

達の増強機構。生理学研究所研究会新たなコンセプトでシナプス伝達機構を考える。岡崎, 9月。

- 19) 加藤総夫, 高橋由香里, 中尾(岩瀬)彩乃, 池田 亮。(シンポジスト)慢性痛における痛みと負情動を結ぶ神経連絡の亢進とその固定化。第31回日本神経科学大会。東京, 7月。
- 20) Kato F. (Invited Speaker) Specificity of astrocyte-neuron interaction in the nucleus of the solitary tract. 第242回日本生理学会東京談話会。東京, 10月。

IV. 著 書

- 1) 加藤総夫. 慢性疼痛による扁桃体シナプス伝達の可塑性。東京: クバプロ, 2008.

寄附講座部門 遺伝病(ライソゾーム病)講座

- 主任研究者: 衛藤 義勝
(教授)
- 専任研究者: 樋口 孝
- 兼任研究者: 井田 博幸
(小児科学講座教授)
- 兼任研究者: 大橋 十也
(DNA医学研究所教授)
- 兼任研究者: 小林 博司
(DNA医学研究所講師)
- 兼任研究者: 小林 正之
(小児科学講座講師)
- 兼任研究者: 沈 頸松
(DNA医学研究所助教)
- 兼任研究者: 孟 興麗
(DNA医学研究所助教)

教育・研究概要

I. ライソゾーム病のスクリーニング

1. 筋ジストロフィー症施設でのポンベ病のハイリスクスクリーニング: 全国筋ジストロフィー施設より肢体型筋ジストロフィー患者150名をスクリーニングした。
2. 透析センターの腎不全患者約1,000名よりファブリ病患者の陽性者を見出している。
3. 全国からのライソゾーム病患者の診断センターの機能をしておりファブリ病, ポンベ病, ムコ多糖症などを診断した。
4. 東北地区のファブリ病, ポンベ病, ムコ多糖患者スクリーニングを約2,500か所病院, 重症心身障害者施設などを調査した。

II. ライソゾーム病の患者の病態の検討

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た。特にポンベ病では酵素治療2年後に剖検例した患者での病理組織検討をし, 早期の酵素治療の必要性を報告した。

ファブリ病では酵素投与による副作用, 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。特に血清抗体価の高いファブリ病患者では, 尿中GL-3が高値であることを明らかにした。

III. ライソゾーム病の治療に関する研究

1. 中枢神経系に関する効果: レンチウイルスベクターを用いて, クラベ病マウスへの投与による治療効果を検討した。
2. ライソゾーム病の治療効果と酵素抗体との関

係を明らかにした。ファブリ病，ポンペ病患者の血清抗体価の高値の患者での尿中 GL-3 の関係を検討した。

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行い，治療成果をポンペ病マウスなどで明らかにしている。

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

今年度クラブ病，ポンペ病，Sly 病マウスを持ちて 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過去 3 回開催した。又ポンペ病ではポンペ患者に対しての教育セミナーを開催した。

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

セミナーを 6 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た。

VII. 国際シンポジウム，研究会の開催

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。

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た。

「点検・評価」

寄付講座として次第に体制が整い業績も出てきた。特にライソゾーム病のスクリーニング法の濾紙血での開発は簡易に郵送可能であり，早期診断，ハイリスク診断に有用である。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。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) Ohashi T, Iizuka S, Ida H, Eto Y. Reduced alpha-Gal A enzyme activity in Fabry fibroblast cells and Fabry mice tissues induced by serum from antibody positive patients with Fabry disease. *Mol Genet Metab* 2008; 94(3): 313-8.
- 2) Hanyu K, Iida T, Shiba H, Ohashi T, Eto Y, Yanaga K. Immunogene therapy by adenovirus vector expressing CD40 ligand for metastatic liver cancer in rats. *Anticancer Res* 2008; 28(5A): 2785-9.
- 3) Iida T, Shiba H, Misawa T, Ohashi T, Eto Y, Yanaga K. Adenovirus-mediated CD40L gene therapy induced both humoral and cellular immunity against rat model of hepatocellular carcinoma. *Cancer Sci* 2008; 99(10): 2097-103.
- 4) Shiba H, Misawa T, Iida T, Okamoto T, Futagawa Y, Sakurai M, Ohashi T, Eto Y, Yanaga K. Adenovirus vector-mediated gene therapy using iodized oil esters for hepatocellular carcinoma in rats. *Anticancer Res* 2008; 28(1A): 51-3.
- 5) Kobayashi M, Ohashi T, Sakuma M, Ida H, Eto Y. Clinical manifestations and natural history of Japanese heterozygous females with Fabry disease. *J Inherit Metab Dis* 2008 Jan 21. [Epub ahead of print]
- 6) Kitagawa T, Suzuki K, Ishige N, Ohashi T, Kobayashi M, Eto Y, Tanaka A, Odaka H, Owada M. Non-invasive high-risk screening for Fabry disease hemizygotes and heterozygotes. *Pediatr Nephrol* 2008; 23(9): 1461-71.
- 7) Akiyama M, Yuza Y, Yokokawa Y, Yokoi K, Ariga M, Eto Y. Differences in CTG triplet repeat expansion in leukemic cells and normal lymphocytes from a 14-year-old female with congenital myotonic dystrophy. *Pediatr Blood Cancer* 2008; 51(4): 563-5.
- 8) Scarpa M, Eto Y. Lysosomal storage diseases: new challenges. *Acta Paediatr Suppl* 2008; 97(457): 5-6.
- 9) Akiyama M, Yamada O, Agawa M, Yuza Y, Yanagisawa T, Eto Y, Yamada H. Effects of prednisolone on specifically expressed genes in pediatric acute B-lymphoblastic leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol* 2008; 30(4): 313-6.

II. 総 説

- 1) 衛藤義勝. 【小児科医に役立つ臨床遺伝学】臨床遺伝・分子遺伝学の最近の進歩. 小児診療 2009; 72(1): 13-6.
- 2) 衛藤義勝. 【21世紀の小児科グランドデザインと進歩する小児医療】21世紀の小児科グランドデザイン これからの小児医療に何を求めるか. 小児診療 2008; 71(11): 17-8.
- 3) 衛藤義勝. 各種難病の最新治療情報 ポンペ病の診断・治療のガイドラインと患者・家族の抱える問題点. 難病と在宅ケア 2008; 14(11): 48-50.
- 4) 衛藤義勝. 【呼吸器症候群(第2版) その他の呼吸器疾患を含めて】各種疾患にみられる呼吸器病変 先天性(遺伝性)代謝疾患 先天性脂質代謝異常症. 日臨 2008; 別冊呼吸器症候群 II: 663-79.
- 5) 衛藤義勝. 最近の遺伝病治療法の進歩. 特殊ミルク情報 2008; 44: 1-2.
- 6) 衛藤義勝. 腎疾患の病態生理 腎腫大のメカニズム編 先天性代謝異常症の腎腫大. 腎と透析 2009; 66(2): 161-4.

III. 学会発表

- 1) Iida T, Shiba H, Misawa T, Ohashi T, Eto Y, Yanaga K. Immunogene therapy for hepatocellular carcinoma by adenovirus vector expressing CD40 ligand. American Society of Gene Therapy 11th Annual Meeting. Boston, May.
- 2) Kyosen SO, Iizuka S, Morita A, Kimura T, Kobayashi H, Ohashi T, Eto Y. Lentivirus mediated gene therapy for Pompe disease. Japan Society of Gene Therapy the 14th Annual Meeting. Sapporo, June.
- 3) Kawai T, Choi U, Lantz ML, Ohashi T, Eto Y, Malech HL. Enhanced engraftment of human hematopoietic stem cells infected with integration defective lentivirus vector encoding WHIM-type mutant CXCR4 in nod/scid mouse xenograft model. Japan Society of Gene Therapy the 14th Annual Meeting. Sapporo, June.
- 4) Kimura T, Hiraoka K, Haga K, Kiyota H, Ohashi T, Eto Y, Egawa S, Kasahara N. Improvement of transduction efficiency of PCR vector by complexation of polybrene and chondroitin sulfate. Japan Society of Gene Therapy the 14th Annual Meeting. Sapporo, June.
- 5) Kobayashi M, Ohashi T, Fukuda T, Eto Y, Ida H: The clinical, genetic and pathological studies of 5 Japanese patients with perinatal lethal Gaucher disease. Annual Symposium of the Society for the

- Study of Inborn Errors of Metabolism. Lisboa, Sep.
- 6) Kyosen SO, Iizuka S, Morita A, Kimura T, Kobayashi H, Eto Y, Ida H, Ohashi T. Lentivirus mediated gene therapy for murine model of Pompe disease. Annual Symposium of the Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism. Lisboa, Sep.
- 7) Fujiwara M, Ohashi T, Ida H, Eto Y. The cardiac effects of enzyme replacement therapy for Japanese Fabry disease: Comparison between female and male patients. Annual Symposium of the Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism. Lisboa, Sep.
- 8) Tanaka T, Furujo M, Kubota T, Ohashi T, Tanaka A, Suzuki Y, Eto Y, Orii T, Okuyama T. ERT using galsulfase for Martoeaux-Lamy syndrome in Japan. Annual Symposium of the Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism. Lisboa, Sep.
- 9) Nishino T, Arakaki N, Ohashi T, Matsumoto Y, Eto Y. Human fetal hemoglobin protects against malaria in Thalassemia model mouse. PAS(Pediatric Academic Society) and ASPR(Asian Society for Pediatric Research) Joint Meeting. Hawaii, May.
- 10) 藤原優子, 小林正久, 大橋十也, 井田博幸, 衛藤義勝. Fabry 病の酵素補充療法に対する心イベントの男女の検討. 第 50 回日本先天代謝異常症学会. 米子, 11 月.
- 11) 沈 勁松, 孟 興麗, Quirk J, Kaneski C, Schiffmann R, Shayman J, 衛藤義勝, 大橋十也. 血管内皮細胞を用いたファブリー病の病因に関する研究. 第 50 回日本先天代謝異常症学会. 米子, 11 月.
- 12) 鈴木 健, 石毛信之, 大和田操, 小林正久, 大橋十也, 衛藤義勝, 北川照男. ファブリー病ハイリスク・スクリーニングの研究. 第 50 回日本先天代謝異常症学会. 米子, 11 月.
- 13) 清水寛美, 飯塚佐代子, 大橋十也, 小林博司, 井田博幸, 衛藤義勝, 川井 充. 乾燥濾紙血による Pompe 病ハイリスクスクリーニング法の検討. 第 50 回日本先天代謝異常症学会. 米子, 11 月.
- 14) 横井貴之, 小野英利奈, 飯島正紀, 菊池健二郎, 湯坐有希, 小林博司, 大橋十也, 井田博幸, 衛藤義勝. Hunter 症候群に対する酵素補充療法の経過報告. 第 50 回日本先天代謝異常症学会. 米子, 11 月.
- 15) 田中藤樹, 古城真秀子, 小倉和郎, 久保田哲夫, 大橋十也, 田中あけみ, 鈴木康之, 奥山虎之, 衛藤義勝, 折居忠夫. Maroteaux-Lamy 症候群に対する酵素補充療法～国内 3 症例の治療例. 第 50 回日本先天代謝異常症学会. 米子, 11 月.
- 16) 小林博司, 大橋十也, 井田博幸, 衛藤義勝. ムコリ

ピドーシス III 型の病理学的検討. 第 50 回日本先天代謝異常症学会. 米子, 11 月.

- 17) 小林正久, 大橋十也, 福田隆浩, 衛藤義勝, 井田博幸. 日本人新生児致死性 Gaucher 病 6 例についての臨床的, 分子生物学的, 病理学的検討. 第 50 回日本先天代謝異常症学会. 米子, 11 月.
- 18) 横井貴之, 小林博司, 大橋十也, 衛藤義勝, 井田博幸. Hunter 症候群に対する酵素補充療法の経過報告. 第 13 回日本ライソゾーム病研究会. 東京, 11 月.
- 19) 清水寛美, 飯塚佐代子, 金城栄子, 小林博司, 沈 勁松, 孟 興麗, 川井 充, 井田博幸, 大橋十也, 衛藤義勝. ポンペ病ハイスクリーニング法の検討. 第 13 回日本ライソゾーム病研究会. 東京, 11 月.
- 20) 孟 興麗, 沈 勁松, 河越しほ, 衛藤義勝, 大橋十也. Induced Pluripoten Stem (iPS) cells-mediated cell therapy for lysosomal storage disorders. 第 13 回日本ライソゾーム病研究会. 東京, 11 月.
- 21) 宮田市郎, 吉川秀樹, 田嶋朝子, 斉藤和恵, 大橋十也, 井田博幸, 衛藤義勝. 成長ホルモン分泌不全性低身長症における外来クリニカルパスを用いたチーム医療の試み. 第 111 回日本小児科学会学術集会. 東京, 4 月.
- 22) 神野聡子, 浦島 崇, 飯島正紀, 小林博司, 宮田市郎, 井田博幸, 衛藤義勝. 拡張性心不全の合併により尿量・電解質コントロールに難渋した中枢性尿崩症の一例. 第 42 回日本小児内分泌学会. 米子, 10 月.
- 23) 神野聡子, 浦島 崇, 飯島正紀, 小林博司, 宮田市郎, 井田博幸, 衛藤義勝. 拡張性心不全の合併により尿量・電解質コントロールに難渋した中枢性尿崩症の一例. 第 57 回臨床内分泌カンファレンス. 東京, 11 月.
- 24) Eto Y. New treatment of lysosomal storage diseases. Human Union Genome Congress. Sebu, Apr.
- 25) 衛藤義勝. 酵素補充療法の最近の進歩. 先端医学セミナー. 東京, 4 月.
- 26) Eto Y. Recent advances of treatment of LSD. Asian Society of IEM. Kumamoto, June.
- 27) Eto Y. Recent advances of LSD research. Shanghai Children Memorial International Symposium. Shanghai, Oct.

V. その他

- 1) 衛藤義勝. ファブリー病診療ハンドブック. ファブリー病ガイドライン作成委員会監修.

高次元医用画像工学研究所

教授: 鈴木 直樹 医用生体工学, 医用画像工学, 医用高次元画像, 医用バーチャルリアリティ, 生物工学, 生物学
 講師: 服部 麻木 医用生体工学, 医用画像工学, 医用高次元画像, 医用バーチャルリアリティ

教育・研究概要

I. リアルタイムイメージングによる高次元医用画像の臨床応用

X 線 CT や MRI 等の画像診断装置から得られる, 生体の機能的, 形態的データを用いた医用高次元画像技術の開発と臨床応用に関する研究を行っている。本研究では, X 線 CT データセットから再構築した骨格および骨格筋モデルをモーションキャプチャによって得られた動作データにより駆動する, ヒトの運動時の四次元動作解析システムの開発等を行なっている。本研究は本学各講座ほか, 九州大学, 大阪大学, 鶴見大学, 北米メイヨークリニックなどとの共同研究として進められている。

II. 内視鏡型経口式手術ロボットシステムの開発

経口的に腹腔内に到達し, 腹腔内臓器に対して手術手技を実施する Natural Orifice Transluminal Endoscopic Surgery (NOTES) が可能な内視鏡型手術ロボットシステムの開発を行っている。本年度は手術の内容によってロボットアームの数を 2 機から 4 機まで自由に変更して搭載できるようにし, これらのロボットアームが連携して手術手技を実施できるようにするとともに, ロボットアームを駆動するワイヤの牽引力を計測することにより, ロボットアームが把持した対象物の柔らかさを術者に呈示する機能の試作を行なった。

本研究は九州大学医学部との共同研究として行なっている。

III. 内視鏡型経口式手術システム・シミュレータの開発

前項の手術ロボットを用いた手術は, 通常の手術手技とは操作方法が大きく異なるため, 事前のトレーニングが必須となる。そこで手術ロボットシステムと同様の機能を持ったシミュレータを構築し, 実機での動物実験と同等のシミュレーションが行え