



第123回生命倫理専門調査会 発表資料

希少・難治性疾患克服へ向けての取り組み

日本ムコ多糖症患者会家族の会

ムコ多糖症9疾患・ガラクトシアリドーシス・ムコリピドーシス
GM1 - ガングリオシドーシス・GM2 - ガングリオシドーシス

-LSD family 13diseases-

2020年7月31日
秋山 武之



ムコ多糖症患者家族の会 疾患構成 (1986年設立)

ライソゾーム病 (指定難病31) のうち11疾患 (13疾患)

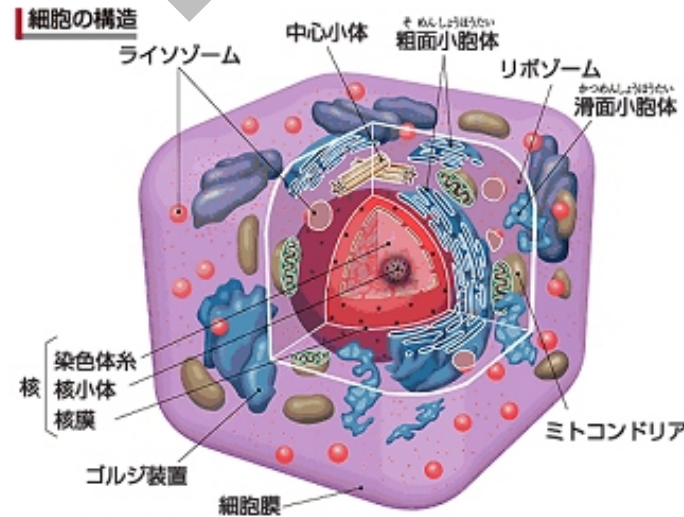
ライソゾーム病は、生まれつき遺伝子異常によりタンパク質、糖質、脂質を分解する酵素が欠損、低下していることで、分解されるべきものが体内に溜まっていく。つまり進行性の病気「溜まり病」

ライソゾームとは、細胞内で不要となった老廃物を分解するゴミ処置場、リサイクル工場

U ムコ多糖症 (GAG蓄積) (9疾患)

1. ムコ多糖症 A
2. ムコ多糖症 B
3. ムコ多糖症 C
4. ムコ多糖症 D
5. ムコ多糖症 A
6. ムコ多糖症 D
7. ムコ多糖症 A
8. ムコ多糖症 B
9. ムコ多糖症
10. ムコ多糖症
11. ムコ多糖症

たくさんの酵素が含まれていなかったタンパク質、糖質、脂質を分解



Copyright(C) HOUKEN CORP. All Rights Reserved.

U スフィンゴリピドーシス (糖脂質蓄積) (2疾患)

1. GM1-ガングリオシドーシス
2. GM2-ガングリオシドーシス
(テイ・サックス病 / サンドホフ病)

U 糖タンパク質蓄積異常症 (2疾患)

1. ガラクトシアリドーシス
2. ムコリピドーシス (アイセル)
ムコリピドーシス

各疾患の患者数（指定難病11疾患）

会員患者数：176名

告示番号	病名	別称	患者数
132	ムコ多糖症 型	ハーラー症候群 / シェイ工症候群 / ハーラー・シェイ工症候群	14
133	ムコ多糖症 型	ハンター症候群	100
134	ムコ多糖症 型A	サンフィリポ症候群A型	8
134	ムコ多糖症 型B	サンフィリポ症候群B型	10
134	ムコ多糖症 型C	サンフィリポ症候群C型	2
134	ムコ多糖症 型D	サンフィリポ症候群D型	0
135	ムコ多糖症 型A	モルキオ症候群A	11
135	ムコ多糖症 型B	モルキオ症候群B	1
136	ムコ多糖症 型	マロトー・ラミー症候群	5
137	ムコ多糖症 型	スライ症候群	2
-	ムコ多糖症 型	ヒアルノニダーゼ欠損症	0
116	ガラクトシアリドーシス		4
121	GM1-ガングリオシドーシス		1
122	GM2-ガングリオシドーシス	テイ・サックス病 / サンドホフ病	10
138	ムコリピドーシス 型	アイセル病	1
139	ムコリピドーシス 型	(軽症型)	7

遺伝形式

X連鎖

常染色体劣性遺伝

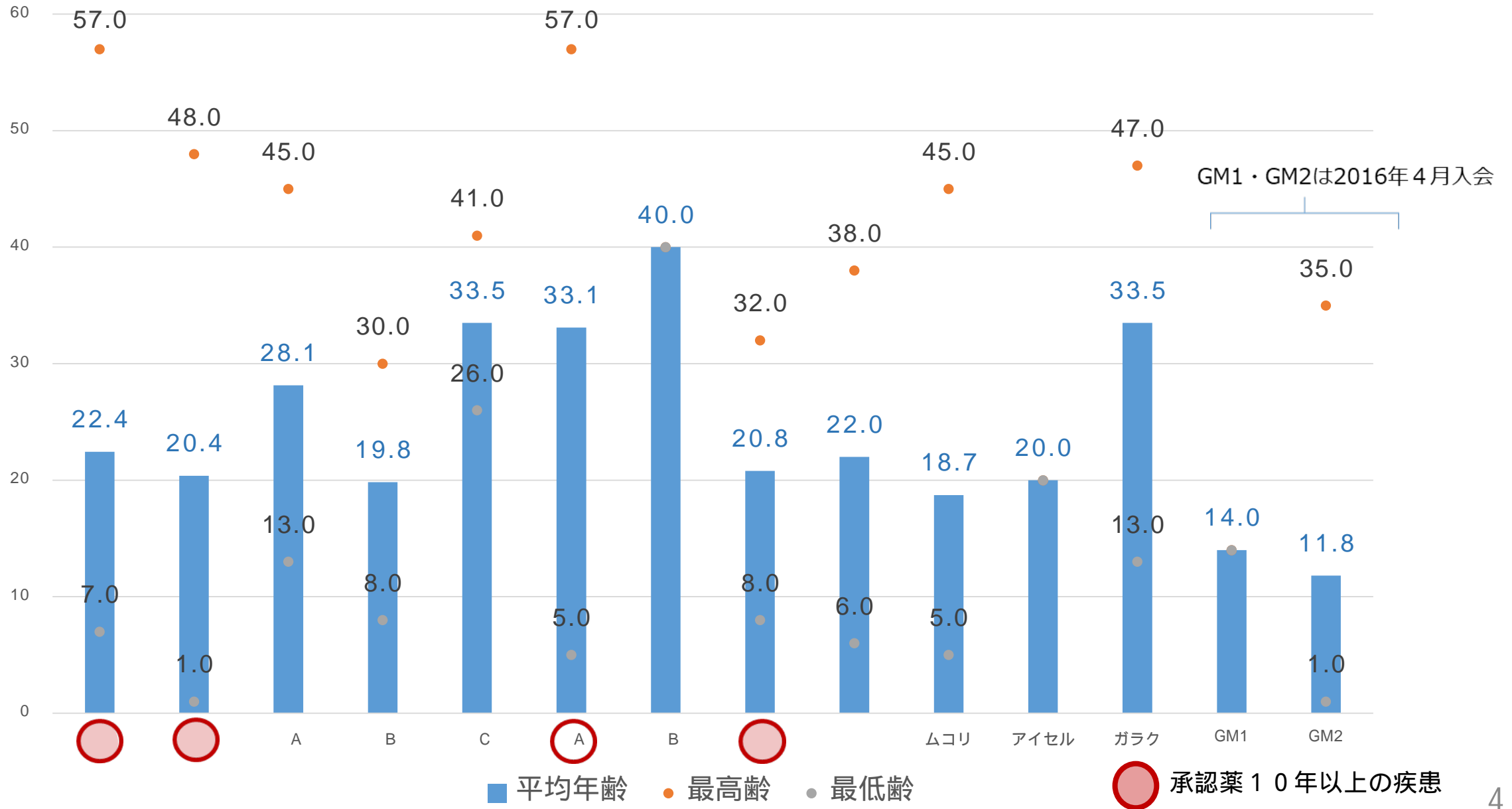
2020/7

表1. 厚生労働省告示（第四百七十五号）に基づく当会の疾患種類

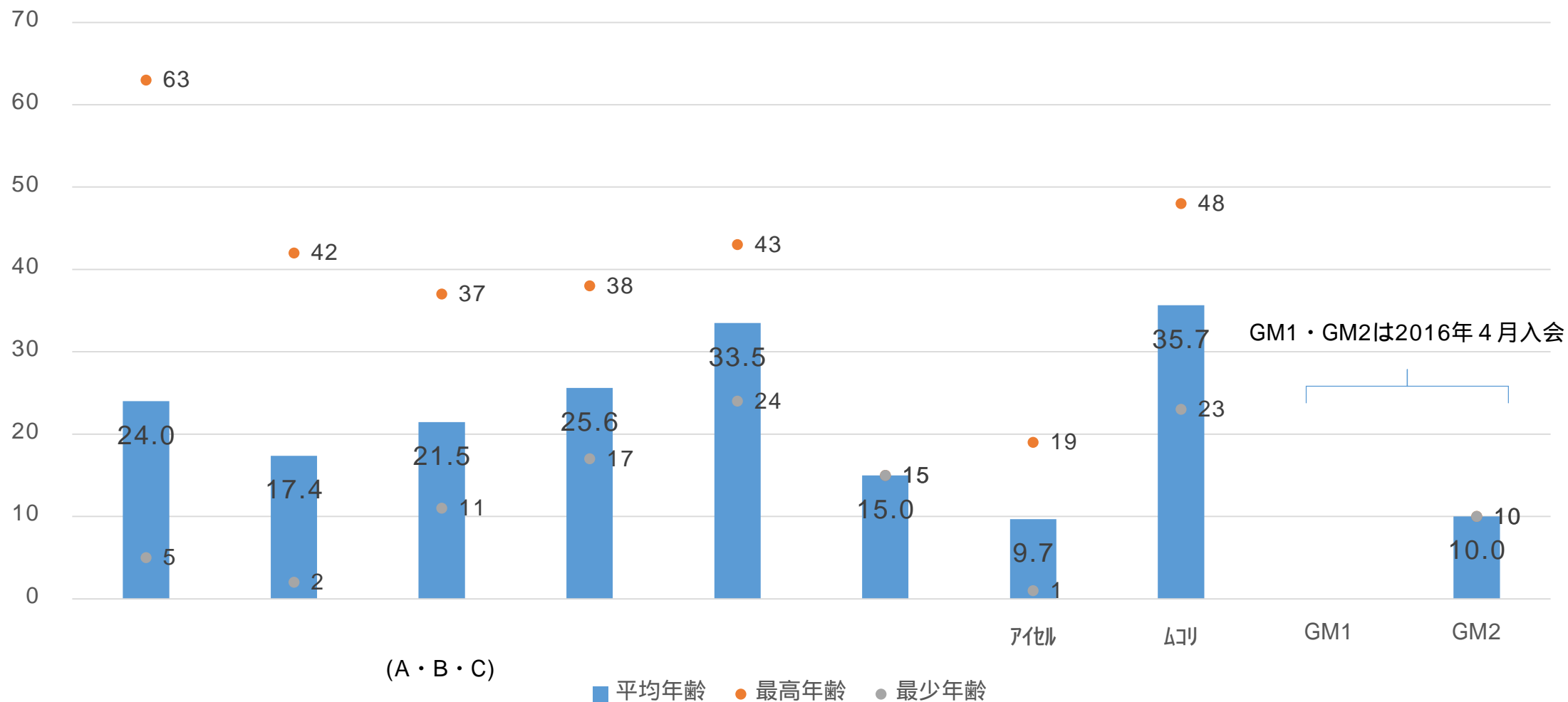
赤字：酵素製剤承認

会員疾患別平均年齢（2020年7月）

平均年齢：21.6



逝去年齡（1993年3月-2020年7月）



(患者会会員2020年7月)

治療方法（現在の選択肢）

- 酵素を作る工場をつくりましょうというアイデアで、**造血幹細胞移植**
- 酵素を補充しましょうというアイデアで、**酵素補充療法**が生まれた。

治療法	利点	欠点（2004年資料）
造血幹細胞移植	<ol style="list-style-type: none"> 1.根本治療 2.既に臨床応用されている。 3.末梢血、臍帯血の利用 4.成功時は一回でよい。 	<ol style="list-style-type: none"> 1.宿主からの拒絶反応 2.移植細胞からの攻撃 3.ドナーの必要性 4.危険性、副作用 5.脳および骨への効果は限定的
酵素補充療法	<ol style="list-style-type: none"> 1.副作用が少ない。 2.急速な臨床症状の改善 3.ドナーの必要性なし 4.相対的に高い酵素活性がえられる 	<ol style="list-style-type: none"> 1.抗体の産生により効果が減弱 2.莫大な治療費用 3.継続治療の必要性 4.脳および骨への効果限定的

新しい治療法：血液脳関門通過型酵素 ・ 欠損酵素脳室内投与

欧米での治験：遺伝子治療・ゲノム編集遺伝子治療・基質合成抑制療法

骨髄移植：初1998年（ムコ多糖症 型）

ムコ多糖症 型酵素製剤2006年10月承認

ムコ多糖症の症状

分解されないことで、切れ端が蓄積した結果
ムコ多糖症の主な症状が現れる（全身症状） **不可逆性**

領域	症状
呼吸器障害	上気道狭窄（舌、アデノイド、扁桃の肥大）咽頭狭窄（咽頭軟化症）気管狭窄（気管軟化症）
循環器障害	弁閉鎖不全・弁膜症・不整脈・心筋症など
軟骨・骨組織障害	軟骨の発育不全（低身長・胸郭発育不全）・関節の変形・驚手や拘縮・弛緩・頸椎圧迫など
耳鼻科領域障害	難聴（滲出性中耳炎・伝音難聴・感音声難聴など） 酵素補充療法・骨髄移植によりある程度改善
眼合併症	角膜混濁・緑内障・白内障・強膜肥厚・ その他（網膜色素変性症）
脳・神経領域障害	発達の遅れ・多動・睡眠障害・退行・痙攣・嚥下障害など
その他	肝脾腫・鼠径ヘルニア・臍ヘルニア・歯の発育や歯列 酵素補充療法・骨髄移植により改善

赤字:課題

出展：ムコ多糖症UPDATE

疾患克服に向けての課題

- 多くの疾患が全身症状である。
- 血液脳関門を通過できない。
- 骨、関節、角膜、心臓弁など効果が限定的
- 早期に酵素補充療法開始しても効果は限定的である。（有効性の限界）
（生後6週目から投与しても1歳には心臓弁、骨、関節、角膜混濁など発症）
- 発症のメカニズム、病態解明されていない。

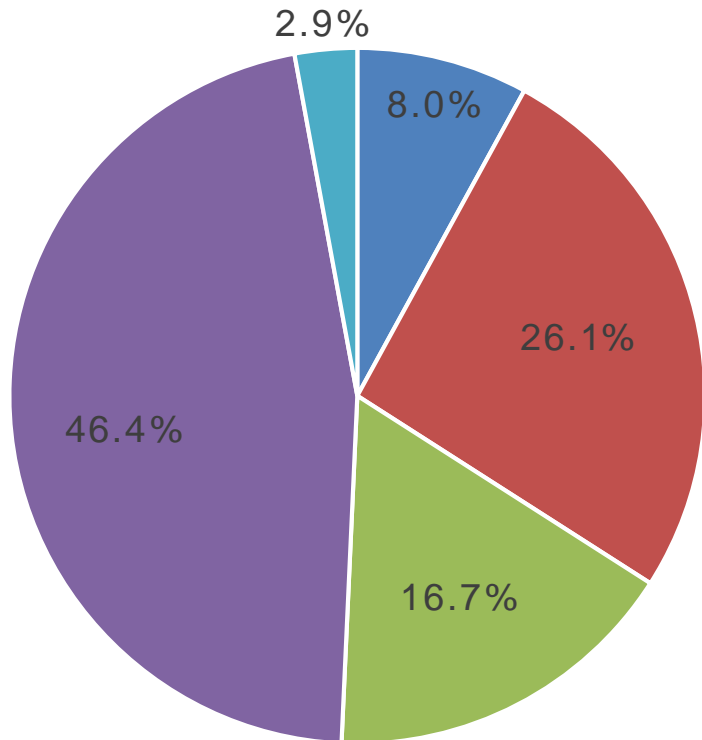
現時点では、遺伝子治療、新たな酵素補充療法共に効果は限定的と考えている。

日常生活における実態調査

第1次2017年 第2次2018年

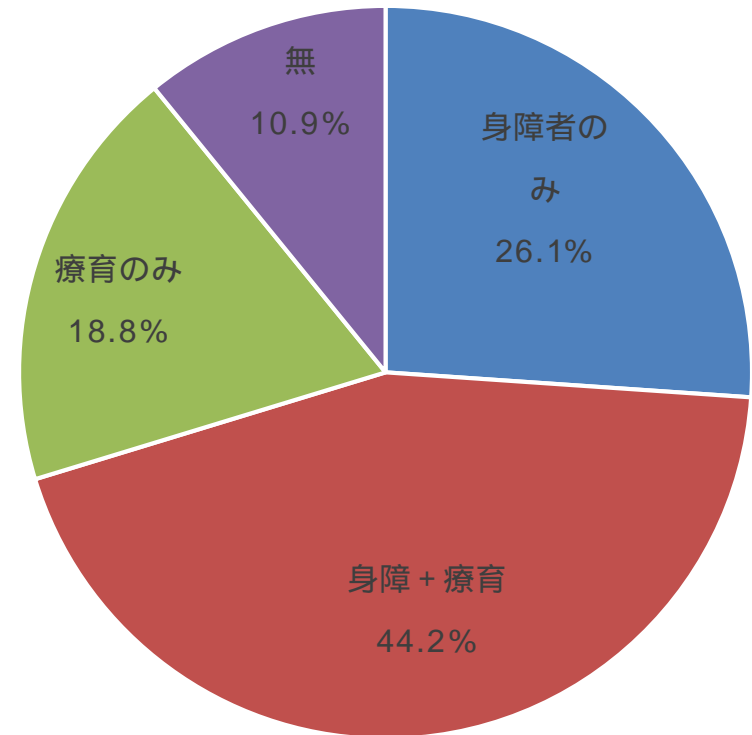
当会会員：194名 回答率：71.1%
回答者：138名

日常生活について (n=138)



不自由なく自立生活可能 不自由ではあるが自立生活可能
制限のある部分介助 全介助 未回答

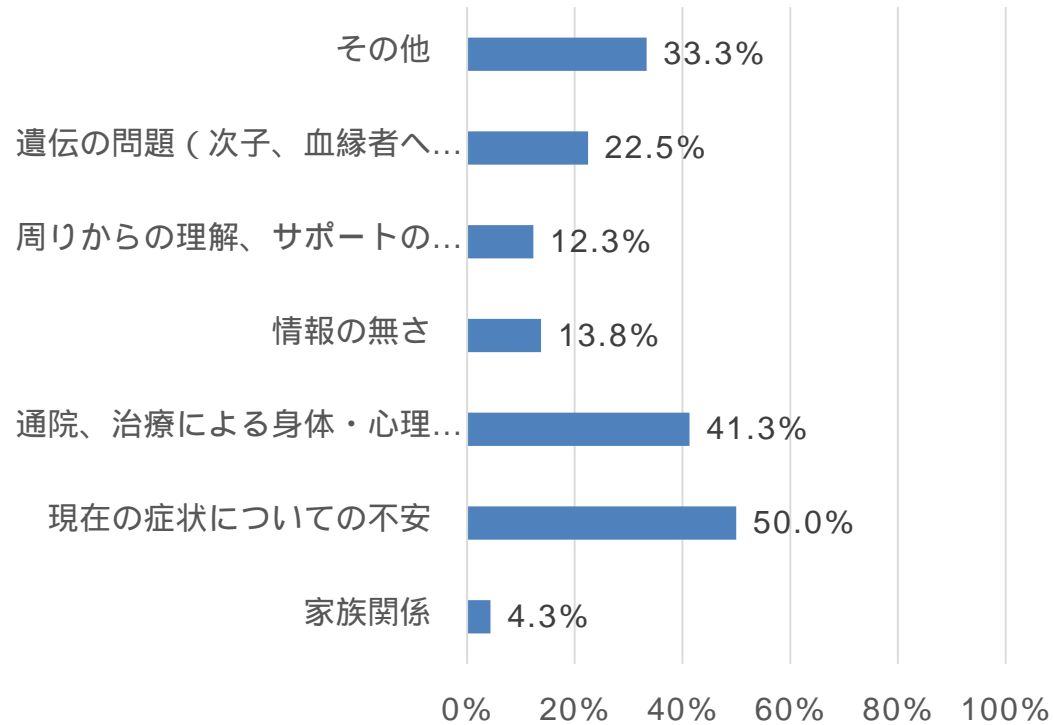
手帳取得 (身体障害者・療養手帳)



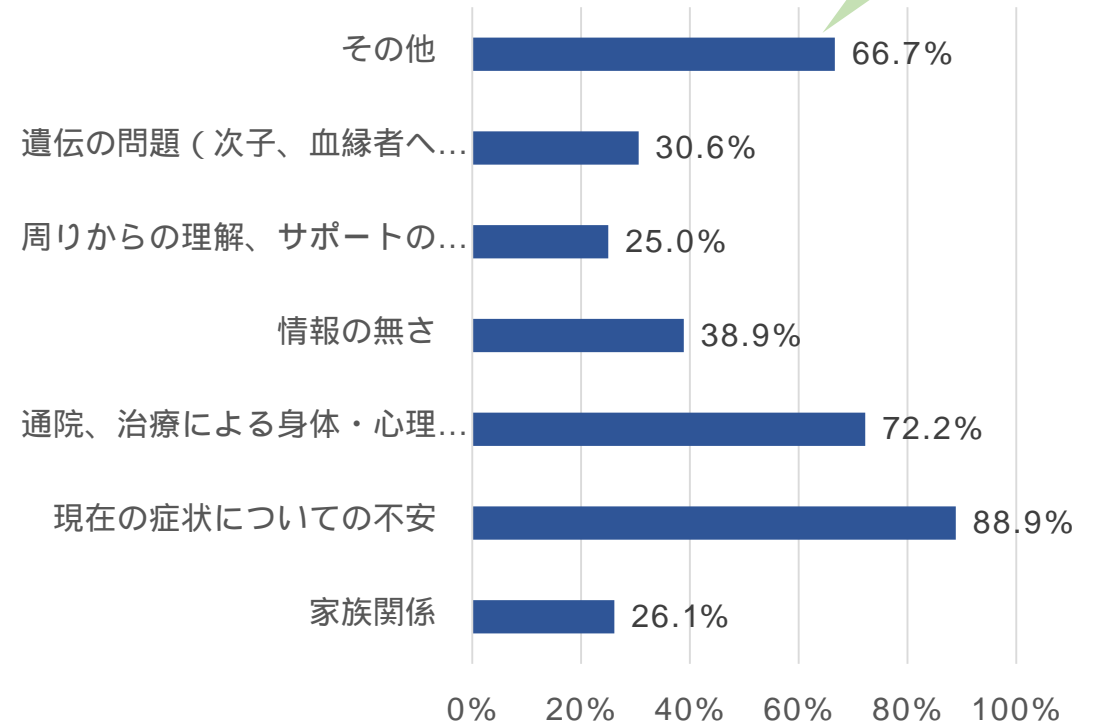
■ 身障者のみ ■ 身障+療育 ■ 療育のみ ■ 無

今、最も困っていることや不安に思っていること

全体 (n:138)



全介助 (n:64)



療養・介護54%
今後の症状25%
その他17%
進学、就職4%

私の活動の原点

誰もが親として思うこと子供の病気を治してあげたい。

病気の診断時には、治療薬、情報も何もなかった。

2005年5月米国の承認から国内で開発する製薬企業が1年8ヵ月決まらず。（各方面から働き掛ける）

- 背景として患者数が少ないことにある。
開発ラグからスタート。
- 2006年6月基金設立
- 2006年11月高額な酵素製剤個人輸入
- 2006年12月厚生労働委員会 質問
- 2006年12月参議院決算委員会 質問
- 2007年3月開発企業決まる。
- 造血幹細胞移植、酵素補充療法の効果が限定的であることから新しい治療法、治療薬の開発に向けて活動を進める。

2007年 疾患動物を探す

岡山大学農学部動物遺伝学 国枝哲夫教授

ムコ多糖症VI型ラットを無償で提供（自然発生）



MPS VI ラット 正常ラット



MPS VI (写真:国枝哲夫先生提供)

基礎研究（連携・共同研究・寄付）

疾患克服に向けて努力してきた15年間
（0からの土台作り）

年代	アカデミア	内容
2007	岡山大学農学部動物遺伝学 国枝哲夫	ムコ多糖症 型ラット無償提供頂く
2010/6	国立成育医療研究センター 奥山虎之	寄付 ：ライソゾーム病などの小児希少難病の診断や研究 （ 型ラット提供）
2011/5	東京大学大学院理学系研究科三崎臨海実験研究所 赤坂甲治（研究終了）	ウニの研究から難病ムコ多糖症 の仕組み解明（ERストレス） ムコ多糖症 型ラット提供 共同研究者：岡山大学大学院医歯薬学総合研究科生体制御科学専攻 分子医化学 米澤朋子
2011/11	徳島大学大学院医歯薬学研究部(薬学) 伊藤孝司	・GM2-ガングリオシドーシス(遺伝子治療) 患者会の患者数把握により臨床へ進んだケース ・ムコリピドーシス・ムコ多糖症 型・ガラクトシアリドーシス(基礎から臨床へ)
2012/8	MANCHESTER (英国) MPS UK (Brian Bigger)	寄付 ：ムコ多糖症 型ゲニステインの開発
2013/10	京都大学iPS細胞研究所 齋藤潤	ムコ多糖症及び類縁疾患の樹立(MPS 、MPS 、MPS)岡山医療センター提供 疾患特異的iPS細胞(ドラッグリポジショニング)
2014/5	岐阜大学医学部 折居建治	寄付 ：ムコ多糖症類似疾患全タイプ骨、軟骨症状改善の可能性(抗炎症剤) (ポリ硫酸ペントサンナトリウム)
2015/8	京都大学医学研究科 内分泌代謝内科 八十田明宏	ムコ多糖症 型 C型ナトリウム利尿ペプチド(骨伸長促進作用)
2016/6	広島大学理学部分子遺伝学研究室 山本卓	寄付 ：ライソゾーム病ゲノム編集基礎研究(患者会と連携)
2016/6	広島大学大学院医歯薬保健学 分子細胞情報学 今泉和則	ムコ多糖症 型(機能回復法)小胞体ストレスの可能性を説明したことで、開発に結びついた。
2017/5	京都大学大学院医学研究科生体構造 医学講座 萩原正敏	RNAを標的とする創薬の開発
2017/9	川崎医科大学 分子遺伝医学 大友孝信 (大阪大学医学部 招へい教員)	寄付 共同研究 ライソゾーム病(ムコ多糖症)の病態解明から治療法の開発 (型ラット提供準備中)
2017/11	鹿児島大学獣医学部 大和 修	ライソゾーム蓄積病(GM1/GM2)自然暦(natural history)
2018/3	熊本大学薬学部 有馬英俊 現在、第一薬科大学	GM1 - ガングリオシドーシス(シクロデキストリン)
2020/2	熊本大学発生医学研究所幹細胞誘導分野 江良拓実	難治性疾患(難病)からの iPS細胞の樹立とそれを利用した難病研究(GM2-ガングリオシドーシス)

酵素欠損の疾患でありながら酵素を補うだけでは、進行を止めることはできない。

ムコ多糖症 型のご両親からのご意見

私達は今、子供の遺伝病によって進行する障害を受け入れ、愛おしく思って生活している。誰も選別はしていない。しかし、進行する障害は早期に命のリスクや生活の質の低下を伴う。親としてだれもが命のリスクや生活の質の低下を無くす事を思うのではないだろうか？これは法のもと、国民の義務でもある。

現状の改善を目指して、私達患者家族は自ら国内外の医療・行政・研究・企業等に出向き続け、知識を深めてきた。しかし、このままでは現状の命のリスクや生活の質の低下は続くと考える。

これを打開するためには、病気の解明と新しい治療法研究開発によって子供の命のリスクを下げる必要がある。

ここにゲノム編集技術は不可避である。

お伝えしたいこと

受精卵を使ったゲノム編集基礎研究を必要としている子ども達がいいます。

- ライソゾーム病をはじめ、希少難病の多くが患者数が少ない為に患者会もなく、ご両親も若くお子様が若くして亡くなることが多く、国にも声が届きにくい。
- 私たちの問題（寿命、QOL）は、社会的ケアだけでは対応できない。人間の尊厳を守るために先端研究と医療が必要。
- 新規作成胚を含む受精卵のゲノム編集が、難病の発症メカニズム解明とそこからの治療法開発、更には唯一の根本的な治療法への期待。
- 着床前診断は命の選別になってしまうので、それはしたくない。
でも、もし受精卵のゲノム編集が可能なら、その受精卵を選別せずに治療できる可能性がある。
- 精密な病態解明の上で開発された治療法や、ゲノム編集治療を選択できるようにしてほしい。
- あくまで、治療の強制なのではなく、患者が選べる選択肢が増えることを望む。
- 重度難病の子ども達を救う道を閉ざさないでほしい。
- 生殖補助医療研究では新規作成胚まで使うことを認め、難病研究には認めない理由は何があるのか。
- 遺伝病は研究してはいけない、直してはいけないのか？それは「倫理的」なのか？

他に救える方法があれば教えてください。

最後に

- Care Today, Hope Tomorrow
 - 目の前の我が子のために、
 - 将来の子供たちのために、