

部 睦, 渡邊ひとみ, 池澤有加, 岩本武夫, 山下直樹.
胚培養における新発見-胚盤胞培養液中からノルエピ
ネフリンが検出される. 第57回日本生殖医学会学術
講演会・総会. 長崎, 11月.

- 11) Fujioka K, Hanada S, Inoue Y, Kanaya F, Shiraishi K, Manome Y. Highly concentrated silica nanoparticles affect the activities of neural stem cell line. Nano-safe 2012. Grenoble, Nov.
- 12) 藤岡宏樹, 池田恵一, 武山 浩, 馬目佳信. 蛍光を使った甲状腺癌細胞検出法の開発と応用. 第55回日本甲状腺学会学術集会. 福岡, 11月.
- 13) 藤岡宏樹, 花田三四郎, 井上由理子, 白石貢一, 叶谷文秀, 馬目佳信. ナノマテリアルが脳に与える影響評価法の開発. 日本動物実験代替法学会第25回大会. 東京, 12月.
- 14) 高槻七生, 釘崎愛理, 栗山千秋, 藤岡宏樹, 鎌田美乃里, 池田恵一, 馬目佳信. 香料成分が与える皮膚細胞のマトリックスメタロプロテアーゼ調節効果. 日本食品科学工学会平成25年度関東支部大会. 東京, 3月.
- 15) 栗山千秋, 釘崎愛理, 高槻七生, 鎌田美乃里, 池田恵一, 馬目佳信, 藤岡宏樹. 匂い装置によるコーヒーの気相成分プロファイリングの試み. 日本食品科学工学会平成25年度関東支部大会. 東京, 3月.

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

乾燥濾紙血を用いて, 全国患者からのファブリ病, ポンペ病, ムコ多糖症Ⅰ型, Ⅱ型の患者スクリーニングを施行し, ポンペ病, 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,

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を継続検討している。

2. 東北地方でのファブリ病, ポンペ病, 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, ポンペ病, 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, ポンペ病, 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。

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。

3. 遺伝子・細胞治療法の開発

ポンペ病, ファブリ病, MPSVⅡ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

ファブリ病を中心に患者への教育セミナーを平成 24 年 6 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、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

平成 25 年 1 月 17 日に我が国の遺伝病遺伝子治療体制の確立に向けての国際協力遺伝病遺伝子治療フォーラムを開催し約 120 名の参加者があり、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上げた。

「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。米国の一流ジャーナルにも発表できた (Mol Genet Metab 2012)。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Nishiyama Y, Shimada Y, Yokoi T, Kobayashi H, Higuchi T, Eto Y, Ida H, Ohashi T. Akt inactivation induces endoplasmic reticulum stress-independent autophagy in fibroblasts from patients with Pompe

disease. Mol Genet Metab 2012; 107(3) : 490-5.

- 2) Ohashi T, Iizuka S, Shimada Y, Higuchi T, Eto Y, Ida H, Kobayashi H. Administration of anti-CD3 antibodies modulates the immune response to an infusion of α -glucosidase in mice. Mol Ther 2012; 20(10) : 1924-31.

- 3) Higuchi T, Shimizu H, Fukuda T, Kawagoe S, Matsumoto J, Shimada Y, Kobayashi H, Ida H, Ohashi T, Morimoto H, Hirato T, Nishino K, Eto Y. Enzyme replacement therapy (ERT) procedure for mucopolysaccharidosis type II (MPS II) by intraventricular administration (IVA) in murine MPS II. Mol Genet Metab 2012; 107(1-2) : 122-8.

III. 学会発表

- 1) Eto Y. Novel strategies of the treatment for Lysosomal storage diseases. 7th ICORD (International Conference for Rare Disease and Orphan Drugs) (ICORD2012). Tokyo, Feb.

- 2) Eto Y. Japanese experiences in the enzyme replacement therapy with, leplagal for Fabry Disease. XVI Congress of Pediatricians of Russia. Moscow, Feb.

- 3) Eto Y. (Plenary Lecture II) Novel treatment strategies for genetic diseases. 2nd Asian Congress for Inherited Metabolic Diseases & 12th Asian-European Workshop on Inborn Errors of Metabolism & 12th Korean Congress of Inherited Metabolic Disease Asian Society of LSD & Asian Inherited Metabolic disease. Seoul, Apr.

- 4) 衛藤義勝, 高橋孝雄 (慶應義塾大学). (特別企画 : 世界から日本の小児科医へのメッセージ) 座長. 第 115 回日本小児科学会学術集会. 福岡, 4 月.

- 5) Eto Y. (Sub special Mini Symposium 8 (GEN/MET)) Recent advances in the treatment of genetic diseases. 8th Congress of Asian Society of Pediatric Research. Seoul, May.

- 6) Eto Y. (Symposium 19: Metabolic disorders) Mucopolysaccharidoses - a diagnostic challenge to paediatricians? 14th Asia Pacific Congress of Pediatrics and 4th Asia Pacific Congress of Pediatric Nursing. Sarawak, Sept.

- 7) Eto Y. (Opening remarks & President lecture) Novel strategies of treatment of lysosomal storage diseases, 第 4 回国際ライソゾーム病フォーラム・第 17 回日本ライソゾーム病研究会. 東京, 10 月.

- 8) Sato Y, Saito R, Kobayashi H, Fujiwara M, Ohashi T, Ida H, Eto Y. Massive accumulation of glycosaminoglycans in the aortic valve of a patient with Hunter

- syndrome during enzyme replacement therapy. 第4回国際ライソゾーム病フォーラム・第17回日本ライソゾーム病研究会. 東京, 10月.
- 9) Kitagawa T, Suzuki K, Ishige N, Fujikawa K, Ohashi T, Eto Y. CKD severity staging in Fabry patients detected by high risk screening. 第4回国際ライソゾーム病フォーラム・第17回日本ライソゾーム病研究会. 東京, 10月.
- 10) Eto Y. Clinical application of iPS technology for LSD research. European Society of Gene & Cell Therapy (ESGCT) 20th Annual Meeting and the French Society of Cell and Gene Therapy (SFTCG) Collaborative Congress 2012. Versailles, Oct.
- 11) Eto Y, Ohashi T. The Fabry Outcome Survey (FOS) : Overview of the current status and future developments. 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, 11月.
- 12) 小林正久, 大橋十也, 衛藤義勝, 井田博幸. 日本人 Fabry 病家系の de novo 変異の発生率および臨床病型と遺伝子変異の相関についての研究. 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, 11月.
- 13) 衛藤義勝, 大樂武範, 若林太一, 井田博幸, 萩野谷和裕, 山本真也, 成田 綾, 大野耕策. 若手型ニーマンピックC病 (NPC1) 3例に対する Miglustat の治療効果. 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, 11月.
- 14) 樋口 孝, 河越しほ, 大津 真, 加藤総夫, 南沢 享, 松本朱里, 井田博幸, 大橋十也, 中内啓光, 衛藤義勝. ゴーシェ病及びボンベ病患者皮膚細胞由来 iPS 様細胞の樹立. 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, 11月.
- 15) 河越しほ, 樋口 孝, 大高真奈美, 嶋田洋太, 小林博司, 井田博幸, 大橋十也, 岡野ジェームス洋尚, 中西真人, 衛藤義勝. センダイウイルスを用いたヒトファブリー病由来 iPS 様細胞の樹立. 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, 11月.
- 16) 嶋田洋太, 西山由梨佳, 小林博司, 樋口 孝, 衛藤義勝, 井田博幸, 大橋十也. ボンベ病におけるプロテアソーム阻害剤応答性酸性 α グルコシダーゼ変異の探索. 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, 11月.
- 17) 西山由梨佳, 嶋田洋太, 小林博司, 衛藤義勝, 井田博幸, 大橋十也. インスリンを用いたボンベ病細胞における酵素補充療法抵抗性改善の試み. 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, 11月.
- 18) 横井貴之, 樋口 孝, 嶋田洋太, 小林博司, 大津 真, 中内啓光, 西川伸一, 衛藤義勝, 井田博幸, 大橋十也. ACK (抗 c-kit 抗体) を用いたハンター病に対する細胞治療/遺伝子治療における前処置の開発. 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, 11月.
- 19) 藤崎美和, 松本朱里, 高村歩美, 樋口 孝, 古城真秀子, 河越しほ, 小林博司, 嶋田洋太, 大橋十也, 大樂武範, 衛藤義勝. 乾燥濾紙血を用いたマルトー・ラミー症候群 (MPSVI) の診断法の検討. 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, 11月.
- 20) 大樂武範, ハミルトン・ジョン, マーチン・ダナ, 衛藤義勝. 濾紙血を用いたリソゾーム酸性リパーゼ欠損症 (LAL) の診断法の検討. 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, 11月.