

視 点

希少遺伝性疾患の早期診断の必要性

—ライソゾーム病を中心に—

奥 山 虎 之

I. はじめに

近年、希少遺伝性疾患の治療法の開発が進んでいる。特に、先天代謝異常症に属するライソゾーム病では、酵素製剤、基質合成阻害剤、シャペロン製剤を用いた薬物療法がすでに利用可能となった。また、遺伝子細胞治療の開発研究も進んでいる。しかし、どんなに優れた治療法でも、発症前あるいは発症早期に開始しない限り十分な治療効果は得られない。早期診断による早期の治療的介入が治療効果を最大にするためには必要となる。本稿では、はじめにライソゾーム病の最新治療法についてその効果を中心に解説し、早期診断としてのハイリスクスクリーニング法と新生児スクリーニング法について説明する。

II. ライソゾーム病とは

ライソゾームは細胞内小器官の一つで、約50種類の加水分解酵素が内部に存在し、脂質、グリコゲン、ムコ多糖などの分解を行っている。ライソゾーム病とは、このライソゾーム酵素の一つが先天的に欠損しているために、ライソゾーム内に分解できない物質が過剰に蓄積する。この過剰蓄積物質の蓄積が引き金になり、オートファジーの障害や炎症反応などが惹起され細胞障害、臓器障害に発展する疾患である。多くは、常染色体劣性遺伝病であるが、一部は、X連鎖性遺伝形式をとる。

III. ライソゾーム病の治療法

ライソゾーム病の治療法には、造血幹細胞移植、酵

素補充療法、シャペロン療法、基質合成阻害療法が現在利用されている。また、遺伝子治療の開発研究も進んでいる。

造血幹細胞移植：レシピエントで欠損しているライソゾーム酵素を合成・分泌できるドナー細胞を体内に生着させることを目的として、造血幹細胞移植を行う。ドナー細胞が分泌するライソゾーム酵素は、レシピエントの細胞表面のマンノース6リン酸受容体を介して細胞内に取り込まれライソゾームに輸送される(図1)。造血幹細胞由来の細胞の一部は脳内にミクログリアとして分布することから、造血幹細胞移植をすると、脳内に酵素を供給することが可能となる。ただし、その量はほとんどの疾患で十分とはいえないが、ムコ多糖症I型においては、治療可能レベルの酵素量を供給することが可能とされている。ムコ多糖症I型の重症型

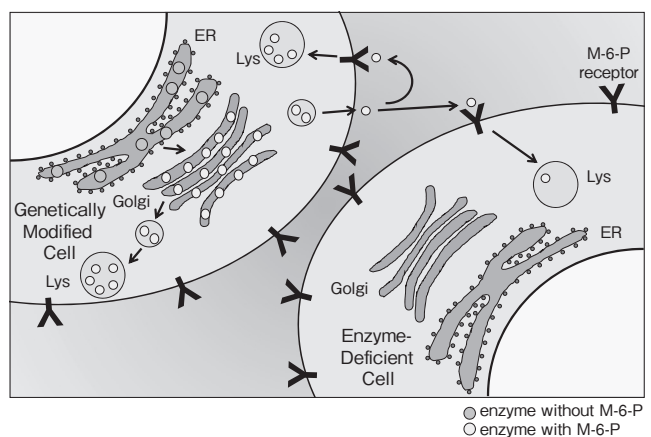


図1 ライソゾーム酵素の細胞間輸送について

ドナー細胞から分泌されたライソゾーム酵素は、周囲の細胞の細胞表面に分布するマンノース6リン酸受容体を介して、細胞内に取り込まれ、ライソゾームに輸送される。

であるハーラー病では、2歳前IQ70以上で移植すると、比較的良好な知的発達を獲得できる。ただし、ムコ多糖症Ⅱ型においては、造血幹細胞移植の効果は限定的で、造血幹細胞移植で完全生着が得られても、知的障害を回避することはできない。

酵素補充療法：欠損しているライソゾーム酵素を薬剤として定期的に静脈内に投与する治療法である。血管内に投与された酵素は、全身の細胞にマンノース6リン酸受容体を介して取り込まれ、ライソゾーム内に運ばれる(図2)。わが国では、8疾患(ゴーシェ病, ポンペ病, ファブリー病, 酸性リパーゼ欠損症, ムコ多糖症Ⅰ型, 同Ⅱ型, 同ⅣA型, 同Ⅵ型)に対して、10種類の酵素が利用されている(表1)。静脈内に投与された酵素は、血液脳関門を通過できないので、脳内に酵素は供給されない。この問題を解決するために、酵素の脳室内投与の臨床試験が実施されている。また、血液脳関門通過型酵素の開発が進んでいる。

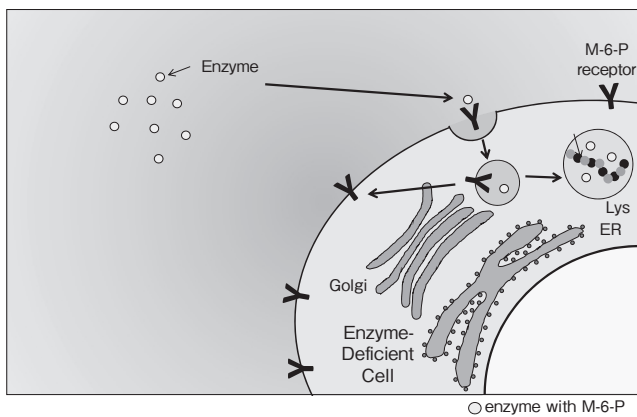


図2 ライソゾーム病における酵素補充療法の原理
静脈内に投与された酵素は、全身の各臓器・組織に循環し、細胞表面のマンノース6リン酸受容体を介して、細胞内に取り込まれ、ライソゾームに輸送される。

表1 日本で承認されている酵素製剤と対象疾患

疾患名	酵素製剤名
ムコ多糖症Ⅰ型	アウドラザイム
ムコ多糖症Ⅱ型	エラプレース
ムコ多糖症Ⅳ型	ビミジム
ムコ多糖症Ⅵ型	ナグラザイム
ゴーシェ病	セレザイム
	ビプリブ
ポンペ病	マイオザイム
ファブリー病	ファブラザイム
	リプレガル
酸性リパーゼ欠損症	カヌマ

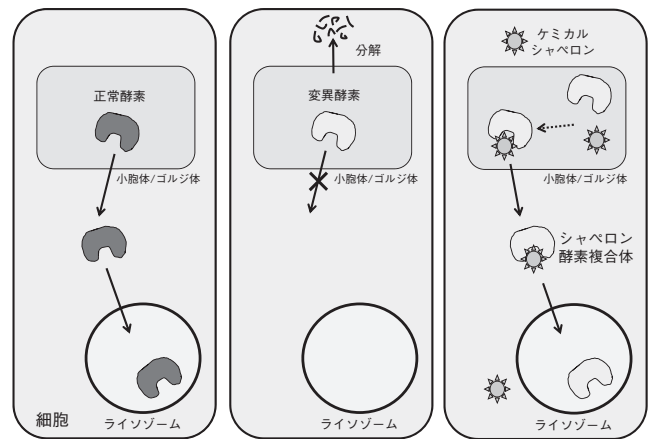


図3 ライソゾーム病におけるシャペロン療法の原理

ミスセンス変異などにより構造変化が生じたライソゾーム酵素は、粗面小胞体で分解されるため、ライソゾームにまで到達しない。シャペロンは、ライソゾーム酵素と結合し、酵素の分解を阻止する小分子物質である。シャペロンが結合した変異ライソゾーム酵素は、分解されることなく、ライソゾームに輸送される。

シャペロン療法：ファブリー病の欠損酵素であるαガラクトシダーゼの早期分解を阻害し、安定化させるミガラスタットが承認され日本でも使用されている(図3)。内服薬なので、頻回の通院を必要としないなど、利便性が高い。ただし、特定の遺伝子変異を有する患者にしか有効でない。ゴーシェ病やポンペ病のシャペロン製剤の開発も進んでいる。

IV. 早期発見・早期治療の重要性

多くのライソゾーム病は、常染色体劣性遺伝性疾患であり、同一の両親からは、25%で罹患児が出生する。そのため、発端者の同胞については、出生直後に発症前診断が可能となる。われわれはムコ多糖症Ⅰ型、Ⅱ型、Ⅵ型、ポンペ病の4疾患の同胞症例を経験した¹⁻⁴⁾。いずれも、発端者に比べて生後早期に診断された同胞では、非常に良好な治療効果が確認された。これらの経験をもとに、われわれは、ハイリスクスクリーニングと新生児スクリーニングを開始した。

V. ライソゾーム病のハイリスクスクリーニング

ライソゾーム病は、酵素の欠損により未分解の高分子物質が過剰に蓄積することで発症する疾患であるが、蓄積は徐々に進行するため、病初期に診断することは一般的に困難である。しかし、早期治療を実現するには、病初期の非特異的な徴候を見逃さずに診断に結び付けることが肝要である。われわれは、小児期のファブリー病の症状である四肢の疼痛、低汗症、被

表2 国立成育医療研究センターにおけるファブリー病のハイリスクスクリーニングの成果
(2011年4月～2018年9月までの成績)

	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018.9まで	合計
酵素活性測定数	11	13	206	831	1,109	861	728	534	4,293
遺伝子検査数	4	2	28	49	50	20	27	14	194
男性患者	2 (28.6%)	0 (0.0%)	7 (4.5%)	10 (1.4%)	8 (0.9%)	5 (0.7%)	4 (0.6%)	2 (0.7%)	39 (1.1%)
女性保因者	2 (50.0%)	0 (0.0%)	12 (23.5%)	7 (5.1%)	7 (3.4%)	3 (2.3%)	3 (2.8%)	1 (2.4%)	36 (5.2%)

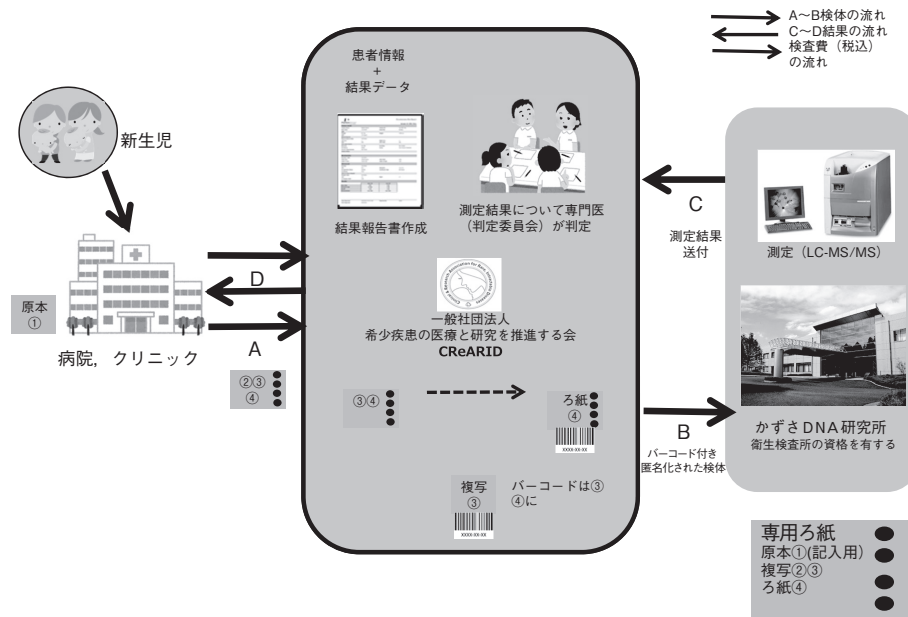


図4 オプションスクリーニングの流れ

産科クリニックでオプションスクリーニング専用ろ紙を用いて採血を行う。ろ紙血サンプルは、クレアリッドに送付され、匿名化したのちに、測定機関である「かずさDNA研究所」に送付される。「かずさDNA研究所」では、液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析装置 (LC-MS/MS) を用いて、おもに酵素活性の測定を行う。結果は、クレアリッドに送付される。クレアリッドでは、専門医師による判定を実施して、1か月検診までに産科クリニックに報告書を提出する。

殻血管腫などを有する小児を対象に、乾燥ろ紙血を用いたファブリー病の診断サービスを実施している。2011年から開始し、現在までで約90名のファブリー病患者を診断した (表2)。このほかに、ソケイヘルニア、臍ヘルニア、異所性蒙古斑、繰り返す中耳炎、アデノイドや扁桃肥大、先天性心疾患を伴わない心臓弁膜症などを有する小児を対象として、ムコ多糖症のハイリスクスクリーニングも検討している。また、筋力低下でCKが軽度高値を示す症例では、頻度は低いがポンペ病のハイリスクスクリーニングが可能である。国立成育医療研究センター臨床検査部では、これらの疾患の乾燥ろ紙血による診断体制を整えている。詳細は、国立成育医療研究センターホームページ (<https://www.ncchd.go.jp/hospital/about/section/clinical/senshin.html>) を参照されたい。

VI. ライソゾーム病の新生児スクリーニング

これまで、ライソゾーム病の早期診断は、同胞症例や発症早期の非特異的徴候によるハイリスクスクリーニングが中心であったが、これらの疾患が希少疾患であり、同疾患を経験した医師が少ないことなどから、依然として多数の見逃し症例が存在していると考えられる。われわれは、ライソゾーム病などの希少疾患を対象にした新生児オプションスクリーニングを2018年2月から実施している。事業主体は、一般社団法人「希少疾患の医療と研究を推進する会(クレアリッド)」(<http://www.crearid.or.jp/>) である。対象疾患は、ポンペ病、ファブリー病、ムコ多糖症I型、II型、IVA型、VI型、原発性免疫不全症候群の7病態である。このオプションスクリーニングは、希望する両親に有償で提供する。専用ろ紙を用いる。測定は、精度の

高い液体クロマトグラフィータンデム質量分析装置を用いている。測定機関の「かずさDNA研究所」は、衛生検査所の登録をしており、医療法に準拠した検体検査として実施している（図4）。

VII. 今後の展望

神経筋疾患を中心として、治療が可能となる希少疾患は今後急増すると考えられる。そして、その中のほとんどの疾患において発症早期に治療を始められることが、治療効果を高めるために必須の要件となるであろう。対象疾患数の増加に伴い、より一元的なスクリーニングとなる遺伝子解析による新生児スクリーニングが、近い将来主流になるものと予想される。

文 献

- 1) Yamazaki N, Kosuga M, Kida K, et al. Early enzyme replacement therapy enables a successful hematopoietic stem cell transplantation in mucopolysaccharidosis type IH : divergent clinical outcomes in two Japanese siblings. *Brain Dev* 2019 Jun ; 41 (6) : 546-550. doi : 10.1016/j.braindev.2019.01.008. Epub 2019 Feb 10.
- 2) Furujo M, Kosuga M, Okuyama T. Enzyme replacement therapy attenuates disease progression in two Japanese siblings with mucopolysaccharidosis type VI : 10-year follow up. *Mol Genet Metab Rep* 2017 Sep 14 ; 13 : 69-75. doi : 10.1016/j.ymgmr.2017.08.007. eCollection 2017 Dec
- 3) Tajima G, Sakura N, Kosuga M, et al. Effects of idursulfase enzyme replacement therapy for Mucopolysaccharidosis type II when started in early infancy : comparison in two siblings. *Mol Genet Metab* 2013 Mar ; 108 (3) : 172-7. doi : 10.1016/j.ymgme.2012.12.010. Epub 2013 Jan 9.
- 4) Matsuoka T, Miwa Y, Tajika M, et al. Divergent clinical outcomes of alpha-glucosidase enzyme replacement therapy in two siblings with infantile-onset Pompe disease treated in the symptomatic or pre-symptomatic state. *Mol Genet Metab Rep* 2016 Nov 18 ; 9 : 98-105. eCollection 2016 Dec