

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

分担研究者：酒井規夫 大阪大学大学院医学系研究科 小児科学講座

研究要旨

リソソーム病の一つであり、著明な骨病変、心弁膜症、神経症状を来すムコリピドーシスの培養皮膚線維芽細胞を用いて、この疾患の病態解明とライソゾーム酵素の補充による治療法の開発を行なった。またもう一つのライソゾーム病であるクラッペ病についても変異解析と、その変異蛋白の発現実験系を用いてシャペロン療法の可能性について解析を行なったので報告する。

A. 研究目的

ムコリピドーシス II/III (MLII/III)の患者の培養皮膚線維芽細胞においてライソゾーム酵素の糖鎖のリン酸化が障害されることにより、様々な基質が蓄積することが基本病態と考えられるが、それ以外にライソゾームの pH、オートファジー、膜のエンドサイトーシスなどにおける病態を解明する。また正常細胞内のライソゾーム酵素を塩化アンモニウム処理することによって培養液中に放出する現象を用いて、ライソゾーム酵素の混合液を作成し、治療薬の開発を目的とした。

また、クラッペ病の日本人の病型をまとめ、変異解析を行なうことで遺伝子型-表現型相関を解析し、変異蛋白の一過性発現系を構築して、ガラクトシダーゼのシャペロン NOEV の有効性を確認することを目的とした。

B. 研究方法

- 1) ライソゾーム酵素混合液の作成；正常細胞に塩化アンモニウムを負荷し、培養液中に出てきた酵素を濃縮して作成した。
- 2) ムコリピドーシスの患者細胞におけるライソゾームの変化の解析と前記酵素混合液の治療

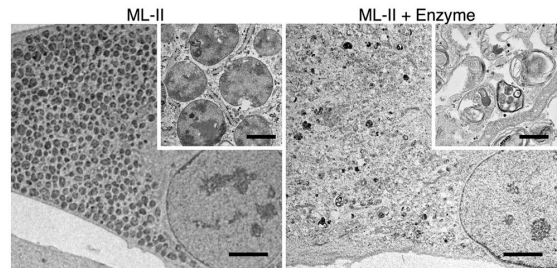
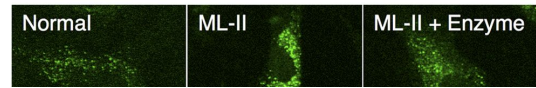
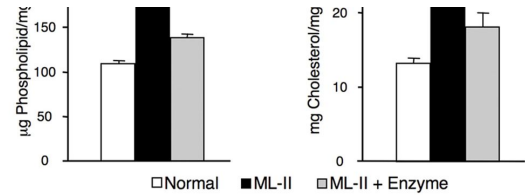
効果の解析；LysoSensor を用いて細胞を染色し、ライソゾームの pH を測定し、正常との差を調べ、治療によってどうなるかを解析した。ライソゾームの基質として Phospholipid と Cholesterol を例にとりその量を正常と比較し、治療効果を調べた。ライソゾームの数(量)を LysoTracker と DAPI との蛍光量を用いて測定し、正常細胞との差を調べ、治療による効果を解析した。BODIPY-Cer を培養細胞に負荷し、その取り込みを最上細胞と比較し、治療効果を解析した。オートファジーの状態を LC3 の Western を用いて正常と比較し、酵素治療での反応を見る。またミトコンドリアの形態変化についても観察した。電子顕微鏡で Inclusion body の様子を酵素治療の前後で観察した。

- 3) クラッペ病の日本人症例の解析；5 1 例について、その臨床病型と遺伝子変異について解析した。高頻度変異について発現ベクターを作成し、その酵素活性と前駆体からの成熟について解析した。
- 4) クラッペ病の変異蛋白に対する NOEV のシャペロン効果；変異蛋白の発現系を用いて、シャペロン物質 NOEV の効果について解析した。

C. 研究結果

5) ライソゾーム酵素混合液の作成；ライソゾーム混合液の酵素活性を、正常細胞の培養液上清と比較すると、 α -hexosaminidaseA の 20 倍を最高に上昇しており、そのパターンは、MLII 細胞の上清における漏れ出た酵素活性の比と類似していた。これを疾患細胞に負荷したあと細胞内の酵素活性は負荷前より上昇し、これは M-6-P の濃度依存性に阻害された。

6) ムコリドーシスの患者細胞におけるライソゾームの変化の解析と前記酵素混合液の治療効果の解析；ライソゾームの pH は正常で 4.8 なのに対し、5.3 と上昇し、酵素治療に反応して 5.0 程度に回復した。ライソゾームの基質は正常に比し疾患細胞で増加していたが、これは酵素治療に反応して回復した。ライソゾームの DAPI 染色に対する比としての量は正常で 0.4 であったが疾患細胞で 1.2 と増加し、治療によって 0.8 と低下した。エンドサイトーシスの状態を BODIPY-Cer の取り込みでみると、MLII ではゴルジ領域に停滞していた流れが、酵素治療後は正常化していた。正常細胞に比し MLII 細胞では LC3 の発現が上昇しているが、これも治療により改善が Western でみられた。またミトコンドリアの形態も MLII では fragmentation が多いのが治療により改善がみられた。顕微鏡で見る Inclusion body は酵素治療後に明らかに減少していることが観察された。



7) クラッペ病の日本人症例の解析；日本人 51 人のクラッペ病患者の臨床病型をまとめ、乳児型は全体の 41% と半分以下であることを明らかにした。そして後期乳児型 20%、若年型 10%、成人型 29% と、成人型もかなり多いことが判明しており、日本人の特徴と考えられる。また、変異解析のまとめから、高頻度変異 7 つで日本人のクラッペ病の 6 割が同定できること、また遺伝子型 / 表現型相関の解析から、乳児型変異 4 つ、遅発型変異 3 つを見つけており、今後診断時に遺伝子診断から臨床病型の類推に重要な情報となった。また、変異の重症度と western blot で確認した蛋白のプロセッシングの効率が、乳児型で悪く、若年型変異で高いことも確認した。

8) クラッペ病の変異蛋白に対する NOEV のシャペロン効果；酵素活性に対する効果としては乳児型の変異に対してはその有効性は明らかでなかったが、遅発型の変異 3 つに対してはいずれも有効性が見られ、2 μ M で最大の効果を認めた。また、Western blot からは前駆体の量は変異にあまり関係ないが、ライソゾームに運搬されたあとにプロセスされて成熟すると言われている成熟タンパク質の量は、正常蛋白、遅発型変異に多く、乳児型蛋白は成熟蛋白をほ

とんど認めないことが判明した。

D. 考察

ムコリピドーシスの繊維芽細胞ではライソゾーム酵素の運搬障害により、ライソゾーム内の酵素が減少し、その分解基質が蓄積するのみならず、pH 上昇、エンドサイトーシスの異常、オートファジー亢進、ミトコンドリアの形態異常など様々な細胞機能に異常を来していることが解明された。またこれがライソゾーム酵素の調整混合液を用いた治療により、多くの細胞機能がかなり改善することが認められ、今後 *in vivo* での効果を試す意義があると考えられる。

ケミカルシャペロン NOEV は、クラッペ病の原因酵素ガラクトセレブロシダーゼの阻害効果も認め、その熱安定性を増大させることがわかった。*in vivo* で変異酵素の酵素活性の増大は、遅発型の変異で明らかであり、重症な乳児型には効果は弱いと考えられた。活性の上昇する変異は成熟蛋白の増加が認められており、NOEV により ER からライソゾームへの運搬が高率良く行なわれていることが判明した。

E. 結論

ムコリピドーシスは大半のライソゾーム酵素の減少をとまなうことにより、基質の蓄積以上に細胞内の様々な機能異常を来しているが、ライソゾーム酵素の混合液の治療により、有効に細胞内に取り込まれることが明らかになり、今後の治療開発の将来性を示すものと考えられた。

ケミカルシャペロン NOEV は、クラッペ病の原因酵素ガラクトセレブロシダーゼの高頻度の遅発型変異 4 つに対し、そのライソゾームへの運搬効率を上昇し、成熟タンパク量を増やすことによって治療効果が想定される。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Miyoshi Y, Sakai N, Hamada Y, Tachibana M, Hasegawa Y, Kiyohara Y, Yamada H, Murakami M, Kondou H, Kimura-Ohba S, Mine J, Sato T, Kamio N, Ueda H, Suzuki Y, Shiomi M, Ohta H, Shimozawa N, Ozono K., Clinical aspects and adrenal functions in eleven Japanese children with X-linked adrenoleukodystrophy., *Endocr J.* 57(11): 965-72, 2010
- 2) Terao M, Sakai N, Higashiyama S, Kotobuki Y, Tanemura A, Wataya-Kaneda M, Yutsudo M, Ozono K, Katayama I., Cutaneous symptoms in a patient with cardiofaciocutaneous syndrome and increased ERK phosphorylation in skin fibroblasts., *Br J Dermatol.* 163(4):881-4, 2010
- 3) Kobayashi H, Takahashi-Fujigasaki J, Fukuda T, Sakurai K, Shimada Y, Nomura K, Ariga M, Ohashi T, Eto Y, Otomo T, Sakai N, Ida H., Pathology of the first autopsy case diagnosed as mucopolipidosis type III α/β suggesting autophagic dysfunction., *Mol Genet Metab.* 102(2):170-5, 2011
- 4) Yamamoto T, Tanaka H, Kobayashi H, Okamura K, Tanaka T, Emoto Y, Sugimoto K, Nakatome M, Sakai N, Kuroki H, Yamaguchi S, Matoba R., Retrospective review of Japanese sudden unexpected death in infancy: The importance of metabolic autopsy and expanded newborn screening., *Mol Genet Metab.* 102(4): 399-406, 2011
- 5) Otomo T, Higaki K, Nanba E, Ozono K, Sakai N., Lysosomal storage causes cellular dysfunction In mucopolipidosis II skin

- fibroblasts., *J Biol Chem.* 286(40): 35283-90, 2011
- 6) Hashimoto N, Kagitani-Shimono K, Sakai N, Otomo T, Tominaga K, Nabatame S, Mogami Y, Takahashi Y, Imai K, Yanagihara K, Okinaga T, Nagai T, Taniike M and Ozono K, SLC2A1 gene analysis of Japanese patients with glucose transporter 1 deficiency syndrome, *J Hum Genet.* 56(12): 846-51, 2011
- 7) 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
- 8) Otomo T, Hossain MA, Ozono K, Sakai N., Genistein reduces heparan sulfate accumulation in human mucopolidosis II skin fibroblasts., *Mol Genet Metab.* 105(2):266-9, 2012
- 9) Koshimizu T, Kawai M, Kondou H, Tachikawa K, Sakai N, Ozono K, Michigami T., Vinculin functions as regulator of chondrogenesis., *J Biol Chem.* 287(19):15760-75, 2012
- 10) 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.* 107(3):513-20, 2012
- 11) Miura K, Namba N, Fujiwara M, Ohata Y, Ishida H, Kitaoka T, Kubota T, Hirai H, Higuchi C, Tsumaki N, Yoshikawa H, Sakai N, Michigami T, Ozono K., An overgrowth disorder associated with excessive production of cGMP due to a gain-of-function mutation of the natriuretic peptide receptor 2 gene., *PLoS One.* 7(8):e42180, 2012
- 12) 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.* 512(2):456-9, 2012
- 13) Hara M, Inokuchi T, Taniwaki T, Otomo T, Sakai N, Matsuishi T, Yoshino M., An adult patient with mucopolidosis III alpha/beta presenting with parkinsonism., *Brain Dev.* 35(5):462-5, 2013
- 14) 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.* 35(6):579-81, 2013
- 15) Chang B, Gorbea C, Lezin G, Li L, Shan L, Sakai N, Kogaki S, Otomo T, Okinaga T, Hamaoka A, Yu X, Hata Y, Nishida N, Yost HJ, Bowles NE, Brunelli L, Ichida F., 14-3-3ε Gene variants in a Japanese patient with left ventricular noncompaction and hypoplasia of the corpus callosum., *Gene.* 515(1):173-80, 2013
- 16) Kardas F, Uzak AS, Hossain A, Sakai N, Canpolat M, Yikilmaz A., A novel homozygous GALC mutation: Very early onset and rapidly progressive Krabbe disease., *Gene.* 517(1):125-7, 2013

- 17) Eto K, Sakai N, Shimada S, Shioda M, Ishigaki K, Hamada Y, Shinpo M, Azuma J, Tominaga K, Shimojima K, Ozono K, Osawa M, Yamamoto T., Microdeletions of 3p21.31 characterized by developmental delay, distinctive features, elevated serum creatine kinase levels, and white matter involvement., *Am J Med Genet A*. 2013 Dec;161(12):3049-56.
- 18) Hossain MA, Otomo T, Saito S, Ohno K, Sakuraba H, Hamada Y, Ozono K, Sakai N., Late-onset Krabbe disease is predominant in Japan and its mutant precursor protein undergoes more effective processing than the infantile-onset form., *Gene*. 2013 Nov 16. doi:pri: S0378-1119(13)01515-1. 10.1016/j.gene.2013.11.003.
2. 学会発表
- 1) 田中あけみ, 酒井規夫, 奥山虎之, 鈴木康之, 澤田智, 大橋十也, 大浦敏博, 麦島秀雄, 田中藤樹, 大友孝信、ムコ多糖症 II 型における造血幹細胞移植の中樞神経系への効果について(多施設共同研究)、第 52 回日本小児神経学会総会、横浜、2010.5
- 2) 大友 孝信、檜垣 克美、難波 栄二、大園 恵一、酒井 規夫、ムコリピドーシス II 型の皮膚線維芽細胞ではライソゾームの成熟異常と pH 上昇を来している、第 52 回日本先天代謝異常学会総会、大阪、2010.10
- 3) 赤木 幹弘、豊島 光雄、山村 なつみ、鈴木 保宏、Hossain Arif、濱田 悠介、大友 孝信、酒井 規夫、大園 恵一、日本人 PKAN 症例の遺伝子解析、第 52 回日本先天代謝異常学会総会、大阪、2010.10
- 4) 長谷川 泰浩、池田 佳世、橘 真紀子、山田 寛之、清原 由起、近藤 宏樹、三善 陽子、酒井 規夫、大園 恵一、小児期発症 Wilson 病 13 例における酢酸亜鉛製剤の有用性について、第 52 回日本先天代謝異常学会総会、大阪、2010.10
- 5) ホセイン モハンマト アリフ、大友 孝信、濱田 悠介、赤木 幹弘、大園 恵一、酒井 規夫、Distribution of the Clinical Phenotype of Krabbe Disease in Japan、第 52 回日本先天代謝異常学会総会、大阪、2010.10
- 6) 濱田 悠介、大友 孝信、酒井 規夫、田中 雅嗣、大園 恵一、ピルビン酸脱水素酵素複合体欠損症患者に対するピルビン酸療法開始前後での呼気ガス試験による評価、第 52 回日本先天代謝異常学会総会、大阪、2010.10
- 7) 酒井 規夫、シンポジウム2；先天性代謝異常症マス・スクリーニングのこれから、マス・スクリーニングにおける遺伝カウンセリング、第52回日本先天代謝異常学会総会、大阪、2010.10
- 8) 酒井規夫、日本人クラッペ病の表現型の分布と新生児マススクリーニングを含めた診断/治療ガイドライン、第15回日本ライソゾーム病研究会2010.12
- 9) 渡邊順子、大平智子、加藤俊一、矢部普正、酒井規夫、大友孝信、芳野 信:骨髄移植を受けた I-cell 病患者の長期予後 第 15 回日本ライソゾーム病研究会 2010.12
- 10) N Sakai, A Hossain, T Otomo, Y Hamada, T Okinaga, H Ohta, K Ozono、Patients with Krabbe disease in Japan: phenotype and treatment、10th International Symposium on Lysosomal Storage Diseases、Spain、2011.4
- 11) 濱田悠介、大友孝信、酒井規夫、大園恵一、田中雅嗣、ピルビン酸脱水素酵素複合体欠損症患者に対する呼気ガス試験による診断の試み、第 7 回近畿先天代謝異常症研究会、大阪、2011.6
- 12) 濱田悠介、東純史、Mohammad Arif Hossain、正島和典、大友孝信、曹秀樹、酒井規夫、大

- 大園恵一、胆のう乳頭腫を呈した異染性白質ジストロフィーの2症例、第7回近畿先天代謝異常症研究会、大阪、2011.6
- 13) 酒井規夫、ミニレクチャー「ライソゾーム病の遺伝カウンセリング」、第7回近畿先天代謝異常症研究会、大阪、2011.6
- 14) 佐藤友紀、酒井規夫、金川武司、大友孝信、濱田悠介、國府力、小巻正泰、吉津紀久子、西田千夏子、市村沙希、松村泰志、野口眞三郎、大阪大学病院における電子カルテによる遺伝子情報管理の取り組み、遺伝医学合同学術集会 2011、京都、2011.6
- 15) 小巻正泰、酒井規夫、金川武司、大友孝信、濱田悠介、國府力、佐藤友紀、吉津紀久子、西田千夏子、市村沙希、野口眞三郎、全国遺伝子医療部門におけるホームページに関する実態調査報告、遺伝医学合同学術集会 2011、京都、2011.6
- 16) Mohammad Arif Hossain, Takanobu Otomo, Yusuke Hamada, Motohiro Akagi, Keiichi Ozono, Norio Sakai, Screening of seven common mutations is effective to predict the phenotypes of Krabbe disease patients in Japan、ライソゾーム病スクリーニング東京会議 2011、東京、2011.8
- 17) 酒井規夫、濱田悠介、Mohammad Arif Hossain、大友孝信、大園恵一、後期乳児型異染性白質ジストロフィーに対する造血幹細胞移植の効果について、第16回日本ライソゾーム病研究会、東京、2011.9
- 18) 酒井規夫、濱田悠介、大友孝信、乾 幸治、大園恵一、ゴーシェ病 I 型に対する酵素補充療法の長期経過について、第16回日本ライソゾーム病研究会、東京、2011.9
- 19) 大友 孝 信 、 Mucopolysaccharidosis II: Pathophysiology to Therapy (ムコリピドーシス II 型の病態解明と治療法の開発)、第16回日本ライソゾーム病研究会、東京、2011.9
- 20) 大友孝信、檜垣克美、難波栄二、大園恵一、酒井規夫、ムコリピドーシス II 型・III 型に対する新しい治療法の開発(1)全ライソゾーム酵素補充法の確立、第53回日本先天代謝異常学会学術集会、千葉、2011.11
- 21) 大友孝信、檜垣克美、難波栄二、大園恵一、酒井規夫、ムコリピドーシス II 型・III 型に対する新しい治療法の開発(2)酵素補充療法による治療効果、第53回日本先天代謝異常学会学術集会、千葉、2011.11
- 22) 大友孝信、大園恵一、酒井規夫、ムコリピドーシス II 型 (I-cell disease) 細胞におけるゲニステインの効果について、第53回日本先天代謝異常学会学術集会、千葉、2011.11
- 23) 濱田悠介、中野さやか、新寶理子、東純史、大友孝信、富永康仁、下野九理子、沖永剛志、酒井規夫、大園恵一、ムコ多糖症□型の発達と発育に対する酵素補充療法の効果、第53回日本先天代謝異常学会学術集会、千葉、2011.11
- 24) 濱田悠介、林真貴子、豊田健太郎、下野九理子、沖永剛志、酒井規夫、大園恵一、松下賢治、阿部暁子、早坂清、多彩な症状を呈した OPA1 異常症の兄妹例、第53回日本先天代謝異常学会学術集会、千葉、2011.11
- 25) 濱田悠介、中野さやか、新寶理子、東純史、大友孝信、富永康仁、下野九理子、沖永剛志、酒井規夫、大園恵一、非常に緩徐な神経学的進行を呈した副腎白質ジストロフィーの一症例、第53回日本先天代謝異常学会学術集会、千葉、2011.11
- 26) ホセインモハンマドアリフ、大友孝信、濱田悠介、赤木幹弘、大園恵一、酒井規夫、In vitro transient experiment for the common mutations of Krabbe disease in Japan、第53回日本先天代謝異常学会学術集会、千葉、2011.11

- 27) Norio Sakai, Respiratory impairment and NPPV treatment in patients with late-onset Pompe disease receiving enzyme replacement therapy, 5th European Symposium on Steps Forward in Pompe Disease, Hungary, 2011.12
- 28) 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
- 29) 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
- 30) 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54回日本先天代謝異常学会、2012.11
- 31) 新寶理子、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
- 32) 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
- 33) 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
- 34) 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
- 35) 中野さやか, 新寶理子, 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, 大園恵一、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
- 36) 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
- 37) 酒井規夫、神経遺伝病治療戦略セミナー、ニーマン・ピック病 C 型の診断と治療、第55回日本小児神経学会学術集会、2013.5
- 38) Norio Sakai, Potential effects and obstacles for NBS of metabolic leukodystrophy, including adrenoleukodystrophy, Krabbe and metachromatic leukodystrophy, Asian Congress for Lysosomal Storage Disease Screening, 2013.5
- 39) 新寶理子、青天目 信、近藤 秀仁、 Mohammad Arif Hossain、濱田 悠介、酒井規夫、大園 恵一、当科で診断した GM2 ガングリオシドーシス症例の検討、第9回近畿先天代謝異常研究会、2013.6
- 40) Mohammad Arif Hossain, Michiko Shinpo, Keiichi Ozono, Norio Sakai, Molecular and biochemical diagnosis for three Japanese patients of galactosialidosis, 第9回近畿先天代謝異常研究会、2013.6
- 41) 佐藤友紀、金川武司、酒井規夫、望月秀樹、大阪大学医学部附属病院における羊水染色体検査の現状報告、第37回日本遺伝カウンセリング学会、2013.6
- 42) 酒井規夫、ファブリー病の診療; 今患者がもとめるもの、神奈川酵素補充療法研究会、2013.7

- 43) 酒井規夫、ムコ多糖症と遺伝カウンセリング、第1回ムコ多糖症フォーラム、2013.7
- 44) Hossain MA¹, Higaki K², Nanba E², Suzuki Y³, Ozono K¹, Sakai N、CHAPERONE THERAPY FOR KRABBE DISEASE; JAPANESE LATE-ONSET MUTATIONS CAN BE TREATED EFFECTIVELY BY NOEV、ICIM2013.9
- 45) Hidehito Kondo¹, Michiko Shinpo¹, Mohammad Arif Hossain¹, Yusuke Hamada¹, Norio Sakai¹, Yoshihiro Asano², Takeshi Masaki², Tadayasu Togawa³, Keichi Ozono, A case report of Fabry disease with chronic heart failure treated with amiodarone, ACIM2013.11
- 46) Mohammad Arif Hossain¹, Katsumi Higaki², Eiji Nanba², Yoshiyuki Suzuki³, Keiichi Ozono¹, Norio Sakai¹, NOEV treatment option for Japanese Krabbe disease, ACIM2013.11
- 47) Mohammad Arif Hossain¹, Michiko Shinpo¹, Katsumi Higaki², Eiji Nanba², Yoshiyuki Suzuki³, Keiichi Ozono¹, Norio Sakai¹, NOEV can stabilize β -galactosidase in galactosialidosis patients' skin fibroblasts effectively and cause normalization of its activity, ACIM2013.11
- 48) Michiko Shinpo, Sayaka Nakano, Yusuke Hamada, Kouji Tominaga, Shin Nabatame, Takeshi Okinaga, Yoshiko Hashii, Norio Sakai, Keichi Ozono, Outcomes of hematopoietic stem cell transplantation for three patients with metachromatic leukodystrophy, ACIM2013.11
- 49) Yusuke Hamada¹, Hidehito Kondo¹, Michiko Shinpo¹, Yoshiro Wada², Norio Sakai¹, Yutaka Sumida², Kiichi Ozono¹, Different clinical course of propionic acidemia in two siblings, ACIM2013.11
- 50) Motohiro Akagi^{1, 2}, Mohammad Arif Hossain¹, Keiichi Ozono¹, Norio Sakai¹, Yoshinori Okumura³, Clinicogenetical features of a Japanese patient with static encephalopathy of childhood with neurodegeneration in adulthood (SENDA), ACIM2013.11
- 51) N. Sakai¹, X.F. Gu², H. Ida³ on behalf of the EDGE investigators, O. Kawaguchi⁴, Y. Xue⁵, A phase 3 study evaluating once versus twice daily dosing of eliglustat in patients with Gaucher disease type 1 (GD1): Interim results from the lead in period, ACIM2013.11
- 52) Akemi Tanaka¹, Takashi Hamazaki¹, Motomichi Kosuga², Torayuki Okuyama², Yasuyuki Suzuki³, Norio Sakai⁴, Tomo Sawada¹, Hiromasa Yabe⁵, Mika Ishige⁶, Hideo Mugishima⁶, Shunichi Kato⁵, Efficacy of hematopoietic stem cell transplantation versus enzyme replacement therapy on intelligence in the patients with Mucopolysaccharidosis type II, ACIM2013.11
- 53) Mohammad Arif Hossain, Chaperone therapy for Krabbe disease; Japanese late-onset mutations can be treated effectively by NOEV、第2回シャペロン療法研究会、2013.12

G. 知的財産権の出願・登録状況

特許申請

特願 2011-101560 (発明の名称: リソソーム病治療用医薬組成物) として 2011 年 4 月 28 日に出願

