

値を示していた。また同一患者(case 1)で、治療で高サイトカイン血症が改善する経過中に s-ASM の測定を行った。その結果、HLH の臨床経過と一致する高フェリチン血症の経過と s-ASM の経過が一致することが示された。すなわち臨床経過の改善とともに s-ASM 値は低下した。

#### D. 考察

ASM はライソゾーム酵素として以外に、サイトカイン刺激 (TNF- $\alpha$ , INF- $\gamma$  など)、放射線刺激によるアポトーシス誘導、ストレス刺激 (紫外線、H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> など) によるアポトーシス誘導に関与することが最近報告されている。それによると上記刺激により ASM は細胞形質膜の lipid rafts を形成する sphingomyelin を直接刺激し ceramide domain を細胞形質膜上に形成し cell signaling となっていることが報告されている。それ以外に ASM の一部はライソゾームに達せず細胞外に分泌され、サイトカイン刺激 (TNF- $\alpha$ , INF- $\gamma$  など) でこの分泌が亢進することが、培養細胞で示されている。しかし実際の生体で同様の現象の観察はなかった。今回、われわれは初めてヒトで高サイトカイン血症と s-ASM の関係を観察した。今回の観察は、生体内でも高サイトカイン血症に伴う細胞内変化に大きく ASM が

関与している可能性を示唆しているとともに、細胞外に存在する sphingomyelin の代謝と s-ASM との関係など、今後の検討の必要性が示唆された。以上はニーマンピック病(NPD)A・B型の病態を考える上でも重要と思われた。

#### E. 結論

疾患病態としての高サイトカイン血症で、ASM の細胞外分泌が亢進し、細胞外 (血清中) ASM 濃度が上昇することがヒトで初めて観察された。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

Takahashi T, Abe T, Sato T, Miura K, Takahashi I, Yano M, Watanabe A, Imashuku S, Takada G. Elevated sphingomyelinase and hypercytokinemia in hemophagocytic lymphohistiocytosis. *J Ped Hemat/Onc*, 24, 401-404, 2002.

Mikami T, Takahashi T, Ishida A, Minamiya Y, Ida H, Takada G. Signaling pathway for radiation-induced apoptosis in the lymphoblasts from neuronopathic (type A) and non-neuronopathic (type B) forms of Niemann-Pick disease. *J Neurol Sci*, 199, 39-43, 2002.

研究成果の刊行に関する一覧表

< 雑誌 >

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Sakamoto T, Kawazoe Y, Shen JS, Takeda Y, Arakawa Y, Ogawa J, Oyanagi K, Ohashi T, Watanabe K, Inoue K, Eto Y, Watabe K.	Adenoviral Gene Transfer of GDNF, BDNF and TGF $\beta$ 2,, but not CNTF, Cardiotrophin-1 or IGF1, Protects Injured Adult Motoneurons After Facial Nerve Avulsion.	J Neurosci Res.		(in press)	2003
Hakuba N, Watabe K, Hyodo J, Ohashi T, Eto Y, Taniguchi M, Yang L, Tanaka J, Hata R, Gyo K.	Adenovirus-mediated overexpression of a gene prevents hearing loss and progressive inner hair cell loss after transient cochlear ischemia in gerbils.	Gene Ther	10	426-433	2003
Shen JS, Meng XL, Ohashi T, Eto Y	Adenovirus-mediated prenatal gene transfer to murine central nervous system.	Gene Ther	9	819-823	2002
Shen JS, Watabe K, Meng XL, Ida H, Ohashi T, Eto Y.	Establishment and characterization of spontaneously immortalized Schwann cells from murine model of globoid cell leukodystrophy (twitcher).	J Neurosci Res	68	588-594.	2002
Eto Y, Ohashi T.	Novel treatment for neuronopathic lysosomal storage diseases--cell therapy/gene therapy.	Curr Mol Med	2	83-89	2002
衛藤義勝	先天代謝異常症	日本医事新報	4062	43-49	2002
衛藤義勝	遺伝子治療の現状と将来	成人病と生活習慣病	32	945-947	2002
大橋十也	先天代謝異常症 (リソゾーム蓄積症)	神経内科	56	25-31	2002
井田博幸	先天代謝異常症のガイドライン	小児科診療	55	1236-1242	2002
井田博幸	日本人ゴーシェ病の臨床的、分生物学的研究	日本先天代謝異常学会雑誌	18	26-30	2002
Ken Suzuki et al	Study on new screening method for Fabry's disease	日本マス・スクリーニング学会誌	12	25	2002
衛藤義勝ほか	ファブリー病患者に対する $\alpha$ -ガラクトシダーゼ A 補充療法の多施設臨床試験成績	小児科臨床	56	133-143	2003
Takemoto Y, Suzuki Y, Shimozawa N, Tamakoshi A, Onodera O, Tsuji S, Kondo N	Epidemiology of X-linked adrenoleukodystrophy in Japan	J Hum Genet	47	590-593	2002
Tomatsu S, Orii KO, Islam MR, Shah GN, Grubb JH, Sukegawa K, Suzuki Y, Orii T, Kondo N, Sly WS	Methylation patterns of the human beta-glucuronidase gene locus: boundaries of methylation and general implications for frequent point mutations at CpG dinucleotides	Genomics	79	363-375	2002

Suzuki Y, Iai M, Kamei A, Tanabe Y, Chida S, Yamaguchi S, Zhang Z, Takemoto Y, Shimozawa N, Kondo N	Peroxisomal acyl CoA oxidase deficiency	J Pediatr	140	128-130	2002
北川照男、鈴木健	マススクリーニングの問題点と今後の展望	東京小児科医会報	21	4-11	2002
北川照男、大和田操	ライソゾーム病に対する酵素補充療法の効果	小児科	43	604-616	2002
鈴木健、大和田操、大橋十也、衛藤義勝、北川照男、	新しい Fabry 病のマス・スクリーニング法	日本先天代謝異常学会誌	18	134	2002
Tanaka A. et al.	Molecular analysis of the $\alpha$ -N-acetylglucosaminidase gene in seven Japanese patients from six unrelated families with mucopolysaccharidosis IIB (Sanfilippo type B), including two novel mutations	J Hum Genet	47	484-487	2002
Sato S. et al.	Multiple iridociliary cysts in patients with mucopolysaccharidoses	Br J Ophthalmol	86	993-934	2002
Takaura N. et al	Attenuation of ganglioside GM1 accumulation in the brain of GM1 gangliosidosis mice by neonatal gene transfer.	Gene Therapy	10	In press	
田中あけみ	先天性代謝異常症に対する骨髄移植の効果	小児科	43	199-204	2002
高浦奈津子、他	ファブリ病3家系の自験例	Cytomolecular Genet.	7	46-47	2003
Gu Y, Kodama H, Sato E, Mochizuki D, Yanagawa Y, Takayanagi M, Sato K, Ogawa A, Ushijima H	Lee CC. Prenatal diagnosis of Menkes disease by genetic analysis and copper measurement.	Brain Dev	24	715-718	2002
Shoji Y, Noguchi A, Shoji Y, Matsumori M, Takasago Y, Takayanagi M, Yoshida Y, Ihara K, Hara T, Yamaguchi S, Yoshino M, Kaji M, Yamamoto S, Nakai A, Koizumi A, Hokezu Y, Nagamatsu K, Mikami H, Kitajima I, Takada G	Five novel SLC7A7 variants and y+L gene-expression pattern in cultured lymphoblasts from Japanese patients with lysinuric protein intolerance.	Hum Mutat. Nov	20	375-381	2002
Ogawa E, Kanazawa M, Yamamoto S,	Expression analysis of two mutations in carnitine palmitoyltransferase IA deficiency.	J Hum Genet	47	342-347	2002

Ohtsuka S, Ogawa A, Ohtake A, Takayanagi M, Kohno Y.					
古田忍 大矢紀 昭, 太田茂, 高 橋浩子, 近藤雅 典, 高柳正樹, 小川恵美.	全身型Carnitine palmitoyltransferase II型 欠損症の1例.	日本小児科学会 雑誌	106	684-687	2002
高柳正樹	メチルマロン酸血症	小児科診療	65	429-132	2002
Takahashi H, Hirai Y, Migita M, Seino Y, Fukuda Y, Sakuraba H, Kase R, Kobayashi T, Hashimoto Y, Shimada T.	Long-term systemic therapy of Fabry disease in a knockout mouse by adeno-associated virus-mediated muscle- directed gene transfer.	Proc Natl Acad Sci U S A.	99	13777- 13782.	2002
Ogawa S, Matunaga YK, Suzuki Y.	Chemical modification of the $\beta$ - glucocerebrosidase inhibitor N-octyl- $\beta$ - valienamine: Synthesis and biological evaluation of 4-epimeric and 4-O-( $\beta$ -D- galactopyranosyl) derivatives.	Bioorg Med Chem	10	1967-1972	2002
Tominaga L, Ogawa Y, Taniguchi M, Ohno K, Matuda J, Oshima A, Suzuki Y, Nanba E.	Galactonojirimycin derivatives restore mutant human $\beta$ -galactosidase activities expressed in fibroblasts from enzyme- deficient knockout mouse.	Brain Dev	23	284-287	2001
Itoh M, Matuda J, Suzuki O, Oshima A, Tai T, Suzuki Y, Takashima S.	Development of lysosomal storage in mice with targeted disruption of the $\beta$ - galactosidase gene; a model of human Gm1-gangliosidosis.	Brain Dev	23	379-384	2001
Saito Y, Geyer A, Sasaki R, Kuzuhara S, Nanba E, Miyasaka T, Suzuki K, Murayama S.	Early-onset, rapidly progressive familial tauopathy with R406W mutation.	Neurology	58	811-813	2002
Saito Y, Suzuki K, Nanba E, Yamamoto T, Ohno K, Maruyama S.	Niemann-Pick type C disease: accelerated neurofibrillary tangle formation and amyloid $\beta$ deposition associated with APOE e4 homozygosity.	Ann Neurol	52	351-355	2002
Akagi M et al..	Akagi M et al.. A point mutation of mitochondrial ATPase 6 gene in Leigh syndrome.	Neuromuscul Dis	12	53-55	2002
Muramatsu T et al.	Mutational analysis of the acid ceramidase genen in the Japanese patients with Farber lipogranulomatosis.	J Inherit Meta Dis,		(in press)	2003
Takahashi T, Abe T, Sato T, Miura K, Takahashi I, Yano M, Watanabe A,	Elevated sphingomyelinase and hypercytokinemia in hemophagocytic lymphohistiocytosis.	J Ped Hemat/Onc	24	401-404	2002

Imashuku S, Takada G.					
Sakuraba, H., Matsuzawa F., Aikawa, S., Doi, H., Kotani, M., Lin, H., Ohno, K., Tanaka, A., Yamada, H., Uyama, E.	Molecular and structural studies of the GM2 gangliosidosis O variant.	J. Hum. Genet.	47	176-183	2002
Takahashi, H., Hirai, Y., Migita, M., Seino, Y., Fukuda, Y., Sakuraba, H., Kase, R., Kobayashi, T., Hashimoto, Y., Shimada, T.	Long-term systemic therapy of Fabry disease by adeno-associated virus-mediated muscle-directed gene transfer.	Proc. Natl. Acad. Sci. U S.A.	99	13777-13782	2002
Chiba, H., Sakuraba, H., Kotani, M., Kase, R., Kobayashi, K., Takeuchi, M., Ogasawara, S., Murayama, Y., Nakajima, T., Takaoka, Y., Jigami, Y.	Production in yeast of $\alpha$ -galactosidase A, a lysosomal enzyme applicable to enzyme replacement therapy for Fabry disease.	Glycobiology	12	821-828	2002
桜庭 均	リソソーム病に対する酵素補充療法の開発	小児科	43	1631-1637	2002
桜庭 均	リソソーム病—最近の酵素補充療法の開発	医学の歩み	204	460-461	2003
Okumiya, T., Sakuraba, H., Kase, R., Sugiura, T.	Imbalanced substrate specificity of mutant $\beta$ -galactosidase with Morquio B disease.	Mol. Diag. Genet	78	51-58	2003
Mikami T, Takahashi T, Ishida A, Minamiya Y, Ida H, Takada G.	Signaling pathway for radiation-induced apoptosis in the lymphoblasts from neuronopathic (type A) and non-neuronopathic (type B) forms of Niemann-Pick disease.	J Neurol Sci	199	39-43	2002

< 書籍 >

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
衛藤義勝	今日の診断指針	亀山正邦 高久史磨	先天代謝異常症	医学書院	東京	2002	1742-1744
井田博幸	Gaucher 病	白木和夫、 前川喜平	小児科学第 2 版	医学書院	東京	2002	313-315
鈴木康之 近藤直実	異染色性脳白質変性症、クラッペ病	祖父江元	看護のための最新医学講座 1 脳神経疾患	中山書店	東京	2002	520-521
鈴木康之	ムコ多糖症、ムコリピドーシス	大関武彦	今日の小児治療指針 13 版	医学書院	東京	2003	印刷中
田中あけみ	ムコ多糖症	白木和夫、 前川喜平	小児科学	医学書院	東京	2002	305-310
Suzuki Y, Oshima A, Nanba E	$\beta$ -Galactosidase deficiency( $\beta$ -galactosis): Gm1-Gangliosidosis and Morquio B disease	Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, Childs B, Vogelstein B	The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease	McGraw-Hill	New York	2002	Internet Ver
Wenger DA, Suzuki K, Suzuki Y, Suzuki K	Galactosylceramide lipidosis: globoid cell leukodystrophy (krabbe Disease)	Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, Childs B, Vogelstein B	The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease	McGraw-Hill	New York	2001	3669-3694
Suzuki Y, Oshima A, Nanba E	$\beta$ -Galactosidase deficiency( $\beta$ -galactosis): Gm1-Gangliosidosis and Morquio B disease	Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, Childs B, Vogelstein B	The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease	McGraw-Hill	New York	2001	3775-3809