

2008/8030 A

厚生労働科学研究費補助金

医療技術実用化総合研究事業

(臨床研究・予防・治療技術開発研究事業)

新規治療法が開発された小児希少難病の疫学調査と

長期フォローアップ体制の確立に関する研究

平成20年度 総括・分担報告書

研究代表者 奥山 虎之

平成 21 (2009) 年 3 月

厚生労働科学研究費補助金  
医療技術実用化総合研究事業  
(臨床研究・予防・治療技術開発研究事業)

新規治療法が開発された小児希少難病の疫学調査と  
長期フォローアップ体制の確立に関する研究

平成20年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 奥山 虎之

平成 21 (2009) 年 3 月

## 目 次

I 総括研究報告	
新規治療法が開発された小児希少難病の疫学調査と長期フォローアップ体制の確立に関する研究	1
研究代表者 国立成育医療センター 奥山虎之	
II 研究分担報告	
1 ポンペ病の迅速診断法の確立に関する研究	7
国立成育医療センター 奥山虎之	
2 リソゾーム病長期フォローアップシステムの構築	9
熊本大学 遠藤文夫	
3 リソゾーム病の疫学調査のための技術開発	11
熊本大学 中村公俊	
4 ムコ多糖症Ⅱ型に対する造血幹細胞移植の効果に関する研究	13
大阪市立大学 田中あけみ	
5 ムコ多糖症Ⅳ型に対する疫学調査	15
岐阜大学 鈴木康之	
6 造血幹細胞移植を受けたムコ多糖症患者の長期予後調査	17
東海大学 加藤俊一	
7 ポンペ病酵素補充療法の有効性評価および早期診断の検討	21
国立成育医療センター 田中藤樹	
III 研究成果の刊行一覧表	25
IV 研究成果の刊行物・別刷り	27

總 括 研 究 報 告

## 新規治療法が開発された小児希少難病の疫学調査と 長期フォローアップ体制の確立に関する研究

研究代表者 奥山虎之  
国立成育医療センター臨床検査部 部長

### 研究要旨

近年、酵素補充療法が確立したポンベ病、ファブリー病、ムコ多糖症 I 型、II 型、VI 型と開発が期待されているムコ多糖症 IV 型について検討した。日本人患者での有病率、罹患患者数を把握するため、ファブリー病の血液ろ紙検体による微量迅速検査法を確立した。乳児型ポンベ病は新生児早期に重度の心不全により死に至る難病であったが、酵素補充療法の出現で救命できる疾患となり、新生児マス・スクリーニングの適応疾患と考えられている。本年度われわれは血液ろ紙による診断法を確立した。ムコ多糖症 II 型酵素製剤は一昨年秋に承認され、現在 200 名以上の患者で使用されている。酵素補充療法以前に用いられてきたのが造血幹細胞移植であるが、造血幹細胞移植の効果について詳細な調査は行われたことはない。今回、多施設共同の後方視的検討を行い、病初期に移植を受けた症例ほど中枢神経を含めた諸症状の改善が期待できることが明らかとなり、酵素補充療法との比較検討や早期診断のためのスクリーニング法の開発の必要性が示唆された。ムコ多糖症 IV 型は、酵素補充療法の開発が欧米で緒に着いたところである。本年度、アンケートによる全国調査を実施し、日本人で約 20 人の患者を確認した。

### 研究分担者

遠藤文夫（熊本大学医学薬学研究部  
小児科学分野教授）  
中村公俊（熊本大学医学部附属病院小児科助教）  
田中あけみ（大阪市立大学大学院医学研究科  
発達小児医学准教授）  
鈴木康之（岐阜大学医学部  
医学教育開発研究センター教授）  
加藤俊一（東海大学医学部基盤診療学系  
再生医療科学教授）  
田中藤樹（国立成育医療センター遺伝診療科医員）

- 1) 血液ろ紙検体を使用したファブリー病の迅速診断法を開発し、新生児マス・スクリーニングのパイロット研究を実施することにより、ファブリー病の有病率を把握する。また、この方法をファブリー病の症状を持つ患者の迅速簡便診断として用いることにより、ファブリー病患者の診断率を向上させる。
- 2) 血液ろ紙を用いたポンベ病スクリーニング法を確立し、新生児マス・スクリーニングパイロット研究を実施する。
- 3) ポンベ病の酵素補充療法の効果を ADL のスケールである FIM（Functional Independence Measure）スコアを用いて検討する。
- 4) ムコ多糖症 II 型の骨髄移植の効果を詳細に検討し、酵素補充療法との比較検討を行う。この成果をもとに、治療に関する適切なガイドラインの作成を試みる。

### A. 研究目的

本研究の目的は、酵素補充療法が実用化された希少疾患のわが国における実情を把握し、適正な高額医療の実施に資することである。具体的には以下の項目について検討する。

- 5) ムコ多糖症 IV 型のわが国における実情調査を行い、開発途上にあるムコ多糖症 IV 型酵素製剤の臨床試験の基礎資料とする。

## B. 研究方法

- 1) ファブリー病の血液ろ紙を用いた迅速診断法の確立（遠藤、中村）

Chamoles らの方法を改変し、蛍光基質を用いた酵素反応測定系の原理を利用したろ紙血検体における  $\alpha$  ガラクトシダーゼ酵素活性を測定した。この方法を用いて、新生児ろ紙血検体を用いたファブリー病の新生児マス・スクリーニングパイロット研究と、ファブリー病症状を有する患者のハイリスク・スクリーニングを行った。

- 2) ADL スケールを用いたポンペ病酵素補充療法の効果判定と迅速診断法の開発（奥山、田中藤）

37 歳の女性ポンペ病患者にアルグルコシダーゼアルファ投与を約 2 年間行った。ADL を FIM : Functional Independence Measure (機能的自立度評価表) のスコアを用いて評価した。また、新生児マス・スクリーニングのための、血液ろ紙を用いたポンペ病スクリーニング法を開発し、正常者正常対照群 92 名、ポンペ病患者群 20 名 (成人型 12 名、小児型 7 名、乳児型 1 名) で  $\alpha$ -グルコシダーゼ活性の測定を行った。

- 3) ムコ多糖症の造血幹細胞移植の効果 (加藤、田中あけみ)

わが国において 1990~2007 年の間に造血幹細胞移植が実施され、1 年以上長期生存中のムコ多糖症 II 型患者を対象として詳細な検討を行った。はじめに、日本小児血液学会の造血幹細胞移植登録に登録されたムコ多糖症 II 型患者についての 2 次調査アンケートを実施し、さらに先天性代謝異常疾患の専門家と 2 次アンケート調査に回答した施設の主治医が参加する症例検討会を 4 回開催し、症例毎に詳細な検討を行った。

- 4) ムコ多糖症 IV 型の全国調査

全国の 200 床以上の病院小児科と整形外科 3132 施設を対象として一次調査を行い、「患者あり」と回答のあった施設に対して二次調査を依頼し

た。

## C. 研究結果

- 1) ファブリー病の血液ろ紙を用いた迅速診断法の確立（遠藤、中村）

西日本において、現行の新生児マス・スクリーニングに加えてタンデムマス・スクリーニングを行っている。このシステムを利用して、ろ紙血を用いた  $\alpha$  ガラクトシダーゼ活性測定法を用いて、説明と同意に基づいたファブリー病の新生児スクリーニングを開始した。活性低値の新生児に対して、ファブリー病の説明と遺伝カウンセリングのもとづく遺伝子解析を含めた精密検査が可能となった。これまでに新生児において約 82,000 名中 16 名の酵素活性の異常低値者が明らかになった。

- 2) ADL スケールを用いたポンペ病酵素補充療法の効果判定と迅速診断法の開発（奥山、田中藤）

FIM スコアは投与前後で、73 点→82 点/126 点満点へと上昇した。上昇項目は 5 項目であり、そのうち 4 項目が日常生活項目 (整容 2 点→5 点、更衣上半身 3 点→5 点、更衣下半身 3 点→5 点、排尿コントロール 3 点→4 点) で、1 項目が移動項目 (トイレ移乗 1 点→2 点) であった。また、血液ろ紙を用いた  $\alpha$ -グルコシダーゼ活性測定では、正常対照群と患者群で診断が可能であった。

- 3) ムコ多糖症の造血幹細胞移植の効果 (加藤、田中あけみ)

造血幹細胞移植により著明に回復する症状としては、肝脾腫、大関節の拘縮、睡眠時無呼吸、低身長などがある。心臓の弁膜異常は進行が停止し、僅かながら改善する例が多い。中枢神経症状の改善は移植時の年齢と重症度に依存する傾向があり、年齢が若く病初期に移植を受けた症例ほど移植時の中枢神経機能が保持されていたが、言語の発達については著明な改善は認められなかった。

頭部 MRI においては血管周囲のムコ多糖蓄積の減少、水頭症への進行の回避などの効果が認められた。

#### 4) ムコ多糖症 IV 型の全国調査

全国の 200 床以上の病院小児科と整形外科 3132 施設を対象として一次調査を行い、30 施設から患者もしくは疑い例ありとの回答を得た。これらの施設に対して二次調査を実施し、確定診断例 21 例の報告を受けた。男 16 例、女 5 例（7~55 歳）、平均身長 106.5cm（86.4~143cm）であった。漏斗胸、関節弛緩、頸椎亜脱臼、脊椎側弯・後弯、X 脚などを高頻度に認め、ADL の低下も顕著であった。

#### D. 考察

酵素補充療法の普及に伴い、対象となるライソゾーム病患者の QOL は多くの場合向上している。しかし、早期診断としての新生児スクリーニングをどのように進めるか、既存の代表的な治療法である造血幹細胞移植にくらべてそのようなメリット・デメリットがあるか、など不明な点も多い。今回の検討により、(1) ファブリー病の新生児マス・スクリーニング法が確立した、(2) ムコ多糖症 II 型の造血幹細胞移植の有用性と限界が明らかとなった、(3) ポンペ病のスクリーニング法がほぼ確立した、などの成果が得られた。今後は、タンデムマス質量分析計を用いた包括的なライソゾーム病新生児スクリーニング法の開発研究をすすめ、実用化を図る研究時重点を置くと共に、骨髄移植と酵素補充療法の比較検討の結果をもとに、適切な治療法選択のためのガイドライン作成を試みる。

#### E. 結論

ファブリー病、ポンペ病の新生児スクリーニング法を開発し、パイロット研究を開始した。ムコ多糖症 II 型の骨髄移植の実情を多施設共同研究で把握し、酵素補充療法との比較検討を開始した。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) 奥山虎之、田中藤樹、小須賀基通、三原喜美恵、四元淳子: ムコ多糖症に対する酵素補充療法の導入と新生児マス・スクリーニングの可能性. 日本マス・スクリーニング学会誌 18 巻 1 号 2008, 23-28.
- 2) Nakamura K, Mitsubuchi H Endo F et al. Animal model of tyrosinemia. J. Nutrition 137, 1573S-1575S (2007)
- 3) Matsumoto S, Nakamura K and Endo F et al. Isolation of Tissue Progenitor Cells from Duct-Ligated Salivary Glands of Swine. Cloning and Stem Cells 9, 176-190 (2007)
- 4) Hattori K, Nakamura K, Endo F et al. Arrhythmia Induced by Spatiotemporal Overexpression of Calreticulin in the Heart. Mol. Genet. Metab. 91, 285-293 (2007)
- 5) 加藤俊一. 移植造血幹細胞のソース (骨髄移植・末梢血幹細胞移植・臍帯血移植について) Annual Review 2009 血液、中外医学社、pp28-35、2009
- 6) Yabe M, Kato S, et al. Fatal giant cell myocarditis after allogeneic bone marrow transplantation. Bone Marrow Transplant. 2008; 41(1):93-4.
- 7) Yasuda Y, Kato S, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy after allogeneic bone marrow transplantation for Wiskott-Aldrich syndrome. Pediatr Int. 2008; 50(2):238-40.
- 8) Narimatsu H, Kato S, et al. Chronic graft-versus-host disease following umbilical cord blood transplantation: retrospective survey involving 1072 patients in Japan. Blood. 2008; 112(6): 2579-82.
- 9) Nagamura-Inoue T, Kato S, et al. Unrelated cord blood transplantation in CML: Japan Cord Blood Bank Network analysis. Bone Marrow Transplant. 2008; 42(4):241-51.
- 10) Yoshimi A, Kato S, et al. Unrelated cord blood transplantation for severe aplastic

- anemia. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2008; 14(9): 1057-63.
- 11) Yahata T, Kato S, et al. Quiescent human hematopoietic stem cells in the bone marrow niches organize the hierarchical structure of hematopoiesis. *Stem Cells*. 2008; 26(12): 3228-36.
- 12) Kawase T, Kato S, et al. HLA mismatch combinations associated with decreased risk of relapse: Implications for molecular mechanism. *Blood*. 2008 Nov 7.
- 13) 加藤俊一. 臍帯血移植の今後. *総合臨床*, Vol.57.No.4, 632-638, 2008.
- 14) 田中藤樹: 先天性糖代謝異常. *肝胆膵* 56:1号 2008, 27-34.
- 15) 田中藤樹: アウドラザイム. *メディクイック* 08 2008, 489-490.
- 16) 田中藤樹, 奥山虎之: ムコ多糖症 II 型の酵素製剤の承認と治療の実際. *在宅と難病* 2008 Vol.14 No.3 49-52
- 17) 田中藤樹, 奥山虎之: ムコ多糖症 I 型の最新治療薬と臨床具体的事例. *在宅と難病* 2008 Vol.14 No.5 40-42
2. 学会発表
- 1) 奥山虎之: 酵素補充療法、イソフラボン療法の現状-MPS I・VI. 第 12 回日本ムコ多糖症研究会. 東京, 2008.
- 2) Torayuki Okuyama, Toju Tanaka: ENZYME REPLACEMENT THERAPY FOR MUCOPOLYSACCHARIDOSIS TYPE I IN JAPAN. SOCIETY FOR THE STUDY OF INBORN ERRORS OF METABOLISM ANNUAL SYMPOSIUM, LISBOA 2-5 SEPTEMBER 2008
- 3) 小須賀基通, 田中藤樹, 小田絵里, 岡田美智代, 右田王介, 小崎里華, 望月弘, 小林靖明, 奥山虎之: ムコ多糖症 I 型に対する酵素補充療法の治療効果: 3 年間の成績. 第 50 回日本先天代謝異常学会総会. 米子, 2008.
- 4) 四元淳子, 田尾絵里子, 小須賀基通, 田中藤樹, 三原喜美恵, 千代豪昭, 奥山虎之: ムコ多糖症の酵素補充療法に対する患者家族の意識調査. 第 50 回日本先天代謝異常学会総会. 米子, 2008.
- 5) 小須賀基通, 田中藤樹, 小田絵里, 岡田美智代, 右田王介, 小崎里華, 奥山虎之: ムコ多糖症 I 型に対する酵素補充療法-長期投与における有効性・安全性の評価-. 第 13 回日本ライソゾーム病研究会. 東京, 2008.
- 6) 岡田美智代, 小田絵里, 三原喜美恵, 右田王介, 田中藤樹, 小須賀基通, 小崎里華, 左合治彦, 奥山虎之: ムコリビドーシス II 型(I-cell 病)の出生前診断. 第 13 回日本ライソゾーム病研究会. 東京, 2008.
- 7) 小田絵里, 田中藤樹, 右田王介, 小須賀基通, 岡田美智代, 小崎里華, 大矢 寧, 大澤真木子, 奥山虎之: 成人型ポンペ病における酵素補充療法の評価. 第 50 回日本小児神経学会総会. 東京, 2008.
- 8) 小田絵里, 田中藤樹, 右田王介, 岡田美智代, 小須賀基通, 小崎里華, 大澤真木子, 奥山虎之: ろ紙を用いたポンペ病スクリーニング法の検討. 第 35 回日本マス・スクリーニング学会. 松江, 2008.
- 9) 小田絵里, 田中藤樹, 右田王介, 岡田美智代, 小須賀基通, 小崎里華, 奥山虎之: FIM スコアを用いたポンペ病における酵素補充療法の評価の確立. 日本人類遺伝学会 第 53 回大会. 横浜, 2008
- 10) 小田絵里, 田中藤樹, 右田王介, 岡田美智代, 小須賀基通, 小崎里華, 大澤真木子, 奥山虎之: ポンペ病スクリーニング; 日本人特有の遺伝子多型の影響. 第 50 回日本先天代謝異常学会総会. 米子, 2008.
- 11) 小田絵里, 田中藤樹, 右田王介, 岡田美智代, 小須賀基通, 小崎里華, 大澤真木子, 奥山虎之: Functional Independence Measure (FIM) スコアを用いたポンペ病治療効果の検討. 第 50 回日本先天代謝異常学会総会. 米子, 2008.
- 12) ムコ多糖症 II 型 11 症例の酵素補充療法の効果の検討. 澤田智, 田中あけみ, 森田こころ, 他. 第 50 回日本先天代謝異常学会 米子 2008



- 13) Hunter 症候群成人 10 例における酵素補充療法～JET study の治療成績。田中藤樹、田中あけみ、鈴木康之、他。第 50 回日本先天代謝異常学会 米子 2008
  - 14) Suganuma E, Kato S, et al. Bone Mineral Density(BMD) in survivors who underwent Hematopoietic Stem Cell Transplantation (HSCT) during childhood. A long term follow-up and effectiveness of Hormone Replaced Therapy (HRT). Pediatric Academic Societies and Asian Society for Pediatric Research Joint Meeting, May 2008 (Hawaii)
  - 15) Kato S. Cord blood banking and cord blood transplantation. ISBT XXXth International Congress, June 2008 (Macao).
  - 16) Kato S. Report from Japan and Asia. First Cord blood Transplant 20th Anniversary Netcord bank organization 10th Anniversary. Oct 2008 (Canne)
  - 17) 三原喜美恵、李紅蓮、右田王介、田中藤樹、小崎里華、斉藤理恵子、北川道弘、奥山虎之：母体血清マーカー検査に関する意識調査。第 7 回日本遺伝看護学会学術集会。東京，2008。
  - 18) 小田絵里、田中藤樹、右田王介、岡田美智代、小須賀基通、小崎里華、大澤真木子、奥山虎之：ろ紙を用いたポンペ病スクリーニング法の検討。第 35 回日本マス・スクリーニング学会。松江，2008。
  - 19) Toju Tanaka, Mahoko Furujo, Tetsuo Kubota, Tohya Ohashi, Akemi Tanaka, Yasuyuki Suzuki, Yoshikatsu Eto, Tadao Orii, Torayuki Okuyama: ERT USING GALSULFASE FOR MAROTEAUX-LAMY SYNDROM IN JAPAN. SOCIETY FOR THE STUDY OF INBORN ERRORS OF METABOLISM ANNUAL SYMPOSIUM, LISBOA 2008
  - 20) 奥山虎之：保険収載された遺伝病的検査と遺伝カウンセリング加算。日本人類遺伝学会 第 53 回大会。横浜，2008。
  - 21) 田中藤樹、右田王介、小田絵里、岡田美智代、三原喜美恵、李紅蓮、小須賀基通、小崎里華、林聡、左合治彦、奥山虎之：先天代謝異常症に対する出生前遺伝カウンセリング。日本人類遺伝学会 第 53 回大会。横浜，2008。
  - 22) 四元淳子、田尾絵里子、小須賀基道、田中藤樹、三原喜美恵、千代豪昭、奥山虎之：ムコ多糖症の酵素補充療法に対する患者家族の意識とは。日本人類遺伝学会 第 53 回大会。横浜，2008
  - 23) Torayuki Okuyama: RECENT CLINICAL PROGRESS IN LSDS: NEW DATA FROM LSD CLINICAL TRIALS AND REGISTRIES, MPS I DISEASE, Japanese case. 11th Annual Asia LSD Symposium. Beijing, 2008.
  - 24) 田中藤樹、田中あけみ、鈴木康之、井田博幸、奥山虎之、衛藤義勝、折居忠夫：Hunter 症候群成人 10 例における酵素補充療法 JET Study の治療成績第 50 回日本先天代謝異常学会総会。米子，2008。
  - 25) 田中藤樹、古城真秀子、小倉和郎、久保田哲夫、大橋十也、田中あけみ、鈴木康之、奥山虎之、衛藤義勝、折居忠夫：Maroteaux-Lamy 症候群に対する酵素補充療法～国内 3 症例の治療例。第 50 回日本先天代謝異常学会総会。米子，2008。
  - 26) 田中藤樹、三原喜美恵、種元智洋、中村知夫、石毛信之、奥山虎之：ダンデムマススクリーニングによる PTPS 欠損症の早期診断～出生前遺伝カウンセリングの効用。第 50 回日本先天代謝異常学会総会。米子，2008。
  - 27) 三原喜美恵、李紅蓮、四元淳子、右田王介、小須賀基道、田中藤樹、小崎里華、奥山虎之：オルニチントランスカルバミラーゼ (OTC) 欠損症の遺伝カウンセリング。第 50 回日本先天代謝異常学会総会。米子，2008。
- H. 知的財産権の出願・登録状況  
該当なし

研 究 分 担 報 告

## ポンペ病の迅速診断法の確立に関する研究

研究分担者 奥山虎之 臨床検査部 部長

### 研究要旨

ポンペ病に対する酵素補充療法の有効性が示されるにつれて、早期治療の重要性が高まり、早期発見のための迅速診断法の確立が注目されている。我々は、血液ろ紙を用いた酵素活性測定によるスクリーニングの実現性を検討し、有用な検査法を確立した。

### 共同研究者

田中藤樹（国立成育医療センター・遺伝診療科）  
小須賀基通（国立成育医療センター・臨床検査部）  
小田絵里（国立成育医療センター・遺伝診療科）

### A. 研究目的

本研究の目的は、ポンペ病の血液ろ紙サンプルを用いた微量診断法を確立することである。ポンペ病は、ライソゾーム内の酸性  $\alpha$ -グルコシダーゼ（GAA）の欠損によりグリコーゲンが骨格筋や心筋に蓄積し、筋力低下や心不全、呼吸不全より死に至る難治性の疾患である。日本では2007年に酵素製剤が承認され、早期発見・治療が重要となっており、迅速診断法の確立が急務となってきている。

（倫理面への配慮）

本研究は、国立成育医療センター倫理委員会により承認されている。

### B. 対象および方法

対象は、正常対照群92名、Pompe病患者群20名（成人型12名、小児型7名、乳児型1名）である。インフォームドコンセントを得た血液ろ紙検体を蒸留水で抽出する。その抽出液と  $\alpha$ -グルコシダーゼの人工蛍光基質である 4-Methylumbelliferyl- $\alpha$ -D-glucopyranoside（4-MUG）を、37℃で20時間反応させる。抽出液中の  $\alpha$ -グルコシダーゼによって4-MUGが加水分解され、4-Methylumbelliferon（4-MU）が遊離するため、その4-MUの蛍光強度を測定し、GAA

活性を算出する。GAA活性値を単独で評価するのではなく、中性  $\alpha$ -グルコシダーゼ（NAG）活性およびtotal GAA活性（酸性中の  $\alpha$ -グルコシダーゼ活性異性体を含むすべて）を測定し、以下のものを算出し、これらを組み合わせて評価する。

1. GAA活性（nM /punch /hr）
2. 阻害率（阻害剤の有無での活性値の比）（%）
3. NAG/GAA比（倍）

### C. 研究結果

1. GAA活性（nM /punch /hr）：  
正常対照群（0.95～24.4）、患者群（測定感度以下～0.69、患者群の中で病型による活性値の差は認められない）
  2. 阻害率（%）：  
正常対照群（2.33～41.7）、患者群（43.8～414）
  3. NAG/GAA（倍）：  
正常対照群（8.05～67.6）、患者群（71.3～97.3）
- 上記結果を組み合わせて検討することにより、正常対照群と患者群の診断は可能であった。しかし、正常対照群に1名だけGAA活性が平均の12%と低値であり、阻害率が41.7%、NAG/GAAが67.6倍と境界領域を呈する症例が認められた。

### D. 考察

ポンペ病スクリーニング陽性者の中で境界領域の値を呈する症例は“Pseudodeficiency”の可能性がある。それらの症例がG576S多型解析で、ホモ接合体

であれば“Pseudodeficiency”の可能性があるため、誤ってポンペ病と診断しないように注意することが重要である。今後、ポンペ病スクリーニングの確立のためには、より多くの対象での検討が必要と考えられ、今後も研究を続けていく。

## E. 結論

今回の検討でポンペ病スクリーニングは GAA 活性、阻害率、GAA/NAG を組み合わせて実施し、スクリーニング陽性者の中で“Pseudodeficiency”とポンペ病患者を見分けるために、p. G576S 多型変異解析が有用であると考えられた。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1) 奥山虎之、田中藤樹、小須賀基通、三原喜美恵、四元淳子：ムコ多糖症に対する酵素補充療法の導入と新生児マス・スクリーニングの可能性。日本マス・スクリーニング学会誌 18 巻 1 号 2008, 23-28.

### 2. 学会発表

1) 奥山虎之：酵素補充療法、インフラボン療法の現状-MPS I・VI。第 12 回日本ムコ多糖症研究会。東京、2008.

2) Torayuki Okuyama, Toju Tanaka: ENZYME REPLACEMENT THERAPY FOR MUCOPOLYSACCHARIDOSIS TYPE I IN JAPAN. SOCIETY FOR THE STUDY OF INBORN ERRORS OF METABOLISM ANNUAL SYMPOSIUM, LISBOA 2-5 SEPTEMBER 2008

3) 小須賀基通、田中藤樹、小田絵里、岡田美智代、右田王介、小崎里華、望月弘、小林靖明、奥山虎之：ムコ多糖症 I 型に対する酵素補充療法の治療効果：3 年間の成績。第 50 回日本先天代謝異常学会総会。米子、2008.

4) 四元淳子、田尾絵里子、小須賀基道、田中藤樹、三原喜美恵、千代豪昭、奥山虎之：ムコ多糖症の

酵素補充療法に対する患者家族の意識調査。第 50 回日本先天代謝異常学会総会。米子、2008.

5) 小須賀基通、田中藤樹、小田絵里、岡田美智代、右田王介、小崎里華、奥山虎之：ムコ多糖症 I 型に対する酵素補充療法・長期投与における有効性・安全性の評価。第 13 回日本ライソゾーム病研究会。東京、2008.

6) 岡田美智代、小田絵里、三原喜美恵、右田王介、田中藤樹、小須賀基通、小崎里華、左合治彦、奥山虎之：ムコリビドーシス II 型 (I-cell 病) の出生前診断。第 13 回日本ライソゾーム病研究会。東京、2008.

7) 小田絵里、田中藤樹、右田王介、小須賀基通、岡田美智代、小崎里華、大矢 寧、大澤真木子、奥山虎之：成人型ポンペ病における酵素補充療法の評価。第 50 回日本小児神経学会総会。東京、2008.

8) 小田絵里、田中藤樹、右田王介、岡田美智代、小須賀基通、小崎里華、大澤真木子、奥山虎之：ろ紙を用いたポンペ病スクリーニング法の検討。第 35 回日本マス・スクリーニング学会。松江、2008.

9) 小田絵里、田中藤樹、右田王介、岡田美智代、小須賀基通、小崎里華、奥山虎之：FIM スコアを用いたポンペ病における酵素補充療法の評価の確立。日本人類遺伝学会 第 53 回大会。横浜、2008

10) 小田絵里、田中藤樹、右田王介、岡田美智代、小須賀基通、小崎里華、大澤真木子、奥山虎之：ポンペ病スクリーニング；日本人特有の遺伝子多型の影響。第 50 回日本先天代謝異常学会総会。米子、2008.

11) 小田絵里、田中藤樹、右田王介、岡田美智代、小須賀基通、小崎里華、大澤真木子、奥山虎之：Functional Independence Measure (FIM) スコアを用いたポンペ病治療効果の検討。第 50 回日本先天代謝異常学会総会。米子、2008.

## H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

## 新規治療法が開発された小児希少難病の疫学調査と長期フォローアップ体制の確立 ～リソゾーム病長期フォローアップシステムの構築～

研究分担者 遠藤文夫 熊本大学医学薬学研究部小児科学分野 教授

### 研究要旨

リソゾーム病のひとつであるファブリー病は X 連鎖性遺伝形式の先天代謝異常症である。われわれは、酵素活性のろ紙血測定法を用いて、説明と同意にもとづくファブリー病のスクリーニング検査を開始し、フォローアップ体制の構築を試みた。

#### A. 研究目的

リソゾーム病のひとつであるファブリー病は X 連鎖性遺伝形式の先天代謝異常症である。リソゾーム酵素である  $\alpha$  ガラクトシダーゼの欠損によって、細胞内に糖脂質が蓄積し、さまざまな臓器障害を引き起こす。この疾患に対して酵素補充療法が行われるようになり、患者の QOL の改善が可能になった。そのため、ファブリー病の早期発見と早期治療が重要となっている。しかし、ファブリー病の症状は多様であるため、早期の診断は困難であることも少なくない。われわれは、ファブリー病のスクリーニング検査に基づいた長期フォローアップ体制の構築を試みた。

#### B. 研究方法

われわれは、新生児ろ紙血検体を用いたファブリー病のスクリーニング検査を試みた。蛍光基質を用いた酵素反応測定系を用いて、ろ紙血検体の  $\alpha$  ガラクトシダーゼ酵素活性を測定した。

（倫理面への配慮）

本研究は熊本大学倫理委員会の承認と保護者への説明と同意に基づいて行った。

#### C. 研究結果

熊本地区をはじめとする西日本において、現行の新生児マススクリーニングに加えてタンデムマススクリーニングを行っている。ろ紙血を用いた  $\alpha$  ガラクトシダーゼ活性測定法を用いて、説明と同意に基づいたファブリー病の新生児スクリーニングを開始した。活性低値の新生児に対して、ファブリー病の説明と遺伝カウンセリングにもとづく遺伝子解析を含めた精密検査が可能となった。これまでに新生児において約 82,000 名中 16 名の酵素活性の異常低値者が明らかに

なった。活性低値の新生児と家族に対して、遺伝カウンセリングを行い、 $\alpha$  ガラクトシダーゼ遺伝子解析を行っている。

#### D. 考察

このスクリーニングによって発見された新生児の家系の解析により、家族に存在するファブリー病の発症前の診断も可能となった。この方法を用いることで、酵素活性による検査を行うことができる。さらに臨床遺伝専門医による遺伝カウンセリングを行い、ファブリー病の長期フォローアップ体制の構築を試みている。

#### E. 結論

ろ紙血を用いた酵素活性測定法によって、ファブリー病の簡便な検査を行い、ファブリー病の長期フォローアップ体制の構築を試みている。

#### F. 健康危険情報

特になし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

Nakamura K, Mitsubuchi H Endo F et al. Animal model of tyrosinemia. J. Nutrition 137, 1573S-1575S (2007)

Matsumoto S, Nakamura K and Endo F et al. Isolation of Tissue Progenitor Cells from Duct-Ligated Salivary Glands of Swine. Cloning and Stem Cells 9, 176-190 (2007)

Hattori K, Nakamura K, Endo F et al. Arrhythmia Induced by Spatiotemporal Overexpression of Calreticulin in the Heart. Mol. Genet. Metab. 91, 285-293 (2007)

## 新規治療法が開発された小児希少難病の疫学調査と長期フォローアップ体制の確立 ～リソゾーム病の疫学調査のための技術開発～

研究分担者 中村公俊 熊本大学医学部附属病院小児科 助教

### 研究要旨

ファブリー病は X 連鎖性遺伝形式の先天代謝異常症であり、 $\alpha$ ガラクトシダーゼの欠損によって発症する。われわれは、ろ紙血測定法を開発し、ファブリー病の新生児マススクリーニングのパイロットスタディを開始した。

#### A. 研究目的

ファブリー病は X 連鎖性遺伝形式の先天代謝異常症である。責任遺伝子である  $\alpha$ ガラクトシダーゼの欠損によって心不全、腎不全、脳血管障害などを引き起こす。近年この疾患に対して酵素補充療法が行われるようになり、ファブリー病の早期診断が重要となっている。しかし、ファブリー病の症状は多様であり、発症から診断まで 10 年以上かかる症例も認められている。われわれは、新生児ろ紙血検体を用いたファブリー病のマススクリーニングを試みた。

#### B. 研究方法

われわれは、Chamoles らの方法を改変し、ろ紙血検体の  $\alpha$ ガラクトシダーゼ酵素活性を測定した。この方法を用いて、新生児ろ紙血検体を用いたファブリー病のマススクリーニングを試みた。

（倫理面への配慮）

本研究は熊本大学倫理委員会の承認と保護者への説明と同意に基づいて行った。

#### C. 研究結果

ろ紙血測定法を用いると健常者とファブリー病患者とを明確に区別することができた。また 37 度までの保存条件では、ろ紙血検体の  $\alpha$ ガラクトシダーゼ活性は 2 週間で約 20% 以内の活性低下であった。そのため、室温で送付されたろ紙血検体を測定に用いてもスクリーニングにはほとんど影響ないことが分かった。

いっぽうで、熊本地区では現行の新生児マススクリーニングに加えてタンデムマススクリーニングを行っている。

さらに、このろ紙血測定法を用いて、説明と同意に基づいたファブリー病の新生児マススクリーニング

を開始した。活性低値の新生児に対して、ファブリー病の説明と遺伝カウンセリングにもとづく遺伝子解析を含めた精密検査が可能となった。

#### D. 考察

このろ紙血測定法を用いることで、酵素活性による診断を簡便に安価に行うことができる。このスクリーニングによって発見された新生児の家系の解析を行うことで、家族に存在するファブリー病の発症前の診断も可能となった。そして一般集団を対象としたファブリー病の疫学調査を行うことが可能となった。

#### E. 結論

一般集団を対象としたファブリー病の疫学調査を、ろ紙血を用いた酵素活性測定法によって行うことが可能であると考えられた。

#### F. 健康危険情報

特になし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

Nakamura K, Mitsubuchi H Endo F et al. Animal model of tyrosinemia. J. Nutrition 137, 1573S-1575S (2007)

Matsumoto S, Nakamura K and Endo F et al. Isolation of Tissue Progenitor Cells from Duct-Ligated Salivary Glands of Swine. Cloning and Stem Cells 9, 176-190 (2007)

Hattori K, Nakamura K, Endo F et al. Arrhythmia Induced by Spatiotemporal Overexpression of Calreticulin in the Heart. Mol. Genet. Metab. 91, 285-293 (2007)

## ムコ多糖症 II 型に対する造血幹細胞移植の効果に関する研究

研究分担者 田中あけみ 大阪市立大学大学院医学研究科 准教授

### 研究要旨

ムコ多糖症 II 型に対する造血幹細胞移植は、少なくとも酵素補充療法と同等の効果が認められた。医療経済面から考えると、ムコ多糖症 II 型の造血幹細胞移植を推進すべきであると考察される。

### 研究協力者

澤田 智（和泉市立病院・医員）

### A. 研究目的

ムコ多糖症 II 型は、日本において最も多い先天性代謝異常症の一つである。1980 年代より、日本においては造血幹細胞移植による治療が行われて来ているが、欧米では否定的な見解である。近年、酵素補充療法が広く行われるようになってきているものの、高額な医療費を必要とする。今までに造血幹細胞移植が行われた症例について効果を再評価し、ムコ多糖症 II 型の造血幹細胞移植を推進すべきかどうかを検討する。

### B. 研究方法

自験例 6 例について、発達指数、頭部 MRI 所見、身長、関節の可動域、骨変形、心機能、呼吸状態、肝腫大、聴力、皮膚所見を調査し、同病型（重症型か軽症型か）、同年齢の移植をしていない症例と比較した。（倫理面への配慮）

患者はすべて番号化し、個人を特定できないようにした。

### C. 研究結果

明らかな効果を認めたものは、皮膚所見、肝腫大、呼吸状態であった。

ある程度の効果を認めたものは、関節の可動域であり、これに伴って身長の伸びも改善を見た。また、頭部 MRI については、脳室拡大は明らかに進行していなかった。

進行速度を緩やかにしていると思われるものには、心機能、聴力、発達指数であった。骨変形は、判定不能であった。

### D. 考察

ムコ多糖症 II 型に対する造血幹細胞移植は効果が認められた。酵素補充療法はまだ始まって日が浅いため、これと比較することは難しいが、少なくとも同等の効果があると思われる。医療経済面から考えると、ムコ多糖症 II 型の造血幹細胞移植を推進すべきであると考察される。

### E. 結論

今後、酵素補充療法の長期経過を観察、分析し、各症例についての治療法選択のガイドラインの作成が必要である。

### F. 健康危険情報

なし。

### G. 研究発表

#### 学会発表

- 1) ムコ多糖症 II 型 11 症例の酵素補充療法の効果の検討。澤田智、田中あけみ、森田こころ、他。第 50 回日本先天代謝異常学会 米子 2008
- 2) Hunter 症候群成人 10 例における酵素補充療法～JET study の治療成績。田中藤樹、田中あけみ、鈴木康之、他。第 50 回日本先天代謝異常学会 米子 2008

### H. 知的財産権の出願・登録状況

なし。

新規治療法が開発された小児希少難病の疫学調査と  
長期フォローアップ体制の確立に関する研究

研究分担者 鈴木康之（岐阜大学医学部医学教育開発研究センター・教授）

研究協力者 奥山 虎之（国立成育医療センター臨床検査部・部長）

田中あけみ（大阪市立大学医学部小児科・准教授）

### 研究要旨

ムコ多糖症Ⅳ型（モルキオ病）の酵素補充療法の開発が海外で進んでおり、わが国への早期導入を視野に入れ、モルキオ病患者の実態を明らかにすることを目的として調査を行った。

全国の200床以上の病院小児科と整形外科3132施設を対象として一次調査を行い、30施設から患者もしくは疑い例ありとの回答を得た。これらの施設に対して二次調査を実施し、確定診断例21例の報告を受けた。男16例、女5例（7～55歳）、平均身長106.5cm（86.4～143cm）であった。漏斗胸、関節弛緩、頸椎亜脱臼、脊椎側弯・後弯、X脚などを高頻度に認め、ADLの低下も顕著であった。これらの障害を軽減・予防するために早期の酵素補充療法の導入が期待される。

### A. 研究目的

ムコ多糖症Ⅳ型（モルキオ病）は全身の骨病変をきたす常染色体劣性遺伝病で、従来は頸椎手術などの対症療法が行われてきたが、近年、酵素補充療法の研究が海外で進んでおり、患者の期待は大きい。今回、モルキオ病患者の実態概要を明らかにすることを目的として調査を行った。

### B. 研究方法

#### 1. アンケート調査

全国の200床以上の病院小児科と整形外科3132施設を対象として一次調査を行い、「患者あり」と回答のあった施設に対して二次調査を依頼した。

#### 2. 倫理面への配慮

本研究では個人情報すべてを除外し、連結不可能匿名化してデータ処理を行った。

### C. 研究結果

#### 1. 一次調査

3132施設中1261施設（40.3%）から回答を得た。「患者あり」と回答のあった施設は30、患者数は39例（重複の可能性あり）であった。（表1）

表1 一次調査結果

	小児科	整形外科	合計
発送数	1445	1687	3132
回収数	784	477	1261
回収率	54.3%	28.3%	40.3%
患者あり	22施設	8施設	3施設
患者数	27	12	39
疑い例	5	1	6

#### 2. 二次調査

「患者あり」と回答のあった30施設に対して二次調査を依頼し、14施設から21例の確定診断例、6例の疑い例が報告された。（表2）

表2 二次調査概要

確定例	21（小児科19例、整形外科2例）	
疑い例	6（小児科5例、整形外科1例）	
年齢	0～9歳 2例	10～19 6例
	20～29 6例	30～39 3例
	40～ 4例	
性別	男16例	女5例
病型	A型17例 不明4例	
身長	平均106.5cm	
	86.4cm(36歳)～143cm(45歳)	



確定診断例 21 例の臨床所見の頻度を表3に、ADL を表4に示す。

臨床所見としては、漏斗胸、関節弛緩、頸椎亜脱臼、側弯後弯、X 脚などの骨病変が強く認められた。程度は軽いが難聴、発声障害、角膜混濁、弁膜症も高頻度に認められた。

治療状況としては、補助呼吸 2 例、頸椎手術 8 例、骨髄移植 4 例であった。頸椎手術を受けた時期は 4～55 歳と幅広く、骨髄移植症例の成長に関しては、移植後 6～12 年後（15～24 歳時点）での身長が 91.5cm、108cm、136.9cm であり、効果判定はできなかった。

ADL は 6 例で顕著に低下して全介助の状態であり、2 例は呼吸管理を受けており、重症例と考えられた。この 6 例は臨床所見も重度の所見を重複して有していた。

表3 モルキオ病の臨床所見

所見	頻度	重度	中等	軽度
鳩胸・漏斗胸	21/21	9	6	2
関節弛緩	16/20	4	5	5
難聴	12/20	1	2	6
角膜混濁	14/18		2	6
中耳・気道感染	4/18	/		
発声障害	7/18	1		5
睡眠時無呼吸	3/16	/		
頸椎亜脱臼	13/20	5	1	3
側弯・後弯	14/19	8	2	2
弁膜症	12/18	1	1	8
外反股	11/16	3	2	3
X脚	16/20	4	4	3

表4 モルキオ病の ADL

	全介助	半介助	自立
移動	臥床4	車椅子5	独歩 11
トイレ	5	3	11
食事	4	1	14
着替え	6	2	11

#### D. 考察

ムコ多糖症 IV 型(モルキオ病)は重度の骨病変を有する遺伝性疾患であるが、本邦における実態は明らかでない。折居らは 1980 年～2000 年の 20 年間に 44 例のモルキオ病を診断している。今回の調査で 21 例の確定診断例を明らかにし、その臨床所見、治療状況、ADL などを明らかにすることができた。年齢幅は大きく、種々の重度の臨床所見を有すること、重症例においては ADL の顕著な低下が認められることが明らかであり、有効な治療法の開発が待たれる。

#### E. 結論

本邦におけるムコ多糖症 IV 型患者の調査を行い、臨床所見と日常生活の問題点を明らかにした。

#### F. 健康危険情報

本研究は後ろ向きの調査であるため、本研究による健康被害はなかった。

#### G. 研究発表

1. 著書  
なし
2. 論文発表  
なし
3. 学会発表  
なし

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし

## 新規治療法が開発された小児希少難病の疫学調査と 長期フォローアップ体制の確立に関する研究

研究分担者 加藤 俊一（東海大学医学部基盤診療学系再生医療科学・教授）  
研究協力者 奥山 虎之（国立成育医療センター臨床検査部・部長）  
田中あけみ（大阪市立大学医学部小児科・准教授）  
酒井 規夫（大阪大学医学部小児科・准教授）  
鈴木 康之（岐阜大学医学部医学教育開発研究センター・教授）  
矢部 普正（東海大学医学部基盤診療学系再生医療科学・准教授）  
高倉 広充（東海大学医学部専門診療学系小児科学・助教）

### 研究要旨

わが国において 1990～2007 年の間に造血幹細胞移植が実施され、1年以上長期生存中のムコ多糖症Ⅱ型患者における臨床効果について詳細な検討を行った。

造血幹細胞移植により著明に回復する症状としては、肝脾腫、大関節の拘縮、睡眠時無呼吸、低身長などがある。心臓の弁膜異常は進行が停止し、僅かながら改善する例が多い。中枢神経症状の改善は移植時の年齢と重症度に依存する傾向があり、年齢が若く病初期に移植を受けた症例ほど移植時の中枢神経機能が保持されていたが、言語の発達については著明な改善は認められなかった。頭部MRIにおいては血管周囲のムコ多糖蓄積の減少、水頭症への進行の回避などの効果が認められた。

以上の解析により、ムコ多糖症Ⅱ型における造血幹細胞移植の効果が明確になったが、中枢神経系症状を伴う重症例ではできるだけ早期の移植が望ましく、診断がつきたい適切なドナーを見いだす努力が必要である。また、早期移植が可能な臍帯血移植においては生着不全が問題となっており、前処置の工夫などにより生着率をあげることが今後の課題となっている。

### A. 研究目的

造血幹細胞移植はムコ多糖症などのライソゾーム蓄積病に対しても根治療法として実施されているが、疾患毎あるいは症例毎に治療効果が異なっている。

本研究ではわが国のムコ多糖症の中で最も多数を占めるⅡ型のハンター病に対する造血幹細胞移植の治療効果について詳細な検討を行い、今後の治療指針作成の一助とすることを研究目的とした。

### B. 研究方法

#### 1. アンケート調査

日本小児血液学会の造血幹細胞移植登録に登録されたムコ多糖症Ⅱ型患者についての2次調査アン

ケートを実施した。

アンケートは8施設 23 症例について発送し、8施設から 22 症例についての詳細情報が回答された。

#### 2. 症例検討

先天性代謝異常疾患の専門家と2次アンケート調査に回答した施設の主治医が参加する症例検討会を4回開催し、症例毎に詳細な検討を行った。

#### 3. 倫理面への配慮

本研究は国の定める疫学調査に該当することから、「疫学研究に関する倫理指針」（平成14年6月制定）に則り、各施設の倫理審査委員会の承認をえた上で、連結可能匿名化されたデータについて解析を行った。

## C. 研究結果

### 1. 成長

10例において移植後の成長曲線の評価が可能で、移植の時点で身長伸びが鈍化していた症例においても移植後に catch-up の傾向が認められていた。

### 2. 肝脾腫

移植後数ヶ月以内に肝脾腫の改善が認められ始め、ほとんどの症例で1年以内には正常範囲までに縮小していた。触診上も1年以内には肝脾とも触知されなくなっていた症例が多かった。

### 3. 関節可動域

肩関節、肘関節、股関節、膝関節などの大関節の可動域には著明な変化が認められ、移植後数ヶ月頃から生活上の改善が家族によって認識されていた。1年以降には蹲踞の姿勢や階段の昇降が可能となり、歯磨きやシャンプーなどの行為を自力で行うことができるようになっていた。

手指などの小関節の可動域は大関節に比較すると変化が少ないが、ボタンを自分ではめられること、スプーンや箸を使っての食事を介助なしで行えるようになるなどの生活上の改善が認められていた。

### 4. 呼吸機能

多くの症例は年少であることや、検査の理解ができないために換気能検査を実施できていなかったが、睡眠時のいびきや無呼吸症状の消失が認められていた。

### 5. 心機能

ほとんどの症例で心駆出率(EF)が正常に保たれており、3分の1程度の症例では僧帽弁、三尖弁の逆流にも改善が認められていた。改善が認められない症例においても著明な悪化はなく、弁置換を必要とした症例はいなかった。

### 6. 聴力

ほとんどの症例で中耳炎などの感染症の頻度が少なくなり、聴力の改善が認められていたが、その程度は症例によって異なっていた。

### 7. 頭部MRI

移植例においては脳室拡大は認められなかった。血管周囲の微細変化についての評価は困難であったが、進行は認められなかった。

### 8. 言語の発達

移植時に2語文を獲得できていなかった症例においては、移植後に言語の発達は認められなかった。

### 9. 日常生活動作(FIM)

運動面と認知面の日常生活動作を functional independence measure(FIM)で評価した。ほとんどの症例は Hunter 病の自然歴と同様の経過と評価されたが、一部の症例は運動面、認知面ともにやや良好な経過と推測された。

### 10. 全体的な改善度

上記のような症状の改善は、移植時の年齢が若い症例や移植時の重症度が軽い症例において認められる傾向があり、年長児や重症例においては治療効果に限界があった。

## D. 考察

ムコ多糖症Ⅰ型(Hurler 病)においては造血幹細胞移植の効果が確認されているが、Ⅱ型(Hunter 病)における治療効果について統一した見解がえられていない。MPSⅡ型は日本などアジア人に多い病型であることから、わが国では造血幹細胞移植の実施例が多い。

今回、1年以上生存できている症例における治療効果を多角的かつ総合的に検討した結果、中枢神経系に対する効果は限定的ではあったが、身長伸び、運動機能、心肺機能、聴力などを含め日常生活上の改善は明らかなものがあった。また、これらの症状改善度は移植時の年齢と重症度に依存している傾向があった。

## E. 結論

ムコ多糖症Ⅱ型における造血幹細胞移植の長期治療効果につき多角的かつ総合的に検討を行った結果、移植時の年齢が若く、重症度が軽い症例ほど効果が認められることが明らかとなった。

## F. 健康危険情報

本研究は後ろ向き疫学調査であるため、本研究による健康被害はなかった。

## G. 研究発表

### 1. 著書

加藤俊一. 移植造血幹細胞のソース(骨髄移植・末梢造血幹細胞移植・臍帯血移植について)

Annual Review 2009 血液、中外医学社、pp28-35、2009.

### 2. 論文発表

Yabe M, Kato S, et al. Fatal giant cell myocarditis after allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2008;41(1):93-4.

Yasuda Y, Kato S, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy after allogeneic bone marrow transplantation for Wiskott-Aldrich syndrome. *Pediatr Int.* 2008;50(2):238-40.

Narimatsu H, Kato S, et al. Chronic graft-versus-host disease following umbilical cord blood transplantation: retrospective survey involving 1072 patients in Japan. *Blood.* 2008;112(6): 2579-82.

Nagamura-Inoue T, Kato S, et al. Unrelated cord blood transplantation in CML: Japan Cord Blood Bank Network analysis. *Bone Marrow Transplant.* 2008;42(4):241-51.

Yoshimi A, Kato S, et al. Unrelated cord blood transplantation for severe aplastic anemia. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2008;14(9): 1057-63.

Yahata T, Kato S, et al. Quiescent human hematopoietic stem cells in the bone marrow niches organize the hierarchical structure of hematopoiesis. *Stem Cells.* 2008;26(12): 3228-36.

Kawase T, Kato S, et al. HLA mismatch combinations associated with decreased risk of relapse: Implications for molecular mechanism. *Blood.* 2008 Nov 7.

加藤俊一. 臍帯血移植の今後. *総合臨床*, Vol57.No.4, 632-638, 2008.

### 3. 学会発表

Suganuma E, Kato S, et al. Bone Mineral Density(BMD) in survivors who underwent Hematopoietic Stem Cell Transplantation (HSCT) during childhood. A long term follow-up and effectiveness of Hormone Replaced Therapy (HRT). *Pediatric Academic Societies and Asian Society for Pediatric Research*

Joint Meeting, May 2008 (Hawaii)

Kato S. Cord blood banking and cord blood transplantation. ISBT XXXth International Congress, June 2008 (Macao).

Kato S. Report from Japan and Asia. First Cord blood Transplant 20th Anniversary Netcord bank organization 10th Anniversary. Oct 2008 (Canne)

## H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

### 1. 特許取得

なし

### 2. 実用新案登録

なし

### 3. その他

なし