

## ライソゾーム病の遺伝子治療に関する研究

(分担)研究者: 島田 隆(日本医科大学 教授)

### 研究要旨

Fabry 病モデルマウスに対する 1 型 AAV ベクターを使った遺伝子治療の可能性を検討した。ベクター静注後の  $\alpha$ -galactosidase A ( $\alpha$ -GalA) の発現のレベルや持続はマウスの年齢や性別で大きく異なることが明らかになった。新生仔に対する予防的遺伝子治療の有用性が示された。

### A. 研究目的

Fabry 病は、リソゾーム酵素の一つである  $\alpha$ -ガラクトシダーゼ A ( $\alpha$ -GalA) の遺伝的欠損による先天性代謝疾患で、この酵素が欠損すると、生体内基質である globotriaosyl ceramide (以下 Gb3) などの糖脂質がリソゾームで分解されずに、全身の組織や臓器に蓄積され、特に成人期の腎臓や心筋の障害が臨床上重要な問題になっている。最近、Fabry 病に対する治療法として、酵素補充療法が開始されているが、繰り返し投与が必要のため、肉体的、経済的負担が大きく、長期の効果についても不明な点が多い。ウイルスベクターを使った遺伝子治療はライソゾーム病の重要な選択肢の一つと考えられているが、臨床応用を開始するには安全性や有効性についての慎重な評価が必要である。

我々は、安全性が高いアデノ随伴ウイルス (AAV) を使ったライソゾーム病の遺伝子治療の可能性を検討している。以前に、2 型 AAV ベクターを成体 Fabry マウスの筋肉内で発現・分泌させて持続的に酵素補充を行う遺伝子治療を報告した。本研究では、新たに開発された 1 型 AAV ベクターを使って投与時期や性差について検討した。

### B. 研究方法

CAG プロモーターに連結したヒト  $\alpha$ -Gal A cDNA と B19 ウイルス初期プロモーターに連結した GFP (Green Fluorescence Protein) を組み込んだ 1 型 AAV ベクターを作製した。新生仔期(生後 2 日)および成体(12 週令) Fabry マウスに、それぞれ  $1.5 \times 10^{10}$  および  $1.5 \times 10^{11}$  particles の AAV ベクターを経静脈的に投与し、血清中の  $\alpha$ -Gal A 活性を経時的に測定した。

ベクター投与後 25 週の腎臓、心臓、肝臓および筋肉の組織内の  $\alpha$ -Gal A 活性、 $\alpha$ -Gal A RNA、およびベクターゲノム量を測定した。更に、腎臓、心臓、肝臓の臓器内 Gb3 量を定量した。

$\alpha$ -Gal A の高発現が認められた心臓において、その発現部位を、抗  $\alpha$ -Gal A 抗体および抗 GFP 抗体を用いた免疫組織学的法により確認した。

(倫理面への配慮)

全ての動物実験は日本医科大学動物実験倫理委員会の承認を得て行った。

### C. 研究結果

1. 1 型 AAV ベクターはオスの成体マウスでは選択的に肝臓へ  $\alpha$ -Gal A 遺伝子を導入し、高い  $\alpha$ -Gal A 活性の維持を血漿、肝臓、心臓にて

認めた。

2. 同量の1型 AAV ベクターをメスの成体マウスに投与した場合は、 $\alpha$ -Gal A の発現は抑制されていた。
3. 1型 AAV ベクターを新生仔の経静脈に投与した場合は、性差に関係なく血漿  $\alpha$ -Gal A 活性の中程度の上昇を認めた。
4. 新生仔期にベクターを投与されたマウスの臓器別の解析では心臓での  $\alpha$ -Gal A の高い発現を認めた。
5. 心臓における高い  $\alpha$ -Gal A 活性は、CAG プロモーターが心臓において、高いプロモーター活性を有することが主な原因であると思われた。
6. 1回の1型 AAV ベクター投与により、成体および新生仔マウスともに、 $\alpha$ -Gal A の基質である Gb3 の肝臓および心臓での蓄積を効率良く阻止した。

#### D. 考 察

AAV ベクターを成体マウスの肝臓に導入した場合、オスでは高い発現が認められるが、メスでは発現が抑制されるという性差の現象は2型 AAV で報告されている。そのメカニズムは不明な点も多いが、メスへの androgen 投与により一部回復することから性ホルモンの関与が考えられている。本研究の結果、1型 AAV でも性差の問題が起きることが確認された。このような現象がヒトを含めた霊長類でも認められるか検討する必要がある。今後、メスへの治療が問題になる可能性があるが、本研究により新生仔期のベクター投与により、メスの治療も可能であることが示された。

Fabry 病治療の重要な標的臓器の一つである心臓は、CAG プロモーターの強い心筋特異性により効率よく治療できたが、腎臓に対して十分な治療効果を得るためには、更にベクターや投与法の改良が必要であると考えられた。

新生仔期の遺伝子治療は、成体と比較して免疫拒絶を受けにくい、導入効率が高い、必要なベクター量が少ない、血液脳関門の幼若性のため中枢

神経系への遺伝子導入も期待できるなど有効性の観点からは重要な選択肢であるが、安全性の点では慎重な評価が必要である。ミニブタや日本サルを使った安全性評価の実験を計画している。

#### E. 結 論

AAV ベクターの臓器内分布および  $\alpha$ -Gal A の発現量は成体マウスと新生仔マウスでは、大きく異なっていた。新生仔治療では少ないベクター量の一回注射で Gb3 の蓄積を効率良く阻止しており、症状が明らかでない若年期の予防的遺伝子治療として有用であると考えられた。

#### F. 健康危険情報

##### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Ogawa K., Hirai Y., Ishizaki M., et al : Long-term inhibition of glycosphingolipid accumulation in Fabry model mice by a single systemic injection of AAV1 vector in the neonatal period. *Mol. Genet. Metab.*, 2008, in press
- 2) Hanawa H. Yamamoto M., Zhao, et al : Optimized lentiviral vector design improves titer and transgene expression of vectors containing the chicken beta-globin locus HS4 insulator element. *Mol. Ther.*, 2009, In press

##### 2. 学会発表

- 1) Miyake K, Miyake N, Hirai Y, Shimada T : Direct comparison of adeno-associated virus serotypes for systemic delivery by long term monitoring of in vivo quantitative noninvasive imaging. 11th Annual Meeting of the American Society of Gene Therapy, Boston, 2008.5
- 2) Miyake N, Miyake K, Atsumi M, Shimada

- T : Induction of immunotolerance and sustained expression of ASA by single intravenous injection of AAV vector in neonatal immunocompetent mice. 11th Annual Meeting of the American Society of Gene Therapy, Boston, 2008.5
- 3) Miyake N , Miyake K, Shimada T : T.Induction of immunotolerance and sustained expression of ASA by single intravenous injection of AAV vector in neonatal MLD Mice. The 14th Annual Meeting of Japan Society of Gene Therapy, Hokkaido, 2008.6
- 4) 山本基子, 渡邊 淳, 小坂 仁, 山下純正, 右田真, 島田 隆: 同一アレルに複数の遺伝子変異を有した異染性白質ジストロフィーの 1 男児例. 第 31 回日本小児遺伝学会学術集会, 東京, 2008.4
- 5) 三宅紀子, 三宅弘一, 島田 隆: 異染性白質ジストロフィーの新生児遺伝子治療. 日本人類遺伝学会, 第 53 回大会, 横浜, 2008.9
- 6) 山本基子, 渡邊 淳, Banyar Than Naing, 近藤仁美, 折茂英生, 島田 隆: 高解像度融解曲線分析法 (HRM 法) を利用したリソゾーム病の遺伝子診断. 第 13 回日本ライソゾーム病研究会, 東京, 2008.11
- 7) 三宅紀子, 三宅弘一, 島田 隆: 異染性白質ジストロフィーの新生児遺伝子治療. 第 31 回日本分子生物学会年会・第 81 回日本生化学会大会 合同大会, 神戸, 2008.12
- 8) 足立久美, 島田 隆: ライソゾーム酵素受容体発現ウイルスベクターの作製. 第 81 回日本生化学会大会・第 31 回日本分子生物学会年会合同大会, 神戸, 2008.12



## ムコ多糖症VII型、クラッペ病への遺伝子・細胞治療に関する基礎的研究

分担研究者：小林 博司(東京慈恵会医科大学 講師)

### 研究要旨

ムコ多糖症VII型(MPSVII)、およびクラッペ病は、リソソーム性分解酵素欠損による常染色体劣性遺伝病である。我々はレンチウイルスを用いたこの二疾患に対する遺伝子治療の検討を進めた。まずMPSVIIの欠損酵素HBGを組み込んだレンチウイルスを作成し、細胞への導入を試みたところ有意な活性上昇を見た。次にクラッペ病の欠損酵素GALCを組み込んだレンチウイルスも開発し、細胞株およびマウス新生児での肝臓での発現上昇を見たが、持続的発現および病理上の改善はまだ得られていない。この原因として組替えウイルス力価の低さが大きいと思われる、今回作製方法を変更することで5-7倍のタイターの上昇が得られた。高い効率で骨髄幹細胞へ導入されるレンチウイルスベクターを用いて今後、長期の安定した遺伝子発現を図ることでこれらの疾患の治療の臨床応用への道を探る。

### 研究協力者

有賀 賢典 (東京慈恵会医科大学助教)

横井 貴之 (同 助教)

### A. 研究目的

ムコ多糖症およびクラッペ病の根本的治療のひとつとしての有効な遺伝子治療の開発

### B. 研究方法

#### 1. 組換えレンチウイルス

HIV由来でありNEF,VIFなどの副蛋白を除去し、IRES配列を介してレポーター遺伝子としてGFPを組み込んだレンチウイルスベクターにMPSVIIの欠損酵素HBG、さらにKrabbe病の欠損酵素GALCをクローニングし、2種類の組換えレンチウイルスを作成した。

#### 2. 細胞培養

実験に使用する293A細胞は10%ウシ胎児血清と抗生物質とを加えたDMEM(D-10)培地を用い

て、5%二酸化炭素の環境下において、37°Cで培養した。これに対し組替えウイルスを希釈を系列を作って感染させ、GFPおよび欠損酵素の力価を計測した。

#### 3. 新生児マウスへの投与：

日令0-2の新生児マウスの顔静脈へ作成した組替えウイルスを静脈注射し、1週間で臨床所見、病理、肝臓での欠損酵素およびレポーター遺伝子発現を評価した。

#### 4. 骨髄移植：

8週令の若年正常マウスから採取した正常骨髄を日令0-2の新生児マウスの顔静脈を介して移植。

### C. 結果

1. MPSVIIの欠損酵素HBGを組み込んだウイルスを感染させた細胞株(293A)はHBGとGFP両方の発現が容量依存性に見られ、FITCフィルタを用いた蛍光顕微鏡ではGFP発現細胞を

数多く確認できている。

現在モデルマウスへの遺伝子導入を検討中である。

2. Krabbe 病の欠損酵素 GALC を組み込んだウイルスを感染させた細胞株(293A)では GALC, GFP 両方の発現が見られ、さらにモデルマウスへの新生児注射では 1 週間後の肝において正常の 10%の酵素活性が得られた。しかし病理上の改善は得られておらず、今後の検討が必要と考えられた。

今回  $1 \times 10^9$ - $10^{10}$  オーダーの高力価レンチウイルスベクターが得られたため遺伝子導入効率を検討中である。

さらに Krabbe 病の新生児マウスへの骨髄移植は酵素活性の上昇のみで病理学的改善は得られなかった。

#### D. 考 察

今回我々は MPSVII、Krabbe の二疾患に対する遺伝子治療の検討を行い、in vitro では有意な上

昇を見たが、in vivo での病理学的改善は得られていない。

レンチウイルスベクターのタイターの有意な上昇に成功した。今後その改善に向けて検討を重ねていく。さらに ex vivo gene therapy として遺伝子導入した骨髄幹細胞および iPS 細胞を使用する方策も検討中である。

#### E. 健康危険情報

該当なし

#### F. 研究発表

- 1) 小林博司, 森田麻子, ほか: Lentivirus mediated gene therapy for Krabbe disease (口演). 東京慈恵会医科大学 DNA 医学研究所遺伝子治療研究部 厚生労働省班会議, 東京, 2008.11.27

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

## 先天代謝異常症における造血幹細胞移植の後方視的研究と標準的移植法確立に関する研究

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)

### 研究要旨

東海大学において1986年～2008年に造血幹細胞移植が施行された先天性代謝異常疾患の患者53例について、その臨床的特徴、移植方法、移植結果、治療効果を検討した。

移植の対象となった疾患としては副腎白質ジストロフィー(ALD)が最も多く(21例)、全体の約半数を占めていた。次いでムコ多糖症が19例であった。移植時年齢は8ヵ月から15歳までに分布し、中央値5歳であった。男女比では男性が41例、女性が12例で圧倒的に男性が多かった。

初回移植のドナーは31例が血縁者(同胞24例、父親4例、母親3例)、22例で非血縁者であり、29例でHLAが一致していた。移植細胞源は44例で骨髄、9例で臍帯血であった。

44例(83.0%)では初回移植でドナー由来の生着が得られ、9例(17.0%)では拒絶されていたが、5例で再移植、1例では再々移植が行われ、最終的には41例(77.4%)が生存中で、12例(22.6%)が死亡していた。

ドナー細胞の生着が得られた上での生存(無イベント生存)に有意に有利に相関していた因子としては移植細胞源としての骨髄、同胞ドナー、HLA適合、非照射前処置(ブスルファン主体の前処置)などであった。

以上より、従来全国集計と同様に、HLA適合の同胞または非血縁者からの骨髄移植が最も安定した成績が期待されるという結論が得られた。移植が適応となる症例においては、診断確定後速やかに造血幹細胞移植を考慮した治療計画が立案されることが必要である。

研究協力者：

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)

清水 崇史

(東海大学医学部専門診療学系小児科学・講師)

高倉 広充

(東海大学医学部専門診療学系小児科学・助教)

常疾患に対する造血幹細胞移植について詳細な解析を行うことを目的とした。

### B. 研究方法

今年度の分担研究では、東海大学において1986年～2008年に造血幹細胞移植が施行された先天性代謝異常疾患の患者53例について、その臨床的特徴、移植方法、移植結果、治療効果を検討した。

### A. 研究目的

本分担研究における目的は先天代謝異常症における造血幹細胞移植の成績を後方視的に解析し、標準的治療法を開発することにある。本年度はこれまで東海大学において実施された先天性代謝異

### C. 研究結果

#### 1. 移植概況

1986～2008年の期間に東海大学において実施された先天性代謝異常疾患における造血幹細胞移



植症例は53例で、再移植が5回、3回目の移植が1回行われていた。

## 2. 症例概要

対象となった疾患はムコ多糖症(以下 MPS)19例(I型3例、IS型1例、II型12例、IV型2例、VI型1例)、副腎白質ジストロフィー(以下 ALD)21例、I-cell病2例、異染性ロイコジストロフィ(以下 MLD)2例、Gaucher病3例、その他6例(GM1 gangliosidosis 1例、Krabbe病1例、Niemann-Pick病1例、Alfa-Mannosidosis1例、Pompe病1例、multiple sulfatase deficiency1例)であった。

患者の性別は男性41例、女性12例で、初回移植時の年齢は0歳1例、1歳2例、2歳7例、3歳6例、4歳6例、5歳6例、6歳2例、7歳6例、8歳3例、9歳2例、10歳4例、11歳3例、12歳1例、13歳2例、14歳1例、15歳1例であった。

## 3. ドナーおよび移植細胞源

初回移植時のドナーは31例が血縁者(同胞24例、父親4例、母親3例)、22例で非血縁者であり、29例でHLAが一致していた。

移植細胞源は44例で骨髄、9例で臍帯血であった。

## 4. 生着

44例(83.0%)では初回移植でドナー由来の生着が得られ、9例(17.0%)では拒絶された。生着に対して有利に有意の相関を示していた因子としては、移植細胞源としての骨髄(臍帯血に対して)、同胞ドナー、HLA適合ドナーなどであった。

## 5. 生存率

53例中41例(77.4%)が生存中で、12例(22.6%)が死亡した。

初回移植の粗生存率(OS)と無イベント生存率(EFS、ドナー細胞の永続的な生着が得られた生存率)に有意に有利に相関していた因子としては

移植細胞源としての骨髄、同胞ドナー、HLA適合、などであった。

## D. 考察と結論

東海大学における先天性代謝異常疾患に対する造血幹細胞移植は1986年のMPS4(Morquio病)に始まり、以後移植症例数が増加し、2008年までに53例で58回の移植が実施されている。先天性代謝異常疾患に対するわが国の移植の約3分の1を占めている。

いずれの疾患においても病初期に移植を実施できた症例ほど治療効果は高く、進行期の移植例は予後が不良であった。

移植が適応となる疾患においては診断確定後速やかに造血幹細胞移植を考慮した治療計画を立案することが必要であると考えられる。

## E. 健康危険情報

該当なし。

## F. 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，28-35，2009

### 2. 論文発表

- Yabe M, Kato S, et al : Fatal giant cell myocarditis after allogeneic bone marrow transplantation. Bone Marrow Transplant, 41(1) : 93-4, 2008
- Yasuda Y, Kato S, et al : Progressive multifocal leukoencephalopathy after allogeneic bone marrow transplantation for Wiskott-Aldrich syndrome. Pediatr Int, 50(2) : 238-40, 2008
- Narimatsu H, Kato S, et al : Chronic graft-versus-host disease following

- umbilical cord blood transplantation : retrospective survey involving 1072 patients in Japan. *Blood*, 112(6) : 2579-82, 2008
- 4) Nagamura-Inoue T, Kato S, et al : Unrelated cord blood transplantation in CML : Japan Cord Blood Bank Network analysis. *Bone Marrow Transplant*, 42(4) : 241-51, 2008
  - 5) Yoshimi A, Kato S, et al : Unrelated cord blood transplantation for severe aplastic anemia. *Biol Blood Marrow Transplant*, 14(9) : 1057-63, 2008
  - 6) Yahata T, Kato S, et al : Quiescent human hematopoietic stem cells in the bone marrow niches organize the hierarchical structure of hematopoiesis. *Stem Cells*, 26(12) : 3228-36, 2008
  - 7) Kawase T, Kato S, et al : HLA mismatch combinations associated with decreased risk of relapse : Implications for molecular mechanism. *Blood*, 2008.11.7
  - 8) 加藤俊一 : 臍帯血移植の今後. *総合臨床*, 57(4) : 632-638, 2008
3. 学会発表
- 1) 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, Hawaii, 2008.5
  - 2) Kato S : Cord blood banking and cord blood transplantation. ISBT XXXth International Congress, Macao, 2008.6
  - 3) Kato S : Report from Japan and Asia. First Cord blood Transplant 20th Anniversary Netcord bank organization 10th Anniversary, Canne, 2008.10
- G. 知的財産権の出願・登録状況
1. 特許取得  
なし
  2. 実用新案登録  
なし
  3. その他  
なし



## 研究成果一覽

## 衛藤 義勝

### 【論文発表】

1. Ohashi T, Iizuka S, Ida H, Eto Y : Reduced alpha-Gal A enzyme activity in Fabry fibroblast cells and Fabry mice tissues induced by serum from antibody positive patients with Fabry disease. *Mol Genet Metab*, 94(3) : 313-8, 2008
2. Hanyu K, Iida T, Shiba H, Ohashi T, Eto Y, Yanaga K : Immunogene therapy by adenovirus vector expressing CD40 ligand for metastatic liver cancer in rats. *Anticancer Res*, 28(5A) : 2785-9, 2008
3. Iida T, Shiba H, Misawa T, Ohashi T, Eto Y, Yanaga K : Adenovirus-mediated CD40L gene therapy induced both humoral and cellular immunity against rat model of hepatocellular carcinoma. *Cancer Sci*, 99(10) : 2097-103, 2008
4. Shiba H, Misawa T, Iida T, Okamoto T, Futagawa Y, Sakurai M, Ohashi T, Eto Y, Yanaga K : Adenovirus vector-mediated gene therapy using iodized oil esters for hepatocellular carcinoma in rats. *Anticancer Res*, 28(1A) : 51-3, 2008
5. Kobayashi M, Ohashi T, Sakuma M, Ida H, Eto Y : Clinical manifestations and natural history of Japanese heterozygous females with Fabry disease. *J Inherit Metab Dis*, 2008.1.21
6. Kitagawa T, Suzuki K, Ishige N, Ohashi T, Kobayashi M, Eto Y, Tanaka A, Odaka H, Owada M : Non-invasive high-risk screening for Fabry disease hemizygotes and heterozygotes. *Pediatr Nephrol*, 23(9) : 1461-71, 2008
7. Akiyama M, Yuza Y, Yokokawa Y, Yokoi K, Ariga M, Eto Y : Differences in CTG triplet repeat expansion in leukemic cells and normal lymphocytes from a 14-year-old female with congenital myotonic dystrophy. *Pediatr Blood Cancer*, 51(4) : 563-5, 2008.10
8. Scarpa M, Eto Y : Lysosomal storage diseases : new challenges. *Acta Paediatr Suppl*, 97(457) : 5-6, 2008.4
9. Akiyama M, Yamada O, Agawa M, Yuza Y, Yanagisawa T, Eto Y, Yamada H : Effects of prednisolone on specifically expressed genes in pediatric acute B-lymphoblastic leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol*, 30(4) : 313-6, 2008.4

### 【総説・著書】

1. 衛藤義勝 : 臨床遺伝・分子遺伝学の最近の進歩, 小児科診療. 診断と治療社, 72(1) : 13-16, 2009
2. 衛藤義勝 : これからの小児医療に何を求めるか, 小児科診療. 診断と治療社, 71(11) : 17-18, 2008
3. 衛藤義勝 : ポンペ病の診断・治療のガイドラインと患者・家族の抱える問題点, 難病と在宅ケア. 日本プランニングセンター, 14(11) : 48-50, 2008
4. 衛藤義勝 : 先天性(遺伝性)代謝疾患 先天性脂質代謝異常症, 新領域別症候群 No.9 呼吸器症候群 (代2版), 663-79
5. 衛藤義勝 : 最近の遺伝病治療法の進歩, 特殊ミルク情報, 44 : 1-2, 2008.11
6. 衛藤義勝 : 先天性代謝異常症の腎腫大, 腎と透析, 66(2) : 161-4, 2009

### 【その他】

1. 衛藤義勝 : ファブリー病診療ハンドブック, ファブリー病ガイドライン作成委員会(監修)

## 【講演】

1. Eto Y : Current Status of Japanese Patients with Pompe disease. Pompe disease workshop, Prague, 2008.2.15-17
2. 衛藤義勝 : ファブリ病の酵素補充療法 : 最近の進歩, 埼玉酵素補充療法研究会. 大宮, 2008.3.8
3. Eto Y : Recent Advances of Enzyme Replacement Therapy for Lysosomal Storage. Disease. HUGO meeting, Sebu Island, 2008.4.2
4. Eto Y : Current Status of Japanese Pediatric Problems, International Symposium of Pediatrics., Asan University Medical School, 2008.7.6
5. 衛藤義勝 : ファブリ病の酵素補充療法最近の進歩. ファブリ病患者会, 東京, 2008.5.17
6. 衛藤義勝 : 先天性代謝異常症の酵素補充療法. 第3回千葉先天代謝異常学会, 千葉, 2008.7.11
7. 衛藤義勝 : Fabry 病 Up Date, 新潟ファブリ病研究会. 新潟市, 2008.9.14
8. Eto Y : Novel Treatment for Genetic Diseases, Shanghai International Congress Of Pediatrics, Shanghai, 2008.10.16
9. 衛藤義勝 : 先天代謝異常症の治療の最近の進歩. 東北小児成長研究会, 郡山, 2008.9.20
10. Eto Y : Recent Advances of the Treatment of Genetic Diseases. The 28th Congress Of Vietnam society of Pediatrics, Hochi Mihn, 2008.12.28

## 【学会発表】

1. Iida T, Shiba H, Misawa T, Ohashi T, Eto Y, Yanaga K : Immunogene Therapy for Hepatocellular Carcinoma by Adenovirus Vector Expressing CD40 Ligand. American Society of Gene Therapy 11<sup>th</sup> Annual Meeting. Boston, MA. 2008.5.28-6.1
2. Kyosen SO, Iizuka S, Morita A, Kimura T, Kobayashi H, Ohashi T, Eto Y : Lentivirus mediated gene therapy for Pompe disease. Japan Society of Gene Therapy The 14<sup>th</sup> Annual Meeting. Sapporo, 2008.6.12-14
3. Kawai T, Choi U, Lantz ML, Ohashi T, Eto Y, Malech HL : Enhanced engraftment of human hematopoietic stem cells infected with integration defective lentivirus vector encoding WHIM-type mutant CXCR4 in nod/scid mouse xenograft model. Japan Society of Gene Therapy The 14<sup>th</sup> Annual Meeting. Sapporo, 2008.6.12-14
4. Kimura T, Hiraoka K, Haga K, Kiyota H, Ohashi T, Eto Y, Egawa S, Kasahara N : Improvement of transduction efficiency of PCR vector by complexation of polybrene and chondroitin sulfate. Japan Society of Gene Therapy The 14<sup>th</sup> Annual Meeting. Sapporo, 2008.6.12-14
5. Kobayashi M, Ohashi T, Fukuda T, Eto Y, Ida H : The Clinical genetic and pathological studies of 5 Japanese patients with perinatal lethal Gaucher disease. Annual Symposium of the Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism. Lisboa, Portugal, 2008.9.2-5
6. Kyosen SO, Iizuka S, Morita A, Kimura T, Kobayashi H, Eto Y, Ida H, Ohashi T : Lentivirus mediated gene therapy for murine model of Pompe disease. Annual Symposium of the Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism. Lisboa, Portugal, 2008.9.2-5
7. Fujiwara M, Ohashi T, Ida H, Eto Y : The cardiac effects of enzyme replacement therapy for Japanese Fabry disease : Comparison between female and male patients. Annual Symposium



of the Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism. Lisboa, Portugal, 2008.9.2-5

8. Tanaka T, Furujo M, Kubota T, Ohashi T, Tanaka A, Suzuki Y, Eto Y, Orii T, Okuyama T: ERT using galsulfase for Maroteaux-Lamy syndrome in Japan. Annual Symposium of the Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism. Lisboa, Portugal, 2008.9.2-5
9. 藤原優子, 小林正久, 大橋十也, 井田博幸, 衛藤義勝: Fabry 病の酵素補充療法に対する心イベントの男女の検討. 第 50 回日本先天代謝異常症学会, 米子市, 2008.11.6-8
10. 沈 勁松, 孟 興麗, Quirk J, Kaneski C, Schiffmann R, Shayman J, 衛藤義勝, 大橋十也: 血管内皮細胞を用いたファブリー病の病因に関する研究. 第 50 回日本先天代謝異常症学会, 米子市, 2008.11.6-8
11. 鈴木 健, 石毛信之, 大和田 操, 小林正久, 大橋十也, 衛藤義勝, 北川照男: ファブリー病ハイリスク・スクリーニングの研究. 第 50 回日本先天代謝異常症学会, 米子市, 2008.11.6-8
12. 清水寛美, 飯塚佐代子, 大橋十也, 小林博司, 井田博幸, 衛藤義勝, 川井 充: 乾燥濾紙血による Pompe 病ハイリスクスクリーニング法の検討. 第 50 回日本先天代謝異常症学会, 米子市, 2008.11.6-8
13. 横井貴之, 小野英利奈, 飯島正紀, 菊池健二郎, 湯坐有希, 小林博司, 大橋十也, 井田博幸, 衛藤義勝: Hunter 症候群に対する酵素補充療法の経過報告. 第 50 回日本先天代謝異常症学会, 米子市, 2008.11.6-8
14. 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症学会, 米子市, 2008.11.6-8
15. 小林博司, 大橋十也, 井田博幸, 衛藤義勝: ムコリビドーシスⅢ型の病理学的検討. 第 50 回日本先天代謝異常症学会, 米子市, 2008.11.6-8
16. 小林正久, 大橋十也, 福田隆浩, 衛藤義勝, 井田博幸: 日本人新生児致死性 Gaucher 病 6 例についての臨床的, 分子生物学的, 病理学的検討. 第 50 回日本先天代謝異常症学会, 米子市, 2008.11.6-8
17. 横井貴之, 小林博司, 大橋十也, 衛藤義勝, 井田博幸: Hunter 症候群に対する酵素補充療法の経過報告. 第 13 回日本ライソゾーム病研究会, 東京, 2008.11.28-29
18. 清水寛美, 飯塚佐代子, 金城栄子, 小林博司, 沈 勁松, 孟 興麗, 川井 充, 井田博幸, 大橋十也, 衛藤義勝: ポンペ病ハイリスクスクリーニング法の検討. 第 13 回日本ライソゾーム病研究会, 東京, 2008.11.28-29
19. 孟 興麗, 沈 勁松, 河越しほ, 衛藤義勝, 大橋十也: Induced Pluripoten Stem (iPS) cells-mediated cell therapy for lysosomal storage disorders. 第 13 回日本ライソゾーム病研究会, 東京, 2008.11.28-29

## 鈴木 義之

### 【論文発表】

1. Takamura A, Higaki K, Kajimaki K, Otsuka S, Ninomiya H, Matsuda J, Ohno K, Suzuki Y, Nanba E: Enhanced autophagy and mitochondrial aberrations in murine GM1-gangliosidosis.

Biochem Biophys Res Commun, 367 : 616-622, 2008

2. Gucev ZS, Tasic V, Jancevska A, Zafirovski G, Kremensky I, Sinigerska I, Nanba E, Higaki K, Gucev F, Suzuki Y : Novel  $\beta$ -galactosidase gene mutation p.W273R in a woman with mucopolysaccharidosis type IVB (Morquio B) and lack of response to in vitro chaperone treatment of her skin fibroblasts. *Amer J Med Genet*, 146A : 1736-1740, 2008

#### 【書籍】

1. Suzuki Y, Nanba E, Matsuda J, Higaki K, Oshima A :  $\beta$ -Galactosidase deficiency ( $\beta$ -galactosidosis) : GM1-Gangliosidosis and Morquio B disease. Valle D, Beaudet AL, Vogelstein B, Kinzler KW, Antonarakis SF, Ballabio A (eds) : *The Online Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease* <<http://www.ommbid.com/>>, McGraw-Hill, New York, 2008

#### 【学会発表】

1. Suzuki Y : Genetic aspects of brain dysfunction in children. Beijing Children's Hospital Teaching Seminar, Beijing, China, 2008.5.21-22
2. Suzuki Y : New therapeutic approaches to neurogenetic diseases in children. Beijing Children's Hospital Teaching Seminar, Beijing, China, 2008.5.21-22
3. Suzuki Y, Nanba E, Higaki K, Sakakibara Y, Jo H, Yugi K, Ogawa S, Iida M : Chaperone effects on molecular pathology in GM1-gangliosidosis. Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism : Annual Symposium 2008, Lisbon, Portugal, 2008.9.2-5
4. Suzuki Y, Nanba E, Higaki K, Sakakibara Y, Ogawa S, Iida M : Chemical chaperone therapy : magic bullet to the brain in GM1-gangliosidosis. 2nd World Congress on Magic Bullets, Commemorating the 100th Anniversary of Nobel Prize to Paul Ehrlich, Nürnberg, Germany, 2008.10.3-5
5. Suzuki Y : Neurodegenerative disorders. International Child Neurology Association Symposium and Peking University International Forum on Child Neurology, Beijing, China, 2008.10.9-12
6. Zhuo L, Ninomiya H, Ohno K, Kubo T, Iida M, Suzuki Y : The effect of N-octyl- $\beta$ -valienamine on  $\beta$ -glucocerebrosidase activity of the organs in normal mice. 第50回日本先天代謝異常学会, 米子, 2008.11.6-8
7. 鈴木義之:ケミカルシャペロン療法(モーニングセミナー). 第50回日本先天代謝異常学会, 米子, 2008.11.6-8
8. 李 林静, 檜垣克美, 高村歩美, 飯田真己, 松田潤一郎, 鈴木義之, 難波栄二:GM1-ガングリオンドーシスにおける神経細胞膜機能異常とTrkシグナルの亢進. 第50回日本先天代謝異常学会, 米子, 2008.11.6-8
9. 檜垣克美, 高村歩美, 松田潤一郎, 鈴木義之, 難波栄二: GM1-ガングリオンドーシスモデルマウスにおけるオートファジーの異常. 第50回日本先天代謝異常学会, 米子, 2008.11.6-8
10. 池端宏記, 檜垣克美, 李 林静, 飯田真己, 松田潤一郎, 鈴木義之, 難波栄二:  $\beta$ -ガラクトシダーゼ遺伝子変異とケミカルシャペロン療法. 第50回日本先天代謝異常学会, 米子, 2008.11.6-8

## 芳野 信

### 【論文発表】

1. 芳野 信, 岡田純一郎, 渡辺順子, 松石豊次郎, 谷脇考恭, 酒井規夫: 著明な不随意運動を呈するムコリビドーシス3型の成人例. 日本先天代謝異常学会雑誌, 24: 131, 2008

### 【学会発表】

1. 芳野 信, 岡田純一郎, 渡辺順子, 松石豊次郎, 谷脇考恭, 酒井規夫: 著明な不随意運動を呈するムコリビドーシス3型の成人例. 第50回日本先天代謝異常学会, 米子, 2008.11.6-11.8
2. 原 宗嗣, 日高正人, 廣瀨慎一郎, 飯塚千穂, 大矢崇志, 渡辺順子, 松石豊次郎, 芳野 信, 谷脇考恭: 著明な不随意運動を呈するムコリビドーシス3型の成人例. 第452回日本小児科学会福岡地方会例会, 福岡, 2008.12.13

## 田中あけみ

### 【論文発表】

1. Kitagawa T, Suzuki K, Ishige N, Ohashi T, Kobayashi M, Eto Y, Tanaka A, Odaka H, Owada M: Non-invasive high-risk screening for Fabry disease hemizygotes and heterozygotes. *Pediatr Nephrol*, 23: 1461-1471, 2008
2. Sawada T, Tanaka A, Higaki K, Takamura A, Nanba E, Seto T, Maeda M, Yamaguchi E, Matsuda J, Yamano T: Intracerebral cell transplantation therapy for murine GM1 gangliosidosis. *Brain & Development* 2008 (in press).

### 【書籍】

1. 田中あけみ: 糖原病II型. 小児科学 第3版(医学書院), 492-493, 2008
2. 田中あけみ: ムコ多糖症. 小児科学 第3版(医学書院), 493-498, 2008

## 島田 隆

### 【論文発表】

1. Ogawa K, Hirai Y, Ishizaki M, Takahashi H, Hanawa H, Fukunaga Y, Shimada T: Long-term inhibition of glycosphingolipid accumulation in Fabry model mice by a single systemic injection of AAV1 vector in the neonatal period. *Mol. Genet. Metab.*, 2009 (in press)
2. Hanawa H, Yamamoto M, Zhao, et al: Optimized lentiviral vector design improves titer and transgene expression of vectors containing the chicken beta-globin locus HS4 insulator element. *Mol. Ther.*, 2009 (in press)

### 【学会発表】

1. Miyake K, Miyake N, Hirai Y, Shimada T: Direct comparison of adeno-associated virus



- serotypes for systemic delivery by long term monitoring of in vivo quantitative noninvasive imaging. 11th Annual Meeting of the American Society of Gene Therapy, Boston, 2008.5
2. Miyake N, Miyake K, Atsumi M, Shimada T : Induction of immunotolerance and sustained expression of ASA by single intravenous injection of AAV vector in neonatal immunocompetent mice. 11th Annual Meeting of the American Society of Gene Therapy, Boston, 2008.5
  3. Miyake N, Miyake K, Shimada T : T.Induction of immunotolerance and sustained expression of ASA by single intravenous injection of AAV vector in neonatal MLD Mice. The 14th Annual Meeting of Japan Society of Gene Therapy, Hokkaido, 2008.6
  4. 山本基子, 渡邊 淳, 小坂 仁, 山下純正, 右田 真, 島田 隆 : 同一アレルに複数の遺伝子変異を有した異染性白質ジストロフィーの 1 男児例. 第 31 回日本小児遺伝学会学術集会, 東京, 2008.4
  5. 三宅紀子, 三宅弘一, 島田 隆 : 異染性白質ジストロフィーの新生児遺伝子治療. 日本人類遺伝学会 第 53 回大会, 横浜, 2008.9
  6. 山本基子, 渡邊 淳, Banyar Than Naing, 近藤仁美, 折茂英生, 島田 隆 : 高解像度融解曲線分析法 (HRM 法) を利用したリソゾーム病の遺伝子診断. 第 13 回日本ライソゾーム病研究会, 東京, 2008.11
  7. 三宅紀子, 三宅弘一, 島田 隆 : 異染性白質ジストロフィーの新生児遺伝子治療. 第 31 回日本分子生物学会年会・第 81 回日本生化学会大会 合同大会, 神戸, 2008.12
  8. 足立久美, 島田 隆 : ライソゾーム酵素受容体発現ウイルスベクターの作製. 第 81 回日本生化学会大会・第 31 回日本分子生物学会年会合同大会, 神戸, 2008.12

## 酒井 規夫

### 【論文発表】

1. Tokimasa S, et al : Umbilical cord-blood transplantations from unrelated donors in patients with inherited metabolic diseases : Single-institute experience., *Ped Transplant*, 12(6) : 672-6, 2008
2. Gordillo M, et al : The molecular mechanism underlying Roberts syndrome involves loss of ESCO2 acetyltransferase activity., *Hum Mol Genet*, 17(14) : 2172-80, 2008
3. Nabatame S, Taniike M, Sakai N, et al : Sleep disordered breathing in childhood-onset acid maltase deficiency. *Brain Dev*, 2008.5.19 [Epub ahead of print]
4. Kubota T, et al : Lrp6 hypomorphic mutation affects bone mass through bone resorption in mice and impairs interaction with Mesd., *J Bone Miner Res*, 23(10) : 1661-71, 2008
5. Otomo T, et al : Mucopolipidosis II and III alpha/beta : mutation analysis of 40 Japanese patients showed genotype phenotype correlation, *J Hum Genet* (in press)

### 【学会発表】

1. 新谷 研, 北井征宏, 星野奈津子, 富永康仁, 下野九理子, 沖永剛史, 毛利育子, 酒井規夫, 谷池

- 雅子, 大藪恵一: 臍帯血幹細胞移植を施行した Hunter 症候群の中樞神経系における組織学的検討. 第 50 回日本小児神経学会, 東京, 2008.5.28-30
2. 富永康仁, 森田祥子, 北井政宏, 新谷 研, 下野九里子, 沖永剛志, 酒井規夫, 永井利三郎, 大藪恵一: 糖原病 2 型 (Pompe 病) の若年型症例に対する酵素補充療法. 第 50 回日本小児神経学会, 東京, 2008.5.28-30
  3. 森田祥子, 赤木幹弘, 毛利育子, 加藤久美, 北井征宏, 新谷 研, 富永康仁, 下野九理子, 沖永剛志, 酒井規夫, 谷池雅子, 大藪恵一: Novel mutation による giant axonal neuropathy の長期経過. 第 50 回日本小児神経学会, 東京, 2008.5.28-30
  4. 前木孝洋, 北井征宏, 藤原 誠, 別所一彦, 虫明総一郎, 下野九理子, 沖永剛志, 酒井規夫, 大藪恵一: 喉頭軟化症を合併し急激な呼吸状態悪化を繰り返す Gaucher 病の 1 例. 第 4 回近畿先天代謝異常症研究会, 大阪, 2008.7.5
  5. 浦崎麻理恵, 大友孝信, 酒井規夫, 大藪恵一: 異染性白質ジストロフィーの原因遺伝子 ASA の pseudodeficiency の 国内頻度について. 第 4 回近畿先天代謝異常症研究会, 大阪, 2008.7.5
  6. 大友孝信, 酒井規夫, 大藪恵一: 日本人ムコリピドーシス II/III 型 40 例の遺伝子解析. 第 50 回日本先天代謝異常学会, 米子
  7. Sakai N: Pathogenesis of leukodystrophy for Krabbe's disease - molecular mechanism and clinical treatment, 3<sup>rd</sup> German-Japanese Symposium Paediatric Neurology, 8<sup>th</sup>-10<sup>th</sup> September, 2008, Munich, Germany

## 高橋 勉

### 【論文発表】

1. Tatano Y, Fujinawa R, Kozutsumi Y, et al : Tropoelastin regulates chemokine expression in fibroblasts in Costello syndrome. BBRC, 372 : 681-687, 2008

## 大野 耕策

### 【論文発表】

1. Hayashi Y, Zama K, Abe E, et al : A sensitive and reproducible fluorescent-based HPLC assay to measure the activity of acid as well as neutral beta-glucocerebrosidases. Anal Biochem, 2008.7.30
2. Takano K, Shimono M, Shiota N, et al : Infantile neuronal ceroid lipofuscinosis : The first reported case in Japan diagnosed by palmitoyl-protein thioesterase enzyme activity deficiency. Brain Dev, 30 : 370-3, 2008
3. Takamura A, Higaki K, Kajimaki K, et al : Enhanced autophagy and mitochondrial aberrations in murine G (M1)-gangliosidosis. Biochem Biophys Res Commun. 367 : 616-22, 2008
4. Luan Z, Saito Y, Miyata H, et al : Brainstem neuropathology in a mouse model of Niemann-Pick disease type C. J Neurol Sci. 268 : 108-116, 2008

**【学会発表】**

1. Zhuo L, Ninomiya H, Ohno K, et al : The effect of N-octyl-b-valienamine on b-glucocerebrosidase activity of the organs in normal mice. 第 50 回日本先天代謝異常学会, 第 7 回アジア先天代謝異常症シンポジウム, 米子, 2008.11.6-8

**辻 省次**

**【論文発表】**

1. Mitsui J, Mizuta I, Toyoda A, et al : Mutations for Gaucher disease confer a high susceptibility to Parkinson disease. Arch Neurol (in press)

**【学会発表】**

1. Mitsui J, Mizuta I, Toyoda A, et al : Heterozygous Rare Variants Associated with Gaucher Disease Confer Robust Susceptibility to Parkinson Disease. The 60th American Academy of Neurology Annual Meeting. Philadelphia, 2008.4

**難波 栄二**

**【論文発表】**

1. Matsumoto N, Gondo K, Kukita J, et al : A case of galactosialidosis with a homozygous Q49R point mutation. Brain Dev 30 : 595-598, 2008
2. Gucev ZS, Tasic V, Jancevska A, et al : Novel beta-galactosidase gene mutation p.W273R in a woman with mucopolysaccharidosis type IVB (Morquio B) and lack of response to in vitro chaperone treatment of her skin fibroblasts. Am J Med Genet A 146A : 1736-1740, 2008
3. Sawada T, Tanaka A, Higaki K, et al : Intracerebral cell transplantation therapy for murine GM1 gangliosidosis. Brain Dev, Dec 30 [Epub ahead of print] 2008

**鈴木 康之**

**【論文発表】**

1. Kuratsubo I, Suzuki Y, Orii KO et al : Psychological Status of Patients with Mucopolysaccharidosis Type II and their Parents. Pediatrics International (in press)

**【著書】**

1. 鈴木康之: 脂質蓄積症(リビドーシス). 講義録小児科学, メジカルビュー社, 東京, 230-231, 2008
2. 鈴木康之: ザントホフ病, ツェルウェーガー症候群, プロピオン酸血症,  $\beta$ -ケトチオラーゼ欠損症, リソソーム病. 医学書院医学大辞典改訂版, 医学書院, 東京



#### 【学会発表】

1. 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, 米子, 2008.11.6-8
2. 田中藤樹, 古城真秀子, 小倉和郎, 久保田哲生, 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, 米子, 2008.11.6-8
3. 鈴木康之: イソフラボンの治療効果<中間集計結果>. 第 12 回日本ムコ多糖症研究会, 東京, 2008.8.22

#### 櫻庭 均

##### 【論文発表】

1. Saito S, Ohno K, Sugawara K, et al: Structural and clinical implications of amino acid substitutions in N-acetylgalactosamine-4-sulfatase: Insight into mucopolysaccharidoses type VI. *Mol Genet Metab*, 93: 419-425, 2008
2. Yoshimizu M, Tajima Y, Matsuzawa F, et al: Binding parameters and thermodynamics of the interection of imino sugars with a recombinant human acid  $\alpha$ -glucosidase (alglucosidase alfa): Insight into the complex formation mechanism. *Clin Chim Acta*, 391: 68-73, 2008
3. Sugawara K, Saito S, Ohno K, et al: Structural study on mutant  $\alpha$ -L-iduronidase: Insight into mucopolysaccharidosis type I. *J Hum Genet*, 53: 467-474, 2008
4. Ohno K, Saito S, Sugawara K, et al: Structural cosequences of amino acid substitutions causing Tay-Sachs disease. *Mol Genet Metab*, 94: 462-468, 2008
5. Sugawara K, Ohno K, Saito S, et al: Structural characterization of mutant  $\alpha$ -galactosidases causing Fabry disease. *J Hum Genet*, 53: 812-824, 2008
6. Tsukimura T, Tajima Y, Kawashima I, et al: Uptake of a recombinant human  $\alpha$ -L-iduronidase (laronidase) by cultured fibroblasts and osteoblasts. *Biol Pharm Bull*, 31: 1691-1695, 2008
7. Saito S, Ohno K, Sugawara K, et al: Structural basis of aspartylglucosaminuria. *Biochem Biophys Res Commun*, 377: 1168-1172, 2008

#### 北川 照男

##### 【論文発表】

1. Kitagawa T, Suzuki K, Ishige N, et al: Non-invasive high-risk screening for Fabry disease hemizygoties and heterozygoties. *Pediatr Nephrol*, 23: 1461-1471, 2008
2. 石毛信之, 鈴木 健, 大和田 操, 他: タンデム質量分析計を用いたファブリー病の尿中グロボトリアオシルセラミドの測定について. *日本マス・スクリーニング学会誌*, 18(1): 31-40, 2008

3. 穴澤 昭, 石毛信之, 鈴木 健, 他: タンデム質量分析計による新生児マス・スクリーニングの課題について. 日本マス・スクリーニング学会誌, 18(2): 72(169), 2008
4. 石毛信之, 間下充子, 穴澤 昭, 他: 先天性アミノ酸代謝異常症の新生児マス・スクリーニングにおけるタンデム質量分析計の信頼度の検討. 日本マス・スクリーニング学会誌, 18(2): 82(179), 2008
5. 鈴木 健, 大和田 操, 北川照男: 新生児濾紙血液を用いたムコ多糖症 I 型スクリーニング法の研究. 日本マス・スクリーニング学会誌, 18(2): 87(184), 2008
6. 石毛信之, 間下充子, 穴澤 昭, 他: 東京都でのタンデム質量分析計による新生児マス・スクリーニングのパイロット研究-3年間の経験について. 日本先天代謝異常学会雑誌, 24: 79, 2008
7. 鈴木 健, 石毛信之, 大和田 操, 他: ファブリー病ハイリスク・スクリーニングの研究. 日本先天代謝異常学会雑誌, 24: 102, 2008

## 奥山 虎之

### 【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(1): 23-28, 2008
2. 田中藤樹: 先天性糖代謝異常. 肝胆膵, 56(1): 27-34, 2008
3. 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, 14(3): 49-52, 2008
4. 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, 14(5): 40-42, 2008

### 【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. 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: ろ紙を用いたボンベ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
3. Okuyama T, Tanaka T: ENZYME REPLACEMENT THERAPY FOR MUCOPOLYSACCHARIDOSIS TYPE I IN JAPAN. SOCIETY FOR THE STUDY OF INBORN ERRORS OF METABOLISM ANNUAL SYMPOSIUM, LISBOA, 2008.9.2-5
4. Tanaka T, Furujo M, Kubota T, Ohashi T, Tanaka A, Suzuki Y, Eto Y, Orii T, Okuyama T: ERT USING GALSULFASE FOR MAROTEAUX-LAMY SYNDROM IN JAPAN. SOCIETY FOR THE STUDY OF INBORN ERRORS OF METABOLISM ANNUAL SYMPOSIUM, LISBOA, 2008
5. 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
6. 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

7. Okuyama T : RECENT CLINICAL PROGRESS IN LSDS : NEW DATA FROM LSD CLINICAL TRIALS AND REGISTRIES, MPS 1 DISEASE, Japanese case. 11th Annual Asia LSD Symposium. Beijing, 2008
8. 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
9. 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
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. 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
12. 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

#### 坪井 一哉

##### 【学会発表】

1. Tsuboi K, Nitta M, Ueda R : Investigation on QOL of Patients with Gaucher Disease in Japan. The XXXIInd World Congress of the International Society Of Hematology. Bangkok, Thailand, 2008.10.19-23
2. 坪井一哉, 鈴木貞夫, 柴崎智美, 永井正規: 臨床調査個人票を用いたゴーシェ病の疫学像の解析. 第 50 回日本先天代謝異常学会総会. 鳥取, 2008.11.6-8
3. 坪井一哉: 臨床調査個人票を使用したゴーシェ病受給者の解析. 第 62 回日本交通医学会総会. 仙台, 2008.6.7-8
4. 坪井一哉, 仁田正和, 上田龍三: Gaucher 病患者における健康関連 QOL の臨床疫学調査. 第 105 回日本内科学会講演会. 東京, 2008.4.11-13

#### 松田 純子

##### 【論文発表】

1. Yoneshige A, Sasaki A, Miyazaki M, et al : Developmental changes in glycolipids and synchronized expression of nutrient transporters in the mouse small intestine. J. Nutr. Biochem. 2009, in press