

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でスクリーニング陽性を見出している。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。

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。

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

マウスポンペ病の 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。

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

2010年7月東京プリンスホテルで約300名を集め、平成22年7月17~18日の2日間にわたり開催された。海外演者は13名、我が国からは18名の演者で、全国の小児科医、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。又秋篠宮殿下の御成りを頂き、難病患者団体とも親しく御歓談頂いた。国際小児難病フォーラムは、国際的に第一線で活躍されている研究者、臨床家をお招きして我が国の研究者、患者団体と十分な討議を行い、大きなプロダクトを得ることが出来、大変有意義なフォーラムであった。また、マスメディアを通じて国民にフォーラムの意義を報道して頂き、小児の難病の重要性を社会に発信することが出来た。又平成22年12月10~11日に第15回日本ライソゾーム研究会を開催した。平成23年1月16日に我が国の遺伝病遺伝子治療体制の確立に向けて国際協力遺伝病遺伝子治療フォーラムを女性と仕事の未来館で開催し約140名の参加者があり、活発な討論が行われた。

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於いても又国際的にも成果上げている。

【点検・評価】

寄付講座として業績も出てきた。特に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世界で初めてライソゾーム病の疾患モデル作成に成功し、最近米国の一流ジャーナル(Proc Nat Acad Sci U S A)にて発表している。国際難病フォーラム2010の開催に於いて、難病のことも達の問題を広く社会に発信できた事は重要である。

4) 衛藤義勝. 【わが国のライソゾーム病の病因、病態、診断、治療】ライソゾーム病の研究の歴史と概説. 血液フロンティア 2010; 20(4): 531-7.

研究業績

I. 原著論文

- 1) Kyosen SO, Iizuka S, Kobayashi H, Kimura T, Fukuda T, Shen JS, Shimada Y, Ida H, Eto Y, Ohashi T. Neonatal gene transfer using lentiviral vector for murine Pompe disease: long term expression and glyco-gen reduction. Gene Ther 2010; 17(4): 521-30.
- 2) Meng X, Shen J, Kawagoe S, Ohashi T, Brady R, Eto Y. Induced pluripotent stem cells derived from mouse models of lysosomal storage disorders. Proc Natl Acad Sci U S A 2010; 107(17): 7886-91.
- 3) Kobayashi H, Takahashi-Fujigasaki J, Fukuda T, Saurai K, Shimada Y, Nomura K, Ariga M, Ohashi T, Eto Y, Otomo T, Sakai N, Ida H. Pathology of the first autopsy case diagnosed as mucopolipidosis type III alpha/beta suggesting autophagocytic function. Mol Genet Metab 2011; 102(2): 170-5.
- 4) Iida T, Shiba H, Misawa T, Ohashi T, Eto Y. Immunogene therapy against colon cancer metastasis using an adenovirus vector expressing CD40 ligand. Surgery 2010; 148(5): 925-35.

II. 総説

- 1) 衛藤義勝. 【遺伝子診療学(第2版) 遺伝子診断の進歩とゲノム治療の展望】遺伝子診断(Genetic Diagnosis) 臨床遺伝子診断学研究の進歩と展望 単一遺伝疾患研究の現状と展望. 日臨 2010; 68(増刊8 遺伝子診療学): 117-28.
- 2) 衛藤義勝. 【Fabry病 update】Fabry病の治療酵素補充療法を中心に. 神経内科 2010; 73(2): 179-85.
- 3) 衛藤義勝. 本年の動向ファブリ病に関する調査研究特に神経症状と治療効果に関して. Annu Rev 神経 2010; 94-8.