

遺 伝 病 研 究 講 座

教 授： 衛藤 義勝 小児科学・先天代謝異常学
客員教授：奥山 虎之 小児科学・臨床遺伝学

教育・研究概要

I. ライソゾーム病患者のスクリーニング法の検討

昨年に引き続き、乾燥濾紙血を用いて、全国患者からのウォールマン病、ファブリ病、ポンベ病、ムコ多糖症Ⅰ型、Ⅱ型の患者スクリーニングを施行し、ポンベ病、ファブリ病など患者を見出している。スクリーニングの対象としては下記のとおりである。

1. 腎透析センターでの慢性透析患者を、スクリーニング陽性患者を見出している。今後更に全国からの透析施設からの依頼を受けファブリ病患者のハイリスクスクリーニングの継続検討している。

2. 東北地方でのファブリ病、ポンベ病、ムコ多糖症Ⅵのハイリスクスクリーニングを施行し、ファブリ病患者陽性例4名を検討中である。

3. 全国医療施設からの診断要請を行い、ファブリ病、ポンベ病、先天性ムコ多糖症など十数名を白血球で診断している。全国の未治療患者を診断し、酵素治療、或いは低分子製剤での治療を開始する。

4. 脂肪肝患者の濾紙血を用いて酸性リパーゼ欠損症患者の診断を開始した。

II. ライソゾーム病の患者病態の検討

特にゴーシェ病、ファブリ病、ポンベ病、ムコ多糖症Ⅱ型患者での酵素補充療法での臨床効果、臨床症状の特徴を検討し、副作用、尿中GL-3、血清抗体価の推移と治療効果との関係などを臨床的に検討した。

III. ライソゾーム病の治療に関する研究

1. 酵素補充療法の中樞神経系に関する効果

特にムコ多糖症マウスに対する酵素投与を髄注で投与し、酵素が肝臓、脾臓などに取り込まれることを明らかにしている。また、髄注により神経学低症状の改善が認められた。

2. ライソゾーム病の治療効果と酵素抗体との関係を検討、特にファブリ病では、血清抗体価の高い患者では尿中GL-3の排泄が低下しないことを見出した。また、酵素に対する抗体の高いファブリ病患者では、剖検組織でも多量の糖脂質の蓄積を認めている。

3. 遺伝子・細胞治療法の開発

ポンベ病、ファブリ病、MPSⅡ型などのモデルマウスを用いてレンチウイルスベクター、AAVベクターでの基礎研究をこの数年行い、ヒトへの実現を目指している。

4. ライソゾーム病 iPS (Induced pluripotent stem cell) 細胞の作成と病態解析

マウスポンベ病の iPS 細胞から骨核筋細胞への分化に成功し、ヒトを同様に細胞内封入体の作製に成功している。また、ヒトファブリ病、ゴーシェ病の iPS 細胞を作成し、iPS 細胞内に大量の封入体の蓄積を認めた。

5. ライソゾーム病の患者への啓蒙活動

現在ファブリ病を中心に患者への教育セミナーを本年は5月に開催した。

6. 医学生への遺伝病（ライソゾーム病を含め）の啓蒙セミナー開催

本年度も3回開催し、東京地区の医学生に対して公開セミナーを開催し、ライソゾーム病に関する啓蒙活動を行った。

7. 国際シンポジウム、研究会の開催

2011年10月日本ライソゾーム病研究会を開催し、海外から10名の演者を招へいし、難病に関わる研究者並びに患者団体が一同に会して熱心に討論された。国際協力遺伝病遺伝子治療フォーラムの開催を平成24年1月19日に我が国の遺伝病遺伝子治療体制の確立に向けてのフォーラムを開催し約150名の参加者があり、今回はフランスのCartier教授を招へいし、ALDの遺伝子治療に関して講演され、活発な討論が行われた。

8. ライソゾーム病の啓蒙活動

広く医師、医学生、一般にライソゾーム病を認知してもらう為の、啓蒙活動をパンフ作成、患者セミナー、研究会開催、ホームページ作成などで行っている。今後もこの活動は極めて重要である。

以上大きく分けて8つの研究事業、スクリーニング事業、啓蒙事業を行っており、極めて社会的、科学的、学問的に有用な成果を我が国に於いても又国際的にも成果を上げている。

「点検・評価」

寄付講座としてiPS研究を中心に業績も出てきた。また、全国からのライソゾーム病患者のスクリーニングのために濾紙血診断法により、患者の早期診断、ハイリスク診断に貢献している。又細胞治療・遺伝子治療の分野ではDNA医学研究所遺伝子治療部と共同で、レンチウイルスベクターなどを用いた遺伝子治療法の開発、ライソゾーム病モデルマウスでの

iPS細胞の作成に成功している。また、ヒトライソゾーム病患者の細胞からiPS細胞を作成に成功し、米国の一流ジャーナルにも発表できた。(Mol Genet Metab, 2011)

研究業績

II. 総説

- 1) 衛藤義勝. 所謂ムコリビドーシスの鑑別. 折居忠夫¹⁾ 総監修. 井田博幸, 衛藤義勝, 奥山虎之 (国立成育医療研究センター), 鈴木康之¹⁾ (岐阜大学), 田中あけみ (大阪市立大学) 編. ムコ多糖症 UPDATE 2011. 東京: イーエヌメディックス, 2011. p.182-3.
- 2) 衛藤義勝. マルチプルスルファターゼ欠損症. 折居忠夫¹⁾ 総監修. 井田博幸, 衛藤義勝, 奥山虎之 (国立成育医療研究センター), 鈴木康之¹⁾ (岐阜大学), 田中あけみ (大阪市立大学) 編. ムコ多糖症 UPDATE 2011. 東京: イーエヌメディックス, 2011. p.154-8.
- 3) 衛藤義勝. 【次世代iPS医療】iPS細胞によるヒト疾患モデル 先天性代謝異常症におけるiPS細胞技術の応用 リソゾーム病への応用. 医のあゆみ 2011: 239(14): 1359-63.
- 4) 衛藤義勝. 第1章: 総論 D. ライソゾーム病の治療 1. 治療の概説. 衛藤義勝責任編集, 井田博幸, 遠藤文夫 (熊本大学), 大橋十也, 奥山虎之 (国立成育医療研究センター), 櫻庭 均 (明治薬科大学), 鈴木康之 (岐阜大学) 編. ライソゾーム病: 最新の病態, 診断, 治療の進歩. 東京: 診断と治療社. 2011. p.83-4.
- 5) 衛藤義勝. 第1章: 総論 A. ライソゾーム病の基礎 1. ライソゾーム病の歴史. 2. ライソゾーム病の機能と取り組み機序. 衛藤義勝責任編集, 井田博幸, 遠藤文夫 (熊本大学), 大橋十也, 奥山虎之 (国立成育医療研究センター), 櫻庭 均 (明治薬科大学), 鈴木康之 (岐阜大学) 編. ライソゾーム病: 最新の病態, 診断, 治療の進歩. 東京: 診断と治療社. 2011. p.2-9.
- 6) 衛藤義勝. 第2章: 各論 E. 糖原病 1. ボンベ病. 衛藤義勝責任編集, 井田博幸, 遠藤文夫 (熊本大学), 大橋十也, 奥山虎之 (国立成育医療研究センター), 櫻庭 均 (明治薬科大学), 鈴木康之 (岐阜大学) 編. ライソゾーム病: 最新の病態, 診断, 治療の進歩. 東京: 診断と治療社. 2011. p.239-49.
- 7) 衛藤義勝. 各科臨床のトピックス 拡大する酵素補充療法の適応疾患. 日医師会誌 2011: 140(6): 1272-4.

III. 学会発表

- 1) 樋口 孝, 清水寛美, 福田隆浩, 河越しほ, 松本朱里, 小林博司, 井田博幸, 大橋十也, 衛藤義勝. ハンター病の新規治療法の開発～脳室内酵素補充療法によ

るハンター病モデルマウスの治療効果～. 日本人類遺伝学会第56回大会. 千葉, 11月.

- 2) 河越しほ, 樋口 孝, 河合利尚, 孟 興麗, 嶋田洋太, 清水寛美, 平山怜美, 福田隆浩, 張 璽, 中畑龍俊, 深田宗一郎, 小林博司, 井田博幸, 大橋十也, 衛藤義勝. Pompe病モデルマウス由来iPS細胞の樹立及び骨格筋細胞への分化誘導. 日本人類遺伝学会第56回大会. 千葉, 11月.
- 3) 樋口 孝, 清水寛美, 福田隆浩, 河越しほ, 松本朱里, 小林博司, 井田博幸, 大橋十也, 衛藤義勝. 脳室内酵素補充療法によるハンター病モデルマウスの治療. 第53回日本先天代謝異常学会総会. 千葉, 11月.
- 4) 河越しほ, 樋口 孝, 嶋田洋太, 清水寛美, 福田隆浩, 張 璽, 小林博司, 井田博幸, 大橋十也, 衛藤義勝. Pompe病モデルマウス由来iPS細胞を用いた骨格筋細胞への分化と細胞移植療開発に向けての試み. 第53回日本先天代謝異常学会総会. 千葉, 11月.
- 5) 樋口 孝, 清水寛美, 福田隆浩, 河越しほ, 松本朱里, 小林博司, 井田博幸, 大橋十也, 衛藤義勝. ハンター病モデルマウスにおける脳室内酵素補充療法の治療研究. 第16回日本ライソゾーム病研究会. 東京, 9月.
- 6) 河越しほ, 樋口 孝, 河合利尚, 孟 興麗, 嶋田洋太, 清水寛美, 福田隆浩, 張 璽, 中畑龍俊, 深田宗一郎, 小林博司, 井田博幸, 大橋十也, 衛藤義勝. Pompe病モデルマウス由来iPS細胞から分化誘導した骨格筋細胞の形態学的解析. 第16回日本ライソゾーム病研究会. 東京, 9月.