

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 8 日現在

機関番号：13701

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26461523

研究課題名(和文) ムコ多糖症に対する新規治療薬の安全性と効果に関する研究

研究課題名(英文) Study on the safety and effect of novel therapeutic agents for mucopolysaccharidosis

研究代表者

折居 建治(Orii, Kenji)

岐阜大学・医学部附属病院・准教授

研究者番号：30332688

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、ポリ硫酸ペントサンのムコ多糖症患者における骨関節症状(関節痛、骨変形、関節拘縮、関節可動域制限等)への有効性について検討するためムコ多糖症成人患者に、ポリ硫酸ペントサンを皮下注射し安全性と治療効果について検討した。ムコ多糖症II型成人患者3名について、ポリ硫酸ペントサンの皮下注射を毎週1回12週間行った。ポリ硫酸ペントサン投与後に1名で関節痛の改善、3名で肩関節の関節可動域に軽度改善を認めた。副反応は皮下注射部位の軽度内出血以外に認めなかった。ポリ硫酸ペントサン投与後の尿中ウロン酸排泄は、酵素補充療法中止中の1名で減少した。ポリ硫酸ペントサン皮下注射の作用と考えられた。

研究成果の概要(英文)：In this study, we investigated the efficacy and safety of pentosan polysulfate in patients with mucopolysaccharidosis about joint symptoms. For adult patients with mucopolysaccharidosis, pentosan polysulfate was injected subcutaneously and safety and therapeutic effects were examined. For 3 adult patients with mucopolysaccharidosis type II, subcutaneous injection of pentosan polysulfate was performed once a week for 12 weeks. After administration of pentosan polysulfate, one patient improved joint pain, and three patients showed mild improvement in the range of joint movement of the shoulder joint. Side reactions were not observed except for mild internal bleeding at the site of subcutaneous injection. Urinary uronate excretion after administration of polysulfate pentosan decreased with one who stopped enzyme replacement therapy. It was considered to act on subcutaneous injection of polysulfate pentosan.

研究分野：小児科

キーワード：先天代謝異常症 ムコ多糖症 新規治療薬 骨関節症状

1. 研究開始当初の背景

ムコ多糖症はライソゾーム内に GAGs が蓄積する先天性代謝異常症で、現在 I 型から VII 型まで知られている。頻度は 25,000 人に一人の割合で発生する。蓄積産物として GAGs が多臓器にみられ、早期より呼吸器、循環器、骨軟骨組織、聴覚、視力、中枢神経等の障害を起こし、通常、重症型の患者は 10 代から 20 代で多臓器合併症にて死亡する。最近の知見からムコ多糖症の病状の悪化には各組織の炎症反応が深く関与していることが示唆され、特に骨軟骨および周囲の結合組織への GAGs の蓄積により、炎症反応が誘導され、骨軟骨の異形成が発生する。ムコ多糖症 I 型、II 型には酵素補充療法が開発され他の型の酵素も開発が進んでいる。酵素補充により肝脾腫の改善、心肺機能の改善等がみられるが中枢神経及び骨軟骨・関節症状の改善はみられないことが報告された。高額な酵素補充療法であるが患者における臨床効果はこのように限定的であり、今後、骨関節や神経にも有効で安価な治療法の開発が望まれている。最近、ムコ多糖症 VI 型のモデルマウスの骨軟骨・関節症状の改善にポリ硫酸ペントサンが有効と報告され、ヒトでの効果が期待されている(Schuchman 2013)。ポリ硫酸ペントサンは欧米において 50 年前より間質性膀胱炎治療薬、抗凝固薬として認可使用されてきている薬剤でありヒトでの安全性は確認されているが、日本においてはヒトへの治療薬としての承認は行われていない。日本において現在、変形性膝関節症の治療薬、HTLV-1 関連脊髄症への治療薬として研究が行われている。申請者らの研究グループは最も骨軟骨障害を来すムコ多糖症 IV 型の原因遺伝子の同定、蛋白構造解析、モデルマウスの作成、血中や尿中 GAG 濃度測定法の開発、日本人 500 症例のムコ多糖症患者診断登録、ムコ多糖症新生児スクリーニングの開発等を行ってきた。今回申請者等は酵素補充療法では改善しないムコ多糖症患者の骨関節症状の治療薬開発を目指し、このポリ硫酸ペントサンが、ヒトのムコ多糖症患者の骨・関節症状にも有効であるかどうかを確認するため、倫理委員会の承認後に同意の得られた患者への投与をおこない骨関節症状の改善の有無および画像所見、バイオマーカーなどの改善の有無について検討する。そして、これらの臨床試験での解析後、治療薬としての薬事承認にむけた臨床治験を行うことを目的としている。

2. 研究の目的

ムコ多糖症はグリコサミノグリカン(GAGs)を分解酵素の先天的欠損の結果、ライソゾーム内にムコ多糖が蓄積する先天性代謝異常症である。早期より呼吸器、循環器、骨軟骨組織、聴覚、視力、中枢神経等の障害を起こし、通常、重症型の患者は 10 代から 20 代で多臓器合併症にて死亡する。ムコ多糖症

の一部のタイプには酵素補充療法が開発され治療が行われているが、点滴投与が毎週必要であり、それを生涯にわたり必要であること、高額医療であること、骨関節や中枢神経には効果がないことが問題となっている。最近、ムコ多糖症の症状が GAGs 蓄積による組織の炎症によって起こることが判明しその炎症を効果的に抑える薬剤開発が急務となっている。ムコ多糖症 VI 型ラットの骨関節症状にポリ硫酸ペントサンが有効であることが報告された。今回、我々はポリ硫酸ペントサンのヒトムコ多糖症患者における有効性を検討する臨床研究を行う。

3. 研究の方法

(1) ポリ硫酸ペントサン皮下注投与後の血中濃度測定による蓄積性の検討
ポリ硫酸ペントサンは蓄積性があるため皮下注射を毎週おこなうことにより血中濃度が徐々に増加してくることが考えられる。安全性を確認する上で至適投与量を決めることは重要であり体内動態を調べるため血中濃度を測定する。ポリ硫酸ペントサンの皮下注射は、初回は 0.5mg/kg の皮下注射で開始し、2 回目以降は、1.0mg/kg/回の投与を毎週行い 6 ヶ月間継続する。ポリ硫酸ペントサンの血中濃度を測定して安全に投与でき効果が得られる薬剤量を検討する。薬剤の蓄積性の検討をすることで最低限の薬剤投与量と投与期間を検討する。

(2) 治療前の臨床症状の評価
ポリ硫酸ペントサン投与前の臨床症状(関節痛の有無、関節可動域、骨密度、膝関節 MRI)を測定し、治療後と比較する。

(3) ポリ硫酸ペントサン皮下注開始後の尿中ウロン酸定量
ポリ硫酸ペントサンは、抗炎症作用があり、ムコ多糖症患者における GAGs 蓄積によって組織の炎症が引き起こされると考えられる。ポリ硫酸ペントサン投与によって組織の GAGs は分解されないと考えられるが、尿中ウロン酸を経時的に測定し確認する。

(4) 治療前のムコ多糖症患者における炎症性バイオマーカー測定
ポリ硫酸ペントサンの効果を判定するために必要な炎症関連バイオマーカーについて、ムコ多糖症のモデル動物での報告が一部みられるが、ヒトムコ多糖症患者における詳細な報告はまだないため、今回我々は、ムコ多糖症いくつかのタイプ、重症度および各年齢層におけるバイオマーカーを測定し、骨関節症状の伸展、及び重症度に関連する炎症性バイオマーカーを検索する。検索には Millipore 社の Luminex を使用し、微量の検体で多項目同時バイオアッセイを行うシステムを構築する。

(5) ポリ硫酸ペントサン6ヶ月治療中および治療後の安全性評価

ポリ硫酸ペントサン投与中および投与後に紫斑などの出血傾向の有無、血液凝固系検査異常の有無などの副反応の有無を確認する。投与中の安全性チェックに有用な項目について検討する。ポリ硫酸ペントサンはヘパリン類似物質であるためヘパリン起因性血小板減少症(HIT)の発症に十分に注意しておこなうことが必要である。

(6) ポリ硫酸ペントサン治療後の臨床症状の変化の有無の評価

ポリ硫酸ペントサン6ヶ月投与後の臨床症状(関節痛の変化、関節可動域の変化、骨密度の変化、膝関節MRIの変化)について評価する。

(7) ポリ硫酸ペントサン治療後の炎症性バイオマーカー測定

ポリ硫酸ペントサン6ヶ月投与後の炎症性バイオマーカーを測定し、治療による変化を評価する。今後のポリ硫酸ペントサン治療による効果判定に有用な指標について検討する。

4. 研究成果

本研究では、ポリ硫酸ペントサンがムコ多糖症患者における骨関節症状(関節痛、骨変形、関節拘縮、関節可動域制限等)の改善に有効かどうかについて検討するため、同意の得られたムコ多糖症成人患者に、ポリ硫酸ペントサンを皮下注射しその安全性と治療効果について調査することを目的としている。平成26年度は、同意の得られたムコ多糖症II型成人患者3名について、ポリ硫酸ペントサンの皮下注射を毎週1回12週間おこない、その安全性の確認と副反応の有無、効果について検討を行った。ポリ硫酸ペントサン投与前後の臨床症状(関節痛の有無、関節可動域)では肩関節において軽度の可動域の改善傾向を認め、関節痛がある1名につき投与後の関節痛の軽度の改善と関節エコーでの軽度の所見の改善を認めた。皮下注射した部位の軽度の内出血を認める以外に大きな副反応は認めなかった。ポリ硫酸ペントサンの蓄積性についても検討し、1週間後の採血では血中濃度は感度以下となっており蓄積性は認めなかった。ポリ硫酸ペントサン投与前後の尿中ウロン酸については、投与期間中も酵素補充療法併用している2名については、大きな変動は認めなかった。投与期間中に酵素補充療法を中止していた1名については投与後に減少し、投与終了とともに増加していた。このことから、ポリ硫酸ペントサンの皮下注射により尿中へのウロン酸排泄が低下していると考えられた。また、炎症関連バイオマーカーについて測定を行い、MIF(macrophage migration inhibitory factor)、TNF α 、IL-10については投与前よりもペ

ントサン投与後に減少がみられた。骨代謝関連バイオマーカーについても現在検討をおこなっており軟骨オリゴマトリックス蛋白質COMP(Cartilage oligomeric matrix protein)は、3名のうち骨変形の強い2名でペントサン投与後の減少をみとめた。COMPは炎症によって軟骨が損傷した時に増加することが知られておりペントサン投与で減少したことはペントサンによる抗炎症作用による効果と考えられた。成人に比べ小児では軟骨および骨の変形が進んでいる時期となるため今後は小児期での変化について検討し、治療効果判定に有用なマーカーの検索を進める予定である。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計 0 件)

〔学会発表〕(計 3 件)

(1) 折居建治、戸松俊治 ムコ多糖症に帯するペントサンの臨床研究、臨床治験について。第19回日本ムコ多糖症研究会(2015年9月21日 大阪)

(2) 折居建治、戸松俊治、鈴木康之、折居忠夫、深尾敏幸 ムコ多糖症II型成人に帯するポリ硫酸ペントサン投与の検討。第57回日本先天代謝異常学会(2015年11月12日 大阪)

(3) 折居建治、戸松俊治、鈴木康之、Alexander Solyom、Edward H Schuchman、Calogera M Simonaro、折居忠夫、深尾敏幸. Safety study of dodium pentosan polysulfate for adult patients with mucopolysaccharidosis type II. 12th annual WORLD Symposium 2016 (2016年3月1日 San Diego USA)

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況(計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：

種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

折居 建治 (ORII KENJI)
岐阜大学・医学部附属病院・准教授
研究者番号：30332688

(2) 研究分担者

折居 忠夫 (ORII TADAO)
岐阜大学・大学院医学系研究科・非常勤講師
研究者番号：20045339

(3) 連携研究者

戸松 俊治 (TOMATSU SHUNJI)
岐阜大学・大学院医学系研究科・非常勤講師
研究者番号：70237105

(4) 研究協力者

鈴木 康之 (SUZUKI YASUYUKI)
岐阜大学・医学部・教授
研究者番号：90154559