

201442063A

厚生労働科学研究委託費

難治性疾患実用化研究事業

新生児タンデムマススクリーニング  
対象疾患の診療ガイドライン改訂、  
診療の質を高めるための研究  
(H26-委託(難)-一般-063)

平成 26 年度 委託業務成果報告書

業務主任者 深 尾 敏 幸

平成 27 (2015) 年 3 月



本報告書は、厚生労働省の難治性疾患実用化委託事業による委託業務として、国立大学法人 岐阜大学が実施した平成26年度「新生児タンデムマススクリーニング対象疾患の診療ガイドライン改訂、診療の質を高めるための研究の成果を取りまとめたものです。

# 目 次

## I. 委託業務成果報告（総括）

|   |   |
|---|---|
| 新生児タンデムマススクリーニング対象疾患の診療ガイドライン改訂、<br>診療の質を高めるための研究 | 1 |
| 深尾敏幸  |   |
| 添付資料 1 集中班会議の様子                                   |   |
| 添付資料 2 ホームページの作成                                  |   |
| 添付資料 3 公開シンポジウム                                   |   |

## II. 委託業務成果報告（業務項目）

|  |    |
|--|----|
| 1. 遺伝子診断パネル運用システムの構築   | 13 |
| 深尾敏幸   |    |
| 2. 先天性代謝異常遺伝子分解パネル開発に関する研究   | 17 |
| 小原 収   |    |
| 3. 新しい新生児マススクリーニングの現状に関する研究および脂肪酸代謝<br>異常症に対するクリニカルクエストの解明に関する研究     | 27 |
| 山口清次   |    |
| 4. 先天代謝異常症患者登録制度の運用とその利用について   | 33 |
| 奥山虎之   |    |
| 添付資料 先天代謝異常症 患者会フォーラム  |    |
| 5. 尿素サイクル異常症   | 37 |
| 遠藤文夫   |    |
| 6. ガラクトース血症の診断基準、診療ガイドライン改訂に関する検討                                    | 39 |
| 伊藤哲哉   |    |
| 7. シトリン欠損症・アミノ酸代謝異常におけるクリニカルクエストと<br>それを解決する臨床研究の立ち上げおよび他領域の臨床研究への協力 | 41 |
| 坂本 修   |    |
| 添付資料 シトリン欠損症に対するピルビン酸ナトリウムの<br>治療効果の研究                               |    |
| 8. プロピオン酸血症の診断治療ガイドラインの改訂にむけて  | 47 |
| 小林正久   |    |

|   |            |
|---|------------|
| 9. 有機酸代謝異常症の現状および新生児スクリーニング陽性者の診断・<br>フォローアップ改善のための臨床研究計画 | 49         |
| 但馬 剛  |            |
| 10. 脂肪酸代謝異常症におけるミトコンドリア呼吸機能への関与                           | 53         |
| 村山 圭  |            |
| 11. フェニルケトン尿症とその関連疾患の診療ガイドライン改訂、<br>診療の質を高めるための研究         | 55         |
| 濱崎考史  |            |
| 添付資料 倫理委員会承諾書   |            |
| 12. 糖原病 糖代謝異常症のクリニカルクエスションに応える臨床研究と<br>遺伝子診断システムの構築       | 85         |
| 福田冬季子   |            |
| 13. ウイルソン病に関する臨床研究  | 89         |
| 清水教一  |            |
| 添付資料 1 ウイルソン病全国調査 2 次アンケート                                |            |
| 添付資料 2 全国調査研究実施計画書  |            |
| 14. 先天代謝異常症の子どもを持つ家族のエンパワメント<br>—アンケート調査と介入方法の検討—         | 101        |
| 窪田 満  |            |
| 添付資料 1 FES 日本語版   |            |
| 添付資料 2 有機酸・脂肪酸代謝異常症 医師と家族のシンポジウム                          |            |
| <b>III. 学会等発表実績</b>                                       | <b>107</b> |
| <b>IV. 研究成果の刊行物・別刷</b>                                    | <b>113</b> |



## I. 委託業務成果報告（総括）

## 新生児タンデムマススクリーニング対象疾患の診療ガイドライン改訂、診療の質を高めるための研究

業務主任者 深尾敏幸 岐阜大学大学院医学系研究科小児病態学 教授

### 研究要旨

新生児マススクリーニング（NBS）の対象疾患であるアミノ酸代謝異常症、有機酸代謝異常症、脂肪酸代謝異常症などについて、領域別基盤研究分野遠藤班と先天代謝異常学会とが協力し、診療ガイドライン（GL）を作成し26年度には公表できる予定である。このGLはNBSが先行した欧米の文献を参照し作成してきたが、欧米においてもエビデンスレベルの高い論文はほとんどないというのが現状である。また日本人と欧米人の体質の差、遺伝子変異の差あるいは生活様式、食事習慣などの差なども考慮すべきであり、GL作成上で多くのクリニカルクエスチョン（CQ）が生じている。本研究班では本年度

- ① NBS 疾患等の CQ とそれを解決するための臨床研究計画作成
- ② 患者全数登録システムの構築
- ③ 患者会との交流
- ④ 先天代謝異常症遺伝子診断パネルの作成とその運用検討
- ⑤ 本研究班ホームページ作成運用
- ⑥ 公開研究班シンポジウム開催

を行うこととして研究を行い、患者登録システム構築、および遺伝子診断パネルによるNBS対象疾患の遺伝子診断運用に修正が必要となっているが、本年度の研究はほぼ順調にすすんでおり、次年度からCQに対する臨床研究がいくつか実際に開始され、遺伝子診断パネルについても新規症例で開始する予定である。

文はほとんどないというのが現状である。また日本人と欧米人の体質の差、遺伝子変異の差あるいは生活様式、食事習慣などの差なども考慮すべきであり、GL作成上で多くのクリニカルクエスチョン（CQ）が生じている。本研究班では、NBSで診断される疾患について、可能な限り全例追跡調査を行い、これらCQについて、日本発のエビデンスを得て世界に発信し、診療の質を高めることを目的とする。平成26年度には、いくつかのCQに対する臨床研究プロトコルを立ち上げる。また先天代謝異常症遺伝子診断パネルを構築する

### 業務項目担当責任者

遠藤文夫 熊本大学 大学院生命科学研究部教授  
村山圭 千葉県こども病院 代謝科部長  
山口清次 島根大学 医学部教授  
奥山虎之 国立成育医療研究センター 部長  
坂本修 東北大学 大学院医学系研究科准教授  
小林正久 慈恵大学 医学部講師  
伊藤哲哉 藤田保健衛生大学 医学部教授  
但馬剛 広島大学 大学院医歯薬保健学研究院講師  
小原收 かずさDNA研究所 副所長  
濱崎考史 大阪市立大学 大学院医学研究科講師  
窪田満 埼玉県立小児医療センター 副部長  
福田冬季子 浜松医科大学 医学部准教授  
清水教一 東邦大学 医学部附属病院講師

### A. 研究目的

新生児マススクリーニング（NBS）の対象疾患であるアミノ酸代謝異常症、有機酸代謝異常症、脂肪酸代謝異常症などについて、領域別基盤研究分野遠藤班と先天代謝異常学会とが協力し、平成24-25年度にNBS対象疾患に対する診断基準および診療ガイドライン（GL）を作成し、後者も26年度には公表できる予定である。このGLはNBSが先行した欧米の文献を参照し作成してきたが、欧米においてもエビデンスレベルの高い論

### B. 研究方法

大きな柱として、患者登録システムの構築、遺伝子パネルによる遺伝子診断の提供体制の構築、ガイドライン作成上に生じたクリニカルクエスチョン（CQ）に対する臨床研究の立案が本年度の目標であった。

1. NBS 疾患等の CQ とそれを解決するための臨床研究計画作成  
CQを整理し、それを解決するための臨床研究計画を検討する班会議（2泊3日）を開催する。その上で次年度以降スタートする臨床研究を決定して、倫理委員会へ申請を行う。
2. 患者全数登録システムの構築  
研究分担者の山口が健やか次世代育成総合研究事業「NBSのコホート体制、支援体制、および精度向上に関する研究」班を組織しており、この班との共同作業により、新生児マススクリーニング



で同定された疾患患者の全数把握システムを構築する。

3. 患者会との交流および患者相談 患者会との交流により、患者登録システムを共同して進めたり、臨床研究への協力要請をおこなう。また患者会からの相談に応じる
4. 先天代謝異常症遺伝子診断パネルの作成とその運用検討  
各疾患群担当者がその領域に必要な遺伝子をピックアップしてパネルに入れる遺伝子群を選択し、最終的に 200 程度の遺伝子のパネルを研究分担者のかずさ DNA 研究所小原により作成し、その試行運用を行う。
5. 本研究班ホームページ作成運用  
本年度中に本研究班のホームページを立ち上げ、本研究班研究を広く公開していく。
6. 公開研究班シンポジウム開催  
年 1 回は公開の研究班シンポジウムとし、家族会にも参加していただく

### C. 研究結果 (来年度への方向性を含む)

#### ①NBS 疾患等の CQ とそれを解決するための臨床研究計画

各研究分担者において、診療ガイドライン作成時に問題となった点 (CQ) に関する臨床研究案を作成し、1 2 月に実施した研究会会議で集中討論を行った (その様子については添付資料 1)。その中で臨床研究案として

疫学研究では

- 1) 脂肪酸代謝異常症に対するカルニチン投与の問題点に関する全国調査
- 2) NBS で発見されるプロピオン酸血症患者の臨床像と遺伝子型の相関性に関する研究
- 3) ウイルソン病の実態調査 (治療法選択を含む) 約 20 年ぶりの調査
- 4) BH4 欠損患者の診療状況に関する全例調査
- 5) 先天代謝異常症の子どもを持つ家族のエンパワーメントアンケート調査と介入方法の検討

治療介入研究では

- 1) メーブルシロップ尿症急性期管理におけるバリン、ロイシン、イソロイシン投与の効果に関する研究
- 2) グルタル酸血症 1 型におけるアルギニン補充に関する研究
- 3) 糖原病 IIIa 型および IIIb 型に対する修正アトキンス食事療法の効果
- 4) シトリン欠損症における MCT オイルの臨床効果に関する研究が候補となった。

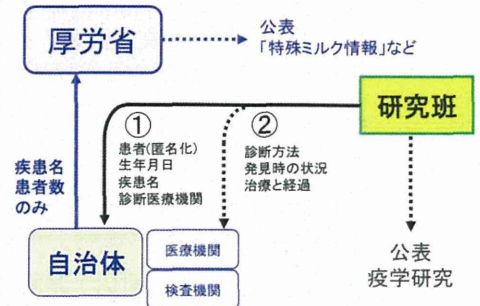
この中で、サイトビジットで指摘を受けた開発研究が含まれており、それは本研究班とは別課題とした方がいいという指摘を考慮し、治療介入研究の 2) は行わず、1) も規模を 1 施設での症例に限る方向で来年度に実施することにした。4) については新たにこの研究のため山形大学の沼倉先生に加わってもらうべきとの意見が研究分担者からでて、次年度の研究分担者となっていただくこととした。

#### ②患者全数登録システムの構築

研究分担者山口がタンデムマススクリーニングにより発見された悉皆性のある患者コホート体制の確立

に取り組んでおり、マススクリーニング実施主体である 67 自治体を対象にして本研究への協力を依頼し、タンデムマススクリーニングによって発見された患者の疫学調査を実施した。患者コホート研究全体としては自治体から収集した情報をもとに、診断した医療機関等への追跡調査を行なっている

### タンデムマス・スクリーニング 患者登録パイロットスタディー (2014 より)



サイトビジットにおいてレジストリーの継続性について指摘を受けた。上記システムは患者名などの情報を得ない形で、両親からの承諾をえないで行うコホートであり、これを承諾をとって行う遺伝子診断とカップリングさせることが難しいことが班会議等で明らかになり、修正が必要となっている。

一方日本先天代謝異常学会の患者登録委員会が、JaSMin, MC-Bank という登録システムをもっており、こちらは両親の了承を得て患者登録を行い、将来の治療等に備えるレジストリーである。今後遺伝子解析症例をこのレジストリーへの登録を依頼する方向で、既存のレジストリーを有効活用する。

#### ③患者会との交流および患者相談

患者会との交流については 研究分担者奥山 および窪田が本研究班共催、協賛で患者会フォーラム、第 4 回有機酸脂肪酸代謝異常症 医師と患者のシンポジウムが開かれ、今後の患者会との協力体制が構築された。

④先天代謝異常症遺伝子診断パネルの作成と運用  
NBS 対象先天性代謝異常症 (2 次対象疾患) も含めて、診断のために必要な遺伝子数は以下の 52 遺伝子であり、これを 1 パネルとしてマススクリーニング対象代謝異常症を 1 パネルで診断可能となる。

- GALT, GALK, GALE, PCCA, PCCB, MUT, MMAA, MMAB, MMACHC, MMACHD, LMBRD1, ABCD4, HCFCl IVD, MCCA, MCCB, HMGCL, HLCS, BD, SLC5A6, GCDH, ACADVL, ACADM, HADHA, HADHB, CPT1A, SLC25A20, CPT2, OCTN2, ETFA, ETFB, ETFDH, SLC25A13, ACAT1, HSD17B10, PAH, GCHI, PTS, SPR, QDPR, PCBD1, BCKDHA, BCKDHB, DBT, DLD, CBS, MTR, MTRR, MTHFR, MAT1A, ASL, ASS1

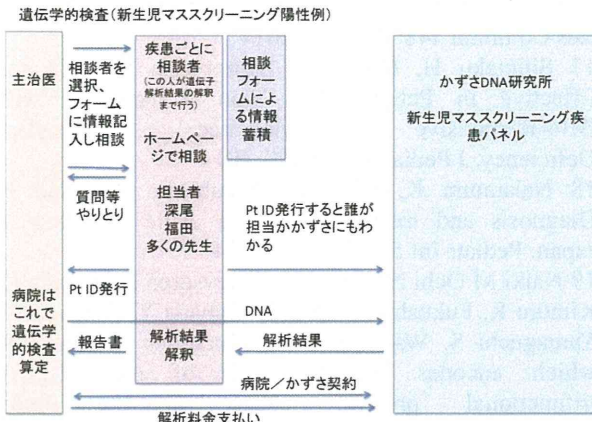
このパネルを作成し、さらに詳細な解析用の脂肪酸代謝ケトン体代謝異常症パネル、糖原病関連疾患パネル、神経伝達物質病診断パネルを作成した。

現在これらのパネルのうち 2 つについて、実際の症例でうまく行くかどうかのパイロットテストを実施



中である（その結果は現時点ではまだ出ていない）。

NBS 対象疾患のうち、1 次対象疾患については、3880 点の保険点数がついており、恒常的システムとして成り立たせるにはこの保険医療制度の中で行うことを目指したが（図参照）、DNA 解析をおこなうかざさ DNA 研究所が、衛生研究所の資格がなく現時点で保険請求出来る検査施設の認定をとっていないという解釈もあり、まずは本研究班の研究費で来年度以降の運用を行う予定である。



遺伝子変異を同定した症例が、その後どのような臨床経過をとるのかをフォローアップすることが、今後の診療ガイドライン改訂、診療の質の向上に必要であり、この遺伝子診断研究と患者登録をカップリングすることが必要である。

#### ⑤本研究班ホームページ作成運用

本研究班のホームページを立ち上げた。（添付資料 2）。本研究班の目的などを公表している。今後このホームページから遺伝子診断依頼へのリンクを行い、活用していきたい。

#### ⑥公開シンポジウム開催

2 月 15 日に第 4 回班会議後、公開シンポジウムを開催し、患者会及び一般の参加者 名の参加があった。（添付資料 3）来年度以降についても行って、この研究班の活動をホームページとともに広く公表していく予定である。

### D. 考察

#### 患者登録とそのフォローアップ

NBS の対象先天代謝異常症は 1 つ 1 つが希少疾患であり、頻度は多いもので 1.5 万人に 1 名、まれなものは 100 万人に 1 名程度と予想されており、マススクリーニングが効果的に発見された患者の予後を改善しているのか？ということに対しては、本来は希少難病として、国家プロジェクトとして全数調査をすることが望まれる。全数調査がなされれば、日本における頻度、治療反応性、予後などに対する貴重な資料が手に入ることになる。これまでアンケート調査などの疫学調査が多くの先天代謝異常症についてなされているが、すべての症例を網羅した調査にはなっていない。

少なくとも NBS は税金を投入して、すべての自治体で行われるスクリーニング検査であり、その効果判定、その次世代への情報の有効利用は行っていくべきものと考えられる。

対象疾患はすべて小児慢性特定疾病になっている。今後小児慢性特定疾病情報は非常に重要な情報源と

はなるとおもわれるが、乳幼児の医療費補助が存在し、自治体によってことなるが中学校まで家族の医療費負担がない地区もあり、すべての症例が診断とともにこの小児慢性特定疾病に登録するとは限らない点が問題点となる。

研究分担者山口がタンデムマススクリーニングにより発見された悉皆性のある患者コホート体制の確立に取り組んでおり、また日本先天代謝異常学会には患者レジストリーがすでに存在しており、どのように情報を一元化して有効情報とできるかが問題である。難病対策の面から全例登録が義務化されるなど法制度として登録事業が始まることは 1 つの解決法と思われる。

### 遺伝子診断の重要性

遺伝性疾患においては、遺伝子型-表現型（臨床症状など）の相関がみられる疾患が多い。先天代謝異常症においては遺伝子変異により、酵素の残存活性に変化をきたすので、当然遺伝子型を評価することは臨床像、治療反応性、予後を考える上で重要である。しかしこれまで一部の疾患を除けば、遺伝子変異を検出した上での、調査研究は行われていない。

遺伝子解析が難しかった時代にはやむを得ないことではあるが、現在は状況が異なっている多くの疾患を専門とする小児科医が、自分の研究室で PCR を行いキャピラリーシーケンスで変異を解析するのは、もはやそれが研究として成り立たなくなっている。

一方 NBS の 1 次対象疾患となった疾患については遺伝学的検査およびそれに対する遺伝カウンセリング料が保険算定されており、それはありがたいことではあるが、保険点数が低いためにこれで請け負ってくれる検査会社がなく、実際問題として遺伝子変異同定をこの保険診療としておこなうことが難しい。

本研究班では、代謝を専門とする研究分担者が自分で解析するのではなく、結果の解釈にのみかかわることで、効率的に遺伝子診断が行えるシステム作り、将来的には、この保険診療内での遺伝子診断をめざすことが必要と考えている 1

### E. 結論

「新生児タンデムマススクリーニング対象疾患の診療ガイドライン改訂、診療の質を高めるための研究」の 1 年目の研究を行い、一部では予定を修正せざる得ないところもあるが、2 年目に向けて取り組みたい。

### F. 健康危険情報

特になし。

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

1. Fukao T, Akiba K, Goto M, Kuwayama N, Morita M, Hori T, Aoyama Y, Venkatesan R, Wierenga R, Moriyama Y, Hashimoto T, Usuda N, Murayama K, Ohtake A, Hasegawa Y, Shigematsu Y, Hasegawa Y. The first case in Asia of 2-methyl-3-hydroxybutyryl-CoA dehydrogenase deficiency (HSD10 disease) with atypical presentation. J Hum Genet 59:609-14, 2014
2. Fukao T, Mitchell G, Saas JO, Hori T, Orii K, Aoyama Y. Ketone body metabolism and its defects. J Inherited Metab Dis 2014 Jul;37(4):541-51



3. Hori T, Yamaguchi S, Shintaku H, Horikawa R, Shigematsu Y, Hakayanagi M, Fukao T: Inborn errors of ketone body utilization. *Pediatr Int* 157:41-48, 2015
4. Vatanavicharn N, Yamada K, Aoyama Y, Fukao T, Densupsoontorn N, Jirapinyo P, Sathienkijkanchai A, Yamaguchi S, Wasant P: Carnitine-acylcarnitine translocase deficiency: two neonatal cases with common splicing mutation and in vitro bezafibrate response. *Brain Dev* in press.
5. 佐倉伸夫, 但馬剛, 阪本直美, 森岡千代美, 吉井千代子: ビオプテリン欠乏症例の妊娠分娩時の問題点. *日本マス・スクリーニング学会誌* 24:33-38, 2014
6. 小野浩明, 但馬剛, 重松陽介, 畑郁江, 原圭一, 佐倉伸夫, 吉井千代子, 森岡千代美, 阪本直美: 新生児タンデムマス・スクリーニングで陽性とならず, 1歳児ノロウィルス感染を契機に発症したビタミンB12反応性メチルマロン酸血症の1例. *日本マス・スクリーニング学会誌* 24:43-47, 2014
7. 重松陽介, 畑郁江, 林泰平, 小野浩明, 但馬剛: 二次検査法と組み合わせて実施するメチルマロン酸血症・プロピオン酸血症のタンデムマス・スクリーニング指標の検討. *日本マス・スクリーニング学会誌* 24:49-56, 2014
8. 松本裕子, 但馬剛, 阪本直美, 森岡千代美, 吉井千代子, 原圭一, 佐倉伸夫: 保健師における新生児マス・スクリーニングの認知度と陽性例への支援について. *日本マス・スクリーニング学会誌* 24:57-66, 2014
9. 原圭一, 但馬剛, 小野浩明, 津村弥来, 岡田賢, 佐倉伸夫, 畑郁江, 重松陽介: CPT-II欠損症の新生児スクリーニング: 見逃し例経験後の指標変更の影響. *日本マス・スクリーニング学会誌* 24:49-54, 2014
10. Sato T, Muroya K, Hanakawa J, Asakura Y, Aida N, Tomiyasu M, Tajima G, Hasegawa T, Adachi M: Neonatal case of classic maple syrup urine disease: Usefulness of 1H-MRS in early diagnosis. *Pediatr Int* 56:112-115, 2014
11. Yamamoto H, Tachibana D, Tajima G, Shigematsu Y, Hamasaki T, Tanaka A, Koyama M: Successful management of pregnancy with very-long-chain acyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency. *J Obstet Gynaecol Res* in press 2014
12. Shioya A, Takuma H, Yamaguchi S, Ishii A, Hiroki M, Fukuda T, Sugiee H, Shigematsu Y, Tamaoka A: Amelioration of acylcarnitine profile using bezafibrate and riboflavin in a case of adult-onset glutaric acidemia type 2 with novel mutations of the electron transfer flavoprotein dehydrogenase (ETFDH) gene. *J Neurol Sci* 346:350-352, 2014
13. Vatanavicharn N, Liammongkolkul S, Sakamoto O, Kamolsilp M, Sathienkijkanchai A, Wasant P: Clinical characteristics and mutation analysis of propionic acidemia in Thailand. *World J Pediatr* 10:64-68, 2014
14. 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* 36:268-271, 2014
15. Kimura M, Wakayama Y, Sakamoto O, Kawano K, Ohura T, Kure S: Successful treatment of cardiac failure due to cardiomyopathy in propionic acidemia by cardiac resynchronization therapy and hemodialysis in a young adult. *Open J Pediatr* 4:79-83, 2014
16. Yasuno T, Osafune K, Sakurai H, Asaka I, Tanaka A, Yamaguchi S, Yamada K, Hitomi H, Arai S, Kurose Y, Higaki Y, Sudo M, Ando S, Nakashima H, Saito T, Kaneoka H: Functional analysis of iPSC-derived myocytes from a patient with carnitine palmitoyltransferase II deficiency. *Biochem Biophys Res Commun* 448:175-181, 2014
17. Shintaku H, Ohura T: Sapropterin Is Safe and Effective in Patients less than 4-Years-Old with BH4-Responsive Phenylalanine Hydroxylase Deficiency. *J Pediatr* 165:1241, 2014
18. Nakamura K, Kido J, Mitsubuchi H, Endo F: Diagnosis and treatment of urea cycle disorders in Japan. *Pediatr Int* 56:506-509, 2014
19. Naiki M, Ochi N, Kato YS, Purevsuren J, Yamada K, Kimura R, Fukushi D, Hara S, Yamada Y, Kumagai T, Yamaguchi S, Wakamatsu N: Mutations in HADHB, which encodes the  $\beta$ -subunit of mitochondrial trifunctional protein, cause infantile onset hypoparathyroidism and peripheral polyneuropathy. *Am J Med Genet A* 164A:1180-1187, 2014
20. 深尾敏幸: 先天代謝異常症 (特集 慢性疾患をもつ子どもの成人への transition, 長期予後と成人後の医学的問題) *日本医師会雑誌* 143(10) 2121-2124, 2015
21. 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*. 133:225-34, 2014
22. Murata KY, Sugie H, Nishino I, Kondo T, Ito H. A primigravida with very-long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. *Muscle Nerve*. 49:295-6, 2014
23. 窪田 満: 慢性疾患をもって成人に至る子どもや青年に提供される医療環境 -現状と課題. *日本医師会雑誌* 143: 2101-2105, 2015

## 2. 学会発表

1. Akiba K, Fukao T, Goto M, kuwayama N, Morita M, Hori T, Aoyama Y, Venkatesan R, Wierenga R, Moriyama Y, Hashimoto T, Usuda N, Murayama K, Ohtake T, Hasegawa Y, Shigematsu Y, Hasegawa Y: The first case in Asia of 2-methyl-3-hydroxybutyryl-CoA dehydrogenase deficiency (HSD10 disease) without intellectual disability. Annual symposium of the society for the study of inborn errors of metabolism, 2-5 September, Innsbruck, 2014
2. Fukao T, Hori T, Sasai H, Ohtsuka H, Kimura T, Aoyama Y: Alu elements insertions into intron 9 affect exon 10 recognition with a suboptimal splice acceptor site in human ACAT1 gene.

Annual symposium of the society for the study of inborn errors of metabolism, 2-5 September, Innsbruck, 2014

3. Fukao T: Clinical Importance of ketone body metabolism and its defects. International Conference on Inborn Errors of Metabolism and 3rd National Conference of ISIEM, Sep 19-21, Hyderabad(India), 2014

4. 青山友佳、市原朋子、山本俊至、大原克明、深尾敏幸: HMG-CoAリアーゼ欠損症においてMLPA法を用いた1症例におけるUniparental disomyの同定. 日本マススクリーニング学会 8月22-23日 広島 2014

5. 赤川翔平、保坂泰介、石井紘介、寺口正之、村上貴孝、園府寺美、木野稔、深尾敏幸、青山友佳、重松陽介: ケトン性低血糖発作を契機に診断したHSD10病の4歳男児. 第56回日本先天代謝異常学会 11月12-15日 仙台、2014

6 小林正久、深尾敏幸、重松陽介、長谷川有紀、村山圭、井田博幸: 本邦初の乳児期発症のHSD10病症例. 第56回日本先天代謝異常学会 11月12-15日 仙台、2014

7. 青山友佳、山本俊至、坂口直美、石毛美夏、田中藤樹、市原朋子、大原克明、深尾敏幸: HMG-CoA リアーゼ (HMGCL) 遺伝子の MLPA 法確立と HMGCL 欠損症 1 症例における Uniparental disomy の同定. 第 56 回日本先天代謝異常学会 11月12-15日 仙台、2014

8. 笹井英雄 北澤徹三 木村豪 川本典生 川本美奈子 深尾敏幸 下澤伸行、山本崇裕 経過中に大脳白質病変を呈したホモシスチン尿症の1例. 第56回日本先天代謝異常学会 11月12-15日 仙台、2014

9. 伊藤哲哉 中島葉子 加藤沙耶香 深尾敏幸: ミトコンドリア HMG-CoA 合成酵素欠損症の急性期症状. 第56回日本先天代謝異常学会 11月12-15日 仙台、2014

10. 深尾敏幸、堀友博、笹井英雄、大塚博樹、青山友佳: ACAT1 遺伝子のイントロン9へのAlu挿入はエクソン10の認識に影響を与える。第56回日本先天代謝異常学会 11月12-15日 仙台、2014

11. 小原收:ゲノミクスにおけるインベーションとイノベーション、第18回分子複合医薬研究会。2014年7月4日

12. 土方敦司、小原收: ヒト遺伝性疾患の構造バイオインフォマティクス、第86回日本遺伝学学会、2014年9月19日

13. 小原收: 臨床研究のための疾患遺伝子解析パイプラインの構築、第56回日本人類遺伝学会、2014年11月20日

15. Yamaguchi S: Pediatric emergency and inborn metabolic disease. Seminar: Updates on Inborn Errors of Metabolism セミナー. Kubang Kerian Kelantan, Malaysia, April 2014

16. Yamaguchi S: Current topics in mass screening and collaboration studies with Asian countries. Seminar: Updates on Inborn Errors of Metabolism セミナー. Kubang Kerian Kelantan, Malaysia, April 2014

17. 坊 亮輔、山田健治、小林弘典、長谷川有紀、山口

清次: 管理に難渋している CPT-2 欠損症の 4 か月女児例. 第 93 回山陰小児科学会. 米子, 2014 年 9 月

18. 小林弘典、山田健治、高橋知男、坊亮輔、長谷川有紀、山口清次: 脂肪酸代謝異常症の診断における紙血および血清アシルカルニチンプロファイルの差異に関する検討. 第 56 回日本先天代謝異常学会. 仙台, 2014 年 11 月

19. 山田憲一郎、内木美紗子、星野伸、北浦靖之、近藤雄介、下澤伸行、山口清次、下村吉治、三浦清邦、若松延昭: HIBCH 欠損症の同定と変異タンパク質の生化学的解析. 第 56 回日本先天代謝異常学会. 仙台, 2014 年 11 月

20. 李知子、鶴田悟、山田健治、小林弘典、長谷川有紀、山口清次、飯島一誠、竹島泰弘: 黄疸を契機に診断に至った全身性カルニチン欠乏症の一例. 第 56 回日本先天代謝異常学会. 仙台, 2014 年 11 月

21. 坂本修、市野井那津子、大浦敏博、呉繁夫 新生児マス・スクリーニングで発見された未発症プロピオン酸血症 -最軽症例との比較 第 56 回先天代謝異常学会総会 (仙台、2014 年 11 月 13-15 日)

22. 小林正久: プロピオン酸血症の診断と治療. 九州先天代謝異常症診療ネットワーク会議. 2014 年 5 月 10 日, 熊本大学

23. 但馬剛、津村弥来、他: タンデムマス新生児スクリーニング in 広島: 自治体事業化後の現状. 第 41 回 日本マス・スクリーニング学会, 広島市, 2014 年 8 月 22-23 日.

24. 原圭一、但馬剛、他: 日本人初と考えられるメチルマロン酸血症 cb1D 型の 1 歳男児. 第 56 回 日本先天代謝異常学会, 仙台市, 2014 年 11 月 13-15 日.

25. Tajima G, Tsumura M, et al: Heterozygous carriers of VLCAD deficiency detected by newborn screening may have latent risk of symptomatic hypoglycemia. Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism (SSIEM) Annual Symposium 2014. Innsbruck, Austria, Sep 2-5, 2014.

26. Hara K, Ono H, et al: The first Japanese case of isolated methylmalonic acidemia caused by cb1D defect. Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism (SSIEM) Annual Symposium 2014. Innsbruck, Austria, Sep 2-5, 2014

28. Shintaku H : Longterm treatment of tetrahydrobiopterin (BH4) and neurotransmitter precursors in patients with BH4 deficiency in japan. International Conference on Neurology & Epidemiology (ICNE) 2014 (Kuala Lumpur) Nov. 6-8, 2014.

29. 小西弘恵、清水教一、梶山亜希子、中村孝裕、那須野聖人、館野昭彦、佐地勉、関根孝司、青木継稔: 幼児期早期に診断された発症前型 Wilson 病の治療に関する検討. 第 117 回日本小児科学会学術集会, 名古屋, 2014.4

30. 中澤祥子、清水教一、朴殊亨、小西弘恵、館野昭彦、佐地 勉、関根孝司、青木継稔: Wilson 病の発症年齢と初発症状に関する検討. 第 117 回日本小児科学会学術集会, 名古屋, 2014.4

31. 朴殊亨、清水教一、中澤祥子、小川絢子、藤原順子、館野昭彦、佐地勉、関根孝司、青木継稔: 思春期の服薬コンプライアンス不良により肝機能障害を認めた発症前型 Wilson 病の 1 例. 第 117 回日本小児科学会学術集会, 名古屋, 2014.4

32. 清水教一、中澤祥子、小西弘恵、青木継稔: 神経



症状を呈する Wilson 病症例の初発症状に関する検討. 第 56 回日本小児神経学会学術集会, 浜松, 2014.5

33. 清水教一, 三寫典子, 青木継稔: 酢酸亜鉛での治療中に妊娠・出産を経験した Wilson 病症例に関する検討. 第 25 回日本微量元素学会学術集会, 岡山, 2014.7

34. 清水教一, 小川絢子, 三寫典子, 小西弘恵, 徐朱玟, 奥山虎之, 青木継稔: MC-Bank 患者登録からみた日本人 Wilson 病患者の実態に関する検討. 第 56 回日本先天代謝異常学会総会, 仙台, 2014.11

35. 中島英規, 前田堂子, 鈴木恵美子, 渡辺倫子, 小須賀基通, 奥山虎之, 重松陽介, 原田正平. 二次検査応用に向けた LC-MS による疾患マーカー分子分離分析系確立. 第 41 回日本マススクリーニング学会. 広島, 2014.8.23

36. 徐ジュヒョン, 二階堂麻莉, 奥山虎之. 先天代謝異常症患者登録制度『JaSMIn & MC-bank』の構築の運用. 第 56 回先天代謝異常学会. 仙台, 2014.11.15

37. 中島英規, 原田正平, 石毛信之, 穴澤昭, 小須賀基通, 藤本純一郎, 山口清次, 重松陽介, 奥山虎之. 新

生児マススクリーニングにおける LC-MS による二次検査法開発. 第 56 回先天代謝異常学会. 仙台, 2014.11.14

38. 大園 秀一, 渡邊 順子, 西村 美穂, 中川 慎一郎, 上田 耕一郎, 稲田 浩子, 福田 冬季子, 杉江 秀夫, 松石 豊次郎 横紋筋融解症・溶血性貧血を認めた Phosphoglycerate kinase 欠損症の一例第 117 回日本小児科学会学術集会, 名古屋, 2014.4

39. 窪田 満: 先天代謝異常症のトランジションに向けて. 第 56 回日本先天代謝異常学会 (仙台) シンポジウム 1. 2014.11.13~15.

H. 知的財産権の出願・登録状況  
(予定を含む。)

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他

# 添付資料1 集中班会議

平成26年度 厚生労働科学研究委託費

平成26年度 厚生労働科学研究委託費

「新生児タンデムマススクリーニング対象疾患の診療ガイドライン改訂、診療の質を  
めるための研究」(深尾班)

## 平成26年度 第3回班会議プログラム(案)

日 時: 平成26年12月11日(木曜日)午後13:00~13日午前中

会 場: 東邦大学医療センター大橋病院

(11日 教育棟1階臨床講堂) (12日13日 研究棟1階 第1会議室)

〒153-8515 東京都目黒区大橋 2-17-6

Tel: 03-3468-1251

Fax: 03-3468-2927

12月11日 (木曜日)

- 13:00 研究代表者挨拶 深尾敏幸(岐阜大学)
- 13:15 フェニールケトン尿症とその関連疾患 臨床研究案討議  
濱崎考史、新宅治夫(東北大学)
- 14:00 脂肪酸代謝異常症 臨床研究案討議  
小林弘典、長谷川有紀、山口清次(島根大学)
- 14:45 休憩
- 15:00 尿素サイクル異常症 臨床研究案討議  
中村公俊、松本志郎、遠藤文夫(熊本大学)
- 15:45 カルニチン代謝異常症、高乳酸血症 臨床研究案討議  
村山圭、高柳正樹(千葉こども病院)  
大竹明(埼玉医科大学)
- 16:30 患者会担当 経過報告  
窪田満(埼玉県立小児医療センター)  
奥山虎之(国立成育医療センター)
- 17:00 遺伝子パネル作成について検討  
小原 収(かずさDNA研究所)
- 17:45 一日目のまとめ 深尾敏幸(岐阜大学)

12月12日 (金曜日)

- 9:00 研究代表者より連絡 深尾敏幸(岐阜大学)
- 9:15 有機酸代謝異常症 臨床研究案討議  
小林正久(東京慈恵会医科大学)  
但馬 剛(広島大学)
- 10:00 シトリン欠損症、アミノ酸代謝異常症 臨床研究案討議  
坂本修(東北大学)
- 10:45 休憩
- 11:00 ガラクトース血症 臨床研究案討議  
中島葉子、伊藤哲哉(藤田保健衛生大学)
- 11:45~13:00 昼食(お弁当)
- 13:00 糖尿病 臨床研究案討議  
福田冬季子(浜松医科大学)
- 13:45 ウイルソン病 臨床研究案討議  
清水教一(東邦大学)
- 14:30 ケトン体代謝異常症 臨床研究案討議  
深尾敏幸、折居建治、青山友佳(岐阜大学)
- 15:15 休憩
- 16:00 総合討論  
どの臨床研究を全国規模で行うか?
- 17:45 2日目のまとめ 深尾敏幸(岐阜大学)

12月13日

- 9:00 研究代表者より連絡 深尾敏幸(岐阜大学)
- 9:15 総合討論  
平成27年度に行う臨床研究  
平成27年度に向けた遺伝子パネル研究  
平成27年度にむけた研究の方向性
- 10:30 休憩
- 10:45 総合討論
- 12:30 3日目のまとめ 深尾敏幸(岐阜大学)





# 添付資料2 ホームページの作成

http://www.jsiem.com/



- ホーム Home
- メンバー紹介 Members
- 研究活動 Activities
- ガイドライン Guideline
- アクセス・連絡先 Contact
- リンク Links
- 遺伝子診断依頼
- 岐阜大学小児病態学大学院生募集
- 岐阜大学小児科専門医研修募集

### 本研究について

新生児タンデムマススクリーニングが平成26年度からは全国的に行われ、多くの症例が全国で見られてきています。新生児マススクリーニングの対象疾患であるアミノ酸代謝異常症、有機酸代謝異常症、脂肪酸代謝異常症などについて、厚生労働科学研究補助金難治性疾患等政策研究事業領域別基礎研究分野遠隔班と先天代謝異常学会と協力し、平成24-25年度にNBS対象疾患に対する診断基準および診療ガイドラインを作成し、後者も26年度には公表できる予定です。このガイドラインはタンデムマススクリーニングが先行した欧米の文献を参照して作成してきたのですが、欧米においてもエビデンスレベルの高い論文はほとんどないと言ったのが現状でした。また日本人と欧米人の体質の差、遺伝子変異の差あるいは生活様式、食事習慣などの差なども考慮すべきであり、ガイドライン作成上で多くのクリニカルエディションが生じています。本研究班では、新生児マススクリーニングで診断される先天代謝異常症を中心に、可能な限り全例追跡調査を行い、遺伝子変異を明らかにして、これらクリニカルエディションについて、日本発のエビデンスを得て世界に発信し、診療の質を高めることを目的としています。そのために各疾患ごとの遺伝学的検査の検討は当然ですが遺伝子パネルによる迅速な診断法の確立なども行っていきます。

トピックス

2014年11月24日  
第3回研究班会議



ホーム | メンバー紹介 | 研究活動  
Copyright © 2014 Toshiyuki Fukao.



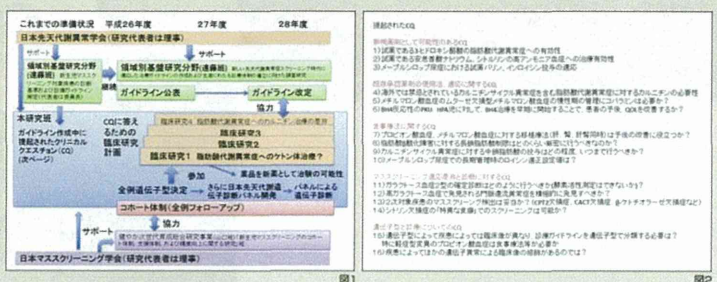
- ホーム Home
- メンバー紹介 Members
- 研究活動 Activities
- ガイドライン Guideline
- アクセス・連絡先 Contact
- リンク Links
- 遺伝子診断依頼
- 岐阜大学小児病態学大学院生募集
- 岐阜大学小児科専門医研修募集

## Home > 研究活動

### 研究活動

### 研究内容

2014年度から、日本の全国自治体にて新生児マススクリーニング（NBS）にタンデムマス法が導入される。対象疾患となるアミノ酸代謝異常症、有機酸代謝異常症、脂肪酸代謝異常症などについては、これまで日本ではオーソライズされた診療ガイドライン（GL）がなかった。そこで、難治性疾患取組研究事業領域別基礎研究分野「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GLの作成および新たな薬剤開発に向けた調査研究班（遠隔班）と先天代謝異常学会とが共同して、平成24-25年度にNBS対象疾患に対する診断基準および診療GLを作成し、後者も26年度には公表できる予定である。このGLは、タンデムマスによるNBSが先行した欧米における文献を参照しながら作成してきたが、欧米においてもエビデンスレベルの高い論文はほとんどないと言ったのが現状である。また日本人と欧米人の体質の差、遺伝子変異の差あるいは生活様式、食事習慣などの差なども考慮すべきであり、GL作成上で多くのクリニカルエディション（CQ）が生じている。本研究班では、NBSで診断される疾患について、可能な限り全例追跡調査を行い、これらCQについて、日本発のエビデンスを得て世界に発信し、診療の質を高めることを目的とする(図1、2参照)。





## 添付資料3 公開シンポジウム



研究分担者13名  
研究協力者10名  
一般参加 18名

計 41名参加



次ページに案内ポスター 添付



厚生労働科学研究委託費 難治性疾患実用化研究事業  
「新生児タンデムマススクリーニング対象疾患の診療ガイドライン改訂、診療の質を高めるための研究」(深尾班)

平成26年度 第4回班会議

# 公開シンポジウム

日時：平成27年2月15日(日) 11:30～16:30

班会議 11:30～12:30 / 公開シンポジウム 13:00～16:30

会場：TKP品川カンファレンスセンター カンファレンスルーム4F

## —— プログラム ——

11:00 (開場)

■ 班会議 11:30～12:30

11:30～12:30 研究分担者、協力者会議(昼食)

12:45 (一般参加者 入場可)

■ 公開シンポジウム 13:00～16:30

13:00～13:10 研究代表者挨拶 深尾 敏幸

13:10～13:30 新たな新生児マススクリーニングの現状

島根大学 教授 山口 清次

13:30～13:50 患者登録システム いかに全数調査に近づけるか?

国立成育医療研究センター 部長 奥山 虎之

13:50～14:10 診療ガイドラインと遺伝子診断システムの現状

岐阜大学 教授 深尾 敏幸

14:10～14:50 シトリン欠損症の現状と臨床研究(特にMCTオイル)

山形大学 名誉教授 早坂 清

山形大学 助教 沼倉 周彦

14:50～15:00 コーヒーブレイク

15:00～15:20 有機酸代謝異常症の現状と臨床研究

広島大学 講師 但馬 剛

15:20～15:40 脂肪酸代謝異常症の現状と臨床研究

島根大学 助教 小林 弘典

15:40～15:55 先天代謝異常症の子どもを持つ家族のエンパワーメント

— アンケート調査と介入方法の検討 —

埼玉県立小児医療センター総合診療科 副部長 窪田 満

15:55～16:10 アミノ酸代謝異常症の現状と臨床研究

藤田保健衛生大学 教授 伊藤 哲哉

16:10～16:30 総合討論



## 会場ご案内



### TKP 品川カンファレンスセンター

左記案内図内番号より

- ① JR 中央改札を出て、左折し『高輪口』にお進みください。
- ② 『高輪口』の階段を下り、右に曲がります。
- ③ 交番を越え、第一京浜に面した歩道を右へ進みます。
- ④ 第一京浜に沿って、そのままお進みください。
- ⑤ 京急第 10ビル入り口です。  
エレベーターにて、4F へお上がり下さい。

【JR】 山手線・京浜東北線・横須賀線・東海道本線・東海道新幹線『品川駅』高輪口より徒歩約 1 分

住所：〒 108-0074 東京都港区高輪 3-26-33  
京急第 10ビル 4F/5F/6F/8F (事務所：4F)  
TEL：03-5793-3571 (事務所直通)

### お申し込み方法

FAX またはメールに、必要事項を記載してお申し込みください。折り返しメールにてご連絡させていただきます (メールアドレス必須)。

**FAX：(058) 230-6387 E-mail：ped@gifu-u.ac.jp**

※会場は 70 名収容です。会場の都合であらかじめお申し込みいただきます様願います (収容人数を上回る場合、やむおえずお断りすることがあります)。

締切日：2月10日(火)

### お問い合わせ

岐阜大学大学院医学系  
研究科小児病態学

〒 501-1194

岐阜市柳戸 1-1

TEL (058) 230-6386

FAX (058) 230-6387

## 参加申込書

平成 27 年 月 日

|                        |   |            |
|------------------------|---|------------|
| 参加者全員のお名前(続柄)          |   | 合計 _____ 名 |
| ご住所                    | 〒 |            |
| 電話番号                   |   |            |
| E-mail                 |   |            |
| ご意見や質問等がありましたらお書きください。 |   |            |

※お申し込み頂いた個人情報は、他の目的には一切使用いたしません。

## Ⅱ. 委託業務成果報告（業務項目）

## 遺伝子診断パネル運用システムの構築

担当責任者 深尾敏幸 岐阜大学大学院医学系研究科小児病態学 教授

### 研究要旨

先天代謝異常症においては遺伝子変異により、酵素の残存活性に変化をきたすので、当然遺伝子型を評価することは臨床経過、治療反応性、予後をフォローすることが、今後の診療の質の向上に不可欠である。そこで遺伝子パネルを用いた新生児マススクリーニング対象疾患の遺伝子診断のシステムを構築し、かずさ DNA 研究所と協力して遺伝子診断を効率よく行うことを目的にパネル遺伝子の選択、患者（主治医）から検体移動、検査、評価、報告までのシステムについて検討してきた。3月までにほぼそのシステムをまとめることが出来、来年度は実際に症例において運用する予定である。

### 協力者

折居建治（岐阜大学医学附属病院新生児集中治療部  
准教授）  
青山友佳（中部大学生命健康科学部生命医科学科  
助教）  
笹井英雄（岐阜大学医学部附属病院小児科 医員）  
大塚博樹（市立長浜病院 小児科医師）

### A. 研究目的

遺伝性疾患においては、遺伝子型-表現型（臨床症状まなど）の相関がみられる疾患が多い。先天代謝異常症においては遺伝子変異により、酵素の残存活性に変化をきたすので、当然遺伝子型を評価することは臨床像、治療反応性、予後を考える上で重要である。しかしこれまで一部の疾患を除けば、遺伝子変異を検討した上での、調査研究は行われていない。

新生児マススクリーニング（NBS）の1次対象疾患となった疾患については遺伝学的検査およびそれに対する遺伝カウンセリング料が保険算定されているが、保険点数が低いためにこれで請け負ってくれる検査会社がなく、実際問題として遺伝子変異同定をこの保険診療としておこなうことが難しい。一部の疾患については、個々の疾患の専門家が、自分の研究室で時間を見つけて PCR、シークエンスをサービスで行っているのが現状である。

NBS という公的なスクリーニング対象疾患に対して、遺伝子解析による確定診断が公的に提供されていないことは、変異の差による臨床像の差、治療反応性の差、予後の差などを評価出来ず、NBS 対象疾患の診療ガイドライン改訂、診療の質向上のための研究において障害となると考えられる

そこでかずさ DNA 研究所と協力して次世代シークエンスを用いた遺伝子パネルによる診断を保険診療として出来ないかということを検討した。

### B. 研究方法

各疾患群担当者がその領域に必要な遺伝子をピッ

クアップしてパネルに入れる遺伝子群を選択し、最終的に 200 程度の遺伝子のパネルを研究分担者のかずさ DNA 研究所小原により作成し、その試行運用を行う。

### C. 研究結果

まずは NBS 対象先天代謝異常症についてアミノ酸代謝異常

1. フェニルケトン尿症
2. ホモシスチン尿症
3. メープルシロップ尿症
4. 高チロシン血症 1 型
5. シトルリン血症 1 型
6. アルギニノコハク酸尿症
7. 高アルギニン血症
8. シトルリン欠損症

有機酸代謝異常

9. プロピオン酸血症
10. メチルマロン酸血症
11. グルタル酸尿症 1 型
12. グルタル酸尿症 2 型
13. イソ吉草酸血症
14. 3-OH-3-メチルグルタル酸尿症
15. マルチプルカルボキシラーゼ欠損症
16. 3-メチルクロトニルグリシン尿症
17. 3-ケトチオラーゼ欠損症

脂肪酸代謝異常

18. CPT-1 欠損症
19. CPT-2 欠損症
20. CACT 欠損症
21. VLCAD 欠損症
22. MCAD 欠損症
23. SCHAD 欠損症
24. TFP 欠損症
25. 全身性カルニチン欠乏症

糖代謝異常症

26. ガラクトース血症（1、2、3型）

その責任遺伝子をピックアップし、52 遺伝子でこれ





3. **Fukao T**: Clinical Importance of ketone body metabolism and its defects. International Conference on Inborn Errors of Metabolism and 3rd National Conference of ISIEM, Sep 19-21, Hyderabad(India), 2014

4. 青山友佳、市原朋子、山本俊至、大原克明、**深尾敏幸**: HMG-CoA リアーゼ欠損症において MLPA 法を用いた 1 症例における Uniparental disomy の同定. 日本マススクリーニング学会 8 月 22-23 日 広島 2014

5. 赤川翔平、保坂泰介、石井紘介、寺口正之、村上貴孝、園府寺美、木野稔、**深尾敏幸**、青山友佳、重松陽介: ケトン性低血糖発作を契機に診断した HSD10 病の 4 歳男児. 第 56 回日本先天代謝異常学会 11 月 12-15 日 仙台、2014

6. 小林正久、**深尾敏幸**、重松陽介、長谷川有紀、村山圭、井田博幸: 本邦初の乳児期発症の HSD10 病症例. 第 56 回日本先天代謝異常学会 11 月 12-15 日 仙台、2014

7. 青山友佳、山本俊至、坂口直美、石毛美夏、田中藤樹、市原朋子、大原克明、**深尾敏幸**: HMG-CoA リアーゼ (HMGCL) 遺伝子の MLPA 法確立と HMGCL 欠損症 1 症例における Uniparental disomy の同定. 第 56 回日本先天代

謝異常学会 11 月 12-15 日 仙台、2014

8. 笹井英雄 北澤徹三 木村豪 川本典生 川本美奈子 **深尾敏幸** 下澤伸行、山本崇裕  
経過中に大脳白質病変を呈したホモシスチン尿症の 1 例. 第 56 回日本先天代謝異常学会 11 月 12-15 日 仙台、2014

9. 伊藤哲哉 中島葉子 加藤沙耶香 **深尾敏幸**: ミトコンドリア HMG-CoA 合成酵素欠損症の急性期症状. 第 56 回日本先天代謝異常学会 11 月 12-15 日 仙台、2014

10. **深尾敏幸**、堀友博、笹井英雄、大塚博樹、青山友佳: ACAT1 遺伝子のイントロン 9 への Alu 挿入はエクソン 10 の認識に影響を与える。  
第 56 回日本先天代謝異常学会 11 月 12-15 日 仙台、2014

H. 知的財産権の出願・登録状況  
(予定を含む。)

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他