

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
総括研究報告書

新しい新生児代謝スクリーニング時代に適応した先天代謝異常症の診断基準作成と
治療ガイドラインの作成および新たな薬剤開発に向けた調査研究

研究代表者 遠藤文夫 熊本大学大学院生命科学研究部小児科学分野 教授

研究要旨

先天代謝異常症の診療の標準化を図るために、昨年度作成した診断基準案に引き続いて、平成25年度には治療を含む診療ガイドライン案を作成した。

先天代謝異常症の疾患数はきわめて多い。これらの多数の疾患の中から、アミノ酸代謝異常症、有機酸代謝異常症、脂肪酸カルニチン代謝異常症、ケトン体代謝異常症、尿素サイクル異常症、GLUT1 欠損症、ピオプテリン代謝障害、糖原病、コレステリルエステル転送障害を取り上げた。これは診断基準作成の疾患グループと同様である。新生児マススクリーニングと関連したアミノ酸代謝異常症、有機酸代謝異常症、脂肪酸代謝異常症、ガラクトース血症などがふくまれ、糖原病、ウイルソン病も対象とした。

これらの疾患群の中で、代表的な疾患に関して診療ガイドライン案を作成した。これらの案は、日本先天代謝異常学会との共同で作成した。同学会の診断基準策定委員会では診療ガイドライン案の作成まで進んでいる。今後は学会内部でも正式な段階を踏まえて診療ガイドラインを完成させていく予定である。

米国、欧州諸国においても、ランダム化比較試験、非ランダム化比較試験で得られたエビデンス(レベル III 以上)はまれである。我が国においては、さらに症例数が少ない疾患が多く、我が国独自で高いレベルのエビデンスの臨床データを得ることはほとんどできない。

ガイドライン案は診断基準と同様に、日本先天代謝異常学会のホームページを通じて学会員および一般公開、評価を受け付けた後、最終的に学会ホームページ等を通じて公開する予定である。

研究協力者

態学 教授

分担研究者

- ・ 新宅治夫 大阪市立大学大学院医学研究科発達小児医学分野 教授
- ・ 呉 繁夫 東北大学大学院医学系研究科小児病態学分野 教授
- ・ 小国弘量 東京女子医科大学小児科学 教授
- ・ 大浦敏博 東北大学大学院医学系研究科小児病態学分野 非常勤講師
- ・ 高柳正樹 千葉県こども病院 副院長
- ・ 大竹 明 埼玉医科大学小児科 教授
- ・ 山口清次 島根大学医学部小児科 教授
- ・ 杉江秀夫 自治医科大学小児科学 教授
- ・ 深尾敏幸 岐阜大学大学院医学系研究科小児病

- ・ 太田孝男 琉球大学大学院医学研究科育成医学講座 教授
- ・ 奥山虎之 (独)国立成育医療研究センター臨床検査部 部長
- ・ 中村公俊 熊本大学医学部附属病院小児科 講師
- ・ 濱崎考史 大阪市立大学大学院医学研究科発達小児医科学 講師
- ・ 徳原大介 大阪市立大学大学院医学研究科発達小児医科学 講師
- ・ 工藤聡志 大阪市立大学大学院医学研究科発達小児医科学 実験助手

- ・ 伊藤 康 東京女子医科大学小児科 講師
- ・ 高橋 悟 旭川医科大学医学部小児科 講師
- ・ 夏目 淳 名古屋大学医学部小児科 准教授
- ・ 柳原恵子 大阪府立母子保健総合医療センター
小児神経科 副部長
- ・ 下野九里子 大阪大学医学部小児科 助教
- ・ 藤井達哉 滋賀県立小児保健医療センター 病
院長
- ・ 岡野善行 兵庫県立医科大学遺伝学 非常勤講
師
- ・ 村山 圭 千葉県こども病院代謝科 医長
- ・ 山崎太郎 埼玉医科大学小児科 助教
- ・ 原嶋宏子 埼玉医科大学小児科 助手
- ・ 小村有紀 島根大学医学部小児科 助教
- ・ 小林弘典 島根大学医学部小児科 助教
- ・ 山田健治 島根大学医学部小児科 助教
- ・ 高橋知男 島根大学医学部小児科 医科医員(大
学院生)
- ・ LIU LI 島根大学医学部小児科 研究生
- ・ 福田冬季子 浜松医科大学小児科 准教授
- ・ 杉江陽子 浜松医科大学小児科 臨床教授
- ・ 長嶋雅子 自治医科大学小児科 助教
- ・ 伊藤哲哉 名古屋市立大学大学院医学研究科新
生児小児医学分野 准教授
- ・ 大橋十也 東京慈恵会医科大学 DNA 医学研究所遺
伝子治療研究部 教授
- ・ 窪田 満 埼玉県立小児医療センター総合診療
科 副部長
- ・ 坂本 修 東北大学大学院医学系研究科小児病
態学分野 准教授
- ・ 清水教一 東邦大学医療センター大橋病院小児
科 准教授
- ・ 下澤伸行 岐阜大学生命科学総合研究支援セン
ターゲノム研究分野 教授
- ・ 鈴木康之 岐阜大学医学部・医学教育開発研究セ
ンター 教授
- ・ 但馬 剛 広島大学大学院医歯薬保健学研究院
統合健康科学部門小児科学 助教
- ・ 小林正久 東京慈恵会医科大学小児科 講師
- ・ 堀 友博 岐阜大学医学部附属病院小児科 医
員
- ・ 青山友佳 岐阜医療科学大学保健学部 助教
- ・ 平野賢一 大阪大学医学系研究科医学専攻 助
教
- ・ 知念安紹 琉球大学大学院医学研究科成育医学
講座 准教授
- ・ 木田和宏 国立成育医療研究センター臨床検査
部 上級フェロー
- ・ 小須賀基通 国立成育医療研究センター臨床検
査部 医長
- ・ 中島英規 国立成育医療研究センター臨床検査
部 研究員
- ・ 徐朱玟 国立成育医療研究センター臨床検査部
リサーチフェロー
- ・ 福士 勝 札幌イムノ・ダイアグノスティックラ
ボラトリー 所長
- ・ 鈴木 健 公益財団法人東京都予防医学協会検
査研究センター 参与
- ・ 三淵 浩 熊本大学医学部附属病院新生児学寄
附講座 特任教授
- ・ 松本志郎 熊本大学医学部附属病院総合周産期
母子医療センター 助教

A. 研究目的

本研究は先天代謝異常症の診断基準作成と治療ガイドラインの作成などを目指して、平成 24 年度に引き続いて実施した継続研究である。旧奨励研究班における実態調査などの研究成果をもとにした研究を組織し、25 年度においてもこれを継続した。

平成 25 年度における研究の対象疾患はアミノ酸代謝異常症、有機酸代謝異常症、脂肪酸カルニチン代謝異常症、ケトン体代謝異常症、尿素サイクル異常症、GLUT1 欠損症、ピオプテリン代謝障害、糖原病、コレステリルエステル転送障害である。これらの対象疾患は平成 24 年度の対象疾患と同様である。

本研究においては、まず新しい新生児代謝スクリーニング時代に適応した先天代謝異常症の診断基準作成と治療ガイドラインの作成を目指すとともに、これらの研究は将来において新薬の治験、新規治療法の開発をめざし、とくに患者登録制度、バイオバンクなどの新しい枠組みに発展させていくも

のとして位置付けている。

先天代謝異常症の診療においては、欧州、米国においても診断方法の確立の遅れ、治療方法の確立の遅れ、専門医療施設の不足、専門医の不足が指摘されている。それぞれの疾患の希少性及び疾患数が多いことに大きな要因がある。さらに診断基準及び診療ガイドラインの確立も国際的にみて、ごく一部の疾患でしか整備されていない。

研究推進にあたっては他の研究班(厚生労働科学研究)との連携を密にとることを実現してきた。平成25年度の研究では、24年度の研究に引き続いて小児疾患の移植治療の研究を進めている加藤班とも協力し、さらに奥山班(厚生労働科学研究)における患者登録の推進とも連携した研究を実施した。最終的には希少難病治療のコンソーシアムを形成する方向での研究と位置付けた。

当初設定した2年間の4つの目標は以下の通りである。なおエビデンスレベルについてはMINDを参照した。しかし先天性代謝異常症は1疾患毎では疾患頻度は低く、治療に関しては、米国、欧州諸国においても、ランダム化比較試験、非ランダム化比較試験で得られたエビデンス(レベルIII以上)はまれである。エビデンスレベルまで含めたガイドラインはほとんどの疾患で報告されておらず、ごく一部の頻度の高い疾患で提案されているだけである。これら以外のガイドラインでは症例報告レベル、エキスパートオピニオンによることが多い。我が国においては、さらに症例数が少ない疾患が多く、我が国独自でエビデンスを高いレベルで得ることはほとんどできない。

1) 学会認定診断基準の策定

先天代謝異常症では確定診断に特殊診断が必要な疾患が多いため、全国で利用可能な診断基準を策定し、学会認定を受けて全国の先天代謝異常症診療の均質化を目指す。

2) 学会認定の治療ガイドラインの策定

希少難病である先天代謝異常症を治療する際の、学会で認定された治療ガイドラインを作成する。マススクリーニング対象疾患の治療ガイドライン作成は、スクリーニング検査の効果判定においても重要である。25年度においては学会との共同作

業を早期から開始する。

3) 上記診断を支える診断体制を旧奨励研究班から継続、発展させていく

先天代謝異常症の診断には、酵素活性、遺伝子解析、病理診断などの特殊診断の連携が必要である。診断基準は主要疾患では整備されて、治療ガイドラインについて25年度での完成を目指す。これらの特殊診断の連携システムを効率よく維持、発展させる。

4) 新規治療薬の臨床研究、効果検証、新薬開発

2年間にアミノ酸代謝異常症治療や脂肪酸代謝異常症治療などにおけるシーズを検討し、2年後の新たな医薬品等医療技術の実用化に関する研究への進展を目指す。初年度の研究においてアミノ酸代謝異常症での新規や導入の実績及び脂肪酸代謝異常症についての新たな研究成果が出ている。

そして、小児希少難病の患者会ネットワークに関する研究班(奥山班)の成果を活用しながら患者会と協力し臨床研究を推進することとした。

倫理的配慮

本研究において行った遺伝子検査、染色体検査などの遺伝学的検査の実施の際には、各実施施設にて「遺伝学的検査の実施に関するガイドライン」を遵守することとした。

B. 研究方法

平成25年度の本研究における対象疾患と分担者は以下の通りである。

1) ガイドラインの策定と対象疾患

本研究の対象疾患はアミノ酸代謝異常症(呉・中村)、ビオプテリン代謝障害(新宅)、尿素サイクル異常症(遠藤・高柳)、有機酸代謝異常症(山口)、脂肪酸代謝障害(山口・深尾)、高乳酸血症(大竹)、ケトン代謝障害(深尾)、グルコーストランスポーター1(GLUT1)欠損症(小国)、糖原病(杉江)、コレステリルエステル転送障害(太田)である。診断基準の策定の全体的な方針は分担研究者の深尾(岐阜大学小児科学教授)が主に担当した。深尾は先天代謝異常学会のガイドライン策定委員会の委員長としても、学会と厚生労働科学研究の間の橋渡しなどに関与し、取り

まとめを行った。

各分担研究者と研究協力者は平成24年度に策定した診断基準について、学会(日本先天代謝異常学会及び日本小児科学会)内での議論を中心となって進めた。

2) 治療ガイドラインの策定

治療ガイドラインの作成には上記のように班員及び研究協力者が参加した。これらの中で、特に中心となって作業した班員及び研究協力者は以下の通りである。

- ガラクトース血症：伊藤、但馬、福田
- フェニルケトン尿症：濱崎、伊藤、福田
- ホモシスチン血症：坂本、清水、村山
- メープルシロップ尿症：中村、清水、村山
- シトリン欠損症：坂本、中村、但馬
- 尿素サイクル異常症：中村、坂本、但馬
- メチルマロン酸血症：但馬、小林正久、長谷川
- プロピオン酸血症：小林正、但馬、長谷川
- イソ吉草酸血症：長谷川、伊藤、清水
- メチルクロトニルグリシン尿症：長谷川、深尾、清水
- マルチプルカルボキシラーゼ欠損：坂本、長谷川、小林正
- α-ケトチオラーゼ欠損症：深尾、長谷川、小林正
- グルタル酸尿症Ⅰ型：長谷川、但馬、窪田
- グルタル酸尿症Ⅱ型：小林弘、小林正、窪田
- カルニチン回路：村山、小林弘、伊藤
- OCTN2欠損：小林弘、村山、伊藤
- 3頭酵素欠損症：深尾、小林弘、大竹
- VLCAD欠損症：小林弘、深尾、大竹
- MCAD欠損症：窪田、大竹、小林弘
- 糖原病：福田、大竹、小林弘
- ウイルソン病：清水、福田、濱崎
- 高乳酸血症(ミトコンドリア病をのぞく)
：大竹、窪田、濱崎
- 代謝救急：窪田、村山、伊藤

研究協力者と班員はガイドラインの策定の会議を行うとともに全体での取りまとめ作業も実施した。

3) 患者会組織との連携による新規治療方法の開発に向けて

患者会が十分に活動している疾患は少ない。平成24年度から発足した難治性疾患克服事業(奥山)研究

班における新規の「患者登録制度」の事業と協力して、患者登録に参加した。

C. 研究結果

本研究班は先天代謝異常症の明確な診断基準、治療ガイドラインを示すことで、担当医や患者会への情報提供を行うものである。小児希少難病の患者会ネットワークに関する研究班(奥山班)の成果を活用しながら患者会と協力し臨床研究を推進することとした。診断基準が明らかになることで、これまで診断が困難であった希少難病の解析が進むものと考えられる。

(1) 学会認定診断基準の策定

臨床研究、新薬の開発治験などにおいては、厳密な診断基準が必要である。先天代謝異常症では確定診断に特殊診断が必要な疾患が多いため、全国で利用可能な診断基準を策定し、学会認定を受けて全国の先天代謝異常症診療の均質化を目指した。診断基準の策定は最も優先されるべき課題であり、成果は上がった。

(2) 学会認定の治療ガイドラインの策定

希少難病である先天代謝異常症を治療する際の、学会で認定された治療ガイドラインを作成することを目指した。とくに、最近のスクリーニング事業の発展によって疾患の症状が発症する前にスクリーニング検査によって発見される疾患が増加している。これらの疾患を対象とした治療ガイドライン作成は、スクリーニング検査の効果判定においても重要である。とくに公費による多項目新生児スクリーニングが多くの自治体で実施されるようになった状況においては、全国的に均一な診断のための環境を整備する必要性があると考えた。その観点から、多くの診療施設で応用可能な統一的な診断基準の策定を目指した。とくに専門家の集団である日本先天代謝異常学会の学会内委員会で野共同作業を進めることで、学会が認定するところの診断基準の策定を目指した。

(3) 上記診断を支える診断体制を旧奨励研究班から継続、発展させていく

これまで多くの専門医及び研究者が厚生労働科学研究において、先天代謝異常症の研究に取り組んできた。その中にはそれぞれの立場からの研究成果として優れた診断基準、あるいは治療基準などの提案がみられている。これらの研究成果をみると、希少な先天代謝

異常症の診断には代謝物の化学分析、欠損の疑いのある酵素に関する酵素活性の測定、疾患責任遺伝子の変異解析、あるいは病理診断などにおいて、全国的なネットワークを活用した取り組みが必須である。このような特殊診断技術を有する専門施設及び専門家の連携を有機的に組織している必要がある。本研究においてはこれまでの構築されてきているこのような診療協力体制をさらに発展させることができた。

(4) 新規治療薬の臨床研究、効果検証、新薬開発

海外で認可され我が国へ導入が必要と考えられる新規治療薬(カルバグル、ニチシノン、サイスタダンなど)については研究組織として、また関連する学会と研究組織が協力することで、速やかな導入を推進する計画であった。このうちサイスタダン(ホモシチン尿症治療薬)は26年に発売予定となっている。ニチシノン(高チロシン血症1型治療薬)は薬事申請済みである。カルバグル(先天性尿素サイクル異常症および有機酸血症治療薬)は製薬企業が決定し治験実施について検討開始している。これらの開発は日本先天代謝異常学会の支援の下の行われ、本研究班としても支援している。この2年間で大きな成果と評価できる。

(5) ガイドライン案について

平成25年度の研究で各分担研究者が日本先天代謝異常学会ガイドライン策定委員会(深尾敏幸委員長)と共同で取りまとめたガイドライン案は巻末に示した。「学会認定する疾患の診断基準」(案)については、平成24年度報告書の末尾に記載している。

(6) 各分担研究者が実施した研究結果

ここでは分担研究者ごとに概略を記載している。

a. ビオプテリン代謝異常症

新宅は「ビオプテリン代謝異常症の診療ガイドライン作成と成人期の対策の研究」について担当した。平成25年度は平成25年度は診療ガイドラインと総合的な対策について研究した。研究方法としては1982年から2008年に新生児マス・スクリーニングで発見され4歳までに治療を開始されたPTPS欠損症17人と、DHPR欠損症患者2人についてビオプテン®投与治療における全例調査データを基に、検討を行った。ビオプテリン代謝異常症の診療ガイドライン(案)では、BH4欠損における高Phe血症の治療は、GTPCH

欠損症、PTPS欠損症、PCD欠損症ではBH4投与により、DHPR欠損症ではBH4投与だけでは十分でない場合はフェニルアラニン制限食を併用する。BH4欠損症とSR欠損症では神経伝達物質の補充を行う。

神経伝達物質の補充療法は、BH4欠損症とSR欠損症と重症の瀬川病(動作型)ではカテコールアミンとセロトニンの両を補充する。ここで問題になるのはセロトニンの補充がある。セロトニンの補充には5-ヒドロキシトリプトファン(5HTP)を用いるが、薬価収載されていないため試薬もしくはサプリメントが使用されている。

これらの治療は新生児期から開始し、成人期に移行しても生涯治療を続けることが必要である。そこで成人期に移行する場合の問題についても検討した。ビオプテリン代謝異常症は、早期に診断し治療開始し、成人期に移行しても生涯治療を続けることが必要である。成人期以降の治療についてまだ検討すべき点が多く、今後の検討課題である。

b. アミノ酸代謝異常症

分担研究者の呉はアミノ酸代謝異常症の診療ガイドライン作成と成人期の対策の研究を行った。アミノ酸代謝異常症の全般についてのガイドラインを検討するとともに、とくに平成25年度はフェニルケトン尿症の診療ガイドラインを作成した。この診療ガイドラインは、日本先天代謝異常学会の診断基準策定委員会との共同で作成した。

このガイドラインでは年齢別の血中フェニルアラニン値の維持範囲、治療乳摂取量を定めた(2012年に改訂されたPKU治療指針改訂委員会報告に準じた)。BH4投与は新しい治療法として普及しつつあり、BH4投与を開始し、食事療法を解除する際の将来的な問題にも検討を加えて案に盛り込んだ。

フェニルケトン尿症の治療は成人期にも継続される。そこで成人期の医療費補助の問題についても検討した。さらに女性の場合は妊娠時の食事制限による治療の再開が課題となる。これについても検討を加えた。

c. 尿素サイクル異常症

分担研究者の中村は尿素サイクル異常症に関する研究を行った。尿素サイクル異常症に含まれる疾患は

多数あり、これらすべてを網羅して、ガイドラインを作成することは大きな作業である。平成24年には診断基準案を作成し、平成25年度は尿素サイクル異常症の診療ガイドライン案の作成を行った。研究の実施においては最終的には日本先天代謝異常学会と共同での尿素サイクル異常症の診断指針と診療ガイドラインの作成に至った。このガイドライン作成作業には多くの研究協力者が参画した。

この過程では、我が国において現在行われている尿素サイクル異常症の各疾患におい診断・治療の現状も調査した。その結果、診断に必要な検査としては尿素サイクル異常症では、血中アンモニア地の測定や血液ガス分析、血中アミノ酸分析、尿有機酸分析、酵素活性の測定や遺伝子解析などが行われていることが判明した。また治療薬としてはLアルギニン、安息香酸ナトリウム、シトルリン、フェニル酪酸ナトリウムが薬物治療として、また血液浄化療法、肝臓移植治療も行われていることが判明した。

今年度の研究ではこれらのデータをガイドライン作成の参考とした。また、これらの診断技術および治療方法の、臨床での使用方法についてもガイドラインで記載した。

新規の治療薬の研究に関連して、薬剤としての開発がなされていないLシトルリンの投与状況について調査した。北米と欧州ではLシトルリンはオルニチントランスカルバミラーゼ欠損症、カルバミルリン酸合成酵素欠損症、リジン尿性蛋白不耐症患者の一部の患者に投与されている。我が国においては北米と比較するとシトルリンを使用している患者の割合が極端に少ない。そこで、日本先天代謝異常学会と共同でシトルリンの使用状況について調査を行った。

Lシトルリンについては薬剤として開発されていない。我が国では食品として認可されサプリの一種として流通しているので健康保険の対象にはなっていない。オルニチントランスカルバミラーゼ欠損症、カルバミルリン酸合成酵素欠損症、リジン尿性蛋白不耐症患者に対して、日本先天代謝異常学会を通じて配布し、その臨床的效果を検討した。本研究の期間にはCPSI欠損症13例、OTC欠損症29例、リジン尿性タンパク不耐症25例にシトルリンが供給された。学会を通じた研究活動としての成果は上がっている。

尿素サイクル異常症の中で、平成25年度の研究において診療ガイドラインの作成の対象とした疾患は、CPSI欠損症、OTC欠損症、シトルリン血症I型、アルギニニコハク酸尿症、高アルギニン血症、NAGS欠損症、シトリン欠損症、HHH症候群、オルニチンアミノ基転移酵素欠損症、リジン尿性タンパク不耐症である。これ以外の尿素サイクル関連疾患についてのガイドライン策定については今後の課題とした。

診療ガイドラインにおいては急性期治療と慢性期治療に分けてその案を作成した。

ガイドラインでは急性期の治療の場合と慢性期の治療の場合にわけ、また肝臓移植についても言及した。最近我が国では血縁者間の移植が徐々に普及している。その適応などについては加藤班で検討が進んでいる。米国の状況などから見て今後さらに移植を受ける患者は増加すると予測される。また非血縁者からの移植を増やしてことは長期的な規定な課題である。診療体制の整備の中で、遺伝カウンセリングと出生前診断も今後整備を進めなければならぬ診療分野である。遺伝子検査の実施体制にはまだまだ整備が不足している。検査に関する費用も課題である。出生前診断とカウンセリングの体制もできるだけ早く整備する必要がある。さらに成人期に移行した患者に対する対策についても検討を行った。

これらの研究を通して、日本先天代謝異常学会と共同作業をもとに今後の研究も展開する意義も確認できた。

d. グルコーストランスポーター1欠損症症候群

分担研究者の小国はグルコーストランスポーター1欠損症症候群(GLUT1DS)の診療ガイドラインの策定をおこなった。さらに成人期に移行した患者に対する対策についても検討を行った。

グルコーストランスポーター1欠損症症候群 (glucose transporter type 1 deficiency syndrome: 以下 GLUT-1DS と略す) は脳内へのグルコースの供給が阻害されている疾患である。抗てんかん薬に対しては治療抵抗性であるが、グルコースに代わりケトン体をエネルギー源として供給するケトン食療法(ケトン指数 3:1~4:1)が有効かつ原因療法となっている。早期に治療開始できれば患者の発作予後、知的予後を大き

く改善できる可能性がある。診断においては通常の検査による早期発見は困難で髄液検査、遺伝子検査が必要となる。

本研究では早期診断を受けて有効なケトン食治療の早期導入が可能性について検討してきた。また成人になっている移行した患者あるいは成人期に診断された親子例などの検討から、未診断の成人例の発見、小児期診断例の成人期に向けての問題点についても検討した。

以前の奨励研究から継続して我が国の患者の実態調査を継続して、平成 26 年 2 月の段階までに 58 名(男 26 例、女 31 例、記載なし 1 例)の検討を加えた。これらの症例は SLC2A1 遺伝子あるいは赤血球 3-OMG 取り込み試験による確定診断 48 例と疑い 10 例(臨床診断例)である。発症時年齢は平均 0.89 歳(0 歳 0 か月～5 歳 0 か月)に対し、診断時年齢は平均 8.07 歳(0 歳 1 か月～33 歳 3 か月)で、発症から診断までの期間が長いことが特徴であった。臨床所見に関しては、乳児期の初発症状として異常眼球運動、無呼吸発作、てんかん発作(けいれん発作、脱力発作、ミオクロニー発作、部分発作)に発達遅滞が併存することが重要と考えられた。

これらの研究結果からいくつかの重要な点が判明している。

ひとつは確定診断に至る経緯である。多くの症例で本症と診断される以前には、てんかん、脊髄小脳変性症、痙性対麻痺(複合型)、脳性麻痺、ミトコンドリア病、原因不明の神経変性疾患、周期性嘔吐症、小児交互性片麻痺、発作性過眠症、発作性ジスキネジアなどの診断名がついていたことである。様々な診断名が与えられた症例に、まだ多くの本症患者が隠れている可能性がある。

つぎに、臨床症状に関する特徴的な所見がある程度明らかになりつつある点である。乳児期の初発症状として異常眼球運動、無呼吸発作、てんかん発作(けいれん発作、脱力発作、ミオクロニー発作、部分発作)に発達遅滞が併存することが重要と考えられた。成人期の問題についても、その実情が徐々に明らかになりつつある。成人例(6 例)においててんかん発作に加え発作性の嘔吐、失調、傾眠、ジスキネジアを契機として診断されている。これらの結果は今後の診療体制

の確立に重要な成果である。

治療においても問題点が明らかになってきた。本症はケトン食療法により、神経細胞のエネルギー供給物質をグルコースからケトン体に代用させることができ、診断がつきしだいケトン食療法が行われている。しかし世界的にみても診療ガイドラインと呼べるものはない。ガイドラインを作成していくには、無作為比較試験などを我が国においても実施する必要がある。現時点では乳児期では、ケトン乳(明治乳業:ケトンフォーミュラ)が国内で入手可能である。しかし、これについても乳業メーカーの負担も大きく、今後長期の治療を考えると我が国の健康政策にきちんと取り入れていくことが必要である。厚生労働科学研究においても特殊治療用粉乳の研究が進められており、その展開にも期待したい。

e. シトリン欠損症

分担研究者の大浦はシトリン欠損症の診断基準案と診療ガイドラインの策定の研究を実施した。また成人期の対策についての研究も行った。

シトリン欠損症は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)と成人発症型シトルリン血症(adult-onset type 2 citrullinemia, CTLN2)の二つの年齢依存性の臨床像を呈する疾患である。

平成 24 年度には昨年度はシトリン欠損症の診断基準を作成し平成 25 年二にはこれに引き続き発症年齢別にシトリン欠損症の診療ガイドラインを作成した。これは年齢別に(1)新生児期、(2)幼児期以降(3)思春期以降にわけて作成した。これは本症が年齢層ごとに、性質の異なる臨床上の特徴を示し、これに伴い治療方法も変化していくからである。

シトリン欠損症のガイドラインの骨子は以下のとおりである。

- (1) NICCD 治療の中心は中鎖脂肪酸トリグリセリド(MCT)投与とガラクトース制限食である。さらに重症度に応じて脂溶性ビタミン、利胆剤、新鮮凍結血漿を用いる。
- (2) 肝不全例には肝移植が必要である。また脳症発作を繰り返す例には肝移植が適応である。
- (3) CTLN2 には低炭水化物食が基本であり、さら

にアルギニン、ピルビン酸ナトリウム、MCTなどが試みられている。高蛋白・高脂肪食を好む「特異な食癖」は矯正してはならない。

(4)さらに治療上の禁忌事項として高カロリー輸液、高グリセリン・果糖配合剤の投与がある。

成人期以降の問題として、長期にわたる生活の質を維持するための食生活上の問題、肝臓機能低下の進行、特みられる腫瘍の発生などが指摘された。本疾患は生涯にわたる治療が必要であり、今後も成人期の課題はますます重要となっていく。さらに研究を継続する必要がある。

f. 有機酸血症

高柳は有機酸血症について研究を行った。有機酸血症は肝臓その他の臓器において酵素欠損の結果、体内にメチルマロン酸、プロピオン酸などのアミノ酸、脂質などの代謝の中間産物が蓄積する重篤な疾患である。代謝性アシドーシス、中枢神経障害などはしょうじる。またミトコンドリアにおける2次的な代謝障害に伴い、高アンモニア血症が発生する。重症例では高アンモニア血症は重篤であり中枢神経障害を惹起する。

現在、多くの患者は食事療法と薬物療法を受けている。しかしこれらの治療の効果は限定的であり生命予後及び長期の予後は満足できるものではない。すなわち、常に生命の危険にさらされ、知的予後も悪く、就学、就職についてもほとんどの患者は満足いく社会生活を送ることが出来ない。最近では肝臓移植が治療として導入され予後の改善はみられている。しかし、肝移植を実施しても、補助的な治療を必要としている患者もいる。これらの状況を見ると特に急性期に有効な治療を早期に実施することが予後に重要である。したがって有機酸代謝異常症においては、迅速な診断とそれに伴う早期治療が患者の生命的及び神経学的予後を決定する。このため充実した診療ガイドラインの作成が重要である。

診断基準は既に平成24年度の本研究班の研究結果として報告した。有機酸血症には数多くの疾患が含まれる。そのなかで対象とした疾患はメチルマロン酸血症、プロピオン酸血症、イソ吉草酸血症、グルタル酸血症 I 型、グルタル酸血症 II 型、マルチプルカル

ボキシラーゼ欠損症、メチルクロトニルグリシン尿症、ケトチオラーゼ欠損症である。

これらの疾患は平成24年4月から全国的に施行されている拡大新生児マススクリーニングにおいても対象疾患になっている。それに伴い有機酸代謝異常症の診断基準作成と治療ガイドライン作成は急ぎ行わなければならない重要な課題である。そこで平成25年度は診療ガイドラインの作成をおこなった。今回のガイドラインでは疾患群全体での案は示していない。しかしながら疾患群での共通した治療として、栄養食事療法、ビタミン大量投与、血液浄化療法、肝臓移植などがある。これらの治療については将来疾患群に共通したガイドラインの整備が可能であろう。今後はこれらの治療に関してのエビデンスを積み重ねる必要がある。これには国際的な治療の標準化を目指し、国際協力によるエビデンスの蓄積も必要となる。

g. 先天性高乳酸血症

大竹は先天性高乳酸血症について研究を遂行した。高乳酸血症疾患群には多数の疾患が含まれている。これらの疾患群で最も多い疾患はさらにミトコンドリア異常群ということができる。このミトコンドリア異常による疾患群についてはミトコンドリア病研究班（後藤班）において診断基準が作成されている。診療ガイドラインについては後藤班ではまだ作成していないが、今後作成予定である。そこで、本研究ではこれ以外の高乳酸血症について診断基準作成に引き続いてガイドラインの作成を進めた。この研究では、直接の乳酸代謝に関係するピルビン酸関連酵素異常症〔ピルビン酸脱水素酵素複合体 (PDHC) 欠損症、ピルビン酸カルボキシラーゼ (PC) 欠損症、ホスホエノールピルビン酸カルボキシキナーゼ (PEPCK) 欠損症〕、TCA サイクル酵素異常症、およびミトコンドリア呼吸鎖異常症を対象として診断基準の作成を進めている。

以下の疾患について今年度新たに治療方法の整理を進めている。

1)ピルビン酸脱水素酵素複合体 (PDHC) 欠損症

急性期の主対策は乳酸アシドーシスの是正で、糖質負荷は厳禁であり、乳酸を含まない輸液、アルカリ剤、呼吸・循環管理を行い、時には透析も必

要となる。慢性期は乳酸の蓄積防止とエネルギー産生不足の解消であり、糖質は制限し PDHC を介さずにエネルギーを産生できる高ケトン食、高脂肪食が有効である。

2)ピルビン酸カルボキシラーゼ (PC) 欠損症

治療は急性期と慢性期に大別される。急性期の主対策は低血糖と乳酸アシドーシスの是正で、糖質負荷は行っても一次的とすべきであり、乳酸を含まない輸液、アルカリ剤、呼吸・循環管理を行い、時には透析も必要となる。慢性期は乳酸の蓄積防止とエネルギー産生不足の解消であり、糖質は制限しビタミン B1、ピオチン、クエン酸、アスパラギン酸、グルタミン酸などが試みられている。

3) ホスホエノールピルビン酸カルボキシキナーゼ (PEPCK) 欠損症

治療は低血糖、代謝性アシドーシスへの対症療法が中心であるが、有効な根本療法はなく、成人期への移行症例の報告はない。

4) TCA サイクル酵素異常症、フマラーゼ欠損症

治療は対症療法のみであり多くが生後数年以内に死亡するか、生存しても重度の精神運動発達遅滞を残す非常に予後不良な疾患である。低タンパク療法が試みられたが有効ではなかった。

5)スクシニル-CoA リガーゼ (SUCL) 欠損症

有効な治療法はない。急性期にはミトコンドリアレスキュー療法を考慮し、慢性期には有効とされる各種治療薬を一つ一つ慎重に試すことが必要になる。

これらの検討例で示されるように、有効な治療方法の開発はまだ途上であり、診療ガイドラインについても海外の状況も含めて調査しながら検討を進める必要がある。

h. 脂肪酸 酸化異常症と関連疾患

山口は脂肪酸 酸化異常症について診断基準及び診療ガイドラインの策定に関する研究を推進した。脂肪酸 酸化経路は、炭水化物からのエネルギー供給が低下した時に作動するエネルギー産生系の重要な代謝系である。エネルギーが不足した時にこの系が働かなくことによる様々な臨床症状が出現する。本研究では、スクリーニング・化学診断、および脂肪酸カルニ

チン代謝異常症に関する研究を行った。

酸化系は大きく以下の 5 つの代謝系に分けられる。

- (a) カルニチン回路 (長鎖脂肪酸をカルニチンによってミトコンドリアに転送しアシル-CoA まで活性化する)
- (b) 長鎖脂肪酸 酸化 (炭素鎖 C16 ~ C12 まで 酸化で短縮する)
- (c) 中鎖・短鎖 酸化 (C10 ~ C4 まで 酸化)
- (d) 電子伝達 (アシル-CoA 脱水素酵素反応から電子を受け取り呼吸鎖に転送する経路)
- (e) ケトン体生成 (アセチル-CoA とアセトアセチル-CoA からケトン体を生成する経路) である。

上記のそれぞれの経路において、それぞれの酵素欠損症、輸送蛋白の異常が明らかにされている。

脂肪酸代謝異常症はタンデムマスによる新生児マススクリーニングの対象疾患である。平成 25 年 4 月からは全国で実施されている。スクリーニングが実施されると、これまで発見されていなかった症例も新生児期に見出される可能性が大きい。そこでスクリーニング陽性者に対して、迅速にかつ的確確定診断と治療を進める必要がある。平成 24 年度には脂肪酸代謝異常症全般にわたる診断基準を作成し、関連する学会との共同での検討を行った。このうち既に診断基準を作成したものは、極長鎖アシル CoA 脱水素酵素 (VLCAD)欠損症、三頭酵素(TFP)欠損症、中鎖アシル CoA 脱水素酵素(MCAD)欠損症、加ニチン⁺リミトトランスフェラーゼ⁻¹ (CPT1)欠損症、加ニチン⁺リミトトランスフェラーゼ⁻²(CPT2)欠損症、加ニチン⁺リミトトランスフェラーゼ (CACT)欠損症、全身性カルニチン欠乏症 (OCTN2 異常症)、グルタル酸尿症 2 型である。これに引き続き、平成 25 年度には新生児マススクリーニングの対象となる 8 疾患について、それぞれの診断、治療、フォローアップに関する指針案を作成した。

診断に関しては、臨床病型分類、重要な検査、診断の根拠となる特殊検査について提案した。すなわち、脂肪酸代謝異常症の臨床病型として 発症前型 新生児期発症型 (重症型) 乳幼児発症型 (間欠発作型) 遅発型 (骨格筋型) に分けた。重要な臨床症状及び所見として、意識障害、けいれん 骨格筋症状 心筋症状 呼吸器症状 消化器症状

肝腫大、があげられている。検査所見としては 低～非ケトン性低血糖② 肝逸脱酵素上昇、 血中 CK 高値、 高アンモニア血症、 筋病理所見、が重要としている。

診断の根拠となる特殊検査としては 血中アシルカルニチン分析、 尿中有機酸分析、 酵素学的診断、 in vitro probe assay(酸化能評価)、 イムノブロットングによる酵素たんぱく質の異常の検出、 遺伝子解析病因遺伝子の変異を同定、を挙げている。

平成 25 年度研究では、これに引き続いて、脂肪酸代謝異常に含まれる個々の疾患に関して、診療ガイドラインの作成を進めた。ここで取り上げた疾患は 全身性カルニチン欠乏症、CPT1 欠損症、CPT2 欠損症、CACT 欠損症、VLCAD 欠損症 TFP/LCHAD 欠損症、MCAD 欠損症、SCAD 欠損、SCHAD 欠損症、SCKAT 欠損症、グルタル酸血症 2 型 (ETF 欠損症) (ETFDH 欠損症) HMGS 欠損症、HMGL 欠損症(ETF 欠損症、ETFDH 欠損症はいわゆるグルタル酸血症 2 型 (GA2) である。SCKAT 欠損症はいわゆる -ケトチオラーゼ欠損症 (T2 欠損症) HMGL 欠損症はいわゆるヒドロキシメチルグルタル酸血症 (HMG 血症)) である。脂肪酸代謝異常症の治療においてはエビデンスの集積が十分といえない場合も少なくないが、国内における標準的治療が選択しやすい様に配慮した。

共通する重要な項目として、食事についての指示項目とカルニチンの使用についての龍点があげられる。この研究においては脂肪酸酸化異常症における食事間隔の目安についての提案も行った。すなわち、新生児期：3 時間以内、6 ヶ月未満：4 時間以内、1 才未満：6 時間以内、3 才未満：8 時間以内、3 才以上：10 時間とした。

長鎖脂肪酸代謝異常症に対する L-カルニチン投与についても検討がなされた。カルニチン補充の是非については結論が得られていない事を明記した上で、投与する場合の推奨される遊離カルニチン血中濃度を C0 20 nmol/ml とした。

今後の課題としては、ガイドラインは十分なエビデンスがあるとはいえ、今後も症例の情報を蓄積し、研究を進める必要がある。

i. ケトン代謝異常症

分担研究者の深尾はケトン代謝異常症に関する診療ガイドラインの作成を行った先天性ケトン体代謝異常症はケトン体の生成に関係する代謝性疾患の総称である。

ここに含まれる疾患として、(1) ケトン体産生系の異常(ミトコンドリア HMG-CoA 合成酵素欠損症と HMG-CoA リアーゼ欠損症)、(2) ケトン体の利用障害(サクシニル-CoA:3-ケト酸 CoA トランスフェラーゼ(SCOT)欠損症と -ケトチオラーゼ(T2)欠損症)に大別される。産生障害ではミトコンドリア HMG-CoA 合成酵素欠損症と HMG-CoA リアーゼ欠損症では低血糖、意識障害、など。重篤な症状を呈する。利用障害では重篤なケトアシドーシス発作を生じるのが特徴であるが、発作間欠期はまったく無症状である。感染に伴う発熱、胃腸炎などによる嘔吐などに伴って発症する。

上記疾患の中で、HMG-CoA リアーゼ欠損症はタンデムマススクリーニング疾患の 1 次疾患、-ケトチオラーゼ欠損症は 2 次疾患に分類されている。新生児に診断できれば幼少期を適切に管理し重篤な発作を防ぐことが可能になると考えられる。

今回その 2 疾患に対する診療ガイドライン案を作成し検討した。平成 25 年度の研究では HMG-CoA リアーゼ欠損症と -ケトチオラーゼ欠損症について、診療ガイドライン案を作成した。

j. コレステリルエステル転送蛋白 (CETP) 欠損症

平成 25 年度の研究では、分担研究者の太田はコレステリルエステル検討蛋白欠損症の診断基準の作成をさらに進めた。

コレステリルエステル転送蛋白 (Cholesteryl ester transfer protein, CETP)は、高比重リポ蛋白 (HDL)のコレステロールを低比重リポ蛋白 (LDL) などのアポ B 含有リポ蛋白に転送することにより HDL の量や質を決定する。CETP 欠損症は、1980 年代に、我が国で見出された固有のリポ蛋白代謝異常症である。本分担研究では CETP 欠損状態におけるリポ蛋白の質的異常について検討した。また診断基準策定のため小児の HDL レベルについて文献的考察を行った。

k. 糖原病

分担研究者の杉江らは糖原病に関する研究を実施した。糖原病は16種の酵素あるいは関連するたんぱく質の欠損などによってグリコーゲンの代謝が障害される疾患群を総称する名称である。様々な病型が知られていて、肝型、筋型、肝筋型、脳型などに分類されている。本研究では、新たな診断基準を作成した。同時に診療ガイドラインについても検討を行った。

肝型糖原病にはI型、III型、IV型、VI型、IX型があり、症状には程度の差がある。我が国においては、これまでの杉江らの研究により判明した頻度としてはIX型が最も多く、I型、III型がそれに次ぐ。

I型は、グルコース-6-ホスファターゼ(G6Pase)機構の障害による疾患で、Ia型(グルコース-6-ホスファターゼ欠損症)とIb型(グルコース-6-ホスファートトランスロカーゼ欠損症)がある。肝臓、腎臓、腸管に多量のグリコーゲンが蓄積し、低血糖と高脂血症、高尿酸血症などの二次性代謝障害を呈する。Ib型では顆粒球減少と易感染性を伴うのが特徴である。III型はグリコーゲン脱分枝酵素の欠損による疾患で、組織にグリコーゲン限界デキストリンが蓄積する。欠損活性の種類と罹患臓器(肝臓、骨格筋、心筋)によりサブタイプに分類される。III型の多くはIIIa型であり、低血糖、肝腫大、筋症状および症例によっては心症状を伴う。IV型はグリコーゲン分枝鎖酵素欠損症である。組織に分枝鎖の少ないアミロペクチン様グリコーゲンが蓄積する。肝脾腫、筋力低下などが認められる。低血糖は認めない。VI型は肝グリコーゲンホスホリラーゼ欠損症、糖原病IX型はホスホリラーゼキナーゼ欠損症である。肝腫大と軽度の低血糖を生じる。なおIX型にはまれに筋症状や心筋症状と呈する型が存在する。これらの疾患について、詳細な診断基準案を作成した。

次に筋型糖原病についてはV型(McArdle病)、VII型(垂井病)、IXd型(ホスホリラーゼキナーゼ欠損症)、ホスホグリセリンキナーゼ(PGK)欠損症、筋ホスホグリセリンキナーゼ(PGAM)欠損症、乳酸デヒドロゲナーゼAサブユニット(LDH-Aサブユニット)欠損症、アルドラーゼA欠損症、-エノラーゼ欠損症、のほかII型(Pompe病)、III型、V型についてここでは

健闘した。II型はリソゾーム病にも分類されるため、本診断基準では取り扱わないこととした。

その他の糖原病の診断基準として0型(グリコーゲン合成酵素)欠損症およびグルコーストランスポーター2(GLUT2)の異常症であるFanconi-Bickel症候群について検討した。

糖原病の治療は主に小児期から行われるが、成人期の課題についても検討を行った。成人になった場合の成人診療科へのトランジションをいかに行ってゆくかが今後重要な課題である。今後は、患者、成人診療科領域との連携を進めるための指針も策定が必要である。

l. 患者家族会と登録事業

分担研究者の奥山は先天代謝異常症患者家族会を介した患者登録制度の構築に関する研究を行った。

奥山らは厚生労働省研究班(奥山班)との連携と取り、先天性代謝異常症関連の患者会、日本先天代謝異常学会と相互協力し、患者及び家族会が主体となる希少先天代謝異常症の登録事業を構築している。本研究にもいっても、研究対象疾患についての登録の推進について検討を行った。登録制度が対象としている疾患は、ムコ多糖症、Pompe病、Fabry病、副腎白質ジストロフィー、尿素サイクル異常症、有機酸血症、Krabbe病、異染性白質ジストロフィー、Niemann-Pick病C型、glut1欠損症、Wilson病、Gaucher病、フェニルケトン尿症、小児神経伝達物質病、シトリン欠損症、脂肪酸代謝異常症、GM1ガングリオシドーシス、GM2ガングリオシドーシスであった。

なお登録情報データの入力と管理は国立成育医療研究センター内にサーバーを設置し、データ入力及び管理ツールに入力した。この事業では倫理面への配慮が重要であるが、本研究は、臨床研究に関する倫理指針および疫学研究に関する倫理指針に準拠し、(独)国立成育医療研究センターの倫理委員会の審査を経て、承認を得てから開始した。本研究の枠組みと疾患登録シートに関する研究申請を(独)国立成育医療研究センター倫理委員会に提出し、承認を得ている(受付番号:619、平成24年11月6日承認)。

D. 考察

研究目的に関する取り組みについては、当初対象とした疾患についての研究への取り組みは研究開始2年目となり、ガイドライン作成へと予定通りに進めることができた。

この研究目的を達成するための方法として、まず、学会に関係する多くの人材に協力を求め、研究協力者として参加していただくことができたことは、目的を達成するうえで有効に働いた。研究班員と研究協力者は複数回の会合をもち、特にガイドライン作成の作業においては2回の合宿討議を実施した。

予算の有効な執行については当初の研究計画通り、各分担研究者がそれぞれの研究に有効に予算を執行したことに加え、会議を開催するうえで有効に利用することができた。

患者会との連携については奥山班との共同において、患者からの声を直接聴取することができ、これを研究に応用できた。しかし、ガイドラインの作成においては、今後も患者の要望・意見などを取り入れて、さらに改善していく必要がある。継続研究が可能になった場合には、臨床現場におけるガイドラインの検証も必要となる。そのような場合においても患者会の意見を聴取して行くことが重要と考えられた。

各分担研究者の各自の研究部分では、昨年度に引き続き、わが国における患者発生状況などを踏まえた研究が有効に推進できたと考える。いずれも稀で重篤な疾患であり、かつ成人期への移行の問題が多くなっている。今後の研究では成人期以降の問題を解決するための方策を具体的に立案し実施体制を整えていくことが重要である。

ガイドラインについては、第1案を作成することができた。今後学会内部での幅広い検討などとともに、改良点を見つけ出し、さらに改善されたガイドラインの作成を進める必要がある。昨年度に作成した診断基準とともに、実際の臨床の現場で有効な活用ができていくかどうかというところも、十分に検証して行く必要があり、研究継続していく意義は大きい。特に重症度分類については、さらに詳細な検討を重ね、患者と家族の実態を反映するものに近づけていく努力を継続しなければならないと考える。

E. 結論

ガイドラインの作成は始まったばかりであり、今後は診断基準に基づく患者発生状況の調査の実施、ガイドラインの適正度を検証していく作業、これまでに対象とした疾患以外のガイドラインの作成を行いながら、患者登録制度にも協力し、継続可能は難病対策を確立していく必要がある。同時に国際的な交流を通して、海外との共同で、エビデンスレベルの高いガイドラインの作成を目指す必要があると考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

論文発表

- 1) Shintaku H, Ohwada M. Long-term follow-up of tetrahydrobiopterin therapy in patients with tetrahydrobiopterin deficiency in Japan. *Brain Dev.* 2013;35(5):406-10.
- 2) Sato H, Uematsu M, Endo W, Nakayama T, Kobayashi T, Hino-Fukuyo N, Sakamoto O, Shintaku H, Kure S. Early replacement therapy in a first Japanese case with autosomal recessive guanosine triphosphate cyclohydrolase I deficiency with a novel point mutation. *Brain Dev.* 2013 pii: S0387-7604(13)00150-2.
- 3) Shintaku H. [Pediatric neurotransmitter disease in Japan]. *No To Hattatsu.* 2012 ;44(5):361-7.
- 4) 村上てるみ, 西村敏, 舟塚真, 新宅治夫, 一瀬宏, 大澤眞木子: 脳性麻痺と診断されていた瀬川病の女性例, *東京女子医科大学雑誌*83 :E663-E665(2013)
- 5) 新宅治夫:高フェニルアラニン血症、遠藤文夫(編) 先天代謝異常症ハンドブック、中山書店、東京、22-23、2013
- 6) 新宅治夫:テトラヒドロピオプテリン(BH4)欠乏症、遠藤文夫(編) 先天代謝異常症ハンドブック、中山書店、東京、24-27、2013
- 7) 新宅治夫:瀬川病(GTPシクロヒドロラーゼI欠損症)、遠藤文夫(編) 先天代謝異常症ハンドブック、中山書店、東京、350-351、2013
- 8) 新宅治夫:テトラヒドロピオプテリン負荷試験【クローズアップ 負荷試験の実際2013】代謝機能検査、*小児内科* 45(5):883-887(2013)

- 9) 原直子, 澁谷郁彦, 大矢崇志, 永光信一郎, 山下裕史朗, 松石豊次郎, 天本正乃, 新宅治夫: GCH1 遺伝子のスプライシング変異を認めた瀬川病の女児例、日児誌 117(1): 162(2013)
- 10) Numata Y, Morimura T, Nakamura S, Hirano E, Kure S, 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.* 2013 Mar 15;288(11):7451-66.
- 11) Horino S, Uchiyama T, So T, Nagashima H, Sun SL, Sato M, Asao A, Haji Y, Sasahara Y, Candotti F, Tsuchiya S, Kure S, Sugamura K, Ishii N. Gene therapy model of X-linked severe combined immunodeficiency using a modified foamy virus vector. *PLoS One.* 2013 Aug 21;8(8):e71594.
- 12) Wongkittichote P, Sukasem C, Kikuchi A, Aekplakorn W, Jensen LT, Kure S, Wattanasirichaigoon D. Screening of SLC25A13 mutation in the Thai population. *World J Gastroenterol.* 2013 Nov 21;19(43):7735-42.
- 13) Watanabe Y, Sasahara Y, Ramesh N, Massaad MJ, Yeng Looi C, Kumaki S, Kure S, Geha RS, Tsuchiya S. T-cell receptor ligation causes Wiskott-Aldrich syndrome protein degradation and F-actin assembly downregulation. *J Allergy Clin Immunol.* 2013 Sep;132(3):648-655.e1.
- 14) Kakisaka Y, Ohara T, Hino-Fukuyo N, Uematsu M, Kure S. Abdominal and lower back pain in pediatric idiopathic stabbing headache. *Pediatrics.* 2014 Jan;133(1):e245-7.
- 15) 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, Kure S. Selective expansion of donor-derived regulatory T cells after allogeneic bone marrow transplantation in a patient with IPEX syndrome. *Pediatr Transplant.* 2014 Feb;18(1):E25-30.
- 16) Kaminska A, Oguni H. Lennox-Gastaut syndrome and epilepsy with myoclonic-astatic seizures. *Handb Clin Neurol.* 2013;111:641-52.
- 17) Dravet C, Oguni H. Dravet syndrome (severe myoclonic epilepsy in infancy). *Handb Clin Neurol.* 2013;111:627-33.
- 18) Oguni H, Otsuki T, Kobayashi K, Inoue Y, Watanabe E, Sugai K, Takahashi A, Hirose S, Kameyama S, Yamamoto H, Hamano S, Baba K, Baba H, Hong SC, Kim HD, Kang HC, Luan G, Wong TT. Clinical analysis of catastrophic epilepsy in infancy and early childhood: results of the Far-East Asia Catastrophic Epilepsy (FACE) study group. *Brain Dev.* 2013 ;35(8):786-92.
- 19) Takahashi Y, Yamazaki E, Mine J, Kubota Y, Imai K, Mogami Y, Baba K, Matsuda K, Oguni H, Sugai K, Ohtsuka Y, Fujiwara T, Inoue Y. Immunomodulatory therapy versus surgery for Rasmussen syndrome in early childhood. *Brain Dev.* 2013 ;35(8):778-85.
- 20) Ishii A, Saito Y, Mitsui J, Ishiura H, Yoshimura J, Arai H, Yamashita S, Kimura S, Oguni H, Morishita S, Tsuji S, Sasaki M, Hirose S. Identification of ATP1A3 mutations by exome sequencing as the cause of alternating hemiplegia of childhood in Japanese patients. *PLoS One.* 2013;8(2):e56120.
- 21) Oguni H. Epilepsy and intellectual and developmental disabilities. *Journal of Policy and Practice in Intellectual Disabilities* 2013;10:89-92.
- 22) Okano Y, Kobayashi K, Ihara K, Ito T, Yoshino M, Watanabe Y, Kaji S, Ohura T, Nagao M, Noguchi A, Mushiake S, Hohashi N, Hashimoto-Tamaoki T. Fatigue and quality of life in citrin deficiency during adaptation and compensation stage. *Mol Genet Metab.* 2013 May;109(1):9-13.
- 23) 高柳 正樹。Reye 症候群はどこへ行った？小児内科 14:2052-2055, 2013
- 24) Yamazaki T, Murayama K, Compton AG, Sugiana C, Harashima H, Amemiya S, Ajima M, Tsuruoka T, Fujinami A, Kawachi E, Kurashige Y, Matsushita K, Wakiguchi H, Mori M, Iwasa H, Okazaki Y, Thorburn DR, Ohtake A: Molecular diagnosis of mitochondrial respiratory chain disorders in Japan: Focusing on mitochondrial DNA depletion syndrome. *Pediatr Int* 56 (2): in press, 2014

- 25) Ohtake A, Murayama K, Mori M, Harashima H, Yamazaki T, Tamaru S, Yamashita I, Kishita Y, Kohda M, Tokuzawa Y, Mizuno Y, Moriyama Y, Kato H, Okazaki Y: Diagnosis and molecular basis of mitochondrial respiratory chain disorders: exome sequencing for disease gene identification. *Biochim Biophys Acta (General Subjects on Special Issue: Frontiers of Mitochondria)* 1840(4): 1355-1359, 2014.
- 26) Enkai S, Koinuma S, Ito R, Igaki J, Hasegawa Y, Murayama K, Ohtake A: Case of an infant with hepatic cirrhosis caused by mitochondrial respiratory chain disorder. *Pediatr Int* 55 (4): e103-6, 2013.
- 27) Kondo H, Tanda K, Tabata C, Hayashi K, Kihara M, Kizaki Z, Taniguchi-Ikeda M, Mori M, Murayama K, Ohtake A: Leigh syndrome with Fukuyama congenital muscular dystrophy: A case report. *Brain Dev*, 2013 Oct 7. doi:pii: S0387-7604 (13) 00286-6. 10.1016/j.braindev.2013.09.005. [Epub ahead of print]
- 28) Ihara K, Yoshino M, Hoshina T, Harada N, Kojima-Ishii K, Makimura M, Hasegawa Y, Watanabe Y, Yamaguchi S, Hara T: Coagulopathy in patients with late-onset ornithine transcarbamylase deficiency in remission state: A previously unrecognized complication. *Pediatrics* 131(1): e327-30, 2013 (January)
- 29) Purevsuren J, Kobayashi H, Hasegawa Y, Yamada K, Takahashi T, Takayanagi M, Fukao T, Fukuda S, Yamaguchi S: Intracellular in vitro probe acylcarnitine assay for identifying deficiencies of carnitine transporter and carnitine palmitoyltransferase-1. *Analytical and Bioanalytical Chemistry* 405(4): 1345-1351, 2013 (February)
- 30) Tomatsu S, Fujii T, Fukushi M, Oguma T, Shimada T, Maeda M, Kida K, Shibata Y, Futatsumori H, Montañó AM, Mason RW, Yamaguchi S, Suzuki Y, Orii T: Newborn screening and diagnosis of mucopolysaccharidoses. *Molecular Genetics and Metabolism* 110(1-2): 42-53, 2013 (September-October)
- 31) Yamaguchi S, Purevsuren J, Kobayashi H, Hasegawa Y, Mushimoto Y, Yamada K, Takahashi T, Furui M, Taketani T, Fukuda S, Fukao T, Shigematsu Y: Expanded newborn mass screening with MS/MS and medium-chain acyl-CoA dehydrogenase (MCAD) deficiency in Japan. *日本マススクリーニング学会誌* 23(3): 270-276, 2013 (12月)
- 32) 山口清次: MS解析による代謝障害の診断. *分子消化器病* 10(1): 72-78, 2013 (1月)
- 33) 山口清次: 新生児スクリーニングの新時代 ; タンデムマス法の導入. *日本周産期・新生児医学会雑誌* 48(4): 827-829, 2013 (1月)
- 34) 山田健治, 長谷川有紀, 吉川陽子, 高橋知男, 小林弘典, 虫本雄一, Jamiyan Purevsuren, 山口清次: 成人後に診断された有機酸・脂肪酸代謝異常症の臨床的検討. *臨床神経学* 53(3): 191-195, 2013 (3月)
- 35) 山口清次: タンデムマススクリーニングとは. *チャイルドヘルス* 16(2): 81-87, 2013 (2月)
- 36) 山口清次: タンデムマスを用いた新生児マススクリーニングによる先天代謝異常症の早期診断. *小児科臨床* 66(2): 193-198, 2013 (2月)
- 37) 山口清次: 日常診療における代謝異常の豆知識. *香川県小児科医会会誌* 34: 32-35, 2013
- 38) 花井潤師, 吉永美和, 高橋広夫, 佐々木泰子, 野町祥介, 佐々木純子, 磯部充久, 石毛伸之, 穴沢昭, 安片恭子, 木下洋子, 山上祐次, 酒本和也, 田崎隆二, 小林弘典, 山口清次, 重松陽介: タンデムマス・スクリーニングのカットオフ値(2)-患者データ、再採血率、精査率から考える-. *日本マス・スクリーニング学会誌* 23(1): 61-67, 2013
- 39) 高橋知男, 山田健治, 虫本雄一, 小林弘典, 長谷川有紀, ジャミヤン・プレブスレン, 坂本修, 大浦敏博, 山口清次: 新生児マススクリーニングで発見された軽症型プロピオン酸血症: 有機酸とアシルカルニチンの推移. *日本マス・スクリーニング学会誌* 23(1): 49-53, 2013
- 40) 山口清次: タンデムマスと新生児マススクリーニング. *小児科診療 UP-to-DATE ラジオ NIKKEI 放送内容集* 1: 42-47, 2013 (5月)
- 41) 山口清次: 小児科領域におけるタンデムマスとGC/MSの臨床応用: 最近の進歩. *臨床病理* 61(9): 817-824, 2013 (9月)
- 42) Imagawa E, Osaka H, Yamashita A, Shiina M,

- Takahashi E, Sugie H, Nakashima M, Tsurusaki Y, Saitsu H, Ogata K, Matsumoto N, Miyake N A hemizygous GYG2 mutation and Leigh syndrome: a possible link? *Hum Genet.* 2014;133(2):225-34
- 43) Sato S, Ohi T, Nishino I, Sugie H. Confirmation of the efficacy of vitamin B6 supplementation for McArdle disease by follow-up muscle biopsy. *Muscle Nerve.* 2012;44:436-40.
- 44) Murata KY, Sugie H, Nishino I, Kondo T, Ito H: A primigravida with very-long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. *Muscle Nerve.* 2014 Feb;49(2):295-6
- 45) Sukigara S, Liang WC, Komaki H, Fukuda T, Miyamoto T, Saito T, Saito Y, Nakagawa E, Sugai K, Hayashi YK, Sugie H, Sasaki M, Nishino I. Muscle glycogen storage disease 0 presenting recurrent syncope with weakness and myalgia. *Neuromuscul Disord.* 2012;22(1):162-5.
- 46) 杉江 秀夫, 杉江 陽子, 福田 冬季子 検査からみる神経疾患 代謝性筋疾患のメタボローム解析: *Clinical Neuroscience*(0289-0585)30 巻 12 号 Page1428-1429(2012.12)
- 47) 福田 冬季子【小児疾患の診断治療基準(第4版)】(第2部)疾患 運動器疾患 代謝性ミオパチー 小児内科 44 巻増刊 Page804-805(2012.11)
- 48) 福田 冬季子【先天代謝異常症候群(第2版)(上)-病因・病態研究、診断・治療の進歩-】糖質代謝異常
- 49) 福田 冬季子【先天代謝異常症候群(第2版)(上)-病因・病態研究、診断・治療の進歩-】糖質代謝異常 糖原病 その他の糖原病および関連する筋解糖系異常 *グリコーゲンシンターゼ欠損症日本臨床* (0047-1852) 別冊 先天代謝異常症候群(上) 71-74(2012.10)
- 50) Purevsuren J, Kobayashi H, Hasegawa Y, Yamada K, Takahashi T, Takayanagi M, Fukao T, Fukuda S, Yamaguchi S: Intracellular in vitro acylcarnitine acylcarnitine assay for identifying deficiencies of carnitine transporter and carnitine palmitoyltransferase-1. *Anal Bioanal Chem* 405:1345-1351, 2013
- 51) Hori T, Fukao T, Murase K, Sakaguchi N, Harding CO, Kondo N. Molecular basis of two exon skipping (exons 12 and 13) by c.1248+5g>a in OXCT1 gene. Study on intermediates of OXCT1 transcripts in fibroblasts. *Hum Mutat* 34:473-480, 2013.
- 52) Shafqat N, Kavanagh KL, Sass JO, Christensen E, Fukao T, Lee WH, Oppermann U, Yue WW. A structural mapping of mutations causing succinyl-CoA:3-ketoacid CoA transferase (SCOT) deficiency. *J Inherit Metab Dis.* 2013 Feb 19. [Epub ahead of print]
- 53) Buhaş D, Bernard G, Fukao T, Lortie A, Décarie J-C, Chouinard S, Mitchell GA. A treatable new cause of cholea: beta-ketothiolase deficiency. *Movement Disorders* 28:1054-1056, 2013
- 54) Fukao T, Aoyama Y, Murase K, Hori T, Wierenga R, Boneh A, Kondo N: Development of MLPA for Human ACAT1 Gene and Identification of a Heterozygous Alu-mediated Deletion of Exons 2 and 3 in a Patient with Mitochondrial Acetoacetyl-CoA Thiolase (T2) Deficiency. *Mol Genet Metab*, 110:184-187, 2013
- 55) Fukushima T, Kaneoka H, Yasuno T, Sasaguri Y, Tokuyasu T, Tokoro K, Fukao T, Saito T: Three novel mutations in the carnitine-acylcarnitine translocase (CACT) gene in patients with CACT deficiency and in healthy individuals. *J Hum Genet.* 58(12):788-93, 2013
- 56) Akella RR, Aoyama Y, Mori C, Lingappa L, Cariappa R, Fukao T: Metabolic encephalopathy in beta-ketothiolase deficiency: The first report from India. *Brain Dev.* 2013 in press
- 57) Yamaguchi S, Purevsuren J, Kobayashi H, Hasegawa Y, Mushimoto Y, Yamada K, Takahashi T, Furuji M, Taketani T, Fykuda S, Fukao T, Shigematsu Y: Expanded newborn mass screening with MS/MS and medium-chain acyl-CoA dehydrogenase (MCAD) deficiency in Japan. *J Jap Soc Mass-screening* 23 (3): 270-276, 2013.
- 58) Okuyama T, Yotsumoto J, Funato Y. Survey of second-trimester maternal serum screening in Japan. *J Obstet Gynaecol Res.* 39:942-947, 2013.
- 59) Tajima G, Sakura N, Kosuga M, Okuyama T, Kobayashi M. Effects of idursulfase enzyme

- replacement therapy for Mucopolysaccharidosis type II when started in early infancy: comparison in two siblings. *Mol Genet Metab.* 108: 172-177, 2013.
- 60) Niizeki H, Shiohama A, Sasaki T, Seki A, Kabashima K, Otsuka A, Takeshita M, Hirakiyama A, Okuyama T, Tanese K, Ishiko A, Amagai M, Kudoh J. The novel SLCO2A1 heterozygous missense mutation p.E427K and nonsense mutation p.R603* in a female patient with pachydermoperiostosis with an atypical phenotype. *Br J Dermatol.* doi:10.1111/bjd.12790. 2013 Dec 16.
- 61) 後藤由紀、柿島裕樹、藤直子、渡辺靖、小関満、松林守、木田和宏、小須賀基通、奥山虎之. ポンペ病を対象とした新生児マススクリーニングの運用, 日本マススクリーニング学会誌、23:51-55,2013 .
- 62) Nishino T, Obata Y, Furujo M, Hirose M, Shinzato K, Hattori K, Nakamura K, Matsumoto T, Endo F, Kohno S Identification of a novel mutation and prevalence study for fabry disease in Japanese dialysis patients. *Ren Fail.* 34, 566-570 (2012)
- 63) Katsuren K, Nakamura K, Ohta T Effect of body mass index-z score on adverse levels of cardiovascular disease risk factors. *Pediatr Int.* 54, 200-204 (2012)
- 64) Kido J, Nakamura K, Matsumoto S, Mitsubuchi H, Ohura T, Shigematsu Y, Yorifuji T, Kasahara M, Horikawa R and Endo F Current status of hepatic glycogen storage disease in Japan: clinical manifestations, treatments and long-term outcomes. *J. Hum. Genet.* 58: 285-92, 2013.
- 65) Lee D, Oka T, Hunter B, Robinson A, Papp S, Nakamura K, Srisakuldee W, Nickel BE, Light PE, Dyck JRB, Lopaschuk GD, Kardami E, Opas M, and Michalak M Calreticulin induces dilated cardiomyopathy. *Plos One.* 8(2), 2013
- 66) Yamamoto A, Nakamura K, Matsumoto S, Iwai M, Shigematsu Y, Tajima G, Tsumura M, Okada S, Mitsubuchi H, Endo F. VLCAD deficiency in a patient who recovered from VF, but died suddenly of an RSV infection. *55: 775-778, 2013*
- 67) Nakamura K, Sekijima Y, Nakamura K, Hattori K, Nagamatsu K, Shimizu Y, Yazaki M, Sakurai A, Endo F, Fukushima Y, Ikeda S p.E66Q Mutation in the GLA Gene is Associated with a High Risk of Cerebral Small-Vessel Occlusion in Elderly Japanese Males. *Eur J Neurol* 21: 49-56, 2014
- 68) Inoue T, Hattori K, Ihara K, Ishii A, Nakamura K, Hirose S Newborn screening for Fabry disease in Japan: Prevalence and genotypes of Fabry disease in a pilot study. *J. Hum. Genet.* 58: 548-552, 2013
- 学会発表
- 1) Shintaku H, Ohura T, Tetrahydrobiopterin (BH4) was safe and effective in patients less than 4 years old with bh4-responsive PAH deficiency in japan. 12th International Congress of Inborn Errors of Metabolism in Barcelona. 2013.9.3-6.
- 2) Furujo M, Kinoshita M, Shintaku H, Kubo T : Clinical characteristics of epileptic seizures in a case of dihydropteridine reductase deficiency. 30th International Epilepsy Congress, Montreal, 2013. 6. 23-27
- 3) Shintaku H, Fujioka H, Hamasaki T, Hattori H, Segawa M: Pediatric neurotransmitter disease in Japan. 30th International Epilepsy Congress, Montreal, 2013. 6. 23-27
- 4) Shintaku H : Role of tetrahydrobiopterin (BH4) therapy in PKU、Joint 12th ICNC and 11th AOCCN, Brisbane, Australia, May 27 – June 1, 2012
- 5) Kure S. Identification of a susceptibility gene for Moyamoya disease (MMD), RNF213, 3rd International Moyamoya Meeting, July 12-13, 2013, Sapporo.
- 6) 小国弘量. 小児難治性てんかんのトピックス.第55回日本小児神経学会抄録集 S203 2013
- 7) 小国弘量. 小児良性部分てんかんとその Atypical evolution. 第47回日本てんかん学会マラソンレクチャー てんかん研究 2013;31:298.
- 8) Hirokazu Oguni. Epilepsy and Intellectual and Developmental Disabilities 3rd IASSID Asia Pacific Regional Conference, Waseda University, Tokyo, Japan, August 23.
- 9) Oguni H. Semiology in Epilepsy Diagnosis. The 12th Asian and Oceanian Congress on Child Neurology.

- King Faisal Hall, Riyadh, Kingdom of Saudi Arabia. 14-18 September 2013.
- 10) Oguni H. Treatment Strategies for Refractory Epilepsy of Childhood. The 12th Asian and Oceanian Congress on Child Neurology. King Faisal Hall, Riyadh, Kingdom of Saudi Arabia. 14-18 September 2013.
 - 11) Oguni H. Ketogenic diet for specific epileptic syndromes - Long-term experiences in TWMU - . Pre-congress workshop on Ketogenic Diet. The 12th Asian and Oceanian Congress on Child Neurology. King Faisal Hall, Riyadh, Kingdom of Saudi Arabia. 14 September 2013.
 - 12) Ohura T: Current treatment strategy for citrin deficiency. International Congress of Inherited Metabolic disease. ICIEM Barcelona 2013.9. 3~6.
 - 13) YOSHIKO KURASHIGE, MASAKI TAKAYANAGI, TAKU OMATA, KIMIYOSHI ICHIDA . First case of isolated sulfite oxidase deficiency in Japan . JIMD 36: S150. 2013. 12th INTERNATIONAL COGRESS OF INBORN ERRORS OF METABOLISM Barcelona 2013
 - 14) Ohtake A: Diagnosis and treatment for mitochondrial disorders: an update. The 3rd Asian Congress for Inherited Metabolic Diseases (ACIMD)/the 55th Annual Meeting of The Japanese Society for Inherited Metabolic Diseases (JSIMD). Educational lecture-7. November 27-29. Tokyo Bay Maihama Hotel Club Resort (Chiba, Japan), 2013
 - 15) Ohtake A, Murayama K, Mori M, Okazaki Y: Diagnosis and molecular basis of mitochondrial respiratory chain disorders in Japan: exome sequencing for the disease gene identification. International Symposium on Mitochondria 2013/The 13th Conference of Japanese Society of Mitochondrial Research and Medicine (J-mit). Symposium 3: Next Generation Technologies for Mitochondrial Disorders. November 6-7. Roppongi Academyhills 49 (Roppongi Hills Mori Tower 49F, Tokyo, Japan), 2013
 - 16) Ohtake A: Diagnosis and treatment for mitochondrial disorders: an update. The 1st International ALA and Porphyrin Symposium (IAPS1). Invited lecture-2. October 28. King Hamad University Hospital (Kingdom of Bahrain), 2013
 - 17) Ohtake A, Murayama K, Mori M, Harashima H, Yamazaki T, Tamaru S, Yamashita I, Kishita Y, Kohda M, Tokuzawa Y, Mizuno Y, Moriyama Y, Kato H, Okazaki Y: Diagnosis and molecular basis of mitochondrial respiratory chain disorders in Japan: exome sequencing for disease gene identification. The 12th Annual Asian and Oceanian Myology Center (AOMC) Scientific Meeting. Invited lecture. June 6 - 8, Sofitel Xi'an on Renmin Square (Xi'an, China), 2013
 - 18) Kobayashi H, Yamada K, Hasegawa Y, Takahashi T, Minohata T, Yamaguchi S: Rapid analysis of orotic acid in dried blood spots using liquid chromatography – tandem mass spectrometry (MS/MS). MSACL (Mass Spectrometry Applicatios to the Clinical Lab) 2013. San Diego, USA, February 2013
 - 19) Yamaguchi S, Purevsuren J, Hasegawa Y, Kobayashi H, Mushimoto Y, Yamada K, Takahashi T, Furui M, Fukao T, Shigematsu Y, Fukuda S: Medium-chain acyl-CoA dehydrogenase (MCAD) deficiency and newborn screening in Japan. 2013 Joint Meeting of the Newborn Screening and Genetic Testing Symposium (NBS>S) and the International Society for Neonatal Screening (ISNS). Atlanta, USA, May 2013
 - 20) Yamaguchi S: Diagnosis and treatment of mitochondrial fatty acid oxidation defects. The Second Forum of International Translational Medicine of Clinical Genetics in Beijing - Development and Application of Genetic Technology 講演. Beijing, China, August 2013
 - 21) Yamada K, Kobayashi H, Takahashi T, Hasegawa Y, Purevsuren J, Fukuda S, Ito M, Yamaguchi S: Responsiveness of bezafibrate for neonatal onset form of glutaric acidemia type : comparison with milder form using in vitro probe assay. 12th International Congress of Inborn Errors of Metabolism. Barcelona, September 2013
 - 22) Yamaguchi S, Yamada K, Kobayashi H, Takahashi T,

- Hasegawa Y, Purevsuren J, Ohkubo T, Watanabe M, Tsunemi T, Ishii A, Takuma H, Tamaoka A, Shigematsu Y, Fukuda S: Two Japanese cases of adult onset myopathic form of glutaric acidemia type . 12th International Congress of Inborn Errors of Metabolism. Barcelona, September 2013
- 23) Vu D, Nguyen K, Khu D, Bich N, Bui T, Nguyen H, Nguyen L, Fukao T, Kondo N, Yamaguchi S: Spectrum of inborn errors of metabolism in referral center of north Vietnam. 12th International Congress of Inborn Errors of Metabolism. Barcelona, September 2013
- 24) Nguyen KN, Chi DV, Nguyen HT, Can NBT, Bui TP, Yamaguchi S, Fukao T: Report of 23 cases with betaketothiolase deficiency in a Vietnam center. 12th International Congress of Inborn Errors of Metabolism. Barcelona, September 2013
- 25) Vatanavicham N, Furui M, Aoyama Y, Fukao T, Sathienkijkanhai A, Wasant P, Yamaguchi S: Carnitine-acylcarnitine translocase deficiency: two neonatal cases with common splicing mutation and in vitro bezafibrate response. 12th International Congress of Inborn Errors of Metabolism. Barcelona, September 2013
- 26) Bijarnia-Mahay S, Puri RD, Vema J, Shigematsu Y, Yamaguchi S, Haberle J, Kohli S, Babbar D, Gupta D, Verma I C: Biochemical and molecular diagnosis of urea cycle enzyme defects in Indian population. 12th International Congress of Inborn Errors of Metabolism. Barcelona, September 2013
- 27) Nguyen KN, Chi DV, Can NBT, Bui TP, Yamaguchi S: The first continuous venous-venous hemofiltration with a Vietnamese newborn onset urea cycle disorder. 12th International Congress of Inborn Errors of Metabolism. Barcelona, September 2013
- 28) Yamaguchi S: A new treatment option for mitochondrial fatty acid oxidation defects: Bezafibrate, a PPAR agonist. 12th Asian Oceanian Congress on Child Neurology. Riyadh, Saudi Arabia, September 2013
- 29) Yamaguchi S: Beriberi (Vitamin B1 deficiency) of young children lurking in modern life: A new approach for biochemical detection. 2013 Joint Meeting of 13th Asian Pan-Pacific Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition and 40th Japanese Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition シンポジウム. 東京, October 2013
- 30) Watanabe K, Nakagawa S, Yotsumata K, Sameshima K, Yonee C, Yamada K, Yamaguchi S: Two siblings with very long chain acyl-CoA dehydrogenase (VLCAD) deficiency developed rhabdomyolysis after supplementation of L-carnitine. The 3rd Asian Congress for Inherited Metabolic Diseases (ACIMD), The 55th Annual Meeting of the Japanese Society for Inherited Metabolic Diseases (JSIMD). Chiba, November 2013
- 31) Yamada K, Kobayashi H, Takahashi T, Hasegawa Y, Yamaguchi S: Effect and toxicity of high-dose bezafibrate on mitochondrial fatty acid oxidation in cultured cells. The 3rd Asian Congress for Inherited Metabolic Diseases (ACIMD), The 55th Annual Meeting of the Japanese Society for Inherited Metabolic Diseases (JSIMD). Chiba, November 2013
- 32) Dung VC, Ngoc CTB, Khanh NN, Yamada K, Furui M, Yamaguchi S: Genotype and phenotype of primary carnitine deficiency: a case report. The 3rd Asian Congress for Inherited Metabolic Diseases (ACIMD), The 55th Annual Meeting of the Japanese Society for Inherited Metabolic Diseases (JSIMD). Chiba, November 2013
- 33) Hasegawa Y, Kobayashi H, Yamada K, Takahashi T, Yamaguchi S: Selective screening for organic acidemias by urinary organic acids analysis using GC/MS in Asian countries. The 3rd Asian Congress for Inherited Metabolic Diseases (ACIMD), The 55th Annual Meeting of the Japanese Society for Inherited Metabolic Diseases (JSIMD). Chiba, November 2013
- 34) Dash P, Bijarnia-Mahay S, Yamaguchi S, Shigematsu Y, Puri RD, Kotecha U, Verma J, Saxena R, Kohli S, Movva S, Gupta D, Vyas B, Verma IC: Diagnosis of small molecule disorders using TMS and GCMS-experience from one center in North India. The

- 3rd Asian Congress for Inherited Metabolic Diseases (ACIMD), The 55th Annual Meeting of the Japanese Society for Inherited Metabolic Diseases (JSIMD). Chiba, November 2013
- 35) Khanh NN, Dung VC, Mai NC, Yamaguchi S: Newborn onset urea cycle disorders in a referral center of Vietnam: Clinical features and outcom. The 3rd Asian Congress for Inherited Metabolic Diseases (ACIMD), The 55th Annual Meeting of the Japanese Society for Inherited Metabolic Diseases (JSIMD). Chiba, November 2013
- 36) Liu L, Yamada K, Takahashi T, Kobayashi H, Hasegawa Y, Yamaguchi S: Hypothermia improves oxidation ability in cultured fibroblasts with fatty acid β -oxidation disorders: Evaluation by vitro probe assay. The 3rd Asian Congress for Inherited Metabolic Diseases (ACIMD), The 55th Annual Meeting of the Japanese Society for Inherited Metabolic Diseases (JSIMD). Chiba, November 2013
- 37) Tomatsu S, Fujii T, Fukushi M, Oguma T, Shimada T, Maeda M, Kida K, Shibata Y, Futatsumori H, Montano AM, Mason RW, Yamaguchi S, Suzuki Y, Orii T: Newborn screening and diagnosis of Mucopolysaccharidoses. The 3rd Asian Congress for Inherited Metabolic Diseases (ACIMD), The 55th Annual Meeting of the Japanese Society for Inherited Metabolic Diseases (JSIMD). Chiba, November 2013
- 38) Yamaguchi S: Screening, diagnosis, and treatment of organic and fatty acid disorders. The 3rd Asian Congress for Inherited Metabolic Diseases (ACIMD), The 55th Annual Meeting of the Japanese Society for Inherited Metabolic Diseases (JSIMD) Educational lecture. Chiba, November 2013
- 39) Knguyen NK, Dung VC, Fukao T, Hoan NT, Ngoc CTB, Thao BP, Yamaguchi S: Betaketothiolase deficiency in a referral center of Vitnam: Clinical feature and outcom. The 3rd Asian Congress for inherited Metabolic Diseases (ACIMD) The 55th Annual Meeting of the Japanese Society for inherited Metabolic Diseases (JSIMD). Chiba, November 2013
- 40) Yamaguchi S: GC-MS for diagnosis of Organic Acidurias. International Conference on Inborn Errors of Metabolism 2013 講演. New Delhi, India, April 2013
- 41) Yamaguchi S: Fatty acid oxidation defects. International Conference on Inborn Errors of Metabolism 2013 講演. New Delhi, India, April 2013
- 42) 山口清次: タンデムマスを導入した新生児マススクリーニングの諸問題. 第 36 回日本小児遺伝学会 学術集会 特別講演 特別講演. 広島, 2013 年 4 月
- 43) 山田健治, 小林弘典, 高橋知男, 長谷川有紀, 中村信, 山口清次: シベレスタット (エラスポール®) 投与中のピバロイルカルニチン上昇の検討. 第 116 回日本小児科学会. 広島, 2013 年 4 月
- 44) 山口清次: タンデムマスを導入した新生児マススクリーニングの諸問題. 第 36 回日本小児遺伝学会 学術集会 特別講演 特別講演. 広島, 2013 年 4 月
- 45) 小村有紀, 小林弘典, 山田健治, 高橋知男, 山口清次: 新生児マス・スクリーニング対象疾患に対する出生前診断の経験. 第 40 回日本マス・スクリーニング学会. 大阪, 2013 年 8 月
- 46) 山田健治, 小林弘典, 高橋知男, 長谷川有紀, 山口清次: ろ紙血中アシルカルニチン値とヘマトクリットの関連性. 第 40 回日本マス・スクリーニング学会. 大阪, 2013 年 8 月
- 47) 小林弘典, 箕畑俊和, 山田健治, 長谷川有紀, 高橋知男, 三淵浩, 中村公俊, 遠藤文夫, 山口清次: タンデムマス法によるオルニチントランスカルバミラーゼ (OTC) 欠損症スクリーニングの可能性に関する検討. 第 40 回日本マス・スクリーニング学会. 大阪, 2013 年 8 月
- 48) 桑原優, 岡本典子, 城賀本敏弘, 元木崇裕, 寺岡いづみ, 中野威史, 林正俊, 小林弘典, 山口清次: 突然死したカルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ (CPT2) 欠損症の 9 カ月男児例. 第 40 回日本マス・スクリーニング学会. 大阪, 2013 年 8 月
- 49) 高橋知男, 山田健治, 小林弘典, 長谷川有紀, 山口清次: SIDS, ALTE 様症状で発症し先天代謝異常症と判明した 10 例の検討. 第 40 回日本マス・スクリーニング学会. 大阪, 2013 年 8 月
- 50) 小林弘典, 長谷川有紀, 山田健治, 高橋知男, 山口清次, 大野耕策, 神崎 晋: 山陰両県におけるタンデムマス・スクリーニングの現状. 第 92 回山陰小

- 児科学会. 米子, 2013 年 9 月
- 51) 山口清次: 小児のカルニチン代謝と抗菌薬. 第 40 回日本小児臨床薬理学会学術集会 セミナー. 横浜, 2013 年 11 月
- 52) 小林弘典, 箕畑俊和, 山田健治, 高橋知男, 長谷川有紀, 山口清次: ろ紙血を用いた普及型 LC/MS/MS による副腎ステロイド分析の検討. 第 38 回日本医用マススペクトル学会年会. 神戸, 2013 年 9 月
- 53) 高橋知男, 山田健治, 小林弘典, 長谷川有紀, 山口清次: サリチル酸の酸化に及ぼす影響: in vitro probe assay による評価. 第 38 回日本医用マススペクトル学会年会. 神戸, 2013 年 9 月
- 54) 高橋知男, 山田健治, 小林弘典, 長谷川有紀, 山口清次: SIDS, ALTE 様症状で発症し先天代謝異常症と判明した 10 例の検討. 第 65 回中国四国小児科学会. 米子, 2013 年 11 月
- 55) 山田健治, 小林弘典, 高橋知男, 長谷川有紀, 山口清次: グルタル酸血症 2 型の 2 例に対するベザフィブラートの治療経験. 第 27 回日本小児脂質研究会. 福井, 2013 年 11 月
- 56) 古居みどり, 竹谷健, 永瀬真弓, 長谷川有紀, 小林弘典, 山田健治, 山口清次: マイクロサテライトマーカーによる個人識別を組み入れた先天代謝異常症の出生前診断. 日本人類遺伝学会 第 58 回大会. 仙台, 2013 年 11 月
- 57) 山口清次: 新しい新生児マススクリーニングと遺伝カウンセリング. 日本人類遺伝学会 第 58 回大会 講演. 仙台, 2013 年 11 月
- 58) 山田健治, 小林弘典, 長谷川有紀, 中村信, 立石浩, 山口清次: 新生児タンデムマス・スクリーニングでイソ吉草酸血症の診断マーカーが偽陽性を示した 2 例: シベレスタット投与例と母体への抗菌薬投与例. 第 58 回日本未熟児新生児学会. 金沢, 2013 年 11.12 月
- 59) 長谷川有紀, 古居みどり, 小林弘典, 山田健治, 高橋知男, 竹谷 健, 山口清次: ミトコンドリア三頭酵素 (TFP) 欠損症の出生前診断 5 症例の経験. 第 11 回中国四国出生前医学研究会. 岡山, 2014 年 2 月
- 60) 杉江秀夫: 特別講演「一般検査で高 CK 血症を見た時の考え方と鑑別診断」第 408 回国際治療談話会例会 平成 25 年 東京
- 61) 青山 友佳, 石毛 美夏, 田中 藤樹, 深尾 敏幸: HMG-CoA リアーゼ欠損症の MPLA 法の確立と 1 症例におけるエクソン 2 - 4 を含む欠失の同定. 第 40 回日本マススクリーニング学会 平成 25 年 8 月 23~24 日 大阪
- 62) 深尾敏幸: ケトン体代謝異常症と急性脳症 (シンポジウム 4 代謝性疾患と神経感染症) 第 18 回日本神経感染症学会 平成 25 年 10 月 11 日-12 日 宮崎
- 63) 深尾敏幸, 秋葉和壽, 桑山信希, 森田実喜子, 青山友佳, 後藤正博, Venkatesan Rajaran, Rikkert Wierenga, 臼田信光, 森山陽介, 重松陽介, 長谷川有紀, 大竹明, 村山圭, 堀友博, 長谷川行洋: 日本初の HSD10 病 (2-methyl-3-hydroxybutyryl-CoA 脱水素酵素欠損症) の報告. 第 58 回日本人類遺伝学会 平成 25 年 11 月 20 日~23 日 仙台
- 64) Fukao T: (Educational lecture 9) Inborn errors of ketogenesis and ketone body utilization. The 3rd Asian Congress for Inherited Metabolic Diseases / The 55th Annual meeting of the Japanese Society for Inherited Metabolic Diseases. November 27-29, 2013 Makuhari, Japan
- 65) Fukao T, Akiba K, Goto M, Kuwayama N, Morita M, Horii T, Aoyama Y, Venkatesan R, Wierenga R, Hasegawa Y, Shigematsu Y, Ohtake A, Moriyama Y, Usuda N, Hasegawa Y: The first case of HSD10 disease (2-Methyl-3-Hydroxybutyryl-CoA dehydrogenase deficiency) from Asia. The 3rd Asian Congress for Inherited Metabolic Diseases / The 55th Annual meeting of the Japanese Society for Inherited Metabolic Diseases. November 27-29, 2013 Makuhari, Japan
- 66) Morimoto M, Fukao T, Otsuka H, Orii K, Tomita H, Takamatsu M, Hara A, Yamada K, Kobayashi H, Hasegawa Y, Yamaguchi S, Kondo N: DD twin with neonatal-onset glutaric aciduria type 2. The 3rd Asian Congress for Inherited Metabolic Diseases / The 55th Annual meeting of the Japanese Society for Inherited Metabolic Diseases. November 27-29, 2013 Makuhari,

Japan

- 67) Aoyama Y, Ishige M, Tanaka T, Fukao T: Development of MLPA and identification of a heterozygous alu-associated deletion including exons 2-4 in a patient with HMGCL deficiency. The 3rd Asian Congress for Inherited Metabolic Diseases / The 55th Annual meeting of the Japanese Society for Inherited Metabolic Diseases. November 27-29, 2013 Makuhari, Japan
- 68) Hori T, Fukao T, Murase K, Sakaguchi N, Harding Cary O, Kondo N: Molecular basis of two-exon skipping (exons 12 and 13) by c.1248+5g>a in OXCT1 gene: Further analysis on splicing intermediates. The 3rd Asian Congress for Inherited Metabolic Diseases / The 55th Annual meeting of the Japanese Society for Inherited Metabolic Diseases. November 27-29, 2013 Makuhari, Japan
- 69) Vu Chi Dung, Nguyen Ngoc Khanh, Bui Phuong Thao, Can Thi Bich Ngoc, Nguyen Chi Mai, Nguyen Thi Hoan, Yamada K, Takahashi T, Fukao T, Yamaguchi S: Spectrum and emergency conditions of organic acidemias Referral Center in Vietnam. The 3rd Asian Congress for Inherited Metabolic Diseases / The 55th Annual meeting of the Japanese Society for Inherited Metabolic Diseases. November 27-29, 2013 Makuhari, Japan
- 70) Vatanavicham N, Furui M, Aoyama Y, Fukao T, Sathienkijkanhai A, Wasant P, Yamaguchi S: Carnitine-acylcarnitine translocase deficiency: two neonatal cases with common splicing mutation and in vitro bezafibrate response. 12th International Congress of Inborn Errors of Metabolism. September 3-6, 2013 Barcelona
- 71) Nguyen KN, Chi DV, Nguyen HT, Can NBT, Bui TP, Yamaguchi S, Fukao T: (P-293) Report of 23 cases with betaketothiolase deficiency in a Vietnam center. 12th International Congress of Inborn Errors of Metabolism. September 3-6, 2013 Barcelona
- 72) Vu D, Nguyen K, Khu D, Bich N, Bui T, Nguyen H, Nguyen L, Fukao T, Kondo N, Yamaguchi S: Spectrum of inborn errors of metabolism in the referral center of north Vietnam. 12th International Congress of Inborn Errors of Metabolism. September 3-6, 2013 Barcelona
- 73) Screening for Lysosomal Storage Disorders. The 18th Annual Meeting of Japan Society of Gene Therapy, 2012.6.30
- 74) Screening for Fabry Disease in Japan. 4th International Forum for Lysosomal Storage Disease, 2012.10.5 Tokyo
- 75) Overview of Japan Newborn Screening Experience for Pompe Disease 14th Asia LSD Symposium, 2012.10.20, Beijing China
- 76) Screening for Fabry Disease in Japan. 2012 Joint Conference of Medical Genetics, Genomics & Korean LSD Symposium. 2012.11.23 Seoul, Korea
- 77) Newborn Screening in Japan. The 10th Asia-Pacific Conference on Human Genetics 2012.12.6-8, Kuala Lumpur, Malaysia
- 78) 生活習慣病患児における血中アミノ酸プロファイルおよび糖尿病発症予測の試み 松本志郎、中村公俊、中村俊郎、三淵浩、遠藤文夫
- 79) 第46回日本小児内分泌学会学術集会 2012年9月27~29日
- 80) 3 cases of Wilsonian fulminant hepatitis in Kumamoto University. Ken Momosaki, Shiro Matsumoto, Kimitoshi Nakamura, Hiroshi Mitsubuchi, Fumio Endo 第54回日本先天代謝異常学会 2012年11月15~17日
- 81) Treatment plans and genetic counseling for late-onset ornithine transcarbamylase deficiency. Daisuke Fujisawa, Hiroshi Mitsubuchi, Shiro Matsumoto, Jun Kido, Kimitoshi Nakamura, Fumio Endo, Takashi Ohba, Nawomi Harada, Makoto Yoshino 第54回日本先天代謝異常学会 2012年11月15~17日

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

