

厚生労働科学研究費補助金  
難治性疾患克服研究事業

高グリシン血症の患者数把握と治療法開発に関する研究

(H21-難治-一般-148)

平成21年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 吳 繁夫

平成 22 年 (2010年) 3月

## 目 次

I. 総合研究報告		
高グリシン血症の患者数把握と治療法開発に関する研究		
呉 繁夫	-----	5
II. 分担研究報告		
高グリシン血症の診断基準の作成		
呉 繁夫	-----	13
「高グリシン血症の診断基準」	-----	15
高グリシン血症の患者数把握：タンデムマスによる新生児スクリーニング		
大浦敏博、福士 勝、山口清次、遠藤文夫	-----	17
モデルマウスを用いた高グリシン血症の新しい治療法の開発		
呉 繁夫	-----	19
III. 研究成果の刊行に関する一覧表		
	-----	21
VI. 研究成果の刊行物・別刷		
	-----	27

# I . 総括研究報告

## 「高グリシン血症の患者数把握と治療法開発に関する研究」

研究代表者 呉 繁夫 東北大学・大学院医学研究科・准教授

### 研究要旨

高グリシン血症は、筋緊張低下、無呼吸、けいれん、などの重篤な中枢神経症状を特徴とし、「グリシン脳症」とも呼ばれる小児の神経難病の一つである。本症はグリシン開裂酵素(GCS)の遺伝的欠損により生じ、グリシンが体液中に蓄積する先天性アミノ酸代謝異常症である。本症は主に新生児期に発症し、水頭症、脳梁欠損、小脳低形成などの脳形成異常を高率に合併する。有効な治療法は未確立で、生命予後は悪い。現在、未解決の問題は、1) 患者数が不明。2) 有効な治療法が未確立、の2点である。患者数把握のため、新生児スクリーニングの血中グリシン濃度を多数解析し、グリシン濃度の分布を確認した。平成 22～23 年度は検体数を増やし、血中グリシン濃度の高値例の調査により本症の実態を明らかにする。また、治療法開発の目的で GCS 活性を全く欠くノックアウト・マウスを作製し、その表現型を解析した。その結果、脳梁欠損、水頭症、脱脳症のような神経管欠損症 (NTD) など、種々の脳形成異常が発生した。GCS は葉酸代謝に関与するため、妊娠マウスに葉酸やその代謝物の投与実験を行った。その結果、メチオニンを投与すると脳形成異常の発生が有意に低下することを見出し、本症治療における有効性が示唆された。

### 共同研究者

大浦敏博（東北大学・大学院医学系研究科）

山口清次（島根大学・医学部）

遠藤文夫（熊本大学・医学部）

### A. 研究目的

申請者らは、以前より本疾患の病態解明に関する研究を行い、原因遺伝子の同定・遺伝子発現・構造・高頻度変異を明らかにしてきた (Kure, J Biol Chem, 1991; Kume, J Biol, Chem, 1991; Kure, J Clin Invest, 1992; Takayanagi, Hum Genet, 2000)。最近、次の3点を明らかにした。1) 新生児期の症状を全く欠く軽症成人例の発見、2) 3つの原因遺伝子の変異スペクトラム

(Kure, Hum Mutat, 2006)、3) 非侵襲的酵素診断を可能にする安定同位体  $^{13}\text{C}$  グリシン呼気試験の開発 (Kure, Ann Neurol, 2006)。本研究は1969年に東北大学医学部小児科のTadaらによる本症の欠損酵素の同定に端を発する。その後の研究もすべて日本発であり、研究の独自性は極めて高い。一連の研究により、本症の診断技術や遺伝的背景の解明に関しては長足の進歩を遂げた。

今回の研究の目的は、研究が遅れている、1) 患者数把握、2) 新治療の開発、の2点である。

1) 患者数把握

今までの発生頻度はすべて医療機関

への受診者数を基にしている。本症では、新生児期の突然死や、未診断の成人例などが存在するため、従来の方法では患者数把握は困難である。そこで、最近パイロット試験が始まっているタンデムマス試験による新生児スクリーニングでは、血中グリシン濃度の測定しているが、治療法が未確立のために解析対象外になっていることに着目した。これら未解析のデータ、パイロット試験の実施施設と共同で多症例を解析し、血中グリシン濃度分布を解析し、患者数の推定を行う。将来的には、インフォームド・コンセントの得られた症例で血中グリシン濃度が高い症例を追跡調査することにより、高グリシン血症の実像を明らかにする。

## 2) 新治療の開発

本症は、稀少遺伝病であることから臨床研究のみのアプローチは極めて困難である。そこで、申請者らが開発したモデルマウスを用いた前臨床試験を行い、臨床試験を行う薬剤の選定を目的とする。これまでに軽症型モデルマウスを用い、NMDA型グルタミン酸受容体のグリシン結合部位のアンタゴニストが有効である事を示した (Kojima-Ishii, *Pediatr Res*, 2008)。生命予後の悪い重症型に関しても残存酵素活性が0であるモデルマウスを既に作成済なので、表現型の解析と有効な薬剤の検索を進める。

## B. 研究方法

### 1) 新しい診断基準の作成

今までに得られた研究結果である、変異スペクトラムの確立 (Kure, *Hum Mutat*, 2006)、および、非侵襲的酵素診断の<sup>13</sup>C グリシン呼気試験の開発 (Kure,

*Ann Neurol*, 2006)を診断基準に加える、各試験の評価基準は、それぞれの論文発表した結果に基づいた。

### 2) タンデムマス試験による新生児スクリーニングにおける血中グリシン濃度解析に基く患者数把握

タンデムマス試験による新生児スクリーニングのパイロット試験は既に数施設で開始されている北海道地方は札幌市衛生研究所の福士勝 (研究協力者)、東北地方は東北大学の大浦敏博 (研究分担者)、中国四国地方は山口清次 (研究分担者)、九週地方は遠藤文夫 (研究分担者) が実施中である。これらの施設では血中グリシン濃度は測定項目にありながら、本症の治療法が確立していないため、解析対象外となっている。今回この未解析のデータを集団として解析し、新生児期の血中グリシン濃度の分布を求める。有機酸代謝異常症でも血中グリシン濃度が上昇することが知れているが、タンデム質量解析器による解析では、有機酸代謝異常症は診断できるため、除外可能である。実施したグリシン濃度測定のデータを集計し、平均、標準偏差、分散を求める。ちなみに、新生児期に発症する典型例の場合、血漿グリシン濃度が正常の3倍以上に達している。この段階でカットオフ値を設定する。将来的には、脳波検査、<sup>13</sup>C グリシン呼気試験、遺伝子検査などの診断確定に必要な検査を実施し、本症の正確な頻度を求める。

### 3) 高グリシン血症のモデルマウスの作成と表現型の解析

軽症型モデルマウスは、ドミナント・ネガティブ変異を持つ GCS の構成酵素を

過剰発現することで作成した。このマウスは、GCS 活性が野生型の 29%で虚血性神経障害に脆弱であった(Oda, Stroke, 2007)。行動的解析をしたところ、障害多動、易けいれん性などを持ち軽症型の高グリシン血症患者に類似した症状を呈していた(Kojima-Ishii, *Pediatr Res*, 2008)。重症型高グリシン血症のモデルマウスは GCS 遺伝子の破壊により既に作成済で、GCS 残存酵素活性がほぼ 0 であることを確認している。この重症型マウスの詳しい表現型を解析する。これらの実験は東北大学医学部動物実験施設で行い。既に研究計画が承認されている。

### 3) 高グリシン血症モデルマウスの薬物治療に関する前臨床試験 (呉、大浦)

脳内に蓄積したグリシンは、1) NMDA 型グルタミン酸受容体のグリシン結合部位から同受容体の過剰興奮、2) 抑制性グリシン受容体の過剰刺激、を引き起こすと推測される。実際、軽症型モデルマウスに 1) のアンタゴニストを投与すると多動などの症状が改善した(Kojima-Ishii, *Pediatr Res*, 2008)。GCS はグリシンを分解し、二酸化炭素とアンモニアに分解する。その際に葉酸の活性化反応が起こる。現在、この結合部位にたいするアンタゴニストは脳卒中や統合失調症に対する治療効果を目指し多くの薬剤が合成されている。本研究では、これらの薬剤の本症に対する効果を重症型モデルへの投与効果も検証する。GCS は補酵素として、テトラヒドロ葉酸を利用し、この活性化もおこなっている。高グリシン血症の脳形成異常の発症機序はグリシンの蓄積と葉酸代謝の障害の二つの面から考える必要がある。葉酸や代謝物質としてのロイコボリンの投与効果も

合わせて検証する。

(倫理面への配慮)

高グリシン血症の頻度調査では各症例の追跡調査は行わず、血中グリシン濃度の高い新生児の頻度のみを求める。将来的には、新生児スクリーニングの採血時に高グリシン血症の追跡調査を希望するかどうかに関する書面によるインフォームド・コンセントを保護者をお願いする。承諾を得られた症例で高グリシン血症を示す場合、症状の有無などに関し追跡調査する。高グリシン血症の遺伝子診断は、東北大学倫理委員会の承認を受けている(承認番号: 2006-77)。モデルマウスに関する実験は、東北大学医学部動物実験施設にて行い、本研究は平成 20 年度の東北大学動物実験委員会の承認を受けている(承認番号: 20 医動-129)。

## C, 研究結果

### 1) 診断基準の作成

従来の診断基準は、臨床症状と髄液および血清のアミノ酸分析所見、及び生検肝を用いた酵素活性測定に基づいていた。本研究班では診断確定のための検査として、遺伝子検査(Kure S, *Hum Mutat* 27:343-352, 2006, Kanno J, *J Med Genet*; 44:e69, 2007)及び<sup>13</sup>Cグリシン呼気試験(Kure S, *Ann Neurol*. 59:862-867, 2006)を加え、本症の診断基準を確立した。この二つの検査法は、いずれも本研究班員が確立したものである。これらの新しい検査を診断基準に加えることにより、侵襲が大きい肝生検が未実施の症例であっても診断を確定することが可能になった。

## 2) 患者数把握に関する研究

タンデムマス試験で血中グリシン濃度を測定可能である点に着目し、新生児の血中グリシン濃度データを 63,960 名分を収集した。平均グリシン濃度は 365.7 nmol/ml、標準偏差(SD)は 112.5 nmol/ml であった。今回の検索により、平均値の 4 倍以上の高値 (+11SD) を示す 1 症例を確認した。

## 3) 治療法開発に関する研究

GCS 活性を全く欠くノックアウト・マウスを作製し、高グリシン血症モデルマウスとしてその表現型を解析した。GCS の完全欠損マウスは、血中や脳に多量のグリシンの蓄積を認めた。更に、脳梁欠損、水頭症、脱脳症のような神経管欠損症(NTD)など、種々の脳形成異常が系統依存性に発生することを見出した。高グリシン血症においても、類似の脳形成異常を高率に伴うため、症状の類似性が確認された。

## D. 考 察

血中グリシン濃度の新生児スクリーニングにおけるカットオフ値を+8SD とすると、63,960 人中 18 名となり、今後追跡調査、更には確定診断を実施するにあたり、

実施可能な数と考えられる。

GCS は葉酸代謝に関与するため、妊娠マウスに葉酸やその代謝物(メチオニン、チミジンなど)の投与実験を行った。その結果、メチオニンを投与すると脳形成異常の発生が有意に低下することを見出し、本症治療における有効性が示唆された。

## E. 結 論

新生児スクリーニングにおいて血中グリシン濃度の検索を行うとともに、モデルマウスの治療実験を行い有効な薬剤の検索を行った。

## F. 健康危険情報

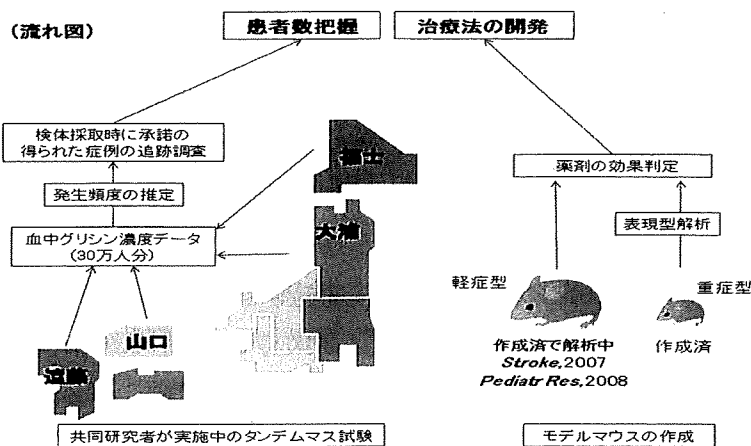
該当なし

## G. 研究発表

呉 繁夫, 「非ケトーシス型高グリシン血症」小児疾患診療のための病態生理, 「小児内科」「小児外科」編集委員会共編, 小児内科 2009年507巻355-358頁

## H. 知的財産権の出願、登録状況

該当なし



## II. 分担研究報告



## 「高グリシン血症の診断基準作成」

研究代表者 吳 繁夫（東北大学・大学院医学研究科・准教授）

### 研究要旨

従来の診断基準は、臨床症状と髄液および血清のアミノ酸分析所見、及び生検肝を用いた酵素活性測定に基づいていた。しかしながら、アミノ酸分析のみでは高グリシン血症以外の疾患の鑑別が十分ではなく、肝組織を用いた酵素活性測定では肝生検が避けられないため、診断確定に困難があった。そこで、本研究班では診断確定のための検査として、遺伝子検査（Kure S, *Hum Mutat* 27:343-352, 2006, Kanno J, *J Med Genet*; 44:e69, 2007,）及び<sup>13</sup>Cグリシン呼気試験（Kure S, *Ann Neurol*. 59:862-867, 2006）を加え、本症の診断基準を確立した。これらの新しい検査を診断基準に加えることにより、侵襲が大きい肝生検が未実施の症例であっても診断を確定することが可能になった。

### A. 研究目的

高グリシン血症は、筋緊張低下、無呼吸、けいれん、などの重篤な中枢神経症状を特徴とし、「グリシン脳症」とも呼ばれる小児の神経難病の一つである。本症はグリシン開裂酵素(GCS)の遺伝的欠損により生じ、グリシンが蓄積する先天性アミノ酸代謝異常症である。有効な治療法は未確立で、新生児期に発症し、生命予後は悪く、生存し得ても重度の心身障害を残す。申請者らは、本症の原因遺伝子の同定・発現・構造・高頻度変異を明らかにしてきた（Kure, *J Biol Chem*, 1991; Kume, *J Biol Chem*, 1991; Kure, *J Clin Invest*, 1992; Takayanagi, *Hum Genet*, 2000）。最近、1) 軽症成人例の発見、2) 変異スペクトラムの確立（Kure, *Hum Mutat*, 2006）、3) 非侵襲的酵素診断の<sup>13</sup>Cグリシン呼気試験の開発（Kure, *Ann Neurol*, 2006）、を行った。これらの

研究を踏まえ、新しい診断基準の作成を行った。

### B. 研究方法

今までに得られた研究結果である、変異スペクトラムの確立（Kure, *Hum Mutat*, 2006）、および、非侵襲的酵素診断の<sup>13</sup>Cグリシン呼気試験の開発（Kure, *Ann Neurol*, 2006）を診断基準に加える、各試験の評価基準は、それぞれの論文発表した結果に基づいた。

### C. 研究結果

次頁に作成した新しい「高グリシン血症の診断基準」を示す。

### D. 考察

新しい診断基準を用いる事で、侵襲的な肝生検などを実施することなく、高グリシン血症の診断を確定できるようになった。

E. 結 論

高グリシン血症の診断確定に有用な診断基準の作成を行った。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願、登録状況

なし

## 高グリシン血症の診断基準

(疾患名の別称：非ケトーシス型高グリシン血症、グリシン脳症)

### A. 新生児型

以下の1)～5)の基準を満たすものを確定症例とする。

- 1) 新生児期に次の一つ以上の症状を呈する。
  - ・筋緊張低下
  - ・けいれん重積
  - ・意識障害（多くは呼吸障害を伴う昏睡）
- 2) 脳波所見が、サプレッション・バースト 又はヒプス・アリスミア
- 3) 髄液/血漿グリシン濃度比が0.07以上
- 4) 1)と3)の臨床所見が2か月齢を超えても認められる  
(一過性高グリシン血症の否定)
- 5) 以下のいずれかの検査で陽性
  - ・遺伝子変異検索で、GLDC, AMT, GCSH いずれかの遺伝子に変異を認める
  - ・<sup>13</sup>Cグリシン呼気試験で、異常低値
  - ・肝組織を用いたグリシン開裂酵素系の活性が異常低値

### B. 乳児型

以下の1)～4)の基準を満たすものを確定症例とする。

- 1) 乳児期以降に次のいずれかの症状を示す（新生児期は、原則無症状）
  - ・筋緊張低下
  - ・けいれん
  - ・精神発達遅滞
  - ・行動異常（多動など）
- 2) 脳波異常
- 3) 髄液/血漿グリシン濃度比が0.03以上
- 4) 以下のいずれかの検査で陽性
  - ・遺伝子変異検索で、GLDC, AMT, GCSH いずれかの遺伝子に変異を認める
  - ・<sup>13</sup>Cグリシン呼気試験で、異常低値
  - ・肝組織を用いたグリシン開裂酵素系の活性が異常低値

## 「高グリシン血症の患者数把握：タンデムマスによる新生児スクリーニング」

研究分担者 大浦敏博（東北大学・大学院医学研究科・非常勤講師）  
山口清次（島根大学。医学部小児科・教授）  
遠藤文夫（熊本大学・医学部小児科・教授）  
研究協力者 福士 勝（札幌市衛生研究所・部長）

### 研究要旨

高グリシン血症は、昏睡などの重篤な中枢神経症状を特徴とする小児の神経難病の一つである。本症はグリシン開裂酵素(GCS)の遺伝的欠損により生じ、グリシンが体液中に蓄積する先天性アミノ酸代謝異常症である。本症は主に新生児期に発症する。治療法は、未確立で、生命予後は悪い。本症は、常染色体劣性遺伝病である。稀少遺伝病であるため、発症率、治療内容、予後などの実態が不明のままであるそこで、患者数把握のため、新生児スクリーニングの血中グリシン濃度を解析し、グリシン濃度の分布を確認した。平成22～23年度は検体数を増やし、血中グリシン濃度の高値例の調査により本症の実態を明らかにする。

#### A. 研究目的

高グリシン血症は、筋緊張低下、無呼吸、けいれん、などの重篤な中枢神経症状を特徴とし、「グリシン脳症」とも呼ばれる小児の神経難病の一つである。本症はグリシン開裂酵素(GCS)の遺伝的欠損により生じ、グリシンが蓄積する先天性アミノ酸代謝異常症である。有効な治療法は未確立で、新生児期に発症し、生命予後は悪く、生存し得ても重度の心身障害を残す。未解決の課題は、新生児に突然死したり、非典型的な症状を示したりする未診断症例があり、患者実数が不明である点である。今までの発生頻度はすべて医療機関への受診者数を基にしている。本症では、新生児期の突然死や、未診断の成人例などが存在するため、従来の方法では患者数把握は困難である。そこで、最近パイロット試験が始まっているタ

ンデムマス試験による新生児スクリーニングに着目した。タンデムマス試験では、血中グリシン濃度を測定しているが、治療法が未確立のために解析対象外になっている。この新生児血中グリシン濃度を多数収集し、患者数の推定を行う。

#### B. 研究方法

タンデムマス試験による新生児スクリーニングのパイロット試験は既に国内の数施設で開始されている。この研究班では、北海道地方は札幌市衛生研究所の福士勝先生（研究協力者）、東北地方は東北大学の大浦敏博（研究分担者）、中国四国地方は山口清次（研究分担者）、九週地方は遠藤文夫（研究分担者）が既に実施している。今回この未解析のデータを集団として解析し、新生児期の血中グリシン濃度の分布を求める。

ちなみに、過去に経験した新生児期に発症する典型例の場合、血中グリシン濃度が正常の3倍以上に達している。新生の血中グリシン濃度は341nmole/ml (pM)であるため、その3倍は1,023 nmole/ml (pM)となる。

#### C. 結果

タンデムマス試験で血中グリシン濃度を測定可能である点に着目し、北海道、東北、中国、九州地区の共同研究者と共に、新生児の血中グリシン濃度データを63,960名分を収集した。平均グリシン濃度は365.7 nmol/ml、標準偏差(SD)は112.5 nmol/mlであった。今回の検索により、平均値の4倍以上の高値(+11SD)を示す1症例を確認した。カットオフ値を+8SDとすると、63,960人中18名となり、今後追跡調査、更には確定診断を実施するにあたり、実施可能な数と考えられる。有機酸代謝異常症でも血中グリシン濃度が上昇することが知られている。タンデムマス試験では、C3濃度、C3/C2比を同時に測定しているため、グリシン濃度が1,000 nmole/ml (pM)以上の高値を示す症例は、C3値、およびC2/C2比を同時に解析したところ、有機酸代謝異常症は否定的であった。

#### D. 考察

本症では、新生児期の突然死や、未診断の成人例が存在し、医療機関の受診歴からの患者数把握には限界がある。新生児スクリーニングを基にした高グリシン血症の頻度調査は、国際的に見ても初めての試みである。これにより、正確な患者数が明らかになり、今まで診断出来なかった症例の診断が可能になると期待される。タンデムマス試験による新生児スクリーニングは急速に普及しており、既存のシステムを利用できる点で費用便益が高い。

#### E. 結論

新生児スクリーニングに基づく、高グリシン血症の患者数の把握に関する行い、新生児期の血中グリシン濃度のデータを収集した。

#### F. 健康危険情報

該当なし

#### G. 研究発表

なし

#### H. 知的財産権の出願、登録状況

該当なし

## 「モデルマウスを用いた高グリシン血症の新しい治療法開発」

研究代表者 吳 繁夫 東北大学・大学院医学研究科・准教授

### 研究要旨

高グリシン血症は、重篤な中枢神経症状を特徴とする小児の神経難病の一つである。本症はグリシン開裂酵素(GCS)の遺伝的欠損により生じ、グリシンが体液中に蓄積する先天性アミノ酸代謝異常症である。本症は主に新生児期に発症し、水頭症、脳梁欠損、小脳低形成などの脳形成異常を高率に合併する。有効な治療法は未確立で、生命予後は悪い。稀少遺伝病の一つであるため、ランダムイズド試験などの研究手法は実施困難であるため、モデル動物を作成し、それに対し前臨床試験を行うことで、新しい治療法の検討を行った。まず、GCS 活性を全く欠くノックアウト・マウスを作製し、その表現型を解析した。その結果、脳梁欠損、水頭症、脱脳症のような神経管欠損症 (NTD) など、種々の脳形成異常がマウスの系統に依存性に発生した。GCS は葉酸代謝に関与するため、妊娠マウスに葉酸やその代謝物の投与実験を行った。その結果、メチオニンを投与すると脳形成異常の発生が有意に低下することを見出し、本症治療における有効性が示唆された。

#### A. 研究目的

グリシン脳症は、グリシン解裂酵素系（以下 GCS）の遺伝的欠損により発症する先天代謝異常症の一つで、基質であるグリシンが体液中に蓄積することを特徴とする。典型例では、生後数日以内に始まる呼吸障害を伴う意識障害、筋緊張低下、けいれん重積など重篤な中枢神経障害症状を呈する。これらの中枢神経症状に加え、小頭症や脳梁欠損といった脳形成異常を高率に合併する。呼吸不全やけいれん重積などにより新生児期に死亡することも多く、救命しえても重度の精神神経障害を残す。申請者らは、以前より本疾患の病態解明に関する研究を行い、原因遺伝子の同定・遺伝子発現・構造・高頻度変異を明らかにしてきた。

脳内に蓄積したグリシンは、1) NMDA 型グルタミン酸受容体のグリシン結合部位

から同受容体の過剰興奮、2) 抑制性グリシン受容体の過剰刺激、を引き起こすと推測される。実際、軽症型モデルマウスに1) のアンタゴニストを投与すると多動などの症状が改善する事を既に見出している (Kojima-Ishii, *Pediatr Res*, 2008)。

本研究では、本症に高率に伴う脳形成障害の成因を明らかにするため GCS をコードする遺伝子のノックアウトマウスを作製し、その病理学的及び代謝学的解析により、脳形成異常の成因を明らかにする。

#### B. 研究方法

重症型高グリシン血症のモデルマウスは GCS 遺伝子のノックアウトにより作成する。この重症型マウスの詳しい表現型を解析する。生後の表現型と胎生期の表現型を病理学的に解析していく。遺伝的背景の影響を検討するため、C57BL/6

マウスとの戻し交配を行い、表現型を観察する。これらの実験は東北大学医学部動物実験施設で行う。

#### C. 結果

高グリシン血症に伴う脳形成異常の発生機序を検索する目的で、GCS の構成酵素をコードする遺伝子をノックアウトし、GCS 酵素活性を欠く高グリシン血症モデルマウスの作出を行った。ホモ接合体マウスの GCS 酵素活性は、検出感度以下であった。このマウスの表現型を検索したところ、ホモ接合体マウスには、脳梁欠損、水頭症などを含む様々な脳形成異常を呈していた。この脳形成異常は、マウスの系統に依存し、戻し交配により遺伝的背景を変化させると、認められる脳形成異常も変化した。GCS は葉酸代謝に関与するため、妊娠マウスに葉酸やその代謝物（チミジル酸、メチオニン）の投与実験を行った。その結果、メチオニンを投与すると脳形成異常の発生が有意に低下することを見出し、本症治療における有効性が示唆された。

#### D. 考 察

GCS のノックアウトマウスでは、種々の脳形成異常を認めた。GCS は代謝にも関与しており、テトラヒドロ葉酸から活性型のメチレンテトラヒドロ葉酸を生成する。葉酸代謝は、神経管欠損症の発生に関与していることが知られており、本症モデルマウスの解析は、脳形成異常における葉酸代謝の役割に示唆を与えるものと考えられる。

#### E. 結 論

グリシン脳症患者に認められる脳形成異常に類似した表現型を GCS ノックアウトマウスで再現することに成功し、脳形成異常の解析モデルとして優れている事を確認した。

#### F. 健康危険情報

該当なし

#### G. 研究発表

呉 繁夫. 「非ケトーシス型高グリシン血症」小児疾患診療のための病態生理. 「小児内科」「小児外科」編集員会共編. 小児内科 2009年507巻355-358頁

#### H. 知的財産権の出願、登録状況

該当なし

### III. 研究成果の刊行に関する一覧表



## 研究成果の刊行に関する一覧表

### 書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
呉 繁夫	非ケトーシス型高グリシン血症	小児内科・小児外科編集委員会	小児疾患診療のための病態生理	東京医学社	東京	2009年	355-358

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
呉 繁夫 菅野潤子 小松崎匠子	分子遺伝学検査の進歩—MLPA法	小児科診療	1	69-73	2009
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 伊藤哲哉 奥山虎之 中村公俊 松尾雅文 遠藤文夫	テトラヒドロギオプテリン(BH4)反応性高フェニルアラニン血症に対する天然型BH4製剤サプロプテリンの適正使用に関する暫定指針	日本小児科学会雑誌	113	649-653	2009
Kobayashi T Aoki Y Niihori T Cavé H Verloes A Okamoto N Kawame H Fujiwara I Takada F Ohata T Sakazume S Ando T Nakagawa N , Kurosawa K, Mizuno S, Ohashi H David A Philip N Guliyeva A Narumi Y Kure S Tsuchiya S Matsubara Y	Molecular and clinical analysis of RAF1 in Noonan syndrome and related disorders: dephosphorylation of serine 259 as the essential mechanism for mutant activation.	Hum Mutat	31	284-294	2010

Hino-Fukuyo N Haginoya K Uematsu M Nakayama T Kikuchi A Kure S Kamada F Abe Y Arai N Togashi N Onuma A Tsuchiya S	Smith-Magenis Syndrome With We stSyndrome in a 5-Year-Old Girl: A Long-Term Follow-Up Study	J Child Neurol	24	868-873	2009
--	---	----------------	----	---------	------

## VI. 研究成果の刊行物・別刷