

この分担研究の目的は、以上の状況を踏まえ、以下の5項目とした。

(1) タンデム質量分析新生児マススクリーニング事業を、新たに複数の検査機関において拡大実施した場合に派生する技術的問題点を検討する。

(2) 複数のスクリーニング検査機関において精度管理を行い、疑陽性頻度や見逃し例を検討する。

(3) スクリーニング陽性者に対する精密検査システムと発見患者に対する医療支援体制を検討する。

(4) 発見患者の分析により、わが国における対象疾患の頻度や、発見患者に対する新生児期からの早期治療の効果を検討する。

B. 研究方法

福井大学、島根大学、札幌市衛生研究所、東京都予防医学協会、熊本化学及血清療法研究所（化血研）に設置されているタンデム質量分析計（MS/MS）を用いて研究が行われた。誘導体化サンプル調整法やMS/MS分析方法は、既報のもの [3] を参考にして条件検討が行われた。福井大学では自家合成や個別購入の安定同位体標識内部標準物質を分析に使用していたが、その他の施設ではCambridge Isotope Laboratories (CIL) 供給のキットを使用して、サンプル調整法の標準化や検査経費の検討を行うこととした。その分析方法を用いて、各施設において収集した既診断患者の濾紙血などの検体や、米国CDC (Centers for Disease Control and Prevention) より供与された標準濾紙血を分析し、精度などに関してHPLC法などの既存の分析法との比較検討を行った。

更に、福井大学と大阪府立母子保健総合医療センターでは、試料の無誘導体化調整法を高性能MS/MS機器を用いて検討した。この調整法に必要なグルタル酸尿症I型スクリーニング用の重水素標識グルタリルカルニチンは、名古屋市立大学大学院薬学研究科・前田康博博士から合成物が提供された。また福井大学では、イソ吉草酸血症と高チロシン血症I型のスクリーニングに関して、高性能MS/MS機器を用いた精度の高い2次検査の開発や改良を行った。

パイロット研究におけるインフォームド・コンセントの取得方法については、先行の福井大学も含め、

各々の地域での条件に適合する適切な内容と形式になるよう検討を加えた。

福井大学では、本研究班でのパイロット研究開始前と同様、福井県、広島県、徳島県、大阪市の医療機関、及びそれ以外の地域の4研究協力医療機関で出生した新生児を対象とした。

島根大学では、大学の倫理委員会の承認を得た上で、宮城県と島根県の全産科施設と、愛媛県、岡山県、山口県、兵庫県の特定の施設にパイロット研究への参加を依頼した。

札幌市衛生研究所では、札幌市の調査研究の一環としてパイロット研究を実施し、札幌市産婦人科医会、札幌市の新生児マス・スクリーニングにおける代謝異常症精査医療機関などの協力のもと、現行のマススクリーニングと並行してタンデムマス・スクリーニングを施行する新しい検査体制を採用した。

化血研では、熊本大学小児科が研究プロジェクトとして大学の倫理委員会の承認を得た上で、熊本県と宮崎県の行政機関や医療機関への協力依頼が行われた。

東京都予防医学協会では、東京都の了承の下で医療機関への協力依頼が行われた。

発見された患者に対する医療介入システムについても、各地域で担当する医療機関が選定された。本研究が対象とする疾患は希少疾患であり、医療関係者の間においても認知度が低いため、講演会などの啓蒙活動が検討された。

C. 研究結果

(1) スクリーニング実績

福井大学では引き続きタンデムマス・スクリーニング・パイロット研究が実施される一方、その他の施設では、平成16年度の準備期間を経て、平成17年度からパイロット研究が開始され、平成18年12月末までに約21.9万新生児がスクリーニングされ、16例の患者が発見された。平成15年度までの福井大学での実績と合わせると、分析新生児数は約42.4万、発見患者数は45例となり、対象疾患の頻度はおよそ1万新生児に1人であった（表1）。

表1 タンデムマス・スクリーニングパイロットスタディの平成18年12月末までの結果

<患者数> (疾患名)	福井大学		島根大学	札幌市	東京都	化血研	(計)
	(～H16. 3.)	(H16. 4. ～)					
脂肪酸酸化異常症							
CPT I欠損症	1		1				2
CPT II欠損症		1					1
VLCAD欠損症	1	1	1				3
MCAD欠損症	3						3
グルタル酸尿症II型	2			1			3
有機酸代謝異常症							
メチルマロン酸血症	2	1	1				4
プロピオン酸血症	7		1				8
イソ吉草酸血症			1				1
複合カルボキシルゼ欠損症	2						2
3MCC欠損症		1	1			1	3
グルタル酸尿症I型	3						3
アミノ酸代謝異常症							
フェニルケトン尿症	3	2		1			6
シトリン欠損症	4				1	1	6
アルギニコハク酸尿症 (CPS欠損症)	1 (1)						1
(OTC欠損症)	(1)	(2)					
(計)	29	6	6	2	1	1	45
<スクリーニング数>	220, 875	126, 030	36, 906	27, 116	7, 294	11, 293	425, 646

発見患者の疾患名や数は地域的に均一ではなく、偏りが見られた。福井大学の対象地域ではプロピオン酸血症、グルタル酸尿症I型、MCAD欠損症が多かったが、その他の地域では3-methylcrotonyl-CoAカルボキシルゼ(3MCC)欠損症が2例見つかっている。イソ吉草酸血症患者が岡山県でマススクリーニングによって初めて発見された。札幌市では、グルタル酸尿症II型1例がスクリーニングされたが、パイロット研究開始直前にも1例診断されていた。このグルタル酸尿症II型患者は新生児期に低血糖発作を経験したが、それ以外の患児では症状は認めていない。

福井大学のスクリーニング地域で、2例のOTC欠損症患者が生後間もなく高アンモニア血症症状を呈し、濾紙血のシトルリン低値とグルタミン高値、尿中オロト酸高値から本症の化学診断に至った。1例は生後数日で死亡し、1例は重度の脳障害を残した。

(2)スクリーニングシステム

札幌市では、現行のマススクリーニングについてアミノ酸分析をタンデム質量分析法で行い、更に希望者にのみタンデムマス・スクリーニングを実施するシステムを開発し、説明パンフレットも作成した。このシステムを平成17年4月に開始後およそ99%の保護者がタンデムマス・スクリーニングも同時に希望した。

東京都予防協会や化血研でも、同一施設内で現行のマススクリーニング検査に加え、希望者にタンデムマス・スクリーニングを実施し、同時に両方の結果を報告した。熊本県下でのタンデムマス・スクリーニング希望率もほぼ99%であった。

一方、島根大学や福井大学では、現行のマススクリーニングが各々の地域のスクリーニング機関で行われた後、切り離されて送付された濾紙血を分析した。このため、結果報告に時間がかかり、1ヶ月健診に間に

合わない場合もあった。

(3) 分析精度の検討結果

誘導体化サンプル調整法によるMS/MS分析の精度に関しては、現行マススクリーニングを実施している施設が中心になり、それまで汎用されていたHPLC法と対比することで行われた。正常新生児濾紙血中のアミノ酸濃度の測定値は、MS/MS法とHPLC法とで分布に若干の差が見られたので、カットオフ値を各々の方法で設定する必要があることが指摘された。患者検体を含めた分析では、MS/MS法とHPLC法との分析値には良好な相関が認められた。アシルカルニチンの分析に関しては、CDC標準濾紙血を用いた検定が行われ、更に、患者検体の分析で異常を確実に検出されることが確認された。

再採血率は施設毎にばらつきがあった。福井大学では、抗生剤服用によるイソ吉草酸血症疑陽性例やチロシン高値例を除くと約0.1%であったのに対し、その他の施設では、0.27%~0.76%であった（ただし、イソ吉草酸血症疑陽性やチロシン高値を含んでいるものもある）。島根大学での検討では、複数のパラメータを利用して総合的に結果を判断することにより、再採血率を0.40%から0.27%に低下させることが出来た。

福井大学では、イソ吉草酸血症スクリーニングにおける抗生剤服用による疑陽性を克服するために、濾紙血中のイソバレルリグリシン濃度の簡便・迅速な分析法を開発した。イソバレルリグリシン濃度は、島根大学で発見されたイソ吉草酸血症患者新生児期濾紙血では0.6nmol/mlであり、その他の本疾患患者では1.1~80.0 nmol/mlであったので、カットオフ値は0.5nmol/mlに設定した。これを平成18年5月から二次検査として実施したところ、二次検査実施率は0.59%であり、イソ吉草酸血症陽性者は無かった。また、高チロシン血症I型のスクリーニングにおけるチロシン高値による高率の疑陽性を克服するため、濾紙血中サクシニルアセトン濃度分析法を改良した。これを同様の期間二次検査として実施したところ、二次検査実施率は1.79%であり、高チロシン血症I型陽性者は無かった。既診断患者での分析では、新生児期濾紙血濃度が57.2 nmol/ml（カットオフ値：5.0）であったが、生後5ヶ月の診断時の濾紙血では8.1 nmol/mlと低下してお

り、NTBC治療開始後は2.6 nmol/mlと更に低下していた。

福井大学では、平成18年1月より、無誘導体化サンプル処理法による分析の運用を開始し、細部の改良を加えながら、順調にパイロット研究を遂行した。この方法は、誘導体化法に比べ、腐食性の試薬を必要としないため安全で優れており、また操作が単純で短時間で処理できることから大量検体処理により適していた。

D. 考察

3年間のタンデムマス・スクリーニング研究では、個々の対象疾患の発見患者数は未だ少ないものの、発見された疾患は特定のものに偏ることなく、多様であった。福井大学での先行研究では、プロピオン酸血症を中心とした有機酸代謝異常症が比較的多かったが、研究事業地域が拡大して更に疾患の種類が多様になってきているといえる。

発症後診断調査からは極めて頻度の低い疾患と考えられるイソ吉草酸血症が岡山県から発見された。本症の本邦初例も岡山県の症例であったので興味深い。この患児は、濾紙血イソバレルリカルニチン濃度などから軽症例と判断されるが、欧米での本症マススクリーニング発見例の多くが軽症例であると報告[2]されており、医療介入による予後を明らかにする上で貴重な症例と考えられた。

本研究事業での3-メチルクロトニルCoAカルボキシラーゼ欠損症発見例が、昨年発見例と合わせて2例となった。更に、無症状の本症母親から生まれた新生児が本症スクリーニングで陽性となり、母親の診断に至った。この“母性”3-メチルクロトニルCoAカルボキシラーゼ欠損症はドイツでも多く報告されている。本症の重症度は多様であることが知られており、マススクリーニングで発見された場合の医学管理については、その必要性も含め議論のあるところであるので、酵素活性測定や遺伝子解析などによる重症度の的確な評価を行った上で、慎重な追跡調査が重要と考えられた。

脂肪酸酸化異常症については、島根大学で2例の患者が発見された。この研究期間中、スクリーニング研究実施地域以外でも、希であると考えられてきたMCAD

欠損症の複数患者が急性発症し、タンデム質量分析法でのアシルカルニチン分析により化学診断されている。しかしながら、脂肪酸酸化異常症が突然死や急性脳症の基礎疾患であり、その化学診断にはタンデム質量分析法によるアシルカルニチン分析が必要であるという認識は十分に普及しているとは言えない。MCAD欠損症患者の1例は、診断が遅れ、急性発症時に死亡している。タンデムマス・スクリーニングの普及により、その対象疾患への認識と理解がすすめば、このような不幸な事件は防げるものと考えられる。

高チロシン血症I型は、希ではあるものの、肝不全症状を呈して診断されてからでは内科的治療が困難であるので、MS/MSスクリーニング対象疾患として扱われるべきと考えられる。しかしながら、チロシン高値を指標にしてスクリーニングすると疑陽性率が著しく高くなる。サクシニルアセトン定量二次検査法は簡便で精度が高い方法であるので多くの検査機関で採用がすすむことが期待される。

福井大学で、新生児期急性発症のOTC欠損症患者が、シトルリン低値などでスクリーニングされ、尿オロト酸分析で化学診断された。こうした場合、もしこのような濾紙血中アミノ酸に関する情報がなければ、診断の確定は必ずしも容易ではない。原因不明の死亡とせず、早期診断を可能にするという点でも、本スクリーニングシステムの意義は大きいと考えられた。

本研究事業参加機関の再採血率は必ずしも低いとは言えない。再採血率の上昇は、新生児とその家族に対して精神的に無用の負担を強いるのみでなく、費用対効果の面でも不利な要素となる。更に精度管理に努めるとともに、島根大学で試みられている指標値の複合化などの工夫により再採血率を更に低下させる必要があり、これらの点で更に検討が必要であると考えられた。

また、現行のスクリーニング施設でない検査機関が広域で集中してタンデムマス・スクリーニングを実施する場合、濾紙検体の搬送に時間がかかり、結果の判明が遅れる傾向にあった。タンデムマス・スクリーニング専用の検査濾紙を用意して迅速に分析するシステムにする必要があると考えられた。

札幌市や熊本県でのパイロットスタディでは、現行の6種のスクリーニングに加えタンデムマス・スクリ

ーニングも希望する新生児家族が99%と高率であり、タンデムマス・スクリーニング実施に対する否定的な受け取り方は殆ど無いといえる。研究事業であるため無料である点がこのような希望率に寄与している可能性も考えられるが、上記の突然死のような不幸な事例をなくす事業としての意義を、実績を積み上げていくなかで更に明らかにしていきたい。

E. 結論

3年度にわたる分担研究の中で、わが国でも2大学・3検査機関によるタンデムマス・スクリーニング研究事業における受検新生児は年間100,000（全国出生の約9%）となり、新たな疾患が次々に診断されており、また今後更にスクリーニング規模が拡大される情勢にある。対象疾患の重症度に多様性があるため、その医学管理について検討すべき課題はあるものの、非スクリーニング地域で発症後に診断された患者が不幸な転帰をとっている現状を改善するためにも、タンデムマス・スクリーニングの全国規模での速やかな導入が必要であると考えられた。

F. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

(文献)

- [1] Marshal, E. Fast technology drives new world of newborn screening. *Science* 2001, 294, 2272-2274.
- [2] Schoen, EJ et al: Cost-benefit analysis of universal tandem mass spectrometry for newborn screening. *Pediatr.* 2002, 110, 781-786.
- [3] Shigematsu, Y et al: Newborn mass screening and selective screening using electrospray tandem mass spectrometry in Japan. *J. Chromatogr. B* 2002, 776, 39-48.
- [4] R.Ensenauer, J. et al.: A common mutation is associated with a mild, potentially asymptomatic phenotype in patients with isovaleric acidemia diagnosed by newborn screening. *Am. J. Hum. Genet.* 2004, 75, 1136.

分担研究課題
現行マススクリーニングの問題解決に関する研究

分担研究者 原田正平（国立成育医療センター研究所室長）

研究要旨

新生児マススクリーニング（MS）が全国実施されて約 30 年が経過し、平成 13 年度には事業が「安定化している」ものとして一般財源化が行われた。しかし、その後むしろ様々な形でスクリーニング事業の劣悪化を懸念させる出来事が続いていることから、1）スクリーニング検査機関のパフォーマンスモニタリング、2）外部精度管理の質的向上のためのブラインドサンプル導入の検討、3）スクリーニング検査機関の施設基準見直し、4）現行MSで発見された患児の長期追跡による治療成績評価、5）中学生以降の患者の生活の満足度（quality of life、QOL）調査、6）生命保険加入上の問題点の調査、7）初回検査用の採血漏れなど検査前の精度管理の現状調査、8）外部精度管理が行われなくなったと仮定した便益損失推計、9）MS検査に使用された乾燥血液濾紙（検査済み濾紙血）の保管と現行MS対象疾患の検査以外の使用（目的外使用）に関する意識調査、10）旧厚生省、厚生労働省の研究班の研究課題から、現行MSの問題解決に関する課題を抽出し再評価することで、平成 16～18 年度に以下の研究成果を得た。

1）継続的に新生児MSの質改善をおこなうマネジメントサイクルを形成するためには、地域協議会あるいは連絡会議を設置するよう都道府県・指定都市に強く働きかけるべきこと、2）ブラインドサンプルは、平成 17 年度に 2 県に試験的に導入され、平成 18 年度は 3 県で新たに試行され、さらに範囲を拡大の予定である、3）検査機関での人材の育成やモニタリングへの積極的協力など意識の変革が必要であること、4）メープルシロップ尿症、フェニルアラニン水酸化酵素異常症の長期予後調査では、早期発見と適切な長期の食事療法による予後改善が示された、5）先天性甲状腺機能低下症の長期追跡調査では予後が良好ではあるが、小児期より成人への管理、成人後の医療費負担といった社会的支援の面が未だ不十分であった、6）生命保険加入上の調査では、差別的状況を改善すべきことが明らかとなり、平成 16～18 年度の研究では、生命保険の加入率は徐々に前年度調査より向上したが、問題は残っていた、7）MSの基本となるべき初回濾紙採血での、採血漏れや投函忘れが半数以上の検査機関で経験されるなど、専任組織体による継続的監視の必要性が改めて示唆された、8）外部精度管理が行われなくなった場合の便益損失が推計され、日本全国では最低でも、年間約 8 千万円から 1 億円の損失と計算された、9）平成 18 年度は新たな課題として、検査済み濾紙血の保管と目的外使用に関する意識調査を行い、新生児MSそのものの社会全体への周知と検査時の適切なインフォームドコンセントの必要性を明らかにした、10）平成 2 年度以降の研究班の検討課題をまとめると、その主眼点は（1）精度管理・精度保証体制の確立、（2）長期追跡などの情報管理体制の確立、（3）残存濾紙血の保存・再利用などの倫理的諸問題であり、平成 16～18 年度での研究結果とあわせ、これらの問題点を継続的に監視し改善するには、専任の組織体、すなわち”Center for Mass-screening” の設立が求められると結論された。

研究協力者

掛江直子（国立成育医療センター研究所室長）

佐藤ゆき（国立成育医療センター研究所
流動研究員）

新宅治夫（大阪市立大学大学院発達小児医学
助教授）

小松祥子（大手前栄養学院講師）

大和田操（女子栄養大学教授）

佐々木望（埼玉医科大学小児科教授）

佐藤浩一（埼玉医科大学小児科講師）

梅橋豊藏（熊本保健科学大学教授）

鈴木恵美子（（財）日本公衆衛生協会
スクリーニング精度管理センター主任）

芳野 信（久留米大学小児科教授）

福士 勝（札幌市衛生研究所課長）

藤倉かおり（札幌市衛生研究所技術職員）

A. 研究目的

現行マスキング（MS）が開始され約30年が経過し、平成13年度には「制度創設後相当の年数が経過し都道府県・指定都市の経常的な事務として同化・定着していることから、地方分権推進委員会の第二次勧告の趣旨に沿って」という理由で一般財源化が行われた。しかし、その後は経費節減の名の下の安易な外部委託や追跡調査への非協力などが続発し、「経常的な事務」と言えるか疑わしいことから、その問題解決のために以下の研究を行った。

すなわち、現行MSで生じている問題（生命保険加入拒否、個人情報保護を理由とした追跡調査への非協力など）の調査、精度管理の実態調査、スクリーニング検査機関（検査機関）の施設基準値の作成、発見された患者の長期的QOL（生活の質）調査、ブラインドサンプルによる新しい外部精度管理方法の試行、採血漏れを来すような状況の調査、旧厚生省、厚生労働省のMS関連研究報告書の再評価、MS検査に使用された乾燥濾紙血液（検査済み濾紙血）の保管と現行のMS対象疾患検査以外の使用（目的外使用）に関する意識調査を行い、問題の解

決策の提示を行った。

B. 研究方法

1) スクリーニング検査機関のパフォーマンスモニタリング

平成16年度

全国の検査機関を対象として、地域でのコンサルタント医師の有無と個人名、検査機関の評価の今後の継続方法、精密検査日齢などのアンケート調査を行った。

2) 外部精度管理にブラインドサンプルを導入する際の問題点に関する検討

平成16年度

全国の検査機関にブラインドサンプルを使った外部精度管理の可否につきアンケート調査を行うと同時に、外部精度管理検体と解らぬようにサンプルを試作し、いくつかの検査機関にその評価を依頼、日本産婦人科医会のMS担当者にパイロット研究への協力を依頼した。

平成17、18年度

ブラインドサンプルに、仮の母親名・児の生年月日等を記入し、協力産科・採血機関より検査施設に送付、検査終了後、検査機関の結果報告時に、産科・採血機関が「ブラインドサンプル」と告げるという手順でパイロット研究を実施し、その問題点を検討した。

3) 検査機関の施設基準の見直し

平成16年度

文献的検索により従来の施設基準を明らかとした。その後、全国の主な検査機関の責任者と従来基準の適合率などを討議した。

4) 現行MSで発見された先天性代謝異常症の長期追跡

平成16年度

母子愛育会総合母子保健センターによるMS追跡調査対象例の中で、10歳以上のフェニルケトン尿症（PKU）、高フェニルアラニン血症（HPA）、メープルシロップ尿症（MSUD）及びホモシスチン尿症（HUD）の治療担当の小児科医に対し、治療状況のアンケート調査を行っ

た。

平成 17 年度

MSUD19 例の長期追跡を行った結果を解析した。

平成 18 年度

フェニルアラニン水酸化酵素（PHA）異常症 38 例を対象として 5～25 年間の長期追跡調査をおこなった。

5) 現行MSで発見された患者の長期的QOL調査—特に先天性甲状腺機能低下症患者

平成 16 年度

先天性甲状腺機能低下症（CH）患者を管理していると推定された医療機関を平成 17 年 3 月に選定し、全国 1613 施設に対し第一次調査を実施した。

平成 17、18 年度

113 施設（中学生 232 名、高校生 197 名、高等学校卒業以上 234 名を管理）から回答があり、生活の満足度（QOL）に関する調査、現在の服薬・管理状況調査など、自記式調査票による二次調査を順次施行した。

平成 17、18 年度調査合わせ 157 名から回答が得られ、内訳は中学生 59 名、高校生 46 名、高等学校卒業以上 52 名であった。

6) フェニルケトン尿症（PKU）をもつ子どもの生命保険加入状況調査

PKU親の会の協力を得て、簡易保険加入状況について平成 16～18 年度に 3 回のアンケート調査を行い、学資保険、養老保険への加入状況の動向を把握し、問題点を検討した。

平成 18 年度には民間保険会社 38 社の動向調査もおこなった。

7) 採血漏れをきたすような状況の調査結果について

平成 17 年度

全国の検査機関にアンケートを実施し 49 施設中 47 施設から回答を得た。実態調査は過去 5 年の期間中という前提をおき、回答が「あった」の場合には、件数についても報告を依頼した。未熟児については過去 5 年間の集計が困難な場

合は平成 16 年度分のみで可とした。

8) 外部精度管理が行われなくなった場合の新生児マススクリーニングでの「見逃し」数の試算とその社会的費用について

平成 17 年度

スクリーニング精度管理センターの記録から、昭和 52 年 11 月からの先天性代謝異常症（当初 5 疾患、平成 6 年度からは 4 疾患）、昭和 60 年度からの CH、平成 7 年度からの副腎過形成症（CAH）を対象とした外部精度検体の、検査機関での「見逃し数」、平成 3 年度分からの「記入の誤り数」について解析した。

9) 検査済み濾紙血の保管と目的外使用に関する意識調査

平成 18 年度

日本マス・スクリーニング学会員（MS 学会員）398 人、久留米大学病院職員（久大病院職員）1,190 人および国立成育医療センター職員（センター職員）751 人、PKU親の会会員（PKU 会員）351 人を対象とし、検査済み濾紙血の目的外使用の適否に関して自記式質問票による意識調査を行った。それに加え、インターネットによる一般市民約 2,000 人および医師集団約 5,900 人を対象とした調査を行った。

10) 現行マススクリーニングの問題点の継続的な監視と改善のためのシステムについて

平成 17 年度

国立保健医療科学院のホームページにある「厚生労働省の研究成果」（<http://www.niph.go.jp/wadai/mhlw/index.htm>）から昭和 50 年度以降の MS 事業関連の研究報告書を全てダウンロードし、その内容を解析した。

（倫理面への配慮）

PKU患者の保険加入状況調査では、自記式調査票を患者宅に郵送し、匿名として回答を返送する形式により対象者の人権擁護を行った。文科省・厚労省の疫学調査に関する指針（平成 14 年 6 月 17 日）に従い、大阪市立大学医学部倫理委員会の承認を受けている。

CH患者のQOL調査では、匿名とした自記式調査票を自宅に持ち帰り、回答を返送する形式を取り、対象者の人権擁護を行った。国立成育医療センターの倫理委員会の承認を得た。

C. 研究結果

1) スクリーニング検査機関のパフォーマンスモニタリング

平成 16 年度

検査機関 49 施設中 43 施設 (87.8%) から回答があり、平成 15 年度の検査実施総数は 966,327 件 (全体の 84.4%) に相当した。

43 施設中、専門医との連携が全くない施設が 14 施設 (32.6%) あった。

継続的調査には大部分が賛同したが、調査結果を公開することに消極的な傾向がみられた。

2) 外部精度管理にブラインドサンプルを導入する際の問題点に関する検討

平成 16 年度

「ブラインドサンプルを用いた精度管理は有効か」という設問に対し、50 施設中「はい」32 施設、「いいえ」1 施設、「わからない、他」17 施設であった。この 17 施設中 7 施設からは、産科などの協力があれば、「ブラインドサンプル」使用に賛成との意思表示があった。

日本産婦人科医会代表者との話し合いでは、パイロット的に開始する事への協力が約束された。また、ブラインドサンプルと解らぬ検体が作製しうることを確認した。

平成 17 年度

平成 17 年度は神奈川県、埼玉県で試験的に実施、平成 18 年 2 月からは千葉県、同年 12 月からは熊本県、平成 19 年 1 月からは富山県で実施し、特に問題は起きていない。

3) 検査機関の施設基準の見直し

平成 16 年度

検査機関の施設基準の見直しは、全国の主な検査機関の責任者から了解された。しかし、平成 13 年度の一般財源化以降は、施設基準を下回る検査機関が生じる恐れの実例として、県外

の検査機関に丸投げなどが報告された。

4) 現行MSで発見された先天性代謝異常症の長期追跡

平成 16 年度

HPAを含んだPKU 132 例では、全例が通常学級に就学し、高校進学 22 例、専門学校 6 例、大学生 11 例で、20 例がすでに就職していた。MSUD19 例中通常学級就学者は 10 名で、7 例が障害者学級に就学していた。HUD15 例中通常学級就学は 11 例であった。

平成 17 年度

MSUD19 例の経過を長期追跡調査し、古典型 6 例中 2 例、それ以外の 13 例中 4 例に発達遅滞を認めた。

平成 18 年度

PKU28 例、HPA10 例の経過を追跡調査したところ、血中フェニルアラニン (Phe) 濃度は大部分が年齢毎の許容範囲にあり、Phe 摂取量は同年齢健常児の約 1/5~1/3 であった。神経学的発達は全例遅れが無く、痙攣、脳波異常、頭部MRI異常は認めなかった。

5) 現行MSで発見された患者の長期的QOL調査—特に先天性甲状腺機能低下症患者

平成 17、18 年度調査結果のまとめ

「現在の管理・服薬状況、就業・保険加入状況、学歴・結婚等に関する調査」の対象は 52 名で、成人患者の体格はほぼ正常で服薬状況は比較的良好であった。治療費の負担感は、「少し負担」を含めると 6 割以上を占め、病名を告知して生命保険に申し込んだ場合半数の例で加入を断られていた。

「生活の満足度に関する調査」の対象は中学生 59 名、高校生 39 名、高等学校卒業以上 43 名で、どの年齢においても健常人と比較してQOLの低下は認められなかった。

6) フェニルケトン尿症 (PKU) をもつ子どもの生命保険加入状況調査

平成 16 年度

204 通の有効回答 (回答率 60%) があり、保険加入を試みた 164 家族中 57 家族 (28%) は一

度以上、加入を拒否されていた。学資保険に加入を試みた 80 家族中最終的に加入できたのは 49 家族 (61.3%) であり、病名を告げたのは 10 家族 (12.5%) であった。平成 15 年 4 月以後の、条件緩和措置後も加入を試みた 8 家族中 5 家族が加入を拒否されていた。

平成 17 年度

有効回答数は 173 通、有効回答率は 52%、現在保険に加入している家族は 117 家族 (68%) であった。平成 15 年の改正以前に加入を拒否された 3 家族では、当該保険への加入を再度試み、病名を告知して加入できていた。

平成 18 年度

有効回答数は 122 通、有効回答率は 36%、のべ 124 家族中 30 家族が加入手続き時に告知していたが、うち 2 家族は担当者の判断で告知を避け、5 家族は入院保障の特約無しで加入していた。民間保険会社 14 社から回答があり、日本郵政公社の 4 条件と比較して 3 社が制限無し、制限付きが 9 社、加入不可が 1 社、1 社は該当商品無しであった。

7) 採血漏れをきたすような状況の調査結果について

平成 17 年度

検査の実施日が児の日齢 22 以降を採血漏れ・検査漏れと定義すると、医療機関における採血忘れや投函忘れを検査施設の過半数となる 57.5% および 55.0% が経験していた。

検体紛失は検査施設の 45.0% が経験し、その施設のうち 13 施設は郵送によるトラブルで、平均件数は 5 年間で 3.7 件であった。

再採血が不実施となっている大半は未熟児例と思われ、77.5% の検査施設が経験していた。

8) 外部精度管理が行われなくなった場合の新生児マススクリーニングでの「見逃し」数の試算とその社会的費用について

平成 17 年度

昭和 52 年から平成 18 年 1 月までの外部精度管理検体の見逃し数は、精度管理が本格的に始まった昭和 53 年度が最も多く、年間 164 検体で

あった。昭和 56 年度以降は減少し、ここ 10 年間は年間 10 検体以下 (総検体数が約 6,000 検体)、見逃し率は 0.2% 以下となっている。

一方で、平成 3 年度以降では、送付検体数に対する誤記入率は 0.22% であった。

外部精度管理が行われないと仮定した場合の CH の未発見数は、年間出生数約 100 万人に対し約 5~6 人の超過発生と推定され、1 患者あたり 1,613 万円の純便益が失われるとして、日本全国では年間約 8 千万円から 1 億円の損失と計算された。

9) 検査済み濾紙血の保管と目的外使用に関する意識調査

平成 18 年度

MS 学会員、久大病院職員、センター職員、PKU 学会員、医師集団、一般市民による回答結果は、以下の通りであった。

(1) マスクリーニングを知っている (99.2/84.4/82.0/93.5/26.6/97.9%)、(2) 必要である (98.5/87.0/88.5/99.5/97.4/71.6%) と回答し、目的外使用についても、(3) 検査技術の維持、向上、(4) 災害犠牲者などの個人の特定、(5) 自分や家族のための健康問題や医学研究、(6) 社会のための健康問題や医学研究、(7) 長期保管についてはいずれも肯定的な回答が多かった。

しかし、一般市民の場合、新生児 MS 検査そのものの認知度が低く、その結果、「賛成でもない」・「わからない」という回答が他の集団より非常に多く、約 25~40% を占めた。

10) 現行マススクリーニングの問題点の継続的な監視と改善のためのシステムについて

平成 17 年度

わが国の MS は、昭和 52 年 7 月 12 日に旧厚生省児童家庭局長から各都道府県知事・指定都市市長宛の「先天性代謝異常検査等の実施について」が通知される、全国的に公的に始められたが、母子保健法がその背景として考えられた。

旧厚生省、厚生労働省の MS 研究班は、その研究成果を還元するため種々の提言を行い、平

成2年以降は、MSの問題点を抽出し、改善方法を繰り返し提言してきた。主眼点は（1）精度管理・制度保証体制の確立、（2）長期追跡などの情報管理体制の確立、（3）残存濾紙血の保存・再利用などの倫理的諸問題であった。

D. 考察

現行MSの問題点として浮かび上がったのは、一般財源化後も、スクリーニングの質改善を保証するシステムが、多くの地域で確立していないことであった。

継続的質改善のために必要な地域協議会あるいは連絡会議が無い上に、コンサルタント医師もいない地域が32.6%もあり、スクリーニング開始後30年を経過するにもかかわらず、MSの重要性についての都道府県・指定都市の担当者の認識度は満足できるものと言えない。

また、ブラインドサンプルは、平成19年度以降も範囲を拡大の予定であるが、そのためには地域のマネジメントサイクル（Plan-Do-Check-Action）が確立していることが重要であり、中央監視機関（例えば、国立成育医療センター）によるCheck-Actionへの関与、その上で、各都道府県・指定都市の認識を変えることで、「スクリーニング全体の精度保証体制」を構築すべきである。

MSで発見されたCH患者の長期的QOL調査および新生児MS対象疾患児の保険契約動向調査では、長期的QOLは比較的良好であったが、小児期より成人への管理、生命保険への加入、医療費負担といった社会的支援の面が未だ不十分であった。

平成18年度は新たな課題として、検査済み濾紙血の保管と目的外使用に関する意識調査を行ったところ、目的外使用については、医療専門職だけではなく、一般市民にも肯定的な回答が過半数を上回っていた。しかし、新生児MSそのものの社会全体への周知が不足していることも明らかとなったことから、検査時の適切なインフォームドコンセントの推進とともに、社会

一般への周知ならびに研究利用の必要性についての啓発が今後の課題と考えられた。

E. 結論

継続的に新生児MSの質改善をおこなうには、地域協議会あるいは連絡会議を設置するよう都道府県・指定都市に強く働きかけるべきこと、検査機関での人材の育成やモニタリングへの積極的協力など意識の変革が必要であること、長期の追跡調査体制を確立すべき事など問題点が明らかとなった。また、CHやPKUの年長児や成人以後の患者では、生命保険加入や医療費の補助といった面で社会的支援がまだ十分とはいえなかった。

新しい外部精度管理方法であるブラインドサンプルの導入は、少しずつ広がっているが全国的導入には各方面の協力が必要である。

全国実施され約30年経過しているにも関わらず、新生児MSそのものの社会的認知度が低く、現行マススクリーニングについて一般市民、とくに未婚女性や男性に改めて啓発する必要性が示された。

過去30年を超える旧厚生省、厚生労働省のMSに関する研究班の活動を再検証したところ、

（1）精度管理・制度保証体制の確立、（2）長期追跡などの情報管理体制の確立、（3）残存濾紙血の保存・再利用などの倫理的諸問題などが繰り返し指摘されており、その解決には、専任の組織体、すなわち”Center for Mass-screening”の設立による継続的な監視と改善が必要であると結論された。

F. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし。

Ⅲ. 研究発表

1. 論文

2. 学会

1. 論文

平成16（2004）年度

- 1) Ohashi Y, Hasegawa Y, Murayama K, Ogawa M, Hasegawa T, Kawai M, Sakata N, Yoshida K, Yarita H, Imai K, Kumagai I, Murakami K, Hasegawa H, Noguchi S, Nonaka I, Yamaguchi S, Nishino I: A new diagnostic test for VLCAD deficiency using immunohistochemistry. *Neurology* 62: 2209-2213, 2004
- 2) Fujiwaki T, Yamaguchi S, Tasaka M, Takayanagi M, Isobe M, Taketomi T: Evaluation of sphingolipids in vitreous bodies from a patient with Gaucher disease, using delayed extraction matrix-assisted laser desorption ionization time-of-flight mass spectrometry. *Journal of Chromatography B* 806: 47-51, 2004
- 3) Shinka T, Kuhara T: Quantification of urinary 5-aminolevulinic acid by gas chromatography-mass spectrometry. *J. Chromatogr. B* 806: 19-23, 2004
- 4) Inoue Y, Kuhara T: Rapid and sensitive screening for and chemical diagnosis of Canavan disease by gas chromatography-mass spectrometry. *J Chromatogr B* 806: 33-39, 2004
- 5) Yang X, Sakamoto O, Matsubara Y, Kure S, Suzuki Y, Aoki Y, Yamaguchi S, Takahashi Y, Nishikubo T, Kawaguchi C, Yoshioka A, Kimura T, Hayasaka K, Kohno Y, Iinuma K, Ohura T: Mutation spectrum of the *PCCA* and *PCCB* genes in Japanese patients with propionic acidemia. *Molecular Genetics and Metabolism* 81: 335-342, 2004
- 6) Kojima K, Kure S, Kamada A, Hao K, Ichinohe A, Aoki Y, Suzuki Y, Kubota M, Horikawa R, Utumi A, Miura M, Ogawa S, Kanazawa M, Inoguchi M, Hasegawa Y, Narisawa K, Matsubara Y.: Genetic testing of glycogen storage disease type Ib in Japan: mutation spectrum in the *G6PT1* gene and a rapid detection method for a prevalent W118R mutation. *Mol Genet Metab* 81: 343-346, 2004
- 7) Yang X, Sakamoto O, Matsubara Y, Kure S, Suzuki Y, Aoki Y, Suzuki Y, Sakura N, Takayanagi M, Iinuma K, Ohura T.: Mutation analysis of the *MMAA* and *MMAB* genes in Japanese patients with vitamin B(12)-responsive methylmalonic acidemia: identification of a prevalent *MMAA* mutation. *Mol Genet Metab* 82: 329-333, 2004
- 8) Kure S, Sato K, Fujii K, Aoki Y, Suzuki Y, Kato S, Matsubara Y: Wild-type phenylalanine hydroxylase activity is enhanced by tetrahydrobiopterin supplementation in vivo: an implication for therapeutic basis of tetrahydrobiopterin-responsive phenylalanine hydroxylase deficiency. *Mol Genet Metab* 83: 150-156, 2004
- 9) Tazawa Y, Kobayashi K, Ohura T, et al: Clinical heterogeneity of neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency: case reports from 16 patients. *Mol Genet Metab* 83: 213-219, 2004
- 10) Zhang G-X, Fukao T, Rolland M-O, Zobot M-T, Renom G, Touma E, Kondo M, Matsuo N, Kondo N: The mitochondrial acetoacetyl-CoA thiolase (T2) deficiency: T2-deficient patients with mild mutation(s) were previously misinterpreted as normal by the coupled assay with tiglyl-CoA. *Pediatr Res* 56: 60-64, 2004
- 11) Shintaku H, Kure S, Ohura T, Okano Y, Ohwada M, Sugiyama N, Sakura N, Yoshida I, Yoshino M, Matsubara Y, Suzuki K, Aoki K, Kitagawa T. Long-term treatment and diagnosis of tetrahydrobiopterin -responsive hyperphenylalaninemia with a mutant phenylalanine hydroxylase gene. *Pediatr Res.* 55: 425-430, 2004
- 12) Tomatsu S, Okamura K, Taketani T, Orii KO, Nishioka T, Gutierrez MA, Velez-Castrillon S, Fachel AA, Grubb JH, Cooper A, Thornley M, Wraith E, Barrera LA, Giugliani R, Schwartz IV, Frenking GS, Beck M, Kircher SG, Paschke E, Yamaguchi S, Ullrich K, Isogai K, Suzuki Y, Orii T, Kondo N, Creer M, Noguchi A. Development and testing of new screening method for keratan sulfate in mucopolysaccharidosis IVA. *Pediatr Res.* 55: 592-597, 2004
- 13) Tamamori A, Fujimoto A, Okano Y, Kobayashi K, Saheki T, Tagami Y, Takei H, Shigematsu Y, Hata I, Ozaki H, Tokuhara D, Nishimura Y, Yorifuji T, Igarashi N, Ohura T, Shimizu T, Inui K, Sakai N, Abukawa D, Miyakawa T, Matsumori M, Ban K, Kaneko H, Yamano T: Effects of citrin deficiency in the perinatal period: feasibility of newborn mass screening for citrin deficiency. *Pediatr Res.*

- 56(4):608-14, 2004.
- 14) Fukao T, Shintaku H, Kusubae R, Zhang X-Q, Nakamura K, Kondo M, Kondo N: Patients homozygous for the T435N mutation of succinyl-CoA:3-ketoacid CoA transferase (SCOT) do not show permanent ketosis. *Pediatr Res* 56:858-863, 2004
 - 15) Tomatsu S, Nishioka T, Montano AM, Gutierrez MA, Serrato OP, Orii KO, Sly WS Yamaguchi S, Orii T, Paschke E, Kircher SG, Noguchi A. Mucopolysaccharidosis IVA: Identification of Mutations and Methylation Study in GALNS Gene. *J Med Genet.* 41(7): e98, 2004
 - 16) Tomatsu S, Filocamo M, Orii KO, Sly WS, Gutierrez MA, Nishioka T, Serrato OP, Di Natale P, Montano AM, Yamaguchi S, Kondo N, Orii T, Noguchi A. Mucopolysaccharidosis IVA (Morquio A): identification of novel common mutations in the N-acetylgalactosamine-6-sulfate sulfatase (GALNS) gene in Italian patients. *Hum Mutat* 24(2): 187-188, 2004
 - 17) Tomatsu S, Orii KO, Bi Y, Gutierrez MA, Nishioka T, Yamaguchi S, Kondo N, Orii T, Noguchi A, Sly WS: General Implications for CpG Hot Spot Mutations: Methylation Patterns of the Human Iduronate-2-Sulfatase Gene Locus. *Hum Mutat* 23(6): 590-598, 2004
 - 18) Shao C, Suzuki Y, Kamada F, Kanno K, Tamari M, Hasegawa K, Aoki Y, Kure S, Yang X, Endo H, Takayanagi R, Nakazawa C, Morikawa T, Morikawa M, Miyabayashi S, Chiba Y, Karahashi M, Saito S, Tamura G, Shirakawa T, Matsubara Y.: Linkage and association of childhood asthma with the chromosome 12 genes. *J Hum Genet* 49: 115-122, 2004
 - 19) Hasegawa K, Tamari M, Shao C, Shimizu M, Takahashi N, Mao XQ, Kamada F, Doi S, Fujiwara H, Miyatake A, Fujita K, Tamura G, Matsubara Y, Shirakawa T, Suzuki Y: Variations in C3, C3a receptor, and C5 genes affect susceptibility to bronchial asthma. *Hum Genet* 115: 295-301, 2004
 - 20) Tomatsu S, Dieter T, Schwartz IV, Sarmient P, Giugliani R, Barrera LA, Guelbert N, Kremer R, Repetto GM, Gutierrez MA, Nishioka T, Serrato OP, Montano AM, Yamaguchi S, Noguchi A. Identification of a common mutation in mucopolysaccharidosis IVA: correlation among genotype, phenotype, and keratan sulfate. *J Hum Genet* 49(6): 490-494, 2004
 - 21) Yamaguchi S: Clinical onset and prognosis of Japanese Children with mitochondrial b-oxidation disorders: Significance of newborn mass screening. *J of Korean Society of Inherited Metabolic Disease* 4 (1): 61-63, 2004
 - 22) Yang YL, Kimura M, Yuan Y, Qian N, Liu XP, Zhang YH, Bao XH, Wu Y, Sun F, Song JQ, Hasegawa Y, Yamaguchi S, Shigematsu Y, Qin J, Wu XR: Clinical and biochemical diagnostic and therapeutic survey of seven patients with lipid storage myopathy due to glutaric academia type II. *Chinese J Neurol* 37 (5): 438-441, 2004.(in Chinese)
 - 23) Hori D, Hasegawa Y, Kimur M, Yang YL, Verma IC, Yamaguchi S: Clinical onset and prognosis of Asian children with organic acidemias, as detected by analysis of urinary organic acids using GC/MS, instead of mass screening. *Brain & Development* 27: 39-45, 2005
 - 24) Wada N, Matsuishi T, Nonaka M, Naito E, Yoshino M: Pyruvate dehydrogenase E1 α subunit deficiency in a female patient: evidence of antenatal origin of brain damage and possible etiology of infantile spasms. *Brain & Dev* 26: 57-60, 2004
 - 25) Kaneoka H, Uesugi N, Moriguchi A, Hirose S, Takayanagi M, Yamaguchi S, Shigematsu Y, Yasuno T, Sasatomi Y, Saito T: Cartitine palmitoyltransferase II deficiency due to a novel gene variant in a patient with rhabdomyolysis and ARF. *Am J Kidney Dis* 45 (3): 596-602, 2005.
 - 26) Ichinohe A, Kure S, Mikawa S, Ueki T, Kojima K, Fujiwara K, Iinuma K, Matsubara Y, Sato K.: Glycine cleavage system in neurogenic regions. *Eur J Neurosci* 19: 2365-2370, 2004
 - 27) Kure S, Ichinohe A, Kojima K, Sato K, Kizaki Z, Inoue F, Yamanaka C, Matsubara Y: Mild variant of nonketotic hyperglycinemia with typical neonatal presentations: mutational and in vitro expression analyses in two patients. *J Pediatr* 144: 827-829, 2004
 - 28) Mochizuki S, Mizukami H, Ogura T, Kure S, Ichinohe A, Kojima K, Matsubara Y, Kobayashi E,

- Okada T, Hoshika A, Ozawa K, Kume A.: Long-term correction of hyperphenylalaninemia by AAV-mediated gene transfer leads to behavioral recovery in phenylketonuria mice. *Gene Ther* 11:1081-1086, 2004
- 29) Takeda M, Ishida T, Ohnuki K, Suzuki A, Sakayori M, Ishioka C, Nomizu T, Noguchi S, Matsubara Y, Ohuchi N.: Collaboration of breast cancer clinic and genetic counseling division for BRCA1 and BRCA2 mutation family in Japan. *Breast Cancer* 11: 30-32, 2004
- 30) Kayano S, Suzuki Y, Kanno K, Aoki Y, Kure S, Yamada A, Matsubara Y.: A significant association between nonsyndromic oral clefts and arylhydrocarbon receptor nuclear translocator (ARNT). *Am J Med Genet* 130A: 40-44, 2004
- 31) Kanno K, Suzuki Y, Yamada A, Aoki Y, Kure S, Matsubara Y.: Association between nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate and the glutamic acid decarboxylase 67 gene in the Japanese population. *Am J Med Genet* 127A: 11-16, 2004
- 32) Hiratsuka M, Ebisawa A, Matsubara Y, Kure S, Konno Y, Sasaki T, Mizugaki M. Genotyping of single nucleotide polymorphisms (SNPs) influencing drug response by competitive allele-specific short oligonucleotide hybridization (CASSOH) with immunochromatographic strip. *Drug Metabol Pharmacokin* 19: 303-307, 2004
- 33) Kamada F, Suzuki Y, Shao C, Tamari M, Hasegawa K, Hirota T, Shimizu M, Takahashi N, Mao XQ, Doi S, Fujiwara H, Miyatake A, Fujita K, Chiba Y, Aoki Y, Kure S, Tamura G, Shirakawa T, Matsubara Y: Association of the hCLCA1 gene with childhood and adult asthma. *Genes Immun* 5(7): 540-547, 2004
- 34) Dwi Bahagia A, Sakamoto A, Ono H, Sakura N, Ueda K, Yoshii C, Kubota M, Yanagawa J: Determination of totalhomocysteine in dried blood spots using high performance liquid chromatography for homocystinuria newborn screening. *Ped Internat* 46:5-9, 2004
- 35) Nishimura Y, Tajima G, Dwi Bahagia A, Sakamoto A, Ono H, Sakura N, Naito K, Hamakawa M, Yoshii C, Kubota M, Kobayashi K, Saeki T: Differential diagnosis of neonatal mildhypergalactosemia detected by mass screening: Clinical significance of portal vein imaging. *J Inher Metab Dis* 27: 11-18, 2004
- 36) Tajima G, Yofune H, Dwi Bahagia A, Febriani, Nishimura Y, Ono H, Sakura N: A simple and rapid enzymatic assay for the branched-chain α -ketoacid dehydrogenase complex using high performance liquid chromatography. *J Inher Metab Dis* 27: 633-639, 2004
- 37) Longo N, Fukao T, Singh R, Pasquali M, Barrios RG, Kondo N, Gibson KM. Succinyl-CoA:3-keto acid transferase (SCOT) deficiency in a new patient homozygous for an R217X mutation. *J Inher Metab Dis* 27: 691-692, 2004
- 38) Yorifuji T, Kawai M, Mamada M, Kurokawa K, Egawa H, Shigematsu Y, Kohno Y, Tanaka K, Nakahata T: Living-donor liver transplantation for propionic acidaemia. *J Inher Metab Dis* 27(2): 205-210, 2004.
- 39) Fukao T, Lopaschuk GD, Mitchell GA: Pathways and control of ketone body metabolism: on the fringe of lipid biochemistry. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acid* 70: 243-251, 2004
- 40) Fukao T, Chen P, Ren J, Kaneko H, Zhang GX, Kondo M, Yamamoto K, Furuichi Y, Takeda S, Kondo N, Lavin MF: Disruption of the BLM gene in ATM-null DT40 cells does not exacerbate either phenotype. *Oncogene* 23: 1498-1506, 2004
- 41) Asano T, Kaneko H, Terada T, Kasahara Y, Fukao T, Kasahara K, Kondo N: Molecular analysis of B-cell differentiation in selective or partial IgA deficiency. *Clin Exp Immunol* 136: 284-290, 2004
- 42) Nagao-Watanabe M, Fukao T, Matsui E, Kaneko H, Inoue R, Kawamoto N, Kasahara K, Nagai M, Ichiki Y, Kitajima Y, Kondo N: Identification of somatic and germ-line mosaicism for a keratin 5 mutation in epidermolysis bullosa simplex in a family of which the proband was previously regarded as a sporadic case. *Clin Genet* 66: 236-238, 2004
- 43) Kaneko H, Isogai K, Fukao T, Matsui E, Kasahara K, Yachie A, Seki H, Koizumi S, Arai M, Utunomiya J, Miki Y, Kondo N: Relatively common mutations of the Bloom syndrome gene in the Japanese population. *Int J Mol Med* 14: 439-442, 2004.

- 44) Kuhara T: Gas chromatographic-mass spectrometric urinary metabolome analysis to study mutations of inborn errors of metabolism. *Mass Spectrom. Rev.* on-line, 2004
- 45) Teragaki M, Tanaka A, et al.: Fabry disease female proband with clinical manifestations similar to hypertrophic cardiomyopathy. *Jap Heart J* 45: 685-689, 2004
- 46) 大浦敏博, 小林圭子, 虻川大樹他: 新生児マス・スクリーニングを契機に診断されたcitrin欠損による新生児肝内胆汁うっ滞症 (NICCD) 2症例の臨床経過. *日本マス・スクリーニング学会誌* 14(1): 47-52, 2004
- 47) 新宅治夫: BH4欠乏症の分子遺伝学. *日本マス・スクリーニング学会誌* 14(1): 9-16, 2004
- 48) 鈴木恵美子, 吉岡悟子, 辻 章夫, 成瀬 浩: 神経芽細胞腫マス・スクリーニング外部精度管理結果とその問題点. *日本マス・スクリーニング学会誌* 14(1): 53-63, 2004
- 49) 高柳正樹: 脂肪酸代謝異常症の診断と治療. *日本マススクリーニング学会雑誌* 14(3): 9-12, 2004
- 50) 久保田美穂, 吉井千代子, 渡川美弥子, 柳川順子, 浜川以行, 但馬剛, 西村裕, 小野浩明, 佐倉伸夫, 重松陽介: タンデム型質量分析計による新生児マス・スクリーニング: 広島県における5年間のまとめ. *日本マス・スクリーニング学会誌* 14(3): 41-44, 2004
- 51) 芳野 信, 渡辺順子, 中島正幸, 片山幸樹, 田崎隆二, 梅橋豊蔵, Hsiao K-J: ボイトラー試験異常が契機となって診断されたグルコース-6-リン酸脱水素酵素欠損症の男児例. *日本マス・スクリーニング学会誌* 14: 63, 2004
- 52) 田代恭子, 吉田一郎, 猪口隆洋, 青木久美子, 稲場美佐, 文森明代, 松本かおり, 田中正敏: GC/MS 新生児スクリーニングにより判明した尿中トリエチレングリコール. *日本マス・スクリーニング学会誌* 14: 45-48, 2004
- 53) Yamaguchi A, Yoshida M, Shintani T, Himi T, Kawguchi R, Asakura K, Nomachi S, Tagami Y, Mizushima Y, Fukushi M, Sato N, Kikuchi K: Screening for the mutation in DNA predisposed to hearing loss using noninvasive sample. *日本マス・スクリーニング学会誌* 15(3): 33-39, 2004
- 54) 山口清次: 新生児マススクリーニングの新しい動き-- 質量分析の導入による新展開 --. *日本医事新報* 4175 (2004.5.1): 19-25, 2004
- 55) 堀江昭好, 安田謙二, 渡辺浩, 久守孝司, 田村明子, 福永真紀, 西村裕, 佐倉伸夫, 山口清次: 高ガラクトース血症を契機に発見された肝外門脈-体循環シャントの1例. *日本小児科学会雑誌* 108: 425-427, 2004
- 56) 寺岡通雄, 和田智顕, 小倉和郎, 安原伸吾, 喜多村哲朗, 村上暢子, 伊藤滋, 金澤正樹, 重松陽介: 長期抗生剤投与により低カルニチン血症を来したと考えられた1例. *日本小児科学会雑誌* 108(8): 1059-1061, 2004
- 57) 和泉美奈, 山崎弘貴, 大和田操: フェニルケトン尿症における脳波の検討. *日本小児科学会雑誌* 108: 1366~1371, 2004
- 58) 芳野 信, 徳永泰幸, 渡辺順子, 吉田一郎, 畑郁江, 重松陽介, 木村正彦, 山口清次: グルタル酸尿症II型におけるアシルカルニチンの腎でのhandling. *日本先天代謝異常学会雑誌* 20: 214, 2004
- 59) 森明代, 吉田一郎, 猪口隆洋, 市川光太郎, 廣瀬伸一, 小林圭子, 佐伯武頼, 芳野 信, 田中正敏: シトリン欠損症 (NICCD) における尿中2-ヒドロキシイソ吉草酸の意義. *日本先天代謝異常学会雑誌* 20: 219, 2004
- 60) 重松陽介: 周産期の検体検査とその意味. 先天異常検査. 先天代謝異常. 有機酸代謝. *周産期医学* 34(5): 736-738, 2004.
- 61) 長谷川有紀, 山口清次: インフルエンザ脳症に対する先天代謝異常スクリーニングの重要性. *小児科* 45: 1611-1620, 2004
- 62) 木村正彦: 有機酸代謝スクリーニング. *小児科* 45: 2003-2008, 2004
- 63) 大浦敏博, 岡野善行: シトリン欠損症スクリーニング. *小児科* 45(11): 2014-2019, 2004
- 64) 長谷川有紀, 山口清次: 脂肪酸代謝異常スクリーニング. *小児科* 45: 2009-2013, 2004
- 65) 吉田一郎: 尿素サイクル異常症スクリーニング. *小児科* 45: 2020-2027, 2004
- 66) 田中あけみ, 坂口知子, 戸松俊治, 鈴木康之: ムコ多糖症スクリーニング. *小児科* 45: 2027-2034, 2004
- 67) 重松陽介, 畑郁江, 田中幸枝: 発症の予知と疾患の早期発見. タンデム質量分析計による新生児代謝異常マススクリーニング. *小児科* 45(11)

増刊号: 1923-1927, 2004

- 68) 原田正平: 慢性甲状腺炎(橋本病). 小児内科 36(10): 1529-1532, 2004
- 69) 矢野正二, 吉田一郎: フェニルケトン尿症の治療成績. 小児内科 36: 1865-1872, 2004
- 70) 山口清次: 有機酸代謝異常スクリーニング—その方法と意義. 小児内科 36: 1943-1947, 2004
- 71) 大浦敏博: マス・スクリーニング対象外疾患の発見—シトリン欠損症について—臨床的知見. 小児内科 36(12): 1923-1927, 2004
- 72) 新宅治夫: BH4反応性高フェニルアラニン血症. 小児内科 36(12): 1873-1879, 2004
- 73) 成瀬浩, 山口清次: 新生児スクリーニングの30年. 臨床精神医学 33(11): 1453-1460, 2004
- 74) 山口清次: 新しい新生児マススクリーニング: タンデムマスの登場. 島根医学 24(3): 171-178, 2004.
- 75) 奥山虎之 他: 内分泌疾患の診療とカウンセラーの資格と責任. ホルモンと臨床 52: 79-88, 2004
- 76) 芳野 信: 救急医療における先天代謝異常症—ありふれた徴候の背後に潜むもの. 柳澤正義監修. 市川光太郎編集. 小児科外来診療のコツと落とし穴5 小児救急. 中山書店, 東京, 2004, 94.
- 77) 青山友則, 矢澤 生, 杉江秀夫, 重松陽介, 佐倉伸夫, 中瀬浩史: 横紋筋融解症を反復した骨格筋型極長鎖アシルCoA脱水素酵素(VLCAD)欠損症の1例. 脳と神経 56(1): 64-68, 2004.
- 78) 木村正彦: ミトコンドリア脂肪酸代謝異常症. 島根小児科医会会報 16: 17-20, 2004
- 79) 中村伸枝, 兼松百合子, 小川純子, 佐藤浩一, 佐々木 望, 松浦信夫: 高校生の生活の満足度(QOL)質問紙の検討—小中校生の生活の満足度との比較—. 小児保健研究 63(2): 214-220, 2004
- 80) 堂前有香, 中村伸枝: 小学校, 中学校における慢性疾患患児の健康管理の現状と課題—養護教諭を対象とした質問紙調査から—. 小児保健研究 63(6): 692-700, 2004
- 81) 大和田操他: メープルシロップ尿症の追跡調査における栄養学的評価. 特殊ミルク情報 40: 53-59, 2004
- 82) 青木菊麿, 木下和子, 大和田操: 新生児マス・スクリーニングで発見された先天性代謝異常症に対する思春期以後のアンケート調査. 特殊ミルク情報 40: 60-69, 2004
- 83) 青木久美子, 吉田一郎, 猪口隆洋, 田代恭子, 稲場美佐, 金子明代, 松本かおり, 原 千尋, 田中正敏, 野々下晃子: GC/MS による新生児スクリーニングにおける外因性物質の影響. 日本小児臨床薬理学会雑誌 17: 98-100, 2004
- 84) 田中あけみ, 山野恒一: ムコ多糖症の臨床と病理. 病理と臨床 22: 45-49, 2004
- 85) 田中あけみ, 澤井英明, 田中宏幸: 4-Methylumbelliferyl基質によるiduronate sulfatase活性の測定とHunter病の出生前診断および保因者診断. Prenatal Diagnosis and Therapy 4: 16-17, 2004
- 86) 中村伸枝, 武田淳子, 伊庭久江, 堂前有香, 平賀ゆかり, 香川靖子, 兼松百合子: 看護師と養護教諭との連携による学童と親を対象とした日常生活習慣改善プログラムの実施と評価. 千葉大学看護学部紀要 26: 1-9, 2004
- 87) 掛江直子: インフォームド・コンセント. 臨床看護 30(12): 1791-1794, 2004
- 88) 田中あけみ, 山岡小百合: メチルマロン酸. 血液・尿化学検査, 免疫学的検査, 日本臨床社, 東京, 2004, 696-699
- 89) 田中あけみ, 富和清隆: GM1 ガングリオシドーシス, 各型. 「小児内科」「小児外科」編集委員会編, 目でみる骨系統疾患. 東京医学社, 東京, 2004, 319-323
- 90) 澤田好伴, 新宅治夫, 山野恒一: フェニルケトン. 中原一彦編, 広範囲血液・尿検査, 免疫検査(第6版), 日本臨床社, 大阪, 2004, 157-160

平成17(2005)年度

- 1) Dinopoulos A, Kure S, Chuck G, Sato K, Gilbert DL, Matsubara Y, Degrauw T: Glycine decarboxylase mutations: a distinctive phenotype of nonketotic hyperglycinemia in adults. *Neurology* 64:1255-1257, 2005
- 2) Flusser H, Korman SH, Sato K, Matsubara Y, Galil A, Kure S: Mild glycine encephalopathy (NKH) in a large kindred due to a silent exonic GLDC splice mutation. *Neurology* 64:1426-1430, 2005
- 3) Niihori T, Aoki Y, Ohashi H, Kurosawa K, Kondoh T, Ishikiriyama S, Kawame H, Kamasaki H, Yamanaka T, Takada F, Nishio K, Sakurai M,

- Tamai H, Nagashima T, Suzuki Y, Kure S, Fujii K, Imaizumi M, Matsubara Y: Functional analysis of PTPN11/SHP-2 mutants identified in Noonan syndrome and childhood leukemia. *J Hum Genet* 50:192-202, 2005
- 4) Boneh A, Korman SH, Sato K, Kanno J, Matsubara Y, Lerer I, Ben-Neriah Z, Kure S: A single nucleotide substitution that abolishes the initiator methionine codon of the GLDC gene is prevalent among patients with glycine encephalopathy in Jerusalem. *J Hum Genet* 50:230-234, 2005
 - 5) Otomo J, Kure S, Shiba T, Karibe A, Shinozaki T, Yagi T, Naganuma H, Tezuka F, Miura M, Ito M, Watanabe J, Matsubara Y, Shirato K: Electrophysiological and histopathological characteristics of progressive atrioventricular block accompanied by familial dilated cardiomyopathy caused by a novel mutation of lamin A/C gene. *J Cardiovasc Electrophysiol* 16:137-145, 2005
 - 6) Aoki Y, Niihori T, Kawame H, Kurosawa K, Ohashi H, Tanaka Y, Filocamo M, Kato K, Suzuki Y, Kure S, Matsubara Y: Germline mutations in HRAS proto-oncogene cause Costello syndrome. *Nat Genet* 37:1038-1040, 2005
 - 7) Salvi F, Aoki Y, Della Nave R, Vella A, Pastorelli F, Scaglione C, Matsubara Y, Mascalchi M: Adult Alexander's disease without leukoencephalopathy. *Ann Neurol* 58:813-814, 2005
 - 8) Gripp KW, Lin AE, Stables DL, Nicholson L, Scott Jr. CI, Doyle D, Aoki Y, Matsubara Y, Zackai EH, Lapunzina P, Gonzalez-Meneses A, Holbrook J, Agresta CA, Gonzalez IL, Sol-Church K: HRAS mutation analysis in Costello syndrome: Genotype and phenotype correlation. *Am J Med Genet Part A* Published Online: 2 Dec 2005
 - 9) Fukami M, Okuyama T, Yamamori S, Nishimura G, Ogata T: Microdeletion in the SHOX 3' region associated with skeletal phenotypes of Langer mesomelic dysplasia in a 45,X/46,X,r(X) infant and Leri-Weill dyschondrosteosis in her 46,XX mother: implication for the SHOX enhancer. *Am J Med Genet A* 137: 72-76, 2005
 - 10) Kagami M, Nishimura G, Okuyama T, Hayashidani M, Takeuchi T, Tanaka S, Ishino F, Kurosawa K, Ogata T: Segmental and full paternal isodisomy for chromosome 14 in three patients: narrowing the critical region and implication for the clinical features. *Am J Med Genet A* 138: 127-132, 2005
 - 11) Suzuki Y, Yang X, Aoki Y, Kure S, Matsubara Y: Mutations in the holocarboxylase synthetase gene. *Hum Mutat* 26:285-290, 2005
 - 12) Hori D, Hasegawa Y, Kimura M, Yang Y, Verma IC, Yamaguchi S: Clinical onset and prognosis of Asian children with organic acidemias, as detected by analysis of urinary organic acids using GC/MS, instead of mass screening. *Brain Dev* 27: 39-45, 2005
 - 13) Kursula P, Sikkila H, Fukao T, Kondo N, Wierenga RK: High resolution crystal structures of human cytosolic thiolase (CT). A comparison of the active sites of human CT, bacterial thiolase, and bacterial KAS I. *J Mol Biol.* 347: 189-201, 2005
 - 14) Mrazova L, Fukao T, Halovd K, Gregova E, Kohut V, Pribyl D, Chrastina P, Kondo N, Pospisilova E. Two novel mutations in mitochondrial acetoacetyl-CoA thiolase deficiency. *J Inherit Metab Dis* 28: 235-236, 2005
 - 15) Tomatsu S, Okamura K, Taketani T, Orii KO, Nishioka T, Yamaguchi S, Suzuki Y, Orii T, Kondo N, et al: Keratan sulfate levels in mucopolysaccharidoses and mucopolipidoses. *J Inherit Metab Dis* 28(2): 187-202, 2005
 - 16) Tomatsu S, Gutierrez MA, Ishimaru T, Yamaguchi S, Ullrich K, Isogai K, Suzuki Y, Orii T, Noguchi A, et al: Heparan sulfate levels in mucopolysaccharidoses and mucopolipidoses. *J Inherit Metab Dis* 28(5): 743-757, 2005
 - 17) Kuhara T: Gas chromatographic-mass spectrometric urinary metabolome analysis to study mutations of inborn errors of metabolism. *Mass Spectrom Rev* 24: 814-827, 2005
 - 18) Inoue Y, Shinka T, Ohse M, Kuhara T: Differential chemical diagnosis of primary hyperoxaluria type II Highly sensitive analysis of optical isomers of glyceric acid by GC/MS as diastereoisomeric derivatives. *J Chromatogr B* 823: 2-6, 2005
 - 19) Shigematsu Y, Hata I, Tanaka Y, et al: Stable-isotope dilution gas chromatography-mass spectrometric measurement of 3-hydroxyglutaric acid, glutaric acid and related metabolites in body

- fluids of patients with glutaric aciduria type 1 found in newborn screening. *J Chromatogr B* 823(1): 7-12, 2005
- 20) Hasegawa Y, Iga M, Kimura M, Shigematsu Y, Yamaguchi S: Prenatal diagnosis for organic acid disorders using two mass spectrometric methods, gas chromatography mass spectrometry and tandem mass spectrometry. *J Chromatogr B* 823(1): 13-17, 2005
- 21) Shinka T, Ohse M, Inoue Y, Kuhara T: Stability of 5-aminolevulinic acid on dried urine filter paper for a diagnostic marker of tyrosinemia type I. *J Chromatogr B* 823: 44-46, 2005
- 22) Tajima G, Sakura N, Yofune H, et al: Enzymatic diagnosis of medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency by detecting 2-octenoyl-CoA production using high-performance liquid chromatography: a practical confirmatory test for tandem mass spectrometry newborn screening in Japan. *J Chromatogr B* 823(2): 122-30, 2005
- 23) Kosaki K, Udaka T, Okuyama T: DHPLC in clinical molecular diagnostic services. *Mol Genet Metab* 86: 117-123, Review, 2005
- 24) Hachisu M, Oda Y, Goto M, Kobayashi K, Saheki T, Ohura T, Noma S, Kitanaka S: Citrin deficiency presenting with ketotic hypoglycaemia and hepatomegaly in childhood. *Eur J Pediatr* 164: 109-110, 2005
- 25) Toriumi Y, Murata K, Taketani T, Uchiyama A, Ohie T, Yamaguchi S: A case of hyperinsulinism/hyperammonaemia syndrome: usefulness of the oral protein tolerance for the evaluation of treatment. *Eur J Pediatr* 164: 182-183, 2005
- 26) Kaneoka H, Uesugi N, Moriguchi A, et al: Carnitine palmitoyltransferase II deficiency due to a novel gene variant in a patient with rhabdomyolysis and ARF. *Am J Kidney Dis*. 45(3): 596-602, 2005
- 27) Tajima G, Sakura N, Yofune H, et al: Establishment of a practical enzymatic assay method for determination of isovaleryl-CoA dehydrogenase activity using high-performance liquid chromatography. *Clin Chim Acta* 353(1-2): 193-199, 2005
- 28) Fukami M, Horikawa R, Nagai T, Tanaka T, Naiki Y, Sato N, Okuyama T, Nakai H, Soneda S, Tachibana K, Matsuo N, Sato S, Homma K, Nishimura G, Hasegawa T, Ogata T: Cytochrome P450 oxidoreductase gene mutations and Antley-Bixler syndrome with abnormal genitalia and/or impaired steroidogenesis: molecular and clinical studies in 10 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 90: 414-426, 2005
- 29) Kitagawa T, Ishige N, Suzuki K, Owada M, Ohashi T, Kobayashi M, Eto Y, Tanaka A, Mills K, Winchester B, Keutzer J: Non-invasive screening method for Fabry disease by measuring globotriaosylceramide in whole urine samples using tandem mass spectrometry. *Molecular Genetics and Metabolism* 85: 196-202, 2005
- 30) Kuhara T: Metabolome Profiling of Human Urine with Capillary Gas Chromatography/ Mass Spectrometry. Tomita M and Nishioka T (eds), *Metabolomics-The Frontier of Systems Biology*, Springer-Verlag Tokyo, Tokyo, 2005, p53-74.
- 31) Kuhara T: Chemical Diagnosis of Inborn Errors of Metabolism and Metabolome Analysis of Urine by Capillary Gas Chromatography/Mass Spectrometry. Tomita M and Nishioka T (eds), *Metabolomics-The Frontier of Systems Biology*, Springer-Verlag Tokyo, Tokyo, 2005, p167-192
- 32) 松本かおり, 吉田一郎, 猪口隆洋, 青木久美子, 田代恭子, 稲場美佐, 文森明代, 原 千尋, 田中正敏: 周産期の薬剤使用に保護者が過敏であったグリセロール尿症の一例. *日本小児臨床薬理学会雑誌* 18: 135-137, 2005
- 33) 重松陽介, 畑郁江: タンデム質量分析新生児マススクリーニングのピットフォール. *日本マス・スクリーニング学会誌* 15(1): 13-18, 2005.
- 34) 畑郁江, 重松陽介: NTBC無効であったチロシン血症1型の1女児例: 新生児マススクリーニングの問題点. *日本マス・スクリーニング学会誌* 15(3): 27-31, 2005
- 35) 片山幸樹, 渡辺順子, 中島正幸, 田崎隆二, 梅橋豊蔵, K-J Hsiao, 芳野 信: ボイトラーテストでの蛍光欠如が契機となり診断されたグルコース-6-リン酸脱水素酵素欠損症の男児例. *日本マス・スクリーニング学会誌* 15: 41-44, 2005
- 36) 青木久美子, 吉田一郎, 猪口隆洋, 田代恭子, 稲場美佐, 文森明代, 松本かおり, 原 千尋, 田中正敏: タンデム質量分析法による新生児マス

- クリーニング対象疾患の検討. 日本マス・スクリーニング学会誌 15: 81-86, 2005
- 37) 勝島史夫, 坂本修, 勝島由利子, 中村美保子, 黒木茂一, 岡野善行, 飯沼一字, 大浦敏博: 日本人におけるシスタチオニン β 合成酵素欠損症の遺伝子解析. 日本小児科学会雑誌 109(10): 1205-1210, 2005
- 38) 山口清次: 有機酸・脂肪酸代謝異常研究の進歩. 日本先天代謝異常学会雑誌 21: 26-36, 2005
- 39) 重松陽介: 新生児スクリーニング対象疾患と最近の話題-脂肪酸酸化異常症. 周産期医学. 35: 1221-1224, 2005
- 40) 原田正平: マスクリーニングで発見される甲状腺機能障害の新しい診療手順 周産期医学 35(9): 1239-1243, 2005
- 41) 原田正平: 新生児内分泌疾患の頻度, 周産期医学 35(12): 1587-1590, 2005
- 42) 山口清次: 新生児マススクリーニング実施の要点. 周産期医学 35: 1209-1212, 2005
- 43) 原田正平: 周産期のヨード含有消毒剤使用が胎児・新生児の甲状腺機能に及ぼす影響. 周産期学シンポジウム 23: 87-91, 2005
- 44) 重松陽介, 畑郁江, 田中幸枝: タンデム質量分析法による新生児マススクリーニング. J Mass Spectrom Soc Jpn 53(3): 133-136, 2005
- 45) 重松陽介, 畑郁江, 田中幸枝: 質量分析と代謝異常症化学診断. 化学工業 56(8): 7-12, 2005.
- 46) 原田正平: 甲状腺機能異常を疑ったときの検査の進め方. 小児内科 37(増刊): 412-416, 2005
- 47) 高柳正樹: 乳酸, ピルビン酸, β ヒドロキシ酪酸, アセト酢酸. 小児内科 37(増刊): 227-232, 2005
- 48) 但馬剛, 佐倉伸夫: 有機酸分析, アミノ酸検査. 小児科診療 68: 938-946, 2005
- 49) 久原とみ子, 大瀬守眞, 井上義人, 新家敏弘, 哲翁正博: 尿のメタボローム解析法による新生児マススクリーニング試験研究とテイラーメイド医療. 金沢医科大学雑誌 30: 543-550, 2005
- 50) 長谷川有紀, 山口清次: 先天代謝異常-有機酸・脂肪酸代謝異常症患者に対する感染時の対応-. 小児科臨床 58(12): 2480-2484, 2005
- 51) 奥山虎之: ムコ多糖症の先端的治療法の開発とその臨床応用. 小児科 46(12): 2003-2010, 2005
- 52) 奥山虎之, 小崎里華, 福原康之: 我が国における遺伝子医療の現状. 日本臨床 63(3): 403-407, 2005
- 53) 野町祥介, 阿部敦子, 花井潤師 他: タンデム質量分析計による新生児マス・スクリーニングのシステム構築 (1) 体制整備. 札幌市衛生研究所年報 32: 54-61, 2005
- 54) 本間かおり, 花井潤師, 野町祥介 他: タンデム質量分析計による新生児マス・スクリーニングのシステム構築 (2) 事務処理プログラム. 札幌市衛生研究所年報 32: 62-69, 2005
- 55) 花井潤師, 本間かおり, 野町祥介 他: タンデム質量分析計による新生児マス・スクリーニングのシステム構築 (3) データ処理システム. 札幌市衛生研究所年報 32: 70-74, 2005
- 56) 原田正平: 神経芽細胞種~マススクリーニング「休止」の背景~. チャイルドヘルス 8(2): 139-141, 2005
- 57) 新宅治夫: 新生児マススクリーニング. 衛藤義勝 [監修], 研修医の小児医療研修のための基礎知識 [改訂第3版]. 三共株式会社, 東京, 184-193, 2005
- 58) 原田正平: 先天性甲状腺機能低下症 (クレチン症). 加藤忠明, 西牧謙吾, 原田正平編, すぐに役立つ小児慢性疾患支援マニュアル. 東京書籍, 東京, 86-87, 2005
- 平成18 (2006) 年度
- 1) Niihori T, Aoki Y, Narumi Y, Neri G, Cave H, Verloes A, Okamoto N, Hennekam RC, Gillissen-Kaesbach G, Wiczorek D, Kavamura MI, Kurosawa K, Ohashi H, Wilson L, Heron D, Bonneau D, Corona G, Kaname T, Naritomi K, Baumann C, Matsumoto N, Kato K, Kure S, Matsubara Y: Germline KRAS and BRAF mutations in cardio-facio-cutaneous syndrome. Nat Genet 38: 294-296, 2006
- 2) del Toro M, Arranz JA, Macaya A, Riudor E, Raspall M, Moreno A, Vazquez E, Ortega A, Matsubara Y, Kure S, Roig M: Progressive vacuolating glycine leukoencephalopathy with pulmonary hypertension. Ann Neurol 60: 148-152, 2006
- 3) Kure S, Korman SH, Kanno J, Narisawa A, Kubota M, Takayanagi T, Takayanagi M, Saito T, Matsui A, Kamada F, Aoki Y, Ohura T, Matsubara Y: Rapid diagnosis of glycine encephalopathy by ^{13}C -glycine

- breath test. *Ann Neurol* 59: 862-867, 2006
- 4) Kamada F, Kure S, Kudo T, Suzuki Y, Oshima T, Ichinohe A, Kojima K, Niihori T, Kanno J, Narumi Y, Narisawa A, Kato K, Aoki Y, Ikeda K, Kobayashi T, Matsubara Y: A novel KCNQ4 one-base deletion in a large pedigree with hearing loss: implication for the genotype-phenotype correlation. *J Hum Genet* 51: 455-460, 2006
 - 5) Hiratsuka M, Ebisawa A, Sakuyama K, Matsubara Y, Kure S, Soya Y, Konno Y, Sasaki T, Kishiba A, Mizugaki M: Competitive allele-specific short oligonucleotide hybridization (CASSOH) with enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) for the detection of pharmacogenetic single nucleotide polymorphisms (SNPs). *J Biochem Biophys Methods* 67: 87-94, 2006
 - 6) Kure S, Kato K, Dinopoulos A, Gail C, DeGrauw TJ, Christodoulou J, Bzduch V, Kalmanchev R, Fekete G, Trojovský A, Plecko B, Breningstall G, Tohyama J, Aoki Y, Matsubara Y. Comprehensive mutation analysis of GLDC, AMT, and GCSH in nonketotic hyperglycinemia. *Hum Mutat* 27: 343-352, 2006
 - 7) Sato K, Kanno J, Tominaga T, Matsubara Y, Kure S: De novo and salvage pathways of DNA synthesis in primary cultured neural stem cells. *Brain Res* 1071: 24-33, 2006
 - 8) Funato M, Shimosawa N, Nagase T, Takemoto Y, Suzuki Y, Imamura Y, Matsumoto T, Tsukamoto T, Kojidani T, Osumi T, Fukao T, Kondo N: Aberrant peroxisome morphology in peroxisomal beta-oxidation enzyme deficiencies. *Brain Dev* 28(5): 287-292, 2006
 - 9) Kawamoto N, Kaneko H, Takemura M, Seishima M, Sakurai S, Fukao T, Kasahara K, Iwasa S, Kondo N: Age-related changes in intracellular cytokine profiles and Th2 dominance in allergic children. *Pediatr Allergy Immunol* 17: 125-133, 2006
 - 10) Fukao T, Sakurai S, Rolland M-O, Zabet M-T, Schulze A, Yamada K, Kondo N: A 6-bp deletion at the splice donor site of the first intron resulted in aberrant splicing using a cryptic splice site within exon 1 in a patient with succinyl-CoA: 3-ketoacid CoA transferase (SCOT) deficiency. *Mol Genet Metab* 89: 280-282, 2006
 - 11) Zhang G, Fukao T, Sakurai S, Yamada K, Michael Gibson K, Kondo N: Identification of Alu-mediated, large deletion-spanning exons 2-4 in a patient with mitochondrial acetoacetyl-CoA thiolase deficiency. *Mol Genet Metab* 89:222-226, 2006
 - 12) Teramoto T, Fukao T, Tomita Y, Terauchi Y, Hosoi K, Matsui E, Aoki M, Kondo N, Mikawa H: Pharmacokinetics of Beclomethasone Dipropionate in an hydrofluoroalkane-134a propellant system in Japanese children with bronchial asthma. *Allergology International* 55: 317-320, 2006
 - 13) Sukegawa-Hayasaka K, Kato Z, Nakamura H, Tomatsu S, Fukao T, Kuwata K, Orii T, Kondo N: Effect of Hunter disease (mucopolysaccharidosis type II) mutations on molecular phenotypes of iduronate-2-sulfatase: enzymatic activity, protein processing and structural analysis. *J Inher Metab Dis* 29: 755-761, 2006
 - 14) Kato T, Isogai K, Orii KO, Kuratsubo I, Kondo N, Orii T, Suzuki Y: Portal hypertension in a patient with Hunter disease. *J Inher Metab Dis* 29(5):686, 2006
 - 15) Kuhara T: Simultaneous diagnosis of inborn errors of purine & pyrimidine metabolism—Mass spectrometric metabolome analysis. Moriwaki Y (ed), *Genetic Errors Associated with Purine and Pyrimidine Metabolism in Humans: Diagnosis and Treatment*, Research Signpost, India, 2006, p173-196.
 - 16) Nakama H, Ohsugi K, Otsuki T, Date I, Kosuga M, Okuyama T, Sakuragawa N. Encapsulation cell therapy for mucopolysaccharidosis type VII using genetically engineered immortalized human amniotic epithelial cells. *Tohoku J Exp Med.* 209: 23-32, 2006
 - 17) Fukuhara Y, Li XK, Kitazawa Y, Inagaki M, Matsuoka K, Kosuga M, Kosaki R, Shimazaki T, Endo H, Umezawa A, Okano H, Takahashi T, Okuyama T: Histopathological and behavioral improvement of murine mucopolysaccharidosis type VII by intracerebral transplantation of neural stem cells. *Mol Ther* 13: 548-555, 2006
 - 18) Fujiwaki T, Tasaka M, Takahashi N, Kobayashi H, Murakami Y, Shimada T, Yamaguchi S: Quantitative evaluation of sphingolipids using delayed extraction matrix-assisted laser desorption