

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
研究分担報告書

アミノ酸代謝異常症の診療ガイドラインと総合的な対策に関する研究

研究分担者 呉 繁夫 東北大学大学院医学系研究科小児病態学分野 教授

研究要旨

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療基準および治療ガイドラインを作成する目的で、アミノ酸代謝異常症の診療基準総論とアミノ酸代謝異常症の代表的疾患であるフェニルケトン尿症の診療ガイドラインを作成した。また、フェニルケトン尿症の成人期診療に関する問題についても記載した。診断基準および診療ガイドラインの作成にあたっては、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、班会議でさらに検討を加える方法で作成した。

研究協力者

坂本 修（東北大学大学院医学系研究科小児病態学分野）

中村公俊（熊本大学医学部附属病院小児科）

濱崎考史（大阪市立大学大学院医学研究科発達小児医学）

A．研究目的

近年、タンデムマス試験による新しい新生児代謝スクリーニングが多くの自治体で開始され、従来のガスリー法によるスクリーニングに比べ、多くの代謝異常症が生後まもなく見いだされる時代を迎えた。見いだされた患児を的確に診断し、的確な治療に結びつけるためには、時代に適応した先天代謝異常症の診断基準と診療ガイドラインを作成する必要がある。本研究では、アミノ酸代謝異常症の診断基準総論、およびアミノ酸代謝異常症の代表的疾患であるフェニルケトン尿症の診療ガイドライン（案）を作成したので報告する。

B．研究方法

診断基準と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。

C．研究結果

作成したアミノ酸代謝異常症の診断基準総論とフェニルケトン尿症の診療ガイドラインを後に添付する。

D．考察

アミノ酸代謝異常症には多くの疾患が含まれ、発生頻度が極めて低い疾患も含まれているため、そのすべてについて診断基準および診療基準を作成することは、有用性が低い。ここでは、診断基準に関しては、総論として作成し、診療ガイドラインとしては代表的疾患であるフェニルケトン尿症に関して作成した。フェニルケトン尿症の成人期診療の問題としては、BH4投与を開始し、食事療法を解除が挙げられる。特に、成人期の医療費補助、女性の場合は妊娠時の制限食の再開は成人期の重要な問題である。今後、フェニルケトン尿症と同様に、頻度の高いアミノ酸代謝異常症の診療基準の作成を計画している。

E．結論

アミノ酸代謝異常症の診断基準総論と代表的アミノ酸代謝異常症であるフェニルケトン尿症の診療ガイドラインを作成した。

F．健康危険情報

なし

## G . 研究発表

### 論文発表

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.

Kure S. Two novel laboratory tests facilitating diagnosis of glycine encephalopathy (nonketotic hyperglycinemia). *Brain Dev.* 2011 Oct;33(9):753-7.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

#### 学会発表

Kure S. Identification of a susceptibility gene for Moyamoya disease (MMD), RNF213, 3rd International Moyamoya Meeting, July 12-13, 2013, Sapporo.

#### 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