

東北・北海道ライソゾーム病 ネットワーク ニュースレター

2023, Jan 1, No 2



横手かまくら祭りホームページから

東北・北海道ライソゾーム病ネットワークニュースレター

NPO法人日本ライソゾーム病研究センター

代表 衛藤 義勝

皆様2023年明けまして御目出とうございます。Corvid-19の感染も今年で4年目を迎えますが、未だ患者数は減少せず、衰えの兆し也没有。このような状況の中、難病を抱える患者も適切な診断、医療が受けられないでおられます。特に難病患者の診断施設も人材の疲弊化、人員不足のため診断されないため治療にも難渋している患者が多くおられます。今年から難病医療、特にライソゾーム病医療のアクセスに難渋している地区を、従来の東北地方だけでなく、北海道地区も入れて東北・北海道ライソゾーム病啓蒙活動を促進する活動を始めました。東北・北海道圏はわが国の重要な位置をしめておりますが、ライソゾーム病診断、治療に関する専門家、相談するセンターも少ない状況です。このような状況下私共は東日本大震災後のここにライソゾーム病啓蒙活動を通じて、東北・北海道圏でのライソゾーム病患者さんを早期に診断し、治療に結び付ける為の患者、医療関係者への啓蒙活動をニュースレターを通じて進めております。又ライソゾーム病の診断、治療に関する新しい情報をお伝え致します。宜しく皆様のご指導お願い申し上げます。

ニュースレター事務局
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
電話：044-322-9991, 内線3229, 2785
FAX：044-966-0133

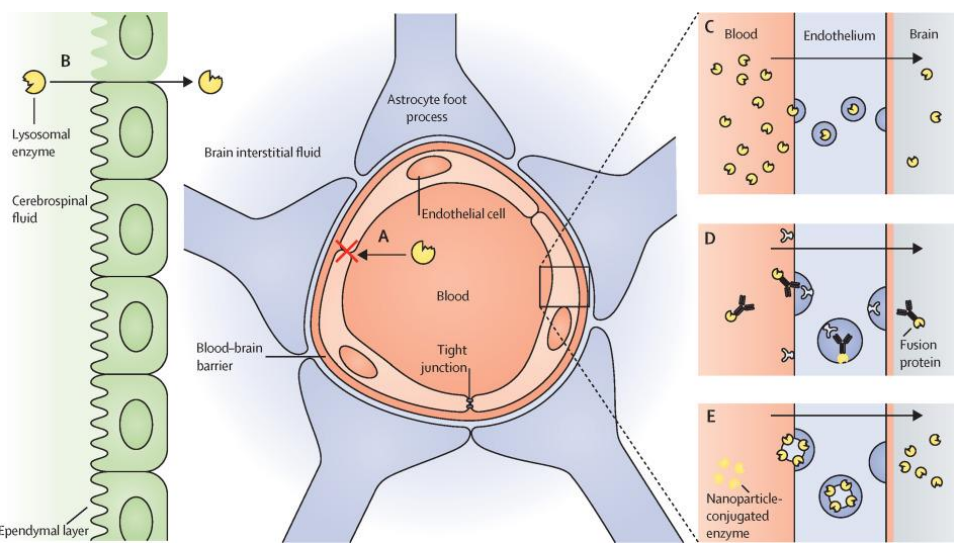
トピックス：ライソゾーム病の中樞神経系への治療法が日本でいち早く承認

ムコ多糖症II型患者の中樞神経治療薬2種類が厚労省で承認

1. Hunterase脳室内投与 clinigen, 22/1/22承認. 脳室内に酵素注入チューブを入れ、酵素治療を4週間に1回治療
2. 静脈内BBB通過型酵素トランスフェリン受容体抗体結合酵素を2週間に1回投与によりムコ多糖症II型の中樞神経障害を治療する (JCR Izucargo 21/3/23承認)、米国Denali社も同様な手法で治験中 JCR社は欧米、南米での承認を目指している。

中樞神経系遺伝子治療法

1. レンチウイルスベクター治療法—MLD、ALD、Pompe病
2. AAVベクター治療—ムコ多糖症I、II、III、VII型で開発中
ゴーシェ病、NCL-1, 2他



Giugliani R, et al Lancet 2018

乳児型ポンペ病の胎児治療開始：New England J of Medicine 2022に発表！



Dr. J. CohenらDuke大学グループがNEJMに発表 (December 8, 2022 N Engl J Med 2022; 387:2150-2155) 乳児型発症ポンペ病に対する子宮内酵素補充療法早期発症のライソゾーム患者は、臓器障害が子宮内で始まるため、出生前治療の理想的な候補である。我々は、CRIM (交差反応性免疫蛋白) 陰性の乳児期発症ポンペ病胎児に対する子宮内酵素補充療法 (ERT) の安全性と有効性の結果を報告する。家族歴は、死亡した2人の兄弟に心筋症を伴う小児発症型ポンペ病が認められた。胎内ERTと出生後の標準的な治療を受けた後、本患者は出生後に正常な心機能と年齢に応じた運動機能を有し、正常発達のマイルストーンを達成し、バイオマーカー値も正常で、生後13カ月で摂食と成長が順調であったと報告。

Dr. J. Cohen, Duke Univ.

ライソゾーム病初の遺伝子治療薬MLD (Libmeldy) 英国で承認—約3億円？

ライソゾーム病であるMLD (Metachromatic Leukodystrophy) の遺伝子治療薬が英国Orchard社で開発され2022年英国で承認された。F. FumagalliらイタリアミラノグループがLancet VOLUME 399, ISSUE 10322, P372-383, JANUARY 22, 2022に29例の乳幼児型MLD患者で成功例を報告した。現在英国NICEで約3億円の治療費が承認されている。

ポンペ病の新たな酵素補充療法薬「ネクスビアザイム」が日本で承認 (2021年9月)

サノフィ社はポンペ病患者の治療により効果のある酵素製剤ネクスビアザイムを発売した。現在わが国のポンペ病患者数十名で治療が開始されている。より酵素にマノースー6-リン酸が多く含まれり込みが良く、治療効果が上がると期待されている。

ASMD治療薬・オリプターゼアルファが承認される (2022年4月)

サノフィ社のニーマンピック (NP)A/B病の酵素治療薬が2022年4月に世界に先駆けわが国で承認された。NP病は非常に稀なライソゾーム病であるが、今迄治療薬がなく、今後対象患者が増えることが期待される。

現在世界で治験中の主なrライソゾーム病酵素製剤 & 遺伝子治療薬

1. 酵素製剤 & 低分子治療薬
 - ファブリ病—長時間発現酵素 (PEG結合型 α -galactosidase) 治験PRX102-Protarix-Chiesi社FDA承認待ち, Venglustat(Sanofi), Lucerastat (Idorisia)
 - ムコ多糖症I型—Transferrin receptor binding enzyme (JCR-172, phase I/II test)
 - II型—DNL310(米国デナリ社)
2. 遺伝子治療薬
 - 1) MPS I, II(Lentivirus gene therapy- MPS I, II (Orchard) AAV gene therapy- MPS I, II (Regenyx, US)
 - 2) サンフィリポA病: AAV9 gene therapy(Lysogene, Aveona)
 - 3) ファブリ病- AAV gene therapy(Freeline (UK), 4D (US)
 - 4) ポンペ病- AAV gene therapy (Astellas pham, Asklepios Biopharmaceuticalその他)
 - 5) Gaucher 病-Lentivirus(Abrobio), AAV (Prevail therapeutics, etc)

東北・北海道地区での主なライソゾーム病診断・治療施設

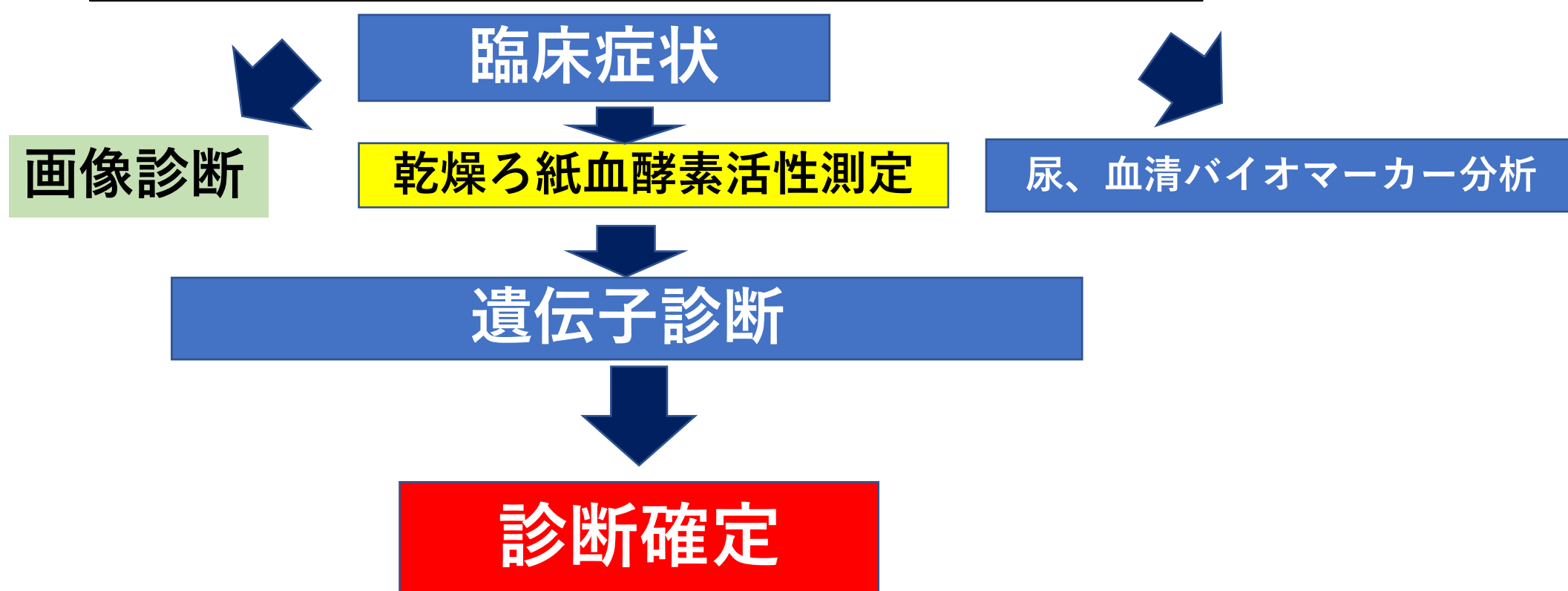
東北地区

- 青森県—青森市民病院、弘前大学医学部附属病院※、八戸赤十字社病院、むつ総合病院、野辺地病院
- 秋田県—秋田大学医学部附属病院※、雄勝中央病院、平鹿総合病院
- 山形県—山形大学医学部附属病院、日本海総合病院※、山形済生館、置賜総合病院
- 岩手県—岩手医科大学附属病院、県立中央病院、盛岡赤十字病院、県立久慈病院、県立胆沢病院、県立釜石病院、三愛病院、県立岩井病院
- 宮城県—東北大学病院※、東北医科薬科大学病院、宮城県立こども病院、石巻赤十字病院
- 福島県—福島県立医科大学附属病院※、総合南東北病院※、いわき市医療センター、白河厚生総合病院、太田西の内病院、常磐病院、寿泉堂総合病院

北海道地区

- 札幌市—北海道医療センター※、北海道大学病院、札幌医科大学附属病院、NTT東日本札幌病院、手稲溪仁会病院、仁楡会札幌病院、西成病院等
- 旭川市—旭川医科大学病院※ ※ ライソゾーム病酵素・遺伝子診断施設

ライソゾーム病の診断アルゴリズム



国内ライソゾーム病関係会議 2023年

- 東北・北海道地区でのライソゾーム病に関する主な啓蒙活動（講演会・研究会等）
1月26日（木）午後5：00～7：00 東北小児成長フォーラム（Web開催）
- 日本先天代謝異常学会 10月5日～7日（大阪 国際会議場）
- 日本人類遺伝学会 10月11～14日 都市センター、東京

ライソゾーム病関係国際会議 2023年

- 第6回国際ライソゾーム病フォーラム 3月30～4月1日、東京
（東京プリンスホテル）で開催（詳細：<https://ifld2023.jp/>）
- LSD World Symposium 2023 2月20～26日、（オランダ、フロリダ）
- SSIEM 2023年 8月29～9月1日、エレサレム、イスラエル

The 6th International Forum of Lysosomal Disorders

第6回国際ライソゾーム病フォーラム



会場

東京慈恵会医科大学 (2023年3月30日(木)) 2号館1階講堂
東京プリンスホテル (2023年3月31(金)、4月1日(土)) マグノリアホール

会長

President : Prof. Yoshikatsu Eto (衛藤 義勝)
(財)脳神経疾患研究所 先端医療研究センター長 / 東京慈恵会医科大学名誉教授)
(Southern Tohoku Neuroscience Institute (STNI) / Tokyo Jikei University)

日時

2023年3月30日(木)~4月1日(土)

[主催] 国際ライソゾーム病フォーラム 実行委員会

[共催] (NPO) 日本ライソゾーム病研究センター、(財)脳神経疾患研究所附属先端医療研究センター&遺伝病治療研究所

[後援] 厚生労働省難治性疾患政策研究事業ライソゾーム病(ファブリ病を含む)(研究代表者:奥山 虎之), 全国ファブリ病患者と家族の会

[参加費] 医療関係者-1万円、看護師;3,000円、学生、大学院生;無料) 製薬関係者-3万円、患者会;無料、マスコミ関係者;無料

“ライソゾーム病の新しい病態・治療の展開”

3月30日(木) 基調講演 15:30-18:30

-東京慈恵医科大学2号館1階講堂

- Welcome Lecture (Prof. Y. Eto, Southern Tohoku Neuroscience Institute/Jikei Univ)
- Recent Advances of Treatment of Genetic Diseases- Prof. R. Desnick (Mt. Sinai Medical Center, USA)
- Up Date of Gene Therapy of Genetic Diseases- Prof. B. Bigger (Manchester University, UK)
- The Golden Age of Rare Disease Treatment Dr. E. Kakkis (Ultragenyx, CEO& President, USA)
- Life Science Development in Japan- Prof. R. Morishita (Univ. of Osaka)

3月31日(金) 8:30-18:30: 東京プリンスホテル、マグノリアホール
教育講演、招待講演

- Proteomics of Fabry disease- Prof. S. Bekri (Rouen Univ. France)
- Acid Lysosomal Lipase Deficiency -Prof. G. Grabowski (Cincinnati Univ.)

ワークショップ I ファブリ病:最近の進歩

- Prof. R. Desnick (Mt. Sinai Univ) ■ Dr. M. Kobayashi (Jikei Univ.)
- Prof. J. Aerts (Univ. of Leiden) ■ Prof. J. Moon (UCL, UK)
- Dr. K. Tsuboi (JR) ■ Dr. R.J Hopkins (Cincinnati, US)

ワークショップ II ゴーシェ病:最近の進歩

- Prof. HW Yoo (AMC, Korea) ■ Dr. A. Narita (Totтори Univ.)
- Dr. K. Sakurai (Jikei Univ.) ■ Prof. P. Mistry (Yale Univ. US)

ワークショップ III MPS:最近の進歩

- Prof. R. Giugliani (UFRGS, Brazil) ■ Dr. M. Kosuga (NCCHD)
- Prof. T. Hamazaki (Osaka Metropolitan Univ)

ワークショップ IV ライソゾーム病の新しい治療戦略

- 新しいライソゾーム病の治療戦略 ■ Prof. P. Hamatz (UCSF, US)
- シャペロン治療の進歩 (Prof. D. Hughes, UCL, UK)
- ポンペ病の新型酵素治療 (Dr. K. Ishigaki, Tokyo Womens Med. Univ.)

4月1日(土) 8:30~14:30: 東京プリンスホテル、マグノリアホール
教育講演、招待講演

- Basic Pathology for Lysosomal Diseases (Prof. N. Sakai, Osaka Univ.),
- Gaucher Disease :Up Date (Prof. P. Ministry, Yale Univ. US)

ワークショップ V CNS治療の最近の進歩

- CNSの酵素治療 Prof. R. Giugliani (UFRGS, Brazil)
- ムコ多糖症の髄注治療 (Prof. T. Okuyama, Saitama Med. Univ.)
- CNL2- 髄注酵素治療-(Dr. K. Eto, Tokyo Womens Med. Univ.)

ワークショップ VI ライソゾーム病の遺伝子治療の進歩

- わが国の遺伝子治療の現状-Dr. M. Onodera (NCCHD)
- AAV遺伝子治療 Prof. T. Yamagata (Jichi Univ.)
- ムコ多糖症II 遺伝子治療 Prof. H. Kobayashi (Jikei Univ.)
- ムコ多糖症:Lentivirus Gene Therapy - Prof. B. Bigger (Manchester Univ.)

ワークショップ VII ライソゾーム病の新生児スクリーニング

- USでの NBSの現状 (Dr. J. Mills, US)
- 台湾でのNBS:Prof. Y.H. Chien (National Taiwan Univ.)
- 我が国のNBS: Prof. K. Nakamura (Kumamoto Univ.)

[事務局] (財)脳神経疾患研究所附属 先端医療研究センター&遺伝病治療研究所 〒215-0026 神奈川県川崎市麻生区古沢都古255(新百合ヶ丘総合病院内)

Tel:044-322-0654 (電子音後3229) Fax:044-966-0133 E-mail:佐藤 <s-mariko@sato-sei.com>

インターグループ内 〒105-0001 東京都港区虎ノ門2-2-5 共同通信会館 forum-secret@intergroup.co.jp 担当 森田

ホームページ(HP):<https://ifld2023.jp/index.html> (2023年1月よりHPにて参加登録開始予定)

ライソゾーム病早期診断・治療のために、 ろ紙血による診断が可能です。

こんな症状の患者さまはいらっしゃいますか？

ポンペ病

- 大腿筋群の筋力が弱く歩行困難（特に階段昇降が困難）
- 早朝の頭痛
- CK の値が高値（300 ~ 4000 IU/l くらい）
- その他、右記のような症状

翼状肩甲骨



舌が大きい



関節が異常に軟らかい



ファブリー病

- 四肢末梢の痛み
- 無汗・低汗、暑さ寒さへの不耐性
- 腎不全（タンパク尿 etc）
- その他、右記のような症状

被角血管腫（殿部）



角膜混濁



肥大型心筋症



ムコ多糖症

- 蒙古斑が広範にある
- 中耳炎を繰り返す
- その他、右記のような症状

特異的顔貌



臍ヘルニア・肝脾腫



関節の拘縮 鷲のような手



このような症状のある患者さんは、ライソゾーム病の疑いがあります。
ろ紙血により、酵素活性測定を実施することで、鑑別診断が可能です。

ライソゾーム病スクリーニングのための採血の仕方について (ポンペ病、ファブリー病、ムコ多糖症)

- 1 採血管に 1 ~ 2ml ほど採血し（抗凝固剤は EDTA-2Na を使用）、採った血液（全血）をガスリーペーパー（乾燥紙）内の点線丸印から完全にはみ出るようにスポット（滴下）します。目安としては一つの丸印に 60μl 程度です。4 つの丸印に全てスポットしてください。

良い例



悪い例



スポットした血液の拡がりか、完全に点線丸印を満たしていることが大切です。



(実際の写真)

- 2 そのまま室温で3時間ほどかけて十分に乾燥させます。
- 3 ビニール袋にスポット済みのガスリーペーパーを入れて密封し、なるべく早く下記宛てにご郵送ください。なお、すぐに郵送できない場合はシリカゲルなどの乾燥剤を入れ-20℃以下で保存してください。

ライソゾーム病患者診断の手引き

次の臨床症状があればライソゾーム病を疑う？

- 顔貌の異常（粗な顔貌、毛が濃い、蒙古斑—ムコ多糖症
- 発達障害、肝脾腫、神経症状等—ゴーシェ病、ニーマンピック病
クラベ病、異染性白質変性症、ガングリオシドーシス等
- 皮膚症状—血管角脾腫—ファブリ病、その他
- 低身長、骨症状—ムコ多糖症、ゴーシェ病、ムコリピドーシス
- 心肥大、心不全—ポンペ病、ファブリ病
- 筋委縮、歩行障害—ポンペ病、MLD、NCL
- 視力障害、歩行障害—NCL、多くのライソゾーム病
- 眼症状：角膜混濁、視神経委縮—ムコ多糖症、ロイコジストトロフィー症、
ガングリオシドーシス等
- 腎障害—ファブリ病

一般検査所見の異常

- 貧血、血小板減少 - ゴーシェ病
- CK上昇—ポンペ病
- 蛋白尿、尿マルベリー小体—ファブリ病
- 血液での封入体像((Reily小体)—ムコ多糖症、NCL
- ACE、総酸性フォスファターゼの上昇—ゴーシェ病
- X-Pでの骨変化—ムコ多糖症、ゴーシェ病

ライソゾーム病の診断は？

- 上記臨床症状
- 酵素診断、バイオマーカー診断対応疾患名：ファブリ病、ゴーシェ病、ポンペ病、ムコ多糖症
(I, II, IV, VI, VII型) NP A/B, NPC, LAL-D, NCL 1、2, GM2-gangliosidosis,
GM1-Gangliosidosis, MLD、Galactosialidosis等
- 酵素診断—乾燥ろ紙血での酵素活性測定、1 - 2枚
- 血清・血漿バイオマーカー検査、各1ml程度
- 尿脂質分析、ムコ多糖分析 —50ml程度
- 遺伝子解析 —EDTA血 3ml

試料送付先（1、2はホームページからダウンロード）

1. 臨床所見記載表
2. 患者同意書
3. 患者試料：乾燥ろ紙血、血漿、尿等

ホームページ：脳神経疾患研究所 先端医療研究センター
(<http://asian-isd.jp.net/organization.html>)

検査担当：宗形宛

〒963-8563

福島県郡山市八山田7丁目115

電話 024-993-5322 内線3868

一般財団法人脳神経疾患研究所・先端医療研究センター

E-mail アドレス：<sentanken2@mt.strins.or.jp>