

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究年度終了報告書

ファブリー病、シンドラー/神崎病、シアリドーシスおよびガラクトシアリドーシスの
診断基準（案）作成

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

ライソゾーム病の診断に役立つ情報を診療医に提供するため、ライソゾーム病の診断基準を確立する目的で、ファブリー病、シンドラー/神崎病、シアリドーシスおよびガラクトシアリドーシスの4疾患に対する診断基準（案）を作製した。

研究協力者

遠藤文夫(熊本大学大学院生命科学 教授)
中村公俊(熊本大学医学部付属病院 准教授)
坪井一哉(名古屋セントラル病院 センター長)
小林博司(東京慈恵会医科大学小児科学 准教授)
小林正久(東京慈恵会医科大学小児科学 講師)
兔川忠靖(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)

A．研究目的

ライソゾーム病に含まれる4つの疾患、ファブリー病、シンドラー/神崎病、シアリドーシスおよびガラクトシアリドーシスの診断基準（案）を作製する。

B．研究方法

これまでに報告された論文、書籍、学会発表や本研究分担者らの研究成果および経験を基に、本邦における診断基準（案）作成を行った。

（倫理面への配慮）

本研究は、明治薬科大学倫理委員会規約を遵守して行った。

C．研究結果

ファブリー病、シンドラー/神崎病、シアリドーシスおよびガラクトシアリドーシスの各疾患に対して、1．疾患概要、2．臨床病型、3．診断基準（主要臨床所見、診断の参考となる検査所見、診断の根拠となる検

査、確定診断）、4．鑑別診断と5．補足説明の項を記載した診断基準（案）を作製した。

D．考察

今回作成した各疾患の診断基準（案）は詳細であり、これらの疾患の診断を行う診療医にとって、大いに参考になると期待される。

E．結論

ファブリー病、シンドラー/神崎病、シアリドーシスおよびガラクトシアリドーシスの診断基準（案）を作製した。

F．研究発表

1．論文発表

- 1) 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*, (2014) 534:144-54.
- 2) Togawa T, Takada M, Aizawa Y, Tsukimura T, Chiba Y, Sakuraba H. Comparative study on mannose 6-phosphate residue contents of recombinant lysosomal enzymes. *Mol*

- Genet Metab, (2014) 111: 369-73.
- 3) Yu Y, Mena-Barragán T, Higaki K, Johnson JL, Drury JE, Lieberman RL, Nakasone N, Ninomiya H, Tsukimura T, Sakuraba H, Suzuki Y, Nanba E, Mellet CO, García Fernández JM, Ohno K. Molecular basis of 1-deoxygalactonojirimycin arylthiourea binding to human α -galactosidase A: pharmacological chaperoning efficacy on Fabry disease mutants. ACS Chem Biol, (2014) 9: 1460-9.
 - 4) Tsukimura T, Nakano S, Togawa T, Tanaka T, Saito S, Ohno K, Shibasaki F, Sakuraba H. Plasma mutant α -galactosidase A protein and globotriaosylsphingosine level in Fabry disease. Mol Genet Metab Rep, (2014) 1: 288-98.
2. 学会発表
- 1) Sakuraba H.: Globotriaosylsphingosine (lyso-Gb3): A useful biomarker of Fabry disease. The 2nd Asian Congress for Lysosomal Storage Disease Screening, Fukuoka, Japan. Jun. 2014
 - 2) Sakuraba H: Development of enzyme replacement therapy for Fabry disease with a modified α -N-acetylgalactosaminidase. 10th Annual WORLD Symposium™ 2014, San Diego, California, USA. Feb. 2014
 - 3) Tsukimura T, Togawa T, Sakuraba H: Molecular interaction between a mutant α -galactosidase A and imino sugars. 10th Annual WORLD Symposium™ 2014, San Diego, California, USA. Feb 2014
 - 4) Kitakaze K, Asanuma D, Kamiya M, Tsuji D, Ikuo M, Urano Y, Sakuraba H, Itoh K: Replacement effects of human modified lysosomal β -hexosaminidase B on Tay-Sachs disease and Sandhoff disease models and imaging with novel pH-activatable fluorescent probes. 10th Annual WORLD Symposium™ 2014. 11-13, San Diego, California, USA. Feb. 2014
 - 5) Togawa T, Takada M, Aizawa Y, Tsukimura T, Chiba Y, Sakuraba H: Comparative study on mannose 6-phosphate residue contents of recombinant lysosomal enzymes. 3rd European Fabry Expert Lounge 2014. Rome, Italy. Mar. 2014
 - 6) 櫻庭 均: 早期診断・早期治療が必要な先天代謝異常症 ファブリー病. 角膜カンファランス 2014 第 38 回日本角膜学会総会 第 30 回日本角膜移植学会. 那覇, 2014. 1
 - 7) 櫻庭 均: ファブリー病を知ろう その病態から治療まで. 岐阜ファブリー病セミナー. 岐阜, 2014. 2
 - 8) 櫻庭 均: ファブリー病を知ろう その診断ポイントから治療まで. 徳島ファブリー病セミナー. 徳島, 2014. 2
 - 9) 櫻庭 均: 日常診療の Pitfall ファブリー病を見逃さないために、臨床医が知っておきたいこと. 城南ファブリー病セミナー, 東京, 2014. 2
 - 10) 櫻庭 均: ファブリー病 解析技術の進歩. Fabry Additional Lecture, ファブリー病シンポジウム. 東京, 2014. 3
 - 11) 櫻庭 均: ファブリー病を知ろう その診断ポイントから治療まで. 山陰ファブリー病セミナー. 米子, 2014. 3
 - 12) 櫻庭 均: 循環器の Common Disease に潜在するファブリー病 その診断と治療. ファブリー病エリアフォーラム in 榊原記念病院セミナー. 東京, 2014. 5
 - 13) 櫻庭 均: ファブリー病 早期診断・早期治療の重要性. 第 55 回日本神経学会学術大会. 福岡, 2014. 5
 - 14) 櫻庭 均: ファブリー病のマネジメント 診断から治療まで. ファブリー病セミナー in Sapporo. 札幌, 2014. 6

- 15) 櫻庭 均: ファブリー病の病態・診断・治療アップデート そのサイン、見逃していませんか? 第 57 回日本腎臓学会学術総会. 横浜, 2014. 7
- 16) 櫻庭 均: 臨床医がおさえおきたいファブリー病の病態・診断・治療. 中原区ファブリー病講演会, 川崎, 2014. 7
- 17) 櫻庭 均: これだけは知っておきたいファブリー病の診断と治療. 多摩市稲城市医師会南多摩薬剤師会学術講演会. 東京, 2014. 7
- 18) 櫻庭 均: 日常診療に潜在するファブリー病 その診断と治療. 東葛ファブリー病セミナー. 松戸, 2014. 7
- 19) 櫻庭 均: 日常診療からファブリー病を疑う その診断・治療について. 山形ファブリー病セミナー, 山形, 2014. 8
- 20) 櫻庭 均: 日常診療に潜むファブリー病病態・診断・治療 / 最新的话题. 越谷ファブリー病セミナー. 越谷, 2014. 9
- 21) 櫻庭 均: ファブリー病を知る 病態と診断の最新情報. 第 62 回日本心臓病学会学術集会. 仙台, 2014. 9
- 22) 櫻庭 均: ファブリー病の早期診断・早期治療を目指して. 原因不明のその症状, もしかするとファブリー病かもしれません. 多摩ファブリー病セミナー. 東京, 2014. 10
- 23) 櫻庭 均: 明日からの日常診療で疑う疾患 ファブリー病. 富山ファブリー病セミナー, 富山, 2014. 10
- 24) 櫻庭 均: 治療可能な希少疾患 ”ファブリー病” その診断と治療. 印旛市郡ファブリー病セミナー. 印旛, 2014. 11
- 25) 櫻庭 均: ファブリー病最前線. 診断・治療の最新の知見. 名古屋ファブリー病セミナー. 名古屋, 2014. 11
- 26) 櫻庭 均: ファブリー病早期診断の手掛かり.原因不明のその症状, もしかしたらファブリー病かもしれません. 栃木ファブリー病セミナー. 宇都宮, 2014. 12
- 27) 月村考宏, 中野早知栄, 兎川忠靖, 田中利絵, 片山昌勅, 齋藤静司, 芝崎 太, 櫻庭均: ファブリー病の分子病態研究: 遺伝子変異、変異酵素蛋白質及び蓄積糖脂質について. 日本薬学会第 134 年会. 2014. 3. 27-30, 熊本.
- 28) 鈴木俊宏, 石原茉祐花, 小林敦子, 月村考宏, 兎川忠靖, 櫻庭 均, 小笠原裕樹: ヒト正常組織由来細胞を用いた α -ガラクトシダーゼ取り込み機構の検討. 日本薬学会第 134 年会. 熊本, 2014. 3
- 29) 北風圭介, 幾尾真理子, 杉山栄二, 浅沼大祐, 神谷真子, 瀬藤光利, 浦野泰照, 櫻庭均, 伊藤孝司: 新規蛍光プローブおよびイメージングマススペクトロメトリーによるリソソーム酵素補充効果のイメージング. 日本薬学会第 134 年会. 熊本, 2014. 3
- 30) 月村考宏, 中野早知栄, 兎川忠靖, 田中利絵, 片山昌勅, 齋藤静司, 芝崎 太, 櫻庭均: ファブリー病患者の血漿中の α -ガラクトシダーゼ A 蛋白質濃度とグロボトリアオシルスヒインゴシン濃度の相関性. 第 87 回日本生化学会大会. 京都, 2014. 10
- 31) 今滝 泉, 辻 大輔, 櫻庭 均, 伊藤孝司: Galactosialidosis 患者由来 iPS 細胞の樹立及び中枢神経系細胞への分化誘導. 第 87 回日本生化学会大会. 京都, 2014. 10
- 32) 水谷安通, 北風圭介, 田崎智佳子, 櫻庭均, 伊藤孝司: 改変型ヒト α -ヘキササミニダーゼの分子特性解析と GM2 蓄積症モデル細胞への補充効果. 第 87 回日本生化学会大会. 京都, 2014. 10
- 33) 高橋 遼, 竹内康雄, 関田怜子, 正木貴教, 島田芳隆, 竹内和博, 酒井健史, 宮澤昌子, 岡本智子, 青山東五, 佐野 隆, 鎌田貢壽, 兎川忠靖, 月村考宏, 櫻庭 均: 軽度持続性蛋白尿で腎生検を行い, Fabry 病と診断した女性例. 日本腎臓学会東日本部会. 東京, 2014. 10
- 34) 月村考宏, 中野早知栄, 兎川忠靖, 田中利絵, 齋藤静司, 芝崎 太, 櫻庭 均: ファブリー病患者の遺伝子変異, 血漿中 GLA 蛋白質濃度及び Lyso Gb3 濃度の関係. 第 56 回 日本先天代謝異常学会総会 / 第 12

回 アジア先天代謝異常症シンポジウム.
仙台, 2014. 11

35) 末岡英明, 西出哲也, 市原準二, 月村考宏,
兎川忠靖, 高堂 透, 青木幹雄, 野口 毅,
櫻庭 均: ナノ LC MS/MS 技術による
グロボトリアオシルスフィンゴシン
(Lyso Gb3)高感度分析法の確立. 第 56
回 日本先天代謝異常学会総会 / 第 12 回
アジア先天代謝異常症シンポジウム. 仙
台, 2014. 11

36) 于 一 (YI YU), 檜垣克美, Raquel
Lieberman, 月村考弘, 櫻庭 均, Carmen
Ortiz Mellet, Jose M Garcia Fernandez,
鈴木義之, 難波栄二, 大野耕策: -ガラク
トシダーゼ A に対する新規シャペロン化
合物の開発. 第 56 回 日本先天代謝異常学
会総会 / 第 12 回 アジア先天代謝異常症
シンポジウム. 仙台, 2014. 11

G . 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし