

ムコ多糖症 型の構造学的研究とイズロネート 2-スルファターゼ変異のデータベース構築

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 ムコ多糖症 型(MPS)の原因となるイズロネート 2-スルファターゼ(IDS)遺伝子のミスセンス変異による IDS タンパクの構造変化について解析した。その結果、ミスセンス変異に基づく置換アミノ酸の位置は、IDS 分子上に拡がっているが、その構造変化の大きさは、臨床表現型が「重症型」グループの方が、「軽症型」グループよりも有意に大きいことが明らかになった。IDS の構造変化により、機能上重要な部位が障害されたり、分子のフォールディングに異常を来たと考えられた。IDS の遺伝子変異、臨床表現型、文献や IDS タンパクの構造変化に関してまとめ、データバンクを構築して、これを公開した。

研究協力者氏名

所属機関名及び所属機関における職名

齋藤静司（北海道情報大学医療情報学部医療情報学科 准教授）

大野一樹（株）カタリスト・東京工業大学情報生命博士教育院産業界若手メンター 特任准教授）

A．研究目的

ムコ多糖症 型（ハンター症候群、MPS)は、イズロネート2-スルファターゼ (IDS)をコードする遺伝子の異常に基づいて、IDS 活性が低下するX染色体性遺伝病である。これまで多くの種類のIDS遺伝子変異がMPS 患者で報告されている。その中の欠失、挿入やナンセンス変異などの遺伝子変異は、早期発症で症状が重い「重症型」のMPS 患者に多いことが知られている。一方、IDS遺伝子変異の多くを占めるミスセンス変異は、「重症型」だけでなく、発症が遅く症状が軽い「軽症型」MPS 患者においてもみられる。本研究では、MPS の発症機構、特にミスセンス変異を持つ「重症型」および「軽症型」における違いを、構造学的視点から明らかにし、得られた情報を研究者や臨床家に提供するためのデータベースを構築する。

B．研究方法

これまでの報告から、遺伝型と臨床表現型の関係が比較的はっきりしている131種

類のミスセンス変異（臨床表現型：67「重症型」および64「軽症型」を解析対象とした。

これまで、構造学的解析に必要なヒトIDSタンパクのX線結晶構造決定はなされていない。そこで、他のスルファターゼに関する構造情報(PDB ID: 2m8s, 2yqr, 365q および2quz)を基に、ホモロジーモデリング法で、ヒト野生型IDSタンパクの立体構造を予測した(サーバーはI-TASSERを使用した)。次に、この野生型IDSタンパクの構造を鋳型にして、ホモロジーモデリングソフトウェアTINKERを利用して、各ミスセンス変異によってもたらされるアミノ酸置換に基づくIDS変異体の構造モデルを作製した。

各アミノ酸置換の位置を調べるため、溶媒接触面積(accessible surface area, ASA)の計算を行った。また、各アミノ酸置換によるIDS 分子の構造変化の大きさを調べるため、root-mean-square distance(RMSD)の値を計算した。更に、IDS 変異体構造を野生型IDS構造にスーパーインポーズした後、変異体と野生型における当該原子間の距離を測定した。その距離の大きさからアミノ酸置換により影響を受ける原子を特定し、その数を分子の主鎖および副鎖別に計算した。

(倫理面への配慮)

研究対象とした遺伝子変異は、すべて公表されたものであり、倫理的に問題となる

ものはない。

C. 研究結果

ホモロジーモデリングの結果、ヒトIDSタンパクは、2つの逆平行 β -シート(それぞれのシートは4つの β -ストランドを含む)と α ヘリックスから成る β/α フォールド構造をなすと考えられた。その活性部位は、N末端の逆平行 β -シートの近傍のループ部分に存在すると考えられた。「重症型」および「軽症型」MPS β グループに関連するミスセンス変異によるアミノ酸置換の位置を調べるため、それらのASA値を計算した所、前者は $25.2 \pm 40.8 \text{ \AA}^2$ 、後者は $27.9 \pm 38.7 \text{ \AA}^2$ (平均値 \pm 標準偏差)であり、両グループ間に差はみられなかった。また、ミスセンス変異に関係するアミノ酸を、野生型IDSの立体構造上にマッピングした所、両グループとも分子上に偏りなく分布しており、位置に関して差はみられなかった。

一方、アミノ酸置換に基づく構造変化の大きさを調べるため、RMSDの値を計算した所、「重症型」MPS β グループでは、 $0.074 \pm 0.050 \text{ \AA}$ 、「軽症型」では、 $0.056 \pm 0.043 \text{ \AA}$ と、前者の値が大きく、統計学的に差があることが明らかになった。また、アミノ酸置換により影響を受ける主鎖および副鎖の原子の数は、「重症型」グループで夫々、 106 ± 113 および 124 ± 125 、「軽症型」グループで夫々、 63 ± 78 および 71 ± 84 であった。いずれにおいても、統計学的に有為に「重症型」グループにおける値が大きいことが明らかになった。

構造解析を行ったミスセンス変異を含む530種類のIDS変異に関して、遺伝型、臨床表現型や文献を含むデータベース(<http://mps2-database.org>)を構築して、これを公開した。

D. 考察

ミスセンス変異に基づくアミノ酸置換によるIDS分子の構造変化の大きさを推測した所、「重症型」グループの方が「軽症型グループ」よりも大きい傾向があることが示された。こうした場合、機能的に重要な個所が直接優襲されるだけでなく、構造変

化によって分子のフォールディングに異常を来して不安定になり、過剰分解を受け易くなると考えられた。また、アミノ酸置換の位置に関しては、「重症型」および「軽症型」のグループ間で差がみられなかった。

構造情報を含むMPS β のデータベースは、本症の研究だけでなく、診断や治療方針の策定などに役立つと期待される。

E. 結論

MPS β の原因の多くを占めるIDS遺伝子のミスセンス変異に基づくIDSタンパクの構造変化を解析し、その結果を含む多くのMPS β 情報を、データベースを通じて公開した。

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) 534:144-154.
- 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: 369-373.
- 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, Garcia 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: 1460-1469.
- 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: 288-298.
- 5) Takahashi N, Yokoi S, Kasuno K, Kogami A, Tsukimura T, Togawa T, Saito S, Ohno K, Hara M, Kurosawa H, Hirayama Y, Kurose T, Yokoyama Y, Mikami D, Kimura H, Naiki H, Sakuraba H, Iwano M. A heterozygous female with Fabry disease due to a novel α -galactosidase A mutation exhibits a unique synaptopodin distribution in vacuolated podocytes. *Clin Nephrol*, (2015) 83: 301-308.
- 6) Sakuraba H, Tsukimura T, Tanaka T, Togawa T, Takahashi N, Mikami D, Wakai S, Akai Y. Clinical and biochemical investigation of male patients exhibiting membranous cytoplasmic bodies in biopsied kidney tissues - A pitfall in diagnosis of Fabry disease. *J Nephropathol*, (2015) 4: 91-96.
- 7) Hossain M A, Higaki K, Saito S, Ohno K, Sakuraba H, Nanba E, Suzuki Y, Ozono K, Sakai N. Chaperone therapy for Krabbe disease: potential for late-onset GALC mutations. *J Hum Genet*, (2015) 60: 539-545.
- 8) Sueoka H, Ichihara J, Tsukimura T, Togawa T, Sakuraba H. Nano-LC-MS/MS for quantification of lyso-Gb3 and its analogues reveals a useful biomarker for Fabry disease. *PLOS ONE*, (2015) 10: e0127048.
- 9) Nakano S, Tsukimura T, Togawa T, Ohashi T, Kobayashi M, Takayama K, Kobayashi Y, Abiko H, Satou M, Nakahata T, Warnock D. G, Sakuraba H, Shibasaki F. Rapid immunochromatographic detection of serum α -galactosidase A antibodies in Fabry patients after enzyme replacement therapy. *PLOS ONE*, (2015) 10: e0128351.
- 10) Serebrinsky G, Calvo M, Fernandez S, Saito S, Ohno K, Wallace E, Warnock D, Sakuraba H, Politei J. Late onset variants in Fabry disease: results in high risk population screenings in Argentina. *Mol Genet Metab Reports*, (2015) 4: 19-24.
- 11) Sueoka H, Aoki M, Tsukimura T, Togawa T, Sakuraba H. Distributions of globotriaosylceramide isoforms, and globotriaosylsphingosine and its analogues in an α -galactosidase A knockout mouse, a model of Fabry disease. *PLOS ONE*, (2015) 10: e0144958.
- 12) Kitakaze K, Mizutani Y, Sugiyama E, Tasaki C, Tsuji D, Maita N, Hirokawa T, Asanuma D, Kamiya M, Sato K, Setou M, Urano Y, Togawa T, Otaka A, Sakuraba H, Itoh K. Protease-resistant modified human β -hexosaminidase B ameliorates symptoms in GM2 gangliosidosis model. *J Clin Invest*, (2016) 126: 1691-1703.
- 13) Kitakaze K, Tasaki C, Tajima Y, Hirokawa T, Tsuji D, Sakuraba H, Itoh K. Combined replacement effects of human modified β -hexosaminidase B and GM2 activator protein on GM2 gangliosidosis fibroblasts. *Biochem Biophys Reports*, (2016) 7: 157-163.
- 14) Kosuga M, Mashima R, Hirakiyama A, Fuji N, Kumagai T, Seo JH, Nikaido M, Saito S, Ohno K, Sakuraba H, Okuyama T. Molecular diagnosis of 65 families with mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome) characterized by

- 16 novel mutations in the IDS gene: Genetic, pathological, and structural studies on iduronate-2-sulfatase. *Mol Genet Metab*, (2016)118: 190-197.
- 15) Saito S, Ohno K, Okuyama T, Sakuraba H. Structural basis of mucopolysaccharidosis type II and construction of a database of mutant iduronate 2-sulfatases. *PLOS ONE*, (2016)11: e0163964.
- 16) Kodama T, Tsukimura T, Kawashima I, Sato A, Sakuraba H, Togawa T. Differences in cleavage of globotriaosylceramide and its derivatives accumulated in organs of young Fabry mice following enzyme replacement therapy. *Mol Genet Metab*, (2016) S1096-7192(16)30154-30158.
- 17) Kubo T, Ochi Y, Baba Y, Hirota T, Tanioka K, Yamasaki N, Yoshimitsu M, Higuchi K, Takenaka T, Nakajima K, Togawa T, Tsukimura T, Sano S, Tei C, Sakuraba H, Kitaoka H. Prevalence and clinical features of Fabry disease in Japanese male patients with diagnosis of hypertrophic cardiomyopathy. *J Cardiol*, (2017)69: 302-307.
- 18) Ogawa Y, Kaizu K, Yanagi Y, Takada S, Sakuraba H, Oishi K. FcR γ -dependent immune activation initiates astrogliosis during the asymptomatic phase of Sandhoff disease model mice. *Scientific Reports*, (2017) in press.

2. 学会発表 国際学会

- 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 -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 -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) Sakuraba H. Insight into the basis of mucopolysaccharidosis type I from a structural viewpoint. The 3rd Asian Congress for Lysosomal Storage Disease Screening, Tokyo, Japan. Jun. 2015
- 7) Tsukimura T, Togawa T, Sakuraba H. High-risk screening of Fabry disease in Japan. The 3rd Asian Congress for Lysosomal Storage Disease Screening, Tokyo, Japan, Jun. 2015
- 8) Shibasaki F, Tsukimura T, Togawa T, Sakuraba H. Rapid evaluation of serum anti- α -galactosidase A

- antibody in Fabry patients by immunochromatography based assay. The 3rd Asian Congress for Lysosomal Storage Disease Screening, Tokyo, Japan, Jun. 2015
- 9) Sakuraba H. Diagnostic dilemma: GLA genetic variants of unknown clinical significance. 2015 International Conference on Fabry Disease in Seoul, Seoul, Korea, Oct. 2015
 - 10) Sakuraba H. Female Fabry patients in Japan - Incidence, diagnosis, efficacy of ERT, and recommendations. 2015 International Conference on Fabry Disease in Seoul, Seoul, Korea, Oct. 2015
 - 11) Sakuraba H, Saito S, Ohno K, Maita N, Tsukimura T, Taniguchi T, Taniguchi H. Determination of the structure of human α -L-iduronidase and structural basis of mucopolysaccharidosis type I. 11th Annual WORLD Symposium™ 2015. Orlando, USA, Feb. 2015
 - 12) Tsukimura T, Togawa T, Sakuraba H. Comprehensive study of Fabry disease: Gene mutation, GLA activity, GLA protein and globotriaosylsphingosine. 11th Annual WORLD Symposium™ 2015. Orlando, USA, Feb. 2015
 - 13) Togawa T, Shibasaki F, Tsukimura T, Sakuraba H. Fabry patients after enzyme replacement therapy. 4th Update on Fabry Nephropathy: Biomarkers, Progression and Treatment Opportunities. Manchester, UK, Jun. 2015
 - 14) Sakuraba H. Fabry Disease: Focus on protein structure and antibody. Chinese Medical Association-Taipei Annual Conference, Taipei, Taiwan. Jun. 2016
 - 15) Sakuraba H, Togawa T, Tsukimura T, Saito S, Ohno K. Comparative study on α -galactosidase A (GLA) genetic variants with unknown clinical significance. 12th Annual WORLD Symposium™ 2016. San Diego, USA. Feb. 2016
 - 16) Togawa T, Kodama T, Tsukimura T, Kawashima I, Tanaka T, Shiga T, Sato A, Sakuraba H. Measurement of glycosphingolipids by means of tandem mass spectrometry and evaluation of them as a biomarker of Fabry disease. 12th Annual WORLD Symposium™ 2016. San Diego, USA. Feb. 2016.
 - 17) Tsukimura T, Shibasaki F, Shigenaga M, Togawa T, Sakuraba H.: Anti- α -galactosidase A antibodies and serum-mediated inhibition in Fabry disease. 12th Annual WORLD Symposium™ 2016. San Diego, USA. Feb. 2016.
- 国内学会招待講演
- 18) 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
 - 19) 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
 - 20) 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
 - 21) 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
 - 22) 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
 - 23) 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
- 24) 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
- 25) 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
- 26) 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
- 27) 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
- 28) 櫻庭 均: 臨床医がおさえて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
- 29) 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
- 30) 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
- 31) 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
- 32) 櫻庭 均: 日常診療に潜むファブリー病 病態・診断・治療 / 最新の話題. 越谷ファブリー病セミナー. 越谷, 2014. 9
- 33) 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
- 34) 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
- 35) 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
- 36) 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
- 37) 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
- 38) 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
- 39) 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. 山梨ファブリー病セミナー. 甲府, 2015. 3
- 40) 櫻庭 均: 眼科医が遭遇する希少疾患 ファブリー病. 第 119 回日本眼科学会総会. 札幌, 2015. 4
- 41) 櫻庭 均: ファブリー病 UPDATE 診断・治療の最新の知見. 第 118 回日本小児科学会学術集会. 大阪, 2015. 4
- 42) 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 56 回日本神経学会学術大会. 新潟, 2015. 5
- 43) 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. 第 58 回日本腎臓学会学術総会. 名古屋, 2015
- 44) 櫻庭 均: ファブリー病の最前線 診断の UPDATE と治療の最新知見. ファブリー病カンファレンス in 東京. 東京, 2015
- 45) 櫻庭 均: Fabry 病診断における pitfall と新たな知見. 第 1 回日本心筋症研究会. 東京, 2015. 7
- 46) 櫻庭 均: Fabry 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.

- ファブリー病セミナー in OKINAWA, 沖縄. 2015. 8
- 47) 櫻庭 均: ファブリー病における早期診断のポイントと早期治療の重要性. 水戸ファブリー病セミナー. 水戸, 2015. 8
- 48) 櫻庭 均: ファブリー病の病態・診断・治療 診断の pitfall を中心に. 泉州ファブリー病セミナー. 泉大津, 2015. 9
- 49) 櫻庭 均: ファブリー病の診断と治療 最新の知見. 高知ファブリー病講演会. 高知, 2015. 9
- 50) 櫻庭 均: 臨床医がおさえたいファブリー病の臨床. 横浜ファブリー病エリアフォーラム. 横浜, 2015. 9
- 51) 櫻庭 均: ファブリー病の早期診断・早期治療の重要性 診断の pitfall と update. 腎臓ファブリー病セミナー. 大阪, 2015. 9
- 52) 櫻庭 均: ファブリー病の病態・診断・治療 もしかしたらその症状, ファブリー病かもしれません. 十勝ファブリー病セミナー. 帯広, 2015. 10
- 53) 櫻庭 均: ファブリー病の病態・診断・治療 もしかしたらその症状, ファブリー病かもしれません. ファブリー病セミナー in 函館. 函館, 2015. 10
- 54) 櫻庭 均: ファブリー病の早期診断・治療の最前線検査・診断の UPDATE と治療の最新知見について. ファブリー病セミナー in 弘前. 弘前, 2015. 10
- 55) 櫻庭 均: 明日からの日常診療で疑う疾患 ファブリー病, 京都ファブリー病セミナー Part . 福知山, 2015. 10
- 56) 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. ファブリー病セミナー in 旭. 旭, 2015. 11
- 57) 櫻庭 均: ファブリー病の早期診断・早期治療に向けて. 川崎ファブリー病セミナー2015. 川崎, 2015. 11
- 58) 櫻庭 均: ファブリー病の早期診断の手掛かり 日常診療で見逃さない臨床症状. 第53回 小腸研究会イブニングセミナー. 盛岡, 2015. 11
- 59) 櫻庭 均: ファブリー病の診断 Up To Date. 印旛市郡ファブリー病ミーティング. 佐倉, 2015. 11
- 60) 櫻庭 均: ここまでわかってきたファブリー病の診断・治療. 横浜地区エリアフォーラム. 横浜, 2015. 11
- 61) 櫻庭 均: ファブリー病最前線! 診断・治療の最新の知見. 東尾張ファブリー病セミナー. 長久手, 2015. 11
- 62) 櫻庭 均: 日常診療からファブリー病を疑う その病態・診断・治療. ファブリー病セミナー in 高崎. 高崎, 2015. 11
- 63) 櫻庭 均: 日常診療に潜在するファブリー病 早期診断・早期治療の重要性. ファブリー病セミナー in 奄美大島. 奄美大島, 2015. 12
- 64) 櫻庭 均: 治療可能な先天性代謝異常症 ファブリー病と酵素補充療法. 第36回 日本臨床薬理学会学術総会. 東京, 2015. 12
- 65) 櫻庭 均: 日常診療に潜在するファブリー病 病態・診断・治療から最新の話. ファブリー病セミナー in Shimane. 出雲, 2015. 12
- 66) 櫻庭 均: ファブリー病の最近の知見. ファブリー病セミナー. 東京, 2016. 6
- 67) 櫻庭 均: ファブリー病: 診断と治療の最新情報. 第77回北海道セミナー. 札幌, 2016. 7
- 68) 櫻庭 均: ファブリー病の早期診断・治療の重要性 検査・診断・治療に関する最新の知見について. ファブリー病セミナー in 能代. 能代, 2016. 7
- 69) 櫻庭 均: ファブリー病診断技術の最前線. 北摂ファブリー病カンファレンス. 吹田, 2016. 7
- 70) 櫻庭 均: ファブリー病かな? と思

- ったら 診断の手引き. 豊明ファブリー病セミナー. 豊明, 2016. 9.
- 71) 櫻庭 均: ファブリー病マネージメント 診断から治療に関する最近の知見. TOHO Fabry Network. 東京, 2016. 9
- 72) 櫻庭 均: ファブリー病を見逃さない! 臨床症状と鑑別診断. 9月度 富岡市甘楽郡医師会学術講演会. 富岡, 2016. 9
- 73) 櫻庭 均: 血漿 Lyso-Gb3 の測定は、ファブリー病の診断や酵素補充療法の評価に有用である. 第 21 回日本ライソゾーム病研究会. 東京, 2016. 9-10
- 74) 櫻庭 均: 日常診療に潜在するファブリー病 病態・診断・治療に関する最新の知見. 川越ファブリー病講演会. 川越, 2016. 10
- 75) 櫻庭 均: ライソゾーム病の分子病理学および構造生物学的研究. 第 58 回 日本先天代謝異常学会総会, 学会賞講演. 東京, 2016. 10
- 国内学会一般講演
- 76) 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.
- 77) 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
- 78) 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マススペクトロメトリーによるライソゾ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
- 79) 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フィ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
- 80) 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
- 81) 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
- 82) 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
- 83) 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
- 84) 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
- 85) 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: α -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
- 86) 月村考宏, 小川泰弘, 大石一彦, 重永雅志, 鶴巻舞子, 兎川忠靖, 櫻庭均: 新規改変酵素の免疫交差性及びiPS細胞由来心筋細胞への取り込み. ファブリー病治療への応用. 日本薬学会第135年会. 神戸, 2015. 3
- 87) 那須 誠, 天久朝廷, 横路三有紀, 月村考宏, 沖田圭介, 赤井靖宏, 櫻庭均, 深水 圭, 奥田誠也, 長船健二: Fabry病患者由来iPS細胞を用いた新規疾患モデルの作製. 第58回日本腎臓学会学術総会. 名古屋, 2015. 6
- 88) 兎川忠靖, 田中利絵, 志賀智子, 大塚智子, 佐藤温子, 児玉 敬, 月村考宏, 櫻庭均: タンデムマス測定法による血漿Lyso-Gb3の高感度測定とそのファブリー病バイオマーカーとしての評価. 第20回日本ライソゾーム病研究会. 東京, 2015. 10
- 89) 瀬戸俊之, 浅田 稔, 福島茂樹, 武田泰輔, 月村考宏, 櫻庭均, 新宅治夫: Fabry病家族例におけるLyso-Gb3濃度の推移: 第57回日本先天代謝異常学会総会/第13回アジア先天代謝異常症シンポジウム. 大阪, 2015. 11
- 90) 兎川忠靖, 児玉 敬, 月村考宏, 川島育夫, 志賀智子, 田中利絵, 櫻庭均: Fabry病モデルマウス腎臓に蓄積する糖脂質の特徴と酵素補充療法による分解効果. 第57回日本先天代謝異常学会総会/第13回アジア先天代謝異常症シンポジウム. 大阪, 2015. 11
- 91) 月村考宏, 田中利絵, 大塚智子, 志賀智子, 末岡英明, 芝崎 太, 兎川忠靖, 櫻庭均: 遅発型ファブリー病の原因変異 vs 機能的多型. 第57回日本先天代謝異常学会総会/第13回アジア先天代謝異常症シンポジウム. 大阪, 2015. 11
- 92) 重永雅志, 月村考宏, 佐藤温子, 芝崎 太, 兎川忠靖, 櫻庭均: 酵素補充療法を受けたファブリー病患者における抗 α -ガラクトシダーゼA抗体産生とその酵素活性阻害作用. 第57回日本先天代謝異常学会総会/第13回アジア先天代謝異常症シンポジウム. 大阪, 2015. 11
- 93) 北風圭介, 水谷安通, 杉山栄二, 真板宣夫, 広川貴次, 瀬藤光利, 櫻庭均, 伊藤孝司: 改変型ヒト α -ヘキサミニダーゼのGM2蓄積症モデルマウスに対する治療効果. BMB2015第38回日本分子生物学会年会, 第88回日本生化学会大会 合同大会. 神戸, 2015. 12
- 94) 重永雅志, 月村考宏, 佐藤温子, 芝崎太, 兎川忠靖, 櫻庭均: 酵素製剤に対する抗体を産生したファブリー病患者の血清は酵素製剤の活性を阻害する. 第38回日本分子生物学会年会, 第88回日本生化学会大会 合同大会. 神戸, 2015. 12
- 95) 鶴巻舞子, 児玉 敬, 天海雄二郎, 小野夏実, 鈴木 和, 田中未来, 月村考宏, 片山昌勅, 志賀智子, 田中利絵, 櫻庭均, 兎川忠靖: ファブリー病の診断における尿中グロボトリアオシルセラミドの測定と α -ガラクトシダーゼのE66Qアミノ酸置換. 日本薬学会第136年会. 横浜, 2016. 3
- 96) 櫻庭均, 兎川忠靖, 月村考宏, 若村友太郎: ファブリー病バイオマーカーとしての血漿Lyso-Gb3: 基準値設定と患者試料の測定. 第59回日本腎臓学会学術総会. 横浜, 2016. 6
- 97) 月村考宏, 佐藤温子, 澤村恵理嘉, 池田紗都, 大庭 優, 兎川忠靖, 櫻庭均: ファブリー病新規治療薬候補 改変型NAGAの治療効果を増強させる化合物の探索. 第89回日本生化学会大会. 仙台, 2016. 9
- 98) 櫻庭均, 兎川忠靖, 月村考宏, 若

村友太郎，加藤 浩：血漿 Lyso-Gb3
の測定は、ファブリー病の診断や酵
素補充療法の評価に有用である．第
21 回日本ライソゾーム病研究会．東
京，2016．9

- 99) 真嶋隆一，小須賀基通，櫻庭 均，
奥山虎之：ムコ多糖症 II 型の原因遺
伝子である IDS 遺伝子の日本人家系
における解析例：16 の新規変異を含
む 65 例の解析結果．第 21 回日本ラ
イソゾーム病研究会．東京，2016．9
- 100) 月村考宏，佐藤温子，澤村恵理嘉，
池田紗都，大庭 優，兎川忠靖，櫻
庭 均：改変型 -N-アセチルガラ
クトサミニダーゼを安定化する化合
物の探索．第 58 回日本先天代謝異
常学会/第 14 回アジア先天代謝異常
症シンポジウム．東京，2016．10
- 101) 重永雅志，月村考宏，佐藤温子，兎
川忠靖，櫻庭 均：遅発型ファブリ
ー病原因遺伝子変異と機能的多型の
違い．第 58 回日本先天代謝異常学会
/第 14 回アジア先天代謝異常症シン
ポジウム．東京，2016．10

G．知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし