

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患克服研究事業）
シトリン欠損症患者における臨床像の多様性の解明と致死性脳症の発症予防法の開発

CTLN2 発症に関わる遺伝要因の検索：ミトコンドリア glycerol 3-phosphate dehydrogenase (mGPD) 多型解析

研究分担者 佐伯武頼 熊本大学生命資源研究・支援センター疾患モデル分野

共同研究者 古家澄枝*、山村研一*、牛飼美晴**、乾明夫**、矢崎正英***、池田修一***

*熊本大学生命資源研究・支援センター疾患モデル分野、**鹿児島大学大学院医歯学総合研究科心身医学、***信州大学医学部神経内科、リウマチ・膠原病内科

研究要旨 SLC25A13 変異に基づくシトリン欠損症には、比較的軽症の新生児型 NICCD (neonatal intrahepatic cholestasis)とより重篤な成人型 CTLN2 (adult-onset type II citrullinemia)が存在し、それらの頻度はそれぞれ約 1/20,000~1/40,000 と 1/100,000~1/200,000 と異なる。CTLN2 を発症するには何らかの遺伝要因（修飾遺伝子; modifier gene）が存在すると考える。その候補として mitochondrial glycerol 3-phosphate dehydrogenase (mGPD; GPD2)を取り上げ、mGPD の多型 H264R の、NICCD 90 症例、CTLN2 65 症例、および変異陰性者 90 例におけるそれぞれの頻度を求めた。その結果、3 群間にはなんらの頻度の相違はなく、多型とシトリン欠損症病態との関連性は認められなかった。以上の結果は、mGPD はシトリン欠損症の modifier gene とは考えにくいことを示す。

A. 研究目的

SLC25A13 遺伝子変異に基づくシトリン欠損症は、主に肝臓に発現する mitochondrial aspartate glutamate carrier (シトリン) を欠損することによって、新生児期には比較的軽症の NICCD を、成人期には、より重篤な CTLN2 を発症する (1,2)。NICCD の頻度は 1/20,000~1/40,000 と考えられるのに対して CTLN2 の頻度は 1.100,000~1/200,000 といわれている。より重篤な CTLN2 を発症するには何らかの環境因子または遺伝因子 (modifier gene) が関与すると考えられる。一方、マウスでは、Slc25a13 のみの欠失 (knockout; KO) ではほとんどなんらの症状も発症せず、シトリン欠損症モデルが作成できない。その理由は、ヒトでは細胞質 NADH 還元当量をミトコンドリアへ輸送する代謝系として、malate aspartate shuttle のみが機能しているのに対して、マウスでは malate aspartate shuttle のみならず glycerophosphate shuttle の 2 シャトルが機能していることによると考えられる。そこで、glycerophosphate shuttle を構成する mGPD をも KO した citrin/mGPD double-KO マウスを作成した結果、高アンモニア血症、シトルリン血症、低

血糖症などのヒトシトリン欠損症の諸症状を発症した (3)。以上の結果は、ヒトでも glycerophosphate shuttle を構成する mGPD 活性の高低が CTLN2 発症に関連する可能性がある。以上の観点から文献検索を行った結果、mGPD の H264R 多型が、血漿遊離脂肪酸 (FFA) とグリセロール濃度と関連するという文献を見出した (4)。そこで、CTLN2 発症に本多型が関連するかどうかを、これまでに遺伝子診断をしてきた NICCD、CTLN2、および SLC25A13 変異陰性者について本多型検索を行った。

B. 研究方法

鹿児島大学医歯学総合研究科分子病態生化学において SLC25a13 の遺伝子診断を行い診断した、NICCD 患者 90 名、CTLN2 患者 65 名、および変異なしと診断した変異陰性者 80 名の DNA を用いた。mGPD 遺伝子の多型、H264R、を含むエクソン 7 を PCR 増幅後、制限酵素 *Nal*III で切断後、3.5%アガロースゲル電気泳動を行い判定した。エクソン 7 の塩基配列と多型を検出する primer セットを図 1 に示す。文献 (4) に用いられた primer セットでは切断断片の分離が悪く判

定が困難なため、新たに primer を設定し、切断断片の分離の改善を図った。用いた primer セットは以下のとおりである。

Forward primer: GTTGTGACACACTTTTGTACCA

Reverse primer:

GATACTAAGAAATACCTCCCTCCCAG

(倫理面への配慮)

本研究は、熊本大学生命科学倫理委員会において承認されている。なお、用いた、ヒト DNA サンプルは鹿児島大学大学院医歯学総合研究科倫理委員会に置いて連結不可能匿名化されたものである。

C. 研究結果

アクリル網戸を用いる、文献 (4) の方法では、H264では、156bpと52bpおよび95bpのバンドが出現し、R264では、156bpと147bpのバンドが出現する(図1参照)。そこで、H264の存在は95bpのバンドで、R264の存在は147bpのバンドで確認される(52bpは文献では十分に検出されていない)。しかし、アガロースを用いたわれわれの解析では、156bpと147bpのバンドは分離できず、H264HとH264Rの鑑別は可能ではなかった。そこで、reverse primerの位置を24bだけずらし、95bpと147bpを、それぞれ71bpと123bpのバンドとして検出することとした(図1参照)。その結果、図2に示すように、52bpのバンドを含むすべてのバンドが明確に分離し、H264H、H264R、R264Rの診断が可能となった。

図3に解析結果を示す。図3に示すように、NICCDとCTLN2間、NICCDと変異陰性者間、CTLN2と変異陰性者間のH264とR264のアリル頻度に差はないことが判明した。

D. 考察

St-Pierreらは、mGPD (GPD2)の多型 H264R は非糖尿病患者血漿中のグリセロールおよび FFA 濃度との間に相関があると報告している (4)。この結果から、われわれは CTLN2 の発症に mGPD 低活性が関連している可能性を仮定し、今回の研究を行った。しかしながら、われわれの結果は、明らかに CTLN2 発症に mGPD の H264R 多型が関わる可能性を否定している。H264R 多型が mGPD 活性にどのような影響を及ぼすかに関するデー

タはない。更なる確認には本多型の活性に及ぼす影響を検討する必要があるかもしれない。シトリン欠損症における modifier gene 検索をさらに進めるのは、exome sequencing などの解析を行う必要があると考えている。

E. 結論

NICCD、CTLN2、SLC25A13 変異陰性者間に mGPD の H264R 多型頻度に差はなく、mGPD が修飾遺伝子である可能性は低い。

文献

1. Saheki T, Kobayashi K: Mitochondrial aspartate glutamate carrier (citrin) deficiency as the cause of adult-onset type II citrullinemia (CTLN2) and idiopathic neonatal hepatitis (NICCD). *J Hum Genet.* 47:333-341, 2002.
2. Kobayashi K, Saheki T, Song YZ. Citrin deficiency, In: Pagon RA, Bird TD, Dolan CR, Stephens K, Adam MP, editors. *GeneReviews™* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-. 2005 Sep 16 [updated 2012 Jan 05].
3. Saheki T, Iijima M, Li MX, Kobayashi K, Horiuchi M, Ushikai M, Okumura F, Meng XJ, Inoue I, Tajima A, Moriyama M, Eto K, Kadowaki T, Sinasac DS, Tsui LC, Tsuji M, Okano A, Kobayashi T: Citrin/mitochondrial glycerol-3-phosphate dehydrogenase double knock-out mice recapitulate features of human citrin deficiency. *J Biol Chem.* 282:25041-25052, 2007.
4. St-Pierre J, Vohl MC, Brisson D, Perron P, Després JP, Hudson TJ, Gaudet D: A sequence variation in the mitochondrial glycerol-3-phosphate dehydrogenase gene is associated with increased plasma glycerol and free fatty acid concentrations among French Canadians. *Mol Genet Metab.* 72:209-217, 2001.

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Saheki T, Inoue K, Ono H, Katsura N, Yokogawa M, Yoshidumi Y, Furuie S, Kuroda E, Ushikai M, Asakawa A, Inui A, Eto K, Kadowaki T, Sinasac DS, Yamamura K, Kobayashi K:
Effects of supplementation on food intake, body weight and hepatic metabolites in the citrin/mitochondrial glycerol-3-phosphate dehydrogenase double-knockout mouse model of human citrin deficiency. *Mol Genet Metab*, 107:322-9, 2012.
 - 2) Kikuchi A, Arai-Ichinoi N, Sakamoto O, Matsubara Y, Saheki T, Kobayashi K, Ohura T, Kure S: Simple and rapid genetic testing for citrin deficiency by screening 11 prevalent mutations in SLC25A13. *Mol Genet Metab*, 105:553-8, 2012.
 - 3) Gómez-Galán M, Makarova J, Llorente-Folch I, Saheki T, Pardo B, Satrústegui J, Herreras O: Altered postnatal development of cortico-hippocampal neuronal electric activity in mice deficient for the mitochondrial aspartate-glutamate transporter. *J Cereb Blood Flow Metab*, 32:306-17, 2012.
 - 4) Wang JS, Wang XH, Zheng YJ, Fu HY, Chen R, Lu Y, Fang LJ, Saheki T, Kobayashi K: Biochemical characteristics of neonatal cholestasis induced by citrin deficiency. *World J Gastroenterol*. 18:5601-7, 2012.
 - 5) Llorente-Folch I, Sahún I, Contreras L, Casarejos MJ, Grau JM, Saheki T, Mena MA, Satrústegui J, Dierssen M, Pardo B: AGC1-malate aspartate shuttle activity is critical for dopamine handling in the nigrostriatal pathway. *J Neurochem*, 124: 347-62, 2012.
 - 6) Kobayashi K, Saheki T, Song YZ. Citrin Deficiency. In: Pagon RA, Bird TD, Dolan CR, Stephens K, Adam MP, editors. *GeneReviews™* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-.2005 Sep 16 [updated 2012 Jan 05].
 - 7) 佐伯武頼:アミノ酸代謝異常症ーシトリン欠損症 ここまで治せるようになった先天代謝異常症、小児内科 44: 1623-1627, 2012.
 - 8) 佐伯武頼:IV. 先天代謝異常症 63. シトリン欠損症、小児疾患の診断治療基準 第4版 pp148-149 (小児内科増刊号 2012; vol 44)、2012.
 - 9) Yazaki M, Kinoshita M, Ogawa S, Fujimi S, Matsushima A, Hineno A, Tazawa KI, Fukushima K, Kimura R, Yanagida M, Matsunaga H, Saheki T, Ikeda S: A 73-year-old patient with adult-onset type II citrullinemia successfully treated by sodium pyruvate and arginine.2013 in press
2. 学会発表
- 1) Saheki T. Treatment of Citrin Deficiency: Assessment by using an Animal Model. The 2nd Asian Congress on Inherited Metabolic Disease (ACIMD) & the 12th Asia Europe Workshop on Inborn Error of Metabolism (AEWIEM), Seoul, Korea, April 1-4, 2012.
 - 2) Saheki T. Citrin Deficiency -one of the most prevalent inherited metabolic diseases in East Asia- Vietnamese Association of Diabetes and Endocrinology, Hue, Vietnam, May 11-12, 2012.
 - 3) 佐伯武頼：シトリン欠損症の病態解析と治療法の開発ーピルビン酸ナトリウムの効果ー、ビタミンB研究協議会 湘南国際村セミナー、9月1日、2012年
 - 4) Saheki T, Citrin deficiency past, present and future -What is citrin deficiency and what should we do now? Education Program of IEM and Pediatric Endocrinology, Guangzhou, China. October 7-8. 2012.
 - 5) Saheki T, Citrin deficiency past, present and future -What is citrin deficiency and what should we do now?-, 12th Chinese Society of Pediatric Endocrinology and Metabolism Conference (Tongli) , Tongli, China, October 11-12, 2012.
 - 6) 佐伯武頼、古家澄江、山村研一、牛飼美晴、浅川明弘、乾明夫、矢崎正英、池田修一、小林圭子:鹿児島大学医歯学総合研究科分子病態生化学において解析した尿素サイクル関連異常症例. 第54回日本先天代謝異常学会総会、岐阜市、11月16日、2012年
 - 7) 佐伯武頼、古家澄江、山村研一、井ノ上逸朗、牛飼美晴、浅川明弘、乾明夫、矢崎正英、池田修一、小林圭子:CTLN2発症に関わる遺伝要因の検索:ミトコンドリア glycerol 3-phosphate dehydrogenase. 第54回日本先天代謝異常学会総会、岐阜市、11月16日、2012

年

- 8) Saheki T, Citrin Deficiency: Then and Now; A tribute to Dr. Keiko Kobayashi, Special Symposium on Citrin Deficiency in Memory of Dr. Keiko Kobayashi, 10th Asia-Pacific Conference on Human Genetics (APCHG), Kuala Lumpur, Malaysia, December 6-8, 2012.

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

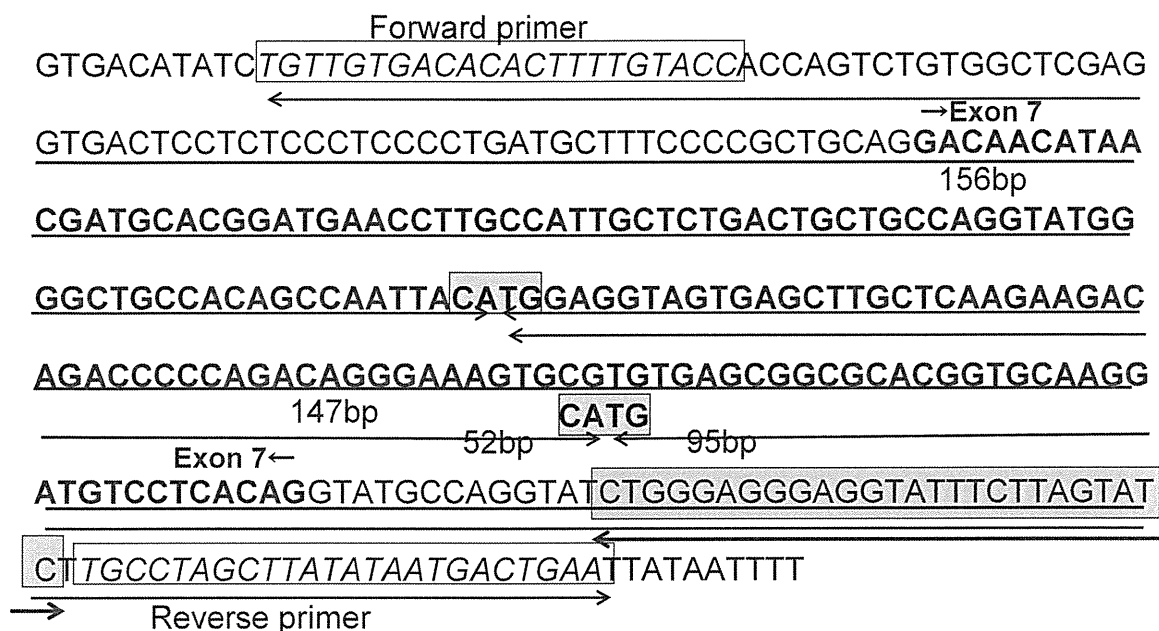


図1 mGPD エクソン7における多型 H264R の検出

制限酵素 *Nla*III の切断配列は CATG である。

文献(4)では、エクソン7をイタリックであらわした primer セットで増幅する。H264 アリルと R264 アリルはそれぞれ 95bp と 147bp のバンドの存在で診断するが、156bp と 147bp のバンドの分離が充分でなく、H264H と H264R の鑑別が困難であった。そこで本研究ではエクソン7 よりに新たな reverse primer (灰色バックで示す) を設定することによって DNA 断片バンドの検出を容易にした。本研究では H264 アリルは、156bp、52bp、71bp のバンドを示し、R264 アリルは 156bp、123bp のバンドとして検出される (図2 参照)。

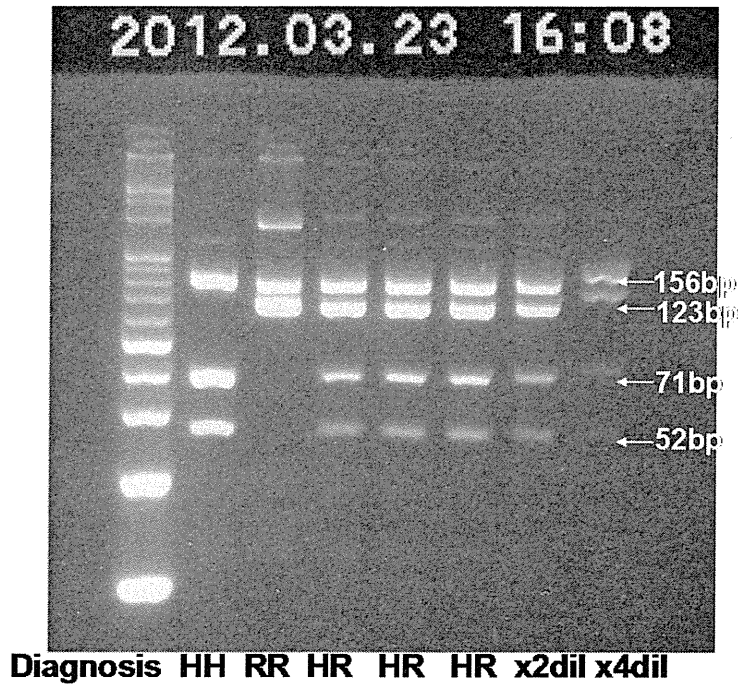


図2 mGPD H264R 多型の検出パターン

右のバンドのサイズを、下に診断結果を示す。右の2レーンはPCR産物を2倍、4倍希釈したときのパターンを示す。

	CTLN2	NICCD	Sum	$\chi^2=0.20$
H	102	145	247	
R	28	35	63	
Sum	130	180	310	

	CTLN2	negative	Sum	$\chi^2=0.32$
H	102	121	223	
R	28	39	67	
Sum	130	160	290	

	NICCD	negative	Sum	$\chi^2=1.21$
H	145	121	266	
R	35	39	74	
Sum	180	160	340	

図にはHとRアレル検出数を示す。また、それぞれの χ^2 値を示す。

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患克服研究事業）
シトリン欠損症患者における臨床像の多様性の解明と致死的脳症の発症予防法の開発

シトリン欠損症における脂肪肝発生メカニズムの解析

研究分担者 小松通治 信州大学医学部第二内科

共同研究者 木村岳史*、田中榮司*、青山俊文**

*信州大学医学部第二内科、**同大学院医学系研究科加齢適応医科学系独立専攻
代謝制御学分野

研究要旨 シトリン欠損症において脂肪肝を高率に合併するが、そのメカニズムは解明されていない。肝臓に蓄積する脂肪が主に中性脂肪であることに着目し、肝組織中の脂肪酸-中性脂肪代謝関連遺伝子の解析を行った。その結果 PPAR- α が低下しその影響下にある代謝関連遺伝子の発現が低下していた。このためシトリン欠損症の脂肪肝は PPAR- α が強く関連しているものと考えられた。

A. 研究目的

シトリン欠損症における脂肪肝生成のメカニズムを解明する。このことにより慢性肝炎や肝硬変・肝細胞癌といったシトリン欠損症による肝臓での病態解明を目指す。

B. 研究方法

2004年～2012年に当院で施行された肝生検や手術標本として得られたシトリン欠損症症例の肝組織を用いた。脂肪沈着の程度により2群に分け、脂肪酸-中性脂肪代謝関連遺伝子の発現についてPCR法を用いて評価する。また正常コントロールとして肝移植ドナーから得られた肝組織標本を用いて同様に評価した。

（倫理面への配慮）

研究対象者に対し本研究に対する検体提供の説明を文書を用いて行い、本人・家族からの同意を得ている。また個人情報保護の観点から検体は全て番号化し個人が特定できないよう配慮している。

C. 研究結果

脂肪酸取り込み系（FAT）、輸送系（FABP）、分解系（CPT1 α 、TP α 、MCAD、VLAD、CYP4A13）、分泌系（MTP）でm-RNAレベルでの発現低下を認め、脂肪沈着の程度により有意差を持って低下していた。またその調節因子であるPPAR α のmRNAレベルも発現低下しており、脂肪沈着に比例して有意差を持って低下していた。

D. 考察

シトリン欠損症において PPAR- α の発現低下が脂肪酸の分解や中性脂肪の肝細胞外への分泌を低下させ、その結果肝臓への脂肪沈着が増加することが予想された。

E. 結論

シトリン欠損症における脂肪肝の生成メカニズムには PPAR α ならびにその関連遺伝子が関与している可能性が示唆された。

F. 健康危険情報

現在まで報告はない。

G. 研究発表

1. 論文発表

該当なし

2. 学会発表

該当なし

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患克服研究事業）
シトリン欠損症患者における臨床像の多様性の解明と致死性脳症の発症予防法の開発

シトリン欠損症患者における臨床像の多様性の解明と致死性脳症の発症予防法の開発

研究分担者 呉 繁夫 東北大学大学院医学系研究科小児病態学分野

共同研究者 市野井那津子*、菊池敦生*、坂本 修*、大浦敏博**

*東北大学大学院医学系研究科小児病態学分野、**仙台市立病院小児科

研究要旨 シトリン欠損症（以下、本症）は、SLC25A13 の遺伝的変異により発症する常染色体劣性遺伝病で、日本人約 65 人に 1 人は保因者である。臨床症状は多彩で、新生児肝炎で発症し、肝移植を要した症例も報告されており、迅速な診断が望まれる。本症には高頻度遺伝子変異が存在し、11 種の変異で日本人の変異アレルの 90%以上を占めるとの報告を受け、これらの変異を検出する迅速診断法を確立した（Kikuchi A, Mol Genet Metab, 2012;105:553）。当科では、この迅速診断法を利用し、依頼検体の遺伝子検査を提供している。今までに 113 例の検索を行い、両アレルとも判明した症例は 36 例（31.6%）、1 アレルのみ判明した症例が 10 例（8%）、両アレルとも不明であった症例は 59 例であった。診断の年齢は 1 歳未満が 72%を占めた。診断の契機となった症状は、黄疸または便色異常が 45%、体重増加不良 28%、などが多くみられた。本解析法における変異アレルの検出効率は 89%と推定された。本症の診断は、症状や検査所見のみでは困難であり、確定診断における遺伝子解析の有用性が示唆された。

A. 研究目的

シトリン欠損症（以下、本症）は、SLC25A13 の遺伝的変異によって発症する常染色体劣性遺伝性疾患である。症状は、多彩で非特異的な場合が多く、その確定診断は遺伝子診断によって行われる。我々は、本症における 11 種（mutation [I]、[II]、[III]、[IV]、[V]、[VI]、[VII]、[VIII]、[IX]、[XIX]、[XXI]）の高頻度遺伝子変異を簡便かつ迅速に検出する方法を確立した。本遺伝子解析法によって本症と確定診断がついた患者の診断年齢、診断の契機となった症状などについて解析する。2 アレルとも検出された症例数と 1 アレルのみ判明した症例数との比をもとに変異アレルの検出率を検討する。

B. 研究方法

シトリン欠損症の変異遺伝子は、リアルタイム PCR（LightCycler480, Roche）を用い、robe 法にて変異の検出を行った（Kikuchi A, Mol Genet Metab, 2012;105:553）。2010 年 1 月から 2012 年 6 月まで本症の遺伝子解析のため当施設に送付された検体 113 件の遺伝子変異検索と臨床像の解析を

行った。

（倫理面への配慮）

本研究は、東北大学医学部倫理委員会の承認を得ている（承認番号 2011-256）。

C. 研究結果

113 例中、ホモ接合体は mutation [II]が 8 例と最も多く、mutation [I]、mutation [IV]、mutation [VI]がそれぞれ 1 例ずつであった。複合ヘテロ接合体は 25 例であり、両アレルとも判明した症例は合わせて 36 例（31.6%）であった。保因者（患者の家族）9 例を除き、1 アレルのみ判明した症例が 10 例（8%）であった。両アレルとも不明であった症例は 59 例であった。診断の年齢は 1 歳未満が 72%を占めた。診断の契機となった症状は、黄疸または便色異常が 21 例（45%）、体重増加不良 13 例（28%）、新生児マスキリーニング 8 例（17%）などが多くみられた。小児とは異なり、成人患者では、行動異常、脳症が初発症状として認められた。

D. 考察

本解析法における変異アレルの検出効率は89%程度と推定された。

E. 結論

本症の診断は、症状や検査所見のみでは困難であり、確定診断における遺伝子解析の有用性が示唆された。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kikuchi A, Arai-Ichinoi N, Sakamoto O, Matsubara Y, Saheki T, Kobayashi K, Ohura T, Kure S : Simple and rapid genetic testing for citrin deficiency by screening 11 prevalent mutations in SLC25A13. *Mol Genet Metabol*, 105:553-8, 2012
- 2) Narisawa A, Komatsuzaki S, Kikuchi A, Niihori T, Aoki Y, Fujiwara K, Tanemura M, Hata A, Suzuki Y, Relton CL, Stanier P, Grinham J, Leung KY, Partridge D, Robinson A, Stone V, Gustavsson P, Copp AJ, Greene NDE, Tominaga T, Matsubara Y, Kure S : Mutations in genes encoding the glycine cleavage system

predispose to neural tube defects. *Hum Mol Genet*, 21:1496-503, 2012

- 3) Miyatake S, Miyake N, Touho H, Nishimura-Tadaki A, Kondo Y, Okada I, Tsurusaki Y, Doi H, Sakai H, Saitsu H, M.D., Yamamoto T, Higurashi M, Kawahara N, Kawauchi H, Nagasaka K, Okamoto N, Mori T, Koyano S, Kuroiwa Y, Taguri M, Morita S, Matsubara Y, Kure S, and Matsumoto N : Homozygous c.14576G>A variant in RNF213 is the strong predictor for early-onset and severe form of Moyamoya disease. *Neurology*, 78:803-10, 2012

2. 学会発表

- 1) 市野井那津子、菊池敦生、坂本修、大浦敏博、佐伯武頼、松原洋一、呉 繁夫、シトリン欠損症ノ遺伝子変異解析から分かる変異遺伝子および症状の傾向。第54回日本先天代謝異常学会総会、2012年11月15-17日、岐阜市

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

Mutation No	Allele frequency (%)	
	両アレルに変異検出 (48例)	一方のアレルに変異検出 (10例)
I	25 (26%)	5 (25%)
II	43 (45%)	2 (10%)
III	1 (1%)	0
IV	7 (7%)	0
V	9 (9%)	1 (5%)
VI	5 (5%)	0
VII	0	0
VIII	1 (1%)	0
IX	0	0
XIX	5 (5%)	2 (10%)
XXI	0	0
total	96 allele	10 allele

表1 シトリン欠損症の遺伝子検索で見いだされた変異アレルの頻度

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患克服研究事業）
シトルリン欠損症患者における臨床像の多様性の解明と致死性脳症の発症予防法の開発

成人型シトルリン血症の臨床像 — 自験例 34 名における臨床病理学的検討

研究分担者 池田修一 信州大学医学部脳神経内科、リウマチ・膠原病内科

共同研究者 矢崎正英*、福島和広*、小松通治**、中村未生***

*信州大学医学部脳神経内科、リウマチ・膠原病内科、**同消化器内科、

***信州大学病院栄養科

研究要旨 1990 年以降、当科に入院加療歴のある成人型シトルリン血症(CTLN2)患者 34 名（男性 20 名；女性 14 名）の臨床像について検討し、CTLN2 前（無脳症期）の臨床的多様性を明らかにする。脳症初発年齢は平均 39.7 ± 14.7 歳で、最小年齢 11 歳から最高年齢が 73 歳であった。発症誘因が比較的明らかな患者は、4 名（手術 1 名、飲酒 1 名、腎不全食 2 名）であった。33 名に飲酒や糖質を嫌う食嗜好が認められたが、73 歳発症の患者では、飲酒も可能であり、特異な食癖は顕著ではなかった。脳症以外の臨床像としては、全例で脂肪肝を認め、7 例(21%)で脳症発症以前に膵炎の罹患歴が認められた。2 例(6%)に肝臓癌、1 例で十二指腸ソマトスタチン産生腫瘍を合併していた。また 2 例で多発のう胞腎、1 例で巣状糸球体硬化症による慢性腎不全を併発していた。1 名（11 歳）で神経性食思不振症・成長障害を合併した。本症の臨床像は多様性に富んでおり、脳症発症以前に、肝炎、膵炎、脂肪肝、肝臓癌、神経性食思不振症を併発する。高齢発症患者では、本症に特異な食癖は目立たず、また飲酒も可能であり、高齢発症の肝性脳症患者には、本症の可能性についても注意が必要である。

A. 研究目的

自験例成人型シトルリン血症(CTLN2)患者の臨床像を検討し、特に CTLN2 前（無脳症期）の臨床的多様性を明らかにする。また CTLN2 発症誘因因子についても検討する。

B. 研究方法

1990 年以降、当科に入院加療歴のある本症患者 34 名（男性 20 名；女性 14 名）の臨床像について検討した。診断は、意識障害や見当識障害などの脳症症状、血漿アンモニア・シトルリン値の上昇に加え、*SLC25A13* 遺伝子解析にて行った。

（倫理面への配慮）

遺伝子解析は、全例に対し、十分な説明を行い、同意を得て行っている。

C. 研究結果

臨床増像のまとめを表 1 に示す。脳症初発年齢は平均 39.7 ± 14.7 歳で、最小年齢 11 歳から最高年齢が 73 歳であった。脳症の程度は肝性昏睡度 I-V 度と様々であった。1 名で統合失調症、2 名でう

つ病として加療されていた。発症誘因が比較的明らかな患者は、4 名（手術 1 名、飲酒 1 名、腎不全食 2 名）であった。33 名に飲酒や糖質を嫌う食嗜好が認められたが、73 歳発症の患者では、飲酒も可能であり、特異な食癖は顕著ではなかった。脳症以外の臨床像としては、全例で脂肪肝を認め、7 例(21%)で脳症発症以前に膵炎の罹患歴が認められた。2 例(6%)に肝臓癌、1 例で十二指腸ソマトスタチン産生腫瘍を合併していた。また 2 例で多発のう胞腎、1 例で巣状糸球体硬化症による慢性腎不全を併発していた。1 名（11 歳）で神経性食思不振症・成長障害を合併した。50 歳代発症患者では、20 歳時に原因不明の肝障害を指摘され、肝生検にて遷延性肝炎と診断されていた。

D. 考察

本症と慢性腎障害との関連性は明らかではないが、腎機能低下に対しての蛋白制限食が発症誘因となっていた可能性がある。また手術などの侵襲や、飲酒が発症誘因となり得ることが示された。ソマトスタチン産生腫瘍と本症との関連は明らかではないが、肝臓癌含めて、シトルリンが何らか

の腫瘍起因因子である可能性が示唆された。高齢発症患者で、特異な食癖は目立たず、また飲酒も可能であった機序については、シトリン以外のシトリン機能を代償する機構の存在が、発症を規定している可能性がある。

E. 結論

本症の臨床像は多様性に富んでおり、脳症発症以前に、肝炎、膵炎、脂肪肝、肝臓癌、神経性食思不振症を併発する。高齢発症患者では、本症に特異な食癖は目立たず、また飲酒も可能であり、高齢発症の肝性脳症患者には、本症の可能性についても注意が必要である。

F. 健康危険情報

特記事項なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Yazaki M, Saheki T, **Ikeda S**. A 73-year-old patient with adult-onset type II citrullinemia successfully treated by sodium pyruvate and arginine. Clin Neurol Neurosurg 2013, in press
2. Tazawa K, Yazaki M, Fukushima K, Ogata S, Makuuchi M, Morita K, Hiraishi H, Iwasaki Y, Kita J, Kubota K, **Ikeda S**: Patient with adult-onset type II citrullinemia beginning 2 years after operation for duodenal malignant somatostatinoma: indication for liver transplantation. Hepatol Res, 2012, in press.
3. Yazaki M, Hineno A, Matsushima A, Ozawa K,

Kishida D, Tazawa K, Fukushima K, Urata K, Ikegami T, Miyagawa S, **Ikeda S**: First two cases of adult-onset type II citrullinemia successfully treated by deceased-donor liver transplantation in Japan. Hepatol Res, 2012, 42:934-9.

2. 学会発表

1. 矢崎正英、**池田修一**：成人型シトルリン血症の臨床的多様性—自験例 31 名における臨床病理学的検討。第 109 回日本内科学会総会、京都、4 月、2012
2. 矢崎正英、**池田修一**：成人型シトルリン血症患者の治療戦略。第 53 回日本神経学会総会、東京、5 月、2012（平成 24 年 5 月、東京）
3. 矢崎正英、**池田修一**。成人型シトルリン血症患者に対する国内初の脳死肝移植：本症患者 2 症例の経験。第 30 回日本肝移植研究会、福岡、6 月、2012
4. Yazaki M, **Ikeda S**, Saheki T. Clinical pictures of Japanese adult-onset type II citrullinemia (CTLN2) patients. The 10th Asia Pacific Conference on Human Genetics, Malaysia, 12 月、2012

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

	Sex	Onset	Mutation	Initial symptoms	BMI	Triger of onset	Food fondness	Alcohol	Pancreatitis	Malignacy	Fatty liver	Chronic kidney disease
1	M	29	unknown	consciousness disturbance	19.7		+	-	-	-	+	-
2	M	24	I/I	consciousness disturbance	18.4		+	-	-	-	+	-
3	M	44	V/V	consciousness disturbance	17.1		+	-	+	-	+	-
4	F	23	I/I	consciousness disturbance	15.1		+	-	+	-	+	-
5	F	12	I/I	depression	15.7		+	-	-	-	+	-
6	F	17	I/I	epilepsy	23.6		+	-	-	-	+	-
7	M	20	I/I	consciousness disturbance	18.8		+	-	+	-	+	-
8	F	39	III/III	consciousness disturbance	14.8		+	-	-	Hepatoma	+	-
9	M	25	I/I	consciousness disturbance	20.6		+	-	+	-	+	-
10	M	42	V/V	consciousness disturbance	18.6		+	-	-	-	+	-
11	F	51	I/I	consciousness disturbance	21.5		+	-	-	-	+	-
12	M	32	IV/IV	consciousness disturbance	18	Alcohol	+	-	-	-	+	-
13	M	25	II/XXII	hallucination	14.9		+	-	+	-	+	-
14	F	40	IV/IV	consciousness disturbance	16.2		+	-	-	-	+	-
15	M	47	I/I	consciousness disturbance	16.1		+	-	-	-	+	-
16	M	50	II/I	consciousness disturbance	22	Operation	+	-	-	Hepatoma	+	-
17	M	35	I/XXXVII	consciousness disturbance	18.1		+	-	-	-	+	-
18	F	45	I/I	consciousness disturbance	20.3		+	-	-	-	+	-
19	M	65	IV/XVI	consciousness disturbance	17.7		+	-	-	-	+	-
20	M	51	I/V	consciousness disturbance	22.3		+	-	-	-	+	-
21	M	48	I/I	consciousness disturbance	16.6		+	-	-	-	+	-
22	M	52	I/I	consciousness disturbance	16		+	-	-	-	+	-
23	F	47	I/I	consciousness disturbance	21.3		+	-	+	Somatostatinoma	+	-
24	F	49	III/IV	consciousness disturbance	22.3	Diet for CKD	+	-	+	-	+	+
25	M	38	II/	consciousness disturbance	17.6		+	-	-	-	+	-
26	F	54	II/II	consciousness disturbance	16.9		+	-	-	-	+	-
27	F	28	I/II	depression	20.2		+	-	-	-	+	-
28	F	73	I/II	consciousness disturbance	14.7		unclear	+	-	-	+	-
29	M	38	I/Q357R	consciousness disturbance	14.7		+	-	-	-	+	-
30	F	11	I/XXIX	Anorexia Nervosa, FTT	11.9		+	-	-	-	-	-
31	F	54	III/II	consciousness disturbance	15.7	Diet for CKD	+	-	-	-	+	+
32	M	44	I/III	consciousness disturbance	23.7		+	-	-	-	+	-
33	M	43	VI/VI	consciousness disturbance	19.1		+	-	-	-	+	-
34	M	54	I/II	consciousness disturbance	18.1		+	-	-	-	+	+

表 1 <自験例 34 名の臨床像のまとめ>

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患克服研究事業）
シトリン欠損症患者における臨床像の多様性の解明と致死性脳症の発症予防法の開発

MCT オイルが著効したシトリン欠損症による新生児肝内胆汁うっ滞症 (NICCD) の一例

研究協力者 大浦敏博 東邦大学小児科非常勤講師、仙台市立病院小児科
共同研究者 佐藤 亮 岩手県立中央病院小児科

研究要旨 遷延性黄疸、体重増加不良を主訴に来院した生後4か月のNICCDを経験した。肝障害、高度の胆汁うっ滞、脂肪肝がみられたため遺伝子検査を行い確定診断した。初回の新生児スクリーニングは正常であったが、4か月時の再検では高ガラクトース血症、シトルリン血症を認めた。中鎖脂肪酸トリグリセリド(MCT)を含有した乳糖除去フォーミュラを用いたところ胆汁うっ滞は速やかに改善した。NICCDの治療にMCTは有用であった。

A. 研究目的

シトリン欠損による新生児肝内胆汁うっ滞症 (neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency, NICCD) の診断基準と治療法を確立し、NICCDの予後の改善を図る。

B. 研究方法

自験例の解析及び早期診断および適切な治療について、文献的検索を行う。

(倫理面への配慮)

文献的検索と匿名化された患児をあつかうので、倫理的問題はない。

C. 研究結果

症例報告 4か月女児。

[主訴] 体重増加不良、遷延性黄疸。

[周産歴] 38週、2400gで出生。母乳栄養。新生児マススクリーニング(NBS)は正常。1か月健診での胆道閉鎖症便色スクリーニングは正常であった。

[現病歴] 生後3か月より体重増加不良、生後4か月に黄疸と肝腫大を指摘され受診となった。

[現症] 体重4245g (-3.0SD)、身長57.3cm (-2.4SD)、肝は2横指触知、皮膚に軽度黄疸あり、便は灰白色便であった。

[検査データ] GOT 214 IU/L, GPT 104, ALP 2565, LDH 313, γ -GTP 136, T-Bil 8.01 mg/dl, D-Bil 5.05, NH₃ 88mg/dl, TBA 295 nmol/ml, HPT 32.8%と肝障害、高度の胆汁うっ滞を認めた。腹部CT検査では肝内胆管、総胆管の拡張なく、肝のびまん性低吸

収があり脂肪肝と診断された。十二指腸液の排泄は認められ、胆道閉鎖は否定的であった。

[新生児マススクリーニング再検] 初回検査は正常であったが、NICCDが疑われたため再検したところ高ガラクトース血症 34.8 mg/dl (正常7以下)を認め、シトルリン値も114nmol/mlと軽度上昇していた。

[遺伝子検査] Kikuchiらにより開発されたシトリン遺伝子の迅速解析法を実施したところ両アレルに高頻度変異であるg.IVS 11+1G>Aが検出され、シトリン欠損症と診断された。

[治療] 高ガラクトース血症に対して、一般調製粉乳を停止し、乳糖除去フォーミュラ(明治110)へ変更した。体重増加不良には胆汁うっ滞が強くても吸収の良い中鎖トリグリセリド(MCT)を乳糖除去ミルクに添加して用いた(MCT2ml/乳糖除去ミルク100ml)。さらに脂溶性ビタミン、ウルソデオキシコール酸の併用を行った。

[経過] 図1に経過を示した。母乳からMCT含有乳糖除去フォーミュラに変更したところ総ビリルビン値は急速に低下し、体重増加が得られた。胆汁うっ滞は約1か月で改善した。

D. 考察

体重増加不良、黄疸を主訴に来院し、遺伝子検査によりNICCDと診断した1例を報告した。NICCDの約40%はNBS陽性を契機に発見されるが、残り60%はNBS正常であり生後1~5か月時に黄疸、灰白色便などを主訴に受診することが多

い。本症例も NBS は正常で、1 か月健診では黄疸も指摘されていない。その後、体重増加不良、黄疸で4か月時に来院したが、注目すべきはNBSの再検で高ガラクトース血症、軽度のシトルリン血症を認めたことである。原因不明の肝障害に脂肪肝を合併している場合は積極的にNICCDを疑い、検査を進める必要がある。図2にNICCDの診断手順を示す。

治療には乳糖除去フォーミュラとMCTが著効した。MCTは胆汁うっ滞があっても吸収が良く、効率よくエネルギー源となることが知られている。最近シトリン欠損症において幼児期以降の体重増加不良や易疲労感にも効果があるとされており、症例の積み重ねが待たれる。

E. 結論

脂肪肝を伴う乳児肝炎に遭遇した場合は、NICCDを念頭におき精査を進めるべきである。MCTはNICCDの治療に有用である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Kikuchi A et al. Simple and rapid genetic testing for citrin deficiency by screening 11 prevalent mutations in SLC25A13. Mol Genet Metab. 105:553-558, 2012

図1: 経過表

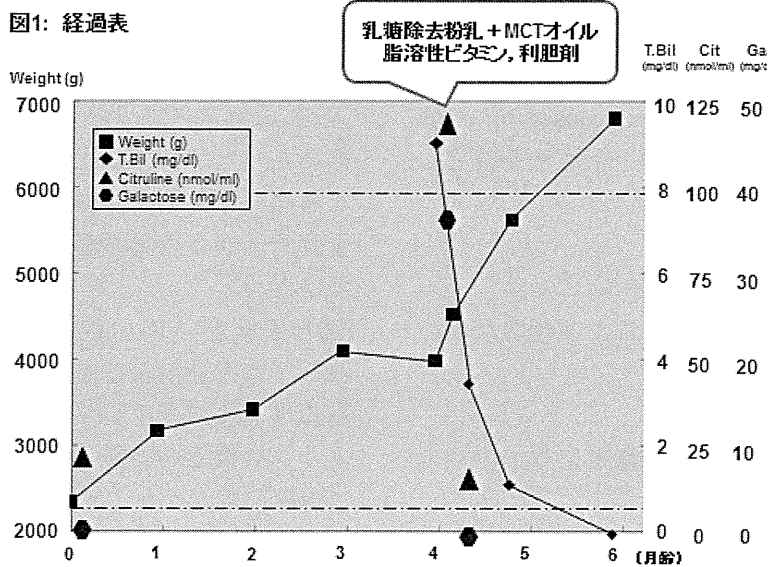
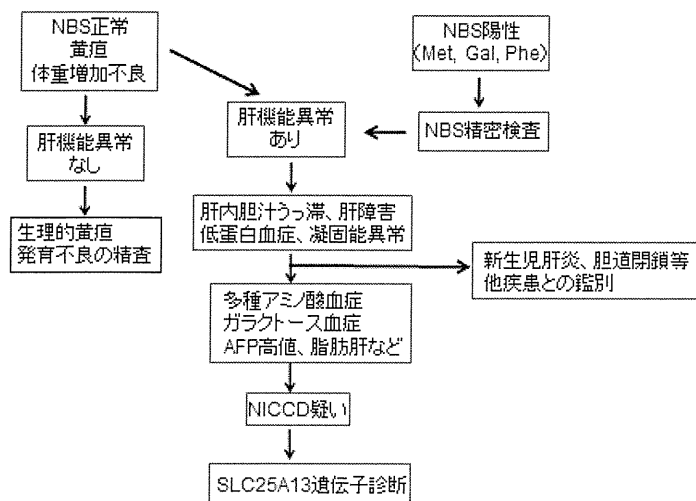


図2: NICCDの診断手順



厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患克服研究事業）
シトルリン欠損症患者における臨床像の多様性の解明と致死脳症の発症予防法の開発

II型シトルリン血症（CTLN2）における中鎖脂肪酸療法について

研究分担者 早坂 清 山形大学医学部小児科
共同研究者 沼倉周彦 山形大学医学部小児科

研究要旨 新生児肝内胆汁うっ滞症の治療経験から、中鎖脂肪酸の投与がシトルリン欠損症の基本的病態を改善している事が強く示唆された。II型シトルリン血症への有効性を確認することを目的とし、3症例を対象とし、低炭水化物高脂肪食のもと中鎖脂肪酸を投与した。高アンモニア脳症の再発なく、Fischer比および血漿シトルリンが経時的に正常化してきた。中鎖脂肪酸の有効性は確認されたが、対象症例数を増やして効果を確認する必要がある。

A. 研究目的

新生児肝内胆汁うっ滞症（neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency: NICCD）4症例の治療経験から、中鎖脂肪酸の投与がシトルリン欠損症の基本的病態を改善している事が強く示唆された。II型シトルリン血症（adult-onset type II citrullinemia: CTLN2）への有効性を確認することを目的とする。

B. 研究対象および方法

症例1 51歳（男性）

1年前より体重が1kg程減少した。1ヶ月前より羽ばたき振戦あり。入院。
兄CTLN2のため53歳時に死亡した。

症例2 62歳（男性）

3ヶ月前に退職し、体重が4kg程減少した。1ヶ月前より徘徊、失禁、羽ばたき振戦あり、入院。

症例3 62歳（女性）

震災により10ヶ月前から高蛋白食から高炭水化物食となった。6ヶ月前より物忘れ、傾眠を認め、3ヶ月前より更に意識水準が低下し、痙攣なども出現し、入院。

高脂肪低炭水化物食とし、更に中鎖脂肪酸を投与した。

（倫理面への配慮）

倫理面では、中鎖脂肪酸は健康食品であるが、治療法に関して山形大学医学部倫理委員会の承認を得ている。患者さんには副作用を含めて詳細に説明し了解を得ている。

C. 研究結果および考察

いずれも入院後には、高アンモニア脳症を認めず、アンモニアも徐々に低下した。経過から、治療効果の判定には、アンモニアの日内変動が有用な指標となることが判明した。経時的に、Fischer比および血漿シトルリンが正常化してくるが、発症早期の治療がより有効であった。

D. 結論

中鎖脂肪酸の有効性は確認されたが、対象症例数を増やして効果を確認する必要がある。

E. 健康危険情報

中鎖脂肪酸の摂取法によっては、下痢を認めた。しかし、摂取法の改善により速やかに消失した。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Saitu H, Kato M, Koide A, Goto T, Fujita T, Nishiyama K, Tsurusaki Y, Doi H, Miyake N, Hayasaka K, Matsumoto N: Whole exome sequencing identifies KCNQ2 mutations in Ohtahara syndrome. *Ann Neurol.* 72:298-300, 2012.

2) Takahashi Y, Koyama S, Tanaka H, Arawaka S, Wada M, Kawanami T, Haga H, Watanabe H, Toyota K, Numakura C, Hayasaka K, Kato T: An elderly Japanese patient with adult-onset type II citrullinemia with a novel D493G mutation in the SLC25A13 gene. Intern Med. 51:2131-4, 2012.

3) Saitsu H, Kato M, Osaka H, Moriyama N, Horita H, Nishiyama K, Yoneda Y, Kondo Y, Tsurusaki Y, Doi H, Miyake N, Hayasaka K, Matsumoto N: CASK aberrations in male patients with Ohtahara syndrome and cerebellar hypoplasia. Epilepsia 53:1441-9, 2012.

4) Hayasaka K, Numakura C, Toyota K, Kimura T: Treatment with lactose (galactose)-restricted and medium-chain triglyceride-supplemented formula

for neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency. JIMD Reports 2:37-44, 2012.

2. 学会発表

1) 早坂清: 「診て考える」. 第191回日本小児科学会群馬地方会, 群馬県前橋市, 平成24年11月25日, 2012年.

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患克服研究事業）
シトリン欠損症患者における臨床像の多様性の解明と致死性脳症の発症予防法の開発

小児用食事摂取調査票の探索—シトリン欠損症スクリーニングへの応用

研究分担者 栗山 進一 東北大学災害科学国際研究所 災害公衆衛生学分野

共同研究者 石黒 真美*、小原 拓*、目時 弘仁*、菊谷 昌浩*

*東北大学東北メディカル・メガバンク機構

研究要旨 シトリン欠損症には新生児～乳児期に発症する新生児肝内胆汁うっ滞症（NICCD）と成人発症2型シトルリン血症（CTLN2）発症の間に適応・代償期が存在し、症状が軽減されるか無症候状態となることが知られている。CTLN2 では重度の肝機能障害を合併する頻度も多く報告されており、早期発見・治療が重要であることから、特に現在適応・代償期にある小児におけるスクリーニングは課題である。シトリン欠損症では、離乳期以降に炭水化物を好まず、高たんぱく・高脂質食を好むという特徴的な食癖があることが報告されており、食事摂取頻度調査（FFQ）がシトリン欠損症のスクリーニングの一手段として有効である可能性が考えられる。しかし、シトリン欠損症を広くスクリーニングできるような小児や学童期へのFFQに関しては未だ検討されていない。そこで本研究では、小児や学童期においてFFQを用いたシトリン欠損症のスクリーニング方法を検討するために、文献検討において小児や学童期を対象として使用されているFFQの探索を行った。日本国内では3件のFFQが該当した。調査対象の食品や摂取頻度のカテゴリから、シトリン欠損症のスクリーニングへの使用可能性が示唆されたが、摂取頻度が少ない食品は体質的に食べられないものか、季節などによるものかの区別などを検討する必要があると考えられた。

A. 研究目的

シトリン欠損症は、新生児～乳児期に発症する新生児肝内胆汁うっ滞症（NICCD）と成人発症2型シトルリン血症（CTLN2）の二つの病型に分類される。NICCD発症時期からCTLN2発症時期の間は適応・代償期と呼ばれ、症状が軽減されるか無症候状態となることが知られている。NICCDの臨床症状は把握が困難であり、しばしば診断に至らずにCTLN2の発症で初めてシトリン欠損症と診断される場合もある。一方、CTLN2では精神発達遅滞や見当識障害なども併発するため、鑑別に時間を要する場合もある。現在、新生児タンデムマス・スクリーニングの導入が進んでおり、早期からシトリン欠損症を発見できる可能性が高まりつつある。しかしながら、CTLN2では重度の肝機能障害を合併する頻度も多く報告されており、早期発見・治療が重要であることから、既に出生している人々、特に現在適応・代償期にある小児におけるスクリーニングは対策を講じるべき重要課題である。

シトリン欠損症では、離乳期以降に炭水化物

を好まず、高たんぱく・高脂質食を好むという特徴的な食癖があることが報告されており、食事摂取調査がシトリン欠損症のスクリーニングの一手段として有効である可能性が考えられる。実際に、1-33歳のシトリン欠損症患者18人において秤量記録を用いた食物摂取量を調査した研究では、同年代の日本人の平均摂取量と比較し、炭水化物の摂取量が有意に低かったことが報告されている（Saheki T et al, J Inherit Metab Dis, 2008）。また、CTLN2発症の成人男性5人（39-52歳）の食事摂取頻度調査（FFQ）でも、低炭水化物、高たんぱく・高脂質を好む結果が報告されている（Nakamura M et al, J Nutr Sci Vitaminol, 2011）。そのため、シトリン欠損症のスクリーニングには食事摂取量調査が有用である可能性が示唆される。食事摂取量調査の中でも、FFQは最も簡便であり、且つ日々の食事量を調査できることから、シトリン欠損症のスクリーニングに適していると考えられる。しかし、シトリン欠損症を広くスクリーニングできるような小児や学童期へのFFQに関しては未だ検討されていない。本研究では、

小児や学童期において FFQ を用いたシトリン欠損症のスクリーニング方法を検討するために、小児や学童期を対象として使用されている FFQ の探索を行った。

B. 研究方法

文献データベース”MEDLINE”を用いて 2000-2012 年までに出版された学術論文を検討した。論文中の研究フィールドは日本国内として、“児/小学生/中学生/学童”を対象とした“食事調査/栄養調査/食物摂取頻度調査”に関する学術論文を検索した。除外基準はタイトル、要約、本文が明らかに本研究の趣旨とはずれているものとした。同様に、“MEDLINE”を用いて 2000-2012 年までに出版された学術論文から、海外の複数の国々で小児の栄養評価に用いられている FFQ も探索した。

(倫理面への配慮)

文献検討のため、特になし。

C. 研究結果

文献検討の結果、国内で小児・学童期用に開発された FFQ は 3 件が該当した (表 1)。

1) A brief self-administrated diet history questionnaire for Japanese children and adolescents(BDHQCA)

小学校高学年用 (BDHQ-10y) と中高生用 (BDHQ-15y) の 2 種類が開発されているが、現在 BDHQ-3y も開発が進められている (<http://www.ebnjapan.org/>: Last access 2013/02/12)。FFQ 中では、家庭での食事の他、給食での摂取状況を記載する欄もある。記載内容は過去一か月の食事内容と摂取頻度であり、食事内容は小学校高学年用が 54 品目、中高生用が 67 品目を対象としている。摂取頻度は 7 カテゴリに区別されており、最も頻度が高いもので「1日2回以上」、最も頻度が低いもので「全く食べない」と設定されている。対象年齢によってはシトリン欠損症患者が好まない「和菓子」の品目の調査欄も設定されている。

2) A 75-item food frequency questionnaire(CFFQ)

対象は 3-11 歳で、母親が記載する方式の FFQ である。記載内容は過去一か月の食事内容と量、摂取

頻度であり、75 品目が調査対象である。摂取量は基本となる食品の写真と比較して「1/3」から「2倍」、さらに「その他」の 6 段階で記載する。摂取頻度は最も頻度が高いもので「毎日」、最も頻度が低いもので「まったく食べない」と設定されている。また、BDHQCA と同様に、シトリン欠損症患者が好まない「和菓子」の品目の調査欄も設定されている。

3) A self-administrated FFQ with eighty-two food items (FFQW82)

対象年齢は 12-13 歳であり、本人が記載する。各朝食、昼食、夕食毎及び一日の栄養摂取量が推定可能である。一か月の食事内容と量、摂取頻度を記載する方式であり、記載にかかる所用時間は約 30 分と見込まれている。食事内容は 82 品目について調査し、摂取量は基本となる食品の写真と比較して「小」、「中」、「大」の 3 カテゴリを記載する。摂取頻度は 6 カテゴリに区別されており、最も頻度が高いもので「毎朝 (または毎昼/毎夜)」であり、最も頻度が低いもので「全く食べない」と設定されている。

一方、海外の複数国で使用されている小児用 FFQ には、Health behavior in School-Aged Children(HBSC) study における FFQ が該当した。HBSC study は World Health Organization(WHO)が関係する国際的な横断調査であり、ヨーロッパ諸国と米国を中心とした 40 か国が参加している。日本は本調査には参加していない。HBSC study で使用されている FFQ では、飲酒を含む 15 品目の摂取頻度を記載するが、摂取量に関する記載欄はない。

D. 考察

本研究の結果、国内の小児用 FFQ は 3 件が該当した。日本では、妥当性が検証された小児用 FFQ は少なく、未だ開発途上にある。数例の小児用 FFQ では調査対象の食品にシトリン欠損症患者が好まない「和菓子」があり、さらに頻度の質問に「食べなかった」という項目があることから、シトリン欠損症のスクリーニングに使用可能と考えられる。しかし、「食べなかった」という項目が「体質的に食べられない」かどうかの検討が必要である。さらに全ての FFQ は最近一か月

の食事を基に回答するため、摂取頻度には季節の影響も受けやすい可能性が示唆され、同様に「体質的に食べられない」のか、「季節が影響して食べなかった」のかの検討も必要である。

また、海外の FFQ では各国で広く行われている調査項目の一部に該当する FFQ があったが、欧米型の食事内容に即している可能性もあり、日本での導入は妥当性の検討が必要である。

E. 結論

日本や海外において用いられている小児用 FFQ を探索した。今後は、個々の FFQ の妥当性や対象年齢、食事内容、頻度等をさらに精査した上で、シトリン欠損症のスクリーニングへの適応を検討する必要がある。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし