬学会北陸支部第135回例会. 2023年11月26日（金沢）

## H. 知的財産権の出願・登録状況

### 1. 特許取得

該当なし

### 2. 実用新案登録

該当なし

### 3. その他 該当なし

ガイドラインの策定（改訂）に関する研究  
「岐阜県における拡大新生児マススクリーニング ～ファブリー病プロファイルの検討～」

研究分担者：笹井 英雄 東海国立大学機構・岐阜大学大学院医学系研究科・特任准教授

## 研究要旨

岐阜県における拡大新生児マススクリーニング(NBS)において、ファブリー病のプロファイルを検討した。2021年度～2023年度の3年間に28360件の拡大NBS受検例があり、ファブリー病に関しては、13例(0.035%)が再検査となり、そのうちの8例(0.022%)が精密検査となった。精密検査例のうち、最終的にファブリー病と診断確定された例は4例であり、9140名に1名の割合であった。いずれもGLA遺伝子検査の結果からは遅発型が考慮された。偽陽性例に対する対応やカットオフ値の最適化など、継続的な検討が必要になる事項も多く、引き続きデータの収集を継続していくが重要である。

鈴木 康之（東海国立大学機構・岐阜大学医学教育開発研究センター・特任教授）

下澤 伸行（東海国立大学機構・岐阜大学高等研究院・特任教授）

大西 秀典（東海国立大学機構・岐阜大学大学院医学系研究科・教授）

折居 建治（長森こどもクリニック・院長）

久保田 一生（東海国立大学機構・岐阜大学大学院医学系研究科・講師）

松本 英樹（東海国立大学機構・岐阜大学医学部附属病院・臨床講師）

森 真以（東海国立大学機構・岐阜大学医学部附属病院・医員）

## A. 研究目的

治療法が開発され、スクリーニングが有効となったライソゾーム病（ファブリー病、ゴーシェ病、ポンペ病、ムコ多糖症Ⅰ型・Ⅱ型）、副腎白質ジストロフィーに対する拡大新生児マススクリーニング(NBS)の検査状況を検討することで、拡大NBSの検査に存在する課題を整理し、ガイドラインの策定(改訂)につながるエビデンス創出をめざす。

## B. 研究方法

岐阜県の拡大NBSの対象疾患は、現在のところライソゾーム病5疾患（ファブリー病、ポンペ病、ムコ多糖症Ⅰ型、ムコ多糖症Ⅱ型）、副腎白質ジストロフィー、原発性免疫不全症（重症複合免疫不全症、B細胞欠損症、ADA欠損症）、脊髄性筋萎縮症の計8疾患である。任意契約を結んだ県内の産科・新生児医療機関等で出生した児のうち、希望者に対して有償で検査を実施している。

本研究参加の同意が得られた新生児に対して、日齢4から日齢6で行われる既存のNBS検査と同時に本研究のためにさらに別のろ紙血を追加採取している。スクリーニング検査は岐阜県公衆衛生検査センターで行われる。ライソゾーム病5疾患は蛍光物質4-Methylumbelliferylを用いた合成基

研究協力者氏名（所属機関名・職名）

質酵素活性測定法(4MU法)、副腎白質ジストロフィーは質量分析計を用いた極長鎖脂肪酸測定法、原発性免疫不全症および脊髄性筋萎縮症は診断に繋がる遺伝子産物(TREC、KREC、SMN1)を定量PCR法にて測定している。

岐阜県公衆衛生検査センターにおけるスクリーニング検査にて陽性と判定された新生児は検査施行施設の紹介にて岐阜大学医学部附属病院小児科を受診して、通常の診療にて精密検査を受け、遺伝子解析等を用いて診断を確定する。患者であることが診断された新生児については早期治療に繋がるとともに、定期的な診療により予後を含めた経過を観察している。診断された患者の情報を収集し、これらの情報データをまとめて、適切なカットオフ値の探索・設定、表現型や臨床像とリンクした情報蓄積や解析を実施する。

今回、2021年度～2023年度の3年間で岐阜県において拡大NBS検査を実施された28360件からファブリー病に関するプロファイルを検討した。

## （倫理面への配慮）

NBS実施医療機関において事前に倫理審査委員会で承認の得られた同意説明文書を研究対象者の代諾者に渡し、文書、ビデオ及び口頭による十分な説明を行い、拡大NBS検査および本研究に参加するかどうかについて、十分考える時間を与えた後、自由意思による研究参加の同意を文書で得る。

## \* 個人情報等の取扱い

本研究は、個人情報の取扱いに関して、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」及び、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」並びに適用される法令等に従い、本研究計画書を遵守して実施する。



(表) 再検例のプロファイル

| No. | 性別 | 年度     | NBS_初回結果<br>(pmol/h/disc) | NBS_再検結果<br>(pmol/h/disc) | GLA遺伝子検査          | 白血球<br>α-ガラクトシダーゼA 活性<br>(nmol/mg protein/h) | 尿中<br>マルベリー-小体の有無 | 判定             |
|-----|----|--------|---------------------------|---------------------------|-------------------|----------------------------------------------|-------------------|----------------|
| 1   | 男  | 2021年度 | 1.16                      | 1.60                      | p.Ile359Thr ヘミ接合性 | 7.7                                          | 無し                | VUSでありフォロー     |
| 2   | 男  | 2021年度 | 4.55                      | 4.68                      | p.S62Y ヘミ接合性      | 6.8                                          | 無し                | VUSでありフォロー     |
| 3   | 男  | 2021年度 | 2.08                      | 4.84                      | p.Ile359Thr ヘミ接合性 | 3.9                                          | 無し                | VUSでありフォロー     |
| 4   | 男  | 2022年度 | 2.59                      | 1.89                      | p.Ile359Thr ヘミ接合性 | 9.1                                          | 無し                | VUSでありフォロー     |
| 5   | 男  | 2022年度 | 0.00                      | 0.52                      | p.Lys391Glu ヘミ接合性 | 3.4                                          | 無し                | ファブリー病(遅発型)    |
| 6   | 男  | 2022年度 | 8.23                      |                           |                   |                                              |                   | 4MU_再検結果で正常値判定 |
| 7   | 男  | 2023年度 | 3.99                      | 6.59                      | p.Gly375Glu ヘミ接合性 | 9.3                                          | 無し                | ファブリー病(遅発型)    |
| 8   | 女  | 2023年度 | 7.73                      |                           |                   |                                              |                   | 4MU_再検結果で正常値判定 |
| 9   | 女  | 2023年度 | 2.17                      | 2.71                      | p.Arg356Gln ヘミ接合性 | 9.3                                          | 無し                | ファブリー病(遅発型)    |
| 10  | 男  | 2023年度 | 0.22                      | 0.31                      | p.Lys391Glu ヘミ接合性 | 2.4                                          | 無し                | ファブリー病(遅発型)    |
| 11  | 男  | 2023年度 | 6.72                      |                           |                   |                                              |                   | 4MU_再検結果で正常値判定 |
| 12  | 女  | 2023年度 | 8.23                      |                           |                   |                                              |                   | 4MU_再検結果で正常値判定 |
| 13  | 男  | 2023年度 | 7.85                      |                           |                   |                                              |                   | 4MU_再検結果で正常値判定 |

\* 4MU法による測定 (カットオフ 9.0)

## C. 研究結果

岐阜県下の全41施設で契約が完了し、各年度の拡大NBS実施件数/公費NBS実施件数(拡大NBS受検率)は下記の通りであった。

2021年度 9124/13010 (受検率70.1%)

2022年度 9790/12312 (受検率79.5%)

2023年度 9446/11438 (受検率82.6%)

そして、2021年度～2023年度の3年間の合計では28360/36760(受検率77.1%)であった。対象疾患全体としてみた場合、再検となった例は181例(0.64%)、精密検査が必要となった例は57例(0.20%)であった。また、現時点で即治療が必要になるような確定例は同定されていない。

ファブリー病に関しては、3年間で13例(0.035%)が再検査となり、そのうちの8例(0.022%)が精密検査となった。精密検査例のうち、最終的にファブリー病と診断確定された例は4例であり、9140名に1名の割合であった。いずれもGLA遺伝子検査の結果からは遅発型が考慮され、現時点では無治療で定期フォローとなっている。また、残りの4例もGLA遺伝子に同定されたバリエーションはVUS(Variant of Uncertain Significance)の判定となるため、フォロー継続となっている。再検例のプロファイルを表に示す。

ファブリー病はX連鎖遺伝形式の疾患であり、遺伝カウンセリングや家族解析(特に児の母の解析)が重要になる。また、バリエーションの評価目的でも家族解析が必要となることが多い。その結果、VUSが同定されて家族例に関してもフォローが必要となるケースが多くみられている。そのため、成人例に関しては循環器内科と連携してフォローしている。

## D. 考察

ファブリー病の遅発型の確定例では、4MU測定の段階で4.0 pmol/h/disc未満となっている例が多い傾向があり、今後、拡大NBSのカットオフ値の切り下げ(9.0→7.0)も検討中である。ただ、これまでのデータからは精密検査となった例はいずれもフォローが必要となっていることもあり、慎重な対応が必要である。

偽陽性例に対する対応やカットオフ値の最適化など、継続的な検討が必要になる事項も多く、引き続きデータの収集を継続していくが重要である。

## E. 結論

岐阜県における拡大新生児マススクリーニングにおいて、ファブリー病のプロファイルを検討した。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Omichi N, Kishita Y, Nakama M, Sasai H, Terazawa A, Kobayashi E, Fushimi T, Sugiyama Y, Ichimoto K, Nitta KR, Yatsuka Y, Ohtake A, Murayama K, Okazaki Y. Novel ITPA variants identified by whole genome sequencing and RNA sequencing. J Hum Genet. 2023 Sep;68(9):649-652.
- 2) Tajima G, Hara K, Tsumura M, Kagawa R, Sakura F, Sasai H, Yuasa M, Shigematsu Y, Okada S. Newborn Screening with (C16 + C18:1)/C2 and C14/C3 for Carnitine Palmitoyltransferase II Deficiency throughout Japan Has Revealed C12/C0 as an Index of Higher Sensitivity and Specificity. Int J Neonatal Screen. 2023 Oct 27;9(4), 62.
- 3) Tajima G, Aisaki J, Hara K, Tsumura M, Kagawa R, Sakura F, Sasai H, Yuasa M, Shigematsu Y, Okada S. Using the C14:1/Medium-Chain Acylcarnitine Ratio Instead of C14:1 to Reduce False-Positive Results for Very-Long-Chain Acyl-CoA Dehydrogenase Deficiency in Newborn Screening in Japan. Int J Neonatal Screen. 2024 Feb 20;10(1), 15.
- 4) Hijikata A, Suyama M, Kikugawa S, Matoba R, Naruto T, Enomoto Y, Kurosawa K, Harada N, Yanagi K, Kaname T, Miyako K, Takazawa M, Sasai H, Hosokawa J, Itoga S, Yamaguchi T, Kosho T, Matsubara K, Kuroki Y, Fukami M, Adachi K, Nanba E, Tsuchida N, Uchiyama Y, Matsumoto N, Nishimura K, Ohara O. Exome-wide

benchmark of difficult-to-sequence regions using short-read next-generation DNA sequencing. Nucleic Acids Res. 2024 Jan 11;52(1):114-124.

## 2. 学会発表

- 1) 大道 納菜子, 新田 和広, 八塚 由紀子, 仲間 美奈, 寺澤 厚志, 小林 瑛美子, 伏見 拓也, 杉山 洋平, 市本 景子, 笹井 英雄, 大竹 明, 村山 圭, 岡崎 康司, 木下 善仁: 未解決症例を対象とした全ゲノム解析および RNA-seq による ITPA 遺伝子異常の同定. 日本遺伝カウンセリング学会学術集会(第 47 回) (2023 年 7 月 7-9 日 松本市)
- 2) 笹井 英雄: Basic core lecture 「 $\beta$  ケトチオラーゼ欠損症」. 日本マスキリーニング学会学術集会(第 50 回) (2023 年 8 月 25-26 日 新潟市)
- 3) 笹井 英雄: 岐阜県における追加新生児マスキリーニングの現状. 日本マスキリーニング学会学術集会(第 50 回) (2023 年 8 月 25-26 日 新潟市)
- 4) 久保田 一生 松英, 笹井 英雄, 折居 建治, 鈴木 康之, 大西 秀典: 移行期・成人期の酵素補充療法を行うライソゾーム病患者の診療経験. 日本先天代謝異常学会学術集会(第 64 回) (2023 年 10 月 5-7 日 大阪市).
- 5) 松井 美樹, 李 知子, 起塚 庸, 四本 由郁, 小林 弘典, 長谷川 有紀, 笹井 英雄, 竹島 泰弘: ミトコンドリア HMG-CoA 合成酵素欠損症の兄妹例. 日本先天代謝異常学会学術集会(第 64 回) (2023 年 10 月 5-7 日 大阪市)
- 6) 松本 英樹, 笹井 英雄, 肖 月, 森 真以, 大塚 博樹, 青山 友佳, 小関 道夫, 川本典生, 大西 秀典: Evaluation system for the variants of unknown significance in GLUL with cell-based assay. 日本先天代謝異常学会学術集会(第 64 回) (2023 年 10 月 5-7 日 大阪市)
- 7) 肖 月, 笹井 英雄, 森 真以, 松本 英樹, 大塚 博樹, 青山 友佳, 小関 道夫, 川本典生, 大西 秀典: Functional analysis of a novel variant identified in the tetramerization loop of ACAT1. 日本先天代謝異常学会学術集会(第 64 回) (2023 年 10 月 5-7 日 大阪市)
- 8) 笹井 英雄: 教育講演 2 「セカンドライン検査から 1 歩先へ - 遺伝学的検査 -」. 日本先天代謝異常学会学術集会(第 64 回) (2023 年 10 月 5-7 日 大阪市)
- 9) 岩越 智恭, 玉木 鷹志, 植田 智希, 池田, 麻衣子, 伊藤 祥絵, 松岡 佐知, 市川 瑞穂, 木村 量子, 西川 和夫, 長谷川 正幸, 星野 伸, 森 真以, 松本 英樹, 笹井 英雄: 代謝性アシドーシスからケトン体利用障害と診断した 6 歳男児. 日本小児科学会東海地方会(第 289 回) (2023 年 10 月 29 日 岐阜市)
- 10) 笹井 英雄: 拡大(追加) 新生児マスキリーニング検査ってなに? 東海マスキリーニング推進協会 拡大新生児マスキリーニング市民公開講座(第 3 回) (2023 年 11 月 14 日 岐阜市)
- 11) 笹井 英雄: 追加 NBS を開始して～各県における実情と問題点～(岐阜県). 東海マスキリーニング推進協会 マスキリーニング推進セミナー(第 4 回) (2023 年 12 月 10 日 岐阜市)

## H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得  
特になし。
2. 実用新案登録  
特になし。
3. その他  
特になし。



厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）  
分担研究報告書

ライソゾーム病、ペルオキシソーム病の早期診断体制の確立：  
診断相談システムの利活用に関する研究

分担研究者 野口篤子 秋田大学医学系研究科・講師

**研究要旨**

ライソゾーム病、ペルオキシソーム病の早期診断体制を確立するための国内整備の一環として、診断のための相談システムを整備することを目的に、具体的な手法について検討した。本年度は、昨年度までに確率された拠点病院構想を受け、その活用について方向性をまとめた。

**A. 研究目的**

ライソゾーム病は、多くのライソゾーム酵素異常の疾患群の総称であり、現在まで53遺伝子が関与する66疾患が報告されている。これらの疾患においては、個々の疾患の患者数はごくわずかであることに加え症状の類似性や非特異性、検査項目の特殊性など診断の難しさが存在する。近年多くのライソゾーム病で治療薬が登場し、早期診断・早期治療の重要性が高まっている。早期診断のための国内の相談システムの整備について検討する。

**B. 研究方法**

本年度は、以下の項目を中心に議論・検討した。

1) 相談窓口のWebページの内容

これまででも運用されてきた、本研究班のウェブサイトに関し、相談窓口の利用方法や案内について、検討した。

2) 拠点病院構想との連携

前年度の拠点病院構想を受け、実際の患者相談との連携についてその方法を検討した。

3) 電子母子手帳班との連携

電子母子手帳内に、ライソゾーム病の早期症状に関する情報を掲げること、保護者への啓蒙、早期の気づきの契機になることが想定され、その実施について検討した。

（倫理面への配慮）

現在の研究内容に関してはまだ倫理的に配慮すべき問題は生じていないが、主となる研究機関・医療機関では倫理委員会の承認を得ている。

**C. 研究結果**

1) ウェブ相談窓口の設置

サイトの掲示内容の改訂、相談症例が入ってきた場合の受付方法や相談の流れについて議論した。本研究班のウェブサイト内に相談窓口を設置、そこに集まった症例について病歴シートを疾患の専門医グループへ振り分けられる。その後は、ウェブ会議形式で主治医と専門医との症例検討（診断委員会）を実施する。

2) 拠点病院構想との連携

前年度までに形成された拠点病院リストのアップデートを予定した。相談窓口との連携、地域医療との連携についても検討を進めることとした。

3) 電子母子手帳班との連携

ライソゾーム病の発見の一助となるような、保護者が気づく可能性の高い臨床所見について電子母子手帳にも掲載し、早期発見へつなげることを検討した。会議ではどのようなキーワードが有用か、どのタイミングでチェックするかなど掲載の詳細についての議論が行われた。具体的な掲載事項については次年度も継続議論することとなった。

**D. 考察**

近年多くのライソゾーム病で治療薬が登場し、早期診断・早期治療の重要性が高まっている。新生児拡大スクリーニングも徐々に広まり、疾患の発見の機会は増えているが、一般臨床医から専門家への橋渡しも困難であることが多い。今後、スムーズな診断体制が整備されることで、多くの患者が早期治療導入と質の高

い診療を受けることが可能になると考えられる。

## E. 結論

ライソゾーム病・ペルオキシソーム病の国内早期診断体制確立のため、診断相談の窓口設置や各地方での拠点病院構想をもとにした地域連携、早期発見のための電子母子手帳の活用について討議した。次年度はさらに具体的な方法について決定し、実施に移る。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

なし

### 2. 学会発表

なし

## H. 知的財産権の出願・登録状況

### 1. 特許取得

なし

### 2. 実用新案登録

なし

### 3. その他

なし

ライソゾーム病、ペルオキシソーム病（副腎白質ジストロフィーを含む）における早期診断・早期治療を可能とする診療提供体制の確立に関する研究 - 新生児マススクリーニングと遺伝カウンセリング -

研究分担者 瀬戸 俊之 大阪公立大学大学院医学研究科臨床遺伝学 准教授・病院教授

## 研究要旨

ライソゾーム病の病態・治療法の研究が進むにつれ、新規治療の導入や保険収載がなされてきた。その効果は治療開始時期に大きく依存する。そのため早期治療の効果が大きく期待されるライソゾーム病については拡大新生児マススクリーニングの検査対象への追加が議論されている。一方で、「医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン」では新生児マススクリーニングでの遺伝カウンセリングの必要性が明記された。疾患イメージを全くもたない両親にとって、生まれてきた児が有するかもしれない疾患の予後と治療の必要性を速やかに理解し、納得して治療を開始するのは容易なことではない。ご家族に対してよりよい判断ができるサポートを行うためにも、多職種連携、特に遺伝カウンセリングについて考察した。

## A. 研究目的

各種ライソゾーム病の早期診断のために、拡大新生児マススクリーニング (newborn screening: NBS) の検査対象に、治療法のあるライソゾーム病の追加が議論されている。NBSにおける遺伝カウンセリング (genetic counseling: GC) に焦点をおき現状と課題を報告する。

## B. 研究方法

NBSについては日本マススクリーニング学会の公開情報をもとに現状把握を行い、GCについては自施設での経験、文献情報をもとに考察した。

## C. 研究結果

NBSは2023年末に重症複合免疫不全症と脊髄性筋萎縮症が追加されることが閣議決定された。ライソゾーム病についても、希望者については一部の自治体でNBS項目として検査可能となっている。ライソゾーム病にはX連鎖性疾患が含まれており、発症時期にも多様性がみられる。GCが必要という意見がある一方で、そのあり方については定まっていない。

## D. 考察

NBSで児が陽性となった場合、両親は様々な心理的ストレスに直面する (*Int J Neonat Screen* 2022)。Audreyらは、嚢胞性線維症のNBS陽性であった児の両親へのインタビューで、告知された親が求める情報や支援のあり方には偏りがみられ、たとえ同じアプローチを受けたとしても親の反応は各々異なることを報告した。NBSで陽性となった場合、両親の性格や心理状況をアセスメントし、情報の量・質および心理面のフォローなどを相手に合わせながら柔軟に対応する必要がある。特にX連鎖性遺伝病であるファブリー病は、そもそも様々な国際的なガイドラインでGCの必要性が明記されている。

## E. 結論

今後、NBSにライソゾーム病が追加される自治体が増えることが予想されるが、並行してGCのあり方についても議論が進む可能性がある。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) 瀬戸俊之. 第I部症例編・ムコ多糖症IV型・ムコ多糖症VII型. 先天代謝異常症クリニカルファイル. 245-9, 254-7. 診断と治療社 (東京) 2024.
- 2) 瀬戸俊之. 第II部疾患プロファイル編・ムコ多糖症IV型・ムコ多糖症VII型. 先天代謝異常症クリニカルファイル. 432-5. 診断と治療社 (東京) 2024.
- 3) 瀬戸俊之. ゲノム診療からみた拡大新生児マススクリーニングと多職種連携の役割. 遺伝子医学47 (Vol.14, No.1), 70-78, 2024.
- 4) 馬場遥香, 堀田純子, 瀬戸俊之. X連鎖性疾患女性への遺伝カウンセリングー女性も発症しうるファブリー病症例の経験ー. 遺伝子医学47 (Vol.14, No.1), 93-99, 2024.

### 2. 学会発表

- 1) 瀬戸俊之. 新生児スクリーニングにおける遺伝カウンセリング. 先天代謝疾患の未来展望 Expert Lecture. 2023年8月22日 (大阪).
- 2) 瀬戸俊之. 多職種によるゲノム診療と遺伝カウンセリングの重要性. 第30回日本家族看護学会学術集会ランチョンセミナー. 2023年9月10日 (大阪).
- 3) 瀬戸俊之. 大阪公立大学での出生前診断の経験. 第64回先天代謝異常学会特別企画3「出生前診断」. 2023年10月6日 (大阪).
- 4) 瀬戸俊之. ファブリー病からみえるX連鎖性遺伝性疾患のゲノム診療. 第6回臨床遺伝学セミナー in Osaka. 2024年1月26日 (大阪).
- 5) 瀬戸俊之. 小児期発症遺伝性疾患における早期診断と多職種連携の重要性. 第142回日本小児科学会奈良地方会特別講演. 2024年2月3日 (奈良).
- 6) 瀬戸俊之. 新生児スクリーニングと遺伝カウンセリング. 第18回遺伝カウンセリングアドバンスセミナー講義. (WEB) 配信期間: 2024年2月16日～3月15日. RP開催日: 2024年3月3日.

## H. 知的財産権の出願・登録状況

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

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  
早期診断・早期治療を可能とする診療提供体制の確立に関する研究

研究分担者 衛藤薫 東京女子医科大学・講師

## 研究要旨

ライソゾーム病は、稀な先天代謝異常症である。また、臨床病型に幅があり、臨床像も幅が広い特徴より、発症より診断までの乖離を認める。近年の疾患特異的な治療法が確立されつつあり、早期診断・治療が重要になる。

本研究班では、早期診断・治療のための診療体制の確立を目的としている。研究分担者として、ライソゾーム病の診断支援、また、特に神経セロイドリポフスチンのハイスクリーニング患者への診断支援や本邦に於ける臨床病型や遺伝学的背景との関連に関して検討を行った。乳児型 CLN1 では、片親由来の isodisomy が報告されている。一方で、CLN2 では本邦に特徴的なバリエーションはなかった。今後、更に検討をしていく。

## A. 研究目的

ライソゾーム病は個々の疾患の頻度は稀であり、本症の特徴として、臨床病型に幅があり、その症状も多彩であることより診断までに時間を要する、もしくは、未診断であることが多い。

近年、酵素補充療法や低分子療法などの新規治療法が承認され、遺伝子治療などの治験も施行されつつある。

本症の診断支援体制の確立とともに、本邦における疾患の遺伝学的、臨床像の特徴を把握することが重要と考えられる。ライソゾーム病の中で、神経セロイドリポフスチン症（NCL; Neuronal Ceroid Lipofuscinosis）に関して、本研究班で分担研究者として担当している。

## B. 研究方法

退行、失調などの神経症状に加え、眼底所見を認める症例に対し、ハイスクリーニング検査として、乾燥ろ紙血（Dry Blood Spot: DBS）を用いて CLN1, CLN2 の酵素活性（palmitoyl-protein thioesterase1: PPT1, tripeptidyl-peptidase1: TPP1）を測定した。PPT1 もしくは TPP1 の低値の症例に於いて遺伝学的検査を施行した。

本邦での報告例に関して、その臨床像と遺伝学的背景を検討した。

## （倫理面への配慮）

酵素活性測定や、遺伝学的検査に関して、患者もしくは患者家族の同意を得て行った。

## C. 研究結果

## D. 考察

症例報告では、ハイスクリーニング検査にて、CLN1 が6例、CLN2 が6例報告されている。CLN1 では乳児型では、片親由来の isodisomy を有していた。また、若年型の同胞例に於いて、2型糖尿病の合併を認め、ミトコンドリア機能の低下との関連の検討の重要性が示唆された。CLN2 においては欧米と異なり、本

邦に特徴的なバリエーションは現段階では同定されていない。

## E. 結論

CLN1 に於いて、ハイスクリーニング症例における DBS を用いた CLN1 と CLN2 の酵素活性の測定は診断に有用である。CLN2 に於いて脳室内酵素補充療法が承認されており、また、CLN1, CLN2 に於いてアデノウイルス随伴ベクターを用いた遺伝子治療も臨床試験が海外で行われている。上記より、早期診断の診療体制の確立や本邦における有病率の評価の重要性が増すと考えられる。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

・ Eto K, Itagaki R, Takamura A, Eto Y, Nagata S. Clinical features of two Japanese siblings of neuronal ceroid lipofuscinosis type 1 (CLN1) complicated with Type II diabetes mellitus. Mol Genet Metab Rep. 2023;37:101019

### 2. 学会発表

・ Eto K. CNS treatment of CLN2. The 6th International Forum of Lysosomal Disorders. Mar, 2023.

## H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

### 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

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）  
における早期診断・早期治療を可能とする診療提供体制の確立に関する研究  
-GM2ガングリオシドーシスの *in vivo* 遺伝子治療の臨床開発に関する研究-

研究分担者 伊藤 孝司 学校法人自治医科大学 小児科学・客員教授

## 研究要旨

未だ根本治療薬の無い、ライソゾーム病の GM2 ガングリオシドーシス（テイ-サックス病とサンドホッフ病）に対し、国内発の GT0005X（AAV9/3-*modHEXB*, GTRI 社）を患者髄腔（大槽）内に単回投与する *in vivo* 遺伝子治療法の医師主導治験を目指し、臨床開発を進めている。これまでに AMED 事業等において、幼若ラット（4 週齢）を用い、GT0005X の GLP 非臨床安全性試験を完了し、また治験計画を策定してきた。本奥山研究班事業では、研究分担者 大阪大学 酒井規夫教授、研究協力者 自治医科大学 村松一洋教授と連携し、GM2 患者レジストリの作成を目的とし、難病プラットフォームを活用して、GM2 患者の Electric data capture (EDC) システムを完成した。

## A. 研究目的

ライソゾーム病の GM2 ガングリオシドーシス（テイ-サックス病とサンドホッフ病）に対し、国内発の GT0005X（AAV9/3-*modHEXB*, ベクター 株式会社遺伝子治療研究所 GTRI 製造）を患者髄腔（大槽）内に単回投与する *in vivo* 遺伝子治療法の医師主導治験を目指し、AMED 事業等で臨床開発を進めてきた。本難治性政策研究事業（奥山虎之研究班）では、治験の実施に必要な GM2 患者レジストリの構築を目的とした。

## B. 研究方法

テイ-サックス病（TSD）とサンドホッフ病（SD）を、リソゾーム酵素  $\beta$ -ヘキソサミニダーゼ A（HexA）を構成する  $\alpha$  鎖及び  $\beta$  鎖の各遺伝子（*HEXA* 及び *HEXB*）の潜性変異が原因で、HexA 活性が欠損し、脳内 GM2 ガングリオシド（GM2）の過剰蓄積と重篤な神経症状を発症する希少神経難病である。これまで研究分担者の伊藤は、Hex  $\beta$  鎖の 9 アミノ酸残基を  $\alpha$  鎖型に改変し、GM2 分解能と生体内安定性に優れた改変  $\beta$  鎖をコードする *modHEXB* 遺伝子を発明し、GTRI 社との共同で、チロシン変異型 AAV9/3 に搭載した AAV9/3-*modHEXB* ベクター（GT0005X）を、TSD 及び SD 患者の髄腔（大槽）内に単回投与する *in vivo* 遺伝子治療の臨床開発を進めてきた。これまでに AMED 事業において、SD モデルマウスに対する GT0005X の薬効薬理 POC を取得し、幼若ラット（4 週齢）を用いる GLP 非臨床安全性試験を完了している。また自治医科大学病院で医師主導治験を実施するための、治験計画を策定している。

本奥山研究班では、治験実施に必要な、TSD 及び SD 患者のレジストリを作成するために、研究分担者 大阪大学大学院医学研究科 酒井規夫教授、研究協力者 自治医科大学 小児科学 村松一洋教授と連携し、難病プラットフォーム事業を活用し、まず GM2 患者の Electric data capture (EDC) システムを構築する。

## （倫理面への配慮）

本研究では「人を対象とする生命科学・医学系

研究に関する倫理指針」に則り、自治医科大学倫理審査委員会の審査・承認を受け、患者様の個人情報を扱う医学系研究を実施した。

## C. 研究結果

AMED ACT-M 事業で行った、GT0005X の幼若ラット（4 週齢）を用いる GLP 非臨床安全性試験の結果、毒性評価では、病理組織学的所見において、GT0005X 投与群では頸髄、胸髄、腰髄の神経後根神経節にごくわずかな好酸球性顆粒の沈着が認められたが、後根神経節では神経細胞の変化や炎症細胞浸潤が観察されなかった。

生体内分布評価では、大脳および脊髄におけるベクターゲノムおよび *modHEXB* mRNA は、GT0005X 群の方が対照群よりも高かったことから、AAV.GTX-*modHEXB* は正確に投与され、被験物質の投与に関連した異常は観察されなかった。投与 4 週後まで標的組織で *modHEXB* mRNA が発現していたことから、ラットが被験物質に対して感受性を有する動物種であることが確認された。

TSD 及び SD 患者のレジストリ作成については、大阪大学 酒井規夫教授が、難病プラットフォームで、ニーマンピック病 C 型（NPC）患者の EDC の入力項目を基に、GM2 患者用の入力項目を追加した EDC システムを完成した

## D. 考察

GT0005X の幼若ラット髄腔内への単回投与による GLP 非臨床安全性試験において、毒性学的重要性は観察されず、また標的組織の大脳、脊髄における治療用遺伝子発現産物が確認できたことから、生後早期に神経症状を発症する乳児型 TSD または SD 患者の髄腔（大槽）内への単回投与による遺伝子治療の治験の有効性と安全性が期待された。

GM2 ガングリオシドーシス患者レジストリのための、EDC システムを完成できたことから、今後、GM2 患者様自然歴の調査と治験対照データの取得に活用できると考えられる。

## E. 結論

未だ治療法が無い、超希少神経難病のTSDおよびSDに対し、日本発のAAV9/3-*modHEXB*ベクター (GT0005X) を髄腔内に単回投与する *in vivo* 遺伝子治療の非臨床安全性POCを取得し、医師主導治験の実施に向けた患者レジストリの作成の準備を完了した。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1) Watanabe R, Tsuji D, Tanaka H, Uno MS, Ohnishi Y, Kitaguchi S, Matsugu T, Nakae R, Teramoto H, Yamamoto K, Shinohara Y, Hirokawa T, Okino N, Ito M, \***Itoh K.**

Lysoglycosphingolipids have the ability to induce cell death through direct PI3K inhibition. *J Neurochem.* 167(6), 753-765, 2023

2) Kiriya K, Fujioka K, Kawai K, Mizuno T, Shinohara Y, \***Itoh K.**

[Novel synthetic biological study on intracellular distribution of human GlcNAc-1-phosphotransferase expressed in insect cells.](#) *J Biochem.* 175(3), 265-274, 2024

## 2. 学会発表

1) ○**伊藤孝司**、村松慎一、山形崇倫、酒井規夫、村松一洋、渡邊美有紀、小坂仁

Development of *in vivo* gene therapy for GM2 gangliosidosis

第64回日本先天代謝異常学会 特別講演3  
令和5年10月7日 大阪

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

## H. 知的財産権の出願・登録状況

### 1. 特許取得

該当なし

### 2. 実用新案登録

該当なし

### 3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）  
分担研究報告書

ライソゾーム病、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  
早期診断・早期治療を可能とする診療提供体制の確立に関する研究

研究分担者 福原康之 国立成育医療研究センター 遺伝診療センター遺伝診療科・医長

## 研究要旨

対象疾患は、難病指定されたライソゾーム病（LSD）31疾患、ペルオキシソーム病（PD）6疾患および副腎白質ジストロフィー（ALD）である。本研究班は、①患者登録とDBの構築、②患者登録制度の新薬治療に対する活用、③早期診断体制の確立、④診療ガイドラインの作成と更新を行っている。このうち、①は対象疾患にGM2ガングリオシドーシス、ムコリピドーシスを追加し、主治医が直接入力できるよう変更申請を行った。また、ムコ多糖症I/II型はEDCに実装され、患者登録を開始した。③は、診断相談システムの利活用、健康診断記録からのファブリー病患者検索ツールの開発、電子母子手帳を活用したライソゾーム病患者早期診断ツールの開発のチームに加わり、臨床研究計画の立案を行った。

## 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

対象疾患は、難病指定されたライソゾーム病（LSD）31疾患、ペルオキシソーム病（PD）6疾患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で、難病プラットフォーム等を用いて個々の患者の継続的な臨床データベースのデータベース（DB）を構築する。これを用いて、（1）新薬の治療を円滑に進めるための治療参加者のリクルートやヒストリカルコントロール群に活用できるようにする。（2）既存の治療薬の長期効果や安全性に関する評価に利用する。また複数の治療法が存在する疾患では相互比較を行い、適切な選択基準を提唱する。（3）個々の患者の診断前に認める諸症状や検査所見に関するデータを利用して効果的なハイリスクスクリーニング法を確立する。さらに（4）本研究で得られた成果は、診療ガイドライン（GL）に反映させ、LSD/PD診療の質の向上と均てん化に役立てる。

## B. 研究方法

先行研究ではファブリー病、ポンペ病、NPC、MPSI,IIの難病プラットフォームを用いた患者登録制度を確立した。この成果を生かして、本研究では、実際の登録とデータ収集を行う。それぞれの患者登録チームは、A) ファブリー病（代表；酒井先生）、B) ポンペ病（代表；石垣先生）、C) ニーマンピック病C型（代表；成田先生）、D) ムコ多糖症I,II型（代表；福原）。患者登録の方法については、基本的に、難病プラットフォームから提供されたひな形に従い他指定難病チームと同一の手法により行われる。

## （倫理面への配慮）

本研究については京都大学のCIRBにて承認され

ており、実施に当たっては、当センターの施設長承認を得ている。

## C. 研究結果

難病プラットフォームの倫理について、京都大学の中央倫理審査委員会にて令和3年11月19日に承認を受けている。患者登録の方法については、基本的に、難病プラットフォームから提供されたひな形に従い他指定難病チームと同一の手法により行われるが、当初のひな型では、紙媒体を介した登録となっていたものの、ポンペ病のデータをPMSに活用するべくPMDAに対面助言を求めた際、レジストリの質、すなわちデータの信頼性について、医療データの真正性、見読性、保存性を担保すること（信頼性通知Q&A）とされ、キュレーターが登録票・調査票の記載内容を修正する現在の登録方法は、レジストリ保有者側の担当者が原資料を修正することになるため、受け入れられない。データの信頼性確保の観点から、本来、登録票、調査票を記入した医師等が修正する手順とする必要があると指摘された。これを受けて、主治医等が直性入力できるよう、京都大学の中央倫理審査委員会に変更申請した。併せて、GM2ガングリオシドーシスとムコリピドーシスの2疾患を追加した。また、MPSI, II型がEDCに実装され、患者登録を開始した。

## D. 考察

難病プラットフォームについては、ポンペ病に加え、ムコ多糖症I、II型の登録も開始した。ムコ多糖症については、1症例について、電子カルテからの情報収集に1時間半、対面での追加の情報収集に30分程度の時間を要した。今後、研究協力施設を増

やしていく際、これら入力のための説明・教育、そしてクエリなどの対応が必要となってくる。効率的な運用を目指す必要がある。

## E. 結論

難病プラットフォームを利用したライソゾーム病・ペルオキシゾーム病のレジストリについて、今後、研究協力施設の拡充、症例の積み重ねが必要となる。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 11) Saettini F, Guerra F, Fazio G, Bugarin C, McMillan JH, Ohtake A, Ardisson A, Itoh M, Giglio S, Cappuccio G, Giardino G, Romano R, Quadri M, Gasperini S, Moratto D, Chiarini M, Ishiguro A, ○ Fukuhara Y, Hayakawa I, Okazaki Y, Mauri M, Piazza R, Cazzaniga G, Biondi A. Antibody Deficiency in Patients with Biallelic KARS1 Mutations. *J Clin Immunol.* 2023 Sep 28. doi: 10.1007/s10875-023-01584-7.
- 12) Saettini F, Guerra F, Fazio G, Bugarin C, McMillan JH, Ohtake A, Ardisson A, Itoh M, Giglio S, Cappuccio G, Giardino G, Romano R, Quadri M, Gasperini S, Moratto D, Chiarini M, Ishiguro A, ○ Fukuhara Y, Hayakawa I, Okazaki Y, Mauri M, Piazza R, Cazzaniga G, Biondi A. Antibody Deficiency in Patients with Biallelic KARS1 Mutations. *J Clin Immunol.* 2023 Sep 28. doi: 10.1007/s10875-023-01584-7.

- 13) 福原康之：臨床現場からみた臨床研究法の推進と規制．医事法講座第13巻 臨床研究と医事法 甲斐克則，信山社，2023；121-137

## 2. 学会発表

- 1) 福原康之，菅原亨，眞田龍ノ助，関戸悠希，蘇哲民，小須賀基通，梅澤明弘：ムコリピドーシスを対象としたCRISPR/Cas3によるEx vivo自家細胞移植療法の開発．第64回日本先天代謝異常学会，大阪，2023. 10. 6
- 2) Yuki Sekido, Yasuyuki Fukuhara, Tetsumi n So, Rinshu Shimabukuro, Akihiro Umezawa, Motomichi Kosuga:12 patients with ML in our hospital and their risk of respiratory distress after viral infection. 日本人類遺伝学会第68回大会，東京，2023. 10. 13

## 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