

Figure 1 Determinants of outcome in normothermic and hypothermic children. (A) The outcome represented by the Pediatric Cerebral Performance Category Scale (PCPC) after 12 months was dependent on the Glasgow Coma Scale (GCS) at admission in normothermic children (circle, $p=0.004$, $r=-0.72$, Spearman's rank correlation coefficient, the regression line independently given based on a logarithmic model) but not in hypothermic children (asterisk). (B) Dependence of outcome on the timing of cooling initiation. In hypothermic children, PCPC after 12 months was dependent on the timing of cooling initiation ($p=0.001$, $r=0.60$, Spearman's rank correlation coefficient, the regression line independently given based on a logarithmic model).

Special care would be required for young children within 18 months of life. To determine the optimal protocol of therapeutic hypothermia following acute child encephalopathy/encephalitis and also to identify a group of children who are most likely to respond to invasive treatments, future prospective studies should be designed to address the exact associations between these variables and the outcome of children.

Pivotal effect of hypothermia on the outcome of children

It was interesting that hypothermia was paradoxically associated with positive and negative effects according to the timing when cooling was initiated. Early cooling within 12 h of diagnosis was associated with significantly smaller incidence of adverse outcomes compared with delayed cooling after 12 h. Although no difference was recognised between early cooling and normothermia, the lack of the difference between late cooling and normothermia may indirectly suggest the benefit of early cooling. Taken together, early hypothermia is likely to be neuroprotective, whereas delayed cooling may be deleterious. Such a pivotal effect of hypothermia on the outcome may explain the lack of significant difference in PCPC scores between normothermic and hypothermic children.

Further subgroup analyses showed that, with the conventional treatment, the outcome of children following acute encephalopathy/encephalitis was associated with the severity of encephalopathy/encephalitis represented by GCS, serum LD and CT scores at admission. However, with therapeutic hypothermia, the outcome was not related with the severity at admission presumably because cooling significantly altered the outcome of children. PCPC scores rapidly increased with longer delay in cooling initiation, the trend of which was prominent especially after 12 h. The survival without severe neurological deficits (ie, PCPC scores <4) decreased with time, from 100% (six of six) when cooling was initiated before 6 h of the primary neurological events to 67% (six of nine at $6 \leq <12$ h), 40% (two of five at $12 \leq <24$ h) and 29% (two of seven thereafter). Such an exponential loss of the protective effect with increasing delay in cooling initiation would not be specific to acute encephalopathy/encephalitis. Studies investigating the cerebral energy metabolism following hypoxia-ischaemia have suggested the variation of the potential therapeutic time window according to the severity of the acute event.¹⁷ Hutchison and colleagues¹⁰ recently reported that therapeutic hypothermia in children with severe head injury was not neuroprotective; the lack of benefit was in part attributed to relatively long delay in cooling initiation ~6.3 h after the acute event. Tools to estimate precise therapeutic time windows for children with different clinical backgrounds have to be developed in the near future to maximise the favourable effect of hypothermia and other treatments.

CONCLUSIONS

Our results suggested that the effect of therapeutic hypothermia for children with acute encephalopathy/encephalitis may be dependent on the timing when cooling was initiated. Early cooling within 12 h of initial neurological signs of encephalopathy/encephalitis may improve the outcome, whereas delayed cooling after 12 h might be deleterious. Our observations may justify a randomised prospective study of early hypothermia in acute encephalopathy/encephalitis in the near future.

Research Network for Acute Encephalopathy in Childhood

Scientific committee TM (chair), GK (co-principal investigator), OI (co-principal investigator), IK, MS and HR.

Hospital investigators HY (Dokkyo Medical University, Shimotsugagun, Tochigi, four patients), H Akaike (Kawasaki Medical School Hospital, Kurashiki, Okayama, two patients), M Uematsu (Tohoku University School of Medicine, Sendai, Miyagi, five patients), M Shimono (University of Occupational and Environmental Health, Kitakyusyu, Fukuoka, one patient), S Hirabayashi, S Hirano (Nagano Children's Hospital, Azumino, Nagano, two patients), T Aoki (Tsukuba Medical Center, Tsukuba, Ibaragi, three patients), IK, HR, MS (Osaka City General Hospital, Osaka, Osaka, 13 patients), H Hamada (Nikko Memorial Hospital, Muroran, Hokkaido, three patients), A Kikuchi, H Yoshikawa (Miyagi Children's Hospital, Sendai, Miyagi, four patients), GK (St Mary's Hospital, Kurume, Fukuoka, six patients).

Acknowledgements The authors gratefully thank Dr Nicola J Robertson for her precious comments and encouragement. This work was funded by the Japanese Ministry of Health, Labor and Welfare and the Japanese Ministry of Education, Culture, Sports, Science & Technology (Open Research Center Grant). SI is funded by the Kaibara Morikazu Medical Science Promotion Foundation and the Japan Society for the Promotion of Science, The Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology (a Grant-in-Aid for Young Scientists B 21791047); OI is funded by the Japan Society for the Promotion of Science, The Japanese Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology (Grant-in-Aid for Scientific Research C21591339 and Project for Establishing Open Research Centers in Private Universities) and The Japanese Ministry of Health, Labour and Welfare (Research Grant 21B-5 for Nervous and Mental Disorders).

Funding Japanese Ministry of Health, Labor and Welfare and Japanese Ministry of Education, Culture, Sports, Science & Technology.

Original article

Competing interest None.

Ethics approval This study was conducted with the approval of the Kurume University School of Medicine.

Provenance and peer review Not commissioned; externally peer reviewed.

Contributors GK, OI, TK, MS, HR and TM contributed to the study design and manuscript writing. OI, SI and TK participated in the statistical analysis. GK, OI, SI, KK and TM contributed to the interpretation of the results. GK, KO, IK, HR, MS and HY participated in the patient enrolment.

REFERENCES

1. Kasai T, Togashi T, Morishima T. Encephalopathy associated with influenza epidemics. *Lancet* 2000;**355**:1558–9.
2. Morishima T, Togashi T, Yokota S, et al. Encephalitis and encephalopathy associated with an influenza epidemic in Japan. *Clin Infect Dis* 2002;**35**:512–7.
3. Eicher DJ, Wagner CL, Katikaneni LP, et al. Moderate hypothermia in neonatal encephalopathy: efficacy outcomes. *Pediatr Neurol* 2005;**32**:11–7.
4. Shankaran S, Laptook AR, Ehrenkranz RA, et al. Whole-body hypothermia for neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. *N Engl J Med* 2005;**353**:1574–84.
5. Wyatt JS, Gluckman PD, Liu PY, et al. Determinants of outcomes after head cooling for neonatal encephalopathy. *Pediatrics* 2007;**119**:912–21.
6. Hypothermia after Cardiac Arrest Study Group. Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. *N Engl J Med* 2002;**346**:549–56.
7. Bernard SA, Gray TW, Buist MD, et al. Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia. *N Engl J Med* 2002;**346**:557–63.
8. Clifton GL, Miller ER, Choi SC, et al. Lack of effect of induction of hypothermia after acute brain injury. *N Engl J Med* 2001;**344**:556–63.
9. Doherty DR, Parshuram CS, Gaboury I, et al. Hypothermia therapy after pediatric cardiac arrest. *Circulation* 2009;**119**:1492–500.
10. Hutchison JS, Ward RE, Lacroix J, et al. Hypothermia therapy after traumatic brain injury in children. *N Engl J Med* 2008;**358**:2447–56.
11. Wenzel V, Russo S, Arntz HR, et al. [The new 2005 resuscitation guidelines of the European Resuscitation Council: comments and supplements]. *Anaesthesist* 2006;**55**:958–66, 968–72, 974–9.
12. Yokota S, Imagawa T, Miyamae T, et al. Hypothetical pathophysiology of acute encephalopathy and encephalitis related to influenza virus infection and hypothermia therapy. *Pediatr Int* 2000;**42**:197–203.
13. Mizuguchi M, Yamanouchi H, Ichiyama T, et al. Acute encephalopathy associated with influenza and other viral infections. *Acta Neurol Scand, Suppl* 2007;**186**:45–56.
14. Report of the Second Task Force on Blood Pressure Control in Children—1987. Task Force on Blood Pressure Control in Children. National Heart, Lung, and Blood Institute, Bethesda, Maryland. *Pediatrics* 1987;**79**:1–25.
15. Fiser DH. Assessing the outcome of pediatric intensive care. *J Pediatr* 1992;**121**:68–74.
16. Fiser DH, Tilford JM, Roberson PK. Relationship of illness severity and length of stay to functional outcomes in the pediatric intensive care unit: a multi-institutional study. *Crit Care Med* 2000;**28**:1173–9.
17. Iwata O, Iwata S, Thornton JS, et al. "Therapeutic time window" duration decreases with increasing severity of cerebral hypoxia-ischaemia under normothermia and delayed hypothermia in newborn piglets. *Brain Res* 2007;**1154**:173–80.

VI. 平成 22 年度班会議・患者会・シンポジウム資料

平成 22 年度班会議・患者会・
シンポジウム資料

平成22年度 第1回 新宅班会議

日時：平成22年7月11日（日）12：00～15：00

会場：大阪市立大学医学部学舎18階（会議室：前回と同じ）

平成22年度厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服 研究事業）
小児神経伝達物質病の診断基準の作成と新しい治療法の開発に関する研究班会議

12：00～

(1)開会挨拶

「平成21年度の研究結果のまとめと本年度以降の展望」

新宅治夫（大阪市立大学）

12：10～ 昼食

(2)班員の自己紹介

- ・ 瀬川 昌也（瀬川クリニック）：診断基準作成（瀬川病・TH欠損症）
- ・ 加藤 光広（山形大学小児科）：疫学調査（東北地区）
 - ◇ 遺伝子解析(AADC)
- ・ 斉藤 伸治（北海道大学小児科）：疫学調査（北海道地区）
 - ◇ 診断基準作成（神経症状）
- ・ 浜野 晋一郎（埼玉県立小児医療センター神経科）：疫学調査（関東地区）
 - ◇ 診断基準作成（画像）
- ・ 久保田 雅也（国立成育医療センター神経内科）：疫学調査（関東地区）
- ・ 遠山 潤（国立西新潟中央病院）：疫学調査（中部地区）
 - ◇ 診断基準作成（てんかんの鑑別）
- ・ 夏目 淳（名古屋大学小児科）：疫学調査（中部地区）
 - ◇ 診断基準作成（画像）SSADH
- ・ 服部 英司（大阪市立大学小児科）：疫学調査（近畿地区）
 - ◇ 診断基準作成（脳波）
- ・ 前垣 義弘（鳥取大学脳神経小児科）：疫学調査（中国・四国地区）
 - ◇ 診断基準作成（脳波）
- ・ 井手 秀平（都立東部療育センター）：診断基準作成（重症心身障害との鑑別）
- ・ 松石 豊次郎（久留米大学小児科）：疫学調査（九州地区）
 - ◇ 診断基準作成（神経症状）
- ・ 藤岡 弘季（大阪市立大学小児医学）：疫学調査（近畿地区）
 - ◇ 遺伝子解析（瀬川病）
- ・ 野村 芳子（瀬川クリニック）：診断基準作成（瀬川病）
- ・ 一瀬 宏（東京工業大学大学院生命理工学研究科分子生命科学専攻）
 - ◇ モノアミン神経の機能および病態との関わり
- ・ 辻 恵（神奈川県立こども医療センター）：GABAトランスアミナーゼ欠損症

12:45～

- (3) 家族会の報告 山田章子 (小児神経伝達物質病家族会)
田中大翔君とご家族 (メンケス病)

13:00～

- (4) 新しい疾患の報告

- ・ GABA トランスアミナーゼ欠損症について
座長 新宅治夫 (大阪市立大学)
演者 辻 恵 (神奈川県立こども医療センター 神経内科)

13:30～

- (5) 特別講演

「小児神経伝達物質病の基礎と臨床」

- 座長 瀬川昌也 (瀬川小児神経学クリニック)
- 演者 一瀬 宏 (東京工業大学大学院生命理工学研究科分子生命科学専攻)

14:10～

- (6) 総合討論

- (7) 本年度における新しい研究テーマと役割分担について

- (ア) 瀬川病・TH欠損症・SR欠損症
- (イ) AADC欠損症
- (ウ) GABA abnormality (SSADH欠損症を含めて)
- (エ) その他 (メンケス病・BH4欠損症)

- (8) 22年度年間スケジュール

- 7月 第1回班会議 (研究計画打ち合わせ)
- 11月 第2回班会議 (中間報告)
- 23年1月 第3回研究班会議 (最終報告)
- 2月 報告書作成

- ・ 公開シンポジウムと合同カンファレンスについて

- ・ 事務局の紹介

15:00 閉会

A new case of GABA transaminase deficiency facilitated by proton MR spectroscopy

Megumi Tsuji · Noriko Aida · Takayuki Obata · Moyoko Tomiyasu ·
Noritaka Furuya · Kenji Kurosawa · Abdellatif Errami · K. Michael Gibson ·
Gajja S. Salomons · Cornelis Jakobs · Hitoshi Osaka

Received: 2 October 2009 / Revised: 29 October 2009 / Accepted: 23 November 2009
© The Author(s) 2009. This article is published with open access at Springerlink.com

Abstract

Background Deficiency of 4-aminobutyrate aminotransferase (GABA-T) is a rare disorder of GABA catabolism, with only a single sibship reported. We report on a third case, a Japanese female infant with severe psychomotor retardation and recurrent episodic lethargy with intractable seizures, with the diagnosis facilitated by proton magnetic resonance (MR) spectroscopy ($^1\text{H-MRS}$).

Methods Neuroimaging was performed at the first episode of lethargy. For $^1\text{H-MRS}$, locations were placed in the semioval center and the basal ganglia. Quantification of metabolite concentrations were derived using the LCMoDel. We confirmed the diagnosis subsequently by enzyme and molecular studies, which involved direct DNA sequence

analysis and the development of a novel multiplex ligation-dependent probe amplification test.

Results $^1\text{H-MRS}$ analysis revealed an elevated GABA concentration in the basal ganglia (2.9 mmol/l). Based on the results of quantitative $^1\text{H-MRS}$ and clinical findings, GABA-T deficiency was suspected and confirmed in cultured lymphoblasts. Molecular studies of the *GABA-T* gene revealed compound heterozygosity for a deletion of one exon and a missense mutation, 275G>A, which was not detected in 210 control chromosomes.

Conclusions Our results suggest that excessive prenatal GABA exposure in the central nervous system (CNS) was responsible for the clinical manifestations of GABA transaminase deficiency. Our findings suggest the dual

Communicated by: Marinus Duran

M. Tsuji · H. Osaka (✉)
Division of Neurology, Clinical Research Institute,
Kanagawa Children's Medical Center,
2-138-4 Mutsukawa, Minami-ku,
Yokohama 232-8555, Japan
e-mail: hosaka@kcmc.jp

N. Aida
Division of Radiology, Clinical Research Institute,
Kanagawa Children's Medical Center,
2-138-4 Mutsukawa, Minami-ku,
Yokohama 232-8555, Japan

N. Furuya · K. Kurosawa
Division of Genetics, Clinical Research Institute,
Kanagawa Children's Medical Center,
2-138-4 Mutsukawa, Minami-ku,
Yokohama 232-8555, Japan

T. Obata · M. Tomiyasu
Department of Biophysics, Molecular Imaging Center,
National Institute of Radiological Sciences,
Chiba, Japan

A. Errami
MRC-Holland,
Amsterdam, The Netherlands

K. M. Gibson
Department of Biological Sciences,
Michigan Technological University,
Houghton, MI, USA

G. S. Salomons · C. Jakobs
Metabolic Unit, Department of Clinical Chemistry,
VU University Medical Center,
Amsterdam, The Netherlands

H. Osaka
Molecular Pathology & Genetics Division,
Kanagawa Cancer Center Research Institute,
Yokohama, Japan

Published online: 06 January 2010

 Springer

nature of GABA as an excitatory molecule early in life, followed by a functional switch to an inhibitory species later in development. Furthermore, quantitative ^1H -MRS appears to be a useful, noninvasive tool for detecting inborn errors of GABA metabolism in the CNS.

Abbreviations

GABA-T	Gamma aminobutyric acid transaminase
^1H -MRS	Proton magnetic resonance spectroscopy
CNS	Central nervous system
SSADH	Succinic semialdehyde dehydrogenase
GHB	4-hydroxybutyrate
EEG	Electroencephalogram
CSF	Cerebrospinal fluid
DWI	Diffusion-weighted image
Glx	Glutamine/glutamate complex

Introduction

Disorders of gamma aminobutyric acid (GABA) metabolism are rare and manifest prominent neurological sequelae; 4-aminobutyrate aminotransferase (γ -aminobutyrate: GABA transaminase, or GABA-T; OMIM 137150) deficiency is characterized by severe psychomotor retardation, hypotonia, hyperreflexia, seizures, high-pitched cry, and growth acceleration, associated with early infantile death in two siblings (one family) (Jaeken et al 1984; Jakobs et al 1993). Succinic semialdehyde dehydrogenase (SSADH) deficiency [or 4-hydroxybutyric (GHB) aciduria] is the most prevalent of the GABA degradation disorders and one in which pharmacologically active GHB, as well as GABA, accumulate in patient body fluids (Jakobs et al 1993; Pearl et al 2007). Homocarnosinosis (homocarnosine is the GABA:L-histidine

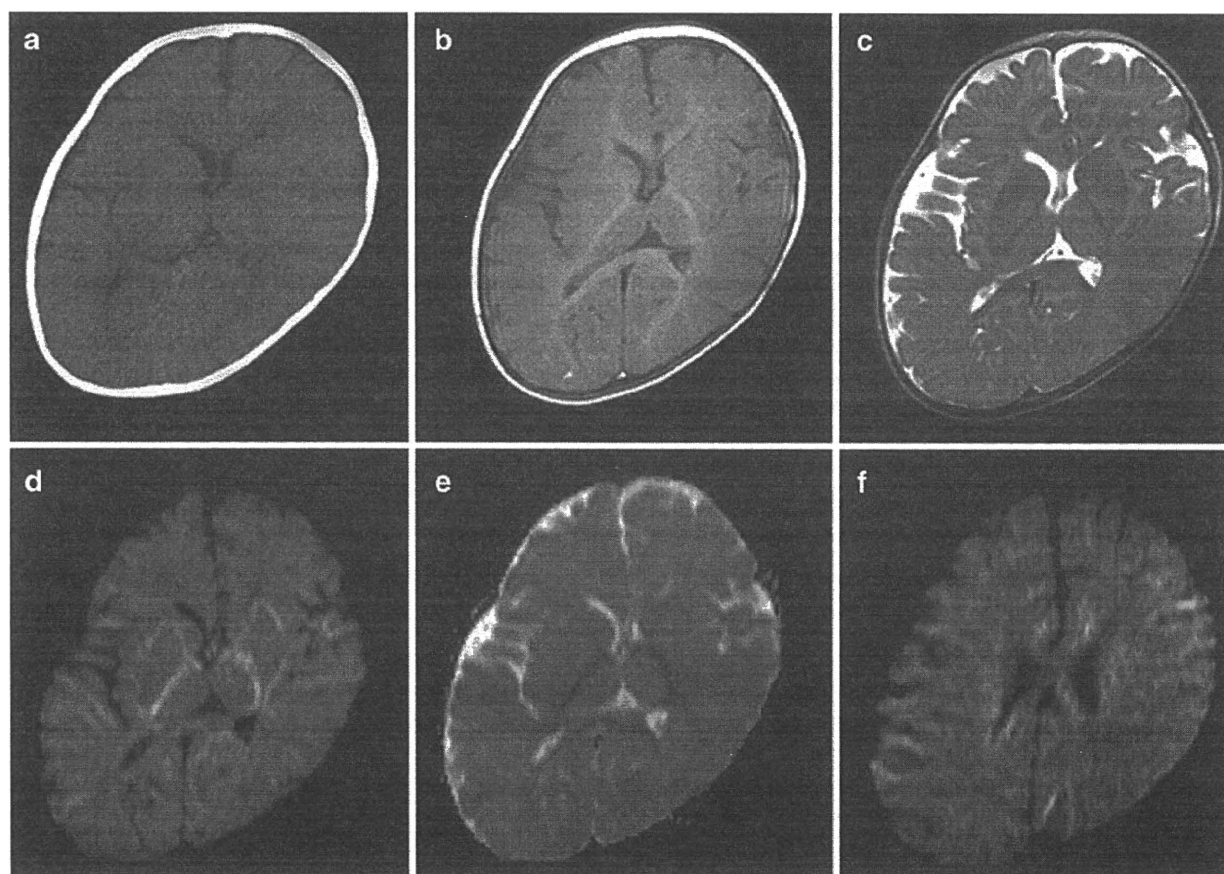


Fig. 1 Initial computed tomography (CT) and magnetic resonance imaging (MRI) findings at 8 months. Baseline CT (a), T1-weighted (b), T2-weighted (c), diffusion-weighted (d) axial MRI images, and apparent diffusion coefficients (ADC) map (e) at the level of the basal ganglia, and diffusion-weighted images (DWI) of the semioval center (f). CT (a) shows no particular abnormality, whereas T1-weighted (b) and T2-weighted (c) images suggest delayed myelination. Subcortical

high white-matter signal on the T1-weighted image was not observed, and low signal on the T2-weighted image was limited to the posterior portion of the internal capsules and splenium of the corpus callosum. DWI (d, f) shows widespread high signals in the internal and external capsules and many parts of the subcortical white matter, with restricted diffusion (e)

conjugate) is very rare (two cases) and may represent an allelic form of carnosinase deficiency (Pearl et al 2007). Considering the inhibitory nature of GABA activity in the central nervous system (CNS), the paradoxical neurological phenomenon associated with seizures in cases of GABA excess is of interest. In this study, we detected elevated GABA in a patient by proton magnetic resonance spectroscopy ($^1\text{H-MRS}$) using the LCModel to quantify the spectra automatically. This method has potential application to neurological disorders such as GABA-T deficiency.

Case report

The patient was a Japanese female infant, born full term with normal delivery. She was the second child of healthy

parents. There was no consanguinity or family history of neurological disorders. A 6-year-old sister was normal. Early infancy was unremarkable. At 7 months, she was evaluated for psychomotor retardation, hypotonia, bilateral intermittent esotropia, hyperreflexia, and positive Babinski reflex. There was no dysmorphism. At age 8 months, she was admitted with decreased consciousness 48 h after an acute febrile illness. Respiratory distress developed that required mechanical ventilation. Steroid pulse therapy was initiated for a suspected acute encephalopathy of unknown etiology. Segmental myoclonic jerks occurred and were difficult to control, but consciousness returned. Electroencephalography (EEG) revealed diffuse slow spike and wave discharges with 1- to 2-s periods of suppression. Phenobarbital, clonazepam, valproate, and midazolam could not completely control seizures. Limb motor conduction velocities were

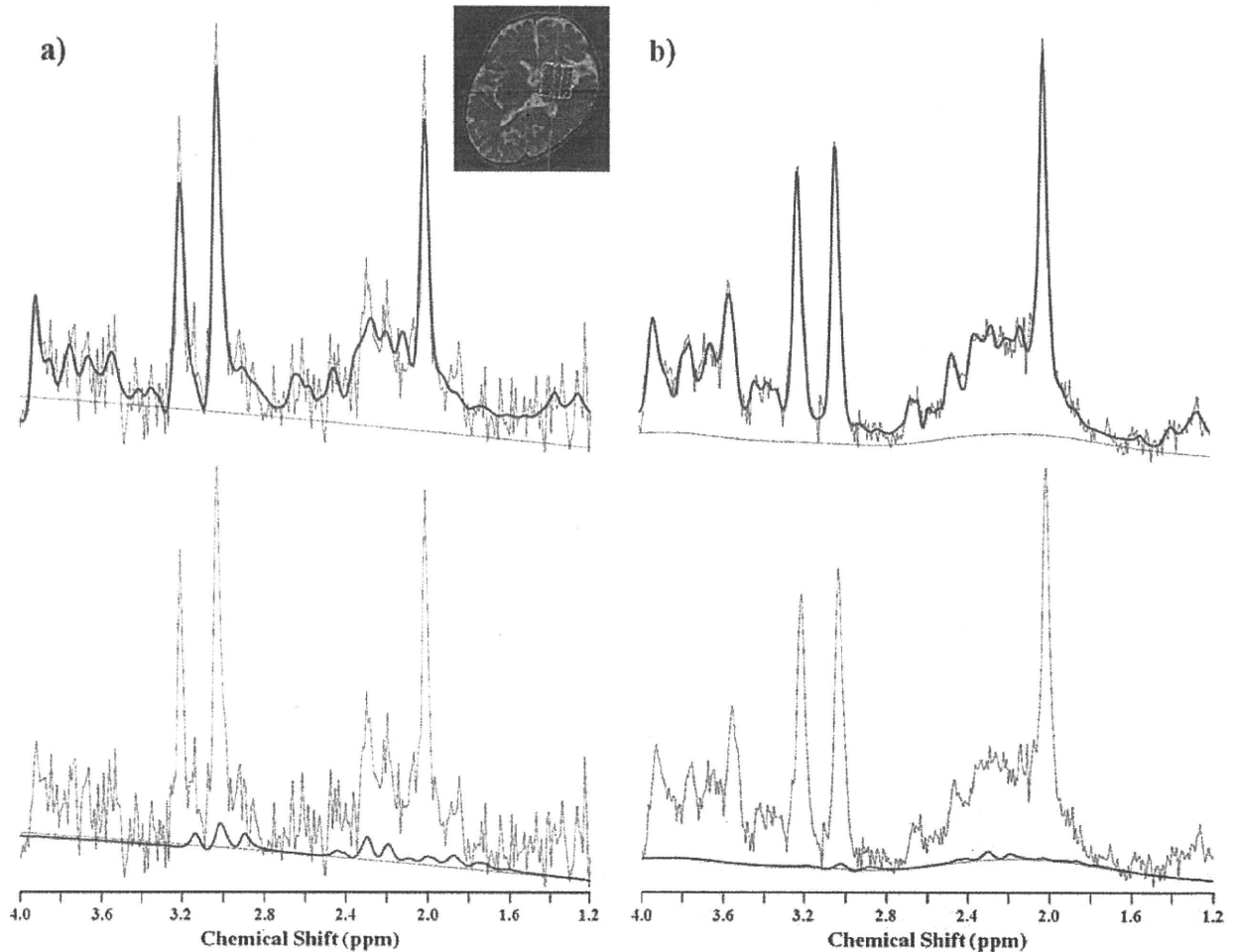


Fig. 2 LCModel outputs of in vivo proton magnetic resonance (MR) spectra from the basal ganglia (volume, 10–17.5 ml; TE/TR, 20–30/5000 ms; number of excitations 6). *Bold lines* indicate LCModel fitting, and *thin lines* indicate the original spectra. Patient with gamma aminobutyric acid transaminase (GABA-T) deficiency (8 months) (a), a control individual (7 months) (b). *Bold lines* in the *upper row* are the

fitting curves of total spectra including all metabolites, and those in the *lower row* are fitting curves for GABA. The estimated absolute concentrations of GABA in patient and control are 2.9 and 0.8 mmol/l, respectively. Normal GABA spectrum exhibits a quintet ($^3\text{CH}_2$) at 1.89 ppm, a triplet ($^4\text{CH}_2$) at 2.28 ppm, and a multiplet resembling a triplet ($^2\text{CH}_2$) at 3.01 ppm (Govindaraju et al 2000)

within normal limits. Anthropomorphic parameters revealed accelerated height in late infancy [+2.5–3.0 standard deviation (SD)], with normal head circumference and decreased weight gain. At 8 months, her height was 76 cm (+3.0 SD), weight 6745 g (–1.7 SD), and head circumference 44 cm (–0.4 SD). Nasogastric tube feeding was started due to recurrent aspiration pneumonia. At 11 months, domiciliary oxygen was introduced because of chronic respiratory failure. At the age of 28 months, her height was 96 cm (+2.9 SD), weight 10.3 kg (–1.1 SD), and head circumference 46.5 cm (–0.7 SD). Febrile illness was consistently associated with neurological deterioration, and the patient progressed to opisthotonic posturing with generalized dystonia and segmental myoclonic jerks, which never resolved while awake.

Methods and results

Laboratory data

Routine laboratory tests were normal. Amino acid analysis showed elevated free GABA in the serum and cerebral spinal fluid (CSF) at 9 months of age (2.1 $\mu\text{mol/l}$ and 1.26 $\mu\text{mol/l}$, respectively; normal range serum 0.12–0.50, CSF 0.04–0.12) (Jaeken et al 1984). Serum growth hormone was elevated (8.84 ng/ml; normal range 0.28–1.64). Insulin-like growth factor levels were relatively low

(54 ng/ml; normal range 37–229). An absence of GHB in urine organic acid analysis precluded SSADH deficiency as a cause of increased GABA. β -alanine and homocarnosine were not detectable on the chromatogram, and their quantitative analyses were not performed.

Radiological findings

Bone age was 1 year 8 months at the age of 1 year 10 months (TW2 method). Initial brain computed tomography (CT) was unremarkable (Fig. 1a), and brain magnetic resonance imaging (MRI) (1.5 T) suggested mild delay in myelination (Fig. 1b, c) without structural anomalies. Diffusion weighted images (DWI) revealed high signal intensity in the internal and external capsules and much of the subcortical white matter, with restricted apparent diffusion coefficient (Fig. 1d–f). For quantitative ^1H -MRS (age 8 months), locations were placed in the white matter (semioval center) and the basal ganglia (10 ml). ^1H -MR spectra were obtained using the stimulated-echo acquisition mode (STEAM) sequence (Frahm et al 1987) (TE/TR=20/5,000 ms). To quantify the spectra, the LCModel (Provencher 1993) was used. The LCModel facilitates metabolite separation based upon differing linear combinations of spectra of individual metabolites and estimates the concentration of each metabolite concentration by comparing the proton concentration of water in identical voxels. The GABA concentration in the basal ganglia (Fig. 2) was

Table 1 Clinical, enzymatic, and molecular characteristics of gamma aminobutyric acid transaminase (GABA-T)-deficient patients

Sign/symptom	Patient 1	Patient 2 (sib of patient 1)	This report
Intractable seizures	+	+	+
Psychomotor retardation	+	+	+
Hypotonia	+	+	+
High-pitched cry	+	+	–
Hyperreflexia	+	+	+
Lethargy	+	+	+
Acceleration of height growth	+	+	+
Age of death	25 months	12 months	Alive at 28 months
EEG/MRI/CT abnormalities	+	+	+
GABA-T (liver) ^a	70 (310–690)	–	–
GABA-T (white cells) ^b	1.2 (20–58)	–	2 (23–64)
Genotype ^c	c.[659G>A (+) 1433T>C] ^d	–	c.[275G>A]+[199–?_316+?] ^e
Deduced effect	p.[Arg220Lys (+) Leu478Pro]	–	p.[Arg92Gln]+[?]

EEG electroencephalograph, MRI magnetic resonance imaging, CT computed tomography, + present; – absent or not determined.

^a Protein pmol/h/mg (control range in parentheses). ^b Protein pmol/min/mg (control range in parentheses). ^c Reference sequence NM_000663.3; missense mutations are considered to be pathogenic, as they were not encountered in 210 control chromosomes and involve highly conserved amino acids among GABA-T species. ^d Following the original publication (Jaeken et al 1984), we identified the second mutation (c.1433T>C) in the first described patient, confirming GABA-T deficiency at the DNA level. ^e In our patient, a presumed homozygous mutation was detected by direct sequence analysis; however, this was in contrast to the findings in DNA of the mother. The heterozygous mutation could not be detected in DNA of the father, therefore, a specific multiplex probe amplification test was developed. This showed the presence of a heterozygous exon deletion in DNA of the patient confirming compound heterozygosity

significantly elevated (2.9 mmol/l; normal 1.1 mmol/l \pm 0.3, $n=9$), but in the semioval center, GABA elevation was slight (0.8 mmol/l; normal 0.5 mmol/l \pm 0.2, $n=9$). Glutamine/glutamate complex (Glx) concentration was also slightly elevated in the semioval center (11.3 mmol/l in the basal ganglia, 8.3 mmol/l in the semioval center; normal 10.1 mmol/l \pm 1.5, 6.6 mmol/l \pm 1.0, $n=9$, respectively). Follow-up $^1\text{H-MRS}$ analysis (at 9 months of age) revealed a more pronounced GABA elevation both in the basal ganglia and in the semioval center (5.9 mmol/l and 2.9 mmol/l, respectively). Based on these data and the results of quantitative $^1\text{H-MRS}$, we suspected GABA-T deficiency, which was confirmed by enzyme and molecular studies in cultured lymphoblasts (Schor et al 2001) (Table 1).

Discussion

This report is on the third patient (second family) with GABA-T deficiency and the first patient in whom $^1\text{H-MRS}$ was performed. All three patients showed severe, nonspecific neurological manifestations, including psychomotor retardation, epilepsy, hypotonia, and hyperreflexia (Table 1), but our patient appeared less severely affected than the reported patients. All three also showed growth acceleration associated with increased serum growth hormone levels.

The underlying pathophysiology in GABA-T deficiency remains to be elucidated, and there is no animal model available. Evidence from animal studies indicates a neurotoxic role for supraphysiological GABA levels. For example, inhibition of GABA-T by the irreversible inhibitor, vigabatrin, induces intramyelinic edema in dogs via GABA elevation (Peyster et al 1995). Both GABA-T and SSADH deficiencies manifest seizures, which is paradoxical, as activation of the GABAergic system is predicted to be anticonvulsive. Nonetheless, it is important to remember that GABA is excitatory in the developing rodent brain and remains so for the first 1–2 weeks of life. Along these lines, the switch of GABA from a depolarizing to a hyperpolarizing response is critically important in the rodent substantia nigra pars reticulata (SNR), which has one of the highest concentrations of GABAergic neurons in the CNS (Iadarola and Gale 1982). In the murine model of SSADH deficiency, Jansen and coworkers (2008) demonstrated a significant increase in GABA in E10 embryos, which may predispose these animals to a hyperexcitatory state during development. This result, along with GABA(A) and GABA (B) receptor anomalies detected in developing SSADH-deficient mice, may reduce the seizure threshold in SSADH deficiency (Buzzi et al 2006; Wu et al 2006). Both disorders occupy juxtaposed positions in GABA degradation, and accordingly we speculate that the pathophysiological mechanisms observed in SSADH deficiency may be

likely to be caused by high GABA levels, as observed in GABA-T deficiency. Neuropathology of the two index cases revealed spongy leukodystrophy, which may correspond to the white matter lesions seen on DWI in our patient. This observation may reflect changes in water motion in the axonal direction and/or axonal swelling associated with cortical neuronal damage.

Whereas $^1\text{H-MRS}$ estimates *in vivo* neurotransmitter concentrations (Provencher 1993), quantifying GABA in nonpathological states is difficult due to interference by much larger peaks of the glutamine–glutamate complex, creatine, and large peaks of N-acetylaspartic acid (Novotny et al. 2003). However, utilizing the LCModel facilitates separation of even low-concentration species (such as GABA) from other major compounds. Screening of the metabolite concentration by $^1\text{H-MRS}$ may readily reveal the pathological state, however, as in our patient. Moreover, the addition of a short exposure to $^1\text{H-MRS}$ may be acceptable, even in infants and children. Increased intracranial GABA detected by $^1\text{H-MRS}$ has been reported in SSADH deficiency (Ethofer et al 2004), but additional GABA-T-deficient patients require identification in order to determine how the concentrations of intracranial GABA compare to those in the same regions of SSADH-deficient patients.

In summary, GABA transaminase deficiency represents a human model of endogenous GABA elevation, which likely occurs during critical periods of human CNS development. This disorder may offer valuable insights into the role of the GABAergic system in human brain development. Our studies further suggest that quantitative $^1\text{H-MRS}$ may be clinically applicable to the inborn errors of GABA metabolism.

Acknowledgements We thank Lyuba Bayukanskaya, Ana Pop, and Rizkat Yilmaz for technical assistance. This work was supported in part by Grants-in-Aid from Scientific Research from the Ministry of Health, Labor and Welfare of Japan, Health and Labor Science Research Grant of Japan (Kokoro-Ippan-015), Takeda Science Foundation and Kanagawa Municipal Hospital Pediatric Research.

Open Access This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author(s) and source are credited.

References

- Buzzi A, Wu Y, Frantseva MV et al (2006) Succinic semialdehyde dehydrogenase deficiency: GABA(B) receptor-mediated function. *Brain Res* 1090:15–22
- Ethofer T, Seeger U, Klose U et al (2004) Proton MR spectroscopy in succinic semialdehyde dehydrogenase deficiency. *Neurology* 62:1016–1018
- Frahm J, Merboldt KD, Hänicke W (1987) Localized proton spectroscopy using stimulated echoes. *J Magn Reson* 72:502–508

- Govindaraju V, Young K, Maudsley AA (2000) Proton NMR chemical shifts and coupling constants for brain metabolites. *NMR Biomed* 13:129–153
- Iadarola MJ, Gale K (1982) Substantia nigra: site of anticonvulsant activity mediated by gamma-aminobutyric acid. *Science* 218:1237–1240
- Jaeken J, Casaer P, de Cock P et al (1984) Gamma-aminobutyric acid-transaminase deficiency: a newly recognized inborn error of neurotransmitter metabolism. *Neuropediatrics* 15:165–169
- Jakobs C, Jaeken J, Gibson KM (1993) Inherited disorders of GABA metabolism. *J Inherit Metab Dis* 16:704–715
- Jansen EE, Struys E, Jakobs C, Hager E, Snead OC 3rd, Gibson KM (2008) Neurotransmitter alterations in embryonic succinate semialdehyde dehydrogenase (SSADH) deficiency suggest a heightened excitatory state during development. *BMC Dev Biol* 8:112
- Novotny EJ Jr, Fulbright RK, Pearl PL, Gibson KM, Rothman DL (2003) Magnetic resonance spectroscopy of neurotransmitters in human brain. *Ann Neurol* 54(Suppl 6):S25–S31
- Pearl P, Jakobs C, Gibson K (2007) Disorders of β - and γ -amino acids in free and peptide-linked forms. In *The metabolic and molecular bases of inherited disease Part 8, amino acids*, Ch 91. McGraw-Hill, New York
- Peyster RG, Sussman NM, Hershey BL et al (1995) Use of ex vivo magnetic resonance imaging to detect onset of vigabatrin-induced intramyelinic edema in canine brain. *Epilepsia* 36:93–100
- Provencher SW (1993) Estimation of metabolite concentrations from localized in vivo proton NMR spectra. *Magn Reson Med* 30:672–679
- Schor DS, Struys EA, Hogema BM, Gibson KM, Jakobs C (2001) Development of a stable-isotope dilution assay for gamma-aminobutyric acid (GABA) transaminase in isolated leukocytes and evidence that GABA and beta-alanine transaminases are identical. *Clin Chem* 47:525–531
- Wu Y, Buzzi A, Frantseva M et al (2006) Status epilepticus in mice deficient for succinate semialdehyde dehydrogenase: GABA_A receptor-mediated mechanisms. *Ann Neurol* 59:42–52

平成 22 年度厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業

小児神経伝達物質病の診断基準の作成と新しい治療法の開発に関する研究班(新宅班)

第 1 回班会議 議事録(案)

日 時：平成 22 年 7 月 11 日(日) 12:00～15:00

会 場：大阪市立大学医学部学舎 18 階会議室

出席者：新宅治夫、一瀬宏、瀬川昌也、加藤光広、斉藤伸治、浜野晋一郎、久保田雅也、遠山 潤、
夏目 淳、服部英司、前垣義弘、井手秀平、野村芳子、藤岡弘季、佐久間悟、辻 恵、
武田泰輔、横井俊明、山田章子、田中大翔君(難病患者)ご両親、楠根佐緒里

〈敬称省略〉

- 1、平成 21 年度研究結果報告及び本年度の展望について(新宅)
- 2、今年度の研究計画について(各研究分担者)
- 3、患者家族会からの報告(山田章子、田中大翔君ご両親)
小児神経伝達物質病患者会について
メンケス病患者会について
- 4、新しい疾患の報告(辻)
神奈川県立こども医療センターで経験した GABA トランスアミナーゼ欠損症についての
報告及び討論
- 5、基礎研究の観点から(一瀬)
今年度の研究目標である基礎研究に関して、東京工業大学大学院生命理工学研究科教授一瀬
先生よりご講義いただいた
- 6、今年度の研究役割分担
研究分担について確認。7 月末頃までに各研究分担者は、A4 サイズ 1 枚程度に研究計画を
まとめ、研究代表者に報告することとなった。
- 7、今年度のスケジュールの確認
平成 23 年 1 月に最終報告会議を行うことを確認した
11 月頃の班会議については、会議を招集して中間報告をする必要性が低いため省略する
但し、研究内容の進行により報告討議事項が生じた場合はこの限りでない
- 8、公開シンポジウムと合同カンファレンスについて
公開シンポジウムは、来年度 7 月の予定

メンケス病家族会（関西支部）開催について

拝啓

秋冷の候、ますます御健勝のこととお慶び申し上げます。

10月21・23日に大阪で日本先天代謝異常学会が開催されます。この機会に、メンケス病家族会（関西支部）（仮題）が開催されることとなりました。

日程、開催場所をお知らせ致します。お時間の都合がございましたら是非ご参加ください。

メンケス病患者さんは、発達の遅れ、痙攣、膀胱憩室、血管異常など様々な障害をお持ちです。御家族が集まり、困っていることなどを相談することは大変有意義と思います。また、メンケス病患者さんに新しい治療も試みられています。新しくHPを開設いたしましたのでぜひご覧ください。（<http://www.pediatric-world.com/menkes/index.html>）

敬具

児玉浩子（帝京大学小児科）

新宅治夫（大阪市立大学小児科）

メンケス病親家族会（関西支部）（仮題）

開催日：平成22年10月24日（日）

時間：12時～15時（予定）

開催場所：大阪市立大学医学部学舎 18階会議室

住所：〒545-8585 大阪市阿倍野区旭町1-4-3

プログラム

12:00 開会の挨拶 児玉浩子（帝京大学小児科教授）

12:10 昼食と自己紹介

13:00 講演 児玉浩子

14:00 講演 新宅治夫

14:15 総合討論

15:00 閉会の挨拶 新宅治夫（大阪市立大学小児科教授）

連絡先：帝京大学小児科 児玉浩子

電話：03-3964-1211

メールアドレス：nanchi22@med.teikyo-u.ac.jp

平成 22 年度厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業

小児神経伝達物質病の診断基準の作成と新しい治療法の開発に関する研究班(新宅班)

メンケス病家族会(関西支部) 議事録(案)

日 時:平成 22 年 10 月 24 日(日) 12:00~15:00

会 場:大阪市立大学医学部学舎 18 階会議室

出席者:新宅治夫、児玉浩子、武田泰輔、二宮英一、楠根佐緒里、患者家族 4 家族 6 名、
藤岡弘季(欠席) (敬称省略)

1、開会のあいさつ(児玉)

メンケス病患者会は東京を中心に活動しているが、全国に数少ない患者が、物理的に交流するのが難しい状況にある。患者様の希望もあり、今回研究会と患者会を合同で開催し、大阪を拠点として関西支部をスタートさせることとなった。

2、家族会現状報告及び今後の要望について

患者会の要望は下記のとおり。

- ・患者の早期発見 ・全国の医師への周知及び啓発(小児科医、産婦人科医ともに)
- ・疾患の基礎研究 ・患者会の情報交換、情報共有

3、メンケス病について(児玉)

遺伝、障害の原因、症状、治療、課題について講演

4、メンケス病の基礎研究について(新宅)

理化学研究所との共同研究について説明

5、今後の予定

児玉班・新宅班共催でシンポジウムを開催することとなった(2月予定・開催地は東京)

平成 22 年度厚生労働科学研究（難治性疾患克服研究事業）

「小児神経伝達物質病の診断基準の作成と新しい治療法の開発に関する研究」

研究代表者：新宅治夫（大阪市立大学大学院医学研究科発達小児医学分野）

平成 22 年度 第 2 回班会議

日 時：平成 23 年 1 月 30 日（日）12：00～15：00

会 場：大阪市立大学医学部学舎 18 階（会議室：前回と同じ）

〈注意事項〉

1：発表時間 5～10 分程度 おおよその目途にしてください。

2：発 表 PC プロジェクターで行います。USB メモリをご持参ください。

3：配布資料

配布資料のある方は、下記事務局まで E メール等でお送り下さい。こちらで準備致します。

資料送付締切り：1 月 27 日（金）17 時**必着、厳守**

4：研究報告書

研究報告書を 3 月初旬までに印刷完了させる必要があります。ご協力いただきますようよろしくお願い申し上げます。

原稿提出締切り：2 月 21 日（月） フォームは別途通知

5：論文へ謝辞をつける場合の記載例（謝辞をつけられる場合の参考にしてください）

（英語版） Acknowledgment

This study was partly supported by a grant from The Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan (Health Research on Children, Youth and Families).

（日本語版）謝辞

本研究の一部は、厚生労働科学研究費補助金の補助によって行なわれた。

〈事務局〉

大阪市立大学大学院医学研究科発達小児医学 〒545-8585 大阪市阿倍野区旭町 1-4-3

(TEL) 06-6645-3816 (FAX) 06-6636-8737

(E-mail) saori@med.osaka-cu.ac.jp (事務担当 楠根佐緒里)

平成 22 年度厚生労働科学研究（難治性疾患克服研究事業）

班会議プログラム

12：00～ 開会挨拶 「平成 22 年度の研究結果のまとめと本年度以降の展望」

新宅治夫（大阪市立大学大学院医学研究科発達小児医学）

12：05～ 昼食 （班員の紹介）

12：20～

(1) 家族会の報告

- ・ 山田 章子（小児神経伝達物質病家族会）
- ・ 田中 智次（メンケス病）
- ・ 久保田 正代（SSADH 欠損症）

12：35～ 休憩

12：40～

(2) 研究報告

- 1) 前垣義弘（鳥取大学医学部脳神経小児科）
「当院ならびに近隣施設における、原因不明の運動障害症例についての検討」
- 2) 久保田雅也（国立成育医療研究センター神経内科）
「瀬川病女性例における月経周期に伴う症状増悪について」
- 3) 加藤光広（山形大学医学部小児科学講座）
「AADC 欠損症の臨床症状」
- 4) 夏目 淳（名古屋大学大学院医学研究科小児科学）
「SSADH 欠損症の臨床」
- 5) 辻 恵（神奈川県立こども医療センター神経内科）
「SSADH 欠損症のスクリーニング（尿検査）」
- 6) 斉藤伸治（北海道大学医学部小児科）
「不随意運動を示す 5 症例の検討」
- 7) 瀬川昌也（瀬川小児神経学クリニック）
「瀬川病の非特異例」

14：00～

(3) 瀬川病・AADC 欠損症・SSADH 欠損症症例のビデオ検討

15：00 閉会

平成 22 年度厚生労働科学研究（難治性疾患克服研究事業）

参加者リスト

研究者

- ・ 新宅治夫（大阪市立大学大学院医学研究科発達小児医学）：研究統括
- ・ 瀬川昌也（瀬川小児神経学クリニック）：診断基準作成（瀬川病・TH欠損症）
- ・ 加藤光広（山形大学医学部小児科学講座）：疫学調査（東北地区）
 - ◇ 遺伝子解析(AADC)
- ・ 斉藤伸治（北海道大学医学部小児科）：疫学調査（北海道地区）
 - ◇ 診断基準作成（神経症状）
- ・ 浜野晋一郎（埼玉県立小児医療センター神経科）：疫学調査（関東地区）
 - ◇ 診断基準作成（画像）
- ・ 久保田雅也（国立成育医療研究センター神経内科）：疫学調査（関東地区）
- ・ 遠山 潤（国立病院機構西新潟中央病院）：疫学調査（中部地区）
 - ◇ 診断基準作成（てんかんの鑑別）
- ・ 夏目 淳（名古屋大学大学院医学研究科小児科学）：疫学調査（中部地区）
 - ◇ 診断基準作成（画像）SSADH
- ・ 服部英司（大阪市立大学大学院医学研究科発達小児医学）：疫学調査（近畿地区）
 - ◇ 診断基準作成（脳波）
- ・ 藤岡弘季（大阪市保健所）：ビデオ編集
- ・ 前垣義弘（鳥取大学医学部脳神経小児科）：疫学調査（中国・四国地区）
 - ◇ 診断基準作成（脳波）
- ・ 井手秀平（都立東部療育センター）：診断基準作成（重症心身障害との鑑別）
- ・ 松石豊次郎（久留米大学小児科）：疫学調査（九州地区）：代理 渡辺順子
 - ◇ 診断基準作成（神経症状）
- ・ 辻 恵（神奈川県立こども医療センター）：GABAトランスアミラーゼ欠損症
- ・ 野村芳子（瀬川小児神経学クリニック）：診断基準作成（瀬川病・TH欠損症）
- ・ 若原 良平、武田 泰輔、二宮 英一、野村 志保（大阪市立大学小児科）：メンケス病
- ・ 佐久間 悟（大阪市立大学小児科）：神経病理

家族会

- ・ 山田 章子（小児神経伝達物質病家族会）
- ・ 田中 智次（メンケス病）
- ・ 久保田 正代(SSADH 欠損症)

報道関係（タキシーズ）

- ・ 稲塚秀孝、他

平成 22 年度厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業

小児神経伝達物質病の診断基準の作成と新しい治療法の開発に関する研究班(新宅班)

第 2 回班会議 議事録(案)

日 時：平成 23 年 1 月 30 日(日) 12:00～15:00

会 場：大阪市立大学医学部学舎 18 階会議室

出席者：新宅治夫、瀬川昌也、加藤光広、斉藤伸治、浜野晋一郎、久保田雅也、遠山 潤、
夏目 淳、服部英司、前垣義弘、井手秀平、野村芳子、渡辺順子、藤岡弘季、佐久間悟、
辻 恵、二宮英一、野村志保、楠根佐緒里、

患者会：山田章子、久保田正代、田中智次(欠席)

報道関係：稲塚秀孝(他 1 名)

〈敬称省略〉

1、家族会の報告

- ・小児神経伝達物質病(山田)台湾の家族会との連携、台湾の患者会を紹介
- ・SSDAH 欠損症(久保田)子どもの容体を画像等で説明、今後の治療開発に期待

2、二次調査結果の報告(新宅)

3、研究分担者研究報告

- ・当院ならびに近隣施設における原因不明の運動障害症例についての検討/前垣(鳥取大学)
- ・瀬川病女性例における月経周期に伴う症状増悪について/久保田(成育医療研究センター)
- ・SSDAH 欠損症の臨床/夏目(名古屋大学)
- ・SSDAH 欠損症のスクリーニング(尿検査)/辻(神奈川県立子ども医療センター)
- ・瀬川病の非特異例/瀬川(瀬川小児神経学クリニック)
- ・AADC 欠損症の臨床症状/加藤(山形大学)

4、瀬川病・AADC 欠損症・SSADH 欠損症症例の画像記録検討(藤岡)

同意いただいた患者様の画像を簡易編集したものを上映、確認、総合討論
教材用ビデオとして一般医師に理解しやすいように再編集後、再度確認を行う

5、今年度のスケジュールの確認

研究報告書原稿の締切は 2 月 21 日(月)

3 月初旬に印刷製本

6、公開シンポジウムと合同カンファレンスについて

公開シンポジウム：2 月 27 日(日) 11 時～16 時 30 分(帝京大学講堂)

研究分担者・研究協力者は、関係者へ周知すること

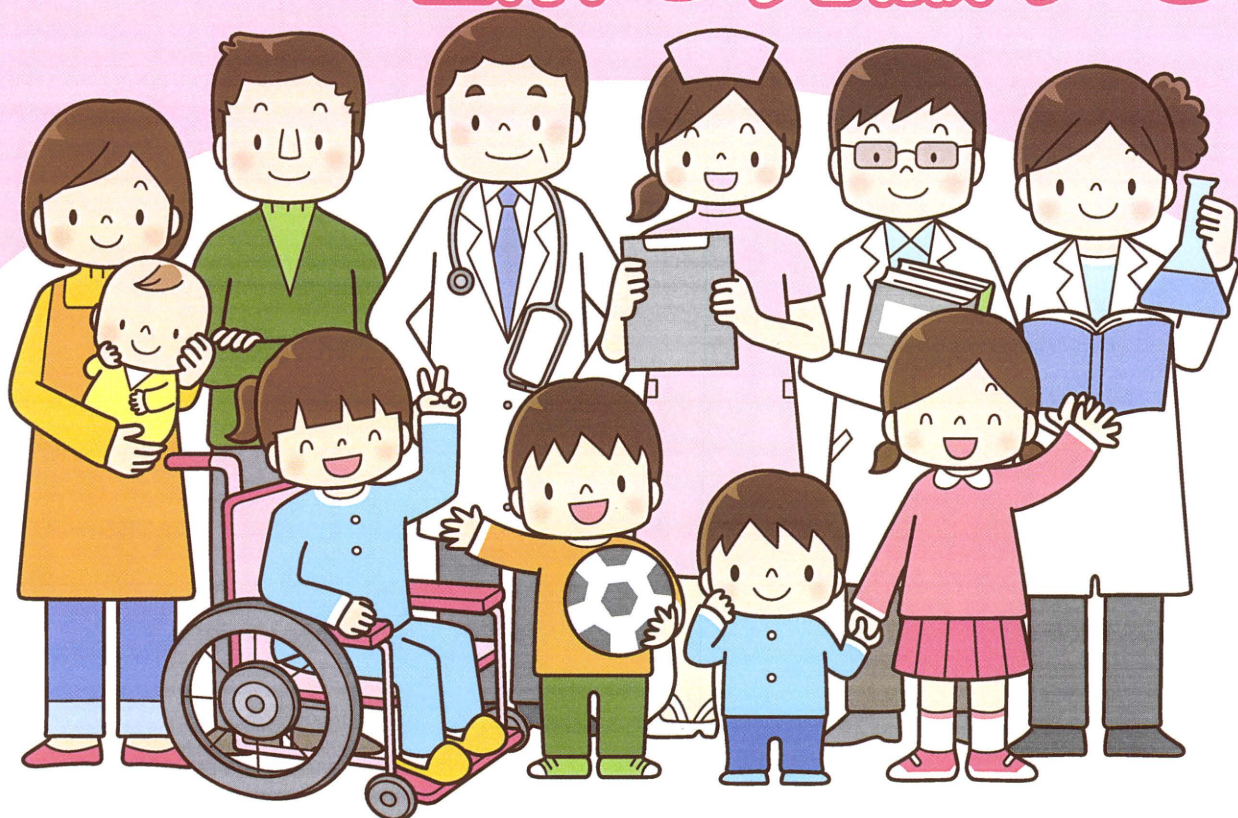
平成22年度「厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業」

テーマ

3班合同公開シンポジウム

「難病・希少疾患を 理解し克服する」

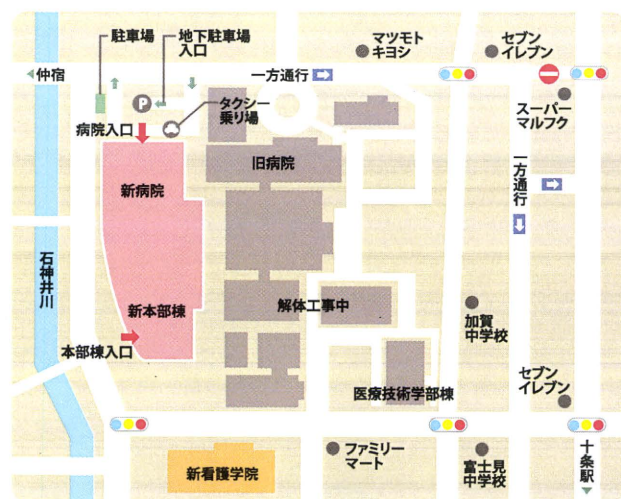
2月 平成23年
27日(日)
午前11時～午後4時半



【会場】 帝京大学講堂
本部棟4階・第1会議室
住所：東京都板橋区加賀2丁目11-1
電話：03-3964-1211(代表)
内線1494(小児科遺伝代謝研究室)
当日の連絡先：児玉浩子携帯090-9956-0772

【定員】 100名
事前申し込みが必要です
下記宛てにFAXでお申し込み下さい
FAX:03-3579-8212
帝京大学小児科：厚生労働省難治性疾患
合同シンポジウム宛て

【参加費】 無料



地図 (<http://www.teikyo-u.ac.jp/hospital/guidance/map/index.html>)

【主催】
・Menkes病・occipital horn症候群の実態調査、早期診断基準確立、治療法開発(研究代表 帝京大学 教授 児玉浩子)
・小児神経伝達物質病の診断基準の作成と新しい治療法の開発に関する研究(研究代表 大阪市立大学 教授 新宅治夫)
・Aicardi-Goutières症候群等のピオプテリン代謝異常を伴う疾患の診断方法確立および治療法開発のための横断的研究(研究代表 東京工業大学 教授 一瀬 宏)

3班合同公開シンポジウム 「難病・希少疾患を理解し克服する」

【テーマ】 難病・希少疾患の理解と克服

- (1) Menkes病・occipital horn症候群の調査、診断と治療
- (2) 小児神経伝達物質病の診断と治療
- (3) 遺伝性ジストニアなどビオプテリン代謝異常を伴う疾患の診断と治療
- (4) 難病・希少疾患の家族からの要望



11:00	第1部	開場	開会の辞: 児玉 浩子 (帝京大学医学部小児科 教授) 児玉班 座長 児玉 浩子 (帝京大学医学部小児科 教授) ① 難治性疾患克服事業「Menkes病・occipital horn症候群の発症頻度、早期診断法、治療法開発」の意義 演者: 児玉 浩子 (帝京大学医学部小児科) ② Menkes病・occipital horn症候群の実態調査報告 演者: 藤澤 千恵 (帝京大学医学部小児科) ③ Menkes病モデルマウスでの新規治療の検討報告 演者: Wattanaporn Bhadhrasit (帝京大学医学部小児科) ④ Menkes病の新規治療の治療効果とmicroPETを用いた分子イメージングの研究 演者: 武田 泰輔 (大阪市立大学医学部小児科学) ⑤ Menkes病・occipital horn症候群の新規治療の効果・問題点 演者: 小川 英伸 (帝京大学医学部小児科)	14:20	第3部	一瀬班 座長 一瀬 宏 (東京工業大学大学院生命理工学研究科 教授) ① ジストニアの分類と治療の現状について 演者: 長谷川 一子 (国立病院機構相模原病院 豊島 至 (秋田大学医学部医学教育センター)) ② モデルマウスから神経活動を記録することによりジストニアの発症機構を解析する 演者: 南部 篤 (自然科学研究機構生理学研究所) ③ ビオプテリン代謝異常モデルマウスを用いたジストニア発症機構の研究 演者: 一瀬 宏 (東京工業大学大学院生命理工学研究科)
11:05		昼食	15:20	休憩		
12:20	第2部		新宅班 座長 新宅 治夫 (大阪市立大学医学部小児科学 教授) ① 難治性疾患克服研究事業における小児神経伝達物質病の戦略的意義 「世界に先駆けた日本発の革新的医薬品の創出を目指して」 演者: 新宅 治夫 (大阪市立大学医学部小児科学) ② 瀬川病の病態におけるドーパミンとセロトニンの役割 「発達期における脳のブテリジン代謝の役割」 演者: 瀬川 昌也 (瀬川小児神経クリニック) ③ AACDC欠損症の臨床症状 「先天性脳内ドーパミンとセロトニン欠乏による特異症状」 演者: 加藤 光広 (山形大学医学部小児科) ④ SSADH欠損症の臨床症状 「神経伝達物質GABAの異常による発達脳の障害」 演者: 夏目 淳 (名古屋大学医学部小児科)	15:30	第4部	患者家族会の要望 座長 山田 章子 (小児神経伝達物質病家族会 代表) ① AACDC欠損症: 山田 章子 (東京) ② SSADH欠損症: 久保田 正代 (千葉) ③ メンケス病: 田中 智次 (大阪)
13:20			16:00	第5部		総合討論 司会 新宅 治夫 (大阪市立大学医学部小児科学 教授)
14:20		閉会	閉会の辞: 一瀬 宏 (東京工業大学大学院生命理工学研究科 教授)		16:20	16:30

memo _____