

ライソゾーム病の早期発見、

早期治療をめざして

— 新生児スクリーニングの重要性

現在、公費による新生児マススクリーニング検査の対象となっているのは、早期発見・早期治療によって予後の改善が期待できる20疾患です。医学や医療の進歩によって、従来対象外であった疾患の中にも、治療できるものが増えてきました。その一つがライソゾーム病です。今号ではライソゾーム病のスクリーニング検査について、東京慈恵会医科大学名誉教授の衛藤義勝先生に解説していただきました。



衛藤 義勝
えとう よしかつ

脳神経疾患研究所
先端医療研究センター センター長
東京慈恵会医科大学 名誉教授

1967年東京慈恵会医科大学卒業。1969年米国ペンシルバニア大学神経内科学研究員、1973年スイスベルン大学小児科 Assistant Prof、1995年東京慈恵会医科大学小児科教授、1999年同主任教授、2003年DNA医学研究所所長、2007年同遺伝病研究講座教授、2014年より現職。

ライソゾーム病の新生児スクリーニングは、台湾では10数年前に国レベルで開始され、米国でもイリノイ州をはじめ多くの州で行われている。わが国も最近本格的に稼働し、全国的に広がり始めている。

わが国のライソゾーム病新生児スクリーニングは、10年前に熊本大学小児科の遠藤文夫教授らが中心になり、九州の一部の地区で、ライソゾーム病の中でもファブリー病とポンペ病に対する新生児スクリーニングが開始され、その後福岡など北九州地区、さらには愛知、埼玉、千葉と広がっている。現

在、東京都でも東京都予防医学協会を中心に、ライソゾーム病の新生児スクリーニングの準備が進められている。そこで本稿では、ライソゾーム病の概要、特に病因、臨床症状、頻度、治療法、予後に関して解説するとともに、新生児スクリーニングの目的、意義、ならびに今後の展望としてのスクリーニングの方法、意義、課題などを解説する。

1 病因

ライソゾームとは細胞内の小胞器官であり、ライソゾーム内には少なくとも60種以上のライソゾーム酵素が含まれ、細胞内のタンパク質、脂質、複合糖質などを分解する重要な役割を果たしている。

ライソゾーム病は、遺伝的にライソ

2 臨床症状

ゾーム内の酵素が欠損することにより、細胞内に脂質あるいはムコ多糖、糖タンパク質などが蓄積し、さまざまな臓器障害を呈する。現在ライソゾーム病は50種以上が知られている。

表1に主なライソゾーム病の種類を示す。

主な臨床症状として、神経障害（痙攣、歩行障害など）や知能障害はライソゾーム病患者の約3分の2にみられる。その他、臓器障害（心肥大、心不全、肝臓・脾臓の腫大、腎障害、消化器症状など）、骨症状（骨変形、骨折など）、眼科症状（角膜混濁、視神経委縮、盲など）、皮膚症状（被角血管腫など）、耳鼻科症状（難聴、耳鳴りなど）と多彩である。

例えばゴーシェ病やニーマン・ピッツク病では肝脾腫が著明であり、骨症状、

神経症状を呈する。ファブリー病では成人期になると、タンパク尿、腎不全などの腎障害、心不全を呈する。ムコ多糖症では特異な顔貌、骨症状、肝脾腫、知能障害等を呈する。

3 頻度ならびに遺伝

ライソゾーム病全体の頻度は約4000〜5000人に1人と考えられている。東欧系ユタヤ人では、テイ・サックス病の保因者が30人に1人、患者は3500人に1人、ゴーシェ病の保因者は12人に1人、患者は450〜850人に1人と高頻度である。ライソゾーム病の遺伝形式は、多くは常染色体劣性遺伝形式をとるが、ムコ多糖症II型やファブリー病ではX連鎖の遺伝形式をとる。ファブリー病は、わが国の新生児スクリーニングでは7000人に1人であるのに対し、台湾では男性1200人に1人と高い頻度で発見されている。

4 診断

ライソゾーム病の診断は、特異な臨床症状、皮膚、腎臓の組織での電子顕微鏡による形態的診断法、尿、乾燥ろ紙血、血清、血漿での蓄積物質の同定、酵素活性測定による生化学的診断法があり、最終的には白血球などからDN

Aを抽出し解析する遺伝子診断法により確定診断をする。患者診断、保因者診断、出生前診断は、まず酵素診断により診断し、確定診断は遺伝子診断で行う。

図1に、ファブリー病患者の乾燥ろ紙血による α -ガラクトシダーゼ酵素活性の測定例を示す。男性患者(Hemizygous)では明らかに活性は低値を示し、女性ヘテロ患者(Heterozygous)は、平均値として、正常(Normal)と男性患者の中間値を示す。

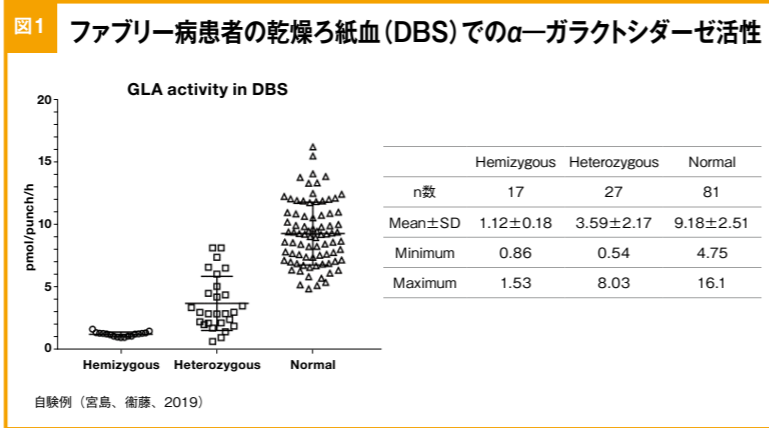


表1 ライソゾーム病の種類

1	リビドーシス
①	ゴーシェ病
②	ニーマン・ピッツ病
③	ファブリー病
④	クラッペ病
⑤	異染性脳白質変性症
⑥	ファーバー病
⑦	テイ・サックス病
⑧	GM1-ガングリオシドーシス
⑨	多種スルファターゼ欠損症

2	ムコ多糖症
①	I型
②	II型
③	III型
④	IV型
⑤	VI型
⑥	VII型
⑦	ヒアルロニダーゼ欠損症

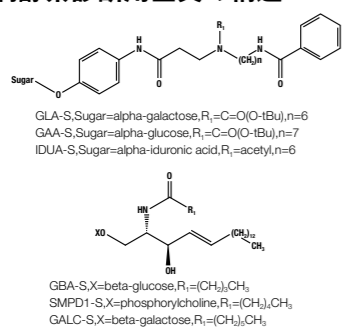
3	ムコリビドーシス
①	I-cell 病
②	マンノシドーシス
③	フコシドーシス
④	シアリドーシス
⑤	ガラクトシアリドーシス

4	ボンペ病
①	チスチン症
②	シアル酸異常症
③	神経セロイドリポフスチン症
④	コバラミン転送異常症

5	ライソゾーム膜転送異常症
①	チスチン症
②	シアル酸異常症
③	神経セロイドリポフスチン症
④	コバラミン転送異常症

6	蛋白分解酵素欠損症
①	チスチン症
②	シアル酸異常症
③	神経セロイドリポフスチン症
④	コバラミン転送異常症

図3 タンデムマスによるライソゾーム病酵素診断用基質の構造



台湾では10年以上前からいち早く、ボンベ病を含むライソゾーム病の新生児スクリーニングが開始されている。図2にボンベ病の新生児スクリーニングによる早期診断、治療の効果を示した。新生児スクリーニングで診断され早期治療された患者は、人工呼吸器を装着しなくても、ほぼ100%生存することから、新生児スクリーニングの有効性が確認された重要な研究成果である。

一方、ファブリー病の遺伝子変異の中でも、IVS4+919G>Aの変異がファブリー病全体の82%を占めており、この変異を用いてファブリー病の新生児スクリーニングを行うと、男児で

2 新生児スクリーニングの現状

875人に1人、女児で399人に1人と高頻度でファブリー病患者が診断された。この研究成果から、台湾の心肥大、心不全患者の中には多くの遅発型ファブリー病患者が存在することが明らかにされた。

また台湾でのボンベ病の新生児スクリーニングの成果から、早期診断、治療が患者の予後に大きく貢献することが明らかにされた。

現在、ライソゾーム病の新生児スクリーニングはイリノイ州をはじめ米国の各州、またわが国では九州地区で開始され、ボンベ病以外にもファブリー病、ゴーシェ病、ムコ多糖症I型・II型などの早期診断、治療が患者の予後改善に成果をあげていることが示されている。

表3に米国イリノイ州でのライソゾーム病での新生児スクリーニングの成果を示す。

3 ライソゾーム病でのタンデムマスによる酵素活性測定法

現在パーキンエルマー社がタンデムマスによるライソゾーム病の酵素診断用基質を発売している。6プレックス（ゴーシェ病、クラッペ病、ニーマン・ピック病A/B型、ファブリー病、ボンベ病、ムコ多糖症I型）用（図3）と、3プレックス（ムコ多糖症II型、IV A

ライソゾーム病8種類の疾患（ゴーシェ病、ファブリー病、ムコ多糖症I型・II型・IV型・VI型、酸性リパーゼ欠損症、ボンベ病）で承認されている。④経口治療薬としては、基質合成抑制薬としてゴーシェ病にエリグルスタットが使用され、またシャペロン療法

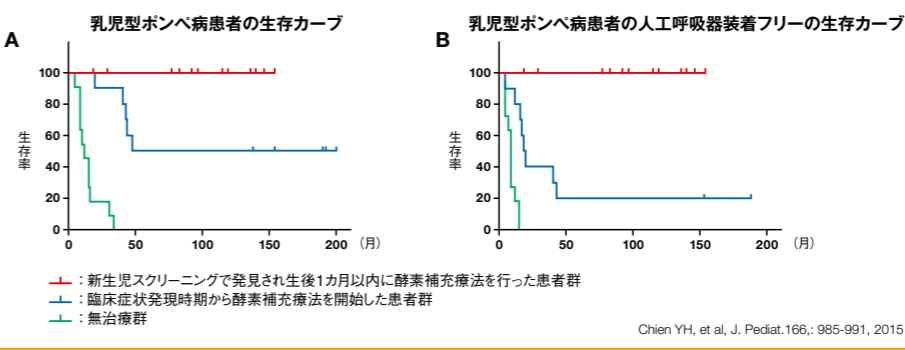
表2 ライソゾーム病の治療法

- ① 対症療法：四肢の痛み、心障害、腎障害、脳梗塞、骨症状などに対する治療
- ② 臓器移植（腎移植）：ファブリー病
- ③ 酵素補充療法：ゴーシェ病、ファブリー病、ボンベ病、各種ムコ多糖症、酸性リパーゼ欠損症等
- ④ 低分子治療：経口治療薬
 - a. 基質合成抑制治療：エリグルスタット（ゴーシェ病）、ミグルスタット（ニーマン・ピックC病）等
 - b. シャペロン治療：ミガラスタット（ファブリー病）、アンプロキシソール（神経型ゴーシェ病）等
- ⑤ 細胞治療：造血幹細胞移植（ムコ多糖症）等
- ⑥ 遺伝子治療：アデノ随伴ウイルス、レンチウイルスベクター等
- ⑦ その他：抗体に対する治療、オートファジーに対する治療

5 治療法

ライソゾーム病の治療法を表2に示す。①ライソゾーム病患者では、各疾患に特有な症状に対してさまざまな対症療法——例えばファブリー病では四肢の疼痛に対するカルマゼピンの投与、心不全に対する治療、ゴーシェ病では骨障害に対する整形外科治療、痙攣に対しての抗痙攣剤投与など——を行う。②臓器移植は、ファブリー病患者で腎移植が行われており、成果をあげている。③酵素補充療法は、現在わが国では、

図2 ボンベ病の新生児スクリーニングで発見された患者の早期診断、治療による患者の生命予後



1 目的&意義

ライソゾーム病では、ボンベ病、ゴーシェ病など新生児期に発症する疾患、腎不全、心不全を来す疾患の、早期診断、治療が重要であるが、若年型成人型の患者で、いつ治療を開始するかは、疾患により異なる。

ボンベ病乳児型では、通常無治療の場合2歳以内に90%以上が死亡するが、生後1カ月以内に酵素補充療法が開始されれば、予後に期待が持てる。

一方、ファブリー病では、腎障害や心障害の発症は通常20歳以降である。

として、ファブリー病でミガラスタット（商品名・ガラフォルド）が実用化されている。⑤造血幹細胞治療はムコ多糖症I型・II型・VI型で成果をあげている。⑥遺伝子治療も現在臨床研究がされており、ファブリー病、ゴーシェ病、ボンベ病、ムコ多糖症I型・II型・III型・IV型、神経セロイドリポフスチン症等の患者でアデノ随伴ウイルス(AAV)、またはレンチウイルスベクターを用いた遺伝子治療が行われている。

ライソゾーム病の新生児スクリーニングの目的、意義ならびに今後の展望

図4 タンデムマス分析によるライソゾーム病酵素測定の手順

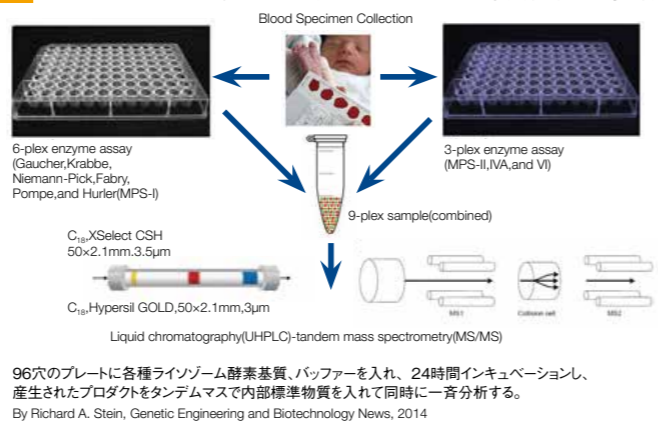
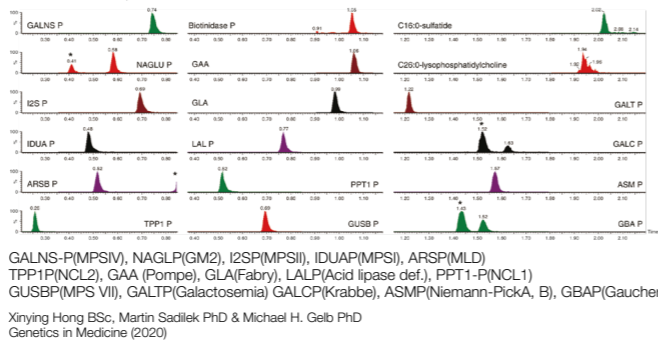


図5 タンデムマス分析による各種ライソゾーム酵素測定のプロダクトのマスパターン



まとめ

タンデムマスをを用いた乾燥ろ紙血によるライソゾーム病の新生児スクリーニング法は、短時間で多くの検体を同時測定し、診断することができ、各種ライソゾーム病を新生児期に診断できる手法であり、現在多くの国で行われている。

わが国でも本法を用いての診断法が導入され、今後、東京都でもタンデムマスをを用いてのライソゾーム病のスクリーニングが開始されることを期待している。

表3 米国イリノイ州でのライソゾーム病新生児スクリーニングによる患者発見数とその頻度

疾患名	患者数	発見頻度
ボンベ病	10	1/21,979
ムコ多糖症I型	1	1/219,793
ファブリー病 (A143Tを含む)	26	1/8,454
ファブリー病 (A143Tを除く)	10	1/21,973
ゴーシェ病	5	1/43,959
ニーマン・ピック病 A/B	2	1/109,897

B. Burton et al (2017) Pediatrics.

(n=219,793)



本会の取り組み

新生児マススクリーニングと
ライソゾーム病の試験研究

公費で行われている
新生児マススクリーニング

図1 新生児マススクリーニングの対象疾患

アミノ酸代謝異常	①フェニルケトン尿症 ②メーブルシロップ尿症 ③ホモシスチン尿症 ④シトルリン血症1型 ⑤アルギニンコハク酸血症
有機酸代謝異常	⑥メチルマロン酸血症 ⑦プロピオン酸血症 ⑧イン吉草酸血症 ⑨メチルクロニルグリシン尿症 ⑩HMG血症 ⑪複合カルボキシラーゼ欠損症 ⑫グルタル酸血症1型
脂肪酸代謝異常	⑬MCAD欠損症 ⑭VLCAD欠損症 ⑮TFP/LCHAD欠損症 ⑯CPT1欠損症 ⑰CPT2欠損症
糖代謝異常	⑱ガラクトース血症
内分泌疾患	⑲先天性甲状腺機能低下症 ⑳先天性副腎過形成症

赤字：新生児期に急性増悪の可能性がある疾患
緑下線：タンデムマス法の導入により2012年以降に追加された項目
HMG：ヒドロキシメチルグルタル酸 MCAD：中鎖アルCoA脱水素酵素
VLCAD：極長鎖アルCoA脱水素酵素 TFP/LCHAD：三頭酵素/長鎖3-ヒドロキシアシルCoA脱水素酵素
CPT：カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ



日本で1977年から公費によって開始された新生児マススクリーニング検査は、現在、先天性の代謝異常症や内分泌疾患を対象に、20疾患について行われています(図1)。これら対象疾患は、新生児期にスクリーニングを受けることによって早期に発見され、早期に治療を開始することで予後の改善が期待できることから、日本で生まれる赤ちゃんのほぼ100%が検査を受けています。

の小児科医、採血医療機関等と連携し、東京都の新生児マススクリーニングの質を向上させるための連絡協議会にも参加し、検査実績の報告や問題点を共有しています。

ライソゾーム病の試験研究

前項で解説があったように、近年の検査法および治療法の確立に伴い、早期発見・早期治療による予後の改善が可能になりつつあるのが、ライソゾーム病です。

表 ライソゾーム病スクリーニング検査受託開始までのスケジュール

開始時期(予定)	内容	
2020年夏頃	大学病院と協力した小規模試験研究(100例を対象)	測定法の精度確認 基準値の策定
2020年秋頃	大学病院や関連病院と協力した大規模試験研究(3000例を対象)	基準値の策定
2021年	検査受託開始	

本会では、ライソゾーム病の中でもムコ多糖症I型、ファブリー病、ポンペ病を対象としたスクリーニング検査を始めるため、現在、表に示すように検査受託開始までのスケジュールを考えています。

検査受託開始前の試験研究は、倫理審査委員会の承認を得た上で、関係大学病院の指導の下、2020年秋頃から実施する予定です(表・図3)。

ここで大切なのは、検査受託開始時から高い精度で検査を行うために、適切な陽性基準値の策定を行うことです。試験研究で得られた成果を持って、安心して検査を委託していただけるよう努めてまいります。

受託開始については来年を予定しています。詳細が決まり次第、本会ホームページ等でお知らせします。

公費による新生児マススクリーニングと本会のライソゾーム病検査の異なる点は、①実施主体が本会であること ②本検査にご賛同いただける採血医療機関と本会が個別に契約を結ぶこと ③検査費用が有償であること ④ライソゾーム病検査専用の紙に採血すること ⑤ライソゾーム病検査専用の封筒で郵送することです。

本会では郵送された紙血を小片に切り抜き、これに検査試薬を加えて溶液中の酵素と反応させます。反応後の溶液を液体クロマトグラフィー/タン

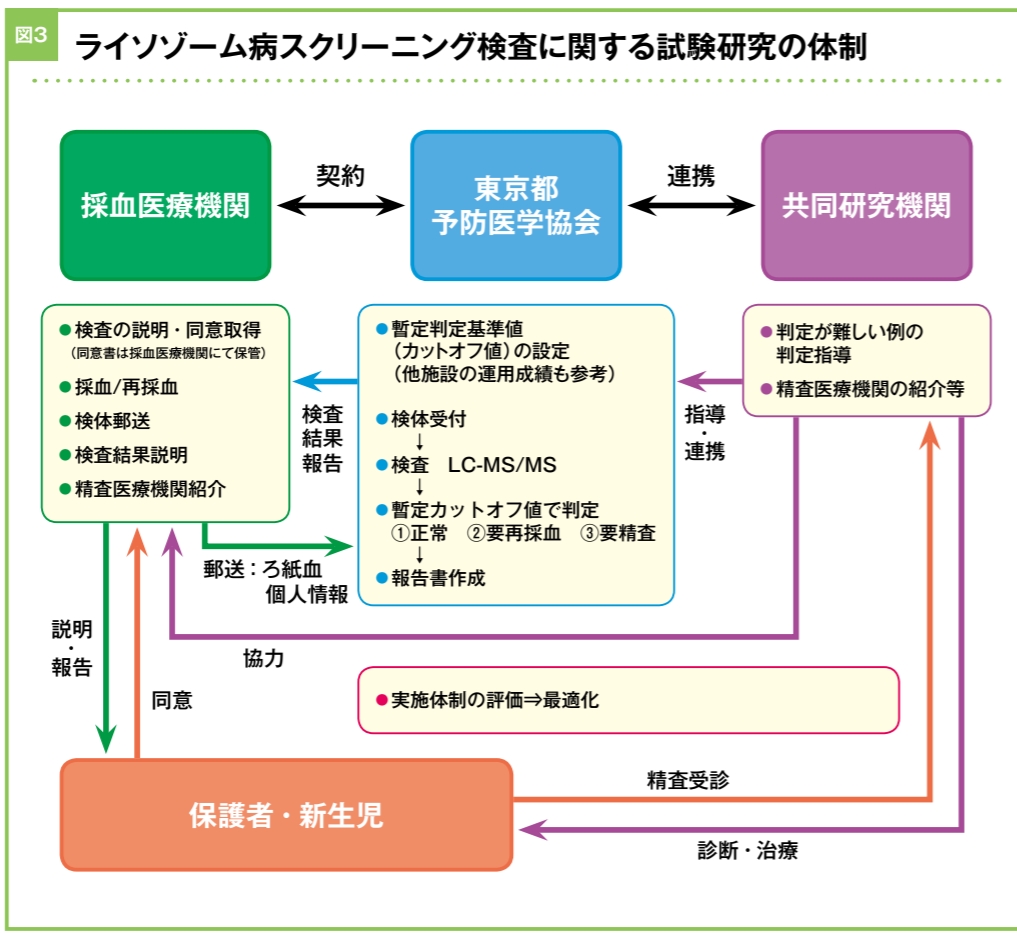
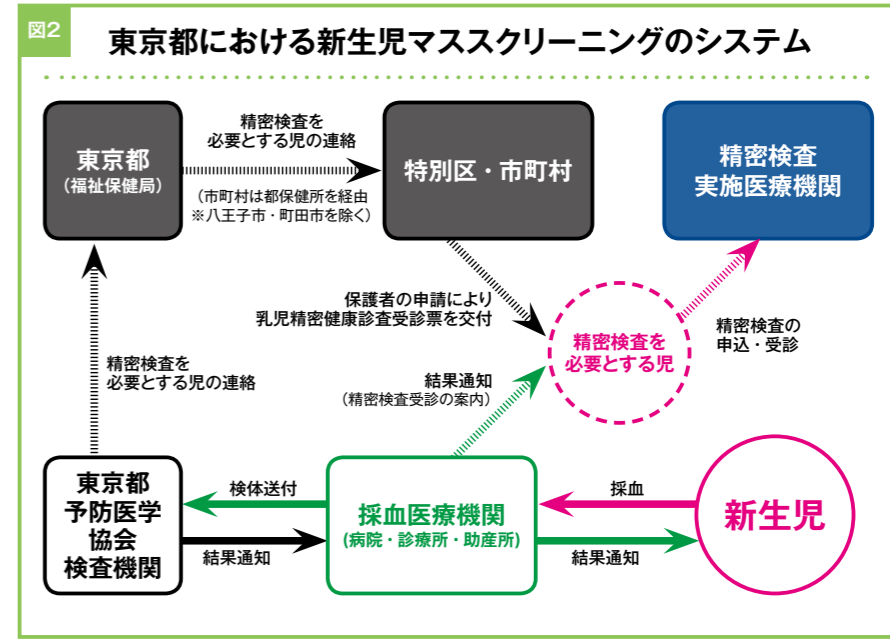
新生児マススクリーニング検査は、都道府県および政令指定都市が指定する検査機関で実施されており、東京都では本会が検査機関の指定を受け、図2に示す流れで検査を実施しています。

出生から5日目前後に、採血医療機関(病院・診療所・助産所等)は赤ちゃんのかかとかから少量の血液を採取し(イラスト)、本会に郵送します。本会では各種検査を行い、異常値を示した場合、直ちに大学病院等の専門医療機関で精密検査を実施していただきます。

また、境界値を示し、再検査にて確認が必要な場合は、採血医療機関に再

採血を依頼します。これらの新生児マススクリーニング検査に関わる検査費用は、採血費を除き、東京都によって負担されます(一部、精密検査時の検査を除く)。

われわれ検査機関は、日々の検査精度を高く保つために調査研究も行っています。また、実施主体の東京都や、精密検査実施医療機関(大学病院等)



デム質量分析計(LC-MS/MS)を用いて、酵素の働き(酵素活性値)を測定します。酵素活性値が基準値よりも低い場合には酵素の働きが弱く、ライソゾーム病の可能性があるので、再検査を行うか、専門の医療機関での

精密検査が必要となります。なお、公費による新生児マススクリーニングと同様に、採血や保護者への検査結果報告、精密検査実施医療機関への受診指導は、採血医療機関で行っていただきます。