

プロピオン酸血症患者における晩期合併症について

分担研究者 大浦敏博（東北大学医学部非常勤講師、仙台市立病院小児科）
研究協力者 坂本修、呉繁夫（東北大学小児病態学分野）
小松崎匠子（東北大学遺伝病学分野）

研究要旨

25年間の長期にわたりフォローした、新生児期発症プロピオン酸血症の一例を報告した。幼児期以降は重篤なアシドーシス発作も認めず、順調な経過であった。しかし、20歳過ぎより視神経萎縮、心筋症、中枢神経系の合併症が出現した。プロピオン酸血症の重症例ではアシドーシスがコントロールされていても注意深い経過観察が必要である。

A. 研究目的

プロピオン酸血症は乳児期早期に高度のアシドーシス、高アンモニア血症で発症することが多く、救命されても長期的予後は未だ不良であり、保存的治療に加えて早期の肝移植が試みられている。肝移植により代謝性アシドーシス発作は軽減するとされるが、心臓、中枢神経系の予後は不明である。今回幼児期以降重篤なアシドーシス発作を認めず、20歳以降に拡張型心筋症、視神経萎縮、大脳基底核・白質病変を併発した症例を報告する。

B. 研究方法

東北大学病院にてフォロー中の有機酸代謝異常症患者のカルテの記載をもとに後方視的研究を行なう。

C. 研究結果

[症例報告]

【症例】25才男性

【出生歴】38週 3800g、自然分娩

【家族歴】姉が新生児期に死亡（詳細不明）

【病歴】

日齢6日より哺乳力低下、多呼吸、呼吸障害出現し近医 NICU に入院した。日齢7日朝に軽度代謝性アシドーシス、肝腫大(2横指)、高アンモニア血症(566 μ g/dl)を認めたため、同日東北大学病院へ転院となった。転院後にアンモニア値の上

昇(1600 μ g/dl)を認め、腹膜灌流・交換輸血を施行された。有機酸分析等によりプロピオン酸血症と診断し、イソロイシン、バリン、メチオニン、スレオニン、グリシン除去粉乳(S-22)を併用し、一日タンパク量は1g/kg/day、カルニチン投与にて治療した。食思不振に対しては経管栄養を併用し、急性胃腸炎等で入院する以外は重篤なアシドーシス発作を起こすことはなかった。

【発達発育・教育歴】

小学校から高校まで特別支援学級に通学。3才時 DQ100、4才8ヶ月 DQ88、6才 DQ74、7才時 IQ73、15才時 IQ54 と徐々に低下。

【職歴】高校卒業後より企業の障害者枠で勤務

【経過】

22才頃より持続的な軽度高アンモニア血症(～150 μ g/dl)を認めたため、S-22を中止し蛋白除去粉乳(S-23)に変更した。また、顔が見えないなどの自覚症状が出現し、近医にて視力障害(0.1)を指摘された。東北大学病院眼科にて精査施行され、視神経萎縮を認めた。視力障害は急速に進行し約1年でほぼ失明し就労困難となった。22才頃より企図振戦が出現した。25才頃より脱力・動作緩慢を自覚するようになり、左側優位の腱反射亢進・筋力低下を認めた。頭部 MRI 検査では T2 強調像・FLAIR にて尾状核頭部から被殻前部を中心とした高信号領域が拡大し、前頭部の白質病変出現

していた（図 1）。なお、24 才頃より高血圧・心拡大（CTR65%）・心臓超音波検査で駆出率の低下（48%）・心房性ナトリウム利尿ペプチド（BNP）上昇（217）を認め、拡張型心筋症と診断された。現在降圧剤・利尿剤による治療を行っている。

D. 考察

アシドーシス発作のコントロールは良好であったにも関わらず、成人後に視神経萎縮・中枢神経病変・心筋症の合併症が急速に出現・進行したプロピオン酸血症患者を経験した。プロピオン酸血症の予後は、新生児型では 80%以上が 10 才までに死亡するとの報告がある。また、長期生存したとしても基底核病変による錐体外路症状・心筋症・膵炎などの合併症が生ずる事が知られている。プロピオン酸血症による中枢神経合併症としては MRIT2 強調像にて高信号となる基底核病変が最も知られており、その出現時期は 1 才 0 ヶ月から 20 才までと幅広く、また、アシドーシス発作を呈さず良好にコントロールされている症例でも認められる。このことから、プロピオン酸血症における基底核病変は有害な代謝産物（メチルマロン酸、メチルクエン酸、マロン酸、プロピオニル CoA など）によりミトコンドリア呼吸鎖の障害が生ずることに起因する bioenergetic stroke であると考えられている。また、剖検脳において白質の spongiosis の報告はあるが、本症例で認めたような MRI 所見の報告はない。

プロピオン酸血症における視神経萎縮は現在までに 6 例報告されており、発症年齢は 2 才から 20 才までと幅広い。患者の多くはアシドーシス発作を起こしておらず、基底核病変と同様に、コントロール良好な患者においても本合併症が生じうると考えられる。またプロピオン酸血症における視神経萎縮の臨床像は、ミトコンドリア病のひとつであるレーベル遺伝性視神経症（LHON）に類似しているという報告がある。また、剖検に至った症例の心臓では、ミトコンドリア呼吸鎖 complex I の活性低下が確認されている。アシドーシスなど

のコントロールが良好な症例においては、心筋症の合併が生命予後と密接に関係すると考えられるが、肝移植後に心筋症が改善したとの報告がある。

E. 結論

プロピオン酸血症において肝移植施行後の中枢神経障害の予防効果に関しては不明であるが、心筋症に対しては有効であったという報告がある。一方、メチルマロン酸血症では、肝移植後に腎機能障害の進行や中枢神経障害が出現した症例が報告されている。したがって、肝移植後のプロピオン酸血症患者の中枢神経・心合併症に関しても慎重にフォローする必要があると考えられる。

[参考文献]

- Nyhan WL, Bay C, Beyer EW, Mazi M. Neurologic nonmetabolic presentation of propionic acidemia. *Arch Neurol.* 1999 Sep;56(9):1143-7.
- Feliz B, Witt DR, Harris BT. Propionic acidemia: a neuropathology case report and review of prior cases. *Arch Pathol Lab Med.* 2003 Aug;127(8):e325-8.
- Chemelli AP, Schocke M, Sperl W, Trieb T, Aichner F, Felber S. Magnetic resonance spectroscopy (MRS) in five patients with treated propionic acidemia. *J Magn Reson Imaging.* 2000 Jun;11(6):596-600.
- Ianchulev T, Kolin T, Moseley K, Sadun A. Optic nerve atrophy in propionic acidemia. *Ophthalmology.* 2003 Sep;110(9):1850-4.
- de Keyzer Y, Valayannopoulos V, Benoist JF, Batteux F, Lacaille F, Hubert L, Chrétien D, Chadeveau-Vekemans B, Niaudet P, Touati G, Munnich A, de Lonlay P. Multiple OXPHOS deficiency in the liver, kidney, heart, and skeletal muscle of patients with methylmalonic aciduria and

propionic aciduria. *Pediatr Res.* 2009
Jul;66(1):91-5.

F. 健康危険情報
なし。

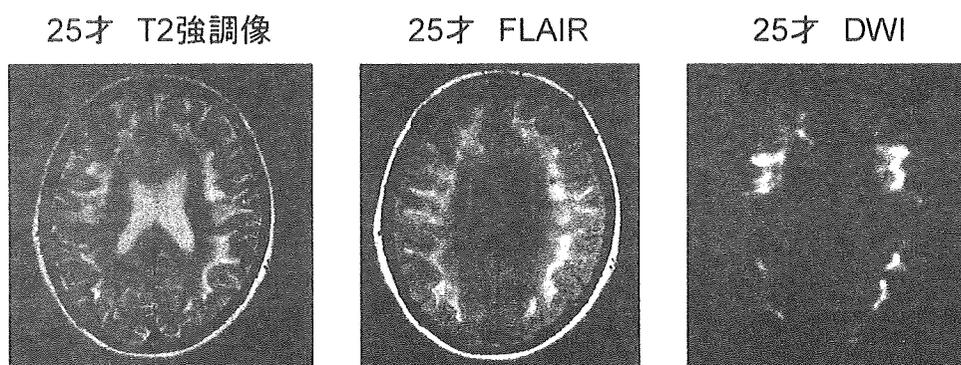
G. 研究発表

1. 論文発表

- ・ 大浦敏博. 先天性糖質代謝異常症. 内科学書新訂第7版 5巻 内分泌疾患、代謝・栄養疾患 302-310. 総編集 小川 聡、部門編集 伊藤裕、花房俊昭、中山書店 2009年11月
 - ・ Nagasaka H, Okano Y, Tsukahara H, Shigematsu Y, Momoi T, Yorifuji J, Miida T, Ohura T, Kobayashi K, Saheki T, Hirano K, Takayanagi M, Yorifuji T. Sustaining hypercitrullinemia, hypercholesterolemia and augmented oxidative stress in Japanese children with aspartate/glutamate carrier isoform 2-citrin-deficiency even during the silent period. *Mol Genet Metab.* 2009 Jan 25. [Epub ahead of print] Links
 - ・ 坂本修 大浦敏博. 糖原病(グリコーゲン蓄積症). 別冊日本臨床 新領域別症候群シリーズ No.9、呼吸器症候群(第2版)Ⅱ: 680~683, 2009年
 - ・ 坂本 修、大浦敏博、土屋 滋、島田美香、斉藤郁磨、名古屋裕子、一條敦子、針生敬子、山本俊夫、遠藤善宏、秋山和夫、白石廣行、虫本雄一、遠藤 充、小林弘典、長谷川有紀、山口清次. 新生児タンデムマススクリーニングで見られる C3、C3/C2 高値例の検討. *日本マス・スクリーニング学会誌* 第 19 卷 1 号 63~68 (2009年)
 - ・ 坂本修、呉繁夫、大浦敏博. 生後数日より高アンモニア血症をきたした新生児例. 症例から学ぶ先天代謝異常～日常診療からのアプローチ～ 78~80. 日本先天代謝異常学会編集、診断と治療社 2009年7月
 - ・ 大浦敏博. アミノ酸キャリア、トランスポーター異常症. 症例から学ぶ先天代謝異常～日常診療からのアプローチ～ 81~82. 日本先天代謝異常学会編集、診断と治療社 2009年7月
 - ・ 大浦敏博、坂本修、虻川大樹、小林圭子. 新生児肝内胆汁うっ滞の2症例. 症例から学ぶ先天代謝異常～日常診療からのアプローチ～ 83~86. 日本先天代謝異常学会編集、診断と治療社 2009年7月
 - ・ 大浦敏博. シトリン欠損症研究の進歩～発症予防・治療法の開発に向けて. *日本小児科学会雑誌* 113巻11号 1649~53 (2009年)
2. 学会発表
- ・ Ohura T, Kobayashi K, Tazawa Y, Abukawa D, Sakamoto O, Yanagawa Y, Saheki T. Clinical presentations of NICCD and assessment of nutrient intake in citrin-deficient subjects. The AASPP-Seminar on Citrin Deficiency in Quanzhou (Jan. 17, 2009)
 - ・ 大浦敏博:宮城県におけるMS/MSスクリーニング試験研究の成果と問題点. 日本マス・スクリーニング学会 第27回技術部会研修会(盛岡 2009年2月21日)教育講演
 - ・ 大浦敏博. シトリン欠損症研究の進歩:発症予防・治療法の開発に向けて. 第112回日本小児科学会(奈良 2009年4月17-19日)教育講演
 - ・ Ohura T, Kobayashi K, Tazawa Y, Abukawa D, Yanagawa Y, Sakamoto O, Saheki T. Clinical presentations of patients with neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency (NICCD). The AASPP-Seminar on Citrin Deficiency in Shenyang (September 12th, 2009)
 - ・ 大浦敏博、坂本 修、阿部 裕、大竹 明、村山圭、原嶋宏子、呉 繁夫、宮林重明. SUCLG1 遺伝子異常が検出されたメチルマロン酸尿を伴う新生児期発症高乳酸血症の一例. 第51回日

本先天代謝異常学会（東京 口演 平成 21 年 11 月 5 日～7 日） H. 知的財産権の出願・登録状況
なし。

図1: 25歳時の頭部MRI検査



プロピオン酸血症に対する生体肝移植の効果と中期予後に関する研究

分担研究者 依藤 亨 京都大学医学部附属病院小児科講師

研究要旨

プロピオン酸血症に対する生体肝移植例としては最も長期にフォローされている京都大学の移植例を中心として、7-10年の中期予後を検討した。その結果、移植後も大量のプロピオン酸代謝産物が排泄されており、重篤なアシドーシス発作の抑制効果は明らかであるが、完全に抑制されるとは限らないことが明らかになった。また、心筋症、錐体外路症状といった慢性合併症の予防効果も興味深いところであるが、中期予後の範囲内では明らかな慢性合併症はみられなかった。

A. 研究目的

プロピオン酸血症はプロピオニル CoA カルボキシラーゼの欠損による代表的な有機酸血症のひとつで、重症例では高度の代謝性アシドーシスを繰り返して致命的となることが多い。そのため、アシドーシス発作を繰り返す児に対して肝移植療法が試みられてきた。しかしながら、古典的に肝移植療法の対象となる先天代謝異常症と異なり、プロピオニル CoA カルボキシラーゼ活性は肝臓以外にも広く分布しており、肝移植の効果が限定的なものとなる可能性が指摘されている。本研究では、京都大学において生体肝移植を行われた3例の重症プロピオン酸血症患者の7-10年後の中期予後を検討した。

B. 研究方法

（対象）京都大学において、1999年-2002年にかけて生体肝移植を受けた、男児2例、女児1例の重症プロピオン酸血症患児。いずれもタンデムマスによる血中アシルカルニチンプロファイル、GC-MSによる尿有機酸分析により化学診断され、酵素学的・遺伝的に本症の確定診断を受けた症例である。

（方法）分担研究者による直接の診療、一部診療録からのデータ取得により移植後経過を検討した。

C. 研究結果

3例のいずれにおいても、移植前と比較してアシドーシス発作の頻度が激減しており食事療法の緩和も可能となった。その結果、術前に発育抑制の見られた女児1例においては術後成長が改善した。しかしながら、アシドーシス発作は完全に消失したわけではなく、うち2例で1回ずつ移植後もアシドーシス発作を経験した。うち一例では典型的なプロピオン酸血症の発作をきたし、発作後両側基底核の障害をきたし一過性の錐体外路症状を示したが、まもなく自然軽快した（図1）。他の一例では、乳酸アシドーシスが主体となりプロピオン酸代謝産物の比較的少ないアシドーシス発作で非定型的であった。3例ともに移植後も血中プロピオニルカルニチン濃度、尿メチルクエン酸の排泄には大きな改善がなく、肝以外でのプロピオン酸代謝産物の産生が続いている（表1）。いずれも軽度発達遅滞をきたしているが、現時点で目立った心筋症、錐体外路症状はない。

D. 考察

メチルマロン酸血症の肝移植においては、アシドーシス発作が予防できても慢性合併症は予防できなかったという症例報告が海外からなされている。海外と異なり、我が国で多く行われる生体肝移植では、

ドナーが親であることが多く、基本的にヘテロ保因者からの移植となるため治療効果、特に慢性合併症の発症抑制効果については慎重に検討する必要がある。短期的効果は明らかで患者のQOLの改善がみられるが、移植後治療としてのカルニチンや食事制限の撤廃には慎重であるべきと考えられる。

E. 結論

現時点で、本症に対する生体肝移植ではアシドーシス発作による死亡のリスクを軽減するとともに食事療法の緩和が可能であることはほぼ確実と思われる。しかしながら、発作は全く消失するわけではなく、またプロピオン酸代謝産物の産生も続くことから術後もある程度の蛋白制限、カルニチン内服などの対応が必要と考えられた。これらにより、長期合併症がどの程度予防できるかは不明であり、これら症例の今後の経過観察が重要である。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- ・ 依藤 亨 小児疾患診療のための病態生理 先天性代謝異常症 プロピオン酸血症 小児内科 41, 376-378:2009
- ・ 依藤 亨 乳児期に筋緊張低下、心拡大を認めた男児例 症例から学ぶ先天代謝異常症（分担執筆）日本先天代謝異常学会編 2009, pp154-156, 診断と治療社
- ・ 依藤 亨 小児疾患診療のための病態生理 代謝栄養性疾患 MODY 小児内科 41, 17-21:2009
- ・ 長井 静世、依藤 亨、土井 拓、河井 昌彦、百井 亨、岡本 晋弥、土井 隆一郎、中本 裕士、増江 道哉、加古 伸雄、岡本 浩之、加藤 英治、長沖 優子、上本 伸二、中畑 龍俊 集学的アプローチにより腫瘍核出術をしえた局所型先天性高インスリン血症 日本小児科学会誌 113(5), 838-849:2009
- ・ Usui M, Isaji S, Das BC, Kobayashi M, Osawa I, Iida T, Sakurai H, Tabata M, Yorifuji T,

Egawa H, Uemoto S. Liver retransplantation with external biliary diversion for progressive familial intrahepatic cholestasis type 1: A case report. *Pediatr Transplant.* 13(5):611-4:2009

- ・ Nagasaka H, Yorifuji T, Hirano K, Ota A, Toyama-Nakagawa Y, Takatani T, Tsukahara H, Kobayashi K, Takayanagi M, Inomata Y, Uemoto S, Miida T. Effects of bezafibrate on dyslipidemia with cholestasis in children with familial intrahepatic cholestasis-1 deficiency manifesting progressive familial intrahepatic cholestasis. *Metabolism.* 58(1), 48-54:2009
- ・ Otomo T, Muramatsu T, Yorifuji T, Okuyama T, Nakabayashi H, Fukao T, Ohura T, Yoshino M, Tanaka A, Okamoto N, Inui K, Ozono K, Sakai N. Mucopolipidosis II and III alpha/beta: mutation analysis of 40 Japanese patients showed genotype-phenotype correlation. *J Hum Genet.* 54(3), 145-51:2009
- ・ Ueki I, Kimura A, Chen HL, Yorifuji T, Mori J, Itoh S, Maruyama K, Ishige T, Takei H, Nittono H, Kurosawa T, Kage M, Matsuishi T. SRD5B1 gene analysis needed for the accurate diagnosis of primary 3-oxo-Delta4-steroid 5beta-reductase deficiency. *J Gastroenterol Hepatol.* 24(5), 776-85:2009
- ・ Miyagawa-Hayashino A, Egawa H, Yorifuji T, Hasegawa M, Haga H, Tsuruyama T, Wen MC, Sumazaki R, Manabe T, Uemoto S. Allograft steatohepatitis in progressive familial intrahepatic cholestasis type 1 after living donor liver transplantation. *Liver Transpl.* 15(6), 610-8:2009

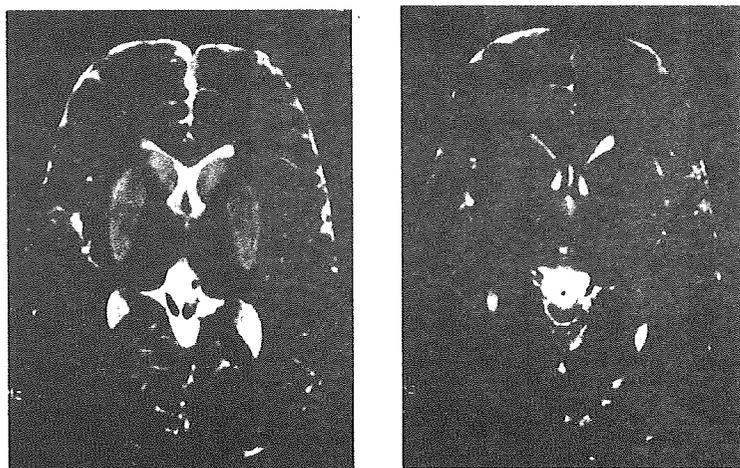
H. 知的財産権の出願・登録状況

なし。

表 1 生体肝移植前後でのプロピオン酸代謝産物の変化（上段：移植前、下段：移植後）

症例	尿メチルクエン酸（ μ g/mgCre)	血中遊離カルニチン (nmol/mL)	血中プロピオニルカルニチン(nmol/mL)
1	185.4	33.2	23.1
	155.1	43.1	31.4
2	232	44.1	25.4
	518	36.6	29.1
3	74.3	41.9	24.6
	200	32.8	36.5

（図 1）症例 1 のアシドーシス発作後の頭部 MRI 像（左：発作直後、右：症状消失後）。直後には基底核を中心に著明な T2 高信号が見られたがその後軽快している。



有機酸代謝異常症(メチルマロン酸血症・プロピオン酸血症)、尿素サイクル異常症(CPS1,OTC 欠損症)、肝型糖原病の新規治療法の確立と標準化の研究
—実態調査—

分担研究者 中村公俊 熊本大学医学部附属病院 講師

研究要旨

有機酸代謝異常症、尿素サイクル異常症、糖原病の実態調査をおこなった。一次調査約 930 施設、二次調査 201 施設を対象として、103 施設（回答率 51.2%）有機酸代謝異常症 111 症例、尿素サイクル異常症 134 症例、糖原病 130 症例の回答を得た。その結果、疾患に特徴的な臨床症状や治療が明らかになった。また、尿素サイクル異常症において発症時のアンモニア値と予後との関連が明らかになった。

A. 研究目的

有機酸代謝異常症、尿素サイクル異常症、肝型糖原病の患者は全国の先天代謝異常症を専門とする医師が診断・治療し、治療困難例は肝臓移植治療の対象となる。その一部においてはカルニチン製剤やシトルリン、フェニル酪酸ナトリウムなどの有用性が明らかになってきているが、包括的な治療指針は明確にされていない。そのため、本研究において、有機酸代謝異常症、尿素サイクル異常症、肝型糖原病の臨床症状、診断と治療、肝臓移植の状況について調査した。

B. 研究方法

有機酸代謝異常症、尿素サイクル異常症、糖原病の実態調査をおこなった。一次調査において往復葉書による症例数の把握を全国の小児科、小児センター等が設置されている 930 施設を対象に行った。さらに二次調査として、一次調査で症例の報告があった施設の担当医を対象とした 201 施設へのアンケート形式による実態調査を行った。アンケート調査では有機酸代謝異常症、尿素サイクル異常症、肝型糖原病の診断名、病型、発症年齢と診断年齢、診断の根拠と検査方法、臨床症状、食事療法や薬物療法などの治療や、肝臓移植の状況などについて調査した。

(倫理面への配慮)

本研究は熊本大学倫理委員会の承認と保護者への説明と同意に基づいて行った。

C. 研究結果

一次調査において症例数の把握を全国の 930 施設を対象に行った。さらに二次調査として、一次調査で症例の報告があった施設の担当医を対象とした 201 施設へのアンケート形式による実態調査を行い、103 施設（回答率 51.2%）有機酸代謝異常症 111 症例、尿素サイクル異常症 134 症例、糖原病 130 症例の回答を得た。特に有機酸血症ではメチルマロン酸血症が 51 名(53%)、プロピオン酸血症が 24 名(25%)、尿素サイクル異常症では OTC 欠損症が 76 名(63%)、CPS 欠損症が 10 名(8%)、古典型シトルリン血症が 18 名(15%)、また糖原病では Ia 型 55 名(47%)、Ib 型 10 名(9%)であった。発症年齢と診断年齢を比較すると、プロピオン酸血症やシトルリン欠損症では発症と診断の年齢の乖離がみられた。シトルリン欠損症や比較的軽度のプロピオン酸血症では診断が遅れる症例が少なくないと考えられた。尿素サイクル異常症の治療においては、アルギニン、安息香酸ナトリウムが約 80%の症例に使用されていた。一方、シトルリンやフェニル酪酸ナトリウムが使用されている症例はごくわずかであった。肝移植は多くの疾患で乳幼児期に行われている症例が認められた。また、尿素サイクル異常症において発症時のアンモニア値と予後とを比較すると、発症時のアンモニア値 600 μ g/dl 未満の症例では障がいなく経過している症例が多かったが、600 μ g/dl 以上の症例では死亡例や障がいを伴った症例が増加していた。

D. 考察

疾患に特徴的な臨床症状や治療が明らかになった。プロピオン酸血症やシトルリン欠損症では発症と診断

の年齢の乖離がみられ、シトルリン欠損症や比較的軽度のプロピオン酸血症では診断が遅れる症例が少なくないと考えられた。尿素サイクル異常症の治療においては、アルギニン、安息香酸ナトリウムが使用されている症例が多く、シトルリンやフェニル酪酸ナトリウムが使用されている症例はごくわずかであった。とくにフェニル酪酸ナトリウムは海外では多くの治療法があるものの、わが国では未承認薬であるため使用が限られていることがわかった。また、尿素サイクル異常症において発症時のアンモニア値 $600 \mu\text{g/dl}$ 以上の症例では死亡例や障がいを持った症例が増加していた。しかし Uchino らの約 15 年前のわが国の実態調査と比較すると、発症時のアンモニア値 $600 \mu\text{g/dl}$ 以上の症例における死亡例の割合は低下しており、血液透析治療や肝移植といった先進医療などによる急性期、慢性期管理の進展が予後を改善していることが考えられた。

E. 結論

有機酸代謝異常症、尿素サイクル異常症、糖原病の実態調査をおこなった。その結果、疾患に特徴的な臨床症状や治療が明らかになった。また、尿素サイクル異常症において発症時のアンモニア値と予後との関連が明らかになった。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

Kumamoto S, Katafuchi T, Nakamura K, Endo F, Oda E, Okuyama T, Kroos MA, Reuser AJ, Okumiya T High frequency of acid alpha-glucosidase pseudodeficiency complicates newborn screening for glycogen storage disease type II in the Japanese Population. *Mol. Genet. Metab.* 97, 190-5. (2009)

Nakamura Y, Matsumoto S, Mochida T, Nakamura K, Takehana K, Endo F. Glycine regulates proliferation and differentiation of salivary-gland-derived progenitor cells. *Cell Tissue Res.* 336, 203-12 (2009)

Fujii H, Kono K, Goto S, Onishi T, Kawai H, Hirata KI, Hattori K, Nakamura K, Endo F, Fukagawa M. Prevalence and Cardiovascular Features of

Japanese Hemodialysis Patients with Fabry Disease. *Am J Nephrol.* 16, 527-535. (2009)

遺伝性高チロシン血症 中村公俊、遠藤文夫 小児疾患診療のための病態生理 2 小児内科 41 増刊号 (2009)

テトラヒドロビオプテリン(BH4)反応性高フェニルアラニン血症に対する天然型 BH4 製剤塩酸サブプロテリンの適正使用に関する暫定指針 日本先天代謝異常学会: BH4 反応性高フェニルアラニン血症の診断と治療に関する専門委員会 大浦敏博、新宅治夫、高柳正樹、呉繁夫、大和田操、松原洋一、芳野信、岡野善行、伊藤哲也、奥山虎之、中村公俊、松尾雅文、遠藤文夫 日本小児科学会雑誌 133, 649-653 (2009)

血中アミノ酸分析によって診断できる先天性アミノ酸代謝異常症 「広範囲 血液・尿化学検査 免疫学的検査」 III 生化学的検査 中村公俊、遠藤文夫 日本臨床 67, 625-629

2. 学会発表

Newborn screening with tandem mass spectrometry in South-Western Japan Nakamura K, Hattori K, Matsumoto S, Tasaki R, Mitsubuchi H, Endo F The 11th International Congress on Inborn Errors of Metabolism, Aug 29 - Sep 02, 2009, San Diego, California, USA

Screening for Fabry Disease in Japan Nakamura K, Hattori K, Matsumoto S, Nagano K, Mitsubuchi H and Endo F The 11th International Congress on Inborn Errors of Metabolism, Aug 29 - Sep 02, 2009, San Diego, California, USA

九州・四国地区におけるタンデムマススクリーニングの現状 中村公俊, 服部希世子, 田崎隆二, 松本志郎, 三淵浩, 遠藤文夫 第 51 回日本先天代謝異常学会 2009 年 11 月 5-7 日 東京

ろ紙血を用いたファブリー病のスクリーニング 中村公俊, 服部希世子, 松本志郎, 田崎隆二, 藤田春雄, 三淵浩, 遠藤文夫 第 51 回日本先天代謝異常学会 2009 年 11 月 5-7 日 東京

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

2. 実用新案登録

3. その他

先天代謝異常患者における生体肝移植の周術期の感染予防の研究

分担研究者 国立成育医療センター 感染症科 齋藤昭彦
協力研究者 国立成育医療センター 感染症科 上山伸也
協力研究者 国立成育医療センター 感染症科 勝田友博

研究要旨

本研究は、先天代謝異常患者の生体肝移植の周術期の全身管理について、特に感染症の予防、診断、治療に焦点をおき、患者の術前、術後の予防接種、術後の抗菌薬使用、各種ウイルス性疾患の診断、治療などに対する感染症管理指針を作成することを目的とする。今年度は、そのための過去のデータ集積を行い、また感染症コンサルテーションを通じて、抗菌薬の適正使用、感染管理を積極的に行ってきた。来年度以降、指針作成のための継続的なデータの集積と予防接種の標準化のためのデータのまとめ、そして前方視的調査を行う。

A. 研究目的

先天代謝異常患者において、生体肝移植が適応となる患児の年齢は低い。本年度、生体肝移植が行われた先天代謝疾患の患者の年齢は5-10ヶ月であり、対象年齢の中心は、乳児である。小児、特に乳児においては、抗体産生能、細胞性免疫能は成人に比べ低く、また、唯一の予防手段であるワクチンの接種に制限があることなどから、術後の感染症には、十分な管理が必要である。今回の研究の目的は、先天代謝異常患者で生体肝移植を必要とする患者において、患者の術前、術後の予防接種、術後の抗菌薬使用、各種ウイルス性疾患の診断、治療などの現状を把握し、問題点を検討し、最終的に生体肝移植の周術期感染管理診療指針を作成することにある。

B. 研究方法

当院で過去に行われた先天代謝異常患者に対する生体肝移植の感染症関連のデータを集積し、その現状の把握をまず行う。そして、過去のデータを参照にし、より適切な予防、診断、治療の手段を検討、再考し、患者の予後、死亡率の改善のための指針につなげる。

(倫理面での配慮)

院内のデータの集積に関しては、当院の倫理委員会に申請を行っている。

C. 研究結果

当院での先天代謝異常患者に対する生体肝移植患者は、計25名(女性14名)であり、年齢中央値は26ヶ月(5-128ヶ月)であり、うち24名が生存している。

1. 細菌感染症

術後に発熱を伴い、培養で細菌が確認された症例が7例(28%)であった。感染巣として、術後の腹腔内感染症、カテーテル関連血流感染症などが確認された。全ての感染症は、術後1ヶ月以内に発生していた。3例がメチシリン耐性ブドウ球菌(MRSA)が起因菌として同定された。

2. 真菌感染症

術後に真菌感染症を認めた症例は認められなかった。

3. サイトメガロウイルス(CMV)感染症

術前のCMVの抗体価は、ドナー(D)、レシピエント(R)において、D+/R+が2名(8%)、D+/R

ーが13名(52%)、D-/R+が2名(8%)、D-/R-が6名(24%)、不明が2名(8%)であった。週1回定期的に測定するCMVアンチゲネミア(pp65抗原)が9名(36%)に陽性であった。CMVアンチゲネミア陽性の場合、免疫抑制薬の減量と共に、Preemptive Therapyとしてガンシクロビルの投与がアンチゲネミア陰性まで継続されたが、CMVによるDiseaseを発症した患者は0名(0%)であった。

4. EBウイルス (EBV)

EBVのPCRは、当センター研究所母児感染研究部にて行われ、PCRにて陽性となった患者は2名(8%)であり、免疫抑制薬の減量が行われ、PCRは陰性化し、EBVによる疾患を発症した患者は0名(0%)であった。

4. ワクチン接種

当センターでは、肝移植患者に対してワクチン接種を積極的に推奨しているが、先天代謝異常患者においても同様で、生ワクチン、不活化ワクチンの同時接種が術前に行われてきた。移植後のワクチン接種は、原則として不活化ワクチンは移植後1年から、生ワクチンは移植後2年からとしている。ただし、患者の年齢が小さいので、特に1歳以下の生ワクチンの免疫原性は不確かなところが多い。現在、そのデータを収集中である。

5. 感染症コンサルテーションの浸透

2008年7月より、全ての生体肝移植患者は、感染症コンサルテーションの対象となり、それぞれの患者に適切な抗菌薬の選択、投与期間を決定し、感染症科が併診という形で介入している。また、術後のICUでの耐性菌の水平伝播を防ぐための活動が、ICUのメンバーと一緒に行われている。これらの介入による生体肝移植後の感染症の発生頻度、耐性菌の検出率、患者の感染症による予後、死亡率の変化について、現在、データを集積中である。

D. 考察

当院での先天代謝異常患者の生体肝移植は、継続的に行われているが、その周術期の感染管理は、容易ではない。特に、術後患者が入院するICUにおいて、メチシリン耐性ブドウ球菌(MRSA)、広域ベータラクタマーゼ(ESBL)産生グラム陰性桿菌に代表される耐性菌による感染症の拡大は、大きな問題である。それを予防するための医療スタッフの標準予防策、接触予防策がきわめて重要であり、その継続的な教育が必要である。

一方で、CMV、EBVによる感染症は、Preemptive Therapyが浸透し、そのモニタリングが功を奏し、良好な結果を残している。

当院の移植後のワクチン接種は、原則として不活化ワクチンは移植後1年から、生ワクチンは移植後2年からとしている。現在までのところ、その安全性については確認されているが、免疫原性については、評価が行われていない。したがって、今後、より客観的な評価が必要な領域である。当院でも、平成22年4月より、ワクチンセンターを開設予定で、接種できる患者には、出来る限りの接種を行う。また、予防接種は、患者の年齢、免疫状態によって、個別化されるべきであり、その評価を行った上で、今後のワクチン接種をテーラーメイド化していく予定である。

E. 結論

今年度は、当院での先天代謝異常患者における生体肝移植患者の周術期の感染症の現状をまとめた。また、同時に、感染症コンサルテーションを通じて、抗菌薬の適正使用、感染管理を積極的に行ってきた。来年度以降、指針作成のための継続的なデータの集積と予防接種の標準化のためのデータのまとめ、そして前方視的調査を行いたい。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- | | |
|---|-----------------|
| 1. Saitoh A , Sarles E, Capparelli E, Aweeka F, Singh KK, Kovacs A, Burchett SK, Wiznia A, Nachman S, Fenton S, Spector SA. CYP2C19 Genetic Variants Affect Nelfinavir Pharmacokinetics and Virologic Response in HIV-1 Infected Children Receiving HAART. <i>J Acquir Immune Defic Syndr</i> (in press) | 1. 特許取得
なし |
| 2. Kamiyama S, Saitoh A . Indication of Oseltamivir in Children and Adolescents with Chronic Underling Diseases. [E-letter] <i>Pediatrics</i> (August 31, 2009), http://pediatrics.aappublications.org/cgi/eletters/124/1/170 (accessed August 31, 2009). | 2. 実用新案登録
なし |
| 3. Ohishi A, Takahashi S, Ito Y, Ohishi Y, Tsukamoto K, Nanba Y, Ito N, Kakiuchi S, Saitoh A , Morotomi M, Nakamura T. Bifidobacterium septicemia associated with postoperative probiotic therapy in a neonate with omphalocele. <i>J Pediatr</i> (in press). | 3. その他
なし |
| 4. Shoji K, Ito Y, Inoue N, Adachi S, Fujimaru T, Nakamura T, Nishina S, Azuma N, and Saitoh A . Is a Six-Week Course of Ganciclovir Therapy Effective for Chorioretinitis in Infants with Congenital Cytomegalovirus Infection? <i>J Pediatr</i> (accepted). | |

2. 学会発表

1. Shoji K, Sakai H, **Saitoh A**. Bacteremia associated with intravascular catheters colonized with Staphylococcus aureus in children. Infectious Disease Society of America 46th Annual Meeting, Philadelphia, PA, October, 2009.

2.

H. 知的財産権の出願・登録状況

周術期管理の診療指針作成

分担研究者 伊藤秀一 国立成育医療センター腎臓科医長

研究要旨

先天性代謝疾患への肝移植における周術期管理のガイドライン作成をふまえ、I. 血液浄化療法、II. 移植術後の腎機能・腎合併症の長期フォローアップの必要性、III. 尿細管障害を伴う患児の術後管理の3項目に関してガイドラインの骨格となるべき項目について検討した。なかでも、血液浄化療法に関しては、尿素サイクル異常症、有機酸代謝異常症における術前・術後の急性発作時の血液浄化療法は、持続血液透析(CHD)を基本とすべきである。腹膜透析や交換輸血では効率が不十分な事が多く勧められない。さらに、一般的な急性腎不全に対する持続血液透析とは条件設定等が大きく異なる点に注意すべきある。

A 研究目的

先天代謝異常症は、アミノ酸・糖質・脂質の代謝異常により、成長発達障害等を来し、重症型では致死的となりうる代謝発作を繰り返し来す疾患群である。近年、有機酸代謝異常症であるメチルマロン酸血症、プロピオン酸血症、及び尿素サイクル異常症と肝型糖原病（Ib型）等に対して生体肝移植が施行され成果を上げているが、移植治療実態と予後は把握されておらず、適応判定基準も標準化されていない。本研究では先天代謝異常症にたいする肝移植の適応判定基準作成と周術期管理診療の標準化を目的としている。本分担研究は、周術期の全身管理について、腎機能評価と血液浄化療法の適応に関する指針作成を行うものである。

B 研究方法

本年度は、周術期管理のガイドライン作成をふまえ、腎合併症、血液浄化療法に関して骨格となる治療項目の選択を行った。自施設の経験例および文献により以下の点について考察を行い、かつ班員とともにその妥当性について論議した。倫理面への配慮に関しては、本研究では患者の個人情報、検体等を使用しないため特記すべき事項はない。

C 研究結果

1. 血液浄化療法

① 血液浄化療法の種類と選択

血液浄化療法の選択にあたり重要な事項について考察した。有機酸、アンモニアの除去効率が最も良い治療法は持続血液透析（CHD）である。ただし、循環動態が不安定なときには持続血液濾過透析（CHDF）を選択したほうが血圧低下などの合併症を回避できる可能性がある。腹膜透析に関しては、緊急の際には適応にならない。むしろアンモニア、有機酸の除去効率を考えると適応ではなく、腹膜透析は行うべきではない。交換輸血に関しては、24時間持続的な除去が不可能であり、交換輸血終了後に再び症状が増悪する。また、感染症の危険もあり緊急時以外は推奨できない。ゆえに、有機酸血症、高アンモニア血症の治療としてはCHDを最優先とすべきである。

CHDの利点としては、

- 薬物療法が無効な高NH₃血症やアンドーシスの補正に最も迅速に効果を発揮する治療法である。神経学的な予後改善の可能性はある。
- 尿素サイクル異常症ではCHD実施下であれば、蛋白負荷をかけやすい。早期の異化亢進からの離脱が可能となる、等の事項が挙げられる。

一方、CHDの欠点としては、

- a. 薬物療法と比較して侵襲的である。
 - b. 患児への鎮静が必要となる事が多い（時に挿管・呼吸器管理を要する）
 - c. 輸血の機会の増加
 - d. 一般的な血液浄化の合併症（出血、血圧低下など）、
- 等の事項が挙げられる。

② CHD 実施時の注意点

CHD の実施にあたり以下の事項に注意すべきである。

a. 透析用カテーテルの選択

十分な血流量を確保するために内頸から挿入し心房内に入れる。カテーテルの太さも十分なものを選択する。一定した血流確保のための鎮静（特に乳幼児）

b. 通常の急性腎不全に対する CHD と比較し血流量を多く取る。(3-10ml/min)

cf : 腎不全 (2-5ml/min)

c. 通常の急性腎不全に対する CHD と比較し透析液流量を多く取る。QD/QB (%) : 100-200%とする
cf : 腎不全 (20-50%)

d. 濾過率は QF/QB (%) は 0-5%程度で良い。循環動態が不安定な際のみ CHDF の選択とする。

e. 乳幼児で回路の充填量が多い場合や低血圧がある際は MAP 血 (+アルブミン) で透析回路を充填する。

f. ろ過器は膜面積が大きいものを選択する。乳幼児でも 0.3m²以上を選択する。

g. カテーテル挿入と血液浄化開始までの時間を考慮に入れた薬物治療を行う。急激な NH₃ 上昇が見られる場合は薬物治療開始早期にカテーテル挿入を考慮する。

h. 腎機能障害のあるメチルマロン酸血症の児については移植時に、移植後の発作や腎不全を考慮し透析用カテーテルの予備的挿入も考慮すべきである。

2. 移植術後の腎機能の長期フォローアップの必要性

肝移植に使用するカルシニューリン阻害薬 (CNI) による尿細管、血管障害が問題となる。肝移植を実施した児は定期的な腎機能の評価を実施すべきである。定期的な腎生検による CNI の腎障害を早期発見が可能であれば理想的。CNI は早期減量が可能であることが望ましい。

メチルマロン酸血症については、術前から間質性腎炎や尿細管の委縮線維化を伴い、腎機能障害がある例も多く、その場合 CNI の腎毒性はより深刻となる事がある。肝移植による腎障害の進行の阻止や遅延効果については不明である。

3. 尿細管障害を伴う患児の術後管理

メチルマロン酸血症では、尿細管障害による希釈尿や Na 漏出が問題となる事がある。術後は適切な血管内容量を保つように配慮する。脱水による移植片の血流障害を来さぬように注意する。

D 考察

上記 C にまとめて記載した。

E 結論

有機酸代謝異常症や尿素サイクル異常症は、可能な限り CHD が迅速に実施可能な施設のみで管理すべきである。高アンモニア血症の神経学的予後は極めて不良であり、薬物療法が奏功しない場合は直ちに CHD を考慮すべきである。高アンモニア血症への CHD の開始基準は、内科的治療にもかかわらず 400 μg/d L 以上となる場合が適応である。もし可能であれば 300 μg/d L 以上で開始できる状態が望ましい。また、CHD は血液浄化に慣れている小児腎臓医や集中治療医にとっては標準的な治療法であり、CHD 実施のコンサルトをためらうべきでない。また肝移植後の CNI による塵障害、メチルマロン酸血症による尿細管障害の評価を確実に実施すべきである。

F 健康危険情報

とくになし。

G 研究発表

1. Ito S, Harada T, Nakamura T, Imagawa T, Nagahama K, Sasaki T, Fujinaga S, Aihara Y, Yokota S: Mizoribine for renal sarcoidosis: effective steroid tapering and prevention of recurrence. *Pediatr Nephrol* 2009 ; 24:411-414
2. Ito S, Tsutsumi, A Inaba A, Machida H, Harada T, Aihara Y, Yokota S. Efficacy of mycophenolate mofetil for steroid and cyclosporine resistant MPGN type I. *Pediatr Nephrol*. 24:1593-4, 2009
3. Kamei K, Ito S, Nozu K, Fujinaga S, Nakayama M, Sako M, Saito M, Yoneko M, Iijima K. Single dose of rituximab for refractory steroid-dependent nephrotic syndrome in children. *Pediatr Nephrol* 2009 ; 24 : 1321-1328.
4. Kamei K, Ito S, Iijima K. Severe respiratory adverse events associated with rituximab infusion. *Pediatr Nephrol*. [Epub ahead of print]
5. Ichikawa K, Takeshita S, Ito S, Nezu A. Rasmussen syndrome combined with IgA deficiency and membranous nephropathy. *Pediatr Neurol*. 40:468-70, 2009
6. 堤 晶子, 稲葉 彩, 志賀健太郎, 中村智子, 菊池信行, 横田俊平, 伊藤秀一. 持続的血液透析を施行し救命しえた新生児型グルタル酸尿症 2 型が疑われた 1 例 日本小児腎不全学会雑誌 29; 296-299, 2009
7. 貝藤裕史, 亀井宏一, 小椋雅夫, 菊池絵梨子, 堀川玲子, 笠原群生, 中川 聡, 伊藤秀一 尿素サイクル異常症に対する急性血液浄化療法についての検討, 日本小児腎不全学会雑誌 29;300-302, 2009

H. 知的所有権の出願状況

- 1) 特許取得 なし
- 2) 実用新案登録 なし
- 3) その他 なし

摘出肝を用いた細胞バンク・合併症としての脂肪肝・NASH 進展機序の解明

分担研究者 梅澤明弘 国立成育医療センター研究所 部長

研究要旨

希少疾患である有機酸代謝異常症、尿素サイクル異常症等の先天代謝異常症では、生体試料の収集は困難である。本研究は、患者由来の生体試料の収集を同時に進めることが可能である。これまでの我々はヒト間葉系幹細胞の樹立、機能解析し、安定した幹細胞培養条件の開発を行ってきた。そこで本研究ではこうした実績と経験を生かし摘出肝を用いて患者由来組織・細胞および遺伝子を日本国内公的細胞バンク（独立行政法人医薬基盤研究所）に登録し、他の研究施設より要請があった場合に即座に提供できる体制を構築できるようになれば、本研究は有効な治療法のない先天性代謝異常症治療法開発の大いなる礎となる。

A. 研究目的

先天代謝異常症の治療としては肝移植（本邦では生体肝移植）が施行されているが、確立していないので、新規外科的治療法を確立するために、基礎研究として、摘出肝を利用した細胞バンクへの登録、および脂肪肝や非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)進行の機序解明を目的とする。

B. 研究方法

肝臓は多数の複雑な酵素系を持っており、栄養素の代謝、生体に必要な物質の生産、代謝最終産物の処理、有害物質の解毒などを行っている。肝臓の研究や肝臓を利用した研究をする上で、肝細胞培養は極めて有効な手段であるが、樹立肝細胞株では失われている肝機能が多いため初代培養肝細胞が最も有効な手段として用いられている。

肝移植の際、摘出したドナー肝臓の一部は移植された肝組織の機能上の問題、解剖学的理由等により

一部移植に用いられない肝組織が生じる（余剰肝）。そこで我々は、国立成育医療センターにてインフォームドコンセントが得られた、前述のヒト余剰肝、および肝移植を受けた先天性代謝性肝疾患の患者から摘出されたレシピエント肝から効率よく正常な機能を保持した肝細胞を分離、培養、凍結保存する方法の開発と、その方法で得られた培養肝細胞の *in vitro* およ

び免疫不全マウスを用いた *in vivo* における特性解析、研究材料として有用な培養肝細胞の寿命延長株の樹立を試みる。

in vitro については、ヒト由来組織（成育バイオリソース：月経血、臍帯血、末梢血、胎盤、子宮内膜、指、眼球、軟骨等）の間葉系幹細胞の培養経験に基づいた解析を行う。遺伝子発現の網羅的な解析を行い、脂肪肝・NASH 進展機序に関する遺伝子発現パターンを解析する。対照として、従来蓄積されている成育バイオリソース由来の間葉系細胞を用いる。

（倫理面への配慮）

国立成育医療センター研究所においては、ヒト間葉系細胞の培養に関し、研究面において既に倫理審査を受け、承認を受けている（国立成育医療センター研究所、受付番号 25,26 及び 27,平成 15 年 1 月承認、受付番号 49,平成 15 年 10 月承認、受付番号 55,平成 15 年 11 月承認、受付番号 88,89,90,91 平成 16 年 7 月承認、受付番号 55,平成 16 年 11 月追加承認、受付番号 146,平成 17 年 4 月承認、受付番号 156,平成 17 年 7 月承認）。また、それぞれの組織については倫理的な手続きおよび考え方が年次毎に異なると予想され、「ヒト幹細胞等を用いる臨床研究に関する指針」に従い、最新の社会的な影響を十分に考慮する。なお、研究協力者に倫理専門家を加え、本研究遂行にあたって新たな倫理的問題が生じないように、常にモニタリングを行い、必要

に応じて意見交換を行う。

実験動物を用いる研究については、国立成育医療センター研究所動物実験指針に準拠して研究を実施する(承認番号 2003-002,2005-003)。特に、動物愛護と動物福祉の観点から実験動物使用は、目的に合致した最小限にとどめる。またその際、麻酔等手段により苦痛を与えない等の倫理的配慮をおこなう。実験者は、管理者と相互協力のもと適切な環境のもと飼育管理を行う。

C. 研究結果

先天性代謝性肝疾患の患者さんから摘出されたレシピエント肝より、肝細胞を分離することに成功した。また得られた肝細胞を培養下で増殖させることにも成功した。具体的には肝移植の際に生じた余剰肝 13 例の供与を受けた。13 例の肝組織の詳細は以下の通りである。メチルマロン酸血症(MMA)のレシピエント肝；1 例、CPS1 欠損症のレシピエント肝；1 例、OTC 欠損症のレシピエント肝；1 例、アラジール症候群のレシピエント肝；1 例、先天性門脈閉鎖症のレシピエント肝；1 例、胆道閉鎖症のレシピエント肝；6 例、胆道閉鎖症のドナー肝（正常肝）；2 例。以上、13 例の肝組織より 13 株の肝細胞の分離に成功した。

また、分離直後、細胞培養後の上記 13 株の肝細胞について凍結保存を行った。これらの初代培養肝細胞の *in vitro* における特性解析の一環として、肝細胞特異的遺伝子のプライマーセットを用いて PCR 反応を行った結果、初代培養肝細胞において正常肝細胞特異的遺伝子の発現を確認することができた。

さらに、*in vivo* における特性解析として、前述の初代培養肝細胞を免疫不全マウス（NOG マウス）の大腿四頭筋に移植することにより、各細胞株の分化能の評価を行った。その結果、移植後 4 週間目に摘出した大腿四頭筋において、抗ヒトアルブミン抗体陽性、抗ヒト肝細胞抗体（CK8/18）陽性、抗ヒトビメンチン抗体陽性を示す細胞を検出することに成功した。

初代培養細胞の多くは 20 継代から 40 継代程度の増殖能力を持つものの、継代を重ねるにつれて、増殖能、分化能が低下し、細胞死をむかえることが分かっている。研究に用いる場合、再現性のある結果が求められ

ることから、細胞の性質を保持し、腫瘍化能を持たない寿命延長株が必要であると考え、CDK4、Cyclin D1、hTERT、これら 3 種類の遺伝子の導入を試みた。その結果、メチルマロン酸血症(MMA)のレシピエント肝細胞、および CPS1 欠損症のレシピエント肝細胞の寿命延長株作製に成功した。

D. 考察

国立成育医療センターにてインフォームドコンセントが得られたヒト肝組織から、免疫不全マウス体内でアルブミン産生を伴うヒト肝細胞の分離と培養に成功した。また、本研究で凍結保存された細胞株は今後の研究活動を支えるための貴重な細胞ソースとなり得る。

希少疾患である有機酸代謝異常症、尿素サイクル異常症等の先天代謝異常症や遺伝性肝内胆汁うっ滞症では、生体試料の収集が困難と考えられている背景の中で、患者由来の組織より複数の細胞株を樹立できた本研究成果は、品質管理技術開発、合併症発症機序の解明を図る上で大きなアドバンテージと言える。

E. 結論

ヒト余剰肝（疾患肝、正常肝）から効率よく正常な機能を保持した肝細胞を分離、培養、凍結保存し、本事業にて利用できる基盤を整えた。今後とも新規ヒト肝細胞株の樹立に取り組みつつ、得られたヒト肝細胞を用いて合併症としての脂肪肝・NASH 進展機序の解明に精力的に取り組むたい。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

なし。

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし。

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻名	ページ	出版年
Matsumoto H, Kajiwara S, Ogura Y, Asano T, Horikawa R, Nonoyama S.	A case of glycogen storage disease type Ib presenting with prolonged neonatal hypoglycaemia and minimal metabolic abnormalities.	Acta Paediatr	99	163-164	2010
Fujii H, Kono K, Goto S, Onishi T, Kawai H, Hirata KI, Hattori K, Nakamura K, Endo F, Fukagawa M.	Prevalence and Cardiovascular Features of Japanese Hemodialysis Patients with Fabry Disease.	Am J Nephrol.	30(6)	527-535	2009
Tsuburaya R, Sakamoto O, Arai N, Kobayashi H, Hasegawa Y, Yamaguchi S, Shigematsu Y, Takayanagi M.	Molecular analysis of a carnitine palmitoyl transferase (CPT I) deficiency presymptomatic case of detected by tandem mass spectrometry newborn screening in Japan.	Brain Dev		(Epub ahead of print)	2009
Nakamura Y, Matsumoto S, Mochida T, Nakamura K, Takehana K, Endo F.	Glycine regulates proliferation and differentiation of salivary-gland-derived progenitor cells.	Cell Tissue Res.	336(2)	203-212	2009
Hayakawa K, Katsumata N, Abe K, Hirano M, Yoshikawa K, Ogata T, Horikawa R, Nagamine T.	Wide range of biotin(Vitamin H) content in foodstuffs and powdered milks as assessed by high-performance affinity chromatography.	Clin Pediatr Endocrinol	18(1)	41-49	2009
Saitoh A, Capparelli E, Aweeka F, Sarles E, Singh KK, Kovacs A, Burchett SK, Wiznia A, Nachman S, Fenton T, Spector SA.	CYP2C19 Genetic Variants Affect Nelfinavir Pharmacokinetics and Virologic Response in HIV-1 Infected Children Receiving HAART.	J Acquir Immune Defic Syndr		(Epub ahead of print)	2009
Ueki I, Kimura A, Chen HL, Yorifuji T, Mori J, Itoh S, Maruyama K, Ishige T, Takei H, Nittono H, Kurosawa T, Kage M, Matsuishi T.	SRD5B1 gene analysis needed for the accurate diagnosis of primary 3-oxo-Delta4-steroid 5beta-reductase deficiency.	J Gastroenterol Hepatol.	24(5)	776-785	2009
Otomo T, Muramatsu T, Yorifuji T, Okuyama T, Nakabayashi H, Fukao T, Ohura T, Yoshino M, Tanaka A, Okamoto N, Inui K, Ozono M.	Mucopolidosis II and III alpha/beta: mutation analysis of 40 Japanese patients showed genotype-phenotype correlation.	J Hum Genet	54(3)	145-151	2009

Ohishi A, Takahashi S, Ito Y, Ohishi Y, Tsukamoto K, Nanba Y, Ito N, Kakiuchi S, Saitoh A, Morotomi M, Nakamura T.	Bifidobacterium septicemia associated with omphalocele.	J Pediatr			(in press)	2010
Shoji K, Ito Y, Inoue N, Adachi S, Fujimaru T, Nakamura T, Nishina S, Azuma N, Saitoh A.	Is a Six-Week Course of Ganciclovir Therapy Effective for Chorioretinitis in Infants with Congenital Cytomegalovirus Infection?	J Pediatr			(in press)	2010
Miyagawa-Hayashino A, Egawa H, Yorifuji T, Hasegawa M, Haga H, Tsuruyama T, Wen MC, Sumazaki R, Manabe T, Uemoto S.	Allograft steatohepatitis in progressive familial intrahepatic cholestasis type 1 after living donor liver transplantation.	Liver Transpl.	15(6)		610-618	2009
Kasahara M, Horikawa R, Sakamoto S, Shigeta T, Tanaka H, Fukuda A, Abe K, Yoshii K, Naiki Y, Kosaki R, Nakagawa A.	Living donor liver transplantation for glycogen storage disease type 1b.	Liver Transpl.	15(12)		1867-71	2009
Yokoyama S, Kasahara M, Fukuda A, Sato S, Koda F, Nakagawa A.	Epstein-Barr virus-associated erythema nodosum after living-donor liver transplantation: A case report	Liver Transpl	15(4)		446-448	2009
Kasahara M, Nakagawa A, Sakamoto S, Tanaka H, Shigeta T, Fukuda A, Nosaka S, Matsui A.	Living donor liver transplantation for congenital absence of the portal vein with situs inversus.	Liver Transpl.	15(11)		1641-1643	2009
Nagasaka H, Yorifuji T, Hirano K, Ota A, Toyama-Nakagawa Y, Takatani T, Tsukahara H, Kobayashi K, Takayanagi M, Inomata Y, Uemoto S, Miida T.	Effects of bezafibrate on cyslipidemia with cholestasis in children with familial intrahepatic cholestasis-1 deficiency manifesting progressive familial intrahepatic cholestasis.	Metabolism	58(1)		48-54	2009

Nagasaka H, Okano Y, Tsukahara H, Shigematsu Y, Momoi T, Yorifuji J, Miida T, Ohura T, Kobayashi K, Saheki T, Hirano K, Takayanagi M, Yorifuji T	Sustaining hypercitrullinemia, hypercholesterolemia and augmented oxidative stress in Japanese children with aspartate/glutamate carrier isoform 2-citrin-deficiency even during the silent period.	Mol Genet Metab.	97(1)	21-26	2009
Kumamoto S, Katafuchi T, Nakamura K, Endo F, Oda E, Okuyama T, Kroos MA, Reuser AJ, Okumiya T	High frequency of acid alpha-glucosidase pseudodeficiency complicates newborn screening for glycogen storage disease type II in the Japanese Population.	Mol Genet Metab	97(3)	190-195	2009
Nagasaka H, Okano Y, Tsukahara H, Shigematsu Y, Momoi T, Yorifuji J, Miida T, Ohura T, Kobayashi K, Saheki T, Hirano K, Takayanagi M, Yorifuji T.	Sustaining hypercitrullinemia, hypercholesterolemia and augmented oxidative stress in Japanese children with aspartate/glutamate carrier isoform 2-citrin-deficiency even during the silent period.	Mol Genet Metab	97(1)	21-26	2009
Kamiyama S, Saitoh A.	Indication of Osetamivir in Children and Adolescents with Chronic Underling Diseases.	Pediatrics		(E-letter)	2009
Hayashi T, Kato H, Kaneko M, Kasahara M.	Management of Arterial Hypertension Occurring Early After Living Donor Liver Transplantation in Children: Report of Three Cases and Review of the Literature.	Pediatr Cardiol	30(8)	1161-1165	2009
Ito S, Harada T, Nakamura T, Imigawa T, Nagahama K, Sasaki T, Fujinaga S, Aihara Y, Yokota S	Mizoribine for renal sarcoidosis: effective steroid tapering and prevention of recurrence.	Pediatr Nephrol	24(2)	411-414	2009
Ito S, Tsutsumi, A Inaba A, Machida H, Harada T, Aihara Y, Yokota S.	Efficacy of mycophenolate mofetil for steroid and cyclosporine resistant MPGN type I.	Pediatr Nephrol	24(8)	1593-1594	2009
Kamei K, Ito S, Nozu K, Fujinaga S, Nakayama M, Sako M, Saito M, Yoneko M, Iijima K.	Single dose of rituximab for refractory steroid-dependent nephrotic syndrome in children.	Pediatr Nephrol	24(7)	1321-1328	2009