

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

分担研究者：櫻庭 均（明治薬科大学臨床遺伝学 教授）

研究要旨

血漿中のリゾ-スフィンゴ糖脂質を、高速液体クロマトグラフィーで測定する方法を確立した。本法で、ファブリー病、GM2 ガングリオシドーシスおよびゴーシェ病患者由来の血漿中リゾ-スフィンゴ糖脂質を測定した所、いずれも対照よりも高値を示した。リゾ-スフィンゴ糖脂質は、これらのライソゾーム病のバイオマーカーになると期待される。

研究協力者氏名：

兎川忠靖(明治薬科大学学生体機能分析学教授)  
月村考宏(明治薬科大学学生体機能分析学助教)  
児玉 敬(明治薬科大学学生体機能分析学研究生)

クス病患者 6 名、乳児型ザンドホッフ病患者 1 名および成人型ザンドホッフ病患者 1 名)、ゴーシェ病患者 3 名( 型患者 1 名、 型患者 1 名および 型患者 1 名)および健常対照者から血漿を採取し、測定試料とした。

(倫理面への配慮)

本研究は、明治薬科大学倫理委員会の承認を得て、その規則を遵守して行われた。

A. 研究目的

ライソゾーム病は、ライソゾームに存在する酵素の活性低下により、多彩な臨床症状を呈する疾患群である。幾つかのライソゾーム病に対して、当該酵素を血管内投与する酵素補充療法が開発され、効果を上げている。それに伴い、これらの疾患を早期に発見し、治療効果を適切に評価するためのバイオマーカーが求められている。本研究では、リゾ-スフィンゴ糖脂質の測定法を確立して、ライソゾーム病の中の糖脂質蓄積症であるファブリー病、GM2 ガングリオシドーシスおよびゴーシェ病の患者血漿中のリゾ-スフィンゴ糖脂質の測定を行い、リゾ-スフィンゴ糖脂質がこれらの疾患のバイオマーカーと成り得るか否かを検討した。

2)血漿中のグロボトリアオシルスフィンゴシン (Lyso-Gb3) の測定

血漿を試料として、クロロホルム/メタノール、クロロホルム/水、メタノール/水および水飽和 L-ブタノールによる糖脂質抽出操作を順次行い、得られた Lyso-Gb3 を含む糖脂質画分を用いて、o-フタルアルデヒド試薬 (pH 11) と反応させた。その後、フタルアルデヒド誘導体化された Lyso-Gb3 を高速液体クロマトグラフィー (HPLC) で分離し、定量した。定量に際しては、既知の量の Lyso-Gb3 を健常者由来の血漿に加えたものを、標準として用いた。

B. 研究方法

1)試料

ファブリー病患者 51 名(古典型男性患者 21 名、遅発型男性患者 6 名および女性患者 24 名)、GM2 ガングリオシドーシス患者 8 名(テイ-サツ

3)血漿中のリゾ-GM2 ガングリオシド (Lyso-GM2) の測定

血漿を試料として、クロロホルム/メタノール、クロロホルム/水、メタノール/水および水飽和 L-ブタノールによる糖脂質抽出操作を順次行い、得られた Lyso-GM2 を含む糖脂質画分を用いて、

o-フタルアルデヒド試薬 (pH 11) と反応させた。その後、フタルアルデヒド誘導体化された Lyso-GM2 を HPLC で分離し、定量した。定量に際しては、既知の量の Lyso-GM2 を健常者由来の血漿に加えたものを、標準として用いた。

4) 血漿中のグルコシルスフィンゴシン (Lyso-GlcCer) の測定

血漿を試料として、トライトン X - 100/シアン化メタノール処理を行い、得られた Lyso-GlcCer を含む糖脂質画分を用いて、o-フタルアルデヒド試薬 (pH 9.5) と反応させた。その後、フタルアルデヒド誘導体化された Lyso-GlcCer を HPLC で分離し、定量した。定量に際しては、既知の量の Lyso-GlcCer を健常者由来の血漿に加えたものを、標準として用いた。

C. 研究結果

1) ファブリー病患者における血漿中 Lyso-Gb3濃度

ファブリー病患者の血漿中 Lyso-Gb3測定結果を表1に示した。ファブリー病男性患者では、古典型および遅発型ともに血漿中 Lyso-Gb3濃度は高値を示したが、その平均値は古典型の方が遅発型よりも高かった。また、ファブリー病女性患者においても Lyso-Gb3濃度は増加していたが、男性患者の場合に比べて、その平均値は低かった。

表1 ファブリー病患者の血漿中 Lyso-Gb3濃度

症 例	Lyso-Gb3 (nmol/l)
ファブリー病	
古典型 男性患者	75 ± 37 [21]*
遅発型 男性患者	26 ± 20 [6]*
女性患者	11 ± 7 [24]*
対照	< 2 [20]

\* 平均値 ± 標準偏差 [試料数]

2) GM2ガングリオシドーシス患者における血漿中 Lyso-GM2濃度

GM2ガングリオシドーシス患者の血漿中 Lyso-GM2測定結果を表2に示した。テイ-サックス病およびザンドホッフ病患者とともに血漿中 Lyso-GM2濃度の増加が認められたが、その値は、テイ-サックス病患者の方がザンドホッフ病患者よりも高かった。また、ザンドホッフ病の乳児型患者と成人型患者とを比べると、乳児型患者の方が高い値を示した。

表2 GM2 ガングリオシドーシス患者の血漿中 Lyso-GM2濃度

症 例	Lyso-GM2 (nmol/l)
GM2 ガングリオシドーシス	
テイ-サックス病患者	32 ± 5 [6]*
乳児型 ザンドホッフ病患者	13
成人型 ザンドホッフ病患者	3
対照	< 2 [48]

\* 平均値 ± 標準偏差 [試料数]

3) ゴーシェ病患者における血漿中 Lyso-GlcCer濃度

ゴーシェ病患者の血漿中 Lyso-GlcCer測定結果を表3に示した。、および型のゴーシェ病患者では、いずれの場合も、対照に比べて、明らかな Lyso-GlcCer 濃度の増加が認められた。

**表 3 ゴーシェ病患者病者の血漿中 Lyso-GlcCer 濃度**

症 例	Lyso-GlcCer ( $\mu$ mol/l)
ゴーシェ病 型	0.19
患者	0.16
患者	0.16
患者 対照	< 0.01 [n=10]

#### D . 考察

スフィンゴ糖脂質が蓄積するライソゾーム病において、そのリゾ体は機能や毒性を持つことから、体内への過剰蓄積はいろいろな細胞障害を来たして、ライソゾーム病の病態形成に関与する可能性が示唆されている。今回の研究により、ライソゾーム病の代表的疾患であるファブリー病、GM2ガングリオシドーシスやゴーシェ病において、血漿中の当該リゾ-スフィンゴ糖脂質の濃度が増加していることが示された。このことから、血漿中リゾ-スフィンゴ糖脂質が、これらの疾患の診断や治療評価時におけるバイオマーカーとして役立つと期待される。

#### E . 結論

血漿中リゾ-スフィンゴ糖脂質は、スフィンゴ糖脂質が蓄積するライソゾーム病のよいバイオマーカーになると考えられる。

#### F . 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Togawa T, Kawashima I, Kodama T, et al : Tissue and plasma globortiaosylsphingosine could be a biomarker for assessing enzyme replacement therapy for Fabry disease. *Biochem Biophys Res Commun* 399 : 716-720, 2010
- 2) Ohno K, Saito S, Sugawara K, et al: Structural basis of neuronal ceroid lipofuscinosis I. *Brain Dev* 32 : 524-530, 2010
- 3) Saito S, Ohno K, Sese J, et al : Prediction of the clinical phenotype of Fabry disease based on protein sequential and structural information. *J Hum Genet* 55 : 175-178, 2010
- 4) Togawa T, Kodama T, Suzuki T, et al : Plasma globotriaosylsphingosine as a biomarker of Fabry disease. *Mol Genet Metab* 100 : 257-261, 2010
- 5) Tsukimura T, Chiba Y, Ohno K, et al : Molecular mechanism for stabilization of a mutant  $\alpha$ -galactosidase A involving M51I amino acid substitution by imino sugars. *Mol Genet Metab* 103: 26-32, 2011
- 6) Tajima Y, Saito S, Ohno K, et al : Biochemical and structural study on a S529V mutant acid alpha-glucosidase responsive to pharmacological chaperones. *J Hum Genet* 56 : 440-446, 2011
- 7) Kodama T, Togawa T, Tsukimura T, et al: Lyso-GM2 ganglioside: A possible biomarker of Tay-Sachs disease and Sandhoff disease. *PLoS ONE* 6 : e29074, 2011
- 8) Tsukimura T, Kawashima I, Togawa T, et al : Efficient uptake of recombinant  $\alpha$ -galactosidase A produced with a gene-manipulated yeast by Fabry mice kidneys. *Mol Med* 18 : 76-82, 2012
- 9) 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
- 10) Saito S, Ohono K, Sekijima M, et al : Database of the clinical phenotypes,

genotypes, and mutant arylsulfatase B structures in mucopolysaccharidosis type . *J Hum Genet* 57 : 280-282, 2012

- 11) Togawa T, Tsukimura T, Kodama T, et al : Fabry disease: Biochemical, pathological and structural studies of the  $\alpha$ -galactosidase A with E66Q amino acid substitution. *Mol Genet Metab* 105 : 615-620, 2012
  - 12) Mitobe S, Togawa T, Tsukimura T, et al : Mutant  $\alpha$ -galactosidase A with M296I does not cause elevation of the plasma globotriaosylsphingosine level. *Mol Genet Metab* 107 : 623-626 , 2012
  - 13) Nakano S, Morizane Y, Makisaka N, et al : Development of a highly sensitive immuno-PCR assay for the measurement of  $\alpha$ -galactosidase A protein levels in serum and plasma. *PLoS ONE* 8 : e78588, 2013
  - 14) Saito S, Ohno K, Maita N, et al : Structural and clinical implications of amino acid substitutions in  $\alpha$ -L-iduronidase : Insight into the basis of mucopolysaccharidosis type I. *Mol Genet Metab*, in press.
  - 15) Saito S, Ohno K, Sakuraba H : Comparative study of structural changes caused by different substitutions at the same residue on  $\alpha$ -galactosidase A. *PLoS ONE*, in press.
2. 学会発表
- 1) Sakuraba H : Biomarkers. The 11th European Round Table on Fabry Disease, Istanbul, Turkey, Oct. 2010
  - 2) Sakuraba H : Development of diagnosis and therapy for lysosomal diseases. The 1st Medicinal Chemistry Seminar 2010 of JSPS Asia-Africa Science Platform Program, Quezon City, Philippines, Jan. 2011
  - 3) Sakuraba H : High-risk screening, database and biomarkers of Fabry disease. The 13th Annual Asia LSD Symposium, Hong Kong, China, Apr. 2011
  - 4) Sakuraba H : New treatment of Fabry disease. Asian Congress for Inherited Metabolic Diseases (ACIMD) Satellite Symposium 2011 Tokyo Meeting on Lysosomal Storage Disease Screening, Tokyo, Japan. Aug. 2011
  - 5) Sakuraba H : Development of new enzyme replacement therapy for Fabry disease based on molecular designing. The 31st Naito Conference, Glycan Expression and Regulation [II]: Metabolites, Stress Response, Microdomains, and Beyond, Sapporo, Japan. Sep. 2011
  - 6) Sakuraba H : Cardiac diagnosis and care. The 12th European Round Table on Fabry Disease, Fabry Expert Lounge 2011, Budapest, Hungary. Oct. 2011
  - 7) Sakuraba H : Lyso-glycosphingolipids as biomarkers of sphingolipidoses. The 4th International Forum for Lysosomal Storage Disorders & The 17th Japanese Society for Lysosomal Disorders, Tokyo, Japan. Oct. 2012
  - 8) Sakuraba H : Unraveling Fabry disease, improving care. The 2nd European Fabry Expert Lounge 2012, Munich, Germany, Oct. 2012
  - 9) 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, Tokyo, Japan, Dec. 2012
- 10) Sakuraba H : High Risk Screening for Fabry Disease. Asian Congress for Lysosomal Storage Disease Screening, Kumamoto, Japan, May. 2013
  - 11) Sakuraba H : E66Q: Biochemical, pathological and structural studies. 3rd Update on Fabry Nephropathy: Biomarkers, Progression and Treatment Opportunities, Hong Kong, China, Jun. 2013
  - 12) Sakuraba H : Genotype/Phenotype correlation in Fabry disease. The 15th Annual Asia LSD Symposium, Chiba, Japan, Nov. 2013
  - 13) Togawa T, Kodama T, Suzuki T, Sakuraba H: Globotriaosylsphingosine as a new biomarker of Fabry disease. The 1st Medicinal Chemistry Seminar 2010 of JSPS Asia-Africa Science Platform Program, Quezon City, Philippines, Jan. 2011
  - 14) Tsukimura T, Togawa T, Sakuraba H: High-risk screening for Fabry disease in Japan. The 1st Medicinal Chemistry Seminar 2010 of JSPS Asia-Africa Science Platform Program, Quezon City, Philippines, Jan. 2011
  - 15) Togawa T, Kodama T, Tsukimura T, Suzuki T, Sakuraba H: Globotriaosylsphingosine as a biomarker of Fabry disease. The 10th International Symposium on Lysosomal Storage Diseases, Madrid, Spain, Apr. 2011
  - 16) Tsukimura T, Kawashima I, Togawa T, Suzuki T, Chiba Y, Sakuraba H: Recombinant  $\alpha$ -galactosidase A produced in a mutant yeast is well incorporated into the kidneys of Fabry mice. The 13th Annual Asia LSD Symposium, Hong Kong, China, Apr. 2011
  - 17) Tsukimura T, Tanaka T, Suzuki T, Togawa T, Sakuraba H: High-risk screening for male patients with Fabry disease in Japan. The Second Medicinal Chemistry Seminar of JSPS Asia-Africa Science Platform Program, New Delhi, India, Oct. 2011
  - 18) Togawa T, Kodama T, Tsukimura T, Suzuki T, Sakuraba H: Evaluation of globotriaosylsphingosine as a new biomarker of Fabry disease. The Second Medicinal Chemistry Seminar of JSPS Asia-Africa Science Platform Program, New Delhi, India, Oct. 2011
  - 19) Kodama T, Togawa T, Tsukimura T, Kawashima I, Ishida Y, Suzuki T, Sakuraba H: Lyso-GM2 ganglioside: A new biomarker of Tay-Sachs disease and Sandhoff disease. The Second Medicinal Chemistry Seminar of JSPS Asia-Africa Science Platform Program, New Delhi, India, Oct. 2011
  - 20) Shibasaki F, Nakano S, Sakuraba H: Diagnostic values of modified immuno-PCR method (MUSTag) to detect  $\alpha$ -galactosidase A proteins in Fabry disease. The 4th International Forum for Lysosomal Storage Disorders & The 17th Japanese Society for Lysosomal Disorders, Tokyo, Japan, Oct. 2012
  - 21) 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, Tokyo, Japan, Dec. 2012
- 22) Mitobe S, Togawa T, Tsukimura T, Kodama T, Tanaka T, Otsuka T, Suzuki T, Sakuraba H: Mutant  $\alpha$ -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, Tokyo, Japan, Dec. 2012
- 23) Aizawa Y, Takada M, Suzuki T, Togawa T, Sakuraba H: An improved method for determination of mannose 6-phosphate residues in acid  $\alpha$ -glucosidase by means of HPLC. The 3rd Medicinal Chemistry Seminar (2012) of JSPS Asia-Africa Science Platform Program, Tokyo, Japan, Dec. 2012
- 24) 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, Tokyo, Japan, Dec. 2012
- 25) Fukano K, Ono Y, Kamikura A, Suzuki T, Sakuraba H: Ultrasensitive assay method for measurement of  $\alpha$ -galactosidase A protein in blood from Fabry patients. The 3rd Medicinal Chemistry Seminar (2012) of JSPS Asia-Africa Science Platform Program, Tokyo, Japan, Dec. 2012
- 26) 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, Tokyo, Japan, Dec. 2012
- 27) Kawashima I, Mitobe S, Kodama T, Tsukimura T, Togawa T, Sakuraba H: Development of enzyme replacement therapy with a modified enzyme and an activator for Fabry disease. The 3rd Asian Congress for Inherited Metabolic Diseases / The 55th Annual Meeting of The Japanese Society for Inherited Metabolic Diseases. Chiba, Japan, Nov. 2013
- 28) Shibasaki F, Nakano S, Togawa T, Tsukimura T, Kawashima I, Sakuraba H.: Development of a highly sensitive immuno-PCR measurement of  $\alpha$ -galactosidase A protein levels in serum and plasma. The 3rd Asian Congress for Inherited Metabolic Diseases / The 55th Annual Meeting of The Japanese Society for Inherited Metabolic Diseases. Chiba, Japan, Nov. 2013
- 29) Nakano S, Togawa T, Tsukimura T, Kawashima I, Sakuraba H, Futoshi S.: Rapid Immunochromatographic measurement of anti- $\alpha$ -galactosidase A antibodies in Fabry patients Treated with enzyme replacement therapy. The 3rd Asian Congress for Inherited Metabolic Diseases / The 55th Annual Meeting of The Japanese Society for Inherited Metabolic Diseases. Chiba, Japan, Nov. 2013
- 30) Togawa T, Tsukimura T, Katayama M, Mitobe S, Sakuraba H.: Fabry patients exhibiting no elevation in plasma globotriaosylsphingosine level. The 3rd

- Asian Congress for Inherited Metabolic Diseases / The 55th Annual Meeting of The Japanese Society for Inherited Metabolic Diseases. Chiba, Japan, Nov. 2013
- 31) Tsukimura T, Takada M, Aizawa Y, Suzuki T, Katayama M, Sakuraba H, Togawa T.: Comparative study on the content of mannose 6-phosphate residues of recombinant lysosomal enzymes. The 3rd Asian Congress for Inherited Metabolic Diseases / The 55th Annual Meeting of The Japanese Society for Inherited Metabolic Diseases. Chiba, Japan, Nov. 2013
- 32) Itoh K, Tsuji D, Namba K, Yamaguchi S, Imataki I, Ishimaru N, Sakuraba H.: Establishment of human neural cell culture systems induced from ips cells derived from Tay-Sachs disease patient for drug discovery. The 3rd Asian Congress for Inherited Metabolic Diseases / The 55th Annual Meeting of The Japanese Society for Inherited Metabolic Diseases. Chiba, Japan, Nov. 2013
- 33) Kitakaze K, Kawano K, Tsuji D, Asanuma D, Kamiya M, Urano Y, Sakuraba H, Itoh K.: Imaging of enzyme replacement with a novel fluorescent probe and purified lysosomal  $\beta$ -hexosaminidase carrying M6P-type glycans. The 3rd Asian Congress for Inherited Metabolic Diseases / The 55th Annual Meeting of The Japanese Society for Inherited Metabolic Diseases. Chiba, Japan, Nov. 2013
- 34) 櫻庭 均 : ファブリー病疑い例から確定診断に至るプロセスに関して, 第 109 回日本皮膚学会総会, 大阪, 2010. 4
- 35) 櫻庭 均 : ファブリー病の基礎と臨床 - 診断と治療のための小知識, 第 51 回日本神経学会総会, ランチョンセミナー, 東京, 2010. 5
- 36) 櫻庭 均 : ファブリー病を知り, 診断と治療に生かすために, 第 53 回日本腎臓学会学術総会, イブニングセミナー, 神戸, 2010. 6
- 37) 櫻庭 均 : ファブリー病の診断と治療へのアプローチ, 第 34 回日本小児皮膚科学会学術大会, ランチョンセミナー, 松山, 2010. 7
- 38) 櫻庭 均 : ファブリー病診断と治療のためのロードマップ, 仙台 Fabry 病研究会, 仙台, 2010. 10
- 39) 櫻庭 均 : ファブリー病の ABC: 診断と治療のために, 金沢ファブリー病研究会, 金沢, 2010. 10
- 40) 櫻庭 均 : ファブリー病の診断から治療へ, 多摩ファブリー病研究会, 東京, 2010. 12
- 41) 櫻庭 均 : ファブリー病の診断と治療のバイオマーカー: グロトリアオシルスフィンゴシン, 第 5 回ファブリー病シンポジウム, 東京, 2011. 2
- 42) 櫻庭 均 : ファブリー病をよく知るために: 分子病態から診断, 治療まで, 第 5 回埼玉酵素補充療法研究会, 大宮, 2011. 3
- 43) 櫻庭 均 : ファブリー病の診断治療戦略 - 最新のスクリーニング結果報告, 第 55 回日本腎臓学会学術総会, 横浜, 2011. 6
- 44) 櫻庭 均 : ファブリー病: その早期診断 - 早期治療のために, 第 5 回神奈川酵素補充療法研究会, 横浜, 2011. 7
- 45) 櫻庭 均 : ファブリー病治療薬研究の最前線, 第 7 回日本ファブリー病フォーラム, 東京, 2011. 7
- 46) 櫻庭 均 : ファブリー病の診断と治療

- Update, 第 3 回久留米ファブリー病研究会, 久留米, 2011. 7
- 47) 櫻庭 均 : Fabry 病の診断と治療, 第 37 回皮膚かたち研究会 ランチョンセミナー, 東京, 2011. 7
- 48) 櫻庭 均 : ファブリー病の診断と治療の最前線, ファブリー病シンポジウム in 福岡, 福岡, 2011. 9
- 49) 櫻庭 均 : 心疾患に潜むファブリー病 - その診断・治療ストラテジー, 第 5 回 Trends of Cardiovascular Disease in Nagasaki, 長崎, 2011. 11
- 50) 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, 愛知, 2012. 1
- 51) 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, 東京, 2012. 5
- 52) 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, 横浜, 2012. 6
- 53) 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, 札幌, 2012. 6
- 54) 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, 東京, 2012. 6
- 55) 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, 沖縄, 2012. 8
- 56) 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, 横浜, 2012. 8
- 57) 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, 徳島, 2012. 9
- 58) 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, 東京, 2012. 11
- 59) 櫻庭 均 : ファブリー病の診断方法と最近の話題. 京滋ファブリー病セミナー, 京都, 2012. 12
- 60) 櫻庭 均 : こんな症状を認めたら... ファブリー病を理解し, 診断・治療する. 川崎ファブリー病セミナー, 川崎, 2013. 2
- 61) 櫻庭 均 : ファブリー病の診断方法と最近の話題. 第 2 回大阪ファブリー病セミナー, 大阪, 2013. 2
- 62) 櫻庭 均 : ファブリー病 診断から治療まで. 福島ファブリー病セミナー, 福島, 2013. 2
- 63) 櫻庭 均 : 日常診療に潜在するファブリー病: 病態・診断・治療. 三重ファブリー病セミナー, 三重, 2013. 2
- 64) 櫻庭 均 : リプレガル特定使用成績調査中間報告. 第 7 回ファブリー病シンポジウム, 東京, 2013. 3
- 65) 櫻庭 均 : 日常診療で遭遇するファブリー病 病態から治療まで, 京橋ファブリー病セミナー, 東京, 2013. 3
- 66) 櫻庭 均 : ファブリー病を疑うとき 診断・治療について, ファブリー病セミナー in 新潟, 新潟, 2013. 5
- 67) 櫻庭 均 : ファブリー病の治療戦略. 熊本ファブリー病フォーラム, 熊本, 2013. 5
- 68) 櫻庭 均 : ファブリー病の新しい治療薬開発に向かって. ふくろうの会 東京シンポジウム 2013, 東京, 2013. 6
- 69) 櫻庭 均 : よくわかるシリーズ ファブリー病: ファブリー病の診断法, 第 58 回日本透析医学会 学術集会・総会, 福岡, 2013. 6
- 70) 櫻庭 均 : ファブリー病の最近の話題. ファブリー病セミナー 腎臓 Special Lecture, 福岡, 2013. 6
- 71) 櫻庭 均 : 心疾患の中に潜在するファブリー病 ファブリー病の病態・診断について



- て. 第 23 回 Educational Seminar in Cardiology, 東京, 2013. 7
- 72) 櫻庭 均 : 日常診療に潜在するファブリー病 : 病態・診断・治療. 福井ファブリー病セミナー, 福井, 2013. 7
- 73) 櫻庭 均 : ファブリー病の最近の話題. 川口ファブリー病セミナー, 川口, 2013. 7
- 74) 櫻庭 均 : ファブリー病の診断方法と最近の話題. 秋田ファブリー病セミナー, 秋田, 2013. 8
- 75) 櫻庭 均 : ファブリー病へのアプローチ 診断・治療可能な希少疾患を見逃さないために. 西湘ファブリー病セミナー, 神奈川, 2013. 10
- 76) 櫻庭 均 : ファブリー病を知ろう 病態・診断・治療. 函館ファブリー病セミナー, 函館, 2013. 10
- 77) 櫻庭 均 : ファブリー病 その診断, 治療の核心に迫る. 弘前ファブリー病セミナー, 青森, 2013. 10
- 78) 櫻庭 均 : 治療可能な希少疾病ファブリー病 ~ 酵素補充療法の実際 ~. 第 40 回 日本小児臨床薬理学会 学術集会, 横浜, 2013. 11
- 79) 菅原佳奈子, 櫻庭 均 : 酵母で生産した新規酵素のファブリー病モデルマウス末梢神経および腎臓に対する効果の検討. 第 52 回小児神経学会総会, 福岡, 2010. 5
- 80) 月村考宏, 千葉靖典, 川島育夫, 渡邊 徹, 児玉 敬, 福重智子, 金蔵拓郎, 鈴木俊宏, 兎川忠靖, 櫻庭 均: メタノール資化性酵母で生産した組み換えヒト  $\beta$ -ガラクトシダーゼのファブリー病マウスに対する効果. 第 52 回日本先天代謝異常学会. 大阪, 2010. 10
- 81) 黒田麻祐子, 鈴木俊宏, 小谷政晴, 川島育夫, 兎川忠靖, 伊藤孝司, 千葉靖典, 福重智子, 金蔵拓郎, 櫻庭 均 : Sandhoff 病モデルマウス由来ニューロスフェア株の樹立とその応用, 第 52 回日本先天代謝異常学会, 大阪, 2010. 10
- 82) 児玉 敬, 兎川忠靖, 川島育夫, 月村考宏, 鈴木俊宏, 福重智子, 金蔵拓郎, 櫻庭 均 : 臓器組織の Lyso-Gb3 はファブリー病の酵素補充療法における治療のバイオマーカーになり得る, 第 52 回日本先天代謝異常学会, 大阪, 2010. 10
- 83) 川島育夫, 月村考宏, 児玉 敬, 鈴木俊宏, 兎川忠靖, 渡邊 徹, 千葉靖典, 福重智子, 金蔵拓郎, 田島陽一, 芝崎 太, 櫻庭 均 : メタノール資化性酵母により産生した組換えヒト  $\beta$ -ガラクトシダーゼ A はファブリー病モデルマウスに蓄積する基質を分解する, 第 83 回日本生化学会大会, 神戸, 2010. 12
- 84) 兎川忠靖, 月村考宏, 川島育夫, 田中利絵, 児玉 敬, 鈴木俊宏, 櫻庭 均 : ファブリー病のハイリスク・スクリーニング診断システムの構築, 第 83 回日本生化学会大会, 神戸, 2010. 12
- 85) 月村考宏, 田島陽一, 川島育夫, 千葉靖典, 鈴木俊宏, 兎川忠靖, 櫻庭 均 : 酵素増強療法が有効な変異  $\beta$ -ガラクトシダーゼと基質アナログの分子間相互作用解析, 第 83 回日本生化学会大会, 神戸, 2010. 12
- 86) 渡邊 徹, 高岡 友紀, 櫻庭 均, 地神芳文, 千葉靖典: メタノール資化性酵母 *Ogataea minuta* によるヒトサポシン B の生産, 第 83 回日本生化学会大会, 神戸, 2010. 12
- 87) 田島陽一, 川島育夫, 芝崎 太, 千葉靖典, 月村考宏, 櫻庭 均 : 分子設計によるファブリー病に対する新しい酵素薬の開発, 第 83 回日本生化学会大会, 神戸, 2010. 12
- 88) 児玉 敬, 兎川忠靖, 川島育夫, 月村考宏, 鈴木俊宏, 福重智子, 金蔵拓郎, 櫻庭 均 : ファブリー病治療のためのバイオマーカーとしての臓器組織中 Lyso-Gb, 第 83 回

- 日本生化学会大会, 神戸, 2010. 12
- 89) 黒田麻祐子, 鈴木俊宏, 小谷政晴, 田島陽一, 川島育夫, 兎川忠靖, 辻 大輔, 伊藤孝司, 千葉靖典, 福重智子, 金蔵拓郎, 櫻庭 均: Sandhoff 病モデルマウス由来ニューロスフェア株を用いた酵素補充モデルの構築, 第 83 回日本生化学会大会, 神戸, 2010. 12
- 90) 黒田麻祐子, 鈴木俊宏, 小谷政晴, 田島陽一, 川島育夫, 兎川忠靖, 辻 大輔, 伊藤孝司, 千葉靖典, 福重智子, 金蔵拓郎, 櫻庭 均: Sandhoff 病に対する ex vivo 遺伝子治療モデルの開発, 第 83 回日本生化学会大会, 神戸, 2010. 12
- 91) 北風圭介, 松岡和彦, 辻 大輔, 櫻庭 均, 田島陽一, 伊藤孝司: 大腸菌発現系によるヒト GM2 activator protein の獲得およびヒト  $\alpha$ -hexosaminidase との相互作用の解析, 第 83 回日本生化学会大会, 神戸, 2010. 12
- 92) 櫻庭 均, 齋藤 静司, 大野 一樹, 兎川忠靖, 鈴木俊宏, 月村考宏: ファブリー病データベースの構築, 第 15 回日本ライソゾーム病研究会, 東京, 2010. 12
- 93) 櫻庭 均: 臨床遺伝学講座では, この様な研究をしています, 臨床遺伝学公開シンポジウム 2011. 東京, 2011. 3
- 94) 兎川忠靖: Lyso-Gb3 はファブリー病の有用なバイオマーカーです. 臨床遺伝学公開シンポジウム 2011. 東京, 2011. 3
- 95) 月村考宏: 酵母を利用したファブリー病治療薬の開発を目指します, 臨床遺伝学公開シンポジウム 2011. 東京, 2011. 3
- 96) 鈴木俊宏: 組み換え酵素薬の取り込みに関わる分子を探索しています, 臨床遺伝学公開シンポジウム 2011. 東京, 2011. 3
- 97) 黒田麻祐子: ザンドホッフ病における神経系細胞に対する酵素補充モデルを構築しました. 臨床遺伝学公開シンポジウム. 東京, 2011. 3
- 98) 児玉 敬: 脳障害を伴うリソゾーム病のバイオマーカーを探索しています. 臨床遺伝学公開シンポジウム 2011. 東京, 2011. 3
- 99) 児玉 敬, 兎川忠靖, 川島育夫, 石田 洋一, 鈴木 實, 辻 大輔, 伊藤孝司, 千葉靖典, 月村考宏, 鈴木俊宏, 櫻庭 均: リゾ-GM2 ガングリオシド: GM2 ガングリオシド-シスのバイオマーカー, 日本薬学会第 131 年会. 静岡, 2011. 3
- 100) 黒田麻祐子, 鈴木俊宏, 小谷政晴, 田島陽一, 川島育夫, 兎川忠靖, 辻 大輔, 伊藤孝司, 千葉靖典, 福重智子, 金蔵拓郎, 櫻庭 均: Sandhoff 病モデルマウス由来ニューロスフェアにおけるヒト組み換え Hex A 酵素の取り込み, 日本薬学会第 131 年会. 静岡, 2011. 3
- 101) 月村考宏, 田中利絵, 児玉 敬, 川島育夫, 鈴木俊宏, 兎川忠靖, 櫻庭 均: ファブリー病のハイリスク・スクリーニング, 日本薬学会第 131 年会. 静岡, 2011. 3
- 102) 兎川忠靖, 児玉 敬, 川島育夫, 月村考宏, 鈴木俊宏, 福重智子, 金蔵拓郎, 櫻庭 均: ファブリー病の治療のバイオマーカー: グロボトリアオシルフスフィンゴシン, 日本薬学会第 131 年会. 静岡, 2011. 3
- 103) 櫻庭 均: ファブリー病データベース: その分子病態解明と臨床表現型予測への応用, 第 53 回日本小児神経学会総会. 横浜, 2011.5
- 104) 北風 圭介, 堂園 幸恵, 辻 大輔, 櫻庭 均, 田島陽一, 伊藤孝司: ヒト  $\alpha$ -hexosaminidase と GM2 activator protein との相互作用の解析, 第 84 回日本生化学会大会. 京都, 2011. 9
- 105) 月村考宏, 田中利絵, 児玉 敬, 川島育夫, 齋藤 静司, 鈴木俊宏, 兎川忠靖, 櫻庭 均: ファブリー病ハイリスク・スクリーニングの有用性と問題点, 第 84 回日本生化学

- 学会大会. 京都, 2011. 9
- 106) 兎川忠靖, 月村考宏, 兎玉 敬, 田中利絵, 川島育夫, 齋藤 静司, 鈴木俊宏, 櫻庭均 : ファブリー病の診断における  $\alpha$ -ガラクトシダーゼの E66Q アミノ酸置換の重要性, 第 84 回日本生化学会大会. 京都, 2011. 9
- 107) 堂園幸恵, 辻 大輔, 松岡和彦, 北風圭介, 櫻庭 均, 伊藤孝司 : 改変型ヒト  $\beta$ -hexosaminidase B の高発現 CHO 細胞株の樹立と無血清大量培養系の構築, 第 84 回日本生化学会大会. 京都, 2011. 9
- 108) 田島陽一, 横山 清司, 川島育夫, 貞任大地, 設楽浩志, 多屋長治, 月村考宏, 廣井隆親, 芝崎 太, 櫻庭 均 : 免疫寛容ファブリー病モデルマウスを用いた新規ファブリー病酵素補充法の検討, 第 84 回日本生化学会大会. 京都, 2011. 9
- 109) 川島育夫, 渡邊 徹, 千葉靖典, 兎玉 敬, 月村考宏, 兎川忠靖, 芝崎 太, 櫻庭 均 : 遺伝子操作した酵母より生産した組換えヒトサポシン B の  $\alpha$ -ガラクトシダーゼ A 活性増強効果, 第 84 回日本生化学会大会. 京都 2011. 9
- 110) 兎玉 敬, 兎川忠靖, 川島育夫, 石田 洋一, 鈴木 實, 辻 大輔, 伊藤孝司, 千葉靖典, 月村考宏, 鈴木俊宏, 櫻庭 均 : GM2 ガングリオシドーシスのバイオマーカーとしての Lyso-GM2, 第 84 回日本生化学会大会. 京都, 2011. 9
- 111) 月村考宏, 兎川忠靖, 兎玉 敬, 田中利絵, 川島育夫, 齋藤 静司, 鈴木俊宏, 櫻庭均 : GLA における p.E66Q は遺伝的多型か, 第 16 回日本ライソゾーム病研究会. 東京, 2011. 9
- 112) 兎玉 敬, 兎川忠靖, 川島育夫, 石田洋一, 鈴木 實, 辻 大輔, 伊藤孝司, 月村考宏, 鈴木俊宏, 櫻庭 均 : Lyso-GM2 : GM2 ガングリオシドーシスのバイオマーカー, 第 53 回日本先天代謝異常学会総会, 第 10 回アジア先天代謝異常症シンポジウム. 千葉, 2011. 11
- 113) 兎川忠靖, 兎玉 敬, 月村考宏, 柏 志保, 川島育夫, 鈴木俊宏, 櫻庭 均 : ファブリー病のバイオマーカーとしての lyso-Gb3 の評価, 第 53 回日本先天代謝異常学会総会, 第 10 回アジア先天代謝異常症シンポジウム. 千葉, 2011. 11
- 114) 田中利絵, 月村考宏, 兎玉 敬, 川島育夫, 齋藤 静司, 鈴木俊宏, 兎川忠靖, 櫻庭均 : ファブリー病男性患者のためのハイリスク・スクリーニング, 第 53 回日本先天代謝異常学会総会, 第 10 回アジア先天代謝異常症シンポジウム. 千葉, 2011. 11
- 115) 森山 厚子, 月村考宏, 田島陽一, 川島育夫, 兎玉 敬, 福重智子, 金蔵拓郎, 鈴木俊宏, 兎川忠靖, 櫻庭 均 : 改変型  $\beta$ -N-アセチルガラクトサミニダーゼの生産と精製, 第 53 回日本先天代謝異常学会総会, 第 10 回アジア先天代謝異常症シンポジウム. 千葉, 2011. 11
- 116) 月村考宏, 田中利絵, 兎玉 敬, 川島育夫, 齋藤 静司, 鈴木俊宏, 兎川忠靖, 櫻庭均 : E66Q を伴う  $\alpha$ -ガラクトシダーゼ A の生化学的及び病理学的解析, 第 53 回日本先天代謝異常学会総会, 第 10 回アジア先天代謝異常症シンポジウム. 千葉, 2011. 11
- 117) 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. 京都, 2012. 3
- 118) 向日良夫, 鈴木俊宏, 兎川忠靖, 片山昌勅, 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. 札幌, 2012. 3
- 119) 兎川忠靖, 兎玉 敬, 月村考宏, 柏 志保, 川島育夫, 鈴木俊宏, 櫻庭 均 : ファブリー

- 一病の診断における Lyso-Gb3 の評価, 日本薬学会第 132 年会. 札幌, 2012. 3
- 120) 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. 岐阜, 2012. 11
- 121) 水戸部さゆり, 兎川忠靖, 月村考宏, 土井研人, 野入英世, 赤井靖宏, 齋藤能彦, 芳野 信, 竹中俊宏, 櫻庭 均: M296I 変異 GLA を有するファブリー病患者は血漿中 Lyso-Gb3 濃度の増加を伴わない, 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. 岐阜, 2012. 11
- 122) 辻 大輔, 難波建多郎, 石丸直澄, 櫻庭均, 伊藤孝司: Tay-Sachs 病患者由来 iPS 細胞の樹立と分化神経系細胞に対する酵素補充効果の検討, 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. 岐阜, 2012. 11
- 123) 北風圭介, 辻 大輔, 難波建多郎, 浅沼大祐, 神谷真子, 浦野泰照, 櫻庭 均, 伊藤孝司: 新規人工蛍光基質を用いたリソソーム酵素の脳内補充効果の *in vivo* イメージング, 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. 岐阜, 2012. 11
- 124) 月村考宏, 田中利絵, 大塚智子, 水戸部さゆり, 鈴木俊宏, 齋藤静司, 兎川忠靖, 櫻庭 均: ハイリスク群の男性を対象としたファブリー病スクリーニング, 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. 岐阜, 2012. 11
- 125) 鈴木俊宏, 櫻庭 均: ヒト正常組織由来培養細胞における組換えリソソーム酵素の取り込み, 第 85 回日本生化学会大会, 福岡, 2012. 12
- 126) 月村考宏, 田中利絵, 大塚智子, 水戸部さゆり, 鈴木俊宏, 齋藤静司, 兎川忠靖, 櫻庭 均: 男性を対象としたファブリー病のハイリスク・スクリーニング, 第 85 回日本生化学会大会, 福岡, 2012. 12
- 127) 水戸部さゆり, 兎川忠靖, 月村考宏, 児玉敬, 齋藤静司, 鈴木俊宏, 櫻庭 均: 血漿中 Lyso-Gb3 濃度の増加しないファブリー病症例群の解析, 第 85 回日本生化学会大会, 福岡, 2012. 12
- 128) 北風圭介, 辻 大輔, 浅沼大祐, 神谷真子, 浦野泰照, 櫻庭 均, 伊藤孝司: 酵素の分子構造改変に基づく Tay-Sachs 病治療薬の開発. 第 85 回日本生化学会大会. 福岡, 2012. 12
- 129) 難波建多郎, 辻 大輔, 櫻庭 均, 伊藤孝司: Tay-Sachs 病患者由来 iPS 細胞の樹立と中枢神経系モデルの構築. 第 85 回日本生化学会大会. 福岡, 2012. 12
- 130) 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: ファブリー病で蓄積する糖脂質の解析. 第 85 回日本生化学会大会. 福岡, 2012. 12
- 131) 北風圭介, 辻 大輔, 浅沼大祐, 神谷真子, 浦野泰照, 櫻庭 均, 伊藤孝司: 酵素の分子構造改変に基づく Tay-Sachs 病治療薬の開発. 日本薬学会第 133 年会. 横浜, 2013. 3
- 132) 水戸部さゆり, 兎川忠靖, 月村考宏, 齋藤静司, 鈴木俊宏, 櫻庭 均: 血漿中 Lyso-Gb3 濃度の増加を伴わない特異なファブリー病患者群に関する研究. 日本薬学会第 133 年会. 横浜, 2013. 3
- 133) 月村考宏, 高澤かおり, 山下翔悟, 水戸部さゆり, 鈴木俊宏, 片山昌勅, 兎川忠靖, 櫻庭 均: グロボトリアオシルセラミドの新規測定法の開発: ファブリー病バイオマーカーへの応用. 日本薬学会第 133 年会

. 横浜, 2013. 3

- 134) 高田 大, 相澤良明, 月村考宏, 兎川忠靖, 鈴木俊宏, 櫻庭 均 : リソソーム酵素中のマンノース-6-リン酸残基の測定. 日本薬学会第 133 年会. 横浜, 2013. 3
- 135) 月村考宏, 高田 大, 相澤良明, 鈴木俊宏, 片山昌勅, 櫻庭 均, 兎川忠靖 : マンノース-6-リン酸残基の新規定量法の開発 : 組換えヒトリソソーム酵素解析への応用. 第 86 回日本生化学会大会. 横浜, 2013. 9
- 136) 北風圭介, 河野加菜子, 田島陽一, 櫻庭均, 伊藤孝司 : ティー サックス病の新規治療薬開発を目指した機能改変型ヒト -ヘキサミニダーゼ B の精製および評価. 第 86 回日本生化学会大会. 横浜, 2013. 9
- 137) 田島陽一, 芝崎 太, 櫻庭 均 : ポンペマウス骨格筋における p62 と Parkin の蓄積 . 第 36 回日本分子生物学会年会. 神戸, 2013. 12

G . 知的財産権の出願・登録状況 ( 予定を含む )  
該当なし