

関係数は0.938であった。

#### D. 考 察

ベータ製剤はアルファ製剤よりもリンパ球への取り込みが多かった。これは、ベータ製剤のほうがマンノース 6 リン酸の付加量が多いためであろうと考えられる。しかし、細胞表面のマンノース 6-リン酸受容体の分布には臓器差があり、リンパ球への取り込みは、主な罹患臓器である心臓や腎臓への取り込みに一致するものではない。

他方、腎臓のタコ足細胞など血流の届きにくい細胞への移行は、酵素の投与量だけでなく、血漿中での半減期にも影響されることが推測されている。投与速度を変えることによって、罹患臓器への移行効率を良くすることができる可能性がある。

#### E. 研究発表

##### 1. 学会発表

1) Okada S, Tanaka A, Takeda T, Kobayashi I,

Ishimura E, Negoro N, Nishizawa Y, Yamano T, Yoshiyama M : Pharmacokinetics of agalsidase alpha and beta in three patients with Fabry disease. 第 11 回国際先天代謝異常学会, サンディエゴ, 2009

2) Okada S, Tanaka A, Takeda T, Kobayashi I, Ishimura E, Negoro N, Nishizawa Y, Yamano T, Yoshiyama M : Pharmacokinetics of agalsidase alpha and beta in male patients with Fabry disease. 第 2 回国際ライソゾーム病シンポジウム, 名古屋, 2009

#### F. 知的財産権の出願・登録状況

なし。

## 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

異染性白質ジストロフィー(MLD)の唯一の治療法として骨髄移植が試みられているが、その有用性は確立していない。本研究では造血幹細胞を自己増殖させる作用をもつ HOXB4 遺伝子を強制発現している細胞を使った骨髄移植による MLD モデルマウスの治療の可能性を検討した。HOXB4 発現骨髄細胞を移植したマウスの脳内には大量のドナー細胞の侵入が確認された。ほとんどはミクログリア細胞であったが、一部にオリゴデンドロ細胞も含まれていた。MLD マウスに特徴的なスルファチドの蓄積の著明な減少が確認され、更に運動機能の改善も認められた。これらの結果は、HOXB4 発現造血幹細胞が脳血液関門(BBB)を越えて脳内に侵入して蛋白質を分泌させるキャリアーとして有用であり、様々な神経変性疾患の治療に使える可能性を示唆している。

研究協力者氏名・

三宅 弘一(日本医科大学・准教授)

三宅 紀子(日本医科大学・研究生)

### A. 研究目的

異染性白質ジストロフィー(MLD)をモデルとして、遺伝性神経変性疾患の細胞遺伝子治療の可能性について検討している。MLD は Arylsulfatase A (ASA) の遺伝的欠損により脳白質や末梢神経でスルファチドが蓄積し、広範囲な脱髄を呈する。様々な神経症状を呈するが、最も頻度が高い乳児型では生後数年以内に除脳硬直状態となり死亡する。早期の骨髄移植が唯一の治療法とされているが、症状の出現を遅らせる効果しか報告されていない。骨髄移植の効果は、血液細胞が脳内に侵入しミクログリアに分化して ASA を分泌するためと考えられている。最近、MLD マウスの治療実験で、ASA をレトロウイルスベクターにより強制発現させた細胞が移植されたが治療効果は無かった。一方、レンチウイルスベクターで ASA を発現させた細胞の移植では運動機能の改善が報告さ

れている。この違いは脳内に侵入した細胞での ASA の発現量の違いによるものと考えられている。

HOXB4は転写調節因子の一つで、造血幹細胞の増殖に関係していることが知られており、強制発現させると、造血幹細胞の自己増殖が亢進することが報告されている。本研究では造血幹細胞を自己増殖させる作用をもつHOXB4遺伝子を強制発現している細胞を使った骨髄移植によるMLDモデルマウスの治療の可能性を検討した。

### B. 研究方法

ASA 遺伝子をノックアウトした MLD モデルマウスは Gieselmann より、HOXB4 遺伝子は Humphries から供与された。5-FU で前処置した GFP+C57BL/6 マウス(GFP トランスジェニックマウス)から(GFP+)骨髄細胞を調整し、レトロウイルスベクターにより HOXB4 遺伝子を導入した。1.5×10<sup>5</sup>の HOXB4 陽性骨髄細胞を放射線照射した MLD マウスに移植した。Sulfatide の蓄積は Alcian blue 染色により評価した。更に、

直径 20mm、長さ 1m の棒を渡るバランスビームテストによる運動機能テストを行った。

(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

HOXB4 発現細胞を移植したところ、90%以上の血液細胞がドナー由来に置換した。移植後 8 ヶ月の HOXB4 発現細胞移植マウスでは大量のドナー細胞が脳内に侵入していることが確認された (2.52% vs 0.15%)。免疫染色の結果、ほとんどは Iba1 陽性のミクログリア細胞 (28%) であったが、一部に O4 陽性のオリゴデンドロ細胞 (1.3%) も含まれていた。HOXB4(-)細胞の移植ではミクログリア細胞 (30%) のみが認められた。Alcian blue 染色では 10 ヶ月のコントロールマウスでは大量の Sulfatide の蓄積が見られたが、HOXB4 発現細胞移植マウスでは顕著な減少が認められた。運動機能テストでは HOXB4 発現細胞移植マウスで著明な運動機能の改善 (到達時間の短縮、スリッパの回数減) が認められた。コントロール実験として大量の HOXB4(-)細胞 ( $2 \times 10^6$ ) を移植したところ 90%以上の移植率であったが、脳内への侵入細胞数は増加せず、臨床症状の改善も認められなかった。

### D. 考察

MLD マウスに対する遺伝子治療実験では、レンチウイルスベクターで ASA を大量に発現させた骨髄細胞の移植では運動機能が改善することが報告されている。我々の実験では、ASA の発現そのものは特に高くないが (正常マウスのレベル)、脳内への侵入細胞数を増やすことで治療効果を得られることを示した。

ある種の血液系細胞は脳血液関門 (BBB) を越えて脳内に侵入することが知られている。HOXB4 発現細胞の移植ではほとんどが予想通り

ミクログリア細胞であったが少数の O4 陽性オリゴデンドロ細胞も認められた。最近、HOXB4 が血液系細胞からオリゴデンドロ細胞への分化転換に関与しているという報告が行われている。MLD ではオリゴデンドロ細胞の変性による脱髄が特徴でありオリゴデンドロ細胞が再生されることは治療の点から重要であると考えられる。

HOXB4 の強制発現により、脳内への侵入細胞数が増加した理由はわかっていない。一つの可能性は HOXB4 の作用で真に幼若な造血幹細胞が増加し、脳内でミクログリア細胞やオリゴデンドロ細胞に分化したと考えられる。見かけ上、移植率が高くても、真の幹細胞が少ないとミクログリア細胞にまで分化できないのかもしれない。別の可能性としては、HOXB4 の発現により細胞の分化の方向性が変化したことも考えられる。いずれにせよ、HOXB4 の発現で多くのドナー細胞を脳内に送り込むことが可能であることが示された。今後、HOXB4 発現の安全性への影響を評価する必要があるが、HOXB4 発現細胞をキャリアーとして使った様々な疾患の治療が可能になると期待される。

### E. 結論

HOXB4 を強制発現させた骨髄細胞の移植により、MLD モデルマウスの治療が可能であった。HOXB4 発現造血幹細胞は脳内に侵入して蛋白質を分泌させるキャリアーとして有用であり、様々な神経変性疾患の治療への応用が期待される。

### F. 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.*, 96 : 91-96, 2009

- 2) Hanawa H, Yamamoto M, Zhao H, et al. :

Optimized lentiviral vector design improves titer and transgene expression of vectors containing the chicken beta-globin locus HS4 insulator element. *Mol. Ther.*, 17 : 667-674, 2009

- 3) Hayakawa J, Migita M, Ueda T, et al. : Dextran sulfate and stromal cell derived factor-1 promote CXCR4 expression and improve bone marrow homing efficiency of infused hematopoietic stem cells. *J Nippon Med Sch*, 76 : 198-208, 2009
- 4) Iwamoto N, Watanabe A, Yamamoto M, et al. : Global Diffuse Distribution in the Brain and Efficient Gene Delivery to the Dorsal Root Ganglia by Intrathecal Injection of AAV1 Vector. *J. Gene Med.*, 11 : 498-505, 2009
- 5) Nakajima M, Ueda T, Migita M, et al. : Hematopoietic capacity of preterm cord blood hematopoietic stem/progenitor cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 389 : 290-294, 2009

## 2. 学会発表

- 1) Shimada T : Neonatal gene therapy of metachromatic leukodystrophy. 12th Annual Meeting of the American Society of Gene Therapy, San Diego, 2009.5
- 2) Yamamoto S, Orimo H, Matsumoto T, Narisawa S, Millan JL, Shimada T : Long term phenotypic correction of severe infantile hypophosphatasia in a mouse model by neonatal injection of lentiviral vector. 12th Annual Meeting of the American Society of Gene Therapy, San Diego, 2009.5
- 3) Igarashi T, Miyake K, Masuda I, Shimada T : Adeno-associated vector (type 8) mediated expression of Flt-1 efficiently inhibits neovascularization in a murine choroidal neovascularization model. 12th Annual Meeting of the American Society of Gene Therapy, San Diego, 2009.5
- 4) Miyake N, Miyake K, Odagaki Y, Yamamoto M, Shimada T : Direct comparison of adeno-associated virus serotypes for global gene transfer into the CNS across the BBB after neonatal systemic delivery. 12th Annual Meeting of the American Society of Gene Therapy, San Diego, 2009.5
- 5) Yamamoto S, Orimo H, Matsumoto T, Narisawa S, Millan JL, Shimada T : Lentivirus mediated neonatal gene therapy for severe infantile hypophosphatasia. 11th International Congress of Inborn Error of Metabolism, San Diego, 2009.9
- 6) Matsumoto T, Yamamoto S, Miyake K, Miyake N, Orimo H, Shimada T : Adeno-associated virus (AAV) type-8 mediated systemic neonatal gene therapy for Hypophosphatasia. 59th Annual Meeting of the American Society of Human Genetics, Honolulu, 2009.10
- 7) Miyake N, Miyake K, Yamamoto M, Shimada T : Adeno associated virus (AAV)-mediated neonatal gene therapy of metachromatic leukodystrophy 59th Annual Meeting of the American Society of Human Genetics, Honolulu, 2009.10

## G. 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

## Sly 病(ムコ多糖症Ⅶ型)、Krabbe 病を中心とした ライソゾーム病の遺伝子・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)、およびクラッベ病は、リソゾーム性分解酵素欠損による常染色体劣性遺伝病である。我々は今回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ため、モデルマウス新生児への静脈注射を施行し、寿命の延長、脳、肝臓をはじめとする臓器での酵素活性上昇が確認された。次にクラッベ病の欠損酵素 GALC を組込んだレンチウイルスをも開発し、細胞株およびモデルマウス新生児の肝臓での発現上昇を見るも、持続的発現および病理上の改善はまだ得られていないが、組替えウイルスベクターの力価を上げることによって治療群の体重上昇と寿命延長が見られた。骨髄幹細胞への導入が有意に高い効率を呈すると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遺伝性疾患の治療へとつなげていく。

### 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

現在酵素補充など有効な治療法がないライソゾーム蓄積性疾患のムコ多糖症Ⅶ型、クラッベ病の有効な根治療法のひとつとしての遺伝子治療の開発

### 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℃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。

### C. 研究結果

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。更にモデルマウスへ新生児注射による遺伝子導入を行い、長期にわたり各臓器での HBG の発現、蓄積物質であるグリコサミノグリカン (GAG) の減少が認められた。

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、現在ウイルス力価を上げて再度検討し、治療群の体重と寿命の一定の伸びを見ている。

#### D. 考 察

今回 MPSVII、Krabbe の 2 疾患に対するモデルマウスを用いた新生児遺伝子治療の検討を行なった。レンチウイルスベクターの力価を上げること

で動物実験での効果も確認されつつあるが、MPS VII では寿命、酵素活性とも改善傾向にあるが、Krabbe ではいずれも不十分であり、基質合成阻害薬、抗炎症作用剤などの併用など随伴治療も検討していく。

#### E. 健康危険情報

特記すべきことなし。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

なし。

##### 2. 学会発表

- 1) 有賀賢典, 小林博司, 大橋十也, ほか: レンチウイルスベクターを用いたムコ多糖症 VII 型の遺伝子治療 (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, 第 51 回日本先天代謝異常学会, 2009.11.15, 東京

## イソフラボンによるムコ多糖症の試験的治療

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)

### 研究要旨

ムコ多糖症各型に対するイソフラボンの効果を検討した。イソフラボン 5mg/kg をⅡ型 4名、Ⅲ型 17名、mucopolipidosis 6例に投与し、臨床症状の変化を検討した。医師・家族の観察から、日常生活動作、睡眠、食欲、理解度などで改善の認められた例がある一方、症状の進行した例もあった。今後さらに生化学的解析を進め、治療効果を明らかにして行く予定である。

### 研究協力者

折居 忠夫(折居クリニック)  
 折居 恒治(岐阜県総合医療センター)  
 奥山 虎之(国立成育医療センター)  
 田中あけみ(大阪市立大学)  
 知念 安紹(琉球大学)  
 戸松 俊治(セントルイス大学)

### C. 研究結果及び考察

#### 1) 医師の観察記録

	III (17名)		II (4名)		ML (6名)	
	改善	進行	改善	進行	改善	進行
騒音呼吸	2	2		1		
肝腫	2	1			1	1
脾腫	2	1				
行動異常	1	2				
睡眠障害	5	2			1	

#### A. 研究目的

ムコ多糖症は骨変形、関節拘縮、肝脾腫、聴力障害、閉塞性呼吸障害、中枢神経障害などを特徴とする一群の遺伝病であり、造血幹細胞移植や酵素補充療法によって治療できる病型があるが、未だ治療法のない病型もあり、神経症状に関しては無効と考えられている。イソフラボンはムコ多糖の合成を抑制し、Ⅲ型に対する効果が期待されている。今回、ムコ多糖症各型に対するイソフラボンの効果を検討したので報告する。

#### 2) 保護者の観察記録

	III (17名)		II (4名)		ML (6名)	
	改善	進行	改善	進行	改善	進行
ことば	3	1		1	2	
理解力	5	1	2	1	2	
活動性	5		2	1	1	1
行動異常	2	4		1		
睡眠	4	3	2	1	1	
痛み	1	1		1		1
歩行	2	4		2		1
手の動き	1	1		2	1	
関節の動き	2	2		2		

#### B. 研究方法

ムコ多糖症Ⅱ型 4名、Ⅲ型 17名、mucopolipidosis (ML) 6例に対し、イソフラボン 5mg/kg を1年間投与し、身体所見、行動異常、睡眠障害、言語能力、理解力、運動能力、日常生活動作の変化を観察した。

	III (17名)		II (4名)		ML (6名)	
	改善	進行	改善	進行	改善	進行
呼吸(昼)	1		1	1		
呼吸(夜)	2		1	1		1
感染	1	1	2	1		1
視力	1			1		
聴力	1			1		
皮膚	2	1	1		1	
毛髪	4		1		4	
食欲	4		1			1
排便	3				3	

### 3) 日常生活動作 (FIM)

	III (17名)		II (4名)		ML (6名)	
	改善	進行	改善	進行	改善	進行
運動面	7	5	2		1	1
認知面	1	1		1		
総合	7	5	2	1	1	1

### 4) 観察に関する自由記載

#### ⅢA型

- 便秘が改善、表情がいきいきする時がある(9歳女)
- 髪の毛が柔らかくなり、発作が減った(13歳女)
- 脱毛の減少、振戦の減少、体意思表示が出てきた。初めて「おかあさん」と言ってくれた(16歳女)
- けいれん悪化、入眠不良(17歳男)
- 不随意運動、ぴくつき増加(27歳男)

#### ⅢB型

- 表情が豊かになり、よく笑うようになった(4歳男)
- 言葉のまねが増え、動く範囲が広くなり、目を離せなくなり、食欲が出てきた(4歳男)
- かむ癖が悪化し、意味のある言葉が減っている。鼻閉がなくなり、呼吸が楽になっている(6歳女)
- ことばが増えた(7歳男)
- 歌を思い出して歌う、食欲が改善、トイレで用をたす(8歳女)
- ブロックの積み木を組み合わせる様になった(9歳男)
- 下肢の緊張が改善し、ソファにもたれる事ができる様になった
- 夜間の呼吸が規則的になった(11歳男)
- 手首の関節が伸びる様になったが、力が入る事が多い。表情が良くなり昼間は目がパッチリの日が多い(27歳男)

#### ML

- 髪と鼻が少し柔らかくなった(ML-Ⅱ, 9歳男)
- お腹が少し柔らかくなった(ML-Ⅱ, 15歳男)
- 髪の毛がさらっとしてきた。夜中の排便がなく

なった。気管カニューレの部分がしっかりしてきた。体調良い(ML-Ⅲ, 24歳女)

### D. 考察

イソフラボン服用前と服用後1年の状態を比較検討した。保護者の観察記録から、一部の症例で睡眠障害の改善、理解度・活動性の向上、食欲の向上、便通の改善、皮膚や毛髪の改善が認められた。一方、行動異常や歩行障害が増悪した症例も認められた。日常生活動作の評価でも改善例が複数ある一方で悪化例も認められた。

### E. 結論

イソフラボンはムコ多糖症の補完・代替治療として可能性がある。

### F. 健康危険情報

なし

### G 研究発表

#### 1. 論文発表

- 1) Kuratsubo I, Suzuki Y, Krii KO, Kato T, Orii T, Kondo N : Psychological status of patients with mucopolysaccharidosis type II and their parents. *Pediatr Intl*, 50 : 41-47, 2009
- 2) Suzuki Y, Aoyama A, Kato T, Shimosawa N : Retinitis pigmentosa and mucopolysaccharidosis type II : an extremely attenuated pheno- type. *J Inher Metab Dis*, 32 : 582-583, 2009

#### 2. 学会発表

- 1) 鈴木康之 : MPS-Ⅲ : イソフラボンの効果. 第13回日本ムコ多糖症研究会, 大阪, 2009.8.21

### H. 知的所有権の取得状況

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、移植後1年以上経過した先天性代謝異常疾患の患者53例を対象として、移植成績に及ぼす因子について詳細な解析を行った。

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例が生存中で、12例が死亡していた。

疾患毎の粗生存率は副腎白質ジストロフィーで66.8%、ムコ多糖症で77.4%、その他の疾患で78.6%であった。粗生存率ならびに無イベント生存率(ドナー細胞の生着が得られた上での生存)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、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)

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。本年度は昨年度に引き続き、これまで東海大学において実施された先天性代謝異常疾患に対する造血幹細胞移植についての研究を継続し、移植結果に影響する因子について詳細な検討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、移植後

### 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

1年以上経過した先天性代謝異常疾患の患者 53 例を対象として、移植成績に及ぼす因子について詳細な解析を行った。

## 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 4 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、その他 13 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、GM1 gangliosidosis 1 例、Krabbe 病 1 例、Niemann-Pick 病 1 例、Alfa-Mannosidosis 1 例、Pompe 病 1 例、multiple sulfatase deficiency 1 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) 前処置

前処置は疾患により、また移植年代別に異なっており、副腎白質ジストロフィーでは初期の症例では部+エンドキサン+ATG が 6 例、最近の症例では胸腹部放射線照射 (TAI) +メルファラン+ATG が 12 例、その他 3 例であった。

ムコ多糖症においては TAI+メルファラン

±ATG が 6 例、ブスルファン+エンドキサン+ATG が 13 例であった。

その他の疾患では TAI±ブスルファン+エンドキサン±ATG が 4 例、ブスルファン+エンドキサン±ATG が 9 例であった。

### 5) 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。

### 6) 生存率

53 例中 41 例が生存中で、12 例が死亡した。

初回移植の粗生存率 (OS、Kaplan-Meier 法) を疾患別にみると、ALD が 66.8%、MPS が 77.4%、その他の疾患が 78.6% であった。

ドナー別に粗生存率をみると、HLA 一致同胞からの移植では 81.1%、その他の血縁者からの移植では 70.0%、非血縁者間骨髄移植では 85.7%、非血縁者間臍帯血移植では 33.3% であった。

前処置別に粗生存率をみるとブスルファン+エンドキサンを主とする前処置では 89.3%、放射線照射を含む前処置では 57.1% であった。

粗生存率ならびに無イベント生存率 (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る。

## E. 健康危険情報

該当なし。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Oda M, Isoyama K, Ito E, Inoue M, Tsuchida M, Kigasawa H, Kato K, Kato S : Survival after cord blood transplantation from unrelated donor as a second hematopoietic stem cell transplantation for recurrent pediatric acute myeloid leukemia. *Int J Hematol*, 89(3) : 374-82, 2009.4
- 2) Yazaki M, Atsuta Y, Kato K, Kato S, Taniguchi S, Takahashi S, Ogawa H, Kouzai Y, Kobayashi T, Inoue M, Kobayashi R, Nagamura-Inoue T, Azuma H, Takanashi M, Kai S, Nakabayashi M, Saito H : Japan Cord Blood Bank Network. Incidence and risk factors of early bacterial infections after unrelated cord blood transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*, 15(4) : 439-46, 2009.4
- 3) Isoyama K, Oda M, Kato K, Nagamura-Inoue T, Kai S, Kigasawa H, Kobayashi R, Mimaya J, Inoue M, Kikuchi A, Kato S : Long-term outcome of cord blood transplantation from unrelated donors as an initial transplantation procedure for children with AML in Japan. *Bone Marrow Transplant*, 2009.5.11
- 4) Kudo K, Ohga S, Morimoto A, Ishida Y, Suzuki N, Hasegawa D, Nagatoshi Y, Kato S, Ishii E : Improved outcome of refractory Langerhans cell histiocytosis in children with

hematopoietic stem cell transplantation in Japan. *Bone Marrow Transplant*, 2009.9.21

- 5) Ohga S, Kudo K, Ishii E, Honjo S, Morimoto A, Osugi Y, Sawada A, Inoue M, Tabuchi K, Suzuki N, Ishida Y, Imashuku S, Kato S, Hara T : Hematopoietic stem cell transplantation for familial hemophagocytic lymphohistiocytosis and Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in Japan. *Pediatr Blood Cancer*, 54(2) : 299-306, 2010.2
- 6) Yagasaki H, Kojima S, Yabe H, Kato K, Kigasawa H, Sakamaki H, Tsuchida M, Kato S, Kawase T, Muramatsu H, Morishima Y, Koderu Y : Tacrolimus/Methotrexate versus cyclosporine/methotrexate as graft-versus-host disease prophylaxis in patients with severe aplastic anemia who received bone marrow transplantation from unrelated donors : results of matched pair analysis. *Biol Blood Marrow Transplant*, 15(12) : 1603-8, 2009.12, Epub 2009.10.4

### 2. 学会発表

- 1) Takakura H, Shimizu T, Morimoto T, Koike T, Yanagimachi N, Yabe M, Yabe H, Tanaka A, Kato S : Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Inborn Errors in Metabolism (IEM) - A single institute experiences - The 3<sup>rd</sup> International Symposium of Lysosomal Storage Diseases, Nagoya, 2009.9.26-27

## 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. Kobayashi H, Shimada Y, Ikegami M, Kawai T, Sakurai k, Urashima T, Ijima M, Fujiwara M, Kaneshiro E, Ohashi T, Eto Y, Ishigaki K, Osawa M, Kyosen OS, Ida H : Prognostic factors for the Late Onset Pompe Disease with Enzyme Replacement Therapy : From Our Experience of 4 cases including an autopsy case. Mol Genet Metab. 2010 in press
2. Tajima A, Ohashi T, Hamano S, Higurashi N, Ida H : Gaucher disease patient with myoclonus epilepsy and a novel mutation. Pediatr Neurol, 42(1) : 65-8, 2010
3. Kyosen OS, Iizuka S, Kobayashi H, Kimura T, Fukuda T, Shen JS, Shimada Y, Ida H, Eto Y, Ohashi T : Neonatal gene transfer using lentiviral vector for murine Pompe disease : long term expression and glycogen reduction. Gene Therapy, 1-10, 2009
4. Tajima A, Yokoi T, Ariga M, Ito T, Kaneshiro E, Eto Y, Ida H : Clinical and genetic study of Japanese patients with type 3 Gaucher disease. Mol Genet Metab, 97(4) : 272-7, 2009
5. Sakurai Y, Suzuki R, Yoshida R, Kojima H, Watanabe M, Manome Y, Ohashi T, Eto Y, Moriyama H : Inner ear pathology of alpha-galactosidase A deficient mice, a model of Fabry disease. Auris Nasus Larynx, 1303 ; 1-7, 2009
6. Sakurai Y, Kojima H, Shiwa M, Ohashi T, Eto Y, Moriyama H : The hearing status in 12 female and 15 male Japanese Fabry patients. Auris Nasus Larynx, 36(6) : 627-32, 2009

### 【総説・著書】

1. 衛藤義勝: Fabry 病の臨床: 最近の治療, 医学と医療の最前線. 日本内科学会雑誌, 98(4) : 163-170, 2009
2. 衛藤義勝: 小児科領域 特集: ゲノム研究最前線. 日本臨床, 67(6) : 1146-1155, 2009
3. 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
4. 衛藤義勝: 糖原病Ⅱ型(Pompe 病)の診断へのアプローチ—ろ紙血によるスクリーニング. 神経内科, 70(5) : 441-444, 2009
5. 衛藤義勝: 糖原病Ⅱ型(Pompe 病)の治療 現状と展望. 神経内科, 70(5) : 457-462, 2009
6. 衛藤義勝: 異染性脳白質変性症. 小児内科, 増刊号 : 441-443, 2009
7. 衛藤義勝: 呼吸器症候群(第 2 版)Ⅱ—その他の呼吸器疾患を含めて—Ⅶ各種疾患にみられる呼吸器病変 C. 先天性(遺伝性)代謝疾患 先天性脂質代謝異常症. 別冊日本臨床 新領域別症候群シリーズ, 9 : 663-679, 2009

### 【講演】

1. Eto Y : Nobel Treatments and their Problems in Lysosomal Storage Disease (LSD). 13<sup>th</sup> Asian Pacific Congress of pediatrics and 3<sup>rd</sup> Asian Pacific Congress of Pediatric Nursing, Shanghai, China, 2009.10.14-18
2. Eto Y : Recent Advances of Treatment for Genetic Disease. 13<sup>th</sup> Asian Pacific Congress of pediatrics and 3<sup>rd</sup> Asian Pacific Congress of Pediatric Nursing, Shanghai, China , 2009.10.14-18

3. 衛藤義勝：ファブリー病の新しい治療の展開に向けて. 第3回国際ライソゾーム病シンポジウム/  
第14回日本ライソゾーム病研究会, 名古屋, 2009.9.26-27

#### 【学会発表】

1. Shimada Y, Kobayashi H, Eto Y, Ida H, Ohashi T : Induction mechanism of autophagy in fibroblasts from Pompe disease patients. 第1回アジア先天代謝異常学会議, 福岡, 2010.3.8
2. Ohashi T, Iizuka S, Eto Y, Ida Y : Impact of Antibody Formation for Enzyme Replacement Therapy for Lysosomal Storage Diseases and Immune Tolerance Induction for Infused Enzyme. The 11th International Congress on Inborn Errors of Metabolism,, San Diego, USA 2009.8.29-9.2
3. Meng XL, Shen JS, Kawagoe S, Ohashi T, Eto Y : Implications of Induced Pluripotent Stem (IPS) Cells on Mechanistic Study for Lysosomal Storage Diseases. The 11th International Congress on Inborn Errors of Metabolism,, San Diego, USA, 2009.8.29-9.2
4. Kobayashi H, Shimada Y, Fujigasaki J, Ariga M, Ohashi T, Eto Y, Ida H : Pathology and mechanism including autophagy in the autopsy case diagnosed as mucopolipidosis type III. The 11th International Congress on Inborn Errors of Metabolism,, San Diego, USA, 2009.8.29-9.2
5. Ohashi T, Iizuka S, Eto Y, Ida Y : Immune tolerance induction in enzyme replacement therapy for Pompe disease by anti-CD3 antibody and oral enzyme administration. 59<sup>th</sup> Annual Meeting The American Society of Human Genetics. Honolulu, Hawaii, 2009.10.20-24 (Poster)
6. 河越しほ, 孟興麗, 沈勁松, 嶋田洋太, 樋口 孝, 井田博幸, 小林博司, 大橋十也, 衛藤義勝: Fabry 病モデルマウス由来 iPS 細胞からの心筋細胞への分化誘導. 第51回日本先天代謝異常学会総会, 東京, 2009.11.5 -7
7. 清水寛美, 飯塚佐代子, 金城栄子, 小林博司, 大橋十也, 井田博幸, 川井充, 衛藤義勝 : 濾紙血を用いた Pompe 病ハイリスクスクリーニング法の検討と結果. 第51回日本先天代謝異常学会総会, 東京, 2009.11.5 -7
8. 嶋田洋太, 小林博司, 衛藤義勝, 井田博幸, 大橋十也 : 成人型ポンペ病における小胞体ストレスの解析. 第51回日本先天代謝異常学会総会, 東京, 2009 11.5 -7
9. 小林博司, 嶋田洋太, 大橋十也, 井田博幸, 衛藤義勝 : ムコリピドーシス III 型病理像におけるオートファジー機能不全との関連性. 第51回日本先天代謝異常学会総会, 東京, 2009.11.5 -7
10. 有賀賢典, 小林博司, 飯塚佐代子, 金城栄子, 清水寛美, 大橋十也, 井田博幸, 衛藤義勝 : レンチウイルスベクターを用いた新生児 MPS VII マウスへの遺伝子治療. 第51回日本先天代謝異常学会総会, 東京, 2009.11.5 -7
11. 大橋十也, 飯塚佐代子, 嶋田洋太, 小林博司, 衛藤義勝, 井田博幸 : Pompe 病の酵素補充療法における酵素製剤に対する免疫寛容導入. 第51回日本先天代謝異常学会総会, 東京, 2009 11.5 -7
12. Shimada Y, Yokoi T, Kobayashi H, Eto Y, Ohashi T : Characterization of endoplasmic reticulum stress response in Pompe disease. The 3<sup>th</sup> International Symposium of Lysosomal Storage Diseases, Nagoya, 2009.9.26-7
13. Ohashi T, Iizuka S, Kobayashi H, Shimada Y, Eto Y, Ida Y : Immune tolerance induction in enzyme replacement therapy for Pompe disease by anti-CD3 antibody and oral enzyme

- administration. The 3<sup>th</sup> International Symposium of Lysosomal Storage Diseases, Nagoya, 2009.9.26-7
14. Shimizu H, Kobayashi H, Toya O, Hiroyuki I, Kawai M, Eto Y : High-risk screening of Pompe disease using DBS in muscular dystrophy hospitals. The 3<sup>th</sup> International Symposium of Lysosomal Storage Diseases, Nagoya, 2009.9.26-7
  15. 大橋十也, 飯塚佐代子, 衛藤義勝, 井田博幸 : Pompe 病酵素補充療法における酵素製剤に対する免疫寛容導入法の開発. 日本人類遺伝学会第 54 回大会, 東京, 2009.9.2
  16. 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, 衛藤義勝, 大橋十也, 井田博幸 : Hunter 症候群に対する酵素補充療法の経過報告. 第 112 回日本小児科学会学術集会, 奈良, 2009.4

## 鈴木 義之

### 【論文発表】

1. Luan Z, Li L, Ninomiya H, Ohno K, Ogawa S, Kubo T, Iida M, Suzuki Y : The pharmacological chaperone effect of N-octyl- $\beta$ -valienamine on human mutant acid  $\beta$ -glucosidases. *Blood Cell Mol Dis*, 44 : 48-54, 2010
2. Luan Z, Ninomiya H, Ohno K, Ogawa S, Kubo T, Iida M, Suzuki Y : The effect of N-octyl- $\beta$ -valienamine on  $\beta$ -glucosidase activity in tissues of normal mice. *Brain Dev*, in press, 2010
3. Suzuki Y, Ogawa S, Sakakibara Y : Chaperone therapy for neuronopathic lysosomal diseases : Competitive inhibitors as chemical chaperones for enhancement of mutant enzyme activities. *Perspect Med Chem*, 3 : 7-19, 2009
4. Luan Z, Higaki K, Aguilar-Moncavo M, Ninomiya H, Ohno K, Garcia-Moreno I, Ortiz Mellet C, Garcia Fernandez JM, Suzuki Y : Chaperone activity of bicyclic nojirimycin analogues for Gaucher mutations in comparison with N-(n-nonyl)-deoxynojirimycin. *ChemBioChem*, 10 : 2780-2982, 2009

### 【学会発表】

1. Suzuki Y : Molecular basis of metabolic encephalopathy – Neurogenetic diseases : From molecule to patient. The 13th Infantile Seizure Study Group and International Symposium on Epilepsy in Neurometabolic Diseases, Taipei, Taiwan, 2010.3.26-28
2. 鈴木義之 : 神経遺伝病の新しい治療法—ケミカルシャペロン療法.. 第 51 回日本小児神経学会総会, 米子, 2009.5.28-30
3. 難波栄二, 檜垣克美, 鈴木義之 : GM1-ガングリオシドーシスに対するケミカルシャペロン療法—88 種類のミスセンス変異に対する NOEV の効果. 第 51 回日本小児神経学会総会, 米子, 2009.5.28-30
4. Luan Z, Ninomiya H, Ohno K, Kubo T, Iida M, Suzuki Y : The effect of 4-octyl- $\beta$ -valienamine on the organs in normal mice. 第 51 回日本小児神経学会総会, 米子, 2009.5.28-30
5. Luan Z, Ninomiya H, Ohno K, Ortiz Mellet C, Garcia Fernandez J, Suzuki Y : Chaperone

- activity of bicyclic SP<sup>2</sup>-azasugars for Gaucher mutations, 10th Asian & Oceanian Congress of Child Neurology, Daegu, Korea, 2009.6.10-13
6. Higaki K, Nanba E, Suzuki Y : Screening of chemical chaperone effect for GM<sub>1</sub>-gangliosidosis. 11th International Congress of Inborn Errors of Metabolism, San Diego, CA, USA, 2009.8.29-9.2
  7. Suzuki Y : New Therapeutic approaches to neurogenetic diseases. International and IX Ukrainian Congress of Child Neurology, Kiev, Ukraine, 2009.9.9-12
  8. Li L, Higaki K, Matsuda J, Iida M, Suzuki Y, Nanba E : Screening for chemical chaperone therapy in  $\beta$ -galactosidosis. The Third International Symposium of Lysosomal Storage Diseases, Nagoya, 2009.9.26-27
  9. Higaki K, Takamura A, Li L, Matsuda J, Suzuki Y, Nanba E : Cellular dysfunction in murine GM<sub>1</sub>-gangliosidosis. The Third International Symposium of Lysosomal Storage Diseases, Nagoya, 2009.9.26-27
  10. Suzuki Y, Higaki K, Nanba E, Ohno K, Sakakibara Y, Ogawa S, Iida M : Molecular basis of chaperone effect in lysosomal diseases. European Society of Child Neurology Congress 2009, Harrogate, UK, 2009.9.30-10.3
  11. Suzuki Y : Chemical chaperone therapy : A new molecular approach for brain pathology in lysosomal diseases. The 13th Asian Pacific Congress of Pediatrics and 3rd Asian Pacific Congress of Pediatric Nursing, Shanghai, 2009.10.14-18
  12. 池端宏記, 檜垣克己, 李 林静, 飯田真己, 鈴木義之, 難波栄二 :  $\beta$  ガラクトシダーゼ欠損症に対するケミカルシャペロン療法. 第 51 回日本先天代謝異常学会総会, 東京, 2009.11.5-7
  13. 樂 卓, 檜垣克己, 二宮治明, 大野耕策, Carmen Ortiz Mellet, Jose M Garcia Fernandez, 鈴木義之 : ゴーシェ病患者線維芽細胞での蛍光標識した二環系糖質 (SP<sup>2</sup>-azasugar) のシャペロン活性と細胞内局在. 第 51 回日本先天代謝異常学会総会, 東京, 2009.11.5-7

#### 【特許取得】

##### 1. NOEV

小川誠一郎, 鈴木義之 : カルバ糖アミン誘導体. 日本特許第 4057264 号

##### 2. NOV

鈴木義之, 大野耕策 : 糖脂質代謝異常症の治療薬. 日本特許第 4299479 号

##### 3. NOEV

鈴木義之, 難波栄二, 松田潤一郎 : 糖脂質代謝異常症治療剤. 日本特許第 4299517 号

##### 4. NOEV, NOV (PTC)

米国 : NOEV 物質 (審査中) 10/793,8 ; NOEV・NOV 用途 (審査中) 12/490,737

欧州 : NOEV 物質 NOEV・NOV 用途 (審査中) 0276296.1

カナダ : NOEV 物質、NOEV・NOV 用途 (審査中) 2459887

オーストラリア : NOEV 物質、NOEV・NOV 用途. 特許登録 2002328402

##### 5. 二環系アザ糖 (RV21, MTD118 など)

J. Garcia Fernandez, C. Ortiz Mellet, M.I. Garcia Moreno, M. Aguilar Moreno, 鈴木義之, 大野耕策 : Compuestos potenciadores de la actividad de glicosidasas mutantes (変異グリコシダーゼ



活性を上昇させる化合物), スペイン P0200802988(公開中)

## 芳野 信

### 【論文発表】

1. 神戸太郎 : 成長発達遅滞, 退行, 眼振, 肝脾腫を認めた 1 歳 0 ヶ月女児 症例から学ぶ先天代謝異常症. 日本先天代謝異常学会編集, 診断と治療社, 東京, 157-160, 2009, 総頁数 237

### 【学会発表】

1. 原 宗嗣, 大矢崇志, 渡辺順子, 山下裕史朗, 松石豊次郎, 芳野 信 : 不随意運動を呈したムコリビドーシス 3 型の 1 例. 第 51 回日本小児神経学会総会, 米子, 2009.5.28-30
2. Kanbe T, Iizuka C, Watanabe Y, Yoshino M : Effects of a high-dose course with Imiglucerase in an infant with type 2 Gaucher disease. The 3<sup>rd</sup> International Symposium of Lysosomal Storage Diseases, 名古屋, 2009.9.26-27
3. Oohira T, Okada J, Imamura K, Watanabe Y, Hashimoto T, Yoshino M : Ulceration of legs in a 15 year-old boy : an unusual symptom of Fabry disease. The 3<sup>rd</sup> International Symposium of Lysosomal Storage Diseases, 名古屋, 2009.9.26-27

## 田中あけみ

### 【学会発表】

1. Okada S, Tanaka A, Takeda T, Kobayashi I, Ishimura E, Negoro N, Nishizawa Y, Yamano T, Yoshiyama M : Pharmacokinetics of agalsidase alpha and beta in three patients with Fabry disease. 第 11 回国際先天代謝異常学会, サンディエゴ, 2009
2. Okada S, Tanaka A, Takeda T, Kobayashi I, Ishimura E, Negoro N, Nishizawa Y, Yamano T, Yoshiyama M : Pharmacokinetics of agalsidase alpha and beta in male patients with Fabry disease. 第 2 回国際ライソゾーム病シンポジウム, 名古屋, 2009

## 島田 隆

### 【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, 96 : 91-96, 2009
2. Hanawa, H., Yamamoto, M., Zhao, H., et al. : Optimized lentiviral vector design improves titer and transgene expression of vectors containing the chicken beta-globin locus HS4 insulator element. Mol. Ther, 17 : 667-674, 2009

3. Hayakawa, J., Migita, M., Ueda, T., et al. : Dextran sulfate and stromal cell derived factor-1 promote CXCR4 expression and improve bone marrow homing efficiency of infused hematopoietic stem cells. *J Nippon Med Sch.* 76 : 198-208, 2009
4. Iwamoto, N., Watanabe, A., Yamamoto, M., et al. : Global Diffuse Distribution in the Brain and Efficient Gene Delivery to the Dorsal Root Ganglia by Intrathecal Injection of AAV1 Vector. *J. Gene Med.* 11 : 498-505, 2009
5. Nakajima, M., Ueda, T., Migita, M., et al. : Hematopoietic capacity of preterm cord blood hematopoietic stem/progenitor cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 389 : 290-294, 2009

**【学会発表】**

1. Shimada T : Neonatal gene therapy of metachromatic leukodystrophy. 12th Annual Meeting of the American Society of Gene Therapy, San Diego, 2009.5
2. Yamamoto S, Orimo H, Matsumoto T, Narisawa S, Millan JL, Shimada T : Long term phenotypic correction of severe infantile hypophosphatasia in a mouse model by neonatal injection of lentiviral vector. 12th Annual Meeting of the American Society of Gene Therapy, San Diego, 2009.5
3. Igarashi T, Miyake K, Masuda I, Shimada T : Adeno-associated vector (type 8) mediated expression of Flt-1 efficiently inhibits neovascularization in a murine choroidal neovascularization model. 12th Annual Meeting of the American Society of Gene Therapy, San Diego, 2009.5
4. Miyake N, Miyake K, Odagaki Y, Yamamoto M, Shimada T : Direct comparison of adeno-associated virus serotypes for global gene transfer into the CNS across the BBB after neonatal systemic delivery. 12th Annual Meeting of the American Society of Gene Therapy, San Diego, 2009.5
5. Yamamoto S, Orimo H, Matsumoto T, Narisawa S, Millan JL, Shimada T : Lentivirus mediated neonatal gene therapy for severe infantile hypophosphatasia. 11th International Congress of Inborn Error of Metabolism, San Diego, 2009.9
6. Matsumoto T, Yamamoto S, Miyake K, Miyake N, Orimo H, Shimada T : Adeno-associated virus (AAV) type-8 mediated systemic neonatal gene therapy for Hypophosphatasia. 59th Annual Meeting of the American Society of Human Genetics, Honolulu, 2009.10
7. Miyake N, Miyake K, Yamamoto M, Shimada T : Adeno associated virus (AAV)-mediated neonatal gene therapy of metachromatic leukodystrophy. 59th Annual Meeting of the American Society of Human Genetics, Honolulu, 2009.10

**酒井 規夫**

**【論文発表】**

1. Otomo T, Muramatsu T, Sakai N et al. : Mucopolidosis II and III alpha/beta : mutation analysis of 40 Japanese patients showed genotype phenotype correlation, *J Hum Genet,*

54(3) : 145-51, 2009

2. Araya K, Sakai N, Mohri I, et al. : Localized donor cells in brain of a Hunter disease patient after cord blood stem cell transplantation, 98(3) : 255-63, 2009.11
3. Otomo T, Higaki K, Sakai N. et al. : Inhibition of autophagosome formation restores mitochondrial function in mucopolidosis II and III skin fibroblasts., Mol Genet Metab, 98(4) : 393-9, 2009.12
4. Sakai N : Pathogenesis of leukodystrophy for Krabbe disease : molecular mechanism and clinical treatment., Brain Dev, 31(7) : 485-7, 2009.8

#### 【学会発表】

1. 西田千夏子, 金川武司, 小巻正泰, 吉津紀久子, 水田依久子, 谷口真理子, 酒井規夫, 野口眞三郎, 戸田達史 : 当院における羊水染色体検査の現状と遺伝子診療部の取り組み. 第 33 回日本遺伝カウンセリング学会学術集会, 兵庫, 2009.5
2. 折居恒治, 酒井規夫, 大友孝信, 折居忠夫, 三浦良介, 寺澤厚志, 岩井明日香, 伊藤玲子, 今村淳 : 頭蓋骨早期癒合症を合併した Mucopolidosis III 型の 1 例. 第 51 回日本小児神経学会総会, 米子, 2009.5
3. 新谷研, 森田祥子, 北井征宏, 富永康仁, 下野九理子, 沖永剛志, 毛利育子, 酒井規夫, 谷池雅子, 大藪恵一 : 乳児期早期の Sturge Weber 症候群における患側大脳白質の髄鞘化促進の可能性 : 画像的及び病理学的検討. 第 51 回日本小児神経学会総会, 米子, 2009.5
4. 武田泰輔, 田中あけみ, 山岡小百合, 大友孝信, 酒井規夫, 山野恒一 : 尿中ムコ多糖分析の異常から診断に至ったムコリピドーシス III 型の 2 症例. 第五回近畿先天代謝異常症研究会, 大阪, 2009.6
5. 酒井規夫, 濱田悠介, 富永康仁, 沖永剛史, 大藪恵一 : ハンター病 5 例の酵素補充療法の経験. 第五回近畿先天代謝異常症研究会, 大阪, 2009.6
6. 酒井規夫 : リソソーム病の診断と治療法の最前線ー蓄積病を疑うべきときー. 小児成長研究会, 東京, 2009.7
7. 酒井規夫 : シンポジウム; 先天性代謝異常症の遺伝カウンセリング, 「副腎白質ジストロフィーの遺伝カウンセリング」, 第 51 回日本先天代謝異常学会総会, 東京, 2009.11
8. 新谷 研, 酒井規夫, 毛利育子, 下野九理子, 沖永剛史, 橋井佳子, 太田秀明, 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 51 回日本先天代謝異常学会総会, 東京, 2009.11
9. 濱田悠介 : ハンター病に対する酵素補充療法の効果について. 第 51 回日本先天代謝異常学会総会, 東京, 2009.11
10. 大友孝信, 檜垣克美, 難波栄二, 大藪恵一, 酒井規夫 : ムコリピドーシス II 型/III 型の皮膚線維芽細胞におけるオートファジーの解析. 第 51 回日本先天代謝異常学会総会, 東京, 2009.11
11. 山崎早苗, 甲斐明彦, 高尾大士, 井石倫弘, 笹野衣里, 木下大介, 西川嘉英, 隅清彰, 酒井規夫 : 胎児期より多発奇形を指摘されていたピルビン酸脱水素酵素欠損症の 1 例. 第 51 回日本先天代謝異常学会総会, 東京, 2009.11

## 高橋 勉

### 【論文発表】

1. Miura S, Ishida-Nakajima W, Ishida A, Kawamura M, Ohmura A, Oguma R, Sato Y, Takahashi T : Ascorbic acid protects the newborn rat brain from hypoxic-ischemia. *Brain Dev*, 31, 307-17, 2008

## 高柳 正樹

### 【論文発表】

1. 水落弘美, 村山圭, 高柳正樹, 他 : 新生児聴覚スクリーニングの異常を契機に発見された GM1 ガングリオシドーシスの一例. *日本マス・スクリーニング学会誌*, 9 : 59-62, 2009

### 【学会発表】

1. Ohtake A, Akatsuka J, Hoshino M, Katoh T, Amemiya S, Ohasi T, Takayanagi M : 9th International Symposium on Lysosomal Storage Disease, Frankfurt, Germany, 2009.4
2. Murayama K, Takayanagi M, Sanayama Y, Nagasaka H : Four cases with lysosomal storage diseases treated by home mechanical ventilation therapy. The 3rd International Symposium of Lysosomal Storage Diseases, Nagoya, 2009.9
3. Takayanagi M, Murayama K, Sanayama Y, Nagasaka N., Natural history of I-cell disease in Japan. The 3rd International Symposium of Lysosomal Storage Diseases, Nagoya, 2009.9

## 大野 耕策

### 【論文発表】

1. Luan Z, Li L, Ninomiya H, Ohno K, Ogawa S, Kubo T, Iida M, Suzuki Y : The pharmacological chaperone effect of N-octyl-beta-valienamine on human mutant acid beta-glucosidases. *Blood Cells Mol Dis*, 2009.10.24
2. Zama K, Hayashi Y, Ito S, Hirabayashi Y, Inoue T, Ohno K, Okino N, Ito M : Simultaneous quantification of glucosylceramide and galactosylceramide by normal-phase HPLC using O-phthalaldehyde derivatives prepared with sphingolipid ceramide N-deacylase. *Glycobiology*, 19(7) : 767-75, 2009
3. Luan Z, Higaki K, Aguilar-Moncayo M, Ninomiya H, Ohno K, García-Moreno MI, Ortiz Mellet C, García Fernández JM, Suzuki Y : Chaperone activity of bicyclic nojirimycin analogues for Gaucher mutations in comparison with N-(n-nonyl) deoxynojirimycin. *Chembiochem*, 10(17) : 2780-92, 2009

### 【学会発表】

1. Luan Z, Higaki K, Aguilar-Moncayo M, Ninomiya H, Ohno K, García-Moreno MI, Ortiz Mellet