

## 厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)

## 分担研究年度終了報告書

## 運動失調症に関する調査研究

## 運動失調症(脊髄小脳変性症・多系統萎縮症)患者の実態調査(第2報)

## ～近畿SCD友の会会員へのアンケートを通じて～

分担研究者	二村直伸	国立病院機構	兵庫中央病院	神経内科
研究協力者	松村隆介	国立病院機構	奈良医療センター	神経内科
	中馬孝容	滋賀県立成人病センター		リハビリテーション科
	高柳哲也	奈良県立医科大学	名誉教授	

## 研究要旨

運動失調患者の日常生活動作能力やリハビリテーション(以下リハビリ)の実施状況や患者さんの希望を調査することは患者さんに効率よくリハビリを普及していくために重要である。そこで近畿地方の患者団体(近畿SCD友の会)患者会員に対してアンケートを実施し233名(回収率73.0%)から回答を得た。その結果以下のようなことがわかった。①日常生活動作能力については、80%の患者が移動に介助を要し、50%の患者が入浴に介助を要し、47~49%の患者が移動に手すりや車いすを必要とし、多くの患者さんで日常生活に介助を必要としていた。②リハビリの実施状況については、リハビリ利用は61%の患者さんにとどまり、実施患者さんでは84分/週であった。実施場所では訪問リハビリ(35%)、病院(24%)、施設(17%)の順であった。実施内容ではROM訓練、筋力訓練、バランス訓練が多く、言語訓練が27%にとどまるなど施設間のばらつきがあった。③患者さんのリハビリの希望は週2.6回、1回当たり43分であった。

リハビリの普及には、その有効性を患者さんと医療従事者の双方に示し、実施内容(時間、頻度、訓練内容)を検証していく必要があると考えられた。

## A. 研究目的

現在、本邦には2007年3月末時点で、特定疾患申請患者数ベースで脊髄小脳変性症患者(以下SCD)が19,948人、多系統萎縮症(以下MSA)患者が9,779人存在し、増加傾向にある。申請時・更新時の臨床調査個人票は患者背景を知る上で有効であるが、日常生活動作能力やリハビリテーションの実態を把握するのは困難である。また研究班では現在、近畿地方を中心に小脳性運動失調患者に対するリハビリ研究が進行中である。近畿地方の患者さんの現状を調べることは今後小脳失調に対するリハビリテーションの有効性が確認された際に、患者さんに効率よくリハビリテーションを応用していくための問題点を提起することができるので重要である。

そこで我々は、2008年度に「近畿SCD友の会」の患者会員を対象に患者さんの疾患に対して、無記名、郵送形式のアンケートを実施したので本年度は日常生活動作能力、リハビリテーションの実施状況と患者さんの希望などを検討した。

## B. 研究方法

昨年度と同様である。近畿SCD友の会に入会している患者会員またはその家族319名にアンケートを2008年11月上旬に送付した。アンケートは、無記名を条件に性別、年齢層、居住地、罹病期間、療養環境、病名の認知度、家族歴の有無、遺伝子解析の有無、日常生活動作能力、リハビリテーションの実態と希望などについて尋ねた。

## (倫理面への配慮)

無記名を条件にアンケートをおこなった。

### C. 研究結果

2009年12月1日時点で233名（回収率73.0%）（男性115名、女性118名）から回答を得た。

罹病期間は平均133ヶ月（最低12ヶ月、最大40年2ヶ月）であった。

特定疾患の病名を尋ねたところSCDが151名、MSAが70名、よくわからないが12名であった。細分類を尋ねると、SCA2が3名、SCA3が22名、SCA6が20名、SCA8が1名、皮質性小脳萎縮症（以下CCA）が16名、DRPLAが3名、HSPが3名、AOA1が1名、AOA2が1名、OPCAが65名、SNDが4名、シャイドレガー症候群が4名と答え、特定疾患名しか知らない患者さんも多くいた（91名）。

日常生活動作能力については、80%の患者が移動に介助を要し、55%の患者が移乗に介助を要し、50%の患者が入浴に介助を要し、更衣（36%）、食事（34%）、トイレ（32%）、洗面（28%）が続いた。47~49%の患者が移動に手すりや車いすを必要とし、杖や歩行器の利用は17~19%にとどまった。多くの患者さんが日常生活に介助を必要としていた。

リハビリの実施状況については、リハビリ利用は233名中141名（61%）の患者さんにとどまり、実施患者さんでは84分/週であった。実施場所では訪問リハビリ（35%）、病院（24%）、施設（17%）の順であった。1回当たりの実施時間は病院が20分前後と短く、訪問リハビリが60分前後と長かった。実施内容ではROM訓練（46%）、筋力訓練（41%）、歩行訓練（38%）バランス訓練（36%）が多く、言語訓練が27%、座位・立位訓練が21%、呼吸訓練が9%、嚥下訓練が9%、ADL訓練が8%にとどまるなど施設間のばらつきがあった。リハビリへの満足度は19%が現在のリハビリに「満足」、49%の患者さんが「大体満足」、18%の患者さんが「どちらかという満足していない」、14%の患者さんが「満足していない」と答えた。患者さんのリハビリの希望は週2.6回、1回当たり43分であった。

運動失調症のリハビリの今後の課題とし

て①リハビリテーションが可能な施設、スタッフの充実。②医療提供者側にリハビリの効果を周知する必要。③患者さんにもリハビリの効果を周知していく必要。④運動失調に有効なリハビリテーション内容、時間の標準化。の必要性が考えられた。

運動失調症のリハビリについてまとめると、以下ようになった。①多くの患者さんが日常生活に介助を必要としているにもかかわらず、リハビリテーションを行っている患者さんは61%にとどまっていた。②リハビリテーションの有効性を再度検証したのちは、患者さんや医療従事者にその有効性を示すことが必要と考えられた。③同時に患者さんが希望しているにもかかわらず病院、施設の不足のために十分な機会を提供できていない地域がある可能性もあるのでリハビリテーションの地域格差の是正も必要と考えられた。④患者さんが最も希望する週2~3回、1回40分（2単位）での有効性も確かめる必要があると考えられ、今後も患者さんが満足できる適切なリハビリテーションの質、量を検討する必要がある。

### D. 研究発表

#### 1. 論文発表

なし。

#### 2. 学会発表

なし。

（発表誌名・巻号・頁・発行年等も記入）

### E. 知的財産権の出願・登録状況（予定含む）

（特許取得・実用新案登録・その他）

該当するものなし。

### F. 健康危険情報

（国民の生命・健康に重大な影響を及ぼす情報として厚生労働省に報告すべきものについて把握した過程、内容、理由を記載する。またその情報源の詳細。）

該当するものなし。

# 運動失調症患者の実態調査（第2報） ～近畿SCD友の会会員へのアンケート～

- ・ 運動失調症患者さんの日常生活動作能力やリハビリの実施状況や患者さんの希望を調査することは患者さんに効率よくリハビリを普及していくために重要である。
- ・ 近畿地方の患者団体（近畿SCD友の会）患者会員に対してアンケートを実施し、233名（回収率73.0%）から回答を得た。
- ・ 日常生活動作能力については、80%の患者が移動に介助を要し、50%の患者が入浴に介助を要し、47～49%の患者が移動に手すりや車いすを必要とし、多くの患者さんが日常生活に介助を必要としていた。
- ・ リハビリの実施状況については、リハビリ利用は61%の患者さんにとどまり、実施患者さんでは84分/週であった。実施場所では訪問リハビリ(35%)、病院(24%)、施設(17%)の順であった。実施内容ではROM訓練、筋力訓練、バランス訓練が多く、言語訓練が27%にとどまるなど施設間のばらつきがあった。
- ・ 患者さんのリハビリの希望は週2.6回、1回当たり43分であった。
- ・ リハビリの普及には、その有効性を患者さんと医療従事者の双方に示し、実施内容（時間、頻度、訓練内容）を検証していく必要がある。

班員 二村直伸（国立病院機構 兵庫中央病院 神経内科）  
共同研究者 松村隆介 中馬孝容 高柳哲也

**小脳失調症に対する短期集中リハビリテーションの効果に関する無作為比較研究**

Trial for Cerebellar Ataxia Rehabilitation (CAR trial) 試験 ID/公開日 UMIN000000824 2007/09/12

分担研究者 宮井一郎 社会医療法人大道会森之宮病院院長代理

祖父江元 名古屋大学神経内科教授

研究協力者 服部憲明、三原雅史、畠中めぐみ、矢倉一（森之宮病院神経リハ研）

伊藤瑞規 名古屋大学神経内科

研究要旨 変性疾患により小脳失調を呈する患者に対する短期集中型の入院リハビリテーション(リハ)が、小脳失調や日常生活動作(ADL)の改善に有効であるかを検証するために多施設無作為比較研究を計開始した。対象は小脳失調を徴候とする脊髄小脳変性症患者。一日に60分の理学療法および60分の作業療法による基本動作、ADL練習を4週間行い、短期効果はクロスオーバーRCT。その後は両群で介入終了後6カ月までのキャリアオーバーを検証する観察研究とした。2009年8月の登録終了時まで近畿、中部、中国地区18神経学会認定施設から42例の登録があった。リハ入院終了後24週までの最終経過観察が終了した26例では、小脳失調、ADL、歩行機能、転倒回数とも有意な改善を見ている。有害事象は発生していない。

A. 研究目的

課題指向型練習の繰り返しが運動機能回復や運動学習成立に寄与すること、脳卒中などの単相性の脳損傷後の機能回復がリハビリテーション(リハ)介入量に依存することが明らかになってきた。一方、運動学習の首座である小脳が障害された脊髄小脳変性症(SCD)では、このような原則が成立するかは不明で、介入による機能改善と病変の拡大や病状の進行による機能低下とのトレードの上に成立することにも留意する必要がある。そこでSCDに対する短期集中型の入院リハが、小脳失調や日常生活動作(ADL)の改善に有効であるかを検証する多施設無作為比較研究を開始した。

B. 研究方法

対象は小脳失調を主徴候とするSCD(SCA6,16qADCAおよびLCCA)のうち、介助者が1人以下で歩行可能で、認知機能障害がない患者。リハ介入として一日に60分の理学療

法および60分の作業療法による基本動作、ADL練習を4週間入院しておこなった。①4週間の経過観察後、4週間のリハを行う群と4週間のリハ後、経過観察をおこなう群に無作為に割り付けをして短期効果を検証し、②その後は両群で介入終了後6カ月までのキャリアオーバーを検証するデザインとした。

主要アウトカムとしてSARA(Scale for the Assessment and Rating of Ataxia)、FIM(Functional Independence Measure)、副次項目として歩行速度、ケーデンス、Functional Ambulation Category(FAC)、転倒回数を評価した。

(倫理面への配慮)

近畿、中部、中国18施設の倫理委員会で承認後、患者に介入・評価方法や安全性について説明し、書面でInformed consentを得た。

C. 研究結果

2009年8月の登録終了時まで42例の登録があった。内訳はSCA6 20例、16qADCA 6例、

LCCA 16 例, 男 22 例, 平均年齢 $\pm$ SD 62.5 $\pm$ 8.0 才、  
 罹病期間 9.8 $\pm$ 6.2 年, SARA 11.3 $\pm$ 3.8, FIM119.8  
 $\pm$ 5.2(運動 85.6 $\pm$ 4.5 認知 34.2 $\pm$ 1.79), 歩行速度  
 15.4 $\pm$ 15.0 秒/10m, ケーデンス 108.3 $\pm$ 26.7 歩/  
 分, FAC 3.9 $\pm$ 1.0, 転倒 1.6 $\pm$ 3.2 回/4 週であった。  
 全例が入院リハを終了し、26 例が 6 カ月の最  
 終評価を終了している。最終評価終了患者の解  
 析では、すべてのアウトカム項目で repeated  
 measures ANOVA で有意な時間の主効果を認め  
 ている。しかし、リハ後の改善は 3 カ月から 6  
 カ月にかけてベースラインに近づく傾向が見  
 られた (図参照)。有害事象発生はない。

#### D. 研究発表

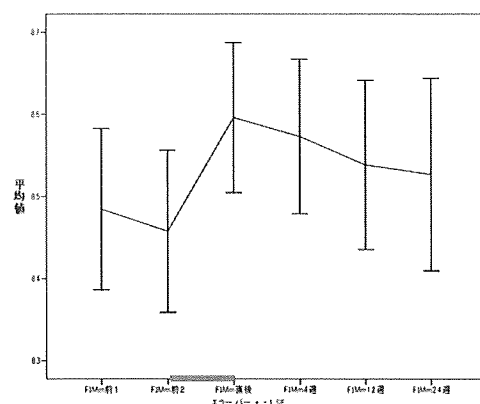
##### 1. 論文発表

1. Harada T, Miyai I, Suzuki M, Kubota K. Gait capacity affects cortical activation patterns related to speed control in the elderly. *Exp Brain Res* 2009;193:445-454
2. 畠中めぐみ, 宮井一郎. リハビリテーション 医学-医療の現状と今後の展望 代表的疾患へのアプローチ 脳卒中. *カレントセラピー* 2009;27:9-14
3. 宮井一郎, 三原雅史, 畠中めぐみ, 服部憲明, 矢倉一. 脊髄小脳変性症-What's New? 治療リハビリテーション. *Clinical Neuroscience* 2009;27(1):99-102. 2009
4. 宮井一郎, 三原雅史, 畠中めぐみ, 矢倉一, 服部憲明. 脳卒中後の機能回復と脳機能画像. *リハ医学* 2009;46(1):22-26
5. 宮井一郎, 三原雅史, 畠中めぐみ, 矢倉一, 服部憲明. *Brain science* のトピックス 脳機能イメージング: リハビリテーション臨床への応用. *リハ医学* 2009;46(7):414-418, 2009
6. 三原雅史, 宮井一郎. 脳機能画像診断の進歩 NIRS. *総合リハ* 2009;37(4):324-329
7. 三原雅史, 矢倉一, 畠中めぐみ, 宮井一郎. 脳卒中片麻痺患者の歩行障害に対する訓練. *MEDICAL REHABILITATION* 104:49-55, 2009.
8. 三原雅史, 宮井一郎. functional Near-Infrared Spectroscopy のリハビリ分野への応用. *映像情報 Medical* 2009;41(9):913-916.
9. 畠中めぐみ, 三原雅史, 服部憲明, 矢倉一, 宮井一郎. ニューロリハビリテーションのエビデンス *Clinical Neurosci* 2009;27(9):983-988
10. 宮井一郎. ニューロリハビリテーションの新しい方向 *Current insights in Neurological*

Science 2009, 8-9

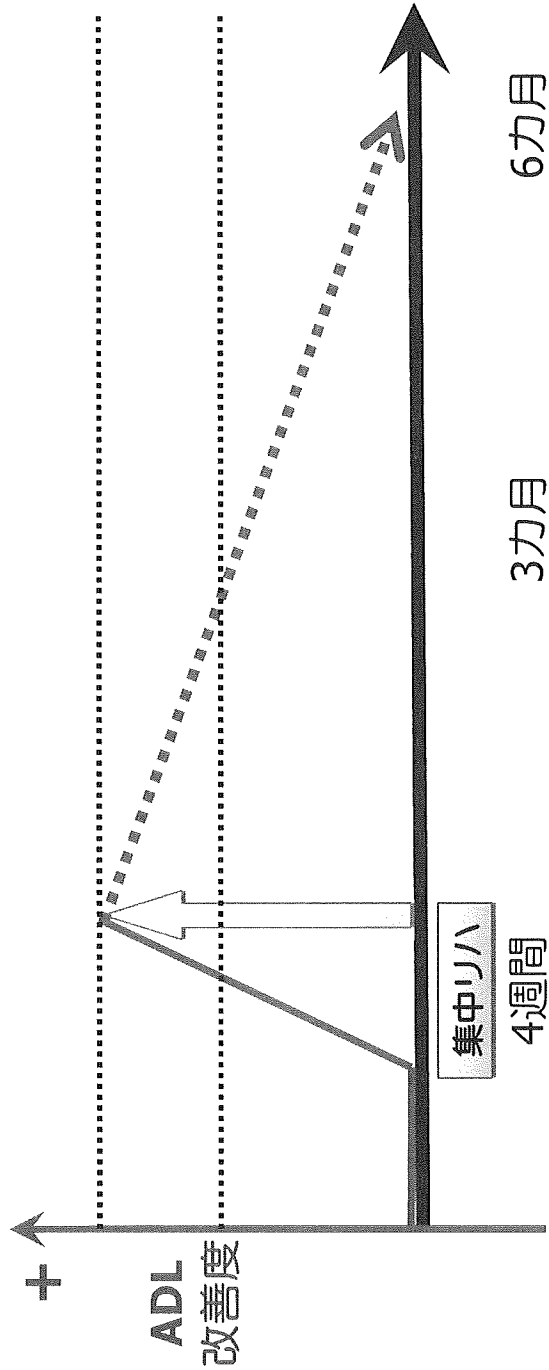
11. 服部憲明, 宮井一郎. 脳卒中患者へのニューロリハビリテーション最前線. *臨床脳波* 51(12):753-758, 2009
  12. 園田茂, 宮井一郎, 永井将太, 山本伸一, 瀧澤泰樹, 伊藤功, 今井稔也, 加来克幸, 後藤伸介, 高山優子, 笈淳夫, 井上由起子, 石川誠. 回復期リハビリテーション病棟での日常生活機能評価表と FIM との関係. *総合リハ* 2009;37(5):453-460.
  13. 永井将太, 園田茂, 笈淳夫, 宮井一郎, 栗原正紀, 伊藤功, 山本伸一, 後藤伸介, 高山優子, 加来克幸, 小林由紀子, 井上由起子, 瀧澤泰樹, 今井稔也, 石川誠. 脳卒中リハビリテーションの訓練時間と帰結との関係-全国回復期リハビリテーション病棟連絡協議会調査. *総合リハ* 2009;37(6):547-553.
  14. 宮井一郎. 今日の治療指針 2009. 脳血管障害による運動麻痺のリハビリテーション 709-710, 医学書院 2009
  15. 田中尚, 宮井一郎. 神経疾患最新の治療 2009-2011. IV. 神経疾患のリハビリテーション 嚥下訓練. 367-372 南江堂. 2009
  16. 三原雅史, 畠中めぐみ, 宮井一郎. 理学療法 MOOK16 脳科学と理学療法 116-122. 脳科学の進歩: 研究編 1. fNIRS. 三輪書店. 2009
- E. 知的財産権の出願・登録状況  
なし
- F. 健康危険情報  
なし

図 運動 FIM の経時変化(最終評価終の 26 例)



ADL は 4 週の集中リハ(横棒)により改善し 24 週にかけてベースラインに近づく傾向があった。F(3,125)=2.65, P<0.05。

小脳失調症に対する短期集中リハビリテーションの効果に関する無作為比較研究  
Trial for Cerebellar Ataxia Rehabilitation (CAR trial)  
試験ID/公開日 UMIN00000824 2007/09/12



2009年8月で最終42例の患者登録があり、研究続行中である。6カ月後の最終評価を終了した26例の予報的な解析によると、一日2時間×4週間の集中リハは小脳失調を主体とした脊髄小脳変性症の小脳失調,ADL,歩行を有意に改善した。効果は時間の経過とともに減少するものの6カ月近く持続する可能性が高い。疾患が進行性である点を加味すると6カ月後にADLがリハ前と同等であったとしても機能維持に貢献していると考えられる。

ABCD1 欠損マウスにおける極長鎖脂肪酸代謝：  
脳における極長鎖脂肪酸延長反応とフラボノイド genistein 投与の効果

分担研究者 今中 常雄 富山大学大学院医学薬学研究部  
研究協力者 守田 雅志 富山大学大学院医学薬学研究部

### 研究要旨

副腎白質ジストロフィーは極長鎖脂肪酸の異常蓄積を生化学的特徴とする神経変性疾患で、中枢神経系における極長鎖脂肪酸の蓄積はこの疾患の原因の一つと推察される。本研究では、ABCD1 欠損マウス脳からミクロソーム画分を調製し、C16:0-CoA 及び C20:0-CoA を基質とした脂肪酸延長反応を解析した。その結果、ABCD1 欠損マウスで脂肪酸延長反応の有意な増加が認められた。一方、植物フラボノイド genistein の ABCD1 欠損マウスにおける極長鎖脂肪酸蓄積への影響を検討した。しかし、脳における極長鎖脂肪酸の有意な低下は認められなかった。

#### A. 研究目的

副腎白質ジストロフィーにおける極長鎖脂肪酸の異常蓄積はペルオキシソーム脂肪酸 $\beta$ 酸化活性の減少と極長鎖脂肪酸延長反応の亢進が関与している可能性が報告されているが、その詳細は不明である。本研究では、ABCD1 欠損マウス脳における脂肪酸延長反応を解析するとともに、植物フラボノイド genistein の ABCD1 欠損マウスにおける極長鎖脂肪酸蓄積への影響を検討した。さらに、脱ミエリン化病態モデルマウスの作製についても検討した。

#### B. 研究方法

野生型ならびに ABCD1 欠損マウス脳における脂肪酸延長反応は、生後3ヶ月のマウス脳からミクロソーム画分を調製し、NADPH 存在下で放射性マロニル CoA から基質 (C16:0-CoA, C20:0-CoA) への放射活性の取り込みを測定した。さらに各脂肪酸への放射活性への取り込みは、メチルエステル化した脂肪酸を、逆相 TLC により分離し、BAS5000 で定量化した。一方、genistein 投与実験は、3週齢のマウス♂ (体重約 20g) に、0%, 0.01%, 0.1% (w/w) の genistein (岐阜大学鈴木先生より供与) を含む粉餌 (AIN-93G 標準飼料) を8週間与えた。摂取した餌の量および体重は3日毎に測定した。投与後、各組織 (血液、脳) の極長鎖脂肪酸含量は、ガスクロマトグラフィーにより定量した。また、genistein (フナコシ) を 100 mg/kg/day になるように毎日腹腔内投与し、2週間後に極長鎖脂肪酸含量を同様

に測定した。ABCD1 欠損マウスの脱ミエリン化病態モデル作製では、3-amino-triazole (20 mg/day) の腹腔内投与 (8週間) ならびに paraquat (0.05~0.25 mg/ml) の摂取 (8週間) を行った。

#### C. 研究結果と考察

##### 1) マウス脳における脂肪酸延長反応

野生型ならびに ABCD1 欠損マウス脳から調製したミクロソーム画分について、脂肪酸延長反応を比較した。パルミチン酸 (C16:0-CoA) 及びアラキジン酸 (C20:0-CoA) を基質とした脂肪酸延長反応の最適濃度は約 20  $\mu$ M で、反応時間1時間およびタンパク量 100  $\mu$ g まで直線性が得られた。この反応条件で脂肪酸延長反応を測定したところ、C16:0-CoA を基質とした場合、野生型と ABCD1 欠損マウス間でほとんど差は認められなかったが、C20:0-CoA を基質した場合には ABCD1 欠損マウスで約3倍の活性の増加が認められた。よって、ABCD1 欠損マウス脳では極長鎖脂肪酸を基質とした脂肪酸延長反応が選択的に亢進している可能性が推測された。

##### 2) Genistein 投与による極長鎖脂肪酸蓄積に対する効果

生後3週令の ABCD1 欠損マウス脳では、極長鎖脂肪酸蓄積の指標である C26:0/C22:0 値が野生型に比べ約3倍増加していた。生後3週令のマウスに genistein を8週間投与した。野生型と ABCD1 欠損マウス間で食餌の摂取量に差はなかったが、0.1%の genistein を摂

取したマウスでは体重の増加率に若干減少が認められた。一方、血清ならびに脳における極長鎖脂肪酸含量 (C26:0/C22:0) は、投与群において有意な低下は認められなかった。また、腹腔内投与を行った ABCD1 欠損マウスにおいても、処理群において有意な変化は認められなかった。今後、投与量ならびに投与期間等の検討が必要である。

### 3) 脱ミエリン化病態モデル作製の試み

ABCD1 欠損マウス脳において、脱ミエリン化を誘導させる目的で、種々の薬物投与実験を計画・実行した。生後3週齢の ABCD1 欠損マウスにカタラーゼ阻害剤 3-amino-triazole 及び paraquat を8週間投与した。しかし、マウスの体重や行動等に違いは認められなかった。

### 4) 考察

ABCD1 欠損マウスの脳では極長鎖脂肪酸延長反応が亢進していた。このことから中枢神経系での極長鎖脂肪酸蓄積は、 $\beta$ 酸化の減少だけでなく脂肪酸延長反応の亢進も関与している可能性が示唆された。今後、脂肪酸延長反応を標的とする治療薬も有効かもしれない。一方、ABCD1 欠損マウスに対する genistein 処理において脳における極長鎖脂肪酸の含量の有意な減少はみられなかった。今後、脱ミエリン化病態モデルマウスを作製し、極長鎖脂肪酸含量の低下と共に神経症状の抑制を指標に効果を検討することも必要と考えられる。

### D. 結論

ABCD1 欠損マウスの脳では極長鎖脂肪酸の蓄積が認められ、極長鎖脂肪酸延長反応が亢進していた。中枢神経系での極長鎖脂肪酸蓄積は、 $\beta$ 酸化の減少だけでなく脂肪酸延長反応の亢進も影響する可能性が示唆された。一方、ABCD1 欠損マウスの極長鎖脂肪酸蓄積に対する genistein 投与による効果は認められなかった。ABCD1 欠損マウスの脱ミエリン化病態モデル作製については、今後、野生型と ABCD1 欠損マウス間における cuprizone 処置による脱ミエリン化からの回復の違い、X線照射や酸化ストレス発生剤による脳のミクログリア活性化と病態形成の違いを、組織化学染色や MRI で解析する予定である。

### E. 研究発表

#### 1. 論文発表

- 1) Iwashita S., Tsuchida M., Tsukuda M., Yamashita Y., Emi Y., Kida Y., Komori M., Kashiwayama Y., Imanaka T., Sakaguchi M.: Multiple organelle-targeting signals in the N-terminal portion of peroxisomal membrane protein PMP70. *J. Biochem.* in press.
- 2) Cho A. R., Yang K. J., Bae Y. S., Park Y. I., Kim E. M., Lee H. N., Kim J. K., Park W. S., Rhim H. S., Choi S. Y., Imanaka T., Moon S. D., Yoon J. B., and Yoon S. K.: Tissue-specific expression and subcellular localization of ALADIN, the absence of which causes human triple A syndrome. *Exp. Mol. Med.* 41, 381-386, 2009.

#### 2. 学会発表

- 1) Morita M., and Imanaka T.: Stable knock-down of ABCD1 up-regulate cholesterol synthesis in human glioblastoma U87 cells. The 5th Takeda Science Foundation Symposium on PharmaSciences: Bioactive Lipid Molecules and Transporters, 2009, 5, 25, Tokyo.
- 2) 川道美里, 小松史明, 守田雅志, 渡辺志朗, 今中常雄: ペルオキシソーム膜 ABC タンパク質 ABCD1 欠損マウス脳の脂肪酸伸長反応. 第 82 回日本生化学会大会, 2009, 10, 22, 神戸.
- 3) 守田雅志, 今中常雄: Silencing of ABCD1, a peroxisomal ABC protein, led to a perturbation of cholesterol metabolism in human glioblastoma cells. 第 82 回日本生化学会大会, 2009, 10, 22, 神戸.
- 4) Morita M., Kawamichi M., Shimura Y., Taniguchi N., and Imanaka T.: Impact of ABCD1, a peroxisomal ABC protein, on very long chain fatty acid and cholesterol metabolism in astrocytes. 第 31 回生体膜と薬物の相互作用シンポジウム, 2009, 12, 1, 大阪.

#### F. 知的所有権の出願・登録状況

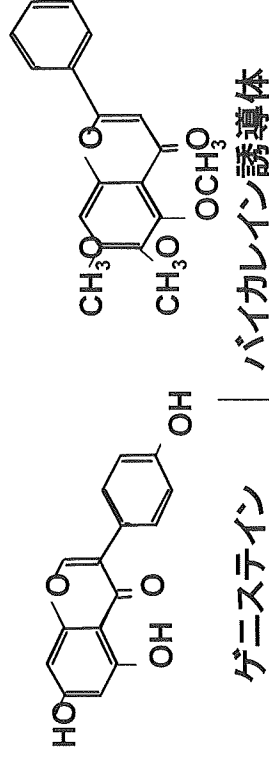
なし

#### G. 健康危険情報



# ABCD1欠損マウスを用いたALD治療薬開発の基礎研究

植物フラボノイドからALDに有効な化合物のスクリーニング



genisteinやBTMをABCD1欠損マウスに経口、もしくは腹腔内投与

ABCD1欠損マウス脳の極長鎖脂肪酸含量を測定

脳の極長鎖脂肪酸含量の低下を示すフラボノイドを探索する。

ALD病態モデルマウスの作製と神経変性のメカニズム解明

ABCD1欠損マウス

酸化ストレス発生剤  
X線照射  
クプリゾン処理による  
脱ミエリン化の誘導

組織化学染色及びMRIにより  
脱ミエリン化を解析

脱ミエリン化を抑制する化合物を  
探索する。

厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)

分担研究年度終了報告書

運動失調症の病態解明と治療法開発に関する研究

副腎白質ジストロフィーの生体試料収集及び臨床病型修飾因子についての研究

<b>分担研究者</b>	辻 省次	東京大学医学部附属病院神経内科
	後藤 順	東京大学医学部附属病院神経内科
<b>研究協力者</b>	高橋 祐二	東京大学医学部附属病院神経内科
	市川弥生子	東京大学医学部附属病院神経内科
	松川 敬志	東京大学医学部附属病院神経内科
	下澤 伸行	岐阜大学生命総合研究支援センター
	鈴木 康之	岐阜大学医学教育開発研究センター

**研究要旨**

副腎白質ジストロフィーには、いくつかの臨床型があり、小児大脳型では、発症後広範な白質病変が進行する。近年、小児大脳型においては、発症初期に造血幹細胞移植によって、進行を抑えられる。しかしながら、診断が遅れがちであり、病型を決定している要因は不明である。様々な課題を解決するため、永続的な ALD 研究リソースの構築及び維持が必要である。副腎白質ジストロフィー (ALD) の生体試料及び臨床情報による研究リソース収集及びバンクへ (基盤研) の寄託体制の基盤構築が可能となった。

**A. 研究目的**

副腎白質ジストロフィーには、いくつかの臨床型があり、小児大脳型では、発症後広範な白質病変が進行する。近年、小児大脳型においては、発症初期に造血幹細胞移植によって、進行を抑えられる。しかしながら、診断が遅れがちであり、病型を決定している要因は不明である。東京大学及び岐阜大学の2機関を中心として、生体試料 (ゲノム DNA 及び株化リンパ芽球細胞) の収集、病因遺伝子変異の同定、臨床データの収集を行い、バンク (基盤研) への寄託、共同研究等への提供することを目的とし、難治性疾患克服研究事業による厚生労働科学研究費補助金の交付を受けた。充実した臨床情報データを附帯するゲノム DNA 及びリンパ芽球細胞株研究リソースを構築し、同時に、臨床病型等の修飾因子の同定を目標とした。

**B. 研究方法**

- 1) 新たに収集する検体についてのインフォームド・コンセント及び収集すべき臨床情報について検討し、フォーマットを策定する。
- 2) すでに収集されている検体について、バンクに寄託する条件を検討し、バンクに寄託可能試料を増やす。
- 3) 臨床病型に関連する遺伝的要因を検討するため、ALD 患者群と対照群との関連解析を行う。

**(倫理面への配慮)**

ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針、疫学研究に関する倫理指針、臨床研究に関する倫理指針を遵守する。

**C. 研究結果**

- 1) すでに収集されている過去検体を含め、東京大学においては、32 例分、岐阜大学においては、71 例分のゲノム DNA の収集が

- なされている。
- 2) 収集する臨床情報項目として、臨床調査個人票及び成育疾患克服研究における追跡調査登録項目より、必須項目及び随意記載項目を選択する。
  - 3) すでに収集されている検体について、バンクへの寄託がインフォームド・コンセントにおいてなされているものについては、バンクへの寄託を、ないものについては、再取得による寄託を検討する。
  - 4) ABCD ファミリー遺伝子の *ABCD2, 3, 4* について、ALD35 例、対照 82 例についての関連解析を終了しているが、*ABCD4* の連鎖不平衡にある rs2301345, rs4148077, rs4848078, rs3742801 の 4 箇の SNPs において、副腎脊髄ニューロパチーとの関連性が示唆された ( $p=0.047$ )。例数が少なく、さらなる検討が必要である。

#### D. 研究発表

##### 1. 論文発表

Matsumoto H, Hanajima R, Terao Y, Hamada M, Yugeta A, Shirota Y, Yuasa K, Sato F, Matsukawa T, Takahashi Y, Goto J, Tsuji S, Ugawa Y.: Efferent and afferent evoked potentials in patients with adrenomyeloneuropathy. *Clin Neurol Neurosurg*. 2009 Dec 4. [Epub ahead of print]

##### 2. 学会発表

#### E. 知的財産権の出願・登録状況(予定含む)

#### F. 健康危険情報

厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)

分担研究年度終了報告書

運動失調症の病態解明と治療法開発に関する研究

副腎白質ジストロフィー日本人家系解析と

発症前診断と取組み

分担研究者 鈴木康之 岐阜大学医学部医学教育開発研究センター  
研究協力者 下澤伸行 岐阜大学生命科学総合研究支援センターゲノム研究分野

研究要旨

副腎白質ジストロフィーの診断施設として極長鎖脂肪酸および遺伝子解析により、これまでに国内日本人 60 家系の診断を行い、54 種類の変異を同定するとともに、患者、ご家族、主治医に対して本症の克服を目指した診療支援を行っている。このうち、小児大脳型における唯一の治療法が発症早期の造血幹細胞移植であることより、本研究班において早期診断体制を整備するとともに、さらに保因者診断から家系解析により発症前からの診断体制を整備し、平成 19 から 21 年度までに 11 例の発症前患者を発見し、早期に治療へ結びつける取組みを行っている。

A. 研究目的

小児および思春期大脳型 ALD に対する唯一の治療法は発症早期の造血幹細胞移植である。本研究班では ALD の周知活動から診断・評価・治療体制を確立し、発症が疑われた患者に対しては診断確定から進行度評価、移植等に至るまで各班員がそれぞれの専門分野において協力し、迅速に対応してきている。一方で、その状況下においても実際、移植に至る症例は半数に満たない現状がある。今回、発端者からの家系解析により、発症前も含めてより早期に ALD 患者を診断することにより早期治療を可能にして、本症の克服を目指している。

B. 研究方法

発端者での極長鎖脂肪酸分析および ABCD1 遺伝子解析による ALD の診断確定後、主治医には ALD に関する医療情報を提供するとともに、治療計画等を考慮した上で、十分な遺伝カウンセリングのもと早期診断・早期治療による有効性を説明してもらい、本人又は代諾者の同意が得られた場合において解析を進める。同意書とともに送付された EDTA 血を用いて、極長鎖脂肪酸の蓄積ならびに発端者で同定された ABCD1 遺伝子変異の有無を

確認する。

(倫理面への配慮)

X 連鎖劣性遺伝病である本症の保因者診断ならびに発症前診断に際しては下記パンフレットを作成するとともに、十分な遺伝カウンセリングの必要性を周知する。

C. 研究結果

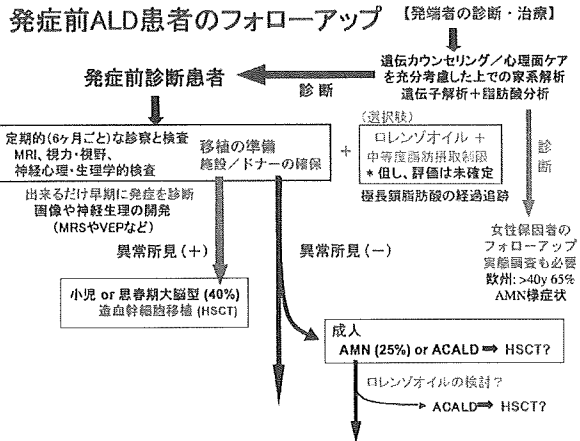
これまでの遺伝子解析により日本人 60 家系において、54 種類の遺伝子変異を同定している。内訳はミスセンス変異、35 種類、ナンセンス変異 5 種類、その他欠失等が 14 種類で、変異部位の集積傾向もなく、また臨床型との関連も認めていない。さらに発端者からの家系解析では平成 19-21 年の 3 年間で発端者 28 名、保因者 37 名、発症前 ALD 患者 11 名を極長鎖脂肪酸分析と遺伝子解析により診断するとともに、発症前患者のフォローアップに関するフローチャートを作成して、各主治医の先生に提供している。

今後の課題として、

- 1、極長鎖脂肪酸分析の保険収載
- 2、国内における保因者の実態・自然歴調査
- 3、マススクリーニングの検討
- 4、本症での脂肪酸代謝経路障害の解明

- 5、大脳症状発症因子の解明
- 6、超早期診断法開発
- 7、造血幹細胞移植法の更なる改善
- 8、遺伝子治療の検討、などが挙げられる。

引き続き、本研究班において各専門分野の先生との共同研究を展開して、本症の克服に向けた取組みを進めていきたい。



D. 研究発表

1. 論文発表

Al-Dirbashi OY, Shaheen R, Al-Sayed M, Al-Dosari M, Makhseed N, Safieh LA, Santa T, Meyer BF, Shimozawa N, Alkuraya FS. Zellweger syndrome caused by PEX13 deficiency: Report of two novel mutations. Am J Med Genet 149A. 1219- 1223, 2009.

福原 忍、水江伸夫、坂井拓郎、稲澤奈津子、池本 亘、足立憲昭、下澤伸行: 同一遺伝子異常を持ちながら臨床型が異なるALD兄弟例. 小児科臨床 62: 457-461、2009.

下澤伸行: 日本人が発見に関わった疾患遺伝子 ペルオキシソーム病. 小児科 50 増刊号. 特集「小児疾患における臨床医田楽の進歩」907-913、2009.

下澤伸行: ペルオキシソーム病. 小児内科 41 増刊号、小児疾患診療のための病態生理 2 479-486、2009.

2. 学会発表

Nobuyuki Shimozawa, Ayako Arai, Naomi Kajiwara, Sachi Kozawa, Tomoko Nagase, Yasuhiko Takemoto, Yasuyuki Suzuki.

Genotype and phenotype of Japanese patients with X-linked adrenoleukodystrophy. 59th Annual Meeting of American Society of Human Genetics, Honolulu, Oct, 2009.

下澤伸行、荒井綾子、梶原尚美、小澤 祥、長瀬朋子、竹本靖彦、鈴木康之. 副腎白質ジストロフィー早期診断・早期治療へ向けての取組み—発症前診断に関するガイドライン作成に向けて—第 54 回日本人類遺伝学会、東京、2009.9.

鈴木康之、下澤伸行: ペルオキシソーム病との30年: 二人三脚の旅 学会賞受賞講演. 第51回日本先天代謝異常学会、第8回アジア先天代謝異常症シンポジウム、東京、2009.11.

長瀬朋子、玉置也剛、梶原尚美、本田綾子、小澤 祥、柴田敏之、國貞隆弘、下澤伸行. ES細胞からの分化系を用いたペルオキシソーム病解析の試み. 第51回日本先天代謝異常学会、第8回アジア先天代謝異常症シンポジウム、東京、2009.11.

E. 知的財産権の出願・登録状況(予定含む)

(特許取得・実用新案登録・その他)  
なし

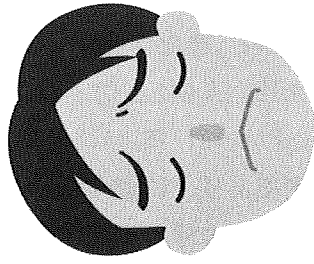
F. 健康危険情報

なし

# ALDの発症前診断とフォローアップ体制の確立は

## 極めて重要である

岐阜大学医学部 鈴木康之・下澤伸行



ALD  
と診断されたら

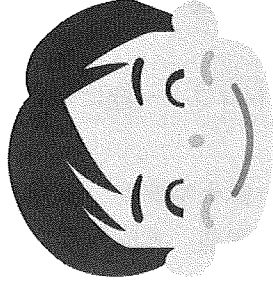
充分な遺伝  
カウンセリング  
家族・親族の中に  
診断されていない  
患者がいないか  
調べさせてもらう

脂肪酸分析  
遺伝子解析  
心理サポート

発症前の患者  
が診断されたら

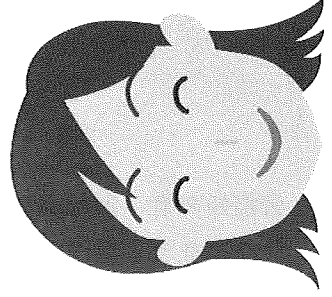
初期症状の早期発見  
造血幹細胞移植準備

定期的診察  
脳MRI  
神経心理検査  
視力・聴力  
内分泌  
心理サポート



女性保因者  
が診断されたら

遺伝カウンセリング  
家族計画  
心理サポート



厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

運動失調症に関する調査研究班

副腎白質ジストロフィー症に対する造血細胞移植

分担研究者 加藤剛二 名古屋第一赤十字病院 小児血液腫瘍科

分担研究者 加藤俊一 東海大学医学部 基盤診療学系 再生医療科学

研究要旨：副腎白質ジストロフィー（以下 ALD）の治療法としてはこれまで造血細胞移植が唯一有効な治療とされており、その移植前処置としては骨髄破壊的前処置もしくは骨髄非破壊的前処置が施行されている。それぞれに長所と短所があるが本症に対して至適前処置を決定することが治療上の急務と考えられる。これまでの国内での移植経験から fludarabine、melphalan、low dose TBI を用いた骨髄非破壊的前処置を本症治療時の主体として行うことが望ましいと考えられ、今後はその有効性と安全性を前向きに検討することが重要と考えられる。

A. 研究目的

副腎白質ジストロフィー症（以下 ALD）に対する造血細胞移植はこれまで骨髄移植を主体とした骨髄破壊的前処置が多く症例に対して実施されてきた。しかし最近 Fludarabine (Flu), Melphalan (Mel), 低線量 TBI（全身放射線照射）等の前処置による骨髄非破壊的移植が骨髄のみならず臍帯血を用いて実施されている。この両者の長所と短所を比較し、至適前処置を検討する。

B. 研究方法

1. 症例

対象はこれまで骨髄破壊的移植が実施された 47 例と骨髄非破壊的移植がなされた 4 例である。

2. 結果

1) 骨髄破壊的移植症例

日本小児血液学会造血細胞移植委員会に集積されたデータを基に初回移植として実施された症例につき解析した。1988 年から

2005 年までに 47 例に対して造血細胞移植が施行され、ドナー及び移植細胞の種別は血縁者間 24 例（同胞間骨髄移植 20 例、母子間または父子間骨髄移植 3 例、同胞間臍帯血移植 1 例）、および非血縁者間 23 例（骨髄移植 12 例、臍帯血移植 11 例）であった。また移植前処置および前処置別移植後結果は HLA 一致血同胞間骨髄移植では BU + CY ± ATG/TEPA (12 例)、L-PAM+TAI+ATG (4 例)、その他 1 例であり、17 例中 12 例で生着生存中であった。HLA 一致同胞以外の血縁者間骨髄移植では L-PAM+TAI+ATG (4 例)、その他 2 例であり、6 例中 4 例で生着生存中であった。非血縁者間骨髄移植では BU+CY+ATG ± TLI (6 例)、CY + TBI/TLI ± ATG (2 例)、L-PAM+TAI/TBI+ATG ± FL (3 例)、その他 1 例であり、12 例中 8 例で生着生存中であった。非血縁者間臍帯血移植では BU + CY + ATG ± TEPA (3 例)、BU + CY + FL (2 例)、その他 6 例であり、11 例中 3 例で生着生存

中であった。

## 2) 骨髄非破壊的移植

これまで国内で4例の骨髄非破壊的移植が報告されている。症例1. (徳島大学小児科) 発症時および移植時年齢は1歳、移植前の神経症状は左下肢の痙性。頭部MRI scoreは2.5。前処置はFlu, Mel, TBI(2Gy)で血清学的6/6HLA一致ドナーから非血縁者間骨髄移植を施行し、1年後のキメリズムはドナー100%であった。

症例2 (岐阜大学小児科) 移植時13歳。移植前の神経症状は両側同名半盲と軽度の感音性難聴。MRI scoreは4。移植前処置はFlu1, Mel, TBI(4Gy)でHLA一致同胞より骨髄移植を施行した。移植後14ヶ月の時点では神経症状なし。

症例3. (京都大学小児科) 発症時年齢は7歳、移植時年齢は8歳。移植時のMRI scoreは11。前処置はFlu, Mel, TBI(4Gy)で血清学的6/6HLA一致ドナーからの非血縁者間臍帯血移植を施行した。移植後生着し、52ヶ月を経て神経症状の進行はない。

症例4. (京都大学小児科) 発症時年齢は8歳、移植時年齢は9歳。移植前の神経症状は歩行障害、発語及び嚥下困難でMRI scoreは4。前処置はFlu, Melで血清学的6/6HLA一致ドナーからの非血縁者間臍帯血移植を施行した。移植後生着が得られたが移植後1ヶ月で神経症状の進行が認められる。

## D. 考察

副腎白質ジストロフィー症に対して造血細胞移植による臨床的効果が得られるためには1) 発症後早期に実施する事、2) 生

着を得る事、及び3) 中枢神経系に対する副作用を少なくする事が重要である。とりわけ生着を確実にするためにこれまで骨髄破壊的前処置が施行されてきたが移植後の移植関連合併症の発症が常に問題であった。しかしながら近年血液悪性腫瘍領域において骨髄非破壊的前処置による造血細胞移植が多数施行され、移植後の合併症軽減に効果が認められてきた。近年国内において施行されたFlu+Mel+low dose TBIを前処置とした骨髄非破壊的移植の臨床経過は、骨髄破壊的移植と同等、もしくは移植後の経過はむしろ良好との結果が得られたと考えられる。そのため今後のALDに対する推奨移植前処置としてはFludarabine(25mg/m<sup>2</sup>x5d) + Melphalan(70mg/m<sup>2</sup>x2d) + TBI(4Gy) ± ATGが望ましいと考えられる。

## E. 結論

ALDに対する造血細胞移植としては骨髄非破壊的前処置を用いることが望ましいと考えられ今後の前向きな検討が必要と考えられる。

## F. 研究発表

1. 論文発表 なし
2. 学会発表 なし

## G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

## H. 健康危険情報

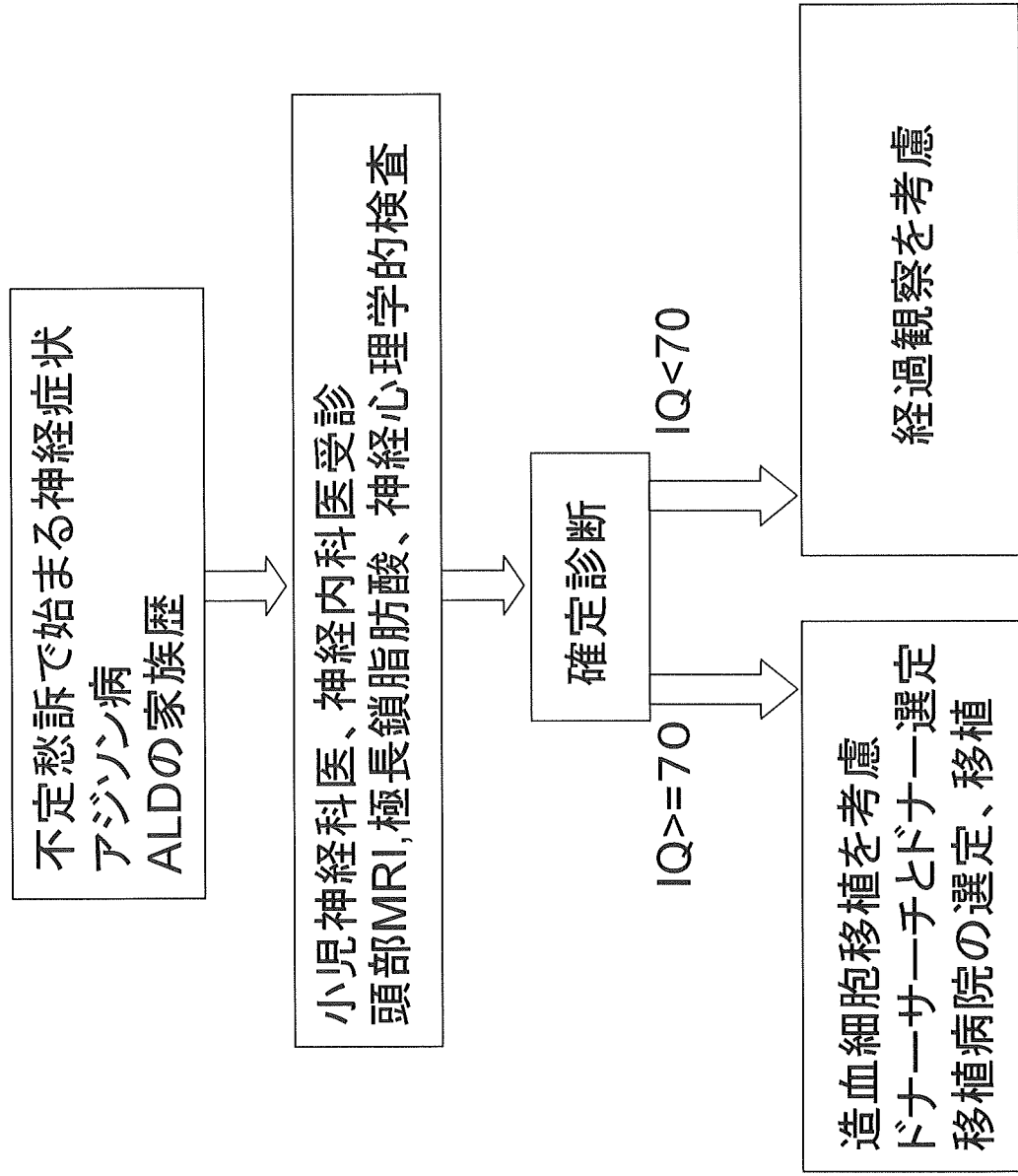
なし。

## I. 謝辞

本報告に際し、症例の詳細を御連絡いただきました徳島大学小児科 渡辺力氏、岐阜大学小児科 小関道夫氏、京都大学小児科 足立壮一氏に深謝いたします。(敬称略)



## 副腎白質ジストロフィーの診断と治療



厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)

分担研究年度終了報告書

運動失調症の病態解明と治療法開発に関する研究

副腎白質ジストロフィー 造血細胞移植後のキメリズムの推移に関する研究

分担研究者 研究協力者	加藤 俊一	東海大学医学部基盤診療学系再生医療科学
	矢部 普正	東海大学医学部基盤診療学系再生医療科学
	矢部 みはる	東海大学医学部基盤診療学系臨床検査学
	森本 克	東海大学医学部専門診療学系小児科学
	清水 崇史	東海大学医学部専門診療学系小児科学
	高倉 広充	東海大学医学部専門診療学系小児科学

研究要旨

同種造血幹細胞移植(SCT)を施行した副腎白質ジストロフィー(ALD)において、移植後 14~4878 日の末梢血あるいは骨髄検体を用いて short-tandem repeat (STR)法によるキメリズム解析を行った。移植後 1カ月の骨髄では 9 例中 5 例に混合キメラを認め、うち 3 例は免疫抑制剤の早期減量あるいは中止により 100%ドナータイプに転換した。末梢血では移植後 1 年で混合キメラを認めたのが 2 例であり、うち 1 例はその後ドナータイプが 40%弱まで低下して神経症状の増悪を認めた。5 例において骨髄で 100%ドナータイプになったにもかかわらず、末梢血では混合キメラを認め、移植後のキメリズム解析は骨髄と末梢血の双方で評価する必要があった。混合キメラに対しては免疫抑制剤の調節でドナータイプに転換できる例があり、STR 法による移植後キメリズムの解析は有用であると考えられた。

A. 研究目的

同種造血幹細胞移植(SCT)は副腎白質ジストロフィー(ALD)に対する唯一の治療であるが、造血能および免疫能が正常である ALD においては、移植後の混合キメラあるいは拒絶は比較的頻度が高く、酵素補充療法としての意義を左右する重要な合併症である。

本研究では、同種 SCT 後の患者骨髄および末梢血の検体を用いて、short-tandem repeat (STR)法によるキメリズム解析を行い、混合キメラへの対応と臨床的意義について検討したので報告する。

B. 研究方法

1. 対象と移植方法

対象は 1996 年 2 月より 2008 年 8 月までに東海大学小児科・細胞移植科で SCT を施行した 11 例で、年齢の中央値(範囲)は 10 歳(5~15 歳)であった。移植細胞ソースは HLA 一致同胞骨髄が 3 例、

HLA 不一致同胞骨髄が 1 例、HLA 不一致父親骨髄が 1 例、HLA 一致非血縁骨髄が 2 例、HLA 不一致非血縁骨髄が 3 例、非血縁臍帯血が 1 例であった。移植前処置は放射線胸腹部照射(TAI) 12 Gy + メルファラン(L-PAM) 210 mg/m<sup>2</sup> + 抗胸腺細胞グロブリン(ATG) 5 mg/kg を用いたのが 8 例、ブスルファン(Bu) 20 mg/kg あるいは 560 mg/m<sup>2</sup> + シクロフォスファミド(CY) 200 mg/kg + ATG 10 mg/kg を用いたのがそれぞれ 1 例、TAI 4 Gy + Flu 100 mg/m<sup>2</sup> + L-PAM 140 mg/m<sup>2</sup> + ATG 5 mg/kg が 1 例であった。移植片対宿主病(GVHD)予防は HLA 一致同胞間移植ではシクロスポリン(CyA)単独あるいはメソトレキセート(MTX)との併用、HLA 不一致血縁者間移植では CyA と MTX の併用あるいは MTX とタクロリムス(Tac)の併用、非血縁骨髄移植および非血縁臍帯血移植は MTX と Tac の併用

を基本とし、1 抗原不一致骨髄の場合にはさらにニコフェノール酸モフェチル(MMF)を加えた。

## 2. 調査方法

11 例の診療録により移植後の STR の推移を検討した。

### (倫理面への配慮)

移植の説明および STR 法の説明は患者両親へ文書を用いて行い、文書による同意を得た。

## C. 研究結果

### 1. STR 検査の施行状況

9 例においては移植後 14 日から 1623 日まで骨髄あるいは末梢血の STR 検査を行い、2 例においては移植後 1838 日から 4878 日に末梢血の STR 検査を施行した。

### 2. 骨髄検体による STR 検査

骨髄で STR を検査し得たのは入院中のみであり、9 例において移植後 2 週、4 週、8 週間後を目安に骨髄穿刺を行い、骨髄全血で STR 検査を行った。移植後 2 週でドナータイプが 100%になったのは 3 例、4 週で 100%になったのがさらに 1 例、8 週で 100%に至ったのがさらに 3 例であった。移植後 8 週で 100%がドナータイプになったうちの 1 例は、非血縁臍帯血移植後に一旦増加したドナー由来造血が減少し、拒絶に向かったために GVHD 予防を早期に中止した例であった。

### 3. 末梢血検体による STR 検査

移植後早期から末梢血検体を経時的に検査した 9 例のうち、3 例は持続して 100%ドナータイプであったが、6 例で混合キメラを認めた。骨髄検体で 100%ドナータイプでありながら、末梢血検体で混合キメラを認めたのが 5 例あった。逆に入院中の骨髄検体でドナータイプが 100%に到達しなかったが、退院後に末梢血検体で 100%に至ったのが 1

例あった。移植後 90 日を超えて末梢血検体で混合キメラを認めたのは 2 例で、うち 1 例はその後徐々に拒絶に向かい、ドナータイプが 40%以下となって臨床的に神経症状の悪化を認め、同一ドナーから前処置なしで末梢血幹細胞移植を施行し、100%ドナータイプになったものの、神経症状は回復せずに死亡した。他の 1 例は GVHD 予防の免疫抑制剤を中止し、ドナータイプが 97%まで回復しており、臨床的な悪化を認めていない。移植後 4 年以上経過した 2 例は安定して 100%ドナータイプであった。

### 4. キメラ解析の意義

代謝異常に対する造血細胞移植は、酵素補充が目的であることから、臨床効果のうえでは 90%の生着も 100%の生着も大差はないと推測されるが、レシipient 優位の混合キメラでは明らかに臨床的な効果は減弱する。安定した生着は移植後早期の骨髄を用いた検査のみでは不十分であり、その後の混合キメラの出現を予測しうるものではない。末梢血を用いた STR 検査を定期的に行い、混合キメラに対してはそれまでの急性 GVHD の合併の有無を考慮したうえで、早期の GVHD 予防の減量あるいは中止などでドナー優位の免疫状態への復帰を促す必要がある。

### 5. 結論

ALD に対する造血細胞移植においては、骨髄に加えて末梢血の STR 検査を定期的に行い、混合キメラの出現を早期に把握して、GVHD 予防の早期減量や中止を検討する必要がある。

## D. 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**. 2009 Apr;89(3):374-82.
- 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**. 2009 Apr;15(4):439-46.
- 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 May 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 Sep 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**. 2010 Feb;54(2):299-306.
- 6) Yagasaki H, Kojima S, Yabe H, Kato K, Kigasawa H, Sakamaki H, Tsuchida M, **Kato S**, Kawase T, Muramatsu H, Morishima Y, Kodera 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**. 2009 Dec;15(12):1603-8. Epub 2009 Oct 4.
- 7) 田淵 健、気賀沢寿人、吉見礼美、熱田由子、足立壮一、磯山恵一、井上雅美、加藤剛二、河野嘉文、菊地 陽、小林良二、土屋 滋、堀越泰雄、矢部普正、渡辺 新、**加藤俊一** 小児期造血幹細胞移植全国集計(1983～2005)－細胞源ドナー別移植成績 **日本小児血液学会雑誌** 2009;23: 142-154.

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. 2009 Sep.26-27, Nagoya.

E. 知的財産権の出願・登録状況(予定含む)

(特許取得・実用新案登録・その他)

なし

F. 健康危険情報

なし