

ふくろう通信

2022年
1月号
(通算 60号)

20th
anniversary

目次

- 1 巻頭言 原田久生 会長 P.2
- 2 最高顧問挨拶 衛藤 義勝 先生 P.3
- 3 FIN 会長挨拶 ルー デ ベアー 会長 P.4
- 4 日本先天代謝異常学会理事長挨拶 奥山 虎之 先生 P.5
- 5 九州・沖縄ブロック世話人挨拶 古波蔵 健太郎 先生 廣瀬 伸一 先生 P.6
- 6 九州・沖縄ブロック代表挨拶 松尾 千尋 さん P.7
- 7 編集部からの新年ご挨拶 中野 裕子 さん P.7
- 8 講演録 衛藤 義勝 先生 P.8
- 9 講演録 呉 繁夫 先生 P.14
- 10 海外Topics P.21
- 11 お問い合わせ P.23

巻 頭 言

「2022 年は会設立 20 周年の年」

—コロナ後を見据えて・新たなステージ作りを・次世代の為に—



Japan Fabry Disease
Patients and Family
Association
general incorporated association japan



ふくろうの会会長
原田 久生

皆様 明けましておめでとうございます。本年もよろしくお願い致します。

昨年も新型コロナで始まり、新変異株「オミクロン株」で終わりました。今年は感染の危機との闘いが3年目に入ります。一日も早く今の閉塞した日常が、元の穏やかで静かな日常に戻ることを願ってやみません。一方海外はオミクロン株のパンデミック（世界的大流行）から抜けだせるかどうかの“重大な試練になる年”と位置付けています。

そんな状況下、当会は設立20周年を迎えます。2002年9月に任意団体として「全国ファブリー病患者会」が発足しました。2004年・2006年に酵素補充療法の治療方法が出来、その後のリーマンショックや幾多の災害（地震・水害）に見舞われましたがその都度、力強く乗り越え療養生活を堅持してきました。特に2008年には遺伝性疾病の為、人に知られたくないということで「ふくろうの会」という別称もつくり、何処に生活していても公平・公正な医療サービスが享受出来るように、全国活動（5ブロック・7主要地区のセミナー活動）を通じ患者・家族はもとより医療従事者、行政（自治体等）、製薬会社、国会議員、マスコミ関係等に働きかけてきました。2015年には「難病法・児童改正福祉法」が施行され、患者の立ち位置が明確になりました。こうした活動を20年間、続けてこられたのも、偏に衛藤義勝先生（東京慈恵会医科大学名誉教授・当会最高顧問）のご指導の賜物であります。この場を借りて、改めて感謝申し上げます。

今回のコロナの感染危機が我々に教えてくれたことがあります。コロナウイルスからの感染を防ぐのは当然ですが、主治医への感染を防がないと我々には医療崩壊となってしまいます。また地震・水害等の多い日本列島に住む我々にとって、普段から安定した継続治療をできるようにしておくことが必要です。また患者も高齢化が進むことで車の運転が出来ず、大病院へ行っての治療が年々困難になってきます。患者にとっていかなる時でも安心して、安定した治療が出来るようにしておくことが大事です（在宅酵素補充療法の実現）。

今後、日々進化する対症療法や酵素補充療法以外に根本的に解決する治療（遺伝子治療、ゲノム医療等）を実現出来るかが重要なこととなります。人ごとではないのです。10年後、20年後の自分を想像してみてください。その時の為に、今声を出し、何をしておくのが良いのか、2022年はそんなことを考える年にしたいです。これから希望を持って、明るい生活が出来る新しいステージづくりを、“ダメというよりどうしたら出来るか”をみんな考え取り組んでいきたいものです。次世代の為に。

顧問挨拶

2022年新年のご挨拶 —ニューノーマルな時代を乗り越えて



東京慈恵会医科大学 名誉教授
ふくろうの会最高顧問
衛藤 義勝 先生

皆様新年あけまして御目出とうございます。

早いものでコロナ感染が2020年3月に発生以来今年で3年目が始まります。暮に感染が下火となって一安心と思っていたら、南アフリカ株の新種の変異株が出てきて、コロナ感染はイタチごっこです。何時終息するのか、本当に不安かと思えます。ワクチンのブレイクスルー感染も多くなり、治療薬は効果あるのか？コロナ下経済もわが国は十分に回せない状況の中、皆さんどう生きるか？不安材料で今年も一杯です。しかし、人類は多くの困難を今迄沢山乗り越えてきました。我が国も毎年の台風被害、大地震などの自然災害、又多くの人的被害を出した第二次世界大戦等乗り越えてきました。コロナ感染で大きく考え方も変わり、医療体制も遠隔医療、在宅医療の重要性が叫ばれ又わが国のコロナ感染症に対する医療体制の脆弱性も指摘され、大きく今後我が国の医療体制も変革する時代に入りました。オンライン医療を含めた医療のIT化の進化は特に重要です。人工知能を使う診断、治療技術の進歩、癌、遺伝病に対するゲノム医療の進歩、長生きすればするほど、認知症に対する治療、人間の寿命はどこまで伸ばせるか？寿命が延びれば老人大国になり、医療費は嵩み、老健施設はどんどん増え、社会は老人の介護をしきれない時代に突入し、今後姥捨て山時代に入ります。3人に1人は65歳以上の老人社会です。これからは少なくとも80歳頃までは現役で働かねばならないでしょう。

ファブリー病の患者さんも、近い将来遺伝子治療等で1回の治療で完治する時代に入ります。早期診断により、新生児期に診断し、遺伝子治療で治る時代になります。多くの遺伝病は治る時代に突入するわけですが、問題は高価な治療代金です。製薬会社は安価な値段で今後遺伝子治療薬を提供しなければなりません。遺伝病は少なくとも1万種以上あり世界では少なくとも数百万の人が罹患しているからです。今後10年後にはこのような問題が出てきます。10年後の世界を見据えて、我々は社会の構築を考えていくことが重要です。そのためには既存の社会体制を打破し、新しい社会組織に変革する必要があります。其の為にはわが国の政治改革が重要でしょう。こどもの時期からの新しい教育改革は更に重要です。

皆様新しい年となり、コロナ下での将来展望を公私にわたり考えて頂きたいと存じます。

》FIN 会長挨拶



(会長 ルー デ ベアー)



We cannot stress enough the benefits of bringing patients together. It helps patients feel more empowered, less isolated or learn how to advocate for their condition. This holiday season is yet again unlike any other, to cap off a year unlike any other. Throughout this season, and as we move into a new (and hopefully better) year, we wish you moments of peaceful connections with family and friends even if they can't be in person. We are here for you through it all. We wish you endurance, strength, health, and as much happiness! Best wishes for the holidays and the coming year from the entire FIN Board. (本文より一部抜粋)



Lut de Baere FIN President

www.fabrynetwork.org www.boks.be

(全文訳) ファブリー インターナショナル ネットワークの会長 ルー デ ベアーと申します。メチルマロン酸血症 (MMA) の二人の息子の母であることを誇りに思います。またベルギー国内の希少代謝疾患患者団体 (BOKS) の会長でもあります。ベルギーは大変小さな国なので代謝疾患ごとに活動しては効率が悪く、時間、エネルギー、お金の無駄に終わってしまいます。希少疾病の財団とオーファンドラック (希少疾病用医薬品) 団体の代表にもなっているのでベルギー国内での希少疾病向けの国家計画にも関わっております。

今世界中がまだ困難な時期にいますが、他の人と繋がることができると良いと願います。対面では大切な人と時間を一緒に過ごせないかもしれませんが、繋がることは以前に増して重要で、どんな人があなたのサポートを必要としているかわからないので自分から手を差し伸べることが大事です。

電話や、Zoom 等のオンラインミーティングや手紙を送るなど、感謝しながら出来ることがあります。対面であれオンラインであれ、他の人を支える事が、あなたの健康のためエネルギーの源にもなるでしょう。

私共は、ふくろうの会と一緒に活動できることを誇りに思います。国境を越え国家の枠を越え国際的に協力しあうことは大変重要だと感じています。特に前回の4月ファブリー病啓発月間キャンペーンで一緒に協働できたことは大変嬉しい事でした。

日本ライソゾーム病患者家族協議会が MLD、ポンペ病、ムコ多糖症、ゴーシェ病、ニーマンピック病、クラッペ病等他の患者団体と一つの組織として連携し、また在宅治療に向けて積極的に活動されていることも知りました。このような功績は希少病の患者生活を改善できると強く感じます。患者同士団結する価値はとて大きくあります。そして患者自身が活力を持ち備え、孤独に感じる事が少なくなりその啓発の仕方を学んで行くことでしょう。

年末年始は他のどの季節とも異なり一年を締めくくります。新年を迎えて、たとえ対面で家族や友人と会うことができなくても人と繋がり穏やかに過ごせますよう祈っております。

私たちも海外から応援しています。みなさまの持久力、強さ、健康、そして多くの幸せを願っています! FIN 理事メンバー全員からも新年のご多幸をお祈りします。

Fabry International Network (FIN)

会長 ルー デ ベアー

》日本先天代謝異常学会理事長挨拶

全国ファブリー病患者と家族の会 (ふくろうの会)のみなさま

一般社団法人 日本先天代謝異常学会 理事長
厚生労働省難治性疾患政策研究事業 研究代表者
国立成育医療研究センター 臨床検査部統括部長
奥山 虎之 理事



国立成育医療研究センターの奥山虎之です。2022年もよろしくお願いたします。

私事で恐縮ですが、2022年3月で、国立成育医療研究センターを定年退職し、4月から、埼玉医科大学ゲノム医療学科の寄付講座教授に就任いたします。埼玉医科大学に移動しましても引き続き、先天代謝異常症の診療と研究を続けてまいりますので、よろしくお願い申し上げます。

昨年、2021年には、ライソゾーム病の領域で大きな進展がありました。

その一つは、世界初・日本発の酵素製剤が2種類相次いで承認されたことです。ライソゾーム病9疾患に対して11酵素製剤がすでに日本で使用可能となっておりますが、それらはすべて欧米の会社が開発したもので、欧米での承認から数年の歳月を経てようやく日本でも承認されるといういわゆる「ドラッグラグ」という深刻な問題を抱えていました。昨年、日本で使用可能となった2種の酵素製剤ヒュンタラーゼとイズカーゴは、日本が世界に先駆けて承認を得ることができた医薬品であり、まさにドラッグラグの解消に貢献した医薬品です。さらにこれら2種の酵素製剤は、従来の酵素補充療法では達成できなかった精神発達遅滞や神経退行などの中枢神経症状に効果が期待できる世界初の治療法です。

もう一つの進展は、酵素製剤の在宅投与が、公的に認められたことです。ファブリー病をはじめとするライソゾーム病は、進行性の疾患で病態の進行により、定期的な通院が困難となる患者さんが多数いらっしゃいます。

医師や看護師による在宅での酵素補充療法が公的に認められたことは、通院が困難な患者さんにとって朗報です。日本先天代謝異常学会では、在宅医療・医療的ケア委員会を設置し、ふくろうの会など、ライソゾーム病の患者会の皆様とともに、在宅医療を推進すべく、インフラ整備を進めております。

2022年は、一層の飛躍ができるような年となりますように皆様とともに歩んでいきたいと思っております。

九州・沖縄 ブロック世話人



全国ワーストのコロナ禍にあった沖縄から

琉球大学病院 血液浄化療法部
古波蔵 健太郎 先生

ふくろうの会の会員の皆様におかれましては、世界的なコロナ禍のなか日常の治療継続に関連する問題や感染への不安など、非常に困難な状況が続き本当に大変だったと思います。沖縄県は長期間、人口比でみた感染者数が全国ワースト1という状況が続き、一時、世界的にみてもワーストグループの国と同程度という深刻な状況に陥っていました。重症化リスクが高い方でも入院治療が保障されない状況のなか、基幹病院への通院治療に伴う不安や施設入所中で他の入所者への配慮から酵素補充療法をしばらくお休みした例など様々な問題がでてきました。幸いコロナ感染症の流行状況がかなり落ち着いてきましたが、今後、懸念されている第6波への備えを考える必要性を痛感しています。しかし、ワクチン接種や治療薬の進歩により以前とはかなり状況も変わってきました。それに対応してワクチン接種等による予防策や常日頃からの早期発見、早期治療に結びつけるための体制作りを行い、日々の治療を安心して継続できるようにすることが今後は重要になると感じています。

ふくろうの会、主催の患者会や講演会の企画をこれまで沖縄でも2回、開催していただきました。エキスパートの先生方からの最新の情報提供や個別の治療相談など患者さんやご家族に加えて我々、医師にとっても貴重な情報交換の場になっています。コロナ禍においても、益々その役割が重要になってくると感じております。今後ともどうかよろしくお願いいたします。

コロナ禍の教訓から

福岡大学医学部総合医学研究センター 教授
NPO 法人 IBUKI 理事長
廣瀬 伸一 先生



新年あけましておめでとうございます。本年もふくろうの会の皆さまにとって幸多き年になりますようにと祈念しております。

旧年は、私の福岡大学小児科主任教授退任に際し、ふくろうの会から過分なお心遣いをいただき、この場を借りて重ねてお礼申し上げます。また、私が主宰しております福岡県でのファブリー病を含むライソゾーム病の新生児マススクリーニングに関しても、常に応援いただきまして感謝しております。2007年に福岡市近郊の産科施設だけで始めた本マススクリーニングも、次第に福岡県全域の産科施設に広がりました。今年は全125産科施設のうち124施設で実施可能となります。この15年間で実に22万人近くの赤ちゃんがファブリー病に対する新生児マススクリーニングを受けており、15名の患者さんが発見され、うち数名はすでに早期酵素補充療法を開始しております。実施者としては苦労も多いのですが、ここまで継続できたのはふくろうの会の皆さまの励ましがあつたお陰です。

その恩返しに代えて、毎年九州ブロックのファブリー病オープンセミナーをお手伝いしてきました。福岡大学に皆さまをお招きして、自由に意見を交換できる場として、楽しみにしておりました。しかしながら、コロナ禍のため、一昨年は中止、昨年はウェビナーとなりました。会員同士または医療従事者との交流を考えると、早く従来の形で開催できるようにしたいと思います。さらに、今年はコロナ禍の教訓から、また患者さんの高齢化問題等から、酵素補充療法を自宅で行う在宅酵素補充療法を可能にすべく、調査や検討を重ねていきたいと思っています。本年もどうぞよろしくお願いいたします。

令和四年、元旦

九州・沖縄 ブロック代表挨拶

後悔しない選択を

松尾 千尋 理事



初めまして。福岡で支部長をさせて頂いています。松尾 千尋です。
生前、父親が支部長をされていて、後を継がせて頂いております。
父親もファブリー病を持っており、長年透析をしていました。2年前にステージ4の癌が分かり、治療も頑張っていたのですが治らず、孫達、皆に見守られ亡くなりました。
自分もファブリー病の遺伝子は持っていますが、発症はしていません。でも、父親の事を見ていて思った事は後悔だけは、皆様にもしてほしくないです。親、娘、にしたとしても、ちゃんと大切に、大事に。亡くなった後に、こうすれば良かったと思ってもそれは出来ません。それだけは後悔してほしくないです。
父親もファブリー病になって癌になったと言われたのですが、周りにその例がなかった為、実験台のように治療をする事になりました。父親の体に傷をつけてしまった事。本当に後悔しています。そんなふうにならない為に、皆様には今ある時間を大切にしていきたいなという思いです。
自分も初めてで右も左も何も分からない事だらけだと思いますが、その際にご協力の方宜しくお願い致します。そして、今はコロナでリモートが多くて顔合わせする事が出来ていませんが、早くコロナが落ち着きセミナーで皆様にお会いする事ができるのを心より楽しみにしています。

編集部からの新年ご挨拶

コロナだけじゃない

中野 裕子 編集長



皆さん、あけましておめでとうございます。
私としては新年にこのようなメッセージはどうかと思ったのですが、やはりこれらのリスクは伝えたいという気持ちが強かったので書きました。
日本は例年がない難題を抱えたまま年越しをしました。それはコロナだけではありません。
①地震や噴火など大規模災害については、その十分な対策は出来ていません、2週間以上のサバイバルになります。
②世界情勢を見れば各地で紛争が起こっています、特に台湾有事の際は、すでに米国と自衛隊は軍事演習しているのですから、紛争が起これば日本の取る道は決まっています。
③半導体不足は自動車産業に留まらず家電でも品不足になっています。またトラックなどディーゼル車に必要な尿素水不足も懸念されており、物流が滞りいろんな物が品不足となる可能性があります。これらは日本を悪いインフレに導きます。
④去年世界各地で起きた異常気象（洪水、山火事、噴火、ハリケーン、竜巻）によって農家は相当な被害を受けており、世界的な食糧不足が予測されます。輸入に頼っている日本は大変不利になります。これもまたインフレが待っています。
これらの一つでも起これば大変です。複数で起これば想像を絶します。しかし予測と備えがあれば違います。皆んなで協力し助け合って励ましあって乗り越えるのです。
メディアは世界情勢についてあまり報道しないので自分で調べる事が必要です、タブレットがあれば出来ます。必要な物を揃え水と食料品は備蓄して下さい。備えあれば憂いなしです。
これらに負けずに明るい一年となることをお祈りします。

《ふくろうの会》

【ウェビナー 2021 @仙台】 2021年11月7日 開催

* 衛藤 義勝 先生 講演録① *

「ファブリー病 最新情報 — 診断と治療」

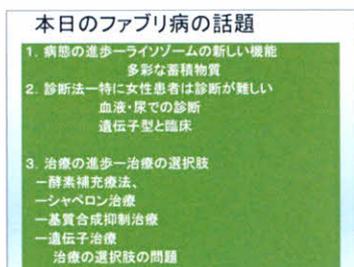
司会の大浦先生からご紹介いただきましたが、大浦先生のお顔を見るといつもお父上のことを思い出します。日本先天代謝異常学会というのは、今非常に発展しておりますが、最初は大阪市大の高井教授と、慈恵医大の國分教授、東北大学の荒川教授の3人で作られたんですね。その後、大浦先生のお父様と、亡くなられた北川先生、そして東北大学の多田先生の3人が集まり、現在の日本先天代謝異常学会の基礎をつくれたということでございます。このような歴史的なことも知っておいていただけたら有難いと思います。



今日はファブリー病の最新情報として、皆様に少しでも新しい情報をお話しさせていただきます。

私は今南東北グループ、郡山が本部なんですけれども、結構大きな病院グループで9千人くらいの医療従事者がおられます。ここに週1回行っており、新百合ヶ丘には小さいながらも研究室を持って仕事をしております。

さて本日の話題は以下の通りです。



ファブリー病の原因というのは結構複雑で、まだまだ分からないことが多いです。診断に関しても、特に女性の場合は難しいですし、遅発型の患者さんの診断も結構難しいところがありま

す。それから治療も、新しい治療が出てきましたので、そのあたりについての考え方も少しお話しします。

ファブリー病の問題点 (1)

1. 病態との関係
 - 1) 病態代謝：蓄積臓器と臨床症状
 - 2) LysoGb3と病態
2. 臨床的多様性：古典型、遅発型、女性ヘテロ型
3. 遺伝子解析から何が得られるか？
臨床型、治療の対応、遺伝相談他
4. 診断の問題—女性患者、遅発型患者

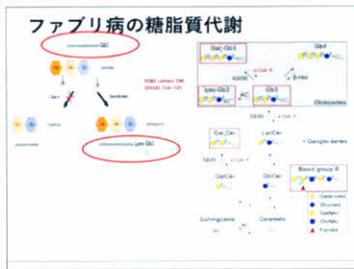
今までにファブリー病の講演会がたくさんあり、色々な先生方がお話をして、皆様もだいぶ勉強されたと思います。この患者会も、もう20年経つわけですが、原田会長はじめ皆様方のご努力で多くのことを勉強してまいりました。しかし、まだまだ啓蒙活動で分からない部分もあります。病態との関係、臨床的多様性、遺伝子解析から何を学ぶか、診断の問題、それから対症療法も大事ですね。

ファブリー病の治療の問題 (2)

1. 対症療法：腎、心保護剤、腎不全、心不全への治療、難聴、めまい、眼科的治療他
2. 酵素補充療法
 - 1) 治療のメカニズム、効果
 - 2) 酵素抗体に対する問題、IAR他
3. シャペロン治療—遺伝子変性依存性、治療効果の確認
4. 新規治療—SRT (Lucerastat, Venglustat)
遺伝子治療
(レンチウイルス、AAVベクター)

従来の特異的な治療以外に、腎臓、心臓、脳に対する治療、耳鼻科に対する治療、眼科に対する治療、さまざまな問題があります。

酵素補充療法も20年経ちましたが、それについてもまだ問題点がありますし、シャペロン治療も始まったばかりですか、これも問題があるところもあります。又新しい治療が今どれだけ進んでいるか、そういうことも含めてお話しします。



ファブリー病は糖脂質の代謝異常ですね。又タンパクの代謝異常もあります。Gb3という糖脂質が分解されずに、脂肪酸がついていないLyso-Gb3と、この2つ以外の糖脂質で末端にガラクトースがついた、色々な物質が蓄積します。

又Lyso-Gb3などが結構バイオマーカーとして重要で、これがどのくらい体にたまっているか、それが酵素治療の効果にも影響しますので、臨床の現場で、自分の血液中のLyso-Gb3の値がどれくらいかをドクターに聞くことは大事なのです。そういうことで、様々な臓器、腎臓、心臓、脳、血管障害、その他肺とか脾臓とか、甲状腺とか脳下垂体とか、目とか耳鼻科とかに、様々な問題があるかと思えます。



次に臨床的に、自分はファブリー病mのどのタイプに属するのかということは大事です。いわゆる古典型で、血管角被腫とか、汗をかかないとか、痛みが強いとかいうのは、古典型の患者さんです。遅発型は、心臓、腎臓のタイプで、古典型の症状がない、30～40歳くらいから臨床症状が出てくるタイプですね。女性の患者さんは、さまざまな症状、発症時期が違います。そういうことで、遺伝子変異が臨床症状に影響するわけです。

スライドにありますように古典型、遅発型、ヘテロ型があり、腎下垂型といっても心臓にも障害が軽度ですが見られます。女性はよく間違えられるのは、ドクターでも、女性が心臓が悪い人が多いことから、あなたは心下垂型のファブリーですねなんて言われることもありますので、間違えないように気をつけることが大事かと思えます。

このように、実際は遺伝子型によって色々な

臨床型に分かれます。その1つの原因として、遺伝子型によって残っている酵素の活性の程度で重症度が変わってくるわけです。

ファブリー病の診断

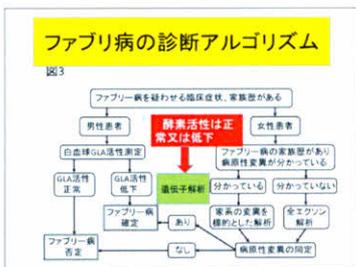
＝特定疾患取得のためにも＝

- ・臨床症状・心症状、腎症状、脳血管症状他
- ・家族歴の証明(突然変異は約10%以内)
(両親・兄弟・子供が発病していないか確認します)
- ・酵素診断(血液中の酵素活性の測定)
α-GAL活性の低い人は診断可能
- ・血清・尿中(GL-3)量測定(役立つ)
(体内に蓄積した尿Gb3を測定します。マルベリー小体)
- ・遺伝子解析→特に女性患者の診断では重要
(X染色体の遺伝子にFabry病の遺伝子異常があるか調べます)

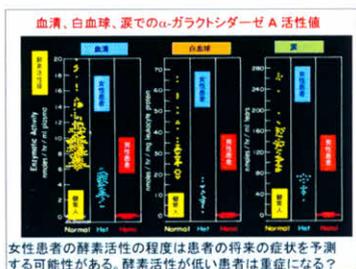
さてファブリー病の診断というのは皆さんご存知のように、臨床症状、家族歴がある人は約90%、無い人が10%くらいおり、突然変異で起こしてくる、自分の世代から発症するということもあるわけです。酵素を測定して診断しますが、酵素が低いからイコール患者さんというわけでもありません。酵素が低く、血清にGb3などたまっている脂質があるかないか、それが大事です。そして、遺伝子の解析をする。特に女性の場合は遺伝子解析で同定することが診断においては重要になります。

ファブリー病の患者さんが診断される平均年齢は、男性が25歳であるのに対して、女性は45歳とすごく遅いです。男性の場合、今まで膠原病や成長痛、神経痛、女性の場合は肥大型心筋症だろうということで、男性は正しい診断まで25年もかかっています。女性の場合は33年。今はもう少し早くなっていると思うのですが、痛みがあったり、今お話ししたようなさまざまな症状があったら、ファブリー病を疑うことが大事です。やはりドクターの啓蒙活動がまだまだこれからも重要だと思います。

ファブリー病を疑ったらどうい検査をするかということ、まず酵素を測定する。女性の場合は難しいのですが、酵素活性が正常な場合があります。又LysoGb3、脂肪酸のない糖脂質ですね。この糖脂質が古典型の患者さんは非常に増えます。女性の方は、非常に増える人とあまり増えない人がいますし、最近よく言われるのは、尿中に脂肪のマルベリー小体という、脂肪球が見られます。これが結構診断に役立ちます。女性患者はなかなか診断が難しいですが、マルベリー小体が尿に出ているとファブリー病じゃないかと診断されるわけです。



男性患者は酵素活性を測って非常に低いということで診断は容易ですが、女性患者の場合は酵素が正常または低下しているので、遺伝子解析しないと最終的には診断が難しいということになります。



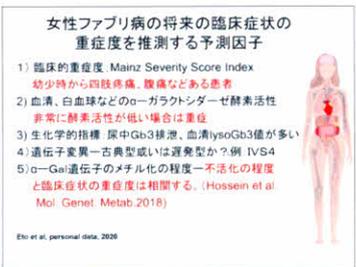
女性患者の酵素活性の程度は患者の将来の症状を予測する可能性がある。酵素活性が低い患者は重症になる？

酵素は、血清、白血球、涙でも測定できます。図でご覧いただけるように、正常がこのくらいの値ですが、男性の患者さんは大変酵素活性が低い、ほとんどゼロですね。女性患者は、低い人から正常に近い人までおられるわけです。そういうことで、女性患者さんの診断は難しいわけです。

酵素の活性が低い患者さんの場合は、尿を分析します。そうすると、たくさん脂肪がたまっているんですね。酵素治療（ERT）を行うと消えてしまいます。女性患者は、尿の脂質は少量しか見られません。酵素活性が低くて尿脂質が蓄積が見られることを診断することが大事です。尿を顕微鏡で見ると、マルベリーという桑実小体を証明することは診断に有用です。

次に女性患者でも男性患者と同じ程度に重症例がおられます。alpha-Gal 遺伝子の完全メチル化した例は非常に重症例です。酵素がほとんどゼロ活性ですね。女性での染色体異常症でターナー症候群に合併したファブリー病では重症です。酵素活性が低い場合は将来重症になり、治療しないと腎不全とか心不全が強くなります。

女性の場合、人によって皆違うのは細胞がモザイクになっているんですね。例えば、女性の患者さんの心臓では、正常な心筋と、異常な泡沫細胞、持つ心筋細胞などモザイク状に存在します。その程度は人によって違っており、多い人は重症になりやすいし、病的細胞が少ない人は症状が軽く済むということでもあります。

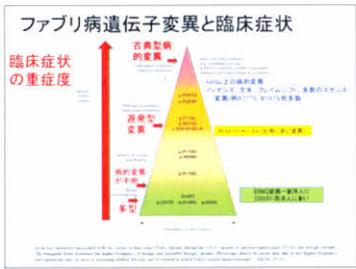


上の図にありますように、女性の患者さんで幼少時から痛みが強い、お腹が痛い方は、ファブリーの保因者の可能性があるわけです。

自分の子供がファブリー病の遺伝子を持っているか持っていないか、酵素などを計らなくても、臨床症状からある程度予測できるかもしれません。四肢の痛みとか腹痛ですね。

次に皆さん高校で習ったと思いますが、染色体というのは父親から来る部分と母親から由来の部分と2対あるわけです。そして、ファブリー病の alpha-Gal 遺伝子は、Xq22 の X 染色体にあります。遺伝子は7つのエクソンがあり、現在 1,000 くらいの遺伝子異常が見つかっております。

人間は、世代を経るごとに、どうしても遺伝子が壊れてくる部分があります。これはファブリー病に限らず、他の病気も皆同じです。

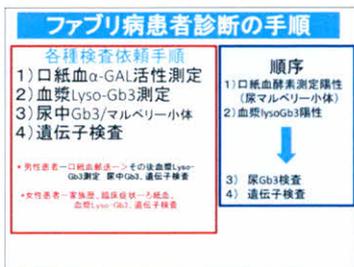


そういうことで遺伝子の大切なところが障害すると重症型になり、遺伝子が抜けてしまったり、切れてしまったりする場合があります。簡単に言うと、そういう方は古典型になりやすいし、軽い方は多型といって病気になりません。例えば、日本人で多いのは E66Q という遺伝子異常ですね。遅発型は台湾に多いような遺伝子異常です。

又最近は遺伝子変異依存性のシャペロン治療法が開発されました。シャペロン治療というのは、遺伝子によって治療に反応する人と反応しない人がおります。

ファブリー病の遺伝子変異を解析する意味

- 臨床症状の将来の予測: 臨床型と遺伝子型の相関
CRIM陰性遺伝子変異 → 酵素に対する抗体産生 → ERTでの効果減弱
- 多型-Polymorphism (病気ではない)
E66Q(東洋人), D313Y(欧米)
- シャペロン治療への応用-遺伝子変異依存性
- 診断の確定-特に女性ファブリー病
- 新生児スクリーニングへの応用-台湾 (ivs-4変異)



次にファブリー病の患者さんの診断法を示します、口紙血で酵素を測定します。この方法は比較的簡単で、郵便で患者検体を送れます。血漿 Lyso-Gb3 の測定、尿中のマルベリー小体も今は診断に大事です。遺伝子検査で最終的なファブリー病の診断をいたします。

ファブリー病の治療法	
対症療法	<ol style="list-style-type: none"> 1. 四肢麻痺: カルバマゼピン(テグレムール)・ガバペンチン、フェニトイン 2. 腎合併症: ACE阻害剤、ARBs(モノ-心、腎保護剤) 腎不全→血液透析、腎移植 3. 心合併症: ベータブロッカー→心不全抑制(ACE阻害剤、ARBs、利尿剤など) 4. 痛経痛: 抗血小板薬、抗凝薬 5. 痛風: 尿酸降下薬→スチロイド投与
酵素補充療法	<ol style="list-style-type: none"> 1. アガルシダーゼβ 1mg/kg 点滴 2週に1回 2. バイオシラールベクター 同上 3. アガルシダーゼα 0.2mg/kg 点滴 2週に1回
ケミカルシャペロン	<ol style="list-style-type: none"> 1. エラスラフ 経口治療 123mg/日 空腹時 隔日投与
基質合成抑制剤	<ol style="list-style-type: none"> 1. 基質合成抑制療法: イズガルスチ(経口) ベンダムスタット(サノフィ) 2. 遺伝子治療: レンテナイルスベクター(US) AAVベクター(US,UK)

次に治療法に関して述べます。対症療法は、腎臓の合併症、心合併症、痛みに対する治療、皆さんやられていると思います。酵素も3種類出しておりますし、ケミカルシャペロンも1日おきに服用される方がおられると思います。

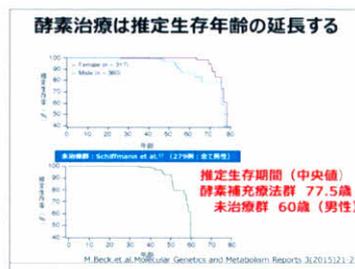
又基質合成抑制治療、これは現在 治験がされて、これは毎日服用します。ただ、遺伝子の変異依存性ではないので、誰でも使えるという、経口治療薬です。あと遺伝子治療これは1回治療すれば基本的には終わりです。

酵素治療は、2001年にアガルシダーゼβ(ファブラザイム)は米国のデズニック教授が20年前に治験を始めて、日本では私が2003年にβの治験をしております。

アガルシダーゼα(レプレガル)はブレディ先生とシフマン先生が2000年に酵素治療の治験をし、私共も2003年にファブラザイムと同じ時期に治験をしております。又10年の酵素治療の成果を、ファブラザイムはフランスのジャーメイン先生、レプレガルはドイツのベック先生が報告しております。

酵素治療は両方とも同じように成果が出ておりますが、やはり酵素治療によっていろいろな合併症を防ぐ、腎臓、心臓、脳卒中に対する合併症を軽減します。酵素治療をしている患者さんは、治療していない人に比べて治療群では明らかに

合併症が少ないことが報告されております。



又酵素治療群で生存年齢77歳、未治療群は、60歳と治療群では寿命が少なくとも10年以上延びているということになりますので、ぜひ皆さん治療を怠棄したり、途中で中止したりしないようにしてください。1回中止すると、また元に戻ってしまいます。

ファブリー病の治療は早期診断、早期治療が重要で、これは皆さんご承知のとおりですが、ファブリー病というのは外見から治療効果が分からないんですね。他の病気と違って治療効果が見えない。どのくらい改善されているのか、実際に心臓のエコーとかを見ても、そうすぐには治療効果は分かりません。腎臓なども同じです。しかし、治療することによって、腎不全にならないということにもつながります。ですから、治療はできるだけ早く開始して、合併症を起こさないようにすることが大切です。

但し酵素治療の場合、どうしても酵素に対する抗体産生ができてしまう場合が多いので、それに対する治療も今後出てくると思います。それから炎症の副反応も出てくると思うますので、炎症を抑える治療法というのも今後の課題かと思えます。

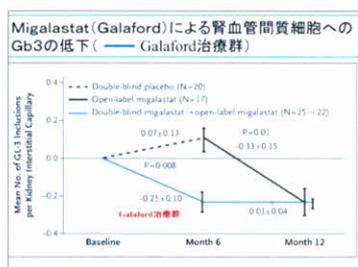
酵素補充療法は20年間の歴史があります。安全性があり、いろいろなことが分かっています。ただ、2週間に1回の投与を続ける難しさ、抗体産生の問題などで、今後また新しい治療が出てくるかと思えます。

酵素補充療法の問題点	
利点	<ol style="list-style-type: none"> 1 安全性あり、治療20年の歴史がある。 2 特別な施設、器具を必要としない
問題点	<ol style="list-style-type: none"> 1 隔週或いは毎週点滴治療→患者のQOLの問題 2 抗体産生→効果減弱の可能性、Infusion Adverse Reaction (IAR)の問題、アレルギー作用 3 患者細胞への取り込みに差異がある。 血管内皮細胞>上皮細胞>尿細管>Podocyte, Myocyte>BBBを通過しない 4 酵素発現が長期持続かない

次に低分子治療薬ですね。現在2種類あります。基質合成抑制、蓄積物質を抑える。それ

からケミカルシャペロンですね。変異のある酵素を助けてあげるといような治療薬です。

まず最初にケミカルシャペロンについてお話します。2018年わが国でミガラスタット(ガラホルド)、この酵素は正常ですと、酵素蛋白はミクロゾームで産生され、ゴルジ体を通り、リソソームまで運ばれて、酵素作用をし、蓄積物質を分解するわけです。しかし不安定な変異酵素は、タンパクが全然できない遺伝子異常の場合にはシャペロン治療は効果はありませんが、3割くらいの患者さんで基質を分解する効果があります。



上のスライドはガラフォルドを投与した患者さんの、腎臓での蓄積物質が少なくなってくるという事例です。

ガラフォルドも、人によって非常によく反応する人と、反応が少ない人、いろんな人がおられます。遺伝子型によってみんな違うわけです。



反応性があった場合に酵素の活性が上がる、血漿 Lyso-Gb3 が下がる、そういうことでガラフォルドの治療が適用ですが、ただ反応性でも酵素活性の上昇が悪い方もありますので、血漿 LysoGb3 の蓄積物質でチェックする必要があります。そのようなことで、反応性があったからといってそのまま飲んでいても良くない場合もありますので、気をつけていただきたいと思います。

今後の治療としては、酵素治療の進化、M6P を多く含む酵素製剤の開発、長時間発現酵素製剤、基質合成抑制製剤、シャペロン治療+酵素補充療法、そして遺伝子治療というのがこれから出てまいります。

基質合成抑制療法は、ミシガン大学の

Radin 先生のグループが長年かけてグルコシルセラミドという物質を開発しました。糖脂質の合成を抑えてしまうのです。そうすると、結果的に Gb3 の合成、ガングリオシドの合成を抑えて、蓄積物質を少なくする。



上の図に示すようにベングルスタットとルセラスタットという2種類が治験中です。ベングルスタットも、ファブリー病、ゴーシェ病、パーキンソン病を合併するゴーシェ病の治療薬として、治験が進んでいるようです。

ルセラスタットは、イドルシアという会社が治験を始めております。この物質は非常に分子が小さいので、水に溶けやすい。シャペロンも同じですが、分子が小さいことから、いろんな細胞に入りやすいというメリットがあります。これは経口で毎日投与します。無治療の群と治療群を見ると、血中の Gb3 が下がってくるということで、効果があるのではないかと見られています。まだ完全に臨床的な成果が出ているわけではないので、今後の課題かと思えます。

最後に遺伝子治療についてお話します。遺伝子治療はアデノ随伴ウイルスベクター、これは直接患者さんに注射するものです。そしてレンチウイルスベクター、これは患者さんの骨髄をとってそこに遺伝子を導入します。

AAV ベクターの場合は直接注射しますので、ファブリー病の患者さんで注射すると正常な遺伝子が核の中に入り、エピゾームというのができて、そこからタンパクを作っていきます。レンチウイルスは染色体にウイルスがはいりこんで、ここから酵素を作ることです。遺伝子治療では AAV の方は直接静注するんですね。別の病気では髄腔内に入れたりする場合がありますが、レンチウイルスベクターでの治療は結構面倒で、骨髄移植のような施設がないとできません。一方、AAV はどこでもできます。極端に言えば近くの診療所で静注すればいいだけです。AAV ベクターは利便性があります。ゾ

ルゲンスマというのは脊髄筋萎縮症 (SMA) で昨年承認され、治療費は1億7千万と大変治療薬が高価です。アドレノロイコディストロフィー症 (MLD) などヨーロッパで承認されました。

遺伝子治療の長所&問題点	
酵素治療の長所	遺伝子治療の長所
1. どこでも可能	1. 遺伝子の持続発現
2. 大量に投与	2. 1-数回の投与
3. 安全性に優れる	3. より臓器選択的性が可能、脳への治療
酵素治療の短所	遺伝子治療の問題点
1. 短時間で分解	1. 安全性の担保
2. 1-2週間に1回投与	2. 持続期間は不明
3. 高額	3. 高額
4. 抗体産生	4. 特殊な施設が必要
5. アレルギー反応	

遺伝子治療の良いところは、遺伝子を持続的に発現すること、1回で済む可能性があることです。

有効性については、酵素が持続的に産生される点が特徴です。遺伝子治療はずっと持続的に産生されるので治療効果があるのと、抗体産生が少ないのではないかとされています。

ライゾーム病の遺伝子治療	
1. アデノ随伴ウイルスベクターによる in Vivo 遺伝子治療	
1) AAV9ウイルスベクターの轉注	
2) AAV2/9/10 ウイルスベクターの轉注	
MPS I, II, MPS IIIA, B, NCL 1, 2, 3, 6, Pompe, Canavan, Fabry, NPC, Gaucher, etc.	
2. レンチウイルスベクターによる Ex Vivo 遺伝子治療	
CD34 陽性細胞への遺伝子導入	
ALD, MLD, MPS I, II, Fabry, Gaucher etc.	
3. 編集遺伝子治療	
MPS-I, II, Fabry etc.	

ライゾーム病も、ほとんどの病気で遺伝子治療の治験が進んでいます。アデノ随伴ウイルスベクター、レンチウイルス、編集遺伝子治療法です。

ファブリー病も AAV ベクターで、欧米の3つくらいの会社で治験がされています。レンチウイルスも米国で治験が進んでおります。遺伝子治療もすぐそこまで来ております。

一番最初に遺伝子治療が始まったレンチウイルスベクターによる治験結果が最近 Nature Communication に論文として発表されました。

長い患者さんは4年くらい前に遺伝子治療されて、治療の成果が上がっているとのこと。腎臓の蓄積物質も87%除去され、Lyso-Gb3も下がっているということで、成果が期待されているわけでありませぬ。ただ、遺伝子治療にはリスクもあります。AAV ベクターの場合には、他の病気ですけど亡くなっている人が、X連鎖の筋肉の病気で17例施行して3人、劇症肝炎で亡くなっております。ただ、すごく効果があるそ

うで、これは中止になっていません。

又一方レンチウイルスで白血病が起こった例もあります。先ほどからお話しているベータタラセミア、アドレノロイコディストロフィー、これが47例中3例、アドレノロイコディストロフィー患者では30例中1例。また最近、2例白血病が出たということで、安全性に問題あるかもしれません。

そのようなことで、現在沢山の治療法が出てきておりますが、いずれの治療でも早期診断早期治療が非常に大切です。

そこで早期診断の為新生児スクリーニングが様々な地域で始まっています (図)。色々な病気の早期治療のためには重要かと思ひます。



然し、将来的に、治療の進歩により、高価薬剤がどんどん出てくること、その中での経済的問題、治療対象患者の選択基準といったことが課題になってきます。治療のトライアージも必要になってくるでしょうし、新しい診断法に関しても、新生児診断、母体血診断、受精卵診断など、さまざまな問題が今後出てくる可能性があります。こういうことを含めて、皆さんといろいろ考えていかなければいけない時代になってきました。

最後に今年ファブリー病 UpDate の新しい版が発刊されました。私と大橋先生で責任編集いたしました。患者さんにも、全国のファブリー病を診るドクターにも非常に参考になるかと思ひます。ご静聴ありがとうございました。



* 呉 繁夫 先生 講演録② *

「小児稀少難病におけるゲノム診断の進歩」

発表の機会を与えていただきまして本当にありがとうございます。今年は教授になってからちょうど10年、退職の年なので、これが最後の講演になるのかどうか分かりませんが（笑）、今日はファブリー病に限ったお話ではなく、子供の稀少難病についてのお話をしたいと思います。

ふくろうの会
第9回ウェビナー2021年編
2021年11月7日（日）
13:00~14:40

小児稀少難病におけるゲノム診断の進歩

東北大学小児科
呉 繁夫

メニュー

1. 小児稀少難病の多くは、稀少遺伝性疾患
2. ゲノムとは？
3. 「ゲノム診断」とは？
4. ゲノム診断で見つかる新しい病気

Impact of rare diseases

稀少疾患のインパクト

350 MILLION
100 rare diseases

- ・10万人当たり3,482~5,910人
- ・世界で、2.6億~4.5億人/75億人
- ・Orphanetに登録疾患は、6,172種類
- ・71.9%は遺伝性疾患
- ・正しい診断の前に、平均2-3個の誤診断

Huanggang S, et al. Estimating cumulative point prevalence of rare diseases: analysis of the Orphanet database. *Eur J Hum Genet* 2019; [in press ahead of print]

10万人あたり約3千人~5千人くらい患者さんがいらっしゃって、稀少じゃないじゃないかとツッコミを入れられそうですが、要は一つ一つの病気の患者さんはそれほど多くないけれども、種類がとて多いんです。どれくらい多いかというと、約1万種類ではないかと言われています。ただこれもすごくアバウトな数字で、10年~20年前は5,000とか、数がだんだん増えているというのが実情です。

Orphanetに登録されている病気でいうと、約6千種類と考えられます。そのうち7割くらいは遺伝性の疾患です。そして現状、悲しいことに、正しい診断を受ける前に2、3の誤った診断名を与えられるということも現実としてあります。

子供の稀少難病というと、皆さんはどんなイメージをお持ちでしょうか。

実は、子供の稀少難病の多くは遺伝性の疾患なんです。子供にとって、稀少疾患というのはすごくインパクトがあるわけです。

10万人あたり約3千人~5千人くらい患者さんがいらっしゃって、稀少じゃないじゃないかとツッコミを入れられそう

次に、小児における稀少疾患の重要性について。特に成人ではなく小児ということを考えると、稀少疾患の70%が小児期に発症するものです。もう大部分と言っていいと思います。そして、稀少疾患の患者さんの50%がお子さんですね。これはかなり改善はしていると思いますが、悲しいことに、1歳未満の死の約3割は稀少疾患によるという事実があります。それから、患者さんのうち約3割のお子さんは5歳の誕生日を迎えることができないと言われています。

衛藤先生からお話ががあったような新しい治療によって、この数字がどんどん減少していくことは間違いありませんが、未だ難病と言われる病気の所以がここにあると思います。

そして、これは東北大学病院も同じですが、小児科に長く入院されている患者さんの多くは、この稀少疾患なんです。それが成人科と随分違うところです。

大人の場合、例えば肺がんがすごく多いというように、1種類の疾患でかなりの部分は説明できる気がするのですが、こと子供に関しては、例えば大学病院の患者さんのうち70%くらいは小児がんなんです。小児がんというのは1万人に1人の稀少疾患です。しかも、小児がんは白血病も神経芽細胞腫も全て含んだ概念ですね。そうすると一つ一つの小児がん、例えばファブリー病という病気があるように、1種類の白血病にすると、ものすごく頻度が少ないものなんです。これは考えてみれば当たり前で、子供の難病の頻度が高ければ大人に成長される数が少ないわけですから、歴史的にはあり得ないことなんですね。その他にも染色体異常とかたたくさ

小児における稀少疾患の重要性

- ・約70%が小児期発症の疾患
- ・稀少疾患患者の50%は小児
- ・1歳未満の死の35%は稀少疾患による
- ・患児の30%は、5歳までに死亡

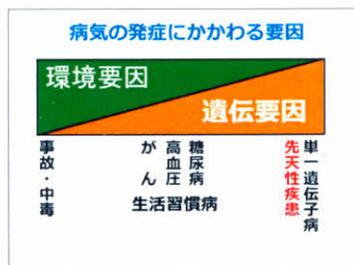
小児科に長期入院患児の多くは稀少疾患による

- 大学病院、こども病院
~70%小児がん (1/約1万人)
 - その他、染色体異常、複雑心奇形、低出生体重児、West症候群、難治性てんかん (遺伝子変異による)
- 対照的に
- 小児クリニック、小規模小児施設
~多くは感染症、発達障害、予防接種、健診

んの病気が合わさって稀少疾患というグループに入って、その方が長期入院の患者さんになっているということになります。



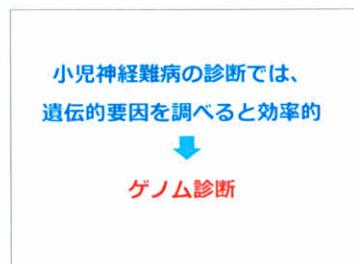
次に、病気の原因について考えると、一つは環境要因、もう一つは遺伝要因ということになります。



ますが、明らかに遺伝的な要因がすごく強いんですね。



の疾患、生まれながらにして病気があるというのは、成人科では見られない非常に大きな特徴だと思います。

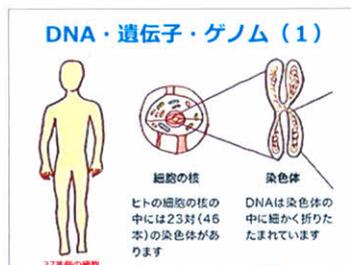


小児の神経難病の診断では、遺伝的要因を調べます。神経に限らず、子供の難病の診断では、遺伝的な要因を調べ

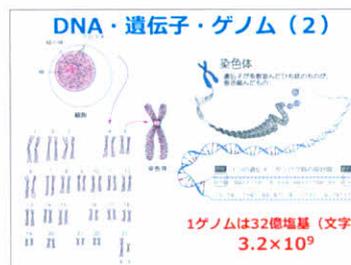
るとことは非常に効率的です。しかし、同じようなことを成人難病でもやったらどうかというと、診断率はものすごく落ちてきます。それは、病気の発症に遺伝的な要因の関与がすごく小さいからなんですね。ということで、子供の難病の診断では、ゲノム診断がとても重要だということになります。

今、何気なくゲノムという言葉を使いましたが、ゲノムとは？についてお話します。

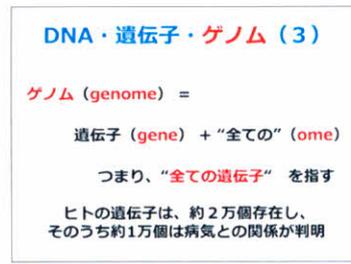
- メニュー**
1. 小児稀少難病の多くは、稀少遺伝性疾患
 2. ゲノムとは？
 3. 「ゲノム診断」とは？
 4. ゲノム診断で見つかる新しい病気



ヒトの体は、37兆個の細胞で成っているとされています。一昔前は60兆個と言われていましたが、だんだん少なくなってきて、最近は37兆個とされているようです。そして、その細胞を分解してみると、染色体というものがある。そしてX染色体にファブリー病の遺伝子があるということになります。



染色体というものがどうなっているかというと、長いDNAの紐が、たくさんのタンパク質に絡まっているという状態になります。DNAはもう日常用語になってきましたが、遺伝子の設計図である長い紐のことで、一つ一つの塩基という単位が32億個つながった形になっている、それが全体像です。



ゲノム (genome) とは、もともと「遺伝子 (gene)」と「全ての (ome)」を組み合わせた言葉です。つまり「全ての遺伝子」を指しています。ヒトの遺伝子は約2万個あり、先ほどお話したように、そのうち1万個は病気との関係が判明している。しかし、残りの1万は病気との関係がないということではなく、今のところ分かっていないというだけです。

遺伝子診断からゲノム診断へ

遺伝子診断
以前は一つないし数個の遺伝子を調べて診断していた

ゲノム診断
現在は、2万個の遺伝子全てを調べて診断することが可能になった

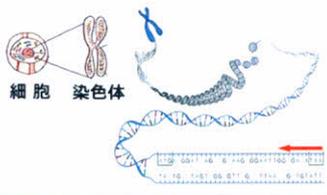
そして、現在は遺伝子診断からゲノム診断に移行している時期になります。以前は、例えばファブリー病が疑われる場合、ファブリー病の遺伝子を検査して診断します。症状が非常にはっきりしている場合はこのやり方で効率よく診断できます。実際、今でも多くの遺伝子検査が実施されています。ただ、小児の難病の種類はとても多く、あまり特徴的な症状がないものもたくさんあります。

例えば知的な障害だけがある場合、何の病気を疑ったらいいのかよく分からないという場面がしばしば訪れます。そうすると、2万個全ての遺伝子を調べることが重要になってきます。

メニュー

1. 小児希少難病の多くは、希少遺伝性疾患
2. ゲノムとは？
3. 「ゲノム診断」とは？
4. ゲノム診断で見つかる新しい病気

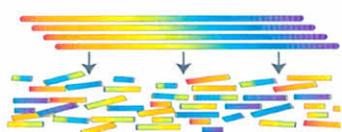
方法1
染色体DNAの端から順に読んでいく



32億塩基対のDNA配列を全部調べるといっても、どうやって調べるのか、ということになります。最初に思いつくのは、端から順に読んでいくというやり方でしょう。実際、ヒトの染色体の配列は全部決まっているわけですが、それを決めるときは、場所が分かっているところを端からずっと読んでいくことをやっていました。ところが、実際これは手間がかかりすぎてできないということになります。

そこでもう一つの方法が、長い鎖であるDNAを短く切って短い断片にして、それを片端から読むというやり方です。

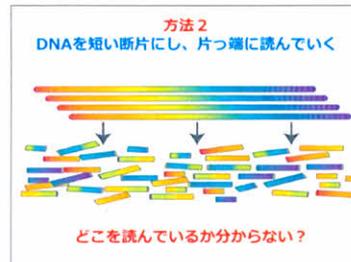
方法2
DNAを短い断片にし、片っ端に読んでいく



こんなにとくさんのものをどうやって元の長いDNA配列に復元するのかというと、実は基になる配列が

あって、そこに短いDNA断片の配列をペタペタ貼り付けていくという方法を使っています。

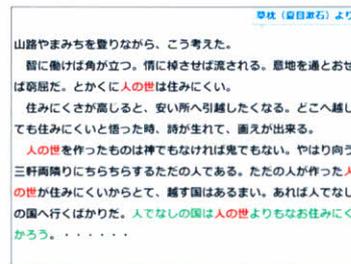
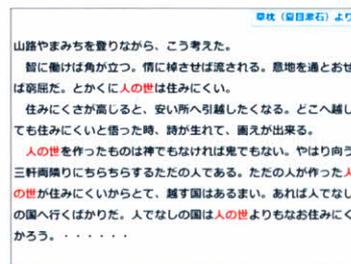
本当に短くバラバラにされたら、本当にこの一部なのかどうかなんて分かりませんから、自分がどこを読んでいるかをどうやって知るかということになるわけですが、ここでDNAの長い鎖を、小説に置き換えて考えてみましょう。夏目漱石の「草枕」という小説には、「人の世」という言葉がたくさん出てきます。



この3文字だと小説のどの部分に出てきたものかは分かりませんが、例えば「人でなしの国は人の世よりもなお住みにくかろう」のように、ある程度長さのある文章だと1カ所に特定できます。

ゲノム診断では、こういう方法を使っています。つまり、200塩基対だけ読んで、そこを特定してやると、長い小説の中のどこを読んでいるか分かってしまう。これはもちろんコンピューターの作業なのですが、こういうやり方で、短いDNA断片が染色体のどこを読んでいるかを知るわけです。短い断片をたくさん組み合わせるという方法で、ヒトのゲノム診断の道を開いたということになります。

実際は、長い基準となるDNA配列に、短いDNA断片の配列をペタペタ



貼り付けていくというやり方を使っています。だいたいどれくらい読むかというと、1カ所につき50回～100回読みます。もちろんその中には読み間違えというのが起こります。当然エラーが起こるわけですね。ただ、読み間違えは一つの分子に起こったり、ランダムに起きたりして、全部がそれ一色になってしまうということはないので、ミスがあったとしてもそれを無視して読むことが可能になるわけです。こういうやり方で、今のゲノム診断が行われています。



先ほど話した小説「草枕」の文章のようなものを基準ゲノム、参照配列といい、今まではヨーロッパやアフリカのヒトの

DNAを基にして作られていました。それだと何が起こるかという、日本人では変異がなくても変異が「ある」と見られてしまう。つまり間違いが多くなるわけです。実際、日本人で読んだ配列を今の国際基準に当てはめると、変異ではないと言われる率はとても高くなります。

しかし、そこで日本人の基準ゲノムを使えば、変異と疑われる率はものすごく低くなります。遺伝子診断を考えると、人種がっている基準ゲノムを使うと効率が良くなるということが理解できると思います。

東北メディカル・メガバンクでは、日本人の基準ゲノムを作成し、これに日本人患者さんの短いDNA配列を当てはめていくことでゲノム解析を行っています。なお、この日本人基準ゲノム配列は、公開されていて誰でも利用できるようになっています。

新規疾患遺伝子の同定

メンデル遺伝病を持つ患者さんのDNA検体のゲノム解析を行えば、疾患遺伝子の同定は可能か？

現在でも、これだけの情報では疾患遺伝子同定困難

各個人の持つ多型（変異）は数万個！

どれが病変変異が分からない

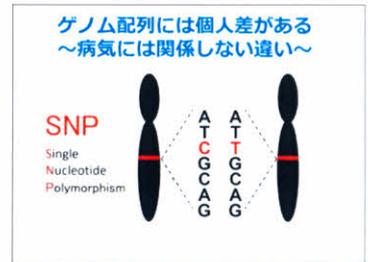
次に、新規疾患遺伝子の同定について。うちの研究室では、約300～400例の家族の解析を行っています。

そうすると、この患者さんはこの病気だったという遺伝子診断がついていくわけですが、変異はあるけれども今まで知られている病気ではないというものが出てきます。つまり新しい病気に出

くわすということが起こるわけです。

実際はこのようなことを通じて、疾患と遺伝子の変異の間に線を引く作業がどうしても必要です。それが完全になったとき、いわゆる遺伝病のデータベースが完成し、今度は変異を見ただけで遺伝病が分かるという、ゲノム診断が目指しているところになるわけです。それまでは、一つ一つの変異が何の病気に当たるのかということをやりにやりにやる必要があります。

また、ゲノム配列には個人差があります。ヒトの遺伝子を全部決めれば遺伝病はすぐに分かるのではないかと考えたところですが、ヒトの中には、病気に関係しないけれども他人とは違いますよという多型というものが存在します。これと病気の原因となる変異をどうやって区別するかという問題が出てきます。



例えば、あるヒトを解析して、沢山の変異が見つかったとき、この中のたった一つが正解ということになるのですが、どこが正解なのか分からない。つまり、見つからないのではなく、沢山ありすぎて分からないんですね。こういう問題を解決しなければならないということになります。

そのためには、患者さんだけではなくそのご家族に協力していただいて、DNAを解析することがよく行われます。

どうやって、多数の多型（変異）から病変変異を抽出（Filtering）するか？

患者さんだけでなくその家族のDNAも解析する

例えば親御さんのDNAと一緒に解析すると、ゲノム診断率が向上します。



ふくろうの会の患者さんを診断するとき、親御さんのDNAも一緒に解析させていただきませんかと言われた方もたくさんおられると思います。



それは、遺伝形式が分かると診断がものすごくしやすくなるという理屈によります。これは親から伝わるときに、常染色体劣性、今は潜性と言われるようになりましたけれども、それからファミリーの場合のようなX連鎖性遺伝があります。劣性遺伝の場合、これはお父さんお母さんの病気ではありませんが、そのときにお父さんお母さんは二つの遺伝子のうち一つだけに変異を持つということが分かっています。従って、患者さんに二本両方の遺伝子共に変異があり、お父さんお母さんに一つずつ変異があればこれにあたる。こういう偶然はなかなか起こりませんので、診断の確率が非常に上がります。



それからもう一つ、ファミリーの場合はお母さんからもらってくるというのが9割以上ですね。そして、お父さんお母さんには変異がなくて、お子さんにだけ変異がある、これを新生突然変異と言います。



つまり、親由来ではない変異を持つ場合もあります。ファミリー病の場合、数%の患者さんはこれに当たると言われています。こういう遺伝形式に沿って解析をしていくと、親由来の場合、X連鎖性遺伝だとお母さんには病気はないということになります。新生突然変異は親御さんには病気がないパターンになります。

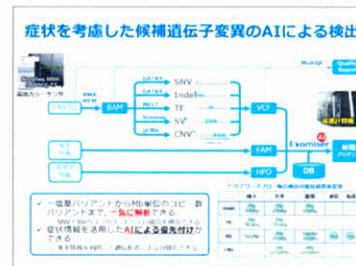
ファミリーの場合は、お母さんが持っていて

発症することがあるという少し変わった病気なんですね。女性の患者さんの場合にも病気が出るという形のX連鎖になります。このように、遺伝形式というのが決まっていますので、これを応用すると非常に分かりやすくなる。つまり、お子さんの遺伝子だけを調べるのではなく、親御さんの遺伝子を調べることによってゲノム診断の効率もものすごく高まるということが知られています。

あと、配列の異常だけでなく、ある遺伝子のDNAのところ丸ごと無くなったり、あるいは、デュプリケーション

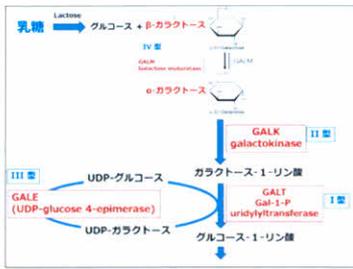
(重複) といって余計なものが二つ挟まってしまったり、そういう一塩基単位の変異ではなく、遺伝子のコピーというのは数のことですね、普通は常染色体で2コピーですが、それが3コピー4コピーになったり1コピーになったりすることで病気が起こることが知られています。そういうことも、全ゲノムの配列を調べることでだいたい分かるようになってきています。ただ、まだ完全ではありません。このような解析の進歩によって、診断率がどんどん上がってきているという歴史があります。

次に、今流行りのAIを診断に用いていこうという勢いがあります。



今までは、慣れている人が表を見て一生懸命探していたわけです。非常に手間のかかる作業でした。

異性体である α -ガラクトースである必要があります。そこで、これを転換する酵素があったんですね。この酵素の欠損症が、理由の分からない患者さんの原因だったわけです。



まとめると、乳糖はラクトースによってグルコースとガラクトースに変換される。そのとき乳糖が分解され β -ガラクトースができます。これがガラム (GALM) という酵素によって α -ガラクトースになって、あとは今まで知られていたように、古典的なパスウェイによってグルコースができてくる。そうするとI型、II型、III型に加えてもう一つ新しいIV型というものがあるということが分かったんですね。

Type	Defective enzyme (Gene)	Incidence (per births)	Symptoms
I	Gal-1-P uridylyltransferase (GALT)	1/900,000	Liver failure, cataract Most severe type -fatal w/o treatment
II	Galactokinase (GALK2)	1/500,000	Cataract
III	UDP galactose-4-epimerase (GALE)	1/100,000	Commonly symptoms
IV	Gal mutarotase (GALM)	1/81,000	Cataract

これがどういう頻度かを調べてみると意外に多くて、今までI型、II型、III型と言われていたものより頻度が高いことが分かっています。比較的軽症で、II型のような激的な症状はあまり出ないのですが、頻度としては結構ある病気なんだということが分かりました。



これは当時大学院生であった、教室の和田先生、菊池先生、市野井先生、坂本先生らの仕事によって発見されました。



こういう新しい病気が見つかったら、遺伝病のカタログに登録されます。ビクター・マクージックという人が作った Mendelian Inheritance In Man (MIM)

というカタログですね。カタログナンバーは MIM#618443 です。

- まとめ**
1. 小児神経難病の多くは、希少遺伝性疾患
 2. 現在では、全ての遺伝子を調べるゲノム診断が可能
 3. ゲノム診断率を向上させるために、人工知能(AI)が活用されている
 4. ゲノム診断により新しい疾患が次々に発見されている

まず、小児の難病の多くは稀少性疾患であることが分かっています。そして現在では、全ての遺伝子を調べるゲノム診断が可能になっています。

ゲノム診断率を向上させるために、たくさんの工夫がされています。一つはデータベースを充実させること。新しい病気が見つかったら、そこに疾患が登録されることによって、次にこの病気を診断するときにはゲノムの配列を見ただけでこの病気だと分かるわけです。

さらに、そこにはAIが導入され、配列の情報、家族の情報、症状が総合的に判定されることによって、間違いの少ない診断を出すことができるようになっていきます。

そしてもう一つ、ゲノムの配列の確率を上げるために、日本人の患者さんは日本人の配列を基に診断をしています。

最後に、ガラクトーシスIV型のような新しい病気が、今でもまだまだたくさん見つかるんですね。現在1万種類くらいあると言われていいますから、おそらくあと数千種類は新しい病気が見つかってくると思います。そういうデータベースが充実すればするほど、遺伝子診断のパワーが増していくということになります。



海外 Topics

(海外担当理事 郭 育子)

●日本と反対で夏真っ盛りの南半球のファブリーオーストラリアより

2022年3月 ウェルネス リトリート計画を発表。完全なリラクゼーションを目的に患者同士が集まります。難しい講義は、今回は一切無しです。水の中や側なら楽しめる方が多いファブリーの仲間と大きなプールがあるリゾートホテルで3日間ゆったりと自分たちの時間を過ごします。子供たちも遊べるウォーターパークもありますので家族での参加、一人での参加も歓迎です。プログラムの中に、ファブリーの方でも楽しめる中程度のヨガやドラムレッスン、お料理教室などのレクリエーションも用意されます。後日申込み受付開始予定。

●カナディアン ファブリー 協会より

カナダ オンタリオにて 2022年6月“学びとネットワーキング”を目的に第2回女性版ファブリーリトリート集会(3日間)計画発表。詳細は、後日HPで公表予定。

●プレ 20周年記念企画 4ヶ国バーチャル ラウンドテーブルミーティング実施報告



アミカス・セラピューティクス株式会社パシエント&プロフェッショナル アドボカシー部門と当会との共同開催でオンラインイベントを開催致しました。テーマは、近年海外で注目されている女性に焦点を当てた女性とファブリー病について、近隣4ヶ国の患者会の代表を招きオンラインで12月11日15時(日本時間)に集まりました。

この様子は、オンラインで会員限定の招待として、英語、韓国語、中国語、日本語の同時通訳付きで視聴可能な初めての試みで行われました。

ファブリー病女性の診断、症状、治療について慈恵医科大学附属病院の小林正久先生からお話をいただき、台湾希少疾患支援団体のRuth Chenさんより認定遺伝カウンセラーの立場からも女性に視点を当て台湾での状況をお話いただきました。二つの講演の他、4ヶ国の患者会の紹介と課題について発表も行われました。

ファブリーオーストラリアの代表キャンベルさんからは、課題としてファブリー病の診療ガイドラインは男性を基本として作成されたままであり、多岐に及ぶ女性のガイドラインがまだないことがあげられました。

台湾の患者会(台湾法布瑞氏症病友協会)代表のLinさんとYinさんからは、2008年からスタートした新生児スクリーニング(生後48時間以内に実施)から早期発見が可能になっているが、診断がついてから治療まで時間がかかることが課題の一つにあげられました。

韓国のファブリーコリア会長の Yuさんと Kimさんからは、ファブリー病女性は症状がかなり進行するのを待たないと早期治療は開始できない場合が多いとのことでした。そこで、韓国の患者会の中には既に女性部会として女性ならではの手芸や手作りの趣味を生かして病気の啓発を行うなど女性のリーダーを中心に活発に活動している様子が報告されました。

パネリストとして私からは、2点多重ケアの課題と女性差異に特化した研究の必要性についてお話させていただきました。自分の体験からも、遺伝性の病気の特徴から親の介護、看護と育児、そして自分自身の治療と同時に子供と一緒に治療と背負う家族のケアが多重になり、一人で抱え込んできた経験がありました。日本では育児、介護など女性が自然と担う役割が大きい為とも考えられます。これは他の多くのファブリー病の女性の患者さんにも似た状況があるのではと感じることを伝えました。

2つ目は、ファブリー病は全身の臓器にわたる病気とされるにもかかわらず、婦人科系の障害についての影響は聞いたことがありません。婦人科疾患が除外されているのは、女性の身体についての研究が不十分な事からなのではないかと以前から気になっています。

一般的にも特に女性は更年期障害で体調を崩し易くなりますがファブリー病の症状と重なり見えにくく複雑に感じます。これからもっと患者情報を女性視点で各

国協力してデータを収集できたら対処法やその先に改善策があるのではないかと感じています。今回の初開催をきっかけとして、当患者会でも女性に特化した活動や支援をこれから皆さんと考えて参りたいと思いました。ご協力いただいた小林先生を初めこの様な場の実現に関わって下さった多くの方々に感謝致し、またこれから更に各国の皆さんとも強い繋がりを持って行けたらと思います。



日本のパネリストとして参加下さった大副由実さんより今回のラウンドテーブルミーティングを体験して感じたことを伺いました。

『私には小学生の娘が二人いますので、診断のタイミングというのは常につきまとう悩ましい問題です。私自身が診断を受けて治療を始めた10数年前に比べて、現在では治療の選択肢も薬のバリエーションも増えました。治療の環境が変われば診断のタイミングも変わりそうですが、日本では女性の場合、“症状が出たら治療を考えましょう”というスタンスは変わっていないと感じます。そこで各国のお話を伺いましたが、結果としてはどの国も女性患者を取り巻く状況には大差ないことが分かりました。

女性は症状が多岐にわたり個人差も大きいことで治療の遅れがみられるということ、女性用の診断ガイドラインがないことは共通の悩みのようです。また、アジアの国特有の感覚として、遺伝する病気の診断を受けることで親類縁者へ影響を及ぼしてしまうという懸念や、偏見や差別を恐れて孤立してしまうといったメンタルヘルスのフォローアップが重要であるという課題も見えてきました。

今後ますます治療方法は増え、環境が整うことはとてもありがたいことです。しかしながら今回の座談会を通じて、患者自身も積極的に自分の病気と向き合い理解しようとする事、受け身の治療ではなく自らを選択していくことが重要であると改めて気づかされました。

また、ただ単に早期診断からの早期治療を目指すだけでなく、治療を始める患者とその家族のサポートの両輪が噛み合っこそ、本来の治療の効果を発揮できるのではないのでしょうか。患者会が出来ることとして、そのサポートの部分にもっと光を当てる必要があると感じました。』



訪問医療マッサージ
KEIROW

誤嚥防止訓練にも
取り組んでいます!

ご存知
ですか??

自宅や高齢者施設で
受けることができる



訪問鍼灸・マッサージの事

国家資格を持った施術師が
ご自宅までお伺いいたします。



健康保険適用※
自己負担金額で利用可

高額療養費
対象

介護保険
併用可

※健康保険適用には、医師の同意が必要です。

お問い合わせは下記より! まずはお気軽にご相談ください。



訪問医療マッサージ
KEIROW



0120-558-916

HITOWAライフパートナー株式会社 KEiROW事業部

〒106-0032 東京都港区六本木1-4-5 アークヒルズ サウスタワー

【受付時間】9:30~18:00 【定休日】土・日・祝

KE-055



Empowering Life

サノフィは、ヘルスジャーニー・パートナーとして、
私たちを必要とする人々に寄り添い支えます。

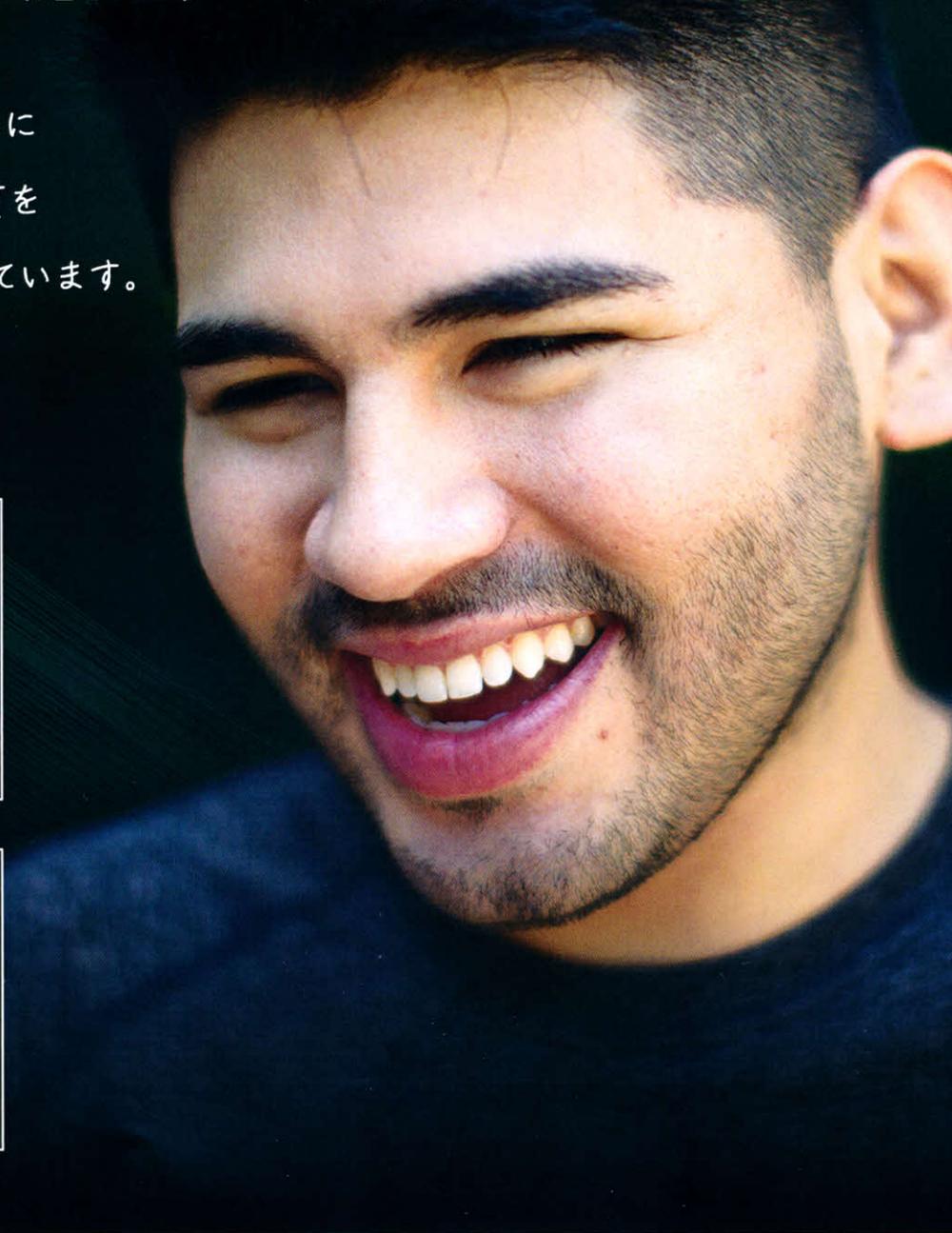


サノフィ株式会社

〒163-1488 東京都新宿区西新宿三丁目 20 番 2 号 東京オペラシティタワー www.sanofi.co.jp

情熱の先にあるのは より良い治療法の実現

アミカスは、希少疾患とともに
生きる患者さんの生活の質を
より良くすることを使命としています。



FABRY FACTS

医療従事者向けファブリー病情報サイト

ファブリーファクト

検索

**FABRY
CONNECT**

患者さん向けファブリー病情報サイト

ファブリーコネクト

検索

 **Amicus**
Therapeutics®

最先端の治療法で希少疾患に挑む

アミカス・セラピューティクス株式会社

医薬品を通して人々の健康に貢献するために

JCRは、長年にわたって、希少疾病用医薬品の開発に取り組んでいます。治療薬を待ち望む多くの患者の皆さんと家族の思いに一日も早く応えるため、独自のバイオ技術、細胞治療・再生医療技術を活かした付加価値の高い新薬の開発を進めています。



希少疾病に、
JCRのできること。



JCRの医薬品を、
世界中の患者の皆さんへ。





Better Health, Brighter Future

一人でも多くの人に、かけがえのない人生を
より健やかに過ごしてほしい。

タケダは、そんな想いのもと、1781年の創業以来
人々の人生を変えうる革新的な医薬品の創出を通じて
社会とともに歩み続けてきました。

タケダはこれからも、グローバルなバイオ医薬品の
リーディングカンパニーとして、より健やかで輝かしい未来を
世界中の人々へお届けするために挑戦し続けます。

武田薬品工業株式会社
www.takeda.com/jp



ふくろうライブラリー
「本は人生のパートナー」



【新型コロナウイルス PCR検査ガイドブック】寺嶋 毅（東京歯科大学教授）監修 宝島社

昨年11月10日、第1刷発行の全63ページA5版の小冊子です。PCR検査、抗原検査、抗体検査の違いや、検査の仕方を正確に理解しているか問われたら、私は、自信がありません。それぞれの違いや、陰性証明書についての考え方、検査のタイミング、検査キットの購入の仕方や値段等、分かりやすく書かれています。万が一の時、一冊あれば重宝すると思います。

【万葉と沙羅】中江 有理 文芸春秋

登校拒否になった中学生の沙羅。通信制の高校で、幼馴染の万葉と再開してからの再生の物語。万葉の読書好きに沙羅も刺激されます。同じ本を読んでも、人によって感想は違います。固定観念が覆されるような感想を聞くと、驚きと共に新しい発見に喜びを感じることがあります。私が紹介した本を読まれた方々と、読後感想を語り合えたら……と思います。

【ハッピーリフォーム】未上 タニ 角川書店

亡き父の遺志を継いだ新米建築士の女性の物語。スポーツ店、和菓子屋、ジム、飲食店の改装など……マイホームを建てるにも、家族それぞれの意見の対立があるかと思えます。お店となると色々な人の意見を取り入れようとすると、「あちら立てればこちらが立たず」で、建築士の大変さが、ヒシヒシと伝わってきます。建築士の亡き父の過去、そのことを知った主人公の弟の決心したことなど、残された家族の物語にも心を打たれました。

ふくろう通信

2022年1月号(冬) 1/15 発行

編集長 中野 裕子 副編集長 桑原 裕司

編集員 九野里 富子 郭 育子 岡田 利江

岡田 正恵 倉知 佳徳 齋藤 良枝

発行人 原田 久生

編集人 中野 裕子

ホームページ <http://www.fabrynet.jp>

印刷所 大園社 〒101-0024 東京都千代田区神田和泉町 2-33

【定期購読】【内容】【広告】に関するお問合せ先 03-5786-1551 13:00～15:00

*法律で認められた場合をのぞき、本誌からの無断転載及びコピーを禁止します。

一般社団法人 全国ファブリー病患者と家族の会

<別称> ふくろうの会 (JFA)

Japan Fabry Disease Patients and Family Association

【東京本部】

〒107-0052 東京都港区赤坂 8-5-9-305

秀和坂町レジデンス

電話&FAX：03-5786-1551

【運営事務】

電話：080-5720-2085（原田）

WEB：<http://www.fabrynet.jp>

ふくろう
20th
anniversary
通信

1月号
(通算60号)

全国ファブリー病患者と家族の会

Japan Fabry Disease Patients
and Family Association