

G. 研究発表

1. 論文発表

Matsui Y, Michigami T, Tachikawa K, Yamazaki M, Kawabata H, Nishimura G. Czeck dysplasia occurring in a Japanese family. *Am J Med Genet A*, 149A(10): 2285-9, 2009

Nakamura-Utsunomiya A, Okada S, Hara K, Miyagawa S, Takeda K, Fukuhara R, Nakata Y, Hayashidani M, Tachikawa K, Michigami T, Ozono K, Kobayashi M. Clinical characteristics of perinatal lethal hypophosphatasia: a report of 6 cases. *Clin Pediatr Endocrinol*, 19(1): 7-14, 2010

Kimata M, Michigami T, Tachikawa K, Okada T, Koshimizu T, Yamazaki M, Kogo M, Ozono K. Signaling of extracellular inorganic phosphate up-regulates cyclin D1 expression in proliferating chondrocytes via the Na⁺/Pi cotransporter Pit-1 and Raf/MEK/ERK pathway. *Bone* 47(5):938-47, 2010

Yamazaki M, Ozono K, Okada T, Tachikawa K, Kondou H, Ohata Y, Michigami T. Both FGF23 and extracellular phosphate activate Raf/MEK/ERK pathway via FGF receptors in HEK293 cells. *J Cell Biochem* 111(5):1210-21, 2010

Ohata Y, Arabori H, Namba N, Kitaoka T, Hirai H, Wada K, Nakayama M, Michigami T, Imura A, Nabeshima YI, Yamazaki Y, Ozono K. Circulating levels of soluble a-Klotho are markedly elevated in human umbilical cord blood. *J Clin Endocrinol Metab*, 96:E943-947, 2011

Ozono K, Michigami T. Hypophosphatasia now draws more attention of both clinicians and

researchers: a commentary on Prevalence of c.1559delT in ALPL, a common mutation resulting in the perinatal (lethal) form of hypophosphatasias in Japanese and effects of the mutation on heterozygous carriers. *J Hum Genet*, 56:174-176, 2011

Sugita A, Kawai S, Hayashibara T, Amano A, Ooshima T, Michigami T, Yoshikawa H, Yoneda T. Cellular ATP synthesis mediated by type III sodium-dependent phosphate transporter Pit-1 is critical to chondrogenesis. *J Biol Chem*, 286:3094-3103, 2011

2. 学会発表

河野智敬、会津克哉、立川加奈子、道上敏美、大藁恵一、望月弘. 低フォスファターゼ症の一部は低身長を契機に診断される. 第44回日本小児内分泌学会学術集会. 平成22年10月7-9日、大阪

道上敏美. 小児における骨系統疾患:その分子病態と遺伝子型-表現型解析. 第29回日本骨代謝学会学術集会. 平成23年7月28-30日、大阪.

須藤ゆう、吉田登、澤田里恵、椿原麻由子、鈴木光幸、春名英典、工藤孝広、道上敏美、大藁恵一、清水俊明. ALTE様症状を契機に診断に至った乳児型低フォスファターゼ症の1男児例. 第45回日本小児内分泌学会. 平成23年10月6-8日、大宮

G. 知的財産権の出願・登録上場

該当なし。

研究要旨

遺伝子診断グループの班員として、低フォスファターゼ症の遺伝子診断方法の確立を行なった。また、日本人健常若年成人 193 名において、日本人の特有の遺伝子変異である 1559delT について遺伝子診断を実施した結果、この遺伝子変異は見いだされなかった。さらに、日本人健常若年成人 193 名（男性 97 名、女性 96 名）において、血清中の骨型アルカリフォスファターゼ（BAP）活性との各種骨代謝マーカーや各種栄養因子との関連を解析し、血中リン濃度の関連と男女差について明らかにすることができた。そこで、変異型 ALP 発現ベクターを用いた *in vitro* 実験において、リン濃度との関連について詳しい解析を行った。さらに、ヒトを対象として得られた結果を参考にして、各種栄養因子と血中 BAP 活性や各組織中の ALP 活性との関連について検討を進めており、今後の食事療法に役立てられる可能性が示唆された。

A. 研究目的

遺伝子診断グループの班員として、低フォスファターゼ症の遺伝子診断および遺伝子頻度調査を行い、臨床症状との相関性を検討する。すなわち、低フォスファターゼ症において日本人で頻度の高い 1559delT 変異や F310L 遺伝子変異の保有率を健常人で検討し、ホモ接合体として発症する率を推定する。さらに、骨型アルカリフォスファターゼ（BAP）活性に影響を及ぼす骨代謝マーカーおよび食事性因子等について明らかにし、臨床症状との相関性や食事療法に役立てることを目的とした。

B. 研究方法

低フォスファターゼ症の遺伝子診断のため、遺伝子プライマー情報に基づいて、プライマーを合成し、ダイレクトシーケンシングにより、遺伝子解析法を確立した。さらに、日本人健常若年成人において、採血後、DNA を抽出し、1559delT や F310L の遺伝子変異についての遺伝子解析を行い、血液生化学的データの解析および 3 日間の食事調査などを行った。

また、変異型アルカリフォスファターゼ（ALP）発現ベクターを用いた *in vitro* の実験において、血中 BAP 活性と関係のある栄養因子として培地中のリン酸濃度を変化させて比較した。

さらに、動物実験により、各種栄養因子と血中 BAP 活性や組織中 ALP 活性との関連についても検討を行った。

なお、ヒトを対象とした疫学研究において

は、臨床症状と関連付けた検討について、個人を特定できないようにサンプルを匿名化した上で解析を行い、倫理指針を遵守した（2009 年 8 月 31 日に日本女子大学ヒトを対象とした実験研究に関する倫理委員会において、本研究計画の承認を得ている）。また、動物を対象とした研究においては、日本女子大学動物倫理委員会の指針に従って実施した。

C. 研究結果

日本人健常若年成人 193 名において、日本人の特有の遺伝子変異である 1559delT について遺伝子診断を実施した結果、この遺伝子変異は見いだされなかった。また、日本人健常若年成人 193 名（男性 97 名、女性 96 名）において、血清中の BAP 活性との各種骨代謝マーカー（血中オステオカルシン、 1α 25(OH) $_2$ D $_3$ など）や栄養因子との関係を解析した。その結果、血中の BAP 活性と血中リン濃度が深く関わっていることが明らかになり、マウス骨芽細胞様細胞である ST2 細胞を用いて、培地中のリン酸濃度が BAP 活性の発現へどのような影響を与えるかについて検討を行った（論文にまとめ、投稿中）。さらに、動物実験を用いて、ビタミンやリン摂取量などの栄養因子と血中 BAP 活性や各組織中の ALP 活性との関連について解析を進めることができた。

D. 考察

日本人健常若年成人 193 名において、低フォスファターゼ症の 1559delT の遺伝子変異は見いだされなかったが、さらに日本人に多

い F310L 遺伝子変異についても遺伝子診断を行い、骨代謝マーカー、栄養因子等との関連解析を進めている。また、対象者数を増やして、血中 BAP 活性調節に関連の深い骨代謝マーカー（血中オステオカルシン、 1α 25(OH) $_2$ D $_3$ など）や栄養因子等を明らかにすることにより、低フォスファターゼ症における食事療法の開発に役立つ有用な情報が得られることが期待される。

また、1559delT、A115V、F310L、V365I、Y246H などの変異型 ALP 発現ベクターを用いた *in vitro* 実験や動物実験を用いた基礎的データにより、血中 BAP と相関のある各種栄養因子の影響について、詳細かつ多面的な機能解析を進め、本症の治療・管理ガイドラインの策定の基礎データとして、役立てたいと考えている。

E. 結論

日本人健常若年成人 193 名において、低フォスファターゼ症の 1559delT の遺伝子変異は見いだされなかったが、血中 BAP と各種骨代謝マーカー、栄養因子等との関連解析について、貴重な基礎資料を得ることができた。さらに、各種栄養因子との関係について詳しい解析を進めている。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Goseki-Sone M., Sogabe N., Nakano T., Tanabe R., Haraikawa M., Alpers D. H., Komoda T. Expression of intestinal-type alkaline phosphatase mRNA in liver of Akp3 knockout mice. J. Electrophoresis 54:27-32, 2010.

2) Sogabe N., Maruyama R., Baba O., Hosoi T., Goseki-Sone M. Effects of long-term vitamin K $_1$ (phylloquinone) or vitamin K $_2$ (menaquinone-4) supplementation on body composition and serum parameters in rats. Bone 48, 1036-1042, 2011.

3) Haraikawa M., Sogabe N., Tanabe R., Hosoi T., Goseki-Sone M. Vitamin K $_1$ (phylloquinone) or vitamin K $_2$ (menaquinone-4) induces intestinal alkaline phosphatase gene expression. J. Nutr. Sci Vitaminol. 57:274-279, 2011

2. 学会発表

1) 五関 - 曾根 正江 他 「若年成人におけるカルシウム摂取状況と骨型アルカリホスファターゼとの関連について」第 13 回 日本病態栄養学会学術集会発表 2010 年 1 月 10 日（日本病態栄養学会誌 第 12 巻第 5 号・18 8 頁・2009 年 11 月発行）

2) Goseki-Sone M. et al., Association between serum bone-specific alkaline phosphatase activity and biochemical markers, dietary nutrients, and functional polymorphism of the tissue-nonspecific alkaline phosphatase gene in healthy young adults. アメリカ骨代謝学会 ASBMR 2010 (Toronto, Canada):M00309:J. Bone Miner. Res. 25: 2010.

3) 五関 - 曾根 正江 他 「若年成人における栄養摂取状況と骨代謝マーカーおよび臓器非特異型アルカリホスファターゼ遺伝子多型の関連」第 64 回 日本栄養・食糧学会 2010 年 5 月（日本栄養・食糧学会講演要旨集 231 頁・3L-10a）

4) 五関 - 曾根 正江 他 「若年成人における臓器非特異型アルカリホスファターゼ遺伝子多型と骨代謝マーカーおよび栄養摂取状況の関連」第 57 回 日本栄養改善学会発表 2010 年 9 月（栄養学会誌 第 68 巻第 5 号・303 頁・2010 年）.

5) Goseki-Sone M. et al., Implication of gender Differences in the association between bone-specific alkaline phosphatase activity and serum biochemical parameters or dietary nutrients. アメリカ骨代謝学会 ASBMR 2011 annual meeting, in, (San Diego, California, USA) : M00190:J. Bone Miner. Res.26: S440, 2011.

6) 五関 - 曾根 正江 他 「若年成人における骨型アルカリホスファターゼ活性と血中骨代謝マーカーおよび栄養因子との関連」第 29 回日本骨代謝学会 P1-29、大阪 2011 年 7 月.

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

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

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 |
|--|---|--------------------------------|-----------|-----------|------|
| Matsui Y, <u>Michigami T</u> , Tachikawa K, Yamazaki M, Kawabata H, Nishimura G. | Czeck dysplasia occurring in a Japanese family. | <i>Am J Med Genet A</i> | 149A(10): | 2285-2289 | 2009 |
| Nakamura-Utsunomiya A, Okada S, Hara K, Miyagawa S, Takeda K, Fukuhara R, Nakata Y, Hayashidani M, Tachikawa K, <u>Michigami T</u> , <u>Ozono K</u> , Kobayashi M. | Clinical characteristics of perinatal lethal hypophosphatasia: a report of 6 cases. | <i>Clin Pediatr Endocrinol</i> | 19(1) | 7-14 | 2010 |
| Kimata M, <u>Michigami T</u> , Tachikawa K, Okada T, Koshimizu T, Yamazaki M, Kogo M, <u>Ozono K</u> . | Signaling of extracellular inorganic phosphate up-regulates cyclin D1 expression in proliferating chondrocytes via the Na ⁺ /Pi cotransporter Pit-1 and Raf/MEK/ERK pathway. | <i>Bone</i> | 47(5) | 938-947 | 2010 |
| Yamazaki M, <u>Ozono K</u> , Okada T, Tachikawa K, Kondou H, Ohata Y, <u>Michigami T</u> . | Both FGF23 and extracellular phosphate activate Raf/MEK/ERK pathway via FGF receptors in HEK293 cells. | <i>J Cell Biochem</i> | 111(5) | 1210-1221 | 2010 |

| | | | | | |
|---|---|--|--------|-----------|------|
| Ishida Y., Komaru K., <u>Oda K.</u> | Molecular characterization of tissue-nonspecific alkaline phosphatase with an Ala to Thr substitution at position 116 associated with dominantly inherited hypophosphatasia | <i>Biochim. Biophys. Acta</i> | 1812 | 326-332 | 2010 |
| Ohata Y, Arabori H, Namba N, Kitaoka T, Hira H, Wada K, Nakayama M, <u>Michigami T</u> , Imura A, Nabeshima YI, Yamazaki Y, <u>Ozono K.</u> | Circulating levels of soluble α -Klotho are markedly elevated in human umbilical cord blood. | <i>J Clin Endocrinol Metab,</i> | 96(6) | E943-947 | 2011 |
| <u>Ozono K, Michigami T.</u> | Hypophosphatasia now draws more attention of both clinicians and researchers: a commentary on Prevalence of c.1559delT in ALPL, a common mutation resulting in the perinatal (lethal) form of hypophosphatasias in Japanese and effects of the mutation on heterozygous carriers. | <i>J Hum Genet</i> | 56(3) | 174-176 | 2011 |
| Sugita A, Kawai S, Hayashibara T, Amano A, <u>Ooshima T, Michigami T</u> , Yoshikawa H, Yoneda T. | Cellular ATP synthesis mediated by type III sodium-dependent phosphate transporter Pit-1 is critical to chondrogenesis. | <i>J Biol Chem</i> | 286(4) | 3094-3103 | 2011 |
| Sugano, H., Matsumoto, T., Miyake, K., Watanabe, A., Iijima, O., Mig | Successful gene therapy <i>in utero</i> for lethal murine h | <i>Hum. Gene Ther.</i> | | in press | 2011 |

| | | | | | |
|--|---|-------------------------------------|----|-----------|------|
| ita, M., Narisawa, S., Millán, J.L., Fukunaga, Y., <u>Shimada, T.</u> | ypophosphatasia. | | | | |
| Matsumoto, T., Miyake, K., Yamamoto, S., <u>Ori mo, H.</u> , Miyake, N., Od agaki, Y., Adachi, K., I ijima, O., Narisawa, S., Millán, J.L., Fukunaga, Y., Shimada, T. | Rescue of Severe Infantile Hypophosphatasia Mice b y AAV Mediated Sustaine d Expression of Soluble A lkaline Phosphatase. | <i>Hum. Ge ne Ther.</i> | 22 | 1355-1364 | 2011 |
| Yamamoto, S., <u>Orimo, H.</u> , Matsumoto, T., Iiji ma, O., Narisawa, S., Maeda, T., Millán, J., <u>S himada, T.</u> | Prolonged survival and phe notypic correction of <i>Akp2</i> ^{-/-} hypophosphatasia mice b y lentiviral gene therapy. | <i>J. Bone Miner. R es.</i> | 26 | 135-142 | 2011 |
| Watanabe A, Karasugi T, Sawai H, Banyar Ta ng Naing, Ikegawa S, Orimo H, <u>Shimada T.</u> | Prevalence of c.1559delT i n ALPL, a common mutat ion resulting in the perinat al (lethal) form of hypoph osphatasia in Japanese and effects of the mutation o n heterozygous carriers. | <i>J. Hum. Genet.</i> | 56 | 166-168 | 2011 |

IV. 診断概要

研究奨励分野 研究対象 疾患概要

| | |
|---------|---|
| 【疾患名】 | 低フォスファターゼ症 |
| 【患者数】 | 100-200人、本邦では15万出生に一人の発症と推定 |
| 【概要】 | 低フォスファターゼ症は骨系統疾患の一つで、組織非特異的アルカリフォスファターゼ(ALP)の欠損が原因である。発症時期および症状の広がりに基づいて、胎内で発病する周産期型、生後半年以内に発病する乳児型、小児期に発病し乳歯の早期脱落を伴う小児型、成人期に発病する成人型、症状が歯に限局する歯限局型の5つの病型に分類される。この他、周産期発症でも予後良好な病型も存在する。四肢短縮、内反膝、骨折、骨変形、低身長、痙攣、乳歯早期脱落などの症状を呈する。骨X線像では、くる病類似の所見を呈するが、血中ALP活性は低値である。 |
| 【原因の解明】 | 本症は、ALPの活性低下により発症するが、症状とその原因の因果関係には不明な点が多い。たとえば、ALP活性低下により、ビタミンB6の代謝障害が起こり痙攣を引き起こされると考えられているが、不明な点も多い。また、酵素補充療法に向けて北米において治験が始まっているが、対象患者の選定や治療効果の判定等、残された課題も多い。本症の正確な病型分類を行い、個別の治療・管理指針を確立することを目指す。 |
| 【主な症状】 | 四肢短縮、内反膝、骨痛、骨変形、低身長、痙攣、乳歯早期脱落などの症状を呈する。重症例では呼吸障害により致死的である。乳児型ではしばしば高カルシウム血症を伴い、体重増加不良を呈する。骨強度の低下により易骨折性となる。 |
| 【主な合併症】 | 呼吸障害、体重増加不良、骨折 |
| 【主な治療法】 | 確実な治療法はない。対症療法として人工呼吸、低カルシウムミルク、抗痙攣剤(ビタミン6)。先進的実験的治療法として骨髄移植。今後の期待として、リコンビナントALPによる酵素補充療法。 |
| 【研究班】 | 低フォスファターゼ症の個別最適治療に向けた基礎的・臨床的検討 |

V. アンケート依頼書
(医学部)

平成 21 年 9 月吉日

低フォスファターゼ症に関するアンケート調査（一次調査）のお願い
担当医 殿

拝啓

初秋の候、貴施設ならびに先生方におかれましては、ますます御隆栄のことと御慶び申し上げます。また、先生方の日頃の小児あるいは胎児医療に対する御貢献に厚く御礼申し上げます。突然の御手紙にて失礼致します。

私達は、厚生労働省科学研究費補助金 難治性疾患研究事業「低フォスファターゼ症の個別最適治療に向けた基礎的・臨床的検討」研究班です。この度、小児医療に携わっておられる先生方に御協力を御願いしまして、我国における低フォスファターゼ症の実態把握のための調査研究を実施することになりました。御多忙中のところはなはだ恐縮ではございますが、小児医療、骨系統疾患診療の更なる発展のため、御協力いただけましたら幸甚です。

昨年、北米において、低フォスファターゼ症に対する酵素補充療法の治験が始まりました。また、重症症例に対する骨髄移植の報告もなされており、本症に対する新規治療が実現化に向けて大きく動いております。このような状況に鑑み、我国における低フォスファターゼ症の実態把握がきわめて重要であると考えられることから、この度、本症の遺伝子診断、診療に実績を有する研究者による研究班を組織し、研究を開始いたしました。つきましては、本症の実態を把握し、診断、治療を行う上で必要な環境を整備することを目的として、まず、本研究班の研究分担者が把握しております、本症の御経験をお持ちの施設を対象として、今回のアンケート調査を実施させていただきます。御多忙中のところ大変恐縮ではございますが、10月3日（土）までに返信用封筒にて御回答いただければ幸いです。なにとぞ趣旨を御理解いただき、御協力賜りますよう、お願い致します。

また、ご不明な点がございましたら、御手数ではございますが、下記事務局までごお問い合わせくださいますようお願い申し上げます。

敬具

低フォスファターゼ症研究グループ

低フォスファターゼ症研究グループ

| | | |
|-------|-------|----------------------------------|
| 研究代表者 | 大藪 恵一 | 大阪大学大学院医学系研究科情報統合医学小児科学 |
| 研究分担者 | 島田 隆 | 日本医科大学大学院分子遺伝医学 |
| | 折茂 英生 | 日本医科大学大学院医学研究科医科生物化学分野 |
| | 織田 公光 | 新潟大学大学院医歯総合研究科口腔生化学 |
| | 五関 正江 | 日本女子大学家政学部食物学科栄養学 |
| | 大嶋 隆 | 大阪大学大学院歯学研究科小児歯科学 |
| | 安井 夏生 | 徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部 運動機能外科学 |
| | 道上 敏美 | 大阪府立母子保健総合医療センター研究所 環境影響部門 |

事務局：〒565-0871 大阪府吹田市山田丘 2-2
大阪大学大学院医学系研究科小児科学
TEL：06-6879-3932 FAX：06-6879-3939
大藪恵一、難波範行

アンケート調査回答用紙

施設名：

診療科名：

住所：

電話番号：

回答者名：

よろしければメールアドレス（本調査の目的のみに使用いたします）：

◆アンケート調査内容◆ 該当する項目には○をしてください。

質問1：過去10年間（1999-2009年）に低フォスファターゼ症を経験されたことがありますか？

ある ない

あると答えた先生はお答えください。

質問2：症例数（家系）は何名でしょうか

（ ）人

質問3：発症時期はいつでしょうか？

胎児期（ ）人、 新生児期（ ）人、 乳児期（ ）人

小児期（ ）人、 成年期（ ）人

質問 4 : 2009 年 10 月 1 日現在、生存されていますでしょうか？

生存 () 人、 死亡 () 人

質問 5 : 人工呼吸管理された例は何例ございましたでしょうか？

あり () 人、 なし () 人

質問 6 : 高カルシウム血症を呈した例は何例ございましたでしょうか？

あり () 人、 なし () 人

質問 7 : 痙攣を呈した例は何例ございましたでしょうか？

あり () 人、 なし () 人

質問 8 : くる病様骨変化を呈した例は何例ございましたでしょうか？

あり () 人、 なし () 人

質問 9 : 診断に至るまで、最初に疑われた病名は何だったでしょうか？

低フォスファターゼ症 () 人

その他 () 人 : 具体的な病名 ()

質問 10 : 遺伝子診断を施行されましたでしょうか？

施行した () 人、 施行していない () 人

質問 11 : 低フォスファターゼ症の二次調査にご協力願えますでしょうか？

協力する

内容により協力する

協力しない

よろしければ貴施設についてお答えください。

質問 12：病院全体の病床数は？ () 床

質問 13：小児科の病床数は？ () 床

質問 14：小児科医は何人ですか？

常勤 () 人

非常勤 () 人

質問 15：小児科の入院患者は一年間で何人くらいですか？

() 人

質問 16：分娩数は？

() 人

その他ご意見があればご自由にお書きください（二次調査に期待すること等）

ご回答ありがとうございました。

V. アンケート依頼書
(歯学部)

平成 21 年 9 月吉日

低フォスファターゼ症に関するアンケート調査（一次調査）のお願い
担当歯科医 殿

拝啓

初秋の候、貴施設ならびに先生方におかれましては、ますます御隆栄のことと御慶び申し上げます。突然のお手紙でご迷惑かと思いますが、歯科医療、骨系統疾患診療の更なる発展のため、ご協力いただければ幸いです。

私達は、厚生労働省科学研究費補助金 難治性疾患研究事業「低フォスファターゼ症の個別最適治療に向けた基礎的・臨床的検討」研究班です。この度、小児医療に携わっておられる先生方に御協力を御願いしまして、我国における低フォスファターゼ症の実態把握のための調査研究を実施することになりました。御多忙中のところはなほだ恐縮ではございますが、小児医療、骨系統疾患診療の更なる発展のため、御協力いただけましたら幸甚です。

昨年、北米において、低フォスファターゼ症に対する酵素補充療法の治験が始まりました。また、重症症例に対する骨髄移植の報告もなされており、本症に対する新規治療が実現化に向けて大きく動いております。このような状況に鑑み、我国における低フォスファターゼ症の実態把握がきわめて重要であると考えられることから、この度、本症の遺伝子診断、診療に実績を有する研究者による研究班を組織し、研究を開始いたしました。つきましては、本症の実態を把握し、診断、治療を行う上で必要な環境を整備することを目的として、まず、本研究班の研究分担者が把握しております、本症の御経験ををお持ちの施設を対象として、今回のアンケート調査を実施させていただきます。御多忙中のところ大変恐縮ではございますが、10月3日（土）までに返信用封筒にて御回答いただければ幸いです。なにとぞ趣旨を御理解いただき、御協力賜りますよう、お願い致します。

また、ご不明な点がございましたら、御手数ではございますが、下記事務局までごお問い合わせくださいますようお願い申し上げます。

敬具

低フォスファターゼ症研究グループ

低フォスファターゼ症研究グループ

| | | |
|-------|-------|----------------------------------|
| 研究代表者 | 大藪 恵一 | 大阪大学大学院医学系研究科情報統合医学小児科学 |
| 研究分担者 | 島田 隆 | 日本医科大学大学院分子遺伝医学 |
| | 折茂 英生 | 日本医科大学大学院医学研究科医科生物化学分野 |
| | 織田 公光 | 新潟大学大学院医歯総合研究科口腔生化学 |
| | 五関 正江 | 日本女子大学家政学部食物学科栄養学 |
| | 大嶋 隆 | 大阪大学大学院歯学研究科小児歯科学 |
| | 安井 夏生 | 徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部 運動機能外科学 |
| | 道上 敏美 | 大阪府立母子保健総合医療センター研究所 環境影響部門 |

事務局：〒565-0871 大阪府吹田市山田丘 2-2
大阪大学大学院医学系研究科小児科学
TEL：06-6879-3932 FAX：06-6879-3939
大藪恵一、難波範行

アンケート調査回答用紙

施設名：

診療科名：

住所：

電話番号：

回答者名：

よろしければメールアドレス（本調査の目的のみに使用いたします）：

◆アンケート調査内容◆ 該当する項目には○をしてください。

質問1：過去10年間（1999-2009年）に低フォスファターゼ症を経験されたことがありますか？

ある ない

あると答えた先生はお答えください。

質問2：症例数（家系）は何名でしょうか

（ ）人

質問3：発症時期はいつでしょうか？

胎児期（ ）人、 新生児期（ ）人、 乳児期（ ）人

小児期（ ）人、 成年期（ ）人

