

5) ニーマンピック病 B 型の心症状と低 HDL 血症に関する検討  
: 高田五郎

6) ゴーシェ病における ABR 検査について  
: 高柳正樹

厚生労働省 難治性疾患克服研究事業  
ライソゾーム病（ファブリー病含む）に関する調査研究班会議

日時：平成 17 年 12 月 1 日（木）11 時～

場所：東京慈恵会医科大学

中央棟 8 階会議室

11:00am挨拶 : Yohikastu Eto (*The Jikei University School Medicine*)

I. 新しい治療

Chairperson : Yoshiyuki Suzuki (*International University of Health and Welfare*)

11:05am

- 1) **AAV vector mediated gene therapy of lysosomal storage diseases**  
Takashi Shimada  
(*Nippon Medical School*)

11:15am

- 2) **Mutational analysis and treatment of human  $\beta$ -galactosidase deficiency**  
Eiji Nanba  
(*Tottori University, Faculty of Medicine*)

11:25am

- 3) **Fibroblast screening for chemical chaperone therapy in beta-galactosidase deficiency**  
Yoshiyuki Suzuki  
(*International University of Health and Welfare*)

11:35am

- 4) **Chemical chaperone therapy for Gaucher disease: N-octyl-b-valienamine increases the cellular activity of not only F213I but also N188S  $\beta$ -glucocerebrosidases.**  
Lei Ke  
(*Tottori University, Faculty of Medicine*)

11:45am

- 5) **Histopathological and Behavioral Improvement of Murine Mucopolysaccharidosis Type VII by Intra-cerebral Transplantation of Neural Stem Cells**  
Torayuki Okuyama  
(*National Center for Child Health and Development*)

11:45am - 12:45pm

～\*昼食\*～

## II. 調査研究

Chairperson : Kosaku Ohno(*Tottori University, Faculty of Medicine*)

12:45am

**1) Severity of mucopolysaccharidosis from the standpoint of ADL**

Yasuyuki Suzuki

(*Gifu University School of Medicine*)

12:55am

**2) Investigation on QOL of patients with Pompe disease**

Kazuya Tsuboi

(*JR Tokai General Hospital*)

13:05pm

**3) Mutation analysis and natural course for Japanese patients of Krabbe disease**

Norio Sakai

(*Osaka University Graduate School of Medicine*)

13:15pm

**4) Heart function of patients with lysosomal storage diseases**

Satoko Takei

(*The Tokyo Children's Rehabilitation Hospital*)

## III. 診断

Chairperson : Yasuyuki Suzuki (*Gifu University School of Medicine*)

13:25pm

**1) Measurement of urinary  $\alpha$ -galactosidase A protein using enzyme-linked immunosorbent assay and globotriaosylceramide using tandem mass spectrometry: Evaluation for non-invasive detection of Fabry disease**

Teruo Kitagawa

(*Tokyo Health Service Association*)

13:35pm

**2) Development of DNA microarray-based resequencing system for glucocerebrosidase**

Yuji Takahashi

(*The University of Tokyo Graduate School of Medicine*)

## IV. 酵素補充療法

Chairperson : Yasuyuki Suzuki (*Gifu University School of Medicine*)

13:45pm

**1) ERT for Fabry disease: lessons in two families**

Akemi Tanaka

(*Osaka City University Graduate School of Medicine*)

13:55pm

- 2) **Effectiveness of steroid pretreatment to infusion reaction of enzyme replacement therapy for Fabry disease**

Masahisa Kobayashi

*(The Jikei University School of Medicine)*

14:05pm

- 3) **Cytokines and nitrogen oxide metabolites in patients with Fabry's disease during enzyme replacement therapy**

Y. Watanabe

*(Kurume University, School of Medicine)*

14:15pm-14:45pm

ー\*休憩\*ー

V. 病態

Chairperson : Akemi Tanaka *(Osaka City University Graduate School of Medicine)*

14 : 45pm

- 1) **Immunocytochemical and structural analyses on a female patient with Fabry disease.**

Hitoshi Sakuraba

*(The Tokyo Metropolitan Institute of Medical Science)*

14 : 55pm

- 2) **Clinical analyses of the patients with Niemann-Pick disease**

Tsutomu Takahashi

*(Akita University School of Medicine)*

15 : 05pm

- 3) **Experiences of home mechanical ventilation therapy for 2 cases with lysosomal storage diseases (Tay-Sachs disease and Gaucher disease).**

Masaki Takayanagi

*(Chiba Children's Hospital)*

15 : 15pm

- 4) **Characteristic brain pathology in the new mouse models of sphingolipidosis**

Jyunko Matsuda

*(School of Medicine Tokai University)*

15 : 25pm-16:10pm

**Invited Lecture**

Chairperson : Yohikastu Eto *(The Jikei University School Medicine)*

**Enzyme replacement therapy in neuronopathic forms of Gaucher disease**

Prof. Michael Beck, MD

*(Children's -Hospital University of Mainz)*

厚生労働省 難治性疾患克服研究事業

ライソゾーム病（ファブリー病含む）に関する調査研究班会議

日時：平成18年7月19日（水）12時30分～

場所：東京慈恵会医科大学 カンファレンスルーム A  
（オセ管理棟ビル）

総合司会： 大橋十也

13:20

班長挨拶

衛藤義勝（東京慈恵会医科大学）

ご挨拶

牧野友彦（まきのともひこ）

厚生労働省健康局疾病対策課 係長

13:30

I. 臨床研究並びに疫学研究

座長：芳野信

1) ライソゾーム病患者における ADL と QOL—平成14年度調査と比較して  
：高柳正樹（千葉県こども病院）

2) ムコ多糖症の QOL:精神心理的側面の検討  
：鈴木 康之、倉坪和泉、加藤智美  
（岐阜大学医学教育開発研究センター）

3) ライソゾーム病の QOL 改善に資する研究

①診断フローチャート集の作成 ②羊膜幹細胞の分離培養と供給  
：桜川宣男（東京都小児療育病院）

4) ライソゾーム病患者における健康関連 QOL および基本的 ADL の調査研究  
：坪井 一哉（JR 東海総合病院）

5) ニーマンピック病に関する臨床的研究  
：高田 五郎（秋田大学）

14:30

II. 現行の治療法並びに診断法の検討

座長：桜庭 均

1) ムコ多糖症の治療効果判定

: 田中 あけみ (大阪市立大学)

2) Fabry 病酵素補充療法の効果について

: 大橋十也 (東京慈恵会医科大学)

3) ライソゾーム病酵素製剤の国内臨床開発の問題と対応

: 奥山虎之 (国立成育医療センター)

4) 日本人孤発性パーキンソン病患者における glucocerebrosidase (GBA) 遺伝子のリシーケンシングによる解析

: 三井純、高橋祐二、後藤順、辻 省次  
(東京大学附属病院)

5) 透析患者における Fabry 病の疫学研究と Pompe 病、MPS1 型の新生児スクリーニング法の開発

: 北川照男 1)、鈴木 健 1)、石毛信之 1)、大和田 操 2)、

1) (財)東京都予防医学協会 2) 女子栄養大学 小児栄養学科

★ ☆ 休憩 ☆ ★

15:35

III. 新規治療法の開発

座長：大橋十也

1) シャペロン療法モニタリングのためのマウス神経学的評価法の開発

: 一ノ宮悟史、鈴木義之  
(国際医療福祉大学)

2) GM1-ガングリオシドーシスの遺伝子変異とケミカルシャペロンの効果

: 難波 栄二 (鳥取大学)

3) 神経変性を伴うライソゾーム病の遺伝子治療

: 島田 隆 (日本医科大学)

16 : 05

#### IV. 病態の解析

座長：鈴木康之

- 1) 日本人 I-CELL 病の遺伝子解析  
: 酒井規夫 (大阪大学)
- 2) ポンペ病の分子病態解明とその臨床応用  
: 桜庭 均 (東京都臨床医学総合研究所)
- 3) ライソゾーム蓄積症の病態におけるサイトカインの役割  
: 芳野 信 (久留米大学)
- 4) ニーマン・ピック病 C 型の IL-6 とアストログリオシス  
: 大野 耕策 (鳥取大学)
- 5) 神経型ゴーシェ病モデルマウス (サポシン C ノックアウトマウス) の作成  
: 松田純子 (東海大学)

終了予定 16 : 55

厚生労働省 難治性疾患克服研究事業

ライソゾーム病（ファブリー病含む）に関する調査研究班公開班会  
プログラム

11月24日（金）

場所： 東京慈恵会医科大学大学1号館  
3階講堂

厚生労働省 難治性疾患克服研究事業ライソゾーム病（ファブリー病含む）  
に関する調査研究班 公開班会議・第1部

総合司会：小林博司

8：55～9：00 ご挨拶 主任研究者 衛藤義勝

ご挨拶 厚生労働省疾病対策課 課長補佐 林 修一郎

9：05～9：35 新規診断法の確立 座長：高橋 勉

1、尿  $\alpha$ -galactosidase A 蛋白と globotriaosylceramide 測定による Fabry 病  
ハイリスク・スクリーニングの成績

北川照男 1)、鈴木健 1)、石毛信之 1)、大和田操 2)、大橋十也 3)、  
小林正久 3)、衛藤義勝 3)

1) (財) 東京都予防医学協会、2) 女子栄養大学大学院、

3) 東京慈恵会医科大学小児科

2、パーキンソニズムを呈する疾患患者における Glucocerebrosidase (GBA) 遺伝  
子の resequencing 解析

三井純、高橋祐二、伊達英俊、岩田淳、後藤順、辻省次  
東京大学神経内科

9：35～10：35 調査研究 座長：酒井規夫

3、日本人 Fabry 病ヘテロ症例の自然歴についての研究

小林正久 1)、大橋十也 2)、井田博幸 1)2)、衛藤義勝 1)2)

1) 東京慈恵会医科大学小児科、2) 同 DNA 医学研究所遺伝子治療研究  
部



4、ゴーシェ病患者における健康関連QOLの検討

坪井一哉

名古屋セントラル病院血液内科

5、日本人におけるニーマンピック病の頻度・病型・予後

高橋勉、野口篤子、高田五郎

秋田大学医学部生殖発達医学講座小児科学分野

6、ムコ多糖症Ⅱ型患者と家族のメンタルヘルス

鈴木康之 1)、倉坪和泉 2)

1) 岐阜大学医学部医学教育開発研究センター、2) 同小児病態学

10 : 35～11 : 05

酵素補充療法及び骨髄移植療法

座長：芳野信

7、ライソゾーム病酵素製剤の国内開発の諸問題について

奥山虎之

国立成育医療センター遺伝診療科

8、ムコ多糖症Ⅱ型患者に対する骨髄移植の中樞神経への効果の評価について

田中あけみ 1)、澤田智 1)、酒井規夫 2)、加藤俊一 3)、山野恒一 1)

1) 大阪市立大学大学院医学系研究科発達小児医学、2) 大阪大学大学院医学系研究科小児発達医学、3) 東海大学医学部基盤診療学系・再生医療科学

9、ファブリー病患者の酵素補充療法前・経過中の血液中サイトカインなどの推移

芳野信 1)、渡辺順子 1)、井田博幸 2)、田嶋朝子 2)、小林正久 2)、大橋十也 2)、衛藤義勝 2)

1) 久留米大学小児科、2) 東京慈恵会医科大学小児科

11 : 05～12 : 20

新規治療法の開発

座長：桜川宣男

10、神経変性を伴うライソゾーム病の細胞遺伝子治療

島田隆

日本医科大学第二生化学教室

- 11、ゴーシェ病に対するケミカルシャペロン療法  
大野耕策 1)、雷 珂 1)、二宮治明 1)、井田博幸 2)、衛藤義勝 2)、  
飯田真己 3)、鈴木義之 4)  
1) 鳥取大学医学部、2) 東京慈恵会医科大学、3) 生化学工業株式会社  
4) 国際医療福祉大学

- 12、シャペロン療法モニタリングのためのマウス神経学的評価法の開発  
一ノ宮悟史、鈴木義之  
国際医療福祉大学大学院

- 13、ライソソーム病の細胞治療用の移植細胞の開発研究  
-羊膜由来 SP 細胞の性質検討と酵素活性-  
桜川宣男 1)、小林 護 1)、加茂 功 1)  
1) 北里大学医療衛生学部再生医療寄附講座

12 : 30～13 : 15                    厚生労働省 難治性疾患克服研究事業  
事務連絡会議    (大学1号館17階カンファレンスルーム)

13 : 30～14 : 45                    ライソゾーム病 (ファブリー病含む) に関する調査研  
究班  
公開班会議・第2部                    総合司会 : 小林博司

13 : 30～14 : 45                    病態    (1)                    座長 : 大野耕策

- 14、GM1-ガングリオシドーシスモデルマウス神経変性機構の解析  
檜垣克美 1)、高村歩美 1)、松田潤一郎 2)、鈴木義之 3)、難波栄二 1)  
1) 鳥取大学生命機能研究支援センター遺伝子探索分野  
2) 医薬基盤研究所生物資源研究部、3) 国際医療福祉大学大学院

- 15、スフィンゴリピドーシスモデルマウスにおける領域特異的神経細胞死とそ  
の制御  
松田純子、米重あづさ、鈴木邦彦  
東海大学未来科学技術共同センター糖鎖工学研究施設

16、ガルゴイリズム様顔貌、知能発達遅延、肝脾腫、尿中フリーシアル酸の排泄増多を示し、Salla病と考えられる一女兒例

高柳正樹

千葉県こども病院代謝科

14:15~14:45

病態 (2)

座長: 松田純子

17、I-cell病患者由来の培養繊維芽細胞における蓄積物質の解析

川島育夫 1)、大澤真似 1)、福重智子 2)、永山善久 3)、新井田要 4)、神崎保 2)、桜庭均 1)

1) 東京都臨床医学総合研究所、2) 鹿児島大学大学院皮膚疾患学、

3) 新潟市民病院小児科、4) 金沢大学大学院血管発生発達病態学

18、日本人 I-cell 病の遺伝子解析

酒井規夫 1)、大友孝信 1)、村松 岳 1)、奥山虎之 2)、芳野 信 3)、

田中 あけみ 4)、大浦敏博 5)、中林啓記 6)、谷池雅子 1)、大藺恵一 1)

1) 大阪大学大学院医学系研究科小児発達医学、2) 国立成育医療センター、

3) 久留米大学、4) 大阪市立大学、5) 東北大学、6) 日本大学

# 分担研究報告書

平成16-18年度  
厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)  
分担研究報告書

ライソゾーム病の実態調査、酵素補充療法の効果、および新規治療法の開発に関する研究

分担研究者 衛藤義勝  
研究協力者 小林博司、小林正久

研究要旨：ライソゾームのなかでもファブリー病、Krabbe病、ポンペ病、ムコ多糖症(MPS)に関してQOL、ADL、自然歴の把握、酵素補充療法の効果と副作用について、また遺伝子治療の開発について研究がなされた。特にファブリー病は酵素補充療法が開始されて年数が経ちつつあり、日本人における効果と副作用の詳細が明らかになり、今後の診療に直接結びついていく結果といえる。Krabbe病はレンチウイルスベクターを用いた遺伝子治療の研究が開始されている。ポンペ病は酵素補充の本格運用を前に実態把握した。MPSVI型の調査では罹患状況から1名の酵素補充療法適応患者が確認された。

A. 研究目的

ライソゾーム病における QOL の把握を的確にし、診断、治療に役立てるとともに、新規治療法開発のための基礎研究も併せて行う。

B. 研究方法

(1) 平成16年：

1. ファブリー病の酵素補充療法の副作用に関して、出現の有無、出現の時期と時間、回数、症状、対応などをアンケート調査

2. ファブリー病の酵素補充療法の効果に関して、酵素補充療法を受けた患者に2ヶ月から4年の間、血清Cr値、心エコー、心電図を施行

3. 新規治療法：Krabbe病の遺伝子治療の基礎的実験として欠損酵素である galactocerebrosidase 発現遺伝子を組み込んだ HIV ベクターを構築した。

(2) 平成17年：

1. ファブリー病の酵素補充療法の副作用に対するステロイド前投の効果を検査するため開始2時間前に PSL 0.5 mg/kg の内服を施行。

2. 新規治療法：Krabbe病の遺伝子治療の基礎的研究として組み替え HIV ベクターを細胞株(293A, SVG など)に感染させ酵素活性を調べた。更に新生児モデルマウスへの静脈注射も施行。

(3) 平成18年：

1. ムコ多糖症(MPS)VI型、ファブリー病女性ヘテロ症例、ポンペ病の自然歴調査のため、アンケート調査を施工した。

2. 新規治療法：Krabbe病のモデルマウスである Twitcher mouse を交配し遺伝子診断により Homozygote マウスを選別し日令1-2の新生児マウスに対し、顔静脈より1回当たり50-100・1投与する。治療群と未治療群において体重増加、Twitching(尾の震え)などの症状発現、および各臓器における GALC 酵素活性の発現、病理学的検討を行った。

C. 研究結果

(1) 平成16年：1. ファブリー病の酵素補充療法を受けた20例中9例に副作用。

2. ファブリー病の酵素補充療法効果：血清

クレアチニンはヘミ接合 23 人中 16 人 (70%) がベースライン維持。ベースライン維持した投与開始時平均年齢は 28.8 歳、透析に至った症例では 33.0 歳。心機能は僧帽弁逆流の 23%、大動脈弁逆流の 25%、壁肥厚の 70% に改善をみたが、房室ブロック、心房細動などは改善例がなかった。

3. 組替え HIV ベクターはフローサイトメトリーにより  $2 \times 10^8$  TU/ml の力価を呈した。

## (2) 平成 17 年

1. ファブリー病の酵素補充療法の開始 2 時間前ステロイド前投した 6 例中 5 例 83% は副作用を防止しステロイドも漸減中止とした。

2. 新生児 Krabbe モデルマウスへの組換え HIV 投与では 1 週間後に肝臓のみ活性上昇が見られたが、脳など他臓器では上昇が見られなかった。

## (3) 平成 18 年

1. MPSVI 調査では全国で 6 例が生存していることが判明しそれらの症例に関して 2 次調査を行なったところ 1 例が新規の酵素補充療法の対象者であることが判明した。

ファブリー女性ヘテロ例では初発症状として最も多かったのは四肢末端痛であり、平均発症年齢は 23.5 才、平均診断年齢は 35.0 才であった。各症状の発症率は、四肢末端痛 50.0%、発汗異常 16.7%、角膜混濁 50.0%、尿蛋白 38.9%、透析を要する腎不全 5.6%、左心肥大 38.9%、脳梗塞 8.3% であり、これらのいずれかの症状を有する症候性ヘテロの割合は 86.1% であった。

Pompe 病の調査ではわが国の Pompe 病患者数は今回の結果では 37 名であり、男女ほぼ同数で遅発発症型が過半数を占める。Activity of Daily Life (ADL) は外来管理が主体で比較的自立度は高いといえるが、呼吸補助を必要としている割合も 64.2% と高い。症候として知能低下はほぼなく、酵素補充の効果は早

期であればきわめて高いとされ、治療による社会還元効果も大きいといえる。

2. 引き続き Krabbe 新生児モデルマウスへの遺伝子治療の検討がなされ、投与量・回数の調整・ベクター改良などにより効果の改善が期待される。

## D. 考察:

ファブリー病では酵素補充症例の 45% に副作用が見られ、ステロイド前投与が効果のあることが判明した。効果の点では腎機能維持、心臓弁膜症、心筋壁肥厚などの改善にある程度効果のあることはわかったが、房室ブロック、心房細動などでは改善はみられなかった。女性ヘテロ症例では四肢末端痛が初発として最も多く、その他の特徴も判明した。Pompe 病は ADL は生存例では遅発型が多いため外来での管理が主体であったが呼吸補助率は高く、酵素補充療法の本格的導入が急務である。Krabbe 病は HIV ベクターの有効性が十分でなく今後の検討が必要である。

## E. 結論

今回ファブリー病、Krabbe 病、ポンペ病、ムコ多糖症に関して QOL、ADL、自然歴の把握、酵素補充療法の効果と副作用について、また遺伝子治療の開発について研究がなされた。特にファブリー病は酵素補充療法が開始されて年数が経ちつつあり、日本人における効果と副作用の詳細が明らかになり、今後の診療に直接結びついていく結果といえる。他の研究も臨床に直結した成果がえられつつある。

## F. 健康危険情報 なし

## G. 研究発表

### 【論文発表】

1. Ohashi T, Eto Y: Cell Therapy for Peripheral Disease and Reconstructive

- Applications: Transplants for Lysosomal Storage Disease. Cellular Transplantation From Laboratory to Clinic. C.R. Halberstadt, D.F. Emerich. (edit): Elsevier Inc, pp205-213, 2007
2. Kobayashi H, Watabe K, Izuka S, et al: Successful Transduction of Mammalian Astrocytes and Oligodendrocytes by Pseudotyped Baculovirus Vector in Vitro and in Vivo. *Jikei Medical Journal* 53(2):55-62, 2006
  3. Shiba H, Okamoto T, Futagawa Y, et al: Adenovirus vector-mediated gene transfer using degradable starch microspheres for hepatocellular carcinoma in rats. *J Surg Res* 133(2):193-196, 2006
  4. Fujiwara T, Tanaka N, Kanazawa S, et al: Multicenter phase I study of repeated intratumoral delivery of adenoviral p53 in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 24(11):1689-1699, 2006
  5. Yuza Y, Yokoi K, Sakurai K, et al: Allogenic bone marrow transplantation for late-infantile neuronal ceroid lipofuscinosis. *Pediatr Int* 47(6):681-683, 2005
  6. Tanaka M, Ohashi T, Kobayashi M, et al: Identification of Fabry's disease by the screening of alpha-galactosidase A activity in male and female hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 64(4):281-287, 2005
  7. Ichinose M, Nakayama M, Ohashi T, et al: Significance of screening for Fabry disease among male dialysis patients. *Clin Exp Nephrol* 9(3):228-232, 2005
  8. Kitagawa T, Ishige N, Suzuki K, et al: Non-invasive screening method for Fabry disease by measuring globotriaosylceramide in whole urine samples using tandem mass spectrometry. *Mol Genet Metab* 85(3):196-202, 2005
  9. Eto Y, Ohashi T, Utsunomiya Y, et al: Enzyme replacement therapy in Japanese Fabry disease patients: the results of a phase 2 bridging study. *J Inher Metab Dis* 28(4):575-583, 2005
  10. Meng XL, Shen JS, Watabe K, et al: GALC transduction leads to morphological improvement of the twitcher oligodendrocytes in vivo. *Mol Genet Metab* 84(4):332-343, 2005
  11. Shen JS, Meng XL, Yokoo T, et al: Widespread and highly persistent gene transfer to the CNS by retrovirus vector in utero; implication for gene therapy to Krabbe disease. *J Gene Med* 7(5):540-551, 2005
  12. Shen JS, Meng XL, Maeda H, et al: Widespread gene transduction to the central nervous system by adenovirus in utero: ; implication for prenatal gene therapy to brain involvement of lysosomal storage disease. *J Gene Med* 6(11):1206-1215, 2004
  13. Sakurai K, Iizuka S, Shen JS, et al: Brain transplantation of genetically modified bone marrow stromal cells corrects CNS pathology and cognitive function in MPS VII mice. *Gene Ther* 11(19):1475-1481, 2004
  14. Lin H, Sugimoto Y, Ohsaki Y, et al: N-octyl-beta-valienamine up-regulates activity of F213I mutant

- beta-glucosidase in cultured cells;a potential chemical chaperone therapy for Gaucher disease. *Biochim Biophys Acta* 1689(3):219-28, 2004
15. Hamanoue M, Yoshioka A, Ohashi T, et al: NF-kappaB prevents TNF-alpha-induced apoptosis in an oligodendrocyte cell line. *Neurochem* 29(8):1571-1576, 2004
  16. Eto Y, Shen JS, Meng XL, et al: Treatment of lysosomal storage disorders;Cell therapy and gene therapy. *J Inherit Metab Dis* 27(3):411-415, 2004
  17. Eto Y:Lisosomal disease with endocrine abnormality. *Nippon Rinsho*. 28;Suppl 3:579-581, 2006 Japanese.
  18. 小林博司, 有賀賢典, 田嶋朝子, 他: 本邦初のムコ多糖症 I 型に対する酵素補充療法, *日小児誌* 110(4):521-525, 2006
  19. 衛藤義勝: リンゾーム病に伴う内分泌異常 別冊日本臨牀、新領域別症候群シリーズ No.3、579-581、2006 年
  20. 衛藤義勝: Fabry 病. *小児科診療* 69(11):1724-1734, 2006
  21. 衛藤義勝: Fabry 病に対する  $\alpha$ -galactosidase. *腎と透析* 61(2):247-251, 2006
  22. 衛藤義勝:Pompe 病. *小児科診療増刊号 診断と治療社* 69: 550 - 553, 2006
  23. 衛藤義勝. 先天代謝異常のスクリーニング. 改定 6 版 基準値と異常値の間—その判定と対策—. 2006: 中外医学社
  24. 小林博司, 衛藤義勝: Pompe 病酵素補充療法—その効果と問題点— 特集先天代謝異常症—日常診療での必須知識—, *小児科診療* 11(199):1743-1747, 2006
  25. 衛藤義勝: 遺伝子治療と再生医療の現状と展望, *腎と透析*, 59: 440-444, 2005
  26. 藤原優子, 大橋十也, 衛藤義勝: Fabry 病の心血管病変に対する酵素補充療法の評価、*神経内科*; 62(1) 49-55 2005
  27. 衛藤義勝: ファブリー病の酵素補充療法, 浅野泰他編: 先端医療シリーズ 31, 腎臓病-診断と治療の最前線, 東京, pp 88-91, 2005
  28. 衛藤義勝, 井田博幸: ファブリー病について, 衛藤義勝編: ファブリー病-基礎から臨床までの最近の知見-, ブレーン出版, 東京, pp3-10, 2004
  29. 衛藤義勝: 先天性代謝異常症 疾患モデル動物, 別冊医学のあゆみ: 73-75, 2004
- 【特別講演、講演会、シンポジウム】
1. Eto Y. Gene Therapy and Cell Therapy in neurogenetic disorders. 第 2 回ヨーロッパ神経遺伝学会. Rostock, Oct. 2006
  2. 衛藤義勝. 成人にみられる代謝異常症—最近の治療の進歩. 熊本医師会. 熊本, 2006.10
  3. Eto Y. Novel treatment for neurogenetic disorders. T The 10th International Congress of Inborn Errors of Metabolism. Chiba, Sep. 2006
  4. Eto Y. Gene Therapy and Cell Therapy in Lysosomal Storage Disease. The 12th Annual meeting of Japan Society of Gene Therapy. Tokyo, Aug. 2006
  5. 衛藤義勝. 脳を治す—遺伝性神経疾患の治療は可能か. 第 48 回日本小児神経学会. 舞浜, 2006. 6
  6. 衛藤義勝. ファブリー病の最近の治療に関して. 日本ファブリー病研究会. 新潟, 2006. 5
  7. Eto Y. Female Fabry disease.



- International Symposium of Lysosomal Disease. Stockholm, April. 2006
8. Eto Y. Cell Therapy and Gene Therapy Lysosomal disease. Taipei, March. 2006
  9. Eto Y. Female Fabry disease in Japan. European Symposium of Lysosomal Storage Disease. Athens, March. 2005.
  10. Eto Y. Cell Therapy and Gene Therapy in Mucopolysaccharidosis First Meeting of Korean Society of Mucopolysaccharidosis. Seoul, March. 2005.
  11. 衛藤義勝. ファブリ病の酵素治療. 第48回日本腎臓病学会.(シンポジウム). 横浜, 2005,6
  12. 衛藤義勝. リンゾーム病の最近の酵素補充療法の進歩. 第1回大阪先天代謝異常学会. 大阪, 2005,6
  13. 衛藤義勝. リンゾーム病の酵素治療. 第50回日本人類遺伝学会. 岡山, 2005.9
  14. 衛藤義勝. 遺伝性神経疾患の治療. 山口小児神経研究会. 山口, 2005.9
  15. 衛藤義勝: リンゾーム病の酵素治療の最近の進歩. 東海先天代謝異常学会. 名古屋, 2005.10
  16. Eto. Y. Fabry disease in Japan. LSD symposium. Athens, Nov. 2005
  17. Eto. Y. Japanese Experience in Fabry disease. The 6th Asian Symposium of LSD. Bangkok, Nov. 2005
  18. Eto Y. MPS-1Clinical Trial, Japanese case. MPS International Workshop. Amsterdam, 2004.9
  19. Eto Y.. Urinary Screening of Fabry disease and Clinical trial Phase III enzyme therapy in Japan. International workshop of Fabry disease. Paris, 2004.10
  20. 衛藤義勝. リンゾーム病の酵素補充療法. 第1回熊本先天代謝異常学会. 熊本, 2004.5
  21. 衛藤義勝. 遺伝性疾患の最近の進歩. ゲノム医療九州大学小児科 100周年記念大会. 福岡, 2004.6
  22. 衛藤義勝. Fabry病の酵素治療. 第39回日本小児腎臓病学会. 熊本, 2004.6
- 【学会発表】
1. Kobayashi M, Ohashi T, Ida H, Eto Y. Clinical manifestations of Japanese heterozygotes with Fabry disease. The 10th International Congress of Inborn Errors of Metabolism. Makuhari, Sep. 2006
  2. Qiu WJ, Izuka S, Ohashi T, Eto Y. Correction of The alpha-Galactosidase A deficiency and Reduction of Glycolipid Storage in Fabry Mice Receiving Transduced Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells. The 10th International Congress of Inborn Errors of Metabolism. Makuhari, Sep. 2006
  3. 月花環, 林孝彰, 竹内智一, 久保朗子, 大橋十也, 井田博幸, 衛藤義勝, 北原健二. 新規 OAT 遺伝子変異を認めたビタミン B6 非反応性脳回状脈絡網膜萎縮の同胞例, 第60回臨床眼科学会. 京都, 2006.10
  4. 小林博司, 森田麻子, 大橋十也, 衛藤義勝. レンチウイルスを用いた Krabbe 病モデルマウスの遺伝子治療. 第48回日本小児神経学会総会. 舞浜, 2006.6
  5. Kobayashi H, Morita A, Ohashi T, Eto Y. Lentivirus mediated gene therapy for Krabbe disease. The 10th International Congress of Inborn

- Errors of Metabolism. Makuhari, Sept. 2006
6. Kobayashi H, Morita A, Ohashi T, Eto Y. Lentivirus mediated gene therapy for Krabbe disease. The 12th Annual Meeting of Japan Society of Gene Therapy. Tokyo, August. 2006
  7. 小林博司, 有賀賢典, 井田博幸, 大橋十也, 衛藤義勝. ムコ多糖 I 型日本人女性の継続的な酵素補充による治療経過について. 第 12 回日本ライソゾーム研究会. 東京, 2006. 11
  8. 小林博司, 井田博幸, 大橋十也, 船塚真, 宍倉啓子, 鈴木よう子, 大澤真木子, 衛藤義勝. 遅発型 Pompe 病日本人男性に対する酵素補充療法. 第 1 回日本ポンペ病の会. 東京, 2006. 11
  9. Sakurai K, Iizuka K, Shen JS, Mor T, Umezawa A, Ohashi T, Eto Y. Intraventricular transplantation of genetically modified bone marrow stromal cells corrects brain function of MPSVII mice. Pediatric Academic Societies (PAS) 2005 Annual Meeting. Washington D.C, May. 2005
  10. 櫻井謙, 田嶋朝子, 飯塚佐代子, 沈勁松, 孟興麗, 鈴木登, 大橋十也, 衛藤義勝. ES 細胞由来神経前駆細胞のマウス脳室内移植によるリソゾーム蓄積症の治療法の開発. 第 108 回日本小児科学会学術集会. 東京, 2005. 4.
  11. Sakurai K, Tajima A, Iizuka S, Kaneshiro, E Suzuki N, Ohashi T, Eto Y. Embryonic Stem Cells and Gene Therapy for Lysosomal Storage Diseases. The 11th Annual Meeting of Japan Society of Gene Therap. Tokyo, July. 2005
  12. Kobayashi H, Morita A, Shen JS, Meng XL, Ohashi T, Donald B Kohn, Eto Y. Retorovirus and Lentivirus mediated gene therapy for Krabbe disease. The 11th Annual Meeting of Japan Society of Gene Therapy. Tokyo, July. 2005
  13. Sakurai K, Kaneshiro E, Iizuka S, Tajima A, Mori T, Umezawa A, Ohashi T, Eto Y. Intracerebral transplantation of genetically modified bone marrow stromal cells in adult MPS VII mice. 第 48 回日本先天代謝異常学会. 島根, 2005. 11
  14. 小林博司. 森田麻子. 沈勁松. 孟興麗. 大橋十也. 衛藤義勝. レトロウイルス. レンチウイルスを用いた Krabbe 病に対する遺伝子治療. 第 48 回日本先天代謝異常学会. 島根, 2005. 11
  15. Sakurai K. Gene and Cell Therapy for Lysosomal Storage Diseases. Research Seminar in Childrens Hospital Los Angeles, at Los Angeles, June. 2004.
  16. Sakurai K, Iizuka S, Meng XL, Shen JS, Mori T, Umezawa A, Ohashi T, Eto Y. Correction of the CNS pathology and function of MPS VII mice by intraventricular transplantation of genetically modified bone marrow stromal cells. The 7th Annual Meeting of American Society of Gene Therapy. Minneapolis, June. 2004
  17. 櫻井謙, 田嶋朝子, 飯塚佐代子, 沈勁松, 孟興麗, 鈴木登, 大橋十也, 衛藤義勝. マウス胚性幹細胞を用いたライソゾーム病の細胞治療法の開発. 第 47 回日本先天代謝異常学会. 宇都宮市, 2004. 11
  18. 櫻井謙, 田嶋朝子, 飯塚佐代子, 沈勁松, 孟興麗, 鈴木登, 大橋十也, 衛藤義勝. マウス胚性幹細胞を用いたライソゾーム病の細胞治療法の開発. 第 10 回ライソ

ゾーム病研究会. 東京, 2004. 12.

19. Shen JS, Meng XL, , Ohashi T, Eto Y. Retrovirus mediated in utero gene therapy to the CNS. The 10th Annual Meeting of Japan Society of Gene Therapy. Tokyo, Aug. 2004.
20. Tajima A . A case report of congenital nephrogenic diabetes insipidus with a novel AVPR2 Mutation. 5th GeNeSIS Symposium and Investigators Meeting. Florence, Italy, May. 2004
21. 田嶋朝子, 伊東建, 飯塚佐代子, 沈勁松, 大橋十也, 井田博幸, 衛藤義勝. In vitro におけるゴーシェ病モデルの細胞の作成およびその評価. 第 47 回日本先天代謝異常学会. 宇都宮市, 2004. 11

#### H. 知的財産権の出願・登録

なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
ライソゾーム病（ファブリー病含む）に関する調査研究班  
分担研究報告書

ライソゾーム病患者における健康関連QOLおよび基本的ADLの調査

分担研究者 坪井 一哉（名古屋セントラル病院 血液内科）

研究要旨

ライソゾーム病は、リソソーム内の様々な加水分解酵素の欠損または活性の低下により代謝が障害され、そのために発症する一連の先天性代謝異常症である。欠損している酵素の種類により約 30 疾患が知られ、代表的な疾患としてゴーシェ病、ファブリー病、ポンペ病、ムコ多糖症などが含まれている。本研究は、臨床疫学的調査として、ライソゾーム病患者の QOL および ADL に関する調査を行い、現時点での実態を把握することである。今回、健康関連 QOL を測定する包括的尺度として Short-Form 36-Item Health Survey (SF-36) を使用し、疾患特異的尺度としては新たにゴーシェ病に対して G-QOL 調査票、ファブリー病に対して F-QOL 調査票、ポンペ病に対して P-QOL 調査票、ムコ多糖症に対して M-QOL 調査票を作成し、また、基本的 ADL の測定する尺度として Functional Independence Measure (FIM) を使用し、ライソゾーム病患者の QOL および ADL の実態調査を開始した。

平成 16 年度は、当院通院中のライソゾーム病患者を対象に、健康関連 QOL および基本的 ADL の評価を行った。平成 17 年度は、ポンペ病患者における健康関連 QOL 調査を同意の得られた 23 症例に行った。平成 18 年度は、ゴーシェ病患者における健康関連 QOL 調査を同意の得られた 57 症例に行った。解析の結果としてポンペ病およびゴーシェ病の患者は共に、国民標準値に比べ身体的健康度および精神的健康度は共に低下が認められ、特に身体的健康度においては著明な低下が認められた。また、疾患や治療、遺伝など様々な不安を抱え、このことが精神的健康度の低下をきたす一因であると考えられた。現在、ファブリー病患者、ムコ多糖症患者を対象に同調査を行い解析中である。

A. 研究目的

QOL (Quality of Life) とは「生命の質」「生活の質」などと訳され、生命に関与する疾病・症状の除去や生活を物質的な側面から量的にとらえるのではなく、精神的な側面を含めて質的にとらえる概念で、“人生や生活に対する個人的満足度”を意味する概念であり、1994年に世界保健機構(World Health

Organization: WHO)は、QOLを「個人が生活する文化や価値観の中で、目標や期待、基準および関心にかかわる自分自身の人生の状況についての認識」と定義している。また、ADL (Activities of Daily Living) とは「日常生活活動」などと訳され、住む国や生活習慣の違いを越えて、毎日の生活のなかで行われている基本的な活動を意味する概念で、