厚生労働省　難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
ライソゾーム病（ファブリー病含む）に関する調査研究班主催

第２回市民公開フォーラム

プログラム・抄録

日　　時：平成 28 年 1 月 17 日（日）14：00 ～ 18：00
場　　所：東京慈恵会医科大学　大学 1 号館講堂

主　　催：厚生労働省科学研究費補助金　難治性疾患政策研究事業
　　ライソゾーム病（ファブリー病含む）に関する調査研究班
後　　援：日本先天代謝異常学会

はじめに

厚生労働省難治性疾患政策研究事業
“ライソゾーム病（ファブリー病を含む）に関する調査研究班”
班長　衞藤　義勝

第 2 回市民公開フォーラム開催にあたり

厚生労働省難治性疾患克服事業研究“ライソゾーム病調査研究”班主催の第 2 回市民公開フォーラムをこの度開催いたします。特に今年度はムコ多糖症、副腎白質変性症（ALD）の診断、治療ガイドラインをエビデンスベースに従い作成し、難病の診療に携わる医師に向けて作成予定です。ライソゾーム病患者さんの的確な診断、治療に向けて、大変有用なガイドラインになることを期待しており、患者さん方にも現状を理解して頂きたく存じます。又市民公開フォーラムでは患者さん団体と医療従事者との相互の交流を通して、様々な患者さんの問題点、患者会での討議されていることを、現場の医療にできるだけ反映させるように、我々も努力したいと考えております。本市民フォーラムがライソゾーム病、ALD、ペルオキシソーム病の患者さん方に少しでも役立つことを祈念します。

厚生労働省　難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
ライソゾーム病（ファブリー病含む）に関する調査研究
第 2 回市民公開フォーラム プログラム

日　　時：平成 28 年 1 月 17 日（日）14 時～18 時 00 分
場　　所：東京慈恵会医科大学　大学 1 号館 3 階講堂

総合司会：小林　博司（東京慈恵会医科大学）

14：00~14：10
班長挨拶　　衞藤　義勝（班長・東京慈恵会医科大学）

Ⅰ．新しいライソゾーム病・ALD・ペルオキシソーム病の診断ガイドライン

司会　大橋　十也（東京慈恵会医科大学）・加我牧子（東京都立東部療育センター）

14：10~15：00
1）ムコ多糖症　　奥山　虎之（国立成育医療研究センター）
2）ALD／ペルオキシソーム病　　下澤　伸行（岐阜大学生命科学総合研究支援センター）

Ⅱ．ライソゾーム病・ALD・ペルオキシソーム病の新しい治療

司会　遠藤　文夫（熊本大学）・酒井　規夫（大阪大学）

15：00~16：20
1）ライソゾーム病　　櫻庭　均（明治薬科大学）
2）ALD・ペルオキシソーム病　　今中　常雄（富山大学）
3）シャペロン治療　　難波　栄二（鳥取大学）
4）代謝異常症の骨髄移植の効果　　加藤　俊一（東海大学）
5）ライソゾーム病・ALD の遺伝子治療法の効果　　小林　博司（東京慈恵会医科大学）

16：20~16：30　　休憩

Ⅲ．患者の QOL を目指して－難病法と今後の取り組み－

司会　高柳　正樹（千葉県こども病院）・辻　省次（東京大学）

16：30~17：20
1）患者側から見た難病法の今後の展望と問題点　　原田　久生（全国ファブリー病患者と家族の会）
2）難病のこども支援全国ネットワークからの提言　　小林　信秋（難病のこども支援全国ネットワーク）
3）ライソゾーム病、ALD 患者会からの提言
（日本ゴーシェ病の会、クラッベ病とその家族の会、ニーマンピック C 型患者家族の会、ふくろうの会、ポンペ病患者会、日本ムコ多糖症 患者家族の会、ロイコジストロフィー患者の会、GM1/GM2－ガングリオシドーシス 患者家族の会、ALD の未来を考える会）

17：20~18：00　　総合討論

Ⅰ．新しいライソゾーム病・ALD・ペルオキシソーム病の診断ガイドライン

ムコ多糖症の診療の進歩とガイドライン

国立成育医療研究センター
奥山　虎之

ムコ多糖症（以下 MPS）は、ムコ多糖を分解するライソゾーム酵素の先天的な欠損に伴う希少遺伝性疾患である。MPSI 型 II 型 VI 型では、酵素補充療法が使用可能になってからおよそ 7 年が経過した。また、昨年から新たに MPSIVA 型に対する酵素補充療法が可能となった。MPSI 型 II 型においては、その半数以上が、また MPSIII 型においては、その全例が中枢神経症状を呈する。酵素製剤の使用経験から MPSI 型 II 型の酵素補充療法では、中枢神経症状の改善は期待できないことが明らかとなってきた。これは、血液脳関門の存在により、脳血管内の酵素が脳組織に到達できないことが大きな原因と考えられている。この問題に対して、脳に直接ベクターや酵素を投与する遺伝子治療や酵素補充療法が検討されている。また、血液脳関門を越えることが可能になるように分子修復をした酵素製剤の開発も進んでいる。

ALD&ペルオキシソーム病の診断ガイドラインと診療ネットワーク

岐阜大学生命科学総合研究支援センターゲノム研究分野
下澤　伸行

平成 27 年厚生労働省の指定難病拡大により、従来の「副腎白質ジストロフィー」に加えて「ペルオキシソーム病（副腎白質ジストロフィーを除く）」が加わり、全てのペルオキシソーム病が指定難病と小児慢性特定疾患に認定されている。本研究班においても「ライソゾーム・ペルオキシソーム病診断の手引き」を刊行し、早期診断・早期治療がいかに重要であるかの啓蒙活動を日本先天代謝異常学会等とも協力して進めている。特に副腎白質ジストロフィー（ALD）では大脳型に対する治療法は発症早期の造血細胞移植に限られており、多彩な症状で発症する本症をいかに早く疑い、迅速に診断し、移植を含めた治療を全国どの医療機関においても格差なく提供できる体制の構築が重要になる。本講演では ALD を含めたペルオキシソーム病に焦点を当て、その診断ガイドラインと検査体制、さらには診療ネットワーク構築の取り組みについて現状と今後の課題を踏まえて解説する。

Ⅱ. ライソゾーム病・ALD・ペルオキシソーム病の新しい治療

ライソゾーム病に対する新しい治療薬

明治薬科大学　臨床遺伝学
櫻庭　均

これまでに6種類のライソゾーム病に対して7種類の組換え酵素薬が国内承認され，点滴静注による酵素補充治療がなされて来た。近年に至り，さらに，エロスルファーゼアルファやベラグルセラーゼアルファが承認されている。前者はムコ多糖症ⅣA型に対する新規の治療薬でCHO細胞で作られる。後者はCHO細胞で産生されるイミグルセラーゼに続くゴーシェ病治療薬であり，ヒト細胞で作られる。これらの他に，海外ではニンジン細胞で産生されるゴーシェ病治療薬であるタリグルセラーゼアルファやニワトリ由来細胞で産生される酸性リパーゼ欠損症治療薬セベリパーゼアルファなどが承認されており，後者は国内承認審査中である。また，国内で生産されるバイオ後続品として，ファブリー病治療薬であるJR-051の臨床試験が現在行われている。

一方，経口投与が可能な低分子治療薬として，ゴーシェ病に対するエリグルスタットやニーマン・ピック病C型に対するミグルスタットが国内承認されている。これらの作用機序は，基質合成の抑制である。また，海外では，シャペロン効果を利用したファブリー病経口治療薬であるミガルスタットや白質ジストロフィー及びクラッベ病に対する遺伝子治療法の開発が行われている。

この様に，ライソゾーム病に対して様々な形での新薬及び後続薬の開発が進んでおり，治療の選択の幅が広がりつつある現状について紹介する。

副腎白質ジストロフィーならびにペルオキシソーム病の治療薬開発

富山大学大学院医学薬学研究部 分子細胞機能学研究室
今中　常雄

ペルオキシソームは脂質代謝に深く関わり、その形成ならびに機能障害は重篤な疾患（ペルオキシソーム病）の原因となります。副腎白質ジストロフィー（ALD）はペルオキシソーム病の中では最も患者数が多く、極長鎖脂肪酸トランスポーターABCD1 をコードする *ABCD1* 遺伝子の変異による神経変性疾患です。ALD では、蓄積した極長鎖脂肪酸が引き金となり、ミエリン膜の不安定化やミトコンドリアの機能障害と酸化ストレス誘導などを介して、アストロサイトやミクログリアからの炎症性サイトカインの産生誘導等で脱髄が起こると推定されています。ALD に対する有効な治療薬は開発されておらず、効果があると報告されている骨髄移植についても確立された治療法になっていないのが現状です。一方、ALD で低下している極長鎖脂肪酸β酸化の活性化、変異型 ABCD1 タンパク質の安定化による機能回復や骨髄移植効果の解析を基盤として、新しい治療薬の開発が試みられています。ALD ならびにペルオキシソーム病治療薬開発の現状について紹介します。

先天代謝異常症の骨髄移植の効果

東海大学医学部
加藤　俊一

骨髄移植、末梢血幹細胞移植、臍帯血移植などの同種造血細胞移植はライソゾーム病やペルオキシソーム病などの先天代謝異常症に対して有効であることが報告されている。

同種造血細胞移植を実施するためには患者と HLA が一致したドナーが必要であり、同胞間では 4 分の 1 の確率で HLA が一致するものの、多くの先天代謝異常症患者は同胞がいないか、いても同一疾患であることなどのため非血縁者に骨髄ドナーや臍帯血を求めなければならないことが少なくない。また、同種造血細胞移植においては GVH 病や重症感染症などの致死的な合併症が起こりうることや、移植した造血幹細胞が生着せずに拒絶に終わることがあるため、移植成功に至るまでのハードルは高い。

しかしながらひとたび安定した造血幹細胞の生着が得られれば、ドナー由来の血液細胞から長期間にわたって欠損する酵素が産生されて種々の臓器症状が改善することが期待でき、病初期に移植が行われるほど治療効果が高いことがしられている。

本講演ではわが国における治療成績を中心にして先天代謝異常症に対する造血細胞移植の治療効果について解説する。

ライソゾーム病関連疾患の遺伝子治療法の効果

東京慈恵会医科大学総合医科学研究センター
小林　博司

先天代謝異常症は主に単一の遺伝子の異常により酵素蛋白が活性低下することで様々な病態を呈する。理論的には原因となる単一遺伝子の機能を補完・改善することで根本的な治療が可能になるため、遺伝子治療の重要なターゲットの一つと考えられている。現在のライソゾーム病関連疾患の治療戦略は食事療法、酵素補充療法、造血幹細胞・肝移植が中心となっているが、現状では中枢神経系への治療効果が充分とは言えず、海外を中心に臨床試験でも成果を挙げつつある遺伝子治療が再び注目されている。

世界的には重症複合型免疫不全、血友病といった疾患に対する遺伝子治療の臨床試験が先行しているが、ライソゾーム病関連疾患の分野では現在、副腎白質ジストロフィー（ALD）、異染性白質ジストロフィー（MLD）の 2 疾患に対する臨床研究が効果を上げている。両者ともにレンチウイルスベクターを用いた自家造血幹細胞（骨髄）移植による方法で行われ、それぞれ通常の骨髄移植と同等以上の効果を上げている。今回これらの成果を中心に解説する。

Ⅲ. 患者の QOL を目指して

ー難病法と今後の取り組みー

患者側から見た難病法の今後の展望と問題点

（社）全国ファブリー病患者家族の会（別称：ふくろうの会）
会長　原田　久生

待ちに待った難病法が昨年（平成 27 年）の 1 月に施行され、その後第 2 次難病指定で 306 疾病数（児童改正福祉法 704 疾病数、障害者総合支援法 332 疾病数）が決まり、基本法もまとまり 9 月に施行されました。さらに第 3 次に向けて情報集めが進められています。こうした疾病数が増えていく中で、治療・研究が何処まで追いついていくのか、また新制度が各地域で、利用する側、執行する側が正しく理解され定着出来ていくのか、とても気になるところであります。また一方で 5 年以内の見直しという制度に対して準備していく必要があります。見直しは利用者側だけの見直しだけでなく、執行側の見直しもあります。今後トランジッション問題や指定難病数の増加にともなう予算拡大と社会保障費削減の方針の中での見直しとなります。こうした状況を踏まえ我々はどのように準備しておくか、どのように対応していくのか考えておかなくてはなりません。やっとの思いで作った法律ですから当事者（患者会）意見を反映し時代に即した良い法律にしたいものです。良い法律にするにもしないにも我々次第です。

小児難病＝新しい福祉の対象分野に

認定 NPO 法人難病のこども支援全国ネットワーク
会長　小林　信秋

2015 年 1 月から児童福祉法が改正され、小児慢性特定疾患治療研究事業が小児慢性特定疾病医療費支援と名称も改定され施行されました。この制度は 2005 年に親の会の皆さんの努力により児童福祉法に位置付けられ、今回はいわば 2 度目の法制化と言っていいものです。

2 回の活動を通じて感じたのは、高齢者や障害者の分野と異なり、社会の中で小児難病あるいは小児慢性疾患という名称そのものを知っている人はほとんどおらず、その結果、子ども達や家族が地域で暮らすときに、あらぬ誤解や偏見によって辛い思いをしているという現実があると感じています。

今回の法制化を一つのステップと考え、親の会の皆さんに親の会の役割や社会の中での位置づけを考えていただくことが重要だと思っています。親の会の活動は、自分たちだけの問題を訴え続けるのではなく、市民活動の一つとして位置づけ、社会の中で重要な社会資源の一つとして活動を進展せることが大切ではないでしょうか。

そんな私の個人的な考えを述べさせていただきます。

ライソゾーム病、ALD 患者会からの提言

■日本ゴーシェ病の会
■クラッベ病とその家族の会
■ニーマンピック C 型患者家族の会
■ふくろうの会
■ポンペ病患者会
■日本ムコ多糖症　患者家族の会
■GM1/GM2-ガングリオシドーシス　患者家族の会

患者の QOL の向上は早期診断から

日本ゴーシェ病の会
副会長　青野　幸恵

ゴーシェ病患者は、病気の診断がつくまでに乳幼児発症型患者でも平均 4 人以上の医師が診察をしています。中には診断がつくまでに 9 人もの医師が診察したケースもあります。両親がゴーシェ病特有の症状に不安を覚え医師にどんなに訴えかけても、医師にゴーシェ病の知識がなければ、経過観察とされ何か月も放置されたり、ひどい場合には単なる母親の育児ノイローゼと言われたりすることも少なくないのが現状です。私たち患者は、病気の診断がつくことを恐れているわけではありません。確定診断がつかないことが不安なのです。診断がついて初めて患者と家族の QOL 向上の実現が可能となるのです。

日本の乳幼児健診受診率[1]は、毎年平均 95%前後と非常に高いのにもかかわらず、専門医でないことを理由に疾病を見落とされることは非常に残念なことです。確定診断ができる医師が 1 人でも多く輩出されることを願い、私たち日本ゴーシェ病の会は YouTube を活用したゴーシェ病の啓発活動を実施しております。現在は、ゴーシェ病Ⅱ型Ⅲ型患者の診断治療前の腹部の腫れや酵素補充療法を受け家族と大切な時間を過ごすことができている様子をスライドショーで配信しています。

参考

[1] 乳幼児健診受診率　厚生労働省平成 25 年度地域保健・ 健康増進 事業報告の概況（平成 27 年 3 月 5 日）表 3 乳児の健康調査の実施状況、表 4 幼児の健康調査の年次推移 http://www.pref.miyagi.jp/uploaded/attachment/318203.pdf

クラッベ病患者とその家族の会が望むこと

クラッベ病患者とその家族の会
会長　武田　正道

当会は 2004 年 8 月の設立以来、患者の QOL の向上のための情報交流や病理についての正しい理解などのために、毎年、家族会総会を実施してきました。また、患者やその家族に関わる方々へ理解を深めていただくことや、他の疾患の患者やその関係者の方々との交流のため、セミナーもおこなってきました。患者数も少なく（会で把握しているのは約 20 家族です)。活動は、できる人ができることをできる範囲で無理しないで行うようにしています。難病法の影響についてはまだ十分整理できていないのが現状です。

現在の願いは、１）治療薬の開発、２）遺伝子を調べることによって病型のタイプが判るようになること、３）新生児マススクリーニングの対象疾患にしてもらうことです。

これらが実現し、早期発見、早期対応（治療薬・造血幹細胞移植等）が可能となることを強く希望しています。

NPC 家族会の現状と提言

ニーマン・ピック病Ｃ型患者家族の会
水澤　実

ニーマン・ピック病Ｃ型（NPC）患者家族の会は、2009 年 9 月に国内 7 家族で発足させた小さな家族会です。現在参加家族は 13（うち 3 家族は遺児家族）で、会員が全国に散在し、重症患者のケアを行っている家族もあるため、主に電子メールにより情報交換や交流を行っています。

会員数が少ないにもかかわらず、患者の年齢や状態は幅広く、関心事や欲しい情報は家族によって様々です。発症初期の患者家族は治療法の開発動向に強い関心がありますが、先行する欧米での話題は専門的で難しいことに加えて言語の問題もあります。国内の先生方からのわかりやすい情報提供を願っています。一方で重症ながらも安定し、在宅ケアを行っている患者家族は、日常ケアものノウハウや自治体の福祉制度、不足している一時預かり先の確保などに関心が高くなっています。後者に関しては疾患固有の課題ではないので、他の先天代謝異常症の家族会との交流や連携も重要と考えています。

ふくろうの会からの提言

（社）全国ファブリー病患者家族の会（別称：ふくろうの会）
理事　林　信子　（啓発事業担当）

私共、患者家族を取り巻く環境（領域）は「医師・医療機関」「行政」「製薬会社」そして「社会」があります。これまではとかくこうしたところに背を向け、対峙関係を作り、その結果間違った難病文化を作って来た要因でもあります。今後は法律が出来たことにより、協力関係を作り、疾病を完治する目的に向かって積極的に協働していくことが何よりも大事なことと考えています。
希少疾患の我々はライソゾーム病の患者会、関係患者会、関係支援団体と結集して団結していくことが今後の問題解決をしていくうえで大事なことと考えています。また指定難病が増えていく中、症例の少ない疾病に対して治療研究はどうしていくのか、遺伝子治療の理解と予算増の課題、新生児のスクリーニングの実施に向けての課題、先生方とも議論する要件が増えてきています。難病法・児童改正福祉法等の 5 年以内の見直しに対しても同様で、新制度の課題を整理し、新たな提案つくり―要望をしていくことが出来る団体が必要になります。1 団体よりライソゾーム病という括りの中で要望していくことがとても有効で大事なことになっていきます。（例：ライソゾーム病患者協議会）

情報交換と連携

ポンペ病患者会
会長　星　和明

現在は日本国内ですべてのポンペ病患者が治療を受けることができるようになりました。2001 年には特定疾患に認定され、医療費の負担も軽減されています。　今後、新たにポンペ病と診断された患者がすぐに治療を開始できるよう、啓蒙活動を行うとともに、患者や家族を精神的にサポートする場としても、患者会を利用してもらいたいと思っております。

その他にも、IPA（国際ポンペ病患者会）に参加し、海外のポンペ病患者との情報交換を通し、連携を図っています。今後とも、新しい治療法の開発や、日常生活での注意点など海外の情報をいち早く患者の皆様に届けたいと思っています。

また、顧問の先生方には毎年ポンペ病患者の医療相談をしていただいており、情報の少ない希少疾患の患者にとって大変心強い限りです。

このように、患者相互の情報交換はもちろんのこと、専門医の先生方と連携をとり、またライソゾーム病としての他患者会と情報を交換することが、よりよい治療の実現のためにも、また、患者の生活の質の向上のためにも重要と考えています。

日本発の治療薬を目指して研究開発の推進

日本ムコ多糖症患者家族の会
会長　秋山　武之

希少疾病薬（みなしご薬）開発のために、産官学民が一体となって日本発の治療薬を目指して研究開発をして頂きたい。

ここ数年製薬企業もアンメット・メディカルニーズにシフトしているが、私達の様な超希少疾病では市場が見込めないと開発をしないと思っている。そんな中でここ数年、作用機序の違う薬剤の有効性が示されている。そこで、これまでの既成概念にとらわれない一歩踏み込んだ発想で研究開発をして頂きたい。視野を広く持つことによって MPS だけでなく、ライソゾーム病枠でもっと多くの疾患に効く薬の開発に繋がる事を期待している。（一人の研究が万人を救う創薬に繋がる）

再生医療も、横串を通す形で基礎医学から臨床医学まで、あるいは関連する理学、工学、薬学にもわたり、医学についても様々な専門分野を含めた横断型の全く新しいしくみを作った事が大きく前進したことから考えても重要と考える。このような枠組みも必要ではないかと考えている。

遺伝子治療においても産官学民が一体となりライソゾーム病遺伝子治療プロジェクトを立て上げスタートさせていただきたい。

GM1/GM2-ガングリオシドーシス患者家族の会からの提言

GM1/GM2-ガングリオシドーシス患者家族の会
関口　貴美

GM1-ガングリオシドーシスは 10～20 万人に 1 人、GM2-ガングリオシドーシスは 7 万人に 1 人の発症頻度という稀少難病です。疾患に関する情報が非常に少ない中、患者家族のみなさんはお互いに情報を共有しながら、日々がんばっておられます。
患者と家族の QOL 向上にあたり、日ごろ感じているのは下記のようなことがあります。行政や研究者のみなさまにも情報を共有できればと思います。

- 就学の問題：肢体不自由児特別支援学校が少ない・遠い、医療ケア児はバスに乗れないために保護者の送迎が必要
- 金銭的な問題：主たる看護者は働けない、福祉車両や機器、自宅のバリアフリー化が必要
- 情報・施設の不足：役所での福祉情報提供が乏しい、稀少疾患だと医学書でも情報が少ない、短期入所施設が少ない
- 地域格差の問題：医療費、福祉サービス、施設等の格差が大きい
- 研究の状況を知りたい：病気の研究がどれぐらい進んでいるのか（あるいは進まないのか）、研究費に関する行政の対応や難病研究費基金の創設について、海外の研究や製薬開発の状況、iPS 細胞の可能性

主　　催：厚生労働省科学研究費補助金　難治性疾患政策研究事業
　　ライソゾーム病（ファブリー病含む）に関する調査研究班
後　　援：日本先天代謝異常学会