

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 25 年 6 月 13 日現在

機関番号：32684

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2009～2012

課題番号：21390314

研究課題名（和文） リソソーム酵素と基質類似体との分子間作用の熱力学的・構造学的研究と新規治療法開発

研究課題名（英文） Thermodynamic and structural study on the interaction of an enzyme and a substrate analogue for development of new therapy for lysosomal diseases

研究代表者 櫻庭 均 (SAKURABA HITOSHI)

明治薬科大学・薬学部・教授

研究者番号：60114493

研究成果の概要（和文）：ファブリー病やポンペ病に対するシャペロン治療薬開発に役立つため、当該酵素とその基質類似体との分子間作用について、等温滴定カロリメトリーや表面プラズモン共鳴法で解析し、熱力学および動力学的パラメータを決定した。さらに、構造学的解析を行い、化合物本体は、酵素の活性ポケット内の残基と、その側鎖はポケットの壁を構成する残基と結合することを示した。これらの情報を基に、変異酵素を安定化する新規化合物を見出した。本研究は、シャペロン療法の開発に役立つと期待される。

研究成果の概要（英文）：To obtain basic information useful for development of chaperone therapy for Fabry disease and Pompe disease, we examined the molecular interactions between α -galactosidase A/acid α -glucosidase and their substrate analogues by means of isothermal titration calorimetry and surface plasmon resonance biosensor assays, and first determined the thermodynamic and binding-kinetics parameters. Furthermore, the structural analysis in silico revealed that the chemicals fit into the active site pocket of the enzyme molecule and undergo hydrogen bonding with residues comprising the pocket. The side chain of the chemicals is thought to be oriented towards the entrance of the pocket. On the basis of the results, we designed a new chemical that strongly stabilizes a mutant enzyme. Thermodynamic and structural studies should provide us with a lot of information for improving chaperone therapy for Fabry disease and Pompe disease.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	5,100,000	1,530,000	6,630,000
2010年度	3,300,000	990,000	4,290,000
2011年度	2,600,000	780,000	3,380,000
2012年度	2,000,000	600,000	2,600,000
総計	13,000,000	3,900,000	16,900,000

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：リソソーム病・ファブリー病・ポンペ病・ α -ガラクトシダーゼA・酸性 α -グルコシダーゼ

1. 研究開始当初の背景

細胞内小器官のひとつであるリソソームには、酸性に至適 pH を持つ多くのリソソーム酵素が存在し、糖複合体などの基質を分解処理する役割を担っている。このリソソーム

酵素の活性が低下すると、基質が分解されずにリソソーム内に蓄積して、様々な障害をもたらす「リソソーム病」が発生する。現在までに、障害される酵素の種類により、約 40 種類のリソソーム病が知られている。リソソーム

ム病は、厚生労働省の特定疾患に指定される難病であるが、近年、リソソーム病に含まれる幾つかの疾患に対して、1-2週間に1回の割合で組換え酵素を点滴静注する「酵素補充療法」が導入され、効果を上げている。しかし、その治療薬はタンパク製剤であるため、極めて高価であり、血管内投与が必要であると共に、標的器官への取り込みが必ずしも良好でない等の問題がある。

そこで、最近、酵素の基質類似体であるイミノ糖を変異酵素に結合させて、変異酵素タンパク質を細胞内で安定化させることで、リソソームへの輸送を促進する「シャペロン療法」または「酵素増強療法」の開発が検討されている。これは、遺伝子変異に基づくアミノ酸置換などによりコンフォーメーションが変化した変異酵素に対して、イミノ糖を結合させることでコンフォーメーションを矯正して安定化し、細胞内の「質管理システム」による過剰分解を防ごうとするものである。現在、 α -ガラクトシダーゼA (GLA) 酵素活性の低下が原因で起こるファブリー病に対して、1-deoxygalactonojirimycin (DGJ) が開発されている。また、酸性 α -グルコシダーゼ (GAA) 酵素活性の低下によるポンペ病に対しても、同様の考えに基づく低分子治療薬の開発が開始された。

しかし、DGJをはじめとして、リソソーム病に対する治療薬候補として上げられているイミノ糖は、いずれも *in vitro* では当該酵素に対して強力な阻害効果を及ぼす。従って、これらを実際にリソソーム病の治療薬として用いる場合、投与量設定の困難さや有害副反応の発生が懸念される。(注、その後、DGJは欧州で承認されたが、ごく最近、DGJによる顕著な臨床的改善は見られなかったという報告がなされた)。そこで、今後、優れた治療薬として、変異酵素に対する阻害効果が弱く、安定化効果が強い低分子化合物を開発する必要がある。これまでの研究は、単にイミノ糖をリソソーム病患者由来細胞の培養液中に添加し、細胞内酵素活性の変化を解析するに止っており、酵素と低分子化合物との相互作用を分子レベルで明らかにした報告はなく、低分子治療薬の開発のためには、物理化学的および構造学的理論に基づく情報が必要と考えられる。

2. 研究の目的

本研究では、リソソーム病のモデルとして、ファブリー病とポンペ病を選択し、各々の疾患関連酵素とその基質類似体との分子間相互作用について、熱力学的方法と構造学的方法で解析し、酵素と基質類似体との結合機構を明らかにする。その情報を基に、ファブリー病やポンペ病に対する新規の低分子治療薬開発の基礎を構築することを目的とする。

3. 研究の方法

1) ファブリー病に関する研究

① 組換え酵素

熱力学的解析用の酵素として、ヒト GLA 遺伝子をチャイニーズハムスター卵巣 (CHO) 細胞に導入して発現した組換え GLA (agalsidase beta, Genzyme) を購入し、これを用いた。また、野生型 GLA と M51I アミノ酸置換を伴う変異 GLA (M51I-GLA) との比較実験には、それぞれの遺伝子を酵母に導入し、その培養液を試料としてカラムクロマトグラフィーで精製した酵素を用いた。

② 基質型類似体

組換え GLA の基質類似体である 26 種類のイミノ糖を実験に用いた。そのうちの一部は、新規に合成した。

③ GLA 酵素活性測定と酵素学的パラメータの決定

GLA の酵素活性測定は、4-methylumbelliferyl- α -D-galactopyranoside (Calbiochem) を基質とする蛍光法で行った。タンパク量測定は、Micro BCA Protein Assay Kit (PIERCE) を用いて行った。酵素学的パラメータは、一定量の酵素に種々の濃度の基質を加えて酵素活性を測定して、そのデータを基に計算により求めた。

④ 基質類似体による GLA 酵素活性阻害

GLA に結合する化合物を求めめるため、まず 20 種類のイミノ糖を agalsidase beta に対して反応させ、酵素活性を阻害する化合物を探索し、その阻害定数 (K_i) を決定した。

⑤ ファブリー病患者由来培養線維芽細胞に対する基質類似体の効果

Q279E 変異を持つファブリー病患者由来培養線維芽細胞の培養液中に、種々の濃度のイミノ糖を添加して 4 日間培養後、細胞内 GLA 酵素活性を測定した。

⑥ GLA / 基質類似体の複合体形成反応に関する熱力学的解析

agalsidase beta とイミノ糖との複合体形成について、等温滴定カロリメトリー (ITC) と表面プラズモン共鳴法 (SPR) で解析し、熱力学的および動力学的パラメータを決定した。

⑦ GLA / 基質類似体の複合体の構造学的解析

GLA とイミノ糖の複合体の立体構造を、Auto Dock 4.0 の grid-based docking program を用いて予測した。複合体を形成する GLA 分子の構造については、ヒト GLA の結晶構造情報 (PDB: 1R47) を利用した。

⑧ M51I 変異酵素の酵素学的解析と基質類似体による効果

agalsidase beta の場合と同様の方法で、酵母で生産した野生型 GLA および M51I-GLA の酵素学的パラメータとイミノ糖による K_i を決定した。また、各 pH における野生型 GLA

と M51I-GLA の安定性を解析すると共に、イミノ糖添加による当該酵素の活性回復について解析した。

⑨変異酵素 / 基質類似体の複合体形成反応における熱力学的解析

M51I-GLA とイミノ糖との複合体形成について、SPR を用いて解析し、熱力学的および動力学的パラメータを決定した。

⑩変異酵素の構造学的解析

野生型 GLA の結晶構造 (PDB: 1R46) を鋳型として、分子モデリングソフトウェア TINKER を用いて、M51I-GLA の立体構造を *in silico* で予測した。次に、M51I-GLA 構造と野生型 GLA の構造とを Ca 原子を基に重ね合わせ、両者の違いを計算上で求め、M51I による GLA の構造変化を予測した。

⑪変異酵素に対する新規基質類似体の阻害および安定化効果

既知の基質類似体と野生型 GLA および M51I-GLA との複合体形成反応の解析データを基に、新たに分子設計した 6 種類の新規基質類似体を M51I-GLA と反応させ、その中で阻害効果が弱く、安定化効果が強いものを探索した。

2) ポンペ病に関する研究

①組換え酵素

熱力学的解析用の酵素として、ヒト GAA 遺伝子を CHO 細胞に導入して発現した組換え GAA (alglucosidase alfa, Genzyme) を購入し、これを用いた。また、野生型 GAA と S529V アミノ酸置換を伴う変異 GAA (S529V-GAA) との比較実験には、それぞれの遺伝子を CHO 細胞で発現した酵素を用いた。

②基質類似体

GAA の基質類似体である 4 種類のイミノ糖を実験に用いた。

③GAA 酵素活性測定と酵素学的パラメータの決定

GAA の酵素活性測定は、4-methylumbelliferyl- α -D-glucopyranoside (Calbiochem) を基質とする蛍光法で行った。タンパク量測定は、Micro BCA Protein Assay Kit (PIERCE) を用いて行った。酵素学的パラメータは、一定量の酵素に種々の濃度の基質を加えて酵素活性を測定し、そのデータを基に計算により求めた。

④基質類似体による GAA 酵素活性阻害

GAA に結合する化合物を求めめるため、4 種類のイミノ糖を alglucosidase alfa に対して反応させ、酵素活性を阻害する化合物を探索し、その K_i 値を決定した。

⑤GAA / 基質類似体の複合体形成反応の熱力学的解析

alglucosidase alfa とイミノ糖との複合体形成について、ITC で解析し、熱力学的パラ

メータを決定した。

⑥ GAA / 基質類似体の複合体の構造学的解析

ヒト GAA の活性部位の構造と表面構造は、*Sulfolobus solfataricus* 由来の MalA の結晶構造情報 (PDB: 2G3N9) を利用し、それぞれ、SYBYL/COMPOSER (TRIPOS) と SYBYL/MOLCAD (TRIPOS) を用いて、ホモロジーモデリング法で予想した。GAA と基質類似体とのドッキングモデルは、SYBYL/BIOPOLYMER (TRIPOS) を用いて構築した。

⑦S529V 変異酵素発現細胞に対する基質類似体の効果

S529V-GAA を発現する CHO 細胞の培養液中にイミノ糖を種々の濃度で添加して 3 日間培養後、細胞内 GAA 酵素活性を測定すると共に、GAA タンパク質についてウェスタンブロットング法で解析した。

⑧ S529V 変異酵素/基質類似体の複合体の構造学的解析

S529V-GAA とイミノ糖との複合体の構造モデルを、Auto Dock 4.0, grid-based docking program を用いて構築した。

4. 研究成果

1) ファブリー病に関する研究

①GLA の酵素学的パラメータ

agalsidase alfa、酵母で生産・精製した野生型 GLA および M51I-GLA の特異的酵素活性値は、それぞれ、2.3, 1.9 および 1.4 nmol/h/mg protein であり、基質親和性を示す K_m 値は、それぞれ、4.0, 4.5 および 4.0 mM であった。

②GLA に対する基質類似体の阻害

20 種類のイミノ糖を用いて、GLA に対する酵素活性阻害に関してスクリーニングした所、プロトタイプである DGJ の他に galactostatin bisulfite (GBS) が強い阻害効果を示した。agalsidase alfa、酵母で発現した野生型 GLA および M51I-GLA に対する DGJ の K_i 値は、それぞれ、41, 38 および 47 nM であった。また、agalsidase alfa、酵母で発現した野生型 GLA および M51I-GLA に対する GBS の K_i 値は、それぞれ、100, 95 および 122 nM であった。

③ファブリー病患者由来培養線維芽細胞に対する基質類似体の効果

Q279E アミノ酸置換を伴う変異 GLA を発現するファブリー病患者由来の培養線維芽細胞の培養液中に 200 μ mol/L の濃度の DGJ を加えて培養した所、ほぼ欠損していた細胞内 GLA 活性が、13 nmol/h/mg protein まで増加したが、それ以上の濃度では酵素活性が低下を示した。一方、GBS の場合、20 μ mol/L の濃度の添加で、酵素活性が 5 nmol/h/mg protein まで増加し、それ以上の濃度では酵

素活性が低下を示した。

④GLA /基質類似体の複合体形成反応の熱力学的解析

agalsidase beta と DGJ または GBS との複合体形成について、ITC と SPR で解析し、結合モル比、結合定数 (k_a)、自由エネルギー変化 (ΔG)、エンタルピー変化 (ΔH)、エントロピー変化 ($T\Delta S$) およびエントロピー変化 (ΔS) の値を決定した。これらの情報から、agalsidase beta と DGJ との結合は 1:1 で、反応はエンタルピー駆動的であり、酵素の原子とイミノ糖の原子との間に、ファンデルワールス力や水素結合の力が働くと考えられた。また、agalsidase beta と GBS との結合に関しては、モル比が 1:1 で、反応は主にエンタルピー駆動的であるが、一部はエントロピー駆動的であり、疎水結合の力も加わると考えられた。

⑤GLA /基質類似体の複合体の構造解析

構造解析の結果、DGJ は、その 1 位の N 原子が GLA の活性ポケットの入口に向けた形で、ポケット内に入り込むのに対して、GBS は、その本体がポケット内に入り、6 位の側鎖がポケットを構成する壁に沿い入口方向に伸びた形で酵素と結合すると予想された。

⑥M51I 変異酵素の安定性と基質類似体の安定化効果

酵母で発現した野生型 GLA と M51I-GLA における各 pH 条件下での安定性を比較した所、後者は、前者に比べて中性および酸性 pH 条件下で低い安定性を示した。この不安定性は、DGJ および GBS 添加により改善した。

⑦変異酵素 /基質類似体の複合体形成における熱力学的解析

M51I-GLA と DGJ または GBS との複合体形成について、SPR で解析し、結合定数 (k_a)、解離定数 (k_d) および平衡定数 (K_D) の値を決定した。これらの情報から、DGJ は、GBS に比べて結合速度が大きいこと、結合力が強いことが明らかになった。

⑧変異酵素の構造学的解析

M51I アミノ酸置換による GLA 分子の構造変化について予測した所、分子表面で、活性部位から離れた部位に、小さな構造変化が起ると考えられた。

⑨新規基質類似体の変異酵素に対する阻害および安定化効果の解析

既知の基質類似体と野生型 GLA および M51I-GLA との複合体形成に関する解析結果を基に、DGJ の 1 位を修飾した 6 種類の新規化合物の M51I-GLA に対する阻害と安定化効果について解析した所、N-(n-Nonyl)deoxygalactonojirimycin が、阻害作用が弱く、強い安定効果を示した。

2) ポンペ病に関する研究

①GAA の酵素学的パラメータと基質類似体による阻害

alglucosidase alfa の特異的酵素活性および K_m の値は、それぞれ、283 $\mu\text{mol/h/mg protein}$ および 1.4 mM であった。また、alglucosidase alfa に対する 1-deoxynojirimycin (DNJ), N-methyl-deoxynojirimycin (NM-DNJ), N-butyl-deoxynojirimycin (NB-DNJ) および N-ethyl-deoxynojirimycin (NE-DNJ) の K_i 値は、それぞれ、0.55, 2.36, 4.74 および 6.20 μM であった。

②GAA /基質類似体の複合体形成反応の熱力学的解析

alglucosidase alfa と DNJ, NM-DNJ, NB-DNJ または NE-DNJ との複合体形成について、ITC で解析し、結合モル比、 K_D 、 ΔH および ΔS に関する値を決定した。これらの情報から、酵素とイミノ糖との結合は、すべて 1:1 で、エンタルピー駆動的であることが示された。酵素との結合の強さは、DNJ > NM-DNJ > NB-DNJ > NE-DNJ であった。

③GAA /基質類似体の複合体の構造解析

構造解析の結果、DNJ は GAA の活性ポケットの空間内を占める形で結合しており、NM-DNJ などの誘導體では、メチル基などの側鎖部分がポケットを構成する壁に沿って伸長する形で結合すると考えられた。

④S529V 変異酵素発現細胞に対する基質類似体の効果

S529V アミノ酸置換を伴う GAA を発現する CHO 細胞に対して、その培養液中に基質類似体を加えて培養し、細胞内 GAA 活性の変化を解析した。基質類似体を投与しない場合、細胞内 GAA 活性は 40 nmol/h/mg protein であったが、50 μM の濃度の DNJ 添加では 120 nmol/h/mg protein に、同様に 50 μM の濃度の NM-DNJ 添加では 70 nmol/h/mg protein にまで増加した。50 μM 以上の濃度の基質類似体を添加すると、酵素活性は抑制された。ウェスタンブロッティング解析を行うと、S529V-GAA 発現細胞では、通常、GAA 前駆体 (分子量 110 kDa) を示すバンドのみが強く検出されるのに対し、DNJ や NM-DNJ を加えた培養により、中間型 GAA (分子量 95 kDa) や成熟型 GAA (分子量 76 kDa) を示すバンドが強く検出された。S529V-GAA は、そのままでは成熟型にプロセスされる前に過剰に分解されるが、基質類似体の結合により安定化され、中間型さらには成熟型へとプロセッシングが進むものと考えられる。

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 13 件)

- ① Mitobe S., Togawa T., Tsukimura T., Kodama T., Tanaka T., Doi K., Noiri E., Akai Y., Saito Y., Yoshino M., Takenaka T., Saito S., Ohno K., Sakuraba H.: Mutant α -galactosidase A with M296I does not cause elevation of the plasma globotriaosylsphingosine level. *Mol. Genet. Metab.*, 107: 623-626, 2012. 査読あり
- ② Togawa T., Tsukimura T., Kodama T., Tanaka T., Kawashima I., Saito S., Ohno K., Fukushima T., Kanekura T., Satomura A., D.-H. Kang, B. H. Lee, H.-W. Yoo, Doi K., Noiri E., Sakuraba H.: Fabry disease: Biochemical, pathological and structural studies of the α -galactosidase A with E66Q amino acid substitution. *Mol. Genet. Metab.*, 105: 615-620, 2012. 査読あり
- ③ Saito S., Ohno K., Sekijima M., Suzuki T., Sakuraba H.: Database of the clinical phenotypes, genotypes, and mutant arylsulfatase B structures in mucopolysaccharidosis type VI. *J. Hum. Genet.*, 57: 280-282, 2012. 査読あり
- ④ Saito S., Ohno K., Suzuki T., Sakuraba H.: Structural bases of Wolman disease and cholesteryl ester storage disease. *Mol. Genet. Metab.*, 105: 244-248, 2012. 査読あり
- ⑤ Tsukimura T., Kawashima I., Togawa T., Kodama T., Suzuki T., Watanabe T., Chiba Y., Jigami Y., Fukushima T., Kanekura T., Sakuraba H.: Efficient uptake of recombinant α -galactosidase A produced with a gene-manipulated yeast by Fabry mice kidneys. *Mol. Med.*, 18: 76-82, 2012. 査読あり
- ⑥ Kodama T., Togawa T., Tsukimura T., Kawashima I., Matsuoka K., Kitakaze K., Tsuji D., Itoh K., Ishida Y., Suzuki M., Suzuki T., Sakuraba H.: Lyso-GM2 ganglioside: A possible biomarker of Tay-Sachs disease and Sandhoff disease. *PLoS ONE.*, 6: e29074, 2011. 査読あり
- ⑦ Tajima Y., Saito S., Ohno K., Tsukimura T., Tsujino S., Sakuraba H.: Biochemical and structural study on a S529V mutant acid α -glucosidase responsive to pharmacological chaperones. *J. Hum. Genet.*, 56: 440-446, 2011. 査読あり
- ⑧ Saito S., Ohno K., Sakuraba H.: Fabry-database.org: database of the clinical phenotypes, genotypes and mutant α -galactosidase A structures in Fabry disease. *J. Hum. Genet.*, 56: 467-468, 2011. 査読あり
- ⑨ Tsukimura T., Chiba Y., Ohno K., Saito S., Tajima Y., Sakuraba H.: Molecular mechanism for stabilization of a mutant α -galactosidase A involving M51I amino acid substitution by imino sugars. *Mol. Genet. Metab.*, 103: 26-32, 2011. 査読あり
- ⑩ Togawa T., Kawashima I., Kodama T., Tsukimura T., Suzuki T., Fukushima T., Kanekura T., Sakuraba H.: Tissue and plasma globotriaosylsphingosine could be a biomarker for assessing enzyme replacement therapy for Fabry disease. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 399: 716-720, 2010. 査読あり
- ⑪ Ohno K., Saito S., Sugawara K., Suzuki T., Togawa T., Sakuraba H.: Structural basis of neuronal ceroid lipofuscinosis 1. *Brain Dev.*, 32: 524-530, 2010. 査読あり
- ⑫ Saito S., Ohno K., Sese J., Sugawara K., Sakuraba H.: Prediction of the clinical phenotype of Fabry disease based on protein sequential and structural information. *J. Hum. Genet.*, 55: 175-178, 2010. 査読あり
- ⑬ Sugawara K., Saito S., Sekijima M., Ohno K., Tajima Y., Kroos M. A., Reuser A. J. J., Sakuraba H.: Structural modeling of mutant α -glucosidases resulting in a processing/transport defect in Pompe disease. *J. Hum. Genet.*, 54: 324-330, 2009. 査読あり

[学会発表] (計 17 件)

- ① 櫻庭 均: 酵素/低分子化合物複合体形成機構の熱力学的・構造学的検討. 第 1 回 日本シャペロン療法研究会, 遺伝性難病の治療を目指して, 2012. 11. 11, 東京
- ② 櫻庭 均: ファブリー病の分子病態と腎障害. 第 47 回日本小児腎臓病学会学術集会, 2012. 6. 29, 東京
- ③ 櫻庭 均: 分子設計に基づくファブリー病新規治療戦略. 第 57 回(社)日本透析医学会 学術集会・総会, 2012. 6. 23, 札幌
- ④ 櫻庭 均: 蛋白尿に潜む疾患 ファブリー病. 第 55 回日本腎臓学会学術総会, 2012. 6. 1, 横浜

- ⑤ 櫻庭 均: 神経内科医が遭遇する疾患
ファブリー病. 第 53 回日本神経学会学
術大会, 2012. 5. 24, 東京
- ⑥ Sakuraba H.: Lyso-glycosphingolipids
as biomarkers of sphingolipidoses.
4th International Forum for Lysosomal
Storage Disorders & 17th Japanese
Society for Lysosomal Disorders, 2012.
10. 4-6, Tokyo, Japan.
- ⑦ Sakuraba H.: Development of new enzyme
replacement therapy for Fabry disease
based on molecular designing. The 31st
Naito Conference, Glycan Expression
and Regulation [II]: Metabolites,
Stress Response, Microdomains, and
Beyond, 2011. 9. 13-16, Sapporo,
Japan.
- ⑧ Sakuraba H.: New treatment of Fabry
disease. Asian Congress for Inherited
Metabolic Diseases (ACIMD) Satellite
Symposium 2011 Tokyo Meeting on
Lysosomal Storage Disease Screening,
2011. 8. 4-6, Tokyo, Japan.
- ⑨ 櫻庭 均: Fabry 病の診断と治療. 第 37
回皮膚かたち研究会, 2011. 7. 22, 東京
- ⑩ 櫻庭 均: ファブリー病の診断治療戦
略-最新のスクリーニング結果報告.
第 55 回日本腎臓学会学術総会, 2011. 6.
16, 横浜
- ⑪ Sakuraba H.: High-risk screening,
database and biomarkers of Fabry
disease. The 13th Annual Asia LSD
Symposium, 2011. 4. 6-17, Hong Kong,
China.
- ⑫ 櫻庭 均: ファブリー病の診断と治療
へのアプローチ. 第 34 回日本小児皮膚
科学会学術大会, 2010. 7. 3, 松山
- ⑬ 櫻庭 均: ファブリー病を知り、診断と
治療に生かすために. 第 53 回日本腎臓
学会学術総会, 2010. 6. 17, 神戸
- ⑭ 櫻庭 均: ファブリー病の基礎と臨床
-診断と治療のための小知識. 第 51 回
日本神経学会総会, 2010. 5. 22, 東京
- ⑮ 櫻庭 均: ファブリー病疑い例から確
定診断に至るプロセスに関して. 第 109
回日本皮膚学会総会, 2010. 4. 16-18,
大阪
- ⑯ Sakuraba H.: Development of enzyme
replacement therapy for Fabry disease
utilizing α -
N-acetylgalactosaminidase.
Mini-symposium on Fabry Disease in
2010, 2010. 2. 5, Seoul, Korea.
- ⑰ 櫻庭 均: ファブリー病: その診断か
ら治療へ. 第 50 回日本神経学会総会,
2009. 5. 21, 仙台

[図書] (計 10 件)

- ① 櫻庭 均、診断と治療社、分子生物学的
病態生理学. ファブリー病 Up Date、
2012、25-50
- ② 櫻庭 均、診断と治療社、病態生理学.
ファブリー病 Up Date、2012、18-24
- ③ 櫻庭 均、医学書院、ゴーシェ病. 今
日の小児治療指針、第 15 版、2012、211
- ④ 櫻庭 均、診断と治療社、ライソゾーム
酵素の立体構造とライソゾーム病. ラ
イソゾーム病-病態・診断の最近の進歩、
2011、41-50
- ⑤ 櫻庭 均、診断と治療社、ライソゾーム
の糖脂質代謝. ライソゾーム病-病
態・診断の最近の進歩、2011、14-18
- ⑥ 櫻庭 均、菅原佳奈子、エヌ・ティエー・
エス、Enzyme Replacement. 酵素利用技
術大系-基礎・解析から改変・高機能
化・産業利用まで、2010、573-579
- ⑦ 櫻庭 均、医学書院、 α -ガラクトシダ
ーゼ A 遺伝子、医学大辞典、第 2 版、
2009、78
- ⑧ 櫻庭 均、医学書院、 α -ガラクトシダ
ーゼ A. 医学大辞典、第 2 版、2009、78
- ⑨ 櫻庭 均、菅原佳奈子、診断と治療社、
酸性 α -グルコシダーゼとポンペ病、ポ
ンペ病、2009、18-24
- ⑩ 櫻庭 均、A. M. S. ファブリー病におい
て同定された α -ガラクトシダーゼ遺伝
子変異、ファブリー病診断治療ハンド
ブック 2009、2009、28-35

[その他]

ホームページ等

<http://fabry-database.org/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

櫻庭 均 (SAKURABA HITOSHI)
明治薬科大学・薬学部・教授
研究者番号: 60114493

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

兎川 忠靖 (TOGAWA TADAYASU)
明治薬科大学・薬学部・教授
研究者番号: 80260983

月村 考宏 (TSUKIMURA TAKAHIRO)
明治薬科大学・薬学部・助教
研究者番号: 50632783