

## 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

先天代謝異常症はどの疾患をとっても、極めて稀である一方で、この範疇に入る疾患数が極めて多い。そして、これらの疾患の診療に従事する専門医師の数は少ない。これは我が国だけの特殊な状況ではなく、欧州、北米をみてもその実情は共通している。我が国においてはタンデムマスによる新生児スクリーニングが公費負担によって全国で広まりつつある。これらの対象疾患について学会が認定する診断・治療基準の策定は急務である。欧州では 2012 年に尿素サイクル異常症の診断治療基準が初めて学会の手によって作成された。米国でもほぼ同じ状況である。しかも、患者数が少ないことなどから、高いレベルのエビデンスに基づいた基準は達成されていない。極めて希少な疾患の診療においては、その特殊な背景を考え、いかに医学的に妥当性のある基準を作成するかという基本的な問題も考えていく必要がある。

このような背景のもとで、先天代謝異常症の診療の標準化を図るために平成 24 年度及び 25 年度に診断基準案と治療を含む診療ガイドライン案を作成した。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、ビ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。当初の研究目的は達成したと考える。今後の課題は多い、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)は稀である。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。

なお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。

### 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態学 教授
- ・ 太田孝男 琉球大学大学院医学系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

## 研究協力者

- ・ 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 主任医長
- ・ 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 医科医員(大学院生)
- ・ 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 大学院生
- ・ 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科学部臨床検査学科 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系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目指し、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、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治療ガイドラインの確立も、国際的にみても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形成する方向での研究と位置付けた。

対象疾患として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て、我が国における診断治療の標準化を目指した診断基準及び治療ガイドラインの策定を目指すものである。

研究期間としては2年間を予定し、この期間に達成すべきこととして4つの目標を掲げた。

### 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す。診断基準の策定は最も優先されるべき課題であり、初年度から早急に取り組むこととした。

### 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との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すものとした。

### 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に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を目指した。

### 4) 新規治療薬の臨床研究、効果検証、新薬開発

先天代謝異常の治療はいまだ臨床的に十分なレベルに到達していない。このことは、この範疇に入る患者の生命予後知的予後がまだまだ十分ではないことに直接つながっている。そこで、我が国における治療状況を速やかに向上していく努力が必要である。まず、すでに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(カルバゲル、ニチシノン、シスタダデインなど)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。これらの海外で開発された薬剤とは別に、海外の研究においても、新規薬剤の開発への研究は精力的になされている。本研究組織においてはこれまで我が国において基礎研究が進み臨床応用の可能性のある新規治療薬(ベザフィブレートなど)について、臨床応用への展望が開けるよう、患者情報の収集などを含めた取り組みを行うこととした。またこれまで我

が国への導入の計画が進んでいない薬剤も次々と出現している。たとえば欧州において最初に開発された先天性高アンモニア血症の治療薬であるカルバグルについては、すでに米国でも使用されている。このような新規の薬剤については学会と協力した臨床研究の体制作りをすすめることとした。

なおエビデンスレベルについてはMINDs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ため、エビデンスレベルの提示は最小限にとどめた。

一方で、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した。診断基準とともに治療ガイドラインを作成し、患者会及び奥山班との共同での登録制度の整備をさらに進めた。次世代シーケンサーによる原因解明に関する研究班(松原班)とも連携を行った。

## 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

本研究における対象疾患と分担は以下の通りである。

### 1) 対象疾患

本研究の対象疾患はアミノ酸代謝異常症(呉)、ピオブテリン代謝障害(新宅)、尿素サイクル異常症(遠藤・中村)、有機酸代謝異常症(高柳)、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が主に担当した。

## 2) 治療ガイドラインの作成

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、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

-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

患者会組織と連携しながら平成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

本研究の主要な目的は、先天代謝異常症の診断基準の作成と治療ガイドラインの作成である。先天代謝異常症の数は数百にも及ぶ。しかし我が国において診療を行う上での優先順位があり、それは今回の研究課題になっているマス・スクリーニングに関連した疾患である。

診断基準は主に平成 24 年度の研究で作成した。またガイドラインについては主に平成 25 年度の研究でその案を示した。これらは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「学会認定された疾患の診断基準」とガイドライン(案)としてこの冊子の末尾にまとめて収録した。

以下の項では各分担研究者が実施した診断基準の策定に至る独自の研究結果を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

ビオプテリン代謝異常症(以下 BH4 欠損症)分担研究者の新作はビオプテリン代謝異常症(以下 BH4 欠損症)の診療ガイドライン作成の研究を実施した。

平成 24 年度には診断基準の作成に関する研究を実施した。この研究においては、新作らは新生児マス・スクリーニングで発見された高フェニルアラニン血症(HPA)の 17 名を対象に BH4 欠損症の鑑別診断を行った。そのなかで 4 歳以上の古典的 PKU を含む HPA 患者にはテトラヒドロビオプテリン(BH4)反応性 PKU の鑑別診断を行った。プテリジン分析と乾燥濾紙血ジヒドロプテリジン還元酵素(DHPR)活性の測定と BH4 経口負荷試験を行うことにより正確な鑑別には、プテリジン分析と DHPR 活性の測定が必須の検査であることが明らかになった。

平成 25 年度には「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」を担当した。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。

ここで作成された診療ガイドライン案では、(1) GTPCH 欠損症、PTPS 欠損症、PCD 欠損症では BH4 投与により治療を行う、(2) 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、(3) 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、とした。

我が国の医療状況の中で問題になるのはセロトニンの補充である。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。本研究では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い。

#### b. アミノ酸代謝異常症

分担研究者の呉は平成 24 年度の研究では、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を作成する研究をおこなった。アミノ酸代謝異常症には多くの疾患が含まれる。そこで、呉はアミノ酸代謝異常症の全般的な診断に関する基準の作成をまず行った。同時に個別疾患の診断基準の作成を試みた。「アミノ酸代謝異常症の診断基準」アミノ酸代謝異常症の全般にわたる診断の進め方と最終的な診断に至る基準を示した。ここで作成した診断基準は、日本先天代謝異常学会の診断基準策定委員会が作成した原案に加筆し、改訂版を作成し、班会議でさらに検討を加える方法で作成した。

個別疾患としてはアミノ酸代謝異常症のなかでは疾患の重要性などを鑑みて、すなわち、(1) フェニルケトン尿症、(2) メーブルシロップ尿症、(3) ホモシスチン尿症の 3 種のアミノ酸代謝異常症について日本先天代謝異常学会との共同で診断基準を作成した。

平成 25 年度研究においては、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「診療ガイドライン」を検討するとともに、個別疾患ではフェニルケトン尿症の診療ガイドラインを作成した。これらは診断基準案と同様に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。

ここで作成したフェニルケトン尿症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）。

活性型ビオプテリン BH4 製剤の投与は新しい治療法として普及しつつある。BH4 に反応する患者においては、まず 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。新生児マス・スクリーニングが開始されて以降、診断された患者のおよそ半数は成人期に達している。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点についても検討した。

### c. 尿素サイクル異常症

平成 24 年度の研究では、分担研究者の中村は先天性尿素サイクル異常症の診断基準の作成を行った。

小児期に発症する高アンモニア血症の原因は、尿素サイクル異常症をはじめとする先天代謝異常症以外にも、先天的脈管形成異常、重症感染症や薬物など多岐にわたる。尿素サイクル異常症の診療では、これらの疾患の鑑別を進める必要がある。先天代謝異常症では、血中アンモニアが上昇しアニオンギャップが正常で低血糖がない場合には尿素サイクル異常症の存在が強く疑われる。本診断指針の対象となる疾患は、CPS1 欠損症、OTC 欠損症、シトルリン血症 I 型、アルギニノコハク酸尿症、高アルギニン血症、NAGS 欠損症、シトルリン欠損症、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。

この研究では、あらたに臨床病型の分類をおこなった。すなわち、尿素サイクル異常症の臨床病型を 発症前型、 新生児期発症型、 遅発型とした。また

主要症状および臨床所見として、とくに血中アンモニアの範囲の設定などを以下のように行った。

血中アンモニア高値：新生児 $>120 \mu\text{mol/L}$ ( $200 \mu\text{g/dl}$ )、乳児期以降 $>60 \mu\text{mol/L}$ ( $100 \mu\text{g/dl}$ )以上。

アニオンギャップ正常 ( $<20$ )であることが多い。

血糖が正常範囲である（新生児期 $>40\text{mg/dl}$ ）。

BUN が低下していることが多い。

OTC 欠損症の女児例は肝機能障害を契機に発見されることがある。

以上の検査結果に基づいてさらに診断の根拠となる特殊検査として、血中・尿中アミノ酸分析の異常高値あるは低値、尿有機酸分析における尿中オロト酸測定、酵素診断あるいは遺伝子解析、タンデムマス検査をあげている。

さらに平成 25 年度は尿素サイクル異常症の診療ガイドラインの作成を行った。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。

そこで、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。

この理由として、L シトルリンについては薬剤として開発されていないこと、我が国では食品として認可されサプリメント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ことがあげられる。そこで、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、その臨床的効果を検討した。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。

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、アルギニノコハク酸尿症、高アルギニン血症、NAGS 欠損症、シトルリン欠損症、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。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。

欧州機構では欧州先天代謝異常学会との共同で尿素サイクル異常症の診断基準の策定を行っている。米国においても現在作業がなされている。これらの国際的な動きと統一して、今後の検討を進めていく必要がある。

#### 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平成 24 年度の研究ではグルコーストランスポーター 1 欠損症症候群 (GLUT1DS) の診断基準の策定の研究を実施した。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) は疾患の発症機序と治療方法に関して、まだ現在進行形で研究が進められている。本疾患の病態は転送タンパクの遺伝的に異常によって、脳内へのグルコースの供給が障害されていることが判明している。そのため、慢性的に脳神経系の糖欠乏状態が持続する。その結果、てんかん発作等の神経変性症状や神経・精神的退行が進行する。早期に診断に至れば、ケトン食療法を開始でき、脳低血糖状態を是正することが可能である。現在、乳児期においてはケトン乳 (明治乳業: ケトンフォーミュラ) が開発されており、乳児期早期より治療が可能である。

早期診断の課題の一つは疾患への理解の不足であろう。今回の全国的な調査では詳細な臨床検査についても実施している。これらの結果の分析では、本症は、乳児 > 幼児期に発症し、初発症状としては異常眼球運動発作、無呼吸発作、けいれん発作が先行し、合併てんかん発作型は、全般性強直間代、ミオクロニー、欠神、脱力、部分発作と多彩であった。また神経学的所見も重要であり程度の差はあれ高率に筋緊張低下、小脳失調、ジストニー肢位、軽度の痙性や構音障害を呈することがわかった。このような発作性症状と軽度の発達、神経症状を見た場合は、まず本症も鑑別診断にいて髄液検査をすることが重要と考えられた。疾患に関する知識の普及は今後の課題である。同時に診断においては通常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ので、検査体制の整備も重要である。

そこで、本研究では、平成 24 年度の研究として (1) 国内外の診断と治療の現状、(2) 現在の診断へのアプローチ、(3) 治療方法として開発されつつ高ケトン食療法についての現状、についての検討を詳細に行っている。

関連する学会との関連では、日本小児神経学会共同研究支援を受け、研究協力施設 (委員)、患者会とコア診療ネットワークの作成が進んでいる。このような事業を通じて、症例登録作業を行うことが今後の症例の集積と詳細な検討に重要であると考えられる。また早期治療により慢性的脳神経系糖欠乏による後遺症が予防あるいは軽減される事実が明らかになったの

で、全国の患者登録の促進により症例の蓄積と早期臨床症状の分析を進めていくことはとくに予後の改善の点でも重要と考えられる。

診断検査については、現在実施されている有効な検査に赤血球 3-O-methyl-D-glucose 取り込み試験がある。しかしこの検査は煩雑であり、実施可能な専門的な施設も限られている。最終的には、早期発見の生化学的マーカー等の発見を達成する必要があると同時に、さらに改善されたケトン食治療のメニューなどを通して、患者の予後改善につながる努力がさらに必要である。

平成 25 年度の研究では診療ガイドラインの策定を行った。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。

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。

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）が主体であり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

平成 24 年度の研究では、分担研究者の大浦はシトリン欠損症の診断基準と診療ガイドラインの策定に向けた研究を実施した。

シトリンは肝ミトコンドリア膜に存在するアスパラギン酸・グルタミン酸キャリアであり、リンゴ酸・アスパラギン酸シャトルの員として細胞質で生じた NADH 還元当量のミトコンドリアへの輸送に関与する。シトリンの障害による細胞質内 NADH の蓄積がシトリン欠損症の病態の根底にあると考えられている。

シトリンをコードする遺伝子は SLC25A13 で成人

発症 型シトリン血症の原因遺伝子として初めて単離された CTLN2 の発症頻度は約 1/10 万であり、シトリン欠損症の約 20% の患者が CTLN2 を発症することになる。シトリン欠損症は小児期の病型である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）と成人期の病型である成人発症 型シトリン血症（adult-onset type 2 citrullinemia, CTLN2）の 2 型に分類される。本邦での保因者頻度は 1/65 であり、理論上の有病率は 1/17,000 となる。多くの患者が無症状で経過しているは、いまだ診断されない状況に在るものと推定される。

CTLN2 を顕在化させる原因については、遺伝的要因とともに食事などの環境的要因の関与が推定されているものの、いまだ明確ではない。過剰な糖負荷は細胞質内の「NADH 過剰・NAD<sup>+</sup> 枯渇」状態をもたらすため、糖類を嫌う食癖はこれをさけるための自己防衛反応と考えられる。

NICCD の 40% は新生児マス・スクリーニング陽性を契機に診断され、60% は遷延性黄疸より胆道閉鎖、新生児肝炎が疑われ受診している。しかし、特徴的臨床症状は一過性であり、急性期を過ぎると診断は困難であるため、最終診断は遺伝子検査が必要である。また、患児では 1 歳以降糖質を好まず高蛋白、高脂肪食を好むという食癖があり、診断の一助となる。

平成 24 年度の研究では大浦は主に NICCD の早期発見のための診断基準を作成した。本疾患は我が国において大浦らによって初めて明らかにされたものであり、大浦自身が経験している症例もかなり蓄積されている。今回の研究ではこれらの自験例および国内外の報告論文を収集、解析した。また、日本先天代謝異常学会診断基準策定委員会委員とも連携・協力し診断基準を作成した。

診断基準の概要は（1）確定診断、（2）臨床病型、（3）臨床像、（4）診断基準から構成されている。本疾患の調査研究はこれまでも繰り返し実施されてきており、また最近では遺伝子検査が普及しているところから、詳細な診断基準の作業が可能になっている。この診断基準の特徴をあげると、多彩な臨床症状から本疾患を疑い生化学検査を実施し、最終的な診断は遺伝子検査を実施するというものである。



平成 25 年度の研究では大浦は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おこなった。診療ガイドラインは、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、性質の異なる臨床症状の特徴を示し、これに伴い治療方法も変化していくからである。

シトリン欠損症の診療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 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。

#### f. 有機酸血症

平成 24 年度には分担研究者の高柳は有機酸血症に関する診断基準の策定研究を実施した。

この研究においては、日本先天代謝異常学会に設置されている診断基準策定委員会 (深尾委員長) が作成した診断基準と診療ガイドラインを基礎に、その妥当性と有効性を検討した。

実際には有機酸血症の範疇には数多くの疾患が含まれている。一般的に使用されている専門書によると 47 疾患が挙げられている。また分担研究者の高柳らが 2009 年にまとめた我が国の有機酸代謝異常症の全国調査によれば、高乳酸血症、メチルマロン酸血症、プロピオン酸血症、イソ吉草酸血症、ホロカルボキシラーゼ欠損症、グルタル酸尿症 型、グルタル酸尿症

型は頻度の比較的高い疾患である。これらの背景から、本研究ではまず、メチロン酸血症 (MMA)、プロピオン酸血症 (PA)、イソ吉草酸血症 (IVA)、グルタル酸血症 型 (GAI)、ヒドロキシメチルグルタル酸血症 (HGM-CoAL) の 5 疾患について診断基準を作成した。この班研究と日本先天代謝異常学会診断基準策定委員会が選定した疾患は重要性が高いと考えられるので、診断基準委員会が策定した有機酸代謝異常症に共通した診断基準については最終的に本研究においてまとめることとしたものである。

診断に至るには、臨床症状から疾患の存在を疑い、化学診断から遺伝子診断に至る道筋と、マス・スクリーニングで発見され、さらに詳細な化学診断及び遺伝子診断から最終診断に至る二つのグループの患者に大まかに大別される。このプロセスで問題となるのは、酵素診断、遺伝子診断を実施する施設が極めて限られていることであることが、高柳らの研究で改めて明らかにされた。そこで、今後の提言として、高柳らは検査施設の充実だけでなく、これら検査の普及の方法などについても提言した。

とくに検査の中で、血液および尿の有機酸分析の精度管理は非常に重要な問題であると本研究では指摘されている。この課題を解決するには関連する学会が主導する施設認定制度を創設することも一つの解決策である。また関連する学会としては日本先天異常学会、日本マス・スクリーニング学会などとの共同が必要である。

平成 25 年には高柳は有機酸血症の診療ガイドラインについて研究を行った。基本的な治療として、有機酸血症患者の多くは食事栄養療法とビタミンおよび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。

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。このため充実した治療ガイドラインの作成が重要である。

平成 25 年度の研究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、マルチブ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。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。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。

高柳らはこの研究において有機酸血症患者の重症度についての検討も行っている。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。

この疾患群に含まれる疾患は、いずれも希少で予後不良な疾患であるために治療に関するエビデンスレベルは低い。欧州、および米国でもそれぞれ独自に診療ガイドラインの策定が進められているが、その作業を見ても治療に関してはその有効性についてのエビデンスのレベルに留意した検討が必要である。今後この課題を克服するには、海外との共同で実施する臨床研究が重要になると考えられる。

#### g. 先天性高乳酸血症

分担研究者の大竹は平成 24 年度の研究では高乳酸血症疾患群について診断基準の策定をおこなった。策定に当たってはまず関連論文をエビデンスレベルに基づいて分類し、各論文の内容を要約した。これらの情報に基づき、日本先天代謝異常学会の専門家の議論を経て診断基準を作成した。本研究では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 MRC 異常症について診断基準を作成した。さらにミトコンドリア呼吸鎖異常症に関する新しい診断シス

テムの検証に関して、先天性高乳酸血症の最大の原因であるミトコンドリア呼吸鎖異常症の患者検体について分析を行いその有効性を確認した。なおミトコンドリア呼吸鎖異常症の診断基準についてはミトコンドリア病の診断基準に準じている。

平成 25 年度の研究では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。このガイドラインの作成では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 MRC 異常症を対象として診断基準の作成を進めている。

平成 25 年度の研究では代表的な疾患について、治療方法の検討と考察を行った。その結果、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フマラーゼ欠損症、スクシニル-CoA リガーゼ (SUCL) 欠損症について現状での治療指針をまとめた。ただし、いずれの疾患も決定的に有効な治療方法は開発されていない。したがって、現状においてはこれまでのアプローチについてのまとめということになっている。

#### h. 脂肪酸 酸化代謝異常症

平成 24 年度の研究では分担研究者の山口は脂肪酸酸化異常症の診断基準の作成をおこなった。

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代謝系である。大きく 5 つの代謝系に分けられ、それぞれの酵素欠損症が知られている。すなわち(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)、および(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。それぞれの群に酵素欠損症が知られている。

酸化異常症では、エネルギー産生不全の症状がみ

られ、乳幼児では、急性脳症などの全身反応、年長者では筋肉症状が前面に出る傾向がある。本研究において、酸化調節機構の最近の知見を踏まえて、各代謝群の代表的な代謝異常症を中心に、臨床所見、代謝プロフィールの評価、確定診断に至るまでの診断基準の作成を行った。なお本研究では以下の8種の疾患について診断基準を策定した。平成25年度に作成した診断基準は(1)極長鎖アシル CoA 脱水素酵素(VLCAD)欠損症、(2)三頭酵素(TFP)欠損症、(3)中鎖アシル CoA 脱水素酵素(MCAD)欠損症(4)カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ-1(CPT1)欠損症、(5)カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ-2(CPT2)欠損症、(6)カルニチンアシルカルニチントランスロカーゼ(CACT)欠損症、(7)全身性カルニチン欠乏症(OCTN2 異常症)(8)グルタル酸尿症2、の8種類の疾患である。

この中で、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)に分けて臨床所見を整理した。また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)、イムノプロットティ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。山口らは診断基準を実際の臨床現場で応用する場合に課題となるのは、これらの検査を実施できる施設が少ないこと、および、臨床医間での情報ネットワークが十分整備されていないことを指摘している。

平成25年度の研究において、山口は診療ガイドラインの策定に関する研究を推進した。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としている。

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ず、今後も症例の情報を蓄積し、研究を進める必要がある。

#### i. ケトン体代謝異常症

平成24年度の研究において、分担研究者の深尾は診断基準策定の全体の方針を決定した。同時に、個別疾患に関しては、ケトン体代謝異常症の診断基準の策定も中心的に関与した。

先天性ケトン体代謝異常症は、1)ケトン体産生系の異常であるミトコンドリア HMG-CoA 合成酵素欠損症とHMG-CoA リアーゼ欠損症、および2)ケトン体産生障害をきたすサクシニル-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)欠損症に分類される。上記代表的疾患の診断基準からもれた2疾患については、HMG-CoA 合成酵素欠損症は脂肪酸代謝異常症の診断基準の下位に、SCOT 欠損症は有機酸代謝異常症の下位に位置する診断基準として深尾らが今回独自に作成した。

平成25年度の研究では、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。

上記疾患の中でこのうち 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。今回の研究班での有機酸代謝異常症の範疇にも入れることができる2疾患に対する診療ガイドラインも作成した。

#### j. コレステリルエステル転送蛋白 (CETP) 欠損症

平成 24 年度の研究において、分担研究者の太田は我が国固有のリポ蛋白代謝異常症である CETP 欠損症の診断基準を作成した。

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。

まず診断においては、HDL コレステロールの測定による。成人例、小児例の双方において、血清 HDL-C の著明な高値から本症を疑う。添えに続く CETP 遺伝子の変異解析によって確定診断にいたる。一方、ヘテロ接合体では、成人、小児とも正常対照群と HDL-C 値が overlap しており、日常診療において本症を疑うことは必ずしも容易ではない。

平成 25 年度の研究でも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。

今後は CETP 蛋白量、活性測定、CETP 欠損症例の持つリポ蛋白の質の解析結果などを血清 HDL-C 値と組み合わる診断指標の作成などが必要であろう。また遺伝子解析には費用面、実施施設などの点でも課題は多く、今後検討すべきである。

#### k. 糖原病

平成 24 年度の研究では分担研究者の杉江は糖原病に関する診断基準を策定した。糖原病は 14 種類の酵素欠損により生じるグリコーゲンの代謝異常症であ

る。これまで杉江らは 1994 年から 2012 年の間、全国の医療施設から依頼をうけて糖原病の診断研究を行ってきた。その結果、これまでに 149 例の肝型糖原病の診断を行っている。一方、肝型糖原病の患者発生状況などに関する全国調査は 2 回実施されている。これらの研究実績と臨床観察に基づいて、診断基準が作成された。なお我が国における肝型糖原病の正確な発症率は不明であるが、杉江らの研究によって IX 型 (X 連鎖性) が最も頻度が高く、I 型、III 型がそれに次ぐことが判明した。

平成 25 年度の研究ではより詳細な診断基準と診療ガイドラインの作成を行った。

その概要を示すと、各疾患について、それぞれ詳細に触れているのが特徴である。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-ホスフェート 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おこなった。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今後策定が必要である。

## I. 患者登録制度の連携

平成24年度から発足した難治性疾患克服事業奥山虎之研究班における新規の「患者登録制度」の事業と協力して、患者登録に参加することとした。また奥山班と共同で希少難病患者会との合同のシンポジウムを開催することとした。

医師主導による既存の登録制度と現在検討されている患者自身による登録制度の両者についての問題点や利点を検討した。また、患者自身による登録数を増やし、患者情報の登録内容の質を高めるために患者会を活用する方法を確立した。

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。なお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)

## m. 新規治療薬の問題

新規薬剤、未承認の薬剤に関しては、有機酸代謝異常症急性期のカルニチン静注療法のコンセンサス形成、メチルマロン酸血症、プロピオン酸血症のカルバグルの使用 NTBC グリシン ベタインなどに検討すべき問題があると考ええる。このうちベタインは平成26年5月に発売の予定となった。

## D. 考察

平成24年度の研究では、診断基準の作成に主な努力を傾注した。そして、これまで診断基準が策定されていない疾患について、本研究において診断基準を策定し、関連する学会との意見交換を通して、最終的に学会が公認するところの診断基準の策定を行った。

とくに我が国において実施されている先天性代謝異常症の新生児マス・スクリーニングの対象疾患は極めて重要である。そこで本研究は、優先的に取り組むべき疾患として、新たな新生児マス・スクリーニング対象疾患であるアミノ酸代謝異常症、有機酸代謝異常症、脂肪酸代謝異常症を取り上げた。

平成25年度は研究開始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。

ま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。

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。

## E. 結論

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、患者と家族の辞退を反映するものに近付けていく努力を継続しなければならないと考える。

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主ないながら、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。この研究で策定した診断基準は研究分担者と学会の策定委員会が緊密な議論を交わすことで完成した。その後、学会のホームページにも掲載し、広く意見を求め、最終的に学会認定基準とすることができた。

これを実現するに当たり、それぞれの分野の若手専門家(エキスパート)を研究協力者として、研究に参加していただいた。主に深尾分担研究者と中村分担研究者が中心となり、様式・形式を統一した診断基準案を策定し学会認定の診断基準を統一した。

今後もガイドラインをさらに完成させるとともに、ガイドラインの改定にも取り組んでいく必要がある。

## 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 : Commentary on the mutation spectrum of and founder effects affecting the PTS gene in East-Asian populations. *J Hum Genet.* 57(3): 159-160, 2012.
- 4) Shintaku H. [Pediatric neurotransmitter disease in Japan]. *No To Hattatsu.* 2012 ;44(5):361-7.
- 5) 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)
- 6) 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
- 7) 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
- 8) 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
- 9) 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)
- 10) 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)
- 11) 新宅治夫:先天代謝異常マス・スクリーニング、平野慎也編、新生児の臨床検査・基準値ディクショナリー、メディカ出版、大阪、2012年9月20日、289-295
- 12) 新宅治夫:テトラヒドロピオプテリン(BH4)代謝障害、遠藤文夫編、別冊先天代謝異常症候群(第2版)上 アミノ酸代謝異常、日本臨床、大阪、2012年10月20日、pp.154-158
- 13) 新宅治夫: グアノシン三リン酸シクロヒドロラーゼI(GTPCH)欠損症、遠藤文夫編、別冊先天代謝異常症候群(第2版)上 アミノ酸代謝異常、日本

- 臨床、大阪、2012年10月20日、pp. 307-311
- 14) 濱崎考史、新宅治夫：セピアプテリン還元酵素欠損症、遠藤文夫編、別冊先天代謝異常症候群（第2版）上 アミノ酸代謝異常、日本臨床、大阪、2012年10月20日、pp. 312-315
- 15) 新宅治夫：フェニルケトン尿症、小児内科・小児外科編集委員会編、小児疾患の診断治療基準（第4版）東京医学社、東京、pp.140-141、2012
- 16) 新宅治夫：小児神経伝達物質病、脳と発達、44(5)：361-367、2012
- 17) 新宅治夫：フェニルケトン尿症、BH4反応性高Phe血症、BH4欠損症、小児科、5(10)：1281-1287、2012
- 18) Ohtake A, Aoki Y, Saito Y, Niihori T, Shibuya A, Kure S, Matsubara Y. Non-hodgkin lymphoma in a patient with cardiofaciocutaneous syndrome. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2011 Dec;33(8):e342-6.
- 19) Kure S. Two novel laboratory tests facilitating diagnosis of glycine encephalopathy (nonketotic hyperglycinemia). *Brain Dev.* 2011 Oct;33(9):753-7.
- 20) Sakamoto O, Ohura T, Murayama K, Ohtake A, Harashima H, Abukawa D, Takeyama J, Haginoya K, Miyabayashi S, Kure S. Neonatal lactic acidosis with methylmalonic aciduria due to novel mutations in the SUCLG1 gene. *Pediatr Int.* 2011 Dec;53(6):921-5.
- 21) Miyatake S, Miyake N, Touho H, Nishimura-Tadaki A, Kondo Y, Okada I, Tsurusaki Y, Doi H, Sakai H, Saito H, Shimojima K, 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, Matsumoto N. Homozygous c.14576G>A variant of RNF213 predicts early-onset and severe form of moyamoya disease. *Neurology.* 2012 Mar 13;78(11):803-10.
- 22) 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.* 2012 Apr;105(4):553-8.
- 23) Narisawa A, Komatsuzaki S, Kikuchi A, Niihori T, Aoki Y, Fujiwara K, Tanemura M, Hata A, Suzuki Y, Relton CL, Grinham J, Leung KY, Partridge D, Robinson A, Stone V, Gustavsson P, Stanier P, Copp AJ, Greene ND, Tominaga T, Matsubara Y, Kure S. Mutations in genes encoding the glycine cleavage system predispose to neural tube defects in mice and humans. *Hum Mol Genet.* 2012 Apr 1;21(7):1496-503.
- 24) Abe Y, Aoki Y, Kuriyama S, Kawame H, Okamoto N, Kurosawa K, Ohashi H, Mizuno S, Ogata T, Kure S, 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.* 2012 May;158A(5):1083-94.
- 25) Moriya K, Suzuki M, Watanabe Y, Takahashi T, Aoki Y, Uchiyama T, Kumaki S, Sasahara Y, Minegishi M, Kure S, Tsuchiya S, Sugamura K, Ishii N. Development of a multi-step leukemogenesis model of MLL-rearranged leukemia using humanized mice. *PLoS One.* 2012;7(6):e37892.
- 26) 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.
- 27) 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.
- 28) 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.
- 29) 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.
- 30) 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.
- 31) 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.
- 32) Kaminska A, Oguni H. Lennox-Gastaut syndrome and epilepsy with myoclonic-astatic seizures. *Handb Clin Neurol*. 2013;111:641-52.
- 33) Dravet C, Oguni H. Dravet syndrome (severe myoclonic epilepsy in infancy). *Handb Clin Neurol*. 2013;111:627-33.
- 34) 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.
- 35) 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.
- 36) 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.
- 37) Oguni H. Epilepsy and intellectual and developmental disabilities. *Journal of Policy and Practice in Intellectual Disabilities* 2013;10:89-92.
- 38) Fujii A, Oguni H, Hirano Y, Shioda M, Osawa M. A long-term, clinical study on symptomatic infantile spasms with focal features. *Brain Dev*. 2012 Aug 10. [Epub ahead of print]
- 39) Tsuda Y, Oguni H, Sakauchi M, Osawa M. An electroclinical study of absence seizures in Dravet syndrome. *Epilepsy Res*. 2012 Jul 21. [Epub ahead of print] *Epilepsy Res*. 99:28-37,2012.
- 40) Ito S, Oguni H, Osawa M. Benign myoclonic epilepsy in infancy with preceding afebrile generalized tonic-clonic seizures in Japan. *Brain Dev*. 2012 Mar 2. [Epub ahead print]
- 41) 佐藤孝俊、伊藤康、小国弘量、衛藤薫、藤井明子、大澤真木子。発作性労作誘発性ジスキネジアの小児の1例。 *脳と発達* 44(3);244-248,2012
- 42) Ito Y, Oguni H, Ito S, Oguni M, Osawa M. A modified Atkins diet is promising as a treatment for GLUT1 deficiency syndrome. *Dev Med Child Neurol*. 2011;53:658-63.
- 43) 伊藤 進、小国 弘量。小児難治性てんかんに対するケトン食療法 - 「最後の選択肢」から「早期からの選択肢」へ。 *Brain Nerve* 2011;63:393-400.
- 44) Sakauchi M, Oguni H, Osawa M, Hirose S, Kaneko S, Takahashi Y, Takayama R, Fujiwara T. Retrospective multi-institutional study of the prevalence of early death in Dravet syndrome. *Epilepsia*. 2011;52:1144-9
- 45) 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*. 2012 Apr;105(4):553-8.
- 46) 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.
- 47) 高柳正樹。有機酸代謝異常の乳児 意識障害、痙攣。 *小児科学レクチャー* 1 巻 : 189-193、2011
- 48) 高柳正樹。有機酸代謝異常症。 *小児科学レクチャー* 1 巻 : 96-102、2011



- 49) 川内 恵美, 高柳 正樹。グリセロール不耐症。日本臨床別冊先天代謝異常症候群(上) : 472-474、2012
- 50) 川内 恵美, 高柳 正樹。グリセロールキナーゼ欠損症。日本臨床別冊先天代謝異常症候群(上) : 468-471、2012
- 51) 高柳 正樹。先天性代謝異常症における特殊ミルクの役割。日本医事新報 4612 号 : 50-51、2012
- 52) 高柳 正樹。Reye 症候群はどこへ行った? 小児内科 45 : 2052 - 2055, 2013
- 53) 高柳 正樹。カルニチンの臨床。生物試料分析 35 巻 : 281-292、2012
- 54) 高柳 正樹。カルニチン欠乏症および2次性カルニチン欠乏症。小児科 53 巻 : 1271-1279、2012
- 55) 1) Arakawa C, Endo A, Kohira R, Fujita Y, Fuchigami T, Mugishima H, Ohtake A, Murayama K, Mori M, Miyata R, Hatai Y: Liver-specific mitochondrial respiratory chain complex I deficiency in fatal influenza encephalopathy. *Brain Dev* 34(2): 115-7, 2012.
- 56) Akamizu T, Sakura N, Shigematsu Y, Tajima G, Ohtake A, Hosoda H, Iwakura H, Ariyasu H, Kangawa K: Analysis of plasma ghrelin in patients with medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency and glutaric aciduria type II. *Eur J Endocrinol* 166(2): 235-240, 2012.
- 57) Tanigawa J, Kaneko K, Honda M, Harashima H, Murayama K, Wada T, Takano K, Iai M, Yamashita S, Shimbo H, Aida N, Ohtake A, Osaka H: Two Japanese patients with Leigh syndrome caused by novel SURF1 mutations. *Brain Dev* 34(10): 861-5, 2012.
- 58) 4) Yamamoto T, Emoto Y, Murayama K, Tanaka H, Kuriu Y, Ohtake A, Matoba R: Metabolic autopsy with postmortem cultured fibroblasts in sudden unexpected death in infancy: Diagnosis of mitochondrial respiratory chain disorders. *Mol Genet Metab* 106(4): 474-7, 2012.
- 59) 荒尾正人、武者育麻、日笠山絢香、赤塚淳弥、山崎太郎、雨宮 伸、阪本靖介、笠原群生、大竹 明 : 門脈欠損症 II 型 (門脈低形成症) に対してシャント血管離断術が奏功した VACTERL 連合の 1 例 . 日本マス・スクリーニング学会誌 22(1): 45-8, 2012.
- 60) Muto A, Takei H, Unno A, Murai T, Kurosawa T, Ogawa S, Iida T, Ikegawa S, Mori J, Ohtake A, Hoshina T, Mizuochi T, Kimura A, Hofmann AF, Hagey LR, Nittono H: Detection of  $\Delta(4)$ -3-oxo-steroid 5 $\beta$ -reductase deficiency by LC-ESI-MS/MS measurement of urinary bile acids. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 900(1): 24-31, 2012.
- 61) Nagasaka H, Yorifuji T, Bandsma RH, Takatani T, Asano H, Mochizuki H, Takuwa M, Tsukahara H, Inui A, Tsunoda T, Komatsu H, Hiejima E, Fujisawa T, Hirano KI, Miida T, Ohtake A, Taguchi T, Miwa I: Sustained high plasma mannose less sensitive to fluctuating blood glucose in glycogen storage disease type Ia children. *J Inherit Metab Dis* 36(1): 75-81, 2013
- 62) Seki Y, Mizuochi T, Kimura A, Takahashi T, Ohtake A, Hayashi S, Morimura T, Ohno Y, Hoshina T, Ihara K, Takei H, Nittono H, Kurosawa T, Homma K, Hasegawa T, Matsuishi T: Two neonatal cholestasis patients with mutations in the SRD5B1(AKR1D1) gene: diagnosis and bile acid profiles during chenodeoxycholic acid treatment. *J Inherit Metab Dis*. 2012 Nov 16. [Epub ahead of print]
- 63) Nagasaka H, Okano Y, Kimura A, Mizuochi T, Sanayama Y, Takatani T, Nakagawa S, Hasegawa E, Hirano K, Mochizuki H, Ohura T, Ishige-Wada M, Usui H, Yorifuji T, Tsukahara H, Hirayama S, Ohtake A, Yamato S, Miida T: Oxysterol changes along with cholesterol and vitamin D changes in adult phenylketonuric patients diagnosed by newborn mass-screening. *Clin Chim Acta* 416 (1): 54-9, 2013
- 64) 加藤いづみ、村山 圭、鈴木康浩、岩松利至、今井郁子、大塚晴美、大竹 明 : 新生児期発症ミトコンドリア呼吸鎖異常症の兄妹例 . 日本小児科学会雑誌 116(11): 1717-1723, 2012
- 65) 荒尾正人、武者育麻、日笠山絢香、赤塚淳弥、山崎太郎、雨宮 伸、阪本靖介、笠原群生、大竹 明 : 門脈欠損症 II 型 (門脈低形成症) に対してシャント血管離断術が奏功した VACTERL 連合の 1 例 . 埼玉県医学会雑誌 47(1): 224-227, 2012

- 66) 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.
- 67) 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]
- 68) 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
- 69) 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.
- 70) Yamaguchi S, Li H, Purevsuren J, Yamada K, Furui M, Takahashi T, Mushimoto Y, Kobayashi H, Hasegawa Y, Taketani T, Fukao T, Fukuda S: Bezafibrate can be a new treatment option for mitochondrial fatty acid oxidation disorders: Evaluation by in vitro probe acylcarnitine assay. *Molecular Genetics and Metabolism* 107: 87-91, 2012 (September)
- 71) Purevsuren J, Hasegawa Y, Fukuda S, Kobayashi H, Mushimoto Y, Yamada K, Takahashi T, Fukao T, Yamaguchi S: Clinical and molecular aspects of Japanese children with medium chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. *Molecular Genetics and Metabolism* 107: 237-240, 2012 (September)
- 72) 花井潤師, 野町祥介, 高橋広夫, 三鶯雄, 佐々木純子, 磯部充久, 石毛信之, 穴澤昭, 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 -各指標の施設間差の検討-. *日本マス・スクリーニング学会誌* 22(1): 49-60, 2012 (6月)
- 73) 山田健治, 虫本雄一, 高橋知男, 小林弘典, 長谷川有紀, 臼田信光, 山口清次: 遊離カルニチンおよびアシルカルニチンの安定性の検討. *日本マス・スクリーニング学会誌* 22(1): 29-34, 2012 (6月)
- 74) 山口清次: 新しい新生児マススクリーニング: タンデムマス法について. *臨床検査* 56(7): 770-776, 2012 (7月)
- 75) 山口清次: タンデムマス法を導入した新生児マススクリーニングの現状. *小児科* 53: 1101-1110, 2012 (7月)
- 76) 山口清次: 新生児マススクリーニングの新たな展開 タンデムマス法の導入. *公衆衛生* 76(11): 853-857, 2012 (11月)
- 77) 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)
- 78) 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)
- 79) Tomatsu S, Fujii T, Fukushi M, Oguma T, Shimada T, Maeda M, Kida K, Shibata Y, Futatsumori H, Montaño 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)
- 80) 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)
- 81) 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)
- 82) 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)
- 83) 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)
- 84) 山口清次: タンデムマススクリーニングとは. チェイルドヘルス 16(2): 81-87, 2013 (2月)
- 85) 山口清次: タンデムマスをう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)
- 86) 山口清次: 日常診療における代謝異常の豆知識. 香川県小児科医学会誌 34: 32-35, 2013
- 87) 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
- 88) 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
- 89) 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)
- 90) 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)
- 91) Imagawa E, Osaka H, Yamashita A, Shiina M, Takahashi E, Sugie H, Nakashima M, Tsurusaki Y, Saito H, Ogata K, Matsumoto N, Miyake N A hemizygous GYG2 mutation and Leigh syndrome: a possible link? Hum Genet. 2014;133(2):225-34
- 92) 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.
- 93) 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
- 94) 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;22:162-5.
- 95) 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)
- 96) 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)
- 97) 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
- 98) 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)
- 99) Fukao T, Maruyama S, Ohura T, Hasegawa Y, Toyoshima M, Haapalainen AM, Kuwada N, Imamura M, Yuasa I, Wierenga RK, Yamaguchi S, Kondo N. Three Japanese patients with beta- ketothiolase deficiency whoshare a mutation , c.431A>C(H144P) in ACAT1: subtle abnormality in urinary organic acid analysis and blood acylcarnitine analysis using

- tandem mass spectrometry. *JIMD reports* 3:107-115, 2012
- 100) Purevsuren J, Hasegawa Y, Fukuda S, Kobayashi H, Mushimoto Y, Yamada K, Takahashi T, Fukao T, Yamaguchi S. Clinical and Molecular Aspects of Japanese Children with Medium Chain Acyl-CoA Dehydrogenase Deficiency. *Mol Genet Metab* 107(1-2):237-40, 2012
- 101) Yamaguchi S, Li H, Purevsuren J, Yamada K, Furui M, Takahashi T, Mushimoto Y, Kobayashi H, Taketani T, Fukao T, Fukuda S: Bezafibrate can be a new treatment option for mitochondrial fatty acid oxidation disorder: evaluation by in vitro probe acylcarnitine assay. *Mol Genet Metab* 107:87-91, 2012
- 102) 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
- 103) 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.
- 104) 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 Inher Metab Dis*. 2013 Feb 19. [Epub ahead of print]
- 105) 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
- 106) 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
- 107) 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
- 108) 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 Aug 16
- 109) 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. *J Jap Soc Mass-screening* 23 (3): 270-276, 2013.
- 110) 深尾敏幸: 脂肪酸代謝異常症, ケトン体代謝異常症の最近の進歩. *日児誌* 116:1801-1812, 2012
- 111) Tanaka A, Okuyama T, Suzuki Y, Sakai N, Takakura H, Sawada T, Tanaka T, Otomo T, Ohashi T, Ishige-Wada M, Yabe H, Ohura T, Suzuki N, Kato K, Adachi S, Kobayashi R, Mugishima H, Kato S. Long-term efficacy of hematopoietic stem cell transplantation on brain involvement in patients with mucopolysaccharidosis type II: A nationwide survey in Japan. *Mol Genet Metab*. 2012;107:513-520.
- 112) Sasaki T, Niizeki H, Shimizu A, Shiohama A, Hirakiyama A, Okuyama T, Seki A, Kabashima K, Otsuka A, Ishiko A, Tanese K, Miyakawa SI, Sakabe JI, Kuwahara M, Amagai M, Okano H, Suematsu M, Kudoh J. Identification of mutations in the prostaglandin transporter gene SLCO2A1 and its phenotype-genotype correlation in Japanese patients with pachydermoperiostosis. *J Dermatol Sci*. 2012;68:36-44.
- 113) Hwu WL, Okuyama T, But WM, Estrada S, Gu X, Hui J, Kosuga M, Lin SP, Ngu LH, Shi H, Tanaka A, Thong MK, Wattanasirichaigoon D, Wasant P, McGill J. Current diagnosis and management of mucopolysaccharidosis VI in the Asia-Pacific region.

- Mol Genet Metab. 2012;107:136-144.
- 114) D'Aco K, Underhill L, Rangachari L, Arn P, Cox GF, Giugliani R, Okuyama T, Wijburg F, Kaplan P. Diagnosis and treatment trends in mucopolysaccharidosis I: findings from the MPS I Registry. *Eur J Pediatr.* 2012;171:911-919.
- 115) Okuyama T, Yotsumoto J, Funato Y. Survey of second-trimester maternal serum screening in Japan. *J Obstet Gynaecol Res.* 39:942-947,2013.
- 116) 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.
- 117) 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.
- 118) 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 .
- 119) Nishino T, Obata Y, Furuo A, 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)
- 120) 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)
- 121) 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.
- 122) 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
- 123) 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. *Pediatric Int.* 55: 775-778, 2013.
- 124) 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
- 125) 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. 30<sup>th</sup> International Epilepsy Congress, Montreal, 2013.6.23-27
- 3) Shintaku H, Fujioka H, Hamasaki T, Hattori H, Segawa M: Pediatric neurotransmitter disease in Japan. 30<sup>th</sup> 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) Shintaku H : Nationwide epidemiological study of pediatric neurotransmitter disease in japan. The 2nd International Congress on Neurology and

- Neuroepidemiology (NICE), Nice, France, Nov 8–10, 2012
- 6) 新宅治夫: 神経障害をきたす先天性代謝異常症 診断・治療の Update 高フェニルアラニン血症、脳と発達 ; 44 : Suppl : S132(2012.05)
  - 7) 新宅治夫: 新生児マス・スクリーニング、日本小児科医会会報 ; 161 : 37-40(2012.04)
  - 8) 佐藤寛記、他: 新生児マス・スクリーニングをきっかけに診断された本邦初の GTPCH 欠損症の 1 例、第 115 回日本小児科学会 (福岡) 2012.4.19-21
  - 9) Kure S. Identification of a susceptibility gene for Moyamoya disease (MMD), RNF213, 3rd International Moyamoya Meeting, July 12-13, 2013, Sapporo.
  - 10) 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
  - 11) [2] 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.
  - 12) Hirokazu Oguni. Epilepsy and Intellectual and Developmental Disabilities 3rd IASSID Asia Pacific Regional Conference, Waseda University, Tokyo, Japan, August 23.
  - 13) 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.
  - 14) 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.
  - 15) 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.
  - 16) 小国弘量. 小児難治性てんかんの治療戦略. 第 54 回日本小児神経学会抄録集 S100 2012
  - 17) Oguni H. Drop attacks in generalized epileptic syndromes – What to look for? ECE Forum: The horror of falls: revisiting epileptic drop attacks, 10th European Epilepsy Congress Mon, Oct 1. 2012
  - 18) 小国弘量. 小児神経科の立場からてんかん診療連携を考える。第 46 回日本てんかん学会「てんかんの診断・治療連携」イブニングセミナー2012 年 10 月 11 日都市センターホテル.
  - 19) Oguni H1, Ohtsuki T2, Kobayashi K3, Inoue Y4, Watanabe E5, Sugai K6, Takahashi A2, Hirose S7, Kameyama S8, Yamamoto H9, Baba K10, Baba H11, Hong S-C12, Kim H-D13, Luan G14, Won T-T15, Far-East Asia Catastrophic Epilepsy (FACE) study group Clinical analysis of children with catastrophic epilepsy registered in the Far-East Asia Catastrophic Epilepsy (FACE) study group. 29th International Epilepsy Congress, Rome Italy, Sept 2011.
  - 20) Ohura T: Current treatment strategy for citrin deficiency. International Congress of Inherited Metabolic disease. ICIEM Barcelona 2013.9. 3~6.
  - 21) YOSHIKO KURASHIGE, MASAKI TAKAYANAGI, TAKU OMATA, KIMIYOSHI ICHIDA . First case of isolated sulfite oxidase deficiency in Japan . JIMD 36:S150.2013. 12th INTERNATIONAL CONGRESS OF INBORN ERRORS OF METABOLISM Barcelona 2013
  - 22) 大竹 明: ミトコンドリア呼吸鎖ってなあに? : 包括的診断と治療へ向けての取り組み. ミトコンドリア病患者・家族の会 (MCM 家族の会) 講演 6 月 3 日 日本医科大学武蔵小杉キャンパス (川崎市), 2012
  - 23) Murayama K, Kawachi E, Tsuruoka T, Mori M, Yamazaki T, Okazaki Y, Takayanagi M, Ohtake A: Diagnosis and molecular basis of mitochondrial respiratory chain disorders in Japan: the experiment of systematic analysis for causative gene. The 2nd Asian Congress for Inherited Metabolic Diseases & The 12th Asian-European Workshop on Inborn Errors of Metabolism & The 12th Korean Congress of Inherited Metabolic Disease. April 1 - 4, Lotte Hotel Seoul (Seoul, Korea), 2012.
  - 24) Takahashi T, Hattori M, Furui M, Yamada K, Mushimoto Y, Kobayashi H, Hasegawa Y, Fukuda S,

- Ohtake A, Wanders RJA, Yamaguchi S: Chemical Diagnosis of Methylmalonate Semialdehyde Dehydrogenase (MMSDH) Deficiency: A First Case Report in East Asia. The 2nd Asian Congress for Inherited Metabolic Diseases & The 12th Asian-European Workshop on Inborn Errors of Metabolism & The 12th Korean Congress of Inherited Metabolic Disease. April 1 - 4, Lotte Hotel Seoul (Seoul, Korea), 2012.
- 25) Fukuoka S, Murayama K, Fushimi T, Muta K, Kawachi E, Ajima M, Mori M, Okazaki Y, Takayanagi M, Ohtake A: Clinical manifestation and molecular, biochemical, and histological findings of mitochondrial cardiomyopathies. SSIEM (Society for the Study Group of Inborn Errors of Metabolism) Annual Symposium 2012, September 4-7, ICC (Birmingham, UK), 2012
- 26) 大竹 明: S3-4 迷った時にはミトコンドリア病 . 第 54 回日本先天代謝異常学会総会 シンポジウム 3: 日常診療と先天代謝異常症 11 月 15-17 日 じゅうろくプラザ (岐阜市) , 2012
- 27) Ohtake A, Yamazaki T, Murayama K, Mori M, 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 the disease gene identification. AussieMit2012. 10-12 December, Monash University Caylfield Campus (Melbourne, Australia), 2012
- 28) Arao M, Sakai T, Musha I, Yamazaki T, Abe Y, Amemiya S, Uehara N, Tokuzawa Y, Okazaki Y, Murayama K, Mori M, Ohtake A: Pyruvate therapy for two infantile mitochondrial diseases due to mitochondrial DNA mutations. AussieMit2012. 10-12 December, Monash University Caylfield Campus (Melbourne, Australia), 2012
- 29) Yamazaki T, Murayama K, Mori M, Iwasa H, Kohda M, Tokuzawa Y, Mizuno Y, Moriyama Y, Kato H, Mimaki M, Okazaki Y, Thorburn DR, Ohtake A: Mitochondrial respiratory chain disorders in Japan and the West, focusing principally on the mitochondrial DNA depletion syndrom. AussieMit2012. 10-12 December, Monash University Caylfield Campus (Melbourne, Australia), 2012
- 30) 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
- 31) Yamaguchi S: Current topics in diagnosis and treatment of mitochondrial fatty acid oxidation disorders. The 2nd Asian Congress for Inherited Metabolic Diseases & The 12th Asian-European Workshop on Inborn Errors of Metabolism & The 12th Korean Congress of Inherited Metabolic Disease Symposium. Seoul, Korea, April 2012
- 32) Prevsuren J, Mushimoto Y, Kobayashi H, Hasegawa Y, Yamada K, Takahashi T, Yamaguchi S: Clinical and molecular aspects of Japanese children with medium chain acyl-CoA dehydroge (MCAD) deficiency. The 2nd Asian Congress for Inherited Metabolic Diseases & The 12th Asian-European Workshop on Inborn Errors of Metabolism & The 12th Korean Congress of Inherited Metabolic Disease. Seoul, Korea, April 2012
- 33) Kobayashi H, Yamada K, Prevsuren J, Mushimoto Y, Takahashi T, Hasegawa Y, Ito M, Yamaguchi S: Beneficial effect of bezafibrate on boy with the late-onset gluracic aciduria type 2. The 2nd Asian Congress for Inherited Metabolic Diseases & The 12th Asian-European Workshop on Inborn Errors of Metabolism & The 12th Korean Congress of Inherited Metabolic Disease. Seoul, Korea, April 2012
- 34) Prevsuren J, Kobayashi H, Hasegawa Y, Yamada K, Takahashi T, Yamaguchi S: Application of in-vitro probe acylcarnitine assay using tandem mass spectrometry for the evaluation of mitochondrial fatty acid oxidation. 19th International Mass Spectrometry Conference. 京都, September 2012

- 35) Yamaguchi S, Purevsuren J, Yamada K, Takahashi T, Mushimoto Y, Kobayashi H, Hasegawa Y, Takayanagi M, Fukuda S: Intracellular acylcarnitine profiling using in vitro probe assay at various C0 concentrations selectively identifies CPT-1 deficiency and primary carnitine deficiency. Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism Annual Symposium 2012. Birmingham, UK, September 2012
- 36) Purevsuren J, Hasegawa Y, Kobayashi H, Yamada K, Takahashi T, Ichiyama T, Yamaguchi S: Effect of proinflammatory cytokines on mitochondrial fatty acid oxidation in development of acute encephalopathy. Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism Annual Symposium 2012. Birmingham, UK, September 2012
- 37) Yamaguchi S: Clinical pictures, diagnosis, treatment and prognosis of mitochondrial Fatty acid oxidation disorders. 12th Meeting of Paediatric Endocrinology and Inherited Metabolic Disease (The Subsoecialty Group of Endocrinologic Hereditary and Metabolic Diseases, The Society of Pediatrics, Chinese Medical Association). , October 2012
- 38) 山口清次, Purevsuren J, 小林弘典, 長谷川有紀: セレウス菌食中毒による急性脳症はミトコンドリア酸化障害を介して起こる. 第 54 回日本小児神経学会. 札幌, 2012 年 5 月
- 39) 山口清次: タンデムマス法を導入した新生児マススクリーニングの新時代. 第 48 回日本周産期・新生児医学会 講演. 埼玉, 2012 年 7 月
- 40) 福土勝, 重松陽介, 山口清次: タンデムマス・スクリーニング分析法と精度管理の標準化と検査施設基準. 第 39 回日本マス・スクリーニング学会. 東京, 2012 年 8 月
- 41) 重松陽介, 畑郁江, 伊藤順庸, 新井田要, 但馬剛, 田崎隆二, 新宅治夫, 小林弘典, 大浦敏博: CPT-1 欠損症のスクリーニング指標の妥当性の検討. 第 39 回日本マス・スクリーニング学会. 東京, 2012 年 8 月
- 42) 高橋知男, 山田健治, 小林弘典, プレブスレン・ジャミヤン, 長谷川有紀, 山口清次: 新生児ろ紙血で後方視的に診断された長鎖脂肪酸代謝異常症による突然死症例 : タンデムマスを行っていない地域での発生例. 第 39 回日本マス・スクリーニング学会. 東京, 2012 年 8 月
- 43) 山口清次: 質量分析を応用した有機酸・脂肪酸代謝異常の診断と病態解析に関する研究. 第 37 回日本医用マススペクトル学会年会. 名古屋, 2012 年 10 月
- 44) 山田健治, 小林弘典, Jamiyan Purevsuren, 高橋知男, 長谷川有紀, 山口清次: 新生児発症型グルタル酸血症 2 型に対するベザフィブラートの有効性の検討: In vitro probe acylcarnitine assasy の結果との関連性. 第 37 回日本医用マススペクトル学会年会. 名古屋, 2012 年 10 月
- 45) 長谷川有紀, Jamiyan Purevsuren, 山田健治, 高橋知男, 小林弘典, 山口清次: GC/MS による有機酸分析の実際. 第 37 回日本医用マススペクトル学会年会. 名古屋, 2012 年 10 月
- 46) 山口清次: 脂肪酸 酸化異常に対する新しい治療とカルニチンプロフィール. 第 54 回日本先天代謝異常学会 セミナー. 岐阜, 2012 年 11 月
- 47) 山田健治, 小林弘典, 高橋知男, 長谷川有紀, プレブスレン ジャミヤン, 古居みどり, 詫間浩, 常深泰司, 玉岡晃, 山口清次: 成人期に発症した「骨格筋型」グルタル酸血症 2 型の 2 例. 第 54 回日本先天代謝異常学会. 岐阜, 2012 年 11 月
- 48) 高橋知男, 山田健治, プレブスレンジャミヤン, 小林弘典, 長谷川有紀, 山口清次: アスピリンと酸化機能の関連性の検討: in vitro probe assay による評価. 第 54 回日本先天代謝異常学会. 岐阜, 2012 年 11 月
- 49) 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. 第 59 回日本臨床検査医学会学術集会 シンポジウム. 京都, 2012 年 11 月
- 50) 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
- 51) 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&GTS) and the International Society for Neonatal Screening (ISNS). Atlanta, USA, May 2013
- 52) 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
- 53) 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 1: comparison with milder form using in vitro probe assay. 12th International Congress of Inborn Errors of Metabolism. Barcelona, September 2013
- 54) 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 1. 12th International Congress of Inborn Errors of Metabolism. Barcelona, September 2013
- 55) 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
- 56) 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
- 57) Vatanavicham N, Furui M, Aoyama Y, Fukao T, Sathienkijkanchai 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
- 58) 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
- 59) 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
- 60) 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
- 61) 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
- 62) 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
- 63) 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
- 64) 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
- 65) 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
- 66) 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
- 67) 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
- 68) Liu L, Yamada K, Takahashi T, Kobayashi H, Hasegawa Y, Yamaguchi S: Hypothermia improves oxidation ability in cultured fibroblasts with fatty acid  $\beta$ -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
- 69) 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
- 70) 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
- 71) Kguyen 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
- 72) Yamaguchi S: GC-MS for diagnosis of Organic Acidurias. International Conference on Inborn Errors of Metabolism 2013 講演. New Delhi, India, April 2013
- 73) Yamaguchi S: Fatty acid oxidation defects. International Conference on Inborn Errors of Metabolism 2013 講演. New Delhi, India, April 2013
- 74) 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
- 75) 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
- 76) 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
- 77) 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
- 78) 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
- 79) 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
- 80) 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
- 81) 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
- 82) 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
- 83) 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
- 84) 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
- 85) 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
- 86) 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
- 87) 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
- 88) 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
- 89) 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
- 90) 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
- 91) 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
- 92) 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
- 93) Fukao T, Sass JO, Konstantopoulou V, Marquardt T, Frauendienst-Egger G, Kondo N. An Exonic splicing enhancer mutation indentified in German beta-ketothiolase deficient patients. Annual symposium of Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism. September 4-7, 2012(Birmingham, UK)
- 94) Hori T, Fukao T, Harding CO, Kondo N. Molecular basis of two exon skipping (exons 12 and 13) by c. 1248+5G>A in fibroblasts from a SCOT deficient patient. Study of splicing order in SCOT transcripts in fibroblasts from controls and the patient. Annual symposium of Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism. September 4-7, 2012(Birmingham, UK)
- 95) 大倉絵梨, 長沼邦明, 中田節子, 萩元緑朗, 佐野葉子, 多田明良, 山口清次, 長谷川有紀, 小林弘典, 深尾敏幸: 新生児期に診断され, 良好な経過を示している3-ヒドロキシ 3-メチルグルタル酸血症の1例. 第54回日本先天代謝異常学会総会 岐阜,

2012年11月15日-17日

- 96) 大塚博樹, 深尾敏幸, 森本将敬, 折居建治, 山田健治, 小林弘典, 長谷川有紀, 山口清次, 近藤直実: 新生児期にGA2と診断され, 生後5か月よりBEZ投与を開始した二絨毛膜二羊膜双胎例. 第54回日本先天代謝異常学会総会. 岐阜, 2012年11月15日-17日
- 97) 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
- 98) 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
- 99) 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
- 100) 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
- 101) Fukao T, Akiba K, Goto M, Kuwayama N, Morita M, Hori 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
- 102) 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
- 103) 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
- 104) Hori T, Fukao T, Murase K, Sakaguchi N, Harding Cary O, Kondo N: (P-50) 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
- 105) 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
- 106) 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
- 107) 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
- 108) 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
- 109) Screening for Lysosomal Storage Disorders. The 18th Annual Meeting of Japan Society of Gene Therapy, 2012.6.30
- 110) Screening for Fabry Disease in Japan. 4th International Forum for Lysosomal Storage Disease, 2012.10.5 Tokyo
- 111) Overview of Japan Newborn Screening Experience for Pompe Disease 14th Asia LSD Symposium, 2012.10.20, Beijing China
- 112) Screening for Fabry Disease in Japan. 2012 Joint Conference of Medical Genetics, Genomics & Korean LSD Symposium. 2012.11.23 Seoul, Korea
- 113) Newborn Screening in Japan. The 10th Asia-Pacific Conference on Human Genetics 2012.12.6-8, Kuala Lumpur, Malaysia
- 114) 生活習慣病患者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 第46回日本小児内分泌学会学術集会 2012年9月27~29日
- 115) 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
- 116) 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