(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2022-546550
(P2022-546550A)
(43)公表日　令和4年11月4日(2022.11.4)

(51)国際特許分類		FI		テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ	*38/43 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	38/43	２Ｇ０４５
Ａ６１Ｐ	*43/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	43/00	４Ｂ０５０
Ａ６１Ｋ	*47/60 (2017.01)*	Ａ６１Ｋ	47/60	４Ｃ０７６
Ａ６１Ｐ	*25/28 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	25/28	４Ｃ０８４
Ａ６１Ｐ	*19/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	19/00	４Ｃ０８６

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全120頁）　最終頁に続く

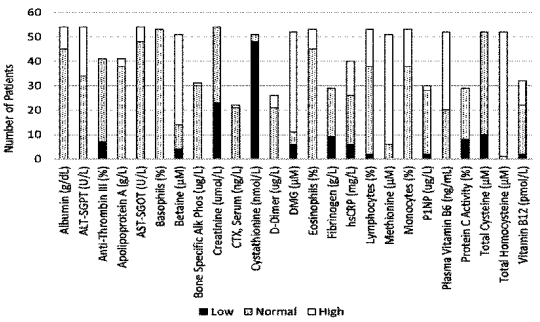
(21)出願番号　特願2022-514172(P2022-514172)
(86)(22)出願日　令和2年9月3日(2020.9.3)
(85)翻訳文提出日　令和4年4月20日(2022.4.20)
(86)国際出願番号　PCT/US2020/049156
(87)国際公開番号　WO2021/046190
(87)国際公開日　令和3年3月11日(2021.3.11)
(31)優先権主張番号　62/895,230
(32)優先日　令和1年9月3日(2019.9.3)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号　62/983,862
(32)優先日　令和2年3月2日(2020.3.2)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(81)指定国・地域　AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA
最終頁に続く

(71)出願人　320003415
トラヴェール セラピューティクス スウィツァランド ゲーエムベーハー
ＴＲＡＶＥＲＥ ＴＨＥＲＡＰＥＵＴＩＣＳ ＳＷＩＴＺＥＲＬＡＮＤ ＧＭＢＨ
スイス国 ８６４０ ラッパースビル－ヨーナ チュルヒャーシュトラーセ ６ ツェントルム ゾネンホフ
(74)代理人　100105957
弁理士　恩田 誠
(74)代理人　100068755
弁理士　恩田 博宣
(74)代理人　100142907
弁理士　本田 淳
(74)代理人　100152489
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　上昇したホモシステインレベルを処置するためのシスタチオニンベータ合成酵素による酵素療法

(57)【要約】
本開示は、認知機能を改善する方法および骨格脆弱性を改良する方法を含む、対象におけるホモシスチン尿症または上昇したホモシステインレベルを処置する方法、ならびに患者集団を層別化して、疾患進行もしくは重症度を決定する、および／または処置レジメンを決定する方法を提供する。一部の実施形態では、上昇した総血漿ホモシステイン（ｔＨｃｙ）レベルを有する対象における認知機能を改善する方法が、認知または行動介入を提供する工程をさらに含む。

FIG. 1



【特許請求の範囲】
【請求項１】
対象におけるＣＢＳ欠損を処置する方法であって、
ａ．前記対象における疾患重症度または疾患進行の代謝指標のレベルを決定する工程と；
ｂ．治療有効量の医薬製剤を前記対象に投与する工程であって、前記医薬製剤が、
ｉ．配列番号１を含む単離シスタチオニンβ合成酵素（ＣＢＳ）タンパク質を含む原薬；
ｉｉ．前記ＣＢＳタンパク質に共有結合的に結合したＰＥＧ分子；および
ｉｉｉ．薬学的に許容される賦形剤、希釈剤またはアジュバントを含む、工程と
を含み、
前記対象が、上昇したｔＨｃｙレベルを有する遺伝的に定義されていない患者またはＣＢＳ欠損を有する遺伝的に定義されていない患者であり、前記治療有効量の医薬製剤が、前記対象における前記疾患重症度または疾患進行の代謝指標のレベルに従って調整される前記原薬の投与量を含む、方法。
【請求項２】
前記対象における疾患重症度または疾患進行の代謝指標のレベルを決定する工程が、前記対象から血液または血漿試料を得ること、前記試料における疾患重症度または疾患進行の１つまたは複数の代謝指標のレベルを測定すること、および前記疾患重症度または疾患進行の１つまたは複数の代謝指標のレベルを、健康な対象からの対照試料における同じ代謝指標のレベルと比較することを含む、請求項１に記載の方法。
【請求項３】
前記対象における前記疾患重症度または疾患進行の代謝指標のレベルに従って調整される前記原薬の投与量が、低用量、中用量または高用量の２０ＮＨＳ　ＰＥＧ－ＣＢＳを含む、請求項１に記載の方法。
【請求項４】
低用量の２０ＮＨＳ　ＰＥＧ－ＣＢＳが、約０．２５ｍｇ／ｋｇ～約１．０ｍｇ／ｋｇの２０ＮＨＳ　ＰＥＧ－ＣＢＳを含む、請求項３に記載の方法。
【請求項５】
中用量の２０ＮＨＳ　ＰＥＧ－ＣＢＳが、約０．５ｍｇ／ｋｇ～約１．５ｍｇ／ｋｇの２０ＮＨＳ　ＰＥＧ－ＣＢＳを含む、請求項３に記載の方法。
【請求項６】
高用量の２０ＮＨＳ　ＰＥＧ－ＣＢＳが、約１ｍｇ／ｋｇ～約２ｍｇ／ｋｇの２０ＮＨＳ　ＰＥＧ－ＣＢＳを含む、請求項３に記載の方法。
【請求項７】
高用量の２０ＮＨＳ　ＰＥＧ－ＣＢＳが、約２ｍｇ／ｋｇ～約１０ｍｇ／ｋｇの２０ＮＨＳ　ＰＥＧ－ＣＢＳを含む、請求項３に記載の方法。
【請求項８】
前記疾患重症度または疾患進行の代謝指標が、総ホモシステイン（ｔＨｃｙ）、メチオニン、クレアチニン、Ｃ反応性タンパク質、ジメチルグリシン、アラニンアミノトランスフェラーゼ、プロテインＣ、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（ＡＳＴ）、アンチトロンビンＩＩＩおよび／またはアポリポタンパク質Ａである、請求項１～７のいずれか１項に記載の方法。
【請求項９】
前記疾患重症度または進行の代謝指標が、ｔＨｃｙであり、２０ＮＨＳ　ＰＥＧ－ＣＢＳの投与量が、上昇した低ｔＨｃｙレベル、上昇した中ｔＨｃｙレベル、または上昇した高ｔＨｃｙレベルに従って前記対象に投与される、請求項１～８のいずれか１項に記載の方法。
【請求項１０】
上昇した総血漿ホモシステイン（ｔＨｃｙ）レベルを有する対象における認知機能を改

善する方法であって、
配列番号１を含む単離シスタチオニンβ合成酵素（ＣＢＳ）タンパク質を含む原薬；
前記ＣＢＳタンパク質に共有結合的に結合したＰＥＧ分子；および
薬学的に許容される賦形剤、希釈剤またはアジュバント
を含む治療有効量の医薬製剤を前記対象に投与する工程を含む方法。
【請求項１１】
認知または行動介入を提供する工程をさらに含む、請求項１０に記載の方法。
【請求項１２】
前記認知または行動介入が、行動的ペアレントトレーニング（ＢＰＴ）または行動的学級マネジメント（ＢＣＭ）を含む、請求項１０または１１に記載の方法。
【請求項１３】
上昇した総血漿ホモシステイン（ｔＨｃｙ）レベルを有する対象における骨格脆弱性を減少させる方法であって、
配列番号１を含む単離シスタチオニンβ合成酵素（ＣＢＳ）タンパク質を含む原薬；
前記ＣＢＳタンパク質に共有結合的に結合したＰＥＧ分子；および
薬学的に許容される賦形剤、希釈剤またはアジュバント
を含む治療有効量の医薬製剤を前記対象に投与する工程を含む方法。
【請求項１４】
前記対象の骨格脆弱性が、骨塩密度決定によって評価される、請求項１３に記載の方法。
【請求項１５】
前記ＰＥＧ分子が、ＭＥ－２００ＧＳである、請求項１０～１４のいずれか１項に記載の方法。
【請求項１６】
前記治療有効量が、約０．２５ｍｇ／ｋｇ～約１０ｍｇ／ｋｇの前記原薬の投与量を含む、請求項１０～１５のいずれか１項に記載の方法。
【請求項１７】
前記投与量が、約０．３３ｍｇ／ｋｇの前記原薬である、請求項１６に記載の方法。
【請求項１８】
前記投与量が、約０．６６ｍｇ／ｋｇの前記原薬である、請求項１６に記載の方法。
【請求項１９】
前記投与量が、約１．０ｍｇ／ｋｇの前記原薬である、請求項１６に記載の方法。
【請求項２０】
前記投与量が、約１．５ｍｇ／ｋｇの前記原薬である、請求項１６に記載の方法。
【請求項２１】
ビタミンＢ６、ビタミンＢ１２、葉酸塩およびベタインのうちの１つまたは複数を前記対象に投与する工程をさらに含む、請求項１０～２０のいずれか１項に記載の方法。
【請求項２２】
前記対象が、メチオニン（Ｍｅｔ）制限食を受けている、請求項１０～２１のいずれか１項に記載の方法。
【請求項２３】
前記メチオニン制限食を終了するまたは楽にする工程をさらに含む、請求項２２に記載の方法。
【請求項２４】
抗血小板薬を投与する工程をさらに含む、請求項１０～２３のいずれか１項に記載の方法。
【請求項２５】
前記抗血小板薬が、ワルファリン血液希釈剤または抗凝固薬である、請求項２４に記載の方法。
【請求項２６】

治療有効量の前記医薬製剤を投与する前記工程が約３日に１回実施される、請求項１０～２５のいずれか１項に記載の方法。
【請求項２７】
治療有効量の前記医薬製剤を投与する前記工程が約１日に１回実施される、請求項１０～２５のいずれか１項に記載の方法。
【請求項２８】
治療有効量の前記医薬製剤を投与する前記工程が約１日に２回実施される、請求項１０～２５のいずれか１項に記載の方法。
【請求項２９】
治療有効量の前記医薬製剤を投与する前記工程が約１週間に１回実施される、請求項１０～２５のいずれか１項に記載の方法。
【請求項３０】
治療有効量の前記医薬製剤を投与する前記工程が約１週間に２回実施される、請求項１０～２５のいずれか１項に記載の方法。
【請求項３１】
治療有効量の前記医薬製剤を投与する前記工程が約６週間にわたって繰り返される、請求項１０～３０のいずれか１項に記載の方法。
【請求項３２】
治療有効量の前記医薬製剤を投与する前記工程が約３か月間にわたって繰り返される、請求項１０～３０のいずれか１項に記載の方法。
【請求項３３】
治療有効量の前記医薬製剤を投与する前記工程が約６か月間にわたって繰り返される、請求項１０～３０のいずれか１項に記載の方法。
【請求項３４】
治療有効量の前記医薬製剤を投与する前記工程が６か月間超にわたって繰り返される、請求項１０～３０のいずれか１項に記載の方法。
【請求項３５】
治療有効量の前記医薬製剤を投与する前記工程が、前記対象の残りの寿命にわたって繰り返される、請求項１０～３０のいずれか１項に記載の方法。
【請求項３６】
前記対象における前記上昇した総血漿ホモシステイン（ｔＨｃｙ）レベルが、約５μｍｏｌ／Ｌ超のｔＨｃｙレベルを含む、請求項１０～３５のいずれか１項に記載の方法。
【請求項３７】
前記対象における前記上昇した総血漿ホモシステイン（ｔＨｃｙ）レベルが、約１０μｍｏｌ／Ｌ超のｔＨｃｙレベルを含む、請求項１０～３６のいずれか１項に記載の方法。
【請求項３８】
前記対象における前記上昇した総血漿ホモシステイン（ｔＨｃｙ）レベルが、約１５μｍｏｌ／Ｌ超のｔＨｃｙレベルを含む、請求項１０～３７のいずれか１項に記載の方法。
【請求項３９】
上昇した総血漿ホモシステイン（ｔＨｃｙ）レベルを有する前記対象が、遺伝的に定義されたＨＣＵ患者である、請求項１０～３８のいずれか１項に記載の方法。
【請求項４０】
上昇した総血漿ホモシステイン（ｔＨｃｙ）レベルを有する前記対象が、上昇したｔＨｃｙレベルを有するかＣＢＳ欠損を有する遺伝的に定義されていない患者である、請求項１０～３８のいずれか１項に記載の方法。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本開示は、本明細書に記載される医薬品を使用してホモシスチン尿症を処置する、および上昇したホモシステインレベルに関連付けられる状態を処置するための酵素療法のため

の組成物および方法に関する。
【背景技術】
【０００２】
本明細書でＨＣＵまたはＨＣＵ１型と呼ばれ、シスタチオニンβ合成酵素欠損ホモシスチン尿症（ＣＢＳＤＨ）としても知られる、古典的ホモシスチン尿症は、小児と成人の両方で罹患する希少疾患である。ＨＣＵは、シスタチオニンβ合成酵素（ＣＢＳ）酵素の活性低下または非存在による、尿、組織および血漿中の過剰の化合物ホモシステイン（Ｈｃｙ）を特徴とする稀な常染色体劣性代謝状態である（それぞれ全体が本願明細書に援用される、非特許文献１；非特許文献２参照）。
【０００３】
ＨＣＵの診断は、非特許文献２に記載されるＣＢＳ遺伝子の分子遺伝検査によって確認され得る。ＣＢＳは、食事中のタンパク質に存在する硫黄アミノ酸メチオニン（Ｍｅｔ）の代謝における酵素である（全体が本願明細書に援用される、非特許文献３参照）。
【０００４】
ＨＣＵは、以下：１）水晶体偏位（眼の水晶体の脱落）および／または重度の近視、無力体質（長身で痩せた）、骨格異常、早発性骨粗鬆症、および／または血栓塞栓性イベント、不明な発達遅延／知的障害を含む臨床所見；２）高メチオニン血症の新生児スクリーニング、または具体的にはＣＢＳ欠損の陽性家族歴が発症前患者識別につながり得る；ならびに３）家族歴に基づいて疑われ得る。患者間でこれらの臨床徴候および症状発生年齢の全てにおいてかなりの変動性がある。現在のスクリーニング手法は通常、あまり重度でないＣＢＳ欠損を有する新生児を検出することができず、より重度のＨＣＵを有する患者のごく少数を検出するにすぎない（それぞれ全体が本願明細書に援用される、非特許文献４；非特許文献５；非特許文献６参照）。
【０００５】
ホモシスチン尿症（すなわち、診断されたまたは遺伝的に定義されたＨＣＵ）の文脈以外で、上昇した総血漿ホモシステインレベルは、骨粗鬆症および／または骨折の増加したリスクに関連付けられている（非特許文献７参照）。さらに加えて、上昇したｔＨｃｙは、「認知低下、認知症、およびアルツハイマー病の発症の修飾可能なリスクファクター」である（非特許文献８）。
【先行技術文献】
【非特許文献】
【０００６】
【非特許文献１】クラウスら（Ｋｒａｕｓ　ｅｔ　ａｌ．）、カーメル　アール（Ｃａｒｍｅｌ　Ｒ）、ヤコブセン　ディーダブリュー（Ｊａｃｏｂｓｅｎ　ＤＷ）編．Ｈｏｍｏｃｙｓｔｅｉｎｅ　ｉｎ　Ｈｅａｌｔｈ　ａｎｄ　Ｄｉｓｅａｓｅ．英国ケンブリッジ：ケンブリッジ大学出版局（Ｃａｍｂｒｉｄｇｅ　Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ　Ｐｒｅｓｓ）；２００１：２２３－２４３
【非特許文献２】サシャロフら（Ｓａｃｈａｒｏｗ　ｅｔ　ａｌ．）、シスタチオニンベータ合成酵素欠損によって引き起こされるホモシスチン尿症（Ｈｏｍｏｃｙｓｔｉｎｕｒｉａ　Ｃａｕｓｅｄ　ｂｙ　Ｃｙｓｔａｔｈｉｏｎｉｎｅ　Ｂｅｔａ－Ｓｙｎｔｈａｓｅ　Ｄｅｆｉｃｉｅｎｃｙ）．アダム　エムピー（Ａｄａｍ　ＭＰ）、アーディンガー　エイチエイチ（Ａｒｄｉｎｇｅｒ　ＨＨ）、パゴン　アールエー（Ｐａｇｏｎ　ＲＡ）、ウォレス　エスイー（Ｗａｌｌａｃｅ　ＳＥ）、ビーン　エルジェイエイチ（Ｂｅａｎ　ＬＪＨ）、メフォード　エイチシー（Ｍｅｆｆｏｒｄ　ＨＣ）ら編．ＧｅｎｅＲｅｖｉｅｗｓ　ＴＭ［インターネット］．シアトル（ワシントン州）：ワシントン大学（Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ　ｏｆ　Ｗａｓｈｉｎｇｔｏｎ）、シアトル、２０１７
【非特許文献３】マクリーンら（Ｍａｃｌｅａｎ　ｅｔ　ａｌ．）Ｊ　Ｂｉｏｌ　Ｃｈｅｍ．２０１２；２８７（３８）：３１９９４－３２００５
【非特許文献４】ヒューマーら（Ｈｕｅｍｅｒ　ｅｔ　ａｌ．）Ｊ　Ｉｎｈｅｒｉｔ　Ｍｅｔａｂ　Ｄｉｓ．２０１５年１１月；３８（６）：１００７－１９

【非特許文献５】ヤップ（Ｙａｐ）、Ｏｒｐｈａｎｅｔ Ｅｎｃｙｃｌｏｐｅｄｉａ［オンライン定期］．２００５、１－１３頁
【非特許文献６】シッフら（Ｓｃｈｉｆｆ ｅｔ ａｌ．）Ｎｅｕｒｏｐｅｄｉａｔｒｉｃｓ．２０１２年１２月；４３（６）：２９５－３０４
【非特許文献７】ヴァン メールスら（ｖａｎ Ｍｅｕｒｓ ｅｔ ａｌ．）Ｎ Ｅｎｇｌ Ｊ Ｍｅｄ ２００４；３５０：２０３３－２０４１
【非特許文献８】スミス エー デビッドら（Ｓｍｉｔｈ，Ａ．Ｄａｖｉｄ，ｅｔ ａｌ．）「ホモシステインおよび認知症：国際合意声明（Ｈｏｍｏｃｙｓｔｅｉｎｅ ａｎｄ ｄｅｍｅｎｔｉａ：ａｎ ｉｎｔｅｒｎａｔｉｏｎａｌ ｃｏｎｓｅｎｓｕｓ ｓｔａｔｅｍｅｎｔ）．」Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ａｌｚｈｅｉｍｅｒ’ｓ Ｄｉｓｅａｓｅ ６２．２（２０１８）：５６１－５７０

【発明の概要】
【発明が解決しようとする課題】
【０００７】
したがって、ＨＣＵと診断されていない、またはＨＣＵと遺伝的に定義されていない、ＣＢＳ欠損および／または上昇したｔＨｃｙレベルを有する対象を識別、層別化および処置する方法が、当技術分野で必要とされている。
【課題を解決するための手段】
【０００８】
上昇した総血漿ホモシステイン（ｔＨｃｙ）レベルを有する対象における認知機能を改善する方法であって、配列番号１を含む単離シスタチオニンβ合成酵素（ＣＢＳ）タンパク質を含む原薬；ＣＢＳタンパク質に共有結合的に結合したＰＥＧ分子；および薬学的に許容される賦形剤、希釈剤またはアジュバントを含む治療有効量の医薬製剤を対象に投与する工程を含む方法が本明細書で提供される。
【０００９】
一部の実施形態では、上昇した総血漿ホモシステイン（ｔＨｃｙ）レベルを有する対象における認知機能を改善する方法が、認知または行動介入を提供する工程をさらに含む。
一部の実施形態では、認知または行動介入が、行動的ペアレントトレーニング（ＢＰＴ）または行動的学級マネジメント（ｂｅｈａｖｉｏｒａｌ ｃｌａｓｓｒｏｏｍ ｍａｎａｇｅｍｅｎｔ）（ＢＣＭ）を含む。
【００１０】
上昇した総血漿ホモシステイン（ｔＨｃｙ）レベルを有する対象における骨格脆弱性を減少させる方法であって、配列番号１を含む単離シスタチオニンβ合成酵素（ＣＢＳ）タンパク質を含む原薬；ＣＢＳタンパク質に共有結合的に結合したＰＥＧ分子；および薬学的に許容される賦形剤、希釈剤またはアジュバントを含む治療有効量の医薬製剤を対象に投与する工程を含む方法も提供される。
【００１１】
一部の実施形態では、対象の骨格脆弱性が骨塩密度決定によって評価される。
一部の実施形態では、ＣＢＳタンパク質に共有結合的に結合したＰＥＧ分子がＭＥ－２００ＧＳである。
【００１２】
一部の実施形態では、治療有効量が約０．２５ｍｇ／ｋｇ～約１０ｍｇ／ｋｇの原薬の投与量を含む。一部の実施形態では、治療有効量が１日２回の約０．２５ｍｇ／ｋｇ～約１０ｍｇ／ｋｇの原薬の投与量を含む。
【００１３】
一部の実施形態では、投与量が約０．３３ｍｇ／ｋｇの原薬である。一部の実施形態では、投与量が１日２回の約０．３３ｍｇ／ｋｇの原薬である。
一部の実施形態では、投与量が約０．６６ｍｇ／ｋｇの原薬である。一部の実施形態では、投与量が１日２回の約０．６６ｍｇ／ｋｇの原薬である。
【００１４】

一部の実施形態では、投与量が約１．０ｍｇ／ｋｇの原薬である。一部の実施形態では、投与量が１日２回の約１．０ｍｇ／ｋｇの原薬である。

一部の実施形態では、投与量が約１．５ｍｇ／ｋｇの原薬である。一部の実施形態では、投与量が１日２回の約１．５ｍｇ／ｋｇの原薬である。

【００１５】

一部の実施形態では、投与量が自己投与される。

一部の実施形態では、本方法が、ビタミンＢ６およびベタインのうちの１つまたは複数を対象に投与する工程をさらに含む。

【００１６】

一部の実施形態では、対象がメチオニン（Ｍｅｔ）制限食を受けている。

一部の実施形態では、本方法が、メチオニン制限食を終了するまたは楽にする工程をさらに含む。例えば、薬学的有効量の本明細書に記載される医薬品を投与すると、対象はメチオニン制限食から離れることができる、または楽にしたメチオニン制限食を受けることができる。

【００１７】

一部の実施形態では、本方法が抗血小板薬を投与する工程をさらに含む。

一部の実施形態では、抗血小板薬がワルファリン血液希釈剤または抗凝固薬である。

一部の実施形態では、治療有効量の医薬製剤を投与する工程が約３日に１回行われる。

【００１８】

一部の実施形態では、治療有効量の医薬製剤を投与する工程が約２日に１回行われる。一部の実施形態では、治療有効量の医薬製剤を投与する工程が約１日に１回行われる。

一部の実施形態では、治療有効量の医薬製剤を投与する工程が約１日に２回行われる。

【００１９】

一部の実施形態では、治療有効量の医薬製剤を投与する工程が約１週間に１回行われる。

一部の実施形態では、治療有効量の医薬製剤を投与する工程が約１週間に２回行われる。

【００２０】

一部の実施形態では、治療有効量の医薬製剤を投与する工程が約６週間にわたって繰り返される。

一部の実施形態では、治療有効量の医薬製剤を投与する工程が約３か月間にわたって繰り返される。

【００２１】

一部の実施形態では、治療有効量の医薬製剤を投与する工程が約６か月間にわたって繰り返される。

一部の実施形態では、治療有効量の医薬製剤を投与する工程が６か月間超にわたって繰り返される。

【００２２】

一部の実施形態では、治療有効量の医薬製剤を投与する工程が対象の残りの寿命にわたって繰り返される。

一部の実施形態では、対象における上昇した総血漿ホモシステイン（ｔＨｃｙ）レベルが約５μｍｏｌ／Ｌ超のｔＨｃｙレベルを含む。

【００２３】

一部の実施形態では、対象における上昇した総血漿ホモシステイン（ｔＨｃｙ）レベルが約１０μｍｏｌ／Ｌ超のｔＨｃｙレベルを含む。

一部の実施形態では、対象における上昇した総血漿ホモシステイン（ｔＨｃｙ）レベルが約１５μｍｏｌ／Ｌ超のｔＨｃｙレベルを含む。

【００２４】

一部の実施形態では、上昇した総血漿ホモシステイン（ｔＨｃｙ）レベルを有する対象が遺伝的に定義されたＨＣＵ患者である。

一部の実施形態では、上昇した総血漿ホモシステイン（ｔＨｃｙ）レベルを有する対象が上昇したｔＨｃｙレベルを有するかＣＢＳ欠損を有する遺伝的に定義されていない患者である。

【００２５】

対象における疾患重症度または疾患進行の代謝指標のレベルを決定する工程と；（ｉ）配列番号１を含む単離シスタチオニンβ合成酵素（ＣＢＳ）タンパク質を含む原薬；（ｉｉ）ＣＢＳタンパク質に共有結合的に結合したＰＥＧ分子；および（ｉｉｉ）薬学的に許容される賦形剤、希釈剤またはアジュバントを含む治療有効量の医薬製剤を対象に投与する工程とを含み、対象が遺伝的に定義されたＨＣＵ患者、または上昇したｔＨｃｙレベルを有するかＣＢＳ欠損を有する遺伝的に定義されていない患者であり、治療有効量の医薬製剤が、対象における疾患重症度または疾患進行の代謝指標のレベルに従って調整される原薬の投与量を含む、対象におけるＣＢＳ欠損を処置する方法も提供される。

【００２６】

一部の実施形態では、対象における疾患重症度または疾患進行の代謝指標のレベルを決定する工程が、対象から血液または血漿試料を得ること、試料における疾患重症度または疾患進行の１つまたは複数の代謝指標のレベルを測定すること、および疾患重症度または疾患進行の１つまたは複数の代謝指標のレベルを、健康な対象からの対照試料における同じ代謝指標のレベルと比較することを含む。

【００２７】

一部の実施形態では、対象における疾患重症度または疾患進行の代謝指標のレベルに従って調整される原薬の投与量が、低用量、中用量または高用量の２０ＮＨＳ　ＰＥＧ－ＣＢＳを含む。

【００２８】

一部の実施形態では、低用量の２０ＮＨＳ　ＰＥＧ－ＣＢＳが、１日１回または２回の約０．２５ｍｇ／ｋｇ～約１．０ｍｇ／ｋｇの２０ＮＨＳ　ＰＥＧ－ＣＢＳを含む。

一部の実施形態では、中用量の２０ＮＨＳ　ＰＥＧ－ＣＢＳが、１日１回または２回の約０．５ｍｇ／ｋｇ～約１．５ｍｇ／ｋｇの２０ＮＨＳ　ＰＥＧ－ＣＢＳを含む。

【００２９】

一部の実施形態では、高用量の２０ＮＨＳ　ＰＥＧ－ＣＢＳが、１日１回または２回の約１ｍｇ／ｋｇ～約２ｍｇ／ｋｇの２０ＮＨＳ　ＰＥＧ－ＣＢＳを含む。

一部の実施形態では、高用量の２０ＮＨＳ　ＰＥＧ－ＣＢＳが、１日１回または２回の約２ｍｇ／ｋｇ～約１０ｍｇ／ｋｇの２０ＮＨＳ　ＰＥＧ－ＣＢＳを含む。

【００３０】

一部の実施形態では、疾患重症度または疾患進行の代謝指標が、総ホモシステイン（ｔＨｃｙ）、メチオニン、クレアチニン、Ｃ反応性タンパク質、ジメチルグリシン、アラニンアミノトランスフェラーゼ、プロテインＣ、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（ＡＳＴ）、アンチトロンビンＩＩＩおよび／またはアポリポタンパク質Ａである。

【００３１】

一部の実施形態では、疾患重症度または進行の代謝指標がｔＨｃｙであり、２０ＮＨＳ　ＰＥＧ－ＣＢＳの投与量が上昇した低ｔＨｃｙレベル、上昇した中ｔＨｃｙレベル、または上昇した高ｔＨｃｙレベルに従って対象に投与される。

【００３２】

対象におけるクレアチニン、高感度Ｃ反応性タンパク質、フィブリノーゲンまたはプロテインＣ活性のうちの１つまたは複数のレベルを測定する工程と；１つまたは複数のレベルを、ホモシスチン尿症を有さないことが分かっている対象の集団もしくはホモシスチン尿症を有することが分かっている対象の集団、またはその両方における１つまたは複数のレベルについての既知の値の範囲に対して比較する工程と；対象において測定した１つまたは複数のレベルに従って対象における疾患進行または疾患重症度を査定する工程と；疾患進行または疾患重症度に従って対象のための酵素療法の投与量を調整する工程と；酵素療法を対象に投与する工程とを含む、ホモシスチン尿症を有するまたは有する疑いがある

対象を処置する方法も本明細書に記載される。これらの方法では、酵素療法を投与する工程が、配列番号１を含むまたは配列番号１からなる単離シスタチオニンβ合成酵素（ＣＢＳ）タンパク質を含む原薬を投与することを含み、ＣＢＳタンパク質が、ＣＢＳタンパク質に共有結合的に結合したＰＥＧ分子を有する。

【００３３】

前記のおよび他の目的、特徴および利点は、付随する図面に例示される、本開示の特定の実施形態の以下の説明から明らかになるであろう。図面は必ずしも縮尺通りではない；代わりに、本開示の様々な実施形態の原理の例示に重点が置かれている。

【図面の簡単な説明】

【００３４】

【図１】ＨＣＵ患者の自然歴研究で検査した一定の生物学的マーカーについて高い、正常な、または低い実験室値を有する患者の数を示す図。図１中、ＡＬＴ－ＳＧＰＴ＝アラニンアミノトランスフェラーゼ－血清グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ；ＡＳＴ－ＳＧＯＴ＝アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ－血清グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ；ＤＭＧ＝ジメチルグリシン；ｈｓＣＲＰ＝「高感度」Ｃ反応性タンパク質；Ｐ１ＮＰ＝１型プロコラーゲンＮ末端プロペプチド。

【図２】骨格脆弱性についての１００μＭ以下および１００μＭ超の血漿ｔＨｃｙレベルの相関を示す図。

【図３】検査した認知機能についてのＮＩＨ　Ｔｏｏｌｂｏｘ中央スコアおよび四分位スコアを示す図。箱ひげ図の箱は、データの２５パーセンタイル～７５パーセンタイルを包含し、中央値は箱中で水平線として表される。ひげはデータ最小値および最大値を表す。結晶性認知複合（Ｃｒｙｓｔａｌｉｚｅｄ　Ｃｏｇｎｉｔｉｏｎ　Ｃｏｍｐｏｓｉｔｅ）＝過去の学習および知識を反映する認知区域。流動性認知複合（Ｆｌｕｉｄ　Ｃｏｇｎｉｔｉｏｎ　Ｃｏｍｐｏｓｉｔｅ）＝学習する、新規な問題を解決する、および記憶を使用する能力を反映する認知区域。

【図４】認知機能に対するｔＨｃｙレベルの効果を示す図。

【発明を実施するための形態】

【００３５】

Ｉ．導入

シスタチオニンベータ合成酵素欠損ホモシスチン尿症（ＨＣＵ）は、高レベルのＭｅｔおよび低下した濃度のシステイン（Ｃｙｓ）と一緒に、上昇したレベルの血漿ホモシステイン（Ｈｃｙ）を特徴とする（それぞれ全体が本願明細書に援用される、ヤップ　エス（Ｙａｐ　Ｓ．）シスタチオニンベータ合成酵素欠損によるホモシスチン尿症（Ｈｏｍｏｃｙｓｔｉｎｕｒｉａ　ｄｕｅ　ｔｏ　ｃｙｓｔａｔｈｉｏｎｉｎｅ　ｂｅｔａ－ｓｙｎｔｈａｓｅ　ｄｅｆｉｃｉｅｎｃｙ）．Ｏｒｐｈａｎｅｔ　Ｅｎｃｙｃｌｏｐａｅｄｉａ［定期オンライン］２００５；モリスら（Ｍｏｒｒｉｓ　ｅｔ　ａｌ．）　Ｊ　Ｉｎｈｅｒｉｔ　Ｍｅｔａｂ　Ｄｉｓ　２０１７；　４０：４９－７４；ＮＯＲＤ、クラウス　ジェイピー（Ｋｒａｕｓ　ＪＰ）．シスタチオニンベータ合成酵素欠損によるホモシスチン尿症（Ｈｏｍｏｃｙｓｔｉｎｕｒｉａ　ｄｕｅ　ｔｏ　ｃｙｓｔａｔｈｉｏｎｉｎｅ　ｂｅｔａ－ｓｙｎｔｈａｓｅ　ｄｅｆｉｃｉｅｎｃｙ）．ＮＯＲＤ［定期オンライン］２０１７参照）。今日までに、ＨＣＵに関連付けられるＣＢＳ遺伝子の１８０超の異なる変異が識別されている（全体が本願明細書に援用される、Ｈｕｍａｎ　Ｇｅｎｏｍｅ　Ｍｕｔａｔｉｏｎ　Ｄａｔａｂａｓｅ．２０１７．Ｒｅｆ　Ｔｙｐｅ：オンラインソース．ｈｇｍｄ．ｃｆ．ａｃ．ｕｋ／ａｃ／ｉｎｄｅｘ．ｐｈｐで入手可能、参照）。ホモシステイン（Ｈｃｙ）は、セリンと一緒に、ＣＢＳ酵素の基質として働く、天然に存在するアミノ酸である。ＣＢＳは、メチル基転移、硫黄転移および再メチル化経路の交差点で作動することによって、メチオニン（Ｍｅｔ）からシステイン（Ｃｙｓ）への硫黄の一方向性流を支配する（全体が本願明細書に援用される、非特許文献３参照）。天然ＣＢＳは、アロステリック活性化因子Ｓ－アデノシルメチオニン（ＳＡＭ）の結合によって活性化され、ピリドキサール－５’－リン酸（ピリドキシンまたはビタミンＢ６）依存的に、セリンがＨｃ

ｙと縮合してシスタチオニン（Ｃｔｈ）を形成するβ置換反応を触媒する。ＣＢＳの下流で作動する、シスタチオニンγ－リアーゼ（ＣＧＬ）は、Ｃｔｈを基質として使用してＣｙｓを作製する。よって、ＣＢＳの適した機能は、Ｈｃｙ、ＭｅｔおよびＣｙｓの代謝の調節にとって重要である。

【００３６】

正常な総ホモシステイン（ｔＨｃｙ）レベルは、年齢、性別および栄養状態で変動するが、典型的には４．５～１１μｍｏｌ／Ｌの間の範囲である（全体が本願明細書に援用される、モリスら（Ｍｏｒｒｉｓ ｅｔ ａｌ．） Ｊ Ｉｎｈｅｒｉｔ Ｍｅｔａｂ Ｄｉｓ ２０１７；４０：４９－７４参照）。男性は女性よりもわずかに（１～２μｍｏｌ／Ｌ）高いｔＨｃｙレベルを有する傾向があり、患者が小児から８０歳になるにつれて、平均値のおおよその倍加が観察される（全体が本願明細書に援用される、ヤップら（Ｙａｐ ｅｔ ａｌ．） Ｊ Ｉｎｈｅｒｉｔ Ｍｅｔａｂ Ｄｉｓ １９９８；２１：７３８－７４７参照）。葉酸補充集団では、ｔＨｃｙレベルの上限（９７．５％）が、６５歳未満の成人でおおよそ１２μｍｏｌ／Ｌ、６５歳超の成人で１６μｍｏｌ／Ｌである。多くのＨＣＵ患者が、１００μｍｏｌ／Ｌ超の総ｔＨｃｙレベルで重度の高ホモシステイン血症を呈示するが、軽度～数倍の正常の範囲の上昇を呈す者もいる（全体が本願明細書に援用される、モリスら（Ｍｏｒｒｉｓ ｅｔ ａｌ．）Ｊ Ｉｎｈｅｒｉｔ Ｍｅｔａｂ Ｄｉｓ ２０１７；４０：４９－７４参照）。ｔＨｃｙレベルは、疾患の重症度と高度に相関することが観察されている（全体が本願明細書に援用される、ヤップら（Ｙａｐ ｅｔ ａｌ．）Ｊ Ｉｎｈｅｒｉｔ Ｍｅｔａｂ Ｄｉｓ １９９８；２１：７３８－７４７参照）。

【００３７】

ＨＣＵ徴候および症状の重症度および呈示は、患者間で広く変動する（それぞれ全体が本願明細書に援用される、カラカら（Ｋａｒａｃａ ｅｔ ａｌ．）Ｇｅｎｅ ２０１４；５３４：１９７－２０３；トロンドルら（Ｔｒｏｎｄｌｅ ｅｔ ａｌ．）Ａｃｔａ Ｍｅｄ Ａｕｓｔｒｉａｃａ ２００１；２８：１４５－１５１；クルイトマンら（Ｋｌｕｉｊｔｍａｎｓ ｅｔ ａｌ．）Ａｍ Ｊ Ｈｕｍ Ｇｅｎｅｔ １９９９；６５：５９－６７参照）。多くの患者が、１００μｍｏｌ／Ｌ超の総ホモシステイン（ｔＨｃｙ）レベルで重度の高ホモシステイン血症を呈示するが、軽度～数倍の正常の範囲のｔＨｃｙ上昇を呈す者もいる（全体が本願明細書に援用される、モリスら（Ｍｏｒｒｉｓ ｅｔ ａｌ）． Ｊ Ｉｎｈｅｒｉｔ Ｍｅｔａｂ Ｄｉｓ ２０１７； ４０：４９－７４参照）。有意に上昇したｔＨｃｙレベルは、通例重度の呈示と相関し、より低いレベルは、典型的にはより軽度の形態の疾患と相関する。

【００３８】

ＨＣＵは、一般的には、罹患個体が、正常なＣＢＳ機能に要求されるＣＢＳ酵素補因子であるピリドキシン（ビタミンＢ６）による総ホモシステイン（ｔＨｃｙ）低下処置に応答するかどうかに従って分類される（全体が本願明細書に援用される、マッドら（Ｍｕｄｄ ｅｔ ａｌ．）Ａｍ Ｊ Ｈｕｍ Ｇｅｎｅｔ １９８５；３７：１－３１；アボットら（Ａｂｂｏｔｔ ｅｔ ａｌ．）Ａｍ Ｊ Ｍｅｄ Ｇｅｎｅｔ １９８７；２６：９５９－９６９参照）。通例、ピリドキシンに応答性の患者は、より軽度の形態の障害をもたらす、より低いｔＨｃｙレベルを有する。これらの患者は、晩年に、ただ１つのまたは数種のＨＣＵ症状を呈示し得、多くは未診断のままである。結果として、ピリドキシンに高度に応答性の患者は、ほとんどの研究で標本として不十分であると考えられる。

【００３９】

後ろ向き研究により、最高のｔＨｃｙレベルを有する患者（処置または未処置）が、より重度の症状を、人生の早期に呈示することが示されている（共に全体が本願明細書に援用される、ヤップら（Ｙａｐ ｅｔ ａｌ．） Ｊ Ｉｎｈｅｒｉｔ Ｍｅｔａｂ Ｄｉｓ １９９８； ２１：７３８－７４７；マッドら（Ｍｕｄｄ ｅｔ ａｌ．）Ａｍ Ｊ Ｈｕｍ Ｇｅｎｅｔ １９８５；３７：１－３１参照）。上昇したｔＨｃｙレベルを有する未処置個体は、典型的には成長障害、血栓塞栓症、眼の水晶体のその後の脱臼を伴う重度

の近視、骨粗鬆症型骨折、マルファン様体質（特に長骨の伸長）、および学習困難を含む精神医学的異常を呈示する（それぞれ全体が本願明細書に援用される、ヤップ エス（Ｙａｐ Ｓ．）シスタチオニンベータ合成酵素欠損によるホモシスチン尿症（Ｈｏｍｏｃｙｓｔｉｎｕｒｉａ ｄｕｅ ｔｏ ｃｙｓｔａｔｈｉｏｎｉｎｅ ｂｅｔａ－ｓｙｎｔｈａｓｅ ｄｅｆｉｃｉｅｎｃｙ）．Ｏｒｐｈａｎｅｔ Ｅｎｃｙｃｌｏｐａｅｄｉａ［定期オンライン］２００５；モリスら（Ｍｏｒｒｉｓ ｅｔ ａｌ．） Ｊ Ｉｎｈｅｒｉｔ Ｍｅｔａｂ Ｄｉｓ ２０１７； ４０：４９－７４；ＮＯＲＤ、クラウス ジェイピー（Ｋｒａｕｓ ＪＰ．）シスタチオニンベータ合成酵素欠損によるホモシスチン尿症（Ｈｏｍｏｃｙｓｔｉｎｕｒｉａ ｄｕｅ ｔｏ ｃｙｓｔａｔｈｉｏｎｉｎｅ ｂｅｔａ－ｓｙｎｔｈａｓｅ ｄｅｆｉｃｉｅｎｃｙ）．ＮＯＲＤ［定期オンライン］２０１７参照）。上昇したｔＨｃｙレベルを有する一部の患者は重度の小児発症多系統疾患を有する。より重度の患者では、処置をしないと、平均余命が著しく減少する（全体が本願明細書に援用される、モリスら（Ｍｏｒｒｉｓ ｅｔ ａｌ．） Ｊ Ｉｎｈｅｒｉｔ Ｍｅｔａｂ Ｄｉｓ ２０１７； ４０：４９－７４参照）。

【００４０】

Ｈｃｙ由来化合物は、ｔＨｃｙとして測定され、遊離チオールホモシステイン（Ｈｃｙ－ＳＨまたはｆＨｃｙ）、ジスルフィド（ホモシステイン－システインおよびホモシステインなど）およびタンパク質結合ホモシステインからなる（それぞれ全体が本願明細書に援用される、ウィーランド（Ｕｅｌａｎｄ）；Ｎｏｒｄ Ｍｅｄ １９８９；１０４：２９３－２９８；マッドら（Ｍｕｄｄ ｅｔ ａｌ．）Ｎ Ｅｎｇｌ Ｊ Ｍｅｄ １９９５；３３３：３２５；マッドら（Ｍｕｄｄ ｅｔ ａｌ．）Ａｒｔｅｒｉｏｓｃｌｅｒ Ｔｈｒｏｍｂ Ｖａｓｃ Ｂｉｏｌ ２０００；２０：１７０４－１７０６参照）。病態生理学的効果の多くはＨｃｙ中のスルフヒドリル基の存在に依存するので（それぞれ全体が本願明細書に援用される、ヤップ エス（Ｙａｐ Ｓ．）シスタチオニンベータ合成酵素欠損によるホモシスチン尿症（Ｈｏｍｏｃｙｓｔｉｎｕｒｉａ ｄｕｅ ｔｏ ｃｙｓｔａｔｈｉｏｎｉｎｅ ｂｅｔａ－ｓｙｎｔｈａｓｅ ｄｅｆｉｃｉｅｎｃｙ）．Ｏｒｐｈａｎｅｔ Ｅｎｃｙｃｌｏｐａｅｄｉａ［定期オンライン］２００５；ウィーランドら（Ｕｅｌａｎｄ ｅｔ ａｌ．）；Ｎｏｒｄ Ｍｅｄ １９８９；１０４：２９３－２９８；マッドら（Ｍｕｄｄ ｅｔ ａｌ．）Ｎ Ｅｎｇｌ Ｊ Ｍｅｄ １９９５；３３３：３２５参照）、スルフヒドリル型（ホモシステイン；Ｈｃｙ）とジスルフィド型（ホモシステイン）の区別（全体が本願明細書に援用される、ヤップ エス（Ｙａｐ Ｓ．）シスタチオニンベータ合成酵素欠損によるホモシスチン尿症（Ｈｏｍｏｃｙｓｔｉｎｕｒｉａ ｄｕｅ ｔｏ ｃｙｓｔａｔｈｉｏｎｉｎｅ ｂｅｔａ－ｓｙｎｔｈａｓｅ ｄｅｆｉｃｉｅｎｃｙ）．Ｏｒｐｈａｎｅｔ Ｅｎｃｙｃｌｏｐａｅｄｉａ［定期オンライン］２００５参照）が重要である。

【００４１】

ＣＢＳは主に、肝臓、膵臓、腎臓および脳で発現される（全体が本願明細書に援用される、モリスら（Ｍｏｒｒｉｓ ｅｔ ａｌ．） Ｊ Ｉｎｈｅｒｉｔ Ｍｅｔａｂ Ｄｉｓ ２０１７； ４０：４９－７４参照）。触媒ドメインはピリドキサール５’－リン酸（ピリドキシンまたはビタミンＢ６としても知られる補因子）に結合し、調節ドメインはＳＡＭ（アロステリック活性化因子）に結合する。

【００４２】

不十分なレベルのＣＢＳ酵素活性は、第１の工程で硫黄転移経路を遮断し、Ｈｃｙ蓄積、上昇したＳＡＨおよびＭｅｔレベル、ならびに低下したＣｔｈおよびＣｙｓレベルをもたらす。これらの臨床的証拠として、本明細書で概説される調節不全Ｍｅｔ代謝産物は、上昇したＨｃｙ（多くの場合、血漿ｔＨｃｙとして臨床的に測定される）がＨＣＵの病態生理学に最も強力に関係していることを実証している。

【００４３】

正常よりも高いＨｃｙレベルはタンパク質上のスルフヒドリル基を修飾し、正しいタンパク質架橋を妨げ、複数の身体系にわたる構造的異常につながる。上昇したＨｃｙレベル

はまた、細胞内シグナル伝達を損ない、内皮機能障害、ならびに最終的には血栓塞栓症および血管疾患をもたらす。ＨＣＵでは、Ｈｃｙの蓄積が、眼、骨格、血管および心理学的顕在化につながる。

【００４４】

ＨＣＵの診断は時々、ＣＢＳ遺伝子の分子遺伝検査によって確認される（全体が本願明細書に援用される、非特許文献２参照）。現在のスクリーニング手法は通常、あまり重度でないＣＢＳ欠損を有する新生児を検出することができず、より重度のＨＣＵを有する患者のごく少数を検出するにすぎない（非特許文献４；非特許文献５；非特許文献６参照）。

【００４５】

臨床試料中のＨｃｙレベルを決定するために一般的に好まれる測定は、遊離Ｈｃｙならびにタンパク質に結合したＨｃｙまたはジスルフィド型のＨｃｙを含むｔＨｃｙである。正常なｔＨｃｙレベルは、年齢、性別および栄養状態で変動するが、典型的には４．５～１１μＭの間の範囲である（ＱＵＥＳＴ　ＤＩＡＧＮＯＳＴＩＣＳ（商標）参照範囲）。多くのＨＣＵ患者が、１００μＭ超の総ｔＨｃｙレベルで重度の高ホモシスチン尿症を呈するが、軽度～数倍の正常の範囲の上昇を呈す者もいる（全体が本願明細書に援用される、モリスら（Ｍｏｒｒｉｓ　ｅｔ　ａｌ．）　Ｊ　Ｉｎｈｅｒｉｔ　Ｍｅｔａｂ　Ｄｉｓ　２０１７；　４０：４９－７４参照）。ｔＨｃｙレベルは、疾患の重症度と高度に相関する（ヤップら（Ｙａｐ　ｅｔ　ａｌ．）　Ｊ　Ｉｎｈｅｒｉｔ　Ｍｅｔａｂ　Ｄｉｓ　１９９８；　２１：　７３８－４７参照）。

【００４６】

研究により、ＨＣＵ患者におけるＨｃｙレベルの低下が、臨床症状のあまり重度でない顕在化と相関することが示されている（共に全体が本願明細書に援用される、ヤップら（Ｙａｐ　ｅｔ　ａｌ．）Ｊ　Ｉｎｈｅｒｉｔ　Ｍｅｔａｂ　Ｄｉｓ　１９９８；２１：７３８－４７；ヤップら（Ｙａｐ　ｅｔ　ａｌ．）Ａｒｔｅｒｉｏｓｃｌｅｒ　Ｔｈｒｏｍｂ　Ｖａｓｃ　Ｂｉｏｌ．２００１年１２月；２１（１２）：２０８０－５参照）。ホモシステインレベルがこれらの系に対する損傷を引き起こす経路は広く記載されており（例えば、全体が本願明細書に援用される、アジスら（Ａｊｉｔｈ　ｅｔ　ａｌ．）　Ｃｌｉｎ　Ｃｈｉｍ　Ａｃｔａ　２０１５；４５０：３１６－３２１；ベヘラら（Ｂｅｈｅｒａ　ｅｔ　ａｌ．）　Ｊ　Ｃｅｌｌ　Ｐｈｙｓｉｏｌ　９９９９９：１－６，　２０１６；サハら（Ｓａｈａ　ｅｔ　ａｌ．）ＦＡＳＥＢ　Ｊ　２０１６；３０：４４１－４５６参照）、疾患におけるＨｃｙの有意な病理学的役割を暴く、一般集団におけるＨｃｙの役割を調査する研究につながっている。

【００４７】

本明細書に記載される医薬品による処置の１つの目標は、循環におけるＣＢＳ酵素活性を増加させて、改善された代謝制御をもたらし、それによって、疾患の臨床的顕在化を改良し、さらなる悪化を遅くさせるまたは予防することである。酵素などの高分子量化合物は、限定された組織浸透能力を有し、よって、血漿中に主に存在する。これらのタンパク質は、典型的には、いくつかの機序によって血流から除去されるので、短期間、循環中に維持される（全体が本願明細書に援用される、ブグメイスターら（Ｖｕｇｍｅｙｓｔｅｒ　ｅｔ　ａｌ．）Ｗｏｒｌｄ　Ｊ　Ｂｉｏｌ　Ｃｈｅｍ．２０１２；３（４）：７３－９２参照）。理想的には、投与されたＣＢＳが、硫黄アミノ酸代謝に対する定常的な効果を有するのに十分な時間にわたって血漿中で高い活性を維持するであろう。この目標は、ＰＥＧ部分のタンパク質表面上への付加であるＰＥＧ化によって達成され得る。タンパク質のＰＥＧ化は、広く受け入れられており、タンパク質安定性およびサイズを増加させ、腎排出を減少させながら、タンパク質分解、免疫応答および抗原性を最小化することが示されている戦略である（全体が本願明細書に援用される、カンら（Ｋａｎｇ　ｅｔ　ａｌ．）２００９；１４（２）：３６３－３８０参照）。本明細書に記載される医薬品は、対象に投与するために製剤化され、長期全身曝露用に設計されたＰＥＧ化ｈｔＣＢＳ　Ｃ１５Ｓ酵素である。

【００４８】
Ａ．ホモシスチン尿症の臨床的顕在化
ＨＣＵ患者で一般的に罹患する４つの系（眼、骨格、心血管および神経）における上昇したｔＨｃｙレベルおよび負の臨床転帰の因果効果を指し示す有意な証拠がある。これらのデータは、軽度に上昇したレベルのｔＨｃｙと負の転帰との間の強力な関係を実証する一般集団における研究によってさらに補足される。
【００４９】
１．眼
眼に罹患する異常は、ＨＣＵの早期臨床徴候であり得る。多くの個体は、眼球の中心からの眼の水晶体の変位（水晶体偏位）を発症する。罹患個体はまた、通常、重度の近視（近眼）および虹彩振盪（眼の着色部分の震え）を発症する。水晶体偏位および近視は通常、１歳以降で、未処置個体では、１０歳前に発症する（全体が本願明細書に援用される、マッドら（Ｍｕｄｄ ｅｔ ａｌ．）Ａｍ Ｊ Ｈｕｍ Ｇｅｎｅｔ １９８５；３７：１－３１参照）。あまり頻繁でなく起こる他の眼異常には、白内障、視神経変性および緑内障が含まれる。一部の個体は、霧視または視野中の「浮遊物」の出現を引き起こし得る網膜剥離を有し得る（全体が本願明細書に援用される、バークら（Ｂｕｒｋｅ ｅｔ ａｌ．）Ｂｒ Ｊ Ｏｐｈｔｈａｌｍｏｌ、１９８９；７３（６）：４２７－３１参照）。
【００５０】
上昇したＨｃｙレベルは、ＨＣＵ患者および一般集団において、眼合併症、特に水晶体脱臼の強力な独立したリスクファクターである（全体が本願明細書に援用される、マッドら（Ｍｕｄｄ ｅｔ ａｌ．）Ａｍ Ｊ Ｈｕｍ Ｇｅｎｅｔ １９８５；３７：１－３１；アジスら（Ａｊｉｔｈ ｅｔ ａｌ．）Ｃｌｉｎ Ｃｈｉｍ Ａｃｔａ ２０１５；４５０：３１６－３２１；ミュルビヒルら（Ｍｕｌｖｉｈｉｌｌ ｅｔ ａｌ．）Ｊ ＡＡＰＯＳ ２００１；５：３１１－３１５参照）。処方された薬理学的介入および食事介入を用いた場合でさえ、ＨＣＵ患者の大部分が、最終的に眼合併症を呈示する。Ｈｃｙレベルを低下させることが、ＨＣＵ患者において水晶体脱臼を遅延させ、もしかすると、予防することが観察されている（全体が本願明細書に援用される、ヤップら（Ｙａｐ ｅｔ ａｌ．）Ｊ Ｉｎｈｅｒｉｔ Ｍｅｔａｂ Ｄｉｓ １９９８；２１：７３８－４７）。
【００５１】
２．中枢神経系
認知症状などの発達遅延および学習問題も、１～３歳で起こるＨＣＵの早期徴候であり得る（全体が本願明細書に援用される、Ｓｃｒｅｅｎｉｎｇ，Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ ａｎｄ Ｒｅｓｅａｒｃｈ ｉｎ Ｇｅｎｅｔｉｃｓ（ＳＴＡＲ－Ｇ）Ｐｒｏｊｅｃｔ．２０１６．Ｈｏｍｏｃｙｓｔｉｎｕｒｉａ．ｎｅｗｂｏｒｎｓｃｒｅｅｎｉｎｇ．ｉｎｆｏで入手可能；米国国立衛生研究所（Ｎａｔｉｏｎａｌ Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅｓ ｏｆ Ｈｅａｌｔｈ）（ＮＩＨ）、米国国立医学図書館（ＵＳ Ｎａｔｉｏｎａｌ Ｌｉｂｒａｒｙ ｏｆ Ｍｅｄｉｃｉｎｅ）、Ｇｅｎｅｔｉｃｓ Ｈｏｍｅ Ｒｅｆｅｒｅｎｃｅ．Ｈｏｍｏｃｙｓｔｉｎｕｒｉａ．２０１６．ｇｈｒ．ｎｌｍ．ｎｉｈ．ｇｏｖ参照）。ＨＣＵを有する個体における知能指数（ＩＱ）は、１０～１３８の範囲であると報告されている。最高のｔＨｃｙレベルを有する患者は、あまり重度でない罹患患者（平均ＩＱ７９）と比較して低いＩＱを有する可能性が高い（未処置の場合、平均ＩＱ５７）（全体が本願明細書に援用される、非特許文献２参照）。
【００５２】
発作は、ＨＣＵを有する未処置個体のおおよそ２０％で起こる（全体が本願明細書に援用される、マッドら（Ｍｕｄｄ ｅｔ ａｌ．）Ａｍ Ｊ Ｈｕｍ Ｇｅｎｅｔ １９８５；３７：１－３１参照）。多くの個体は、パーソナリティ障害、不安、うつ病、強迫性行動および精神病エピソードを含む精神医学問題を有する（非特許文献２参照）。ジストニアなどの錐体外路徴候も起こり得る（全体が本願明細書に援用される、Ｓｃｒｅｅｎｉｎｇ，Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ ａｎｄ Ｒｅｓｅａｒｃｈ ｉｎ Ｇｅｎｅｔｉｃｓ（ＳＴＡＲ－Ｇ）Ｐｒｏｊｅｃｔ．２０１６．Ｈｏｍｏｃｙｓｔｉｎｕｒｉａ．ｎｅｗｂｏｒ

ｎｓｃｒｅｅｎｉｎｇ．ｉｎｆｏで入手可能、参照）。
【００５３】
研究により、低Ｍｅｔ食、葉酸／Ｂビタミン補充ならびに／あるいはピリドキシンおよびベタイン療法によって誘導されるＨｃｙレベルの早期低下が、様々な神経障害の進行を遅延、および時々、予防または逆転し、ＨＣＵ患者における正常なＩＱの発達を可能にすることができることが示された（全体が本願明細書に援用される、エル・バシールら（Ｅｌ Ｂａｓｈｉｒ ｅｔ ａｌ．）ＪＩＭＤ Ｒｅｐ ２０１５；２１：８９－９５；ヤップら（Ｙａｐ ｅｔ ａｌ．）Ｊ Ｉｎｈｅｒｉｔ Ｍｅｔａｂ Ｄｉｓ ２００１；２４：４３７－４４７参照）。上昇したＨｃｙレベルと、認知症状、神経変性疾患、発作、ジストニア、精神病、認知障害、認知症およびうつ病を含む中枢神経系（ＣＮＳ）症状との間の関連は、ＨＣＵ患者および一般集団において明確に記録されている（全体が本願明細書に援用される、アボットら（Ａｂｂｏｔｔ ｅｔ ａｌ．）Ａｍ Ｊ Ｍｅｄ Ｇｅｎｅｔ １９８７；２６：９５９－９６９；シムケら（Ｓｃｈｉｍｋｅ ｅｔ ａｌ．）ＪＡＭＡ １９６５；１９３：７１１－７１９；ヘルマンら（Ｈｅｒｒｍａｎｎ ｅｔ ａｌ．）Ｃｌｉｎ Ｃｈｅｍ Ｌａｂ Ｍｅｄ ２０１１；４９：４３５－４４１参照）。
【００５４】
３．骨格系
ＨＣＵを有する個体は、種々の骨格異常を頻繁に発症する。罹患個体は、しばしば、長骨の菲薄化および伸長（くも肢）、脚をまっすぐにした場合に、膝が触れるように内側に曲がっている膝（「外反膝」またはＸ脚）、高度に反った足（凹足）、脊柱の異常な横湾曲（脊柱側弯症）、異常に突き出た胸（鳩胸）または異常に沈んだ胸（漏斗胸）を含む、「マルファン様」体質を有し、長身で痩せている。１０代までに、個体の５０％が骨粗鬆症の徴候を示す（全体が本願明細書に援用される、Ｓｃｒｅｅｎｉｎｇ，Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ ａｎｄ Ｒｅｓｅａｒｃｈ ｉｎ Ｇｅｎｅｔｉｃｓ（ＳＴＡＲ－Ｇ）Ｐｒｏｊｅｃｔ．２０１６．Ｈｏｍｏｃｙｓｔｉｎｕｒｉａ．ｎｅｗｂｏｒｎｓｃｒｅｅｎｉｎｇ．ｉｎｆｏで入手可能、参照）。ＨＣＵは、部分的には低い骨塩密度に起因し得る骨粗鬆症性骨折の増加したリスクに関連付けられている（全体が本願明細書に援用される、マッドら（Ｍｕｄｄ ｅｔ ａｌ．）Ａｍ Ｊ Ｈｕｍ Ｇｅｎｅｔ １９８５；３７：１－３１；ウェバーら（Ｗｅｂｅｒ ｅｔ ａｌ．）Ｍｏｌ Ｇｅｎｅｔ Ｍｅｔａｂ ２０１６；１１７：３５１－３５４参照）。
【００５５】
２５年間にわたって追った２５人のアイルランド人ＨＣＵ患者の研究で、骨格異常のリスクが、非遵守患者と比較して、Ｈｃｙ低下処置を良く遵守している患者でかなり低いことが分かった（全体が本願明細書に援用される、ヤップら（Ｙａｐ ｅｔ ａｌ．）Ｊ Ｉｎｈｅｒｉｔ Ｍｅｔａｂ Ｄｉｓ １９９８；２１：７３８－４７参照）。
【００５６】
４．心血管系
ＨＣＵと血管疾患との間の関係は、ホモ接合型ＨＣＵにより中等度～重度に上昇したＨｃｙレベルを有する患者における疫学的研究で１９８５年に最初に実証された（全体が本願明細書に援用される、マッドら（Ｍｕｄｄ ｅｔ ａｌ．）Ａｍ Ｊ Ｈｕｍ Ｇｅｎｅｔ １９８５；３７：１－３１参照）。血栓塞栓症は、ＨＣＵの最も重篤な、しばしば生命を脅かす合併症であり、いずれの血管にも罹患し得る。血栓塞栓症は、ＨＣＵ患者における罹患率および早死にの主因である（全体が本願明細書に援用される、ヤップら（Ｙａｐ ｅｔ ａｌ．）Ａｒｔｅｒｉｏｓｃｌｅｒ Ｔｈｒｏｍｂ Ｖａｓｃ Ｂｉｏｌ．２００１年１２月；２１（１２）：２０８０－５参照）。
【００５７】
血栓塞栓性イベントのリスクは、１６歳までにおおよそ２５％、２９歳までに５０％であった。いくつかの報告が、どのようにｔＨｃｙレベルを低下させる処置がＨＣＵ患者において罹患率の主因である血管イベントの発生率を有意に減少させたかを記載した（全体が本願明細書に援用される、ウィルケンら（Ｗｉｌｃｋｅｎ ｅｔ ａｌ．）Ｊ Ｉｎｈ

ｅｒｉｔ　Ｍｅｔａｂ　Ｄｉｓ　１９９７；２０：２９５－３００；ヤップら（Ｙａｐ　ｅｔ　ａｌ．）Ａｒｔｅｒｉｏｓｃｌｅｒ　Ｔｈｒｏｍｂ　Ｖａｓｃ　Ｂｉｏｌ．２００１年１２月；２１（１２）：２０８０－５参照）。それ以来、いくつかの他の研究が、ＨＣＵ患者における血管イベント、特に静脈血栓症の増加したリスクを実証した（全体が本願明細書に援用される、ケリーら（Ｋｅｌｌｙ　ｅｔ　ａｌ．）Ｎｅｕｒｏｌｏｇｙ　２００３；６０：２７５－２７９；マグナーら（Ｍａｇｎｅｒ　ｅｔ　ａｌ．）Ｊ　Ｉｎｈｅｒｉｔ　Ｍｅｔａｂ　Ｄｉｓ　２０１１；３４：３３－３７参照）。

【００５８】

５．追加の顕在化

あまり一般的ではないが、極度にきめの細かい脆い皮膚、傷みやすい髪、皮膚の変色（色素沈着減少）、および頬の発疹（頬部潮紅）を含むいくつかの追加の所見が、ＨＣＵ患者で報告されている。一部の個体は、肝臓の脂肪変化、腹壁の裂傷を通した腸の一部の突出（鼠径ヘルニア）または膵臓の炎症を発症し得る。脊柱の異常な前から後ろへの湾曲（脊柱後弯症）および虚脱肺（自然気胸）もＨＣＵを有する個体で報告されている（全体が本願明細書に援用される、非特許文献５参照）。

【００５９】

Ｂ．遺伝的に定義されていない患者集団における上昇したホモシステイン

正常なｔＨｃｙレベルは、年齢、性別および栄養状態で変動するが、典型的には４．５～１１μｍｏｌ／Ｌの範囲である（Ｑｕｅｓｔ　Ｄｉａｇｎｏｓｔｉｃｓ　Ｒｅｆｅｒｅｎｃｅ　Ｒａｎｇｅ、ｑｕｅｓｔｄｉａｇｎｏｓｔｉｃｓ．ｃｏｍ）。男性は女性よりわずかに（１～２μｍｏｌ／Ｌ）高いｔＨｃｙレベルを有する傾向があり、患者が小児期から８０歳まで年を取るにつれて、平均値のおおよその倍加が観察される（全体が本願明細書に援用される、レフサムら（Ｒｅｆｓｕｍ　ｅｔ　ａｌ．）Ｃｌｉｎ　Ｃｈｅｍ　２００４；５０：３－３２）。葉酸補充集団では、ｔＨｃｙレベルの上限（９７．５％）が、６５歳未満の成人でおおよそ１２μｍｏｌ／Ｌ、６５歳超の成人で１６μｍｏｌ／Ｌである。

【００６０】

正常より上のｔＨｃｙレベルを有する対象は、上昇したｔＨｃｙに関する合併症を発症するリスクが高い。例えば、上昇した総血漿ホモシステインレベルは、骨粗鬆症および／または骨折の増加したリスクに関連付けられている（全体が本願明細書に援用される、非特許文献７参照）。さらに加えて、上昇したｔＨｃｙは、認知症およびアルツハイマー病を含む認知症状の既知のリスクファクターである（全体が本願明細書に援用される、非特許文献８）。

【００６１】

よって、上昇したｔＨｃｙレベル、すなわち４．５～１１μｍｏｌ／Ｌの間の正常範囲を超えるｔＨｃｙレベルを有する患者を、本明細書に記載される化合物および方法を使用して処置して、シスタチオニンβ合成酵素の遺伝的に定義された欠損にかかわらず、上昇したｔＨｃｙレベルの骨格、心血管および／または認知症状を緩和することができる。

【００６２】

ＩＩ．組成物

Ａ．天然ヒトＣＢＳ酵素

ＣＢＳ完全天然酵素は、各単量体（サイズが６３ｋＤａである）が３つの機能的ドメインに組織化されている、４つの同一の単量体を含む四量体である。第１は、ヘムに結合し、酸化還元感知および／または酵素折り畳みで機能すると考えられる、約７０個のアミノ酸のＮ末端領域である。第２は、触媒コアを含有し、ＩＩ型ファミリーＰＬＰ（ピリドキサール－５’－リン酸）依存性酵素の折り畳みを示す中心ドメインである。補酵素ＰＬＰは、Ｎ末端ドメインとＣ末端ドメインとの間のくぼみに深く埋設されている。第３の領域は、Ｓ－アデノシルメチオニン（ＳＡＭ）に結合すると、酵素を活性化する、ＣＢＳモチーフのタンデムペアからなるＣ末端調節ドメインである。調節領域の除去によって、構成的に活性な酵素が作製される（全体が本願明細書に援用される、マイルズら（Ｍｉｌｅｓ

ｅｔ　ａｌ．）Ｊ　Ｂｉｏｌ　Ｃｈｅｍ．２００４年７月１６日；２７９（２９）：２９８７１－４参照）。

【００６３】

ピリドキサール－５’－リン酸（ＰＬＰ）依存性酵素折り畳みはヘム基を含有する。この酵素は、Ｌ－ホモシステインをＬ－セリンと縮合させてＬ－シスタチオニンを形成するＰＬＰ依存性ベータ置換反応を触媒する。この酵素は、Ｓ－アデノシル－Ｌ－メチオニン（Ａｄｏ－Ｍｅｔ）がＣ末端調節ドメインに結合して、これらのドメインのコンフォメーション再配列および自己抑制ブロックの放出をもたらすことによって、アロステリックに調節される。ＣＢＳ活性化は、Ｃ末端調節ドメインを完全に除去して、構成的に活性な酵素の二量体形態を作製することによっても達成することができる（それぞれ全体が本願明細書に援用される、マイルズら（Ｍｉｌｅｓ　ｅｔ　ａｌ．）Ｊ　Ｂｉｏｌ　Ｃｈｅｍ．２００４年７月１６日；２７９（２９）：２９８７１－４；エレノ－オルベアら（Ｅｒｅｎｏ－Ｏｒｂｅａ　ｅｔ　ａｌ．）Ｐｒｏｃ　Ｎａｔｌ　Ａｃａｄ　Ｓｃｉ　ＵＳＡ　１１１（３７）、Ｅ３８４５－３８５２（２０１４）参照）。

【００６４】

本明細書に記載される医薬品中の活性物質は、本配列表の配列番号２およびポリエチレングリコール（ＰＥＧ）の付加によって修飾された天然ＣＢＳタンパク質を表すアミノ酸配列と比較して、タンパク質のアミノ酸１５位でのシステインからセリンへの置換を有する組換えヒト切断型ＣＢＳタンパク質（ｈｔＣＢＳ　Ｃ１５Ｓ）である。この酵素はｈｔＣＢＳ　Ｃ１５Ｓとしても知られる。一定の実施形態では、原薬ｈｔＣＢＳ　Ｃ１５Ｓが、配列番号１のアミノ酸配列を有する。

【００６５】

この形態の酵素は、凝集に向かう傾向が高く、ヒトＣＢＳ（ｈＣＢＳ）の製造および生成に大きな制約を課す。ＰＥＧ化ｈｔＣＢＳ　Ｃ１５Ｓ（本明細書に定義される「２０ＮＨＳ　ＰＥＧ－ＣＢＳ」を含む）は、四量体ではなくて凝集の影響を受けにくい二量体を形成するように操作されている。酵素などの高分子量化合物は、タンパク質分解による分解および様々なクリアランス機序によって循環から除去される（全体が本願明細書に援用される、ブグメイスターら（Ｖｕｇｍｅｙｓｔｅｒ　ｅｔ　ａｌ．）Ｗｏｒｌｄ　Ｊ　Ｂｉｏｌ　Ｃｈｅｍ．２０１２；３（４）：７３－９２参照）。ＰＥＧ化は、タンパク質安定性を増加させ、腎排出を減少させながら、タンパク質分解および免疫原性を最小化することが公知である（全体が本願明細書に援用される、カンら（Ｋａｎｇ　ｅｔ　ａｌ．）２００９；１４（２）：３６３－３８０参照）。これらの構造修飾は、ＰＥＧ化ｈｔＣＢＳ　Ｃ１５Ｓを含む本明細書に記載される医薬品を、ＨＣＵのための酵素療法（ＥＴ）として天然ｈＣＢＳよりも適切な候補にする。

【００６６】

天然ＣＢＳは細胞内酵素であり、その酵素を細胞外環境からその主な細胞内作用部位に取り込むための機序が存在することは知られていないが、ＰＥＧ化ｈｔＣＢＳ　Ｃ１５Ｓは細胞外で作用する。天然内因性ＣＢＳとは異なり、ＰＥＧ化ｈｔＣＢＳ　Ｃ１５Ｓは、循環中で直接的に、および組織中で間接的に作動することによって代謝異常を矯正し、活性化のためにＳＡＭを要求することなくそうする。天然ｈＣＢＳ酵素は、Ｓ－アデノシルメチオニン（ＳＡＭ）がそのＣ末端調節ドメインに結合すると、細胞内で活性化される。しかしながら、患者と健康な個体の両方において、循環中のＳＡＭレベルは、ＣＢＳ活性化に要求されるレベルよりはるかに低い（全体が本願明細書に援用される、スタブラーら（Ｓｔａｂｌｅｒ　ｅｔ　ａｌ．）Ｍｅｔａｂｏｌｉｓｍ、２００２．５１（８）：９８１－８頁参照）。したがって、ＣＢＳは活性化しないので、天然ＣＢＳの循環への投与は無効であろう。ＰＥＧ化ｈｔＣＢＳ　Ｃ１５Ｓは、循環中にとどまり、細胞に進入しないが、ＣＢＳ　Ｃ末端調節ドメインの除去によってＳＡＭ活性化の必要性を回避して、酵素を構成的に活性にするよう操作されている。

【００６７】

Ｂ．酵素療法（ＥＴ）

ＰＥＧ化ｈｔＣＢＳ　Ｃ１５Ｓは、ＨＣＵを処置および／または遺伝的に定義されていない患者における上昇した総血漿ホモシステインを処置するためのＥＴのための、１５位でのシステインからセリンへの置換を有するＰＥＧ化切断型ｈＣＢＳである。この修飾は、四量体ではなく二量体を形成するよう酵素を最適化し、構成的に活性である。

【００６８】

ＰＥＧ化ｈｔＣＢＳ　Ｃ１５Ｓは、不完全なＣＢＳ活性を補充し、それによって、ＨＣＵのモデルにおけるホモシステイン（Ｈｃｙ）およびメチオニン（Ｍｅｔ）の血漿レベルを低下させ、シスタチオニン（Ｃｔｈ）レベルを上昇させ、システイン（Ｃｙｓ）レベルを正常化する。総Ｈｃｙ（ｔＨｃｙ）レベルの低下が現在の処置標的であり（全体が本願明細書に援用される、モリスら（Ｍｏｒｒｉｓ　ｅｔ　ａｌ．）Ｊ　Ｉｎｈｅｒｉｔ　Ｍｅｔａｂ　Ｄｉｓ．２０１７年１月；４０（１）：４９－７４参照）、臨床（眼、骨格、血管および神経学）転帰の改良と強力に相関する（全体が本願明細書に援用される、非特許文献５）。

【００６９】

ＰＥＧ　ｈｔＣＢＳ　Ｃ１５Ｓは、上昇したｔＨｃｙレベルを有する遺伝的に定義されていない対象を含む、上昇したＨｃｙレベルを有する対象におけるホモシステイン（Ｈｃｙ）の血漿レベルを低下させる。ＰＥＧ化ｈｔＣＢＳ　Ｃ１５Ｓは、天然ヒトＣＢＳ酵素の組換え型であり、大腸菌（Ｅ．ｃｏｌｉ）細菌で産生される。天然ヒトＣＢＳのＤＮＡ配列（本配列表の配列番号３）を遺伝子改変して、Ｃ末端調節領域（アミノ酸４１４～５５１）（配列番号４）を除去して、ヒト切断型ＣＢＳを形成した。ヒト切断型ＣＢＳのＤＮＡ配列をさらに改変して、ＤＮＡコード領域（配列番号３に対応する）の４３位にＴ→Ａの点突然変異を導入して、翻訳されたタンパク質の１５位にシステインからセリンへの置換をもたらし、ヒト切断型ＣＢＳ　Ｃ１５Ｓ（ｈｔＣＢＳ　Ｃ１５Ｓ）（配列番号５）を作製した。この変化は、凝集を減少させ、天然ｈＣＢＳと比較してバッチ間一貫性を可能にする。

【００７０】

この酵素を、発現中に大腸菌（Ｅ．ｃｏｌｉ）細菌中でさらに改変して、配列番号１に示されるタンパク質から第１のＭｅｔを除去する。その精製後、ｈｔＣＢＳ　Ｃ１５Ｓ酵素を、タンパク質の表面上の第一級アミンと反応するＮ－ヒドロキシスクシンイミドエステル官能化２０ｋＤａ　ＰＥＧ部分によるＰＥＧ化によってさらに修飾する。おおよその平均で５．１個のＰＥＧ分子が、酵素の各単量体単位に付着して、平均分子量２９０ｋＤａの異種二量体生成物を与える。

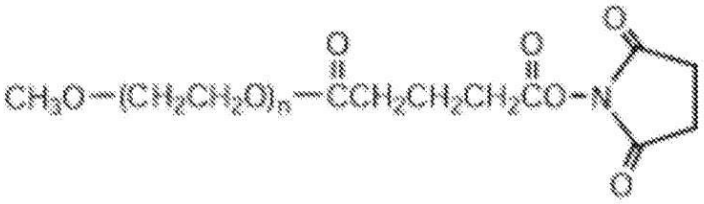
【００７１】

Ｃ．２０ＮＨＳ　ＰＥＧ－ＣＢＳを生成するためのｈｔＣＢＳ　Ｃ１５ＳのＰＥＧ化

ＭＥ－２００ＧＳ（メトキシ－ＰＥＧ－ＣＯ（CH_2）$_3$ＣＯＯ－ＮＨＳとも呼ばれる）を、ｈｔＣＢＳ　Ｃ１５ＳをＰＥＧ化するために本明細書で使用する：

【００７２】

【化１】



【００７３】

ＭＥ－２００ＧＳは、分子量２０ｋＤａおよび化学名α－スクシンイミジルオキシグルタリル－ω－メトキシ，ポリオキシエチレンを有する。ＭＥ－２００ＧＳは、ｈｔＣＢＳ　Ｃ１５Ｓの表面上の遊離アミンを標的化する。アミド結合が、ＰＥＧとｈｔＣＢＳ　Ｃ１５Ｓ上のリジン残基との間に形成される。得られた分子は、本開示の全体を通して、「２０ＮＨＳ　ＰＥＧ－ＣＢＳ」と呼ばれ、配列番号１で提供される、切断されていると共に

Ｃ１５Ｓ変異を有するＰＥＧ化ヒトシスタチオニンベータ合成酵素分子である。
【００７４】
Ｄ．翻訳後修飾
翻訳後修飾は、修飾ポリペプチドと未修飾ポリペプチドを分離するための追加のバイオプロセス工程を要求し、生物製剤の生成のコストを増加させ、効率を低下させるおそれがある。したがって、一部の実施形態では、翻訳後修飾に影響を及ぼすタンパク質をコードする標的遺伝子の発現をモジュレートすることによって、細胞内でのポリペプチド剤の生成を増強する。追加の実施形態では、第１の翻訳後修飾に影響を及ぼすタンパク質をコードする第１の標的遺伝子の発現をモジュレートし、第２の翻訳後修飾に影響を及ぼすタンパク質をコードする第２の標的遺伝子の発現をモジュレートすることによって、生物製剤の生成を増強する。
【００７５】
さらに加えて、原核細胞または真核細胞で発現されるタンパク質は、生物学的生成物の生成ならびに／あるいは構造、生物学的活性、安定性、均一性および／または他の特性を損なうおそれがあるいくつかの翻訳後修飾を受け得る。これらの修飾の多くは、細胞成長およびポリペプチド発現中に自発的に起こり、所与のポリペプチドのペプチド骨格、アミノ酸側鎖、ならびにアミノおよび／またはカルボキシル末端を含むいくつかの部位で起こり得る。加えて、所与のポリペプチドは、いくつかの異なる型の修飾を含み得る。例えば、大腸菌（Ｅ．ｃｏｌｉ）などの細菌細胞で発現されたタンパク質は、アセチル化、ヒストンクリッピング、カルボキシル化および／または脱アミドの対象となり得る（全体が本願明細書に援用される、ヤンら（Ｙａｎｇ　ｅｔ　ａｌ．）、ＰＮＡＳ　１１１（５２）Ｅ５６３３－Ｅ５６４２（２０１４）参照）。例えば、チャイニーズハムスター卵巣（ＣＨＯ）細胞などの鳥類および哺乳動物細胞で発現されるタンパク質は、アセチル化、カルボキシル化、ガンマカルボキシル化、ヒストンクリッピング、脱アミド、Ｎ末端グルタミン環化および脱アミド、およびアスパラギン脱アミドの対象となり得る。
【００７６】
一部の実施形態では、タンパク質脱アミドに関与するタンパク質をコードする標的遺伝子の発現をモジュレートすることによって、タンパク質の生成を増強する。タンパク質は、Ｎ末端グルタミンの環化および脱アミドならびにアスパラギンの脱アミドを含むいくつかの経路を介して脱アミドすることができる。よって、一実施形態では、タンパク質脱アミドに関与するタンパク質がＮ末端アスパラギンアミノヒドロラーゼである。タンパク質脱アミドは、変更された構造特性、低下した効力、低下した生物活性、低下した有効性、増加した免疫原性および／または他の望ましくない特性につながるおそれがあり、それだけに限らないが、例えばイオン交換クロマトグラフィー、ＨＰＬＣ、等電点電気泳動、キャピラリー電気泳動、ネイティブゲル電気泳動、逆相クロマトグラフィー、疎水性相互作用クロマトグラフィー、アフィニティークロマトグラフィー、質量分析またはＬ－イソアスパルチルメチルトランスフェラーゼの使用による、電荷に基づくタンパク質の分離を含むいくつかの方法によって測定することができる。
【００７７】
一部の実施形態では、タンパク質分泌に影響を及ぼすタンパク質が、Ｈｓｐ４０、ＨＳＰ４７（セルピンペプチダーゼ阻害剤、クレードＨ；熱ショックタンパク質４７とも呼ばれる）、ＨＳＰ６０、Ｈｓｐ７０、ＨＳＰ９０、ＨＳＰ１００、プロテインジスルフィドイソメラーゼ、ペプチジルプロリルイソメラーゼ、カルネキシン、Ｅｒｐ５７（プロテインジスルフィドイソメラーゼファミリーＡ、メンバー３）、およびＢＡＧ１からなる群から選択される分子シャペロンである。一部の実施形態では、タンパク質分泌に影響を及ぼすタンパク質が、γ－セクレターゼ、ｐ１１５、シグナル認識粒子（ＳＲＰ）タンパク質、セクレチン、およびキナーゼ（例えば、ＭＥＫ）からなる群から選択される。
【００７８】
ヌクレオチドを体系的に付加または除去してより長いまたはより短い配列を作製し、その点から標的ＲＮＡの上または下により長いまたはより短いサイズのウィンドウを進むこ

とによって作製された配列を検査することによって、さらなる最適化を達成することができることが企図される。新たな候補標的を作製することに向けたこの手法を、当技術分野で公知のまたは本明細書に記載される阻害アッセイにおける標的配列に基づくＲＮＡエフェクター分子の有効性についての検査とカップリングすることで、阻害効率におけるさらなる改善につながり得る。なおさらに、例えば本明細書に記載されるもしくは当技術分野で公知の修飾ヌクレオチドの導入、オーバーハングの付加もしくは変化、または発現阻害剤としての分子をさらに最適化する（例えば、血清安定性または循環半減期を増加させる、熱安定性を増加させる、膜横断送達を増強する、特定の位置または細胞型に向けた標的化、サイレンシング経路酵素との相互作用を増加させる、エンドソームからの放出を増加させる等）ための当技術分野で公知のおよび／もしくは本明細書に論じられる他の修飾によって、このような最適化配列を調整することができる。

【００７９】

Ｅ．安定性

原薬または医薬品は、種々の温度および貯蔵条件で安定である。一部の実施形態では、原薬または医薬品が、－６５℃および－２０℃で貯蔵した場合に、安定である。あるいは、原薬または医薬品は、約２℃～約８℃の範囲の温度で貯蔵した場合に、安定であり得る。あるいは、原薬または医薬品は、２５℃±２℃の範囲の温度で貯蔵した場合に、安定であり得る。例えば、原薬または医薬品は、２０℃～２５℃の間で安定なままである。一定の実施形態では、原薬または医薬品が、還元条件下で安定である。一定の実施形態では、原薬または医薬品が、非還元条件下で安定である。一部の実施形態では、原薬または医薬品が、少なくとも２日間、少なくとも７日間、少なくとも１か月間、少なくとも２か月間、少なくとも３か月間、少なくとも６か月間、または少なくとも１２か月間にわたって安定なままである。例えば、原薬または医薬品は、約２日間にわたる貯蔵中、安定なままである。例えば、原薬または医薬品は、約７日間にわたる貯蔵中、安定なままである。例えば、原薬または医薬品は、約１か月間にわたる貯蔵中、安定なままである。例えば、原薬または医薬品は、約２か月間にわたる貯蔵中、安定なままである。例えば、原薬または医薬品は、約３か月間にわたる貯蔵中、安定なままである。例えば、原薬または医薬品は、約６か月間にわたる貯蔵中、安定なままである。例えば、原薬または医薬品は、約１２か月間にわたる貯蔵中、安定なままである。例えば、原薬または医薬品は、約１８か月間にわたる貯蔵中、安定なままである。

【００８０】

一部の実施形態では、原薬または医薬品が、－６５℃で最大１８か月間の貯蔵にわたって安定なままである。一部の実施形態では、原薬または医薬品が、約２℃～約８℃の間で最大３か月間の貯蔵にわたって安定なままである。一部の実施形態では、原薬または医薬品が、２５℃±２℃で最大１か月間の貯蔵にわたって安定なままである。

【００８１】

一部の実施形態では、原薬または医薬品が、少なくとも３回の凍結および解凍サイクルにわたって安定なままである。一部の実施形態では、原薬または医薬品が、最大６回の凍結および解凍サイクルにわたって安定なままである。例えば、原薬または医薬品は、５回の凍結および解凍サイクルにわたって安定なままである。一定の実施形態では、医薬品が、注射器からの駆出後に安定である。

【００８２】

ＩＩＩ．医薬組成物

ＰＥＧ化ｈｔＣＢＳ　Ｃ１５Ｓを含む、本明細書に記載される医薬品は、ＨＣＵ患者においてホモシステインレベルを低下させ、システインレベルを正常化することによって、代謝制御を回復し、疾患の臨床顕在化を改良することを意図している。ｈｔＣＢＳ　Ｃ１５Ｓは、大腸菌（Ｅ．ｃｏｌｉ）ＢＬ２１（ＤＥ３）を使用した組換え技術によって製造され、１５ｍＭリン酸カリウム、８％（ｗ／ｖ）トレハロース、ｐＨ７．５に無菌医薬品として製剤化される。医薬品は、皮下（ＳＣ）注射による投与を意図している。

【００８３】

循環中のＰＥＧ化ｈｔＣＢＳ　Ｃ１５Ｓ活性は、組織中の代謝産物プロファイルも改善した、または完全に正常化さえした（全体が本願明細書に援用される、国際公開第２０１７／０８３３２７号参照）。したがって、医薬品は、必ずしもその自然細胞内環境に送達される必要がない。

【００８４】

医薬品は、ＨＣＵ患者における毒性Ｈｃｙの蓄積を減少させる；循環中のＣｙｓレベルを正常化する；循環中のＣｔｈレベルを上昇させる；ならびに／あるいはＨＣＵ顕在化の発生を予防する、遅延するおよび／または逆転させる。医薬品は、患者が正常食を楽しむことを可能にしながら、これらの利益のうちの少なくとも１つを達成する。実際、通常食（例えば、４．０ｇ／ｋｇのＭＥＴ）を用いた場合でさえ増加したＣｔｈ活性は、医薬品の増加した活性および／または減少した腎排出の証拠であることが観察された。

【００８５】

ＳＥＣ／ＵＶ／ＭＳからの同位体的に平均された分子量から計算された原薬の分子量は、単量体については４５．２９０ｋＤａ、二量体については９０．５８ｋＤａである。

全てのバッチが、実際に目に見える粒子を含まず、暗赤色の透明な液体であった。さらに加えて、還元条件と非還元条件の両方で実施したＳＤＳ－ＰＡＧＥおよびウエスタンブロットによって提供された結果は、各バッチについて互いに一貫性があった。これらの方法の各々を使用して、ＰＥＧ化バリアントの特有の、均一な、一定のパターンを実証した。抗凝固薬、ビタミンおよびミネラル補充、ベタイン、抗うつ薬を含む併用投薬を本明細書に記載される医薬品と組み合わせて、医薬組成物の有効性を増強することもできる。

【００８６】

ＩＶ．製剤

上記治療的使用について、投与される投与量は、採用される化合物、投与様式、所望の処置および指し示される障害により変動するであろう。例えば、本開示の化合物の１日投与量は、吸入する場合、１キログラム体重当たり０．０５マイクログラム（μｇ／ｋｇ）～１キログラム体重当たり１００マイクログラム（μｇ／ｋｇ）の範囲にあり得る。あるいは、化合物を経口投与する場合、本開示の化合物の１日投与量は、１キログラム体重当たり０．０１マイクログラム（μｇ／ｋｇ）～１キログラム体重当たり１００ミリグラム（ｍｇ／ｋｇ）の範囲にあり得る。

【００８７】

ＰＥＧ化されて本明細書に記載される原薬を形成する、配列番号１のアミノ酸配列を有するタンパク質はそのままで使用され得るが、通例、薬学的に許容されるアジュバント、希釈剤または担体と合わせて、医薬組成物の形態で投与される。したがって、本開示はさらに、薬学的に許容されるアジュバント、希釈剤または担体と合わせて、本明細書に記載される原薬を含む医薬組成物を提供する。

【００８８】

本開示の医薬組成物に使用され得る薬学的に許容されるアジュバント、希釈剤または担体は、医薬製剤の分野で慣用的に採用されているものであり、それだけに限らないが、糖、糖アルコール、デンプン、イオン交換体、アルミナ、ステアリン酸アルミニウム、レシチン、ヒト血清アルブミンなどの血清タンパク質、リン酸塩などの緩衝液物質、グリセリン、ソルビン酸、ソルビン酸カリウム、飽和植物脂肪酸の部分グリセリド混合物、水、硫酸プロタミン、リン酸水素二ナトリウム、リン酸水素カリウム、塩化ナトリウム、亜鉛塩などの塩または電解質、コロイドシリカ、三ケイ酸マグネシウム、ポリビニルピロリドン、セルロース系物質、ポリエチレングリコール、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリアクリレート、ワックス、ポリエチレン－ポリオキシプロピレン－ブロックポリマー、ポリエチレングリコールおよび羊毛脂（ラノリン）を含む。

【００８９】

本開示の医薬組成物は、経口、非経口、吸入スプレーにより、経腸、経鼻、頬側、経膣、または埋め込みリザーバーを介して投与され得る。一実施形態では、医薬組成物が経口投与され得る。一実施形態では、医薬組成物が皮下投与され得る。本開示の医薬組成物は

、任意の慣用的な非毒性の薬学的に許容されるアジュバント、希釈剤または担体を含有し得る。本明細書で使用される非経口という用語は、皮下、皮内、静脈内、筋肉内、関節内、関節滑液嚢内、胸骨内、髄腔内、病巣内および頭蓋内注射または注入技術を含む。

【００９０】

医薬組成物は、例えば無菌注射水性または油性懸濁液としての、無菌注射調製物の形態であり得る。懸濁液は、適切な分散剤または湿潤剤（例えば、Ｔｗｅｅｎ（登録商標）８０など）および懸濁化剤を使用して、当技術分野で公知の技術に従って製剤化され得る。無菌注射調製物は、例えば１，３－ブタンジオール中溶液としての、非毒性の非経口的に許容されるアジュバント、希釈剤または担体中無菌注射溶液または懸濁液であってもよい。採用され得る許容されるアジュバント、希釈剤および担体の中には、マンニトール、水、リンガー液および等張塩化ナトリウム溶液がある。加えて、無菌不揮発性油が、溶媒または懸濁媒として慣用的に採用される。この目的のために、合成モノ－またはジグリセリドを含む任意の無刺激不揮発性油が採用され得る。オレイン酸およびそのグリセリド誘導体などの脂肪酸は注射剤の調製に有用であり、とりわけそのポリオキシエチル化バージョンのオリーブ油またはヒマシ油などの天然の薬学的に許容される油も同様である。これらの油溶液または懸濁液は、長鎖アルコール希釈剤または分散剤も含有し得る。

【００９１】

本開示の医薬組成物は、それだけに限らないが、カプセル剤、錠剤、散剤、顆粒剤ならびに水性懸濁液および溶液を含む任意の経口的に許容される剤形で経口投与され得る。これらの剤形は、医薬製剤の分野で周知の技術に従って調製される。経口使用のための錠剤の場合、一般的に使用される担体は、ラクトースおよびコーンスターチを含む。ステアリン酸マグネシウムなどの潤滑剤も典型的に添加される。カプセル形態での経口投与のために、有用な希釈剤はラクトースおよび乾燥コーンスターチを含む。水性懸濁液を経口投与する場合、活性成分を乳化剤および懸濁化剤と組み合わせる。所望であれば、一定の甘味剤および／または香味剤および／または着色剤を添加してもよい。

【００９２】

本開示の医薬組成物はまた、直腸投与のために坐剤の形態に製剤化され得る。活性成分を、室温で固体であるが、直腸温度で液体であるので、直腸内で融解して活性成分を放出する適切な非刺激性賦形剤と混合することによって、これらの組成物を調製することができる。このような材料には、それだけに限らないが、カカオ脂、蜜蝋およびポリエチレングリコールが含まれる。

【００９３】

本開示の医薬組成物は、鼻エアゾールまたは吸入によって投与され得る。このような組成物は、医薬製剤の分野で周知の技術に従って調製され、ベンジルアルコールもしくは他の適切な保存剤、バイオアベイラビリティを増強するための吸収促進剤、フルオロカーボン、および／または当技術分野で公知の他の可溶化剤もしくは分散剤を採用して、生理食塩水中溶液として調製され得る。

【００９４】

本明細書の医薬組成物は、それぞれ全体が本願明細書に援用される、国際公開第２０１５／１５３１０２号、国際公開第２０１６／１８３４８２号および国際公開第２０１８／００９８３８号に示される、循環系を通して投与される形態であり得る。ＣＢＳタンパク質は、赤血球系細胞または血栓様細胞を含む除核造血細胞（ＥＨＣ）によって発現される組換え核酸によってコードされ得る。例えば、赤血球系細胞は、赤血球（ｒｅｄ　ｂｌｏｏｄ　ｃｅｌｌ）、赤血球（ｅｒｙｔｈｒｏｃｙｔｅ）、または網状赤血球である。例えば、血栓様細胞は血小板である。一定の実施形態では、コードされるＣＢＳタンパク質が、翻訳された膜アンカーポリペプチドに融合される。一定の実施形態では、ＣＢＳタンパク質が、ＥＨＣの表面上に局在化される。ＣＢＳタンパク質は、細胞外空間で酵素の活性化のために切断され得る。あるいは、内部局在化ＣＢＳタンパク質が、ＥＨＣの溶解によって細胞外空間に放出され得る。あるいは、ＣＢＳタンパク質の酵素標的がＥＨＣに進入し、次いで、変更後に膜を通して出る。一定の実施形態では、ＣＢＳタンパク質が、本配

列表の配列番号１、配列番号２、配列番号４もしくは配列番号５のアミノ酸配列を有する。

【００９５】

投与様式に応じて、医薬組成物は、０．０５～９９％ｗ（重量パーセント）、より具体的には０．０５～８０％ｗ、なおより具体的には０．１０～７０％ｗ、さらにより具体的には０．１０～５０％ｗの活性成分（全ての重量パーセンテージは全組成物に基づく）を含む。

【００９６】

適切な医薬製剤の選択および調製のための慣用的な手順は、例えば全体が本願明細書に援用される、「医薬－剤形設計の科学（Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃｓ－Ｔｈｅ Ｓｃｉｅｎｃｅ ｏｆ Ｄｏｓａｇｅ Ｆｏｒｍ Ｄｅｓｉｇｎ）」、エム イー オールトン（Ｍ．Ｅ．Ａｕｌｔｏｎ）、Ｃｈｕｒｃｈｉｌｌ Ｌｉｖｉｎｇｓｔｏｎｅ、１９８８に記載されている。一定の実施形態では、医薬品が、対象中約５０ｍＵ／μＬの曝露のために製剤化される。凍結乾燥製剤は、再構成でヒトへの投与のために使用され得る。

【００９７】

Ａ．凍結乾燥

医薬組成物は凍結乾燥製剤であり得る。一部の実施形態では、凍結乾燥製剤が、原薬と、緩衝液と、賦形剤とを含む。一定の実施形態では、適切な再構成緩衝液、水、または任意の他の薬学的に許容されるアジュバント、希釈剤もしくは担体中で凍結乾燥製剤を再構成すると、原薬の濃度が約２０～３０ｍｇ／ｍｌの間である。一部の実施形態では、原薬の濃度が、約２０ｍｇ／ｍｌ、約２１ｍｇ／ｍｌ、約２２ｍｇ／ｍｌ、約２３ｍｇ／ｍｌ、約２４ｍｇ／ｍｌ、約２５ｍｇ／ｍｌ、約２６ｍｇ／ｍｌ、約２７ｍｇ／ｍｌ、約２８ｍｇ／ｍｌ、約２９ｍｇ／ｍｌ、または約３０ｍｇ／ｍｌである。一部の実施形態では、原薬の濃度が約２５．４ｍｇ／ｍｌである。一定の実施形態では、適切な再構成緩衝液、水、または任意の他の薬学的に許容されるアジュバント、希釈剤もしくは担体中で凍結乾燥製剤を再構成すると、緩衝液が１５ｍＭの濃度のリン酸カリウムである。一定の実施形態では、賦形剤が８％（ｗ／ｖ）の濃度のトレハロースである。一部の実施形態では、製剤が、適切な再構成緩衝液、水、または薬学的に許容されるアジュバント、希釈剤もしくは担体中で凍結乾燥製剤を再構成すると、スクロースの濃度が５％となるように、スクロースを含む。一部の実施形態では、フリーズドライ顕微鏡法によって決定される崩壊発生温度（Ｔｃ，ｏｎ）が－２１℃である。一部の実施形態では、製剤がｐＨ７．５を有する。

【００９８】

一部の実施形態では、凍結乾燥プロセスが、結晶ケーク構造の融解なしに、４８時間以下で実施され得る。凍結乾燥プロセスは、それだけに限らないが、（ｉ）凍結乾燥製剤の減少した再構成時間（例えば、１分未満）、（ｉｉ）より濃縮された医薬品を可能にする減少した粘度、（ｉｉｉ）患者に対する疼痛を最小化するための等張性緩衝液の組み込み、および／または（ｉｖ）減少した脱ＰＥＧ化などの以下のパラメーターまたは特性のうちの１つまたは複数を調整するように最適化され得る。

【００９９】

凍結乾燥製剤は、以下のプロトコールを使用して調製され得る。製剤調製の３日前に、２０～３０ｍｇ／ｍｌまたは約２５ｍｇ／ｍｌの原薬（－８０℃で貯蔵）を冷蔵庫中２～８℃で７２時間解凍する。解凍後、原薬を穏やかに旋回することによってホモジナイズする。透析を制御された条件下、２～８℃で２４時間実施する。２０ｋＤａカットオフの透析カセットを使用し、緩衝液を各回１：５０以上の体積比で３回交換する。緩衝液は３時間および６時間の全透析時間後に交換する。最後の透析工程を一晩実施する。透析後、製剤を透析カセットから回収し、０．２２μｍポリビニリデンジフルオリド（ＰＶＤＦ）フィルタを使用することによって濾過する。濾過後、バイアルに層流条件下で１．０ｍｌの充填体積を充填する。

【０１００】

凍結乾燥をＥｐｓｉｌｏｎ ２－１２Ｄパイロットスケールフリーズドライヤー（マーチンクリスト社（Ｍａｒｔｉｎ Ｃｈｒｉｓｔ）、ドイツオステローデ）で実施する。チャンバー圧を静電容量ゲージによって制御し、真空ポンプおよび制御窒素投与量によって調節する。

【０１０１】

バイアルを５℃に平衡化した後、バイアルを－４５℃に凍結し、－４５℃でさらに５時間平衡化する。棚温度を、一次乾燥で３１時間、－１５℃に設定する。二次乾燥を棚温度４０℃で２．５時間実施する。凍結乾燥プロセスの最後で、チャンバーを窒素で８００ｍｂａｒまで通気し、棚を持ち上げることによってバイアルに栓をする。栓をした後、チャンバーを窒素で大気圧まで通気する。

【０１０２】

フリーズドライプロセス中、生成物温度、棚温度、冷却器温度およびチャンバー圧（静電容量およびピラニゲージ）を監視する。生成物温度をＰｔ１００センサー（オメガ（ＯＭＥＧＡ）（商標））によって監視する。

【０１０３】

Ｖ．疾患、障害または状態の処置

ＨＣＵを有する個体は、典型的には出生時に無症候性であり、処置しない限り、症状が経時的にこれらの個体で、一部は乳児期という早くに、多くは小児期に現れ、これがスペクトラム疾患である場合には、一部の患者では、症状が成人期でのみ現れる（それぞれ全体が本願明細書に援用される、ヤップ（Ｙａｐ）、２００５；マッドら（Ｍｕｄｄ ｅｔ ａｌ．）Ａｍ Ｊ Ｈｕｍ Ｇｅｎｅｔ １９８５；３７：１－３１；モリスら（Ｍｏｒｒｉｓ ｅｔ ａｌ．）シスタチオニンベータ合成酵素欠損の診断および管理のためのガイドライン（Ｇｕｉｄｅｌｉｎｅｓ ｆｏｒ ｔｈｅ ｄｉａｇｎｏｓｉｓ ａｎｄ ｍａｎａｇｅｍｅｎｔ ｏｆ ｃｙｓｔａｔｈｉｏｎｉｎｅ ｂｅｔａ－ｓｙｎｔｈａｓｅ ｄｅｆｉｃｉｅｎｃｙ．）Ｊ Ｉｎｈｅｒｉｔ Ｍｅｔａｂ Ｄｉｓ ２０１７；４０：４９－７４；マッドら（Ｍｕｄｄ ｅｔ ａｌ．）スクリヴァー シーエル（Ｓｃｒｉｖｅｒ ＣＬ）、ボーデ エーエル（Ｂｅａｕｄｅｔ ＡＬ）、スライ ダブリューエス（Ｓｌｙ ＷＳ）、ヴァレ ディー（Ｖａｌｌｅ Ｄ）編 遺伝病の代謝および分子基礎（Ｔｈｅ Ｍｅｔａｂｏｌｉｃ ａｎｄ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｂａｓｉｓ ｏｆ Ｉｎｈｅｒｉｔｅｄ Ｄｉｓｅａｓｅｓ）．第７版、ニューヨーク：マグロウヒル（ＭｃＧｒａｗ Ｈｉｌｌ）；２００１；１２７９－１３２７参照）。眼、骨格および血管系、ならびにＣＮＳの４つの主な器官系が典型的に関与している。肝臓、膵臓、消化管および皮膚（毛包を含む）などの他の器官も関与し得る（それぞれ全体が本願明細書に援用される、マッドら（Ｍｕｄｄ ｅｔ ａｌ．）Ａｍ Ｊ Ｈｕｍ Ｇｅｎｅｔ １９８５；３７：１－３１；モリスら（Ｍｏｒｒｉｓ ｅｔ ａｌ．） Ｊ Ｉｎｈｅｒｉｔ Ｍｅｔａｂ Ｄｉｓ ２０１７； ４０：４９－７４；ムアセヴィック－カタネックら（Ｍｕａｃｅｖｉｃ－Ｋａｔａｎｅｃ ｅｔ ａｌ．）Ｃｏｌｌ Ａｎｔｒｏｐｏｌ ２０１１；３５：１８１－１８５；スリら（Ｓｕｒｉ ｅｔ ａｌ．）Ｊ Ｎｅｕｒｏｌ Ｓｃｉ ２０１４； ３４７：３０５－３０９参照）。

【０１０４】

蓄積されたデータは、Ｈｃｙレベルの低下が、ＨＣＵにおける酵素療法（ＥＴ）の成功した適用の指標として役立ち得ることを示している。これは、「医薬品に対する曝露に応じてレベルが変化する薬力学的／応答バイオマーカー」およびなおさらに、ＨＣＵのためのＥＴの場合には、薬物作用機序と密接に関連するマーカーのＮＩＨ－ＦＤＡ Ｂｉｏｍａｒｋｅｒ Ｗｏｒｋｉｎｇ Ｇｒｏｕｐによる定義（全体が本願明細書に援用される、ＦＤＡ－ＮＩＨ Ｂｉｏｍａｒｋｅｒ Ｗｏｒｋｉｎｇ Ｇｒｏｕｐ．ＢＥＳＴ（Ｂｉｏｍａｒｋｅｒｓ，ＥｎｄｐｏｉｎｔＳ，ａｎｄ ｏｔｈｅｒ Ｔｏｏｌｓ）Ｒｅｓｏｕｒｃｅ［インターネット］．シルバースプリング（メリーランド州）：米国食品医薬品局（米国）；２０１６－．Ｒｅａｓｏｎａｂｌｙ Ｌｉｋｅｌｙ Ｓｕｒｒｏｇａｔｅ Ｅｎｄｐｏｉｎｔ．２０１７年９月２５日．米国国立衛生研究所（米国）による共同出版、ベ

セスダ（メリーランド州）．ｎｃｂｉ．ｎｌｍ．ｎｉｈ．ｇｏｖ／ｂｏｏｋｓ／ＮＢＫ３２６７９１／参照）と一貫性がある。したがって、血液または血漿Ｈｃｙは、薬力学的研究のための有用なマーカーであるだけでなく、ホモシスチン尿症（ＨＣＵ）のための「合理的にふさわしい代用エンドポイント」としても以前から認識されている。

【０１０５】

ＨＣＵを有する乳児および小児では、優先事項が、ＨＣＵに関連付けられる合併症を予防すること、ならびに適した成長および正常な知能の発達を確保することである（全体が本願明細書に援用される、モリスら（Ｍｏｒｒｉｓ ｅｔ ａｌ．） Ｊ Ｉｎｈｅｒｉｔ Ｍｅｔａｂ Ｄｉｓ ２０１７； ４０：４９－７４参照）。晩年に診断された患者では、処置の狙いは、生命を脅かす血栓塞栓症を予防すること、および既に確立された合併症の進行を最小化することであるべきである。これらの目標に対処するために、ＨＣＵに関連付けられる生化学的異常を改善、可能であれば、正常化しなければならない（全体が本願明細書に援用される、モリスら（Ｍｏｒｒｉｓ ｅｔ ａｌ．） Ｊ Ｉｎｈｅｒｉｔ Ｍｅｔａｂ Ｄｉｓ ２０１７； ４０：４９－７４参照）。

【０１０６】

ＨＣＵの診断および管理のための２０１６年ガイドライン（２０１６ Ｇｕｉｄｅｌｉｎｅｓ ｆｏｒ ｔｈｅ Ｄｉａｇｎｏｓｉｓ ａｎｄ Ｍａｎａｇｅｍｅｎｔ ｏｆ ＨＣＵ）によると、Ｈｃｙレベルは可能な限り正常に近く維持されるべきである。これは、利用可能な処置を施されたＨＣＵ患者で典型的に可能ではないので、ピリドキシン応答性ＨＣＵ患者で５０μｍｏｌ／Ｌ未満、非ピリドキシン応答性患者で１００μｍｏｌ／Ｌ未満という野心的な目標が示唆されている（全体が本願明細書に援用される、モリスら（Ｍｏｒｒｉｓ ｅｔ ａｌ．） Ｊ Ｉｎｈｅｒｉｔ Ｍｅｔａｂ Ｄｉｓ ２０１７； ４０：４９－７４参照）。前に述べられたように、非ピリドキシン応答性患者は、ピリドキシン応答性患者よりも高いＨｃｙレベルを有する傾向がある。２つの目標が同じ疾患の患者に推奨されているが、これらの目標は、合併症を最小化するために、最適化ではなく達成可能となるよう設計された。

【０１０７】

全体として、ＨＣＵを管理するために要求される長期処置の有効性は、とりわけ最も頻繁には食事制限および補充に依存するので、不足または一貫性のない生涯の遵守の対象となる。ＨＣＵのためのＥＴは、これらの落とし穴の多くを回避するであろう。重度のＭｅｔ制限もＣｙｓ補充も要求しない機序を通してＨＣＵにおける代謝欠陥を埋め合わせることによって、ＥＴは、Ｍｅｔレベルを危険に上昇させることなく、また食事の自由化または正常化を可能にしながら、より一貫性のあるＨｃｙ低下を達成すると予想される。

【０１０８】

状態の根底にある遺伝的原因を矯正するＨＣＵのための治療法は目下のところないが、通例許容される治療目標は、ｔＨｃｙレベルを可能な限り低下させることである（全体が本願明細書に援用される、モリスら（Ｍｏｒｒｉｓ ｅｔ ａｌ．） Ｊ Ｉｎｈｅｒｉｔ Ｍｅｔａｂ Ｄｉｓ ２０１７； ４０：４９－７４参照）。結果として、現在の治療は、生化学的異常を矯正し、それによって、疾患の有害な臨床的顕在化のリスクを低下させることに向けられている。Ｈｃｙレベルは、ＨＣＵ患者のために現在利用可能な処置によってはめったに完全に正常化されない。

【０１０９】

ほとんどの患者では、処置標的を達成するために、戦略の組み合わせが要求される。これらの処置戦略には、１）薬理学的用量のピリドキシン（葉酸と合わせて、ＣＢＳの補因子であるビタミンＢ６）をピリドキシン感受性患者に投与することによって、残留ＣＢＳ活性を増加させること（全体が本願明細書に援用される、ヤップら（Ｙａｐ ｅｔ ａｌ．）Ａｒｔｅｒｉｏｓｃｌｅｒ Ｔｈｒｏｍｂ Ｖａｓｃ Ｂｉｏｌ．２００１年１２月；２１（１２）：２０８０－５参照）；２）代謝遮断を越えて生成品で食事を補充しながら、重度の食事／タンパク質制限を通してメチオニン負荷を減少させること；および３）代替代謝経路を増強してＣＢＳ欠損の効果に対抗する、例えばベタイン（メチルドナー）

を投与してＨｃｙのＭｅｔへの再メチル化を増強することが含まれる。一定の実施形態では、葉酸補充および（必要に応じて）ビタミンＢ１２補充物が提供される（全体が本願明細書に援用される、モリスら（Ｍｏｒｒｉｓ ｅｔ ａｌ．） Ｊ Ｉｎｈｅｒｉｔ Ｍｅｔａｂ Ｄｉｓ ２０１７； ４０：４９－７４参照）。

【０１１０】

Ａ．ＨＣＵのための現在の治療

一部の実施形態では、ＨＣＵ患者が、適当な葉酸補充および（必要に応じて）ビタミンB_{12}補充物を受けるべきである（全体が本願明細書に援用される、モリスら（Ｍｏｒｒｉｓ ｅｔ ａｌ．） Ｊ Ｉｎｈｅｒｉｔ Ｍｅｔａｂ Ｄｉｓ ２０１７； ４０：４９－７４参照）。加えて、患者は、ピリドキシン療法（応答性の場合）、Ｍｅｔ制限、Ｃｙｓ補充食および／またはベタイン療法で処置されるべきである。ほとんどの患者で、処置標的を達成するために、戦略の組み合わせが要求される。

【０１１１】

最も一般的な処方される処置は、食事とベタインの組み合わせに、ベタイン単独および食事単独が続くものであった（全体が本願明細書に援用される、アダムら（Ａｄａｍ ｅｔ ａｌ．）Ｍｏｌ Ｇｅｎｅｔ Ｍｅｔａｂ ２０１３；１１０：４５４－４５９参照）。患者が１６歳を超えると、Ｍｅｔ制限食の成人患者の遵守が不足しているという認識で、これらの患者は多くの場合、食事はなしでベタインのみを処方される。しかしながら、成人におけるベタインの遵守も不足している。中央タンパク質摂取量は、患者間で広く変動し、年齢と共に劇的に増加した。

【０１１２】

これらの所見と一貫して、近年の報告では、具体的なＨＣＵ－適正アミノ酸補充をした低タンパク質食を処方された２４人の患者の中のわずか４人の成人患者しかこの処置に従わなかったことが述べられた（全体が本願明細書に援用される、ロレンツィーニら（Ｌｏｒｅｎｚｉｎｉ ｅｔ ａｌ．）Ｊ Ｉｎｈｅｒｉｔ Ｍｅｔａｂ Ｄｉｓ．２０１７年１０月４日参照）。複数のＨＣＵ専門家が、米国において同様に広い変動性を記載している（米国のＨＣＵ専門家である医師で構成されたＯｒｐｈａｎ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ Ａｄｖｉｃｅ Ｂｏａｒｄ）。未処置患者のｔＨｃｙ値と処置患者のｔＨｃｙ値を比較した研究（それぞれ２５人の患者および９３人の患者）は、これら２つの群間に有意な差がない（ｔＨｃｙはそれぞれ１５．７～２８１．４および４．８～３１２μｍｏｌ／Ｌの範囲であり；中央値はそれぞれ１２５．０および１１９．０μｍｏｌ／Ｌである）と結論付けたが、この研究は患者の処置レジメンについての詳細を提供しなかった（全体が本願明細書に援用される、スタブラーら（Ｓｔａｂｌｅｒ ｅｔ ａｌ．）ＪＩＭＤ Ｒｅｐ ２０１３；１１：１４９－１６３参照）。これらの結果は、以下の結論の全部または組み合わせを示唆している：患者は疾患の不均一な呈示を有した、標準的な処置は無効であった、および／または処置の遵守は不足していた。

【０１１３】

１．ピリドキシン

診断時に、患者はＣＢＳの補因子であるピリドキシンに対する応答性について検査される。薬理学的用量のピリドキシン（ビタミンＢ６）の投与は、ピリドキシン応答性であると示された個体でＣＢＳの残留活性を増加させる。ピリドキシン応答性の定義はサイトごとに広く変動するが、ホモシスチン尿症およびメチル化欠陥（ＥＨＯＤ）のための欧州ネットワークおよびレジストリーの一部として書かれた、２０１６年のガイドラインは、ピリドキシン応答性を、ピリドキシン曝露の６週間以内のｔＨｃｙレベルの２０％の低下として定義した。重度に上昇したｔＨｃｙレベルを有する患者および軽度または中等度に上昇したｔＨｃｙレベルを有する患者が、非常に異なるｔＨｃｙレベルを呈示するにもかかわらず、共に応答性として定義されることがある。さらに、異なる処置センターがピリドキシン応答性を異なって定義しており、したがって、ピリドキシン応答性ではなくｔＨｃｙレベルによる患者の分類がより適正かつ厳密である。一般に、ピリドキシンに応答性の患者は、いくらかの残留ＣＢＳ活性、したがって、より低いｔＨｃｙレベルを有し、あま

り重度でない呈示をもたらす。

【０１１４】

ピリドキシンは、通例、ＨＣＵ患者において安全であると考えられる（全体が本願明細書に援用される、非特許文献５）。その最も一般的に報告される副作用には、９００ｍｇ／日超として定義される高用量で処置された患者における末梢神経障害（全体が本願明細書に援用される、シャンバーグら（Ｓｃｈａｕｍｂｕｒｇ ｅｔ ａｌ．）Ｎ Ｅｎｇｌ Ｊ Ｍｅｄ １９８３；３０９：４４５－４４８；ルドルフら（Ｌｕｄｏｌｐｈ ｅｔ ａｌ．）Ｅｕｒ Ｊ Ｐｅｄｉａｔｒ １９９３；１５２：２７１参照）、５００ｍｇ／日のピリドキシンを受けている新生児における無呼吸および不応答（全体が本願明細書に援用される、マッドら（Ｍｕｄｄ ｅｔ ａｌ．）Ａｍ Ｊ Ｈｕｍ Ｇｅｎｅｔ １９８５；３７：１－３１参照）、ならびに横紋筋融解症（全体が本願明細書に援用される、ショウジら（Ｓｈｏｊｉ ｅｔ ａｌ．）Ｊ Ｉｎｈｅｒｉｔ Ｍｅｔａｂ Ｄｉｓ １９９８；２１：４３９－４４０参照）が含まれる。

【０１１５】

ピリドキシン処置は広く使用されているが、ｔＨｃｙレベルの控えめな低下を提供し、それらの出発レベルは正常よりも何倍も上であるので、応答性として定義されるほとんどの患者は、ピリドキシン単独でｔＨｃｙレベルを有意に低下させることができず、まして正常化することができない（全体が本願明細書に援用される、モリスら（Ｍｏｒｒｉｓ ｅｔ ａｌ．） Ｊ Ｉｎｈｅｒｉｔ Ｍｅｔａｂ Ｄｉｓ ２０１７； ４０：４９－７４参照）。長期ピリドキシン処置に加えて、ピリドキシン応答性患者ＨＣＵ患者は、葉酸および要求に応じてビタミンＢ１２補充も受けることが推奨される。

【０１１６】

２．食事制限

全てのＨＣＵ患者について、生涯の食事制限が以前から推奨されている（全体が本願明細書に援用される、モリスら（Ｍｏｒｒｉｓ ｅｔ ａｌ．） Ｊ Ｉｎｈｅｒｉｔ Ｍｅｔａｂ Ｄｉｓ ２０１７； ４０：４９－７４；ウォルターら（Ｗａｌｔｅｒ ｅｔ ａｌ．）Ｅｕｒ Ｊ Ｐｅｄｉａｔｒ．１９９８年４月；１５７ 補遺２：Ｓ７１－６参照）。推奨されている食事は、極度に限定されており、タンパク質含有量の制限によってＭｅｔ摂取量を減少させることを目指している。

【０１１７】

ＨＣＵ患者のための現行の治療の主軸は、Ｍｅｔを含まないＬ－アミノ酸を補充した、１日当たりわずか５ｇしか天然タンパク質を含まない生涯の低タンパク質食であり（ｗｗｗ．ｈｃｕｎｅｔｗｏｒｋａｍｅｒｉｃａ．ｏｒｇ）、多くの場合、食事を補充するために追加のＣｙｓ（全体が本願明細書に援用される、ヤップら（Ｙａｐ ｅｔ ａｌ．）Ｊ Ｉｎｈｅｒｉｔ Ｍｅｔａｂ Ｄｉｓ １９９８；２１：７３８－４７；モリスら（Ｍｏｒｒｉｓ ｅｔ ａｌ．） Ｊ Ｉｎｈｅｒｉｔ Ｍｅｔａｂ Ｄｉｓ ２０１７； ４０：４９－７４）が施される。重度の制限食は、低メチオニン穀物食、低メチオニン果実および野菜、低メチオニン医療食、油および糖からなる。中等度の量のＭｅｔを含有する肉、鶏肉、魚、卵、牛乳、ヨーグルト、チーズ、大豆製品、ナッツ、豆類ならびに多くの果実および野菜などの食品は回避すべきである。天然ＣＢＳがＭｅｔ代謝の重要な酵素であるので、多くの食品に見られる必須アミノ酸であるＭｅｔの摂取は、上昇したｔＨｃｙの血漿濃度ならびに低下した下流代謝産物ＣｔｈおよびＣｙｓの濃度をもたらす。

【０１１８】

調製食品、パン類、および包装食品は、しばしば牛乳、卵または小麦粉を含有するので、高度に制限しなければならない。各ＨＣＵ患者によって必要とされるタンパク質および許容されるタンパク質の量は異なり、時と共に変動する可能性がある。この量は、頻繁な血液検査（ＡＳＩＥＭ Ｌｏｗ Ｐｒｏｔｅｉｎ Ｈａｎｄｂｏｏｋ ｆｏｒ Ｈｏｍｏｃｙｓｔｉｎｕｒｉａ）で監視されるｔＨｃｙレベルに従って調整される。食事処置を受けている患者の大部分は、二次栄養失調を予防するため、および小児での適した成長のため、成人での適した栄養のために、味のよくない、Ｍｅｔを含まない合成アミノ酸配合物

の毎日の消費も要求する（全体が本願明細書に援用される、モリスら（Ｍｏｒｒｉｓ ｅｔ ａｌ．） Ｊ Ｉｎｈｅｒｉｔ Ｍｅｔａｂ Ｄｉｓ ２０１７； ４０：４９－７４参照）。

【０１１９】

ビタミン補充を組み合わせた食事修正は、高度制限食を十分遵守している個体でｔＨｃｙレベルをある度合い低下させることができるが、ほとんどのＨＣＵ患者のｔＨｃｙレベルは、正常の数倍～数桁高いままである。ほとんどの個体にとって、食事修正の完全な生涯の遵守を達成することは高度に困難なことであり、得られる代謝制御が不十分な期間が、累積的な有害効果を有する（全体が本願明細書に援用される、モリスら（Ｍｏｒｒｉｓ ｅｔ ａｌ．） Ｊ Ｉｎｈｅｒｉｔ Ｍｅｔａｂ Ｄｉｓ ２０１７； ４０：４９－７４参照）。食事の遵守は、青年期および成人期の間でしばしば不十分であり、通例さらに悪化する（全体が本願明細書に援用される、ウォルターら（Ｗａｌｔｅｒ ｅｔ ａｌ．）Ｅｕｒ Ｊ Ｐｅｄｉａｔｒ．１９９８年4月；１５７ 補遺２：Ｓ７１－６；非特許文献６；ガーランドら（Ｇａｒｌａｎｄ ｅｔ ａｌ．）Ｐａｅｄｉａｔｒ Ｃｈｉｌｄ Ｈｅａｌｔｈ．１９９９年１１月；４（８）：５５７－６２参照）。その上、高Ｍｅｔ食品を食べることは、即時の負の身体反応を誘発せず、食事遵守の困難をさらにいっそうひどくする（ｗｗｗ．ｈｃｕｎｅｔｗｏｒｋａｍｅｒｉｃａ．ｏｒｇ）。Ｍｅｔ制限は、成長および発達を容易にするために十分なＭｅｔを確保する必要があるので、小児でさらにより困難である。食事処置を受けている患者の大部分は、小児での適した成長のため、成人での適した栄養のために、Ｃｙｓに富む、Ｍｅｔを含まないＬ－アミノ酸補充物も要求する（全体が本願明細書に援用される、モリスら（Ｍｏｒｒｉｓ ｅｔ ａｌ．） Ｊ Ｉｎｈｅｒｉｔ Ｍｅｔａｂ Ｄｉｓ ２０１７； ４０：４９－７４参照）。

【０１２０】

近年の報告では、具体的なＨＣＵ－適正アミノ酸補充をした低タンパク質食を処方された２４人の患者の中のわずか４人の成人患者しかこの処置に従わなかったことが述べられた（全体が本願明細書に援用される、ロレンツィーニら（Ｌｏｒｅｎｚｉｎｉ ｅｔ ａｌ．）Ｊ Ｉｎｈｅｒｉｔ Ｍｅｔａｂ Ｄｉｓ．（２０１８）４１：１０９－１１５参照）。複数のＨＣＵ専門家が、米国において同様に広い変動性を記載している。

【０１２１】

３．ベタイン補充

食事に大いに基づく治療に関連付けられる問題は、Ｈｃｙ低下のための他の手法、最も著しくは１日当たり少なくとも２回投与されるベタイン（Ｎ，Ｎ，Ｎ－トリメチルグリシン、ＣＹＳＴＡＤＡＮＥ（商標）として市販されている）の補充を必要としている。ベタインは、単独療法としてはめったに有効ではなく（全体が本願明細書に援用される、坂本ら（Ｓａｋａｍｏｔｏ ｅｔ ａｌ．）Ｐｅｄｉａｔｒ Ｉｎｔ ２００３；４５：３３３－３３８）、普段はピリドキシンおよび／またはＭｅｔ制限食に対する補助として使用される（全体が本願明細書に援用される、モリスら（Ｍｏｒｒｉｓ ｅｔ ａｌ．） Ｊ Ｉｎｈｅｒｉｔ Ｍｅｔａｂ Ｄｉｓ ２０１７； ４０：４９－７４参照）。

【０１２２】

ベタインは、根底にあるＣＢＳ欠損に対処するのではなく、代替経路を誘導し、ＨｃｙのＭｅｔへの再メチル化をもたらし、ＣＢＳ変異体の部分的ミスフォールディングを矯正する（全体が本願明細書に援用される、コペクタら（Ｋｏｐｅｃｋａ ｅｔ ａｌ．）Ｊ Ｉｎｈｅｒｉｔ Ｍｅｔａｂ Ｄｉｓ ２０１１；３４：３９－４８参照）。ベタインの存在下では、酵素ベタインホモシステインメチルトランスフェラーゼ（ＢＨＭＴ）がＨｃｙをＭｅｔに再メチル化し（全体が本願明細書に援用される、スィングら（Ｓｉｎｇｈ ｅｔ ａｌ．）Ｇｅｎｅｔ Ｍｅｄ ２００４；６：９０－９５）、よって、既に高度に上昇したＭｅｔレベルを上昇させながら、Ｈｃｙレベルを部分的に低下させる。ＣＢＳの下流の代謝産物はベタイン投与によっては改良されず、Ｃｙｓ補充が必要となり得る。その上、ベタイン処置は、急性脳浮腫を有する（全体が本願明細書に援用される、デブリンら（Ｄｅｖｌｉｎ ｅｔ ａｌ．）Ｊ Ｐｅｄｉａｔｒ ２００４、１４４：５４５－５

４８；ヤグマイら（Ｙａｇｈｍａｉ ｅｔ ａｌ．）Ａｍ Ｊ Ｍｅｄ Ｇｅｎｅｔ ２００２；１０８：５７－６３）および有さない（全体が本願明細書に援用される、バタナビチャンら（Ｖａｔａｎａｖｉｃｈａｒｎ ｅｔ ａｌ．）Ｊ Ｉｎｈｅｒｉｔ Ｍｅｔａｂ Ｄｉｓ ２００８；３１ 補遺３：４７７－４８１；ブレントンら（Ｂｒｅｎｔｏｎ ｅｔ ａｌ．）Ｊ Ｃｈｉｌｄ Ｎｅｕｒｏｌ ２０１４；２９：８８－９２；ササイら（Ｓａｓａｉ ｅｔ ａｌ．）Ｔｏｈｏｋｕ Ｊ Ｅｘｐ Ｍｅｄ ２０１５；２３７：３２３－３２７）患者における、大脳白質異常－脳における血管損傷の徴候（全体が本願明細書に援用される、プリンスら（Ｐｒｉｎｓ ｅｔ ａｌ．）Ｎａｔ Ｒｅｖ Ｎｅｕｒｏｌ ２０１５；１１：１５７－１６５）に関連付けられている。ベタイン処置はメチオニン蓄積を増悪させることが知られているが、シュワンら（Ｓｃｈｗａｎｎ ｅｔ ａｌ．）は、メチオニンが脳浮腫を引き起こす主要な作用因子であることを示した（全体が本願明細書に援用される、シュワン，ベルント シーら（Ｓｃｈｗａｈｎ，Ｂｅｒｎｄ Ｃ．，ｅｔ ａｌ．）ＪＩＭＤ ｒｅｐｏｒｔｓ ５２．１（２０２０）：３－１０参照）。

【０１２３】

ベタインは味が悪く（全体が本願明細書に援用される、ウォルターら（Ｗａｌｔｅｒ ｅｔ ａｌ．）Ｅｕｒ Ｊ Ｐｅｄｉａｔｒ． １９９８年４月；１５７ 補遺２：Ｓ７１－６）、不快な魚臭い体臭および／または息をもたらし得る（全体が本願明細書に援用される、マニングら（Ｍａｎｎｉｎｇ ｅｔ ａｌ．）ＪＩＭＤ Ｒｅｐ ２０１２；５：７１－７５参照）。両効果は、高用量（成人および小児患者で６ｇ／日超）の要求によって潜在的に増悪した。結果として、遵守は通例不足している（全体が本願明細書に援用される、アダムら（Ａｄａｍ ｅｔ ａｌ．）Ｍｏｌ Ｇｅｎｅｔ Ｍｅｔａｂ． ２０１３年１２月；１１０（４）：４５４－９；ウォルターら（Ｗａｌｔｅｒ ｅｔ ａｌ．）Ｅｕｒ Ｊ Ｐｅｄｉａｔｒ．１９９８年４月；１５７ 補遺２：Ｓ７１－６；坂本ら（Ｓａｋａｍｏｔｏ ｅｔ ａｌ．）Ｐｅｄｉａｔｒ Ｉｎｔ ２００３；４５：３３３－３３８参照）。

【０１２４】

ベタインの医薬製剤、ＣＹＳＴＡＤＡＮＥ（商標）は、２００６年にＦＤＡによって承認され、ＣＢＳ欠損、５，１０－メチレンテトラヒドロ葉酸還元酵素（ＭＴＨＦＲ）欠損およびコバラミン補因子代謝（ｃｂｌ）欠陥を含むホモシスチン尿症障害における上昇した血液Ｈｃｙを低下させることが指し示されている（全体が本願明細書に援用される、Ｒｅｃｏｒｄａｔｉ．ＣＹＳＴＡＤＡＮＥ^{TM} Ｐｒｏｄｕｃｔ Ｉｎｆｏｒｍａｔｉｏｎ（ＰＩ）．２０１７．Ｒｅｆ Ｔｙｐｅ：オンラインソース参照）。

【０１２５】

ＨＣＵピリドキシン非応答性患者間での食事習慣に関する現在までの最大の調査は、ベタインが、特に遅く診断された患者、青年および成人において一般的な処置選択肢となることを指し示した。食事なしで施した場合のベタインの長期有効性を調べる対照研究はないので、食事なしで患者の３４％における一次療法としてのベタインの使用は、食事の遵守の欠如によると考えられる（全体が本願明細書に援用される、アダムら（Ａｄａｍ ｅｔ ａｌ．）Ｍｏｌ Ｇｅｎｅｔ Ｍｅｔａｂ ２０１３；１１０：４５４－４５９参照）。実際、ＨＣＵマウスモデルにおける研究は、ベタイン処置がｔＨｃｙを有意に低下させる能力が経時的に低下することを見出した（全体が本願明細書に援用される、マックリーン ケーエヌ（Ｍａｃｌｅａｎ ＫＮ．）シスタチオニンベータ合成酵素欠損ホモシスチン尿症のベタイン処置：うまくいき、改善するであろうか？（Ｂｅｔａｉｎｅ ｔｒｅａｔｍｅｎｔ ｏｆ ｃｙｓｔａｔｈｉｏｎｉｎｅ ｂ－ｓｙｎｔｈａｓｅ－ｄｅｆｉｃｉｅｎｔ ｈｏｍｏｃｙｓｔｉｎｕｒｉａ；ｄｏｅｓ ｉｔ ｗｏｒｋ ａｎｄ ｃａｎ ｉｔ ｂｅ ｉｍｐｒｏｖｅｄ？）Ｄｏｖｅ ｐｒｅｓｓ ２０１２；２：２３－３３参照）。

【０１２６】

４．抗血小板療法

Ｈｃｙ低下療法に加えて、不足して制御されたＨｃｙレベルを有する患者および／また

は血栓症の追加のリスクファクターを有する患者（例えば、第Ｖ因子ライデン、以前の血栓症および妊娠）は、抗血小板薬（例えば、アスピリン、ジピリダモールまたはクロピドグレル）による処置から利益を得ることができる（全体が本願明細書に援用される、モリスら（Ｍｏｒｒｉｓ ｅｔ ａｌ．） Ｊ Ｉｎｈｅｒｉｔ Ｍｅｔａｂ Ｄｉｓ ２０１７； ４０：４９－７４参照）。ＣＯＵＭＡＤＩＮ（商標）血液希釈剤も、以前静脈血栓症になった患者に使用され得る。しかしながら、抗凝固薬は増加した脳出血のリスクに関連付けられており、その使用は個々の患者に基づいて決定されるべきである（全体が本願明細書に援用される、モリスら（Ｍｏｒｒｉｓ ｅｔ ａｌ．） Ｊ Ｉｎｈｅｒｉｔ Ｍｅｔａｂ Ｄｉｓ ２０１７； ４０：４９－７４参照）。

【０１２７】

５．現在の治療による臨床転帰

ＨＣＵの顕在化は、変動する程度の不能に達する古典的臨床症状と共に進行し続け、罹患個体の生活の質に影響する。個体の発生年齢にかかわらず、いずれの年齢における生化学的制御の喪失も、生命を脅かし得る深刻な合併症の発症に関連付けられる（全体が本願明細書に援用される、ウォルターら（Ｗａｌｔｅｒ ｅｔ ａｌ．）Ｅｕｒ Ｊ Ｐｅｄｉａｔｒ．１９９８年４月；１５７ 補遺２：Ｓ７１－６参照）。

【０１２８】

不足した代謝制御の期間は、重度の合併症および早死につながり得る累積的な有害効果を有するので、処置を、一生を通じて続けなければならない（全体が本願明細書に援用される、モリスら（Ｍｏｒｒｉｓ ｅｔ ａｌ．） Ｊ Ｉｎｈｅｒｉｔ Ｍｅｔａｂ Ｄｉｓ ２０１７； ４０：４９－７４参照）。

【０１２９】

処置をしないと、ピリドキシン非応答性ＨＣＵの予後は悪く、患者の平均余命は著しく減少する。ＨＣＵが１９６２年に最初に記載されてから、ＨＣＵの食事療法または他の療法の無作為化対照試行が実行されていない（全体が本願明細書に援用される、カーソンら（Ｃａｒｓｏｎ ｅｔ ａｌ．）Ａｒｃｈ Ｄｉｓ Ｃｈｉｌｄ．１９６９年６月；４４（２３５）：３８７－９２；ガリットソンら（Ｇｅｒｒｉｔｓｅｎ ｅｔ ａｌ．）Ｂｉｏｃｈｅｍ Ｂｉｏｐｈｙｓ Ｒｅｓ Ｃｏｍｍｕｎ．１９６２年１２月１９日；９：４９３－６参照）。しかしながら、いくつかの観察研究しか公開されていない。

【０１３０】

６２９人の未処置ＣＢＳ患者の自然歴を記録した国際研究によって、合併症のリスクが年齢と共に増加することが示された（全体が本願明細書に援用される、マッドら（Ｍｕｄｄ ｅｔ ａｌ．）Ａｍ Ｊ Ｈｕｍ Ｇｅｎｅｔ １９８５；３７：１－３１参照）。処置（ピリドキシン、Ｍｅｔ制限食）は、血漿ｔＨｃｙレベルを低下させることが観察され、血栓塞栓性イベントおよび水晶体脱臼のリスクを著しく低下させたが、制限食の遵守が不足していることが観察された。

【０１３１】

ヤップら（Ｙａｐ ｅｔ ａｌ．）（Ａｒｔｅｒｉｏｓｃｌｅｒ Ｔｈｒｏｍｂ Ｖａｓｃ Ｂｉｏｌ． ２００１年１２月；２１（１２）：２０８０－５）は、１５８人の処置患者で国際多施設共同研究を実行した。心血管イベントの発生率は、マッドら（Ｍｕｄｄ ｅｔ ａｌ．）（全体が本願明細書に援用される、Ａｍ Ｊ Ｈｕｍ Ｇｅｎｅｔ １９８５；３７：１－３１）のヒストリカルコントロールデータと比較すると、この処置群で著しく減少した。この見かけ上の利益は、処置患者におけるより低い（しかし正常化されていない）ｔＨｃｙ血漿レベルと相関していた。要求されるレジメンの一貫性のある遵守は非常に困難であることが注目された。

【０１３２】

全体として、いくつかのＨＣＵ処置戦略が利用可能であるが、これらはほとんどの患者を正常に近いｔＨｃｙレベルまで回復することはできない。その上、これらの長期有効性は、不足または一貫性のない生涯の遵守の対象となる。よって、一貫性のあるＨｃｙ低下はＨＣＵ患者で維持することが困難である。本明細書に記載される医薬品による処置は、

これらの落とし穴の多くを回避することを目指している。重度のＭｅｔ制限もＣｙｓ補充も要求しない機序を通してＨＣＵにおける代謝欠陥を埋め合わせることによって、酵素療法（ＥＴ）という治療は、Ｍｅｔレベルを危険に上昇させることなく、より一貫性のあるＨｃｙ低下を達成すると予想される。

【０１３３】

Ｂ．認知機能を改善する方法

本特許出願は、ホモシスチン尿症を有するまたは有する疑いがある対象における認知機能を改善する方法に向けられている。本方法は、単離シスタチオニンβ合成酵素（ＣＢＳ）タンパク質（配列番号１）を含む原薬；ＣＢＳタンパク質に共有結合的に結合したＰＥＧ分子；および薬学的に許容される賦形剤、希釈剤またはアジュバントを含む治療有効量の医薬製剤を対象に投与する工程を含むことができる。一部の態様では、本明細書に記載されるｈｔＣＢＳ　Ｃ１５Ｓタンパク質を含む医薬製剤の投与を含む酵素療法を１つまたは複数の認知または行動介入と組み合わせることにより、ホモシスチン尿症を有するまたは有する疑いがある対象における認知機能または行動におけるさらなる改善を提供することができる。一部の実施形態では、神経行動学的もしくは認知処置または介入が、例えば、行動的ペアレントトレーニング（ＢＰＴ）および行動的学級マネジメント（ＢＣＭ）などの行動療法を含む、ＡＤＨＤなどの他の実行機能問題のためのサポートと類似のサポートを含む（例えば、その内容全体が本願明細書に援用される、ペラム　ジュニア（Ｐｅｌｈａｍ　Ｊｒ）、ウィリアム　イー（Ｗｉｌｌｉａｍ　Ｅ．）、およびグレゴリー　エー　ファビアーノ（Ｇｒｅｇｏｒｙ　Ａ．Ｆａｂｉａｎｏ．）「注意欠陥／多動性障害のための証拠に基づく心理社会的処置（Ｅｖｉｄｅｎｃｅ－ｂａｓｅｄ　ｐｓｙｃｈｏｓｏｃｉａｌ　ｔｒｅａｔｍｅｎｔｓ　ｆｏｒ　ａｔｔｅｎｔｉｏｎ－ｄｅｆｉｃｉｔ／ｈｙｐｅｒａｃｔｉｖｉｔｙ　ｄｉｓｏｒｄｅｒ）．」Ｊｏｕｒｎａｌ　ｏｆ　Ｃｌｉｎｉｃａｌ　Ｃｈｉｌｄ＆Ａｄｏｌｅｓｃｅｎｔ　Ｐｓｙｃｈｏｌｏｇｙ　３７．１（２００８）：１８４－２１４；ならびにフィフナー，リンダ　ジェイ（Ｐｆｉｆｆｎｅｒ，Ｌｉｎｄａ　Ｊ．）、およびローレン　エム　ハーク（Ｌａｕｒｅｎ　Ｍ．Ｈａａｃｋ．）「ＡＤＨＤを有する学齢小児のための行動マネジメント（Ｂｅｈａｖｉｏｒ　ｍａｎａｇｅｍｅｎｔ　ｆｏｒ　ｓｃｈｏｏｌ－ａｇｅｄ　ｃｈｉｌｄｒｅｎ　ｗｉｔｈ　ＡＤＨＤ）．」Ｃｈｉｌｄ　ａｎｄ　Ａｄｏｌｅｓｃｅｎｔ　Ｐｓｙｃｈｉａｔｒｉｃ　Ｃｌｉｎｉｃｓ　２３．４（２０１４）：７３１－７４６参照）。よって、本開示は、ホモシスチン尿症を有するまたは有する疑いがある対象における認知機能をさらに改善するための、神経行動学的または認知療法と組み合わせた、本明細書に記載される酵素療法を伴う併用療法を提供する。このような併用療法は、酵素療法または神経行動学的／認知療法のいずれか単独よりも大きな程度に、小児対象における認知発達を含む、患者認知機能を有効に改善すると予想される。

【０１３４】

認知機能を改善する方法に使用するための医薬製剤は、ＰＥＧ分子としてのＭＥ－２００ＧＳの投与を含むことができる。医薬製剤は、場合により５％スクロース中、約２５．４ｍｇ／ｍｌの濃度の原薬、約１５ｍＭのリン酸カリウム；および約８％（ｗ／ｖ）トレハロースを含むことができる。医薬製剤は凍結乾燥することができる。

【０１３５】

Ｃ．代謝指標に基づく処置方法

対象におけるクレアチニン、高感度Ｃ反応性タンパク質、フィブリノーゲンまたはプロテインＣ活性のうちの１つまたは複数のレベルを測定する工程と；１つまたは複数のレベルを、ホモシスチン尿症を有さないことが分かっている対象の集団もしくはホモシスチン尿症を有することが分かっている対象の集団、またはその両方における１つまたは複数のレベルについての既知の値の範囲に対して比較する工程と；対象において測定した１つまたは複数のレベルに従って対象における疾患進行または疾患重症度を査定する工程と；疾患進行または疾患重症度に従って対象のための酵素療法の投与量を調整する工程と；酵素療法を対象に投与する工程とを含む、ホモシスチン尿症を有するまたは有する疑いがある

対象を処置する方法も本明細書に記載される。これらの方法では、酵素療法を投与する工程が、配列番号１を含むまたは配列番号１からなる単離シスタチオニンβ合成酵素（ＣＢＳ）タンパク質を含む原薬を投与することを含み、ＣＢＳタンパク質が、ＣＢＳタンパク質に共有結合的に結合したＰＥＧ分子を有する。

【０１３６】

本明細書に記載される方法では、６００μＭ以上のメチオニンレベルを使用して、小児および成人ＨＣＵ対象におけるメチオニン制限食ならびに／あるいはベタインおよび／またはビタミン補充に対する応答に基づいて、対象を識別および層別化することができる。一部の実施形態では、１０００μＭ超のメチオニンレベルを使用して、小児および成人ＨＣＵ対象におけるメチオニン制限食ならびに／あるいはベタインおよび／またはビタミン補充に対する応答に基づいて、対象を識別および層別化することができる。

【０１３７】

正常値上限（ＵＬＮ）より上のジメチルグリシン（ＤＭＧ）レベルを使用して、小児および成人ＨＣＵ患者におけるベタインに対する応答に基づいて、対象を識別および層別化することができる。正常値下限（ＬＬＮ）未満のクレアチニンレベルを使用して、本明細書に記載される方法による酵素療法から利益を得ることができる対象を識別および層別化することができる。一部の実施形態では、ＵＬＮより上の高感度Ｃ反応性タンパク質（ｈｓＣＲＰ）レベルを使用して、本明細書に記載される方法による酵素療法から利益を得ることができる対象を識別および層別化することができる。一部の実施形態では、低いプロテインＣ活性レベルおよび／または低いフィブリノーゲンレベルを使用して、本明細書に記載される方法による酵素療法から利益を得ることができる対象を識別および層別化することができる。

【０１３８】

本明細書に記載される方法は、対象のＣＢＳ遺伝子の分子遺伝学的検査をさらに含むことができ、ＣＢＳ遺伝子の変異の識別が、疾患重症度のレベルを指し示す、またはホモシスチン尿症の診断を確認する。ＣＢＳ遺伝子変異の非限定的な例を表３に提供する。

【０１３９】

Ｄ．骨格脆弱性を改善する方法

一部の実施形態では、本出願は、ホモシスチン尿症を有するまたは有する疑いがある対象における骨格脆弱性を減少させる方法に向けられている。本方法は、単離シスタチオニンβ合成酵素（ＣＢＳ）タンパク質（配列番号１）を含む原薬；ＣＢＳタンパク質に共有結合的に結合したＰＥＧ分子；および薬学的に許容される賦形剤、希釈剤またはアジュバントを含む治療有効量の医薬製剤を対象に投与する工程を含むことができる。

【０１４０】

骨格脆弱性を改善する方法に使用するための医薬製剤は、ＰＥＧ分子としてのＭＥ－２００ＧＳを含むことができる。医薬製剤は、場合により５％スクロース中、約２５．４ｍｇ／ｍｌの濃度の原薬、約１５ｍＭのリン酸カリウム；および約８％（ｗ／ｖ）トレハロースを投与することを含むことができる。医薬製剤は凍結乾燥することができる。

【０１４１】

Ｅ．心血管症状を改善する方法

一部の実施形態では、本出願は、ホモシスチン尿症を有するまたは有する疑いがある対象における、本明細書に記載される心血管症状および血管合併症を改善する方法に向けられている（共に全体が本願明細書に援用される、非特許文献７、ハンキーら（Ｈａｎｋｅｙ　ｅｔ　ａｌ．）Ｌａｎｃｅｔ　１９９９；３５４：４０７－４１３参照）。本方法は、単離シスタチオニンβ合成酵素（ＣＢＳ）タンパク質（配列番号１）を含む原薬；ＣＢＳタンパク質に共有結合的に結合したＰＥＧ分子；および薬学的に許容される賦形剤、希釈剤またはアジュバントを含む治療有効量の医薬製剤を対象に投与する工程を含むことができる。

【０１４２】

心血管症状および血管合併症を改善する方法に使用するための医薬製剤は、ＰＥＧ分子

としてのＭＥ－２００ＧＳを含むことができる。医薬製剤は、場合により５％スクロース中、約２５．４ｍｇ／ｍｌの濃度の原薬、約１５ｍＭのリン酸カリウム；および約８％（ｗ／ｖ）トレハロースを投与することを含むことができる。医薬製剤は凍結乾燥することができる。

【０１４３】

Ｆ．遺伝的に定義されていない患者集団における上昇したｔＨｃｙレベルを処置する方法

本明細書に記載される方法は、上昇したｔＨｃｙレベルを有する遺伝的に定義されていない患者集団を処置する工程を含む。「遺伝的に定義されていない患者」または「遺伝的に定義されていない対象」という用語は、シスタチオニンβ合成酵素の遺伝的に定義された欠損を有さないまたは有すると診断されていない（例えば、１つまたは複数のＣＢＳ遺伝子の対立遺伝子におけるミスセンスまたは機能喪失型変異を有さない）１人または複数の個体を指す。

【０１４４】

上昇したｔＨｃｙレベルを有する遺伝的に定義されていない対象は、増加した骨折有病率、減少した骨塩密度、および／または骨粗鬆症などの骨格異常を呈示し得る、またはこれらを発症する増加したリスクを有し得る（例えば、それぞれ全体が本願明細書に援用される、フィリップ，アレクサンドルら（Ｆｉｌｉｐ，Ａｌｅｘａｎｄｒｕ，ｅｔ ａｌ．）「ホモシステインと脆弱性骨折との間の関係－システマティック・レビュー（Ｔｈｅ Ｒｅｌａｔｉｏｎｓｈｉｐ ｂｅｔｗｅｅｎ Ｈｏｍｏｃｙｓｔｅｉｎｅ ａｎｄ Ｆｒａｇｉｌｉｔｙ Ｆｒａｃｔｕｒｅｓ－Ａ Ｓｙｓｔｅｍａｔｉｃ Ｒｅｖｉｅｗ）．」Ａｎｎｕａｌ Ｒｅｓｅａｒｃｈ＆Ｒｅｖｉｅｗ ｉｎ Ｂｉｏｌｏｇｙ（２０１７）：１－８；非特許文献７参照）。よって、本明細書に記載される方法の一部の実施形態は、本明細書に記載される医薬組成物または医薬製剤を対象に投与することによって、上昇したｔＨｃｙレベルに関連付けられる骨格症状の処置または緩和を提供する。一部の実施形態では、記載される医薬組成物または医薬製剤を、上昇したｔＨｃｙレベルを有する遺伝的に定義されていない対象に投与することにより、対象におけるｔＨｃｙレベルが低下する。一部の実施形態では、記載される医薬組成物または医薬製剤を、上昇したｔＨｃｙレベルを有する遺伝的に定義されていない対象に投与することにより、骨折のリスク、減少した骨塩密度、および／または骨粗鬆症を含む、対象における上昇したｔＨｃｙレベルに関連付けられる骨格症状が緩和される。

【０１４５】

上昇したｔＨｃｙレベルを有する遺伝的に定義されていない対象は、認知低下、認知症および／またはアルツハイマー病の増加した有病率などの、認知症状または認知異常を呈示し得る、あるいはこれらを発症する増加したリスクを有し得る（例えば、それぞれ全体が本願明細書に援用される、非特許文献８；スミス エー デビッド（Ｓｍｉｔｈ，Ａ．Ｄａｖｉｄ）およびヘルガ レフサム（Ｈｅｌｇａ Ｒｅｆｓｕｍ．）「ホモシステイン、Ｂビタミン、および認知障害（Ｈｏｍｏｃｙｓｔｅｉｎｅ，Ｂ ｖｉｔａｍｉｎｓ，ａｎｄ ｃｏｇｎｉｔｉｖｅ ｉｍｐａｉｒｍｅｎｔ）．」Ａｎｎｕａｌ ｒｅｖｉｅｗ ｏｆ ｎｕｔｒｉｔｉｏｎ ３６（２０１６）：２１１－２３９；セティエン－スエロ，エステルら（Ｓｅｔｉｅｎ－Ｓｕｅｒｏ，Ｅｓｔｈｅｒ，ｅｔ ａｌ．）「ホモシステインおよび認知：１１１試験のシステマティック・レビュー（Ｈｏｍｏｃｙｓｔｅｉｎｅ ａｎｄ ｃｏｇｎｉｔｉｏｎ：ａ ｓｙｓｔｅｍａｔｉｃ ｒｅｖｉｅｗ ｏｆ １１１ ｓｔｕｄｉｅｓ）．」Ｎｅｕｒｏｓｃｉｅｎｃｅ＆Ｂｉｏｂｅｈａｖｉｏｒａｌ Ｒｅｖｉｅｗｓ ６９（２０１６）：２８０－２９８参照）。よって、本明細書に記載される方法の一部の実施形態は、本明細書に記載される医薬組成物または医薬製剤を対象に投与することによって、上昇したｔＨｃｙレベルに関連付けられる認知症状の処置または緩和を提供する。一部の実施形態では、本明細書に記載される方法が、アルツハイマー病を含む、上昇したｔＨｃｙレベルに関連付けられる神経変性障害の処置もしくは回避またはその進行の遅延を提供する（その開示全体が本願明細書に援用される、ファリーナ，ニコラス

ら（Ｆａｒｉｎａ，Ｎｉｃｏｌａｓ，ｅｔ ａｌ．）「アルツハイマー病の認知進行におけるホモシステイン濃度（Ｈｏｍｏｃｙｓｔｅｉｎｅ ｃｏｎｃｅｎｔｒａｔｉｏｎｓ ｉｎ ｔｈｅ ｃｏｇｎｉｔｉｖｅ ｐｒｏｇｒｅｓｓｉｏｎ ｏｆ Ａｌｚｈｅｉｍｅｒ’ｓ ｄｉｓｅａｓｅ）．」Ｅｘｐｅｒｉｍｅｎｔａｌ Ｇｅｒｏｎｔｏｌｏｇｙ ９９（２０１７）：１４６－１５０参照）。一部の実施形態では、記載される医薬組成物または医薬製剤を、上昇したｔＨｃｙレベルを有する遺伝的に定義されていない対象に投与することにより、対象におけるｔＨｃｙレベルが低下する。一部の実施形態では、記載される医薬組成物または医薬製剤を、上昇したｔＨｃｙレベルを有する遺伝的に定義されていない対象に投与することにより、認知低下、認知症またはアルツハイマー病を含む、対象における上昇したｔＨｃｙレベルに関連付けられる認知症状が緩和される。

【０１４６】

上昇したｔＨｃｙレベルを有する遺伝的に定義されていない対象は、血管疾患を呈示し得る、または血管疾患を発症する増加したリスクを有し得る（例えば、その内容全体が本願明細書に援用される、カン，スーサン（Ｋａｎｇ，Ｓｏｏ－Ｓａｎｇ）、およびロバート エス ロセンソン（Ｒｏｂｅｒｔ Ｓ．Ｒｏｓｅｎｓｏｎ．）「高ホモシステイン血症および血管疾患に対するその影響を処置するための分析手法（Ａｎａｌｙｔｉｃ ａｐｐｒｏａｃｈｅｓ ｆｏｒ ｔｈｅ ｔｒｅａｔｍｅｎｔ ｏｆ ｈｙｐｅｒｈｏｍｏｃｙｓｔｅｉｎｅｍｉａ ａｎｄ ｉｔｓ ｉｍｐａｃｔ ｏｎ ｖａｓｃｕｌａｒ ｄｉｓｅａｓｅ）．」Ｃａｒｄｉｏｖａｓｃｕｌａｒ ｄｒｕｇｓ ａｎｄ ｔｈｅｒａｐｙ ３２．２（２０１８）：２３３－２４０参照）。よって、本明細書に記載される方法の一部の実施形態は、血管疾患の処置、緩和または回避を提供する。

【０１４７】

上昇したｔＨｃｙレベルを有する遺伝的に定義されていない対象は、脳卒中を呈示し得る、または脳卒中を発症する増加したリスクを有し得る（例えば、その内容全体が本願明細書に援用される、スペンス，ジェイ．デビッド（Ｓｐｅｎｃｅ，Ｊ．Ｄａｖｉｄ．）「脳卒中予防のためのホモシステイン低下：証拠の複雑さの解明（Ｈｏｍｏｃｙｓｔｅｉｎｅ ｌｏｗｅｒｉｎｇ ｆｏｒ ｓｔｒｏｋｅ ｐｒｅｖｅｎｔｉｏｎ：ｕｎｒａｖｅｌｌｉｎｇ ｔｈｅ ｃｏｍｐｌｅｘｉｔｙ ｏｆ ｔｈｅ ｅｖｉｄｅｎｃｅ）．」Ｉｎｔｅｒｎａｔｉｏｎａｌ Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｓｔｒｏｋｅ １１．７（２０１６）：７４４－７４７参照）。よって、本明細書に記載される方法の一部の実施形態は、脳卒中の処置、緩和または回避を提供する。

【０１４８】

上昇したｔＨｃｙレベルを有する遺伝的に定義されていない対象は、眼疾患を呈示し得る、または眼疾患を発症する増加したリスクを有し得る（例えば、その内容全体が本願明細書に援用される、アジス，テックツパラムビル アナンタナラヤナン（Ａｊｉｔｈ，Ｔｈｅｋｋｕｔｔｕｐａｒａｍｂｉｌ Ａｎａｎｔｈａｎａｒａｙａｎａｎ．）「眼疾患におけるホモシステイン（Ｈｏｍｏｃｙｓｔｅｉｎｅ ｉｎ ｏｃｕｌａｒ ｄｉｓｅａｓｅｓ）．」Ｃｌｉｎｉｃａ Ｃｈｉｍｉｃａ Ａｃｔａ ４５０（２０１５）：３１６－３２１参照）。よって、本明細書に記載される方法の一部の実施形態は、眼疾患の処置、緩和または回避を提供する。

【０１４９】

上昇したｔＨｃｙレベルは、広範囲の代謝系および生理系に影響を及ぼし得る。したがって、遺伝的に定義されていない対象は、なかでも骨格症状、認知症状、眼症状、心血管症状および生殖症状を含む、様々な表現型転帰を呈示し得る、またはこれらを発症する増加したリスクを有し得る。

【０１５０】

例えば、上昇したｔＨｃｙレベルを有する遺伝的に定義されていない対象は、流産を呈示し得る、または流産の増加したリスクを有し得る（その開示全体が本願明細書に援用される、カヴァッリ－ブスケツ，ペレら（Ｃａｖａｌｌｅ－Ｂｕｓｑｕｅｔｓ，Ｐｅｒｅ，ｅｔ ａｌ．）「中等度に上昇した妊娠初期空腹時血漿総ホモシステインは流産の増加し

た可能性に関連付けられる。タラゴナ県レウス出生コホート研究（Ｍｏｄｅｒａｔｅｌｙ ｅｌｅｖａｔｅｄ ｆｉｒｓｔ ｔｒｉｍｅｓｔｅｒ ｆａｓｔｉｎｇ ｐｌａｓｍａ ｔｏｔａｌ ｈｏｍｏｃｙｓｔｅｉｎｅ ｉｓ ａｓｓｏｃｉａｔｅｄ ｗｉｔｈ ｉｎｃｒｅａｓｅｄ ｐｒｏｂａｂｉｌｉｔｙ ｏｆ ｍｉｓｃａｒｒｉａｇｅ．Ｔｈｅ Ｒｅｕｓ－Ｔａｒｒａｇｏｎａ Ｂｉｒｔｈ Ｃｏｈｏｒｔ Ｓｔｕｄｙ）．」Ｂｉｏｃｈｉｍｉｅ（２０２０）参照）。したがって、本明細書に記載される方法は、中等度に上昇した妊娠初期ｔＨｃｙレベルを有する女性における流産の回避を提供する。

【０１５１】

上昇したｔＨｃｙレベルを有する、小児および青年を含む遺伝的に定義されていない対象は、不安およびうつ病を呈示し得る、またはこれらの増加したリスクを有し得る（その開示全体が本願明細書に援用される、フォルスタイン，マーシャルら（Ｆｏｌｓｔｅｉｎ，Ｍａｒｓｈａｌ，ｅｔ ａｌ．）「うつ病のホモシステイン仮説（Ｔｈｅ ｈｏｍｏｃｙｓｔｅｉｎｅ ｈｙｐｏｔｈｅｓｉｓ ｏｆ ｄｅｐｒｅｓｓｉｏｎ）．」Ａｍｅｒｉｃａｎ Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｐｓｙｃｈｉａｔｒｙ １６４．６（２００７）：８６１－８６７；チャン，クオ－スアン（Ｃｈｕｎｇ，Ｋｕｏ－Ｈｓｕａｎ）、フン－イ チオウ（Ｈｕｎｇ－Ｙｉ Ｃｈｉｏｕ）、およびイ－フー チェン（Ｙｉ－Ｈｕａ Ｃｈｅｎ）．「台湾の小児および青年の間の血清ホモシステインレベルと不安およびうつ病との間の関連（Ａｓｓｏｃｉａｔｉｏｎｓ ｂｅｔｗｅｅｎ ｓｅｒｕｍ ｈｏｍｏｃｙｓｔｅｉｎｅ ｌｅｖｅｌｓ ａｎｄ ａｎｘｉｅｔｙ ａｎｄ ｄｅｐｒｅｓｓｉｏｎ ａｍｏｎｇ ｃｈｉｌｄｒｅｎ ａｎｄ ａｄｏｌｅｓｃｅｎｔｓ ｉｎ Ｔａｉｗａｎ）．」Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ ｒｅｐｏｒｔｓ ７．１（２０１７）：１－７参照；メック，アーノルド ダブリュー（Ｍｅｃｈ，Ａｒｎｏｌｄ Ｗ．）、およびアンドリュー ファラー（Ａｎｄｒｅｗ Ｆａｒａｈ．）「ＭＴＨＦＲ Ｃ６７７ＴまたはＡ１２９８Ｃ多型が陽性であるＭＤＤを有する患者における、還元型Ｂビタミンによる治療中の臨床応答とホモシステイン低下の相関：無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験（Ｃｏｒｒｅｌａｔｉｏｎ ｏｆ ｃｌｉｎｉｃａｌ ｒｅｓｐｏｎｓｅ ｗｉｔｈ ｈｏｍｏｃｙｓｔｅｉｎｅ ｒｅｄｕｃｔｉｏｎ ｄｕｒｉｎｇ ｔｈｅｒａｐｙ ｗｉｔｈ ｒｅｄｕｃｅｄ Ｂ ｖｉｔａｍｉｎｓ ｉｎ ｐａｔｉｅｎｔｓ ｗｉｔｈ ＭＤＤ ｗｈｏ ａｒｅ ｐｏｓｉｔｉｖｅ ｆｏｒ ＭＴＨＦＲ Ｃ６７７Ｔ ｏｒ Ａ１２９８Ｃ ｐｏｌｙｍｏｒｐｈｉｓｍ：ａ ｒａｎｄｏｍｉｚｅｄ，ｄｏｕｂｌｅ－ｂｌｉｎｄ，ｐｌａｃｅｂｏ－ｃｏｎｔｒｏｌｌｅｄ ｓｔｕｄｙ）．」Ｔｈｅ Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ ｃｌｉｎｉｃａｌ ｐｓｙｃｈｉａｔｒｙ ７７．５（２０１６）：６６８－６７１も参照）。したがって、本明細書に記載される方法は、上昇した妊娠初期ｔＨｃｙレベルを有する小児および青年における不安またはうつ病の回避を提供する。

【０１５２】

上昇したｔＨｃｙレベルを有する遺伝的に定義されていない対象は、腎合併症ならびに／あるいは虚血性心疾患および脳卒中を含む心血管疾患および関連する状態を呈示し得る、またはこれらの増加したリスクを有し得る（その開示全体が本願明細書に援用される、グルデナー，コーエン（Ｇｕｌｄｅｎｅｒ，Ｃｏｅｎ．）「なぜ腎不全でホモシステインが上昇するのか、またホモシステイン低下から何が予想され得るか？（Ｗｈｙ ｉｓ ｈｏｍｏｃｙｓｔｅｉｎｅ ｅｌｅｖａｔｅｄ ｉｎ ｒｅｎａｌ ｆａｉｌｕｒｅ ａｎｄ ｗｈａｔ ｃａｎ ｂｅ ｅｘｐｅｃｔｅｄ ｆｒｏｍ ｈｏｍｏｃｙｓｔｅｉｎｅ－ｌｏｗｅｒｉｎｇ？）．」Ｎｅｐｈｒｏｌｏｇｙ Ｄｉａｌｙｓｉｓ Ｔｒａｎｓｐｌａｎｔａｔｉｏｎ ２１．５（２００６）：１１６１－１１６６；クラーク（Ｃｌａｒｋｅ）、ロバート（Ｒｏｂｅｒｔ）、サラ ルウィントン（Ｓａｒａｈ Ｌｅｗｉｎｇｔｏｎ）、およびマーティン ランドレー（Ｍａｒｔｉｎ Ｌａｎｄｒａｙ）．「ホモシステイン、腎機能、および心血管疾患のリスク（Ｈｏｍｏｃｙｓｔｅｉｎｅ，ｒｅｎａｌ ｆｕｎｃｔｉｏｎ，ａｎｄ ｒｉｓｋ ｏｆ ｃａｒｄｉｏｖａｓｃｕｌａｒ ｄｉｓｅａｓｅ）．」Ｋｉｄｎｅｙ ｉｎｔｅｒｎａｔｉｏｎａｌ ６３（２００３）：Ｓ１３１－Ｓ１３３；ヤン フイ－ファンら（Ｙａｎｇ，Ｈｕｉ－Ｆａｎｇ，ｅｔ ａｌ．）「血清

ホモシステインは性交頻度と心血管リスクとの間の関係性を説明するか？（Ｄｏｅｓ ｓｅｒｕｍ ｈｏｍｏｃｙｓｔｅｉｎｅ ｅｘｐｌａｉｎ ｔｈｅ ｃｏｎｎｅｃｔｉｏｎ ｂｅｔｗｅｅｎ ｓｅｘｕａｌ ｆｒｅｑｕｅｎｃｙ ａｎｄ ｃａｒｄｉｏｖａｓｃｕｌａｒ ｒｉｓｋ？）．」Ｔｈｅ Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｓｅｘｕａｌ Ｍｅｄｉｃｉｎｅ １４．７（２０１７）：９１０－９１７参照）。したがって、本明細書に記載される方法は、上昇したｔＨｃｙレベルを有する対象における、例えば腎不全および慢性腎疾患を含む腎合併症、ならびに心血管疾患の処置または回避を提供する。

【０１５３】

ＶＩ．用量および投与

一定の実施形態では、医薬品が、皮下（ＳＣ）、静脈内（ＩＶ）または腹腔内（ＩＰ）注射によって対象に投与され得る。一実施形態では、医薬品が、１回、２回、３回、４回、５回、６回、７回、８回、９回、１０回、１１回、１２回、１３回、１４回、１５回、１６回、１７回、１８回、１９回または２０回、対象に投与され得る。別の実施形態では、医薬品が２０回超投与される。別の実施形態では、医薬品が１００回超投与される。あるいは、医薬品が、対象の残りの寿命にわたって投与され得る。

【０１５４】

一定の実施形態では、医薬品の投与が、１２時間毎、１３時間毎、１４時間毎、１５時間毎、１６時間毎、１７時間毎、１８時間毎、１９時間毎、２０時間毎、２１時間毎、２２時間毎、２３時間毎、毎日、２日毎、３日毎、４日毎、５日毎、６日毎、１週間毎、２週間毎、３週間毎および１か月毎に繰り返され得る。一定の実施形態では、医薬品の投与が、３日に１回、２日に１回、または１日に１回実施される。

【０１５５】

一定の実施形態では、医薬品の投与が、数分、数時間、数日または数週間離れた一連の投与であり得る。例えば、一連の投与の回数は、１回、２回、３回、４回、５回または６回であり得る。非限定的な例として、対象は、２４時間離れて３回投与される。別の非限定的な例として、対象は、１２時間離れて５回投与される。対象はヒトであり得る。

【０１５６】

一定の実施形態では、医薬品の投与が、第１の一連の投与と第２の一連の投与との間にギャップを有する一連の投与の投与スケジュールに従い得る。投与間のギャップは、２時間、３時間、４時間、５時間、６時間、７時間、８時間、９時間、１０時間、１１時間、１２時間、１３時間、１４時間、１５時間、１６時間、１７時間、１８時間、１９時間、２０時間、２１時間、２２時間、２３時間、１日間、２日間、３日間、４日間、５日間、６日間、１週間、２週間、３週間、１か月間、２か月間、３か月間、４か月間、５か月間、６か月間、７か月間、８か月間、９か月間、１０か月間、１１か月間、１２か月間、１３か月間、１４か月間、１５か月間、１６か月間、１７か月間、または１８か月間であり得る。一連の投与の回数は２回、３回、４回、５回または６回であり得る。非限定的な例として、対象は、第１の一連の１２時間離れた５回の投与を投与され、次いで、第１の投与の１４日後、対象は、第２の一連の１２時間離れた５回の投与を投与される。別の非限定的な例として、対象は、第１の一連が２週間にわたる１週間に２回の投与１回であり、第２の一連の投与が６週間にわたる１週間に３回である、８週間の期間にわたる２連の投与を投与される。

【０１５７】

一定の実施形態では、対象にベタインが投与された後、医薬品が少なくとも１回投与され得る。ベタイン投与と医薬品投与との間の時間は、１時間、２時間、３時間、４時間、５時間、６時間、７時間、８時間、９時間、１０時間、１１時間、１２時間、１３時間、１４時間、１５時間、１６時間、１７時間、１８時間、１９時間、２０時間、２１時間、２２時間、２３時間、１日間、２日間、３日間、４日間、５日間、６日間、１週間、２週間、３週間、１か月間、２か月間、四半期、４か月間、５か月間、６か月間、７か月間、８か月間、９か月間、１０か月間、１１か月間、１２か月間、１３か月間、１４か月間、１５か月間、１６か月間、１７か月間、または１８か月間であり得る。非限定的な例とし

て、対象にベタインが投与された１４日後に、医薬品が投与され得る。別の非限定的な例として、対象にベタインが投与された後、対象に医薬品が２回投与され得る。別の非限定的な例として、ベタイン投与の１４または１５日後に医薬品が投与され得る。

【０１５８】

一定の実施形態では、医薬品がベタインと組み合わせて対象に投与され得る。一部の実施形態では、ベタイン投与が市販の補充物の自己投与を伴う。一部の実施形態では、ベタイン投与が、例えばサイスタダン（Ｃｙｓｔａｄａｎｅ）として処方される。ベタイン投与は、様々な補充物または医薬品を含み得、ベタインＨＣｌ、トリメチルグリシン、ベタイン無水物または他の形態を含み得る。ベタインと本明細書に記載される医薬品の組み合わせは、少なくとも１回、２回、３回、４回、５回、６回、７回、８回、９回、１０回、１１回、１２回、１３回、１４回および１５回投与され得る。一定の実施形態では、医薬品がベタインと組み合わせて１５回超投与され得る。患者に投与され得る追加の併用療法には、医薬品と、非常に低いタンパク質／Ｍｅｔ食および／またはビタミン／補充物などのｔＨｃｙレベルを低下させるための少なくとも１つの処置が含まれる。

【０１５９】

一部の実施形態では、対象に投与される医薬品の用量が、年齢、性別および体重のような対象の特徴に基づいて決定される。例えば、医薬品は、剤形の医薬品の量が対象の年齢、対象の体重、および／または対象の性別に基づいて予め決定される、バイアルなどの剤形で提供され得る。医薬品は、経時的な対象の医薬品曝露を調整するために、対象の年齢、対象の体重、対象の性別および／または他の特徴に従って設定された期間にわたっていくつかの剤形で投与され得る。医薬品の剤形は、任意の治療有効量で提供され得る。

【０１６０】

一部の実施形態では、対象に投与される医薬品の用量が、約０．２５ｍｇ／ｋｇ～約１０ｍｇ／ｋｇの間であり得る。例えば、用量は、約０．３３ｍｇ／ｋｇ、約０．６６ｍｇ／ｋｇ、１．０ｍｇ／ｋｇまたは１．５ｍｇ／ｋｇのうちの１つである。あるいは、用量は約２ｍｇ／ｋｇ、約７ｍｇ／ｋｇおよび約１０ｍｇ／ｋｇである。例えば、用量は約０．５ｍｇ／ｋｇであり得る。あるいは、治療有効量は、約５．０ｍｇ／ｋｇ～約５０ｍｇ／ｋｇおよび約１０．０ｍｇ／ｋｇ～約２５ｍｇ／ｋｇの範囲から選択される投与量である。例えば、投与量は、約０．２５ｍｇ／ｋｇ、約０．３３ｍｇ／ｋｇ、約０．６６ｍｇ／ｋｇ、約１．００ｍｇ／ｋｇ、約１．１０ｍｇ／ｋｇ、約１．２０ｍｇ／ｋｇ、約１．３０ｍｇ／ｋｇ、約１．４０ｍｇ／ｋｇ、約１．５０ｍｇ／ｋｇ、約１．６０ｍｇ／ｋｇ、約１．７０ｍｇ／ｋｇ、約１．８０ｍｇ／ｋｇ、約１．９０ｍｇ／ｋｇ、約２．００ｍｇ／ｋｇ、約３．００ｍｇ／ｋｇ、約４．００ｍｇ／ｋｇ、約５．００ｍｇ／ｋｇ、約６．００ｍｇ／ｋｇ、約７．００ｍｇ／ｋｇ、約８．００ｍｇ／ｋｇ、約９．００ｍｇ／ｋｇ、約１０．０ｍｇ／ｋｇ、約１１．０ｍｇ／ｋｇ、約１２．０ｍｇ／ｋｇ、約１３．０ｍｇ／ｋｇ、約１４．０ｍｇ／ｋｇ、約１５．０ｍｇ／ｋｇ、約１６．０ｍｇ／ｋｇ、約１７．０ｍｇ／ｋｇ、約１８．０ｍｇ／ｋｇ、約１９．０ｍｇ／ｋｇ、約２０．０ｍｇ／ｋｇ、約２１．０ｍｇ／ｋｇ、約２２．０ｍｇ／ｋｇ、約２３．０ｍｇ／ｋｇ、約２４．０ｍｇ／ｋｇ、約２５．０ｍｇ／ｋｇ、約２６．０ｍｇ／ｋｇ、約２７．０ｍｇ／ｋｇ、約２８．０ｍｇ／ｋｇ、約２９．０ｍｇ／ｋｇ、約３０．０ｍｇ／ｋｇ、約３１．０ｍｇ／ｋｇ、約３２．０ｍｇ／ｋｇ、約３３．０ｍｇ／ｋｇ、約３４．０ｍｇ／ｋｇ、約３５．０ｍｇ／ｋｇ、約３６．０ｍｇ／ｋｇ、約３７．０ｍｇ／ｋｇ、約３８．０ｍｇ／ｋｇ、約３９．０ｍｇ／ｋｇ、約４０．０ｍｇ／ｋｇ、約４１．０ｍｇ／ｋｇ、約４２．０ｍｇ／ｋｇ、約４３．０ｍｇ／ｋｇ、約４４．０ｍｇ／ｋｇ、約４５．０ｍｇ／ｋｇ、約４６．０ｍｇ／ｋｇ、約４７．０ｍｇ／ｋｇ、約４８．０ｍｇ／ｋｇ、約４９．０ｍｇ／ｋｇ、および約５０．０ｍｇ／ｋｇからなる群から選択される。本明細書に記載される用量は、１日１回、または一部の実施形態では、１日２回投与され得る。

【０１６１】

一定の実施形態では、医薬品がメチオニン制限食を受けている対象に投与される。あるいは、医薬品がメチオニン制限食を受けていない対象に投与される。一部の実施形態では

、医薬品が上昇したｔＨｃｙレベルを有する対象に投与される。一部の実施形態では、対象が遺伝的に定義されたＨＣＵ患者でない。

【０１６２】

一定の実施形態では、医薬品が、ＨＣＵを処置するための別の治療薬と共投与され得る。本明細書で使用される場合、「共投与される」とは、２つ以上の構成成分の投与を意味する。共投与するためのこれらの構成成分には、それだけに限らないが、ベタインまたはビタミンＢ６が含まれる。共投与は、同時のまたは投与間の時間経過、例えば１秒間、５秒間、１０秒間、１５秒間、３０秒間、４５秒間、１分間、２分間、３分間、４分間、５分間、６分間、７分間、８分間、９分間、１０分間、１１分間、１２分間、１３分間、１４分間、１５分間、１６分間、１７分間、１８分間、１９分間、２０分間、２１分間、２２分間、２３分間、２４分間、２５分間、２６分間、２７分間、２８分間、２９分間、３０分間、３１分間、３２分間、３３分間、３４分間、３５分間、３６分間、３７分間、３８分間、３９分間、４０分間、４１分間、４２分間、４３分間、４４分間、４５分間、４６分間、４７分間、４８分間、４９分間、５０分間、５１分間、５２分間、５３分間、５４分間、５５分間、５６分間、５７分間、５８分間、５９分間、１時間、１．５時間、２時間、２．５時間、３時間、４時間、５時間、６時間、７時間、８時間、９時間、１０時間、１１時間、１２時間、１３時間、１４時間、１５時間、１６時間、１７時間、１８時間、１９時間、２０時間、２１時間、２２時間、２３時間、１日間、１．５日間、２日間または３日間がある、２つ以上の構成成分の投与を指す。一定の実施形態では、２つ以上の構成成分の投与間の時間経過が３日間超である。

【０１６３】

一定の実施形態では、医薬品が、１週間に１回の初期投与間隔で皮下（ＳＣ）注射を介して慢性的に患者に投与される、非経口剤として使用され得る。例えば、６回の投与にわたって毎週の薬物投与である。一定の実施形態では、対象が１８～６５歳の年齢範囲内にあり得る。一定の実施形態では、１６歳の若さの対象が同様に処置され得る。

【０１６４】

一定の実施形態では、投与が、１日間、２日間、３日間、４日間、５日間または６日間にわたって行われる。一定の実施形態では、投与が、１週間、２週間、３週間、４週間、５週間、６週間、７週間、８週間、９週間、１０週間、１１週間、１２週間、１３週間、１４週間、１５週間、１６週間、１７週間、１８週間、１９週間、２０週間、２１週間、２２週間、２３週間、２４週間、２５週間、２６週間、２７週間、２８週間、２９週間、３０週間、３１週間、３２週間、３３週間、３４週間、３５週間、３６週間、３７週間、３８週間、３９週間、４０週間、４１週間、４２週間、４３週間、４４週間、４５週間、４６週間、４７週間、４８週間、４９週間、５０週間、５１週間、または５２週間にわたって行われる。

【０１６５】

一部の実施形態では、遺伝的に定義されたＨＣＵ患者、または上昇したｔＨｃｙもしくはＣＢＳ欠損を有する遺伝的に定義されていない患者を含む、ＣＢＳ欠損を有する対象が、１つまたは複数の代謝指標もしくは他の指標または疾患重症度もしくは進行のレベルに従って、変動する用量の本明細書に記載される処置を投与される。例えば、対象は、対象のｔＨｃｙレベルまたは他の代謝指標レベルの測定に基づいて、予期される治療用量範囲（例えば、１日２回０．２５～１０ｍｇ／ｋｇ）内の２０ＮＨＳ　ＰＥＧ－ＣＢＳの投与量を投与され得る。このようにして、対象は、本明細書に記載される疾患重症度または進行の代謝指標に従って層別化され得、疾患重症度または進行に従って２０ＮＨＳ　ＰＥＧ－ＣＢＳの投与量を投与され得る。

【０１６６】

非限定的な例として、ＣＢＳ欠損を有する対象においてｔＨｃｙレベルを測定することができる。測定されたｔＨｃｙレベルは、上昇した低（ｅｌｅｖａｔｅｄ－ｌｏｗ）レベル、上昇した中（ｅｌｅｖａｔｅｄ－ｍｅｄｉｕｍ）レベル、上昇した高（ｅｌｅｖａｔｅｄ－ｈｉｇｈ）レベルに従って層別化することができる。

【０１６７】
一部の実施形態では、上昇した低ｔＨｃｙレベルが、約１０μｍｏｌ／Ｌ～約５０μｍｏｌ／Ｌの範囲内にある、すなわち、約１０μｍｏｌ／Ｌ、約１５μｍｏｌ／Ｌ、約２０μｍｏｌ／Ｌ、約２５μｍｏｌ／Ｌ、約３０μｍｏｌ／Ｌ、約３５μｍｏｌ／Ｌ、約４０μｍｏｌ／Ｌ、約４５μｍｏｌ／Ｌ、または約５０μｍｏｌ／Ｌである。
【０１６８】
一部の実施形態では、上昇した中ｔＨｃｙレベルが、約５０μｍｏｌ／Ｌ～約１００μｍｏｌ／Ｌの範囲内にある、すなわち、約５０μｍｏｌ／Ｌ、約５５μｍｏｌ／Ｌ、約６０μｍｏｌ／Ｌ、約６５μｍｏｌ／Ｌ、約７０μｍｏｌ／Ｌ、約７５μｍｏｌ／Ｌ、約８０μｍｏｌ／Ｌ、約８５μｍｏｌ／Ｌ、約９０μｍｏｌ／Ｌ、約９５μｍｏｌ／Ｌ、または約１００μｍｏｌ／Ｌである。
【０１６９】
一部の実施形態では、上昇した高ｔＨｃｙレベルが、約１００μｍｏｌ／Ｌ以上、例えば、約１００μｍｏｌ／Ｌ～約１０００μｍｏｌ／Ｌまたは約１００μｍｏｌ／Ｌ～約５００μｍｏｌ／Ｌの範囲内にある、すなわち、約１００μｍｏｌ／Ｌ、約１１０μｍｏｌ／Ｌ、約１２０μｍｏｌ／Ｌ、約１３０μｍｏｌ／Ｌ、約１４０μｍｏｌ／Ｌ、約１５０μｍｏｌ／Ｌ、約１６０μｍｏｌ／Ｌ、約１７０μｍｏｌ／Ｌ、約１８０μｍｏｌ／Ｌ、約１９０μｍｏｌ／Ｌ、約２００μｍｏｌ／Ｌ、約２１０μｍｏｌ／Ｌ、約２２０μｍｏｌ／Ｌ、約２３０μｍｏｌ／Ｌ、約２４０μｍｏｌ／Ｌ、約２５０μｍｏｌ／Ｌ、約２６０μｍｏｌ／Ｌ、約２７０μｍｏｌ／Ｌ、約２８０μｍｏｌ／Ｌ、約２９０μｍｏｌ／Ｌ、約３００μｍｏｌ／Ｌ、約３１０μｍｏｌ／Ｌ、約３２０μｍｏｌ／Ｌ、約３３０μｍｏｌ／Ｌ、約３４０μｍｏｌ／Ｌ、約３５０μｍｏｌ／Ｌ、約３６０μｍｏｌ／Ｌ、約３７０μｍｏｌ／Ｌ、約３８０μｍｏｌ／Ｌ、約３９０μｍｏｌ／Ｌ、約４００μｍｏｌ／Ｌ、約４１０μｍｏｌ／Ｌ、約４２０μｍｏｌ／Ｌ、約４３０μｍｏｌ／Ｌ、約４４０μｍｏｌ／Ｌ、約４５０μｍｏｌ／Ｌ、約４６０μｍｏｌ／Ｌ、約４７０μｍｏｌ／Ｌ、約４８００μｍｏｌ／Ｌ、約４９０μｍｏｌ／Ｌ、または約５００μｍｏｌ／Ｌである。
【０１７０】
一部の実施形態では、予期される治療用量範囲（０．２５～１０ｍｇ／ｋｇ）内の２０ＮＨＳ　ＰＥＧ－ＣＢＳの投与量が、上昇した低レベル、上昇した中レベル、または上昇した高レベルとしての対象のｔＨｃｙレベルの測定に基づいて、対象に投与される。例えば、低用量、中用量、または高用量をそれぞれ対象に投与することができる。一部の実施形態では、低用量の２０ＮＨＳ　ＰＥＧ－ＣＢＳが、約０．２５ｍｇ／ｋｇ～約１．０ｍｇ／ｋｇ、すなわち、約０．２５ｍｇ／ｋｇ、約０．５０ｍｇ／ｋｇ、約０．７５ｍｇ／ｋｇ、または約１ｍｇ／ｋｇを含む。一部の実施形態では、中用量の２０ＮＨＳ　ＰＥＧ－ＣＢＳが、約０．５ｍｇ／ｋｇ～約１．５ｍｇ／ｋｇ、すなわち、約０．５ｍｇ／ｋｇ、０．７５ｍｇ／ｋｇ、１ｍｇ／ｋｇ、１．２５ｍｇ／ｋｇ、または約１．５ｍｇ／ｋｇを含む。一部の実施形態では、高用量の２０ＮＨＳ　ＰＥＧ－ＣＢＳが、約１ｍｇ／ｋｇ～約２ｍｇ／ｋｇ、すなわち、約１ｍｇ／ｋｇ、約１．２５ｍｇ／ｋｇ、約１．５０ｍｇ／ｋｇ、約１．７５ｍｇ／ｋｇ、または約２ｍｇ／ｋｇを含む。一部の実施形態では、高用量の２０ＮＨＳ　ＰＥＧ－ＣＢＳが、約２ｍｇ／ｋｇより高い用量、すなわち、約２．２５ｍｇ／ｋｇ、約２．５０ｍｇ／ｋｇ、約２．７５ｍｇ／ｋｇ、約３ｍｇ／ｋｇ、約３．２５ｍｇ／ｋｇ、約３．５０ｍｇ／ｋｇ、約３．７５ｍｇ／ｋｇ、約４ｍｇ／ｋｇ、約４．２５ｍｇ／ｋｇ、約４．５０ｍｇ／ｋｇ、約４．７５ｍｇ／ｋｇ、もしくは約５ｍｇ／ｋｇまたはそれ以上を含む。
【０１７１】
一定の実施形態では、医薬品が、ピリドキシン（ビタミンＢ６とも呼ばれる）および／または抗血小板療法との併用療法として投与される。一部の実施形態では、ビタミンＢ１２がピリドキシンおよび／または抗血小板療法との併用療法として投与される。一部の実施形態では、葉酸塩／葉酸がピリドキシンおよび／または抗血小板療法との併用療法として投与される。したがって、本明細書で提供される処置の方法の一部の実施形態は、本明

細書に記載される医薬品をピリドキシン、抗血小板療法、ビタミンＢ１２および／または葉酸塩／葉酸のうちの１つまたは複数と投与する工程を含む。

【０１７２】

ＶＩＩ．患者層別化

本明細書で使用される「患者層別化」は、ＨＣＵを有するまたは有する疑いがある患者における疾患進行または疾患重症度の臨床、生化学、分子、行動、認知、または他の指標の使用を指す。一部の実施形態では、疾患進行または疾患重症度の臨床、生化学、分子、行動、認知、または他の指標に従って患者を層別化することが、患者または患者群における疾患進行または疾患重症度の１つまたは複数の臨床、生化学、分子、行動、認知、または他の指標を定量的または定性的に記録すること、ならびに正常な患者集団（すなわち、ＨＣＵを有さないことが分かっている患者集団）および／またはＨＣＵを有することが分かっている対照患者集団からの対応する定量的または定性的な記録または観察と比較した、患者または群の記録された定性的または定量的指標に従って、疾患進行または疾患重症度のスケールで患者または群を順位付けすることを含む。本明細書に記載される方法に従って患者を層別化することは、ＣＳＢＤＨの臨床診断、研究調査および／または処置の様々な態様を容易にすることができる。例えば、本明細書に記載される疾患進行または疾患重症度の臨床、生化学、分子、行動、認知、または他の指標に基づく患者層を使用して、臨床試験に対象を登録する、処置の投与量を決定する、処置投与体制を決定する、ならびに／あるいは患者の症状を緩和する、および／または患者の生活の質を改善するために本明細書に記載される酵素療法と組み合わせて使用することができる追加の処置または介入を通知することができる。一定の実施形態では、本明細書に記載される医薬品を使用した有効な酵素療法に適格な個体が、ＣＢＳ遺伝子の変異分析による遺伝性ＣＢＳ欠損ホモシスチン尿症の確認および８０μＭ以上の血漿ｔＨｃｙレベルに基づいて、ＨＣＵの診断を有する患者を含む。一定の実施形態では、本明細書に記載される医薬品を使用した酵素療法の臨床試験への登録に適格な個体が、ＣＢＳ遺伝子の変異分析による遺伝性ＣＢＳ欠損ホモシスチン尿症の確認および８０μＭ以上の血漿ｔＨｃｙレベルに基づいて、ＨＣＵの診断を有する患者を含む。

【０１７３】

一部の実施形態では、ＣＢＳ欠損を有する対象が、１つまたは複数の代謝指標のレベルに従って変動する用量の本明細書に記載される処置を投与される。例えば、対象は、対象のｔＨｃｙレベルまたは他の代謝指標レベルの測定に基づいて、予期される治療用量範囲（例えば、１日２回０．２５～１０ｍｇ／ｋｇ）内の２０ＮＨＳ　ＰＥＧ－ＣＢＳの投与量を投与され得る。このようにして、対象は、本明細書に記載される疾患重症度または進行の代謝指標に従って層別化され得、疾患重症度または進行に従って２０ＮＨＳ　ＰＥＧ－ＣＢＳの投与量を投与され得る。

【０１７４】

非限定的な例として、ＣＢＳ欠損を有する対象においてｔＨｃｙレベルを測定することができる。測定されたｔＨｃｙレベルは、上昇した低レベル、上昇した中レベル、または上昇した高レベルに従って層別化することができる。

【０１７５】

一部の実施形態では、上昇した低ｔＨｃｙレベルが、約１０μｍｏｌ／Ｌ～約５０μｍｏｌ／Ｌの範囲内にある、すなわち、約１０μｍｏｌ／Ｌ、約１５μｍｏｌ／Ｌ、約２０μｍｏｌ／Ｌ、約２５μｍｏｌ／Ｌ、約３０μｍｏｌ／Ｌ、約３５μｍｏｌ／Ｌ、約４０μｍｏｌ／Ｌ、約４５μｍｏｌ／Ｌ、または約５０μｍｏｌ／Ｌである。

【０１７６】

一部の実施形態では、上昇した中ｔＨｃｙレベルが、約５０μｍｏｌ／Ｌ～約１００μｍｏｌ／Ｌの範囲内にある、すなわち、約５０μｍｏｌ／Ｌ、約５５μｍｏｌ／Ｌ、約６０μｍｏｌ／Ｌ、約６５μｍｏｌ／Ｌ、約７０μｍｏｌ／Ｌ、約７５μｍｏｌ／Ｌ、約８０μｍｏｌ／Ｌ、約８５μｍｏｌ／Ｌ、約９０μｍｏｌ／Ｌ、約９５μｍｏｌ／Ｌ、または約１００μｍｏｌ／Ｌである。

【０１７７】
一部の実施形態では、上昇した高ｔＨｃｙレベルが、約１００μｍｏｌ／Ｌ以上、例えば、約１００μｍｏｌ／Ｌ～約１０００μｍｏｌ／Ｌまたは約１００μｍｏｌ／Ｌ～約５００μｍｏｌ／Ｌの範囲内にある；すなわち、約１００μｍｏｌ／Ｌ、約１１０μｍｏｌ／Ｌ、約１２０μｍｏｌ／Ｌ、約１３０μｍｏｌ／Ｌ、約１４０μｍｏｌ／Ｌ、約１５０μｍｏｌ／Ｌ、約１６０μｍｏｌ／Ｌ、約１７０μｍｏｌ／Ｌ、約１８０μｍｏｌ／Ｌ、約１９０μｍｏｌ／Ｌ、約２００μｍｏｌ／Ｌ、約２１０μｍｏｌ／Ｌ、約２２０μｍｏｌ／Ｌ、約２３０μｍｏｌ／Ｌ、約２４０μｍｏｌ／Ｌ、約２５０μｍｏｌ／Ｌ、約２６０μｍｏｌ／Ｌ、約２７０μｍｏｌ／Ｌ、約２８０μｍｏｌ／Ｌ、約２９０μｍｏｌ／Ｌ、約３００μｍｏｌ／Ｌ、約３１０μｍｏｌ／Ｌ、約３２０μｍｏｌ／Ｌ、約３３０μｍｏｌ／Ｌ、約３４０μｍｏｌ／Ｌ、約３５０μｍｏｌ／Ｌ、約３６０μｍｏｌ／Ｌ、約３７０μｍｏｌ／Ｌ、約３８０μｍｏｌ／Ｌ、約３９０μｍｏｌ／Ｌ、約４００μｍｏｌ／Ｌ、約４１０μｍｏｌ／Ｌ、約４２０μｍｏｌ／Ｌ、約４３０μｍｏｌ／Ｌ、約４４０μｍｏｌ／Ｌ、約４５０μｍｏｌ／Ｌ、約４６０μｍｏｌ／Ｌ、約４７０μｍｏｌ／Ｌ、約４８００μｍｏｌ／Ｌ、約４９０μｍｏｌ／Ｌ、または約５００μｍｏｌ／Ｌである。
【０１７８】
一部の実施形態では、予期される治療用量範囲（例えば、１日２回０．２５～１０ｍｇ／ｋｇ）内の２０ＮＨＳ　ＰＥＧ－ＣＢＳの投与量が、上昇した低レベル、上昇した中レベル、または上昇した高レベルとしての対象のｔＨｃｙレベルの測定に基づいて、対象に投与される。例えば、低用量、中用量、または高用量をそれぞれ対象に投与することができる。一部の実施形態では、低用量の２０ＮＨＳ　ＰＥＧ－ＣＢＳが、約０．２５ｍｇ／ｋｇ～約１．０ｍｇ／ｋｇ、すなわち、約０．２５ｍｇ／ｋｇ、約０．５０ｍｇ／ｋｇ、約０．７５ｍｇ／ｋｇ、または約１ｍｇ／ｋｇを含む。一部の実施形態では、中用量の２０ＮＨＳ　ＰＥＧ－ＣＢＳが、約０．５ｍｇ／ｋｇ～約１．５ｍｇ／ｋｇ、すなわち、約０．５ｍｇ／ｋｇ、０．７５ｍｇ／ｋｇ、１ｍｇ／ｋｇ、１．２５ｍｇ／ｋｇ、または約１．５ｍｇ／ｋｇを含む。一部の実施形態では、高用量の２０ＮＨＳ　ＰＥＧ－ＣＢＳが、約１ｍｇ／ｋｇ～約２ｍｇ／ｋｇ、すなわち、約１ｍｇ／ｋｇ、約１．２５ｍｇ／ｋｇ、約１．５０ｍｇ／ｋｇ、約１．７５ｍｇ／ｋｇ、または約２ｍｇ／ｋｇを含む。一部の実施形態では、高用量の２０ＮＨＳ　ＰＥＧ－ＣＢＳが、約２ｍｇ／ｋｇより高い用量、すなわち、約２．２５ｍｇ／ｋｇ、約２．５０ｍｇ／ｋｇ、約２．７５ｍｇ／ｋｇ、約３ｍｇ／ｋｇ、約３．２５ｍｇ／ｋｇ、約３．５０ｍｇ／ｋｇ、約３．７５ｍｇ／ｋｇ、約４ｍｇ／ｋｇ、約４．２５ｍｇ／ｋｇ、約４．５０ｍｇ／ｋｇ、約４．７５ｍｇ／ｋｇ、もしくは約５ｍｇ／ｋｇまたはそれ以上を含む。
【０１７９】
Ａ．臨床的呈示
ＨＣＵの診断および管理のためのガイドラインによると、重度のまたは急速に進行するミオパシー、水晶体脱臼および／または発達遅延を呈示する小児で疾患を疑うべきである（全体が本願明細書に援用される、モリスら（Ｍｏｒｒｉｓ　ｅｔ　ａｌ．）　Ｊ　Ｉｎｈｅｒｉｔ　Ｍｅｔａｂ　Ｄｉｓ　２０１７；　４０：４９－７４参照）。血栓塞栓症および／または水晶体脱臼を呈示するが、他の症状を呈示していない成人、ならびに眼、結合組織、神経精神および血管合併症を含む多系統疾患を有する成人でも検査が正当化される（それぞれ全体が本願明細書に援用される、マッドら（Ｍｕｄｄ　ｅｔ　ａｌ．）Ａｍ　Ｊ　Ｈｕｍ　Ｇｅｎｅｔ　１９８５；３７：１－３１；モリスら（Ｍｏｒｒｉｓ　ｅｔ　ａｌ．）　Ｊ　Ｉｎｈｅｒｉｔ　Ｍｅｔａｂ　Ｄｉｓ　２０１７；　４０：４９－７４；ケリーら（Ｋｅｌｌｙ　ｅｔ　ａｌ．）Ｎｅｕｒｏｌｏｇｙ　２００３；６０：２７５－２７９参照）。
【０１８０】
Ｂ．生化学的分析
１．総ホモシステインレベル
血漿を還元剤で処置した後の全ての遊離ホモシステイン種と結合ホモシステイン種の合

計を使用して、血漿ｔＨｃｙレベルを決定する。安定な食習慣を有する健康な個体では、ｔＨｃｙレベルは経時的に比較的一定なままである（それぞれ全体が本願明細書に援用される、レフサムら（Ｒｅｆｓｕｍ　ｅｔ　ａｌ．）Ｃｌｉｎ　Ｃｈｅｍ　２００４；５０：３－３２；マッキンリーら（ＭｃＫｉｎｌｅｙ　ｅｔ　ａｌ．）Ｃｌｉｎ　Ｃｈｅｍ　２００１；４７：１４３０－１４３６参照）。しかしながら、タンパク質に富む食事の消費は、ｔＨｃｙレベルを数時間の期間にわたっておおよそ１０％上昇させ得る（全体が本願明細書に援用される、ヴァーホフら（Ｖｅｒｈｏｅｆ　ｅｔ　ａｌ．）Ａｍ　Ｊ　Ｃｌｉｎ　Ｎｕｔｒ　２００５；８２：５５３－５５８参照）。高ホモシステイン血症（ｔＨｃｙ＞４０μｍｏｌ／Ｌ）を有する個体における研究により、個体内ｔＨｃｙレベルが、４～８か月の期間にわたって最大２５％変動することが見出された。しかしながら、データを解釈する能力を妨げる食事、アッセイ方法およびサンプリングの時間の変動性についての情報は提供されなかった（全体が本願明細書に援用される、レフサムら（Ｒｅｆｓｕｍ　ｅｔ　ａｌ．）Ｃｌｉｎ　Ｃｈｅｍ　２００４；５０：３－３２参照）。

【０１８１】

葉酸補充をしていない集団では、対応する参照上限はそれぞれおおよそ１５および２０μｍｏｌ／Ｌである。新生児におけるＣＢＳの診断を支持するために、血漿中のｔＨｃｙは５０～１００μｍｏｌ／Ｌ超の間であると予想され、血漿中のＭｅｔは２００～１５００μｍｏｌ／Ｌの間（すなわち、３～２３ｍｇ／ｄＬ）であると予想される（全体が本願明細書に援用される、非特許文献２参照）。未処置のより高齢の個体におけるＣＢＳの診断を支持するために、血漿中のｔＨｃｙは１００μｍｏｌ／Ｌ超であると予想され、血漿中のＭｅｔは５０μｍｏｌ／Ｌ超（すなわち、０．７ｍｇ／ｄＬ超）であると予想される。対照新生児またはより高齢の個体は、１５μｍｏｌ／Ｌ未満の血漿中ｔＨｃｙおよび１０～４０μｍｏｌ／Ｌ（０．２～０．６ｍｇ／ｄＬ）の間のＭｅｔを有すると予想される。

【０１８２】

一部の実施形態では、上昇したｔＨｃｙおよび／またはＣＢＳ欠損を有する対象が、ｔＨｃｙレベルに従って変動する用量の本明細書に記載される処置を投与される。例えば、対象は、対象のｔＨｃｙレベルの測定に基づいて、予期される治療用量範囲（０．２５～１０ｍｇ／ｋｇ）内の２０ＮＨＳ　ＰＥＧ－ＣＢＳの投与量を投与され得る。このようにして、対象が、本明細書に記載される疾患重症度または進行の代謝指標に従って層別化され得、疾患重症度または進行に従って２０ＮＨＳ　ＰＥＧ－ＣＢＳの投与量を投与され得る。

【０１８３】

非限定的な例として、ＣＢＳ欠損を有する対象においてｔＨｃｙレベルを測定することができる。測定されたｔＨｃｙレベルは、上昇した低レベル、上昇した中レベル、または上昇した高レベルに従って層別化することができる。

【０１８４】

一部の実施形態では、上昇した低ｔＨｃｙレベルが、約１０μｍｏｌ／Ｌ～約５０μｍｏｌ／Ｌの範囲内にある、すなわち、約１０μｍｏｌ／Ｌ、約１５μｍｏｌ／Ｌ、約２０μｍｏｌ／Ｌ、約２５μｍｏｌ／Ｌ、約３０μｍｏｌ／Ｌ、約３５μｍｏｌ／Ｌ、約４０μｍｏｌ／Ｌ、約４５μｍｏｌ／Ｌ、または約５０μｍｏｌ／Ｌである。

【０１８５】

一部の実施形態では、上昇した中ｔＨｃｙレベルが、約５０μｍｏｌ／Ｌ～約１００μｍｏｌ／Ｌの範囲内にある、すなわち、約５０μｍｏｌ／Ｌ、約５５μｍｏｌ／Ｌ、約６０μｍｏｌ／Ｌ、約６５μｍｏｌ／Ｌ、約７０μｍｏｌ／Ｌ、約７５μｍｏｌ／Ｌ、約８０μｍｏｌ／Ｌ、約８５μｍｏｌ／Ｌ、約９０μｍｏｌ／Ｌ、約９５μｍｏｌ／Ｌ、または約１００μｍｏｌ／Ｌである。

【０１８６】

一部の実施形態では、上昇した高ｔＨｃｙレベルが、約１００μｍｏｌ／Ｌ以上、例えば、約１００μｍｏｌ／Ｌ～約１０００μｍｏｌ／Ｌまたは約１００μｍｏｌ／Ｌ～約５

００μｍｏｌ／Ｌの範囲内にある；すなわち、約１００μｍｏｌ／Ｌ、約１１０μｍｏｌ／Ｌ、約１２０μｍｏｌ／Ｌ、約１３０μｍｏｌ／Ｌ、約１４０μｍｏｌ／Ｌ、約１５０μｍｏｌ／Ｌ、約１６０μｍｏｌ／Ｌ、約１７０μｍｏｌ／Ｌ、約１８０μｍｏｌ／Ｌ、約１９０μｍｏｌ／Ｌ、約２００μｍｏｌ／Ｌ、約２１０μｍｏｌ／Ｌ、約２２０μｍｏｌ／Ｌ、約２３０μｍｏｌ／Ｌ、約２４０μｍｏｌ／Ｌ、約２５０μｍｏｌ／Ｌ、約２６０μｍｏｌ／Ｌ、約２７０μｍｏｌ／Ｌ、約２８０μｍｏｌ／Ｌ、約２９０μｍｏｌ／Ｌ、約３００μｍｏｌ／Ｌ、約３１０μｍｏｌ／Ｌ、約３２０μｍｏｌ／Ｌ、約３３０μｍｏｌ／Ｌ、約３４０μｍｏｌ／Ｌ、約３５０μｍｏｌ／Ｌ、約３６０μｍｏｌ／Ｌ、約３７０μｍｏｌ／Ｌ、約３８０μｍｏｌ／Ｌ、約３９０μｍｏｌ／Ｌ、約４００μｍｏｌ／Ｌ、約４１０μｍｏｌ／Ｌ、約４２０μｍｏｌ／Ｌ、約４３０μｍｏｌ／Ｌ、約４４０μｍｏｌ／Ｌ、約４５０μｍｏｌ／Ｌ、約４６０μｍｏｌ／Ｌ、約４７０μｍｏｌ／Ｌ、約４８００μｍｏｌ／Ｌ、約４９０μｍｏｌ／Ｌ、または約５００μｍｏｌ／Ｌである。

【０１８７】

一部の実施形態では、予期される治療用量範囲（０．２５～１０ｍｇ／ｋｇ）内の２０ＮＨＳ　ＰＥＧ－ＣＢＳの投与量が、上昇した低レベル、上昇した中レベル、または上昇した高レベルとしての対象のｔＨｃｙレベルの測定に基づいて、対象に投与される。例えば、低用量、中用量、または高用量をそれぞれ対象に投与することができる。一部の実施形態では、低用量の２０ＮＨＳ　ＰＥＧ－ＣＢＳが、約０．２５ｍｇ／ｋｇ～約１．０ｍｇ／ｋｇ、すなわち、約０．２５ｍｇ／ｋｇ、約０．５０ｍｇ／ｋｇ、約０．７５ｍｇ／ｋｇ、または約１ｍｇ／ｋｇを含む。一部の実施形態では、中用量の２０ＮＨＳ　ＰＥＧ－ＣＢＳが、約０．５ｍｇ／ｋｇ～約１．５ｍｇ／ｋｇ、すなわち、約０．５ｍｇ／ｋｇ、０．７５ｍｇ／ｋｇ、１ｍｇ／ｋｇ、１．２５ｍｇ／ｋｇ、または約１．５ｍｇ／ｋｇを含む。一部の実施形態では、高用量の２０ＮＨＳ　ＰＥＧ－ＣＢＳが、約１ｍｇ／ｋｇ～約２ｍｇ／ｋｇ、すなわち、約１ｍｇ／ｋｇ、約１．２５ｍｇ／ｋｇ、約１．５０ｍｇ／ｋｇ、約１．７５ｍｇ／ｋｇ、または約２ｍｇ／ｋｇを含む。一部の実施形態では、高用量の２０ＮＨＳ　ＰＥＧ－ＣＢＳが、約２ｍｇ／ｋｇより高い用量、すなわち、約２．２５ｍｇ／ｋｇ、約２．５０ｍｇ／ｋｇ、約２．７５ｍｇ／ｋｇ、約３ｍｇ／ｋｇ、約３．２５ｍｇ／ｋｇ、約３．５０ｍｇ／ｋｇ、約３．７５ｍｇ／ｋｇ、約４ｍｇ／ｋｇ、約４．２５ｍｇ／ｋｇ、約４．５０ｍｇ／ｋｇ、約４．７５ｍｇ／ｋｇ、もしくは約５ｍｇ／ｋｇまたはそれ以上を含む。

【０１８８】

２．メチオニンレベル

低～低－正常Ｃｔｈレベル（参照は、それぞれ０．０５～０．０８μｍｏｌ／Ｌおよび０．３５～０．５μｍｏｌ／Ｌの範囲である）と組み合わせた高～高－正常Ｍｅｔレベル（参照は、典型的にはそれぞれ４０～４５μｍｏｌ／Ｌおよび１２～１５μｍｏｌ／Ｌの範囲である）は、ＨＣＵをＨｃｙメチル化の遺伝障害および栄養障害によって引き起こされるＨＣＵと区別するのに有用であり得る（それぞれ全体が本願明細書に援用される、モリスら（Ｍｏｒｒｉｓ　ｅｔ　ａｌ．）Ｊ Ｉｎｈｅｒｉｔ Ｍｅｔａｂ Ｄｉｓ ２０１７；４０：４９－７４；スタブラーら（Ｓｔａｂｌｅｒ　ｅｔ　ａｌ．）ＪＩＭＤ Ｒｅｐ ２０１３；１１：１４９－１６３；バートルら（Ｂａｒｔｌ　ｅｔ　ａｌ．）Ｃｌｉｎ Ｃｈｉｍ Ａｃｔａ ２０１４；４３７：２１１－２１７参照）。別の有用な検査は、放射性または重水素標識物質を使用して、培養線維芽細胞中のＨｃｙおよびセリンからのＣｔｈ生成を決定する（それぞれ全体が本願明細書に援用される、モリスら（Ｍｏｒｒｉｓ　ｅｔ　ａｌ．）Ｊ Ｉｎｈｅｒｉｔ Ｍｅｔａｂ Ｄｉｓ ２０１７；４０：４９－７４；クラウス ジェイピー（Ｋｒａｕｓ　ＪＰ．）Ｍｅｔｈｏｄｓ Ｅｎｚｙｍｏｌ １９８７；１４３：３８８－３９４；スミスら（Ｓｍｉｔｈ　ｅｔ　ａｌ．）Ｊ Ｃｈｒｏｍａｔｏｇｒ Ｂ Ａｎａｌｙｔ Ｔｅｃｈｎｏｌ Ｂｉｏｍｅｄ Ｌｉｆｅ Ｓｃｉ ２０１２；９１１：１８６－１９１参照）。しかしながら、酵素分析は、ピリドキシン応答性個体と非応答性個体をいつも区別することができるとは限らず、酵素活性は、軽度の場合、正常であり得る（全体が本願明細書に援用される、アルカイデら（Ａｌｃ

ａｉｄｅ ｅｔ ａｌ．）Ｃｌｉｎ Ｃｈｉｍ Ａｃｔａ ２０１５；４３８：２６１－２６５参照）。より最近では、器官から血漿中に放出されるＣＢＳの活性を測定する迅速で安定な同位元素アッセイが、ピリドキシン非応答性患者で１００％の感度を示したが、ピリドキシン応答者では８６％の感度しか示さなかった（共に全体が本願明細書に援用される、アルカイデら（Ａｌｃａｉｄｅ ｅｔ ａｌ．）Ｃｌｉｎ Ｃｈｉｍ Ａｃｔａ ２０１５；４３８：２６１－２６５；クライトら（Ｋｒｉｊｔ ｅｔ ａｌ．）Ｊ Ｉｎｈｅｒｉｔ Ｍｅｔａｂ Ｄｉｓ ２０１１；３４：４９－５５参照）。

【０１８９】

実施例４～５で論じられ、表５および図１で実証されるように、天然タンパク質制限食および／またはＭｅｔを含まないＬ－アミノ酸混合物ならびにベタインを含む補充物を使用した処置を受けている患者においてさえ、６００μＭ以上、および場合によっては、１０００μＭ以上のメチオニンレベル、ならびに正常値上限（ＵＬＮ）より上のジメチルグリシン（ＤＭＧ）レベルが有意な数で観察される。これらのデータは、現在の食事および治療介入の有効性が不足していることを実証している。特に、ベタインは、通説に反して、それ自体はＨＣＵのための適当な処置ではない。慣用的な処置に対する患者応答と、上昇したメチオニン、ＤＭＧ、および他の生化学指標との間の相関を理解するためにはさらなる研究調査が必要とされる。本明細書に記載される方法の一部の実施形態では、様々な生化学指標のレベルを測定および追跡することが、疾患重症度および処置に対する患者応答に関してＨＣＵ対象を識別および層別化するのに有用となり得る。

【０１９０】

一部の実施形態では、ＣＢＳ欠損を有する対象が、メチオニンのレベルに従って変動する用量の本明細書に記載される処置を投与される。例えば、対象は、対象のメチオニンレベルの測定に基づいて、予期される治療用量範囲（０．２５～１０ｍｇ／ｋｇ）内の２０ＮＨＳ ＰＥＧ－ＣＢＳの投与量を投与され得る。このようにして、対象が、本明細書に記載される疾患重症度または進行の代謝指標に従って層別化され得、疾患重症度または進行に従って２０ＮＨＳ ＰＥＧ－ＣＢＳの投与量を投与され得る。

【０１９１】

非限定的な例として、ＣＢＳ欠損を有する対象においてｔＨｃｙレベルを測定することができる。測定されたｔＨｃｙレベルは、上昇した低レベルまたは上昇した高レベルに従って層別化することができる。一部の実施形態では、上昇した低レベルメチオニンレベルが約１０μｍｏｌ／Ｌ～約１００μｍｏｌ／Ｌであり、上昇した高メチオニンレベルが約１００μｍｏｌ／Ｌ～約５００μｍｏｌ／Ｌである、または約１５０μｍｏｌ／Ｌより高い。

【０１９２】

３．クレアチニンレベル

正常値下限（ＬＬＮ）未満のクレアチニンレベルを使用して、メチオニン制限食ならびに／あるいはベタインおよび／またはビタミン補充に対する患者応答に基づく層別化を含めて、小児および成人患者におけるＨＣＵを識別および層別化することができる。低下したクレアチニンレベルは、タンパク質制限食を受けている対象におけるタンパク質制限に続発する低い筋肉量により得る。したがって、ＬＬＮ未満のクレアチニンレベルを使用して、制限食および／または制限食遵守に従って対象を監視および層別化することができる。

【０１９３】

４．Ｃ反応性タンパク質レベル

ＵＬＮより上の高感度Ｃ反応性タンパク質（ｈｓＣＲＰ）レベルを使用して、メチオニン制限食ならびに／あるいはベタインおよび／またはビタミン補充に対する患者応答に基づく層別化を含めて、患者におけるＨＣＵを識別および層別化することができる。

【０１９４】

低いプロテインＣ活性レベルおよび／または低いフィブリノーゲンレベルを使用して、メチオニン制限食ならびに／あるいはベタインおよび／またはビタミン補充に対する患者

応答に基づく層別化を含めて、患者におけるＨＣＵを識別および層別化することができる。

【０１９５】

５．他の代謝指標

いくつかの生化学指標を個別にまたは組み合わせて使用したより洗練された生化学分析を使用して、ＨＣＵを診断または処置するために患者を層別化することができる（実施例５、表５、図１参照）。あるいは、生化学マーカーを使用して、伝統的な非ＥＴ処置に対する患者応答を監視することができる。本明細書に記載されるＥＴ処置法は、場合によっては、メチオニン制限食を受けている対象、またはビタミンもしくはベタイン補充物を摂取している対象におけるこれらの生化学マーカーの正常範囲外の上昇または低下を緩和することができる。上昇したｔＨｃｙおよびＭｅｔならびに低いシスタチオニンおよび総システインレベルに加えて、以下の生化学指標が、制限食ならびに／あるいはベタインおよびビタミン補充物処置法に対する患者応答に基づくものを含めて、対象におけるＨＣＵを識別および層別化するのを助けることができる。

【０１９６】

一部の実施形態では、メチオニンレベル、ＤＭＧレベル、ＡＬＴレベル、クレアチニンレベル、ｈｓＣＲＰレベル、および／またはプロテインＣ活性レベルを個別にまたは組み合わせて使用して、メチオニン制限食ならびに／あるいはベタインおよび／またはビタミン補充に対する患者応答に基づく層別化を含めて、患者におけるＨＣＵを識別および層別化することができる。これらの生化学指標の複数の使用は、診断および層別化の感度および精度を増加させることができる。これらの生化学指標を、ＨＣＵ患者における正常範囲内であることが分かっている生化学指標とさらに組み合わせることができる。例えば、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（ＡＳＴ）、アンチトロンビンＩＩＩおよびアポリポタンパク質Ａの正常レベルを使用して、ＨＣＵ患者をさらに識別および層別化することができる。

【０１９７】

６．代謝指標によるＣＢＳ処置の調整

一部の実施形態では、本明細書に記載されるＣＢＳ欠損のための処置の投与を、本明細書で提供される疾患重症度または進行の１つまたは複数の代謝指標のレベルに従って用量調整することができる。例えば、疾患進行または重症度の１つまたは複数の代謝指標の測定または決定がＣＢＳ欠損の重度のまたは前進した進行を指し示す場合、２０ＮＨＳ　ＰＥＧ－ＣＢＳなどのＣＢＳ処置を低用量、中用量または高用量で投与することができる。一部の実施形態では、低用量の２０ＮＨＳ　ＰＥＧ－ＣＢＳが、約０．２５ｍｇ／ｋｇ～約１．０ｍｇ／ｋｇ、すなわち、約０．２５ｍｇ／ｋｇ、約０．５０ｍｇ／ｋｇ、約０．７５ｍｇ／ｋｇ、または約１ｍｇ／ｋｇを含む。一部の実施形態では、中用量の２０ＮＨＳ　ＰＥＧ－ＣＢＳが、約０．５ｍｇ／ｋｇ～約１．５ｍｇ／ｋｇ、すなわち、約０．５ｍｇ／ｋｇ、０．７５ｍｇ／ｋｇ、１ｍｇ／ｋｇ、１．２５ｍｇ／ｋｇ、または約１．５ｍｇ／ｋｇを含む。一部の実施形態では、高用量の２０ＮＨＳ　ＰＥＧ－ＣＢＳが、約１ｍｇ／ｋｇ～約２ｍｇ／ｋｇ、すなわち、約１ｍｇ／ｋｇ、約１．２５ｍｇ／ｋｇ、約１．５０ｍｇ／ｋｇ、約１．７５ｍｇ／ｋｇ、または約２ｍｇ／ｋｇを含む。一部の実施形態では、高用量の２０ＮＨＳ　ＰＥＧ－ＣＢＳが、約２ｍｇ／ｋｇより高い用量、すなわち、約２．２５ｍｇ／ｋｇ、約２．５０ｍｇ／ｋｇ、約２．７５ｍｇ／ｋｇ、約３ｍｇ／ｋｇ、約３．２５ｍｇ／ｋｇ、約３．５０ｍｇ／ｋｇ、約３．７５ｍｇ／ｋｇ、約４ｍｇ／ｋｇ、約４．２５ｍｇ／ｋｇ、約４．５０ｍｇ／ｋｇ、約４．７５ｍｇ／ｋｇ、もしくは約５ｍｇ／ｋｇまたはそれ以上を含む。

【０１９８】

Ｃ．分子診断

分子遺伝的検査は、単一遺伝子検査によって、または多重遺伝子パネルを使用して実施することができる（それぞれ全体が本願明細書に援用される、ヤップ　エス（Ｙａｐ　Ｓ．）シスタチオニンベータ合成酵素欠損によるホモシスチン尿症（Ｈｏｍｏｃｙｓｔｉｎ

uria due to cystathionine beta-synthase deficiency）．Orphanet Encyclopaedia［定期オンライン］２００５；サシャロフ エスジェイ（Sacharow SJ）、ピッカー ジェイディー（Picker JD）、レヴィ エイチエル（Levy HL）．シスタチオニンベータ合成酵素欠損によって引き起こされるホモシスチン尿症（Homocystinuria Caused by Cystathionine Beta-Synthase Deficiency）．GeneReviews ２０１７；モリスら（Morris et al.）J Inherit Metab Dis ２０１７；４０：４９－７４；カツァニスら（Katsanis et al.）Nat Rev Genet ２０１３；１４：４１５－４２６参照）。特定のＣＢＳ変異を有するリスクが高い個体は、標的化単一遺伝子検査を使用してスクリーニングすべきである。しかしながら、これは、共通のＣＢＳ変異を有する選択された集団（例えば、カタールのＨＣＵを有する個体の９３％はｐ．Ａｒｇ３３６Ｃｙｓ；ｃ．１００６Ｃ＞Ｔ変異を保有する）および既知の病原性変異体を有する家族の個体でのみ有用である。他の患者では、ＣＢＳ遺伝子を配列決定し、１つの病原性変異体が見られる場合、または病原体変異体が見られない場合にのみ、遺伝子標的化欠失／複製分析を実施することができる。表３は、患者のＨＣＵを識別および層別化するために使用することができる遺伝子変異の非限定的なリストを提供する。

【０１９９】

あるいは、複数遺伝子パネルを使用して複数の遺伝子の同時の分子検査を実施することができる。使用される方法には、配列分析、欠失／複製分析および他の配列決定に基づかない検査が含まれ得る（全体が本願明細書に援用される、モリスら（Morris et al.） J Inherit Metab Dis ２０１７； ４０：４９－７４参照）。通例、分子遺伝的検査は、限定された数の流行性変異を有する高リスク集団のためにある（それぞれ全体が本願明細書に援用される、モリスら（Morris et al.） J Inherit Metab Dis ２０１７； ４０：４９－７４；ヒューマーら（Huemer et al.）J Inherit Metab Dis ２０１５；３８：１００７－１０１参照）。

【０２００】

Ｄ．ピリドキシン応答性検査

ピリドキシン応答性検査は、ＨＣＵ患者にピリドキシン補充を処方すべきかどうかを決定するために診療所で使用される。異なる処置センターがピリドキシン応答性を異なって定義しているので（全体が本願明細書に援用される、モリスら（Morris et al.） J Inherit Metab Dis ２０１７； ４０：４９－７４参照）、ピリドキシン応答性ではなくｔＨｃｙレベルによる患者の分類がより厳密である。ピリドキシン応答性は、代謝制御の尺度ではなく、むしろいくらかの残留ＣＢＳ活性が残っていることの指標である。

【０２０１】

Ｅ．新生児スクリーニング（ＮＢＳ）

一般に、ＨＣＵ欠損についてのＮＢＳ検査は、乾燥血液スポットを分析してＭｅｔレベルを決定することによって遂行される。あるいは、ＮＢＳのための乾燥血液スポット中のＭｅｔではなくｔＨｃｙレベルの評価が世界中の少数のセンターで利用可能である。これは、高Ｍｅｔレベルを有する個体におけるＮＢＳの偽陽性率を低下させるための第２層検査として採用され（全体が本願明細書に援用される、タージオンら（Turgeon et al.）Clin Chem ２０１０；５６：１６８６－１６９５参照）、感度を改善するために使用されるわけでもないし、偽陰性率を低下させるために使用されるわけでもない。

【０２０２】

Ｆ．認知機能

低い血漿ｔＨｃｙレベルを有する患者は、実行機能の測定で良い成績を上げる。ＮＩＨ

Ｔｏｏｌｂｏｘまたは神経行動学的もしくは認知機能の他の評価を使用して、介入に対する応答の追跡を含む、経時的な認知機能に従って患者を評価および層別化することができる。認知とｔＨｃｙレベルとの間の相関をさらに使用して患者を層別化することができる（例えば、表９および図３および図４参照）。本明細書に記載されるＥＴ後の対象における低下したｔＨｃｙレベルは、対象が神経行動学的または認知介入について改善した転帰を有することの指標として使用することができる。他方で、上昇したｔＨｃｙレベルは、対象が本明細書に記載されるＥＴと組み合わせた神経行動学的もしくは認知介入を必要とする、または本明細書に記載されるＥＴと組み合わせた神経行動学的もしくは認知介入から利益を得ることを指し示し得る。例えば、５０μＭ超、６０μＭ超、７０μＭ超、８０μＭ超、９０μＭ超、または１００μＭ超のｔＨｃｙレベルを、神経行動学的および認知機能を測定および／または追跡するための閾値として、ならびに／あるいはＨＣＵを有するまたは有する疑いがある患者における神経行動学的もしくは認知処置または介入に対する患者感受性またはこれらの必要性の指標として使用することができる。一部の実施形態では、神経行動学的もしくは認知処置または介入が、例えば、行動的ペアレントトレーニング（ＢＰＴ）および行動的学級マネジメント（ＢＣＭ）などの行動療法を含む、ＡＤＨＤなどの他の実行機能問題のためのサポートと類似のサポートを含む（例えば、それぞれ内容全体が本願明細書に援用される、ペラム　ジュニア（Ｐｅｌｈａｍ　Ｊｒ）、ウィリアム　イー（Ｗｉｌｌｉａｍ　Ｅ．）、およびグレゴリー　エー　ファビアーノ（Ｇｒｅｇｏｒｙ　Ａ．Ｆａｂｉａｎｏ．）「注意欠陥／多動性障害のための証拠に基づく心理社会的処置（Ｅｖｉｄｅｎｃｅ－ｂａｓｅｄ　ｐｓｙｃｈｏｓｏｃｉａｌ　ｔｒｅａｔｍｅｎｔｓ　ｆｏｒ　ａｔｔｅｎｔｉｏｎ－ｄｅｆｉｃｉｔ／ｈｙｐｅｒａｃｔｉｖｉｔｙ　ｄｉｓｏｒｄｅｒ）．」Ｊｏｕｒｎａｌ　ｏｆ　Ｃｌｉｎｉｃａｌ　Ｃｈｉｌｄ＆Ａｄｏｌｅｓｃｅｎｔ　Ｐｓｙｃｈｏｌｏｇｙ　３７．１（２００８）：１８４－２１４；ならびにフィフナー，リンダ　ジェイ（Ｐｆｉｆｆｎｅｒ，Ｌｉｎｄａ　Ｊ．）、およびローレン　エム　ハーク（Ｌａｕｒｅｎ　Ｍ．Ｈａａｃｋ．）「ＡＤＨＤを有する学齢小児のための行動マネジメント（Ｂｅｈａｖｉｏｒ　ｍａｎａｇｅｍｅｎｔ　ｆｏｒ　ｓｃｈｏｏｌ－ａｇｅｄ　ｃｈｉｌｄｒｅｎ　ｗｉｔｈ　ＡＤＨＤ）．」Ｃｈｉｌｄ　ａｎｄ　Ａｄｏｌｅｓｃｅｎｔ　Ｐｓｙｃｈｉａｔｒｉｃ　Ｃｌｉｎｉｃｓ　２３．４（２０１４）：７３１－７４６参照）。

【０２０３】

Ｇ．遺伝的に定義されていない患者の層別化

ここに記載される組成物および方法は、上昇したｔＨｃｙレベルを有する遺伝的に定義されていない対象または集団におけるものを含む、上昇したｔＨｃｙレベルに関連付けられる合併症または状態を処置または緩和するのに有用である。

【０２０４】

ＣＢＳ変異の頻度を保存的にスクリーニングするためにＢｒｏａｄ　Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅ　ＧｎｏｍＡＤデータベースを使用すると、米国において、数千人の患者でＣＢＳの機能喪失型および／またはミスセンス変異変異体が流行していると推定される。一部の推定は、ＣＢＳの機能喪失型および／またはミスセンス変異変異体を有する個体が４０００人超であるとする一方で、他の推定は、ＣＢＳの機能喪失型および／またはミスセンス変異変異体を有する個体が１４０００人超であるとしている。

【０２０５】

ｔＨｃｙ検査は一般的で、安価である。１年に推定５００万人の患者がｔＨｃｙ検査を受けている。３１０００～３５０００人の患者が平均より上の２標準偏差超のｔＨｃｙレベルを実証している。上昇したｔＨｃｙを有する多くの患者は古典的ＨＣＵにも関連付けられる診断歴を有するが、１０％未満はＨＣＵまたは硫黄アミノ酸代謝障害の記録された診断を有する。これらの患者の多くは、遺伝的に定義されていない上昇したｔＨｃｙレベルを有し得る。

【０２０６】

本明細書で使用される、上昇したｔＨｃｙレベルは、対象の年齢、性別、食事、または

他の因子に基づいて対象について予想される正常平均値よりも高いｔＨｃｙレベル（すなわち、総血漿ホモシステインレベル）を指す。一部の実施形態では、上昇したｔＨｃｙレベルを有する対象が、約４μｍｏｌ／Ｌ超、約５μｍｏｌ／Ｌ超、約６μｍｏｌ／Ｌ超、約７μｍｏｌ／Ｌ超、約８μｍｏｌ／Ｌ超、約９μｍｏｌ／Ｌ超、約１０μｍｏｌ／Ｌ超、約１１μｍｏｌ／Ｌ超、約１２μｍｏｌ／Ｌ超、約１３μｍｏｌ／Ｌ超、約１４μｍｏｌ／Ｌ超、約１５μｍｏｌ／Ｌ超、約１６μｍｏｌ／Ｌ超、約１７μｍｏｌ／Ｌ超、約１８μｍｏｌ／Ｌ超、約１９μｍｏｌ／Ｌ超、約２０μｍｏｌ／Ｌ超、約２１μｍｏｌ／Ｌ超、約２２μｍｏｌ／Ｌ超、約２３μｍｏｌ／Ｌ超、約２４μｍｏｌ／Ｌ超、約２５μｍｏｌ／Ｌ超、約２６μｍｏｌ／Ｌ超、約２７μｍｏｌ／Ｌ超、約２８μｍｏｌ／Ｌ超、約２９μｍｏｌ／Ｌ超、約３０μｍｏｌ／Ｌ超を有する。一部の実施形態では、上昇したｔＨｃｙレベルが１００μｍｏｌ／Ｌにもなり得る。一部の実施形態では、上昇したｔＨｃｙレベルが１００μｍｏｌ／Ｌ超になり得る。よって、本開示の一部の実施形態は、約４ｍｏｌ／Ｌ～最大約１００μｍｏｌ／Ｌの間、またはそれ以上であるものとしての対象における上昇したｔＨｃｙレベルを提供する。

【０２０７】

したがって、記載される方法および組成物の一部の実施形態は、上昇したｔＨｃｙレベルに基づいて患者集団を層別化する工程と、上昇したｔＨｃｙレベルに関連付けられる状態および合併症の処置および緩和を含む、上昇したｔＨｃｙレベルの処置のための集団内の対象を選択する工程とを含む。一部の実施形態では、上昇したｔＨｃｙレベルを有する対象の処置により、根底にある病理学、例えばＣＢＳ欠損またはＨＣＵから独立して、認知または骨格異常などの関連する状態および合併症が緩和される。

【０２０８】

ＶＩＩＩ．表現型転帰

後ろ向き研究は、ｔＨｃｙレベルと転帰との間の比例関係を示している。最高のｔＨｃｙレベルを有する患者（処置または未処置）は人生の早期により重度の症状を呈示し、より低いｔＨｃｙレベルを有する患者は、より少ない症状を呈示し、あまり急速に進行しない（それぞれ全体が本願明細書に援用される、ヤップ エス（Ｙａｐ Ｓ．）シスタチオニンベータ合成酵素欠損によるホモシスチン尿症（Ｈｏｍｏｃｙｓｔｉｎｕｒｉａ ｄｕｅ ｔｏ ｃｙｓｔａｔｈｉｏｎｉｎｅ ｂｅｔａ－ｓｙｎｔｈａｓｅ ｄｅｆｉｃｉｅｎｃｙ）．Ｏｒｐｈａｎｅｔ Ｅｎｃｙｃｌｏｐａｅｄｉａ［定期オンライン］２００５；マッドら（Ｍｕｄｄ ｅｔ ａｌ．）Ａｍ Ｊ Ｈｕｍ Ｇｅｎｅｔ １９８５；３７：１－３１参照）。上昇したｔＨｃｙレベルを有する個体は、典型的には成長障害、血栓塞栓症、眼の水晶体の後の脱臼を伴う重度の近視、骨粗鬆症型骨折、マルファン様体質（特に長骨の伸長）および／または学習困難などの精神医学異常を呈示する（それぞれ全体が本願明細書に援用される、ヤップ エス（Ｙａｐ Ｓ．）シスタチオニンベータ合成酵素欠損によるホモシスチン尿症（Ｈｏｍｏｃｙｓｔｉｎｕｒｉａ ｄｕｅ ｔｏ ｃｙｓｔａｔｈｉｏｎｉｎｅ ｂｅｔａ－ｓｙｎｔｈａｓｅ ｄｅｆｉｃｉｅｎｃｙ）．Ｏｒｐｈａｎｅｔ Ｅｎｃｙｃｌｏｐａｅｄｉａ［定期オンライン］２００５；モリスら（Ｍｏｒｒｉｓ ｅｔ ａｌ．）Ｊ Ｉｎｈｅｒｉｔ Ｍｅｔａｂ Ｄｉｓ ２０１７；４０：４９－７４；ＮＯＲＤ、クラウス ジェイピー（Ｋｒａｕｓ ＪＰ．）シスタチオニンベータ合成酵素欠損によるホモシスチン尿症（Ｈｏｍｏｃｙｓｔｉｎｕｒｉａ ｄｕｅ ｔｏ ｃｙｓｔａｔｈｉｏｎｉｎｅ ｂｅｔａ－ｓｙｎｔｈａｓｅ ｄｅｆｉｃｉｅｎｃｙ）．ＮＯＲＤ［定期オンライン］２０１７参照）。ＣＢＳ欠損のスペクトルを反映して、一部の患者は重度の小児発生多系統疾患を有し、あまり重度に上昇していないＨｃｙを有する患者は成人期まで未診断のままであり得る（全体が本願明細書に援用される、モリスら（Ｍｏｒｒｉｓ ｅｔ ａｌ．）Ｊ Ｉｎｈｅｒｉｔ Ｍｅｔａｂ Ｄｉｓ ２０１７；４０：４９－７４参照）。重度に上昇したＨｃｙレベルを有する患者では平均余命が著しく減少するが、中等度に上昇したｔＨｃｙレベルを有する患者でさえ、複数の負の臨床転帰に苦しむ。

【０２０９】

上昇したｔＨｃｙレベルおよびＨＣＵ患者で一般的に罹患する４つの系（眼、骨格、心血管および神経）における負の臨床転帰の因果効果を指し示す有意な証拠が観察されている。眼系では、頻繁に観察される表現型転帰には水晶体偏位、虹彩振盪、近視が含まれ、少ない頻度で観察される表現型転帰には緑内障、視神経萎縮、網膜変性、網膜剥離、白内障および角膜異常が含まれる。骨格系では、頻繁に観察される表現型転帰には骨粗鬆症、両凹椎骨、脊柱側弯症、長骨の増加した長さ、不規則に広がった骨幹端、骨幹端針状骨、骨端の異常なサイズ／形状、成長停止線、凹足および高アーチ型口蓋が含まれ、少ない頻度で観察される表現型転帰にはクモ指症、拡大した手根骨、異常な骨年齢、鳩胸／漏斗胸、外反膝、脊柱後弯症および短い第４中手骨が含まれる。血管系では、頻繁に観察される表現型転帰には血管閉塞、頬部潮紅および網状皮斑が含まれる。中枢神経系では、頻繁に観察される表現型転帰には認知症状、精神障害および錐体外路徴候が含まれ、少ない頻度で観察される表現型転帰には発作および異常な脳波が含まれる。追加の身体系では、以下の表現型転帰、すなわち、色が薄く傷みやすい髪、薄い皮膚、肝臓の脂肪変化、鼠径ヘルニア、ミオパシー、内分泌異常、減少した凝固因子および特発性腸穿孔が頻繁に観察される。

【０２１０】

軽度の上昇したｔＨｃｙレベルと負の転帰との間に強力な関係が観察されているが、データは、ｔＨｃｙレベルの低下が臨床的顕在化にプラスに影響することも指し示している。ＨＣＵに関する文献は、疾患の希少性およびその後のより小さな研究に悩まされているが、重度に上昇したＨｃｙレベルを有する集団における臨床転帰の拡大から利益を得ている。逆に、より幅広い集団での研究は大きな症例数から利益を得ているが、ｔＨｃｙレベルの上昇が小さい。まとめると、これらの研究は一貫して、上昇したｔＨｃｙレベルが負の臨床転帰を強力に予測し、これらのレベルを低下させるための薬理学的介入が有益であることを実証している。

【０２１１】

本明細書に記載される医薬品によるＨＣＵの処置からの潜在的な転帰は、ＨＣＵのための他の治療で提供されるよりも高い濃度のＭｅｔおよび他の必須アミノ酸を含む、より楽にされた食事を維持しながら、血漿ｔＨｃｙ濃度を可能な最低レベルまで低下させることである。ＨＣＵを有する乳児および小児では、優先事項が、ＨＣＵに関連付けられる合併症を予防すること、ならびに適した成長および正常な知能の発達を確保することである（全体が本願明細書に援用される、モリスら（Ｍｏｒｒｉｓ ｅｔ ａｌ．） Ｊ Ｉｎｈｅｒｉｔ Ｍｅｔａｂ Ｄｉｓ ２０１７； ４０：４９－７４参照）。晩年に診断された患者では、優先事項が、生命を脅かす血栓塞栓症を予防すること、および既に確立された合併症の進行を最小化することであり得る。これらの目標に対処するために、ＨＣＵに関連付けられる生化学的異常が改善、可能であれば、正常化され得る（全体が本願明細書に援用される、モリスら（Ｍｏｒｒｉｓ ｅｔ ａｌ．） Ｊ Ｉｎｈｅｒｉｔ Ｍｅｔａｂ Ｄｉｓ ２０１７； ４０：４９－７４参照）。８つの欧州の国の２９のセンターにわたるＨＣＵ患者についての食事管理習慣を比較する調査は、血漿ｔＨｃｙレベルについての標的範囲に関する処置センターでのコンセンサスがほとんどなく、中央推奨標的が５５μＭ未満および２９のセンターの間で２０～１００μＭ未満の範囲内であることを見出した（全体が本願明細書に援用される、アダムら（Ａｄａｍ ｅｔ ａｌ．）Ｍｏｌ Ｇｅｎｅｔ Ｍｅｔａｂ．２０１３年１２月；１１０（４）：４５４－９参照）。

【０２１２】

数か月離れて検査した血漿ｔＨｃｙレベルでの個人内変動２５％を考慮すると、約１００μＭの前の血漿ｔＨｃｙレベルを有する患者を除外することを回避して（それぞれ全体が本願明細書に援用される、レフサムら（Ｒｅｆｓｕｍ ｅｔ ａｌ．）Ｃｌｉｎ Ｃｈｅｍ ２００４；５０：３－３２；グットルムセンら（Ｇｕｔｔｏｒｍｓｅｎ ｅｔ ａｌ．）、Ｊ Ｃｌｉｎ Ｉｎｖｅｓｔ．１９９６、９８（９）：２１７４－８３参照）、少数の患者で臨床的に有意な低下を検出するのに十分高いレベルを提供するために、処置の適格性のためのｔＨｃｙレベルについて８０μＭ以上のカットオフ値を本明細書で選ん

だ。数か月離れて検査した血漿ｔＨｃｙレベルでの個人内変動２５％（それぞれ全体が本願明細書に援用される、レフサムら（Ｒｅｆｓｕｍ　ｅｔ　ａｌ．）Ｃｌｉｎ　Ｃｈｅｍ　２００４；５０：３－３２；グットルムセンら（Ｇｕｔｔｏｒｍｓｅｎ　ｅｔ　ａｌ．）、Ｊ　Ｃｌｉｎ　Ｉｎｖｅｓｔ．１９９６、９８（９）：２１７４－８３参照）は、部分的には、経時的なＨＣＵ患者における食事、投薬、または補充物の変化により得る。

【０２１３】

未処置の場合、ピリドキシン非応答性ＨＣＵ患者の予後は暗い（全体が本願明細書に援用される、モリスら（Ｍｏｒｒｉｓ　ｅｔ　ａｌ．）Ｊ　Ｉｎｈｅｒｉｔ　Ｍｅｔａｂ　Ｄｉｓ　２０１７；　４０：４９－７４参照）。１９８５年に、処置前のイベントが発生するまでの時間分析による、６２９人の患者でのＨＣＵの自然歴を記録する国際的後ろ向き研究により、患者の７０％が１０歳までに水晶体脱臼を経験し、８５％が１２歳までに症状を発症することが示された（共に全体が本願明細書に援用される、マッドら（Ｍｕｄｄ　ｅｔ　ａｌ．）Ａｍ　Ｊ　Ｈｕｍ　Ｇｅｎｅｔ　１９８５；３７：１－３１；マッドら（Ｍｕｄｄ　ｅｔ　ａｌ．）、スコビー　エフ（Ｓｋｏｖｂｙ　Ｆ．）硫黄転移の障害（Ｄｉｓｏｒｄｅｒｓ　ｏｆ　ｔｒａｎｓｓｕｌｆｕｒａｔｉｏｎ）．　スクリヴァー　シーエル（Ｓｃｒｉｖｅｒ　ＣＬ）、ボーデ　エーエル（Ｂｅａｕｄｅｔ　ＡＬ）、スライ　ダブリューエス（Ｓｌｙ　ＷＳ）、ヴァレ　ディー（Ｖａｌｌｅ　Ｄ）編　Ｔｈｅ　Ｍｅｔａｂｏｌｉｃ　ａｎｄ　Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ　Ｂａｓｉｓ　ｏｆ　Ｉｎｈｅｒｉｔｅｄ　Ｄｉｓｅａｓｅｓ．第７版、ニューヨーク：マグロウヒル（ＭｃＧｒａｗ　Ｈｉｌｌ）；２００１；１２７９－１３２７参照）。全体として、罹患個体の５０％が１５歳までにＸ線検査で検出される脊椎骨粗鬆症を有し、ピリドキシン非応答性患者の２３％（応答性患者の４％）が３０歳までに死亡した（全体が本願明細書に援用される、マッドら（Ｍｕｄｄ　ｅｔ　ａｌ．）Ａｍ　Ｊ　Ｈｕｍ　Ｇｅｎｅｔ　１９８５；３７：１－３１参照）。

【０２１４】

全体としてまとめると、利用可能な証拠は、制限食および食事補充物の使用を含む、ＨＣＵの処置に向けた現在の手法が、ほとんどの患者で疾患進行の進行停止に無効であることを指し示している。結果として、ＨＣＵの代謝異常を改善または正常化し、疾患の臨床的顕在化の進行を遅延させるまたは停止する忍容性が高い治療を識別する実質的なアンメットメディカルニーズが存在する。

【０２１５】

上昇したＨｃｙレベルと、眼合併症（特に、水晶体脱臼）、骨格転帰（特に、骨粗鬆症）、血管イベント（特に、脳卒中および小血管疾患）および様々なＣＮＳ転帰（特に、認知機能）を含むＨＣＵに関連付けられる重要な臨床転帰との間の因果効果が観察されている。上昇したｔＨｃｙレベルと負の臨床転帰との間の関係、および逆に、低下したＨｃｙレベルと改善した臨床転帰との間の関係は、一般集団における複数の研究によってさらに強化されている。全体として、これらの臨床所見は、早期ＨＣＵ診断の必要性を強調し、Ｈｃｙレベルを可能な限り正常に近く低下させるための処置を促す。

【０２１６】

ＨＣＵ患者の生活の質（ＱｏＬ）に関する研究は公開されていないが、未公開の報告が、患者およびその介護者が、高度に制限され、社会的に孤立した食事に従い、これを管理することの心理社会的効果に苦しんでおり、疾患の長期医学的結果を極度に心配していることを指し示している。驚くことではないが、患者は、その長期見込みを損なうことなく、食事を楽にすることができることを切望している。

【０２１７】

ＨＣＵ患者におけるｔＨｃｙレベルと重要な臨床転帰との間の強力な関係は、ｔＨｃｙレベルの変化が、ＨＣＵの臨床エンドポイントの組み合わせについての信頼できる代用マーカーであることを示している。したがって、ｔＨｃｙレベルの変化は、（ｉ）診療所で患者の進行を監視する、および（ｉｉ）臨床試験で新たな処置の臨床利益を予測する、および（ｉｉｉ）治療の有効性を予測するのに有用である。

【０２１８】

ｔＨｃｙレベルはまた、遺伝的に定義されていないＣＢＳ欠損を有する対象を選択するための信頼できる代理を提供する。本明細書に記載される方法によると、本明細書に記載されるＰＥＧ化ｈｔＣＢＳ　Ｃ１５Ｓ医薬品を使用して、上昇したｔＨｃｙを有する、および／またはＣＢＳ欠損を有する対象を処置して、上昇したｔＨｃｙの眼、骨格、心血管、および神経症状を含む、上昇したｔＨｃｙに関連付けられる症状を処置または改良することができる。

【０２１９】

例えば、医薬品は、医薬品を対象に投与する前と比較して、対象の大腿動脈柔軟性を正常化する、または増加させる。例えば、Ｉ２７８Ｔマウスは、野生型マウスと比較して有意に低い大腿動脈柔軟性を有する。Ｍｅｔ制限食は、実際に、医薬品で処置したマウスと処置していないマウスの両方において、通常食と比較してＩ２７８Ｔマウスで小さな大腿動脈直径をもたらし得る。

【０２２０】

３匹の疾患マウスモデルで以前実行された研究は、全体が本願明細書に援用される、国際公開第２０１７／０８３３２７号に記載されるように、ｈｔＣＢＳ　Ｃ１５Ｓが全身投与後に有効であることを実証した。これらの研究は、脳などの組織での細胞外Ｈｃｙ血漿レベルおよび細胞内Ｈｃｙレベルの最大９０％の低下を示した。医薬品の投与は、細胞内空間の高濃度から細胞外空間（医薬品がこれをさらに処理することができる）の低濃度までのＨｃｙの流束で、濃度勾配をもたらすことが観察された。細胞外ＰＥＧ化ｈｔＣＢＳ　Ｃ１５Ｓは、Ｈｃｙ「シンク」として働く。要約すると、医薬品は、ＨＣＵ動物モデルにおいてＭｅｔ代謝経路の制御を回復した。

【０２２１】

これらの研究はまた、ＨＣＵマウスモデルにおけるＰＥＧ化ｈｔＣＢＳ　Ｃ１５ＳのＳＣ投与が、Ｃｔｈレベルの上昇およびＣｙｓレベルの正常化を含め、代謝産物レベルを矯正したことを示している。加えて、ＰＥＧ化ｈｔＣＢＳ　Ｃ１５Ｓは、顔面脱毛症、肝臓組織学、骨粗鬆症、体組成、糖尿病性網膜症（おそらく腎疾患に続発性）、ならびに網膜血管閉塞または非動脈炎性虚血性視神経症による斑状萎縮および視神経萎縮、サイトカインおよび脂質レベルを含む、マウスにおける疾患の表現型発現にプラスの影響を及ぼした。ＰＥＧ化ｈｔＣＢＳ　Ｃ１５Ｓはまた、ＣＢＳノックアウト（ＫＯ）マウスを早死にから救済した（それぞれ全体が本願明細書に援用される、ルッカーら（Ｌｏｏｋｅｒ　ｅｔ　ａｌ．）Ｄｉａｂｅｔｏｌｏｇｉａ　２００３；４６：７６６－７７２；プスパラジャら（Ｐｕｓｐａｒａｊａｈ　ｅｔ　ａｌ．）Ｆｒｏｎｔ　Ｐｈｙｓｉｏｌ　２０１６；７：２００；ガースら（Ｇｅｒｔｈ　ｅｔ　ａｌ．）Ｊ　ＡＡＰＯＳ　２００８；１２：５９１－５９６；スタンガーら（Ｓｔａｎｇｅｒ　ｅｔ　ａｌ．）Ｃｌｉｎ　Ｃｈｅｍ　Ｌａｂ　Ｍｅｄ　２００５；４３：１０２０－１０２５；ケーヒルら（Ｃａｈｉｌｌ　ｅｔ　ａｌ．）Ａｍ　Ｊ　Ｏｐｈｔｈａｌｍｏｌ　２００３；１３６：１１３６－１１５０；ミンニーティら（Ｍｉｎｎｉｔｉ　ｅｔ　ａｌ．）Ｅｕｒ　Ｊ　Ｏｐｈｔｈａｌｍｏｌ　２０１４；２４：７３５－７４３参照）。ＰＥＧ化ｈｔＣＢＳ　Ｃ１５Ｓはまた、疾患動物モデルにおける慢性投与で認められる毒物学的効果がなく忍容性が高いことが観察された。

【０２２２】

ＰＥＧ化ｈｔＣＢＳ　Ｃ１５Ｓは、細胞外空間で作用し、患者の遺伝学、同時療法、またはベースラインｔＨｃｙレベルにかかわらず、ｔＨｃｙ血漿濃度を低下させると予期される。よって、研究の適格集団は、ピリドキシン応答性患者と非応答性患者の両方を含むべきである。

【０２２３】

健康な個体では、ｔＨｃｙレベルがおおよそ５～１５μＭの範囲にあり（全体が本願明細書に援用される、ＯＥＣＤ　Ｅｎｖｉｒｏｎｍｅｎｔａｌ　Ｈｅａｌｔｈ　ａｎｄ　Ｓａｆｅｔｙ　Ｐｕｂｌｉｃａｔｉｏｎｓ．Ｓｅｒｉｅｓ　ｏｎ　Ｐｒｉｎｃｉｐｌｅｓ　ｏｆ　Ｇｏｏｄ　Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ　Ｐｒａｃｔｉｃｅ　ａｎｄ　Ｃｏｍｐｌｉａｎ

ｃｅ Ｍｏｎｉｔｏｒｉｎｇ．Ｎｏ．１ ＥＮＶ／ＭＣ／ＣＨＥＭ（９８）１７ Ｐｒｉｎｃｉｐｌｅｓ ｏｆ Ｇｏｏｄ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｐｒａｃｔｉｃｅ（１９９７年に改訂））、その９８％がジスルフィド型である、またはタンパク質結合している。ｔＨｃｙのわずか２％のみが、酵素の基質として働くことができる非結合型の遊離の還元アミノチオールとして存在する（共に全体が本願明細書に援用される、ＥＭＡ：Ｇｕｉｄｅｌｉｎｅ ｏｎ ｂｉｏａｎａｌｙｔｉｃａｌ ｍｅｔｈｏｄ ｖａｌｉｄａｔｉｏｎ、ＥＭＥＡ／ＣＨＭＰ／ＥＷＰ／１９２２１７／２００９、ｅｖ．１、２０１１年7月２１日；ＡＴＬ－１５－１４１９ Ａｔｌａｎｂｉｏ Ｓｔｕｄｙ Ｒｅｐｏｒｔ「研究５２９７３６中に収集されたサル血漿試料中のシスタチオニンβ合成酵素活性の産物としてのシスタチオニンＤ４のＬＣ－ＭＳ／ＭＳ決定（ＬＣ－ＭＳ／ＭＳ ｄｅｔｅｒｍｉｎａｔｉｏｎ ｏｆ ｃｙｓｔａｔｈｉｏｎｉｎｅ－Ｄ４ ａｓ ｐｒｏｄｕｃｔ ｏｆ ｔｈｅ ｃｙｓｔａｔｈｉｏｎｉｎｅ β－ｓｙｎｔｈａｓｅ ａｃｔｉｖｉｔｙ ｉｎ ｍｏｎｋｅｙ ｐｌａｓｍａ ｓａｍｐｌｅｓ ｃｏｌｌｅｃｔｅｄ ｄｕｒｉｎｇ ｔｈｅ ｓｔｕｄｙ ５２９７３６）」参照）。他方で、ＨＣＵ患者は、４００μＭ以上に達し得る血漿レベルを呈示するだけでなく、遊離ホモシステインがｔＨｃｙ値の１０～２５％に達するという劇的に変更されたバランスも呈示する。

【０２２４】

マウスモデルでは、ＰＥＧ化ｈｔＣＢＳ Ｃ１５Ｓの投与が、ｔＨｃｙレベルの最大９０％の低下をもたらした。よって、酵素に利用可能な遊離ホモシステインの初期レベル（全体の１０％～２５％）だけでは、記録されたｔＨｃｙレベルの有意な低下を説明することができず、追加のプールが酵素に利用可能にならなければならない。例えば、ＰＥＧｈｔＣＢＳ活性の結果として、遊離Ｈｃｙは乏しくなるので、血漿中の遊離ＨｃｙとＨｃｙ付加物（タンパク質結合型Ｈｃｙまたはジスルフィド型）との間のバランスは遊離Ｈｃｙの作製を支えるように変化し、これが酵素によってさらに処理され得る。

【０２２５】

Ａ．眼合併症

上昇したＨｃｙレベルは、ＨＣＵ患者および一般集団において、眼合併症、特に水晶体脱臼の強力な独立したリスクファクターである。薬理学的介入および食事介入を処方された場合でさえ、ＨＣＵ患者の大部分は最終的に眼合併症を呈示する。Ｈｃｙレベルの低下が、ＨＣＵ患者で水晶体脱臼を遅延させ、もしかすると予防することが示されている（それぞれ全体が本願明細書に援用される、ヤップ エス（Ｙａｐ Ｓ．）シスタチオニンベータ合成酵素欠損によるホモシスチン尿症（Ｈｏｍｏｃｙｓｔｉｎｕｒｉａ ｄｕｅ ｔｏ ｃｙｓｔａｔｈｉｏｎｉｎｅ ｂｅｔａ－ｓｙｎｔｈａｓｅ ｄｅｆｉｃｉｅｎｃｙ）．Ｏｒｐｈａｎｅｔ Ｅｎｃｙｃｌｏｐａｅｄｉａ［定期オンライン］２００５；マッドら（Ｍｕｄｄ ｅｔ ａｌ．）Ａｍ Ｊ Ｈｕｍ Ｇｅｎｅｔ １９８５；３７：１－３１；マルティネス－グティエレスら（Ｍａｒｔｉｎｅｚ－Ｇｕｔｉｅｒｒｅｚ ｅｔ ａｌ．）Ｉｎｔ Ｏｐｈｔｈａｌｍｏｌ（２０１１） ３１：２２７－２３２；アジスら（Ａｊｉｔｈ ｅｔ ａｌ．）Ｃｌｉｎ Ｃｈｉｍ Ａｃｔａ ２０１５；４５０：３１６－３２１；ミュルビヒルら（Ｍｕｌｖｉｈｉｌｌ ｅｔ ａｌ．）Ｊ ＡＡＰＯＳ ２００１；５：３１１－３１５；マルチ－カーバハルら（Ｍａｒｔｉ－Ｃａｒｖａｊａｌ ｅｔ ａｌ．）Ｃｏｃｈｒａｎｅ Ｄａｔａｂａｓｅ Ｓｙｓｔ Ｒｅｖ ２０１５；１：ＣＤ００６６１２；スウィーツァーら（Ｓｗｅｅｔｓｅｒ ｅｔ ａｌ．）Ｎ Ｅｎｇｌ Ｊ Ｍｅｄ ２０１６、３７５：１８７９－１８９０；サディクら（Ｓａｄｉｑ ｅｔ ａｌ．）Ｓｅｍｉｎ Ｏｐｈｔｈａｌｍｏｌ ２０１３；２８：３１３－３２０；ライトら（Ｗｒｉｇｈｔ ｅｔ ａｌ．）ホモシステイン、葉酸および眼（Ｈｏｍｏｃｙｓｔｅｉｎｅ，ｆｏｌａｔｅｓ，ａｎｄ ｔｈｅ ｅｙｅ）．Ｅｙｅ（Ｌｏｎｄ）２００８；２２：９８９－９９３；リーバーマンら（Ｌｉｅｂｅｒｍａｎ ｅｔ ａｌ．）Ａｍ Ｊ Ｏｐｈｔｈａｌｍｏｌ １９６６、６１：２５２－２５５；ハリソンら（Ｈａｒｒｉｓｏｎ ｅｔ ａｌ．）Ｏｐｈｔｈａｌｍｏｌｏｇｙ １９９８、１０５：１８８６－１８９０；ラムセイら（Ｒａｍｓｅｙ ｅｔ ａｌ．）Ａｍ Ｊ Ｏｐｈｔｈａｌｍｏｌ

１９７２；７４：３７７－３８５；コーサーら（Ｃｏｕｓｅｒ ｅｔ ａｌ．）Ｏｐｈｔｈａｌｍｉｃ Ｇｅｎｅｔ ２０１７、３８：９１－９４；ゴーバニハグジョら（Ｇｈｏｒｂａｎｉｈａｇｈｊｏ ｅｔ ａｌ．）Ｍｏｌ Ｖｉｓ ２００８、１４：１６９２－１６９７；ジャヴァドザデら（Ｊａｖａｄｚａｄｅｈ ｅｔ ａｌ．）Ｍｏｌ Ｖｉｓ ２０１０；１６：２５７８－２５８４；セドンら（Ｓｅｄｄｏｎ ｅｔ ａｌ．）Ａｍ Ｊ Ｏｐｈｔｈａｌｍｏｌ ２００６；１４１：２０１－２０３；コーラルら（Ｃｏｒａｌ ｅｔ ａｌ．）Ｅｙｅ（Ｌｏｎｄ）２００６；２０：２０３－２０７；アクサー－シーゲルら（Ａｘｅｒ－Ｓｉｅｇｅｌ ｅｔ ａｌ．）Ａｍ Ｊ Ｏｐｈｔｈａｌｍｏｌ ２００４、１３７：８４－８９；ホイベルガーら（Ｈｅｕｂｅｒｇｅｒ ｅｔ ａｌ．）Ａｍ Ｊ Ｃｌｉｎ Ｎｕｔｒ ２００２；７６：８９７－９０２；ファンら（Ｈｕａｎｇ ｅｔ ａｌ．）Ｓｃｉ Ｒｅｐ ２０１５；５：１０５８５；センら（Ｓｅｎ ｅｔ ａｌ．）Ｉｎｄｉａｎ Ｊ Ｃｌｉｎ Ｂｉｏｃｈｅｍ ２００８；２３：２５５－２５７；ヨウセフィら（Ｙｏｕｓｅｆｉ ｅｔ ａｌ．）Ｐｒｏｔｅｉｎ Ｐｅｐｔ Ｌｅｔｔ ２０１３；２０：９３２－９４１；ガースら（Ｇｅｒｔｈ ｅｔ ａｌ．）Ｊ ＡＡＰＯＳ ２００８；１２：５９１－５９６；スタンガーら（Ｓｔａｎｇｅｒ ｅｔ ａｌ．）Ｃｌｉｎ Ｃｈｅｍ Ｌａｂ Ｍｅｄ ２００５、４３：１０２０－１０２５；ケーヒルら（Ｃａｈｉｌｌ ｅｔ ａｌ．）Ａｍ Ｊ Ｏｐｈｔｈａｌｍｏｌ ２００３、１３６：１１３６－１１５０；ミンニーティら（Ｍｉｎｎｉｔｉ ｅｔ ａｌ．）Ｅｕｒ Ｊ Ｏｐｈｔｈａｌｍｏｌ ２０１４、２４：７３５－７４３；タークら（Ｔｕｒｋｃｕ ｅｔ ａｌ．）Ｍｅｄｉｃｉｎａ （Ｋａｕｎａｓ）２０１３、４９：２１４－２１８；ヴェッサーニら（Ｖｅｓｓａｎｉ ｅｔ ａｌ．）Ａｍ Ｊ Ｏｐｈｔｈａｌｍｏｌ ２００３；１３６：４１－４６；リーボヴィッツら（Ｌｅｉｂｏｖｉｔｃｈ ｅｔ ａｌ．）Ｊ Ｇｌａｕｃｏｍａ ２００３、１２：３６－３９；リーボヴィッツら（Ｌｅｉｂｏｖｉｔｚｈ ｅｔ ａｌ．）Ｍｅｄｉｃｉｎｅ（Ｂａｌｔｉｍｏｒｅ）２０１６；９５：ｅ４８５８；ミカエルら（Ｍｉｃｈｅａｌ ｅｔ ａｌ．）Ｍｏｌ Ｖｉｓ ２００９；１５：２２６８－２２７８；クレメントら（Ｃｌｅｍｅｎｔ ｅｔ ａｌ．）Ｊ Ｇｌａｕｃｏｍａ ２００９；１８：７３－７８；クムルクら（Ｃｕｍｕｒｃｕ ｅｔ ａｌ．）ＢＭＣ Ｏｐｈｔｈａｌｍｏｌ ２００６；６：６；ブライヒら（Ｂｌｅｉｃｈ ｅｔ ａｌ．）Ｊ Ｎｅｕｒａｌ Ｔｒａｎｓｍ（Ｖｉｅｎｎａ）２００２；１０９：１４９９－１５０４；リーら（Ｌｅｅ ｅｔ ａｌ．）Ｃｕｒｒ Ｅｙｅ Ｒｅｓ ２０１７；１－６；ワンら（Ｗａｎｇ ｅｔ ａｌ．）Ａｍ Ｊ Ｏｐｈｔｈａｌｍｏｌ ２００４；１３７：４０１－４０６；ガナパシら（Ｇａｎａｐａｔｈｙ ｅｔ ａｌ．）Ｉｎｖｅｓｔ Ｏｐｈｔｈａｌｍｏｌ Ｖｉｓ Ｓｃｉ ２００９；５０：４４６０－４４７０参照）。薬理学的介入および食事介入を処方された場合でさえ、ＨＣＵ患者の大部分は最終的に眼合併症を呈示する。Ｈｃｙレベルの低下が、ＨＣＵ患者で水晶体脱臼を遅延させ、もしかすると予防することが示されている（全体が本願明細書に援用される、ヤップら（Ｙａｐ ｅｔ ａｌ．）Ｊ Ｉｎｈｅｒｉｔ Ｍｅｔａｂ Ｄｉｓ １９９８；２１：７３８－４７参照）。

【０２２６】

ＨＣＵの最も一貫して存在し、最も早い顕在化のうちの１つは、水晶体偏位（水晶体脱臼）である（全体が本願明細書に援用される、ミュルビヒルら（Ｍｕｌｖｉｈｉｌｌ ｅｔ ａｌ．）Ｊ ＡＡＰＯＳ ２００１；５：３１１－３１５参照）。これは通常、２歳以降に起こり、未処置のピリドキシン非応答性患者のおおよそ５０％で６歳までに、未処置ピリドキシン応答性患者の５０％で１０歳までに存在する（全体が本願明細書に援用される、マッドら（Ｍｕｄｄ ｅｔ ａｌ．）Ａｍ Ｊ Ｈｕｍ Ｇｅｎｅｔ １９８５；３７：１－３１参照）。脱臼は部分的（亜脱臼）または完全であり得、下方にまたは鼻側に起こり得るが、通常は両側性である（共に全体が本願明細書に援用される、ミュルビヒルら（Ｍｕｌｖｉｈｉｌｌ ｅｔ ａｌ．）Ｊ ＡＡＰＯＳ ２００１；５：３１１－３１５；スウィーツァーら（Ｓｗｅｅｔｓｅｒ ｅｔ ａｌ．）Ｎ Ｅｎｇｌ Ｊ Ｍｅｄ ２０１６；３７５：１８７９－１８９０参照）。

【０２２７】
水晶体脱臼はしばしば、急速に進行する近視の期間に引き続いて、著しい乱視、単眼複視および低下した最高矯正視力につながり得る（全体が本願明細書に援用される、サディクら（Ｓａｄｉｑ　ｅｔ　ａｌ．）Ｓｅｍｉｎ　Ｏｐｈｔｈａｌｍｏｌ　２０１３；２８：３１３－３２０参照）。全体として、近視（１ディオプトリー［Ｄ］超）は、ＨＣＵ患者のおおよそ８５％で罹患すると考えられ、非常に高い近視（５Ｄ超）は患者の５０～７６％で罹患する。虹彩振盪（眼球を動かした後の光彩の震え）は患者のおおよそ５６％で罹患し、球状水晶体（亜脱臼しやすい小さな球状の水晶体）は患者の５０％で罹患する（それぞれ全体が本願明細書に援用される、ヤップ　エス（Ｙａｐ　Ｓ．）シスタチオニンベータ合成酵素欠損によるホモシスチン尿症（Ｈｏｍｏｃｙｓｔｉｎｕｒｉａ　ｄｕｅ　ｔｏ　ｃｙｓｔａｔｈｉｏｎｉｎｅ　ｂｅｔａ－ｓｙｎｔｈａｓｅ　ｄｅｆｉｃｉｅｎｃｙ）．Ｏｒｐｈａｎｅｔ　Ｅｎｃｙｃｌｏｐａｅｄｉａ［定期オンライン］２００５；ミュルビヒルら（Ｍｕｌｖｉｈｉｌｌ　ｅｔ　ａｌ．）Ｊ　ＡＡＰＯＳ　２００１；５：３１１－３１５参照）。ＨＣＵに関連付けられる追加の合併症には、白内障形成、慢性硝子体炎（硝子体液の炎症）および脈絡網膜炎症、急性および／または慢性閉塞隅角緑内障による瞳孔閉鎖、ならびに（小児では）弱視（ａｍｂｌｙｏｐｉａ）（弱視（ｌａｚｙ　ｅｙｅ））が含まれる（全体が本願明細書に援用される、サディクら（Ｓａｄｉｑ　ｅｔ　ａｌ．）Ｓｅｍｉｎ　Ｏｐｈｔｈａｌｍｏｌ　２０１３；２８：３１３－３２０参照）。
【０２２８】
ＨＣＵを有する２４歳未満の２５人の患者での長期後ろ向き研究からの証拠は、ｔＨｃｙレベルを早い年齢から一貫して低下させている患者において、水晶体脱臼を予防する、または少なくとも有意に減少および遅延させることができることを示唆している（全体が本願明細書に援用される、ヤップら（Ｙａｐ　ｅｔ　ａｌ．）Ｊ　Ｉｎｈｅｒｉｔ　Ｍｅｔａｂ　Ｄｉｓ　１９９８；２１：７３８－４７参照）。早期のＨｃｙ低下処置はまた、悪化する近視を含む全体的な眼合併症の低下したリスクにも関連付けられた。裏付けとなる証拠は、３２人のＨＣＵ患者および２５人の同胞対照での症例対照研究から得られ、ここでは早期Ｈｃｙ低下処置が、晩年に処置されたまたは処置を完全に遵守しなかった患者と比較した眼合併症の有意な減少に関連付けられた（全体が本願明細書に援用される、エル・バシールら（Ｅｌ　Ｂａｓｈｉｒ　ｅｔ　ａｌ．）ＪＩＭＤ　Ｒｅｐ　２０１５；２１：８９－９５参照）。
【０２２９】
上昇したｔＨｃｙレベルを同様に特徴とする、コバラミンＣ欠損を有する２５人の患者の眼転帰の現在までの最大かつ最長の縦断的研究は、黄斑変性、視神経蒼白、眼振、斜視および血管変化が全て、患者の大部分に存在することを見出した。
【０２３０】
ＨＣＵ患者および一般集団における多数の研究が、上昇したＨｃｙレベルと、近視および水晶体脱臼（それぞれ全体が本願明細書に援用される、ヤップ　エス（Ｙａｐ　Ｓ．）シスタチオニンベータ合成酵素欠損によるホモシスチン尿症（Ｈｏｍｏｃｙｓｔｉｎｕｒｉａ　ｄｕｅ　ｔｏ　ｃｙｓｔａｔｈｉｏｎｉｎｅ　ｂｅｔａ－ｓｙｎｔｈａｓｅ　ｄｅｆｉｃｉｅｎｃｙ）．Ｏｒｐｈａｎｅｔ　Ｅｎｃｙｃｌｏｐａｅｄｉａ［定期オンライン］２００５；マッドら（Ｍｕｄｄ　ｅｔ　ａｌ．）Ａｍ　Ｊ　Ｈｕｍ　Ｇｅｎｅｔ　１９８５；３７：１－３１；マルティネス－グティエレスら（Ｍａｒｔｉｎｅｚ－Ｇｕｔｉｅｒｒｅｚ　ｅｔ　ａｌ．）Ｉｎｔ　Ｏｐｈｔｈａｌｍｏｌ　２０１１；３１：２２７－２３２；スリら（Ｓｕｒｉ　ｅｔ　ａｌ．）Ｊ　Ｎｅｕｒｏｌ　Ｓｃｉ　２０１４；３４７：３０５－３０９；ミュルビヒルら（Ｍｕｌｖｉｈｉｌｌ　ｅｔ　ａｌ．）Ｊ　ＡＡＰＯＳ　２００１；５：３１１－３１５；リーバーマンら（Ｌｉｅｂｅｒｍａｎ　ｅｔ　ａｌ．）Ａｍ　Ｊ　Ｏｐｈｔｈａｌｍｏｌ　１９６６；６１：２５２－２５５；ハリソンら（Ｈａｒｒｉｓｏｎ　ｅｔ　ａｌ．）Ｏｐｈｔｈａｌｍｏｌｏｇｙ　１９９８；１０５：１８８６－１８９０；ラムセイら（Ｒａｍｓｅｙ　ｅｔ　ａｌ．）Ａｍ　Ｊ　Ｏｐｈｔｈａｌｍｏｌ　１９７２；７４：３７７－３８５；コーサーら（Ｃｏｕｓｅｒ　ｅｔ　ａｌ．

）Ｏｐｈｔｈａｌｍｉｃ Ｇｅｎｅｔ ２０１７；３８：９１－９４参照）、虹彩振盪（全体が本願明細書に援用される、ミュルビヒルら（Ｍｕｌｖｉｈｉｌｌ ｅｔ ａｌ．）Ｊ ＡＡＰＯＳ ２００１；５：３１１－３１５参照）、網膜動脈硬化症（全体が本願明細書に援用される、ゴーバニハグジョら（Ｇｈｏｒｂａｎｉｈａｇｈｊｏ ｅｔ ａｌ．）Ｍｏｌ Ｖｉｓ ２００８；１４：１６９２－１６９７参照）、加齢黄斑変性（それぞれ全体が本願明細書に援用される、ジャヴァドザデら（Ｊａｖａｄｚａｄｅｈ ｅｔ ａｌ．）Ｍｏｌ Ｖｉｓ ２０１０；１６：２５７８－２５８４；セドンら（Ｓｅｄｄｏｎ ｅｔ ａｌ．）Ａｍ Ｊ Ｏｐｈｔｈａｌｍｏｌ ２００６；１４１：２０１－２０３；コーラルら（Ｃｏｒａｌ ｅｔ ａｌ．）Ｅｙｅ（Ｌｏｎｄ）２００６；２０：２０３－２０７；アクサー－シーゲルら（Ａｘｅｒ－Ｓｉｅｇｅｌ ｅｔ ａｌ．）Ａｍ Ｊ Ｏｐｈｔｈａｌｍｏｌ ２００４；１３７：８４－８９参照）、加齢黄斑症（ＡＭＤ）（共に全体が本願明細書に援用される、ホイベルガーら（Ｈｅｕｂｅｒｇｅｒ ｅｔ ａｌ．）Ａｍ Ｊ Ｃｌｉｎ Ｎｕｔｒ ２００２；７６：８９７－９０２；ファンら（Ｈｕａｎｇ ｅｔ ａｌ．）Ｓｃｉ Ｒｅｐ ２０１５；５：１０５８５参照）、白内障（共に全体が本願明細書に援用される、センら（Ｓｅｎ ｅｔ ａｌ．）Ｉｎｄｉａｎ Ｊ Ｃｌｉｎ Ｂｉｏｃｈｅｍ ２００８；２３：２５５－２５７；ヨウセフィら（Ｙｏｕｓｅｆｉ ｅｔ ａｌ．）Ｐｒｏｔｅｉｎ Ｐｅｐｔ Ｌｅｔｔ ２０１３；２０：９３２－９４１参照）、糖尿病性網膜症（おそらく腎疾患に続発性）（共に全体が本願明細書に援用される、ルッカーら（Ｌｏｏｋｅｒ ｅｔ ａｌ．）Ｄｉａｂｅｔｏｌｏｇｉａ ２００３；４６：７６６－７７２；プスパラジャら（Ｐｕｓｐａｒａｊａｈ ｅｔ ａｌ．）Ｆｒｏｎｔ Ｐｈｙｓｉｏｌ ２０１６；７：２００参照）、ならびに網膜血管閉塞または非動脈炎性虚血性視神経症による斑状萎縮および視神経萎縮（それぞれ全体が本願明細書に援用される、ガースら（Ｇｅｒｔｈ ｅｔ ａｌ．）Ｊ ＡＡＰＯＳ ２００８；１２：５９１－５９６；スタンガーら（Ｓｔａｎｇｅｒ ｅｔ ａｌ．）Ｃｌｉｎ Ｃｈｅｍ Ｌａｂ Ｍｅｄ ２００５；４３：１０２０－１０２５；ケーヒルら（Ｃａｈｉｌｌ ｅｔ ａｌ．）Ａｍ Ｊ Ｏｐｈｔｈａｌｍｏｌ ２００３；１３６：１１３６－１１５０；ミンニーティら（Ｍｉｎｎｉｔｉ ｅｔ ａｌ．）Ｅｕｒ Ｊ Ｏｐｈｔｈａｌｍｏｌ ２０１４；２４：７３５－７４３参照）を含む種々の眼障害との間の関係を実証した（それぞれ全体が本願明細書に援用される、マッドら（Ｍｕｄｄ ｅｔ ａｌ．）Ａｍ Ｊ Ｈｕｍ Ｇｅｎｅｔ １９８５；３７：１－３１；アジスら（Ａｊｉｔｈ ｅｔ ａｌ．）Ｃｌｉｎ Ｃｈｉｍ Ａｃｔａ ２０１５；４５０：３１６－３２１；ミュルビヒルら（Ｍｕｌｖｉｈｉｌｌ ｅｔ ａｌ．）Ｊ ＡＡＰＯＳ ２００１；５：３１１－３１５；ライトら（Ｗｒｉｇｈｔ ｅｔ ａｌ．）Ｅｙｅ（Ｌｏｎｄ）２００８；２２：９８９－９９３参照）。

【０２３１】

６２９人のＨＣＵ患者の後ろ向き研究は、水晶体脱臼が通常、２歳以降に起こり、未処置のピリドキシン非応答性患者のおおよそ５０％で６歳までに、未処置ピリドキシン応答性患者の５０％で１０歳までに存在することを見出した（全体が本願明細書に援用される、マッドら（Ｍｕｄｄ ｅｔ ａｌ．）Ａｍ Ｊ Ｈｕｍ Ｇｅｎｅｔ １９８５；３７：１－３１参照）。上昇したｔＨｃｙレベルを同様に特徴とする、コバラミンＣ欠損を有する２５人の患者の眼転帰の現在までの最大かつ最長の縦断的研究は、黄斑変性、視神経蒼白、眼振、斜視および血管変化が全て、患者の大部分に存在することを見出した（全体が本願明細書に援用される、ブルックスら（Ｂｒｏｏｋｓ ｅｔ ａｌ．）Ｏｐｈｔｈａｌｍｏｌｏｇｙ．２０１６年３月；１２３（３）：５７１－８２参照）。

【０２３２】

ＨＣＵ患者および一般集団における多数の研究が、上昇したＨｃｙレベルと、近視および水晶体脱臼（それぞれ全体が本願明細書に援用される、ヤップ エス（Ｙａｐ Ｓ．）シスタチオニンベータ合成酵素欠損によるホモシスチン尿症（Ｈｏｍｏｃｙｓｔｉｎｕｒｉａ ｄｕｅ ｔｏ ｃｙｓｔａｔｈｉｏｎｉｎｅ ｂｅｔａ－ｓｙｎｔｈａｓｅ ｄｅｆｉｃｉｅｎｃｙ）．Ｏｒｐｈａｎｅｔ Ｅｎｃｙｃｌｏｐａｅｄｉａ［定期オンライン

]２００５；マッドら（Ｍｕｄｄ ｅｔ ａｌ．）Ａｍ Ｊ Ｈｕｍ Ｇｅｎｅｔ １９８５；３７：１－３１；マルティネス－グティエレスら（Ｍａｒｔｉｎｅｚ－Ｇｕｔｉｅｒｒｅｚ ｅｔ ａｌ．）Ｉｎｔ Ｏｐｈｔｈａｌｍｏｌ ２０１１；３１：２２７－２３２；ミュルビヒルら（Ｍｕｌｖｉｈｉｌｌ ｅｔ ａｌ．）Ｊ ＡＡＰＯＳ ２００１；５：３１１－３１５；サディクら（Ｓａｄｉｑ ｅｔ ａｌ．）Ｓｅｍｉｎ Ｏｐｈｔｈａｌｍｏｌ ２０１３；２８：３１３－３２０；リーバーマンら（Ｌｉｅｂｅｒｍａｎ ｅｔ ａｌ．）Ａｍ Ｊ Ｏｐｈｔｈａｌｍｏｌ １９６６；６１：２５２－２５５；ハリソンら（Ｈａｒｒｉｓｏｎ ｅｔ ａｌ．）Ｏｐｈｔｈａｌｍｏｌｏｇｙ １９９８；１０５：１８８６－１８９０；ラムセイら（Ｒａｍｓｅｙ ｅｔ ａｌ．）Ａｍ Ｊ Ｏｐｈｔｈａｌｍｏｌ １９７２；７４：３７７－３８５；コーサーら（Ｃｏｕｓｅｒ ｅｔ ａｌ．）Ｏｐｈｔｈａｌｍｉｃ Ｇｅｎｅｔ ２０１７；３８：９１－９４参照）、虹彩振盪（全体が本願明細書に援用される、ミュルビヒルら（Ｍｕｌｖｉｈｉｌｌ ｅｔ ａｌ．）Ｊ ＡＡＰＯＳ ２００１；５：３１１－３１５参照）、網膜動脈硬化症（全体が本願明細書に援用される、ゴーバニハグジョら（Ｇｈｏｒｂａｎｉｈａｇｈｊｏ ｅｔ ａｌ．）Ｍｏｌ Ｖｉｓ ２００８；１４：１６９２－１６９７参照）、加齢黄斑変性（それぞれ全体が本願明細書に援用される、ジャヴァドザデら（Ｊａｖａｄｚａｄｅｈ ｅｔ ａｌ．）Ｍｏｌ Ｖｉｓ ２０１０；１６：２５７８－２５８４；セドンら（Ｓｅｄｄｏｎ ｅｔ ａｌ．）Ａｍ Ｊ Ｏｐｈｔｈａｌｍｏｌ ２００６；１４１：２０１－２０３；コーラルら（Ｃｏｒａｌ ｅｔ ａｌ．）Ｅｙｅ（Ｌｏｎｄ）２００６；２０：２０３－２０７；アクサー－シーゲルら（Ａｘｅｒ－Ｓｉｅｇｅｌ ｅｔ ａｌ．）Ａｍ Ｊ Ｏｐｈｔｈａｌｍｏｌ ２００４；１３７：８４－８９参照）、加齢黄斑症（ＡＭＤ）（共に全体が本願明細書に援用される、ホイベルガーら（Ｈｅｕｂｅｒｇｅｒ ｅｔ ａｌ．）Ａｍ Ｊ Ｃｌｉｎ Ｎｕｔｒ ２００２；７６：８９７－９０２；ファンら（Ｈｕａｎｇ ｅｔ ａｌ．）Ｓｃｉ Ｒｅｐ ２０１５；５：１０５８５参照）、白内障（共に全体が本願明細書に援用される、センら（Ｓｅｎ ｅｔ ａｌ．）Ｉｎｄｉａｎ Ｊ Ｃｌｉｎ Ｂｉｏｃｈｅｍ ２００８；２３：２５５－２５７；ヨウセフィら（Ｙｏｕｓｅｆｉ ｅｔ ａｌ．）Ｐｒｏｔｅｉｎ Ｐｅｐｔ Ｌｅｔｔ ２０１３；２０：９３２－９４１参照）、糖尿病性網膜症（おそらく腎疾患に続発性）（共に全体が本願明細書に援用される、ルッカーら（Ｌｏｏｋｅｒ ｅｔ ａｌ．）Ｄｉａｂｅｔｏｌｏｇｉａ ２００３；４６：７６６－７７２；プスパラジャら（Ｐｕｓｐａｒａｊａｈ ｅｔ ａｌ．）Ｆｒｏｎｔ Ｐｈｙｓｉｏｌ ２０１６；７：２００参照）、ならびに網膜血管閉塞または非動脈炎性虚血性視神経症による斑状萎縮および視神経萎縮（それぞれ全体が本願明細書に援用される、ガースら（Ｇｅｒｔｈ ｅｔ ａｌ．）Ｊ ＡＡＰＯＳ ２００８；１２：５９１－５９６；スタンガーら（Ｓｔａｎｇｅｒ ｅｔ ａｌ．）Ｃｌｉｎ Ｃｈｅｍ Ｌａｂ Ｍｅｄ ２００５；４３：１０２０－１０２５；ケーヒルら（Ｃａｈｉｌｌ ｅｔ ａｌ．）Ａｍ Ｊ Ｏｐｈｔｈａｌｍｏｌ ２００３；１３６：１１３６－１１５０；ミンニーティら（Ｍｉｎｎｉｔｉ ｅｔ ａｌ．）Ｅｕｒ Ｊ Ｏｐｈｔｈａｌｍｏｌ ２０１４；２４：７３５－７４３参照）を含む種々の眼障害との間の関係を実証した（それぞれ全体が本願明細書に援用される、マッドら（Ｍｕｄｄ ｅｔ ａｌ．）Ａｍ Ｊ Ｈｕｍ Ｇｅｎｅｔ １９８５；３７：１－３１；アジスら（Ａｊｉｔｈ ｅｔ ａｌ．）Ｃｌｉｎ Ｃｈｉｍ Ａｃｔａ ２０１５；４５０：３１６－３２１；ミュルビヒルら（Ｍｕｌｖｉｈｉｌｌ ｅｔ ａｌ．）Ｊ ＡＡＰＯＳ ２００１；５：３１１－３１５；ライトら（Ｗｒｉｇｈｔ ｅｔ ａｌ．）Ｅｙｅ（Ｌｏｎｄ）２００８；２２：９８９－９９３参照）。

【０２３３】

Ｈｃｙレベルと緑内障との間の関連を調査する研究は、一貫性のない結果を提供した。Ｈｃｙレベルと正常眼圧緑内障、偽落屑緑内障（ＰＥＸＧ）および原発性開放隅角緑内障（ＰＯＡＧ）との間の正の関係を示すものもあったが、示さないものもあった（それぞれ全体が本願明細書に援用される、リーバーマンら（Ｌｉｅｂｅｒｍａｎ ｅｔ ａｌ．）Ａｍ Ｊ Ｏｐｈｔｈａｌｍｏｌ １９６６；６１：２５２－２５５；タークら（Ｔｕｒ

ｋｃｕ ｅｔ ａｌ．）Ｍｅｄｉｃｉｎａ（Ｋａｕｎａｓ）２０１３；４９：２１４－２１８；ヴェッサーニら（Ｖｅｓｓａｎｉ ｅｔ ａｌ．）Ａｍ Ｊ Ｏｐｈｔｈａｌｍｏｌ ２００３；１３６：４１－４６；リーボヴィッツら（Ｌｅｉｂｏｖｉｔｃｈ ｅｔ ａｌ．）Ｊ Ｇｌａｕｃｏｍａ ２００３；１２：３６－３９；リーボヴィッツら（Ｌｅｉｂｏｖｉｔｚｈ ｅｔ ａｌ．）男性および女性におけるホモシステインと眼圧との間の関係：集団ベース研究（Ｒｅｌａｔｉｏｎｓｈｉｐ ｂｅｔｗｅｅｎ ｈｏｍｏｃｙｓｔｅｉｎｅ ａｎｄ ｉｎｔｒａｏｃｕｌａｒ ｐｒｅｓｓｕｒｅ ｉｎ ｍｅｎ ａｎｄ ｗｏｍｅｎ：Ａ ｐｏｐｕｌａｔｉｏｎ－ｂａｓｅｄ ｓｔｕｄｙ）．Ｍｅｄｉｃｉｎｅ（Ｂａｌｔｉｍｏｒｅ）２０１６；９５：ｅ４８５８；ミカエルら（Ｍｉｃｈｅａｌ ｅｔ ａｌ．）Ｍｏｌ Ｖｉｓ ２００９；１５：２２６８－２２７８；クレメントら（Ｃｌｅｍｅｎｔ ｅｔ ａｌ．）Ｊ Ｇｌａｕｃｏｍａ ２００９；１８：７３－７８；クムルクら（Ｃｕｍｕｒｃｕ ｅｔ ａｌ．）ＢＭＣ Ｏｐｈｔｈａｌｍｏｌ ２００６；６：６；ブライヒら（Ｂｌｅｉｃｈ ｅｔ ａｌ．）Ｊ Ｎｅｕｒａｌ Ｔｒａｎｓｍ（Ｖｉｅｎｎａ）２００２；１０９：１４９９－１５０４；リーら（Ｌｅｅ ｅｔ ａｌ．）Ｃｕｒｒ Ｅｙｅ Ｒｅｓ ２０１７；１－６；ワンら（Ｗａｎｇ ｅｔ ａｌ．）Ａｍ Ｊ Ｏｐｈｔｈａｌｍｏｌ ２００４；１３７：４０１－４０６参照）。しかしながら、網膜神経節細胞（ＲＧＣ）の喪失－緑内障を有する個体での共通の観察－が、ＣＢＳ遺伝子欠失によって引き起こされる内因的に上昇したＨｃｙレベルを有するマウスで実証され、ＨＣＵ患者における緑内障と上昇したｔＨｃｙレベルとの間のありそうな関連を示唆した（全体が本願明細書に援用される、ガナパシら（Ｇａｎａｐａｔｈｙ ｅｔ ａｌ．）Ｉｎｖｅｓｔ Ｏｐｈｔｈａｌｍｏｌ Ｖｉｓ Ｓｃｉ ２００９；５０：４４６０－４４７０参照）。

【０２３４】

１．機序

眼の健康に対する上昇したＨｃｙレベルの効果を説明するいくつかの機序が提案されている（全体が本願明細書に援用される、アジスら（Ａｊｉｔｈ ｅｔ ａｌ．）Ｃｌｉｎ Ｃｈｉｍ Ａｃｔａ ２０１５；４５０：３１６－３２１参照）。上昇したｔＨｃｙの効果を説明する機序には、血管内皮機能障害、網膜神経節細胞のアポトーシス、細胞外マトリックスの変更、低下したリジル酸化酵素活性および酸化ストレス、ならびに水晶体混濁化および視神経損傷に寄与するように見えるＨｃｙの直接的な細胞傷害性効果および炎症促進性効果が含まれる。

【０２３５】

潜在的な機序には、共に白内障形成に寄与する、カルシウムの細胞流入および増加した活性酸素種（ＲＯＳ）生成につながる、Ｎ－メチル－Ｄ－アスパラギン酸（ＮＭＤＡ）受容体の活性化も含まれる。これらの変化は、Ｈｃｙの直接的な細胞傷害性効果と一緒に、内皮傷害を引き起こす可能性があり、これが血栓形成およびＲＧＣのアポトーシスを開始し、網膜症および緑内障につながる。上昇したＨｃｙレベルはまた、非対称性ジメチルアルギニン（ＡＭＤＡ）のレベルを上昇させ、一酸化窒素合成酵素（ＮＯＳ）活性を遮断し、それによって、一酸化窒素（ＮＯ）レベルを低下させることによって、血管収縮および視神経萎縮を引き起こすことも示されている。最後に、血管壁上へのホモシステイン化タンパク質の蓄積が、抗Ｈｃｙ抗体産生および炎症性応答を誘因し、食作用、酸化ストレス、ＲＧＣのアポトーシスおよび細胞外マトリックス（ＥＣＭ）変更につながり得る。まとめると、このような変化が脈管構造、水晶体タンパク質および視神経を損傷し、最終的に視覚機能障害を引き起こす。

【０２３６】

ＨＣＵ患者では、水晶体脱臼が、小帯線維の変性変化、特にフィブリリン－１などのＣｙｓに富むマルチドメインＥＣＭタンパク質によって主に引き起こされると考えられている（それぞれ全体が本願明細書に援用される、サディクら（Ｓａｄｉｑ ｅｔ ａｌ．）Ｓｅｍｉｎ Ｏｐｈｔｈａｌｍｏｌ ２０１３；２８：３１３－３２０；フブマシェルら（Ｈｕｂｍａｃｈｅｒ ｅｔ ａｌ．）Ｂｉｏｃｈｅｍｉｓｔｒｙ ２０１１；５０：５

３２２－５３３２；フブマシェルら（Ｈｕｂｍａｃｈｅｒ　ｅｔ　ａｌ．）Ｊ　Ｂｉｏｌ　Ｃｈｅｍ　２００５；２８０：３４９４６－３４９５５；フブマシェルら（Ｈｕｂｍａｃｈｅｒ　ｅｔ　ａｌ．）Ｊ　Ｂｉｏｌ　Ｃｈｅｍ　２０１０；２８５：１１８８－１１９８参照）。

【０２３７】

健康な個体では、フィブリリン－１内の多数のドメイン内ジスルフィド結合の形成が、構造的完全性および機能に必須の正確なタンパク質折り畳みを可能にする。次いで、フィブリリン－１鎖は鎖内ジスルフィド結合を形成することができ、ミクロフィブリルとして知られる高分子量多タンパク質集合体の集合につながる（共に全体が本願明細書に援用される、キンゼイら（Ｋｉｎｓｅｙ　ｅｔ　ａｌ．）Ｊ　Ｃｅｌｌ　Ｓｃｉ　２００８；１２１：２６９６－２７０４；フブマシェルら（Ｈｕｂｍａｃｈｅｒ　ｅｔ　ａｌ．）Ｐｒｏｃ　Ｎａｔｌ　Ａｃａｄ　Ｓｃｉ　Ｕ　Ｓ　Ａ　２００８；１０５：６５４８－６５５３参照）。

【０２３８】

このプロセスは、フィブリリン－１とフィブロネクチンとの間の相互作用に高度に依存する（全体が本願明細書に援用される、フブマシェルら（Ｈｕｂｍａｃｈｅｒ　ｅｔ　ａｌ．）Ｂｉｏｃｈｅｍｉｓｔｒｙ　２０１１；５０：５３２２－５３３２参照）。ミクロフィブリルは、皮膚、肺、血管／動脈、靭帯および眼に見られるものなどの弾性線維の形成において必須の工程であるトロポエラスチンの沈着のための足場を形成する（全体が本願明細書に援用される、フブマシェルら（Ｈｕｂｍａｃｈｅｒ　ｅｔ　ａｌ．）Ｊ　Ｂｉｏｌ　Ｃｈｅｍ　２０１０；２８５：１１８８－１１９８参照）。フィブリリン－１の重要性は、結合組織機能障害が水晶体脱臼、器官脱出症、骨粗鬆症および関節過度可動性などの症状に関連付けられる、マルファン症候群－フィブリリン－１遺伝子の変異によって引き起こされる状態の患者によって例示される（共に全体が本願明細書に援用される、スクら（Ｓｕｋ　ｅｔ　ａｌ．）Ｊ　Ｂｉｏｌ　Ｃｈｅｍ　２００４；２７９：５１２５８－５１２６５；コロド－ベローら（Ｃｏｌｌｏｄ－Ｂｅｒｏｕｄ　ｅｔ　ａｌ．）Ｈｕｍ　Ｍｕｔａｔ　２００３；２２：１９９－２０８参照）。

【０２３９】

インビトロ研究では、Ｈｃｙのフィブリリン－１への付加が、ジスルフィド結合形成を破壊し、今度はこれが異常なタンパク質折り畳み、タンパク質分解に対する増加した感受性ならびにＥＣＭおよび弾性線維の異常な形成につながることが示された（共に全体が本願明細書に援用される、フブマシェルら（Ｈｕｂｍａｃｈｅｒ　ｅｔ　ａｌ．）Ｊ　Ｂｉｏｌ　Ｃｈｅｍ　２０１０；２８５：１１８８－１１９８；ホワイトマンら（Ｗｈｉｔｅｍａｎ　ｅｔ　ａｌ．）Ａｎｔｉｏｘｉｄ　Ｒｅｄｏｘ　Ｓｉｇｎａｌ　２００６；８：３３８－３４６参照）。Ｈｃｙのヒト皮膚線維芽細胞への付加も、最適以下でフィブリリン－１に結合したフィブロネクチンの還元型に関連付けられ、それによって、ミクロフィブリル形成を予防した（共に全体が本願明細書に援用される、フブマシェルら（Ｈｕｂｍａｃｈｅｒ　ｅｔ　ａｌ．）Ｂｉｏｃｈｅｍｉｓｔｒｙ　２０１１；５０：５３２２－５３３２；フブマシェルら（Ｈｕｂｍａｃｈｅｒ　ｅｔ　ａｌ．）Ｊ　Ｂｉｏｌ　Ｃｈｅｍ　２０１０；２８５：１１８８－１１９８参照）。

【０２４０】

水晶体脱臼に加えて、ＨＣＵ患者における小帯線維の変性は、増加した水晶体湾曲、水晶体近視、乱視、網膜剥離、斜視、白内障および虹彩振盪につながり得る（全体が本願明細書に援用される、サディクら（Ｓａｄｉｑ　ｅｔ　ａｌ．）Ｓｅｍｉｎ　Ｏｐｈｔｈａｌｍｏｌ　２０１３；２８：３１３－３２０参照）。未処置の場合、水晶体の前方脱臼が急性瞳孔閉鎖緑内障を引き起こし得る。極端な場合、完全な水晶体脱臼が、おそらく霧視に対する代償反応である、増加した眼軸長に関連付けられる（全体が本願明細書に援用される、ミュルビヒルら（Ｍｕｌｖｉｈｉｌｌ　ｅｔ　ａｌ．）Ｊ　ＡＡＰＯＳ　２００１；５：３１１－３１５参照）。

【０２４１】

国立ＮＢＳプログラムまたは臨床的呈示によって、臨床転帰に対するＨｃｙ低下療法の効果を調べるための後ろ向き研究が、１９７１年～１９９６年の間にアイルランドで検出された２５人のＨＣＵ症例で実施された（全体が本願明細書に援用される、ヤップら（Ｙａｐ　ｅｔ　ａｌ．）Ｊ　Ｉｎｈｅｒｉｔ　Ｍｅｔａｂ　Ｄｉｓ　１９９８；２１：７３８－４７参照）。症例の大部分（２４例／２５例）はピリドキシン非応答性であった。結果として、ほとんどの患者の処置は、Ｍｅｔを含まないＣｙｓ補充食と、必要に応じて、ビタミンB_{12}および葉酸補充物からなっていた。処置を、患者の６週齢前に開始し、処置が診断時に始まった異なる群および決して処置をしなかった１人の対照患者と比較した。平均フォローアップ期間は、６週齢前に処置した群で１４．３年（２．５～２３．４の範囲）、他の患者で１４．７年（１１．７～１８．８の範囲）であり、合計３６５．７患者処置年となった。ＮＢＳによって検出された２１人の患者のうち、１８人は処置中に合併症がないままであった。これらの個体のうち、１５人／１８人が２０：２０ビジョンを有し、３人／１８人が過去２年間にわたって近視が増加した。

【０２４２】

マッドら（全体が本願明細書に援用される、マッドら（Ｍｕｄｄ　ｅｔ　ａｌ．）Ａｍ　Ｊ　Ｈｕｍ　Ｇｅｎｅｔ　１９８５；３７：１－３１参照）の所見と一貫して、遅くに診断された個体における水晶体脱臼は、およそ２歳で起こった。水晶体脱臼は、治療を良好に遵守した早期処置個体のいずれにおいても報告されなかった。「早期処置患者」のうちの３人（最高レベルのｆＨｃｙを有する者）は、水晶体脱臼を有さず近視悪化を有し、これはこの小患者群における比較的高いｆＨｃｙレベルのためである可能性が最も高かった。このことにより、進行性の近視が、患者の反対の主張にもかかわらず、食事遵守が不十分なことの、水晶体脱臼前の第１の徴候であり得ることを著者らが示唆することにつながった。これらの患者における近視悪化は、これらの患者の中立の臨床転帰と負の臨床転帰との間のバランスがどれほど薄弱であるかを強調している。遅くに検出された患者は全て水晶体偏位を発症した。このことは、処置が水晶体偏位を予防するのではなくその発生を遅延させることを示唆している。

【０２４３】

生涯の中央血漿ｆＨｃｙレベルは、近視のない患者よりも近視のある患者で高かった（それぞれ、１８、１８および４８μｍｏｌ／Ｌ対１１μｍｏｌ／Ｌ）。処置が診断時に始まった群で合併症を発症した、ＮＢＳによって識別された３人の患者のうち、全員が食事を遵守していなかった。全体として、６人／２４人の患者が水晶体脱臼を有し；これらのうち、２人が早期診断を有したが、食事を遵守せず、４人が遅い診断を有し、決して処置されなかった１人を含んでいた。マッドら（全体が本願明細書に援用される、マッドら（Ｍｕｄｄ　ｅｔ　ａｌ．）Ａｍ　Ｊ　Ｈｕｍ　Ｇｅｎｅｔ　１９８５；　３７：１－３１参照）の所見と一貫して、遅くに診断された個体（すなわち、２歳より後に合併症を呈示する患者）における水晶体脱臼は、おおよそ２歳で起こった。研究が公開された時、治療を良く遵守している早期処置個体のいずれによっても水晶体脱臼は報告されなかった。

【０２４４】

遵守患者は、ｆＨｃｙレベルを１２０μｍｏｌ／Ｌを大いに下回るｔＨｃｙ等価レベルに維持した。しかしながら、全ての患者が、公開時に２４歳未満であり、多くがまだ小児患者であった。タンパク質制限食の遵守は、青年期から成人期までに急速に減少することが示されている。上記の繊細なバランスは、これらの患者によって達成されたｔＨｃｙレベルの控えめな減少が、これらの患者が年を取るにつれて、症状の発生を予防するのではなく、これを遅延させ得ることを示唆している。

【０２４５】

これらの結果（それぞれ全体が本願明細書に援用される、ヤップら（Ｙａｐ　ｅｔ　ａｌ．）Ｊ　Ｉｎｈｅｒｉｔ　Ｍｅｔａｂ　Ｄｉｓ　１９９８；２１：７３８－４７；マッドら（Ｍｕｄｄ　ｅｔ　ａｌ．）Ａｍ　Ｊ　Ｈｕｍ　Ｇｅｎｅｔ　１９８５；３７：１－３１参照）は、３２のＨＣＵ症例および２５の同胞対照における、視覚障害を含む、転帰について報告している、カタールで実行された類似の症例対照研究からの結果（全体が本

明細書に援用される、エル・バシールら（Ｅｌ　Ｂａｓｈｉｒ　ｅｔ　ａｌ．）ＪＩＭＤ　Ｒｅｐ　２０１５；２１：８９－９５参照）によって支持された。対象の平均年齢は１１．２歳（０．６～２９の範囲）であり、５６％が男性であった。全体として、９症例／３２症例（２８％）が、ＮＢＳによって診断され、生後１か月で処置された。残りは１４月齢～２４０月齢の間で診断された。ｔＨｃｙレベルおよびＭｅｔレベルは、臨床的に診断された者と比較して、ＮＢＳを通して診断された者で有意に低かった。これはおそらく、人生の早い段階で食事および投薬を良く遵守したことに起因した。ＮＢＳによって識別された９症例のいずれも、遅くに診断された群の１８人（７８％）と比較して、研究が公開された時に視力の問題を有さなかった（群間でｐ＜０．００１）。しかしながら、上記の２５人の患者のアイルランドの研究と同様に、この研究の患者は０．６～２９歳の範囲であり、長期合併症はまだ分からない。

【０２４６】

ヤップ（Ｙａｐ）およびノートン（Ｎａｕｇｈｔｅｎ）（全体が本願明細書に援用される、ヤップら（Ｙａｐ　ｅｔ　ａｌ．）Ｊ　Ｉｎｈｅｒｉｔ　Ｍｅｔａｂ　Ｄｉｓ　１９９８；２１：７３８－４７参照）のデータとマッドらによって作成されたカプランマイヤー曲線の比較により、水晶体脱臼および骨粗鬆症を有する処置遵守「早期処置」患者の割合は、未処置ＨＣＵ患者について予想されるものより有意に低いことが示された（ｐ≦０．００１）。

【０２４７】

したがって、上昇したＨｃｙレベルは、ＨＣＵ患者および一般集団において、眼合併症、特に水晶体脱臼の強力な独立したリスクファクターであると考えられる（例えば、ヤップら（Ｙａｐ　ｅｔ　ａｌ．）およびマッドら（Ｍｕｄｄ　ｅｔ　ａｌ．）に示される）。このことは、早期ＨＣＵ診断および処置、ならびに患者による処置遵守の必要性を強調している。

【０２４８】

Ｂ．骨格合併症

ＨＣＵは、部分的には低い骨塩密度に起因し得る骨粗鬆症性骨折の増加したリスクに関連付けられる（それぞれ全体が本願明細書に援用される、マッドら（Ｍｕｄｄ　ｅｔ　ａｌ．）およびウェバーら（Ｗｅｂｅｒ　ｅｔ　ａｌ．）Ｍｏｌ　Ｇｅｎｅｔ　Ｍｅｔａｂ　２０１６；１１７：３５１－３５４参照）。

【０２４９】

８年間にわたる１９人のＨＣＵ患者からのデータの後ろ向き診療録レビューは、低い骨塩密度（ＢＭＤ）が小児ＨＣＵ患者と成人ＨＣＵ患者の両方の間で共通していることを見出した（ウェバーら（Ｗｅｂｅｒ　ｅｔ　ａｌ．）参照）。この研究は、骨格成長にとって極めて重要な期間である小児期および青年期中の骨量の自然増加がＨＣＵでは欠損しており、ピーク骨量の実現に負に影響し得ることを示唆した。この研究はまた、正常範囲よりわずか5倍高い中等度に上昇したｔＨｃｙレベルを有する、どれほど食事を遵守した患者でさえ小児期に骨格臨床転帰不良で既に苦しんでいることを強調した。

【０２５０】

マッドら（Ｍｕｄｄ　ｅｔ　ａｌ．）によると、ＨＣＵ患者の８０％が、３０歳より前に骨粗鬆症を発症する。その上、上昇したＨｃｙレベルが、ＨＣＵを有さない患者においてさえ、骨粗鬆症性骨折の増加したリスクに関連付けられる（それぞれ全体が本願明細書に援用される、非特許文献７；マクリーンら（ＭｃＬｅａｎ　ｅｔ　ａｌ．）Ｎ　Ｅｎｇｌ　Ｊ　Ｍｅｄ　２００４；３５０：２０４２－２０４９参照）。

【０２５１】

２００２年～２０１０年の間に臨床的ＤＸＡ骨密度測定を受けた１９人の対象（３．５～４９．２歳の年齢の９人の男性）からのデータの後ろ向き診療録レビューは、低いＢＭＤが小児ＨＣＵ患者と成人ＨＣＵ患者の両方の間で共通していることを見出した（全体が本願明細書に援用される、ウェバーら（Ｗｅｂｅｒ　ｅｔ　ａｌ．）Ｍｏｌ　Ｇｅｎｅｔ　Ｍｅｔａｂ　２０１６；１１７：３５１－３５４参照）。最初のＤＸＡスキャンの時点で

、平均腰椎（ＬＳ）ＢＭＤ　Ｚスコアは－１．２±１．３であり、股関節ＢＭＤ　Ｚスコアは－０．８９±０．４であり；共にそれぞれｐ＝０．００２および０．０２で０（一般集団の予想平均Ｚスコア）より有意に低かった。診断時のＬＳ　ＢＭＤ　Ｚスコアは２１歳未満の患者で－１．２６±１．４、成人で－１．０６±１．１であった。全体として、患者の３８％が年齢に対して低いＢＭＤを有していた（－２以下のＺスコアによって定義される）。ｔＨｃｙレベルとＭｅｔレベルの両方が、複数の線形回帰モデルにおいてＬＳ　ＢＭＤ　Ｚスコアと正に関連付けられた（全体が本願明細書に援用される、ウェバーら（Ｗｅｂｅｒ　ｅｔ　ａｌ．）Ｍｏｌ　Ｇｅｎｅｔ　Ｍｅｔａｂ　２０１６；１１７：３５１－３５４参照）。これらの１９人の個体についての平均ｔＨｃｙレベルはわずか５９．２μｍｏｌ／Ｌであり、１９人の患者の大部分が小児であった。この研究は、骨格成長にとって極めて重要な期間である小児期および青年期中の骨量の自然増加がＨＣＵでは欠損しており、ピーク骨量の実現に負に影響し得ることを示唆している。この研究はまた、正常範囲よりわずか5倍高い中等度に上昇したｔＨｃｙレベルを有する、どれほど食事を遵守した患者でさえ小児期に骨格臨床転帰不良で既に苦しんでいることを強調している。

【０２５２】

以前の研究は、高齢集団におけるＨｃｙレベルと骨折リスクとの間の明確な関係を実証した（それぞれ全体が本願明細書に援用される、非特許文献７；マクリーンら（ＭｃＬｅａｎ　ｅｔ　ａｌ．）Ｎ　Ｅｎｇｌ　Ｊ　Ｍｅｄ　２００４；３５０：２０４２－２０４９参照）。５５歳以上の２４０６人の対象を含む、２つの前向き集団ベース研究からの結果は、骨折の年齢調整リスクおよび性別調整リスクが、ｔＨｃｙレベルの各１のＳＤ増加について３０％増加することを示した（全体が本願明細書に援用される、ヴァン・メールスら（非特許文献７参照）。最高年齢別四分位数のホモシステインレベルは、骨折リスクの１．９倍の増加に関連付けられた。ホモシステインレベルと骨折リスクとの間の関連は、骨塩密度および骨折の他の潜在的なリスクファクターとは独立しているように見えた。上昇したホモシステインレベルは、骨折および心血管疾患についての確立されたリスクファクターと、大きさにおいて類似した一般集団の高齢男性および女性における骨粗鬆症性骨折の強力な独立したリスクファクターであった（全体が本願明細書に援用される、非特許文献７参照）。さらに、８２５人の男性および１１７４人の女性の米国の前向き研究（ＨＯＰＥ－２試行サブスタディ）は、最高四分位数の血清ｔＨｃｙレベルが、最低四分位数の血清ｔＨｃｙレベルと比較して、女性の間の股関節骨折の１．９倍増加したリスクおよび男性の間の４倍増加したリスクに関連付けられることを見出した（全体が本願明細書に援用される、サフカら（Ｓａｗｋａ　ｅｔ　ａｌ．）Ａｒｃｈ　Ｉｎｔｅｒｎ　Ｍｅｄ．２００７年１０月２２日；１６７（１９）：２１３６－９参照）。ｔＨｃｙレベルと骨折リスクとの間の関連は、ＢＭＤおよび骨折の他の潜在的なリスクファクターとは独立していた（それぞれ全体が本願明細書に援用される、非特許文献７；マクリーンら（ＭｃＬｅａｎ　ｅｔ　ａｌ．）Ｎ　Ｅｎｇｌ　Ｊ　Ｍｅｄ　２００４；３５０：２０４２－２０４９；サフカら（Ｓａｗｋａ　ｅｔ　ａｌ．）Ａｒｃｈ　Ｉｎｔｅｒｎ　Ｍｅｄ．２００７年１０月２２日；１６７（１９）：２１３６－９参照）。

【０２５３】

これらの結果と一貫して、６５歳超の４３３人の脳卒中患者での研究は、大腿骨頸部骨折について１０００人年当たりの年齢調整発生率が、Ｈｃｙレベルの最低四分位数で２．８９から最高四分位数で２７．８７までほぼ線形に増加することを見出した。まとめると、これらの結果は、上昇したＨｃｙレベルが、高齢男性および女性における骨粗鬆症性骨折の強力な独立したリスクファクターであることを示唆している。

【０２５４】

骨格異常は、出生時には存在せず、乳児および非常に幼い小児では珍しい（全体が本願明細書に援用される、マッドら（Ｍｕｄｄ　ｅｔ　ａｌ．）Ａｍ　Ｊ　Ｈｕｍ　Ｇｅｎｅｔ　１９８５；３７：１－３１参照）。骨格併発の最初の徴候は、通常、外反膝および凹足であり、しばしば思春期近くに発症する、マルファン症候群の典型的な特徴である、長骨の伸長を伴う（全体が本願明細書に援用される、モリスら（Ｍｏｒｒｉｓ　ｅｔ　ａｌ

．）Ｊ Ｉｎｈｅｒｉｔ Ｍｅｔａｂ Ｄｉｓ ２０１７； ４０：４９－７４参照）。とりわけ椎骨および長骨の、骨粗鬆症は、ＨＣＵ患者で一般的であり、脊柱側弯症／脊柱後弯症および／または脊椎陥没につながり得る（それぞれ全体が本願明細書に援用される、マッドら（Ｍｕｄｄ ｅｔ ａｌ．）Ａｍ Ｊ Ｈｕｍ Ｇｅｎｅｔ １９８５；３７：１－３１；ウェバーら（Ｗｅｂｅｒ ｅｔ ａｌ．）Ｍｏｌ Ｇｅｎｅｔ Ｍｅｔａｂ ２０１６；１１７：３５１－３５４参照）。他の骨格顕在化には、突出した上歯および高い口蓋によって引き起こされるマルファン様人相特徴、ならびに漏斗胸または鳩胸などの前胸壁変形が含まれ得る（それぞれ全体が本願明細書に援用される、モリスら（Ｍｏｒｒｉｓ ｅｔ ａｌ．）Ｊ Ｉｎｈｅｒｉｔ Ｍｅｔａｂ Ｄｉｓ ２０１７； ４０：４９－７４；スウィーツァーら（Ｓｗｅｅｔｓｅｒ ｅｔ ａｌ．）Ｎ Ｅｎｇｌ Ｊ Ｍｅｄ ２０１６；３７５：１８７９－１８９０；ブレントンら（Ｂｒｅｎｔｏｎ ｅｔ ａｌ．）Ｊ Ｂｏｎｅ Ｊｏｉｎｔ Ｓｕｒｇ Ｂｒ １９７２；５４：２７７－２９８参照）。マルファン症候群とＨＣＵとの間でのこれらの共有された骨格特徴のために、ＨＣＵ患者は時々マルファン患者として誤って特徴付けられる。

【０２５５】

２５年にわたって追った２５人のアイルランド人ＨＣＵ患者における研究は、骨粗鬆症のリスクが、非遵守患者または診断が遅い患者と比較して、Ｈｃｙ低下処置を良く遵守した（食事、ビタミンおよび／またはベタイン）、新生児スクリーニングを通して識別された患者でかなり低いことを見出した（ヤップら（Ｙａｐ ｅｔ ａｌ．）Ｊ Ｉｎｈｅｒｉｔ Ｍｅｔａｂ Ｄｉｓ １９９８；２１：７３８－４７参照）。これらの結果の裏付けとなる証拠は、優れた長期代謝制御をしている５人のＨＣＵ患者における小さな韓国の研究から来た。この研究では、早期Ｈｃｙ低下療法を受けた患者が、遅く診断された患者よりも少ない骨格異常を有していた（全体が本願明細書に援用される、リムら（Ｌｉｍ ｅｔ ａｌ．）Ｏｓｔｅｏｐｏｒｏｓ Ｉｎｔ ２０１３、２４：２５３５－２５３８参照）。最後に、ＨＣＵのマウスモデルを使用した研究では、ＣＢＳ ＥＴによる処置によるｔＨｃｙレベルの正常化が、骨粗鬆症予防に関連付けられた（全体が本願明細書に援用される、マジタンら（Ｍａｊｔａｎ ｅｔ ａｌ．）酵素置換はマウスホモシスチン尿症における新生仔死亡、肝臓損傷および骨粗鬆症を予防する（Ｅｎｚｙｍｅ ｒｅｐｌａｃｅｍｅｎｔ ｐｒｅｖｅｎｔｓ ｎｅｏｎａｔａｌ ｄｅａｔｈ，ｌｉｖｅｒ ｄａｍａｇｅ，ａｎｄ ｏｓｔｅｏｐｏｒｏｓｉｓ ｉｎ ｍｕｒｉｎｅ ｈｏｍｏｃｙｓｔｉｎｕｒｉａ）、ＦＡＳＥＢ Ｊ ２０１７参照）。

【０２５６】

ＨＣＵ患者において低いＢＭＤおよび骨格脆弱性につながる正確な機序は完全には理解されていない（共に全体が本願明細書に援用される、ウェバーら（Ｗｅｂｅｒ ｅｔ ａｌ．）Ｍｏｌ Ｇｅｎｅｔ Ｍｅｔａｂ ２０１６；１１７：３５１－３５４；リム ジェイエス（Ｌｉｍ ＪＳ）、リー ディーエイチ（Ｌｅｅ ＤＨ）．ＣＢＳ欠損によって引き起こされる十分に制御されたホモシスチン尿症を有する小児の骨塩密度および骨組成の変化（Ｃｈａｎｇｅｓ ｉｎ ｂｏｎｅ ｍｉｎｅｒａｌ ｄｅｎｓｉｔｙ ａｎｄ ｂｏｄｙ ｃｏｍｐｏｓｉｔｉｏｎ ｏｆ ｃｈｉｌｄｒｅｎ ｗｉｔｈ ｗｅｌｌ－ｃｏｎｔｒｏｌｌｅｄ ｈｏｍｏｃｙｓｔｉｎｕｒｉａ ｃａｕｓｅｄ ｂｙ ＣＢＳ ｄｅｆｉｃｉｅｎｃｙ）．Ｏｓｔｅｏｐｏｒｏｓ Ｉｎｔ ２０１３；２４：２５３５－２５３８参照）。しかしながら、ＨＣＵ患者における結合組織障害の多くは、マルファン症候群で見られるもの、フィブリリン－１遺伝子の変異によって引き起こされ、長骨の伸長および骨粗鬆症型骨折を含む特徴を特徴とする結合組織障害に似ている（共に全体が本願明細書に援用される、フブマシェルら（Ｈｕｂｍａｃｈｅｒ ｅｔ ａｌ．）Ｂｉｏｃｈｅｍｉｓｔｒｙ ２０１１；５０：５３２２－５３３２；フブマシェルら（Ｈｕｂｍａｃｈｅｒ ｅｔ ａｌ．）Ｊ Ｂｉｏｌ Ｃｈｅｍ ２０１０；２８５：１１８８－１１９８参照）。上昇したＨｃｙレベルは、２つの別個の経路を介して骨脆弱性および骨折につながると考えられている（全体が本願明細書に援用される、ベヘラら（Ｂｅｈｅｒａ ｅｔ ａｌ．）Ｊ Ｃｅｌｌ Ｐｈｙｓｉｏｌ ２０１６参照）。第１は、フィブリリン集

合障害を介して小児期および青年期の間に骨量の自然増加の減少をもたらす。第２の経路は、骨リモデリング障害につながり、コラーゲン架橋形成の減少を介して脆い骨をもたらす（共に全体が本願明細書に援用される、ベヘラら（Ｂｅｈｅｒａ ｅｔ ａｌ．）Ｊ Ｃｅｌｌ Ｐｈｙｓｉｏｌ ２０１６；カンら（Ｋａｎｇ ｅｔ ａｌ．）Ｊ Ｃｌｉｎ Ｉｎｖｅｓｔ １９７３；５２：２５７１－２５７８参照）。まとめると、これらのデータは、骨格成長にとって極めて重要な期間である小児期および青年期中の骨量の自然増加がＨＣＵ患者では欠損していること、およびこのことがピーク骨量の実現に負に影響することを示唆している。

【０２５７】

その上、高齢集団では、Ｈｃｙレベルと骨折のリスクとの間に強力な関係が存在する（それぞれ全体が本願明細書に援用される、非特許文献７；マクリーンら（ＭｃＬｅａｎ ｅｔ ａｌ．）Ｎ Ｅｎｇｌ Ｊ Ｍｅｄ ２００４；３５０：２０４２－２０４９参照）。５５歳以上の２４０６人の対象を含む、２つの国際的な前向き集団ベース研究からの結果は、最高年齢別四分位数のホモシステインレベルが、骨折リスクの１．９倍の増加に関連付けられることを示した（全体が本願明細書に援用される、非特許文献７参照）。上昇したホモシステインレベルは、骨折（低い骨塩密度、認知障害、最近の転倒）および心血管疾患についての確立されたリスクファクターと、大きさにおいて類似した一般集団の高齢男性および女性における骨粗鬆症性骨折の強力な独立したリスクファクターであった（全体が本願明細書に援用される、非特許文献７参照）。さらに、１９９９人の対象の米国の前向き研究（ＨＯＰＥ－２試行サブスタディ）は、最高四分位数の血清ｔＨｃｙレベルが、最低四分位数の血清ｔＨｃｙレベルと比較して、女性の間の大腿骨頸部骨折の１．９倍増加したリスクおよび男性の間の４倍増加したリスクに関連付けられることを見出した（全体が本願明細書に援用される、サフカら（Ｓａｗｋａ ｅｔ ａｌ．）Ａｒｃｈ Ｉｎｔｅｒｎ Ｍｅｄ．２００７年１０月２２日；１６７（１９）：２１３６－９参照）。ｔＨｃｙレベルと骨折リスクとの間の関連は、ＢＭＤおよび骨折の他の潜在的なリスクファクターとは独立していた（それぞれ全体が本願明細書に援用される、非特許文献７；マクリーンら（ＭｃＬｅａｎ ｅｔ ａｌ．）Ｎ Ｅｎｇｌ Ｊ Ｍｅｄ ２００４；３５０：２０４２－２０４９；サフカら（Ｓａｗｋａ ｅｔ ａｌ．）Ａｒｃｈ Ｉｎｔｅｒｎ Ｍｅｄ．２００７年１０月２２日；１６７（１９）：２１３６－９参照）。これらの結果と一貫して、６５歳超の４３３人の脳卒中患者における研究は、大腿骨頸部骨折について１０００人年当たりの年齢調整発生率が、Ｈｃｙレベルの最低四分位数で２，８９から最高四分位数で２７．８７までほぼ線形に増加することを見出した。まとめると、これらの結果は、上昇したＨｃｙレベルが、高齢男性および女性における骨粗鬆症性骨折の強力な独立したリスクファクターであることを示唆している。

【０２５８】

ＨＣＵ患者において低いＢＭＤおよび骨格脆弱性につながる正確な機序は完全には理解されていない（共に全体が本願明細書に援用される、ウェバーら（Ｗｅｂｅｒ ｅｔ ａｌ．）Ｍｏｌ Ｇｅｎｅｔ Ｍｅｔａｂ ２０１６；１１７：３５１－３５４；リム ジェイエス（Ｌｉｍ ＪＳ）、リー ディーエイチ（Ｌｅｅ ＤＨ）．ＣＢＳ欠損によって引き起こされる十分に制御されたホモシスチン尿症を有する小児の骨塩密度および骨組成の変化（Ｃｈａｎｇｅｓ ｉｎ ｂｏｎｅ ｍｉｎｅｒａｌ ｄｅｎｓｉｔｙ ａｎｄ ｂｏｄｙ ｃｏｍｐｏｓｉｔｉｏｎ ｏｆ ｃｈｉｌｄｒｅｎ ｗｉｔｈ ｗｅｌｌ－ｃｏｎｔｒｏｌｌｅｄ ｈｏｍｏｃｙｓｔｉｎｕｒｉａ ｃａｕｓｅｄ ｂｙ ＣＢＳ ｄｅｆｉｃｉｅｎｃｙ）．Ｏｓｔｅｏｐｏｒｏｓ Ｉｎｔ ２０１３；２４：２５３５－２５３８参照）。しかしながら、ＨＣＵ患者における結合組織障害の多くは、マルファン症候群で見られるもの、フィブリリン－１遺伝子の変異によって引き起こされ、長骨の伸長および骨粗鬆症型骨折を含む特徴を特徴とする結合組織障害に似ている（それぞれ全体が本願明細書に援用される、ブレントンら（Ｂｒｅｎｔｏｎ ｅｔ ａｌ．）Ｊ Ｂｏｎｅ Ｊｏｉｎｔ Ｓｕｒｇ Ｂｒ １９７２；５４：２７７－２９８）；フブマシェルら（Ｈｕｂｍａｃｈｅｒ ｅｔ ａｌ．）Ｂｉｏｃｈｅｍｉｓｔｒｙ ２０１１；５０：５３２

２－５３３２；フブマシェルら（Ｈｕｂｍａｃｈｅｒ　ｅｔ　ａｌ．）Ｊ　Ｂｉｏｌ　Ｃｈｅｍ　２０１０；２８５：１１８８－１１９８参照）。

【０２５９】

健康な個体では、フィブリリン－１が、コラーゲンおよびエラスチンポリマーと一緒に、集合して、骨形成、恒常性および修復のための構築上の足場であるＥＣＭを形成する（全体が本願明細書に援用される、オリビエリら（Ｏｌｉｖｉｅｒｉ　ｅｔ　ａｌ．）Ｆｉｂｒｏｇｅｎｅｓｉｓ　Ｔｉｓｓｕｅ　Ｒｅｐａｉｒ　２０１０；３：２４参照）。研究は、上昇したｔＨｃｙレベルが、多量体化を妨げ、フィブリリン－１分解につながる、フィブリリン－１断片の構造修飾につながり得ることを示している（共に全体が本願明細書に援用される、フブマシェルら（Ｈｕｂｍａｃｈｅｒ　ｅｔ　ａｌ．）Ｊ　Ｂｉｏｌ　Ｃｈｅｍ　２００５；２８０：３４９４６－３４９５５；フブマシェルら（Ｈｕｂｍａｃｈｅｒ　ｅｔ　ａｌ．）Ｊ　Ｂｉｏｌ　Ｃｈｅｍ　２０１０；２８５：１１８８－１１９８参照）。このプロセスは、フィブリリン－１多量体化に必要なフィブロネクチン－フィブリリン複合体の形成を阻むフィブロネクチンのホモシステイン化によってさらに損なわれる（全体が本願明細書に援用される、フブマシェルら（Ｈｕｂｍａｃｈｅｒ　ｅｔ　ａｌ．）Ｂｉｏｃｈｅｍｉｓｔｒｙ　２０１１；５０：５３２２－５３３２参照）。このような所見は、上昇したＨｃｙレベルがＥＣＭ形成に対する有害な効果を有することを示唆している。

【０２６０】

健康な個体では、フィブリリン集合体（すなわち、ミクロフィブリル）が、トランスフォーミング増殖因子ベータ（ＴＧＦ－ベータ）および骨形成タンパク質（ＢＭＰ）の貯蔵および活性化を通して、骨石灰化において重要な役割を果たす（共に全体が本願明細書に援用される、ニスタラら（Ｎｉｓｔａｌａ　ｅｔ　ａｌ．）Ａｎｎ　Ｎ　Ｙ　Ａｃａｄ　Ｓｃｉ　２０１０；１１９２：２５３－２５６；ニスタラら（Ｎｉｓｔａｌａ　ｅｔ　ａｌ．）Ｊ　Ｂｉｏｌ　Ｃｈｅｍ　２０１０；２８５：３４１２６－３４１３３参照）。ＴＧＦベータおよびＢＭＰの活性化障害は、マルファン症候群とＨＣＵの両方で観察される骨格表現型に潜在的に寄与する可能性があり、軽度の型のＨＣＵで観察されるように、骨塩量を減少させるおそれもある（全体が本願明細書に援用される、ハーマンら（Ｈｅｒｒｍａｎｎ　ｅｔ　ａｌ．）Ｃｌｉｎ　Ｃｈｅｍ　２００５；５１：２３４８－２３５３参照）。その上、Ｈｃｙが減少したコラーゲン架橋形成を通して骨強度を弱め得るインビボおよびインビトロの証拠がある（全体が本願明細書に援用される、カンら（Ｋａｎｇ　ｅｔ　ａｌ．）Ｊ　Ｃｌｉｎ　Ｉｎｖｅｓｔ　１９７３；５２：２５７１－２５７８参照）。まとめると、これらのデータは、骨格成長にとって極めて重要な期間である小児期および青年期中の骨量の自然増加がＨＣＵ患者では欠損していること、およびこのことがピーク骨量の実現に負に影響し得ることを示唆している。

【０２６１】

上昇したＨｃｙレベルは、骨沈着に対する効果に加えて、破骨細胞（ＯＣ）活性を増加させ、骨芽細胞（ＯＢ）活性を低下させることによって、骨リモデリング速度を増加させる（それぞれ全体が本願明細書に援用される、ベヘラら（Ｂｅｈｅｒａ　ｅｔ　ａｌ．）Ｊ　Ｃｅｌｌ　Ｐｈｙｓｉｏｌ　２０１６；ハーマンら（Ｈｅｒｒｍａｎｎ　ｅｔ　ａｌ．）Ｃｌｉｎ　Ｃｈｅｍ　２００５；５１：２３４８－２３５３；バセクら（Ｖａｃｅｋ　ｅｔ　ａｌ．）Ｃｌｉｎ　Ｃｈｅｍ　Ｌａｂ　Ｍｅｄ　２０１３；５１：５７９－５９０；ヴィジャヤンら（Ｖｉｊａｙａｎ　ｅｔ　ａｌ．）Ｊ　Ｅｎｄｏｃｒｉｎｏｌ　２０１７；２３３：２４３－２５５参照）。ＯＢ活性とＯＣ活性との間の不均衡が、脆い骨および増加した骨折発生率につながり得る。ＯＢ活性のＨｃｙ媒介低下につながる機序は、減少した骨血流（減少したＮＯ利用可能性の結果として）（全体が本願明細書に援用される、ティアギら（Ｔｙａｇｉ　ｅｔ　ａｌ．）Ｖａｓｃ　Ｈｅａｌｔｈ　Ｒｉｓｋ　Ｍａｎａｇ　２０１１；７：３１－３５参照）および増加したＯＢアポトーシス速度（共に全体が本願明細書に援用される、ベヘラら（Ｂｅｈｅｒａ　ｅｔ　ａｌ．）Ｊ　Ｃｅｌｌ　Ｐｈｙｓｉｏｌ　２０１６；キムら（Ｋｉｍ　ｅｔ　ａｌ．）Ｂｏｎｅ　２００６；３９

：５８２－５９０参照）を含むと考えられている。増強したＯＣ活性につながる機序は、増加したマトリックスメタロプロテイナーゼ（ＭＭＰ）活性を介してＯＣ分化とＯＣ活性の両方を増強する細胞内ＲＯＳの上昇したレベル（全体が本願明細書に援用される、バセクら（Ｖａｃｅｋ ｅｔ ａｌ．）Ｃｌｉｎ Ｃｈｅｍ Ｌａｂ Ｍｅｄ ２０１３；５１：５７９－５９０参照）およびＯＣアポトーシスの抑制（それぞれ全体が本願明細書に援用される、ベヘラら（Ｂｅｈｅｒａ ｅｔ ａｌ．）Ｊ Ｃｅｌｌ Ｐｈｙｓｉｏｌ ２０１６；ハーマンら（Ｈｅｒｒｍａｎｎ ｅｔ ａｌ．）Ｃｌｉｎ Ｃｈｅｍ ２００５；５１：２３４８－２３５３；コーら（Ｋｏｈ ｅｔ ａｌ．）Ｊ Ｂｏｎｅ Ｍｉｎｅｒ Ｒｅｓ ２００６；２１：１００３－１０１１参照）を含むと考えられている。実際、高Ｈｃｙ食を与えられたＣＤ１マウスにおける近年の研究は、短期（７日）Ｈｃｙ投与が組織ミネラル密度（ＴＭＤ）の喪失および増加したＯＣ数に関連付けられ、長期Ｈｃｙ投与（３０日）がＯＣリプログラミング、アポトーシスおよび石灰化につながり、ＴＭＤを元に戻すが、組織生体力学特性を損なうことを示した（全体が本願明細書に援用される、ヴィジャヤンら（Ｖｉｊａｙａｎ ｅｔ ａｌ．）Ｊ Ｅｎｄｏｃｒｉｎｏｌ ２０１７；２３３：２４３－２５５参照）。

【０２６２】

よって、上昇したＨｃｙレベルは、２つの別個の経路を介して骨脆弱性および骨折につながり得る（全体が本願明細書に援用される、ベヘラら（Ｂｅｈｅｒａ ｅｔ ａｌ．）Ｊ Ｃｅｌｌ Ｐｈｙｓｉｏｌ ２０１６参照）。第１は、ＥＣＭ形成障害ならびにフィブリリン－１関連ＴＧＦベータおよびＢＭＰの活性化抑制を介して、小児期および青年期中に骨量の自然増加の減少をもたらす。第２の経路は、増加したＯＣ活性および低下したＯＢ活性を介して、骨リモデリング障害につながり、脆い骨をもたらす。

【０２６３】

上昇したＨｃｙレベルは、骨微小環境において増加した酸化ストレスに関連付けられる。増加したＲＯＳは骨芽細胞アポトーシスを誘導し、それによって、骨芽細胞発生を減少させる。この酸化ストレスの増加は、スーパーオキシドアニオンの生成を通してＮＯ利用可能性をさらに減少させ、これが骨血流および血管新生も減少させ得る。このプロセスによって作製されるＲＯＳは、単球融合によって破骨細胞発生を活性化し、ＢＭＤの喪失にさらに寄与し、骨粗鬆症につながる。

【０２６４】

Ｍｅｔを制限しない標準的な齧歯類固形飼料で維持した、新生児ＣＢＳノックアウト（ＫＯ）マウスにおける近年の研究は、５か月間にわたって組換えＰＥＧ化ヒト切断型ＣＢＳ（ＰＥＧ－ＣＢＳ）を使用した、ＣＢＳ ＥＴの皮下投与が、これらの動物において骨塩密度の減少を予防し、また晩年に処置された動物でこれらの値を正常化し得ることを見出した（全体が本願明細書に援用される、マジタンら（Ｍａｊｔａｎ ｅｔ ａｌ．）酵素置換はマウスホモシスチン尿症における新生仔死亡、肝臓損傷および骨粗鬆症を予防する（Ｅｎｚｙｍｅ ｒｅｐｌａｃｅｍｅｎｔ ｐｒｅｖｅｎｔｓ ｎｅｏｎａｔａｌ ｄｅａｔｈ，ｌｉｖｅｒ ｄａｍａｇｅ，ａｎｄ ｏｓｔｅｏｐｏｒｏｓｉｓ ｉｎ ｍｕｒｉｎｅ ｈｏｍｏｃｙｓｔｉｎｕｒｉａ）．ＦＡＳＥＢ Ｊ ２０１７参照）。この研究では、ＫＯモデルとＨＣＵ患者の両方を特徴付ける体組成の変化が予防された。血漿と組織の両方で、ｔＨｃｙレベルおよびＣｙｓレベルが正常化され、ＣｔｈレベルがＳＡＭ／ＳＡＨ比が改善した。

【０２６５】

骨格転帰に対するＨｃｙ低下の効果の裏付けとなる証拠は、２５人のアイルランド人ＨＣＵ患者の２５年調査から得られる（全体が本願明細書に援用される、ヤップら（Ｙａｐｅｔ ａｌ．）Ｊ Ｉｎｈｅｒｉｔ Ｍｅｔａｂ Ｄｉｓ １９９８；２１：７３８－４７参照）。この研究では、骨粗鬆症（ＤＸＡではなく放射線検査によって診断される）が、ＮＢＳによって識別された３人の処置非遵守患者のうちの１人および診断が遅い（２歳の時）４人の患者のうちの１人に存在していた。早期処置（６週齢から）を遵守した１８人の患者のいずれも骨粗鬆症の徴候を示さなかった。

【０２６６】
３．４年間にわたる代謝制御が良好な、全て若齢で診断された（ＮＢＳで３人および７歳時２人）５人のＨＣＵ患者（３人の少年および３人の少女）における小研究が韓国で実行された（全体が本願明細書に援用される、リムら（Ｌｉｍ　ｅｔ　ａｌ．）Ｏｓｔｅｏｐｏｒｏｓ　Ｉｎｔ　２０１３；２４：２５３５－２５３８参照）。診断時の平均血漿ｔＨｃｙレベルは３４．３±５２．６（１３～７８．６）μｍｏｌ／Ｌであった。血漿Ｍｅｔは７１６±１３４７．６（２４．３～１５６６）μｍｏｌ／Ｌであり、処置はピリドキシン、ベタインおよび葉酸を補充した低Ｍｅｔ食を含んでいた。全ての患者について体組成測定値およびＢＭＤは韓国集団についての正常範囲内であり、経時的に骨格形態の有意な変化は観察されなかった。３人の患者（６０％）がＴ－Ｌ椎の軽度の脊柱側弯症を有し（コブ角７．３°、７．６°および１０．３°）、３人の患者で４回骨折が報告された。これらのうち、２例はスポーツ外傷によって引き起こされ、１例は交通事故によって引き起こされた。腰椎の軽度の圧迫骨折の２つの症例がＸ線撮影によって検出され、重度の背部痛の病歴が記録された。早期診断を受けた患者は、診断が遅い患者よりも少ない骨格異常を示した。しかしながら、この研究は、食事処置を遵守し、ごくわずか～中等度に上昇したｔＨｃｙレベルを有する、ＮＢＳによって早期診断を受けた患者でさえ、小児として骨格異常および複数の骨折を既に表示していることを示した。

【０２６７】
まとめると、これらの所見は、ＨＣＵ患者における骨格転帰に対する早期Ｈｃｙ低下処置の有益な効果を示唆している。処置遵守患者では、ｔＨｃｙレベルが低下したが、正常化はされず、これらの患者ではより少ない骨格異常が存在したが、この大いに若い患者群で有意な負の臨床転帰（骨粗鬆症および骨折）が認められることに留意すべきである。

【０２６８】
本研究は、ＨＣＵ患者におけるＢＭＤおよびＺスコアと血漿ｔＨｃｙおよび食事性タンパク質摂取との間の正の相関を実証しており、不十分なタンパク質摂取がこれらの患者における骨格脆弱性の増加において役割を果たし得ることを示唆している。１００μＭ未満の血漿ｔＨｃｙレベルを有する患者は、１００μＭ超のレベルを有する患者よりもはるかに大きな骨格脆弱性を有していた（実施例６；図２）。検査した３つ骨の位置全てで、血漿ｔＨｃｙレベルとＢＭＤとの間に正の相関があった（ピアソンのｒ＝０．３３～０．５１；ｐ＜０．０３；表８）。その上、高いＢＭＤは多い総食事性タンパク質摂取と相関している。実際、ｔＨｃｙレベルを制御するために総タンパク質摂取を慢性的に制限すると、患者の骨格脆弱性が増加し得る。

【０２６９】
本明細書に記載される（実施例６参照）二重エネルギーＸ線吸収測定法（ＤＸＡ）によって評価されるＢＭＤおよびＺスコアは、ＨＣＵ患者における処置の有効性を評価するための信頼できるエンドポイントとなり得る。よって、本明細書に記載される酵素療法を含む処置の方法を使用して、ＨＣＵ患者の制限食を楽にし、増加したタンパク質消費を許し、患者における骨格脆弱性転帰を改善することができる。ＢＭＤおよびＺスコア評価と組み合わせた、本明細書に記載されるＥＴを使用して、楽にした食事に対する患者の忍容性および／または制限食の必要性を確かめることができる。

【０２７０】
Ｃ．血管合併症
ＨＣＵと血管疾患との間の関係は、ホモ接合性ＨＣＵによる中等度から重度に上昇したＨｃｙレベルを有する患者における疫学的研究で、１９８５年に最初に実証された（全体が本願明細書に援用される、マッドら（Ｍｕｄｄ　ｅｔ　ａｌ．）Ａｍ　Ｊ　Ｈｕｍ　Ｇｅｎｅｔ　１９８５；３７：１－３１参照）。

【０２７１】
血栓塞栓症は、ＨＣＵ患者における罹患率および早死にの主因である（それぞれ全体が本願明細書に援用される、マッドら（Ｍｕｄｄ　ｅｔ　ａｌ．）Ａｍ　Ｊ　Ｈｕｍ　Ｇｅｎｅｔ　１９８５；３７：１－３１；カラカら（Ｋａｒａｃａ　ｅｔ　ａｌ．）Ｇｅｎｅ

２０１４；５３４：１９７－２０３；ヤップ エス（Ｙａｐ Ｓ．）Ｊ Ｉｎｈｅｒｉｔ Ｍｅｔａｂ Ｄｉｓ ２００３；２６：２５９－２６５参照）。未処置ＨＣＵを有する患者における血栓塞栓症イベントの全体的な比率は１年当たりおおよそ１０％であり（全体が本願明細書に援用される、カッタネオ エム（Ｃａｔｔａｎｅｏ Ｍ．）Ｓｅｍｉｎ Ｔｈｒｏｍｂ Ｈｅｍｏｓｔ ２００６；３２：７１６－７２３参照）、リスクは外科手術後および妊娠中または妊娠直後に増加する（共に全体が本願明細書に援用される、マッドら（Ｍｕｄｄ ｅｔ ａｌ．）Ａｍ Ｊ Ｈｕｍ Ｇｅｎｅｔ １９８５；３７：１－３１；ノーヴィら（Ｎｏｖｙ ｅｔ ａｌ．）Ｔｈｒｏｍｂ Ｈａｅｍｏｓｔ ２０１０；１０３：８７１－８７３参照）。血栓塞栓症はいずれの血管にも罹患し得るが、ＨＣＵ患者では、静脈血栓症（特にＣＳＶＴ）が動脈血栓症よりも一般的である（それぞれ全体が本願明細書に援用される、マッドら（Ｍｕｄｄ ｅｔ ａｌ．）Ａｍ Ｊ Ｈｕｍ Ｇｅｎｅｔ １９８５；３７：１－３１；カラカら（Ｋａｒａｃａ ｅｔ ａｌ．）Ｇｅｎｅ ２０１４；５３４：１９７－２０３；エスラミエら（Ｅｓｌａｍｉｙｅｈ ｅｔ ａｌ．）Ｉｒａｎ Ｊ Ｃｈｉｌｄ Ｎｅｕｒｏｌ ２０１５；９：５３－５７；ソブールら（Ｓａｂｏｕｌ ｅｔ ａｌ．）Ｊ Ｃｈｉｌｄ Ｎｅｕｒｏｌ ２０１５；３０：１０７－１１２参照）。脳血管発作、特にＣＳＶＴは乳児で記載されているが（全体が本願明細書に援用される、マハレら（Ｍａｈａｌｅ ｅｔ ａｌ．）Ｊ Ｐｅｄｉａｔｒ Ｎｅｕｒｏｓｃｉ．２０１７年４月～６月；１２（２）：２０６－２０７参照）、より典型的には若年成人で現れる（全体が本願明細書に援用される、ヤップら（Ｙａｐ ｅｔ ａｌ．）Ａｒｔｅｒｉｏｓｃｌｅｒ Ｔｈｒｏｍｂ Ｖａｓｃ Ｂｉｏｌ ２００１；２１：２０８０－２０８５参照）。

【０２７２】

血栓塞栓性イベントのリスクは、１６歳までにおおよそ２５％、２９歳までに５０％であった。１９９９年に、ハンキーらは、ＨＣＵの全３つの遺伝的原因（ＨＣＵ、ＭＴＨＦＲ欠損およびビタミンB_{12}欠損）が、３０歳までに全てのホモ接合体の半分に罹患する、早期心血管（ＣＶ）疾患の高いリスクに関連付けられることを報告した（全体が本願明細書に援用される、ハンキーら（Ｈａｎｋｅｙ ｅｔ ａｌ．）Ｌａｎｃｅｔ １９９９；３５４：４０７－４１３参照）。３つ全ての障害に共通するただ１つの生化学的変化は、上昇した血清Ｈｃｙレベルである（しばしば１００μｍｏｌ／Ｌ超）（全体が本願明細書に援用される、ファエら（Ｆａｅｈ ｅｔ ａｌ．）Ｓｗｉｓｓ Ｍｅｄ Ｗｋｌｙ ２００６；１３６：７４５－７５６参照）。いくつかの報告が、どのようにｔＨｃｙレベルを低下させる処置がＨＣＵ患者における罹患率の主因である血管イベントの発生率を有意に低下させるかを記載した（共に全体が本願明細書に援用される、ヤップら（Ｙａｐ ｅｔ ａｌ．）Ｊ Ｉｎｈｅｒｉｔ Ｍｅｔａｂ Ｄｉｓ ２００１；２４：４３７－４４７；ウィルケン ディーイー（Ｗｉｌｃｋｅｎ ＤＥ）、ウィルケン ビー（Ｗｉｌｃｋｅｎ Ｂ）．ホモシスチン尿症における血管疾患の自然歴および処置の効果（Ｔｈｅ ｎａｔｕｒａｌ ｈｉｓｔｏｒｙ ｏｆ ｖａｓｃｕｌａｒ ｄｉｓｅａｓｅ ｉｎ ｈｏｍｏｃｙｓｔｉｎｕｒｉａ ａｎｄ ｔｈｅ ｅｆｆｅｃｔｓ ｏｆ ｔｒｅａｔｍｅｎｔ）．Ｊ Ｉｎｈｅｒｉｔ Ｍｅｔａｂ Ｄｉｓ １９９７；２０：２９５－３００参照）。それ以来、いくつかの他の研究が、ＨＣＵ患者における血管イベント、特に静脈血栓症の増加したリスクを実証した（それぞれ全体が本願明細書に援用される、カラカら（Ｋａｒａｃａ ｅｔ ａｌ．）Ｇｅｎｅ ２０１４；５３４：１９７－２０３；ケリーら（Ｋｅｌｌｙ ｅｔ ａｌ．）Ｎｅｕｒｏｌｏｇｙ ２００３；６０：２７５－２７９；ルサナら（Ｌｕｓｓａｎａ ｅｔ ａｌ．）Ｔｈｒｏｍｂ Ｒｅｓ ２０１３；１３２：６８１－６８４；マグナーら（Ｍａｇｎｅｒ ｅｔ ａｌ．）Ｊ Ｉｎｈｅｒｉｔ Ｍｅｔａｂ Ｄｉｓ ２０１１；３４：３３－３７参照）。

【０２７３】

上昇した血漿ｔＨｃｙレベルは、血管疾患のリスクファクターおよびＨＣＵを有する場合と有さない場合の両方の冠動脈疾患の患者における死亡率の強力な予測因子である（それぞれ全体が本願明細書に援用される、マッドら（Ｍｕｄｄ ｅｔ ａｌ．）Ａｍ Ｊ

Ｈｕｍ Ｇｅｎｅｔ １９８５；３７：１－３１；カラカら（Ｋａｒａｃａ ｅｔ ａｌ．）Ｇｅｎｅ ２０１４；５３４：１９７－２０３；ケリーら（Ｋｅｌｌｙ ｅｔ ａｌ．）Ｎｅｕｒｏｌｏｇｙ ２００３；６０：２７５－２７９；ファエら（Ｆａｅｈ ｅｔ ａｌ．）Ｓｗｉｓｓ Ｍｅｄ Ｗｋｌｙ ２００６；１３６：７４５－７５６；ボウシェイら（Ｂｏｕｓｈｅｙ ｅｔ ａｌ．）ＪＡＭＡ １９９５；２７４：１０４９－１０５７；クラーク アールら（Ｃｌａｒｋｅ Ｒ ｅｔ ａｌ．）ＪＡＭＡ ２００２；２８８：２０１５－２０２２；ハンキーら（Ｈａｎｋｅｙ ｅｔ ａｌ．）Ｌａｎｃｅｔ １９９９；３５４：４０７－４１３；カーンら（Ｋｈａｎ ｅｔ ａｌ．）Ｓｔｒｏｋｅ ２００８；３９：２９４３－２９４９；グラハムら（Ｇｒａｈａｍ ｅｔ ａｌ．）Ｔｈｅ Ｅｕｒｏｐｅａｎ Ｃｏｎｃｅｒｔｅｄ Ａｃｔｉｏｎ Ｐｒｏｊｅｃｔ．ＪＡＭＡ １９９７；２７７：１７７５－１７８１；クラークら（Ｃｌａｒｋｅ ｅｔ ａｌ．）Ｎ Ｅｎｇｌ Ｊ Ｍｅｄ １９９１；３２４：１１４９－１１５５；クラークら（Ｃｌａｒｋｅ ｅｔ ａｌ．）Ｉｒ Ｊ Ｍｅｄ Ｓｃｉ １９９２；１６１：６１－６５；ウッドワードら（Ｗｏｏｄｗａｒｄ ｅｔ ａｌ．）Ｂｌｏｏｄ Ｃｏａｇｕｌ Ｆｉｂｒｉｎｏｌｙｓｉｓ ２００６；１７：１－５；レフサムら（Ｒｅｆｓｕｍ ｅｔ ａｌ．）Ａｎｎｕ Ｒｅｖ Ｍｅｄ １９９８；４９：３１－６２；ヨーら（Ｙｏｏ ｅｔ ａｌ．）Ｓｔｒｏｋｅ １９９８；２９：２４７８－２４８３；セルフーブら（Ｓｅｌｈｕｂ ｅｔ ａｌ．）Ｎ Ｅｎｇｌ Ｊ Ｍｅｄ １９９５；３３２：２８６－２９１；ウォルドら（Ｗａｌｄ ｅｔ ａｌ．）ＢＭＪ ２００２；３２５：１２０２；バウティスタら（Ｂａｕｔｉｓｔａ ｅｔ ａｌ．）Ｊ Ｃｌｉｎ Ｅｐｉｄｅｍｉｏｌ ２００２；５５：８８２－８８７；ブラットストロームら（Ｂｒａｔｔｓｔｒｏｍ ｅｔ ａｌ．）Ａｔｈｅｒｏｓｃｌｅｒｏｓｉｓ １９９０；８１：５１－６０；ルサナら（Ｌｕｓｓａｎａ ｅｔ ａｌ．）Ｔｈｒｏｍｂ Ｒｅｓ ２０１３；１３２：６８１－６８４；カサスら（Ｃａｓａｓ ｅｔ ａｌ．）Ｌａｎｃｅｔ ２００５；３６５：２２４－２３２；マッカリー ケーエス（ＭｃＣｕｌｌｙ ＫＳ．）Ａｍ Ｊ Ｐａｔｈｏｌ １９６９；５６：１１１－１２８；マグナーら（Ｍａｇｎｅｒ ｅｔ ａｌ．）Ｊ Ｉｎｈｅｒｉｔ Ｍｅｔａｂ Ｄｉｓ ２０１１；３４：３３－３７；ウィルケンら（Ｗｉｌｃｋｅｎ ｅｔ ａｌ．）Ｊ Ｃｌｉｎ Ｉｎｖｅｓｔ １９７６；５７：１０７９－１０８２；ナイガードら（Ｎｙｇａｒｄ ｅｔ ａｌ．）Ｎ Ｅｎｇｌ Ｊ Ｍｅｄ １９９７；３３７：２３０－２３６参照）。ｔＨｃｙレベルとＣＶリスクとの間の関係についての証拠があるが（全体が本願明細書に援用される、ボウシェイら（Ｂｏｕｓｈｅｙ ｅｔ ａｌ．）ＪＡＭＡ １９９５；２７４：１０４９－１０５７参照）、ｔＨｃｙと脳卒中／末梢動脈疾患との間の関係がかなり強力である（それぞれ全体が本願明細書に援用される、クラークら（Ｃｌａｒｋｅ ｅｔ ａｌ．）ＪＡＭＡ ２００２；２８８：２０１５－２０２２；カーンら（Ｋｈａｎ ｅｔ ａｌ．）Ｓｔｒｏｋｅ ２００８；３９：２９４３－２９４９；ウォルドら（Ｗａｌｄ ｅｔ ａｌ．）ＢＭＪ ２００２；３２５：１２０２；カサスら（Ｃａｓａｓ ｅｔ ａｌ．）Ｌａｎｃｅｔ ２００５；３６５：２２４－２３２；ブラットストロームら（Ｂｒａｔｔｓｔｒｏｍ ｅｔ ａｌ．）Ｈａｅｍｏｓｔａｓｉｓ １９８９；１９ 補遺１：３５－４４参照）。一般集団における大規模研究（ＮＯＲＶＩＴ、ＨＯＰＥ－２、ＶＩＴＡＴＯＰＳ）は、最初に、Ｈｃｙレベルの低下が主な血管イベントおよび再発性心血管疾患に対するわずかな効果しか有さないと結論付けたが、データのさらなる、より具体的な分析は、脳卒中に対するｔＨｃｙ低下の臨床的利益を明確に示した。

【０２７４】

Ｈｃｙ低下が、軽度に上昇したｔＨｃｙレベルを有する一般集団で脳卒中リスクを低下させるというかなりの証拠がある（それぞれ全体が本願明細書に援用される、サポスニックら（Ｓａｐｏｓｎｉｋ ｅｔ ａｌ．）Ｓｔｒｏｋｅ ２００９；４０：１３６５－１３７２；ホーら（Ｈｕｏ ｅｔ ａｌ．）ＪＡＭＡ ２０１５；３１３：１３２５－１３３５；ロンら（Ｌｏｎｎ ｅｔ ａｌ．）Ｎ Ｅｎｇｌ Ｊ Ｍｅｄ ２００６；３５４：１５６７－１５７７；ハンキーら（Ｈａｎｋｅｙ ｅｔ ａｌ．）Ｌａｎｃｅｔ Ｎｅ

ｕｒｏｌ ２０１２；１１：５１２－５２０；スペンス ジェイディー（ＳｐｅｎｃｅＪＤ）、Ｌａｎｃｅｔ Ｎｅｕｒｏｌ．２００７年９月；６（９）：８３０－８参照）。５５５２人の患者のＨＯＰＥ－２研究（全体が本願明細書に援用される、サポスニックら（Ｓａｐｏｓｎｉｋ ｅｔ ａｌ．）Ｓｔｒｏｋｅ ２００９；４０：１３６５－１３７２参照）では、ｔＨｃｙレベルのわずかな低下（プラセボに対し３ｍｍｏｌ／Ｌ）が脳卒中発生率の有意な減少につながり（２７％の相対的リスク低下、１．３％の絶対的リスク低下）、ｔＨｃｙレベルの小さな低下でさえ有益となり得ることを示唆している。この効果は、４．３％の絶対的リスク低下を有する上位四分位数のベースラインＨｃｙを有する患者で最も明白であった。Ｈｃｙ低下が軽度に上昇したｔＨｃｙを有し、ＨＣＵを有さない患者で全体的なＣＶ転帰に影響を及ぼすかどうかは不明確なままであるが（全体が本願明細書に援用される、マルチーカルバハルら（Ｍａｒｔｉ－Ｃａｒｖａｊａｌ ｅｔ ａｌ．）Ｃｏｃｈｒａｎｅ Ｄａｔａｂａｓｅ Ｓｙｓｔ Ｒｅｖ ２０１５；１：ＣＤ００６６１２参照）、その血管利益はＨＣＵ患者で一貫して実証されている（それぞれ全体が本願明細書に援用される、ヤップら（Ｙａｐ ｅｔ ａｌ．）Ｊ Ｉｎｈｅｒｉｔ Ｍｅｔａｂ Ｄｉｓ １９９８；２１：７３８－４７；エスラミエら（Ｅｓｌａｍｉｙｅｈ ｅｔ ａｌ．）Ｉｒａｎ Ｊ Ｃｈｉｌｄ Ｎｅｕｒｏｌ ２０１５；９：５３－５７；ソブールら（Ｓａｂｏｕｌ ｅｔ ａｌ．）Ｊ Ｃｈｉｌｄ Ｎｅｕｒｏｌ ２０１５；３０：１０７－１１２；ヤップら（Ｙａｐ ｅｔ ａｌ．）Ａｒｔｅｒｉｏｓｃｌｅｒ Ｔｈｒｏｍｂ Ｖａｓｃ Ｂｉｏｌ ２００１；２１：２０８０－２０８５；ウッドら（Ｗｏｏｄｓ ｅｔ ａｌ．）ＢＭＪ Ｃａｓｅ Ｒｅｐ ２０１７；ウィルケンら（Ｗｉｌｃｋｅｎ ｅｔ ａｌ．）Ｊ Ｉｎｈｅｒｉｔ Ｍｅｔａｂ Ｄｉｓ １９９７；２０：２９５－３００；ヤップら（Ｙａｐ ｅｔ ａｌ．）Ｓｅｍｉｎ Ｔｈｒｏｍｂ Ｈｅｍｏｓｔ ２０００；２６：３３５－３４０；ルホイら（Ｒｕｈｏｙ ｅｔ ａｌ．）Ｐｅｄｉａｔｒ Ｎｅｕｒｏｌ ２０１４；５０：１０８－１１１参照）。

【０２７５】

１．機序

いくつかの研究により、上昇したＨｃｙレベルが、ＮＦ－κＢを介した炎症および免疫活性化（共に全体が本願明細書に援用される、ロドリゲス－アヤラら（Ｒｏｄｒｉｇｕｅｚ－Ａｙａｌａ ｅｔ ａｌ．）Ａｔｈｅｒｏｓｃｌｅｒｏｓｉｓ ２００５；１８０：３３３－３４０；ヴァン・グルデナーら（ｖａｎ Ｇｕｌｄｅｎｅｒ ｅｔ ａｌ．）Ｃｕｒｒ Ｈｙｐｅｒｔｅｎｓ Ｒｅｐ ２００３；５：２６－３１参照）を含む、酸化ストレス関連機序を通して粥状動脈硬化または血栓症の発症に寄与することが示されている（それぞれ全体が本願明細書に援用される、ファベルザーニら（Ｆａｖｅｒｚａｎｉ ｅｔ ａｌ．）Ｃｅｌｌ Ｍｏｌ Ｎｅｕｒｏｂｉｏｌ ２０１７；ノヴァクら（Ｎｏｗａｋ ｅｔ ａｌ．）Ａｒｔｅｒｉｏｓｃｌｅｒ Ｔｈｒｏｍｂ Ｖａｓｃ Ｂｉｏｌ ２０１７；３７：ｅ４１－ｅ５２；ヴァンジンら（Ｖａｎｚｉｎ ｅｔ ａｌ．）Ｍｏｌ Ｇｅｎｅｔ Ｍｅｔａｂ ２０１１；１０４：１１２－１１７；ヴァンジンら（Ｖａｎｚｉｎ ｅｔ ａｌ．）Ｇｅｎｅ ２０１４；５３９：２７０－２７４；ヴァンジンら（Ｖａｎｚｉｎ ｅｔ ａｌ．）Ｃｅｌｌ Ｍｏｌ Ｎｅｕｒｏｂｉｏｌ ２０１５；３５：８９９－９１１参照）。血栓症につながる医学的損傷は、Ｈｃｙ媒介内皮機能障害（それぞれ全体が本願明細書に援用される、ジャンら（Ｊｉａｎｇ ｅｔ ａｌ．）Ａｒｔｅｒｉｏｓｃｌｅｒ Ｔｈｒｏｍｂ Ｖａｓｃ Ｂｉｏｌ ２００５；２５：２５１５－２５２１；フセインら（Ｈｏｓｓａｉｎ ｅｔ ａｌ．）Ｊ Ｂｉｏｌ Ｃｈｅｍ ２００３；２７８：３０３１７－３０３２７；カイら（Ｃａｉ ｅｔ ａｌ．）Ｂｌｏｏｄ ２０００；９６：２１４０－２１４８；チャンら（Ｚｈａｎｇ ｅｔ ａｌ．）Ｊ Ｂｉｏｌ Ｃｈｅｍ ２００１；２７６：３５８６７－３５８７４；パパペトロプーロスら（Ｐａｐａｐｅｔｒｏｐｏｕｌｏｓ ｅｔ ａｌ．）Ｐｒｏｃ Ｎａｔｌ Ａｃａｄ Ｓｃｉ ＵＳＡ ２００９；１０６：２１９７２－２１９７７；サボーら（Ｓｚａｂｏ ｅｔ ａｌ．）Ｂｒ Ｊ Ｐｈａｒｍａｃｏｌ ２０１１；１６４：８５３－８６５；チクら（Ｃｈｉｋｕ ｅｔ ａｌ．）Ｊ Ｂｉｏｌ Ｃｈｅｍ ２００９；２８４：１１６０１－１

１６１２；ワンら（Ｗａｎｇ ｅｔ ａｌ．）Ａｎｔｉｏｘｉｄ Ｒｅｄｏｘ Ｓｉｇｎａｌ ２０１０；１２：１０６５－１０７７；サハら（Ｓａｈａ ｅｔ ａｌ．）ＦＡＳＥＢ Ｊ ２０１６；３０：４４１－４５６；エビングら（Ｅｂｂｉｎｇ ｅｔ ａｌ．）ＪＡＭＡ ２００８；３００：７９５－８０４；ボナアら（Ｂｏｎａａ ｅｔ ａｌ．）Ｎ Ｅｎｇｌ Ｊ Ｍｅｄ ２００６；３５４：１５７８－１５８８；マルチ－カルバハルら（Ｍａｒｔｉ－Ｃａｒｖａｊａｌ ｅｔ ａｌ．）Ｃｏｃｈｒａｎｅ Ｄａｔａｂａｓｅ Ｓｙｓｔ Ｒｅｖ ２０１５；１：ＣＤ００６６１２；セレルマジェルら（Ｃｅｌｅｒｍａｊｅｒ ｅｔ ａｌ．）Ｊ Ａｍ Ｃｏｌｌ Ｃａｒｄｉｏｌ １９９３；２２：８５４－８５８；ルッバら（Ｒｕｂｂａ ｅｔ ａｌ．）Ｍｅｔａｂｏｌｉｓｍ １９９０；３９：１１９１－１１９５参照）、増強された凝固経路（それぞれ全体が本願明細書に援用される、スペンス ジェイディー（Ｓｐｅｎｃｅ ＪＤ．）Ｉｎｔ Ｊ Ｓｔｒｏｋｅ．２０１６年１０月；１１（７）：７４４－７；フライアーら（Ｆｒｙｅｒ ｅｔ ａｌ．）Ａｒｔｅｒｉｏｓｃｌｅｒ Ｔｈｒｏｍｂ １９９３；１３：１３２７－１３３３；レンツら（Ｌｅｎｔｚ ｅｔ ａｌ．）Ｊ Ｃｌｉｎ Ｉｎｖｅｓｔ １９９１；８８：１９０６－１９１４参照）および増加した血管拡張によって引き起こされると考えられている。このような血栓形成促進性機序は、マルファン患者で観察されるものに類似している（それぞれ全体が本願明細書に援用される、ケリーら（Ｋｅｌｌｙ ｅｔ ａｌ．）Ｎｅｕｒｏｌｏｇｙ ２００３；６０：２７５－２７９；トゥリパーティー ピー（Ｔｒｉｐａｔｈｉ Ｐ．）Ｉｎｔｅｒｎａｔｉｏｎａｌ Ｃａｒｄｉｏｖａｓｃｕｌａｒ Ｆｏｒｕｍ Ｊ ２０１６；６：１３；ヴァン・グルデナーら（ｖａｎ Ｇｕｌｄｅｎｅｒ ｅｔ ａｌ．）Ｃｕｒｒ Ｈｙｐｅｒｔｅｎｓ Ｒｅｐ ２００３；５：２６－３１；ハッカムら（Ｈａｃｋａｍ ｅｔ ａｌ．）ＪＡＭＡ ２００３；２９０：９３２－９４０；バウムバッハら（Ｂａｕｍｂａｃｈ ｅｔ ａｌ．）Ｃｉｒｃ Ｒｅｓ ２００２；９１：９３１－９３７；エヴァンジェリスティら（Ｅｖａｎｇｅｌｉｓｔｉ ｅｔ ａｌ．）Ｉｎｔ Ｊ Ｃａｒｄｉｏｌ ２００９；１３４：２５１－２５４；デ ヴァークら（ｄｅ Ｖａｌｋ ｅｔ ａｌ．）Ｓｔｒｏｋｅ １９９６；２７：１１３４－１１３６参照）。

【０２７６】

２７の研究（４０００人超の患者）からのデータのメタアナリシスに由来するｔＨｃｙレベルとＣＶリスクとの間の因果関係は、ＣＶ、脳血管および末梢血管の粥状動脈硬化の等級付けリスクを示し、結果としてＨｃｙの５μＭの上昇が女性に８０％のリスク増加、男性に６０％のリスク増加を付与した（全体が本願明細書に援用される、ボウシェイら（Ｂｏｕｓｈｅｙ ｅｔ ａｌ．）ＪＡＭＡ １９９５；２７４：１０４９－１０５７参照）。５０７３件の虚血性心疾患（ＩＨＤ）イベントおよび１１１３件の脳卒中に関与する３０の前向きまたは後ろ向き研究からのデータのメタアナリシスは、通常より２５％低い（回帰希釈バイアスについて補正）Ｈｃｙレベル（おおよそ３μｍｏｌ／Ｌ）が、１１％（オッズ比（ＯＲ）、０．８９；９５％ＣＩ、０．８３～０．９６）低いＩＨＤリスクおよび１９％（ＯＲ、０．８１；９５％ＣＩ、０．６９～０．９５）低い脳卒中リスクに関連付けられることを見出した（全体が本願明細書に援用される、クラーク アールら（Ｃｌａｒｋｅ Ｒ，ｅｔ ａｌ．）ＪＡＭＡ ２００２；２８８：２０１５－２０２２参照）。

【０２７７】

既存の血管疾患を有するおよび有さない患者における研究は、１人／２１人のＭＩを有する対象（５％）、１４人／３７人の大動脈腸骨動脈疾患を有する対象（３８％）および１７人／５３人の脳血管疾患を有する対象（３２％）におけるＭｅｔ負荷後の、血漿Ｈｃｙの上昇（同等の健康な対照となる対象の最高値を超える）を実証した。このことは、Ｈｃｙレベルと末梢動脈疾患（ＰＡＤ）および脳卒中との間の関連が、ＨｃｙレベルとＭＩとの間の関連よりもかなり大きいことを示唆している（全体が本願明細書に援用される、ブラットストロームら（Ｂｒａｔｔｓｔｒｏｍ ｅｔ ａｌ．）Ｈａｅｍｏｓｔａｓｉｓ １９８９；１９ 補遺１：３５－４４参照）。Ｈｃｙレベルと脳卒中との間の独立した等級付けの関連は、同じコミュニティの４５７人の脳卒中患者および１７９人の対照となる

対象の英国コホートの間で実行された前向き研究で記載された（カーンら（Ｋｈａｎ　ｅｔ　ａｌ．）Ｓｔｒｏｋｅ　２００８；３９：２９４３－２９４９参照）。小血管病（ＳＶＤ）患者で最高Ｈｃｙレベルが見られた（年齢、性別、血管リスクファクター、ビタミンレベルおよび腎機能について調整後、脳卒中を有さない対照となる対象の１１．８μｍｏｌ／Ｌに対して１６．２μｍｏｌ／Ｌ、ｐ＜０．００１）。ＳＶＤ症例内では、集密的白質病変を有するラクナ梗塞を有する個体で最高Ｈｃｙレベルが観察された。その上、Ｈｃｙレベルと白質病変の重症度との間に相関があった（ｒ＝－０．２２５；ｐ＜０．００１）。

【０２７８】

これらの所見は、Ｈｃｙ代謝を調節するＭＴＨＦＲ多型と脳卒中リスクとの間の遺伝的関連を実証するメンデル無作為化研究によってさらに支持された（全体が本願明細書に援用される、カサスら（Ｃａｓａｓ　ｅｔ　ａｌ．）Ｌａｎｃｅｔ　２００５；３６５：２２４－２３２参照）。脳卒中リスクにおけるＨｃｙレベルとＭＴＨＦＲ　ＴＴおよびＣＣ多型との間の関連に関する全ての関連する研究についての文献検索は、心血管疾患（ＣＶＤ）を有さない１５６３５人の個体を含む１１１の研究を識別した。ＴＴホモ接合体とＣＣホモ接合体との間のＨｃｙレベルの加重平均差は１．９３μｍｏｌ／Ｌ（９５％ＣＩ１．３８～２．４７）であった。血漿Ｈｃｙレベルの５μｍｏｌ／Ｌの上昇が１．５９（１．２９～１．９６）の脳卒中のＯＲに対応する、前向き研究の以前のメタアナリシスからの結果に基づいて、ＴＴ遺伝子型を有する健康な個体におけるＨｃｙレベルの１．９３μｍｏｌ／Ｌの上昇は、１．２０（１．１０～１．３１）の脳卒中の予想ＯＲをもたらすであろう（全体が本願明細書に援用される、ウォルドら（Ｗａｌｄ　ｅｔ　ａｌ．）ＢＭＪ　２００２；３２５：１２０２参照）。この結果と一貫して、カーンら（Ｋｈａｎ　ｅｔ　ａｌ．）は、年齢群、民族性または地理的位置にかかわりなく、ＣＣホモ接合体に対するＴＴホモ接合体の脳卒中の１．２６（１．１４～１．４０）ＯＲを報告した（ｐ＝０．２９）。まとめると、これらの結果は、一般集団における脳卒中発病における上昇したＨｃｙレベルの因果的役割を示唆した。

【０２７９】

一般集団で実行されたものよりはるかに小さい研究で血管疾患が調査されたので、ヘテロ接合性ＨＣＵを有する患者に典型的な血清Ｈｃｙにおける中等度の上昇が。マッドらによると、ヘテロ接合性ＨＣＵにより軽度に上昇したｔＨｃｙレベルを有する患者（５０歳までに５％未満）における血管イベントのリスクは、一般集団におけるリスクと同様である（全体が本願明細書に援用される、マッドら（Ｍｕｄｄ　ｅｔ　ａｌ．）Ａｍ　Ｊ　Ｈｕｍ　Ｇｅｎｅｔ　１９８１；３３：８８３－８９３参照）。これと一貫して、ホモ接合性およびヘテロ接合性ＨＣＵを有する個体における超音波研究は、４歳という若さのホモ接合性小児の全身動脈における内皮機能障害を見出したが、ヘテロ接合性成人では、内皮機能は大部分が未罹患であった（全体が本願明細書に援用される、セレルマジェルら（Ｃｅｌｅｒｍａｊｅｒ　ｅｔ　ａｌ．）Ｊ　Ａｍ　Ｃｏｌｌ　Ｃａｒｄｉｏｌ　１９９３；２２：８５４－８５８参照）。

【０２８０】

類似の研究がホモ接合体とヘテロ接合体の両方における早期動脈疾患の徴候を実証したが、ホモ接合性障害を有する個体は、はるかに若い年齢（４５歳に対して１９歳）で徴候を発症し、疾患重症度がかなり高かった（全体が本願明細書に援用される、ルッバら（Ｒｕｂｂａ　ｅｔ　ａｌ．）Ｍｅｔａｂｏｌｉｓｍ　１９９０；３９：１１９１－１１９５参照）。

【０２８１】

全体として、ＨＣＵ患者における観察は、血管リスクがＨｃｙレベルと共に増加するという以前の研究のものと一貫していた（それぞれ全体が本願明細書に援用される、ボウシェイら（Ｂｏｕｓｈｅｙ　ｅｔ　ａｌ．）ＪＡＭＡ　１９９５；２７４：１０４９－１０５７；クラークら（Ｃｌａｒｋｅ　ｅｔ　ａｌ．）ＪＡＭＡ　２００２；２８８：２０１５－２０２２；カーンら（Ｋｈａｎ　ｅｔ　ａｌ．）Ｓｔｒｏｋｅ　２００８；３９：２

９４３－２９４９参照）。

【０２８２】

これらの結果は、上昇したＨｃｙレベルがＣＶ疾患のリスクファクターであることを示唆している。加えて、Ｈｃｙレベルの低下が、一般集団およびＨＣＵ患者において脳卒中のリスクを有意に低下させることが示された。

【０２８３】

研究により、ＨＣＵによって引き起こされる上昇したＨｃｙレベルが、様々な機序を介して粥状動脈硬化および／または血栓症の発症に潜在的に寄与し得ることが示された。これらには、酸化ストレスのならびにＮＦ－κＢ（活性化Ｂ細胞の核内因子カッパ軽鎖エンハンサー）、炎症促進性および他の損傷関連遺伝子を調節する転写因子の活性化などのその下流効果の誘導などの分子イベントが含まれる。内皮機能障害または動脈スティフネスにつながるものなどの血管壁の生理化学的特性をモジュレートする様々なＨｃｙ媒介効果が、高血圧、血栓症または他の血管異常の発症に寄与し得る。最後に、Ｈｃｙによる凝固経路、血栓につながるより直接的なルートの直接的誘導の証拠がある（それぞれ全体が本願明細書に援用される、ファベルザーニら（Ｆａｖｅｒｚａｎｉ ｅｔ ａｌ．）Ｃｅｌｌ Ｍｏｌ Ｎｅｕｒｏｂｉｏｌ ２０１７；ヘインズワースら（Ｈａｉｎｓｗｏｒｔｈ ｅｔ ａｌ．）Ｂｉｏｃｈｉｍ Ｂｉｏｐｈｙｓ Ａｃｔａ ２０１６；１８６２：１００８－１０１７；ガングリーら（Ｇａｎｇｕｌｙ ｅｔ ａｌ．）Ｎｕｔｒ Ｊ ２０１５；１４：６；トゥリパーティー ピー（Ｔｒｉｐａｔｈｉ Ｐ．）心血管疾患におけるホモシステインの分子および生化学的側面（Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ ａｎｄ ｂｉｏｃｈｅｍｉｃａｌ ａｓｐｅｃｔｓ ｏｆ ｈｏｍｏｃｙｓｔｅｉｎｅ ｉｎ ｃａｒｄｉｏｖａｓｃｕｌａｒ ｄｉｓｅａｓｅｓ）．Ｉｎｔｅｒｎａｔｉｏｎａｌ Ｃａｒｄｉｏｖａｓｃｕｌａｒ Ｆｏｒｕｍ Ｊ ２０１６；６：１３；フライアーら（Ｆｒｙｅｒ ｅｔ ａｌ．）Ａｒｔｅｒｉｏｓｃｌｅｒ Ｔｈｒｏｍｂ １９９３；１３：１３２７－１３３３参照）。粥状動脈硬化の分子および生化学的機序の簡潔な説明の後、以下の小節は、ＨＣＵを有する個体を含む、上昇したｔＨｃｙレベルを有する個体において血管疾患につながる潜在的な機序を概説する。

【０２８４】

２．粥状動脈硬化

血栓症および結果として血管閉塞につながる最も良く研究されている状態の中に、冠動脈、脳および末梢循環に罹患する進行性の炎症性疾患である粥状動脈硬化がある（全体が本願明細書に援用される、リビーら（Ｌｉｂｂｙ ｅｔ ａｌ．）Ｃｉｒｃｕｌａｔｉｏｎ ２００５；１１１：３４８１－３４８８参照）。その初期段階では、血管傷害が内皮細胞（ＥＣ）活性化、内膜への単球動員およびマクロファージ活性化につながる。単球由来、脂質搭載マクロファージ（泡沫細胞）およびＴリンパ球を含む炎症性粥状動脈硬化病変（脂肪線条）が形成される。進行性の脂質蓄積により、線維皮膜によって囲まれた脂質コアが形成される。後期の間に、活性化マクロファージは、線維皮膜を弱める酵素を分泌し、プラーク破綻、出血または血栓症および虚血発作／急性冠動脈症候群につながる。プラーク破綻は、組織因子を動脈内腔内の血液に曝露し、凝固第ＶＩＩ／ＶＩＩａ因子と複合体を形成することを可能にする。このプロセスは凝固カスケードを開始し、血栓形成につながる。崩壊したプラークは壁在血栓症または閉塞性血栓症につながり、それぞれ部分閉塞または完全閉塞を引き起こし得る。壁在血栓症は不安定狭心症などの虚血性症状を引き起こし、閉塞性血栓症はＭＩおよび脳卒中などの急性冠動脈イベントにつながる。サイトカインは、粥状動脈硬化の全ての段階に関与しており、その発病に対する深い影響を有する（全体が本願明細書に援用される、ラムジら（Ｒａｍｊｉ ｅｔ ａｌ．）Ｃｙｔｏｋｉｎｅ Ｇｒｏｗｔｈ Ｆａｃｔｏｒ Ｒｅｖ ２０１５；２６：６７３－６８５参照）。粥状動脈硬化に続発性であることに加えて、血栓症はまた、例えば、心房細動の結果として、または凝固カスケードの直接的活性化によって、プラーク形成の非存在下で活性化され得る。

【０２８５】

３．酸化ストレス

上昇したＨｃｙレベルを有する患者における研究により、様々な組織における脂質、タンパク質およびＤＮＡ酸化損傷を反映する変更されたバイオマーカーによって証明されるように、処置患者およびとりわけ未処置患者が酸化ストレスに感受性であることが示された（それぞれ全体が本願明細書に援用される、ヴァンジンら（Ｖａｎｚｉｎ ｅｔ ａｌ．）Ｍｏｌ Ｇｅｎｅｔ Ｍｅｔａｂ ２０１１；１０４：１１２－１１７；ヴァンジンら（Ｖａｎｚｉｎ ｅｔ ａｌ．）Ｇｅｎｅ ２０１４；５３９：２７０－２７４；ヴァンジンら（Ｖａｎｚｉｎ ｅｔ ａｌ．）Ｃｅｌｌ Ｍｏｌ Ｎｅｕｒｏｂｉｏｌ ２０１５；３５：８９９－９１１参照）。酸化還元恒常性の不均衡として定義される酸化ストレスは、低密度リポタンパク質の酸化修飾、内皮活性化および血管炎症応答の開始が関係している、粥状動脈硬化およびその関連血栓症のような血管病理学において重要な役割を果たす（全体が本願明細書に援用される、ノヴァクら（Ｎｏｗａｋ ｅｔ ａｌ．）Ａｒｔｅｒｉｏｓｃｌｅｒ Ｔｈｒｏｍｂ Ｖａｓｃ Ｂｉｏｌ ２０１７；３７：ｅ４１－ｅ５２参照）。酸化ストレスは、上昇したＲＯＳ（例えば、スーパーオキシド（O^{2-}）およびヒドロキシル（HO^{-}）ラジカルならびに過酸化水素（H_2O_2））レベルおよび／または低下した組織抗酸化剤（例えば、スーパーオキシドジスムターゼ、カタラーゼおよびグルタチオンペルオキシダーゼ）レベルによって引き起こされ得る（共に全体が本願明細書に援用される、ファベルザーニら（Ｆａｖｅｒｚａｎｉ ｅｔ ａｌ．）Ｃｅｌｌ Ｍｏｌ Ｎｅｕｒｏｂｉｏｌ ２０１７；ノヴァクら（Ｎｏｗａｋ ｅｔ ａｌ．）Ａｒｔｅｒｉｏｓｃｌｅｒ Ｔｈｒｏｍｂ Ｖａｓｃ Ｂｉｏｌ ２０１７；３７：ｅ４１－ｅ５２参照）。健康な個体では、ＲＯＳが正常な酸化的代謝の副産物として生成される。しかしながら、加えて、ＲＯＳ生成は、タバコの煙、アルコール消費、高コレステロール血症、高血圧、糖尿病および上昇したＨｃｙレベルのようなＣＶリスクファクターによって誘因される。

【０２８６】

分子レベルでは、一部が以前論じられた、Ｈｃｙが増加した酸化ストレスを引き起こし得る多数の方法がある。例えば、血管壁における免疫原性ホモシステイン化タンパク質の蓄積は、活性化食細胞による炎症、および結果としてＲＯＳ（O^{2-}）生成を促進し得る。別の潜在的な機序は、ＲＯＳ生成につながるシグナル伝達経路を誘因する、ＮＭＤＡ受容体のＨｃｙ誘導活性化である。心臓微小血管ＥＣでは、Ｈｃｙが、とりわけ活性化細胞で、最高レベルのO^{2-}を生成する細胞表面酵素であるＮＡＤＰＨ酸化酵素の上昇したレベルを誘導した。近年の研究（全体が本願明細書に援用される、チェンら（Ｃｈｅｎ ｅｔ ａｌ．）Ｓｃｉ Ｒｅｐ．２０１７年７月３１日；７（１）：６９３２参照）は、虚血性ラット脳において、Ｈｃｙが増加したＲＯＳ生成の予想される結果で、ミトコンドリア機能障害を誘導することを示唆した。Ｈｃｙはまた、有益な血管拡張剤ＮＯのバイオアベイラビリティを低下させると考えられている。O^{2-}はＮＯと反応して反応性窒素種ペルオキシナイトライトを与え、実際、ペルオキシナイトライト誘導タンパク質損傷の指標であるチロシンニトロ化のＨｃｙ誘導増加も報告されている（全体が本願明細書に援用される、ティアギら（Ｔｙａｇｉ ｅｔ ａｌ．）Ｖａｓｃ Ｈｅａｌｔｈ Ｒｉｓｋ Ｍａｎａｇ ２０１１；７：３１－３５参照）。より大まかには、Ｈｃｙに関与するチオール－チオール相互作用が、細胞酸化還元状態を攪乱させ、例えば、還元型グルタチオンの利用可能性を潜在的に減少させ、さらにはタンパク質集合および折り畳みを損なうと予想される。

【０２８７】

処置の前後のＨＣＵ患者の研究では、ピリドキシン、葉酸、ベタインおよびビタミンB_{12}補充物による処置が、患者の脂質酸化損傷を減弱したが、共に組織抗酸化能力の指標であるスルフヒドリル含有量も全抗酸化状態も変化させなかった。それにもかかわらず、スルフヒドリル基含有量とＨｃｙレベルとの間の有意な負の相関、および脂質過酸化生成物マロンジアルデヒドのレベルとＨｃｙのレベルとの間の正の相関があった。このことは、ＨＣＵで観察された酸化損傷におけるＨｃｙの潜在的な機構的役割を示唆した（全体が

本願明細書に援用される、ヴァンジンら（Ｖａｎｚｉｎ ｅｔ ａｌ．）Ｍｏｌ Ｇｅｎｅｔ Ｍｅｔａｂ ２０１１；１０４：１１２－１１７参照）。変更された脂質プロファイル、特に低下した高密度リポタンパク質のレベルおよび炎症促進性脂質種の富化が、未処置ＨＣＵ患者および処置ＨＣＵ患者の血漿で観察された（全体が本願明細書に援用される、ヴァンジンら（Ｖａｎｚｉｎ ｅｔ ａｌ．）Ｃｅｌｌ Ｍｏｌ Ｎｅｕｒｏｂｉｏｌ ２０１５；３５：８９９－９１１参照）。別の研究では、健康な個体よりもＨＣＵ患者で有意なより多くのＤＮＡ損傷が報告された（全体が本願明細書に援用される、ヴァンジンら（Ｖａｎｚｉｎ ｅｔ ａｌ．）Ｇｅｎｅ ２０１４；５３９：２７０－２７４参照）。まとめると、これらの所見は、酸化ストレスを上昇したＨｃｙレベルに関連付けられる血管損傷の発病に関係付けている。Ｍｅｔレベルと任意の酸化ストレス関連パラメーターとの間に相関は見られず、Ｍｅｔおよびその誘導体がＨＣＵにおける酸化損傷にほとんど寄与しないことを示唆している（全体が本願明細書に援用される、ヴァンジンら（Ｖａｎｚｉｎ ｅｔ ａｌ．）Ｍｏｌ Ｇｅｎｅｔ Ｍｅｔａｂ ２０１１；１０４：１１２－１１７参照）。

【０２８８】

大量の他の分子効果の中で、酸化ストレスは、粥状動脈硬化および血栓症の開始および進行に関与することが知られている、サイトカインなどの炎症促進性遺伝子の発現を調節する転写因子の群であるＮＦ－κＢの活性化に関連付けられている（全体が本願明細書に援用される、ロドリゲス－アヤラら（Ｒｏｄｒｉｇｕｅｚ－Ａｙａｌａ ｅｔ ａｌ．）Ａｔｈｅｒｏｓｃｌｅｒｏｓｉｓ ２００５；１８０：３３３－３４０参照）。インビトロ研究により、ＨｃｙによるＥＣの処置がＲＯＳ生成を介してＮＦ－κβを活性化することが示された（全体が本願明細書に援用される、ヴァン・グルデナーら（ｖａｎ Ｇｕｌｄｅｎｅｒ ｅｔ ａｌ．）Ｃｕｒｒ Ｈｙｐｅｒｔｅｎｓ Ｒｅｐ ２００３；５：２６－３１参照）。遺伝子発現をモジュレートすることに加えて、酸化ストレスによる細胞高分子の化学修飾は、節の残りの部分で論じられるように、脈管構造の構造および機能に直接影響し、他の局所または全身効果を有し得る。

【０２８９】

４．血管壁の変化

内皮機能障害は、通例、血管収縮性と弛緩をモジュレートする内皮関連因子の間の不均衡として定義される。これらの因子の中でも、ＮＯまたは「内皮由来弛緩因子」が最も周知であり、硫化水素（H_2S）が近年記載されている別のものである（全体が本願明細書に援用される、ジャンら（Ｊｉａｎｇ ｅｔ ａｌ．）Ａｒｔｅｒｉｏｓｃｌｅｒ Ｔｈｒｏｍｂ Ｖａｓｃ Ｂｉｏｌ ２００５；２５：２５１５－２５２１参照）。いくつかのインビトロ研究が、非常に高レベルのＨｃｙを使用するが、内皮機能に対するＨｃｙの効果を調査した（それぞれ全体が本願明細書に援用される、ジャンら（Ｊｉａｎｇ ｅｔ ａｌ．）Ａｒｔｅｒｉｏｓｃｌｅｒ Ｔｈｒｏｍｂ Ｖａｓｃ Ｂｉｏｌ ２００５；２５：２５１５－２５２１；フセインら（Ｈｏｓｓａｉｎ ｅｔ ａｌ．）Ｊ Ｂｉｏｌ Ｃｈｅｍ ２００３；２７８：３０３１７－３０３２７；カイら（Ｃａｉ ｅｔ ａｌ．）Ｂｌｏｏｄ ２０００；９６：２１４０－２１４８；チャンら（Ｚｈａｎｇ ｅｔ ａｌ．）Ｊ Ｂｉｏｌ Ｃｈｅｍ ２００１；２７６：３５８６７－３５８７４参照）。１つのこのような研究が、Ｈｃｙで処置したヒト臍帯静脈内皮細胞（ＨＵＶＥＣ）における折り畳まれていないタンパク質応答およびプログラム細胞死を報告したが、Ｈｃｙ濃度はＨｃｙレベルが重度に上昇した患者で観察されたものより数倍高かった（全体が本願明細書に援用される、全体が本明細書に援用される、チャンら（Ｚｈａｎｇ ｅｔ ａｌ．）Ｊ Ｂｉｏｌ Ｃｈｅｍ ２００１； ２７６：３５８６７－３５８７４参照）。他の報告では、Ｃｔｈ代謝に関与する酵素であるＣｔｈガンマリアーゼ（ＣＧＬ）が、Ｈｃｙレベルが上昇した患者で過剰なH_2Sを作製した（それぞれ全体が本願明細書に援用される、パパペトロプーロスら（Ｐａｐａｐｅｔｒｏｐｏｕｌｏｓ ｅｔ ａｌ．）Ｐｒｏｃ Ｎａｔｌ Ａｃａｄ Ｓｃｉ Ｕ Ｓ Ａ ２００９；１０６：２１９７２－２１９７７；サボー シーら（Ｓｚａｂｏ Ｃ ｅｔ ａｌ．）Ｂｒ Ｊ Ｐｈａｒｍａｃｏｌ ２０

１１；１６４：８５３－８６５；チクら（Ｃｈｉｋｕ ｅｔ ａｌ．）Ｊ Ｂｉｏｌ Ｃｈｅｍ ２００９；２８４：１１６０１－１１６１２参照）。上昇したH_2Sレベルが側副血管成長、毛細血管密度および局所的組織血流を有意に増加させることが報告されたので、この観察は重要であった（全体が本願明細書に援用される、ワンら（Ｗａｎｇ ｅｔ ａｌ．）Ａｎｔｉｏｘｉｄ Ｒｅｄｏｘ Ｓｉｇｎａｌ ２０１０；１２：１０６５－１０７７参照）。しかしながら、高いＨｃｙレベル（０．００２～２ｍＭ）は、インビトロでＥＣ増殖にもホスホ－ｅＮＯＳレベルにも有意に影響を及ぼさなかった（全体が本願明細書に援用される、サハら（Ｓａｈａ ｅｔ ａｌ．）シスタチオニンベータ合成酵素はタンパク質Ｓ－スルフヒドリル化を介して内皮機能を調節する（Ｃｙｓｔａｔｈｉｏｎｉｎｅ ｂｅｔａ－ｓｙｎｔｈａｓｅ ｒｅｇｕｌａｔｅｓ ｅｎｄｏｔｈｅｌｉａｌ ｆｕｎｃｔｉｏｎ ｖｉａ ｐｒｏｔｅｉｎ Ｓ－ｓｕｌｆｈｙｄｒａｔｉｏｎ）．ＦＡＳＥＢ Ｊ ２０１６；３０：４４１－４５６参照）。全体として、インビトロで検査したＨｃｙレベルが高いために、ＨｃｙがインビボでＥＣに直接影響を及ぼすかどうかはまだ明らかではないが、これらの結果は内皮機能障害におけるＨｃｙの役割の可能性を示唆している。

【０２９０】

近年の薬理学的および遺伝的研究で、ＥＣにおけるＣＢＳ機能の喪失が、細胞ＲＯＳレベルの付随的増加と共に細胞H_2Sの５０％減少およびグルタチオンの４００％の減少に関連付けられた（全体が本願明細書に援用される、サハら（Ｓａｈａ ｅｔ ａｌ．）ＦＡＳＥＢ Ｊ ２０１６；３０：４４１－４５６参照）。ＥＣにおけるＣＢＳのサイレンシングは、血管内皮増殖因子（ＶＥＧＦ）に対する表現型応答およびシグナル伝達応答を損ない、この効果は、血管内皮増殖因子受容体－２（ＶＥＧＦＲ－２）およびニューロピリン－１（ＮＲＰ－１）、血管新生などの内皮機能を調節する主な受容体の転写減少によって増悪した。ＶＥＧＦＲ－２およびＮＲＰ－１の転写下方調節は、H_2Sのスルフヒドリル化標的である転写因子特異性タンパク質１（Ｓｐ１）の減少した安定性によって媒介された。ＣＢＳサイレンシングＥＣにおけるグルタチオンではなくH_2Sの補給は、Ｓｐ１レベルおよびＶＥＧＦＲ－２プロモーターへのＳｐ１結合を回復すると同時に、ＶＥＧＦＲ－２およびＮＲＰ－１発現ならびにＶＥＧＦ依存性細胞増殖および移動を増加させた。このことは、ＣＢＳ媒介タンパク質Ｓ－スルフヒドリル化が、ＨＣＵ患者が内皮機能障害を呈すという以前の観察（共に全体が本願明細書に援用される、セレルマジェルら（Ｃｅｌｅｒｍａｊｅｒ ｅｔ ａｌ．）Ｊ Ａｍ Ｃｏｌｌ Ｃａｒｄｉｏｌ １９９３；２２：８５４－８５８；ルッバら（Ｒｕｂｂａ ｅｔ ａｌ．）Ｍｅｔａｂｏｌｉｓｍ １９９０；３９：１１９１－１１９５参照）を支持して、血管の健康および機能を維持するのに重要であることを示唆しており、ＨＣＵ患者が、他の原因によって上昇したＨｃｙレベルを有する個体で観察された種類の血管損傷に加えて、追加のおよび別個の種類の血管損傷に苦しむ可能性を上げる。

【０２９１】

内皮機能の調節不全、または血管収縮性に対する他の効果は、血圧（ＢＰ）異常につながり得る。血漿ＨｃｙレベルはＢＰに直接関連しており、葉酸を使用したＨｃｙ低下はＢＰ低下に関連付けられた（共に全体が本願明細書に援用される、トゥリパーティー ピー（Ｔｒｉｐａｔｈｉ Ｐ．）心血管疾患におけるホモシステインの分子および生化学的側面（Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ ａｎｄ ｂｉｏｃｈｅｍｉｃａｌ ａｓｐｅｃｔｓ ｏｆ ｈｏｍｏｃｙｓｔｅｉｎｅ ｉｎ ｃａｒｄｉｏｖａｓｃｕｌａｒ ｄｉｓｅａｓｅｓ）．Ｉｎｔｅｒｎａｔｉｏｎａｌ Ｃａｒｄｉｏｖａｓｃｕｌａｒ Ｆｏｒｕｍ Ｊ ２０１６；６：１３；ハッカムら（Ｈａｃｋａｍ ｅｔ ａｌ．）ＪＡＭＡ ２００３；２９０：９３２－９４０参照）。これらの効果につながる機序は不明確であったが、Ｈｃｙレベルは、拡張期ＢＰよりも収縮期ＢＰに強力に関連付けられる。このことは、上昇したＨｃｙレベルが動脈スティフネスを増加させることを示唆している。動脈スティフネスの程度は、平滑筋細胞（ＳＭＣ）の数および機能、ＥＣＭにおけるコラーゲン：エラスチン比、コラーゲンの質ならびに内皮機能によって主に決定される（全体が本願明細書に援用され

る、トゥリパーティー ピー（Ｔｒｉｐａｔｈｉ Ｐ．）心血管疾患におけるホモシステインの分子および生化学的側面（Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ ａｎｄ ｂｉｏｃｈｅｍｉｃａｌ ａｓｐｅｃｔｓ ｏｆ ｈｏｍｏｃｙｓｔｅｉｎｅ ｉｎ ｃａｒｄｉｏｖａｓｃｕｌａｒ ｄｉｓｅａｓｅｓ）．Ｉｎｔｅｒｎａｔｉｏｎａｌ Ｃａｒｄｉｏｖａｓｃｕｌａｒ Ｆｏｒｕｍ Ｊ ２０１６；６：１３参照）。

【０２９２】

潜在的に、高レベルのＨｃｙは、増加したＳＭＣ増殖、コラーゲン産生およびエラスチン線維形成のために、増加した動脈スティフネスに関連付けられる（全体が本願明細書に援用される、ヴァン・グルデナーら（ｖａｎ Ｇｕｌｄｅｎｅｒ ｅｔ ａｌ．）Ｃｕｒｒ Ｈｙｐｅｒｔｅｎｓ Ｒｅｐ ２００３；５：２６－３１参照）。しかしながら、Ｈｃｙが、コラーゲン架橋を損なうことによって動脈スティフネスを減少させることも可能である。ミニブタで実行された研究では、食事によって誘導されたＨｃｙ上昇が、過剰拍動性動脈、収縮期（拡張期ではない）高血圧および大動脈の拡張による導管動脈の延長された反応性充血を伴う「メガ動脈症候群」につながった（全体が本願明細書に援用される、ヴァン・グルデナーら（ｖａｎ Ｇｕｌｄｅｎｅｒ ｅｔ ａｌ．）Ｈｏｍｏｃｙｓｔｅｉｎｅ ａｎｄ ｂｌｏｏｄ ｐｒｅｓｓｕｒｅ．Ｃｕｒｒ Ｈｙｐｅｒｔｅｎｓ Ｒｅｐ ２００３；５：２６－３１参照）。大動脈スティフネスと相関した、動脈壁弾性板の破砕もあった。

【０２９３】

これらの所見と一貫して、ＨＣＵを有するおよび有さないマウスで実行された研究は、血管壁の横断面積が、対照食を供給されたＣＢＳ＋／＋（３２４±１８μｍ^2）マウスと比較して、対照食を供給されたＣＢＳ＋／－マウス（４３７±２２μＭ^2）ならびに高Ｍｅｔ食を供給されたＣＢＳ＋／＋（４４２±３６μｍ^2）およびＣＢＳ＋／－（４７１±４６μｍ^2）マウスで有意に大きいことを見出した（ｐ＜０．０５）（全体が本願明細書に援用される、バウムバッハら（Ｂａｕｍｂａｃｈ ｅｔ ａｌ．）シスタチオニンベータ合成酵素欠損マウスにおける脳細動脈の構造（Ｓｔｒｕｃｔｕｒｅ ｏｆ ｃｅｒｅｂｒａｌ ａｒｔｅｒｉｏｌｅｓ ｉｎ ｃｙｓｔａｔｈｉｏｎｉｎｅ ｂｅｔａ－ｓｙｎｔｈａｓｅ－ｄｅｆｉｃｉｅｎｔ ｍｉｃｅ）．Ｃｉｒｃ Ｒｅｓ ２００２；９１：９３１－９３７参照）。

【０２９４】

最大血管拡張中、対照食のＣＢＳ＋／－マウスならびに高Ｍｅｔ食のＣＢＳ＋／＋およびＣＢＳ＋／－マウスの脳細動脈の応力－ひずみ曲線は、対照食のＣＢＳ＋／＋マウスについての曲線の右にシフトした。これは、脳細動脈伸展性が、血漿ｔＨｃｙレベルが上昇したマウスで大きいことを指し示した。これらの結果は、上昇したＨｃｙレベルが脳血管肥大を誘導し、脳血管力学を変更したことを示唆しており、両効果は、粥状動脈硬化の非存在下でさえ、血栓症、例えば脳卒中の発生率の増加に潜在的に寄与する（全体が本願明細書に援用される、バウムバッハら（Ｂａｕｍｂａｃｈ ｅｔ ａｌ．）Ｃｉｒｃ Ｒｅｓ ２００２；９１：９３１－９３７参照）。

【０２９５】

血管拡張に対する上昇したＨｃｙの効果のさらなる支持は、ＨＣＵを有し、ｔＨｃｙレベルが１９３．６～３４２μｍｏｌ／Ｌの範囲の５人のイタリア人患者における研究に由来する（全体が本願明細書に援用される、エヴァンジェリスティら（Ｅｖａｎｇｅｌｉｓｔｉ ｅｔ ａｌ．）Ｉｎｔ Ｊ Ｃａｒｄｉｏｌ ２００９；１３４：２５１－２５４参照）。患者は、軽度の心臓弁逸脱および／または閉鎖不全ならびに結合組織顕在化の徴候を示した。

【０２９６】

５．血栓症

複数の研究がＭＩのリスクとの関連を見出すことができなかったが、上昇したＨｃｙレベルは、深部静脈血栓症、脳静脈洞血栓症および網膜静脈血栓症のより高いリスクと関連付けられている（全体が本願明細書に援用される、スペンス ジェイディー（Ｓｐｅｎｃ

ｅ ＪＤ．）Ｌａｎｃｅｔ Ｎｅｕｒｏｌ．２００７年９月；６（９）：８３０－８参照）。これらの結果と一貫して、小さいが追加の研究が、ＨＣＵが血栓症に関連付けられるが、粥状動脈硬化に必ずしも関連付けられないことを示唆している。家族性高コレステロール血症（ＦＨ）およびＨＣＵの患者の血管イメージングは、ＦＨ患者が血流減少につながる頸動脈のびまん性および限局性の肥厚ならびに内皮機能障害を呈するが、ＨＣＵ患者が頸動脈にプラークを有し、内中膜複合体厚（ＩＭＴ）と中大脳動脈における血流速度の両方に関して健康な対照となる対象と類似であることを示した（全体が本願明細書に援用される、ルッバら（Ｒｕｂｂａ ｅｔ ａｌ．）Ｓｔｒｏｋｅ １９９４；２５：９４３－９５０参照）。この研究は、典型的な粥状動脈硬化病変がＨＣＵにおける血栓性イベントに先行することを要求せず、血栓症につながる内側損傷が動脈拡張によっても引き起こされ得ることを示唆している。

【０２９７】

この観察の支持は、正常なＭｅｔ負荷検査結果を有する１２人の健康な対象と比較して、酵素的に証明されたヘテロ接合性ＨＣＵを有する１３人の患者において、頸動脈および大腿部粥状動脈硬化（ＩＭＴおよび足関節上腕血圧指数によって決定される）の有病率を比較する研究に由来する（全体が本願明細書に援用される、バークら（Ｖａｌｋ ｅｔ ａｌ．）Ｓｔｒｏｋｅ １９９６；２７：１１３４－１１３６参照）。５つの動脈セグメントのそれぞれの平均ＩＭＴ値、ＩＭＴ度数分布またはＩＭＴにおける有意差は群間で観察されなかった。これらの結果は、ヘテロ接合性個体が構造的血管変化を発症するのには若すぎた（全て５０歳未満）という事実によって説明され得るであろう。しかしながら、これらのデータはまた、上昇したＨｃｙレベルが、少なくともより若い患者で、凝固カスケードに主に影響を及ぼし得ることを示唆している。実際、３人の非血縁ＨＣＵ患者の症例報告は、ある患者が腔内血栓症による脳卒中を経験し、別の患者が頭頸部粥状動脈硬化の証拠なしに、心臓または動脈血栓塞栓症を経験したことを見出した（全体が本願明細書に援用される、ケリーら（Ｋｅｌｌｙ ｅｔ ａｌ．）Ｎｅｕｒｏｌｏｇｙ ２００３；６０：２７５－２７９参照）。

【０２９８】

これらの観察と一貫して、ＨＵＶＥＣおよびＣＶ１ ＥＣへのＨｃｙ添加は、抗凝固剤、プロテインＣおよびトロンボモジュリンを不可逆的に不活性化した（全体が本願明細書に援用される、レンツら（Ｌｅｎｔｚ ｅｔ ａｌ．）Ｊ Ｃｌｉｎ Ｉｎｖｅｓｔ １９９１；８８：１９０６－１９１４参照）。その上、培養されたヒトＥＣへのＨｃｙ添加によって、凝血原組織因子活性が時間および濃度依存的に増加した（全体が本願明細書に援用される、フライアーら（Ｆｒｙｅｒ ｅｔ ａｌ．）Ａｒｔｅｒｉｏｓｃｌｅｒ Ｔｈｒｏｍｂ １９９３；１３：１３２７－１３３３参照）。

【０２９９】

両研究では、Ｈｃｙが、その遊離チオール基に関与する機序を介して凝固経路を増強した。まとめると、これらのデータは、血管凝固剤機序の攪乱がＨＣＵ患者における血管リスクの増加に寄与し、これが、粥状動脈硬化に対するＨｃｙの効果が明らかになる前に、ＨＣＵ患者における早期の役割を果たし得るという仮説を支持する。

【０３００】

血漿Ｈｃｙレベルの低下はＨＣＵ患者および一般集団における血管合併症、特に脳卒中のリスクを低下させる

近年の分析は、上昇したｔＨｃｙと脳卒中リスクとの間の一般集団における強力な関連を見出した（それぞれ全体が本願明細書に援用される、サポスニックら（Ｓａｐｏｓｎｉｋ ｅｔ ａｌ．）Ｓｔｒｏｋｅ ２００９；４０：１３６５－１３７２；スペンス ジェイディー（Ｓｐｅｎｃｅ ＪＤ．）脳卒中予防のためのホモシステイン低下：証拠の複雑さの解明（Ｈｏｍｏｃｙｓｔｅｉｎｅ ｌｏｗｅｒｉｎｇ ｆｏｒ ｓｔｒｏｋｅ ｐｒｅｖｅｎｔｉｏｎ：Ｕｎｒａｖｅｌｌｉｎｇ ｔｈｅ ｃｏｍｐｌｅｘｉｔｙ ｏｆ ｔｈｅ ｅｖｉｄｅｎｃｅ．） Ｉｎｔ Ｊ Ｓｔｒｏｋｅ．２０１６年１０月；１１（７）：７４４－７；ハンキーら（Ｈａｎｋｅｙ ｅｔ ａｌ．）Ｌａｎｃｅｔ Ｎｅｕｒ

ｏｌ ２０１２；１１：５１２－５２０参照）。
【０３０１】
過去に、一部の研究は血管リスクの低下を示しており（それぞれ全体が本願明細書に援用される、ヤップら（Ｙａｐ ｅｔ ａｌ．）Ｊ Ｉｎｈｅｒｉｔ Ｍｅｔａｂ Ｄｉｓ １９９８；２１：７３８－４７；ヤップら（Ｙａｐ ｅｔ ａｌ．）Ａｒｔｅｒｉｏｓｃｌｅｒ Ｔｈｒｏｍｂ Ｖａｓｃ Ｂｉｏｌ ２００１；２１：２０８０－２０８５；ウィルケンら（Ｗｉｌｃｋｅｎ ｅｔ ａｌ．）Ｊ Ｉｎｈｅｒｉｔ Ｍｅｔａｂ Ｄｉｓ １９９７；２０：２９５－３００；ヤップら（Ｙａｐ ｅｔ ａｌ．）Ｓｅｍｉｎ Ｔｈｒｏｍｂ Ｈｅｍｏｓｔ ２０００； ２６：３３５－３４０；サポスニクら（Ｓａｐｏｓｎｉｋ ｅｔ ａｌ．）Ｓｔｒｏｋｅ ２００９；４０：１３６５－１３７２；ホーら（Ｈｕｏ ｅｔ ａｌ．）ＪＡＭＡ ２０１５；３１３：１３２５－１３３５；ハンキーら（Ｈａｎｋｅｙ ｅｔ ａｌ．）Ｌａｎｃｅｔ Ｎｅｕｒｏｌ ２０１２；１１：５１２－５２０参照）、他は利益を示さず（それぞれ全体が本願明細書に援用される、マルチ－カルバハルら（Ｍａｒｔｉ－Ｃａｒｖａｊａｌ ｅｔ ａｌ．）Ｃｏｃｈｒａｎｅ Ｄａｔａｂａｓｅ Ｓｙｓｔ Ｒｅｖ ２０１５；１：ＣＤ００６６１２；エビングら（Ｅｂｂｉｎｇ ｅｔ ａｌ．）ＪＡＭＡ ２００８；３００：７９５－８０４；ボナアら（Ｂｏｎａａ ｅｔ ａｌ．）Ｎ Ｅｎｇｌ Ｊ Ｍｅｄ ２００６；３５４：１５７８－１５８８；リムら（Ｌｉｅｍ ｅｔ ａｌ．）Ｈｅａｒｔ ２００５；９１：１２１３－１２１４；トゥールら（Ｔｏｏｌｅ ｅｔ ａｌ．）ＪＡＭＡ ２００４；２９１：５６５－５７５；脳卒中を予防するためのビタミン（ＶＩＴＡＴＯＰＳ）試行：無作為化、二重盲検、並行、プラセボ対照試行における近年の一過的虚血性発作または脳卒中を有する患者におけるＢビタミン（Ｂ ｖｉｔａｍｉｎｓ ｉｎ ｐａｔｉｅｎｔｓ ｗｉｔｈ ｒｅｃｅｎｔ ｔｒａｎｓｉｅｎｔ ｉｓｃｈｅｍｉｃ ａｔｔａｃｋ ｏｒ ｓｔｒｏｋｅ ｉｎ ｔｈｅ ＶＩＴＡｍｉｎｓ ＴＯ Ｐｒｅｖｅｎｔ Ｓｔｒｏｋｅ （ＶＩＴＡＴＯＰＳ）ｔｒｉａｌ： ａ ｒａｎｄｏｍｉｚｅｄ，ｄｏｕｂｌｅ－ｂｌｉｎｄ，ｐａｒａｌｌｅｌ，ｐｌａｃｅｂｏ－ｃｏｎｔｒｏｌｌｅｄ ｔｒｉａｌ）（Ｌａｎｃｅｔ Ｎｅｕｒｏｌ ２０１０；９：８５５－８６５参照；アルバートら（Ａｌｂｅｒｔ ｅｔ ａｌ．）ＪＡＭＡ ２００８；２９９：２０２７－２０３６参照）、Ｈｃｙレベルが上昇した患者におけるＨｃｙ低下介入の利益が混合しているように見えた。これらの試行の多くは、Ｈｃｙ低下のためのビタミン介入、主にＢビタミン（$Ｂ_{6}$および$Ｂ_{12}$）および葉酸補充を検査した。結果として、研究転帰は、対象が、葉酸強化が実践される地域に住んでいるかどうか、対象をコバラミン毒性に対してより弱くする腎機能障害を有するかどうか、高齢者に比較的一般的な吸収不良に関連するビタミン$Ｂ_{12}$欠損を有するかどうか、または抗血小板薬投薬を受けているかどうかなどの交絡因子の対象となった。これらの近年の分析はこれらの交絡因子を考慮し、このような重要な可変要素を説明する場合、上昇したｔＨｃｙが一般集団で脳卒中のリスクを増加させると結論付けた（それぞれ全体が本願明細書に援用される、マッドら（Ｍｕｄｄ ｅｔ ａｌ．）Ａｒｔｅｒｉｏｓｃｌｅｒ Ｔｈｒｏｍｂ Ｖａｓｃ Ｂｉｏｌ ２０００；２０：１７０４－１７０６；スペンス ジェイディー（Ｓｐｅｎｃｅ ＪＤ．）Ｉｎｔ Ｊ Ｓｔｒｏｋｅ．２０１６年１０月；１１（７）：７４４－７；スペンス ジェイディー（Ｓｐｅｎｃｅ ＪＤ）、Ｃｌｉｎ Ｃｈｅｍ Ｌａｂ Ｍｅｄ．２０１３年３月１日；５１（３）：６３３－７参照）。
【０３０２】
Ｈｃｙ低下療法は、ＨＣＵを有さない個体でさえ、脳卒中のリスクを低下させる。ＨＯＰＥ－２（心臓転帰予防評価２）試行では、血管疾患または糖尿病の病歴および少なくとも１つの追加のＣＶリスクファクターを有する５５歳以上の５５２２人の成人を、５年間にわたって、ビタミン補充（葉酸、ビタミン$Ｂ_{6}$およびビタミン$Ｂ_{12}$）またはプラセボに無作為化した（全体が本願明細書に援用される、サポスニクら（Ｓａｐｏｓｎｉｋ ｅｔ ａｌ．）Ｓｔｒｏｋｅ ２００９；４０：１３６５－１３７２参照）。平均ベースラインＨｃｙ濃度は両群で１１．５μｍｏｌ／Ｌであり、ベースラインで０．２ｍｇ超の葉酸を含有する毎日のビタミン補充物を服用している患者は試験から除外した。全体として

、Ｈｃｙ低下（プラセボに対して平均３．０μｍｏｌ／Ｌ）は、脳卒中における有意な２７％の相対リスク低下（１．３％絶対低下）（ＨＲ、０．７５；９５％ＣＩ、０．５９～０．９７）ならびに虚血性脳卒中（ＨＲ、０．８１；９５％ＣＩ、０．６０～１．０９）および出血性脳卒中（ＨＲ、０．８０；９５％ＣＩ、０．３２～２．０２）における有意でない低下に関連付けられた。亜群分析では、最高四分位数のベースラインＨｃｙレベルを有する患者の間で、脳卒中の相対リスクが最も低下した（４．３％の絶対リスク低下）。処置利益は、６９歳未満の患者、葉酸食事強化のない地域の患者および登録時に抗血小板薬も脂質低下薬も受けていない患者で最大であった。よって、ＨＯＰＥ－２試行は、プラセボに対してＢビタミンを受けている個体における脳卒中の発生率の減少を報告した（ハザード比（ＨＲ）０．７５；９５％ＣＩ、０．５９～０．９７）が、ＭＩのリスクは両処置群で類似であった（ＲＲ０．９８；９５％ＣＩ、０．８５～１．１４）（共に全体が本願明細書に援用される、サポスニクら（Ｓａｐｏｓｎｉｋ ｅｔ ａｌ．）Ｓｔｒｏｋｅ ２００９；４０：１３６５－１３７２；ロン イー（Ｌｏｎｎ Ｅ）、ユースフ エス（Ｙｕｓｕｆ Ｓ）、アーノルド エムジェイら（Ａｒｎｏｌｄ ＭＪ ｅｔ ａｌ．）血管疾患における葉酸およびＢビタミンによるホモシステイン低下（Ｈｏｍｏｃｙｓｔｅｉｎｅ ｌｏｗｅｒｉｎｇ ｗｉｔｈ ｆｏｌｉｃ ａｃｉｄ ａｎｄ Ｂ ｖｉｔａｍｉｎｓ ｉｎ ｖａｓｃｕｌａｒ ｄｉｓｅａｓｅ）．Ｎ Ｅｎｇｌ Ｊ Ｍｅｄ ２００６；３５４：１５６７－１５７７参照）。

【０３０３】

ＨＯＰＥ－２試行からの結果と一貫して、最近の脳卒中または一過的虚血発作を有する８１６４人の患者を中央３．４年間にわたって、Ｂビタミンまたはプラセボによる二重盲検処置に無作為化したＶＩＴＡＴＯＰＳ試行のサブ分析は、Ｂビタミンが、ベースラインで抗血小板療法を受けていない患者間で、主要複合転帰（脳卒中、ＭＩまたは血管原因による死亡）を有意に減少させることを見出した（プラセボによる２１％に対して１７％；ＨＲ０．７６、０．６０～０．９６）。抗血小板療法を受けている個体では、Ｂビタミンの有意な効果は観察されなかった（全体が本願明細書に援用される、ハンキーら（Ｈａｎｋｅｙ ｅｔ ａｌ．）以前脳卒中または一過的虚血発作を有した患者における抗血小板療法およびＢビタミンの効果：ＶＩＴＡＴＯＰＳ、無作為化、プラセボ対照試行の事後サブ分析（Ａｎｔｉｐｌａｔｅｌｅｔ ｔｈｅｒａｐｙ ａｎｄ ｔｈｅ ｅｆｆｅｃｔｓ ｏｆ Ｂ ｖｉｔａｍｉｎｓ ｉｎ ｐａｔｉｅｎｔｓ ｗｉｔｈ ｐｒｅｖｉｏｕｓ ｓｔｒｏｋｅ ｏｒ ｔｒａｎｓｉｅｎｔ ｉｓｃｈｅｍｉｃ ａｔｔａｃｋ：ａ ｐｏｓｔ－ｈｏｃ ｓｕｂ－ａｎａｌｙｓｉｓ ｏｆ ＶＩＴＡＴＯＰＳ，ａ ｒａｎｄｏｍｉｚｅｄ，ｐｌａｃｅｂｏ－ｃｏｎｔｒｏｌｌｅｄ ｔｒｉａｌ）．Ｌａｎｃｅｔ Ｎｅｕｒｏｌ ２０１２；１１：５１２－５２０参照）。この研究では、患者が抗血小板療法を受けたかどうかにかかわらず、ｔＨｃｙレベルがベースラインで１２．４～１３．７μｍｏｌ／Ｌからビタミン療法後に９．９～１０．５μｍｏｌ／Ｌに有意に低下した（両処置群についてｐ＜０．０００１）（全体が本願明細書に援用される、ハンキーら（Ｈａｎｋｅｙ ｅｔ ａｌ．）Ｌａｎｃｅｔ Ｎｅｕｒｏｌ ２０１２；１１：５１２－５２０参照）。

【０３０４】

炎症性カスケードは、虚血性脳卒中発病に寄与すると考えられている。３２２４人の参加者におけるフラミンガム子孫研究からの報告（全体が本願明細書に援用される、ショアマネシュら（Ｓｈｏａｍａｎｅｓｈ ｅｔ ａｌ．）Ｎｅｕｒｏｌｏｇｙ． ２０１６年９月；８７（１２）：１２０６－１１参照）は、ｔＨｃｙおよび他の３つの炎症マーカーの上昇したレベルが、虚血性脳卒中のリスクに強力に関連付けられ、フラミンガム脳卒中リスクプロファイルスコアの予測能力を改善することを見出した。

【０３０５】

ＶＩＳＰおよびＶＩＴＡＴＯＰＳ研究からのデータのメタアナリシスは、高用量シアノコバラミンに以前曝露されなかった正常な腎機能を有する患者が、高用量シアノコバラミンを含むビタミン療法から有意に利益を得る（０．７８、０．６７～０．９０；相互作用

ｐ＝０．０３）が、高用量シアノコバラミン（ビタミンＢの形態）を含むビタミン療法は、腎機能障害を有する個体における脳卒中リスクに対する効果を有さない（ＲＲ１．０４、９５％ＣＩ０．８４～１．２７）ことを見出した（全体が本願明細書に援用される、スペンス ジェイディー（Ｓｐｅｎｃｅ ＪＤ．）Ｌａｎｃｅｔ Ｎｅｕｒｏｌ．２００７年９月；６（９）：８３０－８参照）。これらの結果は、有意な腎機能障害を有する患者における、シアン化物蓄積に関連付けられる、腎毒性として知られる、シアノコバラミンの潜在的交絡効果を示唆した（全体が本願明細書に援用される、スペンス ジェイディー（Ｓｐｅｎｃｅ ＪＤ）、Ｃｌｉｎ Ｃｈｅｍ Ｌａｂ Ｍｅｄ．２０１３年３月１日；５１（３）：６３３－７参照）。これと一貫して、ＤＩＶＩＮｅ試行（腎症におけるビタミンによる糖尿病介入）では、１０００μｇのシアノコバラミンを含む高用量Ｂビタミンが有害であり、ｅＧＦＲ減少を増悪させた（共に全体が本願明細書に援用される、スペンス ジェイディー（Ｓｐｅｎｃｅ ＪＤ．）Ｉｎｔ Ｊ Ｓｔｒｏｋｅ．２０１６年１０月；１１（７）：７４４－７；ハウスら（Ｈｏｕｓｅ ｅｔ ａｌ．）ＪＡＭＡ ２０１０；３０３：１６０３－１６０９参照）。まとめると、このような所見は、脳卒中のリスクが高い個体、とりわけ腎不全を有する個体におけるＨｃｙレベルを低下させるための、シアノコバラミンの代わりの、メチルコバラミンなどの非シアン化物含有Ｂビタミンの使用を支持する。

【０３０６】

シアノコバラミンおよびシアン化物毒性は、ＣＳＰＰＴ（中国脳卒中一次予防試行）からの結果により、腎障害の存在下での交絡因子として以前の試行でさらに関係付けられた（全体が本願明細書に援用される、ホーら（Ｈｕｏ ｅｔ ａｌ．）ＪＡＭＡ． ２０１５年４月７日；３１３（１３）：１３２５－３５参照）。ＣＳＰＰＴにおいて腎障害で実証された処置利益は、おそらく後の試行でのシアノコバラミン処置により、ＤＩＶＩＮｅ、ＶＩＳＰおよびＶＩＴＯＰＳ試行で観察された利益の欠如と正反対であった。

【０３０７】

中国では、葉酸強化がまだ実践されていなかったので、ここではｔＨｃｙレベルの低下に対する葉酸補充の効果を大きな集団で研究することができた。ＣＳＰＰＴは、高血圧を有するが、脳卒中の病歴もＭＩの病歴も有さない２０７０２人の成人で実行された無作為化二重盲検試行であり、葉酸が最初の脳卒中（葉酸なしの３．４％に対して２．７％、ＨＲ０．７９；９５％ＣＩ０．６８～０．９３）、最初の虚血性脳卒中（葉酸なしの２．８％に対して２．２％、ＨＲ０．７６；９５％ＣＩ０．６４～０．９１）および複合ＣＶイベント（ＣＶ死、ＭＩおよび脳卒中；葉酸なしの３．９％に対して３．１％、ＨＲ０．８０；９５％ＣＩ０．６９～０．９２）のリスクを有意に低下させることを実証した。対照的に、２つの群間で出血性脳卒中のリスク、あらゆる原因による死亡およびＡＥの頻度における有意な差はなかった。ＣＳＰＰＴのサブスタディ（全体が本願明細書に援用される、スーら（Ｘｕ ｅｔ ａｌ．）ＪＡＭＡ Ｉｎｔｅｒｎ Ｍｅｄ．２０１６年１０月１日；１７６（１０）：１４４３－１４５０参照）では、腎障害（６０ｍＬ／分／１．７３ｍ^{2}未満のｅＧＦＲ）を有する対象と有さない対象の両方が葉酸から利益を得て、サブスタディはさらに、葉酸で処置された群が葉酸を受けていない群よりもはるかに大きい血清Ｈｃｙの降下を有することを確認した（それぞれ１．９対０．２μｍｏｌ／Ｌ、ｐ＜０．００１）。

【０３０８】

７４４２２人の参加者が関与する１５の無作為化対照試行を分析する、２０１７コクランレビュー（全体が本願明細書に援用される、マルチ－カルバハルら（Ｍａｒｔｉ－Ｃａｒｖａｊａｌ ｅｔ ａｌ）Ｃｏｃｈｒａｎｅ Ｄａｔａｂａｓｅ Ｓｙｓｔ Ｒｅｖ．２０１７年８月１７日；８：ＣＤ００６６１２参照）は、脳卒中に対するＢビタミンによるＨｃｙ低下の効果の小さな差を報告したが、ＭＩ、あらゆる原因による死亡またはＡＥに対する効果はなかった。プラセボ／標準ケアと比較して、Ｈｃｙ低下介入は、一般集団において、非致死性もしくは致死性脳卒中の減少した発生率に関連付けられた（対照について５．１％に対して４．３３％；ＲＲ０．９０、９５％ＣＩ０．８２～０．９９）が、

非致死性もしくは致死性ＭＩの発生率（プラセボについて６．０％に対して７．１％；相対リスク（ＲＲ）１．０２、９５％ＣＩ０．９５～１．１０）またはあらゆる原因による死亡（プラセボについて１２．３％に対して１１．７％；ＲＲ１．０１、９５％ＣＩ０．９６～１．０６）に対する効果を有さなかった。このレビューは、ＣＶイベントに対するＨｃｙ低下介入の効果を支持する証拠がないと以前結論付けたが、２０１５レビューが脳卒中の減少した発生率における有意でない動向を指し示した、３つの前のバージョン（２００９、２０１３および２０１５）の最新版であった（全体が本願明細書に援用される、マルチ－カルバハル（Ｍａｒｔｉ－Ｃａｒｖａｊａｌ）Ｃｏｃｈｒａｎｅ Ｄａｔａｂａｓｅ Ｓｙｓｔ Ｒｅｖ ２０１５；１：ＣＤ００６６１２参照）。追加の試行が利用可能になったので、脳卒中に対するＨｃｙ低下介入での証拠の強度が強くなった。

【０３０９】

このレビューに含まれる研究は、Ｈｃｙ低下療法としてビタミン補充の様々なレジメンを使用した（全体が本願明細書に援用される、マルチ－カルバハルら（Ｍａｒｔｉ－Ｃａｒｖａｊａｌ ｅｔ ａｌ．）Ｃｏｃｈｒａｎｅ Ｄａｔａｂａｓｅ Ｓｙｓｔ Ｒｅｖ．２０１７年８月１７日；８：ＣＤ００６６１２参照）。２０１７レビューは、２０１５レビューの試行に３つの新たな試行を加えた。全体のうち、１０の試行がピリドキシン＋ビタミンＢ$_9$（葉酸）およびＢ$_{12}$を使用し、５つがビタミンＢ９のみを使用し、１０のうちの１つが葉酸の代わりに５－メチルテトラヒドロ葉酸を使用した。一部の試行が併用薬（対照群とビタミン処置群の両方で）を含み、７つの試行が脂質低下を含み、１つが抗高血圧剤を含んでいた。全体として、Ｈｃｙ低下処置は、平均ｔＨｃｙレベルの比較的小さな低下をもたらした。その上、３つの研究は葉酸強化集団で実施され、２つは混合集団（一部の対象が強化食を受け、他は受けていない）で実施され、Ｈｃｙ低下効果を隠したかもしれない。このような研究に影響し得る交絡因子を考慮すると、以前のレビューがビタミン処置レジメンの有意なＣＶ効果を識別しなかったこと、および最新のレビューで脳卒中に対する控えめな効果しか報告されなかったことは驚くべきことではない。上昇したＨｃｙレベルの多くの潜在的な原因がコクランレビューに含まれる研究で調べられなかったことも注目に値する（全体が本願明細書に援用される、マルチ－カルバハルら（Ｍａｒｔｉ－Ｃａｒｖａｊａｌ ｅｔ ａｌ．）Ｃｏｃｈｒａｎｅ Ｄａｔａｂａｓｅ Ｓｙｓｔ Ｒｅｖ ２０１５；１：ＣＤ００６６１２参照）。ＨＣＵを有する、一般集団よりも若い年齢の患者における血管リスクの病態生理学に影響を及ぼす追加の因子があり得る。Ｈｃｙレベルの控えめな低下さえ、脳卒中リスクの低下に有意に関連付けられることは注目すべきことである。

【０３１０】

これらの分析のうちのいくつかから生じる興味深い疑問は、なぜ一部の研究が脳卒中に対するＨｃｙレベルの効果を指し示したが、ＭＩに対する効果を指し示さなかったのかである。この疑問に関連して、スペンス（全体が本願明細書に援用される、スペンス ジェイディー（Ｓｐｅｎｃｅ ＪＤ．）Ｌａｎｃｅｔ Ｎｅｕｒｏｌ．２００７年９月；６（９）：８３０－８参照）は、脳梗塞は血栓症／塞栓性イベントに密接に関連付けられるが、ｉｎ ｓｉｔｕ血栓症はほぼ全てのＭＩイベントで冠動脈のプラーク破綻に続発性であるという、ＭＩと脳梗塞との間の重要な差異を指摘した。よって、スペンスは、脳卒中の実質的割合が、上がったｔＨｃｙに関連付けられ得る血栓性プロセスに関連すると結論付けた。

【０３１１】

上昇したｔＨｃｙレベルは、心原性脳塞栓症だけでなく、粥状塞栓およびラクナ梗塞においても重要であり得る。抗凝固療法で処置された心房細動を有する高齢患者における研究は、高レベルのｔＨｃｙ（９０パーセンタイル超）が、虚血性合併症の４．７倍増加に関連付けられることを見出した（全体が本願明細書に援用される、ポーリら（Ｐｏｌｉ ｅｔ ａｌ．）Ｊ Ａｍ Ｃｏｌｌ Ｃａｒｄｉｏｌ ２００９； ５４：９９９－１００２参照）。原因不明の虚血性脳卒中患者における別の研究は、卵円孔開存（脳梗塞のリスクファクター）を有する患者が、有さない患者よりも有意に高い血漿ｔＨｃｙレベルを

有することを見出した（それぞれ８．９±３対７．９±２．６μｍｏｌ／Ｌ；ｐ＝０．０２１）（全体が本願明細書に援用される、オズデミールら（Ｏｚｄｅｍｉｒ　ｅｔ　ａｌ．）Ｊ　Ｎｅｕｒｏｌ　Ｓｃｉ　２００８；２７５：１２１－１２７参照）。このような所見のレビューで、スペンス（全体が本願明細書に援用される、スペンス　ジェイディー（Ｓｐｅｎｃｅ　ＪＤ．）脳卒中予防のためのホモシステイン低下：証拠の複雑性の解明（Ｈｏｍｏｃｙｓｔｅｉｎｅ　ｌｏｗｅｒｉｎｇ　ｆｏｒ　ｓｔｒｏｋｅ　ｐｒｅｖｅｎｔｉｏｎ：Ｕｎｒａｖｅｌｌｉｎｇ　ｔｈｅ　ｃｏｍｐｌｅｘｉｔｙ　ｏｆ　ｔｈｅ　ｅｖｉｄｅｎｃｅ）．Ｉｎｔ　Ｊ　Ｓｔｒｏｋｅ．２０１６年１０月；１１（７）：７４４－７参照）は、Ｈｃｙが主に赤色血栓（うっ滞の設定で形成する捕らえた赤血球によるフィブリン重合体メッシュ）の形成に影響を及ぼすが、ｔＨｃｙレベルはまた経頭蓋ドプラ法で微小塞栓を有する患者で有意に高かった（１６．２対１０．１ｍｍｏｌ／Ｌ）ので、ラクナ梗塞および頸動脈プラークもｔＨｃｙに有意に関連しており、ほとんどのこのような微小塞栓が、二重抗血小板療法によって減少する、血小板凝集体であると考えられることを示唆した（全体が本願明細書に援用される、スペンス　ジェイディー（ＳｐｅｎｃｅＪＤ．）脳卒中予防のためのホモシステイン低下：証拠の複雑性の解明（Ｈｏｍｏｃｙｓｔｅｉｎｅ　ｌｏｗｅｒｉｎｇ　ｆｏｒ　ｓｔｒｏｋｅ　ｐｒｅｖｅｎｔｉｏｎ：Ｕｎｒａｖｅｌｌｉｎｇ　ｔｈｅ　ｃｏｍｐｌｅｘｉｔｙ　ｏｆ　ｔｈｅ　ｅｖｉｄｅｎｃｅ）．Ｉｎｔ　Ｊ　Ｓｔｒｏｋｅ．２０１６年１０月；１１（７）：７４４－７参照）。

【０３１２】

合計５３９患者－年について、ピリドキシン、葉酸およびヒドロコバラミンで処置された３２人のＨＣＵ患者（９～６６歳の間）で行われた研究は、処置中の２つの血管イベント（１つは致死性肺塞栓症、１つはＭＩ）を報告した（全体が本願明細書に援用される、ウィルケンら（Ｗｉｌｃｋｅｎ　ｅｔ　ａｌ．）Ｊ　Ｉｎｈｅｒｉｔ　Ｍｅｔａｂ　Ｄｉｓ　１９９７；２０：２９５－３００参照）。マッドら（Ｍｕｄｄ　ｅｔ　ａｌ．）による疫学的研究によると、２１のイベントは、処置なしでも同じ期間にわたって予想されていた（ＲＲ０．０９（９５％ＣＩ０．０２～０．３８）；ｐ＝０．０００１）。２．５～７０歳の間の、３つの国の８４人の患者で実行された第２の研究は、１３１４患者－処置年の間に５症例の静脈塞栓症（ＶＥ）を報告し、１症例は肺塞栓症、２症例はＭＩ、２症例は腹部大動脈瘤であった（全体が本願明細書に援用される、ヤップら（Ｙａｐ　ｅｔ　ａｌ．）Ｓｅｍｉｎ　Ｔｈｒｏｍｂ　Ｈｅｍｏｓｔ　２０００；２６：３３５－３４０参照）。マッドら（全体が本願明細書に援用される、マッドら（Ｍｕｄｄ　ｅｔ　ａｌ．）Ａｍ　Ｊ　Ｈｕｍ　Ｇｅｎｅｔ　１９８５；３７：１－３１参照）によると、未処置患者では、５３症例のＶＥが予想されていた（ＲＲ０．０９１（９５％ＣＩ０．０４３～０．１９０）；ｐ＜０．００１）。

【０３１３】

これらの結果の裏付けとなる証拠は、大部分が１０～３０歳の範囲である、１５８人のＨＣＵ患者の大規模国際多施設共同観察研究に由来する（全体が本願明細書に援用される、ヤップら（Ｙａｐ　ｅｔ　ａｌ．）Ａｒｔｅｒｉｏｓｃｌｅｒ　Ｔｈｒｏｍｂ　Ｖａｓｃ　Ｂｉｏｌ　２００１；２１：２０８０－２０８５参照）。この研究では、１７件の血管イベントが１２人の処置個体間で観察され、３症例が肺塞栓症であり、２症例がＭＩであり、５症例が深部静脈血栓症であり、３症例が脳血管発作であり、１症例が一過的虚血発作であり、１症例が矢状洞血栓症であり、２症例が腹部大動脈瘤であった。処置なしでは、同様の集団で、１１２件の血管イベントが予想されていた（ＲＲ０．０９（９５％ＣＩ０．０３６～０．２２８）；ｐ＜０．０００１）。この研究はまた、処置され、広く従った若年成人ＨＣＵ患者でさえ一般集団と比較して不十分な臨床転帰にどれほど苦しむかを強調している。

【０３１４】

上昇した血漿ｔＨｃｙレベルは、ＣＢＳＤを有するものと有さないものの両方のＣＡＤ患者における血管疾患のリスクファクターおよび死亡率の強力な予測因子である（それぞれ全体が本願明細書に援用される、マッドら（Ｍｕｄｄ　ｅｔ　ａｌ．）Ａｍ　Ｊ　Ｈｕ

ｍ Ｇｅｎｅｔ １９８５；３７：１－３１；カラカら（Ｋａｒａｃａ ｅｔ ａｌ．）Ｇｅｎｅ ２０１４；５３４：１９７－２０３；ケリーら（Ｋｅｌｌｙ ｅｔ ａｌ．）Ｎｅｕｒｏｌｏｇｙ ２００３；６０：２７５－２７９；ファエら（Ｆａｅｈ ｅｔ ａｌ．）Ｓｗｉｓｓ Ｍｅｄ Ｗｋｌｙ ２００６；１３６：７４５－７５６；ボウシェイら（Ｂｏｕｓｈｅｙ ｅｔ ａｌ．）ＪＡＭＡ １９９５；２７４：１０４９－１０５７；クラークら（Ｃｌａｒｋｅ ｅｔ ａｌ．）ＪＡＭＡ ２００２；２８８：２０１５－２０２２；ハンキーら（Ｈａｎｋｅｙ ｅｔ ａｌ．）Ｌａｎｃｅｔ １９９９；３５４：４０７－４１３；カーンら（Ｋｈａｎ ｅｔ ａｌ．）Ｓｔｒｏｋｅ ２００８；３９：２９４３－２９４９；グラハムら（Ｇｒａｈａｍ ｅｔ ａｌ．）ＪＡＭＡ １９９７；２７７：１７７５－１７８１；クラークら（Ｃｌａｒｋｅ ｅｔ ａｌ．）Ｎ Ｅｎｇｌ Ｊ Ｍｅｄ １９９１；３２４：１１４９－１１５５；クラークら（Ｃｌａｒｋｅ ｅｔ ａｌ．）Ｉｒ Ｊ Ｍｅｄ Ｓｃｉ １９９２；１６１：６１－６５；ウッドワードら（Ｗｏｏｄｗａｒｄ ｅｔ ａｌ．）Ｂｌｏｏｄ Ｃｏａｇｕｌ Ｆｉｂｒｉｎｏｌｙｓｉｓ ２００６；１７：１－５；レフサムら（Ｒｅｆｓｕｍ ｅｔ ａｌ．）Ａｎｎｕ Ｒｅｖ Ｍｅｄ １９９８；４９：３１－６２；ヨーら（Ｙｏｏ ｅｔ ａｌ．）Ｓｔｒｏｋｅ １９９８；２９：２４７８－２４８３；セルサンら（Ｓｅｌｓｕｎ ｅｔ ａｌ．）Ｎ Ｅｎｇｌ Ｊ Ｍｅｄ １９９５；３３２：２８６－２９１；ウォルドら（Ｗａｌｄ ｅｔ ａｌ．）ＢＭＪ ２００２；３２５：１２０２；バウティスタら（Ｂａｕｔｉｓｔａ ｅｔ ａｌ．）Ｊ Ｃｌｉｎ Ｅｐｉｄｅｍｉｏｌ ２００２；５５：８８２－８８７；ブラットストロームら（Ｂｒａｔｔｓｔｒｏｍ ｅｔ ａｌ．）Ａｔｈｅｒｏｓｃｌｅｒｏｓｉｓ １９９０；８１：５１－６０；ルサナら（Ｌｕｓｓａｎａ ｅｔ ａｌ．）Ｔｈｒｏｍｂ Ｒｅｓ ２０１３；１３２：６８１－６８４；カサスら（Ｃａｓａｓ ｅｔ ａｌ．）Ｌａｎｃｅｔ ２００５；３６５：２２４－２３２；マッカリー ケーエス（ＭｃＣｕｌｌｙ ＫＳ．）Ａｍ Ｊ Ｐａｔｈｏｌ １９６９；５６：１１１－１２８；マグナーら（Ｍａｇｎｅｒ ｅｔ ａｌ．）Ｊ Ｉｎｈｅｒｉｔ Ｍｅｔａｂ Ｄｉｓ ２０１１；３４：３３－３７；ウィルケンら（Ｗｉｌｃｋｅｎ ｅｔ ａｌ．）Ｊ Ｃｌｉｎ Ｉｎｖｅｓｔ １９７６；５７：１０７９－１０８２；ナイガードら（Ｎｙｇａｒｄ ｅｔ ａｌ．）Ｎ Ｅｎｇｌ Ｊ Ｍｅｄ １９９７；３３７：２３０－２３６参照）。

【０３１５】

ｔＨｃｙレベルとＣＶリスクとの間の因果関係についての証拠（全体が本願明細書に援用される、ボウシェイら（Ｂｏｕｓｈｅｙ ｅｔ ａｌ．）ＪＡＭＡ １９９５；２７４：１０４９－１０５７参照）のうち、ホモ接合性ＣＢＳ変異を有する患者およびヘテロ接合性ＣＢＳ変異を有する患者の両方（全体が本願明細書に援用される、ルッバら（Ｒｕｂｂａ ｅｔ ａｌ．）Ｍｅｔａｂｏｌｉｓｍ １９９０；３９：１１９１－１１９５参照）を含めて、ｔＨｃｙと脳卒中またはＰＡＤとの間で最も強力な関係が実証された（それぞれ全体が本願明細書に援用される、クラークら（Ｃｌａｒｋｅ ｅｔ ａｌ．）ＪＡＭＡ ２００２；２８８：２０１５－２０２２；カーンら（Ｋｈａｎ ｅｔ ａｌ．）Ｓｔｒｏｋｅ ２００８；３９：２９４３－２９４９；ウォルドら（Ｗａｌｄ ｅｔ ａｌ．）ＢＭＪ ２００２；３２５：１２０２；カサスら（Ｃａｓａｓ ｅｔ ａｌ．）Ｌａｎｃｅｔ ２００５；３６５：２２４－２３２；ブラットストロームら（Ｂｒａｔｔｓｔｒｏｍ ｅｔ ａｌ．）Ｈａｅｍｏｓｔａｓｉｓ １９８９；１９ 補遺１：３５－４４参照）。

【０３１６】

上昇したＨｃｙを血管損傷と潜在的に関連させる機序は変動し、複雑である。いくつかの研究が、ＮＦ－κＢを介した炎症性／免疫活性化（共に全体が本願明細書に援用される、ロドリゲス－アヤラら（Ｒｏｄｒｉｇｕｅｚ－Ａｙａｌａ ｅｔ ａｌ．）Ａｔｈｅｒｏｓｃｌｅｒｏｓｉｓ ２００５；１８０：３３３－３４０；ヴァン グルデナーら（ｖａｎ Ｇｕｌｄｅｎｅｒ ｅｔ ａｌ．）Ｃｕｒｒ Ｈｙｐｅｒｔｅｎｓ Ｒｅｐ ２００３；５：２６－３１参照）によるものを含む、酸化ストレスを関係付けた（それぞれ全

体が本願明細書に援用される、ファベルザーニら（Ｆａｖｅｒｚａｎｉ ｅｔ ａｌ．）Ｃｅｌｌ Ｍｏｌ Ｎｅｕｒｏｂｉｏｌ ２０１７；ノヴァクら（Ｎｏｗａｋ ｅｔ ａｌ．）Ａｒｔｅｒｉｏｓｃｌｅｒ Ｔｈｒｏｍｂ Ｖａｓｃ Ｂｉｏｌ ２０１７；３７：ｅ４１－ｅ５２；ヴァンジンら（Ｖａｎｚｉｎ ｅｔ ａｌ．）Ｍｏｌ Ｇｅｎｅｔ Ｍｅｔａｂ ２０１１；１０４：１１２－１１７；ヴァンジンら（Ｖａｎｚｉｎ ｅｔ ａｌ．）Ｇｅｎｅ ２０１４；５３９：２７０－２７４；ヴァンジンら（Ｖａｎｚｉｎ ｅｔ ａｌ．）Ｌｉｐｉｄ，Ｃｅｌｌ Ｍｏｌ Ｎｅｕｒｏｂｉｏｌ ２０１５；３５：８９９－９１１参照）。このような炎症性プロセスは粥状動脈硬化に特徴的であるが、典型的な粥状動脈硬化病変がＨＣＵ患者で血栓性イベントに先行する必要はない（共に全体が本願明細書に援用される、ルッバら（Ｒｕｂｂａ ｅｔ ａｌ．）Ｓｔｒｏｋｅ １９９４；２５：９４３－９５０；デ ヴァークら（ｄｅ Ｖａｌｋ ｅｔ ａｌ．）Ｓｔｒｏｋｅ １９９６；２７：１１３４－１１３６参照）。実際、血栓症につながる中央損傷は、Ｈｃｙ媒介内皮機能障害（それぞれ全体が本願明細書に援用される、マルチ－カルバハルら（Ｍａｒｔｉ－Ｃａｒｖａｊａｌ ｅｔ ａｌ．）Ｃｏｃｈｒａｎｅ Ｄａｔａｂａｓｅ Ｓｙｓｔ Ｒｅｖ ２０１５；１：ＣＤ００６６１２；セレルマジェルら（Ｃｅｌｅｒｍａｊｅｒ ｅｔ ａｌ．）Ｊ Ａｍ Ｃｏｌｌ Ｃａｒｄｉｏｌ １９９３；２２：８５４－８５８；ルッバら（Ｒｕｂｂａ ｅｔ ａｌ．）Ｍｅｔａｂｏｌｉｓｍ １９９０；３９：１１９１－１１９５；ジャンら（Ｊｉａｎｇ ｅｔ ａｌ．）Ａｒｔｅｒｉｏｓｃｌｅｒ Ｔｈｒｏｍｂ Ｖａｓｃ Ｂｉｏｌ ２００５；２５：２５１５－２５２１；フセインら（Ｈｏｓｓａｉｎ ｅｔ ａｌ．）Ｊ Ｂｉｏｌ Ｃｈｅｍ ２００３；２７８：３０３１７－３０３２７；カイら（Ｃａｉ ｅｔ ａｌ．）Ｂｌｏｏｄ ２０００；９６：２１４０－２１４８；チャンら（Ｚｈａｎｇ ｅｔ ａｌ．）Ｊ Ｂｉｏｌ Ｃｈｅｍ ２００１；２７６：３５８６７－３５８７４；パパペトロプーロスら（Ｐａｐａｐｅｔｒｏｐｏｕｌｏｓ ｅｔ ａｌ．）Ｐｒｏｃ Ｎａｔｌ Ａｃａｄ Ｓｃｉ ＵＳＡ ２００９；１０６：２１９７２－２１９７７；サボーら（Ｓｚａｂｏ ｅｔ ａｌ．）Ｂｒ Ｊ Ｐｈａｒｍａｃｏｌ ２０１１；１６４：８５３－８６５；チクら（Ｃｈｉｋｕ ｅｔ ａｌ．）Ｊ Ｂｉｏｌ Ｃｈｅｍ ２００９；２８４：１１６０１－１１６１２；ワンら（Ｗａｎｇ ｅｔ ａｌ．）Ａｎｔｉｏｘｉｄ Ｒｅｄｏｘ Ｓｉｇｎａｌ ２０１０；１２：１０６５－１０７７；サハ エスら（Ｓａｈａ Ｓ，ｅｔ ａｌ．）ＦＡＳＥＢ Ｊ ２０１６；３０：４４１－４５６；エビングら（Ｅｂｂｉｎｇ ｅｔ ａｌ．）ＪＡＭＡ ２００８；３００：７９５－８０４；ボナアら（Ｂｏｎａａ ｅｔ ａｌ．）Ｎ Ｅｎｇｌ Ｊ Ｍｅｄ ２００６；３５４：１５７８－１５８８参照）、増強した凝固経路（それぞれ全体が本願明細書に援用される、スペンス ジェイディー（Ｓｐｅｎｃｅ ＪＤ．）Ｉｎｔ Ｊ Ｓｔｒｏｋｅ．２０１６年１０月；１１（７）：７４４－７；フライアーら（Ｆｒｙｅｒ ｅｔ ａｌ．）Ａｒｔｅｒｉｏｓｃｌｅｒ Ｔｈｒｏｍｂ １９９３；１３：１３２７－１３３３；レンツら（Ｌｅｎｔｚ ｅｔ ａｌ．）Ｊ Ｃｌｉｎ Ｉｎｖｅｓｔ １９９１；８８：１９０６－１９１４参照）、およびマルファン患者に関係している血栓性プロセスに類似の増加した血管拡張（それぞれ全体が本願明細書に援用される、ケリーら（Ｋｅｌｌｙ ｅｔ ａｌ．）Ｎｅｕｒｏｌｏｇｙ ２００３；６０：２７５－２７９；トゥリパーティー ピー（Ｔｒｉｐａｔｈｉ Ｐ．）心血管疾患におけるホモシステインの分子および生化学的側面（Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ ａｎｄ ｂｉｏｃｈｅｍｉｃａｌ ａｓｐｅｃｔｓ ｏｆ ｈｏｍｏｃｙｓｔｅｉｎｅ ｉｎ ｃａｒｄｉｏｖａｓｃｕｌａｒ ｄｉｓｅａｓｅｓ．）Ｉｎｔｅｒｎａｔｉｏｎａｌ Ｃａｒｄｉｏｖａｓｃｕｌａｒ Ｆｏｒｕｍ Ｊ ２０１６；６：１３；ヴァン グルデナーら（ｖａｎ Ｇｕｌｄｅｎｅｒ ｅｔ ａｌ．）Ｃｕｒｒ Ｈｙｐｅｒｔｅｎｓ Ｒｅｐ ２００３；５：２６－３１；ハッカムら（Ｈａｃｋａｍ ｅｔ ａｌ．）ＪＡＭＡ ２００３；２９０：９３２－９４０；バウムバッハら（Ｂａｕｍｂａｃｈ ｅｔ ａｌ．）Ｃｉｒｃ Ｒｅｓ ２００２；９１：９３１－９３７；エヴァンジェリスティら（Ｅｖａｎｇｅｌｉｓｔｉ ｅｔ ａｌ．）Ｉｎｔ Ｊ Ｃａｒｄｉｏｌ ２００９；１３４：２５１－２５４；デ ヴァークら（ｄｅ Ｖａｌｋ ｅｔ ａｌ．）Ｓｔｒｏｋｅ １９

９６；２７：１１３４－１１３６参照）によって引き起こされると考えられている。ＨＣＵ患者における内皮機能障害の観察と一貫して、薬理学および遺伝子研究調査が、ＣＢＳ媒介タンパク質Ｓ－スルフヒドリル化を血管の健康および機能の維持に関係付けた（共に全体が本願明細書に援用される、セレルマジェルら（Ｃｅｌｅｒｍａｊｅｒ ｅｔ ａｌ．）Ｊ Ａｍ Ｃｏｌｌ Ｃａｒｄｉｏｌ １９９３；２２：８５４－８５８；ルッバら（Ｒｕｂｂａ ｅｔ ａｌ．）Ｍｅｔａｂｏｌｉｓｍ １９９０；３９：１１９１－１１９５参照）。よって、ＨＣＵ患者における血管損傷の機序は、ＣＶ疾患を有する一般集団よりも変動する可能性がある。

【０３１７】

Ｈｃｙ低下がＨＣＵを有するおよび有さない個体における脳卒中リスクに対して有益であるというかなりの証拠がある（それぞれ全体が本願明細書に援用される、サポスニクら（Ｓａｐｏｓｎｉｋ ｅｔ ａｌ．）Ｓｔｒｏｋｅ ２００９；４０：１３６５－１３７２；ホーら（Ｈｕｏ ｅｔ ａｌ．）ＪＡＭＡ ２０１５；３１３：１３２５－１３３５；ロンら（Ｌｏｎｎ ｅｔ ａｌ．）Ｎ Ｅｎｇｌ Ｊ Ｍｅｄ ２００６；３５４：１５６７－１５７７；ハンキーら（Ｈａｎｋｅｙ ｅｔ ａｌ．）Ｌａｎｃｅｔ Ｎｅｕｒｏｌ ２０１２；１１：５１２－５２０；スペンス ジェイディー（Ｓｐｅｎｃｅ ＪＤ．）Ｌａｎｃｅｔ Ｎｅｕｒｏｌ．２００７年９月；６（９）：８３０－８参照）。一般集団で実行された研究では、平均ベースラインＨｃｙレベルが比較的低かったが、脳卒中発生率の減少がＨｃｙ低下介入と有意に相関しており、ｔＨｃｙレベルの小さな減少でさえの利益を指していた。

【０３１８】

関連する試行の最新のレビューが、脳卒中におけるＨｃｙ低下処置の有益な効果を支持している（全体が本願明細書に援用される、マルチ－カルバハルら（Ｍａｒｔｉ－Ｃａｒｖａｊａｌ ｅｔ ａｌ．）Ｃｏｃｈｒａｎｅ Ｄａｔａｂａｓｅ Ｓｙｓｔ Ｒｅｖ．２０１７年８月１７日；８：ＣＤ００６６１２参照）。患者を高用量シアノコバラミンに対して弱くしておく葉酸強化、ビタミンB_{12}欠損もしくは腎機能不全があるかどうか、または対象が抗血小板薬投薬を受けているかどうかなどの交絡因子が試行転帰をぼやけさせた。近年の分析は、このような因子を説明する場合、一般集団でｔＨｃｙと脳卒中リスクとの間の関連が強力であることを実証した（全体が本願明細書に援用される、スペンスジェイディー（Ｓｐｅｎｃｅ ＪＤ）、Ｃｌｉｎ Ｃｈｅｍ Ｌａｂ Ｍｅｄ．２０１３年３月１日；５１（３）：６３３－７参照）。しかしながら、重要なことに、一般集団よりもはるかに高いｔＨｃｙレベルを有するＨＣＵ患者では、Ｈｃｙ低下の血管利益が一貫して実証されている（それぞれ全体が本願明細書に援用される、ヤップら（Ｙａｐ ｅｔ ａｌ．）Ｊ Ｉｎｈｅｒｉｔ Ｍｅｔａｂ Ｄｉｓ １９９８；２１：７３８－４７；エスラミエら（Ｅｓｌａｍｉｙｅｈ ｅｔ ａｌ．）Ｉｒａｎ Ｊ Ｃｈｉｌｄ Ｎｅｕｒｏｌ ２０１５；９：５３－５７；ソブールら（Ｓａｂｏｕｌ ｅｔ ａｌ．）Ｊ Ｃｈｉｌｄ Ｎｅｕｒｏｌ ２０１５；３０：１０７－１１２；ヤップら（Ｙａｐ ｅｔ ａｌ．）Ａｒｔｅｒｉｏｓｃｌｅｒ Ｔｈｒｏｍｂ Ｖａｓｃ Ｂｉｏｌ ２００１；２１：２０８０－２０８５；ウッズら（Ｗｏｏｄｓ ｅｔ ａｌ．）ＢＭＪ Ｃａｓｅ Ｒｅｐ ２０１７；２０１７；ウィルケンら（Ｗｉｌｃｋｅｎ ｅｔ ａｌ．）Ｊ Ｉｎｈｅｒｉｔ Ｍｅｔａｂ Ｄｉｓ １９９７；２０：２９５－３００；ヤップら（Ｙａｐ ｅｔ ａｌ．）Ｓｅｍｉｎ Ｔｈｒｏｍｂ Ｈｅｍｏｓｔ ２０００；２６：３３５－３４０；ルホイら（Ｒｕｈｏｙ ｅｔ ａｌ．）Ｐｅｄｉａｔｒ Ｎｅｕｒｏｌ ２０１４；５０：１０８－１１１参照）。

【０３１９】

これらの所見は、上昇したＨｃｙレベルが、ＨＣＵを有するおよび有さない患者におけるＣＶ疾患、とりわけ脳卒中のリスクファクターであること、および長期Ｈｃｙ低下療法を通してＣＶまたは脳血管リスクを低下させることができることを示唆している。

【０３２０】

血栓塞栓症は、ＨＣＵ患者における罹患率および早死にの主因である（それぞれ全体が

本願明細書に援用される、マッドら（Ｍｕｄｄ ｅｔ ａｌ．）Ａｍ Ｊ Ｈｕｍ Ｇｅｎｅｔ １９８５；３７：１－３１；カラカら（Ｋａｒａｃａ ｅｔ ａｌ．）Ｇｅｎｅ ２０１４；５３４：１９７－２０３；ヤップ エス（Ｙａｐ Ｓ．）Ｊ Ｉｎｈｅｒｉｔ Ｍｅｔａｂ Ｄｉｓ ２００３；２６：２５９－２６５参照）。未処置ＨＣＵを有する患者における血栓塞栓症イベントの全体的な比率は１年当たりおおよそ１０％であり（全体が本願明細書に援用される、カッタネオ エム（Ｃａｔｔａｎｅｏ Ｍ．）Ｓｅｍｉｎ Ｔｈｒｏｍｂ Ｈｅｍｏｓｔ ２００６；３２：７１６－７２３参照）、リスクは外科手術後および妊娠中または妊娠直後に増加する（共に全体が本願明細書に援用される、マッドら（Ｍｕｄｄ ｅｔ ａｌ．）Ａｍ Ｊ Ｈｕｍ Ｇｅｎｅｔ １９８５；３７：１－３１；ノーヴィら（Ｎｏｖｙ ｅｔ ａｌ．）Ｔｈｒｏｍｂ Ｈａｅｍｏｓｔ ２０１０；１０３：８７１－８７３参照）。血栓塞栓症はいずれの血管にも罹患し得るが、ＨＣＵ患者では、静脈血栓症（特に脳静脈洞血栓症（ＣＳＶＴ））が動脈血栓症よりも一般的である（それぞれ全体が本願明細書に援用される、マッドら（Ｍｕｄｄ ｅｔ ａｌ．）Ａｍ Ｊ Ｈｕｍ Ｇｅｎｅｔ １９８５；３７：１－３１；カラカら（Ｋａｒａｃａ ｅｔ ａｌ．）Ｇｅｎｅ ２０１４；５３４：１９７－２０３；エスラミエら（Ｅｓｌａｍｉｙｅｈ ｅｔ ａｌ．）Ｉｒａｎ Ｊ Ｃｈｉｌｄ Ｎｅｕｒｏｌ ２０１５；９：５３－５７；ソブールら（Ｓａｂｏｕｌ ｅｔ ａｌ．）Ｊ Ｃｈｉｌｄ Ｎｅｕｒｏｌ ２０１５；３０：１０７－１１２参照）。

【０３２１】

６２９人の未処置ＨＣＵ患者における研究は、観察された２５３件の血管イベント（１５８人の患者で起こった）のうち、８１件（３２％）が脳血管発作であり、１３０件（５１％）が末梢静脈に罹患し（うち３２件が肺塞栓症をもたらした）、１０件（４％）が心筋梗塞（ＭＩ）につながり、２８件（１１％）が末梢動脈に罹患し、４件（２％）がこれらのカテゴリーのうちのいずれにも入らなかった（全体が本願明細書に援用される、マッドら（Ｍｕｄｄ ｅｔ ａｌ．）Ａｍ Ｊ Ｈｕｍ Ｇｅｎｅｔ １９８５；３７：１－３１参照）。脳血管発作、とりわけＣＳＶＴは、乳児で記載されている（全体が本願明細書に援用される、マハレら（Ｍａｈａｌｅ ｅｔ ａｌ．）Ｊ Ｐｅｄｉａｔｒ Ｎｅｕｒｏｓｃｉ．２０１７年４月～６月；１２（２）：２０６－２０７参照）が、より典型的には若年成人で現れる（全体が本願明細書に援用される、ヤップら（Ｙａｐ ｅｔ ａｌ．）Ａｒｔｅｒｉｏｓｃｌｅｒ Ｔｈｒｏｍｂ Ｖａｓｃ Ｂｉｏｌ ２００１；２１：２０８０－２０８５参照）。脳血管イベントは、患者のピリドキシン応答カテゴリーにごくわずかに関連していると報告された。

【０３２２】

血管イベントのリスクは２０歳未満の患者でおおよそ３０％であり、３０歳までに５０％に上昇した。しかしながら、症状はいずれの年齢でも起こることがあり、致死性血栓症は6か月という若さの乳児で記載されている（全体が本願明細書に援用される、カルドら（Ｃａｒｄｏ ｅｔ ａｌ．）Ｄｅｖ Ｍｅｄ Ｃｈｉｌｄ Ｎｅｕｒｏｌ １９９９；４１：１３２－１３５参照）。１０歳より後では、２５年当たりに1件の血管イベントが予想される。一般に、小児におけるＨＣＵの最初の徴候は、生後１年もしくは２年の間に発達遅延として呈示する認知症状、および／または水晶体脱臼／高度の近視である。対照的に、成人は血管イベントを呈示する可能性が高い。

【０３２３】

Ｄ．表現型転帰に対する食事の効果

一部の実施形態では、ＨＣＵのマウスモデルであるＩ２７８Ｔマウスを使用して、ヒト患者に関連する臨床エンドポイントに対する２０ＮＨＳ ＰＥＧ－ＣＢＳによるＨＣＵのための酵素療法の長期影響を査定した。正常メチオニン摂取（ＲＥＧ）およびメチオニン制限食（ＭＲＤ）のバックグラウンドでの２０ＮＨＳ ＰＥＧ－ＣＢＳ、ならびにＭＲＤ単独による有効性。２０ＮＨＳ ＰＥＧ－ＣＢＳによる処置は、血漿ホモシステイン濃度の９０％の低下、ならびに学習／認知、内皮機能障害、止血、骨石灰化、およびＨＣＵに関連付けられる体組成表現型の矯正をもたらすことができる。一定の実施形態では、ＭＲ

Ｄのバックグラウンドでの２０ＮＨＳ　ＰＥＧ－ＣＢＳによる処置が血漿Ｈｃｙを正常化した。ＭＲＤ単独では、Ｉ２７８Ｔマウスにおいて、血漿Ｈｃｙを６７％低下させ、ＨＣＵ表現型を矯正することが観察された。しかしながら、ＭＲＤは、Ｉ２７８Ｔマウスと野生型対照の両方で、不安を増加させ、骨塩量を減少させた。したがって、２０ＮＨＳ　ＰＥＧ－ＣＢＳが、ＲＥＧまたはＭｅｔ制限食のバックグラウンドの対象におけるＨＣＵを処置するのに高度に効果的である。実際、正常Ｍｅｔ摂取のバックグラウンドの２０ＮＨＳ　ＰＥＧ－ＣＢＳによるＥＴは、Ｍｅｔ制限食と比較して、性能が等しい、またはより優れた結果を与える。

【０３２４】

要約すると、ＭＲＤ単独では、血漿Ｈｃｙ濃度を推奨レベル未満に低下させることができず、増加した不安および減少した骨石灰化につながるにもかかわらず、ＨＣＵの複数の症状を矯正するのに有効である。他方で、本明細書に記載される２０ＮＨＳ　ＰＥＧ－ＣＢＳによる酵素療法は、血漿Ｈｃｙ濃度を１００μＭ未満に低下させ、ＨＣＵの監視される症状全てを矯正した。さらに、２０ＮＨＳ　ＰＥＧ－ＣＢＳは、Ｍｅｔ制限下でその有効性を保持し、十分に正常化した血漿生化学プロファイルを与える。これらのデータをヒト患者に外挿することによって、結果は、単一終生療法がＨＣＵの臨床症状の予防および矯正に効果的となり得ることを確立している。加えて、２０ＮＨＳ　ＰＥＧ－ＣＢＳによる処置は、Ｍｅｔ／食事制限を楽にすることを可能にし、よって、今度は、ＨＣＵ患者およびその家族の生活の質を実質的に改善するはずである。

【０３２５】

Ｅ．神経合併症

研究により、低Ｍｅｔ食、葉酸／Ｂビタミン補充ならびに／またはピリドキシンおよびベタイン療法によって誘導されるＨｃｙレベルの早期低下が、様々な神経障害を予防し、時々、その進行を逆転させ、ＨＣＵ患者における正常なＩＱ発達を可能にすることができることが示された（それぞれ全体が本願明細書に援用される、エル・バシールら（ＥｌＢａｓｈｉｒ　ｅｔ　ａｌ．）ＪＩＭＤ　Ｒｅｐ　２０１５；２１：８９－９５；ヤップら（Ｙａｐ　ｅｔ　ａｌ．）Ｊ　Ｉｎｈｅｒｉｔ　Ｍｅｔａｂ　Ｄｉｓ　２００１；２４：４３７－４４７；メック　エーダブリュー（Ｍｅｃｈ　ＡＷ）、ファラー　エー（Ｆａｒａｈ　Ａ）．ＭＴＨＦＲ　Ｃ６７７ＴまたはＡ１２９８Ｃ多型が陽性のＭＤＤ患者における還元型Ｂビタミンによる治療中の臨床応答とホモシステイン低下の相関：無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験（Ｃｏｒｒｅｌａｔｉｏｎ　ｏｆ　ｃｌｉｎｉｃａｌ　ｒｅｓｐｏｎｓｅ　ｗｉｔｈ　ｈｏｍｏｃｙｓｔｅｉｎｅ　ｒｅｄｕｃｔｉｏｎ　ｄｕｒｉｎｇ　ｔｈｅｒａｐｙ　ｗｉｔｈ　ｒｅｄｕｃｅｄ　Ｂ　ｖｉｔａｍｉｎｓ　ｉｎ　ｐａｔｉｅｎｔｓ　ｗｉｔｈ　ＭＤＤ　ｗｈｏ　ａｒｅ　ｐｏｓｉｔｉｖｅ　ｆｏｒ　ＭＴＨＦＲ　Ｃ６７７Ｔ　ｏｒ　Ａ１２９８Ｃ　ｐｏｌｙｍｏｒｐｈｉｓｍ：ａ　ｒａｎｄｏｍｉｚｅｄ，ｄｏｕｂｌｅ－ｂｌｉｎｄ，ｐｌａｃｅｂｏ－ｃｏｎｔｒｏｌｌｅｄ　ｓｔｕｄｙ）．Ｊ　Ｃｌｉｎ　Ｐｓｙｃｈｉａｔｒｙ　２０１６；７７：６６８－６７１；グローブエイチ（Ｇｒｏｂｅ　Ｈ）．Ｅｕｒ　Ｊ　Ｐｅｄｉａｔｒ　１９８０；１３５：１９９－２０３参照）。Ｈｃｙレベルの有意な低下、さらには正常化がＣＮＳ転帰の完全なまたは部分的な矯正をもたらしたさらなる証拠が、ＨＣＵ患者における症例研究で提供される（それぞれ全体が本願明細書に援用される、ヤップら（Ｙａｐ　ｅｔ　ａｌ．）Ｊ　Ｉｎｈｅｒｉｔ　Ｍｅｔａｂ　Ｄｉｓ　２００１；２４：４３７－４４７；ブレントンら（Ｂｒｅｎｔｏｎ　ｅｔ　ａｌ．）Ｊ　Ｃｈｉｌｄ　Ｎｅｕｒｏｌ　２０１４；２９：８８－９２；レザザデら（Ｒｅｚａｚａｄｅｈ　ｅｔ　ａｌ．）Ｃｈｉｌｄ　Ｎｅｕｒｏｌ　Ｏｐｅｎ　２０１４；１：２３２９０４８Ｘ１４５４５８７０；ケーザーら（Ｋａｅｓｅｒ　ｅｔ　ａｌ．）Ｊ　Ｎｅｕｒｏｌ　Ｎｅｕｒｏｓｕｒｇ　Ｐｓｙｃｈｉａｔｒｙ　１９６９；３２：８８－９３；コラフランセスコら（Ｃｏｌａｆｒａｎｃｅｓｃｏ　ｅｔ　ａｌ．）Ｅｕｒ　Ｊ　Ｐｅｄｉａｔｒ　２０１５；１７４：１２６３－１２６６；横井ら（Ｙｏｋｏｉ　ｅｔ　ａｌ．）Ｐｅｄｉａｔｒ　Ｉｎｔ　２００８；５０：６９４－６９５；リら（Ｌｉ　ｅｔ　ａｌ．）Ｐａｔｈｏｌｏｇｙ　１９９９；３１：２２１－２２４参照）。

【０３２６】
上昇したＨｃｙレベルと、認知症状、神経変性疾患、発作、ジストニア、精神病、認知障害、認知症およびうつ病を含むＣＮＳ症状との間の関連付けは、ＨＣＵ患者および一般集団でよく記録されている（それぞれ全体が本願明細書に援用される、モリスら（Ｍｏｒｒｉｓ ｅｔ ａｌ．） Ｊ Ｉｎｈｅｒｉｔ Ｍｅｔａｂ Ｄｉｓ ２０１７； ４０：４９－７４；アボットら（Ａｂｂｏｔｔ ｅｔ ａｌ．）Ａｍ Ｊ Ｍｅｄ Ｇｅｎｅｔ １９８７；２６：９５９－９６９；マッドら（Ｍｕｄｄ ｅｔ ａｌ．）硫黄転移の障害（Ｄｉｓｏｒｄｅｒｓ ｏｆ ｔｒａｎｓｓｕｌｆｕｒａｔｉｏｎ）．スクリヴァー シーエル（Ｓｃｒｉｖｅｒ ＣＬ）、ボーデ エーエル（Ｂｅａｕｄｅｔ ＡＬ）、スライダブリューエス（Ｓｌｙ ＷＳ）、ヴァレ ディー（Ｖａｌｌｅ Ｄ）編．遺伝病の代謝および分子基礎（Ｔｈｅ Ｍｅｔａｂｏｌｉｃ ａｎｄ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｂａｓｉｓ ｏｆ Ｉｎｈｅｒｉｔｅｄ Ｄｉｓｅａｓｅｓ）．第７版 ニューヨーク：マグロウヒル（ＭｃＧｒａｗ Ｈｉｌｌ）；２００１；１２７９－１３２７；イダルゴら（Ｈｉｄａｌｇｏ ｅｔ ａｌ．）Ｅｕｒ Ｃｈｉｌｄ Ａｄｏｌｅｓｃ Ｐｓｙｃｈｉａｔｒｙ ２０１４；２３：２３５－２３８；スミスら（Ｓｍｉｔｈ ｅｔ ａｌ．）ＰＬｏＳ Ｏｎｅ ２０１０；５：ｅ１２２４４；セシャドリら（Ｓｅｓｈａｄｒｉ ｅｔ ａｌ．）Ｎ Ｅｎｇｌ Ｊ Ｍｅｄ ２００２；３４６：４７６－４８３；ボッティグリエリら（Ｂｏｔｔｉｇｌｉｅｒｉ ｅｔ ａｌ．）Ｊ Ｎｅｕｒｏｌ Ｎｅｕｒｏｓｕｒｇ Ｐｓｙｃｈｉａｔｒｙ ２０００；６９：２２８－２３２；ビェランら（Ｂｊｅｌｌａｎｄ ｅｔ ａｌ．）Ａｒｃｈ Ｇｅｎ Ｐｓｙｃｈｉａｔｒｙ ２００３；６０：６１８－６２６；トルムネンら（Ｔｏｌｍｕｎｅｎ ｅｔ ａｌ．）Ａｍ Ｊ Ｃｌｉｎ Ｎｕｔｒ ２００４；８０：１５７４－１５７８；カエサルら（Ｋａｅｓｅｒ ｅｔ ａｌ．）Ｊ Ｎｅｕｒｏｌ Ｎｅｕｒｏｓｕｒｇ Ｐｓｙｃｈｉａｔｒｙ １９６９；３２：８８－９３；ゴリムベットら（Ｇｏｌｉｍｂｅｔ ｅｔ ａｌ．）Ｐｓｙｃｈｉａｔｒｙ Ｒｅｓ ２００９；１７０：１６８－１７１；クラークら（Ｃｌａｒｋｅ ｅｔ ａｌ．）Ａｒｃｈ Ｎｅｕｒｏｌ １９９８；５５：１４４９－１４５５；ペルモダ－オシップら（Ｐｅｒｍｏｄａ－Ｏｓｉｐ ｅｔ ａｌ．）Ｎｅｕｒｏｐｓｙｃｈｏｂｉｏｌｏｇｙ ２０１４；６９：１０７－１１１；オリベイラら（Ｏｌｉｖｅｉｒａ ｅｔ ａｌ．）ＢＭＪ Ｃａｓｅ Ｒｅｐ ２０１６；２０１６；トロエンら（Ｔｒｏｅｎ ｅｔ ａｌ．）Ｐｒｏｃ Ｎａｔｌ Ａｃａｄ Ｓｃｉ Ｕ Ｓ Ａ ２００８；１０５：１２４７４－１２４７９；サダスら（Ｓｕｄｄｕｔｈ ｅｔ ａｌ．）Ｊ Ｃｅｒｅｂ Ｂｌｏｏｄ Ｆｌｏｗ Ｍｅｔａｂ ２０１３；３３：７０８－７１５；ヘインズワースら（Ｈａｉｎｓｗｏｒｔｈ ｅｔ ａｌ．）Ｂｉｏｃｈｉｍ Ｂｉｏｐｈｙｓ Ａｃｔａ ２０１６；１８６２：１００８－１０１７；ヘルマンら（Ｈｅｒｒｍａｎｎ ｅｔ ａｌ．）Ｃｌｉｎ Ｃｈｅｍ Ｌａｂ Ｍｅｄ ２０１１；４９：４３５－４４１；キムら（Ｋｉｍ ｅｔ ａｌ．）Ｊ Ｎｕｔｒ ２００７；１３７：２０９３－２０９７；セルフーブら（Ｓｅｌｈｕｂ ｅｔ ａｌ．）Ａｍ Ｊ Ｃｌｉｎ Ｎｕｔｒ ２０００；７１：６１４Ｓ－６２０Ｓ；マッカドンら（ＭｃＣａｄｄｏｎ ｅｔ ａｌ．）Ｄｅｍｅｎｔ Ｇｅｒｉａｔｒ Ｃｏｇｎ Ｄｉｓｏｒｄ ２００１；１２：３０９－３１３；スモールウッドら（Ｓｍａｌｌｗｏｏｄ ｅｔ ａｌ．）Ｎｅｕｒｏｐａｔｈｏｌ Ａｐｐｌ Ｎｅｕｒｏｂｉｏｌ ２０１２；３８：３３７－３４３；ベイドゥンら（Ｂｅｙｄｏｕｎ ｅｔ ａｌ．）ＢＭＣ Ｐｕｂｌｉｃ Ｈｅａｌｔｈ ２０１４；１４：６４３；ゲルツら（Ｇｏｒｔｚ ｅｔ ａｌ．）Ｊ Ｎｅｕｒｏｌ Ｓｃｉ ２００４；２１８：１０９－１１４；Ｈｅａｌｔｈ Ｑｕａｌｉｔｙ Ｏ．ビタミンＢ１２および認知機能：証拠に基づく分析（Ｖｉｔａｍｉｎ Ｂ１２ ａｎｄ ｃｏｇｎｉｔｉｖｅ ｆｕｎｃｔｉｏｎ：ａｎ ｅｖｉｄｅｎｃｅ－ｂａｓｅｄ ａｎａｌｙｓｉｓ）．Ｏｎｔ．Ｈｅａｌｔｈ Ｔｅｃｈｎｏｌ．Ａｓｓｅｓｓ．Ｓｅｒ．１３（２３）、１ｅ４５．２０１３．Ｒｅｆ Ｔｙｐｅ：オンラインソース；サラグレら（Ｓａｌａｇｒｅ ｅｔ ａｌ．）Ｅｕｒ Ｐｓｙｃｈｉａｔｒｙ ２０１７；４３：８１－９１参照）。Ｈｃｙレベルが上昇した個体におけるＣＮＳにつながる機序は、ｔＨｃｙ媒介ニューロン損傷（それぞれ全体が本願明細書に援用される、マ

ッドら（Ｍｕｄｄ ｅｔ ａｌ．）硫黄転移の障害（Ｄｉｓｏｒｄｅｒｓ ｏｆ ｔｒａｎｓｓｕｌｆｕｒａｔｉｏｎ）．スクリヴァー シーエル（Ｓｃｒｉｖｅｒ ＣＬ）、ボーデ エーエル（Ｂｅａｕｄｅｔ ＡＬ）、スライ ダブリューエス（Ｓｌｙ ＷＳ）、ヴァレ ディー（Ｖａｌｌｅ Ｄ）編．遺伝病の代謝および分子基礎（Ｔｈｅ Ｍｅｔａｂｏｌｉｃ ａｎｄ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｂａｓｉｓ ｏｆ Ｉｎｈｅｒｉｔｅｄ Ｄｉｓｅａｓｅｓ）．第７版 ニューヨーク：マグロウヒル（ＭｃＧｒａｗ Ｈｉｌｌ）；２００１；１２７９－１３２７；ヘインズワースら（Ｈａｉｎｓｗｏｒｔｈ ｅｔ ａｌ．）Ｂｉｏｃｈｉｍ Ｂｉｏｐｈｙｓ Ａｃｔａ ２０１６；１８６２：１００８－１０１７；ステファネロら（Ｓｔｅｆａｎｅｌｌｏ ｅｔ ａｌ．）Ｍｅｔａｂ Ｂｒａｉｎ Ｄｉｓ ２００７；２２：１７２－１８２；トボレクら（Ｔｏｂｏｒｅｋ ｅｔ ａｌ．）Ａｔｈｅｒｏｓｃｌｅｒｏｓｉｓ １９９５；１１５：２１７－２２４参照）、Ｈｃｙ媒介酸化ストレスによって引き起こされる血管内皮の損傷（全体が本願明細書に援用される、ビビツキーら（Ｖｉｖｉｔｓｋｙ ｅｔ ａｌ．）Ａｍ Ｊ Ｐｈｙｓｉｏｌ Ｒｅｇｕｌ ＩｎｔｅｇｒＣｏｍｐ Ｐｈｙｓｉｏｌ ２００４；２８７：Ｒ３９－Ｒ４６参照）、ニューロン喪失（共に全体が本願明細書に援用される、イェガーネら（Ｙｅｇａｎｅｈ ｅｔ ａｌ．）Ｊ Ｍｏｌ Ｎｅｕｒｏｓｃｉ ２０１３；５０：５５１－５５７；ハイダーら（Ｈｅｉｄｅｒ ｅｔ ａｌ．）Ｊ Ｎｅｕｒａｌ Ｔｒａｎｓｍ 補遺 ２００４；１－１３参照）およびニューラルネットワーク活性の減弱（全体が本願明細書に援用される、ゲルツら（Ｇｏｒｔｚ ｅｔ ａｌ．）Ｊ Ｎｅｕｒｏｌ Ｓｃｉ ２００４；２１８：１０９－１１４参照）に関与すると考えられている。うつ病および痙攣は、少なくとも部分的に、Ｈｃｙによって媒介される脳アデノシンレベルの低下とノルエピネフリンおよびドーパミンレベルのその後の低下によって引き起こされると考えられている（それぞれ全体が本願明細書に援用される、メックら（Ｍｅｃｈ ｅｔ ａｌ．）Ｊ Ｃｌｉｎ Ｐｓｙｃｈｉａｔｒｙ ２０１６；７７：６６８－６７１；ドマガラら（Ｄｏｍａｇａｌａ ｅｔ ａｌ．）Ｔｈｒｏｍｂ Ｒｅｓ １９９７；８７：４１１－４１６；ビビツキーら（Ｖｉｖｉｔｓｋｙ ｅｔ ａｌ．）Ａｍ Ｊ Ｐｈｙｓｉｏｌ Ｒｅｇｕｌ ＩｎｔｅｇｒＣｏｍｐ Ｐｈｙｓｉｏｌ ２００４；２８７：Ｒ３９－Ｒ４６；フォルスタインら（Ｆｏｌｓｔｅｉｎ ｅｔ ａｌ．）Ａｍ Ｊ Ｐｓｙｃｈｉａｔｒｙ ２００７；１６４：８６１－８６７参照）。

【０３２７】

これらの所見が、ＨＣＵ患者におけるＨｃｙレベルと増加したＣＮＳ障害のリスクとの間の強力な相関を実証した。早期Ｈｃｙ低下療法は、早期発生ＨＣＵを有する小児の正常な発達および晩年にＨＣＵと診断された患者におけるＣＮＳ障害の矯正または改善に必須である。

【０３２８】

６３人のＨＣＵ患者における研究は、５１％が不安および挿話性うつ病（１０％）、慢性行動障害（例えば、攻撃性および薬物またはアルコール乱用）（１７％）、慢性強迫性障害（５％）およびパーソナリティ障害（１９％）を含む精神医学障害を有することを見出した（全体が本願明細書に援用される、アボットら（Ａｂｂｏｔｔ ｅｔ ａｌ．）Ａｍ Ｊ Ｍｅｄ Ｇｅｎｅｔ １９８７；２６：９５９－９６９参照）。精神病は青年期における呈示徴候であり得る（全体が本願明細書に援用される、イダルゴら（Ｈｉｄａｌｇｏ ｅｔ ａｌ．）Ｅｕｒ Ｃｈｉｌｄ Ａｄｏｌｅｓｃ Ｐｓｙｃｈｉａｔｒｙ ２０１４；２３：２３５－２３８参照）。

【０３２９】

未処置の場合、ピリドキシン非応答性患者のおおよそ９０％が学習困難を有し（全体が本願明細書に援用される、マッドら（Ｍｕｄｄ ｅｔ ａｌ．）Ａｍ Ｊ Ｈｕｍ Ｇｅｎｅｔ １９８５；３７：１－３１参照）、未処置ピリドキシン応答性患者の７９および遵守が良好な処置ピリドキシン応答性患者の１０５と比較して、ＩＱはピリドキシン非応答性個体で典型的には１０～１３８の範囲であり、平均５７である（全体が本願明細書に援用される、ヤップら（Ｙａｐ ｅｔ ａｌ．）Ｊ Ｉｎｈｅｒｉｔ Ｍｅｔａｂ Ｄｉ

ｓ ２００１；２４：４３７－４４７参照）。発作は１２歳までに非応答性患者の２０％で罹患し、ポリミオクローヌス、ジストニアおよびパーキンソン病を含む、大脳基底核梗塞に関連しない運動障害のいくつかの症例が報告された（共に全体が本願明細書に援用される、モリスら（Ｍｏｒｒｉｓ ｅｔ ａｌ．） Ｊ Ｉｎｈｅｒｉｔ Ｍｅｔａｂ Ｄｉｓ ２０１７； ４０：４９－７４；レザザデら（Ｒｅｚａｚａｄｅｈ ｅｔ ａｌ．）Ｃｈｉｌｄ Ｎｅｕｒｏｌ Ｏｐｅｎ ２０１４；１：２３２９０４８Ｘ１４５４５８７０参照）。

【０３３０】

ＨＣＵと神経精神症状との間の関連付けは、１９６５年にシムケらによって最初に記載された（全体が本願明細書に援用される、シムケら（Ｓｃｈｉｍｋｅ ｅｔ ａｌ．）ＪＡＭＡ １９６５；１９３：７１１－７１９参照）。関連付けは、ＣＢＳ欠損患者の５０％超で精神病理学を報告する研究によって後に支持された（全体が本願明細書に援用される、アボットら（Ａｂｂｏｔｔ ｅｔ ａｌ．）Ａｍ Ｊ Ｍｅｄ Ｇｅｎｅｔ １９８７；２６：９５９－９６９参照）。それ以来、多数の疫学的研究が、均一な血漿ｔＨｃｙの軽度の上昇と、認知症状および神経変性疾患を含むＣＮＳ障害のリスクとの間の正の用量依存的関係を示した（それぞれ全体が本願明細書に援用される、モリスら（Ｍｏｒｒｉｓ ｅｔ ａｌ．） Ｊ Ｉｎｈｅｒｉｔ Ｍｅｔａｂ Ｄｉｓ ２０１７； ４０：４９－７４；セシャドリら（Ｓｅｓｈａｄｒｉ ｅｔ ａｌ．）Ｎ Ｅｎｇｌ Ｊ Ｍｅｄ ２００２；３４６：４７６－４８３；クラークら（Ｃｌａｒｋｅ ｅｔ ａｌ．）Ａｒｃｈ Ｎｅｕｒｏｌ １９９８；５５：１４４９－１４５５；ヘインズワースら（Ｈａｉｎｓｗｏｒｔｈ ｅｔ ａｌ．）Ｂｉｏｃｈｉｍ Ｂｉｏｐｈｙｓ Ａｃｔａ ２０１６；１８６２：１００８－１０１７；ヘルマンら（Ｈｅｒｒｍａｎｎ ｅｔ ａｌ．）Ｃｌｉｎ Ｃｈｅｍ Ｌａｂ Ｍｅｄ ２０１１；４９：４３５－４４１；キム ジェイら（Ｋｉｍ Ｊ ｅｔ ａｌ．）Ｊ Ｎｕｔｒ ２００７；１３７：２０９３－２０９７；セルフーブら（Ｓｅｌｈｕｂ ｅｔ ａｌ．）Ａｍ Ｊ Ｃｌｉｎ Ｎｕｔｒ ２０００；７１：６１４Ｓ－６２０Ｓ；マッカドンら（ＭｃＣａｄｄｏｎ ｅｔ ａｌ．）Ｄｅｍｅｎｔ Ｇｅｒｉａｔｒ Ｃｏｇｎ Ｄｉｓｏｒｄ ２００１；１２：３０９－３１３；スモールウッドら（Ｓｍａｌｌｗｏｏｄ ｅｔ ａｌ．）Ｎｅｕｒｏｐａｔｈｏｌ Ａｐｐｌ Ｎｅｕｒｏｂｉｏｌ ２０１２；３８：３３７－３４３；ベイドゥンら（Ｂｅｙｄｏｕｎ ｅｔ ａｌ．）ＢＭＣ Ｐｕｂｌｉｃ Ｈｅａｌｔｈ ２０１４；１４：６４３参照）。一般に、Ｈｃｙレベルが重度に上昇した（５０～２００μＭ／Ｌ）患者は発作および精神病を含む急性ニューロン機能障害を呈示する傾向があり、より中等度のＨｃｙレベル（１５～５０μＭ／Ｌ）は認知障害および認知症に関連付けられている（共に全体が本願明細書に援用される、マッドら（Ｍｕｄｄ ｅｔ ａｌ．）硫黄転移の障害（Ｄｉｓｏｒｄｅｒｓ ｏｆ ｔｒａｎｓｓｕｌｆｕｒａｔｉｏｎ）．スクリヴァー シーエル（Ｓｃｒｉｖｅｒ ＣＬ）、ボーデ エーエル（Ｂｅａｕｄｅｔ ＡＬ）、スライ ダブリューエス（Ｓｌｙ ＷＳ）、ヴァレ ディー（Ｖａｌｌｅ Ｄ）編 遺伝病の代謝および分子基礎（Ｔｈｅ Ｍｅｔａｂｏｌｉｃ ａｎｄ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｂａｓｉｓ ｏｆ Ｉｎｈｅｒｉｔｅｄ Ｄｉｓｅａｓｅｓ）．第７版 ニューヨーク：マグロウヒル（ＭｃＧｒａｗ Ｈｉｌｌ）；２００１；１２７９－１３２７；ゲルツら（Ｇｏｒｔｚ ｅｔ ａｌ．）Ｊ Ｎｅｕｒｏｌ Ｓｃｉ ２００４；２１８：１０９－１１４参照）。

【０３３１】

上昇したＨｃｙレベルは、認知障害（共に全体が本願明細書に援用される、スミスら（Ｓｍｉｔｈ ｅｔ ａｌ．）ＰＬｏＳ Ｏｎｅ ２０１０；５：ｅ１２２４４；セシャドリら（Ｓｅｓｈａｄｒｉ ｅｔ ａｌ．）Ｎ Ｅｎｇｌ Ｊ Ｍｅｄ ２００２；３４６：４７６－４８３参照）、認知症の発生（全体が本願明細書に援用される、Ｈｅａｌｔｈ Ｑｕａｌｉｔｙ Ｏ．ビタミンＢ１２および認知機能：証拠に基づく分析（Ｖｉｔａｍｉｎ Ｂ１２ ａｎｄ ｃｏｇｎｉｔｉｖｅ ｆｕｎｃｔｉｏｎ：ａｎ ｅｖｉｄｅｎｃｅ－ｂａｓｅｄ ａｎａｌｙｓｉｓ）．Ｏｎｔ．Ｈｅａｌｔｈ Ｔｅｃｈｎｏｌ．Ａｓｓｅｓｓ．Ｓｅｒ．１３（２３）、１ｅ４５．２０１３．Ｒｅｆ Ｔｙｐｅ：オンラインソー

ス参照）およびアルツハイマー病（全体が本願明細書に援用される、セシャドリら（Ｓｅｓｈａｄｒｉ ｅｔ ａｌ.）Ｎ Ｅｎｇｌ Ｊ Ｍｅｄ ２００２；３４６：４７６－４８３参照）の堅牢な独立したリスクファクターとして広く受け入れられている。加えて、上昇したＨｃｙレベル（１５μｍｏｌ／Ｌ超）は、うつ病患者の最大９０％に存在することが示され（共に全体が本願明細書に援用される、ボッティグリエリら（Ｂｏｔｔｉｇｌｉｅｒｉ ｅｔ ａｌ.）Ｊ Ｎｅｕｒｏｌ Ｎｅｕｒｏｓｕｒｇ Ｐｓｙｃｈｉａｔｒｙ ２０００；６９：２２８－２３２；ビェランら（Ｂｊｅｌｌａｎｄ ｅｔ ａｌ.）Ａｒｃｈ Ｇｅｎ Ｐｓｙｃｈｉａｔｒｙ ２００３；６０：６１８－６２６参照）、ｔＨｃｙレベルの上三分位数の男性は下三分位数の男性より２倍超うつ病に苦しむ可能性が高い（全体が本願明細書に援用される、トルムネンら（Ｔｏｌｍｕｎｅｎ ｅｔ ａｌ.）Ａｍ Ｊ Ｃｌｉｎ Ｎｕｔｒ ２００４；８０：１５７４－１５７８参照）。上昇したＨｃｙレベルは、統合失調症、多発性硬化症、パーキンソン病、線維筋痛症／慢性疲労症候群（それぞれ全体が本願明細書に援用される、カエサルら（Ｋａｅｓｅｒ ｅｔ ａｌ.）Ｊ Ｎｅｕｒｏｌ Ｎｅｕｒｏｓｕｒｇ Ｐｓｙｃｈｉａｔｒｙ １９６９；３２：８８－９３；ゴリムベットら（Ｇｏｌｉｍｂｅｔ ｅｔ ａｌ.）Ｐｓｙｃｈｉａｔｒｙ Ｒｅｓ ２００９；１７０：１６８－１７１；クラークら（Ｃｌａｒｋｅ ｅｔ ａｌ.）Ａｒｃｈ Ｎｅｕｒｏｌ １９９８；５５：１４４９－１４５５参照）および脳血管疾患を有さない反復性ジストニア（全体が本願明細書に援用される、シンクレアら（Ｓｉｎｃｌａｉｒ ｅｔ ａｌ.）Ｍｏｖ Ｄｉｓｏｒｄ ２００６；２１：１７８０－１７８２参照）の症例で一般的に報告されている。ＣＢＳ遺伝子のＴ８３３Ｃ多型と双極性障害との間の考えられる関連付けが記載され（全体が本願明細書に援用される、ペルモダーオシップら（Ｐｅｒｍｏｄａ－Ｏｓｉｐ ｅｔ ａｌ.）Ｎｅｕｒｏｐｓｙｃｈｏｂｉｏｌｏｇｙ ２０１４；６９：１０７－１１１参照）、近年のメタアナリシスが、双極性疾患を有する個体における上昇したＨｃｙレベルと躁病／気分正常との間の関係を指し示した（全体が本願明細書に援用される、サラグレら（Ｓａｌａｇｒｅ ｅｔ ａｌ.）Ｅｕｒ Ｐｓｙｃｈｉａｔｒｙ ２０１７；４３：８１－９１参照）。ＨＣＵに関連付けられる末梢神経障害の最初に知られた症例は、ＨＣＵを有する１８歳の男性で近年記載され（全体が本願明細書に援用される、オリベイラら（Ｏｌｉｖｅｉｒａ ｅｔ ａｌ.）ＢＭＪ Ｃａｓｅ Ｒｅｐ ２０１６；２０１６参照）、精神病の致死性症例は以前診断未確定のＨＣＵを有する１７歳で記載された（全体が本願明細書に援用される、イダルゴら（Ｈｉｄａｌｇｏ ｅｔ ａｌ.）Ｅｕｒ Ｃｈｉｌｄ Ａｄｏｌｅｓｃ Ｐｓｙｃｈｉａｔｒｙ ２０１４；２３：２３５－２３８参照）。

【０３３２】

Ｈｃｙレベルと認知症との間の関係の直接的な証拠は、Ｈｃｙ投与が脳病変の発症に関連付けられた動物研究に由来する（それぞれ全体が本願明細書に援用される、トロエンら（Ｔｒｏｅｎ ｅｔ ａｌ.）Ｐｒｏｃ Ｎａｔｌ Ａｃａｄ Ｓｃｉ Ｕ Ｓ Ａ ２００８；１０５：１２４７４－１２４７９；サダスら（Ｓｕｄｄｕｔｈ ｅｔ ａｌ.）Ｊ Ｃｅｒｅｂ Ｂｌｏｏｄ Ｆｌｏｗ Ｍｅｔａｂ ２０１３；３３：７０８－７１５参照）。第１のこのような研究では、Ｈｃｙレベルが上昇した（ビタミンＢ欠損食によって誘導される）雄Ｃ５７ＢＬ６／Ｊマウスが、併発神経膠腫も神経変性もない海馬微小血管系の有意な粗鬆化と共に、有意に損なわれた空間学習および記憶を有した（全体が本願明細書に援用される、トロエンら（Ｔｒｏｅｎ ｅｔ ａｌ.）Ｐｒｏｃ Ｎａｔｌ Ａｃａｄ Ｓｃｉ Ｕ Ｓ Ａ ２００８；１０５：１２４７４－１２４７９参照）。全海馬毛細血管長は、モリス水迷路逃避潜時（ｒ＝－０．７５７、ｐ＜０．００１）および血漿ｔＨｃｙ（ｒ＝－０．６３１、ｐ＜０．００７）と逆相関していた。Ｍｅｔ富化食を与えられたマウスは、類似であるが、あまり明白でない効果を示した。これらの所見は、上昇したＨｃｙレベルが、神経変性の非存在下のまたは神経変性に先行する認知機能障害につながる脳微小血管粗鬆化に関連付けられることを示唆した。これは、ヒトにおける上昇したＨｃｙレベルと認知低下との間の関連を説明し得る。

【０３３３】

第２の研究では、健康なマウスに、葉酸、ビタミンＢ６およびＢ１２が欠損しており、Ｍｅｔを補充した食事を与えて、中等度に上昇したＨｃｙレベルを誘導した（血漿ｔＨｃｙ８２．９３±３．５６μｍｏｌ／Ｌ）。これらのマウスは、２日間のラジアルアーム水迷路で評価される、空間記憶欠損を有した（全体が本願明細書に援用される、サダスら（Ｓｕｄｄｕｔｈ ｅｔ ａｌ．）Ｊ Ｃｅｒｅｂ Ｂｌｏｏｄ Ｆｌｏｗ Ｍｅｔａｂ ２０１３；３３：７０８－７１５参照）。ＭＲＩおよび組織学は、有意な微小出血率を明らかにした。神経炎症ならびにＭＭＰ２およびＭＭＰ９（両酵素とも脳出血の発病に関係している）の増加した発現および活性も観察された。このことは、上昇したＨｃｙレベルと、アルツハイマー病などの血管性認知症との間の関連を示唆した。

【０３３４】

ヒトでは、ＨＣＵを有する個体（それぞれ全体が本願明細書に援用される、エル・バシールら（Ｅｌ Ｂａｓｈｉｒ ｅｔ ａｌ．）ＪＩＭＤ Ｒｅｐ ２０１５；２１：８９－９５；バタナビチャンら（Ｖａｔａｎａｖｉｃｈａｒｎ ｅｔ ａｌ．）Ｊ Ｉｎｈｅｒｉｔ Ｍｅｔａｂ Ｄｉｓ ２００８；３１ 補遺３：４７７－４８１；ブレントンら（Ｂｒｅｎｔｏｎ ｅｔ ａｌ．）Ｊ Ｃｈｉｌｄ Ｎｅｕｒｏｌ ２０１４；２９：８８－９２；ルホイら（Ｒｕｈｏｙ ｅｔ ａｌ．）Ｐｅｄｉａｔｒ Ｎｅｕｒｏｌ ２０１４；５０：１０８－１１１参照）と有さない個体（それぞれ全体が本願明細書に援用される、ホーゲルフォルストら（Ｈｏｇｅｒｖｏｒｓｔ ｅｔ ａｌ．）Ａｒｃｈ Ｎｅｕｒｏｌ ２００２；５９：７８７－７９３；クロッペンボルグら（Ｋｌｏｐｐｅｎｂｏｒｇ ｅｔ ａｌ．）Ｎｅｕｒｏｌｏｇｙ ２０１４；８２：７７７－７８３参照）の両方で、白質の変化（血管損傷の徴候）が上昇したＨｃｙレベルに頻繁に関連付けられる。しかしながら、これらの変化は、脳卒中の証拠に必ずしも関連付けられるわけではない。加えて、ＨＣＵ患者における脳イメージング研究はしばしば、萎縮または静脈閉塞の徴候を示している（全体が本願明細書に援用される、バタナビチャンら（Ｖａｔａｎａｖｉｃｈａｒｎ ｅｔ ａｌ．）Ｊ Ｉｎｈｅｒｉｔ Ｍｅｔａｂ Ｄｉｓ ２００８；３１ 補遺３：４７７－４８１参照）。

【０３３５】

スキャンにより、大脳半球、主に頭頂後頭領域の皮質下白質、およびより少ない度合いで、深部白質のびまん性対称異常増加シグナルが明らかになる。

１．機序

上昇したＨｃｙレベルが神経学的健康に影響を及ぼす正確な機序は不明である。いくつかの動物研究により、上昇したｔＨｃｙレベルと、神経毒性ならびに付随する神経および精神障害との間の関連付けが示された。

【０３３６】

早期の研究により、非常に高い腹腔内用量のＨｃｙが、運動皮質にコバルト誘導病変を有するラットで全般痙攣性てんかん重積持続状態を誘導することが示された（全体が本願明細書に援用される、マッドら（Ｍｕｄｄ ｅｔ ａｌ．）硫黄転移の障害（Ｄｉｓｏｒｄｅｒｓ ｏｆ ｔｒａｎｓｓｕｌｆｕｒａｔｉｏｎ）．スクリヴァー シーエル（Ｓｃｒｉｖｅｒ ＣＬ）、ボーデ エーエル（Ｂｅａｕｄｅｔ ＡＬ）、スライ ダブリューエス（Ｓｌｙ ＷＳ）、ヴァレ ディー（Ｖａｌｌｅ Ｄ）編 遺伝病の代謝および分子基礎（Ｔｈｅ Ｍｅｔａｂｏｌｉｃ ａｎｄ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｂａｓｉｓ ｏｆ Ｉｎｈｅｒｉｔｅｄ Ｄｉｓｅａｓｅｓ）．第７版 ニューヨーク：マグロウヒル（ＭｃＧｒａｗ Ｈｉｌｌ）；２００１；１２７９－１３２７参照）。発作は、Ｍｅｔおよびビタミンｂの添加によって増強され、シナプス後ｇアミノ酪酸受容体の遮断におけるピリドキサール５’－リン酸およびＨｃｙの相乗効果のいくらかの証拠があった。その上、齧歯類新皮質組織のＨｃｙ処置は、ＡｄｏＨｃｙの形態でのアデノシン捕集につながった（全体が本願明細書に援用される、ハイネーケら（Ｈｅｉｎｅｃｋｅ ｅｔ ａｌ．）Ｊ Ｂｉｏｌ Ｃｈｅｍ １９８７；２６２：１００９８－１０１０３参照）。著者らは、アデノシンが優勢に脳活動における抑制剤であり、痙攣状態および高レベルのＨｃｙに関連付けられる精神変化が脳アデノシンレベルの低下によって媒介され得ると述べた。

【０３３７】
Ｈｃｙは、神経毒性と脳の形態変化の両方に関連付けられる（全体が本願明細書に援用される、ヘインズワースら（Ｈａｉｎｓｗｏｒｔｈ ｅｔ ａｌ．）Ｂｉｏｃｈｉｍ Ｂｉｏｐｈｙｓ Ａｃｔａ ２０１６；１８６２：１００８－１０１７参照）。例えば、ラットおよびウサギにおける研究により、ニューロン損傷が、酸化ストレスの指標である、チオ酪酸反応性物質（ＴＢＡＲＳ）のＨｃｙ媒介増加によって引き起こされることが示された（共に全体が本願明細書に援用される、ステファネロら（Ｓｔｅｆａｎｅｌｌｏ ｅｔ ａｌ．）Ｍｅｔａｂ Ｂｒａｉｎ Ｄｉｓ ２００７；２２：１７２－１８２；トボレクら（Ｔｏｂｏｒｅｋ ｅｔ ａｌ．）Ａｔｈｅｒｏｓｃｌｅｒｏｓｉｓ １９９５；１１５：２１７－２２４参照）。経口投与Ｍｅｔ負荷後のヒトにおいても血漿ＴＢＡＲＳの同様の増加が観察された（全体が本願明細書に援用される、ドマガラら（Ｄｏｍａｇａｌａ ｅｔ ａｌ．）Ｔｈｒｏｍｂ Ｒｅｓ １９９７；８７：４１１－４１６参照）。その上、上昇したＨｃｙレベルについてのマウスモデルにおける研究は、低下したＣｙｓレベルが低レベルのニューロングルタチオン、グルタミン酸、Ｃｙｓおよびグリシンから合成される重要な抗酸化剤をもたらすので、酸化ストレスによって引き起こされる細胞損傷がＨＣＵ患者で増強され得ることを示唆した（全体が本願明細書に援用される、ビビツキーら（Ｖｉｖｉｔｓｋｙ ｅｔ ａｌ．）Ａｍ Ｊ Ｐｈｙｓｉｏｌ Ｒｅｇｕｌ ＩｎｔｅｇｒＣｏｍｐ Ｐｈｙｓｉｏｌ ２００４；２８７：Ｒ３９－Ｒ４６参照）。

【０３３８】
ラット脳の左室へのインビボＨｃｙ注射は用量依存的ニューロン喪失を生成し（全体が本願明細書に援用される、イェガーネら（Ｙｅｇａｎｅｈ ｅｔ ａｌ．）Ｊ Ｍｏｌ Ｎｅｕｒｏｓｃｉ ２０１３；５０：５５１－５５７参照）、ラットの中脳被蓋ニューロンとＨｃｙのインキュベーションはより少なく、より短いドーパミン作動性神経突起につながった（全体が本願明細書に援用される、ハイダーら（Ｈｅｉｄｅｒ ｅｔ ａｌ．）Ｊ Ｎｅｕｒａｌ Ｔｒａｎｓｍ 補遺２００４；１－１３参照）。両研究では、Ｈｃｙの効果が、ＨｃｙとＮＭＤＡおよび代謝調節型グルタミン酸受容体のアンタゴニストの共投与によって鈍らせられ、Ｈｃｙ誘導ニューロン損傷についてのグルタミン酸受容体媒介経路を示唆した。この経路のさらなる証拠は、Ｈｃｙ投与がラット脳シナプトソームで用量依存的脂質過酸化につながった研究に由来する（全体が本願明細書に援用される、ハラ－プラドら（Ｊａｒａ－Ｐｒａｄｏ ｅｔ ａｌ．）Ｎｅｕｒｏｔｏｘ Ｒｅｓ ２００３；５：２３７－２４３参照）。もう一度、ＮＭＤＡ受容体アンタゴニストの投与によって効果が阻害された。

【０３３９】
自発的活性胚性ラット皮質ニューロンにおける研究により、重度に上昇したＨｃｙの範囲より上のＨｃｙレベルが、ニューロンネットワーク活性の用量依存的抑制を引き起こすことが示された（全体が本願明細書に援用される、ゲルツら（Ｇｏｒｔｚ ｅｔ ａｌ．）Ｊ Ｎｅｕｒｏｌ Ｓｃｉ ２００４；２１８：１０９－１１４参照）このような過大なＨｃｙレベルはＨＣＵ患者で決して達しないので、この研究で観察される効果は臨床的に関連していなかった。しかしながら、ホモシステインスルフィン酸およびホモシステイン酸（上昇したＨｃｙレベルを有する患者でしばしば見られるＨｃｙの酸化形態）の控えめな上昇が同様の効果を有していた。各症例で、ニューラルネットワークに対する損傷が２－アミノ－５－ホスホノ吉草酸によって阻害され、ＮＭＤＡ受容体をこのＨｃｙによって誘導されるニューロン機能障害のメディエーターとして同様に関係付けている。これらの結果は、上昇したＨｃｙレベルに関連付けられるニューロン機能障害が、Ｈｃｙ自体ではなくＨｃｙの酸化形態によって引き起こされる可能性があることを示唆した。

【０３４０】
マルファン症候群および他の結合組織障害を有する患者における認知症状、痙攣および他のＣＮＳ障害の非存在は、ＨＣＵ患者における神経障害が、フィブリリンの欠陥によってもコラーゲンの欠陥によっても引き起こされないことを示唆している（全体が本願明細書に援用される、マッドら（Ｍｕｄｄ ｅｔ ａｌ．）硫黄転移の障害（Ｄｉｓｏｒｄｅ

ｒｓ ｏｆ ｔｒａｎｓｓｕｌｆｕｒａｔｉｏｎ）．スクリヴァー シーエル（Ｓｃｒｉｖｅｒ ＣＬ）、ボーデ エーエル（Ｂｅａｕｄｅｔ ＡＬ）、スライ ダブリューエス（Ｓｌｙ ＷＳ）、ヴァレ ディー（Ｖａｌｌｅ Ｄ）編 遺伝病の代謝および分子基礎（Ｔｈｅ Ｍｅｔａｂｏｌｉｃ ａｎｄ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｂａｓｉｓ ｏｆ Ｉｎｈｅｒｉｔｅｄ Ｄｉｓｅａｓｅｓ）．第７版 ニューヨーク：マグロウヒル（ＭｃＧｒａｗ Ｈｉｌｌ）；２００１；１２７９－１３２７参照）。未処置ＨＣＵを有する患者では、上昇したＳＡＭレベルおよび低下したＳＡＨレベルが、ミエリン合成に要求されるメチル基転移反応を阻害して、さらなる神経損傷につながる（全体が本願明細書に援用される、マッドら（Ｍｕｄｄ ｅｔ ａｌ．）硫黄転移の障害（Ｄｉｓｏｒｄｅｒｓ ｏｆ ｔｒａｎｓｓｕｌｆｕｒａｔｉｏｎ）．スクリヴァー シーエル（Ｓｃｒｉｖｅｒ ＣＬ）、ボーデ エーエル（Ｂｅａｕｄｅｔ ＡＬ）、スライ ダブリューエス（Ｓｌｙ ＷＳ）、ヴァレ ディー（Ｖａｌｌｅ Ｄ）編 遺伝病の代謝および分子基礎（Ｔｈｅ Ｍｅｔａｂｏｌｉｃ ａｎｄ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｂａｓｉｓ ｏｆ Ｉｎｈｅｒｉｔｅｄ Ｄｉｓｅａｓｅｓ）．第７版 ニューヨーク：マグロウヒル（ＭｃＧｒａｗ Ｈｉｌｌ）；２００１；１２７９－１３２７参照）。減少したミエリン合成は、増加した再メチル化速度により、ＨＣＵ患者における低いセリンレベルによっても引き起こされ得る（全体が本願明細書に援用される、オレンダックら（Ｏｒｅｎｄａｃ ｅｔ ａｌ．）Ｊ Ｉｎｈｅｒｉｔ Ｍｅｔａｂ Ｄｉｓ ２００３；２６：７６１－７７３参照）。最後に、Ｈｃｙ代謝は、ノルエピネフリンおよびドーパミンの生成のためのメチル基を提供することによってモノアミンの合成において重要な役割を果たす（共に全体が本願明細書に援用される、メックら（Ｍｅｃｈ ｅｔ ａｌ．）Ｊ Ｃｌｉｎ Ｐｓｙｃｈｉａｔｒｙ ２０１６；７７：６６８－６７１；フォルスタインら（Ｆｏｌｓｔｅｉｎ ｅｔ ａｌ．）Ａｍ Ｊ Ｐｓｙｃｈｉａｔｒｙ ２００７；１６４：８６１－８６７参照）。実際、「うつ病のホモシステイン仮説（ｈｏｍｏｃｙｓｔｅｉｎｅ ｈｙｐｏｔｈｅｓｉｓ ｏｆ ｄｅｐｒｅｓｓｉｏｎ）」（全体が本願明細書に援用される、フォルスタインら（Ｆｏｌｓｔｅｉｎ ｅｔ ａｌ．）Ａｍ Ｊ Ｐｓｙｃｈｉａｔｒｙ ２００７；１６４：８６１－８６７参照）は、上昇したＨｃｙレベルにより結果として生じる、低レベルのノルエピネフリンおよびドーパミンが、うつ病主因であると述べている。

【０３４１】

ラット脳生検の電子顕微鏡法は、高Ｈｃｙ食を８週間与えられた動物における脳血管構造変更を示した。これらの変更は、高血漿ｔＨｃｙレベルに関連付けられた（全体が本願明細書に援用される、リーら（Ｌｅｅ ｅｔ ａｌ．）Ｊ Ｎｕｔｒ ２００５；１３５：５４４－５４８参照）。さらに８週間の食事性葉酸の消費によって、血漿ｔＨｃｙレベルが正常レベルに低下し、損傷血管の発生率が有意に低下した。このことは、葉酸補充を使用したＨｃｙ低下が、実験的に誘導された上昇したＨｃｙレベルの血管内皮に対する有害な効果を減少させ得ることを示唆した。

【０３４２】

少なくとも１つのＭＴＨＦＲ多型による、大うつ病性障害（ＭＤＤ）およびＨＣＵを有する成人（Ｎ＝３３０）での単剤療法としての還元型Ｂビタミンの有効性および安全性を評定するように設計された研究は、還元型Ｂビタミンの組み合わせによる処置が１３１人の処置患者（８２．４％）でｔＨｃｙレベルを有意に低下させる（この亜群における平均低下は２５％であった；ｐ＜０．００１）が、プラセボ処置患者はｔＨｃｙレベルの小さな上昇を実証することを見出した（全体が本願明細書に援用される、メックら（Ｍｅｃｈ ｅｔ ａｌ．）Ｊ Ｃｌｉｎ Ｐｓｙｃｈｉａｔｒｙ ２０１６；７７：６６８－６７１参照）。処置患者は、平均で、８週目までにモンゴメリー・アスベルグうつ病評価尺度（ＭＡＤＲＳ）における１２ポイントの減少を有し、４２％が完全緩解を達成した（ｐ＜０．００１）。さらなる臨床的改善は、応答者の大部分でｔＨｃｙレベルの有意な低下と相関していた。この研究はＨＣＵ患者で実行されなかったが、うつ病を有する個体におけるＨｃｙ低下についての明確な利益を実証し、「うつ病のＨｃｙ仮説（Ｈｃｙ ｈｙｐｏｔｈｅｓｉｓ ｏｆ ｄｅｐｒｅｓｓｉｏｎ）」（全体が本願明細書に援用される、フォル

スタインら（Ｆｏｌｓｔｅｉｎ ｅｔ ａｌ．）Ａｍ Ｊ Ｐｓｙｃｈｉａｔｒｙ ２００７；１６４：８６１－８６７参照）を支持した。

【０３４３】

ＨＣＵに関連付けられる精神医学症状を有する個体におけるＨｃｙ低下療法の利益は、１２人の遅く診断された患者の研究において最初に実証された（全体が本願明細書に援用される、グローブ エイチ（Ｇｒｏｂｅ Ｈ）．Ｅｕｒ Ｊ Ｐｅｄｉａｔｒ １９８０；１３５：１９９－２０３参照）。これらの患者のうちの３人は、決して有効に処置されず、深刻な心理学的障害を有し、早死にした。残りの８人の患者は１～２６歳の範囲であり（平均１３歳）、全員が被刺激性、ＡＤＨＤ、アパシーおよび精神病を含む精神医学症状を有していた。２～９年間にわたるピリドキシンまたは補充Ｌ－システインを用いた低Ｍｅｔ食による処置は、生化学的正常化と相関した、行動および知的発達の印象的な改善に関連付けられた。著者らは、研究で観察されたＨＣＵに関連付けられた続発症の可逆性および改善のために、診断時および処置前の年齢にかかわらず、全ての患者を処置する必要性を力説した。

【０３４４】

アイルランドのスクリーニングプログラムからのさらに最近のデータを使用して、２３人のＨＣＵを有するピリドキシン非応答性個体の精神能力（３３９患者－処置年）を１０人の未罹患同胞対照の精神能力と比較した（全体が本願明細書に援用される、ヤップら（Ｙａｐ ｅｔ ａｌ．）Ｊ Ｉｎｈｅｒｉｔ Ｍｅｔａｂ Ｄｉｓ ２００１；２４：４３７－４４７参照）。識別された２３人の患者のうち、１９人が、ＮＢＳを通してＨＣＵと診断され、人生の早い段階で処置され（生後６週間以内）、２人が後に検出され（年齢２．２歳および２．９歳）、２人が評価時点で未処置であった。全ての患者を、必要に応じて、Ｍｅｔを含まない、システイン補充合成アミノ酸混合物、ビタミンB_{12}および葉酸補充物で処置した。食事の遵守が不足した早期処置患者および後に検出されたＨＣＵを有する全ての患者で、処置の補助として最後の５年でベタインを使用した。

【０３４５】

全体として、早期処置群（平均年齢１４．４歳；４．４～２４．９の範囲）の１９人の患者のうちの１３人は、処置を遵守し（１１μｍｏｌ／Ｌ未満の生涯血漿ｆＨｃｙ中央値によって定義される）、合併症を有さなかったが、遵守が不足していた残りの６人（平均年齢１９．９歳；１３．８～２５．５の範囲）は、合併症を発症した。平均全検査ＩＱ（ＦＩＱ）は、遵守が不足している群の８０．８（４０～１０３の範囲）と比較して、遵守した群で１０５．８（８４～１２０の範囲）であった。平均年齢１９．４歳（９．７～３２．９の範囲）の対照群（ｎ＝１０）は、平均ＦＩＱが１０２（７６～１１６の範囲）であった。１８．９歳および１８．８歳の、２人の後に検出された患者はそれぞれ、ＦＩＱが８０および１０２であり、２２．４歳および１１．７歳の、２人の未処置患者はそれぞれ、ＦＩＱが５２および５３であった。罹患同胞で有意に高かったＦＩＱを除いて（ｐ＝０．０３９７）、遵守した早期処置個体とその未罹患同胞（対照）との間に有意な差はなかった。比較的少数にもかかわらず、これらの結果は、優れた生化学的制御による早期処置が認知症状を予防することを示唆している。

【０３４６】

カタールでの３２症例のＨＣＵおよび２５例の同胞対照における神経発生的、教育的および認知的転帰に関して報告する症例対照研究でも同様の結果が得られた（全体が本願明細書に援用される、エル・バシールら（Ｅｌ Ｂａｓｈｉｒ ｅｔ ａｌ．）ＪＩＭＤ Ｒｅｐ ２０１５；２１：８９－９５参照）。この研究における対象の平均年齢は１１．２歳（０．６～２９の範囲）であり、５６％が男性であった。未罹患同胞と比較して、罹患個体は、低い全ＩＱ（特に短期記憶、定量推理および視覚－空間領域に関して）を有し、有意な数の青年および成人症例が、医学併存症ならびに行動および感情面の問題を有していた。これらのうち、ＨＣＵの９症例（２８％）がＮＢＳによって診断され、生後１か月で処置された。残りは１４～２４０月齢の間に診断された。おそらく人生の早い段階での食事および投薬の良好な遵守のために、臨床的に診断された者よりもＮＢＳを通して診

断された者で処置時ｔＨｃｙおよびＭｅｔレベルが有意に優れていた。早期診断患者と臨床的に診断された患者との間でＩＱの有意な差異が観察された。言語領域、特殊学校への出席およびクラスの特別なサポートへのアクセスにおける差異は群間で統計学的に有意でなかったが、「臨床的に検出された」群は明らかにより多くの困難を報告した。

【０３４７】

ここで研究された患者の数は少ないが、出生時に診断された小児と、幼児として診断された小児との間で注目すべき差異が見られる。臨床的に診断された群における１１５μｍｏｌ／Ｌの平均ｔＨｃｙレベルは、不足しているな臨床転帰および非常に低いＩＱと関連付けられた。

【０３４８】

ＨＣＵ患者における精神病理学でのＨｃｙ低下処置の利益のさらなる証拠は、１９６３年からボストン小児病院で呈示している全ＨＣＵ患者からのデータの後ろ向き診療録レビューに由来する（エム アルムクビルら（Ｍ．Ａｌｍｕｑｂｉｌ ｅｔ ａｌ．）の好意による未公開データ）。全体として、１９人のＨＣＵ患者が識別され、これらのうちの３人が、ＨＣＵに加えておそらくメチルマロン酸血症（同様に心理学的欠陥に関連付けられる）の交絡させる存在のために、分析から除外された。残りの１６人の患者のうち、７人（６人がＨＣＵを有し、１人がコバラミン（Ｃｂｌ）欠損を有する）が、早期処置を良好に遵守した（４人は食事のみ、２人は食事＋ベタイン、１人はＣｂｌ）。これらの患者のうちの６人は、軽度の認知欠損以外の明らかな精神医学症状を有さなかった。対照的に、９人の患者（７人がピリドキシン非応答性ＨＣＵを有し、２人がＣｂｌＧ欠損を有する）が、処置の遵守が不足しているか、または変動的であった（２人がベタインおよび食事、１人が食事のみ、３人がＢビタミン、２人が葉酸およびベタイン）。ＨＣＵを有し、遵守が不足している７人の患者全員が、うつ病（ｎ＝４）、妄想経験（ｎ＝２）、妄想症および妄想精神病（ｎ＝１）、不安および気分調節不全（ｎ＝１）ならびに優れた代謝制御により改善したＡＤＨＤ（ｎ＝１）を含む、精神医学的な問題を有していた。２つのＣｂｌＧ症例は著しく不安または興奮型であった。年齢、性別および認知レベルは、精神医学的罹患個体と非罹患個体との間で有意に差別化できるようには見えなかった。これらの結果は、優れた代謝制御（Ｈｃｙおよび／またはＭｅｔ低下）が、ＨＣＵ患者において精神医学および行動状態の発生を遅延させ、おそらくは予防する潜在力を有することを示唆している。しかしながら、この研究は、制御が不足しているＨＣＵが精神病理学につながるかどうか、または精神病理学との併存症自体が処置転帰の優れた遵守を妨げるかどうかを確認はしなかった。

【０３４９】

上昇したＨｃｙレベルと、認知症状、神経変性疾患、発作、ジストニア、精神病、認知障害、認知症およびうつ病を含むＣＮＳ症状との間の関連付けは、ＨＣＵを有するおよび有さない個体でよく記録されている（それぞれ全体が本明細書に援用される、モリスら（Ｍｏｒｒｉｓ ｅｔ ａｌ．） Ｊ Ｉｎｈｅｒｉｔ Ｍｅｔａｂ Ｄｉｓ ２０１７；４０：４９－７４；アボットら（Ａｂｂｏｔｔ ｅｔ ａｌ．）Ａｍ Ｊ Ｍｅｄ Ｇｅｎｅｔ １９８７；２６：９５９－９６９；マッドら（Ｍｕｄｄ ｅｔ ａｌ．）硫黄転移の障害（Ｄｉｓｏｒｄｅｒｓ ｏｆ ｔｒａｎｓｓｕｌｆｕｒａｔｉｏｎ）．スクリヴァー シーエル（Ｓｃｒｉｖｅｒ ＣＬ）、ボーデ エーエル（Ｂｅａｕｄｅｔ ＡＬ）、スライ ダブリューエス（Ｓｌｙ ＷＳ）、ヴァレ ディー（Ｖａｌｌｅ Ｄ）編 遺伝病の代謝および分子基礎（Ｔｈｅ Ｍｅｔａｂｏｌｉｃ ａｎｄ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｂａｓｉｓ ｏｆ Ｉｎｈｅｒｉｔｅｄ Ｄｉｓｅａｓｅｓ）．第７版 ニューヨーク：マグロウヒル（ＭｃＧｒａｗ Ｈｉｌｌ）；２００１；１２７９－１３２７；イダルゴら（Ｈｉｄａｌｇｏ ｅｔ ａｌ．）Ｅｕｒ Ｃｈｉｌｄ Ａｄｏｌｅｓｃ Ｐｓｙｃｈｉａｔｒｙ ２０１４；２３：２３５－２３８；シムケら（Ｓｃｈｉｍｋｅ ｅｔ ａｌ．）ＪＡＭＡ １９６５；１９３：７１１－７１９；スミスら（Ｓｍｉｔｈ ｅｔ ａｌ．）ＰＬｏＳ Ｏｎｅ ２０１０；５：ｅ１２２４４；セシャドリら（Ｓｅｓｈａｄｒｉ ｅｔ ａｌ．）Ｎ Ｅｎｇｌ Ｊ Ｍｅｄ ２００２；３４６：４７６－４８３；ボッテ

ィグリエリら（Ｂｏｔｔｉｇｌｉｅｒｉ ｅｔ ａｌ．）Ｊ Ｎｅｕｒｏｌ Ｎｅｕｒｏｓｕｒｇ Ｐｓｙｃｈｉａｔｒｙ ２０００；６９：２２８－２３２；ビェランら（Ｂｊｅｌｌａｎｄ ｅｔ ａｌ．）Ａｒｃｈ Ｇｅｎ Ｐｓｙｃｈｉａｔｒｙ ２００３；６０：６１８－６２６；トルムネンら（Ｔｏｌｍｕｎｅｎ ｅｔ ａｌ．）Ａｍ Ｊ Ｃｌｉｎ Ｎｕｔｒ ２００４；８０：１５７４－１５７８；カエサルら（Ｋａｅｓｅｒ ｅｔ ａｌ．）Ｊ Ｎｅｕｒｏｌ Ｎｅｕｒｏｓｕｒｇ Ｐｓｙｃｈｉａｔｒｙ １９６９；３２：８８－９３；ゴリムベットら（Ｇｏｌｉｍｂｅｔ ｅｔ ａｌ．）Ｐｓｙｃｈｉａｔｒｙ Ｒｅｓ ２００９；１７０：１６８－１７１；クラークら（Ｃｌａｒｋｅ ｅｔ ａｌ．）Ａｒｃｈ Ｎｅｕｒｏｌ １９９８；５５：１４４９－１４５５；シンクレアら（Ｓｉｎｃｌａｉｒ ｅｔ ａｌ．）Ｍｏｖ Ｄｉｓｏｒｄ ２００６；２１：１７８０－１７８２；ペルモダ－オシップら（Ｐｅｒｍｏｄａ－Ｏｓｉｐ ｅｔ ａｌ．）Ｎｅｕｒｏｐｓｙｃｈｏｂｉｏｌｏｇｙ ２０１４；６９：１０７－１１１；オリベイラら（Ｏｌｉｖｅｉｒａ ｅｔ ａｌ．）ＢＭＪ Ｃａｓｅ Ｒｅｐ ２０１６；２０１６；トロエンら（Ｔｒｏｅｎ ｅｔ ａｌ．）Ｐｒｏｃ Ｎａｔｌ Ａｃａｄ Ｓｃｉ Ｕ Ｓ Ａ ２００８；１０５：１２４７４－１２４７９；サダスら（Ｓｕｄｄｕｔｈ ｅｔ ａｌ．）Ｊ Ｃｅｒｅｂ Ｂｌｏｏｄ Ｆｌｏｗ Ｍｅｔａｂ ２０１３；３３：７０８－７１５；ヘインズワースら（Ｈａｉｎｓｗｏｒｔｈ ｅｔ ａｌ．）Ｂｉｏｃｈｉｍ Ｂｉｏｐｈｙｓ Ａｃｔａ ２０１６；１８６２：１００８－１０１７；ヘルマンら（Ｈｅｒｒｍａｎｎ ｅｔ ａｌ．）Ｃｌｉｎ Ｃｈｅｍ Ｌａｂ Ｍｅｄ ２０１１；４９：４３５－４４１；キムら（Ｋｉｍ ｅｔ ａｌ．）Ｊ Ｎｕｔｒ ２００７；１３７：２０９３－２０９７；セルフーブら（Ｓｅｌｈｕｂ ｅｔ ａｌ．）Ａｍ Ｊ Ｃｌｉｎ Ｎｕｔｒ ２０００；７１：６１４Ｓ－６２０Ｓ；マッカドンら（ＭｃＣａｄｄｏｎ ｅｔ ａｌ．）Ｄｅｍｅｎｔ Ｇｅｒｉａｔｒ Ｃｏｇｎ Ｄｉｓｏｒｄ ２００１；１２：３０９－３１３；スモールウッドら（Ｓｍａｌｌｗｏｏｄ ｅｔ ａｌ．）Ｎｅｕｒｏｐａｔｈｏｌ Ａｐｐｌ Ｎｅｕｒｏｂｉｏｌ ２０１２；３８：３３７－３４３；ベイドゥンら（Ｂｅｙｄｏｕｎ ｅｔ ａｌ．）ＢＭＣ Ｐｕｂｌｉｃ Ｈｅａｌｔｈ ２０１４；１４：６４３；ゲルツら（Ｇｏｒｔｚ ｅｔ ａｌ．）Ｊ Ｎｅｕｒｏｌ Ｓｃｉ ２００４；２１８：１０９－１１４；Ｈｅａｌｔｈ Ｑｕａｌｉｔｙ Ｏ．ビタミンＢ１２および認知機能：証拠に基づく分析（Ｖｉｔａｍｉｎ Ｂ１２ ａｎｄ ｃｏｇｎｉｔｉｖｅ ｆｕｎｃｔｉｏｎ： ａｎ ｅｖｉｄｅｎｃｅ－ｂａｓｅｄ ａｎａｌｙｓｉｓ．）Ｏｎｔ．Ｈｅａｌｔｈ Ｔｅｃｈｎｏｌ．Ａｓｓｅｓｓ．Ｓｅｒ．１３（２３）、１ｅ４５．２０１３．Ｒｅｆ Ｔｙｐｅ：オンラインソース；サラグレら（Ｓａｌａｇｒｅ ｅｔ ａｌ．）Ｅｕｒ Ｐｓｙｃｈｉａｔｒｙ ２０１７；４３：８１－９１参照）。Ｈｃｙレベルが上昇した個体におけるＣＮＳ障害につながる機序は、ｔＨｃｙ媒介ニューロン損傷（それぞれ全体が本願明細書に援用される、マッドら（Ｍｕｄｄ ｅｔ ａｌ．）硫黄転移の障害（Ｄｉｓｏｒｄｅｒｓ ｏｆ ｔｒａｎｓｓｕｌｆｕｒａｔｉｏｎ）．スクリヴァー シーエル（Ｓｃｒｉｖｅｒ ＣＬ）、ボーデ エーエル（ＢｅａｕｄｅｔＡＬ）、スライ ダブリューエス（Ｓｌｙ ＷＳ）、ヴァレ ディー（Ｖａｌｌｅ Ｄ）編 遺伝病の代謝および分子基礎（Ｔｈｅ Ｍｅｔａｂｏｌｉｃ ａｎｄ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｂａｓｉｓ ｏｆ Ｉｎｈｅｒｉｔｅｄ Ｄｉｓｅａｓｅｓ）．第７版 ニューヨーク：マグロウヒル（ＭｃＧｒａｗ Ｈｉｌｌ）；２００１；１２７９－１３２７；ヘインズワースら（Ｈａｉｎｓｗｏｒｔｈ ｅｔ ａｌ．）Ｂｉｏｃｈｉｍ Ｂｉｏｐｈｙｓ Ａｃｔａ ２０１６；１８６２：１００８－１０１７；ステファネロら（Ｓｔｅｆａｎｅｌｌｏ ｅｔ ａｌ．）Ｍｅｔａｂ Ｂｒａｉｎ Ｄｉｓ ２００７；２２：１７２－１８２；トボレクら（Ｔｏｂｏｒｅｋ ｅｔ ａｌ．）Ａｔｈｅｒｏｓｃｌｅｒｏｓｉｓ １９９５；１１５：２１７－２２４参照）、Ｈｃｙ媒介酸化ストレスによって引き起こされる血管内皮の損傷（全体が本願明細書に援用される、ビビツキーら（Ｖｉｖｉｔｓｋｙ ｅｔ ａｌ．）Ａｍ Ｊ Ｐｈｙｓｉｏｌ Ｒｅｇｕｌ ＩｎｔｅｇｒＣｏｍｐ Ｐｈｙｓｉｏｌ ２００４；２８７：Ｒ３９－Ｒ４６参照）、ニューロン喪失（共に全体が本願明細書に援用される、イェガーネら（Ｙｅｇａｎｅｈ ｅｔ ａｌ．）Ｊ Ｍｏｌ

Ｎｅｕｒｏｓｃｉ ２０１３；５０：５５１－５５７；ハイダーら（Ｈｅｉｄｅｒ ｅｔ ａｌ．）Ｊ Ｎｅｕｒａｌ Ｔｒａｎｓｍ 補遺２００４；１－１３参照）およびニューラルネットワーク活性の減弱（全体が本願明細書に援用される、ゲルツら（Ｇｏｒｔｚ ｅｔ ａｌ．）Ｊ Ｎｅｕｒｏｌ Ｓｃｉ ２００４；２１８：１０９－１１４参照）に関与すると考えられている。うつ病および痙攣は、少なくとも部分的に、Ｈｃｙによって媒介される脳アデノシンレベルの低下とその後のノルエピネフリンおよびドーパミンのレベルの低下によって引き起こされると考えられている（それぞれ全体が本願明細書に援用される、メックら（Ｍｅｃｈ ｅｔ ａｌ．）Ｊ Ｃｌｉｎ Ｐｓｙｃｈｉａｔｒｙ ２０１６；７７：６６８－６７１；ドマガラら（Ｄｏｍａｇａｌａ ｅｔ ａｌ．）Ｔｈｒｏｍｂ Ｒｅｓ １９９７；８７：４１１－４１６；ビビツキーら（Ｖｉｖｉｔｓｋｙ ｅｔ ａｌ．）Ａｍ Ｊ Ｐｈｙｓｉｏｌ Ｒｅｇｕｌ ＩｎｔｅｇｒＣｏｍｐ Ｐｈｙｓｉｏｌ ２００４；２８７：Ｒ３９－Ｒ４６；フォルスタインら（Ｆｏｌｓｔｅｉｎ ｅｔ ａｌ．）Ａｍ Ｊ Ｐｓｙｃｈｉａｔｒｙ ２００７；１６４：８６１－８６７参照）。

【０３５０】

ＨＣＵの動物モデル（全体が本願明細書に援用される、リーら（Ｌｅｅ ｅｔ ａｌ．）Ｊ Ｎｕｔｒ ２００５；１３５：５４４－５４８参照）とＨＣＵ患者（それぞれ全体が本願明細書に援用される、エル・バシールら（Ｅｌ Ｂａｓｈｉｒ ｅｔ ａｌ．）ＪＩＭＤ Ｒｅｐ ２０１５；２１：８９－９５；ヤップら（Ｙａｐ ｅｔ ａｌ．）Ｊ Ｉｎｈｅｒｉｔ Ｍｅｔａｂ Ｄｉｓ ２００１；２４：４３７－４４７；メックら（Ｍｅｃｈ ｅｔ ａｌ．）Ｊ Ｃｌｉｎ Ｐｓｙｃｈｉａｔｒｙ ２０１６；７７：６６８－６７１；グローブ エイチ（Ｇｒｏｂｅ Ｈ．）Ｅｕｒ Ｊ Ｐｅｄｉａｔｒ １９８０；１３５：１９９－２０３参照）の両方での多数の研究により、低Ｍｅｔ食、葉酸／Ｂビタミン補充および／またはピリドキシン／ベタイン療法によって誘導される早期のＨｃｙレベルの低下が、様々な神経障害の進行を予防し、時々、逆転させることができることが示された。さらなる証拠は、Ｈｃｙレベルの有意な低下、さらには正常化がＣＮＳ転帰の完全なまたは部分的な矯正をもたらした、ＨＣＵ患者における一連の６症例研究によって提供される（それぞれ全体が本願明細書に援用される、ヤップら（Ｙａｐ ｅｔ ａｌ．）Ｊ Ｉｎｈｅｒｉｔ Ｍｅｔａｂ Ｄｉｓ ２００１；２４：４３７－４４７；ブレントンら（Ｂｒｅｎｔｏｎ ｅｔ ａｌ．）Ｊ Ｃｈｉｌｄ Ｎｅｕｒｏｌ ２０１４；２９：８８－９２；レザザデら（Ｒｅｚａｚａｄｅｈ ｅｔ ａｌ．）Ｃｈｉｌｄ Ｎｅｕｒｏｌ Ｏｐｅｎ ２０１４；１：２３２９０４８Ｘ１４５４５８７０；カエサルら（Ｋａｅｓｅｒ ｅｔ ａｌ．）Ｊ Ｎｅｕｒｏｌ Ｎｅｕｒｏｓｕｒｇ Ｐｓｙｃｈｉａｔｒｙ １９６９；３２：８８－９３；コラフランセスコら（Ｃｏｌａｆｒａｎｃｅｓｃｏ ｅｔ ａｌ．）Ｅｕｒ Ｊ Ｐｅｄｉａｔｒ ２０１５；１７４：１２６３－１２６６；横井ら（Ｙｏｋｏｉ ｅｔ ａｌ．）Ｐｅｄｉａｔｒ Ｉｎｔ ２００８；５０：６９４－６９５；リら（Ｌｉ ｅｔ ａｌ．）Ｐａｔｈｏｌｏｇｙ １９９９；３１：２２１－２２４参照）。

【０３５１】

これらの所見は、ＨＣＵ患者および一般集団におけるＨｃｙレベルと増加したＣＮＳ障害のリスクとの間の強力な相関を実証している。早期Ｈｃｙ低下療法は、早期発生ＨＣＵを有する小児の正常な発達および晩年にＨＣＵと診断された患者におけるＣＮＳ障害の矯正または改善に必須である。

【０３５２】

ＩＸ．定義

本明細書で使用される場合、単数形「ａ」、「ａｎ」および「ｔｈｅ」は、文脈上別段の明確な指示がない限り、複数の言及を含む。

【０３５３】

値の範囲が提供される場合、範囲の上限と下限との間の各介在値およびその明言される範囲中の任意の他の明言される値または介在値が本開示内に包含され、具体的に開示され

ることが意図される。例えば、１μｍ～８μｍの範囲が明言される場合、２μｍ、３μｍ、４μｍ、５μｍ、６μｍおよび７μｍ、ならびに１μｍ以上の値の範囲および８μｍ以下の値の範囲も明示的に開示されていることが意図されている。

【０３５４】

本明細書で使用される場合、「共投与される」または「共投与」は、医薬組成物を含む２種以上の治療用構成成分の投与を意味する。

本明細書で使用される場合、「医薬品」は、配列番号１のアミノ酸配列を有するＰＥＧ化ヒト切断型ＣＢＳタンパク質（例えば、２０ＮＨＳ　ＰＥＧ－ＣＢＳ）の原薬を含む医薬組成物の剤形を指す。

【０３５５】

本明細書で使用される場合、「原薬」は、配列番号１のアミノ酸配列を有するＰＥＧ化ＣＢＳタンパク質（例えば、２０ＮＨＳ　ＰＥＧ－ＣＢＳ）を指す。

本明細書で使用される場合、「負の臨床転帰」は、疾患、障害または状態により結果として生じる望ましくない表現型転帰を指す。

【０３５６】

本明細書で使用される場合、「組換え」は、例えば細胞、核酸、ポリペプチド、発現カセットまたはベクターへの言及で使用される場合、新たな部分の導入もしくは既存の部分の変更によって改変された、またはこれと同一であるが、合成材料から生成されるもしくは合成材料に由来する材料、または自然もしくは天然形態の材料に対応する材料を指す。例えば、組換え細胞は、天然（非組換え）形態の細胞内で見られない遺伝子（すなわち、「外因性核酸」）を発現する、または異なるレベルで発現される、典型的には低発現または全く発現されない天然遺伝子を発現する。

【０３５７】

組換え技術は、例えば、発現ベクターなどの発現系に挿入するために、タンパク質をコードするｃＤＮＡまたはアンチセンス配列などの組換え核酸の使用を含むことができる；得られた構築物が細胞に導入され、この細胞が核酸および適切な場合、タンパク質を発現する。組換え技術はまた、核酸と、異なる源のコード配列またはプロモーター配列の、融合タンパク質の発現、タンパク質の構成的発現、またはタンパク質の誘導性発現のための１つの発現カセットまたはベクターへのライゲーションを包含する。

【０３５８】

本明細書で使用される場合、「対象」、「個体」または「患者」という用語は、本明細書で互換的に使用され、脊椎動物、好ましくは哺乳動物を指す。哺乳動物には、それだけに限らないが、ヒトが含まれる。

【０３５９】

本明細書で使用される場合、対象、患者およびまたは患者の集団に関して使用される「遺伝的に定義されていない」という用語は、シスタチオニンβ合成酵素の遺伝的に定義された欠損を有さない、または有すると診断されていない（例えば、１つまたは複数のＣＢＳ遺伝子の対立遺伝子におけるミスセンスまたは機能喪失型変異を有さない）１人または複数の対象を指す。例えば、上昇したｔＨｃｙレベルを有する遺伝的に定義されていない対象は、年齢、性別、食事、および他の因子に基づいて予想される正常範囲より上のｔＨｃｙレベルを有するが、１つまたは複数のＣＢＳ遺伝子の対立遺伝子における遺伝子欠損を有さない、または有すると診断されていない、すなわち遺伝的に定義されたＨＣＵを有さない対象である。

【０３６０】

本明細書で使用される場合、「関連付けられる」は、疾患、状態または表現型の発症または顕在化との一致を指す。関連付けは、それだけに限らないが、その変更が種々の疾患および状態の基礎を提供し得るハウスキーピング機能を担う遺伝子、特定の疾患、状態または表現型に関与する経路の一部であるもの、ならびに疾患、状態または表現型の顕在化に間接的に寄与するものにより得る。

【０３６１】

本明細書で使用される場合、「薬学的に許容される賦形剤」または「薬学的に許容される担体」は、場合により本開示の組成物に含まれ得る、患者に対する有意な有害な毒物学的効果を引き起こさない賦形剤を指す。特に、本例では、これが、対象に対する有意な有害な毒物学的効果なしに、活性化合物（ここではＰＥＧ化ｈｔＣＢＳまたは「２０ＮＨＳ ＰＥＧ－ＣＢＳ」）と関連して哺乳動物対象の体に入れられ得る賦形剤を指す。

【０３６２】

本明細書で使用される場合、「アジュバント」、「希釈剤」または「担体」という用語は、治療剤を送達するための担体として使用され、対象、例えば哺乳動物への投与に適した、あるいはその取り扱いもしくは貯蔵特性を改善する、または経口投与に適したカプセル剤もしくは錠剤などの離散的物品への組成物の投与単位の形成を可能にするもしくは容易にするために医薬組成物に添加される、それ自体は治療剤ではない任意の物質を意味する。「アジュバント」、「希釈剤」または「担体」という用語は、その用語が本明細書で使用される場合、「薬学的に許容される賦形剤」、「ビヒクル」、「溶媒」などを含む「賦形剤」を包含する。賦形剤およびビヒクルは、非毒性であり、有害に組成物の他の構成成分と相互作用しない、当技術分野で公知の任意のこのような材料、例えば任意の液体、ゲル、溶媒、液体希釈剤、安定剤などを含む。投与は、経口投与、吸入、経腸投与、給餌、または静脈内注射による接種を意味することができる。賦形剤は、標準的な医薬賦形剤を含み得、ヒトおよび／または動物消費用の食品および飲料、飼料または餌配合物あるいは他の食糧を調製するために使用され得る任意の構成成分も含み得る。

【０３６３】

本明細書で使用される場合、「薬物」または「活性剤」または任意の他の同様の用語は、それだけに限らないが、（１）生物に対する予防効果を有し、感染症を予防するなど望ましくない生物学的効果を予防する、（２）疾患によって引き起こされる状態を緩和する、例えば疾患の結果として引き起こされる疼痛もしくは炎症を緩和する、および／または（３）疾患を緩和する、減少させるまたは生物から完全に排除することを含み得る、所望の生物学的または薬理学的効果を誘導する、当技術分野で以前から公知の方法および／または本開示で教示される方法による投与に適した、ペプチドを含む、任意の化学的もしくは生物学的材料または化合物を意味する。効果は局所的、例えば局所的麻酔効果を提供する、または全身的であり得る。

【０３６４】

本明細書で使用される場合、「約」という用語は、特に所与の量への言及において、＋または－５％の偏差を包含することを意味している。

本明細書で使用される場合、「治療有効量」という用語は、本組成物に関する場合、非毒性であるが、処置される対象において血流中もしくは作用部位で（例えば細胞内）所望のレベルを提供する、および／またはホモシスチン尿症の顕在化の改良などの所望の生理学的、生物物理学的、生化学的、薬理学的もしくは治療的応答を提供するのに十分な活性剤（または活性剤を含有する組成物）の量を指す。要求される正確な量は対象ごとに変動し、活性剤、組成物の活性、採用される送達デバイス、組成物の物理的特性、意図される患者使用（すなわち、１日当たりに投与される投与数）、ならびに対象の種、年齢および全身状態などの患者の考慮事項、処置される状態の重症度、対象によって服用される追加の薬物、投与様式などの多数の因子に依存する。これらの因子および考慮事項は、本明細書で提供される情報に基づいて、当業者によって容易に決定され得る。任意の個々の症例の適正な「有効」量は、本明細書で提供される情報に基づいて、日常的な実験を使用して、当業者によって決定され得る。

【０３６５】

本明細書で使用される場合、「核酸」という用語は、ＲＮＡの形態またはＤＮＡの形態であり得、メッセンジャーＲＮＡ、合成ＲＮＡおよびＤＮＡ、ｃＤＮＡ、ならびにゲノムＤＮＡを含み得る。ＤＮＡは二本鎖であっても一本鎖であってもよく、一本鎖である場合、コード鎖であっても非コード（アンチセンス、相補）鎖であってもよい。

【０３６６】

本明細書で使用される場合、「変異体」は、グリコシル化、タンパク質安定化および／またはリガンド結合に関する特性または機能を変更させるように設計または操作された変異タンパク質である。

【０３６７】

本明細書で使用される場合、所与の細胞、ポリペプチド、核酸、形質または表現型に関する「天然」または「野生型」という用語は、典型的に自然に見られる形態を指す。

本明細書で使用される場合、「タンパク質」、「ポリペプチド」、「オリゴペプチド」および「ペプチド」という用語は、その慣用的な意味を有し、長さまたは翻訳後修飾（例えば、グリコシル化、リン酸化、脂質修飾、ミリスチル化、ユビキチン化等）にかかわらず、アミド結合によって共有結合的に連結された少なくとも２つのアミノ酸のポリマーを表すために互換的に使用される。さらに、本明細書に記載されるポリペプチドは、特定の長さに限定されない。Ｄ－およびＬ－アミノ酸、ならびにＤ－およびＬ－アミノ酸の混合物がこの定義に含まれる。この用語はまた、ポリペプチドの発現後修飾、例えばグリコシル化、アセチル化、リン酸化など、ならびに当技術分野で公知の他の修飾（天然に存在するものと天然に存在しないものの両方）を指さない、またはこれを除外する。ポリペプチドはタンパク質全体であっても、その部分配列であってもよい。ポリペプチドはまた、エピトープ、すなわちポリペプチドの免疫原性特性を実質的に担い、免疫応答を誘起することができる抗原決定基を含むアミノ酸配列を指し得る。

【０３６８】

本明細書で使用される場合、「～に対応する位置」などは、別の参照核酸分子またはタンパク質における位置に対する核酸分子またはタンパク質における目的の位置（すなわち、塩基番号または残基番号）を指す。対応する位置は、例えば配列間の同一性が９０％超、９５％超、９６％超、９７％超、９８％超または９９％超となるように、合致するヌクレオチドまたは残基の数を最大化するように配列を比較および整列することによって決定することができる。次いで、目的の位置に、参照核酸分子で割り当てられる番号を受け取る。例えば、遺伝子Ｘにおける特定の多型が配列番号Ｘのヌクレオチド２０７３で起こる場合、別の対立遺伝子または単離物の対応するヌクレオチドを識別するために、配列が割り当てられ、次いで、２０７３に並ぶ位置が識別される。様々な対立遺伝子が異なる長さであり得るので、２０７３を指定する位置は、ヌクレオチド２０７３ではない場合があるが、代わりに、参照配列における位置に「対応する」位置である。

【０３６９】

本明細書で使用される場合、「長期投与」という用語は、６週間以上の期間にわたる、ＰＥＧ部分にコンジュゲートしたＣＢＳ酵素、ｈｔＣＢＳまたはｈｔＣＢＳ変異体（例えば、Ｃ１５Ｓ変異を有する）の投与を指す。「長期連続処置」という用語は、皮下注射または埋め込み型浸透圧ポンプを介した、試験の経過全体を通したＰＥＧ部分にコンジュゲートしたＣＢＳ酵素、ｈｔＣＢＳまたはｈｔＣＢＳ変異体（例えば、Ｃ１５Ｓ変異を有する）の繰り返される投与を指す。

【０３７０】

システインからセリンへのアミノ酸１５位の変異を有するＰＥＧ化ヒト切断型ＣＢＳタンパク質を含む、本明細書に記載される医薬品を用いた酵素療法（ＥＴ）を通したホモシスチン尿症および／またはＣＢＳ欠損を処置する方法が本明細書に記載される。

【０３７１】

本開示の１つまたは複数の実施形態の詳細は、以下の付属の説明に明らかにされる。本明細書に記載されるものと類似のまたは等価な任意の材料および方法を本開示の実施または検査で使用することができるが、好ましい材料および方法をここで記載する。本開示の他の特徴、目的および利点は説明から明らかになるであろう。説明では、単数形が、文脈が別段の指示を明確にしない限り、複数形を含む。特に定義しない限り、本明細書で使用される全ての技術用語および科学用語は、本開示が属する分野の当業者によって一般的に理解されるのと同じ意味を有する。矛盾する場合は、本説明が優先する。

【０３７２】

本開示を以下の非限定的な実施例によってさらに例示する。

【実施例】

【０３７３】

実施例１．自然歴研究概要および患者特徴

ＣＢＳ－ＨＣＹ－ＮＨＳ０１は、ホモシスチン尿症が経時的にどのように進行するのかを理解し、ホモシスチン尿症を有しながら生活している患者のための新たな処置を識別するために、３年間にわたって本臨床管理習慣下で患者におけるＨＣＵの臨床経過を特徴付けるための、５５人の小児（５～１７歳）および成人（１８歳超）患者を登録した、ＨＣＵの進行中の、多施設共同（８現場）、国際的、観察、前向き自然歴研究（「ＮＨＳ」）である。ＣＢＳ－ＨＣＹ－ＮＨＳ－０１は、総Ｈｃｙ（ｔＨｃｙ）および関連する硫黄代謝産物の血漿濃度の範囲、ならびに疾患の臨床的続発症の変動性を探索する。患者特徴、認知障害および骨格異常を評価する暫定分析を実施した。観察された患者特徴を表１に提供する。

【０３７４】

【表１－１】

表1．患者人口統計およびベースライン特徴

患者特徴	全ての患者における有病率
登録時の年齢、中央値[範囲]	21.0 [5-53]
小児（18歳未満）、N（%）	23 (42%)
成人（18歳以上）、N（%）	32 (58%)
性別：男性／女性、%	55% / 45%
人種／民族、N（%）	
白人	51 (93%)
アフリカ系アメリカ人	3 (6%)
ヒスパニックまたはラテンアメリカ人	6 (11%)
非ヒスパニック	46 (84%)
成人体重、中央値[範囲]、kg	80.5 [55-138]
成人身長、中央値[範囲]、cm	176 [148-200]
BMI、中央値[範囲]、kg／m^2	21.5 [15.0-49.5]
1歳未満で診断された、N（%）	
はい	28 (51%)
いいえ	25 (46%)
HCUの家族歴を有する、N（%）	
はい	20 (36%)

【０３７５】

【表１－２】

いいえ	35 (64%)
成人患者の最も高い教育レベル	
高校中退	14%
高校卒業	21%
大学中退／大学卒業	41%
修士	14%
専門職学位	3%
不明	7%
診断時のtHcy、†中央値[範囲]、μM	
成人（18歳以上）	100 [5-364]
小児（18歳未満）	144 [35-298]
天然タンパク質制限食、N（%）	38 (93%)
成人（18歳以上）	20 (91%)
小児（18歳未満）	18 (95%)
Metを含まないLアミノ酸混合物、N（%）	32 (58%)
成人（18歳以上）	15 (47%)
小児（18歳未満）	17 (74%)
Bビタミン補充物、N（%）	40 (83%)
成人（18歳以上）	19 (76%)
小児（18歳未満）	21 (91%)
ベタイン補充物、N（%）	41 (85%)
成人（18歳以上）	21 (84%)
小児（18歳未満）	20 (87%)
研究の時間、中央値[範囲]、月	12.2 [0.03$-24.8]

†歴史的tHcyデータは33人の患者についてのみ入手可能で、自己報告された。

$１人の対象は訪問1を受けたのみであった。

【０３７６】

５５人のＨＣＵ患者をこの自然歴研究に登録した。研究の中央時間は暫定分析時で１２．２か月であった。疾患は両性別で同様に罹患する（５５％男性、４５％女性）。研究におけるＨＣＵ患者は若齢であり（中央年齢：２１．０歳）；４２％は小児患者（１８歳未満）であり、５８％は成人患者であった。この集団の中央ＢＭＩは正常範囲内（２１．５ｋｇ／ｍ２）にある。患者の半数（５１％；小児の６５％；成人の４１％）は、生後１年（１歳未満）で診断された。患者の３６％はＨＣＵの家族歴を有していた。中央血漿ｔＨｃｙレベルは、根底にある処置不十分の疾患と一致して、９５μＭ（小児患者で７４μＭ；成人患者で１０４μＭ）であった。小児患者の９５％は、正常値上限（ＵＬＮ）よりも高いｔＨｃｙを有しており、８２％は５０μＭ超のｔＨｃｙレベルを有していた（８２％）。小児患者のほぼ半数（４５％）のｔＨｃｙレベルが１００μＭ超であった。全（１０

０％）成人患者がＵＬＮより高いｔＨｃｙレベルを有しており、９３％が５０μＭ超のｔＨｃｙレベルを有しており、７７％が１００μＭ超のｔＨｃｙを有していた（７７％）。各臨床訪問前に記録された３日間の食事日記に基づいて、ほとんどの患者（９３％；９５％小児；９１％成人）が天然タンパク質制限食に従っており、ほとんどがＭｅｔを含まないＬアミノ酸混合物を摂取していた（５８％；７４％小児；４７％成人）。ほとんどの患者（８３％；小児の９１％；成人の７６％）がＢビタミン補充物を摂取していた。ほとんどの患者（８５％；小児の８７％；成人の８４％）がベタインを摂取していた（表１）。

【０３７７】

実施例２．ＮＨＳ－眼欠陥

歴史的に、患者はしばしば、水晶体偏位により診断されてきた。現在までに実行された最大の後ろ向き調査で、ＨＣＵ患者の８５％が、２０歳までにこの状態を発症した（マッド エスエイチら（Ｍｕｄｄ ＳＨ，ｅｔ ａｌ．）シスタチオニンベータ合成酵素欠損によるホモシスチン尿症の自然歴（Ｔｈｅ ｎａｔｕｒａｌ ｈｉｓｔｏｒｙ ｏｆ ｈｏｍｏｃｙｓｔｉｎｕｒｉａ ｄｕｅ ｔｏ ｃｙｓｔａｔｈｉｏｎｉｎｅ ｂｅｔａ－ｓｙｎｔｈａｓｅ ｄｅｆｉｃｉｅｎｃｙ）．Ａｍ Ｊ Ｈｕｍ Ｇｅｎｅｔ．１９８５；３７（１）：１－３１）。対照的に、この管理された集団の成人患者の１９％および小児患者の９％のみがこの状態を有し（表２参照）、中央血漿ｔＨｃｙレベルによって証明されるように、根底にある処置不十分の疾患にもかかわらず、制限食、Ｂビタミンおよびベタイン補充物が眼欠陥の有効な緩和剤となり得ることを示唆している。

【０３７８】

【表２】

表2. 眼欠陥

	全ての患者 N = 55	小児 （5～17歳） N = 23	成人 （18歳以上） N = 32
いずれかの眼欠陥	38 (69%)	16 (70%)	22 (69%)
水晶体偏位／水晶体の脱臼	8 (15%)	2 (9%)	6 (19%)
白内障	6 (11%)	2 (9%)	4 (13%)
網膜変性	1 (2%)	0 (0%)	1 (3%)
網膜色素変性症	1 (2%)	1 (4%)	0 (0%)
遠視	11 (28%)	7 (30%)	4 (13%)
近視	25 (63%)	9 (39%)	16 (50%)

【０３７９】

実施例３．ＮＨＳ－ＣＢＳ遺伝子変異

試験参加者のＣＢＳ遺伝子の変異の分析は、４８人の患者で識別された２６個のユニークな変異を示し、１６人の患者は明らかにホモ接合体であり、３２人の患者は明らかに複合ヘテロ接合体であった。ＤＮＡ変異および得られたＣＢＳ変異体タンパク質を、その開示全体が本願明細書に援用される、オギノ シュウジら（Ｏｇｉｎｏ，Ｓｈｕｊｉ，ｅｔ ａｌ．）「分子診断学における標準的な変異命名法：実用的および教育的課題（Ｓｔａｎｄａｒｄ ｍｕｔａｔｉｏｎ ｎｏｍｅｎｃｌａｔｕｒｅ ｉｎ ｍｏｌｅｃｕｌａｒ ｄｉａｇｎｏｓｔｉｃｓ：ｐｒａｃｔｉｃａｌ ａｎｄ ｅｄｕｃａｔｉｏｎａｌ ｃｈａｌｌｅｎｇｅｓ）．」Ｔｈｅ Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ ｍｏｌｅｃｕｌａｒ ｄｉａｇ

ｎｏｓｔｉｃｓ ９．１（２００７）：１－６によって記載される遺伝子変異についての標準的な命名法を使用して、表３に示す。遺伝的に定義されたＨＣＵ患者は、それだけに限らないが、表３に示される変異のいずれかを含む、ＣＢＳ遺伝子の変異を有する患者を含む。

【０３８０】

【表３】

表3. 患者のCBS遺伝子の変異

DNA	タンパク質
c.689del	p.Leu230Argfs*39
c.209+1G>A	p.(?)
c.1126G>A	p.Asp376Asn
c.752T>A	p.Leu251Gln
c.808_810del	p.Glu270del
c.442G>A	p.Gly148Arg
c.536_553del	p.Asp179_Leu184del
c.700G>A	p.Asp234Asn
c.1106G>C	p.Arg369Pro
c.325T>C	p.Cys109Arg
c.361C>T	p.Arg121Cys
c.1006C>T	p.Arg336Cys
c.785C>T	p.Thr262Met
c.1058C>T	p.Thr353Met
c.1039G>A	p.Gly347Ser
c.770C>T	p.Thr257Met
c.153_165del	p.Arg51Serfs*27
c.1224-2A>C	p.(?)
c.919G>A	p.Gly307Ser
c.1330G>A	p.Asp444Asn
c.833T>C	p.Ile278Thr
c.1152G>C	p.Lys384Asn
c.1339C>T	p.Pro447Ser
c.488A>G	p.Tyr163Cys
c.624G>A	p.Trp208*
c.738del	p.Lys274Serfs*2
c.1136G>A	p.Arg379Gln
c.1397C>A	p.?
c.162G>A	p.Trp54Ter
c.19dupC	p.Gln7ProfsX30
c.302T>C	p.Leu101Pro
c.362G>A	Arg121His
c.667-14_667-7delCTCTTTCT	p?
c.685C>A	p.Pro229Thr
c.816T>A	pCys272ter
c.829-78_1146-273delins469	p.?
c.982G>A	p.?

【０３８１】

実施例４．ＮＨＳ－ｔＨｃｙレベル

各訪問時にｔＨｃｙレベルを決定した（表４）。ほとんどの患者（９６％）が、１２歳超については１４μＭのＵＬＮおよび０～１２歳については９．６μＭのＵＬＮの５～４

０倍の血漿ｔＨｃｙレベルを有していた。患者内変動性は中等度であった。全体として、訪問１で低いｔＨｃｙレベルを有する患者は、試験全体を通して低いｔＨｃｙレベルを有する傾向があった（逆もまた同様である）（ピアソンのＲ＝０．６２９４）。一部の患者で観察された大きな訪問間変動性は訪問間の食事／治療遵守の変化に起因し得るものであり、制限食および食事補充物の患者遵守を維持することにおける課題を強調している。

【０３８２】

【表４】

表4．試験中のtHcyレベル

患者	N	中央値（μM）	最小値（μM）	最大値（μM）
全て	52	95	2	402
小児（18歳未満）	22	74	2	361
成人（18歳以上）	30	104	10	402

【０３８３】

実施例５．ＮＨＳ－他の代謝指標

試験中、様々な実験室値を決定した（図１および表５参照）。ほとんどの患者が標準治療（タンパク質制限食、Ｂビタミン、補充物、ベタイン）に従っていたにもかかわらず、疾患のホールマークである、高いｔＨｃｙおよびＭｅｔ、ならびに低いシスタチオニンおよび総システインレベルが観察された。１０００μＭ超のメチオニンレベルが患者の１１％（１４％小児、１０％成人）で観察され、６００μＭ以上のメチオニンレベルが患者の３３％（３６％小児、３３％成人）で観察された。ほとんどの患者が補充物を摂取しているので、予想通り、高いベタイン、ビタミンＢ１２およびＢ６レベルが観察された。ＵＬＮより上のジメチルグリシン（ＤＭＧ）レベルが患者の７６％で観察され、これは一部の患者において急性心筋梗塞の高いリスクにつながり得た（スヴィンゲンら（Ｓｖｉｎｇｅｎ　ｅｔ　ａｌ．）２０１３）。ＵＬＮより上のＡＬＴレベルが患者の３７％（５２％小児；２８％成人）で観察された。正常値下限（ＬＬＮ）未満のクレアチニンレベルが患者の４３％（７４％小児、２１％成人）で観察され、これはタンパク質制限に続発する低い筋肉量により得る。ＵＬＮより上のｈｓＣＲＰレベルが検査した患者の３５％で観察された（Ｎ＝４０；１３歳以上の患者でのみ検査し、１８歳以上の患者でのみ観察された）。低いプロテインＣ活性レベルが患者の２８％で観察され、低いフィブリノーゲンレベルが患者の３１％で観察された（Ｎ＝２９；共に１３歳以上の患者でのみ検査し、１８歳以上の患者でのみ観察された）。

【０３８４】

ＡＳＴ（患者の８９％）（検査した患者全て）；アンチトロンビンＩＩＩ（患者の８３％）、およびアポリポタンパク質Ａ（患者の９３％）（１３歳以上の患者のみをこれらの実験室パラメーターについて検査した）；骨特異的アルカリホスファターゼ（患者の９７％）、血清ＣＴＸ（患者の９５％）、およびＰ１ＮＰ（患者の８７％）（１８歳超の患者のみをこれらの実験室パラメーターについて検査した）について、正常レベルが観察された。

【０３８５】

追加の実験室値を図１に提供し、バーは高い／正常／低い実験室値を有する患者の数を指し示す。

【０３８６】

【表５】

表5. 選択された異常な実験室値（全ての実験室範囲を年齢調整している）

	全ての患者	小児（18歳未満）	成人（18歳以上）
tHcy >ULN	51 (98%)	21 (95%)	30 (100%)
tHcy >50 μM	46 (88%)	18 (82%)	28 (93%)
tHcy >100 μM	33 (63%)	10 (45%)	23 (77%)
メチオニン＞ULN	45 (88%)	20 (91%)	23 (85%)
メチオニン＞1000μM	6 (11%)	3 (14%)	3 (10%)
メチオニン≧600μM	18 (33%)	8 (36%)	10 (33%)
シスタチオニン＜LLN	48 (94%)	20 (95%)	26 (93%)
DMG >ULN	41 (79%)	19 (86%)	20 (71%)
ALT >ULN	20 (37%)	12 (52%)	8 (28%)
クレアチニン＜LLN	23 (43%)	17 (74%)	6 (21%)
hsCRP* >ULN	14 (35%)	0 (0%)**	13 (45%)**
hsCRP* >2x ULN	10 (25%)	0 (0%)**	9 (31%)**
プロテインC活性* ＜LLN	8 (28%)	0 (0%)	8 (28%)
フィブリノーゲン* ＜LLN	9 (31%)	0 (0%)	9 (31%)

*hsCRP、プロテインC活性およびフィブリノーゲンは13歳以上の患者でのみ検査した。
**1人の患者については年齢が不明であった。

【０３８７】

表５および図１は、ｔＨｃｙに加えて、なかでもメチオニン、シスタチオニン、ＤＭＧ、ＡＬＴ、クレアチニン、ｈｓＣＲＰ、プロテインＣ活性、フィブリノーゲン、ＡＬＴ－ＳＧＰＴ、ベタイン、シスタチオニン、血漿ビタミンＢ６、総システイン、およびビタミンＢ１２が疾患重症度もしくは進行の代謝指標として有用となり得る、またはそうでなければ個体における疾患重症度もしくは進行を指し示し得ることを実証している。これらの患者特徴は、センターオブエクセレンスで見られ、処置され、天然タンパク質制限食および／またはＭｅｔを含まないＬアミノ酸混合物および補充物を処方されているにもかかわらず、多くの患者が、ｔＨｃｙについてのＵＬＮの５～４０倍の血漿ｔＨｃｙ値、高メチオニン血症（６０００μＭ以上）（患者の３３％：３６％小児、３３％成人で観察された）、眼欠陥、炎症の徴候、タンパク質代謝および／または肝臓機能障害を有することを実証している。これらのデータは、現在の食事および治療介入の有効性が不足していること、ならびに／あるいはセンターオブエクセレンスで頻繁に監視されている患者でさえ、ほとんどの患者が遵守的なままであることができず、高いｔＨｃｙレベルにつながることを指し示している。特に、これらのデータは、ベタインがＨＣＵにおいてｔＨｃｙレベルの適切な制御をもたらさず、したがって、通説に反して、それ自体はＨＣＵのための適当な処置ではないことも指摘している。その上、この試験は、ＨＣＵの診断、疾患進行の監視、処置に対する患者の遵守および反応の監視、生活の質の評価、具体的な患者プロファイルに適するような治療の適合、ならびに新たな処置の有効性を決定するための臨床試験において有用であると予想される、新たなＣＢＳ遺伝子変異（表３）および疾患重症度または疾患進行の新たな実験室マーカーまたは代謝指標（表５および図１）を識別した。

【０３８８】

実施例６．ＮＨＳ－骨格脆弱性

骨塩密度（ＢＭＤ）を、ホロジック社（Ｈｏｌｏｇｉｃ）またはゼネラル・エレクトリック社（Ｇｅｎｅｒａｌ　Ｅｌｅｃｔｒｉｃ）／ルナー社（Ｌｕｎａｒ）濃度計を使用して、二重エネルギーＸ線吸収測定法（ＤＸＡ）によって、３つの位置（臀部、腰椎および全身）で、ベースラインおよび１年で評価した。ＢＭＤおよびＺスコア（年齢および性に正規化した、参照群の平均ＢＭＤ値から離れた標準偏差の数）を各位置について計算した。－１～－２．５の間のＺスコアは骨減少症を指し示し、－２．５未満のＺスコアは骨粗鬆症を指し示す。ｔＨｃｙレベルを血漿で測定し、３日間の食事記録から中央総タンパク質摂取量（ｇ／日）を計算した。総タンパク質摂取量は、食事からの総天然タンパク質と患者が摂取している場合には、Ｍｅｔを含まないＬアミノ酸混合物からのタンパク質の合計として定義した。ピアソンの相関係数（Ｒ）を使用して、ＢＭＤとｔＨｃｙまたは食事性タンパク質との間の相関を計算した。表６は、異なるＺスコアに関連付けられるパーセンタイル順位を示す。

【０３８９】

【表６】

表6. Zスコアおよびパーセンタイル順位

パーセンタイル	Zスコア
5	-1.65
10	-1.29
15	-1.04
20	-0.84
25	-0.68
30	-0.53
25	-0.39
40	-0.26
45	-0.13
50	0
55	0.13
60	0.26
65	0.39
70	0.53
75	0.68
80	0.84
85	1.04
90	1.29
95	1.65

【０３９０】

ＢＭＤデータは４３人の患者について入手可能であった。中央Ｚスコアは、全ての体の位置で成人患者と小児患者の両方について負であり（表７）、骨格脆弱性を指し示している。成人患者の４６％および小児患者の５３％が、少なくとも１つの位置で、１５パーセンタイル未満（－１以下のＺスコア）の骨密度を有していた（表７）。ＢＭＤ結果およびＺスコアは、各患者について１２か月にわたって安定であった（Ｎ＝１５～２０；各位置でのＢＭＤについて訪問１と訪問３との間の相関：ピアソンのＲ＝０．９４～０．９７；ｐ＜０．０００１）。

【０３９１】

【表７】

表7．DXAスキャン位置によるZスコア結果の要約

	腎部			脊椎			体		
	全ての患者	成人	小児	全ての患者	成人	小児	全ての患者	成人	小児
N	43	24	19	42	23	19	37	19	18
平均	-0.76	-0.60	-0.97	-0.52	-0.63	-0.39	-0.72	-0.81	-0.62
SD	1.32	1.38	1.26	1.30	1.44	1.15	1.37	1.36	1.20
中央値	-0.9	-0.75	-1.00	-0.65	-0.80	-0.50	-0.8	-1.00	-0.65
範囲	-2.6 to 3.0	-2.4 to 3.0	-2.6 to 1.9	-3.2 to 3.2	-3.2 to 3.2	-2.3 to 1.9	-3.0 to 2.2	-3.0 to 2.2	-2.9 to 1.3
−1．0以下のZスコアを有する患者のN（%）	21 (48.8%)	11 (45.8%)	10 (52.6%)	14 (33.3%)	10 (43.5%)	4 (21.1%)	17 (45.9%)	10 (52.6%)	7 (38.9%)

【０３９２】

１００μＭ未満の血漿ｔＨｃｙレベルを有する患者は、１００μＭ超のレベルを有する患者よりもはるかに大きな骨格脆弱性を有していた（図２）。３つの位置全てで、血漿ｔＨｃｙレベルとＢＭＤとの間に正の相関があった（ピアソンのＲ＝０．３３～０．５１；ｐ＜０．０３；表８）。これらのデータは、３つの位置全てのＢＭＤと総食事性タンパク質摂取量との間の正の相関（ピアソンのＲ＝０．５５～０．７６；ｐ＜０．０１１；表８）によって示されるように、ＢＭＤがより多い総食事性タンパク質摂取量で改善することを実証している。３つの位置全てのＢＭＤと、炎症のマーカーであるＣ反応性タンパク質（ｈｓＣＲＰ）との間に正の相関があり（ピアソンのＲ＝０．３６～０．３９；ｐ＜０．０５１；表８）、炎症が高いｔＨｃｙまたは増加したタンパク質摂取量と相関し得ることを示唆している。

【０３９３】

【表８】

表8．BMDと他のパラメーターとの間の相関

BMD	N（全て、成人、小児）	全ての対象	成人	小児
tHcyとのピアソン相関				
腎部	45, 26, 19	0.3340 (p=0.0249)	0.1545 (p=0.4510)	0.4963 (p=0.0307)
脊椎	41, 24, 17	0.4784 (p=0.0016)	0.5001 (p=0.0128)	0.5005 (p=0.0408)
体	38, 19, 19	0.5095 (p=0.0011)	0.4772 (p=0.0388)	0.3939 (p=0.0952)
hsCRPとのピアソン相関				
腎部	33, 26, 7	0.3597 (p=0.0398)	0.3398 (p=0.0894)	0.3334 (p=0.4649)
脊椎	30, 24, 6	0.3611 (p=0.0500)	0.2875 (p=0.1732)	0.6717 (p=0.1440)
体	26, 19, 7	0.3925 (p=0.0473)	0.2999 (p=0.2122)	0.2123 (p=0.6476)
総食事性タンパク質とのピアソン相関				
腎部	24, 11, 13	0.7566 (p<0.0001)	0.7268 (p=0.0113)	0.6843 (p=0.0099)
脊椎	22, 10, 12	0.6870 (p=0.0004)	0.7073 (p=0.0221)	0.5532 (p=0.0621)

【０３９４】
これらのデータは、ほとんどのＨＣＵ患者が、比較的若齢にもかかわらず、骨格脆弱性を有することを実証しており、過去の研究を確認している（パロット エフら（Ｐａｒｒｏｔ Ｆ，ｅｔ ａｌ．）Ｊ Ｉｎｈｅｒｉｔ Ｍｅｔａｂ Ｄｉｓ．晩年に診断された成人ホモシスチン尿症患者における骨粗鬆症（Ｏｓｔｅｏｐｏｒｏｓｉｓ ｉｎ ｌａｔｅ－ｄｉａｇｎｏｓｅｄ ａｄｕｌｔ ｈｏｍｏｃｙｓｔｉｎｕｒｉｃ ｐａｔｉｅｎｔｓ）．２０００；２３：３３８－４０；ウェーバー ディーアールら（Ｗｅｂｅｒ ＤＲ，ｅｔ ａｌ．）低い骨塩密度はホモシスチン尿症を有する患者における共通の所見である（Ｌｏｗ ｂｏｎｅ ｍｉｎｅｒａｌ ｄｅｎｓｉｔｙ ｉｓ ａ ｃｏｍｍｏｎ ｆｉｎｄｉｎｇ ｉｎ ｐａｔｉｅｎｔｓ ｗｉｔｈ ｈｏｍｏｃｙｓｔｉｎｕｒｉａ）．Ｍｅｄ Ｇｅｎｅｔ Ｍｅｔａｂ．２０１６；１１７：３５１－４）。各患者について、ＢＭＤ結果およびＺスコアは１２か月にわたって安定であった。したがって、ＤＸＡによって評価されるＢＭＤおよびＺスコアは、ＨＣＵ患者における将来の臨床試験で調査処置の有効性を評価するための信頼できるエンドポイントとみなすことができる。この集団の骨の健康は、高い総食事性タンパク質摂取量および高いｔＨｃｙレベルと相関しており、ｔＨｃｙレベルを制御するために総タンパク質摂取量を慢性的に制限することによって、患者の骨格脆弱性が増加し得ることを示唆している。

【０３９５】
一般に、ＨＣＵ患者は、健康な集団よりも大きな骨格脆弱性を有する。しかしながら、上に論じられるように、患者内では、高いｔＨｃｙレベルが骨量と正に相関している。したがって、遺伝的に定義されていないＣＢＳ欠損対象を含む、上昇したｔＨｃｙレベルを有する対象における骨格症状を、本明細書に記載される方法を使用して処置して、上昇したｔＨｃｙレベルに関連付けられる骨格症状を緩和することができる。

【０３９６】
実施例７．ＮＨＳ－認知
以前の研究調査により、ＨＣＵにおける知的機能の重要な予測因子としての生涯総Ｈｃｙ（ｔＨｃｙ）間の関連が実証された（アル－デヴィク エヌら（Ａｌ－Ｄｅｗｉｋ Ｎ，ｅｔ ａｌ．）カタールの集団における古典的ホモシスチン尿症の臨床、生化学および分子特性評価による自然歴（Ｎａｔｕｒａｌ ｈｉｓｔｏｒｙ，ｗｉｔｈ ｃｌｉｎｉｃａｌ，ｂｉｏｃｈｅｍｉｃａｌ ａｎｄ ｍｏｌｅｃｕｌａｒ ｃｈａｒａｃｔｅｒｉｚａｔｉｏｎ，ｏｆ ｃｌａｓｓｉｃａｌ ｈｏｍｏｃｙｓｔｉｎｕｒｉａ ｉｎ ｔｈｅ Ｑａｔａｒｉ ｐｏｐｕｌａｔｉｏｎ）．Ｊ Ｉｎｈｅｒｉｔ Ｍｅｔａｂ Ｄｉｓ．２０１９年；４月１０日；ヤップ エスら（Ｙａｐ Ｓ，ｅｔ ａｌ．）シスタチオニンβ合成酵素欠損によるピリドキシン非応答性ホモシスチン尿症を有する早期処置個体の知的能力（Ｔｈｅ ｉｎｔｅｌｌｅｃｔｕａｌ ａｂｉｌｉｔｉｅｓ ｏｆ ｅａｒｌｙ－ｔｒｅａｔｅｄ ｉｎｄｉｖｉｄｕａｌｓ ｗｉｔｈ ｐｙｒｉｄｏｘｉｎｅ－ｎｏｎｒｅｓｐｏｎｓｉｖｅ ｈｏｍｏｃｙｓｔｉｎｕｒｉａ ｄｕｅ ｔｏ ｃｙｓｔａｔｈｉｏｎｉｎｅ β－ｓｙｎｔｈａｓｅ ｄｅｆｉｃｉｅｎｃｙ）．Ｊ Ｉｎｈｅｒ Ｍｅｔａｂｏｌ Ｄｉｓ．２００１；２４（４）：４３７－４７）。この文献から欠けているのは、認知強度または欠陥のプロファイルならびにＨＣＵの近位バイオマーカーと認知能力が関連付けられるかどうかの探索の説明である。

【０３９７】
実行機能は、努力を必要とし、注意および集中に必要とされるトップダウンの精神プロセスのセットを指す（ダイアモンド エイ（Ｄｉａｍｏｎｄ Ａ．）実行機能（Ｅｘｅｃｕｔｉｖｅ ｆｕｎｃｔｉｏｎｓ）．Ａｎｎｕ Ｒｅｖ Ｐｓｙｃｈｏｌ．２０１３；６４：１３５－６８）。実行機能は、身体的健康の変化に特に感受性であり、ＨＣＵ重症度のバイオマーカーとの関連を査定するための優れた候補である。全体的知能とは異なり、実行機能は介入を通して改善することができる（ダイアモンド（Ｄｉａｍｏｎｄ）２０１３）。認知機能を、言語、作業記憶、エピソード記憶、処理速度、セットシフティングおよび抑制制御を評価する、年齢正規化ＮＩＨ Ｔｏｏｌｂｏｘ Ｃｏｇｎｉｔｉｏｎ Ｂ

ａｔｔｅｒｙ（ＮＩＨＣＢ）を使用して、ベースラインで、および６か月毎に評価した（ワイントラウブ エスら（Ｗｅｉｎｔｒａｕｂ Ｓ，ｅｔ ａｌ．）ＮＩＨ Ｔｏｏｌｂｏｘを使用した認知評価（Ｃｏｇｎｉｔｉｏｎ ａｓｓｅｓｓｍｅｎｔ ｕｓｉｎｇ ｔｈｅ ＮＩＨ Ｔｏｏｌｂｏｘ）．Ｎｅｕｒｏｌ ２０１３：８０（１１）：Ｓ５４－６４；ワイントラウブら（Ｗｅｉｎｔｒａｕｂ ｅｔ ａｌ．）ＮＩＨ Ｔｏｏｌｂｏｘ Ｃｏｇｎｉｔｉｏｎ Ｂａｔｔｅｒｙ（ＣＢ）：導入および小児データ（ｉｎｔｒｏｄｕｃｔｉｏｎ ａｎｄ ｐｅｄｉａｔｒｉｃ ｄａｔａ）．Ｍｏｎｏｇｒ Ｓｏｃ Ｒｅｓ Ｃｈｉｌｄ Ｄｅｖ．２０１３；７８（４）：１－１５）。これらの分析は訪問からの中央スコアを使用した。１～５回の訪問からの患者データが入手可能であった。ｔＨｃｙレベルを血漿で測定した。ピアソンの相関係数（ｒ）を使用して、認知機能とｔＨｃｙ、ＣｙｓおよびＭｅｔとの間の相関を計算した。

【０３９８】

認知機能データは５１人の患者について入手可能であった。ＨＣＵ患者の全体的認知機能が重度に影響を及ぼされた（２０パーセンタイル；成人患者については２１パーセンタイルおよび小児患者については１４パーセンタイルでの中央総認知複合）。影響された認知区域には、流動性認知複合、実行機能、記憶、および処理速度が含まれていた。流動性認知複合は、記憶、実行機能および処理速度の要約スコアである。これには、新たな学習および情報処理の能力が含まれる。中央流動性認知複合は、本試験で１０パーセンタイルにあることが見出された。実行機能は、自動応答傾向の阻害、およびタスク要求に基づいて行動を切り替える能力を表す。これには、セットシフティングおよび抑制制御が含まれる。本試験における中央実行機能は、セットシフティングについては１８パーセンタイル、抑制制御については９パーセンタイルにあることが見出された。記憶は、情報を短期バッファに入れ、情報を操作する能力、ならびに情報を獲得、保管および検索する能力を表す。これには、作業記憶およびエピソード記憶が含まれる。本試験における中央記憶は、作業記憶については２４パーセンタイル、エピソード記憶については３２パーセンタイルにあることが見出された。処理速度は、情報を吸収する精神効率を表す。中央処理速度は、本試験において２４パーセンタイルにあることが見出された。

【０３９９】

言語処理機能（受容語彙（Ｒｅｃｅｐｔｉｖｅ Ｖｏｃａｂｕｌａｒｙ）および単語読み取り）ならびに過去の学習および知識を反映する認知区域（結晶性認知複合）は正常範囲内にあった。

【０４００】

ＮＩＨ Ｔｏｏｌｂｏｘ結果は、訪問間で一貫していた（患者の大部分について１０％未満のＣＶ）。クラス内相関（ＩＣＣ）は０．７３（抑制制御）～０．８９（総認知複合）の範囲であり、ＩＣＣが０．６４のエピソード記憶は例外であった。ＮＩＨ Ｔｏｏｌｂｏｘの元の検証は、０．４～０．７４のＩＣＣを適当とみなし、０．７５より上を優秀とみなした。図３は、検査した認知機能についてのＮＩＨ Ｔｏｏｌｂｏｘ中央スコアおよび四分位スコアを示す。

【０４０１】

認知と他のパラメーターとの間の相関を決定した。ｔＨｃｙレベルは、全体的認知（総認知複合）と負に相関していた（ｒ＝－０．３２；ｐ＝０．０２３；表９）；すなわち、ｔＨｃｙレベルが高いほど、認知スコアが低かった。抑制制御は、ｔＨｃｙレベルによって最も影響されたドメインであった（ｒ＝－０．３３；ｐ＝０．０１９；表９）。

【０４０２】

ＨＣＵ患者の全体的認知機能は、一般的に重度に影響を及ぼされたが（ｒ＝－０．３２；ｐ＝０．０２３；表９）、ｔＨｃｙレベルが上昇すると障害が増加した。１００μＭ超のｔＨｃｙレベルを有する患者は、全ての認知区域で、１００μＭ以下のｔＨｃｙを有する患者よりも全体的にはるかに不足した認知を有していた。１００μＭ以下のｔＨｃｙを有する患者を１００μＭ超のｔＨｃｙを有する患者と比較すると、抑制制御および受容語彙のドメインが最も統計学的に有意な差異を示した（図４）。対照的に、血漿Ｍｅｔレベ

ルは全体的認知と負に相関しており（ｒ＝－０．２８；ｐ＝０．０４９；表９）、ｔＨｃｙレベルとＭｅｔレベルの両方が可能な限り正常に近く保たれるべきであることを示唆している。Ｃｙｓレベルは全体的認知と正に相関していた（ｒ＝０．３７；ｐ＝０．００８；表９）。

【０４０３】

【表９】

表9．認知と他のパラメーターとの間の相関

認知区域	ピアソンのパラメーター	血漿tHcy	血漿Cys	血漿Met
セットシフティング	r	-0.2787	0.1547	-0.2001
	p	0.0476	0.2783	0.1591
	n	51	51	51
抑制制御	r	-0.3288	0.2223	-0.1987
	p	0.0185	0.117	0.1622
	n	51	51	51
処理速度検査	r	-0.1526	0.0565	0.0620
	p	0.2852	0.6939	0.6659
	n	51	51	51
エピソード記憶	r	-0.1372	0.3245	-0.3374
	p	0.337	0.0202	0.0155
	n	51	51	51
流動性認知複合	r	-0.28554	0.24182	-0.23209
	p	0.042	0.087	0.101
	n	51	51	51
総認知複合	r	-0.3181	0.36741	-0.27767
	p	0.0229	0.008	0.0485
	n	51	51	51

【０４０４】

低い血漿ｔＨｃｙレベルを有する患者が実行機能の測定で良い成績を上げ、ｔＨｃｙレベルの制御が知的機能を平均範囲内に維持するために必須であることを示す以前の研究を拡張している（ウォルター ジェイエイチら（Ｗａｌｔｅｒ ＪＨ，ｅｔ ａｌ．）シスタチオニンβ合成酵素欠損を処置するための戦略：過去３０年間にわたるＷｉｌｌｉｎｋ Ｂｉｏｃｈｅｍｉｃａｌ Ｇｅｎｅｔｉｃｓ Ｕｎｉｔの経験（Ｓｔｒａｔｅｇｉｅｓ ｆｏｒ ｔｈｅ ｔｒｅａｔｍｅｎｔ ｏｆ ｃｙｓｔａｔｈｉｏｎｉｎｅ β－ｓｙｎｔｈａｓｅ ｄｅｆｉｃｉｅｎｃｙ：ｔｈｅ ｅｘｐｅｒｉｅｎｃｅ ｏｆ ｔｈｅ Ｗｉｌｌｉｎｋ Ｂｉｏｃｈｅｍｉｃａｌ Ｇｅｎｅｔｉｃｓ Ｕｎｉｔ ｏｖｅｒ ｔｈｅ ｐａｓｔ ３０ ｙｅａｒｓ）．Ｅｕｒ Ｊ Ｐｅｄｉａｔｒ．１９９８；１５７（２）：Ｓ７１－６；ヤップら（Ｙａｐ ｅｔ ａｌ．）２００１、アルーデヴィクら（Ａｌ－Ｄｅｗｉｋ ｅｔ ａｌ．）２０１９）。

【０４０５】

この試験は、ＮＩＨ Ｔｏｏｌｂｏｘが、介入に対する応答の追跡を含む、ＨＣＵを有する患者における経時的な認知機能を評価するための潜在的な価値を実証する信頼できる手段であることを実証している。

【０４０６】

この試験の結果は、ＨＣＵを管理するための実用的意義を有する。神経心理学的査定は、ＨＣＵ患者のための医療の重要な構成成分であることが示されており、実行機能（応答阻害を含む）の評価がこれらの査定の一部として含まれるべきである。ＨＣＵを有する小児については、ＡＤＨＤなどの他の実行機能問題を有する小児のためのサポートと類似のサポートを考慮すべきである。

【０４０７】

ＨＣＵにおける具体的な認知欠陥の識別は、ＨＣＵによって影響される神経系に焦点を当てた将来の研究に手がかりを提供する。例えば、背側前帯状皮質活性化は、フランカー課題（ｆｌａｎｋｅｒ　ｔａｓｋ）に対する応答阻害の中心的要素である矛盾する情報の監視に関連付けられる（ボトヴィニク　エムエムら（Ｂｏｔｖｉｎｉｃｋ　ＭＭ，ｅｔ　ａｌ．）矛盾監視および前帯状皮質：更新（Ｃｏｎｆｌｉｃｔ　ｍｏｎｉｔｏｒｉｎｇ　ａｎｄ　ａｎｔｅｒｉｏｒ　ｃｉｎｇｕｌａｔｅ　ｃｏｒｔｅｘ：ａｎ　ｕｐｄａｔｅ）．Ｔｒｅｎｄｓ　Ｃｏｇ　Ｓｃｉ．２００４；８（１２）：５３９－４６）。

【０４０８】

ｔＨｃｙレベルと認知症状との間の有意な相関は、ｔＨｃｙレベルが認知障害の信頼できる指標であることを示している。したがって、遺伝的に定義されていないＣＢＳ欠損対象を含む、上昇したｔＨｃｙレベルを有する対象における認知症状を、本明細書に記載される方法を使用して処置して、上昇したｔＨｃｙレベルに関連付けられる認知症状を緩和することができる。

【０４０９】

実施例８．ｔＨｃｙ定量化法の検証

前述の実施例および表５および図１に記載されるものを含む、ホモシステイン、メチオニン、システインおよびＣＢＳ欠損に関係するその他などの代謝産物を定量化するための現在の手順は、分析前の全血試料からの血漿の分離を要求する。これは、対象からの血液試料で開始して任意の所与の代謝産物を分析するために、精巧な機器および専門的な技術的知識の必要性を追加する。定量分析のために患者血液試料を収集および調製するための安価で効率的な検証された方法が必要とされている。このような検証された方法は、例えば、患者が、検査施設の必要性なしに、自宅で血液試料を収集することを可能にすることによって、ＣＢＳ欠損を有する患者を診断するために要求される費用および時間を減少させるだろう。これらの方法はまた、自宅からの複数の試料提出を可能にすることによって、個々の対象および医療専門家が、より効率的に、リアルタイムの疾患状態を監視し、処置を追跡することも可能にするだろう。加えて、このような検証された診断学および診断方法は、対象が、医療専門家の援助なしに、信頼できるように自宅でサンプリングして代謝産物レベルを監視することを可能にすることができる。自宅でのサンプリングは、例えば、フィンガープリックおよび血漿分離デバイス（ＰＳＤ）などのデバイスを使用した、定量分析のための血液試料の収集および処理を伴う。血漿総ホモシステインを定量化するための現在の標準は、ＬＣ－ＭＳ／ＭＳによって測定されるｔＨｃｙレベルに基づく。したがって、ＬＣ－ＭＳ／ＭＳによる分析のための全血試料を収集および調製するための代替診断法が必要とされる。１つのこのような代替法は、乾燥血液スポット（「ＤＢＳ」）の収集を伴う。あるいは、またはさらに加えて、ＰＳＤの使用が採用され得る。ＤＢＳおよびＰＳＤ手法を使用して代謝産物レベルを収集および分析する方法は、例えば、その開示全体が本願明細書に援用される、国際公開第２０１４１５０９００号および米国特許出願公開第２０１２０３１８９７１号に記載されている。しかしながら、これらの代替法は決して検証されておらず、個々の対象による自宅でのサンプリングまたは自宅での検査などの自宅使用のためのこのような適用についての信頼性および有用性は評価されていない。したがって、対象の総ホモシステインレベルを、国際公開第２０１４１５０９００号に記載されるＰＳＤ法を使用して測定し、伝統的な血漿分離ＬＣ－ＭＳ／ＭＳ法と比較した。結果を表１０に提供し、「ＰＳＤ法」は国際公開第２０１４１５０９００号に記載されるＰＳＤ手法を指し、「ＬＣ－ＭＳ／ＭＳ法」は伝統的な血漿分離ＬＣ－ＭＳ／ＭＳ手法を指す。

【０４１０】
【表１０】

表10．PSD法を使用したtHcy定量化の検証

血漿tHcy（μM）	
PSD法	LC－MS／MS法
173	118
20.6	31.6
10.7	8.9
86.6	139
18.2	13.2
169	94.7
13.4	10.2
91.1	82.4
55.8	30.1
17.2	12.1
53.4	52.6
88.8	61.1
104	58.9
140	133
373	652
44	31.7
104	83.9
402	491
299	203
391	364
104	81.1
37.4	32
127	133
66.7	69.2

【０４１１】
ＰＳＤ法と伝統的なＬＣ－ＭＳ／ＭＳ法を使用して検査した試料間の相関を査定するために単純な線形回帰分析を実施した。最適当てはめ直線は１．０９６の傾き（１／傾き＝０．９１２）を有し、傾きの標準誤差は０．０８０４である（傾きの９５％信頼区間は０．９３０２～１．２６３である）。これらの結果は強力な相関を示し、個々の対象の血液試料からのｔＨｃｙの定量化におけるＰＳＤ法を検証している。
【０４１２】
等価物および範囲
当業者であれば、日常的な実験にすぎないものを使用して、本明細書に記載される開示に従って、具体的な実施形態の多くの等価物を認識する、または確かめることができる。本開示の範囲は、上記の説明に限定されることを意図しておらず、むしろ添付の特許請求の範囲に明らかにされる通りである。
【０４１３】
特許請求の範囲において、「ａ」、「ａｎ」および「ｔｈｅ」などの冠詞は、反対のことを指し示さない限り、また文脈から明らかでない限り、１つまたは２つ以上を意味し得る。反対のことを指し示さない限り、また文脈から明らかでない限り、群のメンバーの１

つ、２つ以上、または全てが所与の生成物またはプロセスに存在する、採用される、または関連する場合に、群の１つまたは複数のメンバー間に「または」を含む特許請求の範囲または説明が満たされるとみなされる。本開示は、群の正確に１つのメンバーが所与の生成物またはプロセスに存在する、採用されるまたは関連する実施形態を含む。本開示は、２つ以上の群のメンバーまたは群のメンバー全体が所与の生成物またはプロセスに存在する、採用されるまたは関連する実施形態を含む。

【０４１４】

「～を含む」という用語は、オープンであることを意図しており、追加の要素または工程の算入を許すが、要求しないことも留意されたい。「～を含む」という用語が本明細書で使用される場合、「～からなる」という用語も包含および開示される。

【０４１５】

範囲が施される場合、終点が含まれる。さらに、特に指し示さない限り、また文脈および当業者の理解から明らかでない限り、範囲として表現される値が、文脈上別段の意味を定義することが明らかな場合を除き、本開示の様々な実施形態で明言される範囲内の任意の具体的な値または部分範囲を、その範囲の下限の単位の１０分の１まで考えることができることが理解されるべきである。

【０４１６】

加えて、先行技術内に入る本開示の任意の特定の実施形態は、１つまたは複数の請求項から明示的に除外され得ることが理解されるべきである。このような実施形態は当業者公知と思われるので、除外が本明細書で明示的に明らかにされていない場合であっても、除外され得る。先行技術の存在に関連しようがしまいが、任意の理由で、本開示の組成物の任意の特定の実施形態（例えば、任意の抗生物質、治療薬または活性成分；任意の生成方法；任意の使用方法；等）を１つまたは複数の請求項から除外することができる。

【０４１７】

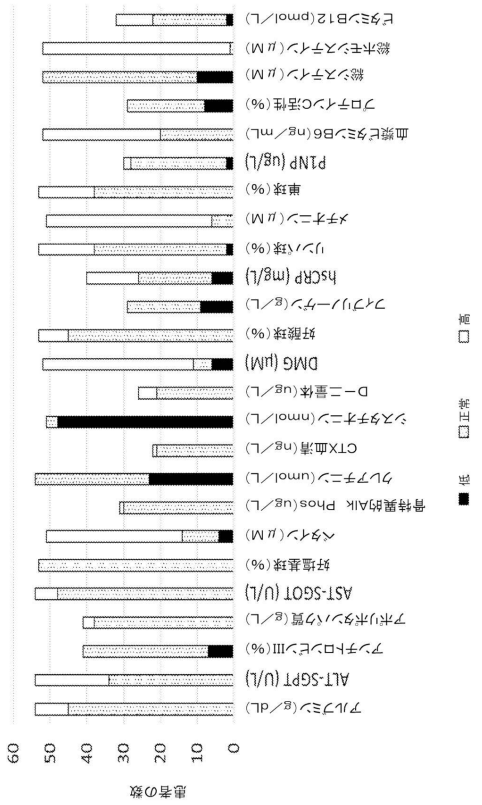
使用されている単語は限定ではなく説明の単語であること、ならびにその広範な態様において本開示の真の範囲および精神から逸脱することなく、添付の特許請求の範囲の権限内で変更を行うことができることが理解されるべきである。

【０４１８】

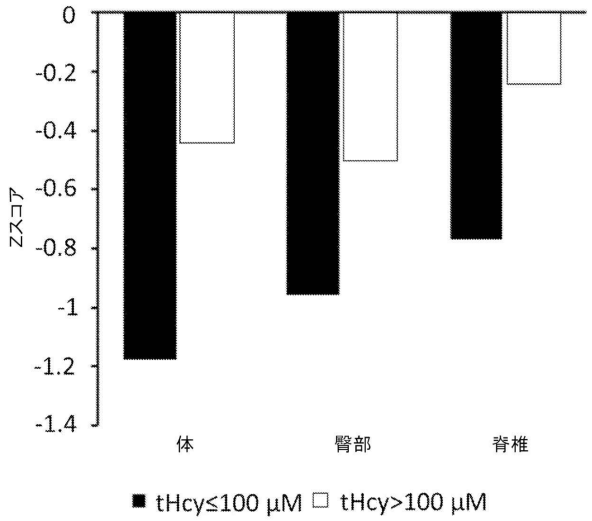
本開示をいくつかの記載される実施形態に関してある長さで、およびある特殊性で記載してきたが、本開示がこのような詳細もしくは実施形態または任意の特定の実施形態に限定されることを意図しておらず、本開示は、先行技術に照らして添付の特許請求の範囲の最も広い可能な解釈を提供し、したがって、本開示の意図される範囲を有効に包含するようにこのような特許請求の範囲を参照して解釈されるべきである。

【図面】

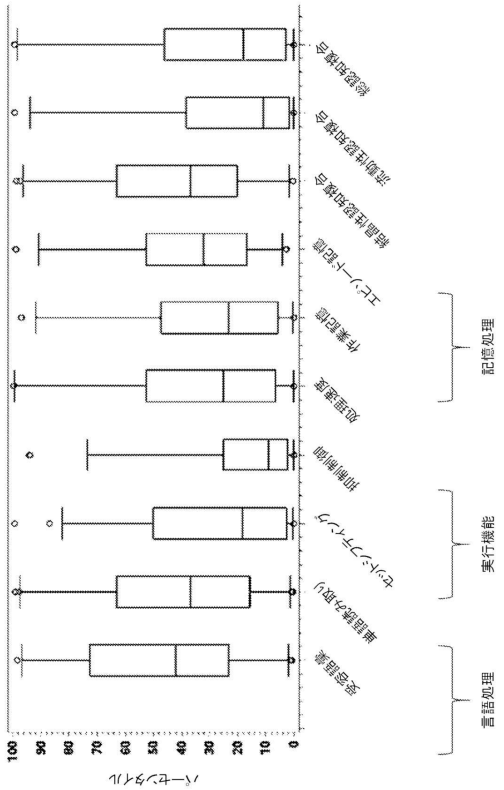
【図１】


ALT-SGPT (U/L)
AST-SGOT (U/L)
CTX血清(ng/L)
DMG (μM)
hsCRP (mg/L)
P1NP (ug/L)
高
正常
低
患者の数

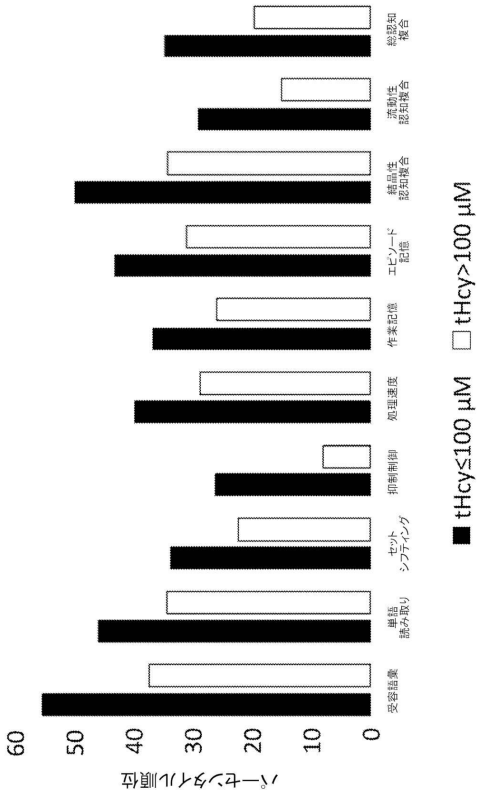
【図２】


Zスコア
体
臀部
脊椎
tHcy≤100 μM
tHcy>100 μM

【図３】


言語処理
実行機能
記憶処理
パーセンタイル

【図４】


受容語彙
単語読み取り
セットシフティング
抑制制御
処理速度
作業記憶
エピソード記憶
結晶性認知複合
流動性認知複合
総認知複合
tHcy≤100 μM
tHcy>100 μM
パーセンタイル順位

【配列表】
20225465500000001.app

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2020/049156

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC(8) - A61K 38/51; A61K 47/60; C12N 9/88; C12N 9/96 (2020.01)
CPC - A61K 38/51; A61K 47/60; C12N 9/88; C12N 9/96; C12Y 402/01022 (2020.08)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
see Search History document

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
see Search History document

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
see Search History document

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X – Y	US 2018/0318404 A1 (THE REGENTS OF THE UNIVERSITY OF COLORADO, A BODY CORPORATE) 08 November 2018 (08.11.2018) entire document	10, 13, 14 – 1-8, 11, 12
Y	SACHAROW et al. "Homocystinuria Caused by Cystathionine Beta-Synthase Deficiency," GeneReviews, 18 May 2017 (18.05.2017), Pgs. 1-21. Retrieved from the Internet: <ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1524> on 18 November 2020 (18.11.2020). entire document	1-8
Y	HALPERIN et al. "The Influences of Environmental Enrichment, Cognitive Enhancement, and Physical Exercise on Brain Development: Can we Alter the Developmental Trajectory of ADHD?," Neuroscience & Biobehavioral Reviews, 05 August 2010 (05.08.2010), Vol. 35, No. 3, Pgs. 621-634. entire document	11, 12
A	WO 2018/195006 A1 (THE REGENTS OF THE UNIVERSITY OF COLORADO, A BODY CORPORATE) 25 October 2018 (25.10.2018) entire document	1-8, 10-14
A	US 2019/0125845 A1 (THE REGENTS OF THE UNIVERSITY OF COLORADO, A BODY CORPORATE) 02 May 2019 (02.05.2019) entire document	1-8, 10-14

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"D" document cited by the applicant in the international application
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
19 November 2020	15 DEC 2020
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, VA 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300	Authorized officer Blaine R. Copenheaver Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2019)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2020/049156

Box No. I Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of item 1.c of the first sheet)

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing:

   a. ☒ forming part of the international application as filed:

      ☒ in the form of an Annex C/ST.25 text file.

      ☐ on paper or in the form of an image file.

   b. ☐ furnished together with the international application under PCT Rule 13*ter*.1(a) for the purposes of international search only in the form of an Annex C/ST.25 text file.

   c. ☐ furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search only:

      ☐ in the form of an Annex C/ST.25 text file (Rule 13*ter*.1(a)).

      ☐ on paper or in the form of an image file (Rule 13*ter*.1(b) and Administrative Instructions, Section 713).

2. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that forming part of the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.

3. Additional comments:

SEQ ID NOs: 1-5 were searched.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2020/049156

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☒ Claims Nos.: 9, 15-40
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

Form PCT/ISA/210 (continuation of first sheet (2)) (July 2019)

フロントページの続き

(51)国際特許分類		FI		テーマコード（参考）
A61K 45/00 (2006.01)		A61K	45/00	
A61P 7/02 (2006.01)		A61P	7/02	
A61K 31/4415(2006.01)		A61K	31/4415	
A61K 31/714(2006.01)		A61K	31/714	
A61K 31/519(2006.01)		A61K	31/519	
A61K 31/37 (2006.01)		A61K	31/37	
G01N 33/68 (2006.01)		G01N	33/68	
C12N 15/60 (2006.01)		C12N	15/60	ZNA
C12N 9/88 (2006.01)		C12N	9/88	

,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,IT,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

弁理士　中村 美樹

(72)発明者　セロス－モウラ、マルシア
アメリカ合衆国 ０１９８５ マサチューセッツ州 ウエスト ニューベリー ベイリーズ レーン ６

(72)発明者　バブリル、エレズ モシェ
イスラエル国 ４４８１６００ エツ エフライム ハドレブ １２ビー

(72)発明者　グラビン、フランク
アメリカ合衆国 ０２４７８ マサチューセッツ州 ベルモント チルトン ストリート １３６

Ｆターム（参考）　2G045 AA25 CA26 DA35 DA42 DA77
4B050 CC07 DD11 JJ10 LL01
4C076 AA95 CC01 CC09 CC21 CC41 EE59
4C084 AA02 AA19 BA22 BA44 DC01 NA05 NA14 ZA151 ZA152 ZA542 ZA961 ZA962 ZC211 ZC212 ZC51
4C086 AA01 AA02 BA19 BC18 CB09 DA39 MA02 MA04 NA05 ZA15 ZA96 ZC21