

平成21年 6 月 18日現在

研究種目： 若手研究 (B)  
 研究期間： 2006 ～ 2008  
 課題番号： 18790749  
 研究課題名 (和文) ライソゾーム病に対する再生医療技術を応用した「埋め込み型酵素補充療法」の開発  
 研究課題名 (英文) Implanted enzyme replacement therapy using regenerative medicine for lysosomal disease

研究代表者 田中 藤樹 ( TANAKA TOJU )  
 国立成育医療センター (研究所)・生殖医療研究部・共同研究員  
 研究者番号：50415585

研究成果の概要：ムコ多糖症の酵素補充療法は患者に酵素製剤を定期的に供給しなければならない。そのため永続的に酵素を供給可能な、ムコ多糖症に対する再生医療技術を応用した「埋め込み型酵素補充療法」を考案した。ヒト間葉系細胞をムコ多糖症 VII 型マウス (NOD/SCID/MPSVII マウス) 大腿筋に移植し、長期間の生着は確認されたが、 $\beta$  グルクロニダーゼ (GUSB) の発現は弱かった。レトロウイルスベクターを用いて GUSB を遺伝子導入し、強発現することを確認した。これらにより、ヒト間葉系細胞にレトロウイルスベクターを用いて GUSB を遺伝子導入した後、NOD/SCID/MPSVII マウス大腿筋に移植することで、長期間生着し、かつ永続的に GUSB を全身に供給する永久型酵素補充療法の骨子が出来上がった。

## 交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2006 年度	700,000	0	700,000
2007 年度	1,300,000	0	1,300,000
2008 年度	1,300,000	390,000	1,690,000
年度			
年度			
総計	3,300,000	390,000	3,690,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・小児科学

キーワード：小児代謝・栄養学

## 1. 研究開始当初の背景

ムコ多糖症は、ムコ多糖 (グリコサミノグリカン) を分解するライソゾーム酵素の先天的欠損により、すべての細胞のライソゾーム内に分解されないグリコサミノグリカンが蓄積する、遺伝性の先天代謝異常症である。その結果として、全身の各組織にグリコサミノグリカンが蓄積し、ガルゴイ様顔貌、骨変形、肝脾腫、関節拘縮、呼吸障害、心臓弁膜

症、角膜混濁、難聴、精神運動発達遅滞などの多彩な症状を呈する。症状は進行性であり、以前は対症療法のみで終始し、早ければ 10 歳頃までに死亡する予後不良な疾患であった。

近年、根治療法として造血幹細胞移植と酵素補充療法が臨床応用され、一定の成果を挙げている。造血幹細胞移植および酵素補充療法は、欠損している酵素の体内への供給とい

う基本的に共通の治療原理を有している。違いは、ドナー由来細胞から産生される酵素をレシピエント由来細胞内に供給するか、もしくは外来性酵素製剤を点滴により体内に供給するか、である。両治療法とも長所および短所があり、造血幹細胞移植では移植が成功し、ドナー細胞が生着すれば、そこから永続的に酵素を供給することが可能である。しかし、移植に伴う重篤な合併症（免疫抑制による重症感染症、GVHD、生着不全など）が問題となる。一方、酵素補充療法はそれに比し安全に治療を行うことが可能である。しかし、外来性酵素は効果が一過性であるため、頻回に酵素製剤を点滴投与せざるを得ず、そのため医療経済として莫大な費用がかかり、また患者は定期的な通院を一生継続する必要がある。さらに、どちらの治療法でも、酵素が到達できない、もしくは到達しにくい組織（中枢神経、角膜、骨・軟骨）がある。これらのことより、安全かつ簡便、さらに永続的で、すべての組織に効果的な新規治療法の開発が期待される。

## 2. 研究の目的

本研究では、ライソゾーム病に対する再生医療技術を応用した「埋め込み型酵素補充療法」を考案する。ライソゾーム病の中でも、ムコ多糖症において、ヒト間葉系細胞を分離、培養し、レトロウイルスベクターによる欠損酵素の遺伝子導入をした後、

- 1) 筋肉に移植し酵素を全身に供給する。
  - 2) 角膜に移植し角膜混濁の改善をはかる。
  - 3) 脳室内に投与し中枢神経病変を改善させる。
  - 4) 軟骨に移植し骨、軟骨病変を改善させる。
- この4つを組み合わせることにより、全身のすべての臓器に酵素を供給することが可能であり、恒常的に酵素補充療法がおこなわれている状態となる。

現在までに、我々の研究室では、ムコ多糖症 VII 型マウスにおける角膜混濁へのアデノウイルスベクターの投与や中枢神経病変への神経幹細胞の脳内移植について有用性を示す結果を得ている。また、間葉系細胞が筋肉に分化すること、またライソゾーム病である Fabry 病や血友病でのアデノ随伴性ウイルスベクターの筋肉内投与の有効性が報告されている。これらのことから、筋肉において、ムコ多糖症 VII 型の欠損酵素である  $\beta$  グルクロニダーゼ (GUSB) の産生および分泌は可能であり、ヒト間葉系細胞を用いた自家移植を行うことで拒絶反応、GVHD を抑えた治療が可能となり、さらに間葉系細胞に GUSB 遺伝子を導入し、GUSB を強発現させることで、全身に強力に酵素を供給することが可能となると考える。そこで、われわれはライソゾーム蓄積症の疾患モデルであるムコ多糖症 VII 型マウスを用いて、上記 1) の目的に

ついて、GUSB を遺伝子導入したヒト間葉系細胞をマウス筋肉内に移植し、酵素を供給することで全身の蓄積しているムコ多糖を代謝する実験系を確立する。

## 3. 研究の方法

1) 用いる間葉系細胞を選択するため、骨髄由来、子宮内膜由来、臍帯血由来、胎盤由来ヒト間葉系細胞および骨髄由来マウス間葉系細胞およびムコ多糖症 VII 型マウス皮膚線維芽細胞について、それぞれの細胞中および培養液中 GUSB 活性を、4MU 法および Naphthol AS-BI 活性染色をもちいて測定し、適切な間葉系細胞を検討する。

2) 選択した間葉系細胞から分泌された GUSB が、GUSB 欠損細胞へマンノース-6-リン酸受容体を介して取り込まれているかどうか (Cross Correction) 確認する。

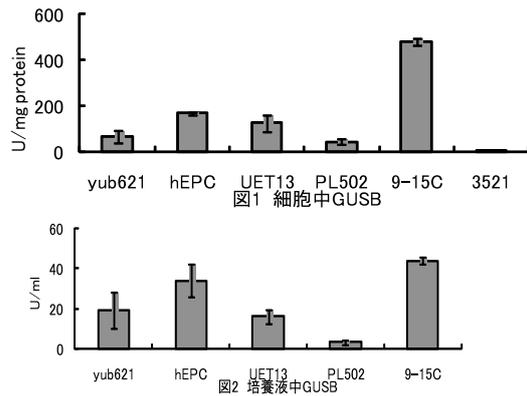
3) 選択した間葉系細胞について、約  $2.5 \times 10^7$  個を NOD/SCID/MPSVII マウス大腿筋に移植し、筋肉への分化、生着を評価、確認する。また同様に、投与部位である大腿筋において、GUSB 活性測定および活性染色を行い、移植細胞の GUSB 活性を評価する。同様にして、脳、心、肺、肝、脾、腎、血清における改善を評価するため、各組織中の GUSB 活性測定、病理組織評価および GUSB 活性染色を行い、有効性を評価する。

4) レトロウイルスベクターを用いて GUSB 遺伝子を強発現させたヒト間葉系細胞について、GUSB 活性および Cross Correction を確認する。その後、NOD/SCID/MPSVII マウスの大腿筋に移植し、遺伝子導入したヒト間葉系細胞の筋肉への分化、生着を評価、確認する。また同様に、投与部位である大腿筋において、GUSB 活性測定および活性染色を行い、移植細胞の GUSB 活性を評価する。同様にして、脳、心、肺、肝、脾、腎、血清における改善を評価するため、各組織中の GUSB 活性測定、病理組織評価および GUSB 活性染色を行い、有効性を評価する。

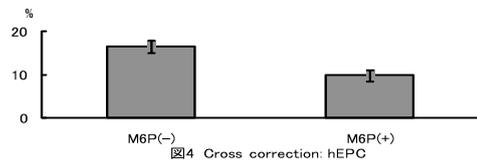
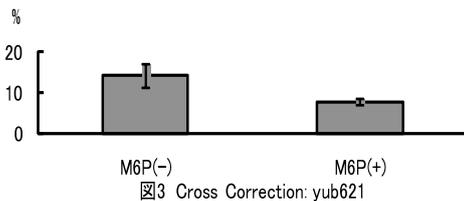
## 4. 研究成果

1) 4MU 法を用いた各細胞中の GUSB 活性は、骨髄由来、子宮内膜由来、臍帯血由来、胎盤由来ヒト間葉系細胞、骨髄由来マウス間葉系細胞、ムコ多糖症 VII 型マウス皮膚線維芽細胞について、それぞれ 66.2、168.0、125.3、45.3、480.0、1.8 (U/mg protein/h) であった (図 1)。培養液中 GUSB 活性は、それぞれ 19.1、34.0、16.0、3.2、44.0、0.0 (U/ml) であった (図 2)。同様に Naphthol AS-BI 活性染色にて、各培養細胞の活性染色を行い、活性測定値と同様の染色結果を得た。これらから、移植に用いる細胞には採取法が既に臨床実施されている骨髄および酵素活性値の高い子宮内膜細胞由来の間葉系細胞を選択し

た。

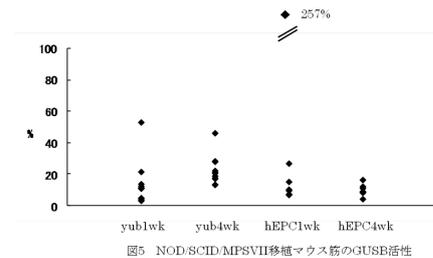


2) 骨髄由来ヒト間葉系細胞が GUSB を分泌した培養液を用いて、ムコ多糖症 VII 型マウス皮膚線維芽細胞を培養した結果、細胞内に GUSB が取り込まれ、その取り込み率は 14.3%であった。これにマンノース-6-リン酸を加えて、受容体を競合した結果その取り込み率は 7.8%に低下した (図 3)。これにより Cross Correction が働いていることが判明した。同様に、子宮内膜由来ヒト間葉系細胞では Cross Correction による取り込み率は 16.5%でマンノース-6-リン酸阻害下で 9.9%であった (図 4)。



3) 骨髄由来ヒト間葉系細胞および子宮内膜由来ヒト間葉系細胞について、それぞれ約  $2.5 \times 10^7$  個を NOD/SCID/MPSVII マウスの右大腿筋に移植し、移植後 1 週間、4 週間において、投与部位である大腿筋について、ビメンチン染色、ジストロフィン染色により移植細胞の筋肉への分化、生着を評価した。ビメンチン染色は未分化なヒト間葉系細胞特異的に染色され、ジストロフィン染色は分化された筋細胞においてヒト、マウスとも染色される。両細胞とも 1 週間後、4 週間後の大腿筋の移植部位においてビメンチン染色にてヒト間葉系細胞の存在を確認し、ジストロフィン染色、GUSB 活性染色の両者が染色されることにより、ヒト間葉系細胞の筋肉への分化と GUSB の産生を確認した。また、NOD/SCID マウスにおける各組織の正

常 GUSB 活性は脳、心、肺、肝、脾、腎、筋においてそれぞれ 26.2、8.9、134.7、180.2、439.1、68.2、18.0(U/mg protein/h)であり、移植マウスの大腿筋の移植部位においては、骨髄由来ヒト間葉系細胞ではそれぞれ 1 週間後で NOD/SCID マウス筋 GUSB 活性の 3.3~52.9% (平均 13.7%)、4 週間後で 13.3~46.1% (平均 22.4%)、子宮内膜由来ヒト間葉系細胞ではそれぞれ 1 週間後で 6.9~26.8% (平均 11.9%)、4 週間後で 4.3~16.4% (平均 9.9%) の GUSB 活性を残存しており、移植後も生着した間葉系細胞から GUSB の産生が継続されていることが判明した (図 5)。



4) レトロウイルスベクターによる遺伝子導入細胞を用いた移植実験を行うため、最適な遺伝子導入条件を検討した。レトロウイルスベクターは pGCDNsap-GUSB を用いた。エンベロープには VSVG を用い、パッケージング細胞に 293T 細胞を使用した。リポフェクション法により 293T 細胞に pGCDNsap-GUSB をトランスフェクションし、一過性に GUSB を発現させたところ、293T 細胞の内因性 GUSB 活性が 187.9(U/mg protein/h) に対して、3406.5(U/mg protein/h)と強発現していることが示され、また培養液中にも 806.9(U/ml)と強く分泌されていた。今後、この GUSB 発現レトロウイルスベクターを用いて、パッケージング細胞にトランスフェクションし、GUSB 遺伝子の発現が高力価となるようなウイルス産生細胞のクロニングに着手する。その後、高力価ウイルスベクターによって、骨髄由来ヒト間葉系細胞および子宮内膜由来ヒト間葉系細胞に GUSB を遺伝子導入し GUSB 活性および Cross Correction を確認する。その後、NOD/SCID/MPSVII マウスの大腿筋に移植し、遺伝子導入したヒト間葉系細胞の筋肉への分化、生着を評価、確認する。また同様に、投与部位である大腿筋において、GUSB 活性測定および活性染色を行い、移植細胞の GUSB 活性を評価する。同様に、脳、心、肺、肝、脾、腎、血清における改善を評価するため、各組織中の GUSB 活性測定、病理組織評価および GUSB 活性染色を行い、有効性を評価する。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 7 件)

- 1) 田中藤樹, 堤裕幸, 梅澤明弘: 副腎の発生異常. 別冊日本臨床 新領域別症候群 No.1 内分泌症候群 (第 2 版) 2006:756-759
- 2) 田中藤樹, 奥山虎之: 酵素補充療法 ムコ多糖症 I 型、VI 型. 小児科診療 2006:69:1735-1739
- 3) 田中藤樹: 先天性糖代謝異常. 肝胆膵 56-1 号 2008, 27-34.
- 4) 田中藤樹: アウトラザイム. メディクイック 08 2008, 489-490.
- 5) 田中藤樹, 奥山虎之: ムコ多糖症 II 型の酵素製剤の承認と治療の実際. 在宅と難病 2008 Vol.14 No.3 49-52
- 6) 田中藤樹, 奥山虎之: ムコ多糖症 I 型の最新治療薬と臨床具体的事例. 在宅と難病 2008 Vol.14 No.5 40-42
- 7) 奥山虎之, 田中藤樹, 小須賀基通, 三原喜美恵, 四元淳子: ムコ多糖症に対する酵素補充療法の導入と新生児マス・スクリーニングの可能性. 日本マス・スクリーニング学会誌 18 巻 1 号 2008, 23-28.

[学会発表] (計 50 件)

- 1) 福原康之, 岡田就将, 崎山美知代, 塩田曜子, 清谷知賀子, 小崎里華, 田中藤樹, 右田王介, 高橋孝雄, 熊谷昌明, 奥山虎之: 臍帯血移植を行った Hurler 症候群の 2 歳男児例; その効果と合併症に対する検討. 第 50 回 日本人類遺伝学会, 岡山, 2005.9.20
- 2) 田中藤樹, 右田王介, 福原康之, 岡田美智代, 小崎里華, 網塚貴介, 安保亘, 長尾雅悦, 奥山虎之: オルニチントランスカルバミラーゼ欠損症の出生前遺伝子診断. 第 48 回 日本先天代謝異常学会, 熊本, 2005.11.17
- 3) 福原康之, 松本務, 小泉沢, 山本貴和子, 内山健太郎, 田中藤樹, 右田王介, 岡田美智代, 小崎里華, 奥山虎之: 酵素補充療法を開始したムコ多糖症 I 型の 2 症例. 第 48 回 日本先天代謝異常学会, 熊本, 2005.11.17
- 4) 田中藤樹, 福原康之, 右田王介, 松本務, 山本貴和子, 岡田美智代, 小崎里華, 奥山虎之: 乳幼児期に酵素補充療法開始したハーラー症候群の 2 例. 第 11 回 日本ライソゾーム病研究会, 東京, 2005.12.2
- 5) 岡田美智代, 福原康之, 右田王介, 田中藤樹, 柿島裕樹, 小崎里華, 奥山虎之: ムコ多糖

症の遺伝子診断とその臨床的意義について. 第 11 回 日本ライソゾーム病研究会, 東京, 2005.12.2

- 6) 福原康之, 田中藤樹, 右田王介, 小崎里華, 岡野栄之, 奥山虎之: 神経幹細胞脳内移植による MPS7 マウスの脳組織所見・行動の改善. 第 11 回 日本ライソゾーム病研究会, 東京, 2005.12.
- 7) 小崎里華, 福原康之, 右田王介, 田中藤樹, 緒方勤, 奥山虎之: 国立成育医療センター 遺伝診療科の開設及び現況について. 第 109 回 日本小児科学会学術集会, 金沢, 2006.4.21
- 8) 右田王介, 田中藤樹, 福原康之, 岡田美智代, 小崎里華, 奥山虎之, 網塚貴介, 安保亘, 長尾雅悦: オルニチントランスカルバミラーゼ欠損症の出生前診断. 第 109 回 日本小児科学会学術集会, 金沢, 2006.4.21
- 9) 田中藤樹, 福原康之, 右田王介, 松本務, 小泉沢, 山本貴和子, 内山健太郎, 小崎里華, 奥山虎之: 乳幼児期に酵素補充療法を開始したハーラー症候群の 2 例. 第 109 回 日本小児科学会学術集会, 金沢, 2006.4.22
- 10) 福原康之, 田中藤樹, 右田王介, 小崎里華, 小須賀基通, 遠藤仁司, 稲垣真澄, 高橋孝雄, 奥山虎之: MPS VII マウスに対する神経幹細胞脳質内移植による組織学的及び機能的改善. 第 109 回 日本小児科学会学術集会, 金沢, 2006.4.22
- 11) 三原喜美恵, 右田王介, 田中藤樹, 岡田美智代, 福原康之, 小崎里華, 奥山虎之: ハンター症候群の連鎖解析による保因者診断にともなう遺伝カウンセリング. 第 30 回 日本遺伝カウンセリング学会, 大阪, 2006.5.26
- 12) Migita O, Okuyama T, Tanaka T, Kosaki R, Fukuhara Y: Enzyme replacement therapy for Hurler syndrome. 9th International Symposium on Mucopolysaccharidosis and Related Diseases, Lido, Italy, 2006.6.29-7.2
- 13) 右田王介, 田中藤樹, 岡田美智代, 三原喜美恵, 小崎里華, 奥山虎之: 国際シンポジウムより: ムコ多糖症 I 型の酵素補充療法. ムコ多糖症研究会, 東京, 2006.8.18
- 14) Migita O, Hayashi S, Okada M, Tanaka T, Kosaki R, Niida K, Inazawa J, Okuyama T: A 1Mb DELETION INVOLVING IDURONATE-2-SULFATASE GENE OF A PATIENT WITH HUNTER

- SYNDROME (MPSII). The 10th International Congress of Inborn Errors of Metabolism, Makuhari, Japan, 2006.9.13-9.16
- 15) Tanaka T, Migita O, Okada M, Kosaki R, Okuyama T: Enzyme Replacement Therapy for Infants of Hurler syndrome in Japan. The 10th International Congress of Inborn Errors of Metabolism, Makuhari, Chiba, 2006.9.13
  - 16) Tanaka T, Mori T, Nagao M: Mental retardation with argininosuccinate lyase deficiency. The 10th International Congress of Inborn Errors of Metabolism, Makuhari, Chiba, 2006.9.14
  - 17) Kosaki R, Okuyama T, Tanaka T, Migita O, Kosaki K: Monozygotic twins of Smith-Magenis syndrome. 56th American Society of Human Genetics, New Orleans, USA, 2006.10.9-13
  - 18) 右田王介, 岡田美智代, 本田尚三, 林深, 井本逸勢, 田中藤樹, 小崎里華, 新井田要, 稲澤譲治, 奥山 虎之: IDS 遺伝子、FMR2 遺伝子の欠失が確認された非典型的ハンター症候群の 1 例. 日本人類遺伝学会 第 51 回大会, 鳥取, 2006.10.19
  - 19) 三原喜美恵, 右田王介, 田中藤樹, 小崎里華, 林聡, 左合治彦, 奥山虎之: 母体血清マーカー検査に関する遺伝カウンセリングの有用性について. 日本人類遺伝学会 第 51 回大会, 鳥取, 2006.10.19
  - 20) 田中藤樹, 右田王介, 三原喜美恵, 岡田美智代, 小崎里華, 奥山虎之, 長尾雅悦, 網塚貴介, 安保亘: オルニチントランスカルバミラーゼ欠損症の一家系にける臨床経過. 日本人類遺伝学会 第 51 回大会, 鳥取, 2006.10.18
  - 21) 岡田美智代, 右田王介, 三原喜美恵, 田中藤樹, 小崎里華, 奥山虎之: 発端者の遺伝子診断が得られなかったハンター症候群の保因者診断. 日本人類遺伝学会 第 51 回大会, 鳥取, 2006.10.18
  - 22) 小崎里華, 右田王介, 田中藤樹, 奥山虎之: Smith-Magenis 症候群: 一卵性双胎兄弟例. 日本人類遺伝学会 第 51 回大会, 鳥取, 2006.10.18
  - 23) 田中藤樹, 右田王介, 小林靖明, 望月弘, 小崎里華, 奥山虎之: ムコ多糖症 I 型に対する酵素補充療法の治療成績ーラロニダーゼの有効性と早期投与の重要性. 第 12 回日本ライソゾーム研究会, 東京, 2006.11.25
  - 24) 右田王介, 三原喜美恵, 岡田美智代, 田中藤樹, 小崎里華, 林聡, 左合治彦, 小澤伸晃, 久保隆彦, 北川道弘, 奥山虎之: 国立成育医療センターにおける胎児遺伝子診断. 第 10 回胎児遺伝子診断研究会, 東京, 2007.2.24
  - 25) 田中藤樹, 右田王介, 松本務, 有瀧健太郎, 東範行, 守本倫子, 小林靖明, 望月弘, 小崎里華, 奥山虎之: ラロニダーゼによるムコ多糖症 I 型酵素補充療法: 2 年間の成績. 第 110 回 日本小児科学会学術集会, 京都. 2007.4.20-22
  - 26) 田中藤樹, 守本倫子: ムコ多糖症の対症療法についてー呼吸器疾患および難聴について、ーその他の対症療法. 第 30 回遺伝カウンセリングリフレッシュセミナー, 東京. 2007.6.23-24
  - 27) 田中藤樹: 酵素補充療法の原理と MPS I、VI 型実施例. 第 30 回遺伝カウンセリングリフレッシュセミナー, 東京. 2007.6.23-24
  - 28) 田中藤樹: 酵素補充療法ーMPS VI. 第 11 回日本ムコ多糖症研究会, 大阪. 2007.8.24
  - 29) 田中藤樹, 右田王介, 三原喜美恵, 岡田美智代, 小崎里華, 奥山虎之, 安達恭子, 横山智至, 森岡大介, 福田晃也, 笠原群生, 曾根田瞬, 綾部匡之, 吉井啓介, 磯島豪, 内木康博, 堀川玲子: メチルマロン酸血症に対する生体肝移植 7 例. 第 52 回日本人類遺伝学会, 東京. 2007.9.12-15
  - 30) 田中藤樹, 右田王介, 三原喜美恵, 岡田美智代, 笠原群生, 福田晃也, 曾根田瞬, 堀川玲子, 小崎里華, 奥山虎之: 糖原病 Ib 型に対する肝移植と遺伝カウンセリング. 第 49 回日本先天代謝異常学会, 山形. 2007.11.15-17
  - 31) Tanaka T, Migita O, Oda E, Mihara K, Kosaki R, Okuyama T: Enzyme replacement therapy for Japanese patients with mucopolysaccharidosis. International symposium of lysosomal storage disease, Tokyo. 2007.12.29-30
  - 32) 田中藤樹: ムコ多糖症の酵素補充療法について. 第 1 回北海道代謝異常症治療研究会, 札幌. 2008.3.7
  - 33) 小田絵里, 田中藤樹, 右田王介, 小須賀基通, 岡田美智代, 小崎里華, 大矢 寧, 大澤真木子, 奥山虎之: 成人型ポンペ病における酵素補充療法の評価. 第 50 回日本小児神経学会総会. 東京, 2008.
  - 34) 三原喜美恵, 李紅蓮, 右田王介, 田中藤

- 樹、小崎里華、斉藤理恵子、北川道弘、奥山虎之：母体血清マーカー検査に関する意識調査。第7回日本遺伝看護学会学術集会。東京，2008。
- 35) 小田絵里、田中藤樹、右田王介、岡田美智代、小須賀基通、小崎里華、大澤真木子、奥山虎之：ろ紙を用いたポンペ病スクリーニング法の検討。第35回日本マス・スクリーニング学会。松江，2008。
- 36) Torayuki Okuyama, Toju Tanaka: ENZYME REPLACEMENT THERAPY FOR MUCOPOLYSACCHARIDOSIS TYPE I IN JAPAN. SOCIETY FOR THE STUDY OF INBORN ERRORS OF METABOLISM ANNUAL SYMPOSIUM, LISBOA 2-5 SEPTEMBER 2008
- 37) Toju Tanaka, Mahoko Furujo, Tetsuo Kubota, Tohya Ohashi, Akemi Tanaka, Yasuyuki Suzuki, Yoshikatsu Eto, Tadao Orii, Torayuki Okuyama: ERT USING GALSULFASE FOR MAROTEAUX-LAMY SYNDROM IN JAPAN. SOCIETY FOR THE STUDY OF INBORN ERRORS OF METABOLISM ANNUAL SYMPOSIUM, LISBOA 2008
- 38) 小田絵里、田中藤樹、右田王介、岡田美智代、小須賀基通、小崎里華、奥山虎之：FIM スコアを用いたポンペ病における酵素補充療法の評価の確立。日本人類遺伝学会 第53回大会。横浜，2008
- 39) 田中藤樹、右田王介、小田絵里、岡田美智代、三原喜美恵、李紅蓮、小須賀基通、小崎里華、林聡、左合治彦、奥山虎之：先天代謝異常症に対する出生前遺伝カウンセリング。日本人類遺伝学会 第53回大会。横浜，2008。
- 40) 四元淳子、田尾絵里子、小須賀基道、田中藤樹、三原喜美恵、千代豪昭、奥山虎之：ムコ多糖症の酵素補充療法に対する患者家族の意識とは。日本人類遺伝学会 第53回大会。横浜，2008
- 41) 田中藤樹、田中あけみ、鈴木康之、井田博幸、奥山虎之、衛藤義勝、折居忠夫：Hunter 症候群成人 10 例における酵素補充療法 JET Study の治療成績第 50 回日本先天代謝異常学会総会。米子，2008。
- 42) 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学会総会。米子，2008。
- 43) 田中藤樹、三原喜美恵、種元智洋、中村知夫、石毛信之、奥山虎之：タンデムマスキリーニングによる PTPS 欠損症の早期診断～出生前遺伝カウンセリングの効用。第 50 回日本先天代謝異常学会総会。米子，2008。
- 44) 小田絵里、田中藤樹、右田王介、岡田美智代、小須賀基通、小崎里華、大澤真木子、奥山虎之：ポンペ病スクリーニング；日本人特有の遺伝子多型の影響。第 50 回日本先天代謝異常学会総会。米子，2008。
- 45) 小田絵里、田中藤樹、右田王介、岡田美智代、小須賀基通、小崎里華、大澤真木子、奥山虎之：Functional Independence Measure (FIM) スコアを用いたポンペ病治療効果の検討。第 50 回日本先天代謝異常学会総会。米子，2008。
- 46) 三原喜美恵、李紅蓮、四元淳子、右田王介、小須賀基道、田中藤樹、小崎里華、奥山虎之：オルニチントランスカルバミラーゼ (OTC) 欠損症の遺伝カウンセリング。第 50 回日本先天代謝異常学会総会。米子，2008。
- 47) 小須賀基通、田中藤樹、小田絵里、岡田美智代、右田王介、小崎里華、望月弘、小林靖明、奥山虎之：ムコ多糖症 I 型に対する酵素補充療法の治療効果：3 年間の成績。第 50 回日本先天代謝異常学会総会。米子，2008。
- 48) 四元淳子、田尾絵里子、小須賀基道、田中藤樹、三原喜美恵、千代豪昭、奥山虎之：ムコ多糖症の酵素補充療法に対する患者家族の意識調査。第 50 回日本先天代謝異常学会総会。米子，2008。
- 49) 小須賀基通、田中藤樹、小田絵里、岡田美智代、右田王介、小崎里華、奥山虎之：ムコ多糖症 I 型に対する酵素補充療法-長期投与における有効性・安全性の評価-。第 13 回日本ライソゾーム病研究会。東京，2008。
- 50) 岡田美智代、小田絵里、三原喜美恵、右田王介、田中藤樹、小須賀基通、小崎里華、左合治彦、奥山虎之：ムコリピドーシス II 型(I-cell 病)の出生前診断。第 13 回日本ライソゾーム病研究会。東京，2008。

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

田中藤樹 (TANAKA TOJU)

国立成育医療センター (研究所)・生殖医

療研究部・共同研究員  
研究者番号：50415585

(2) 研究分担者  
なし

(3) 連携研究者  
なし