

考えられた2例について HMG-CoA リアーゼの遺伝子解析を行い、遺伝子変異を同定している。

4) その他の遺伝子解析：1例においては3-ヒドロキシ酪酸脱水素酵素欠損症を疑って解析をおこなったが正常であった。また反復性低血糖の症例で、ケトosisをきたす場合にグリコーゲン合成酵素欠損症を否定するために2例で本酵素遺伝子解析を行ったが結果は正常であった。

#### D. 考察

表1に示すように今回過去5年間にケトン体について症例の相談を受けた件数、活性測定、遺伝子解析の件数をまとめてみると、本研究班が発足して、ケトン体の異常に対する関心が高まってきたことが明らかになった。今回は示していないが、個々の症例の主治医との検討、活性測定、遺伝子解析をとおして、非常に重篤なケトアシドーシスを来たしており、生理的なケトosisとは考えられないのに SCOT 欠損ではない症例があり、これらの症例が他の酵素欠損なのか、臨床経過の追跡をふくめた検討が必要である

また低血糖を主体とした症例の相談の中から汎下垂体機能低下症のような内分泌疾患が同定された症例もあり、幅広い相談にのれる体制作りが必要と考えられた。

#### E. 結論

本研究班活動により、ケトン体代謝異常に関する関心が高まり、症例の相談が非常に増加した。今後もこのような活動が必要である。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

原著

1) Fukao T, Sass JO, Kursula P, Thimm E, Wendel U, Ficicioglu C, Monastiri K, Guffon N, Varic I, Zabot M-T, Kondo N. Clinical and molecular characterization of five patients with Succinyl-CoA:3-ketoacid CoA transferase (SCOT) deficiency *Biochimica Biophysica Acta Molecular Basis of Disease* 1812:619-24, 2011

2) Fukao T, Maruyama S, Ohura T, Hasegawa Y, Toyoshima M, Haapalainen AM, Kuwada N, Imamura M, Yuasa I, Wierenga RK, Yamaguchi S, Kondo N. Three Japanese patients with beta- ketothiolase

deficiency whoshare a mutation , c.431A>C(H144P) in ACAT1: subtle abnormality in urinary organic acid analysis and blood acylcarnitine analysis using tandem mass spectrometry. *JIMD reports in press*

総説

1) 深尾敏幸：診療の秘訣 小児の診療における尿ケトン。 *Modern Physician* 31:1126, 2011

#### 2. 学会発表

1) Fukao T, Hori T, Boneh A, Kondo N. Establishment of MLPA method for ACAT1 gene and identification of intragene deletions and duplication caused by Alu sequence-mediated non-equal homologous recombination in beta-ketothiolase deficiency. 2011 Annual symposium of Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism. August 30-September 2, 2011 (Geneva, Switzerland)

2) Fukao T, Yamaguchi S, Takayanagi m, Shigematsu Y, Ishige M, Tanaka T, Takahashi T, Ihara T, Murakami J, Ohtsu Y, Onigata K, Kosaka K, Yorifuji T, Kondo N. HMG-CoA lyase deficiency in Japan:Question-based follow-up study. 2011 Annual symposium of Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism. August 30-September 2, 2011 (Geneva, Switzerland)

3) 深尾敏幸：先天性ケトン体代謝異常症の発症形態と患者数の把握のための調査研究：第14回中部出生前医療研究会3月5日 名古屋 2011

4) 深尾敏幸, 堀友博, 近藤直実：β-ケトチオラーゼ欠損症の遺伝子診断：MLPA法の確立とエクソン欠失、重複の検出：第114回日本小児科学会学術集会 4月15-17日 東京 2011

5) 深尾敏幸, 堀友博, 近藤直実：β-ケトチオラーゼ欠損症の遺伝子診断：MLPA法の確立とエクソン欠失、重複の検出. 第53回日本先天代謝異常学会 11月24-26日 幕張 2011

6) 深尾敏幸、山口清次、高柳正樹、重松陽介、新宅治夫、堀川玲子：日本人 HMG-CoA リアーゼ欠損症の臨床像：研究班におけるアンケート調査から. 第53回日本先天代謝異常学会 11月24-26日 幕張 2011

7) 岡和田祥子, 加藤 寛幸, 勝又元, 古田千左子, 関根 裕司, 山内豊浩, 深尾敏幸. 急性胃腸炎を契機に発見された SCOT( サクシニル-CoA:3- ケト酸 CoA トランスフェラーゼ) 欠損症の1例. 第53回日本先天代謝異常学会 11月24-26日 幕張 2011

8) 長谷川有紀, 高橋知男, 佐野葉子, 中田節子, 小林弘典, 虫本雄一, 山田健治, プレブスレン・ジャミ

ヤン, 長沼邦明, 山口清次: 軽度の多呼吸を契機に GC/MS とタンデムマス・スクリーニングで診断された 3-ヒドロキシ-3-メチルグルタル酸尿症の新生児例. 第 38 回日本マス・スクリーニング学会. 福井, 2011 年 10 月

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

表1 過去5年間のケトン体代謝に関する日本からの相談と解析実績

年 度	相談件数	活性測定	遺伝子(T2)	遺伝子(SCOT)	遺伝子(HL)	遺伝子(HS)	その他
19	6	3		1(0)		1(0)	
20	7	3	2(2)	1(1)			1(0)
21	14	6	1(0)	1(0)		1(0)	
22	24	13	3(0)	3(2)			
23	27	7	1(0)		2(2)	1(0)	2(0)
計	78	32	7(2)	6(3)	2(2)	3(0)	3(0)

遺伝子解析における()内の数字は異常が同定された件数である。

先天性ケトン体代謝異常症（HMG-CoA 合成酵素欠損症、HMG-CoA リアーゼ欠損症、 $\beta$ -ケトチオラーゼ欠損症、SCOT 欠損症）の発症形態と患者数の把握、診断治療指針に関する研究

## 分担研究課題：SCOT 欠損症の長期経過に関する研究

研究分担者 新宅治夫 所属 大阪市立大学大学院医学研究科発達小児医学

### 研究要旨

典型的 SCOT 欠損症の兄妹例の長期経過に関して追跡調査を行った。乳幼児期を過ぎてもケトーシスが持続し、学童期を通じて尿ケトン体は強陽性（3+~4+）を認めたが、臨床症状はなく発熱やクラブ活動での疲労などのストレスがあっても日常生活に異常なく過ごしていることが確認された。

### A. 研究目的

SCOT 欠損症は、乳児期に著しいケトアシドーシスで発症し死亡することもある先天性ケトン体代謝異常症である。日常診療の中ではいわゆる自家中毒と区別がつきにくく重篤なケトアシドーシスを繰り返すなかで重症化するが、早期に診断がつけば発作を未然に防ぎ正常発達が期待できる。そこで本研究の目的は、典型的 SCOT 欠損症の早期診断例において早期治療を行った兄妹例につき長期的な予後について調査検討した。

### B. 研究方法

酵素活性の測定はリンパ球、皮膚線維芽細胞を用いて行った。出生前診断は胎児絨毛と培養羊水細胞を用いて酵素活性の測定により行った。症例 6 と症例 7 の兄妹例については自宅で尿ケトン体のチェックを行い、年に数回血中ケトン体の測定のために外来通院し、現在まで 18 年間経過観察を行った。

（倫理面への配慮）

家族の希望により出生前診断の目的と手技について説明し同意を得て実施した。

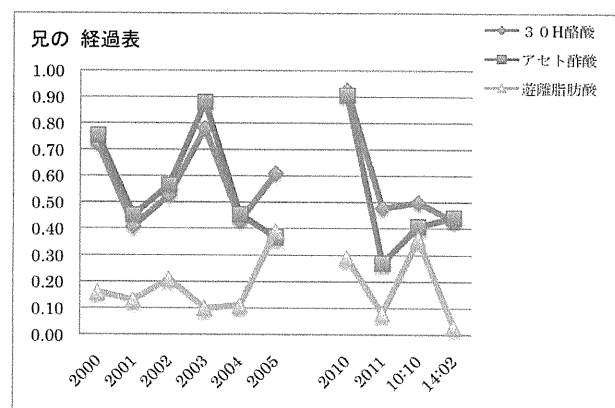
### C. 研究結果

兄は 1994 年我々が発見した本邦初例で、その妹はその次子で出生前診断にて本症と診断したが両親の希望で妊娠継続し出生した本邦第 2 例である。

この症例の兄妹は学童期を通じて無症状であったが、自宅で行っていた尿中ケトン体のチェックでは常に陽性であった。

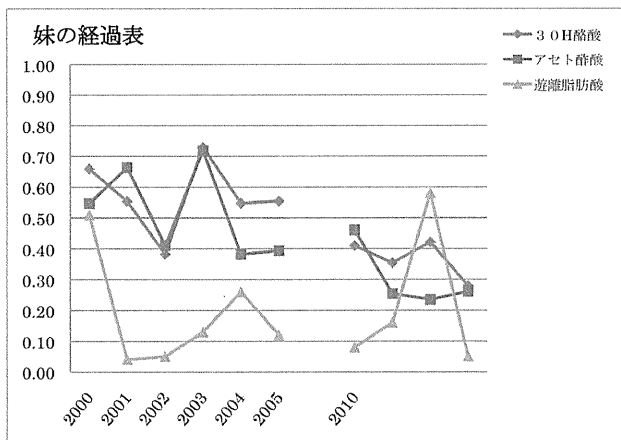
【症例：兄】1993/9/16 生まれの男児で、周産期に異常なし。生後 5 ヶ月に胃腸炎に罹患し嘔吐で入院した。生後 6 ヶ月に嘔吐、筋緊張低下、多呼吸、末梢チアノーゼで発症し、重症の代謝性アシドーシス（pH7.08, BE-22.2, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 1mmol/L）と尿ケトン強陽性を認めた。その他の血糖、乳酸、ピルビン酸、クレアチンキナーゼ、アンモニア、アミノ酸などの生化学的検査は正常であった。血中アセト酢酸 4.5 mmol/L, 3 ヒドロキシ酪酸 7.7

mmol/L であった。アルカリ剤とグルコースの点滴でアシドーシスは 4 日後に改善した。しかし、ケトン血症（アセト酢酸 1.2 mmol/L, 3 ヒドロキシ酪酸 1.7 mmol/L）は持続した。尿の GCMS では上記のケトン体の上昇以外特徴的な有機酸代謝の異常は認めなかった。これらの結果からケトン体代謝異常症が疑われたため、SCOT 活性の測定を行い診断した。その後も胃腸炎などの感染症でケトン血症を認めたがいずれも入院又は外来で点滴を受け改善した。その後の経過は順調で、学童期に入っても尿中ケトンは常に陽性（2+から 3+）で、血中ケトン体も 0.86~1.83（平均 1.25）mmol/L であったが、無症状に経過していた。精神発達も運動発達も共に正常で、現在 17 歳で普通の高校に進学しサッカーの選手としてクラブ活動も行っている。サッカーの練習後には尿ケトン体は 4+ となるがしんどい以外特に異常所見無し。身長 177cm, 体重 60kg でやや細身。



【症例：妹】1995/10/19 生まれの女児で、症例 1 の妹のため出生前診断で SCOT 欠損症と診断されていた。周産期に異常なく、生後 4 ヶ月の健診時に尿ケトン（4+）でケトン血症（ケトン体 4 mmol/L）を認めたが無症状であった。その後も乳幼児期を通じて無症状で経過していた。学童期に入っても尿中ケトン体は常に陽性（1+から 3+）で、血中ケトン体も 0.79~0.95（平均 1.25）

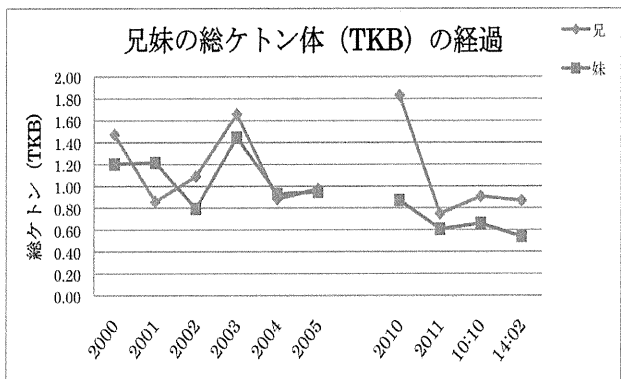
mmol/Lであったが無症状に経過し発達は正常であった。現在 16 歳で身長 161cm, 体重 46kg でやや細身。



#### D. 考察

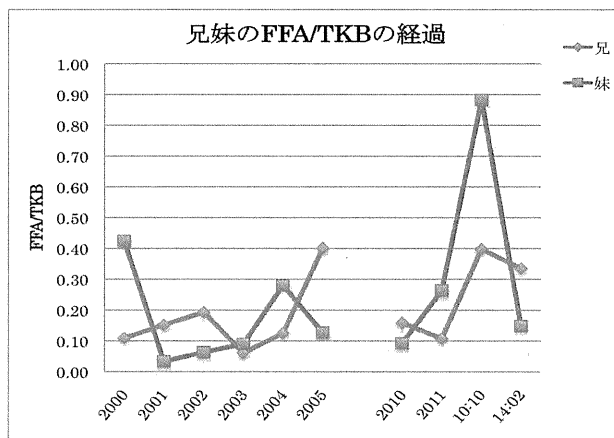
SCOT 欠損症は意識消失を伴う重度のケトアシドーシス発作をおこすが、血糖、乳酸、アンモニア値はほぼ正常で、尿中有機酸分析でもケトン体の増加以外有機酸代謝異常の所見がないため、診断がつかないこともある。本症は新生時期から乳児期に発症し、残存活性の低いものは早期に発症し死亡している。残存活性が高い場合 1 歳を越えて発症する事もあり、また症状は比較的軽いと思われるが、重症のケトアシドーシス発作を繰り返すこともあるため、少しでも本症が疑われた場合早期に酵素診断を行い注意深い経過観察が必要と考えられた。

今回の兄妹例の長期フォローでは、外来での血中総ケトン体 (TKB) が常に高値 (下図) であるだけでなく、自宅でチェックしている尿中ケトン体も常に陽性の状態が続いていても、学童期には全く無症状で経過し、精神発達も全く正常であることが確認された。また身体発育もやや細身の傾向が認められたものの全く正常であった。



一般に SCOT 欠損症の場合、アシドーシス発作時の遊離脂肪酸 (FFA)、血中ケトン体の同時測定は診断上非常に有用であり、非発作時においても食後 2 時間などケトン体が本来低いはずの時間帯で著しく高い場合はケトン体利用障害の

可能性がある。生理的なケトーシスでは遊離脂肪酸もケトン体と同様に高くなるが、ケトン体利用障害ではケトン体の値は遊離脂肪酸の値と比して高く、空腹やストレス早期から遊離脂肪酸 (FFA) と総ケトン体 (TKB) の比は 0.3 以下となる。この兄妹例の FFA/TKB 比の経過では、ほぼ常に 0.3 を下回る低値となっている (下図左)。また食事前 (10:10) と食後 4 時間 (14:02) の FFA/TKB 比はこの兄妹では食後に低下していることが特徴的であった (下図右)。このような状況では感染症などのストレスにより容易にケトアシドーシスが発症すると考えられる。しかし、この兄妹例では学童期に入って発熱を伴う感染症に罹患しても、一度もアシドーシス発作を認めていない。このように一定の年齢に達した患者がケトーシスを伴いながらもほとんど発症しない事実から、逆に乳幼児期の早期発見と予防的な治療により乳幼児期を無事に経過すれば、その後はほとんど無治療で良好な発育発達が望めると考えられる。



#### E. 結論

SCOT 欠損症の診断にはケトアシドーシスを認め少しでも本症が疑われた場合早期に酵素診断を行い、乳幼児期には注意深い経過観察が必要と考えられた。しかし、乳幼児期を過ぎればケトーシスが持続していても発育発達にはあまり影響せず正常に成長することが確認された。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

特になし

##### 2. 学会発表

深尾敏幸、山口清次、重松陽介、高柳正樹、新宅治夫、堀川玲子 「先天性ケトン体代謝異常症の発症形態と患者数の把握、診断指針に関する研究」班

第 53 回日本先天代謝異常学会総会 平成 23 年 11 月 24~26 日、幕張、2011

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

先天性ケトン体代謝異常症（HMG-CoA 合成酵素欠損症、HMG-CoA リアーゼ欠損症、 $\beta$ -ケトチオラーゼ欠損症、SCOT 欠損症）の発症形態と患者数の把握、診断治療指針に関する研究

分担研究課題：重篤なケトアシドーシス症例に対するグルコースインスリン療法

研究分担者 堀川 玲子（国立成育医療研究センター 内分泌代謝科）

## 研究要旨

小児ケトン性低血糖症には重症のケトアシドーシスを来す症例がある。このような症例に対する有効な治療法について検討することを目的とし、グルコースインスリン療法の有用性を検討した。対象は重症または頻回のケトン性低血糖症にて当院を受診した 20 例。うち 5 例が精査にて基礎疾患を診断された。速やかな糖輸液による初期治療の重要性が示された一方、インスリン分泌不全やミトコンドリア機能不全を伴った症例に対しては、代謝改善のためにインスリンや IGF-I のアナボリックホルモン併用が有効であることが示された。

### A. 研究目的

ケトン性低血糖症は、小児救急外来で比較的高い頻度で経験される。幼少児で比較的食が細い場合、空腹時間が長時間になるとケトン血清低血糖を来すことは稀ではなく、多くの症例ではアシドーシスは軽度で、救急外来での糖輸液のみで回復するが、なかには重症のケトアシドーシスを来す症例がある。このような症例に対する有効な治療法について検討することを目的とし、グルコースインスリン療法の有用性を検討した。

### B. 研究方法

**対象** 国立成育医療研究センター 救急外来受診者のうち、重症及び反復する嘔吐・低血糖がありケトン性低血糖症と臨床診断された症例について、過去 3 年間に診療依頼のあったものは 12 例あった。また、他院から紹介された同様の症状有りケトン性低血糖症が疑われた症例は、3 年間で 8 例あった。

**方法** 上記症例の診断、臨床経過と治療法の有効性を、診療録から後方視的に検討した。

### C. 研究結果

対象のうち、基礎疾患を有していたものは 5 例あった。診断は、糖原病 9 型 1 例、糖原病 1b 型 1

例、シトリン欠損症（シトリン欠損による新生児肝内胆汁うっ滞）1 例、複合型下垂体機能低下症 2 例であった。

救急外来受診時の治療は、初期には生理食塩水の輸液がなされており、低血糖に気付かれた後、ブドウ糖静脈注射がなされていた。ブドウ糖注射は、20%ブドウ糖 1~2ml/kg 体重を 1 回量として、特に重症例では 2-3 回反復して静脈注射が行われていた。静脈注射後は糖を含んだ輸液がなされていた。救急外来における低血糖治療後の血糖頂値は、 $157 \pm 35$ mg/dl で、最高値は 290mg/dl であった。糖原病 1b 型では、血糖値 180mg/dl におけるインスリン分泌能は  $2 \mu$ U/ml 未満であった。

これらの症例における初期の尿中ケトン体は 2~3+ であった。初期輸液のブドウ糖濃度は 5~7.5% で、特にアシドーシスの進んで重症例ではブドウ糖 10% の輸液によりケトアシドーシスの改善がみられた。一方、糖原病 1b 型と最終診断された症例では、初期に重症ケトアシドーシスを呈し、この際の輸液中糖濃度を 4% としたところ血中乳酸値が 10mmol/l まで上昇した。輸液中のブドウ糖を除いたところ、乳酸値は 5mmol/l に低下した（図）。この症例では、血中乳酸値高値、血中乳酸/ピルビン酸比 > 20、髄液乳酸値上昇していたことから、当初ミトコンドリア異常症が疑われたが、状態が

安定した後に行った検査において、高乳酸血症がブドウ糖投与により改善し、好中球減少も明らかとなり、最終的に糖原病 1b 型と遺伝子診断された。

#### D. 考察

本研究で対象となった 20 例のうち、精査にて基礎疾患を有することが明らかとなったのは 5 例、25%であった。

今回の検討では、ケトン性低血糖症においては適切な糖輸液により速やかな状態の改善が認められた。特に重症のケトアシドーシスにおいては、10%糖輸液がケトアシドーシス改善に有効であった。

近年普及されてきた小児救急のマニュアルでは、救急外来における初期輸液は生理食塩水となっている。しかし、一般的な小児の胃腸炎等による脱水症やケトン性低血糖症においては、糖輸液が必須である。また、先天代謝異常症における代謝不全においては、一部のミトコンドリア異常症など特殊な病態を除き、輸液中糖濃度は 10%が推奨されている。今回の症例でも、初期治療における糖輸液の重要性が示された。救急においては、生理食塩水の比較的大量輸液をマニュアルに従って漫然とおこなうと、ケトアシドーシスも低血糖も改善せず危険なこともあるため、血糖値と（尿中）ケトン体のチェックは必須である。特に小児においては、かつての 1 号輸液（ブドウ糖 2.6%）にあるような糖の添加を早急に考慮すべきであると考えられる。

今回の検討では、救急外来において、低血糖に気付かれた後の糖負荷により血糖値が急上昇している症例が認められた。この原因として、以下の 2 点が考えられた。1) ブドウ糖急速静注量の過剰、2) インスリン反応性の低下。1) については、初期の静注量が 20%ブドウ糖 1ml/kg 体重の一般的な投与量をこえて投与が必要な例は稀であり、静注後に糖の入った輸液を継続することでより緩やかで持続的な血糖上昇と維持を図ることができるものと思われた。特に低血糖が遷延

していたと思われた糖原病 1b 型の症例では、インスリン分泌反応が低下しており、このような症例ではケトアシドーシス改善のためにも高濃度糖輸液にインスリン投与を併用することも必要である。

一方、糖原病 1b 型では、重症ケトアシドーシスの治療過程で一過性に高乳酸血症の糖輸液による悪化を認めた。重症代謝不全においては、ミトコンドリア機能が一過性に低下し、糖の処理が出来ずに糖負荷が乳酸産生を亢進させてしまうことが考えられる。今回経験した症例では、ブドウ糖負荷は一時的に中断せざるを得なかったが、重症低血糖を回避しつつ代謝不全からアナボリックな状態へ移行させるためには、糖負荷と同時にインスリンのようなアナボリックホルモンの投与を考慮すべきであると考えられた。以前我々は、有機酸血症の代謝不全時に高度のミトコンドリア機能不全と高度インスリン抵抗性を来した症例を経験し、糖輸液と IGF-I 投与にて劇的に改善したことを報告した。インスリンの他、IGF-I のようなアナボリックホルモンの有用性が示唆され、今後重症な低血糖性ケトアシドーシス症例に対する治療として考慮しても良いと思われた。

#### E. 結論

小児ケトン血性低血糖症には重症ケトアシドーシスを呈する例や頻回に発作を繰り返す例が見られ、代謝/内分泌性基礎疾患を有する例が存在した。速やかな糖輸液による初期治療の重要性が示された一方、インスリン分泌不全やミトコンドリア機能不全を伴った症例に対しては、代謝改善のためにインスリンや IGF-I のアナボリックホルモン併用が有効であることが示された。

#### F. 研究発表

##### 学会発表

1) 宮下健悟、山本晶子、西垣五月、水野裕介、野田雅裕、内木康博、堀川玲子 Glycogen storage disease type 1b の 8 例の臨床像と生体肝移植予後。第 53 回日本先天代謝異常学会総会（千葉、2011 年 11 月 26 日）

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

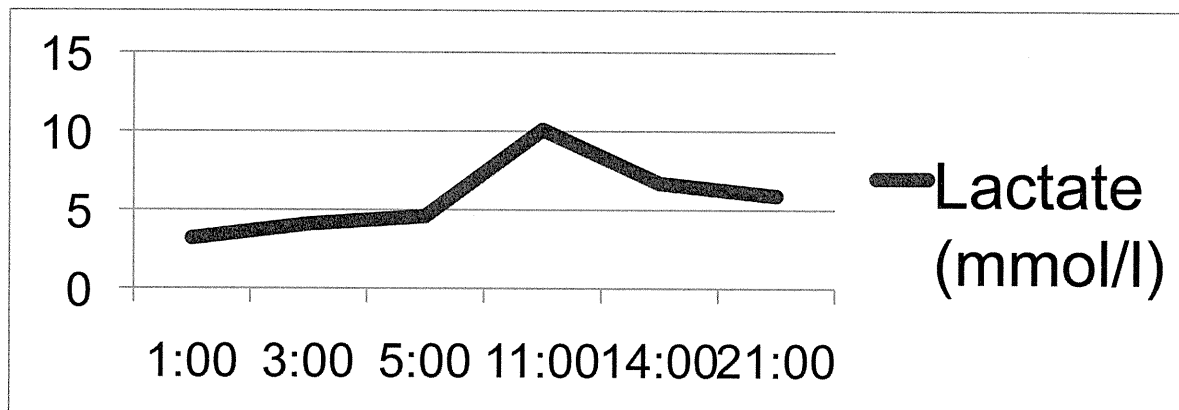
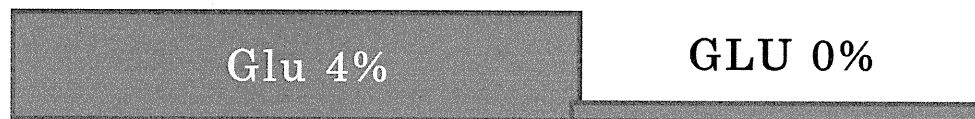
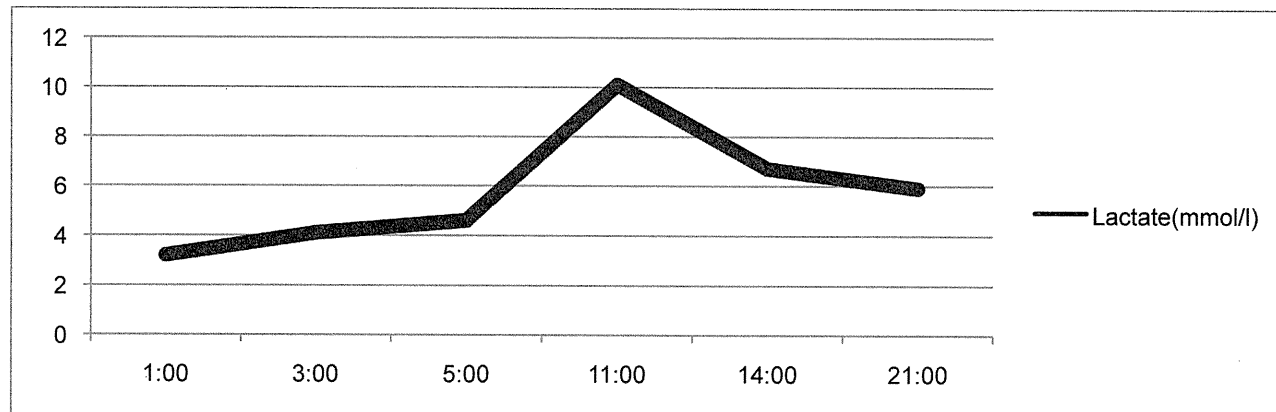
2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

糖原病 1 b 型における血中乳酸値の糖輸液による変化



先天性ケトン体代謝異常症（HMG-CoA 合成酵素欠損症、HMG-CoA リアーゼ欠損症、 $\beta$ -ケトチオラーゼ欠損症、SCOT 欠損症）の発症形態と患者数の把握、診断治療指針に関する研究

分担研究課題： HMG-CoA リアーゼ欠損症の化学診断

研究分担者 重松陽介(教授) 所属 福井大学医学部

## 研究要旨

既診断 HMG-CoA リアーゼ欠損症例のデータを元に作成した診断指標を用いて、新生児マススクリーニングおよびハイリスク・スクリーニングで確実に化学診断出来るか検討した。濾紙血中アシルカルニチン分析では、スクリーニング対象者において C5-OH カルニチン(3-ヒドロキシイソバレリルカルニチン)の上昇がみられる例があったが、C6-DC カルニチン(3-メチルグルタルカルニチン)が増加している例は見られなかった。これらスクリーニング陽性例での尿有機酸分析では、3-ヒドロキシ-3-メチルグルタル酸を初めとする診断特異的有機酸が増加している例はなく、3-ヒドロキシイソ吉草酸や3-メチルクロトニルグリシンが増加する3-メチルクロトニル CoA カルボキシラーゼ欠損症やビオチン欠乏の例が化学診断された。

## A. 研究目的

3-ヒドロキシ-3-メチルグルタル CoA (HMG-CoA) リアーゼ欠損症(本症)においては、代謝ブロックの部位である HMG-CoA から上流の3-メチルクロトニル-CoA までのアシル CoA が蓄積する。3-ヒドロキシイソバレリル CoA と3-メチルグルタル CoA はそれぞれカルニチンと結合し、3-ヒドロキシイソバレリル(C5-OH)カルニチンと3-メチルグルタル(C6-DC)カルニチンとなる。前年の研究により、その増加の程度はロイシンの異化代謝の亢進状況によって変化し、C6-DC カルニチンは異化亢進状態でのみ増加することが示唆された。本症の尿有機酸の異常については、疾患特異的な異常有機酸は異化亢進のあるなしにかかわらず認められていた。

今回、これら疾患特異的なアシルカルニチン指標が、新生児スクリーニングおよびハイリスク・スクリーニングで確実に化学診断に結びつけられるか検討した。

## B. 研究方法

タンデムマス・スクリーニング試験研究及びハイリスク・スクリーニングでの濾紙血・血清アシルカルニチン分析は既報の方法を用いて行った。尿有機

酸分析も既報の通り、酢酸エチルで抽出操作を行い、溶媒相を窒素気流下で濃縮乾涸し、乾涸残渣を TMS 誘導体化し、ガスクロマト・質量分析(GC/MS)法で分析・定量した。

## C. 研究結果

タンデムマス・スクリーニング試験研究では約 5.2 万新生児をスクリーニングし、ハイリスク・スクリーニングでは約 620 検体を分析した。タンデムマス・スクリーニング試験研究では 4 例で C5-OH カルニチン上昇がみられ、3 例が早産低出生体重児で、1 例が3-メチルクロトニル CoA カルボキシラーゼ欠損症であった。早産低出生体重児では、直後の再採血では C5-OH カルニチン軽度上昇があったが、その後数週間後の採血では正常化し、尿有機酸分析では異常は見られなかった。

ハイリスク・スクリーニングでは、2 3 例で C5-OH カルニチン上昇がみられ、そのうちの多くの乳児期早期の早産低出生体重児では、尿有機酸分析で 3-ヒドロキシイソ吉草酸の軽度排泄増多がみられ、軽度のビオチン欠乏状態と診断した。また、数例の食事アレルギー治療用ミルクを摂取している乳児で、3-ヒドロキシイソ吉草酸のみならず3-メチルクロトニルグリシンも著しく増加していたが、ピ



オチン補充により有機酸排泄は速やかに正常化した。

尿有機酸分析で HMG-CoA リアーゼ欠損症と診断された症例はなかった。

#### D. 考察

軽度のビオチン欠乏では濾紙血中の C5-OH カルニチンの上昇が最も鋭敏な指標であり、血清では C5-OH カルニチンの上昇が見られないことが多い。また、尿有機酸分析では、3-ヒドロキシイソ吉草酸の排泄増多が最も鋭敏なビオチン欠乏の指標とされている。

新生児スクリーニングや乳児期のハイリスク・スクリーニングでは、濾紙血を分析することが多く、早産低出生体重児や食事アレルギー疾患児のビオチン欠乏状態が C5OH カルニチンの上昇としてしばしば観察される。HMG-CoA リアーゼ欠損症においても異化亢進状態でない場合、C6-DC カルニチンの上昇が見られず、C5-OH カルニチンの上昇のみが検出されると考えられ、ビオチン欠乏やメチルクロトニル CoA カルボキシラーゼ欠損症、複合カルボキシラーゼ欠損症などとともに鑑別対象疾患となる。

このような場合、尿有機酸分析が最も確実な化学診断法であり、HMG-CoA リアーゼ欠損症では、3-ヒドロキシ-3-メチルグルタル酸の排泄増多が疾患特異的な有機酸であるので、診断は容易であると考えられる。

新生児期に急性発症した HMG-CoA リアーゼ欠損症患者が最近診断され、その新生児期濾紙血のアシルカルニチン分析では、著しく増加した C5-OH カルニチンが確認されている。この例も軽症例ではないので、当然の結果であり、未だ確認されていない軽症例でどのような値となるかは今後の検討を待ちたい。

#### E. 結論

本症は、新生児期のタンデムマス・スクリーニングにおいても、C5OH カルニチンを主たるスクリーニング指標とし、C6DC カルニチンと C5OH/C0 比を補助スクリーニング指標とすることで発見することができると考えられる。さらに、尿有機酸分析での化学診断により、早期からの治療が行われれば、本症患者の神経学的予後の改善が期待される。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1) 白崎仁幸子, 河北亜希子, 吉川利英, 安富素子, 畑郁江, 重松陽介, 眞弓光文, 大嶋勇成 厳格な食物除去によりクレアチンキナーゼ高値と低カルニチン血症を呈した食物アレルギーの 1 例. 日本小児アレルギー学会誌. 25(2) ; 133-137, 2011.

##### 2. 学会発表

1) 重松陽介: タンデムマスを導入した新しい新生児マススクリーニング タンデムマス・スクリーニングの実際とピットフォール. 第 114 回日本小児科学会学術集会. 2011, 8. 東京

2) 北岡千佳, 伊藤順庸, 犀川太, 米澤克隆, 畑郁江, 重松陽介, 深尾敏幸: 断乳と感染を契機に重篤なケトアシドーシス発作を来したサクシニル-CoA:3-ケト酸 CoA トランスフェラーゼ(SCoT)欠損症の 1 例. 第 301 回日本小児科学会北陸地方会. 2011,

3. 金沢.

#### H. 知的財産権の出願・登録 なし

## 分担研究課題

### タンデムマス・有機酸診断、診断指針作成、症例スクリーニング

研究分担者 山口清次（島根大学医学部小児科学）

#### 研究要旨

日本を含めたアジア諸国の $\beta$ ケトチオラーゼ欠損症患者の代謝プロフィールを検討し、尿中有機酸、血中アシルカルニチンによる診断の有用性を検討した。新たに診断された症例はベトナムの4例で、いずれも尿中有機酸異常（2-メチル-3-ヒドロキシ酪酸（2M3HB）、チグリルグリシン（TG）の排泄増加）と血中アシルカルニチンの異常（C5:1、C5-OHの上昇）が著明であり、質量分析による診断は非常に有効であった。

また今年度はHMG-CoA リアーゼ欠損症（HMG 尿症）の新生児例で、タンデムマス・スクリーニングが陽性であった症例を経験した。本疾患はタンデムマス・スクリーニングの対象疾患であるが、わが国ではこれまでにスクリーニング診断例はなかった。これまでの診断例はいずれも発症後診断であり、死亡例や重度の後遺症を残した症例が多いが、今回の症例は正常発達を獲得しており、タンデムマス・スクリーニングによる恩恵を強く受ける疾患であることを示唆していた。

また、In vitro probe assay によるケトン体代謝異常症の酵素学的スクリーニング方法の開発のため、今年度は安定同位体ラベルのケトン体負荷による皮膚線維芽細胞中のアセチルカルニチン生成量について検討した。しかしコントロールとケトン体代謝異常では有意な差は観察されなかった。C4-OH はコントロールと疾患でいずれも生成量は低下したが生成量が非常に低く有意差を判断できなかった。ブドウ糖フリーや培養時間などの培養条件について、再検討が必要である。

#### 研究協力者

長谷川有紀、小林弘典、虫本雄一、ジャミヤン・プレブスレン、山田健治、高橋知男

（以上 島根大学小児科）

重松陽介（福井大学看護学科）

深尾敏幸（岐阜大学小児科）

#### A. 研究目的

$\beta$ ケトチオラーゼ（T2）欠損症は間欠的に起こる重度のケトosis発作を特徴とする。発作が予防できれば正常発達が可能な疾患である。一方小

児がいったん重篤なケトアシドーシス発作に陥ると、死亡したり重度の中枢神経障害を残す可能性のある疾患である。このようなケトosis発作を主徴とするケトン体代謝異常を発症前に診断できれば、障害予防に貢献する。

今年度は、昨年に引き続いてアジア諸国と日本人の $\beta$ ケトチオラーゼ欠損症患者の代謝プロフィールを比較検討した。また、HMG-CoA リアーゼ欠損症（HMG 尿症）の新生児診断症例を経験したので、本症の新生児タンデムマス・スクリーニングの有用性を検討した。さらに質量分析などの生

化学診断が困難なサクシニル-CoA : CoA トランスフェラーゼ (SCOT) 欠損症などのケトン体代謝異常症について、培養細胞とタンデムマスを用いた in vitro probe assay 法によるケトン体代謝異常の酵素診断測定系確立のため、安定同位体ラベルを使用した追加実験を行った。

## B. 研究方法

1)  $\beta$  ケトチオラーゼ (T2) 欠損症の代謝プロフィールの検討

2010 年から 2011 年にかけて島根大学で新たに診断した症例の尿中有機酸所見と血中アシルカルニチン所見を検討した。

2) HMG-CoA リアーゼ欠損症 (HMG 尿症) におけるタンデムマス・スクリーニングの有用性の検討

2011 年末までに島根大学で診断された 4 症例の中で検討した。

3) in vitro probe assay 法による安定同位体ラベルを使用したケトン体代謝異常診断の基礎的検討

正常コントロールと SCOT 欠損症、T2 欠損症患者の培養皮膚線維芽細胞に 3-OH-酪酸の安定同位体 5mM を負荷して 96 時間培養し、タンデムマスによる培養液中のアシルカルニチンプロフィールを分析することで、ケトン体利用能を評価できるかを検討した。

### (倫理面への配慮)

分析結果を診断後の治療に役立てるため、患者の尿、血液検体は連結匿名化して分析を行った。その他「臨床研究に関する倫理指針」に基づき、患者の個人情報について管理を行った。

## C. 研究結果

(1) 新たに診断された症例はベトナムの 4 症例であった。全例に尿中有機酸分析で 2M3HB と TG の著明な排泄増加を、血中アシルカルニチン分析で C5:1、C5-OH の上昇を認めた。

(2) HMG 尿症の 4 例は全て発症後診断症例であ

った。2010 年以前に診断した 3 症例はいずれも強い低血糖から意識障害やけいれんを生じており、てんかんや発達遅滞などの後遺症を残した。一方、2011 年に診断された新生児症例は多呼吸と軽度のアンモニア高値を契機に尿中有機酸分析で診断された。日齢 5 のガスリーろ紙血を用いてタンデムマス分析を行ったところ、C5-OH が有意に上昇しており、新生児スクリーニングで発見できることを確認した。

(3) 細胞でケトン体が利用されるとアセチル CoA が生成されることを利用して、基質に安定同位体ラベルの 3-ヒドロキシ酪酸を負荷して 96 時間培養して、アセチル-CoA の産生量を間接的アセチルカルニチン (C2) 産生量を測定して検討した。そのほか、参考として 3-ヒドロキシブチリルカルニチン (C4-OH) も測定した。図 1 に示すように、ケトン体負荷前後で正常と患者の間でアセチルカルニチンの変化に明らかな差は認められなかった。また SCOT 欠損症ではケトン体の利用障害があるため、C4-OH が停滞すると仮説を立てたが、正常と有意な差はみられなかった。

## D. 考察

T2 欠損症は、この 2 年間では日本人症例がなかったのに対し、ベトナムでは 4 症例が発見された。これまでの報告同様、南アジアでの発症頻度が高いことを裏付けるものであった。これらの症例では質量分析での異常検出頻度が高く、生化学診断が可能であり、南アジアでの新生児マススクリーニングの対象として今後重要な疾患と考えられる。一方、我が国では未だに発見例はなく、質量分析での異常検出頻度も低い。またアシルカルニチンの異常も低く、新生児マススクリーニングでは見逃す可能性が高い。現時点では一次対象疾患にはあてはまらないであろう。

次に HMG 尿症が新生児タンデムマス・スクリーニングで診断可能であったという事実は、本疾患の長期予後の改善を期待させる。本疾患が新生児期に診断されれば、早期の糖分補給など簡単な治

療により障害発生を予防できると考えられる。実際に今回発見された症例は、乳児期に発熱を認めたが早期の輸液でアシドーシス発作を来すことなく、現在まで正常に発達をしており、HMG 尿症がタンデムマス・スクリーニングによる恩恵を強く受ける疾患であることを示唆していた。

In vitro probe assay では、昨年の検討でアシルカルニチンの変化に差が認められなかったことから、安定同位体ラベルの 3-ヒドロキシ酪酸を負荷して、負荷前後の正常、T2 欠損症、SCOT 欠損症を比較したところ、アセチルカルニチンの変化に明らかな差はみられなかった。C4-OH の産生はコントロールと疾患群でいずれも低下したが、産生量が非常に低く、有意差は判断できなかった。

## E. 結論

本研究により T2 欠損症は南アジアで頻度が高く、生化学的異常も目立つことが明らかとなった。HMG 尿症はタンデムマス・スクリーニングが予後の改善に有用な可能性が示唆された。ケトン体代謝異常を酵素学的に評価する目的で、in vitro probe assay の応用を試みたが、今回もケトン体代謝異常に特異的所見は得られなかった。今後、培養条件などを再検討する必要がある。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Mushimoto Y, Fukuda S, Hasegawa Y, Kobayashi H, Purevsuren J, Li H, Taketani T, Yamaguchi S: Clinical and molecular investigation of 19 Japanese cases of glutaric acidemia type 1. *Molecular Genetics and Metabolism* 102(3): 343-348, 2011 (March)
- 2) Fukao T, Maruyama S, Ohura T, Hasegawa Y, Toyoshima M, Haapalainen AM, Kuwada N, Imamura M, Yuasa I, Wierenga RK, Yamaguchi S, Kondo N: Three Japanese patients with beta-ketothiolase deficiency whoshare a mutation, c.431A>C(H144P) in ACAT1: subtle abnormality in urinary organic acid analysis and blood

acylcarnitine analysis using tandem mass spectrometry. *JIMD reports*, in press

- 3) 久保田一生, 深尾敏幸, 堀 友博, 小林弘典, 船戸徳徳, 長谷川有紀, 山口清次, 近藤直実: カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ 2 欠損症のろ紙血血清のアシルカルニチンプロファイルの経時的変化. *日本小児科学会雑誌* 115(5): 956-960, 2011 (5月)
- 4) 山口清次, 重松陽介, 河地 豊, 福士 勝: 新生児マス・スクリーニング検査施設基準 日本マス・スクリーニング学会制定(2010年3月). *日本マス・スクリーニング学会誌* 21(3): 207-209, 2011 (12月)

### 2. 学会発表

- 1) Yamaguchi S, Li H, Purevsuren J, Mushimoto Y, Kobayashi H, Hasegawa Y, Fukao T, Fukuda S: A hypolipidemic drug, bezafibrate, can be a new treatment option for mitochondrial fatty acid oxidation disorders. The 7th Congress of Asian Society for Pediatric Research. Denver, USA, April 2011
- 2) Fukao T, Yamaguchi S, Takayanagi M, Shigematsu Y, Ishige M, Tanaka T, Takahashi T, Ihara T, Murakami J, Ohtsu Y, Onigata K, Kosaka K, Yorifuji T, Kondo N: HMG-CoA lyase deficiency in Japan: Question-based follow-up study. Annual Symposium of the Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism. Geneva, Switzerland, August 2011
- 3) 山口清次: ベザフィブレードのミトコンドリアβ酸化異常症に対する治療 -in vitro probe assay による評価-. 第53回日本小児神経学会総会. 横浜, 2011年5月
- 4) 山口清次, 李紅, Purevsuren J, 古居みどり, 山田健治, 虫本雄一, 小林弘典, 長谷川有紀, 深尾敏幸, 福田誠司: タンデムマスと培養細胞を用いる in vitro probe assay の応用: ベザフィブレードのミトコンドリアβ酸化異常症に対する効果の評価. 第36回日本医用マスペクトル学会年会. 大阪, 2011年9月
- 5) 虫本雄一, 小林弘典, プレブスレン・ジャミヤン, 山田健治, 高橋知男, 長谷川有紀, 御牧信義, 山口清次: タンデムマス法による新生児スクリーニングを契機に発見された母親のメチルクロトニルグリシン尿症. 第38回日本マス・スクリーニング学会. 福井, 2011年10月
- 6) 長谷川有紀, 高橋知男, 佐野葉子, 中田節子,

小林弘典, 虫本雄一, 山田健治, プレブスレン・ジャミヤン, 長沼邦明, 山口清次: 軽度の多呼吸を契機に GC/MS とタンデムマス・スクリーニングで診断された 3-ヒドロキシ-3-メチルグルタル酸尿症の新生児例. 第 38 回日本マス・スクリーニング学会. 福井, 2011 年 10 月

7) 深尾敏幸, 山口清次, 高柳正樹, 重松陽介, 新宅治夫: 日本人 HMG-CoA リアーゼ欠損症の臨床像: 研究班におけるアンケート調査結果から. 第 53 回日本先天性代謝異常学会. 東京, 2011 年 11 月

8) 虫本雄一, プレブスレン ジャミヤン, 小林弘典, 長谷川有紀, 山田健治, 山口清次: In vitro probe assay によるカルニチントランスポーター機能評価法: 原発性カルニチン欠乏症の酵素診断. 第 53 回日本先天性代謝異常学会. 東京, 2011 年 11 月

9) Nguyen K-N, Vu D-C, Nguyen H-T, Bui T-P, Can

N-T-B, Khu D-T-K, Nguyen L-T, Yamaguchi S, Hasegawa Y, Purevsuren J, Kobayashi H: Methylmalonic acidemia in Vietnamese patients: Clinical characteristics and outcome. 第 53 回日本先天性代謝異常学会. 東京, 2011 年 11 月

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

該当なし

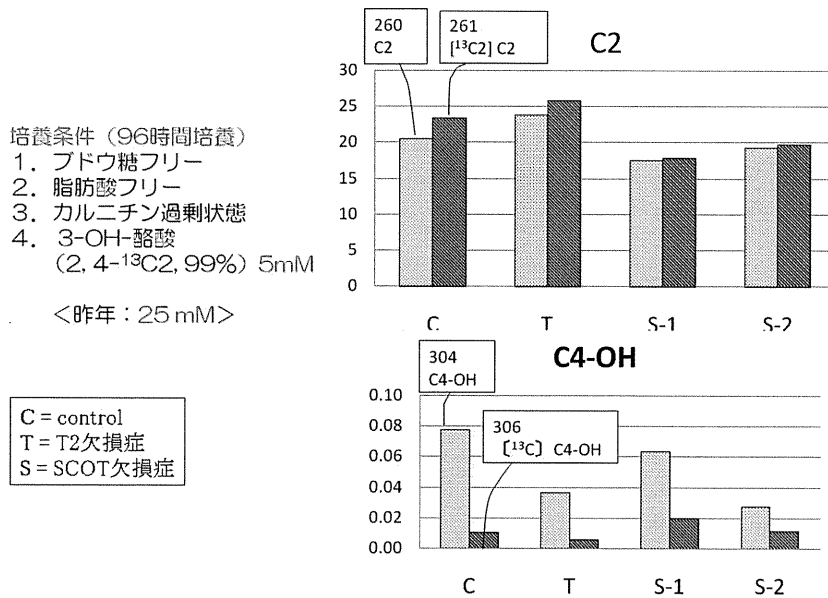
2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

図 1 : in vitro probe assay によるアシルカルニチンの生成の変化



## 分担研究課題：3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA lyase 欠損症 の I 女児例の検討

研究分担者 高柳正樹 所属 千葉県こども病院副院長

### 研究要旨

日令 2 から頻回の低血糖発作を認めた、3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA lyase 欠損症の I 女児例を経験した。本症例は繰り返して起きた低血糖によると思われる中枢神経障害により、症候性てんかんと軽度の発達障害を認めている。

新生児期において低血糖は多くの症例におこることから、本症例の様に新生児期に低血糖が認められた場合でも、正しい診断に至らない症例が多く存在するのでは考えられる。

新生児期における低血糖の原因は数多く知られているが、本疾患をふくめた系統的な鑑別疾患を確実に行うことが必要であると考えられる。

乳児におきた低血糖発作時にも代謝救急疾患として、その原因検査を丁寧に行う必要があったものと考えられる。

今後本疾患の新生児科医および小児科医における認知度を上げるために、本研究班を中心とした啓蒙活動が必要であると考えられる。

### A. 症例

M. O. (平成 11 年 11 月生まれ、女児)

### B. 家族歴

血族婚なし。新生児、幼少時の死亡症例なし。痙攣などの中枢神経系の障害なし。

### C. 現病歴

在胎 37 週 0 日 2896g で出生。周産期に仮死などの問題点はなかった。

#### ① 低ケトン性低血糖

日令 2 哺乳不良と低体温で気がつかれる。糖の補液にて改善する。

生後 6 カ月 嘔吐にて発症。全身性間代性痙攣が持続し、気管内挿管、呼吸管理となっている。血糖値は 11mg/dl であった。糖の補液にて改善する。同時に右季肋下 4cm の肝腫大を認めた。

8 か月時 ヘルプアンギーナに罹患時、低血糖発作をおこし、入院加療となった。

1 歳 1 カ月 朝食事をせずにしたところ、昼すぎ

に意識障害を呈しているところを発見され、入院加療となった。血糖値は簡易測定器で測定感度以下であった。

2 歳 5 か月時 早朝頃眠傾向見られた。血糖値は 28mg/dl であった。痙攣は出現しなかった。

#### ② PVL

日令 14 の CT にて PVL を認めている。1 歳 1 カ月の MRI にて PVL の消褪傾向を認める。

#### ③ 症候性てんかん

1 歳 1 か月時の低血糖発作以後に意識消失発作が認められるようになった。この時から抗けいれん剤と投与始まる。1 歳 4 カ月ころから全身性硬直性痙攣が認められている。以後脱力発作などを中心とする多様な発作型を示している。てんかん発作はコントロール困難で、つき最大 5 回程度おこり、抗けいれん剤の変更を余儀なくされている。2 歳 2 カ月の脳波では左頭頂部を中心に棘波が認められ、時に左大脳半球全体に棘波は波及する所見が得られている。

発達に関しては1歳7か月時の新版K式でDQ=67であった。

#### ④アトピー性皮膚炎

乳幼児期からアトピー性皮膚炎が認められている。

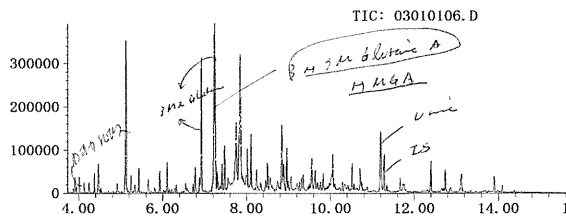
7か月時検査で IgE:230 RAST 卵白クラス5、牛乳クラス3、小麦クラス2であった。

#### D. 各種検査

尿中有機酸（非発作時）：

3-hydroxy-3-methylglutaric acid,

3-methylglutaconic acid の異常排泄が認められる。



患児有機酸分析（非発作時）

3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA lyase 活性（末梢リンパ球） 広島大学 佐倉伸夫先生測定

症例 32.69 pmol/min/10<sup>6</sup>cell

対照 507.79(498.78+192.85) pmol/min/10<sup>6</sup>cell

と活性の低下を認めた。

#### E. 治療

##### ①低たんぱく食

タンパク摂取量 2g/kg/day

##### ② 低脂肪食

日常的な制限は行わない。ファストフードなどによる過大な負荷は避けるように指導。

##### ③ カルニチン内服

バルブロン酸ナトリウム服用中に著名な低フリーカルニチン血症を認めたため、補充療法を行っている。

##### ④ 抗けいれん剤

痙攣のコントロールが困難なため、抗けいれん剤の調整が必要とされた。

##### ⑤ sick day の対応

糖の補充に心がけることや、各種の低血糖の症状（傾眠などの意識障害等）が起きたら、補液のできる医療機関へ至急受診することなどを、十分に教育した。

#### F. 考案

3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA lyase 欠損症はロイシン代謝経路の先天代謝異常症で、その発生頻度は極めて低い。そのおもなる症状は低ケトン性低血糖であり、約半数の症例は生後7日以内の発症である。

新生児期において低血糖は多くの症例におこることから、本症例の様に新生児期に低血糖が認められた場合でも、正しい診断に至らない症例が多く存在するのでは考えられる。

本症例は繰り返して起きた低血糖によると思われる、中枢神経障害により症候性てんかんと軽度の発達障害を認めている。

新生児期における低血糖の原因は数多く知られているが、本疾患をふくめた系統的な鑑別疾患を確実に行うことが必要であると考えられる。

今後本疾患の新生児科医および小児科医における認知度を上げるために、本研究班を中心とした啓蒙活動が必要であると考えられる。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

総説

1) 川内恵美, 高柳正樹. 【ちょっと気になる症候のみかた考えかた 2011】吐きやすい. 小児内科 43巻:1615-1618, 2011

2) 高柳正樹. 先天代謝異常患者を見逃していませんか? 日本小児臨床薬理学会雑誌 23巻:177-181, 2010

3) 藤浪綾子, 村山圭, 高柳正樹. 急性脳炎・脳症の病因・病態 先天代謝異常による急性脳症. 日本臨床 69巻:477-482, 2011

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

##### 1. 特許取得

なし

##### 2. 実用新案登録

なし

##### 3. その他

なし

## 分担研究課題：SCOT 欠損症の遺伝子診断に関する研究 MLPA 法の確立

研究分担者 深尾敏幸 所属 岐阜大学大学院医学系研究科

### 研究要旨

SCOT 欠損症の遺伝子診断において、遺伝子内の 1 つ以上のエクソンを含む挿入、欠失変異は、ゲノム PCR-ダイレクトシーケンス法では同定できないため問題である。MLPA 法はエクソンのコピー数の異常を検出する感度のいい方法であり、多くの疾患では既製の MPLA プローブキットが販売されている。しかし稀な疾患においては独自で作成する必要があるため、昨年度 T2 欠損症のための MLPA 法を確立した。今回 SCOT 欠損症について MLPA 法を独自で作成して、まだ一方のアレルしか変異の同定されていない症例について検討を行った。

### A. 研究目的

サクシニル-CoA:3-ケト酸 CoA トランスフェラーゼ (SCOT)欠損症はケトン体の利用が障害され、著しいケトアシドーシス発作を呈する疾患である。演者らはこれまで世界各地からの約 25 症例の遺伝子変異を同定してきた。今回本遺伝子の Multiplex ligation-dependent probe amplification assays (MLPA) を独自に確立し、1 アレルの変異しか同定されていない GS19, 20, 22, 24, 26, 27 の 6 症例について遺伝子内欠失があるかどうか検討した。

### B. 研究方法

MLPA probe design というソフトを用いて SCOT 遺伝子のプローブを設計し、独自の SCOT 遺伝子 MLPA 法を確立した。その方法は昨年 T2 遺伝子に対して行ったのと同様である。

まだ遺伝子変異が 1 アレルしか同定されていない症例 GS19, 20, 22 について本法を用いて、各エクソンの欠失、重複の確認を行った。

これら疾患の遺伝子解析は岐阜大学の医学研究等倫理委員会の承認を得て、個人情報の取り扱いに注意して行っている。

### C. 研究結果

一方のアレルの変異の同定できていない 3 名について本法を用いたところ、GS20 でエクソン 17 を含む欠失の存在がヘテロで示唆された(図 1)。ほかの 2 症例では明らかな重複、欠失は認められなかった。

### D. 考察

遺伝子変異の同定率は T2 欠損症が 95%程度あるのに対して、SCOT 欠損症では 89%であり、6 症例において 1 変異しか同定できていない。このため MLPA 法にて多くの欠失、挿入の症例が同定されると考えられたが、1 例でエクソン 17 を含む欠失が示唆されたにとどまった。

MLPA 法は各エクソンの欠失、重複を同定するのに非常に有用な方法で、ジストロフィン遺伝子など既に臨床応用されているが、T2 欠損症のような稀な疾患ではコマーシャルベースでの開発はされず、独自に作成することが必要であった。今回確立した MLPA 法は SCOT 欠損症の遺伝子診断に有用であるが、それだけではまだ解決できない変異検出率の低さについてさらに検討する必要がある。

### E. 結論



本研究により SCOT 欠損症の MLPA 法を確立することができた。これによりこれまで変異が同定できなかった症例においても異常を検出できる可能性が示唆された。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

原著

1) Fukao T, Sass JO, Kursula P, Thimm E, Wendel U, Ficicioglu C, Monastiri K, Guffon N, Varic I, Zabot M-T, Kondo N. Clinical and molecular characterization of five patients with Succinyl-CoA:3-ketoacid CoA transferase (SCOT) deficiency *Biochimica Biophysica Acta Molecular Basis of Disease* 1812:619-24, 2011

2) Fukao T, Maruyama S, Ohura T, Hasegawa Y, Toyoshima M, Haapalainen AM, Kuwada N, Imamura M, Yuasa I, Wierenga RK, Yamaguchi S, Kondo N. Three Japanese patients with beta- ketothiolase deficiency whoshare a mutation , c.431A>C(H144P) in ACAT1: subtle abnormality in urinary organic acid analysis and blood acylcarnitine analysis using tandem mass spectrometry. *JIMD reports in press*

総説

1) 深尾敏幸：診療の秘訣 小児の診療における尿ケトン。 *Modern Physician* 31:1126, 2011

### 2. 学会発表

1) Fukao T, Hori T, Boneh A, Kondo N. Establishment of MLPA method for ACAT1 gene and identification of intragene deletions and duplication caused by Alu sequence-mediated non-equal homologous recombination in beta-ketothiolase deficiency. 2011 Annual symposium of Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism. August 30-September 2, 2011 (Geneva, Switzerland)

2) Fukao T, Yamaguchi S, Takayanagi m, Shigematsu Y, Ishige M, Tanaka T, Takahashi T, Ihara T, Murakami J, Ohtsu Y, Onigata K, Kosaka K, Yorifuji T, Kondo N. HMG-CoA lyase deficiency in Japan: Question-based

follow-up study. 2011 Annual symposium of Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism. August 30-September 2, 2011 (Geneva, Switzerland)

3) 深尾敏幸：先天性ケトン体代謝異常症の発症形態と患者数の把握のための調査研究：第 14 回中部出生前医療研究会 3 月 5 日 名古屋 2011

4) 深尾敏幸, 堀友博, 近藤直実：β-ケトチオラーゼ欠損症の遺伝子診断：MLPA 法の確立とエクソン欠失、重複の検出：第 114 回日本小児科学会学術集会 4 月 15-17 日 東京 2011

5) 深尾敏幸, 堀友博, 近藤直実：β-ケトチオラーゼ欠損症の遺伝子診断：MLPA 法の確立とエクソン欠失、重複の検出。 第 53 回日本先天代謝異常学会 11 月 24-26 日 幕張 2011

6) 深尾敏幸, 山口清次, 高柳正樹, 重松陽介, 新宅治夫, 堀川玲子：日本人 HMG-CoA リアーゼ欠損症の臨床像：研究班におけるアンケート調査から。 第 53 回日本先天代謝異常学会 11 月 24-26 日 幕張 2011

7) 岡和田祥子, 加藤 寛幸, 勝又元, 古田千左子, 関根 裕司, 山内豊浩, 深尾敏幸。急性胃腸炎を契機に発見された SCOT(サクシニル-CoA:3-ケト酸 CoA トランスフェラーゼ) 欠損症の 1 例。 第 53 回日本先天代謝異常学会 11 月 24-26 日 幕張 2011

8) 長谷川有紀, 高橋知男, 佐野葉子, 中田節子, 小林弘典, 虫本雄一, 山田健治, プレブスレン・ジャミヤン, 長沼邦明, 山口清次：軽度の多呼吸を契機に GC/MS とタンデムマス・スクリーニングで診断された 3-ヒドロキシ-3-メチルグルタル酸尿症の新生児例。 第 38 回日本マス・スクリーニング学会。 福井, 2011 年 10 月

## H. 知的財産権の出願・登録状況

### 1. 特許取得

なし

### 2. 実用新案登録

なし

### 3. その他

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
<b>深尾敏幸</b>	$\beta$ -ケトチオラーゼ 欠損症	山口清次	有機酸代謝異常ガイドブック-臨床所見とGC/MSデータ解釈のノウハウ	診断と治療社	東京	2011	56-57
<b>深尾敏幸</b>	ケトン体代謝異常症	山口清次	有機酸代謝異常ガイドブック-臨床所見とGC/MSデータ解釈のノウハウ	診断と治療社	東京	2011	112-113
<b>深尾敏幸</b>	3-ヒドロキシイソ酪酸尿症	山口清次	有機酸代謝異常ガイドブック-臨床所見とGC/MSデータ解釈のノウハウ	診断と治療社	東京	2011	74-75
渡邊宏雄、 <b>深尾敏幸</b>	3-ヒドロキシジカルボン酸尿症	山口清次	有機酸代謝異常ガイドブック-臨床所見とGC/MSデータ解釈のノウハウ	診断と治療社	東京	2011	120-121
渡邊宏雄、 <b>深尾敏幸</b>	ケトン性ジカルボン酸尿症	山口清次	有機酸代謝異常ガイドブック-臨床所見とGC/MSデータ解釈のノウハウ	診断と治療社	東京	2011	116-117
渡邊宏雄、 <b>深尾敏幸</b>	非ケトン性ジカルボン酸尿症	山口清次	有機酸代謝異常ガイドブック-臨床所見とGC/MSデータ解釈のノウハウ	診断と治療社	東京	2011	118-119

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
Fukao T, Sass JO, Kursula P, Thimm E, Wendel U, Ficicioglu C, Monastiri K, Guffon N, Varic I, Zobot M-T, Kondo N	Clinical and molecular characterization of five patients with Succinyl-CoA:3-ketoacid CoA transferase (SCOT) deficiency	Biochimica et Biophysica Acta	1812	619-624	2011
Macdonald MJ, Longacre MJ, Stoker SW, Kendrick MA, Thonpho A, Brown LJ, Hasan NM, Jitrapakdee S, Fukao T, Hanson MS, Fernandez LA, Odorico J.	Differences between human and rodent pancreatic islets: low pyruvate carboxylase, ATP citrate lyase and pyruvate carboxylation; high glucose-stimulated acetoacetate in human pancreatic islets.	J Biol Chem.	286	18383-18396	2011
Fukao T, Maruyama S, Ohura T, Hasegawa Y, Toyoshima M, Haapalainen AM, Kuwada N, Imamura M, Yuasa I, Wierenga RK, Yamaguchi S, Kondo N.	Three Japanese patients with beta-ketothiolase deficiency who share a mutation, c.431A>C (H144P) in ACAT1: subtle abnormality in urinary organic acid analysis and blood acylcarnitine analysis using tandem mass spectrometry.	JIMD Reports		108-115 (chapter 72)	2011
久保田一生, 深尾敏幸, 堀友博, 小林弘典, 船戸道徳, 長谷川有紀, 山口清次, 近藤直実	カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ2欠損症のろ紙血血清のアシルカルニチンプロファイルの経時的变化	日本小児科学会雑誌	115	956-960	2011
深尾敏幸	診療の秘訣 小児の診療における尿ケトン	Modern Physician	31	1126	2011
Mushimoto Y, Fukuda S, Hasegawa Y, Kobayashi H, Purevsuren J, Li H, Taketani T, Yamaguchi S	Clinical and molecular investigation of 19 Japanese cases of glutaric acidemia type 1.	Mol Genet Metab	102	343-348	2011
山口清次, 重松陽介, 河地 豊, 福士 勝	新生児マス・スクリーニング検査施設基準 日本マス・スクリーニング学会制定 (2010年3月)	日本マス・スクリーニング学会誌	21	207-209	2011