

ライゾゾーム病の新しい分子治療法開発

分担研究者：鈴木 義之（国際医療福祉大学大学院特任教授）

研究要旨

G_{M1}-ガングリオシドーシスのシャペロン療法のため、既存の化合物 1-deoxygalactonojirimycin を原材料として 1 工程で合成が可能な新規化合物 MTD118 を開発した。MTD118 はこれまで検討してきた NOEV 同様のシャペロン活性を有し、中枢神経系の変異 β-ガラクトシダーゼ活性を上昇させ、蓄積 G_{M1} を減少させた。しかも NOEV とは異なったミスセンス変異にも有効であり、新しいシャペロン薬として開発が可能であると期待される。

研究協力者

小川誠一郎 慶應義塾大学名誉教授
Jose Garcia Fernandez, Research Professor and
Director, Institute for Chemical Research,
University of Seville, Seville, Spain.
Carmen Ortiz Mellet, Professor of Organic
Chemistry, Faculty of Chemistry,
University of Seville, Seville, Spain

A. 研究目的

G_{M1}-ガングリオシドーシスに対する新しい治療薬としてのシャペロン化合物 MTD118 を合成し、その物性、生物活性を調べ、新しいシャペロン薬として開発すること。

B. 研究方法

既存の市販化合物 1-deoxygalactonojirimycin (DGJ) を原材料として、1 工程で合成が可能な MTD118 を開発し、その物性と生物活性を検討した。

C. 研究結果

MTD118（化学式 C₁₁H₂₀N₂O₃S）は化学構造 5*N*,6*S*-(*N*'-butyliminomethylidene)-6-thio-1-deoxygalactonojirimycin (6*S*-NBI-DGJ) の新規化合物である。分子量 260.35。白色粉末で、水に潮解性、室温で安定であった。特異的な β-ガラクトシダーゼ阻害剤である。この化合物はファブリー病シャペロンである DGJ から 1 工程（2 反応）で容易に合成することができた（図 1）。

試験管内での IC₅₀ は pH5 で 37 μM, pH7 で 5 μM であった。

MTD118 水溶液 160 μM までの濃度で β-ガラクトシダーゼ分子が安定化された。ヒト G_{M1}-ガングリオシドーシス患者由来線維芽細胞の複数の変異に対して、MTD118 の培養液中濃度 20-480 μM の範囲内でシャペロン活性を認めた。変異酵素活性を一過性に発現する COS7 細胞では、88 種中 24 種（27%）のミスセンス変異に対してシャペロン活性を認めた。

G_{M1}-ガングリオシドーシス臨床病型の共通変異である R201C、I51T、R207C、R482H にシャペロン効果を認めた。この結果から、MTD118 単独でも、これらの共通変異の存在を考慮すれば、有効率はより高いと予想された。しかも MTD118 とこれまでに検討してきた NOEV のシャペロンスペクトルに差があり、両者を併用することにより、患者の 60%以上 にシャペロン治療が可能であると予想することができた。

培養液中で 600 μM の MTD118 濃度まで線維芽細胞に対する毒性を認めなかった。

β-ガラクトシダーゼノックアウトマウスの線維芽細胞 (β-Gal^{-/-}) にヒト正常 cDNA (GP8) または変異 cDNA (I51T、R201C) を発現させ、ガングリオシド G_{M1} の存在下で MTD118 または NOEV を添加し、48 時間培養した (図 2)。両者とも R201C 変異細胞の G_{M1} 蓄積を抑制したが、I51T に対しては MTD118 のみ有効であった。この結果は MTD118 と NOEV が、β-ガラクトシダーゼのミスセンス変異に対して相補的なシャペロン活性を持つことを示していた。

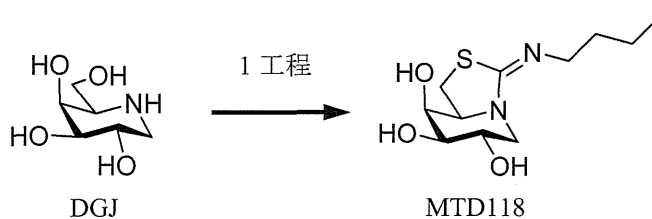


図 1 MTD118 (6S-NBI-DGJ) の化学合成

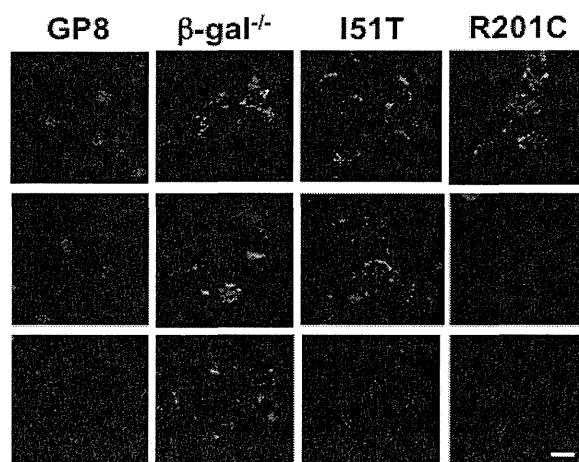


図 2 MTD118 と NOEV の G_{M1} 蓄積に対する効果 (変異 β-ガラクトシダーゼ発現マウス線維芽細胞)

ヒトR201C変異 β -ガラクトシダーゼを発現する G_{M1} -ガングリオシドーシスモデルマウスに10 mMのMTD118水溶液を経口的にアドリブ投与した。MTD118は中枢神経系に到達し、酵素活性を上昇させ、 G_{M1} 蓄積を減少させた。そして異常に上昇したオートファジー関連タンパク質を正常レベルまで減少させた。

D. 考察

今年度は新しいシャペロン MTD118 を合成し、その物性、生物活性を調べた。この化合物は NOEV に比べて合成が容易であり、将来の大量合成・供給が可能であると予想した。

MTD118 は安定な物質であり、毒性も低く、NOEV 同様、経口摂取により中枢神経系に到達し、シャペロン活性を発現した。しかも NOEV とは異なった変異にも有効であった。特に NOEV が無効と判定された日本人症例の成人型症共通変異 I51T に有効であるという実験データは、今後の我国における薬剤開発にとって重要な意味を持つことがわかった。

E. 結論

MTD118 は新しいシャペロン薬候補として有望である。

F. 研究発表

(1) 論文発表

- 1) ○ Suzuki Y, Ichinomiya S, Kurosawa M, Matsuda J, Ogawa S, Iida M, Kubo T, Tabe M, Itoh M, Higaki K, Nanba E, Ohno K: Therapeutic chaperone effect of *N*-octyl 4-epi- β -valienamine on murine G_{M1} -gangliosidosis. *Mol Genet Metab* 106: 92-8, 2012.
- 2) ○ Aguilar-Moncayo M, Takai T, Higaki K,

Mena-Barragán T, Hirano Y, Yura K, Li L, Yu Y, Ninomiya H, García-Moreno I, Ishii S, Sakakibara Y, Ohno K, Nanba E, Ortiz Mellet C, García Fernández JM, Suzuki Y: Tuning glycosidase inhibition through aglycone interactions: Pharmacological chaperones for Fabry disease and G_{M1} gangliosidosis, *Chem Commun* 48: 6514-6, 2012.

- 3) ○ Castilla J, Risquez R, Cruz D, Higaki K, Nanba E, Ohno K, Suzuki Y, Diaz Y, Ortiz Mellet C, Garcia Fernandez JM, Castillon S: Conformationally-locked N-glycosides with selective β -glucosidase inhibitory activity: Identification of a new non-iminosugar-type pharmacological chaperone for Gaucher disease. *J Med Chem* 55:6857-65, 2012.
 - 4) ○ Luan Z, Li Linjing, Higaki K, Nanba E, Suzuki Y, Ohno K: The chaperone activity and toxicity of ambroxol on Gaucher cells and normal mice. *Brain Dev*, in press.
 - 5) ○ Takai T, Higaki K, Aguilar-Moncayo M, Mena-Barragán T, Hirano Y, Yura K, Yu L, Ninomiya H, M. García-Moreno I, Sakakibara Y, Ohno K, Nanba E, Ortiz Mellet C, José M. Fernández G, Suzuki Y: A bicyclic 1-deoxygalactonojirimycin derivative as a novel pharmacological chaperone for G_{M1} -gangliosidosis. *Mol Ther*, in press.
 - 6) ○ Suzuki Y: Chaperone Therapy Update: Fabry Disease, G_{M1} -Gangliosidosis and Gaucher disease. *Brain Dev*, in press.
- ##### (2) 学会発表
- 1) Suzuki Y: Chemical chaperone therapy for neuronopathic lysosomal diseases. 4th

- International Conference on Drug Discovery & Therapy, Dubai, UAE, February 11-15, 2012.
- 2) 難波栄二、檜垣克美、足立香織、大野耕策、鈴木義之：□-ガラクトシダーゼ欠損症に対する新たな化合物によるシャペロン療法の開発。第 54 回日本小児神経学会総会、札幌、平成 24.5.17-19.
 - 3) García-Moreno MI, Aguilar-Moncayo M, Mena-Barragán T, Takai T, Linjing L, Higaki K, Ohno K, Suzuki Y, Ortiz Mellet C, García Fernández JM: Anomeric selective pharmacological chaperones for LSDs based on non-glyconic interactions, International Carbohydrate Symposium, Madrid, Spain, July 22-27, 2012.
 - 4) Suzuki Y (Symposium): Chaperone therapy: its concept and research development. Joint Congress of 12th International Child Neurology Congress and the 11th Asian and Oceanian Congress of Child Neurology, Brisbane, Australia, May 27-June 1, 2012.
 - 5) Suzuki Y (Symposium): Lysosomal diseases: pathogenesis and diagnosis. Joint Congress of 12th International Child Neurology Congress and 11th Asian and Oceanian Congress of Child Neurology, Brisbane, Australia, May 27-June 1, 2012.
 - 6) Narita A, Zhuo L, Higaki K, Togawa M, Maegaki Y, Nanba E, Suzuki Y, Ohno K: Chemical chaperone therapy for neuronopathic Gaucher disease. Joint Congress of 12th International Child Neurology Congress and the 11th Asian and Oceanian Congress of Child Neurology, Brisbane, Australia, May 27-June 1, 2012.
 - 7) Narita A, Kubota N, Takayama R, Takahashi Y, Numakura C, Kato M, Asakawa K, Ishikawa H, Maegaki Y, Suzuki Y, Ohno K: Abnormal pupillary reflex in patients with neuronopathic Gaucher disease. Joint Meeting of 4th International Forum for Lysosomal Storage Disorders and 17th Japanese Society of Lysosomal Storage Disorders, Tokyo, 2012. 10. 4-6.
 - 8) Yu Y, Higaki K, Takai T, Ortiz Mellet C, Garcia Fernandez JM, Ohno K, Suzuki Y, Nanba E: Tuning glycosidase inhibition through aglycone interactions: pharmacological chaperones for Fabry disease and G_{MI}-gangliosidosis. Joint Meeting of 4th International Forum for Lysosomal Storage Disorders and 17th Japanese Society of Lysosomal Storage Disorders, Tokyo, 2012. 10. 4-6.
 - 9) Takai T, Higaki K, Ortiz Mellet C, Garcia Fernandez JM, Ohno K, Suzuki Y, Nanba E: A novel chaperone compound for G_{MI}-gangliosidosis. Joint Meeting of 4th International Forum for Lysosomal Storage Disorders and 17th Japanese Society of Lysosomal Storage Disorders, Tokyo, 2012. 10. 4-6.
 - 10) Takai T, Higaki K, Ortiz Mellet C, García Fernández JM, Ohno K, Suzuki Y, Nanba E: A novel chaperone compound for G_{MI}-gangliosidosis. 第 17 回日本ライソゾーム病研究会、東京、2012.10.5-6.
 - 11) Yu Y, Higaki K, Takai T, Ortiz Mellet C, García Fernández JM, Ohno K, Suzuki Y, Nanba E: Tuning glycosidase inhibition through aglycone interactions: pharmacological chaperones for Fabry disease and G_{MI}-gangliosidosis. 第 17 回

ライソゾーム病研究会、東京、2012.10.5-6.

- 12) Narita A, Kubota N, Takayama R, Takahashi Y, Numakura C, Kato M, Asakawa K, Ishikawa H, Maegaki Y, Suzuki Y, Ohno K: Abnormal pupillary reflex in patients with neuronopathic Gaucher disease. 第 17 回日本ライソゾーム病研究会、東京、2012.10.5-6.
- 13) Narita A, Itamura S, Shirai K, Kubota N, Takayama R, Takahashi Y, Asakawa K, Ishikawa H, Maegaki Y, Suzuki Y, Ohno K: Pharmacological chaperone therapy for neuronopathic Gaucher disease. 第 17 回日本ライソゾーム病研究会、東京、2012.10.5-6.
- 14) 鈴木義之：シャペロン療法の始まりと現況. 第 1 回日本シャペロン研究会、東京、2012.11.11.
- 15) 高井知子, 檜垣克美, Ortiz Mellet C, García Fernández JM, 大野耕策, 鈴木義之, 難波栄二: ヒト I51T 変異 β -ガラクトシダーゼに有効な新規ケミカルシャペロン化合物の解析. 第 54 回日本先天代謝異常学会、岐阜、2012.11.15-17.
- 16) 成田綾、白井謙太郎、前垣義弘、久保田智香、高山留美子、高橋幸利、浅川賢、石川均、鈴木義之、大野耕策: 神経型 Gaucher 病における対光反射. 第 54 回日本先天代謝異常学会、岐阜、2012.11.15-17.
- 17) 成田綾、白井謙太郎、前垣義弘、久保田智香、高山留美子、高橋幸利、石川均、鈴木義之、大野耕策: 神経型 Gaucher 病に対するケミカルシャペロン療法. 第 54 回日本先天代謝異常学会、岐阜、2012.11.15-17.

G. 知的財産権の出願・登録状況

特許出願

- 1) Garcia Fernandez, JM, Ortiz Mellet C, Nanba E, Higaki K, Suzuki Y: Utilizacion de derivados biciclicos de 1-deoxygalactonojirimicina en la preparacion de un medicamento para el tratamiento de enfermedades relacionadas cn beta-enzimas galactosidasas lisosomicas mutantes humanas (Use of bicyclic derivatives of 1-deoxygalactonojirimycin for the formulation of drugs against lysosomal storage disorders associated to mutations on the acid β -galactosidase), ES P201232024 (December 26, 2012).

β-ガラクトシダーゼ遺伝子変異解析とケミカルシャペロン療法に関する研究

分担研究者：難波 栄二（鳥取大学生命機能研究支援センター教授）

研究要旨：

β-ガラクトシダーゼ欠損症患者 4 検体について遺伝子変異解析を行った。患者由来の皮膚線維芽細胞に対するケミカルシャペロン化合物 NOEV (N-octyl-4-epi-β-valienamine) と新規化合物 MTD118 について比較検討し、変異型特有的なシャペロン効果を認めた。

A. 研究目的

β-ガラクトシダーゼ欠損症の遺伝子変異解析を行い、培養細胞に対するケミカルシャペロンの効果の有無を判定し、変異型との相関を明らかにすることで、シャペロン療法の臨床応用のための基礎的な解析を目的とした。また、新規シャペロン化合物 MTD118 の効果について、NOEV と比較検討した。

B. 研究方法

1. β-ガラクトシダーゼ遺伝子変異解析

β-ガラクトシダーゼ欠損症患者由来培養皮膚線維芽細胞および血液検体からゲノム DNA を抽出し、全エクソンについてシーケンス解析を行った。

2. GM1-ガングリオシドーシス患者皮膚線維芽細胞に対するシャペロン効果の検討

培養皮膚線維芽細胞に対するシャペロン効果の検討は 0.2、2 μM の NOEV (N-octyl-4-epi-β-valienamine) を含む培地で 4 日間培養後、細胞抽出液のβ-ガラクトシダーゼ酵素活性を 4-MU 人工基質を用い測定し行った。

C. 研究結果

GM1-ガングリオシドーシス 4 検体について遺伝子変異解析を行い Y333C/Y333C、H102D/L499Q、L162S/R590C、D640Y/?を同定した。また、8人の GM1-ガングリオシドーシス患者由来皮膚線維芽細胞について NOEV と新規シャペロン化合物 MTD118 のシャペロン効果を検討した結果、5細胞と6細胞においてそれぞれ NOEV と MTD118 の有意なシャペロン活性反応を認めた（図1）。

D. 考察

今回同定した変異のうち、H102D、L499Q および D640Y 変異は報告のない変異型であった。このうち H102D と L499Q は変異 cDNA 発現細胞系において活性低下をみとめたので、新規変異の可能性を示唆した。シャペロン活性について、新規シャペロン化合物 MTD118 は NOEV の効果のない I51T などの変異に対しても有効性を認めている（Higaki et al, 2011; Takai et al, 2013）。培養線維芽細胞に対する検討でも、MTD118 は R208C に有効性を示したことから、MTD118 は NOEV よりさらに多い変異型に対

#	Mutation	Phenotype	Ethnic Origin	NOEV	MTD118
1	p.L162S/p.R590C	G _{M1}	Caucasian	Positive	Positive
2	p.I51T/?	G _{M1}	Japanese	Positive	Positive
3	p.Y270D/p.Y270D	G _{M1}	UK	Negative	Negative
4	p.R208C/IVS10,+1 G>A	Inf G _{M11}	Japanese	Negative	Positive
5	p.R201C/?	Juv G _{M1}	Japanese	Positive	Positive
6	p.Y333C/p.Y333C	G _{M1}	UK	Positive	Positive
7	p.S54N/p.D640Y	Inf G _{M1}	Russian	Negative	Negative
8	p.K578R/?	G _{M1}	UK	Positive	Positive

図1 GM1-ガングリオシドーシス皮膚線維芽細胞に対するシャペロン効果

し有効なシャペロン化合物である可能性を示した。

E. 結論

β-ガラクトシダーゼ欠損症の遺伝子変異解析を行い変異を同定した。2つのシャペロン化合物が異なる変異型に有効性を示した。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Xiong H, Higaki K, Wei C, Bao CW, Zhanf YH, Fu N, Qui J, Adachi K, Kumura Y, Ninomiya H, Nanba E, Wu XR. Genotype/phenotype of 6 Chinese cases with Niemann-Pick disease type C. *Gene*, 498, 332-335, 2012
- 2) ○ Suzuki Y, Ichinomiya S, Kurosawa M, Matsuda J, Ogawa S, Iida M, Kubo T, Tabe M, Itoh M, Higaki K, Nanba E, Ohno K: Therapeutic chaperone effect of *N*-octyl 4-epi-β-valienamine on murine G_{M1}-gangliosidosis. *Mol Genet Metab* 106: 92-8, 2012.
- 3) ○ Aguilar-Moncayo M, Takai T, Higaki K, Mena-Barragán T, Hirano Y, Yura K, Li L, Yu Y,

Ninomiya H, García-Moreno I, Ishii S, Sakakibara Y, Ohno K, Nanba E, Ortiz Mellet C, García Fernández JM, Suzuki Y: Tuning glycosidase inhibition through aglycone interactions: Pharmacological chaperones for Fabry disease and G_{M1} gangliosidosis, *Chem Commun* 48: 6514-6, 2012.

- 4) Castilla J, Riquez R. Cruz D, Higaki K, Nanba E, Ohno K, Suzuki Y, Diaz Y, Ortiz Mellet C, Garcia Fernandez JM, Castillon S: Conformationally-locked N-glycosides with selective β-glucosidase inhibitory activity: Identification of a new non-iminosugar-type pharmacological chaperone for Gaucher disease. *J Med Chem* 55:6857-65, 2012.
- 5) Luan Z, Li Linjing, Higaki K, Nanba E, Suzuki Y, Ohno K: The chaperone activity and toxicity of ambroxol on Gaucher cells and normal mice. *Brain Dev*, in press.
- 6) ○ Takai T, Higaki K, Aguilar-Moncayo M, Mena-Barragán T, Hirano Y, Yura K, Yu L, Ninomiya H, M. García-Moreno I, Sakakibara Y, Ohno K, Nanba E, Ortiz Mellet C, José M.

Fernández G, Suzuki Y: A bicyclic 1-deoxygalactonojirimycin derivative as a novel pharmacological chaperone for G_{M1}-gangliosidosis. Mol Ther, in press.

humanas (Use of bicyclic derivatives of 1-deoxygalactonojirimycin for the formulation of drugs against lysosomal storage disorders associated to mutations on the acid β -galactosidase), ES P201232024 (December 26, 2012)

2. 学会発表

- 1) Takai T, Higaki K, Ortiz Mellet C, García Fernández JM, Ohno K, Suzuki Y, Nanba E: A novel chaperone compound for G_{M1}-gangliosidosis. 第 17 回日本ライソゾーム病研究会、東京、2012.10.5-6.
- 2) Yu Y, Higaki K, Takai T, Ortiz Mellet C, García Fernández JM, Ohno K, Suzuki Y, Nanba E: Tuning glycosidase inhibition through aglycone interactions: pharmacological chaperones for Fabry disease and G_{M1}-gangliosidosis. 第 17 回ライソゾーム病研究会、東京、2012.10.5-6.
- 3) 難波栄二, 檜垣克美, 高井知子, Yu Yi, 大野耕策, 鈴木義之: ファブリー病ならびに GM1-ガングリオシドーシスに対する新しいシャペロン治療薬の開発. 第 57 回日本人類遺伝学会、東京、2012.10.24-27.
- 4) 高井知子, 檜垣克美, Ortiz Mellet C, García Fernández JM, 大野耕策, 鈴木義之, 難波栄二: ヒト I51T 変異 \square -ガラクトシダーゼに有効な新規ケミカルシャペロン化合物の解析. 第 54 回日本先天代謝異常学会、岐阜、2012.11.15-17.

G. 知的財産権の出願・登録状況

- 1) Nanba E, Higaki K, Suzuki Y: Utilizacion de derivados bicclicos de 1-deoxygalactonojirimycina en la preparacion de un medicamento para el tratamiento de enfermedades relacionadas cn beta-enzimas galactosidasas lisosomicas mutantes

研究成果一覽

衛藤 義勝

【論文発表】

- 1) Higuchi T, Shimizu H, Fukuda T, Kawagoe S, Matsumoto J, Shimada Y, Kobayashi H, Ida H, Ohashi T, Morimoto H, Hirato T, Nishino K, Eto Y. : Enzyme replacement therapy (ERT) procedure for mucopolysaccharidosis type II (MPS II) by intraventricular administration (IVA) in murine MPS II. Mol Genet Metab. 2012 Sep;107(1-2):122-8. Epub 2012 May 18.

【学会発表】

- 1) Yoshikatsu Eto: Novel Strategies of the Treatment for Lysosomal Storage Diseases. International Conference on Rare Diseases and Orphan Drugs, 2012. 2.5, 東京
- 2) Yoshikatsu Eto: Japanese Experiences in the Enzyme Replacement Therapy with, Leplagal for Fabry Disease , Russian Pediatric Society, Moscow, 2012.2.25, ロシア
- 3) Yoshikatsu Eto: Novel Strategies of the Treatment for Genetic Diseases, Asian society of LSD & Asian Inherited Metabolic disease, 2012.4.3, 韓国
- 4) Yoshikatsu Eto: Novel Strategies of the Treatment for Genetic Diseases, Asian society of pediatric research, 2012.5.18-20, 韓国
- 5) Yoshikatsu Eto: Mucopolysaccharidosis a diagnostic challenge to pediatricians? The Center of Excellence Program for Mucopolysaccharidoses. 2012.6. 台湾
- 6) 衛藤義勝: Approach to the child with suspected inborn error of metabolism, Asian-Pacific Congress of Pediatric, 2012.9.10-13, マレーシア
- 7) Yoshikatsu Eto: Novel strategies of treatment of lysosomal storage diseases, 第4回国際ライソゾーム病フォーラム, 2012.10.4, 東京
- 8) Yohei Sato, Ryota Saito, Hiroshi Kobayashi, Masako Fujiwara, Toya Ohashi, Hiroyuki Ida, Yoshikatsu Eto: Massive accumulation of glycosaminoglycans in the aortic valve of a patient with Hunter syndrome during enzyme replacement therapy, 2012.10.6, 東京
- 9) Teruo Kitagawa, Ken Suzuki, Nobuyuki Ishige, Kenjin Fujikawa, Toya Ohashi, Yoshikatsu Eto: CKD severity staging in Fabry patients detected by high risk screening, 2012.10.6, 東京
- 10) Yoshikatsu Eto: Clinical Application of iPS technology for LSD research, European Society of Gene Therapy, Versailles, 2012.10.27-31, フランス
- 11) Yoshikatsu Eto, Toya Ohashi: The fabry Outcome Survey (FOS): Overview of the current status and future developments, 第54回日本先天代謝異常学会, 2012.11.15, 岐阜
- 12) 衛藤 義勝、大樂 武範、若林 太一、井田 博幸、萩野谷和裕、山本 真也、成田 綾、大野 耕策: 若手型ニーマンピックC病(NPC1)3例に対する Miglustat の治療効果, 第54回日本先天代謝異常学会, 2012.11.16, 岐阜
- 13) 樋口 孝、河越 しほ、大津 真、加藤 総夫、南沢 享、松本 朱里、井田 博幸、大橋 十也、中内 啓光、衛藤 義勝: ゴーシェ病及びポンペ病患者皮膚細胞由来 iPS 様細胞の樹立, 2012.11.16, 岐阜
- 14) 河越 しほ、樋口 孝、大高真奈美、嶋田 洋太、小林 博司、井田 博幸、大橋 十也、岡野ジェイムス洋尚、中西 真人、衛藤 義勝: センダイウイルスを用いたヒトファブリー病由来 iPS 様細胞の樹立, 2012.11.16, 岐阜

- 15) 藤崎 美和、松本 朱里、高村 歩美、樋口 孝、古城真秀子、河越 しほ、小林 博司、嶋田 洋太、大橋 十也、大樂 武範、衛藤 義勝: 乾燥濾紙血を用いたマルトー・ラミー症候群 (MPSVI) の診断法の検討, 2012.11.16, 岐阜
- 16) 大樂 武範、ハミルトン ジョン、マーチン ダナ、衛藤 義勝: 濾紙血を用いたリソソーム酸性リパーゼ欠損症 (LAL) の診断法の検討, 2012.11.16, 岐阜

鈴木 義之

【論文発表】

- 1) ○Suzuki Y, Ichinomiya S, Kurosawa M, Matsuda J, Ogawa S, Iida M, Kubo T, Tabe M, Itoh M, Higaki K, Nanba E, Ohno K: Therapeutic chaperone effect of *N*-octyl 4-epi- β -valienamine on murine G_{M1} -gangliosidosis. *Mol Genet Metab* 106: 92-8, 2012.
- 2) ○Aguilar-Moncayo M, Takai T, Higaki K, Mena-Barragán T, Hirano Y, Yura K, Li L, Yu Y, Ninomiya H, García-Moreno I, Ishii S, Sakakibara Y, Ohno K, Nanba E, Ortiz Mellet C, García Fernández JM, Suzuki Y: Tuning glycosidase inhibition through aglycone interactions: Pharmacological chaperones for Fabry disease and G_{M1} gangliosidosis, *Chem Commun* 48: 6514-6, 2012.
- 3) ○Castilla J, Risquez R, Cruz D, Higaki K, Nanba E, Ohno K, Suzuki Y, Diaz Y, Ortiz Mellet C, Garcia Fernandez JM, Castillon S: Conformationally-locked N-glycosides with selective β -glucosidase inhibitory activity: Identification of a new non-iminosugar-type pharmacological chaperone for Gaucher disease. *J Med Chem* 55:6857-65, 2012.
- 4) ○Luan Z, Li Linjing, Higaki K, Nanba E, Suzuki Y, Ohno K: The chaperone activity and toxicity of ambroxol on Gaucher cells and normal mice. *Brain Dev*, in press.
- 5) ○Takai T, Higaki K, Aguilar-Moncayo M, Mena-Barragán T, Hirano Y, Yura K, Yu L, Ninomiya H, M. García-Moreno I, Sakakibara Y, Ohno K, Nanba E, Ortiz Mellet C, José M. Fernández G, Suzuki Y: A bicyclic 1-deoxygalactonojirimycin derivative as a novel pharmacological chaperone for G_{M1} - gangliosidosis. *Mol Ther*, in press.
- 6) ○Suzuki Y: Chaperone Therapy Update: Fabry Disease, G_{M1} -Gangliosidosis and Gaucher disease. *Brain Dev*, in press.

【学会発表】

- 1) Suzuki Y: Chemical chaperone therapy for neuronopathic lysosomal diseases. 4th International Conference on Drug Discovery & Therapy, Dubai, UAE, February 11-15, 2012.
- 2) 難波栄二、檜垣克美、足立香織、大野耕策、鈴木義之: α -ガラクトシダーゼ欠損症に対する新たな化合物によるシャペロン療法の開発. 第 54 回日本小児神経学会総会、札幌、平成 24.5.17-19.
- 3) García-Moreno MI, Aguilar-Moncayo M, Mena-Barragán T, Takai T, Linjing L, Higaki K, Ohno K, Suzuki Y, Ortiz Mellet C, García Fernández JM: Anomeric selective pharmacological chaperones for LSDs based on non-glyconic interactions, International Carbohydrate Symposium, Madrid, Spain, July 22-27, 2012.
- 4) Suzuki Y (Symposium): Chaperone therapy: its concept and research development. Joint Congress of 12th International Child Neurology Congress and the 11th Asian and Oceanian Congress of Child Neurology, Brisbane, Australia, May 27-June 1, 2012.

- 5) Suzuki Y (Symposium): Lysosomal diseases: pathogenesis and diagnosis. Joint Congress of 12th International Child Neurology Congress and 11th Asian and Oceanian Congress of Child Neurology, Brisbane, Australia, May 27-June 1, 2012.
- 6) Narita A, Zhuo L, Higaki K, Togawa M, Maegaki Y, Nanba E, Suzuki Y, Ohno K: Chemical chaperone therapy for neuronopathic Gaucher disease. Joint Congress of 12th International Child Neurology Congress and the 11th Asian and Oceanian Congress of Child Neurology, Brisbane, Australia, May 27-June 1, 2012.
- 7) Narita A, Kubota N, Takayama R, Takahashi Y, Numakura C, Kato M, Asakawa K, Ishikawa H, Maegaki Y, Suzuki Y, Ohno K: Abnormal pupillary reflex in patients with neuronopathic Gaucher disease. Joint Meeting of 4th International Forum for Lysosomal Storage Disorders and 17th Japanese Society of Lysosomal Storage Disorders, Tokyo, 2012. 10. 4-6.
- 8) Yu Y, Higaki K, Takai T, Ortiz Mellet C, Garcia Fernandez JM, Ohno K, Suzuki Y, Nanba E: Tuning glycosidase inhibition through aglycone interactions: pharmacological chaperones for Fabry disease and G_{M1}-gangliosidosis. Joint Meeting of 4th International Forum for Lysosomal Storage Disorders and 17th Japanese Society of Lysosomal Storage Disorders, Tokyo, 2012. 10. 4-6.
- 9) Takai T, Higaki K, Ortiz Mellet C, Garcia Fernandez JM, Ohno K, Suzuki Y, Nanba E: A novel chaperone compound for G_{M1}-gangliosidosis. Joint Meeting of 4th International Forum for Lysosomal Storage Disorders and 17th Japanese Society of Lysosomal Storage Disorders, Tokyo, 2012. 10. 4-6.
- 10) Takai T, Higaki K, Ortiz Mellet C, García Fernández JM, Ohno K, Suzuki Y, Nanba E: A novel chaperone compound for G_{M1}-gangliosidosis. 第 17 回日本ライソゾーム病研究会、東京、2012.10.5-6.
- 11) Yu Y, Higaki K, Takai T, Ortiz Mellet C, García Fernández JM, Ohno K, Suzuki Y, Nanba E: Tuning glycosidase inhibition through aglycone interactions: pharmacological chaperones for Fabry disease and G_{M1}-gangliosidosis. 第 17 回ライソゾーム病研究会、東京、2012.10.5-6.
- 12) Narita A, Kubota N, Takayama R, Takahashi Y, Numakura C, Kato M, Asakawa K, Ishikawa H, Maegaki Y, Suzuki Y, Ohno K: Abnormal pupillary reflex in patients with neuronopathic Gaucher disease. 第 17 回日本ライソゾーム病研究会、東京、2012.10.5-6.
- 13) Narita A, Itamura S, Shirai K, Kubota N, Takayama R, Takahashi Y, Asakawa K, Ishikawa H, Maegaki Y, Suzuki Y, Ohno K: Pharmacological chaperone therapy for neuronopathic Gaucher disease. 第 17 回日本ライソゾーム病研究会、東京、2012.10.5-6.
- 14) 鈴木義之: シャペロン療法の始まりと現況. 第 1 回日本シャペロン研究会、東京、2012.11.11.
- 15) 高井知子, 檜垣克美, Ortiz Mellet C, García Fernández JM, 大野耕策, 鈴木義之, 難波栄二: ヒト I51T 変異β-ガラクトシダーゼに有効な新規ケミカルシャペロン化合物の解析. 第 54 回日本先天代謝異常学会、岐阜、2012.11.15-17.
- 16) 成田綾, 白井謙太朗, 前垣義弘, 久保田智香, 高山留美子, 高橋幸利, 浅川賢, 石川均, 鈴木義之, 大野耕策: 神経型 Gaucher 病における対光反射. 第 54 回日本先天代謝異常学会、岐阜、2012.11.15-17.
- 17) 成田綾, 白井謙太朗, 前垣義弘, 久保田智香, 高山留美子, 高橋幸利, 石川均, 鈴木義之, 大野耕策: 神経型 Gaucher 病に対するケミカルシャペロン療法. 第 54 回日本先天代謝異常学会、岐阜、2012.11.15-17.

田中あけみ

【学会発表】

- 1) Hamazaki T, Tanaka A, Sawada T, Kadono C, Kudo S, Shintaku H, Anti-idursulfase Antibody and the Efficacy of Enzyme Replacement Therapy in Mucopolysaccharidosis Type II Patients. 12th International Symposium on MPS and Related Disease 28 Jun-1 Jul, 2012, The Netherland
- 2) Tanaka A, Hamazaki T, Sawada T, Kadono C, Kudo S, Shintaku H, Anti-idursulfase Antibody and the Efficacy of Enzyme Replacement Therapy in the patients with Mucopolysaccharidosis Type II. SSIEM 2012, 4-7 Sep, 2012, England
- 3) Hamazaki T, Tanaka A, Sawada T, Kadono C, Kudo S, Shintaku H, Anti-idursulfase Antibody and the Efficacy of Enzyme Replacement Therapy in Mucopolysaccharidosis Type II Patients. 4th International Forum for Lysosomal Storage Disorders & 17th Japanese Society of Lysosomal Storage Disorders, 4-6 Oct, 2012, Tokyo
- 4) Hamazaki T, Tanaka A, Sawada T, Kadono C, Kudo S, Shintaku H, Anti-idursulfase Antibody and the Efficacy of Enzyme Replacement Therapy in the patients with Mucopolysaccharidosis Type II. 第 54 回日本先天代謝異常学会 2012 年 11 月 14-17 日 岐阜

島田 隆

【論文発表】

- 1) Sugano, H., Matsumoto, T., Miyake, K., Watanabe, A., Iijima, O., Migita, M., Narisawa, S., Millán, J.L., Fukunaga, Y., Shimada, T. (2012) Successful gene therapy *in utero* for lethal murine hypophosphatasia. *Hum. Gene Ther.* 23:399-406
- 2) Tamai, H., Miyake, K., Yamaguchi, H., Takatori, M., Dan, K., Inokuchi, K., Shimada, T. (2012) AAV-8 vector expressing IL-24 efficiently suppresses tumor growth mediated by specific mechanisms in MLL/AF4-positive ALL model mice. *Blood* 119:64-71
- 3) Takeichi, N., Midorikawa, S., Watanabe, A., Naing, B.T., Tamura, H., Kano, T., Sugihara, H., Nissato, S., Saito, Y., Aita, Y., Ishii, K., Igarashi, T., Kawakami, Y., Hara, H., Ikeda, T., Shimizu, K., Suzuki, S., Shimano, H., Kawamoto, M., Shimada, T., Watanabe, T., Oikawa, S., Takekoshi, K. (2012) Identical germline mutations in the *TMEM127* gene in 2 unrelated Japanese patients with bilateral pheochromocytoma. *Clini Endocrinol.* 77:707-714
- 4) Masuno, M., Watanabe, A., Naing, BT., Shimada, T., Fujimoto, W., Ninomiya, S., Ueda, Y., Kondo, E., Yamanouchi, Y., Ouchi, K., Kuroki, Y. (2012) Ehlers-Danlos Syndrome, Vascular Type: A Novel Missense Mutation in *COL3A1* Gene. *Congenit Anom.* 52:207-210
- 5) Miyake, K., Miyake, N., Yamazaki, Y., Shimada, T., Hirai, Y. (2012) Serotype-independent method of recombinant adeno-associated virus (AAV) vector production and purification. *J Nippon Med Sch.* 79:394-402

【学会発表】

- 1) Watanabe, A., Satoh, S., Fujita, A., Naing, BT. Orimo, H., Shimada, T. Perinatal (lethal) type of hypophosphatasia resulting from paternal isodisomy of chromosome 1. American College of Medical Genetics 2012 Annual Meeting. 2012.3. Charlotte, NC

- 2) Shimada, T. Gene therapy for Hypophosphatasia. 6th International Alkaline Phosphatase and Hypophosphatasia Symposium. 2012.5. Huningue, France
- 3) Watanabe, A., Satoh, S., Fujita, A., Naing, BT. Orimo, H., Shimada, T. Perinatal (lethal) type of hypophosphatasia resulting from paternal isodisomy of chromosome 1. 6th International Alkaline Phosphatase and Hypophosphatasia Symposium. 2012.5. Huningue, France
- 4) Sugano, H., Miyake, K., Watanabe, A., Iijima, A., Narisawa, S., Millan, JL., Fukunaga, Y., Shimada, T. Successful gene therapy *in utero* for lethal murine hypophosphatasia. 6th International Alkaline Phosphatase and Hypophosphatasia Symposium. 2012.5. Huningue, France
- 5) Iijima, O., Sugano, H., Watanabe, A., Miyake, K., Shimada, T. Ex vivo gene therapy of severe infantile hypophosphatasia model mice using lentiviral transduced bone marrow cells. 6th International Alkaline Phosphatase and Hypophosphatasia Symposium. 2012.5. Huningue, France
- 6) Miyake, N., Miyake, K., Sakai, A., Yamamoto, M., Endo, A., Suzuki, H., Shimada, T. Gene therapy of adult MLD model mice by intrathecal administration of type 9 AAV vector. 15th Annual Meeting of the American Society of Gene & Cell Therapy. 2012. 5. Philadelphia, Pennsylvania
- 7) Watanabe, A., Naing, B.T. , Shimada, T. A novel gene therapy strategy for vascular Ehlers-Danlos syndrome. 1st International symposium on Ehlers-Danlos syndrome. 2012.9. Ghent, Belgium
- 8) Watanabe, A., Hatakeyama, M., Tsunoda, R., Matsumoto, K., Kawame, H., Shimada, T. Hypermobility Syndrome in Japan. 1st International symposium on Ehlers-Danlos syndrome. 2012.9. Ghent, Belgium
- 9) Miyake, N., Miyake, K., Sakai, A., Yamamoto, M., Endo, A., Suzuki, H., Shimada, T. AAV9 mediated gene therapy of MLD model mice. 20th Annual Meeting of the European Society of Gene & Cell Therapy. 2012.10. Versailles, France
- 10) Iijima, O., Miyake, K., Sugano, H., Igarashi, T., Kanokoda, C., Watanabe, A., Shimada, T. Rescue of lethal hypophosphatasia mice by neonatal ex vivo gene therapy using lentivirally transduced bone marrow cells. 54th American Society of Hematology Annual Meeting. 2012.12. Atlanta, GA
- 11) Shimada, T. Gene Therapy in Japan -Problems and Prospects-第 18 回日本遺伝子治療学会 2012.6. 熊本
- 12) Miyake, N., Miyake, K., Sakai, A., Yamamoto, M., Endo, A., Suzuki, H., Shimada, T. Successful treatment of adult MLD model mice by intrathecal administration of AAV9 vector. 第 18 回日本遺伝子治療学会 2012.6. 熊本
- 13) 島田 隆 : 遺伝子治療の最近の動向ーゲノム医療の世界の動向と本邦における臨床応用の展望ー. 第 21 回日本 Cell Death 学会 2012.7. 名古屋
- 14) 島田 隆 : 遺伝子治療の最近の動向ー我が国の遺伝子治療臨床研究の進歩ー. つくばオンコロジーフォーラム 2012.8. 筑波

- 15) 坂井敦、齋藤文仁、三宅紀子、三宅弘一、島田隆、鈴木秀典：DRG 神経における miR-7a 過剰発現は神経障害性疼痛を特異的に抑制する。第 35 回日本神経科学大会 2012.9. 名古屋
- 16) Shimada, T. AAV Vector Mediated Gene Therapy for Lysosomal Storage Diseases. 第 4 回国際ライソゾーム病フォーラム・第 17 回日本ライソゾーム病研究会 2012.10. 東京
- 17) Miyake, N., Miyake, K., Sakai, A., Yamamoto, M., Endo, A., Suzuki, H., Shimada, T. Gene therapy of adult MLD model mice by intrathecal administration of type 9 AAV vector. 第 4 回国際ライソゾーム病フォーラム・第 17 回日本ライソゾーム病研究会 2012.10. 東京

酒井 規夫

【論文発表】

- 1) Akagi M, Mohri I, Iwatani Y, Kagitani-Shimono K, Okinaga T, Sakai N, Ozono K, Taniike M., Clinicogenetical features of a Japanese patient with giant axonal neuropathy., *Brain Dev.* 34(2): 156-62, 2012
- 2) Otomo T, Hossain MA, Ozono K, Sakai N., Genistein reduces heparan sulfate accumulation in human mucopolipidosis II skin fibroblasts., *Mol Genet Metab.* 105(2): 266-9, 2012
- 3) Hara M, Inokuchi T, Taniwaki T, Otomo T, Sakai N, Matsuishi T, Yoshino M., An adult patient with mucopolipidosis III alpha/beta presenting with parkinsonism., *Brain Dev.* 2012 Aug 17. [Epub ahead of print]
- 4) Tokushige SI, Sonoo T, Maekawa R, Shirota Y, Hanajima R, Terao Y, Matsumoto H, Hossain MA, Sakai N, Shiio Y., Isolated pyramidal tract impairment in the central nervous system of adult-onset Krabbe disease with novel mutations in the GALC gene., *Brain Dev.* 2012 Sep 5. [Epub ahead of print]
- 5) Tanaka A, Okuyama T, Suzuki Y, Sakai N, Takakura H, Sawada T, Tanaka T, Otomo T, Ohashi T, Ishige-Wada M, Yabe H, Ohura T, Suzuki N, Kato K, Adachi S, Kobayashi R, Mugishima H, Kato S., Long-term efficacy of hematopoietic stem cell transplantation on brain involvement in patients with mucopolysaccharidosis type II: A nationwide survey in Japan., *Mol Genet Metab.* 2012 Sep 7. [Epub ahead of print]
- 6) Lee T, Takeshima Y, Okizuka Y, Hamahira K, Kusunoki N, Awano H, Yagi M, Sakai N, Matsuo M, Iijima K., A Japanese child with geleophysic dysplasia caused by a novel mutation of FBN1. *Gene.* 2012 Nov 2. pii: S0378-1119(12)01341-8. [Epub ahead of print]

【学会発表】

- 1) Michiko Shinpo, Sayaka Nakano, Yusuke Hamada, Hossain Mohammad Arif, Norio Sakai, Clinical course of four Niemann-Pick type C patients and initiation of miglustat therapy, 4th International Forum for Lysosomal Storage Disorders, 2012.10
- 2) Yusuke Hamada, Michiko Shinpo, Mohammad Arif Hossain, Norio Sakai, Keiichi Ozono, Observation of lysosomes in lysosomal storage disorders with superresolution structured illumination microscopy, 4th International Forum for Lysosomal Storage Disorders, 2012.10
- 3) MOHAMMAD ARIF HOSSAIN, Takanobu Otomo, Yusuke Hamada, Michiko Shinpo, Motohiro Akagi, Keiichi Ozono, Norio Sakai, The late-onset mutant protein of GALC shows effective processing, 第 5 4 回日本先天代謝異常学会、2012.11

- 4) 新實理子、GM2 ガングリオシドーシス ～当科での診断症例の検討～、第54回日本先天代謝異常学会、2012.11
- 5) 濱田悠介、The efficacy of sodium pyruvate therapy and breath gas test for PDH E1-alpha deficiency、第54回日本先天代謝異常学会、2012.11
- 6) 酒井規夫、造血幹細胞移植（代謝専門医の立場から）、第1回 先天代謝異常症患者会フォーラム、2012.8
- 7) 米衛ちひろ、豊島光雄、濱田悠介、酒井規夫、河野嘉文. 進行性骨溶解を認めたセラミダーゼ欠損症の一例. 第54回日本小児神経学会総会 札幌 2012.05
- 8) 中野さやか、新實理子、東 純史、濱田悠介、岩谷祥子、富永康仁、木村志保子、下野九理子、沖永剛志、酒井規夫、永井利三郎、大藪恵一、Cataplexy が診断の契機となった Niemann-Pick 病 C 型の 2 症例、第54回日本小児神経学会総会 札幌 2012.05
- 9) 酒井規夫、ファブリー病と遺伝カウンセリング・遺伝カウンセリングとライフプラン、日本遺伝カウンセリング学会、2012.5

高橋 勉

【論文発表】

- 1) T Noguchi, A., Nakagomi, T., Kimura, S., Takahashi, Y., Matsuno, K., Koizumi, H., Watanabe, A., Noguchi, H., Ito, T., Ohtsuka, M., Uemura, N., Takeda, O., Komatsu, A., Kikuchi, W., Komatsu, M., Fukaya, H., Miura, S., Toda, H., Nakagomi, O., Takahashi, T. Incidence of intussusception as studied from a hospital-based retrospective survey over a 10-year period (2001-2010) in Akita prefecture, Japan (2012). *Jpn J Infect Dis.* 65: 301-5.
- 2) Oyamada, J., Toyono, M., Shimada, S., Aoki-Okazaki, M., Takahashi, T. Altered central aortic elastic properties in Kawasaki disease are related to changes in left ventricular geometry and coronary artery aneurysm formation (2012) *J Am Soc Echocardiogr*, Apr 10.
- 3) Toyono, M., Shimada, S., Aoki-Okazaki, M., Kubota, H., Oyamada, J., Tamura, M., Takahashi, T. Expanding coronary aneurysm in the late phase of Kawasaki disease (2012). *Pediatr Int*,

高柳 正樹

【論文発表】

- 1) Wakiya T, Sanada Y, Urahashi T, Ihara Y, Yamada N, Okada N, Ushijima K, Otomo S, Sakamoto K, Murayama K, Takayanagi M, Hakamada K, Yasuda Y, Mizuta K. Impact of enzyme activity assay on indication in liver transplantation for ornithine transcarbamylase deficiency. *Mol Genet Metab.* 2012 Mar;105(3):404-7. Epub 2012 Jan 4
- 2) Purevsuren J, Kobayashi H, Hasegawa Y, Yamada K, Takahashi T, Takayanagi M, Fukao T, Fukuda S, Yamaguchi S. Intracellular in vitro probe acylcarnitine assay for identifying deficiencies of carnitine transporter and carnitine palmitoyltransferase-1. *Anal Bioanal Chem.* 2012

大野 耕策

【論文発表】

- 1) Luan Z, Li L, Higaki K, Ohno K, et al. The chaperone activity and toxicity of ambroxol on Gaucher cells and normal mice. *Brain Dev.* 2012 Jun 7
- 2) Suzuki Y, Ichinomiya S, Ohno K, et al. Therapeutic chaperone effect of N-octyl 4-epi- β -valienamine on murine G(M1)- gangliosidosis. *Mol Genet Metab.* (2012) 106(1), 92-98.

【学会発表】

- 1) Aya Narita, Luan Zhuo, Kousaku Ohno, et al. Chemical chaperone therapy for neuronopathic Gaucher disease. 12th International Child Neurology Congress (2012)
- 2) 成田綾、白井謙太郎、大野耕策他 神経型 Gaucher 病に対するケミカルシャペロン療法 第54回日本先天代謝異常学会

辻 省次

【学会発表】

- 1) Takashi Matsukawa, Tomotaka Yamamoto, Sachiko Seo, Keiki Kumano, Motoshi Ichikawa, Yuji Takahashi, Hiroyuki Ishiura, Jun Mitsui, Masaki Tanaka, Jun Goto 1, Mineo Kurokawa, Shoji Tsuji. Hematopoietic stem cell transplantation for adolescent and adult onset cerebral X-linked adrenoleukodystrophy. The 62nd Annual Meeting of American Society of Human Genetics. November 6-10, 2012, San Francisco.

難波 栄二

【論文発表】

- 1) Xiong H, Higaki K, Wei C, Bao CW, Zhanf YH, Fu N, Qui J, Adachi K, Kumura Y, Ninomiya H, Nanba E, Wu XR. Genotype/phenotype of 6 Chinese cases with Niemann-Pick disease type C. *Gene*, 498, 332-335, 2012
- 2) ○Suzuki Y, Ichinomiya S, Kurosawa M, Matsuda J, Ogawa S, Iida M, Kubo T, Tabe M, Itoh M, Higaki K, Nanba E, Ohno K: Therapeutic chaperone effect of N-octyl 4-epi- β -valienamine on murine GM₁-gangliosidosis. *Mol Genet Metab* 106: 92-8, 2012.
- 3) ○Aguilar-Moncayo M, Takai T, Higaki K, Mena-Barragán T, Hirano Y, Yura K, Li L, Yu Y, Ninomiya H, García-Moreno I, Ishii S, Sakakibara Y, Ohno K, Nanba E, Ortiz Mellet C, García Fernández JM, Suzuki Y: Tuning glycosidase inhibition through aglycone interactions: Pharmacological chaperones for Fabry disease and GM₁ gangliosidosis, *Chem Commun* 48: 6514-6, 2012.
- 4) Castilla J, Riquez R. Cruz D, Higaki K, Nanba E, Ohno K, Suzuki Y, Diaz Y, Ortiz Mellet C, Carcia Fernandez JM, Castillon S: Conformationally-locked N-glycosides with selective β -glucosidase inhibitory activity: Identification of a new non-iminosugar-type pharmacological chaperone for Gaucher disease. *J Med Chem* 55:6857-65, 2012.
- 5) Luan Z, Li Linjing, Higaki K, Nanba E, Suzuki Y, Ohno K: The chaperone activity and toxicity of ambroxol on Gaucher cells and normal mice. *Brain Dev*, in press.

- 6) ○Takai T, Higaki K, Aguilar-Moncayo M, Mena-Barragán T, Hirano Y, Yura K, Yu L, Ninomiya H, M. García-Moreno I, Sakakibara Y, Ohno K, Nanba E, Ortiz Mellet C, José M. Fernández G, Suzuki Y: A bicyclic 1-deoxygalactonojirimycin derivative as a novel pharmacological chaperone for GM1- gangliosidosis. *Mol Ther*, in press.

【学会発表】

- 1) Takai T, Higaki K, Ortiz Mellet C, García Fernández JM, Ohno K, Suzuki Y, Nanba E: A novel chaperone compound for GM1-gangliosidosis. 第17回日本ライソゾーム病研究会、東京、2012.10.5-6.
- 2) Yu Y, Higaki K, Takai T, Ortiz Mellet C, García Fernández JM, Ohno K, Suzuki Y, Nanba E: Tuning glycosidase inhibition through aglycone interactions: pharmacological chaperones for Fabry disease and GM1-gangliosidosis. 第17回ライソゾーム病研究会、東京、2012.10.5-6.
- 3) 難波栄二, 檜垣克美, 高井知子, Yu Yi, 大野耕策, 鈴木義之: ファブリー病ならびにGM1-ガングリオシドーシスに対する新しいシャペロン治療薬の開発. 第57回日本人類遺伝学会、東京、2012.10.24-27.
- 4) 高井知子, 檜垣克美, Ortiz Mellet C, García Fernández JM, 大野耕策, 鈴木義之, 難波栄二: ヒト I51T変異 α -ガラクトシダーゼに有効な新規ケミカルシャペロン化合物の解析. 第54回日本先天代謝異常学会、岐阜、2012.11.15-17.

鈴木 康之

【論文発表】

- 1) Shunji Tomatsu, Adriana M. Montaña, Hirotaka Oikawa, Roberto Giugliani, Paul Harmatz Mary Smith, Yasuyuki Suzuki, Tadao Orii. Defects in growth of body in mucopolysaccharidoses. *The Handbook of Growth and Growth Monitoring in Health and Disease*, Springer

【学会発表】

- 1) Suzuki Y, Montaña A, Tomatsu S. Overgrowth of patients with Hunter disease during early childhood: possibility of early diagnosis. 4th International Forum for Lysosomal Storage Disorders. Oct 4-6, 2012, Tokyo

櫻庭 均

【論文発表】

- 1) Tsukimura T, Kawashima I, Togawa T, et al: Efficient uptake of recombinant α -galactosidase A produced with a gene-manipulated yeast by Fabry mice kidneys. *Mol Med* 18: 76-82, 2012
- 2) Saito S, Ohno K, Suzuki T, et al: Structural bases of Wolman disease and cholesteryl ester storage disease. *Mol Genet Metab* 105: 244-248, 2012
- 3) Saito S, Ohno K, Sekijima M, et al: Database of the clinical phenotypes, genotypes, and mutant arylsulfatase B structures in mucopolysaccharidosis type VI. *J Hum Gene* 57: 280-282, 2012
- 4) Togawa T, Tsukimura T, Kodama T, et al: Fabry disease: Biochemical, pathological and structural studies of the α -galactosidase A with E66Q amino acid substitution. *Mol Genet Metab* 105: 615-620, 2012

- 5) Doi K, Noiri E, Ishizu T, et al: High-throughput screening identified disease-causing mutants and functional variants of α -galactosidase A gene in Japanese male hemodialysis patients. *J Hum Genet* 57: 575-579, 2012
- 6) Mitobe S, Togawa T, Tsukimura T, et al: Mutant α -galactosidase A with M296I does not cause elevation of the plasma globotriaosylsphingosine level. *Mol Genet Metab* 107: 623-626, 2012
- 7) Maita N, Taniguchi H, Sakuraba H: Crystallization, X-ray diffraction analysis and SIRAS phasing of human α -L-iduronidase. *Acta Cryst F*68: 1363-1366, 2012
- 8) Mawatari K, Yasuoka H, Oba T, et al: Screening for Fabry disease in patients with left ventricular hypertrophy. *Int J Cardiol*, in press
- 9) Ogawa Y, Tanaka M, Tanabe M, et al: Impaired neural differentiation of induced pluripotent stem cells generated from a mouse model of Sandhoff disease. *PLoS ONE*, in press

【学会発表】

国際学会 招待講演

- 1) Sakuraba H: Lyso-glycosphingolipids as biomarkers of sphingolipidoses. The 4th International Forum for Lysosomal Storage Disorders & The 17th Japanese Society for Lysosomal Disorders, 2012/10, Tokyo, Japan
- 2) Sakuraba H: Unraveling Fabry disease, improving care. The 2nd European Fabry Expert Lounge 2012, 2012/10, Munich, Germany
- 3) Sakuraba H: Construction of a database and development of new enzyme replacement therapy for Fabry disease. The 3rd Medicinal Chemistry Seminar (2012) of JSPS Asia-Africa Science Platform Program, 2012/12, Tokyo, Japan

国際学会 一般講演・ポスター発表

- 1) Shibasaki F, Nakano S, Sakuraba H: Diagnostic values of modified immuno-PCR method (MUSTag) to detect α -galactosidase A proteins in Fabry disease. The 4th International Forum for Lysosomal Storage Disorders & The 17th Japanese Society for Lysosomal Disorders, 2012/10, Tokyo, Japan
- 2) Tsukimura T, Mitobe S, Suzuki T, Togawa T, Sakuraba H: Construction of a high-throughput screening system for male patients with Fabry disease. The 3rd Medicinal Chemistry Seminar (2012) of JSPS Asia-Africa Science Platform Program, 2012/12, Tokyo, Japan
- 3) Mitobe S, Togawa T, Tsukimura T, Kodama T, Tanaka T, Otsuka T, Suzuki T, Sakuraba H: Mutant α -galactosidase A with M296I does not cause elevation of the plasma globotriaosylsphingosine level. The 3rd Medicinal Chemistry Seminar (2012) of JSPS Asia-Africa Science Platform Program, 2012/12, Tokyo, Japan
- 4) Aizawa Y, Takada M, Suzuki T, Togawa T, Sakuraba H: An improved method for determination of mannose 6-phosphate residues in acid α -glucosidase by means of HPLC. The 3rd Medicinal Chemistry Seminar (2012) of JSPS Asia-Africa Science Platform Program, 2012/12, Tokyo, Japan
- 5) Ishibashi Y, Nakajima Y, Takatsuji Y, Suzuki T, Sakuraba H: SPR analysis on molecular interaction between GLA/modified NAGA and antibodies against them. The 3rd Medicinal Chemistry Seminar (2012) of JSPS Asia-Africa Science Platform Program, 2012/12, Tokyo, Japan
- 6) Fukano K, Ono Y, Kamikura A, Suzuki T, Sakuraba H: Ultrasensitive assay method for measurement of α -galactosidase A protein in blood from Fabry patients. The 3rd Medicinal Chemistry Seminar (2012) of

JSPS Asia-Africa Science Platform Program, 2012/12, Tokyo, Japan

- 7) Yamamoto S, Sekiguchi M, Terauchi K, Suzuki T, Sakuraba H: Identification of miRNA associated with gefitinib resistance in lung cancer cell lines. The 3rd Medicinal Chemistry Seminar (2012) of JSPS Asia-Africa Science Platform Program, 2012/12, Tokyo, Japan.
- 8) Ohshima M, Arai T, Ito K, Suzuki T, Sakuraba H: Arsenic trioxide can overcome cisplatin resistance in lung cancer cell lines. The 3rd Medicinal Chemistry Seminar (2012) of JSPS Asia-Africa Science Platform Program, 2012/12, Tokyo, Japan
- 9) Takasawa K, Yamashita S, Mitobe S, Suzuki T, Togawa T, Sakuraba H: New method for determination of globotriaosylceramide in plasma and urine from Fabry patients. The 3rd Medicinal Chemistry Seminar (2012) of JSPS Asia-Africa Science Platform Program, 2012/12, Tokyo, Japan

国内学会 招待講演

- 1) 櫻庭 均: ファブリー病～早期診断の重要性～、愛知ファブリー病研究会、2012/1、愛知
- 2) 櫻庭 均: 神経内科医が遭遇する疾患 ファブリー病、第 53 回日本神経学会学術大会、2012/5、東京
- 3) 櫻庭 均: 蛋白尿に潜む疾患 ファブリー病、第 55 回日本腎臓学会学術総会、2012/6 横浜
- 4) 櫻庭 均: 分子設計に基づくファブリー病新規治療戦略、第 57 回(社)日本透析医学会 学術集会・総会、2012/6、札幌
- 5) 櫻庭 均: ファブリー病の分子病態と腎障害、第 47 回日本小児腎臓病学会学術集会、2012/6、東京
- 6) 櫻庭 均: 日常の診療に潜むファブリー病: 病態・診断・治療、沖縄ファブリー病セミナー、2012/8、沖縄
- 7) 櫻庭 均: 隠れ心筋症? ファブリー病～その診断と治療の最先端～、第 123 回みなとセミナー 第 15 回心臓病センター病診連携学術講演会、2012/8、横浜
- 8) 櫻庭 均: ファブリー病 診断と治療の実際、第 18 回 日本腹膜透析医学会 学術集会・総会、2012/9、徳島
- 9) 櫻庭 均: 酵素/低分子化合物複合体形成機構の熱力学的・構造学的検討、第 1 回 日本シャペロン療法研究会、遺伝性難病の治療を目指して、2012/11、東京

国内学会 一般講演・ポスター発表

- 1) 渡邊 徹、高岡友紀、川島育夫、櫻庭 均、千葉靖典: サポシン B 欠損症治療薬を目指したヒトサポシン B の生産、日本農芸化学会 2012 年度大会、2012/3 京都
- 2) 向日良夫、鈴木俊宏、兎川忠靖、片山昌勲、松田兆史、櫻庭 均: 分析実習におけるビュレット操作の問題点日本薬学会第 132 年会、2012/3、札幌.
- 3) 兎川忠靖、児玉 敬、月村考宏、柏 志保、川島育夫、鈴木俊宏、櫻庭 均: ファブリー病の診断における Lyso-Gb3 の評価、日本薬学会第 132 年会、2012/3、札幌
- 4) 鈴木俊宏、入澤 愛、西尾和人、大森 亨、兎川忠靖、櫻庭 均: Micro RNA によるゲフィチニブ耐性関連因子の調節、第 16 回日本がん分子標的治療学会学術集会、2012/6、福岡
- 5) 兎川忠靖、月村考宏、水戸部さゆり、鈴木俊宏、川島育夫、櫻庭 均: グロボトリアオシルセラミドの新規測定法、第 54 回日本先天代謝異常学会総会/第 11 回アジア先天代謝異常症シンポジウム、2012/11、岐阜