

human reconstructed epidermis and regulates the epidermal differentiation. The 36th Congress of the International Union of Physiological Sciences. Kyoto, July.

- 9) Kubo A<sup>1)</sup>, Nagao K<sup>1)</sup>, Yokouchi M<sup>1)</sup>, Sasaki H, Amagai M<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>Keio Univ.). 3D visualization of epidermal tight junction unveiled trans-tight junction antigen uptake activity of epidermal Langerhans cells. The 39th Annual European Society for Dermatological Research Meeting. Budapest, Sept.
- 10) Sasaki H. Epidermal tight junction: The master skin barrier regulator. The 6th International Symposium on Electron Microscopy in Medicine and Biology. Kobe, Sept.
- 11) Arai H, Kikuchi E, Murata, M, Saito, H, Seki, K, Sasaki H. Hematoxylin as an alternative staining solution to uranyl acetate for transmission electron microscopy. The 6th International Symposium on Electron Microscopy in Medicine and Biology. Kobe, Sept.
- 12) Seki K, Sasaki H. Staphylococcus aureus in exponential phase acts on the formation of infectious foci in mouse kidney. The 49th American Society for Cell Biology Annual Meeting. San Diego, Dec.
- 13) Gudlur S<sup>1)</sup>, Hiromasa Y<sup>1)</sup>, Iwamoto T, Tomich J<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>Kansas State Univ.). Branched, amphipathic peptides that self assemble into nanovesicles. Biophysical Society 54th Annual Meeting. San Francisco, Feb.

## V. その他

- 1) Tomich J (Kansas State Univ.), Iwamoto T. Peptide-enhanced corneal drug delivery. US Patent, 2009, US 7592341B2.

## 寄付講座部門

### 遺伝病（ライソゾーム病）研究講座

- 主任研究者：衛藤 義勝 小児科学, 遺伝病, 遺伝子治療  
(教授)
- 専任研究者：樋口 孝 (ポストドクトラルフェロー)
- 兼任研究者：井田 博幸 小児科学, 遺伝病  
(小児科講座教授)
- 兼任研究者：大橋 十也 小児科学, 遺伝病, 遺伝子治療  
(DNA医学研究所教授)
- 兼任研究者：小林 博司 小児科学, 遺伝病, 遺伝子治療  
(DNA医学研究所講師)
- 兼任研究者：小林 正之 小児科学, 遺伝病, 新生児  
(小児科講座講師)

## 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、ファブリ病など十数名を見出している。スクリーニングの対象としては

1. 腎透析センター約1,500名近くの慢性透析患者をスクリーニング、陽性患者を10名近く見出している。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. 筋ジストロフィー患者施設150名内2名のファブリ病患者を見出している。又偽陽性患者5名を見出し、現在確定診断中、今後更に全国レベルで、肢体型筋ジストロフィー症のポンペ病ハイリスクスクリーニングを継続研究している。

3. 東北地方でのファブリ病、ポンペ病、ムコ多糖症のハイリスクスクリーニングを施行し、ポンペ病患者1名、ファブリ病患者陽性例5名を検討中である。

現在東北地方は人口800万に対してのライソゾーム病は余りに数が人口あたり少ない。上述したライソゾーム病患者の早期診断、治療に結びつけ検討している。

4. 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。

### II. ライソゾーム病患者病態の検討

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対する酵素投与を髄中で投与し、臨床効果を検討した。

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。特にレンチウイルスベクターを用いての患者への応用を考えている。

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

今年度までにクラベ病、ポンペ病、Sly病マウスを用いてiPS細胞を作成するのに成功した。現在ポンペ病、ファブリ病マウスiPS細胞から心筋に分化し、細胞機能の障害、形態などを検討しており、ヒト・ライソゾーム病のiPS細胞を作り、ヒトポンペ病のiPS細胞作製に成功している。

### Ⅴ. 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毎年1月に開催し、今後も続ける。

### Ⅵ. 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。

### Ⅶ. 国際シンポジウム、研究会の開催

2009年国際ライソゾーム病シンポジウムを開催した。国際的な評価を頂いている。今後も2年に1回開催予定である。又日本ライソゾーム病研究への支援もしている。

### Ⅷ. 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おいて且国際的にも上げている。

### 「点検・評価」

寄付講座として体制が整い業績も出てきた。特に全国からのライソゾーム病患のスクリーニングのために濾紙血診断法は、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たことは評価できる。最近米国の一流ジャーナル(Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A.)に発表している。本学でのiPS細胞治療、病態解析の拠点施設なることが期待される。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Okuyama T, Tanaka A, Suzuki Y, Ida H, Tanaka T, Cox GF, Eto Y, Orii T Japan Elaprased Enzyme Replacement (JET) study: idursulfase enzyme replacement therapy in adult patients with attenuated Hunter syndrome (Mucopolysaccharidosis II, MPS II). *Mol Genet Metab* 2010; 99(1): 18-25.
- 2) 衛藤義勝. 【ゲノム研究最前線 疾患ゲノム研究の現状と展望】疾患領域別ゲノム研究 小児科領域. *日臨* 2009; 67(6): 1146-55.
- 3) Tajima A, Yokoi T, Ariga M, Ito T, Kaneshiro E, Eto Y, Ida H. Clinical and genetic study of Japanese patients with type 3 Gaucher disease. *Mol Genet Metab* 2009; 97(4): 272-7.
- 4) Sakurai Y, Kojima H, Shiwa M, Ohashi T, Eto Y, Moriyama H. The hearing status in 12 female and 15 male Japanese Fabry patients. *Auris Nasus Larynx* 2009; 36(6): 627-32.

### II. 総説

- 1) 衛藤義勝. 1. ポンペ病の概要と歴史. 衛藤義勝. ポンペ病(糖原病Ⅱ型). 東京: 診断と治療社, 2009. p.1-8.
- 2) 衛藤義勝. VI. 代謝性疾患 ファブリ病. 鈴木則宏編. 神経疾患・診療ガイドライン: 最新の診療指針. 東京: 総合医学社, 2009. p.178-80.

3) 衛藤義勝. E. 代謝性疾患 3. ファブリー病の酵素補充療法. 岡本幸市, 棚橋紀夫, 水澤英洋編. EBM 神経疾患の治療 2009-2010. 東京: 中外医学社, 2009. p.360-6.

### Ⅲ. 学会発表

- 1) Obikawa KS, Iizuka S, Kimura T, Kobayashi H, Fukuda T, Ida H, Eto Y, Ohashi T. Neonatal gene therapy using lentiviral vector system for morine Pompe disease: Long term efficacy. Japan Society of Gene Therapy the 15th Annual Meeting. Osaka, July.
- 2) Eto Y. The 21 millennium goal for child health & developmental medical science: current status and future prospects of child & adolescent medicine in Japan. The 5th Congress of Asian Society for Pediatric Research (ASPR). Zhijiang, May.
- 3) Eto Y. Recent advances of the treatments and their problems in Lysosomal Storage Diseases (LSD). The 3rd International Symposium of Lysosomal Storage Disease/The 14th Japanese Society for Lysosomal Storage Disease. Nagoya, Sept.
- 4) 衛藤義勝. ファブリー病の新しい治療の展開に向けて. 第3回国際ライソゾーム病シンポジウム/第14回日本ライソゾーム病研究会. 名古屋, 9月.
- 5) Ohashi T, Iizuka S, Kobayashi H, Shimada Y, Eto Y, Ida H. Immune tolerance induction in enzyme replacement therapy for Pompe disease by anti-CD3 antibody and oral enzyme administration. The 3rd International Symposium of Lysosomal Storage Disease/The 14th Japanese Society for Lysosomal Storage Disease. Nagoya, Sept.
- 6) Ishige N, Suzuki K, Ohashi T, Eto Y, Owada M, Kitagawa T. Reevaluation of usefulness of urinary GL-3/creatinine concentration for diagnosis of Fabry disease. The 3rd International Symposium of Lysosomal Storage Disease/The 14th Japanese Society for Lysosomal Storage Disease. Nagoya, Sept.
- 7) Shimada Y, Yokoi T, Kobayashi H, Eto Y, Ohashi T. Characterization of endoplasmic reticulum stress response in Pompe disease. The 3rd International Symposium of Lysosomal Storage Disease/The 14th Japanese Society for Lysosomal Storage Disease. Nagoya, Sept.
- 8) Shimizu H, Kobayashi H, Ohashi T, Ida H, Kawai M, Eto Y. High-risk screening of Pompe disease using DBS in muscular dystrophy hospitals. The 3rd International Symposium of Lysosomal Storage Disease/The 14th Japanese Society for Lysosomal Storage Disease. Nagoya, Sept.
- 9) Okuyama T, Tanaka A, Suzuki Y, Ida H, Tanaka T, Eto Y, Orii T. Japan Elaprase Treatment (JET) study: idursulfatase enzyme replacement therapy in adult patients with attenuated Hunter syndrome. The 3rd International Symposium of Lysosomal Storage Disease/The 14th Japanese Society for Lysosomal Storage Disease. Nagoya, Sept.
- 10) Ohashi T, Iizuka S, Eto Y, Ida H. Impact of antibody formation for enzyme replacement therapy for Lysosomal Storage Diseases and immune tolerance induction for infused enzyme. The 11th International Congress on Inborn Errors of Metabolism. San Diego, Aug.
- 11) Meng XL, Shen JS, Kawagoe S, Ohashi T, Eto Y. Implications of Induced Pluripotent Stem (IPS) cells on mechanistic study for Lysosomal Storage Diseases. The 11th International Congress on Inborn Errors of Metabolism. San Diego, Aug.
- 12) Kobayashi H, Shimada Y, Fujigasaki J, Ariga M, Ohashi T, Eto Y, Ida H. Pathology and mechanism including autophagy in the autopsy case diagnosed as mucopolidosis type III. The 11th International Congress on Inborn Errors of Metabolism. San Diego, Aug.
- 13) Okuyama T, Tanaka A, Tanaka T, Ida H, Suzuki Y, Cox GF, Eto Y, Torii T. Idursulfase enzyme replacement therapy in seriously III, Japanese men with Hunter syndrome. The 11th International Congress on Inborn Errors of Metabolism. San Diego, Aug.
- 14) 大橋十也, 飯塚佐代子, 衛藤義勝, 井田博幸. Pompe 病酵素補充療法における酵素製剤に対する免疫寛容導入法の開発. 日本人類遺伝学会第54回大会. 東京, 9月.
- 15) Eto Y. Nobel treatments and their problems in Lysosomal Storage Disease (LSD). 13th Asian Pacific Congress of Pediatrics and 3rd Asian Pacific Congress of Pediatric Nursing. Shanghai, Oct.
- 16) Eto Y. Recent advances of treatment for genetic disease. 13th Asian Pacific Congress of Pediatrics and 3rd Asian Pacific Congress of Pediatric Nursing. Shanghai, Oct.