

厚生労働科学研究研究費補助金

小児疾患臨床研究事業

小児期発症のミトコンドリア脳筋症に対するL-アルギニン
およびジクロロ酢酸療法の効果判定と分子病態を踏まえた
新しい治療法開発に関する臨床研究

平成14年度～16年度 総合研究報告書

主任研究者 古賀 靖敏

平成17(2005)年 4月

目 次

I. 総合研究報告

小児期発症のミトコンドリア脳筋症に対するL-アルギニンおよび ジクロロ酢酸療法の効果判定と分子病態を踏まえた新しい治療法開発 に関する臨床研究	-----	1
---	-------	---

古賀靖敏

(資料)

MELASの診断基準

Leigh脳症の診断基準

ミトコンドリア脳筋症の重症度分類

II. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	33
--------------------	-------	----

III. 研究成果の刊行物・別刷	-----	45
------------------	-------	----

総合研究報告

厚生労働科学研究費補助金（小児疾患臨床研究事業）
（総合）研究報告書

小児期発症のミトコンドリア脳筋症に対するL-アルギニンおよびジクロロ酢酸療法
の効果判定と分子病態を踏まえた新しい治療法開発に関する臨床研究

主任研究者 古賀靖敏 久留米大学医学部小児科教授

研究要旨

日本におけるミトコンドリア病疫学調査(Nationwide survey)の結果、小児のミトコンドリア病ではMELASおよびLeigh脳症の2病型でそれぞれ約30%を占めることが判明した。従って、この診断基準、および重症度分類を作成した。ミトコンドリア病の有効な治療法を開発するため、MELAS患者の急性脳卒中様発作を詳細に解析した。その結果、急性期の患者では、動脈の拡張能を規定するL-アルギニンの血漿中の濃度が有意に低下しており、かつNO関連代謝産物も低下、さらにはADMA(asymmetrical dimethylarginine)が相対的に高く、かつ血管内皮機能が低下していることを見出した。患者でのL-アルギニン投与は、急性脳卒中様発作時の急性期症状を速やかに改善するのみでなく、発作間歇期の脳卒中様発作を予防できることを見出した。また、国内でのMELAS急性発作期のL-アルギニン使用症例の解析では、8症例11回の脳卒中エピソードで10回(91%)で有効という結果となり、何ら副作用は報告されていない。また、L-アルギニン投与で脳内乳酸値の低下も証明された。また、L-アルギニンの新たな薬理作用の検討を行い、L-アルギニンには、神経終末における興奮性神経伝達物質の放出を抑制する作用が存在することを見出した。MELASに対するL-アルギニン療法は、世界に先駆けて日本で開発した独自の治療法であり、その高い臨床効果と副作用が無いことが担保されている治療法と考えられ、治験研究として日本で整備されることが期待された。この研究班の成果として、MELASおよびLeigh脳症の2病型の診断基準、および重症度分類が策定出来たこと、ミトコンドリア研究の国内ネットワークが整備されたことで、ミトコンドリア病を対象とする治療研究(臨床治験)のインフラ整備が完成したと考えられる。

分担研究者

後藤 雄一 国立精神・神経センター神経研究所部長

二瓶 健二 (平成14年度～15年度)

国立成育医療センター神経内科医長

岡 明 (平成16年度)

国立成育医療センター神経内科医長

桃井真里子 (平成14年度)

自治医科大学小児科学教授

山形 崇倫 (平成15年度)

自治医科大学小児科学講師

森 雅人 (平成16年度)

自治医科大学小児科学講師

杉江 秀夫 浜松市発達医療総合センター所長

内藤 悦雄 徳島県立ひのみね整形外科医療センター
小児科部長

萩野谷和裕 東北大学大学院小児病態学分野
助教授

田辺 雄三 千葉県こども病院第一内科部長

中野 和俊 東京女子医科大学小児科講師

松岡 太郎 市立豊中病院小児科副部長

馬嶋 秀行 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科
腫瘍学講座顎顔面放射線学研究分
・宇宙環境医学講座教授
石井 正浩 北里大学医学部小児科教授

A. 研究目的

ミトコンドリア病は、エネルギー産生障害を来し、種々の症状を呈するヒトで最も多い遺伝病である。小児の難病であるにもかかわらず、我が国における本症の診断基準は未だ確立されたものは無く、また効果的な治療方針も決められてはいない。このような状況の中で、本症の効果的診断法を確立し、有効な治療指針を決定する事は、現行の医療制度の中では、社会的医療援助が受けられていない本症の病気に苦しむ患者に光明を与え、後遺障害を予防出来、ひいては日本国の医療費削減に寄与できるものであり、一日も早いミトコンドリア病の治療環境の整備が必要である。本研究では、本症の新しい治療法の研究開発を主体とし、同時にその診断基準および重症度分類、治療指針を作成し、小児慢性特定疾患対象疾病としての治療環境のインフラ整備を目的とする。

B. 研究方法

研究初年度（平成14年度）

1) 日本におけるミトコンドリア病患者の疫学調査。患者数の把握、病型、診断方法、現在の治療法に関し、日本における入院200床以上の2236カ所の病院の小児科、内科、神経内科部長もしくは院長宛にアンケート調査を実施し、有病者のnation-wide surveyを行った。

2) 国内でのMELAS急性発作期のL-アルギニン使用症例の解析。ミトコンドリア病に対する薬物治療に関して、ミトコンドリア病の病状進展防止に効果があることを見出した（Koga Y. et al. Neurology 58:827-828, 2002）。この知見を踏まえて、MELAS23例の36回の脳卒中エピソードに、L-アルギニンが使用された。この臨床的な治療効果を確認する為、詳細にデータを解析した。3) ミトコンドリア脳筋症の分子基盤解明への研究。①3243近傍の点変異と臨床病型、②MELAS筋細胞における細

胞死過程とその抑制系の検討、③細胞内Ca²⁺ imaging、細胞内pHを指標とした培養細胞における薬物の影響に関する検討、④Leigh脳症（8993T→G変異）患児に対するcreatine療法の経験、⑤ビタミンB1反応性ピルビン酸脱水素酵素複合体異常症の診断と治療法開発に関する研究、⑥MELASにおける髄液14-3-3 蛋白、⑦近赤外分光法によるミトコンドリアミオパチー患者の筋血流、酸素摂取率の検討、⑧核がなくてミトコンドリア活性を持った“ミトコンドリア細胞、⑨ミトコンドリア異常を持つ培養細胞におけるフリーラジカル動態変化に関する検討、⑩A3243G変異を持つMELAS14例のミトコンドリアDNA全周解析、⑪Leber遺伝性視神経萎縮症14例のミトコンドリアDNA全周解析、⑫電撃型の経過をたどったMELAS症例の剖検解析、⑬Klotho KOマウスにおけるミトコンドリア機能異常の解析、⑭ミトコンドリア脳筋症における血管内皮機能の評価、⑮ミトコンドリアから発生する活性酸素の検出方法の開発。

研究2年目（平成15年度）

4) ミトコンドリア病の診断システムなどのインフラ整備。レジストリーを行う患者は、異常遺伝子の同定、電子伝達系酵素活性のレベル、臓器内変異遺伝子の分布などが確定していることが、その後の治療の効果判定を行う上で重要である。この為、ミトコンドリア病の診断システムを確立し、治験に向かう為のインフラ整備を行った。5) MELASに対するL-アルギニン内服療法の効果判定。国内の臨床病理学的遺伝学的にMELASと確定した症例で、内服による予防効果に対する詳細な検討を行った。

6) L-アルギニンの新たな薬理作用の検討。

研究3年目（平成16年度）

7) ミトコンドリア病（MELAS、およびLeigh脳症の2病型）の我が国における診断基準および重症度分類の策定。ミトコンドリア病患者の社会的救済を行うためにも、診断基準および重症度分類が必要である。日本に即したものが必要であり、国際基準に配慮した基準造りを行う。

（倫理面への配慮）

研究に先立ち、患者には研究の目的および、主旨

を十分に説明し、同意が得られた場合のみ、研究に使用した。疫学調査に関しては、指針に準拠して行う。また、多施設共同研究の場合は、基本内容を一致させた上で研究参加施設の倫理委員会の承認を得た。遺伝子解析研究に関しては、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針を遵守した。

C. 研究結果

1. 日本におけるミトコンドリア病疫学調査。入院200床以上の2236カ所の病院にアンケート調査を実施し、1051件（47%）の回収率を得た（小児科756件（51.3%）、神経内科295件（38.7%））。日本では、741症例のミトコンドリア脳筋症患者が存在し、その430例は小児科で残り311例は神経内科でフォローされている事が判明した（図1）。小児期発症のミトコンドリア脳筋症では、Leigh脳症が31.1%と最も多く、ついでMELASが29.9%となっている（図2）。一方、成人期に多いKSSは、7.4%と小児期では少なく、MELASおよびLeigh脳症の2病型が小児期では重要であることが判明した。Leigh脳症は成人期にはみられず、小児期に死亡すると考えられる。我々の研究班では、MELASおよびLeigh脳症の2病型に関し、診断基準と重症度分類を策定した。2. 国内でのMELAS急性発作期のL-アルギニン使用症例の解析。国内で11例のMELASにL-アルギニンが使用され、14回のエピソードに関し、その有効性、副作用を検討した（表1）。MELASと診断出来ない3例を除き、8症例11回の脳卒中エピソードに関し解析すると、L-アルギニンの効果が著効ないし効果ありと判断されるケースは、10回（91%）であり、何ら副作用は報告されていない。これら症例の中には、L-アルギニン投与で脳内乳酸値の低下を証明した初めての報告も存在する（Kubota M.他、Brain Dev 26(7):481-483, 2004）（図3）。3. ミトコンドリア病の分子基盤の解明。ミトコンドリア遺伝子異常を持つ筋芽細胞は、エネルギー供給不足により細胞死を起し、DCA添加により用量依存的に細胞死は抑制された。この筋芽細胞を用いた実験系は、薬剤の効果判定に有用である。細胞障害の指標として細胞内Ca²⁺濃度、および細胞

内pHの2種類を指標として考えた。これにより、病的細胞における薬物の影響をin vitroで検討することが可能であり、薬物の薬理作用と臨床応用の関連について基礎データが提供できると思われる。ビタミンB1反応性PDHC異常症の診断方法を確立した。髄液中の14-3-3タンパクは脳破壊の指標となり、小児のMELAS患者では脳卒中発作を起こしてしばらく経過した時が最も陽性度が高く、広範な脳障害を反映していると考えられた。HeLa細胞由来のmitochondria-less（ $\rho 0$ ）細胞と血小板の融合によりできたcybrid細胞から、核がなくてミトコンドリア活性を持った“ミトコンドリア細胞”を樹立した。この培養システムは、薬剤がミトコンドリア機能に与える影響を評価するシステムとして利用可能である。新しく開発したヒドロキシラジカル検出試薬を用い、共焦点レーザー顕微鏡にて生細胞を観察し、細胞中の活性酸素発生を検出して、細胞内活性酸素の分布を調べた。その結果、小児期発症のミトコンドリア脳筋症の発症機序の一つにミトコンドリアから発生する活性酸素であることが判明した。4. ミトコンドリア病の診断および治療ネットワークシステムなどのインフラ整備事業。ミトコンドリア病の迅速診断システム整備を完成し、同時に治療を押し進める為のミトコンドリア病ネットワークセンターを開設した（図4）。これにより、患者が発生した場合の生化学、組織化学、遺伝子検索、および治療法などの総合的な解析が可能であり、治療の迅速化がなされるものと期待される。5. MELASに対するL-アルギニンの急性期静注および内服療法の効果判定。MELAS患者24名の脳卒中様発作の急性期にL-アルギニンを静注することにより、症状の軽減と次の発作の予防が可能であることを示した（図5）。また、6名の頻回発作型のMELAS患者でL-アルギニンの内服を行い発作の重症度および頻度を有意に低下させ、発作間歇時の予防に有効であることを示した（図6）。この報告はNeurologyの2005年2月23日号のHighlighting paperに推薦され注目された（Koga Y 他、Neurology 2005）。6. L-アルギニンの新たな薬理作用の検討。分離シナプトソームを用いてL-アルギニンの神経終末

における薬理作用を検証した。その結果、L-アルギニンには、神経終末における興奮性神経伝達物質の放出を抑制する作用が存在することを見出した。

D. 考察

1. 本研究の成果の中で、ミトコンドリア病のNation wide surveyにより、日本における患者の実数を明らかにし、MELASおよびLeigh脳症の日本の診断基準および重症度分類を策定することで、ミトコンドリア病の治療適応とする薬剤開発の基盤を整える事が出来たと考えられる。また、これらのプロセスは、今後ミトコンドリア病に対する厚生医療行政の中で、医療支援事業を計画する上での大きな指標となり得、将来的には本症に対する小児慢性特定疾患、成人の特定疾患研究事業の基盤ともなり得ると評価できる。また、本研究の一つの目標である新しい薬剤開発研究は、時間、費用およびシステム整備という面で残念ながら班研究期間内では達成する事が出来なかった。しかしながら、本研究から見出された多くの新しい臨床知見は、今後の厚生医療研究に大いに役立つと考えられる。特にMELASに対するL-アルギニン療法は、世界に先駆けて日本で開発した独自の治療法であり、Neurology誌に2報続けてHighlighting paperに推薦された意義は大きい(2002、2005年)。出来ればこの治療法に関し、治験研究として日本で整備されることを期待する。

2. ミトコンドリア病のNationwide survey は、世界初の研究事業であり、疫学調査結果として班研究成果として国際誌に報告する予定である。また、MELASに対するL-アルギニン療法は、他に特効薬的治療法の無い現在、日本のみでなく、米国、英国、イタリアなどミトコンドリア病研究の先進国から治験研究の要望が高く、また、スエーデンオープン社、イタリアシグマタウ社などからも問い合わせが来ている。是非日本から世界へ発信したい治療法である。患者家族の会でも、治療薬としての開発要望が高く、多くの患者からの問い合わせがあり、医師の方が逆に患者側から情報を得ている状態である。ある種の小児ガン患者より遙かに多い有病数ながら、治療法開発に対して全く注目されていない進

行性難治性疾病である。治療する事で、確実に患者の社会生活を豊かにする事が可能であり、日本国の医療費削減に寄与できるものと考えられる。

3. 今後の展望について

MELASに対するL-アルギニン療法は、世界に先駆けて日本で開発した独自の治療法であり、その高い臨床効果と副作用が無いことが担保されている治療法と考えられ、治験研究として日本で整備されることを期待する。

E. 結論

ミトコンドリア病の治療研究の基盤整備が、本厚生研究により確立出来たと考えられる。この基盤に立ったミトコンドリア病に対する新しい治験研究が日本で開始される事を希望する。それには、まずはMELASに対するL-アルギニン療法の治験研究が最適と考えられる。安全で副作用の無い薬剤開発に限った医師主導型治験の早急な研究開始が望まれる。

F. 研究発表

1. 論文発表

【総説】 / 【原著】

古賀 靖敏

- 1) 古賀靖敏、植木勲：複合体Ⅰ. 日本臨床：増刊号「ミトコンドリアとミトコンドリア病」日本臨床社 p478-481. (2002年4月発刊)
- 2) 古賀靖敏、植木勲：複合体Ⅱ. 日本臨床：増刊号「ミトコンドリアとミトコンドリア病」日本臨床社 p482-485. (2002年4月発刊)
- 3) 古賀靖敏、柗山了：複合体Ⅲ. 日本臨床：増刊号「ミトコンドリアとミトコンドリア病」日本臨床社 p486-489 (2002年4月発刊)
- 4) 古賀靖敏：脳卒中を来すミトコンドリア病(MELAS)とその効果的治療法の開発、筑後小児科医会会報 2002; 14 : 9-11.
- 5) 古賀靖敏、古賀敦子. 小児期発症ミトコンドリア脳筋症に対する新しい治療法. 小児科 2003;44(9):1361-1375.
- 6) 古賀靖敏. 片頭痛とミトコンドリア病. 日本醫事新報社 2003 ; 4153 : 19-25.
- 7) 古賀靖敏. 小児期発症ミトコンドリア脳筋症に

- 対する新しい治療法の開発. 福岡県小児科医報 2003 ; 41 : 91-94.
- 8) 西岡淳子, 古賀靖敏. 小児の悪性高熱症、悪性症候群、横紋筋融解症の臨床像と病態および治療. 小児科 2003 ; 44(13) : 2109-2117.
 - 9) 古賀敦子, 古賀靖敏. 神経症状を有するミトコンドリア遺伝子異常. 小児科 2004 ; 45(1) : 51-61.
 - 10) 古賀靖敏 : MELASの新しい治療法-L-アルギニン. 臨床検査 2005 ; 49(1) : 83-88.
 - 11) Koga Y, Ishibashi M, Ueki I, Yatsuga S, Fukiyama R, Akita Y, Matsuishi T: Effects of L-arginine on the acute phase of strokes in three patients with MELAS. *Neurology* 2002; 58:287-288.
 - 12) Koga A, Koga Y, Akita Y, Fukiyama R, Ueki I, Yatsuga S, Matsuishi T: Increased mitochondrial processing intermediates associated with three tRNA^{Leu}(UUR) gene mutations. *Neuromuscular Dis* 2003; 13:259-262.
 - 13) Koga Y: MELAS and L-arginine therapy. *Brain & Development* 2004; 26:480.
 - 14) Yamashita Y, Kusaga A, Koga Y, Nagamitsu S, Matsuishi T: Noonan syndrome, moyamoya-like vascular changes, and antiphospholipid syndrome. *Pediatric Neurology* 2004; 31(5): 364-366.
 - 15) Koga Y, Akita Y, Nishioka J, Yatsuga S, Povalko N, Tanabe Y, Fujimoto S, Matsuishi T: L-arginine improves the symptoms of stroke-like episodes in MELAS. *Neurology* 2005 Feb; 64(4):710-712.
 - 16) Povalko N, Zakharova E, Rudenskaia G, Akita Y, Hirata K, Matsuishi T, Koga Y. A new sequence variant in mitochondrial DNA associated with high penetrance of Russian Leber hereditary optic neuropathy. *Mitochondrion* 2005 (in press)
 - 17) Tsuneoka M, Teye K, Arima N, Soejima M, Otera H, Ohashi K, Koga Y, Fujita H, Shirouzu K, Kimura H, Koda Y. A novel MYC-target gene, mimitin, that is involved in cell proliferation of esophageal squamous cell carcinoma. *J Biol Chem.* 2005 Mar 17 (in press)
- 後藤 雄一
- 1) 後藤雄一. ミトコンドリア脳筋症. *神経研究の進歩* 2002 ; 46 : 841-849.
 - 2) 後藤雄一. ミトコンドリアミオパチー. *医学のあゆみ* 2003 ; 204 : 193-197.
 - 3) 後藤雄一. ミトコンドリア病の分子メカニズム. *Molecular Medicine* 2004 ; 41 : 299-305.
 - 4) 後藤雄一、ミトコンドリア機能異常と変性性痴呆との関連、*日本臨床*62巻増刊号4、220-223、2004
 - 5) 後藤雄一、ミトコンドリア脳筋症の病態と治療への展望、*神経治療学*、21巻5号、521-528、2004
 - 6) 後藤雄一、ミトコンドリア病の組織診断-ゴモリ染色、活性染色、免疫染色、臨床検査、49巻1号、45-49、2005
 - 7) Komaki H, Fukazawa T, Houzen H, Yoshida K, Nonaka I, Goto Y. A novel D104G mutation in the adenine 1 gene in autosomal dominant progressive external ophthalmoplegia patients with mitochondrial DNA with multiple deletions. *Ann Neurol.* 2002 ; 51:645-648
 - 8) Ikezoe K, Nakagawa M, Chuanzhu Yan, Kira J, Goto Y, Nonaka I. Apoptosis is suspended in muscle of mitochondrial encephalomyopathies. *Acta Neuropathol.* 2002 ; 103 : 531-540
 - 9) Yamasoba T, Goto Y, Oka Y, Nishino I, Tsukuda K, Nonaka I. Atypical muscle pathology and a survey of cis-mutations in deaf patients harboring a 1555 A-to-G point mutation in the mitochondrial ribosomal RNA gene. *Neuromuscular Disorders.*2002;12:506-512
 - 10) Fujitake J, Mizuta H, Fujii H, Ishikawa Y, Sasamoto K, Goto Y, Nonaka I, Tatsuoka Y. Leber's hereditary optic neuropathy with intracranial arteriovenous malformation: a case report. *Acta Neurol Belg* 2002;102(2):82-6
 - 11) Mimaki M, Ikota A, Sato A, Komaki H, Akanuma J, Nonaka I, Goto Y. A double mutation (G11778A and G12192A) in mitochondrial DNA associated

- with Leber's hereditary optic neuropathy and cardiomyopathy. *J Hum Genet* 2003;48(1):47-50
- 12) Sakuta R, Honzawa S, Murakami N, Goto Y, Nagai T. Atypical MELAS associated with mitochondrial tRNA(Lys) gene A8296G mutation. *Pediatr Neurol* 2002 Nov;27(5):397-400
 - 13) Komaki H, Akanuma J, Iwata H, Takahashi T, Mashima Y, Nonaka I, Goto Y. (2003) A Novel mtDNA C1177A Mutation in Leigh Syndrome. *Mitochondrion* 2002 2:293-304.
 - 14) Sudo A, Honzawa S, Nonaka I, Goto Y: Leigh syndrome caused by mitochondrial DNA G13513A mutation: frequency and clinical features in Japan. *J Hum Genet* 2004; 49: 92-96.
 - 15) Matsunaga T, Kumanomido H, Shiroma M, Goto Y, Usami S. Audiological features and mitochondrial DNA sequence in a large family carrying mitochondrial A1555G mutation without use of aminoglycoside. *Annals of Otolaryngology & Rhinology*,114:153-160, 2005
- 二瓶 健二 (平成14年度～15年度)
- 1) 二瓶健次、本田真美：亜急性硬化性全脳炎 (SSPE) の臨床、医療、56:73-79, 2002
 - 2) 本田真美、二瓶健次：亜急性硬化性全脳炎 (SSPE) に対する薬物療法の有用性、小児科、44:234-241, 2003
- 岡 明 (平成16年度)
- 1) Nakada C, Tsukamoto Y, Oka A, Nonaka I, Sato K, Mori S, Ito H, Moriyama M. Altered Expression of ARPP Protein in Skeletal Muscles of Patients with Muscular Dystrophy, Congenital Myopathy and Spinal Muscular Atrophy. *Pathobiology*. 2004;71;43-51.
 - 2) Torisu Y, Yamamoto T, Fujiwaki T, Kadota M, Oshimura M, Kurosawa K, Akaboshi S, Oka A. Girl with monosomy 1p36 and Angelman syndrome due to unbalanced der(1) transmission of a maternal translocation t(1;15)(p36.3;q13.1). *Am J Med Genet* 2004;131A(1):94-98
 - 3) Kambe A, Kamitani H, Watanabe T, Oka A, Inagaki H, Ishii T, Ueki K. A non-NF2 case of schwannomas of vestibular and trigeminal nerves with different mutations of NF2 gene. *Surg Neurol* 2005;63;62-65
- 桃井 真里子 (平成14年度)
- 1) 桃井真里子。【小児疾患の診断治療基準】神経疾患 ミトコンドリア異常症。小児内科33巻：688-690、2001
 - 2) 山形崇倫、桃井真里子。【ミトコンドリアとミトコンドリア病】ミトコンドリア病(狭義)診断学 ミトコンドリア病を疑わせる臨床症状・検査成績 臨床症状概論。日本臨床 60 suppl.4 : 229-232、2002
 - 3) 小黒範子、桃井真里子。【ミトコンドリアとミトコンドリア病】ミトコンドリア病(狭義)診断学 ミトコンドリア病を疑わせる臨床症状・検査成績 血液、尿、髄液生化学検査。日本臨床60 suppl.4 : 233-235、2002
 - 4) 後藤珠子、桃井真里子。【ミトコンドリアとミトコンドリア病】ミトコンドリア病(狭義)診断学 ミトコンドリア病を疑わせる臨床症状・検査成績 画像診断。日本臨床60 suppl.4 : 236-239、2002
 - 5) 諏訪清隆、桃井真里子。【ミトコンドリアとミトコンドリア病】ミトコンドリア病(狭義) 診断学 ミトコンドリア病を疑わせる臨床症状・検査成績 その他(脳波など)。日本臨床 60 suppl.4 : 240-242、2002
 - 6) 山形崇倫、桃井真里子。【ミトコンドリアとミトコンドリア病】ミトコンドリア病(狭義) 各論的事項 NARP。日本臨床 60 suppl.4 : 298-301、2002
 - 7) 森雅人、桃井真里子。【ミトコンドリアとミトコンドリア病】ミトコンドリア病(狭義) 各論的事項 純粋型ミトコンドリア病。日本臨床 60 suppl.4 : 302-305、2002
 - 8) Yamagata T, Aradhya S, Mori M, Inoue K, Momoi MY, Nelson DL. The human secretin gene: fine structure in 11p15.5 and sequence variation in patients with autism. *Genomics* 80 (2):185-94, 2002
 - 9) Li H, Yamagata T, Mori M, Momoi MY. As sociation of autism in two patients with hered

itary multiple exostoses caused by novel deletion mutations of EXT1. *J Hum Genet*47(5):262-5, 2002

- 10) Suwa K, Mizuguchi M, Momoi MY, Nakamura M, Arima K, Komaki H, Nonaka I. Co-existence of nemaline and cytoplasmic bodies in muscle of an infant with nemaline myopathy. *Neuropathology*. 2002 Dec;22(4):294-8.

山形 崇倫 (平成15年度) なし

森 雅人 (平成16年度)

- 1) 森雅人, 桃井真里子. ミトコンドリアとミトコンドリア病, 純粋型ミオパチー. *日本臨床* 60suppl 4, 2002 ; 302-305.
- 2) 森雅人, 桃井真里子. 【小児疾患診療のための病態生理】筋・骨・運動器疾患 ミトコンドリア病. *小児内科*35巻(増)2003 ; 968-976.
- 3) Mori M, Yamagata T, Goto T, Saito S, Momoi MY: Dichloroacetate treatment for mitochondrial cytopathy: long-term effects in MELAS. *Brain Dev*. 2004 Oct;26(7):453-458.

杉江 秀夫

- 1) 杉江秀夫. 16 先天異常・遺伝疾患 「脆弱X症候群」白木和夫、前川喜平監修。新小児科学 (第2版) 東京:医学書院 2002 ; 218-220.
- 2) 杉江秀夫. 33 神経疾患B神経・筋疾患「代謝性ミオパチー」白木和夫、前川喜平監修。新小児科学 (第2版) 東京:医学書院 2002 : 1516-1522.
- 3) 杉江秀夫、杉江陽子. 6. 先天代謝異常「カルニチン代謝異常」「今日の小児治療指針」13版 医学書院 東京、2003 ; 159.
- 4) 杉江秀夫、杉江陽子. 19. 神経・筋疾患「重症筋無力症」「今日の小児治療指針」13版 医学書院 東京、2003 ; 467.
- 5) 杉江陽子、杉江秀夫. 発達障害と遺伝—最近の知見—。発達障害医学の進歩 16巻 診断と治療社 2004 ; 37-44.
- 6) 杉江秀夫、杉江陽子. 筋疾患「代謝性筋疾患」。臨床検査 2002 ; 46 : 479-486.
- 7) 杉江秀夫. 糖原病IV,V,VII型。小児内科「小児疾患診療のための病態生理」2002年発行予定
- 8) 杉江秀夫. 脆弱X症候群の臨床像。脳の科学 2002 ; 1099-1105.
- 9) 杉江秀夫. 糖代謝異常ミオパチー: 酵素補充療法の展望。医学の歩み2002 ; 204 : 189-192.
- 10) 宇杉朋子、杉江秀夫. Cat's cry syndrome. 日本臨床、領域別症候群シリーズNo39. .2003; (39): 431-433.
- 11) 杉江秀夫. 筋型糖原病の治療法開発。脳と発達 2004;36(2):136-140.
- 12) 杉江陽子、杉江秀夫. 発達障害と遺伝—最近の知見—。発達障害医学の進歩 16巻 診断と治療社 pp37-44、2004
- 13) 杉江秀夫. 軽度発達障害児への援助と対応: 医療と学校保健の連携のあり方。学校保健研究 2004;46:472-477.
- 14) Kaji M, Kurokawa K, Hasegawa T, Oguro K, Saito A, Fukuda T, Ito M, Sugie H. A case of Costello syndrome and glycogen storage disease type III. *J Med Genet*. 2002 Feb; 39(2): E8.
- 15) Nambu M, Kawabe K, Fukuda T, Okuno TB, Ohta S, Nonaka I, Sugie H, Nishino I. A neonatal form of glycogen storage disease type IV. *Neurology*. 2003 Aug 12; 61(3): 392-394.
- 16) Ito Y, Saito K, Shishikura K, Suzuki H, Yazaki E, Hayashi K, Fukuda T, Ito M, Sugie H, Osawa M. A 1-year-old infant with McArdle disease associated with hyper-creatinine kinase-emia during febrile episodes. *Brain Dev*. 2003 Sep; 25(6): 438-441.
- 17) Sugie Y, Sugie H, Fukuda T, et al. Relationship between Pervasive Developmental Disorders (PDDs) and Neonatal Factors: Comparison with Normal Subjects. *Autism* (in press)
- 18) Sugie Y, Sugie H, Fukuda T, et al. Clinical efficacy of fluvoxamine and functional polymorphism in a serotonin transporter gene on childhood autism. *J*

Autism Dev Disorder (in press)

- 19) Maruyama K, Suzuki T, Koizumi T, Sugie H, Fukuda T, Ito M, Hirato J. Congenital form of glycogen storage disease type IV: a case report and a review of the literature. *Pediatr Int*. 2004 Aug; 46(4):474-477.
- 20) Tomihira M, Kawasaki E, Nakajima H, Imamura Y, Sato Y, Sata M, Kage M, Sugie H, Nuno K. Intermittent and recurrent hepatomegaly due to glycogen storage in a patient with type 1 diabetes: genetic analysis of the liver glycogen phosphorylase gene (PYGL). *Diabetes Res Clin Pract*. 2004 Aug;65(2):175-182.

内藤 悦雄

- 1) 伊藤弘道、森健治、伊藤道徳、内藤悦雄、横田一郎、黒田泰弘. 臨床的Leigh脳症を呈したメチルマロン酸血症の1例. *脳と発達* 2004 ; 36(4):324-329.
- 2) 内藤悦雄: アコニターゼ. 「ミトコンドリアとミトコンドリア病」日本臨床 (増刊) 2002 ; 60: 133-134.
- 3) 内藤悦雄: Leigh脳症 母系遺伝性Leigh脳症. 「ミトコンドリアとミトコンドリア病」日本臨床 (増刊) 2002 ; 60: 437-440.
- 4) 内藤悦雄、小川由紀子: Leigh脳症 複合体IV欠損症—SURF1遺伝子変異. 「ミトコンドリアとミトコンドリア病」日本臨床 (増刊) 2002 ; 60: 446-449.
- 5) 内藤悦雄: ビルビン酸デヒドロゲナーゼ複合体欠損症. 「ミトコンドリアとミトコンドリア病」日本臨床 (増刊) 2002 ; 60: 751-754.
- 6) 内藤悦雄: ビルビン酸カルボキシラーゼ欠損症. 「ミトコンドリアとミトコンドリア病」日本臨床 (増刊) 2002 ; 60: 755-758.
- 7) Naito E, Ito M, Matsuura S, Yokota, Saijo T, Ogawa Y, Kitamura S, Kobayashi K, Saheki T, Nishimura Y, Sakura N, Kuroda Y. Type II citrullinaemia (citrin deficiency) in a neonate with hypergalactosaemia detected by mass screening. *J Inherit Metab Dis* 2002; 25(1):71-76.
- 8) Naito E, Ito M, Yokota I, Saijo T, Ogawa Y, Kuroda Y. Diagnosis and molecular analysis of three male patients with thiamine-responsive pyruvate dehydrogenase complex deficiency. *J Neurol Sci* 2002; 15:201(1-2):33-37.
- 9) Naito E, Ito M, Yokota I, Saijo T, Matsuda J, Ogawa Y, Kitamura S, Takada E, Horii Y, Kuroda Y. Thiamine-responsive pyruvate dehydrogenase deficiency in two patients caused by a point mutation (F205L and L216F) within the thiamine pyrophosphate binding region. *Biochem Biophys Acta* 2002; 9:1588(1):79-84.
- 10) Ogawa Y, Naito E, Ito M, Yokota I, Saijo T, Shinahara K, Kuroda Y. Three novel SURF-1 mutations in Japanese patients with Leigh syndrome. *Pediatr Neurol* 2002; 26(3):196-200.
- 11) Yokota I, Satomura S, Kitamura S, Taki Y, Naito E, Ito M, Nishio K, Kuroda Y. Association between vitamin d receptor genotype and age of onset in juvenile Japanese patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25(7):1244.
- 12) Kitamura S, Yokota I, Hosoda H, Kotani Y, Matsuda J, Naito E, Ito M, Kangawa K, Kuroda Y. Ghrelin concentration in cord and neonatal blood: relation to fetal growth and energy balance. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 5473-5477.
- 13) Wada N, Matsuishi T, Nonaka M, Naito E, Yoshino M. Pyruvate dehydrogenase E1alpha subunit deficiency in a female patient: evidence of antenatal origin of brain damage and possible etiology of infantile spasms. *Brain Dev*. 2004; Jan;26(1):57-60.
- 14) Tominaga K, Matsuda J, Kido M, Naito E, Yokota I, Toida K, Ishimura K, Suzuki K, Kuroda Y. Genetic background markedly influences vulnerability of the hippocampal neuronal organization in the "twitcher" mouse model of globoid cell leukodystrophy. *J Neurosci Res*. Aug 2004; 15;77(4):507-516.

- 15) Kotani Y, Yokota I, Kitamura S, Matsuda J, Naito E, Kuroda Y. Plasma adiponectin levels in newborns are higher than those in adults and positively correlated with birth weight. Clin Endocrinol (Oxf). 2004; 61(4):418-423.

萩野谷 和裕

- 1) 横山浩之、広瀬三恵子、萩野谷和裕、宗形光敏、飯沼一字. 自閉症児の自傷行為、攻撃行動に対するflulvoxamine投与の試み. 脳と発達 2002 ; 34 : 249-253.
- 2) 萩野谷和裕. 筋緊張症候群 小児の治療指針. 小児科診療 2002 ; 65(s) : 595-598.
- 3) 萩野谷和裕. 顔面神経麻痺. 小児内科 小児疾患診療のための病態生理 2. 2003 ; 777-782.
- 4) 広瀬三恵子、横山浩之、萩野谷和裕、飯沼一字. Zonisamideにより強制正常化をきたした小児難治てんかんの幼児例. 脳と発達 2003 ; 35 : 259-263.
- 5) 横山浩之、野口里恵、萩野谷和裕、青木正志、飯沼一字. pirasetamにより動作性ミオクローヌスが改善したDRPLAの女兒. 脳と発達 2004 ; 36 : 75-79.
- 6) Haginoya K, Munakata M, Kato R, Yokoyama H, Ishizuka M, and Iinuma K. Ictal cerebral hemodynamics of childhood epilepsy measured with near-infrared spectrophotometry. Bain 2002;125:1960-1971.
- 7) Haginoya K, Ohura T, Kon K, Sawaishi Y, Ishii K, Funato T, Higano S, Takahashi S, Iinuma K. Abnormal white matter lesions with sensorineural hearing loss caused by congenital cytomegalovirus infection: retrospective diagnosis by PCR using Guthrie cards. Brain Dev 2002;24:710-714.
- 8) Takayanagi M, Yamamoto K, Nakagawa H, Munakata M, Kato R, Yokoyama H, Haginoya K, Iinuma K. Two successful cases of bromide therapy for refractory symptomatic localization-related epilepsy. Brain Dev 2002; 24:194-196.
- 9) Tateyama M, Aoki A, Nishino I, Hayashi YK,

Sekiguchi S, Shiga Y, Takahashi T, Onodera Y, Haginoya K, Kobayashi K, Iinuma K, Nonaka I, Arahata K, Itoyama Y. Mutation in the caveolin-3 gene causes a peculiar form of distal myopathy. Neurology 2002;58:323-325.

- 10) Zhao Y, Haginoya K, Sun G, Dai D, Onuma A, Iinuma K. Platelet-derived growth factor and its receptors are related to the progression of human muscular dystrophy: an immunohistochemical study. J Pathol 2003;201:149-159.
- 11) Munakata M, Haginoya K, Soga T, Yokoyama H, Kato R, Nagasaka T, Murata T, Higano S, Takahashi S, Iinuma K. The metabolic properties of band heterotopia differ from those of other cortical dysplasias: a proton magnetic resonance spectrophotometry analysis. Epilepsia 2003;44:336-371.
- 12) Ishitobi M, Haginoya K, Kitamura T, Munakata M, Yokoyama H, Iinuma K. A Child with Acute Pandysautonomia: Recovered after Two Series of Intravenous High-dose Immunoglobulin Therapy. Brain Dev 2004;26:542-544.
- 13) Iinuma K, Haginoya K. Clinical efficacy of zonisamide in childhood epilepsy after long-term treatment: a postmarketing, multi-institutional survey. Seizure 2004;3(s1):34-39 .
- 14) Munakata M, Haginoya K, Ishitobi M, Sakamoto O, Yokoyama H, Iinuma I. Hemodynamical analysis during tonic spasms in patients with West syndrome: a study with a multichannel near infrared spectroscopic topography. Epilepsia 2004;45:1248-1257.
- 15) Haginoya K, Ishitobi M, Togashi N, Munakata M, Yokoyama H, Iinuma K. High dose melatonin therapy for patients with extremely intractable epilepsy. Neurology Asia 2004; 9(s1): 114.

田辺 雄三

- 1) 田辺雄三. 筋強直症候群. 小児科学 医学書院 2002.

- 2) 高橋和浩, 秋岡祐子, 田辺雄三, 中村明, 羽鳥文麿, 小松康宏, 服部元史, 白髪宏司, 伊藤克己. 腸管出血性大腸菌と溶血性尿毒症症候群下痢をともなう溶血性尿毒症症候群における合併症の検討. 日本小児科学会雑誌 2002; 106(12): 1870-1875.
- 3) 田辺雄三. 神経疾患と看護. 小児看護学<2> 医学書院 2003
- 4) 宮本茂樹, 染谷知宏, 田辺雄三, 佐藤浩一, 佐々木望, 長谷川行洋, 浦上達彦, 藤塚聡, 川村智行, 伊藤卓夫, 松浦信夫. 1型糖尿病における低血糖に伴う一過性局在性神経症状. 小児科臨床 2003; 56巻6号: 1079-1082.
- 5) 田辺雄三. 【小児疾患診療のための病態生理】 筋・骨・運動器疾患 内分泌性ミオパチー. 小児内科 2003; 35巻増刊: 964-967.
- 6) 田辺雄三. 【小児外来の検査の要領と診断への活かし方】 生検 遺伝子検査 筋生検. 小児科臨床 2003; 56巻増刊: 1463-1470.
- 7) 黒田紀子, 磯辺真理子, 豊田玲子, 田辺雄三, 小林一彦: 溶血性尿毒症症候群治療後に発症した重症筋無力症の女児例. 神経眼科 2004; 21巻増補1: 61.
- 8) 田辺雄三. 【日常よく見る小児神経疾患に対する薬の使い方】 筋疾患. クリニカ 2004; 31巻3号: 182-185.
- 9) Kubota H, Kanbayashi T, Tanabe Y, Takanashi J, Kohno Y. A case of acute disseminated encephalomyelitis presenting hypersomnia with decreased hypocretin level in cerebrospinal fluid. J Child Neurol. 2002;17(7):537-539.
- 10) Arai J, Tanabe Y, Makino M, Sato H, Kohno Y. Children with irreversible brain damage associated with hypothyroidism and multiple intracranial calcifications. J Child Neurol. 2002;17(4):309-313.
- 11) Arai J, Tanabe Y, Miyake M, Mukai T, Matsuzaki M, Niinomi N, Watanabe H, Yokota Y, Kohno Y, Noda M. Clinical and pathologic characteristics of nontyphoidal salmonella encephalopathy. Neurology. 2002;58(11):1641-1645.
- 12) Suzuki Y, Iai M, Kamei A, Tanabe Y, Chida S, Yamaguchi S, Zhang Z, Takemoto Y, Shimozawa N, Kondo N. Peroxisomal acyl CoA oxidase deficiency. J Pediatr. 2002;140(1):128-130.
- 13) Kubota H, Kanbayashi T, Tanabe Y, Ito M, Takanashi J, Kohno Y, Shimizu T. Decreased cerebrospinal fluid hypocretin-1 levels near the onset of narcolepsy in 2 prepubertal children. Sleep 2003;26(5):555-557.
- 14) Kubota H, Tanabe Y, Takanashi J, Kohno Y. Episodic hyponatremia in mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes (MELAS). J Child Neurol, in press.
- 15) Arai H, Tanabe Y, Hachiya Y, Otsuka E, Kumada S, Furushima W, Kohyama J, Yamashita S, Takanashi J, Kohno Y. Finger Cold-induced Vasodilatation, Sympathetic Skin Response and R-R Interval Variation in Patients with Progressive Spinal Muscular Atrophy. J Child Neurol, in press.
- 16) Arai J, Kanbayashi T, Tanabe Y, Sawaishi Y, Kimura S, Watanabe A, Mishima K, Hishikawa Y, Shimizu T, Nishino S. CSF hypocretin-1 (orexin-A) levels in childhood narcolepsy and neurologic disorders. Neurology, 2004 Dec 28;63(12):2440-2.

中野 和俊

- 1) 中野和俊, 中山智博, 佐々木香織. 心ブロック日本臨床 2002; 60増刊: 652-655.
- 2) 松崎美穂子, 中野和俊, 大澤真木子. MELASにおける脳卒中様発作と臨床. 小児科 2003; 44:377-385.
- 3) 伊藤 康, 中野和俊, 穴倉啓子ら. 乳児期発症筋型極長鎖アシルCoA脱水素酵素欠損症の1例. 2003; 35:491-497.
- 4) 中野和俊, 中山智博, 佐々木香織ら. ミトコンドリア脳筋症(MELAS, Leigh症候群)を成因とする小児難治性てんかんの診断、治療に関する研究. てんかん治療研究振興財団研究年報 2003; 15:49-56.

- 5) 大津真優、中野和俊、前田由美ら。脳卒中様発作に対し midazolam が奏功した MELAS (mitochondrial encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes) の 2 例。脳と発達 2003 ; 35:71-74.
- 6) Nakano K, Noda N, Tachikawa E. et al., A Preliminary Study of Methylcobalamin Therapy in Autism 東女医大誌 75(3/4/5)::2005(in press)
- 7) Nakano K, Ohsawa I, Yamagata K et al. Continuous culture of novel mitochondrial cells lacking nuclei. Mitochondrion 2003;3:21-27.
- 8) Shidara K, Yamagata K, Kanamori T, Nakano K, et al. Positive contribution of pathogenic mutations in the mitochondrial genome to the promotion of cancer by prevention for apoptosis. Cancer Res 66(5):1-9:2005
- 5) Kakinuma S, Kubo A, Amasaki Y, Nojima K, Monobe M, Majima H, Imaoka T, Nishimura M, Shimada Y. Loss of heterozygosity in heavy-ion-induced murine T-cell lymphomas. Biological Sciences in Space. 2003; 17(3): 187.
- 6) Hirai F, Motoori S, Kakinuma S, Tomita K, Indo HP, Kato H, Yamaguchi T, Yen H-C, St.Clair DK, Nagano T, Ozawa T, Saisho H and Majima HJ. Mitochondrial Signal Lacking Manganese Superoxide Dismutase Failed to Prevent Cell Death by Reoxygenation following Hypoxia in a Human Pancreatic Cancer Cell Line, KP4. Antioxidant & Redox Signaling. 2004; 6(3): 523-535.
- 7) Kariyazono H, Nakamura K, Arima J, Ayukawa O, Onimaru S, Masuda H, Iguro Y, Majima HJ, Ryuzo Sakata R and Yamada K. Evaluation of anti-platelet aggregatory effects of aspirin, cilostazol and ramatroban on platelet-rich plasma and whole blood. Blood Coagulation & Fibrinolysis. 2004; 15(2):157-167.

松岡 太郎 なし

馬嶋 秀行

- 1) Majima HJ, Nakanishi-Ueda T, Ozawa T. 4-hydroxy-2-nonenal (4-HNE) staining by anti-HNE antibody. Methods Mol Biol. 2002; 196: 31-34.
- 2) Koike S, Ando K, Oohira C, Fukawa T, Lee R, Takai N, Monobe M, Furusawa Y, Aoki M, Yamada S, Shimizu W, Nojima K, Majima H. Relative biological effectiveness of 290 MeV/u carbon ions for the growth delay of a radioresistant murine fibrosarcoma. J Radiat Res (Tokyo) 2002; 43(3): 247-255.
- 3) Setsukinai K, Urano Y, Kakinuma K, Majima HJ, Nagano T. Development of novel fluorescence probes that can reliably detect reactive oxygen species and distinguish specific species. J Biol Chem. 2003; 278(5): 3170-3175.
- 4) Yen H-C, Nien C-Y, Majima HJ, Lee C-P, Chen S-Y, Wei J-S. Increase of Lipid Peroxidation by Cisplatin in WI38 but not in SV40-transformed WI38 cells. J. Biochem. Mol. Toxicol. 2003; 17(1): 39-46.
- 8) Ijiri K, Tsuruga H, Sakakima H, Tomita K, Taniguchi N, Shimo-Onoda K, Komiya S, Goldring MB, Majima HJ, Matsuyama T: Increased expression of humanin peptide in diffuse type pigmented villonodular synovitis: implication of its mitochondrial abnormality. Ann Rheum Dis. 2004 (in press).
- 9) Kakinuma S, Nishimura M, Kubo A, Nagai J, Amasaki Y, Majima HJ, Sado T, Shimada Y: Frequent retention of heterozygosity for point mutations in p53 and Ikars in N-ethyl-N-nitrosourea-induced mouse thymic lymphomas, Mutation Research, 2005 (in press).

石井 正浩

- 1) 牟田広実、石井正浩、廣瀬彰子、古井潤、菅原洋子、姫野和家子、赤木禎治、加藤裕久 川崎病ガンマグロブリン療法における製剤間での治療効果の比較 日児誌 2002;106;742-746

- 2) 牟田広実、石井正浩、古井潤、江上公康、姫野和家子、菅原洋子、赤木禎治、加藤裕久 大動脈弁病変を伴う心室中隔欠損症の長期予後 日小循誌 2002;18:617-621
 - 3) 石井正浩 川崎病児はいつまで経過観察が必要か？冠状動脈血管機能および構造からのアプローチ Progress in Medicine 2002;22:100-104
 - 4) Ishii M, Himeno W, Sawa M, Iemura M, Furui J, Muta H, Sugahara Y, Egami K, Akagi T, Ishibashi M, Kato H. Assessment of the ability of myocardial contrast echocardiography with harmonic power Doppler imaging to identify perfusion abnormalities in patients with Kawasaki disease at rest and during dipyridamole stress. *Pediatr Cardiol*, 2002;23:192-199
 - 5) Muta H, Ishii M, Maeno Y, Akagi T, Kato H. Quantitative evaluation of the changes in plasma concentration of cardiac natriuretic before and after transcatheter closure of atrial septal defect *Acta Paediatr*, 2002;91:649-652
 - 6) Ishii M, Ueno T, Ikeda H, Iemura M, Sugimura T, Furui J, Sugahara Y, Muta H, Akagi T, Nomura Y, Homma T, Yokoi H, Nobuyoshi M, Matsuishi T, Kato H. Sequential follow-up results of catheter intervention for coronary artery lesions after lesions after Kawasaki disease: quantitative coronary artery angiography and intravascular ultrasound imaging study *Circulation*, 2002;105:3004-3010
 - 7) Muta H, Ishii M, Matsuishi T. Coronary artery aneurysms after Kawasaki disease in a patient with single coronary artery *Pediatr Cardiol*, 2002;23:568-569
 - 8) Furui J, Ishii M, Ikeda H, Muta H, Egami K, Sugahara Y, Himeno W, Akagi T, Kato H, Matsuishi T. Soluble forms of the selectin family in children with Kawasaki disease: prediction for coronary artery lesions. *Acta Paediatr*. 2002;91:1183-8.
 - 9) Muta H, Ishii M, MD, Egami K, Furui J, Sugahara Y, Akagi T, Nakamura Y, Yanagawa H, Matsuishi T, Early Intravenous Gamma-globulin Treatment for Kawasaki Disease: From the 15 and 16 Nationwide Surveys in Japan. *J Pediatr*, 2004;144:496-499
 - 10) Muta H, Ishii M, Sakaue T, Egami K, Furui J, Sugahara Y, Akagi T, Nakamura Y, Yanagawa H, Matsuishi T, Older age is a risk factors for the development of cardiac sequelae in Kawasaki disease. *Pediatrics*, 2004;114:751-754
2. 学会発表
【国内】／【海外】
- 古賀 靖敏
- 1) 古賀靖敏、柗山了、植木勲、秋田幸大、松石豊次郎：ミトコンドリアRNAプロセッシング異常を来すMELAS型点変異。第105回日本小児科学会、2002.4.19（名古屋）
 - 2) 古賀靖敏、秋田幸大、植木勲、松石豊次郎：MELAS発作予防におけるL-アルギニンの治療効果：急性治療と緩解期の発作予防における評価。第2回ミトコンドリア研究会年会。2002.12.21（東京）
 - 3) 古賀靖敏：片頭痛とミトコンドリア病。第106回日本小児科学会ワークショップII「common diseaseにみる重要な疾患、重大な疾患」。2003.4.25-27（福岡）
 - 4) 古賀靖敏：MELASにおけるL-アルギニン療法。第45回日本小児神経学会イブニングトーク。2003.5.22-24（福岡）
 - 5) Koga Y, Akita Y, Ueki I, Fukiyama R, Matsuishi T. Novel Therapeutic Trial of L-arginine on Acute Phase of Stroke in MELAS. 第76回日本生化学会大会シンポジウム「ミトコンドリアの多様性と機能障害」。2003.10.15-18（横浜）
 - 6) 古賀靖敏、秋田幸大、松石豊次郎：ミトコンドリア脳筋症（MELAS）のL-アルギニン療法。第46回日本先天代謝異常学会。2003.11.20-22（松江）
 - 7) 伊藤晋一、植木勲、西岡淳子、秋田幸大、古賀

- 敦子、古賀靖敏、松石豊次郎：MELASの自然歴。第424回日本小児科学会、福岡地方会例会。2003.4.12（福岡）
- 8) 植木勲、秋田幸大、柗山了、古賀靖敏、松石豊次郎：ミトコンドリアtRNA遺伝子異常の遺伝子検索システム。第45回日本小児神経学会。2003.5.22-24（福岡）
- 9) 久木原博子、藤丸千尋、岩崎瑞枝、古賀靖敏：MELAS患者の症状に対応した生活支援のあり方を探る—思春期発症の事例を通して—。第16回日本看護福祉学会。2002.7.12（玉名）
- 10) 久木原博子、藤丸千尋、岩崎瑞枝、古賀靖敏：MELAS患者の自然歴における各病期（重症度）に応じた看護の問題点—発症から10年の経過—。第29回日本看護研究会学術集会。2003.7.24-25（大阪）
- 11) 藤丸千尋、久木原博子、岩崎瑞枝、古賀靖敏。視覚・聴覚障害及び知的退行をきたしたMELAS末期患者の生活実態—患者および家族の心理的・身体的サポートシステムの整備に向けて—。第29回日本看護研究会学術集会。2003.7.25（大阪）
- 12) 平田孝治、秋田幸大、西岡淳子、石田香織、西村美紀、光益千秋、古賀靖敏。マウス脳神経終末アミノ酸の動態。第3回日本ミトコンドリア研究会年会。2003.12.18-20（福岡）
- 13) 石田香織、西岡淳子、秋田幸大、平田孝治、西村美紀、光益千秋、古賀靖敏。ミトコンドリアDNA全周シーケンスシステムの構築。第3回日本ミトコンドリア研究会年会。2003.12.18-20（福岡）
- 14) 秋田幸大、柗山了、平田孝治、西岡淳子、石田香織、西村美紀、光益千秋、富田祐子、古賀靖敏。頭痛を伴う意識消失発作と糖尿病を呈するミトコンドリア機能異常症と考えられた症例。第3回日本ミトコンドリア研究会年会。2003.12.18-20（福岡）
- 15) 西岡淳子、石田香織、秋田幸大、平田孝治、西村美紀、光益千秋、古賀靖敏。発症後電撃的な経過をとったMELASの一症例：ミトコンドリア全周シーケンス解析法をふまえて。第3回日本ミトコンドリア研究会年会。2003.12.18-20（福岡）
- 16) 古賀靖敏、秋田幸大、西岡淳子、柗山了、植木勲、松石豊次郎：MELASの脳卒中様発作急性期および寛解期におけるL-アルギニン療法の効果。第107回日本小児科学会総合シンポジウム3「小児の難病はどこまで治るようになったか」。2004.4.9-11（岡山）
- 17) 西岡淳子、古賀靖敏、秋田幸大、植木勲、後藤憲志、江上公康、柗山了、松石豊次郎：発症後電撃的な経過をとったMELASの一症例：ミトコンドリア全周解析法をふまえて。第107回日本小児科学会。2004.4.9-11（岡山）
- 18) 秋田幸大、柗山了、植木勲、西岡淳子、古賀靖敏、松石豊次郎：意識消失発作を契機に糖尿病と診断され、mtDNA異常G3316Aを認めた症例。第107回日本小児科学会。2004.4.9-11（岡山）
- 19) 古賀靖敏、秋田幸大、西岡淳子、松石豊次郎：MELASにおけるL-アルギニン療法。第45回日本神経学会。2004.5.11-14（東京）
- 20) 米田誠、中川広人、安藤純哉、井川正道、藤井明弘、栗山勝、古賀靖敏：MELASの致死性脳卒中様発作に対するL-アルギニンの効果。第45回日本神経学会。2004.5.11-14（東京）
- 21) 後藤憲志、西岡淳子、秋田幸大、江上公康、八ツ賀秀一、古賀靖敏、松石豊次郎：劇症型転帰を取ったミトコンドリア脳筋症の一例。第430回日本小児科学会福岡地方会。2004.6.26（福岡：九州大学）
- 22) 古賀靖敏、秋田幸大、西岡淳子、Povalko Nataliya、松石豊次郎：MELAS急性期および寛解期におけるL-アルギニン療法。第46回日本小児神経学会。2004.7.15-17（東京）
- 23) 西岡淳子、秋田幸大、古賀靖敏、松石豊次郎：発症後電撃的な経過をとったMELASの一症例：ミトコンドリア全周解析法をふまえて。第46回日本小児神経学会。2004.7.15-17（東京）
- 24) 秋田幸大、西岡淳子、古賀靖敏、松石豊次郎：老化促進モデルマウス（Klotho KO マウス）に

- おけるミトコンドリアエネルギー代謝. 第46回日本小児神経学会. 2004.7.15-17 (東京)
- 25) Povalko Nataliya, 秋田幸大, 西岡淳子, 古賀靖敏: ロシア人Leber遺伝性視神経萎縮症家系における全周ミトコンドリアDNA解析. 第46回日本小児神経学会. 2004.7.15-17 (東京)
- 26) 瀬島斉, 石崎茜, 南憲明, 木村正彦, 古賀靖敏, 後藤雄一, 山口清次: L-アルギニン内服治療を継続しているMELASの幼児例—短期効果の検討—. 第46回日本小児神経学会. 2004.7.15-17 (東京)
- 27) Hirata K, Akita Y, Koga Y: Effect of L-arginine on the transmission of neurotransmitter and mitochondrial respiration in mouse brain. 第77回日本生化学会2004.10.13-16 (横浜)
- 28) 平田孝治, 秋田幸大, Povalko Nataliya, 西岡淳子, 石田香織, 西村美紀, 光益千秋, 古賀靖敏: 老化モデルマウスと正常加齢マウスのミトコンドリアエネルギー代謝・組織化学的相関. 第4回日本ミトコンドリア研究会年会. 2004.12.16-19 (東京)
- 29) Povalko N, Akita Y, Hirata K, Nishioka J, Koga Y: A novel point mutation associated with high penetrance of Russian Leber's hereditary optic neuropathy. 第4回日本ミトコンドリア研究会年会. 2004.12.16-19 (東京)
- 30) Koga Y, Koga A, Akita Y, et al. Mitochondrial RNA processing intermediates showed dominant negative effects in mitochondrial myopathies. International Congress of Neuromuscular Disorders. 2002.7.6 (Vancouver, Canada)
- 31) Koga Y, Koga A, Akita Y, Ueki I, Fukiyama R, Matsuishi T. L-arginine ameliorates the cerebral hemodynamics in the acute episodes of MELAS. 127th American Neurological Association Annual meeting, 2002.10.15 (New York, USA)
- 32) Koga Y, Akita Y, Ueki I, Koga A, Matsuishi T. MELAS and L-arginine Therapy. The American society of human genetics 53rd Annual Meeting. 2003.11.4-8 (Los Angeles)
- 33) Koga Y, Akita Y, Nishioka J, Povalko N, Matsuishi T: MELAS and L-arginine Therapy. 6th European Meeting on Mitochondrial Pathology. 2004.6.30- 7.4 (Nijmegen, Holland)
- 34) Povalko N, Zakharova E, Akita Y, Nishioka J, Koga Y: Entire mtDNA sequence analysis in Russian LHON family. 6th European Meeting on Mitochondrial Pathology. 2004.6.30- 7.4 (Nijmegen, Holland)
- 35) Akita Y, Hirata K, Povalko N, Nishioka J, Ishida K, Nishimura M, Mitsumasu C, Koga Y: Mitochondrial energy metabolism in the klotho KO mouse. The American society of human genetics 54th Annual Meeting. 2004.10.26-30 (Toronto, Canada)
- 36) Hirata k, Akita Y, Povalko N, Nishioka J, Ishida K, Nishimura M, Mitsumasu C, Koga Y: Effect of L-arginine on the neurotransmission and the mitochondrial respiration of mice brain synaptosome. The American society of human genetics 54th Annual Meeting. 2004.10.26-30 (Toronto, Canada)
- 37) Ishida K, Akita Y, Povalko N, Hirata K, Nishioka J, Nishimura M, Mitsumasu C, Koga Y: The entire mitochondrial DNA analysis of 9 MELAS patients with an A3243G mutation. The American society of human genetics 54th Annual Meeting. 2004.10.26-30 (Toronto, Canada)
- 後藤 雄一
- 1) 後藤雄一: ミトコンドリア脳筋症. 第37回脳のシンポジウム. 2002.3.17 (松本)
- 2) 後藤雄一, 三牧正和, 小牧宏文, 川上康彦: ミトコンドリアDNA3243変異率が変動する患者由来線維芽細胞の分子遺伝学的検討. 第25回日本分子生物学会年会, ワークショップ「ミトコンドリアゲノムの均一性維持とその普遍的分子機構」. 2002.12.13 (横浜)
- 3) 後藤雄一: ミトコンドリア病の治療: オーバービュー・治療薬の現況. 第45回日本小児神経学会総会 イブニングセミナー. 2003.5.22 (福岡)

- 4) Goto Y: Mitochondrial DNA mutations and clinical phenotypes. UMDF Mito-Dallas 2002 Symposium. 2002.6.6 (Dallas, USA)
- 5) Goto Y, Mimaki M, Komaki H, Akanuma J: Intramitochondrial DNA polymorphisms associated with the proportion of A3243G mutation in skeletal muscle and culture cells. 1st Meeting of Asian Society for Mitochondrial Research and Medicine. 2003.2.5 (Seoul, Korea)
- 6) Yu-ichi Goto, Masakazu Mimaki, Akira Sudo, Jun Akanuma, Hirofumi Komaki, Ichizo Nishino and Ikuya Nonaka: MELAS: Overview on 200 patients. The Vth Japanese-French Workshop on Muscular Dystrophies, 6. 13, 2003, Tokyo
- 7) Mimaki M, Nishino I, Nonaka I, Goto Y: Novel mtDNA G3242A and G3244A mutations adjacent to a common A3243G mutation. The 52th Meeting of American Society of Human Genetics. 2004.10.27 (Toronto, Canada)

二瓶 健二 (平成14~15年度)

- 1) 本田真美, 二瓶健次, 長沢哲郎, 堤義之, 宮坂実木子: 「ミトコンドリア脳筋症におけるMRSの検討」、第45回日本小児神経学会総会、2003年5月23日、福岡

岡 明 (平成16年度)

- 2) 岡明, 伊藤雅之, 高嶋幸男, 大野耕策: Seckel症候群原因遺伝子産物ATRの発達期ヒト脳での発現。第46回日本小児神経学会。2004.7.15-17 (東京)
- 3) 井上岳彦, 杉浦千登勢, 岡明, 大野耕策: アセタゾラミドが奏功したKチャンネル (Kir2.1) 異常によるAndersen症候群の1例。第46回日本小児神経学会。2004.7.15-17 (東京)
- 4) 杉浦千登勢, 岡明, 大野耕策: 難知性てんかんを合併したTaylor type cortical dysplasiaにおける異型細胞での酸化物質の検討。第46回日本小児神経学会。2004.7.15-17 (東京)
- 5) 難波由喜子, 岡明, 大野耕策: スプライシング

異常によるX連鎖性滑脳症—外性器異常症 (XLAG) の兄弟例。第46回日本小児神経学会。2004.7.15-17 (東京)

- 6) 豊島光雄, 岡明, 今田理恵, 景山博子, 井上岳彦, 難波栄二, 児玉浩子, 大野耕策: MRIにて白質病変を認めミノサイクリン投与を試みたMenkes病の1例。第46回日本小児神経学会。2004.7.15-17 (東京)
- 7) 赤星進二郎, 小倉加恵子, 中野英二, 小松倫子, 杉浦千登勢, 岡明, 大野耕策: Leukoencephalopathy with Vanishing White Matterの遺伝子解析。第46回日本小児神経学会。2004.7.15-17 (東京)
- 8) 小倉加恵子, 岡明, 前岡幸憲, 伊藤雅之, 松尾宗明, 本郷和久, 大野耕策: 溶連菌感染後に不随意運動を発症した患者血清での抗基底核抗体の証明。第46回日本小児神経学会。2004.7.15-17 (東京)
- 9) 山本俊至, 黒澤健司, 小阪仁, 加藤光広, 岡明, 大野耕策: もやもや病関連遺伝子研究: ハプロタイプ解析をcDNAマイクロアレイによるスクリーニング。第46回日本小児神経学会。2004.7.15-17 (東京)
- 10) 平岩里佳, 岡明, 大野耕策: 175例のPrader-Willi症候群の健康問題の実態調査。第46回日本小児神経学会。2004.7.15-17 (東京)

桃井 真里子 (平成14年度)

- 1) 森雅人, 李虹, 山形崇倫, 水口雅, 桃井真里子。全前脳胞症及び関連疾患と前腸奇形におけるSonic hedgehogシグナル遺伝子群の検索。2002年 第44回日本小児神経学会 仙台
- 2) 山形崇倫, 李虹, 森雅人, 桃井真里子。自閉性障害における遺伝子不活化関連遺伝子の変異解析。2002年 第44回日本小児神経学会 仙台
- 3) 李虹, 山形崇倫, 森雅人, 桃井真里子。自閉性障害を伴う家族性多発性外骨腫2例におけるEXT1遺伝子変異の同定。2002年 第44回日本小児神経学会 仙台

- 4) 後藤珠子、李虹、森雅人、齊藤茂子、山形崇倫、桃井真里子。Leigh症候群における臨床像ならびにmtDNA, SURF1遺伝子の検討2002年 第44回日本小児神経学会 仙台
- 5) Mori M, Komiyama M, Kato S, Li H, Yamagata T, Mizuguchi M, Momoi MY. A sibling of a patient with Smith-Lemli-Opitz syndrome was a heterozygote for DHCR7 mutation. 52nd Annual meeting of the American Society of Human Genetics, Baltimore, U.S.A, October, 2002.
- 6) Yamagata T, Li H, Mori M, Suwa K, Momoi MY. Mutation analysis for candidate genes in Japanese autistic population. 52nd Annual meeting of the American Society of Human Genetics, Baltimore, U.S.A, October, 2002.
- 7) Mori M, Li H, Yamagata T, Momoi MY. Mutation screening of Methyl-CpG binding protein family genes in Japanese Autism and Rett syndrome patients. International Meeting for Autism Research, Orlando, U.S.A, November, 2002.
- 8) Yamagata T, Li H, Mori M, Suwa K, Momoi MY. Mutation analysis for candidate genes on 7q in Japanese autistic population.. International Meeting for Autism Research, Orlando, U.S.A, November, 2002.

山形 崇倫 (平成15年度)

- 1) 後藤珠子、森雅人、山形崇倫、桃井真里子：Leigh症候群における遺伝子変異スクリーニング。第46回日本先天代謝異常学会。2003.11.20-22 (島根)
- 2) Mori M, Yamagata T, Li H, Goto T, Suwa K, Yasuhara A, Momoi MY.: 7q Candidate gene screening in autistic disorder. 53rd annual meeting of the American Society of Human Genetics. 2003.11.4-8 (Los Angeles, California, USA)

森 雅人 (平成16年度)

- 1) 今井真理、森雅人、山形崇倫、桃井真里子：ミオクロニー失立てんかんで発症しA8344G変

異が同定された1幼児例。第47回日本先天代謝異常学会。2004.11.11-13 (宇都宮)

- 2) 森雅人、後藤珠子、山形崇倫、桃井真里子：MELAS筋芽細胞における細胞死とその抑制。第47回日本先天代謝異常学会。2004.11.11-13 (宇都宮)

杉江 秀夫

- 1) 杉江秀夫：児童虐待—発見とその対応—。浜松市医師会学校医研修会特別講演。2002.1.28 (浜松)
- 2) 杉江秀夫：横紋筋融解症・ミオグロビン尿症の診断に関する最近の進歩。第12回愛媛県小児神経研究会。2003.2.1 (松山)
- 3) 杉江秀夫：糖原病(筋型・肝型)の診断および最近の知見。第3回広島先天代謝異常研究会。2003.2.21 (広島)
- 4) 杉江秀夫：筋型糖原病の治療法開発。第45回日本小児神経学会学術集会シンポジウム「ミオパチー治療の新たな展開」2003.5.23 (福岡)
- 5) 杉江秀夫：軽度発達障害に関する最近の知見及びその支援について。第9回静岡県周産期講演会。2003.10.18 (静岡)
- 6) 杉江秀夫：筋型糖原病の病態に応じた治療法の開発。第46回日本先天代謝異常学会シンポジウム「先天代謝異常の新しい治療戦略」2003.11.22 (松江)
- 7) 杉江秀夫：筋型糖原病の診断と治療。東北代謝疾患治療研究会。2004.6. (仙台)
- 8) 杉江秀夫：自閉症児への対応に関する経験と最近の知見。北海道小児神経懇話会。2004.10.30 (札幌)
- 9) Fukuda T, Sugie H, Ito M, Sugie Y, Ohzeki: National survey of the frequency of muscle glycogen storage diseases in Japan. 2002.6. (Vancouver, Canada)
- 10) Sugie H, Sugie Y: Muscle Glycogen Storage Diseases (MGSDs): Overview and Diagnostic Approach. Invited Lecture, 3rd Asia-Oceanian

Myology Center (AOMC) Annual Scientific Meeting, 2004. (Singapore)

- 11) Sugie Y, Sugie H, Fukuda T, Nakabayashi M, Sasada Y, Fukushima K, Hirata A, Suzuki M: Relationship between 5-HT2AR gene polymorphism and neonatal factors in autism. 51st Annual Meeting of American Academy of Child and Adolescent Psychiatry. 2004.10.19-24 (Washington DC, USA)

内藤 悦雄

- 1) 内藤悦雄, 伊藤道徳, 横田一郎, 黒田泰弘: 複合体IV欠損を伴うLeigh脳症患児におけるSURF1遺伝子解析. 第44回日本小児神経学会総会. 2002.6.27-29 (仙台)
- 2) 内藤悦雄, 伊藤道徳, 横田一郎, 西條隆彦, 松田純子, 小川由紀子, 北村聖子, 小谷裕美子, 堀井由博, 高田栄子, 黒田泰弘: チアミンピロリン酸結合部位にアミノ酸変異(F205L, L216F)を有したビタミンB1反応性ピルビン酸脱水素酵素異常症の2例. 第45回日本先天代謝異常学会. 2002.11.7-9 (神戸)
- 3) 小谷裕美子, 伊藤道徳, 松田純子, 横田一郎, 東田好広, 森健治, 内藤悦雄, 黒田泰弘: 髄鞘化遅延を伴ったメチオニンアデノシルトランスフェラーゼ欠損症と考えられる1例. 第45回日本先天代謝異常学会. 2002.11.7-9 (神戸)
- 4) 富永久美子, 松田純子, 樋田一徳, 鈴木邦彦, 木戸真希子, 伊藤道徳, 内藤悦雄, 横田一郎, 石村和敬, 黒田泰弘: 新たなKrabbe病モデルマウスにおける海馬体CA3領域特異的神経細胞死のメカニズムの解析. 第45回日本先天代謝異常学会. 2002.11.7-9 (神戸)
- 5) 小谷裕美子, 伊藤道徳, 松田純子, 横田一郎, 東田好広, 森健治, 内藤悦雄, 黒田泰弘: 髄鞘化遅延を伴ったメチオニンアデノシルトランスフェラーゼ欠損症と考えられる1例. 第30回日本マス・スクリーニング学会.

2002.9.27-28 (東京)

- 6) 内藤悦雄, 伊藤道徳, 松浦里, 横田一郎, 松田純子, 小谷裕美子, 北村聖子, 小林圭子, 佐伯武頼, 黒田泰弘: 新生児マススクリーニングで高ガラクトース血症として発見されたSLC25A13遺伝子異常症の1乳児例. 第54回中国四国小児科学会. 2002.11.30-12.1 (島根)
- 7) 内藤悦雄, 伊藤道徳, 横田一郎, 黒田泰弘: ピルビン酸脱水素酵素aサブユニット(E1a)遺伝子異常症の再発危険率についての検討. 第45回日本小児神経学会総会. 2003.5.22-24 (福岡)
- 8) 内藤悦雄, 小谷裕美子, 松田純子, 横田一郎, 黒田泰弘, 重松陽介, 木村正彦, 山口清次, 但馬剛, 佐倉伸夫: タンデム質量分析計による新生児マススクリーニングで発見されたグルタル酸血症I型の2女児例. 第46回日本先天代謝異常学会. 2003.11.20-22 (島根)
- 9) 内藤悦雄, 杉本真弓, 岡田隆文, 小谷裕美子, 松田純子, 横田一郎, 黒田泰弘, 重松陽介, 木村正彦, 山口清次, 但馬剛, 佐倉伸夫: タンデム質量分析計による新生児マススクリーニングで発見されたグルタル酸血症I型の2女児例. 第55回中国四国小児科学会. 2003.11.29-30 (徳島)
- 10) 内藤悦雄, 小谷裕美子, 松田純子, 横田一郎, 黒田泰弘, 高橋昭良, 矢野雅彦, 大橋十也: GM2ガングリオシドーシス(Tay-Sachs病)の1男児例. 第121回日本小児科学会徳島地方会. 2003.12.13 (徳島)
- 11) 内藤悦雄, 小谷裕美子, 松田純子, 横田一郎, 黒田泰弘, 重松陽介, 但馬剛, 長谷川有紀, 山口清次: タンデム質量分析計による新生児マス・スクリーニングで発見された極長鎖アシルCoA脱水素酵素(VLCAD)欠損症の1男児例. 第123回日本小児科学会徳島地方会2004.12.11 (徳島)
- 12) Naito E, Ito M, Yokota I, Saijo T, Matsuda J, Ogawa Y, Shinahara K, Kitamura S, Takada E, Horii Y, Kuroda Y: Thiamine-responsive pyruvate