

分担研究課題名

- 1) 新生児マススクリーニング対象疾患の診療ガイドライン案策定の総括
- 2) 日本の先天性ケトン体代謝異常症に関する調査研究

分担研究者： 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

「新しい先天代謝異常症スクリーニング時代に適応した治療ガイドラインの作成および生涯にわたる診療体制の確立に向けた調査研究」班が検討した新生児マススクリーニング対象疾患等の診療ガイドラインが出版された。平成28年度はさらに10疾患の診療ガイドラインを班で検討し、先天代謝異常学会にて承認を得ることができた。平成29年度にはさらに3疾患についてガイドライン案を作成した。ケトン体代謝異常症においても HMG-CoA 合成酵素欠損症、スクシニル-CoA:3-ケト酸 CoA トランスフェラーゼ (SCOT) 欠損症についても診療ガイドラインを作成した。ガイドラインを作成した多くが指定難病となったが、依然指定難病になるべき疾患が取り残されており、今後のアピールが重要である。

研究協力者氏名

伊藤哲哉（藤田保健衛生大学 小児科 教授）
小林弘典（島根大学医学部小児科 助教）
坂本修（東北大学医学系研究科小児病態学）
清水教一（東邦大学医療センター大橋病院小児科 准教授）
但馬 剛（国立成育医療研究センター研究所
マススクリーニング研究室 室長）
長谷川有紀（島根大学医学部小児科 講師）
濱崎孝史（大阪市立大学医学部小児科学講師）
福田冬季子（浜松医科大学小児科 准教授）
小林正久（東京慈恵会医科大学小児科 講師）
村山 圭（千葉県こども病院代謝科 部長）
笹井英雄（岐阜大学医学部附属病院 医員）
大塚博樹（岐阜大学医学部附属病院 医員）
折居建治（岐阜大学医学部附属病院 新生児集中治療部 准教授）

A. 研究目的と方法

1) 代表的疾患における診療ガイドライン策定のための検討

先行研究「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（H24-難治等（難）一般-071）」（遠藤）班において作成した。本研究班においては、さらにブラッシュアップと相互査読を行い、先天代謝異常学会認定を得て本として発刊する。さらにこれらの疾患においては指定難病への選定を目指す。

また平成27年度からは、診療ガイドラインが整備されていない指定難病候補についてのガイドライン案を同様に作成し指定難病申請を可能とする。

2) 先天性ケトン体代謝異常症の研究

先天性ケトン体代謝異常症には、ミトコンドリア HMG-CoA 合成酵素欠損症と HMG-CoA リアーゼ欠損症、スクシニル-CoA:3-ケト酸 CoA トランスフェラーゼ (SCOT) 欠損症と β -ケトチオラーゼ (T2) 欠損症がある。ケトン体代謝が血糖維持に重要な幼少期を適切に管理すれば、重篤な発作を防ぎ、予後は比較的良好と考えられる疾患群であり、早期診断、発作予防が重要である。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、 β -ケトチオラーゼ欠損症は2次疾患に分類され、この2つの診療ガイドラインを先行作成し、あとの2疾患についてもガイドラインを作成する。

B. 研究結果

1) 代表的疾患における診療ガイドライン案策定のための検討

タンデムマススクリーニング開始後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、ガラクトース血症、これに加えて糖原病、ウイルソン病について診療ガイドライン案が学会の先天代謝異常学会診断基準、診療ガイドライン委員会、学会承認を経て27年11月に発刊された。さらに先天代謝異常学会ホームページでPDFとして閲覧することを可能とした。

(<http://jsimd.net/pdf/newborn-mass-screening-disease-practice-guideline2015.pdf>)

新生児マススクリーニング対象疾患ではないものの関連性の深い疾患で指定難病に加えて申請する必要のある疾患について本研究班で検討し、表にある疾患について新たに診療ガイドラ

平成27年度 新しく診療ガイドラインを作成した疾患

スクシニル-CoA:3-ケト酸 CoA トランスフェラーゼ欠損症

ミトコンドリア HMG-CoA 合成酵素欠損症

非ケトース型高グリシン血症

メチオニンアデノシルトランスフェラーゼ欠損症

シスチン尿症

3-メチルグルタコン酸尿症

ホスホエノールピルビン酸カルボキシキナーゼ欠損症

瀬川病

セピアブテリン還元酵素 (SR) 欠損症

芳香族アミノ酸脱炭酸酵素 (AADC) 欠損症

平成28年度 新しく診療ガイドラインを作成した疾患

リジン尿性蛋白不耐症

先天性葉酸欠乏症

メンケス病とオクシピタルホーン症候群

インを策定した。27年度作成分は先天代謝異常学会の診断基準診療ガイドライン委員会を経て学会で承認された。

2) 先天性ケトン体代謝異常症の研究

ガイドライン：4疾患についてガイドラインを作成し、学会承認を得ている。

-ケトチオラーゼ欠損症は指定難病となった。しかし HMG-CoA リアーゼ欠損症は指定難病として成人期の療養をサポートすべき疾患であるが3次指定で見送られた。

[日本の HMG-CoA リアーゼ欠損症 17歳例]

1999年 に出生の女児。生後2日に低血糖、ほ乳不良で発症。初回発作後の脳室周囲白質軟化症。生後6, 8, 13ヶ月で低血糖発作。13ヶ月のときに本症と診断された。てんかん発達遅滞。7歳で低血糖アシドーシス発作あり。特別児童扶養手当申請のためにIQ検査行い、15歳11か月時のデータでIQ40(田中ビネー)であった。両親と同居で、特別支援学校の高等部に通学中。です。蛋白制限はほぼ行っており、治療ミルクも飲んでおりません。白米が大好きでおかずは学校給食以外はほとんど食べないという食癖があり、自然にタンパク制限となっている。薬剤は、メンドン30mg、ラミクタール100mg、エルカルチン400mgを使用しているが、痙攣のコントロールに難渋している。

3) 極長鎖アシル-CoA 脱水素酵素 (VLCAD) 欠損症の成人例の検討:

平成28年度班会議において VLCAD 欠損症の成人例の問題について検討を担当したのでここに記載する。

症例1、2:

現在41歳の男性: 13歳頃から筋痛発作を繰り返していたが、原因不明としてフォローされ、21歳で筋生検を受けたが診断に至らず。筋痛発作はストレス状態で悪化する。アシルカルニチン分析をきっかけに遺伝子診断で本症と確定した。筋痛発作は運動を避ける、ストレスを避けるなどで、初期に対応することで受診するほどにはならないが生活に制限が生じている。遺伝子変異はR450HとV547Mの複合ヘテロ接合体で、R450Hは残存活性を持つ軽症変異である。心電図にて幅広いQRSという異常があり、心臓MRIで拡張型心筋症が認められている。

現在34歳の妹も同じ遺伝子変異をもつ VLCAD 欠損症と診断されているが、13歳以降横紋筋融解症を年に4-5回繰り返し、それによる感情失禁でメンタルクリニックを受診していた。本患者も生活に制限が生じている。

症例3:

28歳男性。生後5ヶ月に低血糖、痙攣で発症。中学校に入って自転車通学、運動部に入ると横紋筋融解症をきたし、その後もストレス、運動時に反復性筋痛発作を繰り返している。現在も言語聴覚士として勤務。

多忙期、感染時にCK上昇する。治療薬の治験に参加してQOLの上昇がみられている。

4) 日本人ホモシスチン尿症の成人例の報告

研究班期間中にホモシスチン尿症が長期療養を必要とすることを示す症例を経験したので、本報告書にも記載する、本症例の詳細は Tohoku J Exp Med 2015,237, 323-327 に報告済みである。

新生児マススクリーニングで本症(ホモシスチン尿症 cystathionine beta-hsynthase deficiency)と診断された。その後メチオニン除去ミルクを用いたメチオニン制限食を継続し、2歳からはベタイン治療を開始した。19歳まではコントロール良好であったが、親元を離れたあとコントロールが不良となり、血中メチオニン濃度は非常に高かった。21歳になって頭痛を訴え、MRIで精査したところ、白質の広範な病変が認められた。治療を適正かすることで、この大脳の白質病変は改善しており、現在もメチオニン制限食、ベタイン治療を継続している。

D. 考察

タンデムマスによる新生児スクリーニングが全国で開始され、これらの対象疾患の学会認定の診断基準の策定に続き、診療ガイドラインを発刊することができた。これにより全国で一定の診療レベルが確保できると考えられる。指定難病に多くの新生児マススクリーニング対象疾患が認定されたが、まだ認定を要する疾患があると考えられる。極長鎖アシル-CoA 脱水素酵素欠損症、ホモシスチン尿症、HMG-CoA リアーゼ欠損症などである。

ケトン体代謝異常症でもあるHMG-CoA リアーゼ欠損症については、本報告書で治療に難渋する17歳の症例を提示したが、海外で妊娠出産が非常に女性患者にとって、また胎児にとってリスクであるという報告、成人期に心筋症を来した例が報告されており、本症は長期に食事療法、薬物療法を行い、コントロールをして行く必要のある疾患であり、長期の療養を必要とするという要件を満たす疾患であることを次回アピールしなければいけない。

VLCAD 欠損症では、本報告書に提示した症例のように、成人になっても代謝障害は改善しておらず、筋痛発作をさけるためにQOLの低下があり、軽症な遺伝子変異の症例においても心筋症の合併が起こりうることを示された。このた

め成人期においても食事療法、運動制限、定期的検査、(治験薬が承認されればその内服加療)が必要となる。

ホモシスチン尿症においては無治療では血管障害を早期にきたすことが知られており、生涯治療継続することが望ましい。我々の経験した症例から成人期になっても継続したきちんとしたコントロールを行う必要のある疾患であることが明らかである。

E. 結論

本研究班において主に診療ガイドライン案作成のとりまとめと先天性ケトン体代謝異常症のガイドライン案作成を行った。

F. 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. 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 37:698-703, 2015

4. Aoyama Y, Yamamoto T, Sakaguchi N, Ishige M, Tanaka T, Ichihara T, Ohara K, Kouzan H, Kinoshita Y, **Fukao T**. Application of Multiplex ligation-dependent probe amplification and identification of a heterozygous Alu-associated deletion and a uniparental disomy of chromosome 1 in two Japanese patients with 3-hydroxy- 3-

methylglutaryl-CoA lyase deficiency. *Int J Mol Med* 35: 1554-1560, 2015

5. Sasai H, Shimozawa N, Asano T, Kawamoto N, Yamamoto T, Kimura T, Kawamoto M, Matsui E, **Fukao T**. Successive MRI Findings of Reversible Cerebral White Matter Lesions in a Patient with Cystathionine β -Synthase Deficiency. *Tohoku J Exp Med.* 237(4):323-327, 2015

6. Otsuka H, Sasai H, Abdelkreem E, Kawamoto N, Kawamoto M, Kamiya T, Tanimoto Y, Kikuchi A, Kure S, Numakura C, Hayasaka K, **Fukao T**: Effectiveness of Medium-Chain Triglyceride Oil Therapy in Two Japanese Citrin-Deficient Siblings: Evaluation Using Oral Glucose Tolerance Tests. *Tohoku J Exp Med* 240:323-328, 2016.

7. Otsuka H, Sasai H, Nakama M, Aoyama Y, Abdelkreem E, Ohnishi H, Konstantopoulou V, Sass JO, **Fukao T**. Exon 10 skipping in *ACAT1* caused by a novel mutation (c.949G>A) located at an exonic splice enhancer site, *Mol Med Rep* 14:4906-4910, 2016

8. Erdol S, Türe M, Yakut T, Saglam H, Sasai H, Abdelkreem E, Ohtsuka H, **Fukao T** : A Turkish patient with Succinyl-CoA:3-oxoacid CoA transferase deficiency mimicking diabetic ketoacidosis. *Journal of Inborn Errors of Metabolism and Screening* 2016 DOI: 10.1177/2326409816651281

9. Akagawa S, **Fukao T**, Akagawa Y, Sasai H, Kohdera U, Kino M, Shigematsu Y, Aoyama Y, Kaneko K: Japanese male siblings with 2-methyl-3-hydroxybutyryl-CoA dehydrogenase deficiency (HSD10 disease) without neurological regression. *JIMD reports* in press. DOI: 10.1007/8904_2016_570

10. Abdelkreem E, Akella R, Dave U, Sane S, Osuka H, Sasai H, Aoyama Y, Nakama M, Ohnishi H, Mahmoud S, Abd El Aal M, **Fukao T**: Clinical and mutational characterizations of 10 Indian patients with beta-ketothiolase deficiency. *JIMD reports*, in press DOI 10.1007/8904_2016_26

11. Nguyen KN, Abdelkreem E, Colombo R,

Hasegawa Y, Can NT, Bui TP, Le HT, Tran MT, Nguyen HT, Trinh HT, Aoyama Y, Sasai H, Yamaguchi S, Fukao T, Vu DC: Characterization and outcome of 41 patients with beta-ketothiolase deficiency: 10 years' experience of a medical center in northern Vietnam. *J Inherited Metab Dis* 2017 in press. doi: 10.1007/s10545-017-0026-6

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 ISLEM, 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. 折居建治、森本将敬、笹井英雄、松井永子、村上圭、大竹明、**深尾敏幸**: 新生児期発症ミトコンドリア呼吸鎖複合体 IV 型異常症の姉弟例の検討. 第 56 回日本先天代謝異常学会 11月12-15日 仙台、2014

7. 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

8. 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
9. 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
10. 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
11. 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
12. Fukao T: (Plenary lecture) Ketolysis and Ketogenesis Defects. XIII Metabolic Diseases and Nutrition Congress. April 14-18, Adana (Turkey) 2015
13. Fukao T: Metabolism of ketone bodies and its defects. X Congreso Latinoamericano De Errores Innatos Del Metabolismo Y Pesquisa Neonatal November 17-20 Santiago (Chile) 2015
14. Fukao T: (plenary lecture) Organic academia and beta-oxidation defects: expanded neonatal screening in Japan. X Congreso Latinoamericano De Errores Innatos Del Metabolismo Y Pesquisa Neonatal November 17-20 Santiago (Chile) 2015
15. Sasai H, Shimozawa N, Kawamoto N, Yamamoto T, Kimura T, Kawamoto M, Fukao T: Successive MRI and MRS findings during the course of a reversible cerebral white matter lesion due to hypermethioninemia in a patient with homocystinuria. 4th Asian Congress for Inherited Metabolic Disease 2015 March 20-21, Taipei, 2015
16. Fukao T, Sasai H, Aoyama Y, Akiba K, Goto M, Hasegawa Y, Kobayashi M, Ida H, Akagawa S, Hori T, Hasegawa Y, Yamaguchi S, Shigematsu Y. Three patients with HSD10 disease in Japan. 4th Asian Congress for Inherited Metabolic Disease 2015 March 20-21, Taipei, 2015
17. Sasai H, Aoyama Y, Ohtsuka H, Ohara O, Fukao T: OXCT1 heterozygous carriers could develop severe ketoacidotic episodes in conjunction with ketogenic stresses. Annual symposium of the society for the study of inborn errors of metabolism, September 1-4, Lyon (FRANCE) 2015
18. Bo R, Purevsuren J, Fukao T, Yamada K, Kobayashi H, Hasegawa Y, Yamaguchi S: Clinical and Genetic investigation of Japanese 16 patients with trifunctional protein deficiency. Annual symposium of the society for the study of inborn errors of metabolism, September 1-4, Lyon (FRANCE) 2015
19. Fukao T, Sasai H, Aoyama Y, Akiba K, Goto M, Hasegawa Y, Kobayashi M, Ida H, Akagawa S, Hasegawa Y, Yamaguchi S, Shigematsu Y: Two patients with atypical form and one with infantile form of HSD10 disease were identified in Japan. Annual symposium of the society for the study of inborn errors of metabolism, September 1-4, Lyon (FRANCE) 2015
20. Djouadi F, Habarou F, Bachelier C, Ferdinandusse S, Schlemmer D, Benoist JF, Boutron A, Andresen BS, Visser G, Lonlay P, Olpin S, Fukao T, Yamaguchi S, Strauss AW, Wanders RJA, Bastin J: Mitochondrial trifunctional protein deficiency in human cultured fibroblasts: effects of bezafibrate. Annual symposium of the society for the study of inborn errors of metabolism, September 1-4, Lyon (FRANCE) 2015
21. Mungan O, Yilmaz BS, Kor D, Bulut D, Okten M, Yildizdas D, Ceylaner S, Fukao T: Report of Five Turkish patients with ketolytic defects and four novel mutations. Annual symposium of the society for the study of inborn errors of metabolism, September 1-4, Lyon (FRANCE) 2015
22. Nakajima Y, Fukao T, Nakano Y, Sasai H, Aoyama Y, Kato S, Hasegawa Y, Sakai Y, Yoshikawa T, Ito T: First two patients with mitochondrial HMG-CoA synthase deficiency

in Asia. Annual symposium of the society for the study of inborn errors of metabolism, September 1-4, Lyon (FRANCE) 2015

23. 大塚博樹、笹井英雄、青山友佳、川本典生、川本美奈子、松井永子、深尾敏幸、沼倉周彦、早坂清：シトリン欠損症の兄妹例で行ったグルコース負荷試験結果およびMCTオイル投与の効果。第57回日本先天代謝異常学会総会、平成27年11月12日～14日 大阪

24. 笹井英雄、青山友佳、大塚博樹、堀友博、藤木亮次、小原収、深尾敏幸：OXCT1ヘテロキャリアーでもケアアシドーシス発作を起こしうる。第57回日本先天代謝異常学会総会、平成27年11月12日～14日 大阪

25. 李知子、浜平陽史、小林弘典、長谷川有紀、山口清次、笹井英雄、大塚博樹、深尾敏幸、飯島一誠、竹島泰弘：インフルエンザ罹患を機に意識障害を呈し、ミトコンドリアHMG-CoA合成酵素欠損症と診断した一例。第57回日本先天代謝異常学会総会、平成27年11月12日～14日 大阪

26. 中島葉子、深尾敏幸、加藤沙耶香、中野優、笹井英雄、青山友佳、長谷川有紀、酒井好美、吉川哲史、伊藤哲哉：ミトコンドリアHMG-CoA合成酵素欠損症の2例における臨床的、生化学的共通点。第57回日本先天代謝異常学会総会、平成27年11月12日～14日 大阪

27. 深尾敏幸、小林正久、中村公俊、松本志郎、但馬剛、小林弘典、長谷川有紀、濱崎考史、坂本修、伊藤哲哉：新生児マススクリーニング対象先天代謝異常症の遺伝子パネルによる遺伝子型同定の試み。第57回日本先天代謝異常学会総会、平成27年11月12日～14日 大阪

28. 大塚博樹、笹井英雄、青山友佳、深尾敏幸：ACAT1遺伝子のエクソン10のc.949G>Aによるエクソン10スキップ。青山友佳、笹井英雄、大塚博樹、Sandeep Kumar、Anju Sukla、Shrikiran Aroor、Suneel Mundkur、深尾敏幸：ACAT1遺伝子のイントロン2内のc.121-13T>A異変によるエクソン3のスキップ。第57回日本先天代謝異常学会総会、平成27年11月12日～14日 大阪

29. 山口清次、長谷川有紀、小林弘典、山田健治、坊亮介、古居みどり、竹谷健、福田誠司、

深尾敏幸：日本人グルタル酸血症2型の臨床的分子遺伝子的特徴：32例の検討。第57回日本先天代謝異常学会総会、平成27年11月12日～14日 大阪

30. 湯浅光織、畑郁江、河北亜希子、磯崎由宇子、巨田元礼、重松陽介、深尾敏幸、大嶋勇成：重症なケトアシドーシスの治療中に眼球運動障害を呈したケトチオラーゼ欠損症の1例。第57回日本先天代謝異常学会総会、平成27年11月12日～14日 大阪

31. 小川えりか、石毛美夏、碓井ひろみ、米沢龍太、笹井英雄、深尾敏幸、藤木亮次、小原収、淵上達夫、高橋昌里：ケトン体利用障害を疑い絶食試験、遺伝子解析により精査したが診断に至っていないケトン性低血糖症の男児例。第57回日本先天代謝異常学会総会、平成27年11月12日～14日 大阪

32. 但馬剛、香川礼子、前田康博、深尾敏幸：新生児マススクリーニング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：全国アンケート調査。第57回日本先天代謝異常学会総会、平成27年11月12日～14日 大阪

33. Fukao T: Disorders of Ketone Body Synthesis The International Network for Fatty Acid Oxidation Research and Management (INFORM), 2016, May 9-11, Boston

34. Fukao T: Newborn screening in Japan: past, present, and future (luncheon Seminar). The 13th Conference of Asian Society for Mitochondrial Research and Medicine, October 30-November 1, 2016 Tokyo

35. Otsuka H, Sasai H, Abdelkreem E, Kawamoto N, Kawamoto M, Ohnishi H, Numakura C, Hayasaka K, Fukao T: Oral glucose tolerance tests in two Japanese citrin-deficient siblings before and after MCT-oil supplementation. Annual symposium of the society for the study of inborn errors of metabolism, September 6-9, Rome(Italy) 2016

36. Sasai H, Otsuka H, Fujiki R, Ohara O, Nakajima Y, Ito T, Kobayashi M, Tajima G, Sakamoto O, Matsumoto S, Nakamura K, Hamazaki T, Kobayashi H, Hasegawa Y, Fukao T: Japan-wide gene panel study for target

metabolic diseases in newborn mass screening using tandem mass spectrometry. Annual symposium of the society for the study of inborn errors of metabolism, September 6-9, Rome(Italy) 2016

37. Fukao T, Sasai H, Aoyama Y, Otsuka H, Abdelkreem E, Nakama M, Ohnishi H, Turner L, Sweetman L: An IVS9-9T>A substitution identified in beta-ketothiolase deficient patients results in exon 10 skipping in most transcripts of ACAT1 gene. Annual symposium of the society for the study of inborn errors of metabolism, September 6-9, Rome(Italy) 2016

38. 深尾敏幸: マスクリーニング対象疾患の診療ネットワーク体制:分野別シンポジウム 先天代謝異常症の早期診断□治療に向けた診療ネットワーク. 日本小児科学会学術集会 (第119回)(2016年5月13日—15日 札幌)

39. 深尾敏幸: 治療法向上を目的としたマスクリーニング対象疾患の遺伝型評価:分野別シンポジウム 今後検討すべき新生児マスクリーニング対象疾患. 日本小児科学会学術集会 (第119回)(2016年5月13日—15日 札幌)

40. 深尾敏幸: 先天代謝異常症:シンポジウム 難病治療法の原況と未来 第4回日本難病医療ネットワーク学会学術集会 2016年11月28日-19日 名古屋

41. 長谷川有紀, 坊 亮輔, 小林弘典, 山田健治, 中島葉子, 伊藤哲哉, 李 知子, 笹井英雄, 深尾敏幸, 山口清次:日本人 HMG - CoA 合成酵素(HMCS2)欠損症例の診断 日本先天代謝異常学会(第58回)(2016年10月27~29日,東京)

42. 小林弘典, 山田健治, 坊 亮輔, 長谷川有紀, 山口清次, 竹谷 健, 深尾敏幸:脂肪酸代謝異常症患者に対するカルニチン投与の実態に関する横断的調査 日本先天代謝異常学会(第58回)(2016年10月27~29日,東京)

43. Elsayed Abdelkreem, Radha Rama Devi Akella, Usha Dave, Sudhir Sana, Hiroki Otsuka, Hideo Sasai, Yuka Aoyama, Mina Nakama, Hidenori Ohnishi, Shaimaa Mahmoud, Mohames Abd El Aal, Toshiyuki Fukao : Clinical and mutational characterizations

of 10 Indian patients with beta-ketothiolase deficiency 日本先天代謝異常学会(第58回)(2016年10月27~29日,東京)

44. 大塚博樹, 木村 豪, 仲間美奈, Elsayed Abdelkreem, 青山友佳, 笹井英雄, 大西秀典, 大沢匡毅, 深尾敏幸

3ヒドロキシ酪酸脱水素酵素 *Bdh1* Ko マウスの作成とその病態解析 日本先天代謝異常学会(第58回)(2016年10月27~29日,東京)

45. 福田冬季子, 大竹 明, 荻原康子, 中富明子, 濱田悠介, 熊田知浩, 藤井達哉, 酒井規夫, 深尾敏幸, 杉江秀夫:糖原病 III 型の心筋および骨格筋症状に対する治療法の検討 日本先天代謝異常学会(第58回)(2016年10月27~29日,東京)

46. 笹井英雄, 大塚博樹, 志村 優, 小林弘典, 坂本 修, 但馬 剛, 沼倉周彦, 福田冬季子, 杉江秀夫, 深尾敏幸:ケトン性低血糖症における PHKA2 G991A の意義 1 ~Overview~ 日本先天代謝異常学会(第58回)(2016年10月27~29日,東京)

47. 笹井英雄, 伊藤哲哉, 小林正久, 但馬 剛, 坂本 修, 中村公俊, 濱崎考史, 小林弘典, 長谷川有紀, 深尾敏幸:本邦における新生児タンデムマスクリーニング対象先天代謝異常症の遺伝子パネル解析 日本先天代謝異常学会(第58回)(2016年10月27~29日,東京)

48. 但馬 剛, 香川礼子, 前田康博, 深尾敏幸:プロピオン酸血症例の全国調査:発症後診断例とマスクリーニング発見例の比較検討 日本先天代謝異常学会(第58回)(2016年10月27~29日,東京)

49. 近藤 應, 河野芳功, 村上博昭, 柘植智史, 三浦良介, 寺澤大祐, 山本 裕, 長澤宏幸, 深尾敏幸:横紋筋融解症をきたした新生児メチルマロン酸血症の一例 日本先天代謝異常学会(第58回)(2016年10月27~29日,東京)

50. 張 春花, 舒 劍波, ダーヴィ ウシャ, 深尾敏幸:尿中2メチル3ヒドロキシ酪酸高排泄2症例の化学診断 日本先天代謝異常学会(第58回)(2016年10月27~29日,東京)

51. 小野田幸男, 稲岡一考, 竹内 真, 笹井英雄, 深尾敏幸, 吉長正博:遅発型 VLCAD 欠損症の有症状の成人兄弟例 日本先天代謝異常学会(第58回)(2016年10月27~29日,東京)

52. 志村 優, 前田朋子, 税所純也, 鈴木慎二, 西亦繁雄, 笹井英雄, 福田冬季子, 杉江秀夫, 深尾敏幸, 河島尚志: ケトン性低血糖症における PHKA2 G991A の意義 2 ~ 新生児期より繰り返すケトン性低血糖症の 2 男児例 ~ 日本先天代謝異常学会 (第 58 回) (2016 年 10 月 27 ~ 29 日, 東京)

53. 森山あいさ, 小林弘典, 束本和紀, 和田啓介, 山田健治, 長谷川有紀, 笹井英雄, 深尾敏幸, 山口清次, 竹谷 健: ケトン性低血糖症における PHKA2 G991A の意義 3-PKHA2 に G991A 変異を認めたケトン性低血糖症の 2 男児例 日本先天代謝異常学会 (第 58 回) (2016 年 10 月 27 ~ 29 日, 東京)

54. 高野智圭, 小川えりか, 石毛美夏, 渡辺和宏, 石毛信之, 小林弘典, 深尾敏幸, 笹井英雄, 淵上達夫, 高橋昌里: 新生児マススクリーニングを契機に発見された全身性カルニチン欠乏症保因者の母子例 日本先天代謝異常学会 (第 58 回) (2016 年 10 月 27 ~ 29 日, 東京)

55. 小林正久, 深尾敏幸, 笹井英雄, 石毛信之, 大橋十也, 井田博幸: C5-OH 高値が持続する超低出生体重児の一例 - タンデムマス・スクリーニング陽性例での遺伝子解析の有用性 日本先天代謝異常学会 (第 58 回) (2016 年 10 月 27 ~ 29 日, 東京)

G . 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
なし

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

G . 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
なし