

平成 24～25 年度研究のまとめ

タイトル	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	栗山 進一
所属機関	東北大学災害科学国際研究所
<p>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。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いることから、本研究分担者は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と考え平成 24 年には既存の小児や学童を対象とした食事摂取頻度調査（FFQ）のレビュー、平成 25 年にはシトリン欠損症患者の特徴的な食嗜好を具体的な食品によって捉えるアンケート調査を実施している。</p> <p>平成 24 年では、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、日本国内では 3 件の FFQ が該当した。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。</p> <p>平成 25 年には、前年の FFQ や先行研究を参考にして具体的な食品からシトリン欠損症患者の食嗜好を捉えることを目的として、2 医療機関において実際のシトリン欠損症患者 10 名程度に食嗜好のアンケートを実施している。本調査によってシトリン欠損症のスクリーニングがより簡便に早期に実施するための方法が開発できると期待される。調査は現在進行中である。</p>	

平成 24～25 年度研究のまとめ

タ イ ト ル	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
所 属 機 関	山形大学医学部小児科
<p>[要旨]</p> <p>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、6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は認めず、Fischer比および血漿シトルリンが経時的に改善してきた。治療効果の判定には、食後の血中アンモニア値、Fischer比および血漿シトルリンなどが指標となると考える。中鎖脂肪酸の有効性は確認され、更なる対象症例数を増やして効果を確認する必要がある。</p> <p>[目的]</p> <p>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。</p> <p>[症例]</p> <p>症例 1 51 歳 (男性) アンモニア脳症。兄CTLN2 のため53 歳時に死亡。 症例 2 62 歳 (男性) アンモニア脳症。 症例 3 53 歳 (男性) アンモニア脳症。NASH 症例 4 62 歳 (女性) アンモニア脳症。 症例 5 38 歳 (男性) アンモニア脳症。 症例 6 41 歳 (男性) 症例 5 の兄。肝機能障害。</p> <p>[治療]</p> <p>高脂肪低炭水化物食とし、更に中鎖脂肪酸を毎食事時に投与した。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。</p> <p>[結果および考察]</p> <p>いずれも治療開始後には、疲労感は消失し、アンモニア脳症の再発を認めず、食後の高アンモニア血症は2, 3ヶ月かけて徐々に低下した。治療効果の判定には、食後の血中アンモニア値、Fischer比、血漿シトルリン値が指標となることが示唆された。発症早期の治療がより有効と考えられた。</p> <p>[結論]</p> <p>中鎖脂肪酸の有効性は確認されたが、更に対象症例数を増やして効果を確認する必要がある。</p> <p>[健康危険情報]</p> <p>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。</p>	

平成 24～25 年度研究のまとめ

タ イ ト ル	シトリン欠損症における脂肪肝生成機序の解析
研 究 分 担 者	小松 通治
所 属 機 関	信州大学医学部第二内科
<p>シトリン欠損症において脂肪肝を高率に合併し、慢性肝炎～肝硬変・肝細胞癌を発症することが知られている。しかし脂肪肝の生成機序は不明であり、脂肪沈着の主体は中性脂肪であることよりヒト肝組織を用いて中性脂肪-脂肪酸代謝関連遺伝子を中心に解析することにより生成メカニズムを明らかにすることを目的とした。</p> <p>シトリン欠損症で脂肪沈着の程度により軽度／重度の症例を 9 例／5 例を対象とし、コントロールとして正常肝 7 例を解析した。脂肪酸の取り込み系、輸送系、分解系、分泌系で関連遺伝子の mRNA レベルの発現低下を認めた。あおれらの遺伝子発現の調節因子である PPAR-α の低下を認め、脂肪肝の生成に PPAR-α が関連することが示唆された。またこれまでの報告で PPAR-α の低下因子として炎症やアルコール摂取が報告されており、炎症について TNF 等について検討したが病態の進行と関連する因子は見つからなかった。</p> <p>脂肪酸の β・ω 酸化、血清ケトン体は脂肪肝の進行により低下しており、脂肪酸のぶんかいは最も影響を受けると考えられた。このため PPAR-α 低下の一因として、シトリン欠損症患者の偏食が関連している可能性がある。今までの報告よりシトリン欠損症の患者は炭水化物の摂取が健常者より少ない傾向があり、糖分負荷により肝性脳症を発症した症例も経験した。エネルギー産生の主要な回路である TCA 回路を動かすためには多量の ATP が必要であり、慢性的な ATP 欠乏により TCA 回路が効率よく働かないために脂肪酸・中性脂肪の分解が進まない可能性が考えられた。</p> <p>今後の予定として、成人発症 2 型シトリン血症に対してピルビン酸を投与した症例の投与前後で肝生検を行った症例があり、得られた肝組織を利用し中性脂肪-脂肪酸代謝関連遺伝子を解析する。この結果によりシトリン欠損症に対するピルビン酸の薬効機序の一部が明らかになり、またピルビン酸投与により脂肪肝の改善を認めた症例もあることから脂肪肝生成機序についても有用な情報が得られると考えられる。それらの結果により、PPAR-α のアゴニストやエパデール等によるエネルギー補充療法がシトリン欠損症による脂肪肝に対し新たな有効な治療法となりうる可能性がある。</p>	

平成 24～25 年度研究のまとめ

タ イ ト ル	成人型シトルリン血症特異的 iPS 細胞を用いた新規疾患モデルの作製
研究分担者	長船 健二
所 属 機 関	京都大学 iPS 細胞研究所
<p>尿素サイクル関連分子である Citrin の欠損で発症する常染色体劣性疾患である成人型シトルリン血症は、肝移植以外に根治的治療法のない致死性代謝性脳症を引き起こす難治性疾患である。また、本疾患は、肝細胞内の脂肪変性と肝線維症から肝硬変に至る非アルコール性脂肪性肝炎(nonalcoholic steatohepatitis; NASH)の病態を呈する。シトルリン血症と NASH の病態解明や新規治療法の開発研究に遺伝子改変マウスなどが使用されているが、ヒトの病態に完全には合致していないため、病態を正確に模倣した新規疾患モデルの開発が望まれている。本研究の目的は、成人型シトルリン血症患者体細胞から疾患特異的 iPS (人工多能性幹) 細胞を樹立し試験管内で肝細胞に分化誘導することによって、同疾患の病態を再現する新規の試験管内疾患モデルを開発することである。そして、肝移植以外に根治的治療法のない致死性代謝性脳症であるシトルリン血症と NASH の治療法開発に繋げることである。</p> <p>信州大学医学部附属病院に通院加療中の成人型シトルリン血症 3 例の皮膚生検組織より増殖させた線維芽細胞または末梢血液 T 細胞からレトロウイルスおよびエピソードベクターによる初期化誘導因子の遺伝子導入にて疾患特異的 iPS 細胞を樹立した。導入初期化因子の発現がサイレンスされている iPS 細胞株を患者毎に選択し、NANOG, OCT3/4, SOX2, TRA1-60, TRA1-81 などのヒト ES (胚性幹) 細胞と同様の未分化マーカーの発現、胚様体、奇形腫形成による三胚葉成分 (神経、軟骨、消化管上皮など) への多分化能を確認した。</p> <p>次に、既報のヒト ES/iPS 細胞から肝臓系譜への分化誘導法を改良し、成人型シトルリン血症特異的 iPS 細胞から罹患細胞種である肝細胞への試験管内での分化誘導を行った。そして、RT-PCR 法と免疫染色法にて、ALBUMIN, AFP, AAT, CYP3A4, CYP3A5 などの肝細胞マーカーに加え、Citrin や ASL (argininosuccinate lyase), ARG1 (arginase 1), ASS (argininosuccinate synthetase), OTC (Ornithine transcarbamoylase)などの尿素サイクル関連遺伝子の発現を確認した。現在、健常人 iPS 細胞由来の肝細胞と比較して患者 iPS 細胞由来肝細胞の尿素産生能低下や培養上清中シトルリン蓄積、細胞質内の脂肪滴蓄積の有無などの検証を行っている。</p> <p>成人型シトルリン血症の患者体細胞から疾患特異的 iPS 細胞は樹立可能であり、樹立された iPS 細胞から本疾患における罹患細胞種である肝細胞への分化誘導が可能であった。今後、肝細胞の機能的成熟化や薬剤負荷などを用いて本疾患の病態の再現が期待される。本疾患に対するマウスなどの動物モデルは複数開発されているが、ヒトの病態を完全に模倣できる動物モデルは存在しておらず、本研究からの進展で確立される疾患肝細胞モデルは成人型シトルリン血症の病態を解析する上で有用なツールになることが期待される。</p>	

平成 24～25 年度研究のまとめ

タ イ ト ル	シトリン欠損症における (1) modifier gene の検索と (2) モデルマウスを用いる新化学診断法の検討
研究分担者	佐伯 武頼
所 属 機 関	熊本大学生命資源研究・支援センター疾患モデル分野
<p>(1) Modifier gene の検索：シトリン欠損症者の多くは新生児期に NICCD (neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency) に罹患するが、ほとんどは1歳までにすべての症状・検査所見が正常化する。その一部は成人に至り、重篤な CTLN2 (adult-onset type II citrullinemia) を発症する。発症には飲酒や高炭水化物食、グリセロールや高張糖液の輸液などの環境要因が関わっているが、遺伝的要因 (modifier gene) が関与する可能性も高いと想像される。そこで、①候補遺伝子における多形解析と②Exome sequencing による modifier gene 検索を行った。①CTLN2、NICCD、変異陰性者 65～100 名について、mitochondrial glycerol 3-phosphate dehydrogenase (mGPD) の多形を検討し、②同じ変異を共有するが、一方が CTLN2 を発症し、他が発症していない 4 兄弟家系について、Exome sequencing を行い、4 家系共通の多型を持つ遺伝子を検索した。その結果、① mGPD 遺伝子におけるよく知られた多形 (H264R) の CTLN2、NICCD、変異陰性群での頻度を検討した。結果は 3 群間に有意の相違を見つけることができなかった。②Exome sequencing によって 4 家系・兄弟間で共通に見出された多形を有する遺伝子として 68 個の遺伝子が検出された。そのうち、2 遺伝子の多形は 4 家系と兄弟間での発症の有無と関連していた。現在、CTLN2、NICCD、変異陰性群で関連性を検討している。</p> <p>(2) モデルマウスを用いる新化学診断法の検討：シトリン欠損症モデルマウスの解析からショ糖投与などの発症要因の最も大きな代謝上の影響は、肝内 glycerol 3-phosphate (G3P) 濃度の著しい上昇である。しかし、ヒトでの検出には NMR などの大掛かりな機器を必要とし、手軽に診断に用いることはできません。そこで、肝内 G3P の変化が血漿や尿中の G3P または glycerol として検出可能かどうかを検討した。検出は酵素法によって行った。その結果、尿中において G3P および glycerol とともに検出可能であった。また、摂食条件下ではいずれも double-KO マウスのレベルが他のマウス (野生型、citrin-KO および mGPD-KO マウス) に比し、有意に高値だった。絶食条件下では、glycerol は有意に高値を示したが、G3P レベルには差がなかった。血漿では G3P は検出限界以下の値であった。グリセロールは検出可能であったが、マウス間には有意な差はなかった。ショ糖を投与した 1 時間後の血漿グリセロールレベルは double-KO マウスにおいてのみ上昇していた。さらに、ショ糖にピルビン酸ナトリウム、アラニンなど肝内 G3P レベルに効果がある物質はショ糖投与で上昇した血漿グリセロールを低下させた。以上から、尿および血漿グリセロールレベルはシトリン欠損症の診断、重症度の判定、治療薬検定に有効である可能性を見出すことができた。</p>	

平成 24～25 年度研究のまとめ

タ イ ト ル	シトリン欠損症モデルマウスの糖質忌避の機構解析
研究分担者	乾 明夫
所 属 機 関	鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 心身内科学分野
<p>シトリン欠損症では糖質の摂取により、細胞質 NADH が上昇し、高アンモニア血症を起こす。また、その他細胞質 NADH 上昇を起こすアルコール摂取、脳浮腫治療に使用されてきたグリセオール（グリセロール+フルクトース）の輸液も同様に成人発症シトリン血症（CTLN2）発症をもたらす要因である。これらの CTLN2 発症要因がどのように作用するのか、糖質を嫌う（忌避する）機構は何か、の解明を目指した。ショ糖、エタノール、グリセロールの濃度の異なる溶液をボトルに入れ、水の入ったボトルとともにマウスに自由に摂取させ、テスト溶液摂取量を重量変化から定量した。野生型、シトリンを欠損する Citrin-KO、グリセロリン酸シャトルのメンバーであるミトコンドリア glycerol 3-phosphate dehydrogenase (mGPD) を欠損する mGPD-KO、および citrin と mGPD を欠損する citrin/mGPD double-KO マウスの 4 種マウスを用い、溶液の自由摂取実験を行った。その結果、ショ糖では double-KO マウスでのみ高濃度溶液の摂取忌避が観察された。一方、エタノールおよびグリセロール摂取では double-KO マウスに加え、mGPD-KO マウス、さらには citrin-KO マウスも高濃度溶液の摂取を忌避した。この忌避の機構を解明するために、まずは Saheki et al. (2011) によって明らかにされたショ糖の強制投与に伴う異常代謝産物（glycerol 3-phosphate、citrulline、citrate、glutamate、glutamine、aspartate、lysine）、および ATP レベルの変化を検討した。その結果、ショ糖、エタノール、グリセロールの摂取忌避を来す条件下では共通して、細胞質 NADH 蓄積を示す glycerol 3-phosphate の上昇と ATP の低下が同時に見られること、一方のみの異常では忌避が起こらないことを確認した。現在は、視床下部における食欲に関与するホルモン・神経伝達物質の変化を検討している。</p> <p>Saheki et al. Metabolomic analysis reveals hepatic metabolite perturbations in citrin/mitochondrial glycerol-3-phosphate dehydrogenase double-knockout mice, a model of human citrin deficiency. Mol Genet Metab 104 (2011) 492-500.</p>	

[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
Yazaki M, Hineno A, Matsushima A, Ozawa K, Kishida D, Tazawa K, Fukushima K, Urata K, Ikegami T, Miyagawa S, <u>Ikeda S</u>	First two cases of adult-onset type II citrullinemia successfully treated by deceased-donor liver transplantation in Japan.	Hepato Res	42	934-939	2012
Numata Y, Onuma A, Kobayashi Y, Sato-Shirai I, Tanaka S, Kobayashi S, Wakusawa K, Inui T, <u>Kure S</u> , Haginoya K	Brain magnetic resonance imaging, and motor and intellectual functioning in 86 patients born at term with spastic diplegia.	Dev Med Child Neurol	12013	167-172	2012
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, <u>Kure S</u>	Mutations in genes encoding the glycine cleavage system predispose to neural tube defects in mice and humans.	Hum Mol Genet	21	1496-1503	2012
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, <u>Kure S</u> , and Matsumoto N	Homozygous c.14576G>A variant of RNF213 predicts early-onset and severe form of moyamoya disease.	Neurology	78	803-810	2012

Abe Y, Aoki Y, Kuriyama S, Kawame H, Okamoto N, Kurosawa K, Ohashi H, Mizuno S, Ogata T, <u>Kure S</u> , Niihori T, Matsubara Y, Costello and CFC syndrome study group in Japan	Prevalence and clinical features of Costello syndrome and cardio-facio-cutaneous syndrome in Japan: Findings from a nationwide epidemiological survey.	Am J Med Genet A.	158	1083-1094	2012
Uematsu M, Haginoya K, Kikuchi A, Nakayama T, Kakisaka Y, Numata Y, Kobayashi T, Hino-Fukuyo N, Fujiwara I, <u>Kure S</u>	Hypoperfusion in caudate nuclei in patients with brain-lung-thyroid syndrome.	J Neurol Sci.	315	77-81	2012
Kikuchi A, Arai-Ichinoi N, Sakamoto O, Matsubara Y, <u>Saheki T</u> , Kobayashi K, Ohura T, <u>Kure S</u>	Simple and rapid genetic testing for citrin deficiency by screening 11 prevalent mutations in SLC25A13.	Mol Genet Metab.	105	553-558	2012
Moriya K, Suzuki M, Watanabe Y, Takahashi T, Aoki Y, Uchiyama T, Kumaki S, Sasahara Y, Minegishi M, <u>Kure S</u> , Tsuchiya S, Sugamura K, Ishii N	Development of a multi-step leukemogenesis model of MLL-rearranged leukemia using humanized mice.	PLoS One	7	e37892	2012
Uchida N, Sakamoto O, Irie M, Abukawa D, Takeyama J, <u>Kure S</u> , Tsuchiya S	Two novel mutations in the lactase gene in a Japanese infant with congenital lactase deficiency.	Tohoku J Exp Med.	227	69-72	2012
Saito Y, Aoki Y, Muramatsu H, Makishima H, Maciejewski JP, Imaizumi M, Rikiishi T, Sasahara Y, <u>Kure S</u> , Niihori T, Tsuchiya S, Kojima S, Matsubara Y	Casitas B-cell lymphoma mutation in childhood T-cell acute lymphoblastic leukemia.	Leuk Res.	36	1009-1015	2012

Saitsu H, Kato M, Koide A, Goto T, Fujita T, Nishiyama K, Tsurusaki Y, Doi H, Miyake N, <u>Hayasaka K</u> , Matsumoto N	Whole exome sequencing identifies KCNQ2 mutations in Ohtahara syndrome.	Ann Neurol.	72	298-300	2012
Takahashi Y, Koyama S, Tanaka H, Arawaka S, Wada M, Kawanami T, Haga H, Watanabe H, Toyota K, Numakura C, <u>Hayasaka K</u> , 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
<u>小松通治</u> 、 <u>木村岳史</u> 、 <u>田中直樹</u> 、 <u>田中榮司</u>	非アルコール性脂肪性肝炎.	検査と技術	40	798-803	2012
Saitsu H, Kato M, Osaka H, Moriyama N, Horita H, Nishiyama K, Yoneda Y, Kondo Y, Tsurusaki Y, Doi H, Miyake N, <u>Hayasaka K</u> , Matsumoto N	CASK aberrations in male patients with Ohtahara syndrome and cerebellar hypoplasia.	Epilepsia	53	1441-9	2012
<u>Hayasaka K</u> , 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
<u>Saheki T</u> , Inoue K, Ono H, Katsura N, Yokogawa M, Yoshidumi Y, Furuie S, Kuroda E, Ushikai M, Asakawa A, <u>Inui A</u> , 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	322-329	2012
Gómez-Galán M, Makarova J, Llorente-Folch I, <u>Saheki T</u> , Pardo B, Satrústegui J,	Altered postnatal development of cortico-hippocampal neuronal electric activity in mice deficient for the mitochondrial aspartate-glutamate transporter.	J Cereb Blood Flow Metab	32	306-317	2012

Herreras O					
Wang JS, Wang XH, Zheng YJ, Fu HY, Chen R, Lu Y, Fang LJ, <u>Saheki T</u> , Kobayashi K	Biochemical characteristics of neonatal cholestasis induced by citrin deficiency.	World J Gastroenterol.	18	5601-5608	2012
Llorente-Folch I, Sahún I, Contreras L, Casarejos MJ, Grau JM, <u>Saheki T</u> , 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	347-362	2012
<u>佐伯武頼</u>	アミノ酸代謝異常症—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
Yazaki M, Kinoshita M, Ogawa S, Fujimi S, Matsushita A, Hineno A, Tazawa K, Fukushima K, Kimura R, Yanagida M, Matsunaga H, Saheki T, <u>Ikeda S</u>	A 73-year-old patient with adult-onset type II citrullinemia successfully treated by sodium pyruvate and arginine.	Clin Neurol Neurosurg	115	1542-1545	2013
Tazawa K, Yazaki M, Fukushima K, Ogata S, Makuuchi M, Morita K, Hiraishi H, Iwasaki Y, Kita J, Kubota K, <u>Ikeda S</u>	Patient with adult-onset type II citrullinemia beginning 2 years after operation for duodenal malignant somatostatinoma: indication for liver transplantation.	Hepatol Res	43	563-568	2013
Wongkittichote P, Sukasem C, Kikuchi A, Aekplakorn W, Jensen LT, <u>Kure S</u> , Wattanasirichaigoon D	Screening of SLC25A13 mutation in the Thai population.	World J Gastroenterol.	19	7735-42	2013
Numata Y, Morimura T, Nakamura S, Hirano E, <u>Kure S</u> , Goto YI, Inoue K	Depletion of molecular chaperones from the endoplasmic reticulum and fragmentation of the Golgi apparatus associated with pathogenesis in Pelizaeus-Merzbacher disease.	J Biol Chem.	288	7451-66	2013

Horino S, Uchiyama T, So T, Nagashima H, Sun SL, Sato M, Asao A, Haji Y, Sasahara Y, Candotti F, Tsuchiya S, <u>Kure S</u> , Sugamura K, Ishii N	Gene therapy model of X-linked severe combined immunodeficiency using a modified foamy virus vector.	PLoS One.	8	e71594	2013
Watanabe Y, Sasahara Y, Ramesh N, Massaad MJ, Yeng Looi C, Kumaki S, <u>Kure S</u> , Geha RS, Tsuchiya S	T-cell receptor ligation causes Wiskott-Aldrich syndrome protein degradation and F-actin assembly downregulation.	J Allergy Clin Immunol.	132	648-655	2013
Kakisaka Y, Ohara T, Hino-Fukuyo N, Uematsu M, <u>Kure S</u>	Abdominal and lower back pain in pediatric idiopathic stabbing headache.	Pediatrics.	133	e245-7	2014
Horino S, Sasahara Y, Sato M, Niizuma H, Kumaki S, Abukawa D, Sato A, Imaizumi M, Kanegane H, Kamachi Y, Sasaki S, Terui K, Ito E, Kobayashi I, Ariga T, Tsuchiya S, <u>Kure S</u> .	Selective expansion of donor-derived regulatory T cells after allogeneic bone marrow transplantation in a patient with IPEX syndrome.	Pediatr Transplant.	18	E25-30	2014

<p><u>Hayasaka K</u>, Numakura C, Toyota K, Kimura T, Kakizaki S, Watanabe H, Haga H, Takahashi H, Takahashi Y, Kaneko M, Yamakawa M, Nunoi H, Kato T, Ueno Y, Mori M</p>	<p>Medium-chain triglyceride supplementation under a low-carbohydrate formula is a promising therapy for adult-onset type II citrullinemia.</p>	<p>Molecular Genetics and metabolism Reports</p>	<p>1</p>	<p>42-50</p>	<p>2014</p>
<p>Nakagawa M, Taniguchi Y, Senda S, Takizawa N, Ichisaka T, Asano K, Morizane A, Doi D, Takahashi J, Nishizawa M, Yoshida Y, Toyoda T, <u>Osafune K</u>, Sekiguchi K, Yamanaka S</p>	<p>A novel efficient feeder-free culture system for the derivation of human induced pluripotent stem cells.</p>	<p>Scientific Reports</p>	<p>4</p>	<p>3594</p>	<p>2014</p>

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
佐伯武頼	: IV. 先天代謝異常症 63. シトリン欠損症.	「小児内科」「小児外科」編集委員会	小児疾患の診断治療基準 第4版	東京医学社	東京	2012	148-149
Kobayashi K, Saheki T, Song YZ	Citrin Deficiency.	Pagon RA, Bird TD, Dolan CR, Stephens K, Adam MP	GeneReviews™ [Internet].	University of Washington,	Seattle	2005 Sep 16 [updated 2012 Jan 05]	
前 伸一、 荒岡 利 和、長船 健二	iPS 細胞培養法.	富野康日 己	分子腎臓病学 実験操作法	中外医学社	東京	2013	27-36
Saheki T	“Animal models of enhanced oxidative stress” (especially murine model of human citrin deficiency).	Tsukahara H & Kaneko K	Oxidative Stress in Applied Basic Research and Clinical Practice - Pediatric Disorders	Springer Science and Business Media	New York	in press	

[IV] 平成 24～25 年度の活動報告

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業

「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」

平成 24 年度（研究班初年度）ワークショップ

日時：平成 24 年 7 月 6 日（金） 14:00－16:30

場所：KKR ホテル東京 11 階 松（東京都千代田区大手町 1-4-1）

プログラム

14:00－14:20

1. 研究班の目的と実施計画

信州大学脳神経内科、リウマチ・膠原病内科 池田修一

14:25－14:35

2. 昨年までのシトリン欠損症 研究班における成果報告

信州大学脳神経内科、リウマチ・膠原病内科 矢崎正英

14:40－15:00

3. シトリン欠損症の病態—動物モデルでの知見

熊本大学生命資源研究・支援センター疾患モデル分野 佐伯武頼

（15:00－15:15）コーヒーブレイク

15:15－15:35

4. 悪液質の最近の進歩—食欲調節ペプチドの立場から

鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 心身内科学 乾 明夫

15:40－16:00

5. シトリン欠損症が疑われる症状と年齢

東北大学大学院医学系研究科小児病態学分野 呉 繁夫

16:00－16:30

総合討論

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業

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

研究代表者 池田修一

事務局 矢崎正英、倉科美鈴

信州大学医学部内科学（脳神経内科、リウマチ・膠原病内科）

〒390-8621 松本市旭3-1-1 TEL 0263-37-2673 FAX 0263-37-3427 e-mail misuzuku@shinshu-u.ac.jp

厚生労働科学研究費補助金 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 研究班

平成 24 年度 研究報告会 抄録集

日時：平成 25 年 1 月 18 日（金）13:30～17:00
場所：KKR ホテル東京 11 階鳳凰
（東京都千代田区大手町 1-4-1）

厚生労働科学研究費補助金

「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」
研究代表者 池田修一

事務局 矢崎正英、倉科美鈴

信州大学医学部内科学（脳神経内科、リウマチ・膠原病内科）

〒390-8621 松本市旭 3-1-1

TEL 0263-37-2673 FAX 0263-37-3427

e-mail misuzuku@shinshu-u.ac.jp

13:30 開会挨拶 研究代表者 池田修一

13:40~14:10

セッション1 動物モデル, 基礎研究

座長: 吳 繁夫

1. シトリン欠損症モデルマウス Ctrn/mGPD double-KO マウスを用いる病態解析の現状と課題

13:40~13:55

○^{さへきたけより}佐伯武頼¹⁾、^{さへきたけより}藤本侑希¹⁾、^{さへきたけより}古家澄江¹⁾、^{さへきたけより}山村研一¹⁾、^{さへきたけより}牛飼美晴²⁾、^{さへきたけより}黒田英志²⁾、^{さへきたけより}乾 明夫²⁾

熊本大学生命資源研究・支援センター疾患モデル分野¹⁾、鹿児島大学大学院医歯学総合研究科心身内科²⁾

2. 成人型シトルリン血症特異的 iPS 細胞を用いた新規疾患モデルの作製

13:55~14:10

○^{こたかまき}小高真希¹⁾、^{こたかまき}吉利エレナ幸江¹⁾、^{こたかまき}矢崎正英²⁾、^{こたかまき}池田修一²⁾、^{こたかまき}長船健二¹⁾、^{こたかまき}京都大学 iPS 細胞研究所¹⁾、^{こたかまき}信州大学医学部第三内科²⁾

14:10~14:40

セッション2 発症機序解明

座長: 乾 明夫

3. 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

14:10~14:25

○^{さへきたけより}佐伯武頼¹⁾、^{さへきたけより}古家澄江¹⁾、^{さへきたけより}山村研一¹⁾、^{さへきたけより}牛飼美晴²⁾、^{さへきたけより}乾 明夫²⁾、^{さへきたけより}矢崎正英³⁾、^{さへきたけより}池田修一³⁾

熊本大学生命資源研究・支援センター疾患モデル分野¹⁾、鹿児島大学大学院医歯学総合研究科心身内科²⁾、信州大学脳神経内科、リウマチ・膠原病内科³⁾

4. シトリン欠損症による脂肪肝生成メカニズムの解析

○小松通治¹⁾、木村岳史¹⁾、青山俊文²⁾、田中榮司¹⁾

信州大学医学部第二内科¹⁾、信州大学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²⁾

休憩 14:40-15:00

15:00～15:30

セッション3 臨床像の多様性と治療 (I)

座長：早坂 清

5. シトリン欠損症の遺伝子解析からわかる変異遺伝子および症状の傾向

15:00～15:15

○呉 繁夫¹⁾、市野井那津子¹⁾、菊池敦生¹⁾、坂本 修¹⁾、大浦敏博²⁾

東北大学医学系研究科小児病態学分野¹⁾、仙台市立病院小児科²⁾

6. 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研究

15:15～15:30

池田修一¹⁾、○矢崎正英¹⁾、福島和広¹⁾、小松通治²⁾、中村未生³⁾

信州大学医学部 脳神経内科、リウマチ・膠原病内科¹⁾、消化器内科²⁾、附属病院栄養部

15:30～16:00

セッション4 臨床像の多様性と治療 (II)

座長：佐伯武頼

7. 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

15:30～15:45

○大浦敏博¹⁾、佐藤 亮²⁾

仙台市立病院小児科¹⁾、岩手県立中央病院小児科²⁾

8. CTLN2 における中鎖脂肪酸療法について

15:45～16:00

○早坂 ^{はやさか} 清、沼倉 ^{きよし} 周彦

山形大学医学部小児科

16:00～16:30

セッション5 疫学調査、その他

座長：小松通治

9. 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

16:00～16:15

栗山進一 ^{1),2)}、○石黒真美 ²⁾、小原拓 ²⁾、目時弘仁 ²⁾、菊谷昌浩 ²⁾

東北大学災害科学国際研究所 ¹⁾

東北大学東北メディカル・メガバンク機構 ²⁾

10. 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と残された試料およびその信州大学脳神経内科、リウマチ・膠原病内科への移転

16:15～16:30

○佐伯武頼 ¹⁾、牛飼美晴 ²⁾、乾 明夫 ²⁾、矢崎正英 ³⁾、池田修一 ³⁾

熊本大学生命資源研究・支援センター疾患モデル分野 ¹⁾、鹿児島大学大学院医歯学総合研究科心身内科 ²⁾、信州大学脳神経内科、リウマチ・膠原病内科 ³⁾

16:30～16:50

班構成員連絡会議

16:50

閉会挨拶 研究代表者 池田修一