

201324002B

厚生労働科学研究費補助金  
難治性疾患克服研究事業

ライソゾーム病（ファブリ病含む）に  
関する調査研究

平成 22 年度～25 年度 総合研究報告書

平成 26（2014）年 3 月

研究代表者  
衛 藤 義 勝

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

ライソゾーム病(ファブリ病含む)に関する調査研究班  
平成 22 年度～25 年度 総合研究報告書

平成 26(2014)年 3 月

研究代表者

衛 藤 義 勝

## 目次

はしがき	7
研究組織	8
総括研究報告書	13
ライソゾーム病（ファブリー病を含む）に関する調査研究 主任研究者 衛藤義勝	
付1 平成22年度-25年度班会議プログラム	17
分担研究報告書	
I. 病態把握のための調査研究	
1) ファブリー病の臨床的特徴および治療効果の検討	37
坪井 一哉（名古屋セントラル病院ライソゾーム病センター・血液内科）	
2) ライソゾーム病における酵素補充療法の問題点	41
高柳 正樹（千葉県こども病院副院長）	
3) ライソゾーム病3疾患における臨床・治療経過	44
石垣 景子（東京女子医科大学医学部小児科講師）	
4) ライソゾーム病治療の臨床的研究	46
渡邊 順子（久留米大学准教授）	
5) 新しい診断法の開発（酵素補充療法）	49
奥山 虎之（国立成育医療研究センター臨床検査部）	
6) ライソゾーム病の新生児スクリーニングに関する研究並びにFabry病のハイリスクスクリーニングの研究	53
北川 照男（公益財団法人 東京都予防医学協会理事長）	
7) ファブリー病・ポンペ病のスクリーニング研究	57
遠藤 文夫（熊本大学大学院医学薬学研究部小児科学分野教授）	
8) ファブリー病レジストリー	61
大橋 十也（東京慈恵会医科大学総合医科学研究所遺伝子治療研究部教授）	
II. 病態解析	
1) ALDの遺伝子表現型連関	65
辻 省次（東京大学神経内科 教授）	
2) GBA遺伝子とパーキンソン病との関連	68
辻 省次（東京大学神経内科 教授）	

- 3) ライソゾーム病の病態・治療に関する基礎的研究—特に iPS 細胞を用いた研究 …… 71  
衛藤 義勝 (東京慈恵会医科大学)
- 4) ライソゾーム病バイオマーカーとしてのリゾ-スフィンゴ糖脂質に関する研究 …… 81  
櫻庭 均 (明治薬科大学臨床遺伝学教授)
- 5) ムコ多糖症 II 型の遺伝子型、臨床型と治療酵素製剤に対する抗体産生に関する研究 … 94  
田中あけみ (大阪市立大学大学院医学研究科准教授)
- 6) スフィンゴリピドーシスの病態解明および治療法開発に関する研究 …… 97  
松田 純子 (川崎医科大学 特任教授)
- 7) 心筋細胞治療を目指したポンペ病 iPS 細胞に対する遺伝子治療 …… 106  
大橋 十也 (東京慈恵会医科大学総合医科学研究所遺伝子治療研究部教授)
- 8) ムコ多糖症および副腎白質ジストロフィーの早期診断治療 …… 109  
鈴木 康之 (岐阜大学医学教育開発研究センター)
- 9) ニーマンピック病の臨床および病態に関する研究 …… 113  
高橋 勉 (秋田大学大学院医学系研究科医学専攻小児科学講座教授)
- 10) PPT1 遺伝子変異による若年型神経セロイドリポフスチン症の発症機構の解明 …… 116  
高村 歩美 ((財)脳神経疾患研究所先端医療研究センター 主任研究員)
- 11) メタボローム解析による ALD 等ペルオキシソーム病の発症前診断マーカーの探索 … 119  
横山 和明 (帝京大学薬学部教授)
- 12) ペルオキシソーム病に関する診断・病態解明に関する研究 …… 125  
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・教授)
- 13) ALD・ペオキシソーム病の病態解析と治療薬の開発ならびに新規ビタミン B<sub>12</sub> 欠乏症 (ライソゾーム蓄積症) の分子病態解析 …… 132  
今中 常雄 (富山大学大学院医学薬学研究部 教授)
- 14) 小児副腎白質ジストロフィーの超早期診断法開発に関する研究  
小児 ALD 脳波における突発性徐波 ～未発症例の超早期診断に向けて～ …… 143  
加我 牧子 (国立精神・神経医療研究センター精神保健研究所)

### III. 新規治療法の開発

- 1) 新しい治療法の開発 (ケミカルシャペロン療法)  
神経型ゴーシェ病に対するケミカルシャペロン療法 …… 149  
成田 綾 (鳥取大学医学部脳神経小児科助教)
- 2)  $\beta$ -ガラクトシダーゼ欠損症の遺伝子変異解析に関する研究 …… 155  
難波 栄二 (鳥取大学生命機能研究支援センター教授)
- 3) レンチウイルスベクターを用いた遺伝子治療法の開発 …… 160  
小林 博司 (東京慈恵会医科大学総合医科学研究所遺伝子治療研究部)
- 4) ムコリピドーシス II/III とクラッペ病の病態解明と治療法の開発 …… 162  
酒井 規夫 (大阪大学大学院医学系研究科小児科学講座)

研究成果一覧	173
--------	-----

付 2

第 1 回国際協力遺伝病遺伝子治療フォーラムプログラム	251
第 2 回国際協力遺伝病遺伝子治療フォーラムプログラム	253
第 3 回国際協力遺伝病遺伝子治療フォーラムプログラム	254
第 4 回国際協力遺伝病遺伝子治療フォーラムプログラム	255

## は し が き

ライソゾーム病研究班は4年間が終了し、ライソゾーム病の研究のみだけではなく、ペルオキシゾーム病&ALD研究グループを加え研究を進めた。研究の柱のとして5つの柱を挙げた。(1)ライソゾーム病(LSD)&ペルオキシゾーム病(PD)&副腎白質変性症(ALD)患者の自然歴並びにこれらの患者のADL、QOLの解析。ゴーシェ病、ファブリ病、ポンペ病、ムコ多糖症I, II, IV型の患者での酵素補充療法の効果或いは問題点を明らかにした。特に抗体産生のメカニズム、治療に向けての基礎研究を進めた。ALDでは造血幹細胞の効果をADL、QOLで評価し、治療効果に関する研究。(2)ライソゾーム病患者&ペルオキシゾーム病&ALD患者の早期診断・治療の為のスクリーニング法の開発を乾燥濾紙血並びにMSを用いての診断法を開発、酵素補充療法を施行している6疾患を中心にスクリーニング法を検討すると同時にペルオキシゾーム病の診断を明らかにした。(3)ライソゾーム病&ペルオキシゾーム病の病態解析ではリピドーシス、特にファブリ病、ニーマンピック病、サポシンA, C, Dノックアウトマウスの作成に伴う、脂質輸送、免疫に関する機能解析、ゴーシェ病、ポンペ病、ムコリピドーシスなど病態、遺伝子解析を行い、これらのライソゾーム病での病態を明らかにした。ポンペ病、ゴーシェ病、ファブリ病、GM2ガングリオシドーシスでの患者皮膚線維芽細胞からiPS細胞法作成し、電子顕微鏡による病態解析並びに治療に向けての検討を行った。(4)ケミカルシャペロン、細胞治療、遺伝子治療研究；ケミカルシャペロン治療ではNov. Noevを用いてGM1-ガングリオシドーシス、クラベ病、ファブリ病、ポンペ病、ゴーシェ病などへの効果を検討。特にゴーシェ病ではムコソルバンが神経型ゴーシェ病への治療効果があることを解明した。遺伝子治療研究ではレンチウイルスベクター、AAVベクターを用いてクラベ病或いはMLDの遺伝子治療研究を行い特にMLDマウスではAAV9が脳への遺伝子治療の効果が最も良いことが明らかに出来、脳障害も治療可能であることを明らかにした。(5)新たなプロジェクトとして、我が国の遺伝病の遺伝子治療体制の基盤整備の確立を目指すため、遺伝病遺伝子協力体制の整備を行い、過去4年間米国、欧州からヒト遺伝子治療に実際携っている先生方を招へいし我が国の遺伝病遺伝子治療の実現に向け国際遺伝病遺伝子治療フォーラムを開催し、我が国でも遺伝子治療ができる体制が整い始めていることは、本研究による支援が貢献している。

以上4年間の本プロジェクトを班員26名並びに研究協力者の協力のもとに研究を推進し、実りある成果を挙げることが出来た。ご協力頂いた班員並びに研究協力者の皆様に深く感謝すると同時に、本研究がライソゾーム病&ペルオキシゾーム病、或いはALDなどの疾患で悩む患者、並びに家族の皆さんにお役に立てることを、心から祈念する。

平成26年3月

東京慈恵会医科大学  
研究代表者 衛藤義勝

難治性疾患克服研究事業

ライソゾーム病(ファブリ病含む)に関する調査研究組織

氏名	所属	職名	分担研究課題
研究代表者 衛藤 義勝	東京慈恵会医科大学 遺伝病研究講座	教授	総括・新しい治療法の開発
分担研究者 田中 あけみ	大阪市立大学大学院医学研究科	准教授	先天代謝異常症における造血幹細胞移植の後方視的調査研究と標準的移植法確立に関する研究
島田 隆	日本医科大学	教授	新しい治療法の開発(遺伝子治療)病態に関する研究
酒井 規夫	大阪大学大学院医学系研究科 小児科学講座	准教授	臨床疫学的研究
高橋 勉	秋田大学大学院医学系研究科 医学専攻小児科学講座	教授	臨床疫学的研究
高柳 正樹	千葉県こども病院	副院長	臨床疫学的研究
辻 省次	東京大学大学院医学系研究科 医学部 神経内科学	教授	病態に関する研究
難波 栄二	鳥取大学 生命機能研究支援センター	教授	新しい治療法の開発(ケミカルシャペロン法)
鈴木 康之	岐阜大学 医学教育開発研究センター	教授	ライソゾーム病、ペルオキシゾーム病、ADL, QOLに関する研究
櫻庭 均	明治薬科大学分析化学・臨床学	教授	新しい治療法の開発(酵素補充療法)
北川 照男	東京都予防医学協会	理事長	新しい診断法の開発(マススクリーニング法)
奥山 虎之	国立成育医療センター 臨床検査部	部長	新しい治療法の開発(酵素補充療法)
坪井 一哉	名古屋セントラル病院血液内科	主任医長	ライソゾーム病のADL, QOLに関する研究
松田 純子	川崎医科大学	特任教授	新しい治療法の開発(骨髄移植)
遠藤 文夫	熊本大学大学院医学薬学研究部 小児科学	教授	新しい診断法の開発(マススクリーニング法)
下澤 伸行	岐阜大学生命科学総合研究支援 センターゲノム分野	教授	ペルオキシゾーム病&ADLの早期診断、病態解明、治療法の開発
今中 常雄	富山大学大学院医学薬学研究部 分子細胞生物学	教授	ペルオキシゾーム病&ADLの分子病態解析と脂質代謝改善薬の探索
小林 博司	東京慈恵会医科大学 DNA医学研究所遺伝子治療研究部	講師	新しい治療法の開発(遺伝子治療)
加我 牧子	東京都立東部療育センター	医師	小児副腎白質ジストロフィーの超早期診断法開発に関する研究
横山 和明	帝京大学薬学部	教授	メタボローム解析によるALD等ペルオキシゾーム病の発症前診断マーカーの探索
渡邊 順子	久留米大学医学部小児科学	准教授	バイオマーカーの開発
石垣 景子	東京女子医科大学小児科学	講師	神経障害の評価

ライソゾーム病(ファブリー病含む)に関する調査研究組織

氏名	所属	職名	分担研究課題
研究分担者 成田 綾	鳥取大学医学部脳神経小児科	助教	病態に関する調査研究
高村 歩美	一般財団法人脳神経疾患研究所 先端医療研究センター	主任研究員	ライソゾーム病、ムコ多糖症の病態解析と治療に関する研究
井田 博幸	東京慈恵会医科大学 遺伝子治療研究部/小児科	教授	ライソゾーム病の基質合成抑制療法&新しい酵素補充療法
大橋 十也	東京慈恵会医科大学 遺伝子治療研究部/小児科	教授	MLD, ALD 等のライソゾーム病遺伝子治療



# 総括研究報告書

## ライソゾーム病（ファブリ病含む）に関する調査研究

研究代表者 衛藤 義勝（東京慈恵会医科大学）

### 研究要旨

今回はライソゾーム病に関する調査研究の平成22年度から平成25年度までの4年間の総括的報告となる。従来我々は研究の柱として（I）病像把握のための現状の実態調査、（II）病態の解析、（III）新規治療法の開発、といった3本の柱を掲げてきたが、今回もそれに乗っ取って各研究がすすめられた。更に目的（III）に関連して国際協力遺伝病遺伝子治療フォーラムの毎年の開催により、我が国での臨床遺伝子治療体制を企業、官公庁と協同して構築していくことも重要な柱の一つに加えられる。

#### （I）病像把握のための現状の実態調査

- 保険承認された各疾患における酵素補充療法の効果や問題点などの実態調査
- ニーマンピック C 型におけるミグルスタットの効果
- I-cell 病、ハンター病、ゴーシェ病Ⅲ型の骨髄移植症例の検討
- ライソゾーム病の新生児スクリーニングに向けて技術的検討および臨床実地調査
- ファブリー病などのレジストリー（登録システム）構築

#### （II）病態の解析

- 副腎白質ジストロフィー（ALD）の遺伝子表現型連関やゴーシェ病の原因遺伝子 GBA とパーキンソン病との関連
- ライソゾーム病、ペルオキシゾーム病患者由来の iPS 細胞作成と病態解析
- バイオマーカーとしてのリゾスフィンゴ糖脂質測定方法の検討
- ムコ多糖症Ⅱ型の酵素補充療法における治療効果と抗体産生、遺伝子型との関連性

- サポシン、プロサポシンの機能解析

- ムコ多糖症、ALD の早期診断治療の調査
- ニーマンピック C 型細胞に対する酢酸、HDAC の効果

- 若年性神経性セロイドリポフスチノーシス（CLN1）の発症機構の解析

- ALD などペルオキシゾーム病におけるメタボローム解析による発症前診断マーカーの探索、実地診療状況の検討と基礎解析、極長鎖脂肪酸 CoA の輸送機構の解析

#### （III）新規治療法の開発

- アンブロキシール、NOEV などによるシャペロン療法

- レンチウイルスベクターを用いた遺伝子治療

- ムコリピドーシス患者由来の繊維芽細胞に対するライソゾーム酵素混合液の効果

以上にあげた研究テーマで多彩かつ重要な研究報告が為され、本文に示すような成果を挙げており、今後更なる発展のための継続的な研究推進が必要と考えられる。

## A. 研究目的

本研究の目的はライソゾーム病、ペルオキシゾーム病患者の生命予後、日常生活動作(ADL)、更には生活の質(QOL)の改善にある。そのためには従来から (I) 病像把握のための現状の実態調査、(II) 病態の解析、(III) 新規治療法の開発、といった3本の柱を掲げてきたが、今回もそれに乗っ取って各研究がすすめられた。更に目的 (III) に関連して国際協力遺伝病遺伝子治療フォーラムの開催 (今回は2013年1月に開催) などにより、我が国での臨床遺伝子治療体制を企業、官公庁と協同して構築していくことも重要な目的の一つに加えられる。

## B. 研究方法

### I 病像把握のための調査研究

坪井らはファブリー病に関する受診患者の基本属性、酵素活性、臨床所見を調査し、更に酵素補充量の効果として腎機能、心機能も調査した。高柳らはゴーシェ病、ハーラー病、ハンター病、ファブリー病における酵素補充療法の効果、問題点を検討した。大澤らはD-bifunctional protein 欠損症の2例、ニーマンピックタイプCにおけるミグルスタットの効果、小児型Pompe病における酵素補充の効果と骨格筋画像評価を検討。渡辺らはI-cell, ハンター病、ゴーシェ病Ⅲ型の骨髄移植症例の検討を行っている。また奥山、北川、遠藤らはライソゾーム病の新生児スクリーニング法実施に向けて技術的な検討および臨床実地調査を行っている。更に大橋らはファブリー病についてのレジストリーシステムの構築について検討している。

### II 病態解析

辻らはALDの遺伝子表現型連関やゴーシェ病の原因遺伝子GBAとパーキンソン病との関連に

ついてマイクロアレイや次世代シーケンサーを用いて解析した。衛藤らはファブリー病、ゴーシェ病、ポンペ病のiPS細胞を作成し病態解析を行った。大橋らはポンペ病iPS細胞に対するレンチウイルスによる遺伝子治療を試みている。櫻庭らはリゾスフィンゴ糖脂質を高速液体クロマトグラフィを用いて測定する方法を検討。田中らはムコ多糖症Ⅱ型の酵素補充療法における治療効果と抗体産生、遺伝子型との関連性を調査。松田らはサポシンA,C,Dの欠損マウスを用いてサポシン、プロサポシンの機能解析を行った。鈴木らはムコ多糖症、ALDの早期診断治療の調査を成長曲線、骨髄移植後成績などを基に行った。高橋らはニーマンピックC型細胞に対する酢酸、HDACの効果をASM酵素発現量から分析。高村らは若年性CLN1患者由来の繊維芽細胞を用いて変異型PPT1のプロセシングや細胞内局在変化を検討。またALDを中心としたペルオキシゾーム病に関して横山らはメタボローム解析における発症前診断マーカーの探索、下澤らは実地診療状況の検討と基礎解析、今中らは極長鎖脂肪酸CoAの輸送機構の解析などを施行した。更に加我らはALDの超早期診断のための脳波解析を行った。

### III 新規治療法の開発

大野らは神経型ゴーシェ病患者に対するアンブロキシールを用いたケミカルシャペロン療法を検討した。難波らはβガラクトシダーゼ欠損症8検体を遺伝子解析しNOEVなどによるシャペロン効果を検討。小林らはクラッベ病・ムコ多糖症Ⅶ型モデルマウスを用いた組換えレンチウイルスによる新生児遺伝子治療を検討。酒井らはムコリピドーシス・クラッベ病の変異解析を施行するとともにムコリピドーシス患者由来の繊維芽細胞に対するライソゾーム酵素混合液の効果を検討した。

## C. 研究結果および考察

### I 病像把握のための調査研究

坪井らによるファブリー病に関する調査では心機能、腎機能を含めてagalsidase alfaによる酵素補充による効果が示唆された。高柳らによる調査では酵素補充療法では中枢系への効果の弱さ、コンプライアンスなどの問題点が提起された。大澤らの検討でNPCに対するミグルスタットの臨床効果が示唆され、小児ポンペ病と骨格筋画像、抗体産生との関連性が示された。渡辺らによる検討では骨髄移植、酵素補充共に早期開始の有効性が示唆されている。またスクリーニング法の検討でもそれぞれ技術的な改善とパイロットスタディによる実際の結果が明らかにされた。

### II 病態解析

辻らの検討でALD原因遺伝子の一部が表現型連関を示し、またGBA遺伝子とパーキンソン病との関連性も示唆された。衛藤、大橋らはライソゾーム病のiPS細胞を作成さらに分化誘導し、病態解析に有効であることを示した。櫻庭らはリゾスフィンゴ糖脂質がファブリー、ゴーシェ、GM2ガングリオシドーシスなどでバイオマーカーとして有効であることを示唆した。田中らはムコ多糖II型タイプDでナンセンス、フレームシフト、大きな欠失といった変異が見られ更に酵素補充で高い抗体産生が見られることを示した。松田らはサポシン、プロサポシンの新たな機能を提示した。鈴木らはムコ多糖症II型での早期診断における成長曲線の有効性などを示した。高橋らはニーマンピックC型細胞への蓄積脂質減少効果に二次的ASM(スフィンゴミエリナーゼ)欠損の改善が重要であることを示した。高村らは若年性CLN1患者由来の繊維芽細胞を用いて変異型PPT1のプロセッシングや細胞内局在変化、オートファジーやミトコンドリア機能

異常による細胞障害を検討し発症機構の解明を試みた。横山らはペルオキシソーム病の発症前マーカー探索としてmultiple reaction monitoring 条件を多段同時実施することによるリン脂質分子種の網羅的定量が有効であることを示した。下澤らはペルオキシソーム病の診断実績を基にハンドブックを作成、またiPS細胞を用いて解析している。今中らはALDの原因蛋白ABCD1ミスセンス変異の安定化を指標とした化合物を22種類検出し治療薬となる可能性を示唆した。更に加我らはALDの超早期診断のための脳波解析を行い、 $\delta$ 波含有量が前頭型では前方、後頭型では後方に多く、治療効果により変化することが確認された。

### III 新規治療法の開発

大野らは神経型ゴーシェ病患者に対するアンブロキソールを用いたケミカルシャペロン療法を検討し有害事象なく残存酵素活性を上昇させ、かつ神経症候の改善を促すことを示した。難波らはGM1 ガングリオシドーシス 9名由来の繊維芽細胞でシャペロン効果を検討、NOEVは5細胞、6S-NBI-DGJは6細胞でシャペロン効果を認めたとし、二つのシャペロン化合物が異なる変異型に有効であることを示した。小林らは組換えレンチウイルスベクターのクラッペ病、ムコ多糖症VII型モデルマウス新生児への投与が生化学的にも表現型の改善にも有効であることを示した。酒井らはライソゾーム酵素混合液がムコリピドーシス患者細胞の治療に有効であることを示し、またクラッペ病の変異蛋白に対するNOEVのシャペロン効果も示した。

## D. 総合的考察

保険適応となった酵素補充療法に加え、シャペロン療法、遺伝子治療などの治験成果も世界で報告されており、ライソゾーム病・ペルオキ

シゾーム病が今後治療可能な疾患群として再認識されつつある。これに伴い、従来から推進している実態調査研究および病態解析などの基礎研究の重要性がますます高まってるといえる。

#### E. 結論

今回もライゾーム病・ペルオキシゾーム病の生命予後、QOL, ADLの改善を目指して各研究が精力的に行なわれ、それぞれ大きな成果を挙げつつあるが、今後もこれらの成果を総合しフィードバックしつつ、更なる前進を目指して研究推進体制の強化が必要である。

#### F. 健康保険情報

なし

#### G. 研究発表

各分担研究者の報告を参照のこと

#### H. 知的財産権の出願・保有状況

各分担研究者の報告を参照のこと

厚生労働省 難治性疾患克服研究事業  
ライソゾーム病（ファブリー病含む）に関する調査研究会議

日時：平成22年12月9日（木）12時～

場所：東東京慈恵会医科大学 大学1号館5階講堂

総合司会：小林 博司

プログラム

12:00-12:35 昼食

12:35-12:45 事務連絡事項（研究支援課）

12:45 班長挨拶 衛藤義勝（東京慈恵会医科大学遺伝病研究講座）

ご挨拶 中田勝巳（厚生労働省健康局疾病対策課 課長補佐）

12:55-13:45

I. ライソゾーム病のADL&臨床 座長：辻 省次

1.ポンペ病患者におけるADLの検討

：坪井一哉（名古屋セントラル病院 血液内科）

2.ライソゾーム病遺伝子の新たな役割と神経変性疾患

：辻 省次（東京大学神経内科）

3.骨髄移植を受けたI-cell病患者の長期予後

：芳野 信 1)、大平智子 1)、渡辺順子 1)、加藤俊一 2)、矢部普正 2)、  
酒井規夫 3)、大友孝信 3)

（1久留米大学小児科、2東海大学基盤診療学系再生医療科学、  
3大阪大学小児科）

4.わが国における造血細胞移植データ一元化と先天性代謝異常疾患における  
造血細胞移植ワーキンググループ発足について

：加藤俊一、矢部普正（東海大学医学部基盤診療学系再生医療科学）

5.当院におけるライソゾーム病に対する酵素補充療法のまとめ

（ゴーシェ病5例、ハーラー病1例、ハンター病2例、ファブリー病1例）

：高柳正樹（千葉県こども病院）

13:45-14:30

II. ライソゾーム病の病態 座長：高橋 勉

6.Lyso-Gb3は、ファブリー病のバイオマーカーとなり得るか？

— ファブリー病モデルマウスを用いた検討—

：櫻庭 均（明治薬科大学・分析化学・臨床遺伝学教室）

7.クラッペ病モデルマウスにおけるラクトシルセラミドの蓄積と神経細胞死

: 松田純子 (東海大学・糖鎖科学研究所)

8.I-cell 病における Endocytosis 経路の解析

: 大友孝信、酒井規夫 (大阪大学大学院医学研究科・小児発達医学講座)

9.ニーマンピック病の病態に関する研究—コレステロール/スフィンゴミエリン蓄積の解析

: 高橋 勉 (秋田大学大学院医学系研究科・医学専攻機能展開医学系  
小児科学)

14 : 30-15 : 15

III. LSD の新規治療の開発 座長 : 鈴木 康之

10.ケミカルシャペロン療法 : ヒト臨床試験に向けて

: 鈴木義之 (国際医療福祉大学・神経遺伝学)

11.ニーマン・ピック病 C 型に対するシクロデキストリン投与の臨床的效果

: 戸川雅美、大野耕策 (鳥取大学・医学部脳神経小児科学)

12.ベータ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の開発研究

: 難波栄二 (鳥取大学・生命機能研究支援センター)

13.イソフラボンの臨床効果とバイオマーカーの関係

: 鈴木康之 (岐阜大学・医学部医学教育開発研究センター)

15 : 15-16 : 00

IV. LSD のスクリーニングの開発 座長 : 遠藤 文夫

14.ムコ多糖症新生児スクリーニングの問題点

: 田中あけみ (大阪市立大学大学院医学研究科・医学部 発達小児医学)

15.ライソゾーム病のスクリーニング

: 奥山 虎之 (国立成育医療センター 臨床検査部)

16.新生児濾紙血液を用いた糖原病 II 型ポンペ病スクリーニングの研究

—酵素阻害剤を用いた GAA 測定法 (Chamoles) と蛍光免疫捕捉 GAA 測定法の比較—

: 藤川研人、北川照男ほか ((財) 東京都予防医学協会)

17.ライソゾーム病のスクリーニング

: 遠藤文夫 (熊本大学大学院生命科学研究部・小児科学)

— 休憩 (16 : 00-16 : 10) —

16 : 10-16 : 40

V. ペルオキシゾーム病の診断と病態 座長 : 下澤 伸行

18.ペルオキシゾーム病診断システムの展開

: 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)

19.ペルオキシゾーム膜形成の分子機構とその障害による病態

: 今中常雄、柏山恭範、守田雅志 (富山大学大学院・医学薬学研究部)

16 : 40-18 : 00

VI. CNS Treatment of LSD (English Session) Modulator : Takashi Shimada・Toya Ohashi

20.Intrathecal Treatment of MPS II mice

: Takashi Higuchi (Department of Genetics Diseases & Genome  
Science, The Jikei University School of Medicine)

21.Gene therapy of CNS in LSD

: Hiroshi Kobayashi (Institute of DNA Medicine The Jikei University  
School of Medicine )

22.Treatment of CNS in LSD

: Takashi Shimada (Department of Biochemistry and Molecular  
Biology, Nippon Medical School)

23.Treatment of CNS in LSD

: Bervery Davidson (Iowa University, Neuroscience)

18 : 00-19 : 30

情報交換会 (Davidson 教授を囲んで)



厚生労働省 難治性疾患克服研究事業  
ライソゾーム病(ファブリー病含む)に関する調査研究班会議

日 時：平成 23 年 9 月 28 日（水）10 時～  
場 所：東京慈恵会医科大学 大学 1 号館 3 階講堂

総合司会：小林 博司

10:00

班長挨拶 衛藤 義勝（東京慈恵会医科大学遺伝病研究講座）

10:10～12:00 ALD・ペルオキシゾーム病研究

挨拶 下澤 伸行（岐阜大学生命科学総合研究支援センター）

10:20 座長 鈴木康之

- 1) 静注用ブスルファンを用いたライソゾーム病の移植前処置の検討  
：矢部普正<sup>1</sup>、矢部みはる<sup>1</sup>、加藤俊一<sup>1</sup>、高倉広充<sup>2</sup>、小池隆志<sup>2</sup>、  
大坪慶輔<sup>2</sup>、清水崇史<sup>2</sup>、森本 克<sup>2</sup>  
(1. 東海大学細胞移植再生医療科、  
2. 同 小児科)
- 2) 副腎白質ジストロフィーの移植効果に関する検討：中間報告  
：鈴木康之<sup>1</sup>、下澤伸行<sup>2</sup>、小関道夫<sup>3</sup>、加藤俊一<sup>4</sup>、矢部普正<sup>4</sup>、  
加藤剛二<sup>5</sup>、加我牧子<sup>6</sup>、辻 省次<sup>7</sup>  
(1. 岐阜大学医学教育開発研究センター、  
2. 岐阜大学生命科学総合研究支援センター、  
3. 岐阜大学小児病態学、  
4. 東海大学再生医療科学、  
5. 名古屋第一赤十字病院小児血液腫瘍科、  
6. 国立精神・神経医療研究センター精神保健研究所、  
7. 東京大学神経内科)
- 3) 当科で造血細胞移植を施行した ALD 症例の臨床経過  
：加藤 剛二  
(名古屋第一赤十字病院 小児医療センター血液腫瘍科)
- 4) 小児副腎白質ジストロフィー症の高次脳機能評価について  
：加我牧子<sup>1</sup>、稲垣真澄<sup>1</sup>、軍司敦子<sup>1</sup>、崎原ことえ<sup>1</sup>、小久保奈緒美<sup>1</sup>、  
中村雅子<sup>1,2</sup>  
(1. 国立精神・神経医療研究センター精神保健研究所、  
2. 国際医療福祉大学三田病院)

11:00

座長 下澤伸行

- 5) 副腎白質ジストロフィーの診断実績と病態解明への取り組み  
: 下澤 伸行  
(岐阜大学生命科学総合研究支援センター)
- 6) ALD モデルマウス由来アストロサイトにおける極長鎖脂肪酸代謝異常と遺伝子発現解析  
: 今中常雄、守田雅志  
(富山大学大学院・医学薬学研究部)
- 7) ペルオキシソーム病患者細胞の極長鎖脂肪酸含有リン脂質の分子構造解析  
: 横山 和明  
(帝京大学薬学部)

11:30

座長 島田 隆

- 8) レンチウイルスベクターシステムを用いたライソゾーム疾患の遺伝子治療  
: 小林 博司、有賀賢典  
(東京慈恵会医科大学小児科・DNA 医学研究所遺伝子治療研究部)
- 9) ライソゾーム病の遺伝子治療  
: 島田 隆  
(日本医科大学生化学・分子生物学講座)
- 10) Adrenoleukodystrophy の臨床病型を修飾する遺伝的要因の探索  
: 松川敬志, 三井純, 石浦浩之, 高橋祐二, 後藤順, 辻 省次  
(東京大学医学部附属病院神経内科)

☆☆ 休憩 (60分) : 外来 B 棟 6 階セミナー A・B ☆☆

13:00

ご挨拶 山本 尚子 (厚生労働省健康局疾病課 課長)

13:10

研究費経理の処理に関して: 松本 亜由美 (東京慈恵会医科大学財務部研究支援課)

13:30 ~15:00 ライソゾーム病研究・前半

13:30

座長 大澤真木子

- 11) ファブリー病自験例 58 症例の臨床的検討  
: 坪井 一哉<sup>1</sup>、鈴木 貞夫<sup>2</sup>  
(1. 名古屋セントラル病院、  
2. 名古屋市立大学 公衆衛生学)

12) 小児型 Pompe 病における骨格筋画像の有用性について

: 石垣景子、斉藤崇、佐藤孝俊、尾内幸子、村上てるみ、  
大澤真木子  
(東京女子医科大学小児科)

13) パーキンソン病感受性遺伝子探索 ～ライソゾーム病関連遺伝子からのアプローチ～

: 三井純, 辻 省次  
(東京大学医学部附属病院神経内科)

14 : 00                      座長 櫻庭 均

14) ゴーシェ病患者における血中グルコシルスフィンゴシンの解析

: 兎川忠靖、櫻庭 均  
(明治薬科大学 分析化学)

15) グルコシルセラミド  $\beta$ -グルコシダーゼ活性に対する化学合成サポシン C の影響

: 松田 純子  
(東海大学未来科学技術共同研究センター)

16) ライソゾーム病における iPS 細胞の作製とその応用

: 衛藤 義勝  
(東京慈恵会医科大学遺伝病研究講座)

14 : 30                      座長 大野耕策

17) ベータガラクトシダーゼ欠損症に対する新規シャペロン化合物の探索

: 難波 栄二  
(鳥取大学生命機能研究支援センター)

18) ケミカルシャペロン療法

: 鈴木義之、一ノ宮悟史  
(国際医療福祉大学)

19) ゴーシェ病に対するケミカルシャペロン療法

: 大野耕策、成田綾、戸川雅美  
(鳥取大学医学部脳神経小児科学)

休憩 (20分)

15 : 20 ~16 : 50      ライソゾーム病研究・後半

15 : 20                      座長 奥山虎之

20) ムコ多糖症Ⅱ型の酵素補充療法の効果の長期観察

: 芳野 信、渡辺順子、岡田純一郎、高瀬隆太  
(久留米大学医学部小児科学)

- 21) ムコ多糖症 I 型に対する酵素補充療法の長期間投与による治療効果の検討  
：奥山 虎之、小須賀 基通  
(国立成育医療研究センター臨床検査部)
- 22) ムコ多糖症 II 型の酵素補充療法：抗イズルスルファーゼ抗体の産生と効果について  
：澤田 智、田中あけみ  
(大阪市立大学大学院医学研究科発達小児医学)

15 : 50                      座長 高柳正樹

- 23) 酵素補充療法におけるコンプライアンスについて  
：高柳 正樹  
(千葉県こども病院小児救急総合診療科)
- 24) ムコリピドーシス II 型の病態解明と酵素補充療法について  
：酒井 則夫、大友 孝信  
(大阪大学大学院医学研究科内科系臨床医学専攻)
- 25) イソフラボンによるムコ多糖症の治療研究  
：鈴木康之<sup>1</sup>、田中あけみ<sup>2</sup>、奥山虎之<sup>3</sup>、折居忠夫<sup>4</sup>  
(1. 岐阜大学医学教育開発研究センター、  
2. 大阪市立大学小児科、  
3. 国立成育医療センター、  
4. 折居クリニック)
- 26) 先天代謝異常症における造血細胞移植  
：加藤俊一、矢部普正  
(東海大学細胞移植再生医療科)

16 : 30                      座長 遠藤文夫

- 27) ニーマンピック病における脂質輸送に関する研究  
：平山雅士、高橋 勉  
(秋田大学大学院医学系研究科 小児科学講座)
- 28) ライソゾーム病 (LSD)スクリーニング検査法に関する研究  
：北川照男<sup>1</sup>、鈴木 健<sup>1</sup>、石毛信之<sup>1</sup>、藤川研人<sup>1</sup>、大和田操<sup>2</sup>、  
田中あけみ<sup>3</sup>  
(1. (財)東京都予防医学協会、  
2. 女子栄養大学大学院 小児栄養学、  
3. 大阪市立大学大学院医学研究科発達小児医学)
- 29) ろ紙血を用いたファブリー病のスクリーニング  
：遠藤文夫、中村公俊  
(熊本大学医学部附属病院小児科)