

令和 2 年 7 月 15 日現在

機関番号：81603

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K10067

研究課題名(和文)ライソゾーム病のバイオマーカー解析による病態解明、診断、治療に関する研究

研究課題名(英文) Pathogenesis, Diagnosis and treatment of lysosomal diseases by Biomarker Analysis

研究代表者

衛藤 義勝 (Eto, Yoshikatsu)

一般財団法人脳神経疾患研究所・先端医療研究センター・センター長

研究者番号：50056909

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：Niemann-Pick C(NPC)病に関して、各々患者血清のバイオマーカーである7KC、LysoSM、胆汁酸506を測定又iPS細胞から分化した神経幹細胞でのプロテオミクス解析をタンデムMSで測定、更にNPC患者からiPS細胞をNeuroprogenitor細胞、神経細胞に分化し、形態的变化を電顕で検討並びに細胞障害の機序をNPC神経細胞での病態に関して、細胞染色、細胞機能を検討した。分化細胞における神経幹細胞マーカーの発現を解析し各種未分化マーカー遺伝子の発現を確認した。又タンデムマスでのプロテオーム解析ではNPC患者細胞では特異的に増加している特異蛋白を見出し病態との関連が示唆された

研究成果の学術的意義や社会的意義

ライソゾーム病の内ニーマンピックC(NPC)病の各種血清バイオマーカーをタンデムMSで測定することにより患者の早期診断をし、治療に結びつけることが可能である。又NPC iPS細胞から神経細胞などへの分化研究により、NPCの神経障害のメカニズムをNPCiPSから分化した神経幹細胞の脂質代謝並びにプロテオーム解析をタンデムマスで一斉分析を行い、細胞内での脂質並びにプロテオミクスの異常を明らかにすることが出来た。今後神経細胞の治療に伴う、プロテオミクス効果を確認することが可能になり、病態解明と共に治療効果を明らかにすることができる。

研究成果の概要(英文)：Among various lysosomal diseases, we studied Niemann-Pick C(NPC) disease to measure plasma biomarkers such as oxysterol 7KC, lysosphingomyelin and bile acid 506 measured by tandem MS. We also generated iPS cells of NPC patients by Sendai virus and differentiated into neuroprogenitor cells/neuron and examined their relationship with their pathological conditions studied by electron microscopy and also determination of various biomarkers including lipids and proteome analysis in neuroprogenitor cells and mature neurons by tandem MS. Our data including lipid analysis and proteome analysis in these neural progenitor cells derived from NPC iPS cells by tandem MS indicated that 6 proteins in NPC progenitor cells were increased, specifically and may related to abnormal proteome metabolism in NPC neuronal cells. Furthermore, treatment by various candidate compounds may change these abnormal metabolism in neural cells derived from NPC iPS cells.

研究分野：小児科学、先天代謝異常症

キーワード：ライソゾーム病 NPC ファブリ病 バイオマーカー オキシステロール、iPS細胞 タンデムMS

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

ライソゾーム病は稀少難治性疾患に含まれ、ライソゾーム内の酸性分解酵素の遺伝的欠損によって脂質あるいはムコ多糖などが細胞内に蓄積する疾患として知られている。本研究では、Niemann-Pick 病 C 型 (NPC) に着目し、未分化 iPS 細胞株における表現型の解析を行なった。NPC 患者由来 iPS 細胞株を神経幹細胞に分化誘導し、脂質の蓄積は Lipid-Dye 試薬を用いた脂肪滴染色により評価を行い、同細胞は未分化状態においても高度に脂肪滴を内包することが示された。また、蓄積している脂肪或いはタンパクの分子種を明らかにするためにタンデム MS で分析、iPS 細胞から分化した神経幹細胞、神経細胞でのオキシステロール (7KC)、LysoSM、胆汁酸を測定し、NPC での神経障害、脳血管の組織障害の病態との関連を解明する。

2. 研究の目的

Niemann-Pick 病 C 型 (NPC) は *NPC1* 又は *NPC2* の欠損により、細胞内脂質輸送の異常を伴う後期エンドソーム/リソソーム区画における遊離コレステロール、セラミドおよびスフィンゴ(糖)脂質の蓄積を生じる。

本研究では、健康人由来 iPS 細胞株と NPC 患者由来 iPS 細胞を比較し、細胞内における 7 ketocholesterol (7KC)、lysosphingomyelin (LysoSM)、bile acid 等のバイオマーカーの分子動態やシグナリングの異なる分子を特定し、新規治療薬に結びつく因子を探索することを目的とする。各種 iPS 細胞株を神経幹細胞へと分化させ、神経幹細胞が有する自己増殖能や神経細胞への分化能を検討、NPC 患者由来 iPS 細胞は未分化状態からすでに脂質蓄積などの現型を示す可能性が示唆された。現在神経細胞への分化誘導を行い NPC の病因を明らかにするため、神経細胞に分化誘導し、オートファジー、蓄積物質のタンデム MS での分析をオキシステロール、胆汁酸 lysosphingomyelin 等のバイオマーカーの解析を検討、NPC 患者 iPS 細胞から、神経細胞へ分化誘導し、TEM による蓄積物質の形態的解析並びにオートファジーに関して検討し、電顕による分化した神経細胞には著しい蓄積物質を検討する。

3. 研究の方法

I. 神経幹細胞への分化誘導

StemFit AK02N 培地で維持した NPC iPS 細胞株は、0.5X TrypLE Select Enzyme (Thermo Fisher Scientific) を用いて single cell にした後、Geltrex Basement Membrane Matrix (Thermo Fisher Scientific) でコーティングを施した 6-well plate 上に 2.0×10^4 cells/cm² の密度で播種した。同細胞は 15-25% confluency となった時点で PSC Neural Induction Medium (Thermo Fisher Scientific) へと置換し、神経幹細胞への分化誘導を開始した。同細胞は分化誘導後 7 日目に StemPro Accutase Cell Dissociation Reagent (Thermo Fisher Scientific) を用いて継代を行い、0.25w/v% AlbuMAX I, Lipid-Rich BSA (Thermo Fisher Scientific) を含む Neural Expansion Medium 中で神経幹細胞を維持/拡大培養を行なった。

II. 神経細胞への分化誘導

Neural Expansion Medium 中で維持した NPC iPS 細胞株に由来する神経幹細胞は、20 μ M DAPT による 2 日間のプレ誘導後、StemPro Accutase Cell Dissociation Reagent (Thermo Fisher Scientific) を用いて single cell にした。同細胞は、0.05% Poly(ethyleneimine) / 0.5 μ g/cm² iMatrix-511 でコーティングを施した 4-well chamber slide 上に 3.0×10^4 cells/cm² の密度で

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

播種した。同細胞は B-27 Supplement minus vitamin A (Thermo Fisher Scientific) 1X GlutaMAX-I (Thermo Fisher Scientific) 200 μ M L-ascorbic acid (Sigma-Aldrich) 20 ng/mL BDNF (Alomone Labs) 20 ng/mL GDNF (Alomone Labs) 20 μ M DAPT (Sigma-Aldrich) 2.0 μ M PD0332991 (Sigma-Aldrich) および 0.25% AlbuMAX I, Lipid-Rich BSA (Thermo Fisher Scientific) を含む Neurobasal Medium (Thermo Fisher Scientific) 中で維持培養することで神経細胞へと分化させた。

III. real-time PCR 解析

NPC iPS 細胞株に由来する神経幹細胞のトータル RNA は、NucleoSpin RNA Plus XS (Takara Bio) を用いて抽出し、0.5 μ g 相当の total RNA から ReverTra Ace qPCR RT Master Mix with gDNA Remover (TOYOBO) を用いて cDNA の合成を行なった。5.0 ng の cDNA を鋳型とし、配列特異性を有するプライマーおよび PowerUp SYBR Green Master Mix (Thermo Fisher Scientific) を用いて、QuantStudio 5 Real-Time PCR System による遺伝子発現解析を実施した。

IV. 免疫細胞染色 (蛍光染色)

各細胞株は 4% パラホルムアルデヒド・りん酸緩衝液 (Wako) で 15 分間の細胞固定操作を行なった後、0.5% Triton X-100・りん酸緩衝液で膜透過処理を行なった。その後、5% 正常ヤギ血清 (Vector Laboratories) を含む 0.3% Triton X-100・りん酸緩衝液でブロッキングを行い、1% BSA を含む 0.3% Triton X-100・りん酸緩衝液で希釈した 1 次抗体と一晩反応させた。

翌日、1% BSA を含む 0.3% Triton X-100・りん酸緩衝液で希釈した Alexa 標識 2 次抗体 (Cell Signaling Technologies) を遮光条件下で 2 時間反応させた後、ProLong Diamond Antifade Mountant with DAPI (Thermo Fisher Scientific) で封入し、サンプル標本とした。各標本は、共焦点レーザー顕微鏡 LSM-880 with Airyscan (Carl Zeiss) を用いて解析を行なった。

V. 脂肪滴染色

各種 iPS 細胞株に由来する神経幹細胞は 4% パラホルムアルデヒド・りん酸緩衝液で 15 分間の細胞固定操作を行なった後、2% BSA・りん酸緩衝液で希釈した 0.5 μ M Lipi-Green (DOJINDO) および 5 μ g/mL Hoechst 33342 (Thermo Fisher Scientific) と 2 時間反応させた。同細胞は ProLong Diamond Antifade Mountant (Thermo Fisher Scientific) で封入し、サンプル標本とした。各標本は、共焦点レーザー顕微鏡 LSM-880 with Airyscan を用いて解析を行なった。

VI. Filipin 染色

各種 iPS 細胞株に由来する神経幹細胞は 4% パラホルムアルデヒド・りん酸緩衝液で 15 分間の細胞固定操作を行なった後、2% BSA・りん酸緩衝液で希釈した 100 μ g/mL Filipin complex 溶液 (Sigma-Aldrich) と 2 時間反応させた。同細胞は 10 μ M DRAQ5 を含む Immunoselect Antifading Mounting Medium (Dianova GmbH) で封入し、サンプル標本とした。各標本は、共焦点レーザー顕微鏡 LSM-880 with Airyscan を用いて解析を行なった。

4. 研究成果

I. iPS 細胞株から神経幹細胞への分化誘導効率の評価

疾患特異的 iPS 細胞を用いた中枢神経病理解析を実施するため、健康人由来 iPS 細胞株 (201B7 株および Nips-B2 株) および NPC 患者由来 iPS 細胞株 (NPC5-1、NPC5-2、NPC6-1 および NPC6-2 株) を神経幹細胞へと分化誘導した後、免疫細胞染色法、RT-PCR 法および real-time PCR 法を用いて分化細胞における生化学特性の評価を行なった。免疫細胞染色法により、分化細胞における神経幹細胞マーカーの発現を解析した結果、同細胞における Nestin および Musashi-1 タンパ

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

ク質の高度な発現が認められた。又 RT-PCR 法によって未分化マーカー遺伝子の発現を確認した結果、分化に伴い *OCT4* 遺伝子の発現消失も認められた (Data Not Shown)。続いて、real-time PCR 法を用いて同神経幹細胞における各種神経幹細胞マーカー、放射状グリア細胞マーカーおよび幼若神経細胞マーカーの遺伝子発現を解析した結果、いずれの神経幹細胞においても神経幹細胞マーカー (*Nestin*, *Sox1* および *Pax6*)、放射状グリア細胞マーカー (*Hes1* および *Hes5*) および幼若神経細胞マーカー (*Ascl1* および *NeuroD1*) の発現が認められたが、健常人-NPC 患者由来 iPS 細胞株間における有意な変化は示さなかった (Fig.2)。これらの結果より、健常人由来 iPS 細胞株と NPC 患者由来 iPS 細胞株は神経幹細胞への分化能を同程度に有することが推察された。

II. NPC 患者由来神経幹細胞におけるコレステロール、脂肪滴およびライソゾームの蓄積

各種 iPS 細胞株に由来する神経幹細胞を固定後、Filipin complex 溶液を用いてコレステロールの染色を行なった結果、NPC 患者由来神経幹細胞におけるコレステロールの蓄積が認められた。また、Lipi-Dye 試薬を用いて脂肪滴染色を行なった結果、上述の結果と同様に NPC 患者由来神経幹細胞における脂肪滴の蓄積が認められ、これらのコレステロールや脂肪滴は、後期エンドソーム/リソソーム区画に蓄積することが知られているため、続いて同神経幹細胞におけるライソゾーム膜タンパク質の染色を行なった。その結果、NPC 患者由来神経幹細胞における LAMP1 陽性ライソゾームの増加が認められた。これらの結果より、NPC 患者由来神経幹細胞ではコレステロールや脂肪滴の蓄積が認められる他、LAMP1 陽性の小胞 (ライソゾーム) も増加を示すことが推察された。

III. iPS 細胞に由来する神経幹細胞から神経細胞への分化誘導効率の評価

健常人由来 iPS 細胞株および NPC 患者由来 iPS 細胞株に由来する神経幹細胞を神経細胞へと分化誘導した後、免疫細胞染色法を用いて分化能の評価を行なった。分化誘導後 10 日目において、幼若神経細胞マーカーの発現を解析した結果、同細胞における *Tuj1* タンパク質の発現が認められた。また、同細胞における神経突起の伸長・分岐も認められ、NPC 患者由来細胞も健常人由来細胞と同等の神経分化能を有することが推察された。一方、各細胞間における LAMP1 陽性ライソゾームの蛍光強度に有意な差は認められなかった。よって、疾患特異的な表現型を示すには、より長期的な培養期間を要することが推察された。

5. 考察

本研究所において各種 iPS 細胞から分化させた細胞 (分化細胞) は、いずれも神経幹細胞マーカー (*Nestin*, *Sox1* および *Pax6*)、放射状グリア細胞マーカー (*Hes1* および *Hes5*) および幼若神経細胞マーカー (*Ascl1* および *NeuroD1*) 遺伝子の発現が認められ、*Nestin*、*Musashi-1* タンパク質の発現も免疫細胞染色によって示された。よって、これらの分化細胞は神経幹細胞であることが推察された。これら NPC 患者に由来する神経幹細胞の基本的な維持培養法として、10% FBS を含む維持培地を用いる方法が散見される。しかしながら、FBS の含有成分比率はロット間で異なり、ホルモンや成長因子によって予期せぬ分化が生じる (幹細胞性を損なう) 可能性が懸念される。そこで本研究では、FBS の代替となる脂質供与体として AlbuMAX 1, Lipid-Rich BSA を用いた維持培養法の確立を試みた。0.25w/v% AlbuMAX 1, Lipid-Rich BSA を含有する Neural Expansion Medium 中で神経幹細胞の維持を行った後、細胞内におけるコレステロールと脂肪滴の蓄積を評価した結果、NPC 患者由来細胞特異的に、コレステロールおよび脂肪滴の蓄積が生じ

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

ることが示された。よって、本法は FBS 添加による幹細胞性の低下を懸念することなく、NPC の病態を再現可能な培養方法の一つであることが推察された。続いて、同法によって維持培養された神経幹細胞を用いて、神経細胞への分化誘導を行なった結果、いずれの細胞においても幼若神経細胞マーカーである Tuj1 の発現や神経突起の伸長・分岐が認められ、神経分化能を有することが示された。一方、各細胞間における LAMP1 陽性ライソゾームの蛍光強度に有意な差は認められず、神経変性・脱落などの神経病理を再現するには、より長期的な培養期間を要することが推察された。

本研究で確立した神経分化誘導法および維持培養法を用いることで、今後、NPC 患者における神経病態の形成のメカニズムを解析し、新規治療法の開発へとつなげていきたい。

6 . 引用文献

- (1) *Nat Commun.* 2019 Sep 19;10(1):4276.
- (2) *J Biol Chem.* 2014 Jun 6;289(23):16278-89.
- (3) *J Biol Chem.* 2005 Mar 25;280(12):11731-9.
- (4) *J Cell Biol.* 2019 Oct 10. pii: jcb.201903018.
- (5) *J Biol Chem.* 2013 Sep 6;288(36):26052-66.
- (6) *Orphanet J Rare Dis.* 2018 Aug 15;13(1):140.
- (7) *FEBS J.* 2014 Oct;281(19):4450-66.
- (8) *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010 Mar 9;107(10):4764-9.
- (9) *Bioorg Med Chem Lett.* 2017 Jun 15;27(12):2781-2787.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計11件（うち査読付論文 5件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 1. Kawazoe T, Yamamoto T, Narita A, Ohno K, Adachi K, Nanba E, Noguchi A, Takahashi T, Maekawa M, Eto Y, Ogawa M, Murata M, Takahashi Y.	4. 巻 2018 Aug 1718(1)
2. 論文標題 Phenotypic variability of Niemann-Pick disease type C including a case with clinically pure schizophrenia: a case report.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 BMC Neurol.	6. 最初と最後の頁 117
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Hossain MA, Miyajima T, Akiyama K, Eto Y	4. 巻 Dis. 2018 Nov
2. 論文標題 A Case of Adult-onset Pompe Disease with Cerebral Stroke and Left Ventricular Hypertrophy.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Stroke Cerebrovasc	6. 最初と最後の頁 27(11)
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 3. Hongo K, Ito K, Date T, Anan I, Inoue Y, Morimoto S, Ogawa K, Kawai M, Kobayashi H, Kobayashi M, Ida H, Ohashi T, Taniguchi I, Yoshimura M, Eto Y.	4. 巻 2018 Jun;124(2)
2. 論文標題 The beneficial effects of long-term enzyme replacement therapy on cardiac involvement in Japanese Fabry patients.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Mol Genet Metab.	6. 最初と最後の頁 143-151
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 4. Kobayashi H, Ariga M, Sato Y, Fujiwara M, Fukasawa N, Fukuda T, Takahashi H, Ikegami M, Kosuga M, Okuyama T, Eto Y, Ida H.	4. 巻 2018;41
2. 論文標題 P-Tau and Subunit c Mitochondrial ATP Synthase Accumulation in the Central Nervous System of a Woman with Hurler-Scheie Syndrome Treated with Enzyme Replacement Therapy for 12 Years.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 JIMD Rep.	6. 最初と最後の頁 101-107
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 5. Itagaki R, Endo M, Yanagisawa H, Hossain MA, Akiyama K, Yaginuma K, Miyajima T, Wu C, Iwamoto T, Igarashi J, Kobayashi Y, Tohyama J, Iwama K, Matsumoto N, Shintaku H, Eto Y.	4. 巻 2018 May;124(1)
2. 論文標題 Characteristics of PPT1 and TPP1 enzymes in neuronal ceroid lipofuscinosis (NCL) 1 and 2 by dried blood spots (DBS) and leukocytes and their application to newborn screening.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Mol Genet Metab.	6. 最初と最後の頁 64-70
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hossain MA, Yanagisawa H, Miyajima T, Wu C, Takamura A, Akiyama K, Itagaki R, Eto K, Iwamoto T, Yokoi T, Kurosawa K, Numabe H, Eto Y.	4. 巻 120(3)
2. 論文標題 The severe clinical phenotype for a heterozygous Fabry female patient correlates to the methylation of non-mutated allele associated with chromosome 10q26 deletion syndrome.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Mol Genet Metab.	6. 最初と最後の頁 173 - 179
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1016/j.ymgme.2017.01.002. Epub 2017 Jan 7.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Wu C, Iwamoto T, Igarashi J, Miyajima T, Hossain MA, Yanagisawa H, Akiyama K, Shintaku H, Eto Y.	4. 巻 11
2. 論文標題 Application of a diagnostic methodology by quantification of 26:0 lysophosphatidylcholine in dried blood spots for Japanese newborn screening of X-linked adrenoleukodystrophy.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Mol Genet Metab Rep.	6. 最初と最後の頁 115 - 118
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1016/j.ymgmr.2017.06.004. eCollection 2017 Sep.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hossain MA, Obaid A, Rifai M, Alem H, Hazwani T, Al Shehri A, Alfadhel M, Eto Y, Eyaid W.	4. 巻 4
2. 論文標題 Early onset of Fazio-Londe syndrome: the first case report from the Arabian Peninsula.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Hum Genome	6. 最初と最後の頁 17018
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1038/hgv.2017.18. eCollection 2017.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yanagisawa H, Ishii T, Endo K, Kawakami E, Nagao K, Miyashita T, Akiyama K, Watabe K, Komatsu M, Yamamoto D, Eto Y.	4. 巻 7(1)
2. 論文標題 L-leucine and SPNS1 coordinately ameliorate dysfunction of autophagy in mouse and human Niemann-Pick type C disease.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Sci Rep.	6. 最初と最後の頁 15944
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi:10.1038/s41598-017-15305-9.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Okada J, Hossain MA, Wu C, Miyajima T, Yanagisawa H, Akiyama K, Eto Y.	4. 巻 14
2. 論文標題 Ten-year-long enzyme replacement therapy shows a poor effect in alleviating giant leg ulcers in a male with Fabry disease.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Mol Genet Metab Rep.	6. 最初と最後の頁 68-72
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) DOI:10.1016/j.ymgmr.2017.12.004	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Itagaki R, Endo M, Yanagisawa H, Hossain MA, Akiyama K, Yaginuma K, Miyajima T, Wu C, Iwamoto T, Igarashi J, Kobayashi Y, Tohyama J, Iwama K, Matsumoto N, Shintaku H, Eto Y.	4. 巻 S1096-7192(18)
2. 論文標題 Characteristics of PPT1 and TPP1 enzymes in neuronal ceroid lipofuscinosis (NCL) 1 and 2 by dried blood spots (DBS) and leukocytes and their application to newborn screening.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Mol Genet Metab.	6. 最初と最後の頁 30154-9.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1016/j.ymgme.2018.03.007. [Epub ahead of print].	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計23件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 3件)

1. 発表者名 小林 正久 1, 金城 栄子 1, 大橋 十也 2, 衛藤 義勝 3, 井田 博幸 1 1 東京慈恵会医科大学 小児科, 2 東京慈恵会医科大学 総合医科学センター 遺伝子治療研究部 3 脳神経疾患研究所 先端医療研究センター
2. 発表標題 日本人 Fabry 病家系の遺伝子変異の研究: 遺伝子変異 - 臨床病型相関と migalastat - amenable mutation 保有率
3. 学会等名 第60回 日本先天代謝異常学会、岐阜、11月8~10、2018
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 2. ファブリー病患者の重症度・年齢・酵素補充療法による抗体価と血漿・血清中の LysoGb3 と の相関関係
2. 発表標題 ウーチェン 1,2,3, 岩本 武夫 4, ホセイン モハンマドアリフ 1,3, 宮島 任司 1,2, 秋山けい子 1 柳澤比呂子 1, 五十嵐純子 2, 衛藤 義勝 3 1 一般財団法人脳神経疾患研究所先端医療研究センター, 2 アンジェス株式会社希少疾患研究所 3 東京慈恵医科大学, 4 東京慈恵会医科大学総合医科学研究センター基盤研究施設 (分子細胞生物学)
3. 学会等名 第60回 日本先天代謝異常学会、岐阜、11月8～10、2018
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 DBS によるてんかん患者の神経セロイドリポフスチン症 (NCL) I, II 型ハイリスクスクリーニングおよび病態解析
2. 発表標題 板垣 里奈 1, 岩本 武夫 3, ホサイン モハンマド アリフ 1, 柳澤比呂子 1, 宮島 任司 1,2 ウーチェン 1,2, 秋山けい子 1, 新宅 治夫 4, 衛藤 義勝 1 1 先端医療研究センター & 遺伝病治療研究所, 2 アンジェス株式会社 希少疾患研究所 3 東京慈恵医科大学 総合医科学研究センター基盤研究施設 4 大阪市立大学大学院医学研究科
3. 学会等名 第60回 日本先天代謝異常学会、岐阜、11月8～10、2018
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 衛藤義勝, Chen Wu, 岩本武夫, 柳澤比呂子, 秋山けい子, 宮島任司, 五十嵐純子, Mohammad Arif Hossain
2. 発表標題 ニーマンピックC型の診断バイオマーカー：血清Lysosphongomyelin 測定の有用性に関する研究
3. 学会等名 第31回日本小児脂質研究会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Mohammad Arif Hossain, Chen Wu, 宮島任司, 柳澤比呂子, 秋山けい子, 岩本武夫, 衛藤義勝.
2. 発表標題 重度ヘテロ結合Fabry女性の予測診断に向けたメチル化に関する研究
3. 学会等名 日本人類遺伝学会 第62回大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Chair :Y Eto
2. 発表標題 PL6-Plenary Session 6-Trends in organelle disease
3. 学会等名 September 8, ICIEM 2017 13th International Congress of Inborn Errors of Metabolism. Rio de Janeiro, Brazil. (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Mohammad Arif Hossain, Takashi Miyajima, Keiko Akiyama, Hiroko Yanagisawa, Chen Wu, Takeo Iwamoto, Yoshikatsu Eto.
2. 発表標題 An adult onset Pompe Disease with cerebral stroke and left ventricular hypertrophy.
3. 学会等名 第22回日本ライソゾーム病研究会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Chen Wu, 岩本武夫, 柳澤比呂子, 秋山けい子, 宮島任司, 五十嵐純子, Mohammad Arif Hossain, 衛藤義勝。
2. 発表標題 Application of Lysosphingomyelin Measureman for Diagonosis of Japanese patients with Niemann Pick Type C by MS/MS.
3. 学会等名 第22回日本ライソゾーム病研究会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Yoshikatsu Eto, Moderator
2. 発表標題 Special Lecture2.
3. 学会等名 第5回アジアLSDスクリーニング会議
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Yoshikatsu Eto
2. 発表標題 Special Lecture, Lysosomal Storage Disorders: A model of Innovate Drug Development for the Rare Genetic Disorders.
3. 学会等名 2017 Annual Conference of Medical Genetics& Genomics at AMC. (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 特別講演 司会 衛藤義勝
2. 発表標題 神経変性疾患の遺伝子治療 今後の新しい治療展開
3. 学会等名 第2回神経代謝病研究会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 教育セミナー 座長：衛藤義勝
2. 発表標題 「脂質代謝異常に潜む治療可能な稀少疾患：ライソゾーム酸性リパーゼ欠損症（LAL-D）」
3. 学会等名 第31回日本小児脂質研究会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Mohammad Arif Hossain, Chen Wu, 宮島任司, 柳澤比呂子, 秋山けい子, 岩本武夫, 衛藤義勝
2. 発表標題 CpG アイランドのメチル化によるFabry ヘテロ接合女性患者の臨床表現型予測について
3. 学会等名 日本先天代謝異常学会 10月 川越
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 柳澤比呂子, ホセイン・モハンマド・アリフ, 宮島任司, 秋山けい子, 衛藤義勝
2. 発表標題 女性ヘテロ結合ファブリー病患者におけるオートファジーとメチル化との関連
3. 学会等名 日本先天代謝異常学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Chen Wu, 岩本武夫, 柳澤比呂子, 秋山けい子, 宮島任司, 五十嵐純子, Mohammad Arif Hossain, 衛藤義勝
2. 発表標題 多変量解析で得た新規診断マーカー候補によるニーマンピック病C型の診断
3. 学会等名 日本先天代謝異常学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 宮島任司, 五十嵐純子, Chen Wu, 柳澤比呂子, Mohammad Arif Hossain, 秋山けい子, 濱崎考史, 岩本武夫, 衛藤義勝
2. 発表標題 乾燥濾紙血 (DBS) を用いたムコ多糖症 型 (MPS) のハイリスクスクリーニングの検討
3. 学会等名 日本先天代謝異常学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 板垣里奈, 柳沼恵子, 遠藤昌弘, 秋山けい子, 柳澤比呂子, 岩本武夫, 新宅治夫, 衛藤義勝
2. 発表標題 乾燥濾紙血 (DBS) による神経セロイドリポフスチン症 (NCL) / 型 新生児スクリーニングの研究
3. 学会等名 日本先天代謝異常学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 宮島任司, 五十嵐純子, Chen Wu, 柳澤比呂子, Mohammad Arif Hossain, 秋山けい子, 濱崎考史, 岩本武夫, 衛藤義勝
2. 発表標題 乾燥濾紙血 (DBS) を用いたムコ多糖症 型 (MPS) のハイリスクスクリーニングの検討
3. 学会等名 日本先天代謝異常学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Chen Wu, 岩本武夫, Mohammad Arif Hossain, 宮島任司, 秋山けい子, 柳澤比呂子, 五十嵐純子, 衛藤義勝
2. 発表標題 ファブリー病患者の年齢、性別、及び酵素補充療法に起因する抗体価と血漿中LysoGb3の相関関係
3. 学会等名 日本先天代謝異常学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Chen Wu, 岩本武夫, Mohammad Arif Hossain, 宮島任司, 秋山けい子, 柳澤比呂子, 五十嵐純子, 衛藤義勝
2. 発表標題 ファブリー病患者の年齢、性別、及び酵素補充療法に起因する抗体価と血漿中LysoGb3の相関関係
3. 学会等名 日本先天代謝異常学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 衛藤義勝
2. 発表標題 ニーマンピック病C型の診断：ハイリスクスクリーニングに関して
3. 学会等名 第120回日本小児科学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 フセイン・アリフ, 衛藤 義勝他
2. 発表標題 ポスター会場 知的障害を合併した重症型ファブリ病ヘテロ症例
3. 学会等名 第120回日本小児科学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Yoshikatsu Eto
2. 発表標題 Keynote presentation
3. 学会等名 24-26 March 2017, Dublin, Ireland (国際学会)
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分担者	WU CHEN (Chen Wu) (90790840)	一般財団法人脳神経疾患研究所・先端医療研究センター・研究員 (81603)	
研究 分担者	HOSSAIN ARIF (Hossain Arif) (40777893)	一般財団法人脳神経疾患研究所・先端医療研究センター・研究員 (81603)	
研究 分担者	柳澤 比呂子 (Yanagisawa Hiroko) (60416659)	一般財団法人脳神経疾患研究所・先端医療研究センター・研究員 (81603)	