

先天代謝異常症の生涯にわたる診療支援を目指したガイドラインの
作成・改訂および診療体制の整備に向けた調査研究

研究代表者： 中村 公俊 熊本大学大学院生命科学研究部 教授

研究要旨

平成 30 年度の研究では（ 1 ）対象疾病のガイドラインの改定と新規ガイドラインの作成、（ 2 ）移行期医療と成人期の診療体制の整備に向けた調査と診療モデルの作成、（ 3 ）患者登録制度の推進、患者会の支援および海外の登録制度との連携、（ 4 ）新生児代謝スクリーニングと特殊ミルク制度に関する課題整備と診断・治療体制への提言をおこなった。さらに患者会との合同で意見交換会を開催し、ガイドラインの役割、外来診療や成人期の診療について討議をおこなった。対象となる 26 疾病（ +2 つの病態とミニコラム ）のガイドラインは、予定どおり改訂作業が進み、日本先天代謝異常学会の審査を受けて令和元年 7 月に出版予定となった。移行期医療と成人期の診療体制の整備については、成人期の症例における課題の検討、尿素サイクル異常症、糖原病、ウイルソン病などでの移行期に関わる調査の準備、成人期の先天代謝異常症の診療についての書籍作成の準備などをおこなった。患者登録制度、患者会支援においては、先天代謝異常症の患者登録システムである JaSMIn の取り組みを継続し、121 名の新たな患者登録がなされた。患者会の支援として、平成 31 年 2 月に第 6 回先天代謝異常症患者会フォーラムの開催を支援し、本研究の課題であるガイドライン作成や特殊ミルクに関わる問題などについて、患者会と直接の意見交換をおこなうことができた。新生児代謝スクリーニングに関しては、CPT2 欠損症についてのデータをまとめ、平成 30 年度に全自治体に導入された CPT2 マスクリーニングに関わるエビデンスを示した。高ガラクトース血症を呈する新しい疾患としてガラクトース血症 IV 型を報告し、これが GALM(galactose mutarotase)遺伝子変異によることを示した。特殊ミルク制度における課題として、難病対策課からの依頼を受け、これまでに特殊ミルクが供給されていた 99 疾患を、特殊ミルクによる治療が必要と考えられる 51 疾患に整理し、ミルクが必要とされる年齢区分、必要量、治療の実際などについて疾患個票としてまとめて、難病対策課に提出した。

個別の課題として担当している尿素サイクル異常症の研究については、尿素サイクル異常症患者の実態調査を行い、一次調査として 1009 施設中 731 施設（回収率 73%）から回答を得た。

これらの成果をさらに発展させ、ガイドラインに基づく患者の診療レベルの向上、移行期医療や成人期における診療、特殊ミルクに関わる課題の整理、そして生涯にわたる診療体制の整備をおこなっていきたい。

研究分担者

- 窪田 満 国立成育医療研究センター総合診療部 統括部長
- 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 特任教授
- 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
- 伊藤 康 東京女子医科大学小児科学 講師
- 長尾雅悦 国立病院機構北海道医療センター 副院長
- 村山 圭 千葉県こども病院代謝科 部長
- 大竹 明 埼玉医科大学小児科 教授
- 小林弘典 島根大学医学部小児科 助教
- 杉江秀夫 常葉大学保健医療学部 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
- 伊藤哲哉 藤田医科大学医学部小児科 教授
- 児玉浩子 帝京平成大学健康メディカル学部健康栄養学科 教授
- 高橋 勉 秋田大学大学院医学系研究科小児科学分野 教授
- 奥山虎之 国立成育医療研究センター臨床検査部 部長
- 但馬 剛 国立成育医療研究センター研究所マスキリーニング研究室 室長
- 羽田 明 千葉大学大学院医学研究院公衆衛生学 教授
- 青天目信 大阪大学大学院医学系研究科小児科学 講師
- 村上良子 大阪大学微生物病研究所 寄附研究部門教授

研究協力者

- 濱崎孝史 大阪市立大学大学院医学研究科発達小児医科学 准教授
- 菊池敦生 東北大学大学院医学系研究科小児病態学分野 助教
- 和田陽一 東北大学大学院医学系研究科小児病態学分野 大学院生
- 市野井那津子 東北大学大学院医学系研究科小児病態学分野 助手
- 小国弘量 東京女子医科大学小児科 名誉教授
- 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 教授
- 柳原恵子 大阪府立母子保健総合医療センタ

—小児神経科 副部長

- 下野九里子 大阪大学・金沢大学・浜松医科大学連合小児発達学研究所 准教授
- 藤井達哉 滋賀県立小児保健医療センター 病院長
- 田中藤樹 国立病院機構北海道医療センター小児科 医長
- 原嶋宏子 埼玉医科大学小児科 助手
- 山口清次 島根大学医学部小児科 特任教授
- 長谷川有紀 島根大学子どものこころ診療部 講師
- 山田健治 島根大学医学部小児科 助教
- 大澤好充 島根大学小児科 医科医員
- 伏見拓矢 千葉こども病院代謝科 医員
- 渡邊順子 久留米大学小児科 准教授
- 李 知子 兵庫医科大学小児科 助教
- 坊 亮輔 神戸大学小児科 医員
- 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、葵町こどもクリニック 院長
- 平出拓也 浜松医科大学小児科 診療助手
- 林 泰壽 自治医科大学小児科 診療助手
- 漆畑 玲 浜松医科大学小児科 診療助教
- 笹井英雄 岐阜大学医学部附属病院 助教
- 吾郷耕彦 岐阜大学医学部附属病院 医員
- 大塚博樹 岐阜県総合医療センター新生児科 医師
- 青山友佳 中部大学 助教
- 中島葉子 藤田医科大学医学部小児科 講
- 岡山和代 帝京平成大学健康栄養学科 特別研究員
- 原田 大 産業医科大学第3内科 教授
- 道堯浩二郎 愛媛県立中央病院消化器病センター センター長
- 清水教一 東邦大学医療センター大橋病院小児科 教授
- 藤澤千恵 東邦大学医学部研究推進室 講師
- 野口篤子 秋田大学小児科 助教
- 徐 朱玟 国立成育医療研究センター臨床検査部
- 宮入真紀子 国立成育医療研究センター臨床検査部
- 原 圭一 国立病院機構呉医療センター小児科 医長
- 香川礼子 広島大学病院小児科 医科診療医
- 岡田 賢 広島大学大学院医歯薬保健学研究

科小児科学 講師

- 津村弥来 広島大学大学院医歯薬保健学研究所小児科学 研究員
- 重松陽介 福井大学医学部小児科 客員教授
- 畑 郁江 福井大学医学部小児科 准教授
- 湯浅光織 福井大学医学部小児科 大学院生
- 井上徳光 公立大学法人和歌山県立医科大学分子遺伝学講座 教授
- 坂本 修
- 大浦敏博 仙台市立病院 副院長
- 石毛美夏 日本大学医学部小児科学系小児科学分野 専任講師
- 高橋幸利 静岡てんかん・神経医療センター副院長
- 位田 忍 大阪母子医療センター 副院長
- 濱崎祐子 東邦大学医学部小児腎臓学講座講師
- 川井正信 大阪母子医療センター研究所環境影響部門 主任研究員
- 小貫孝則 厚生連小千谷総合病院小児科 医長
- 遠藤文夫 熊本大学 名誉教授
- 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 熊本大学大学院生命科学研究部小児科学分野 准教授
- 坂本理恵子 熊本大学医学部附属病院総合周産期母子医療センター 講師
- 城戸 淳 熊本大学大学院生命科学研究部小児科学分野 助教
- 澤田貴彰 熊本大学医学部附属病院小児科診療助手
- 鈴木陽輔 熊本大学大学院生命科学研究部小児科学分野 技術補佐員

A．研究目的

本研究では遺伝性難病である先天代謝異常症患者の生涯にわたる診療を支援するためのガイドラインの作成・改訂と、診療体制の整備をおこなうことを目的としている。そのために、診断および治療の実態を継続的に調査し、客観的診断基準や重症度分類を検証するとともに、診療ガイドラインとして標準化し出版・公開することとした。日本小児科学会、日本先天代謝異常学会、日本マススクリーニング学会などの関連委員会と連携し、(1)対象となる46疾病のガイドラインの

改定または新規ガイドラインの作成、(2)移行期医療と成人期の診療体制の整備に向けた調査と診療モデルの作成、(3)患者登録制度の推進、患者会の支援および海外の登録制度との連携、(4)新生児代謝スクリーニングと特殊ミルク制度に関する課題整備と診断・治療体制への提言とガイドライン作成をおこなっている。さらに患者会との合同で意見交換会を開催し、ガイドラインの役割、外来診療や成人期の診療について討議をおこないガイドラインに反映させている。

対象とする疾患は、フェニルケトン尿症などのアミノ酸代謝異常症、メチルマロン酸血症などの有機酸代謝異常症、脂肪酸およびカルニチン代謝異常症、尿素サイクル異常症、ケトチオラーゼ欠損症などのケトン体代謝異常症、グルコーストランスポーター(GLUT)1欠損症、セピアブテリン還元酵素欠損症などのピオプテリン代謝障害、糖原病、ウイルソン病などの金属代謝異常症、リジン尿性蛋白不耐症、先天性葉酸吸収不全、ガラクトース-1-リン酸ウリジルトランスフェラーゼ欠損症などの糖代謝異常症、先天性胆汁酸代謝異常症である。

平成30年度の研究では、(1)対象となる46疾病のガイドラインの改定または新規ガイドラインの作成、(2)移行期医療と成人期の診療体制の整備に向けた調査と診療モデルの作成、(3)年間121症例の新規患者登録、患者会の支援と年1回の合同患者会の開催、(4)新生児代謝スクリーニングと特殊ミルク制度に関する課題整備と診断・治療体制への提言をおこなった。さらに患者会との合同で意見交換会を開催し、ガイドラインの役割、外来診療や成人期の診療について討議をおこないガイドラインに反映させた。他の研究組織との連携では、深尾班(診療ガイドラインと遺伝子診断)、奥山班(スクリーニング法の開発)、小林班(OTC欠損症とムコ多糖症)、村山班(ミトコンドリア病)、衛藤班(ライソゾーム病)、但馬班(新生児マススクリーニング)、小崎班(臨床ゲノム情報統合データベース)などと連携できた。そして、先天代謝異常症に関わる専門医師、診断施設、学会などのオールジャパンとしての取り組みで、生涯にわたる診療支援が継続的に可能になる体制作りを目指している。

B．研究方法

ここで取り上げる疾患の中でフェニルケトン

尿症などのアミノ酸代謝異常症、尿素サイクル異常症の一部、メチルマロン酸血症などの有機酸血症、脂肪酸およびカルニチン代謝異常症などは全国の自治体の多くで新規に推進されている拡大新生児マススクリーニングの対象疾患になっている。

平成 30 年度の研究では

(1) 対象となる 46 疾病のガイドラインの改定または新規ガイドラインの作成

(2) 移行期医療と成人期の診療体制の整備に向けた調査と診療モデルの作成

(3) 年間 121 症例の新規患者登録、患者会の支援と年 1 回の合同患者会の開催

(4) 新生児代謝スクリーニングと特殊ミルク制度に関する課題整備と診断・治療体制への提言をおこなった。さらに患者会との合同で意見交換会を開催し、ガイドラインの役割、外来診療や成人期の診療について討議をおこないガイドラインに反映させた。

(倫理面への配慮)

各研究者は施設における倫理審査をそれぞれ受けている。各研究者が本研究に参加するに当たり、所属する施設における倫理審査状況及び利益相反の管理について、施設長から報告文書で受理している。

C. 研究結果

研究班の総合的成果

(1) ガイドラインの作成

対象とした疾患の中で、以前作成した「新生児マススクリーニング対象疾患等ガイドライン 2015」の改訂作業を行い、日本先天代謝異常学会の審査を経て、令和元年 7 月に「新生児マススクリーニング対象疾患等ガイドライン 2019」として出版することとなった。作成した 25 疾患 + 2 つの病態は以下のとおりである。

フェニルケトン尿症、BH4 欠損症と類縁疾患、高チロシン血症 1 型、メープルシロップ尿症、ホモシスチン尿症、高メチオニン血症、リジン尿性蛋白不耐症、尿素サイクル異常症、プロピオン酸血症、メチルマロン酸血症、イソ吉草酸血症、グルタル酸血症 1 型、複合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(3MCC 欠損症)、全身性カルニチン欠乏症、カルニチン回路異常症 (CACT 欠損症、CPT1 欠損症、CPT2 欠損

症)、三頭酵素欠損症、極長鎖アシル CoA 脱水素酵素欠損症、中鎖アシル CoA 脱水素酵素欠損症、グルタル酸血症 2 型、ケトチオラーゼ欠損症、HMG-CoA リアーゼ欠損症、糖原病(筋型、肝型)、ガラクトース血症 1 型の 25 疾病と、門脈体循環シャント、代謝救急の 2 つの病態である。

中村が個別の課題として担当している尿素サイクル異常症の研究については、尿素サイクル異常症患者の実態調査を行い、一次調査として 1009 施設中 731 施設(回収率 73%)から回答を得た。また、研究分担者の呉らは、新たな遺伝性ガラクトース血症として GALM(galactose mutarotase) 遺伝子変異による IV 型を報告した。IV 型ガラクトース血症は、未だ診断方法や治療方法が確立していないため、診断基準や診療ガイドラインの確立に向けた研究として、ガラクトース血症 IV 型では血中 GAL-1-P/GAL 濃度比が低値であることを見出し、今後の本症の診断に有用と考えられた。

(2) 移行期医療と成人期の診療体制の整備に向けた調査と診療モデルの作成

「小児慢性特定疾病児童成人移行期医療支援モデル事業」と連携して、移行期医療 Q&A を作成した。第 6 回先天代謝異常症患者会フォーラムにおいては、移行期医療に関わる「先天代謝異常症のトランジションについて」の講義とディスカッションを行った。さらに、成人期の先天代謝異常についてまとめた診療ガイドの準備を進めている。

(3) 患者登録制度の推進、患者会の支援および海外の登録制度との連携

先天代謝異常症患者登録制度 (JaSMIn) の登録状況と各種研究等への利活用状況について調査した。登録患者数は 1,437 名、疾患数は約 60 疾患であり、今年度に 121 名の新たな患者登録がなされた。総登録数 1,437 名のうち、男性患者は 799 名 (55.6%)、女性患者は 637 名 (44.3%)、不明 1 名 (0.1%) で男性患者がやや多い傾向があった。登録患者の平均年齢は 20.0 歳であり、中央値は 16 歳、20 歳未満の患者が 59.9% と全体の 6 割を占めているものの、20 歳以上の患者が 40.1% と、20 歳以上の成人患者が全体の約 4 割となっていることは、成人期以降の先天代謝異常症医療への取り組みが重要であることを改めて示した。登録

数を増やす方策を考えるとともに、登録情報を新規治療薬・診断法の開発、スクリーニング体制を整えるための研究に有効に利用できる方法を検討する必要がある。具体的な方法として、JaSMIn通信特別記事リーフレットを作成し、登録患者に配布した。

(4) 新生児代謝スクリーニングと特殊ミルク制度に関する課題整備と診断・治療体制への提言とガイドライン作成

特殊ミルク供給事業においては乳業会社の負担が大きく、安定供給への課題が生じているため、他の関連学会と連携して特殊ミルク使用に関するガイドラインを作成することで安定した供給体制の構築を進めている。特殊ミルク供給事業は幅広い分野の関連学会が一丸となった対応が必要である。日本先天代謝異常学会のほか、日本小児神経学会、日本小児腎臓病学会、日本小児内分泌学会、日本小児栄養消化器肝臓学会、さらに日本小児科学会などと連携して、特殊ミルクの適応疾患、対象年齢、必要量などの検討をおこない、58の疾患項目についてそれぞれ疾患個票を作成し、厚労省難病対策課に報告した。さらに、これらを特殊ミルク治療ガイドとして出版する準備を進めている。

これらの成果から、本研究の特色として以下の4つがあげられる。

疾患ごとに成人期の診療体制の在り方に関する具体的な診療体制の供給に関する検討を進めてきた。これに基づいて小児期から成人までの幅広い年齢の患者を対象とした診断と治療に関する診療体制についてガイドラインにおいて言及した。さらに、診断についてはわが国で利用可能な診断項目を明らかにして、保険診療が可能かどうかも含めてガイドラインに記載している。そして、全国の先天代謝異常症診療の均質化を目指している。

先天代謝異常症の専門領域の診療において、成人患者を含む問題点を明らかにし、その診療体制や社会的支援についての必要性や問題点を明らかにした。さらに、特殊ミルクや遺伝学的検査の供給体制など幅広い領域について提言をおこなっている。

診断施設ごとの特徴や役割分担と連絡先を日

本先天代謝異常学会と連携してそのホームページに掲載し、医師や患者・家族への情報提供に協力した。改訂され学会で承認を受けたガイドラインは学会ホームページに公開中である。

各分担研究者の個別研究の成果

窪田は先天代謝異常症を有する移行期にあたり、主治医と患者のためのQ&Aを作成した。移行の障壁として、小児期的主治医と患者の認識の違い、あるいは誤解があることが多い。小児期的主治医と患者との間で合意形成がなされていない場合、部分的に成人診療科に移行することさえ困難になる。そこで、移行期医療の体制整備を目的として、「小児慢性特定疾病児童成人移行期医療支援モデル事業」、および日本先天代謝異常学会の患者登録システム JaSMIn に登録されている患者会の意見を参考に、Q&Aを作成した。作成後、患者会の目で内容を確認していただいている。具体的なQとして、Q1：小児科の先生にはずっとお世話になってきました。これからもずっと診ていただくわけにはいきませんか？ Q2：そうは言っても、成人診療科に先天代謝異常症の患者を診療できる先生はいないのではありませんか？ Q3：小児科ではある年齢以上の患者は診ないということですか？ Q4：成人年齢に近く前から成人移行のための準備を行うと聞きますが、どのようなものですか。早すぎませんか。Q5：ヘルスリテラシーの獲得と言っても、うちの子は障害が重く、そういう状況ではないんですが、それでも成人移行支援は必要ですか。 などであった。今回作成したQ&Aは、小児期診療科の主治医と患者や家族に移行期医療を理解していただくためのツールになると考えられた。

新宅はPKU患者の情報を患者自身が管理することのできるPKU健康手帳を改訂した。また小児神経伝達物質病が指定難病に認定され、新たなガイドラインの作成が必要となり、新生児マススクリーニングで発見できない瀬川病とセピアブテリン還元酵素(SR)欠損症のガイドラインを作成し、同時に希少疾患である小児神経伝達物質病のなかで遺伝子治療が可能となった芳香族アミノ酸脱炭酸酵素(AADC)欠損症のガイドラインも作成し、パブリックコメントを2017年5月31日に終了した。成人期に達した患者の医療体制に

については、これらのガイドラインに基づき BH4 反応性高 Phe 血症、BH4 欠損症はフェニルケトン尿症に、SR 欠損症と AADC 欠損症が新たに指定難病に認定されたが、2015 年に新たに発見されたチロシン水酸化酵素(TH)欠損症はまだ成人例がなく指定難病に認定されていない。今後小児神経伝達物質病の全国疫学調査で成人例を調査する必要があると考えられた。

呉は新たな遺伝性ガラクトース血症として GALM (galactose mutarotase) 遺伝子変異による IV 型を報告した(Wada Y, et al, Genet Med, 2018)。IV 型ガラクトース血症は、未だ診断方法や治療方法が確立していないため、将来の診断基準や診療ガイドラインの確立に向けた研究を開始した。今回の研究において、ガラクトース血症 IV 型では血中 GAL-1-P/GAL 濃度比が低値であることを見出し、今後の本症の診断に有用と考えられた。

高ガラクトース血症を呈する新生児は、血中ガラクトース(Gal)濃度のスクリーニングにより発見される。陽性者の精査時に、1)一過性高ガラクトース血症が否定されること、2)ポイトラー法で I 型が否定されること、3)遺伝子検査で II, III 型が否定されること、4)二次性高ガラクトース血症が否定されること、の基準で症例を収集した。収集した症例の GALM 遺伝子の変異をサンガー法にて検索することで、確定診断を行なった。計 10 症例を収集し、臨床所見の検討を行なった。すると、10 例中 1 例で白内障を認めた。臨床検査所見では、血中 GAL-1-P/GAL 濃度比が低値という特徴があり、この点で II 型や門脈体循環シャント症例に類似していた。

遺伝性ガラクトース血症 IV 型という新しい疾患を見出し、診断に有用な臨床検査を検討し、血中 GAL-1-P/GAL 濃度比の低値が特徴的であることを見出した。

伊藤(康)はグルコーストランスポーター 1 (glucose transporter type 1; GLUT1) 欠損症の診療の現況と今後の治療展望について検討した。2011 年より継続している「グルコーストランスポーター 1 欠損症症候群の実態と診断治療指針に関する研究」の診療情報(2019 年 3 月時点で 88 名以上集積)を最終年度にまとめ、文献検索の結果とあわせて診療指針を策定する。また、

本症において、ケトン食(KD)療法が必要不可欠な治療となっているのが現状であるが、継続していく上でのさまざまな問題があり、また特殊ミルク(明治ケトンフォーミュラ)の供給問題もあり、現在治験中の遺伝子治療に関する情報や、ケトンフォーミュラの適正使用についてもガイドラインに反映させる必要があることを明らかにした。ガイドラインの策定にあたり、Gras(2014)ら[2]による臨床診療基準が実用的であると考えた。

ケトンフォーミュラの供給問題に関しては、メーカーが大きな負担を感じずに製造できることが重要であるが、患者・家族に対して適正な使用についての理解をえる必要もある。そのためには、栄養士を含めた総合医療チームによるケトンフォーミュラの適正使用を含めた綿密な栄養管理、モニタリングが必要である。さまざまな理由で KD 療法の継続が困難な症例、KD 療法によっても症状の改善を認めない症例などが遺伝子治療を望む可能性があるが、患者・家族の遺伝子治療に対する認識とニーズを共有することにより、よりよい医療の提供を目指す目的で調査をおこなっている。

長尾はシトリン欠損症の病態について、年齢依存性の特徴や、国内において遺伝子検査により確定診断された症例の解析をすすめた。それにより、移行期医療と成人期の診療体制の実態も考慮した診療ガイドラインの改訂を行なった。

今回のガイドライン改訂の過程で、新生児肝内胆汁うっ滞症(NICCD)を発症せずに、もしくは NICCD を未診断のまま経過し、適応・代償期へと移行変わって成人となっている症例の存在が推測された。その場合、突然の CTLN2 で発症し、原因不明の肝性脳症として治療されることとなる。成人診療科においても原因不明の意識障害、高アンモニア血症の患者に CTLN2 が潜在していることを啓蒙する診療ガイドラインへの発展が重要である。内科的に治療可能な NICCD を早期に発見する意義は大きく NBS での発見率を向上させ、シトリン欠損症と診断がついた後は、生涯にわたって注意深いフォローを行い CTLN2 の発症予防を行うことが重要であることを明らかにした。

村山は先天代謝異常症の患者会で構成されて

いる第6回先天代謝異常症患者会フォーラムの開催を支援した。平成31年2月23日大日本住友製薬株式会社 東京本社にて開催した。参加者数：患者家族：45名、医療従事者：19名、企業：14名、ウェブ参加：64件。参加された患者家族会は14団体であった。患者登録制度、未承認治療薬の導入、小児在宅医療、拡大新生児スクリーニングや移行期医療など、6つの講演を行った。Web参加は事前の希望が19件、アクセスは最大で64件と、参加が見込まれる対象が日本全国にいる時にはITを利用した方策が必須であると考えられた。

フォーラムとしては、組織としての形態の確立や財政面での安定性の保証など多くの問題点を十分に検討、協議して、持続性のある運動体を形成していく必要があることを指摘した。

大竹は高乳酸血症・ミトコンドリア異常症に関する研究および重症度分類に関する調査研究を行った。高乳酸血症を来す症例に遭遇した場合は、まず心不全他の二次的高乳酸血症症例を除外し、次いで以下に示す先天性高乳酸血症(Congenital Lactic Acidosis: CLA)を来す症例の鑑別を行うこと。鑑別の対象疾患は、有機酸代謝異常症、尿素サイクル異常症、脂肪酸代謝異常症、グリコーゲン代謝異常症、糖新生系酵素異常症、ピルビン酸関連酵素異常症、TCAサイクル酵素異常症、およびミトコンドリア呼吸鎖複合体(MRC)異常症等であることを示した。さらに、ミトコンドリア病データベースを、後藤班、村山班と連携して、JaSMIn(先天代謝異常症患者登録システム)と共有し、ミトコンドリア病に特化した

MO Bank (Mitochondrial disease research Organization data Bank / 新生児・小児ミトコンドリア病臨床情報バンク)の登録を進めている。

小林は1) タンデムマススクリーニングにおけるOTC欠損症追加に関する研究をおこなった。鳥根県におけるパイロット研究成果から、オロト酸測定およびオロト酸/シトルリン比によるスクリーニングは現行タンデムマススクリーニングに容易に追加可能であるとともに安定的にスクリーニング可能であることが明らかになった。また費用対効果面でもスクリーニング対象として適切である事が明らかになった。2) 脂肪酸代謝異常症のガイドライン改定に関する検討をおこ

なった。2015年に策定した脂肪酸代謝異常症の診療ガイドラインに成人期における情報、フォローアップ指針、新しく追加された知見などを加えてガイドライン改定した。また、CPT2欠損症については新たにスクリーニング対象となった事をふまえて、シックデイの対応などを詳細に記載した。脂肪酸代謝異常症における特殊ミルクの必要性についても検討を行い、CPT2欠損症、VLCAD欠損症、CACT欠損症、TFP欠損症についてはミルクの必要量や対象となる年齢などを検討した上で、特殊ミルクの必要性を記載した疾患個票を作成した。

杉江は我が国における糖原病患者の特に診療状況の現状調査について、好発糖原病に関する診療の現状およびトランジションの現況について調査を行った。またガイドライン2015公開前後の評価について、利用状況と評価、ガイドライン2015による診療動向変化：診断に与えた影響と推奨に基づいた診療がなされているかを調査した。糖原病ではIX型、I型、III型が多く診療されていたことが明らかになった。またトランジションの在り方では小児科と成人科の併診が好ましいという意見が多かった。ガイドライン2015は90%の臨床医が参考にしていただいていたが、満足度は約77%にとどまった。ガイドライン2015公開後の診療動向ではガイドラインでI型に対してグルカゴン負荷テストを推奨しないと指摘したところ、ガイドライン公開後にはI型に対してはグルカゴン負荷テストを施行する施設が明らかに減少し、ガイドラインの影響を受けた診療動向の変化が読み取れた。

深尾はガイドライン策定の総括および先天性ケトン代謝異常症に関する調査研究を行った。「新生児マススクリーニング対象疾患等ガイドライン2015」の改訂をおこなった26疾患+2つの病態は以下のとおりである。

A1 フェニルケトン尿症、BH4欠損症と類縁疾患

A2 高チロシン血症1型

A3 メープルシロップ尿症

A4 ホモシスチン尿症

A5 高メチオニン血症

A6 リジン尿性蛋白不耐症

- A8 尿素サイクル異常症
- R1 プロピオン酸血症
- R2 メチルマロン酸血症
- R3 イソ吉草酸血症
- R4 グルタル酸血症 1 型
- R5 複合カルボキシラーゼ欠損症
- R6 メチルクロトニルグリシン尿症(3M C C 欠損症)
- F1 全身性カルニチン欠乏症
- F2 カルニチン回路異常症 CACT
- F3 カルニチン回路異常症 CPT1
- F4 カルニチン回路異常症 CPT2
- F5 三頭酵素欠損症
- F6 極長鎖アシル CoA 脱水素酵素欠損症
- F7 中鎖アシル CoA 脱水素酵素欠損症
- F8 グルタル酸血症 2 型
- K1 ケトチオラーゼ欠損症
- K2 HMG-CoA リアーゼ欠損症
- K3 門脈体循環シャント
- K4 代謝救急
- K5 鑑別診断チャート
- K6 糖原病 (筋型、肝型)
- K7 ガラクトース血症 1 型

診療ガイドラインは MINDS に準拠することがエビデンスに基づくガイドラインとして好ましいことは疑いのないことであるが、10万人に1名程度の希少疾患である先天代謝異常症では、欧米のガイドラインをみてもエビデンスレベルが高いものはほとんどない。このためどうしてエキスパートオピニオン、症例報告に頼ることになり、それをふまえた作成が求められる。前回出版したガイドラインは増刷を行うほどの好評を呈しており、またこれ迄に問題点の指摘を読者からも受けていない。全国で開始されたマスキリング関連疾患について3年というスパンで今回改訂版を作成出来ることは意義のあることと考えられた。また、ケトン体代謝異常症に対する調査研究においては、 β -ケトチオラーゼ欠損症においては、インド症例、ベトナム症例、トルコやドイツ症例という集団における本症の臨床像と遺伝子変異について3つの論文にまとめて報告した。インド、ベトナム、トルコなど発展途上にある国においても、本症は診断された後は大きな発作を来しにくく、おおくが1-2回の発作で済んでいる例が多いこと、遺伝子型は臨床経過と

あまり相関しないことが確認された。これらの調査結果を、Recent advances in understanding beta-keto-thiolase (mitochondrial aceto-acetyl-CoA thiolase, T2) deficiency という総説にまとめ、J Hum Genet に掲載された。

伊藤(哲)はガラクトース代謝異常症ガイドラインについては、欧米でのガイドライン変更を踏まえ、より適切な診療ガイドラインとすべく改訂を行った。ガラクトース代謝異常症についてはヨーロッパを中心としたガイドライン改訂が行われ、2017年発表となった。特に、食事療法の方法、フォローアップ指針をより実際的なものに変更した。ガラクトース血症診断についてはAMED 深尾班との共同研究も行っているが、深尾班にて行った遺伝子パネル検査で確定診断がつかなかった症例に対して網羅的遺伝子解析を行ったところ、ガラクトースムタローゼ欠損症が発見され、研究分担者の呉の報告のとおり、IV型として報告された。特殊ミルク供給体制については、小児内分泌学会、小児腎臓病学会、小児神経学会、小児栄養消化器肝臓学会とも協議を行い、特殊ミルクの適正使用に関するガイドラインを作成した。承認学会は日本小児科学会となるため、ガイドライン承認に向けて日本小児科学会との協議を進めた。

児玉はWilson病患者171人に主にトランジションに関するアンケート調査を行った。108人から回答があった。20歳以上は88人で約半数は主治医が小児科医であった。主治医が小児科医であった15歳以上の患者は82人で、主治医が変更したのは29人(35.4%)、変更なしは53人(64.6%)で、変更なしの34%は成人対象の診療科(内科、神経内科など)への転科を希望していた。要望として、「Wilson病の知識がある医師・病院の紹介」「医師間、診療所・病院間の連携」「主治医の変更に対する不安」などを訴えていた。これらの結果から、今後取り組むべき課題として、内科領域関連学会との連携、Wilson病を診療できる医師の育成、情報提供ツール(医療連携、患者教育等)が必要であると思われた。また、Menkes病およびoccipital horn症候群の両疾患の診療ガイドライン、特に診断ガイドラインを作成するにあたって、今までの日本人の本症患者のATP7A遺伝子変異の部位を集計した。62例の本症患者で55の

変異が同定された。新規の変異を表1に示す。変異はエクソン4, 9, 10, 15に多く見られた。母親の76.7%は保因者であった。また、男性胎児の50%は患児であった。

高橋はリジン尿性蛋白不耐症に関し、移行期と成人期の診療のガイドラインを作成した。食事療法および薬物療法は生涯継続することが望ましい。一般的に代謝に影響を与えるので推奨はできない。基本的に運動制限は不要であるが、実際には易疲労や筋力低下のために激しい運動を好むことは少ない。就労においても重度の肉体労働は避けることが望ましい。リジン尿性蛋白不耐症女性の妊娠においては、高アンモニア血症、貧血の進行、妊娠中毒症および分娩時/産後出血、および胎児子宮内発育遅延などの合併症が生じやすい。妊娠中および分娩に関しては血圧、血算、生化学所見(特に腎機能、血清カルシウム、亜鉛、アルブミン値等)アミノ酸分析、尿検査などの十分なモニタリングと、蛋白摂取量の調節およびアミノ酸補充を伴う適切な食事療法が必要である。これらの介入により、母親および新生児の健全な身体状態の確保が可能となる。ことなどを明らかにした。

奥山は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て、先天代謝異常症患者登録制度(JaSMIn)の登録状況と各種研究等への利活用状況について調査した。登録患者数は1,437名、疾患数は約60疾患であり、今年度に121名の新たな患者登録がなされた。総登録数1,437名のうち、男性患者は799名(55.6%)、女性患者は637名(44.3%)、不明1名(0.1%)で男性患者がやや多い傾向がある。なお、登録患者の平均年齢は20歳、中央値は16歳であり、20歳未満の患者が59.9%と全体の6割を占めている。20歳以上の患者が40.1%で、20歳以上の成人患者が全体の約4割となっていることは、成人期以降の先天代謝異常症医療への取り組みが重要であることを改めて示した。さらに、成人期以後の診療科移行に関する意識調査JaSMIn通信(メールマガジン)によるプレ調査をおこなった。メールアドレスの登録のある1107名のうち166名から返信があった(回答率15.0%)。現在、小児科を受診していると答えた

133名に、成人になってから希望する診療科について質問したところ、今後も引き続き小児科、小児科と成人科の両方で診てほしいという意見が全体の69%を占めたその理由としては専門医の有無、チーム医療の実践が多かった。登録制度(JaSMIn)は、患者あるいはその保護者が、個人を特定できる情報と疾患の臨床情報をとともに登録するシステムである。今後は、登録数を増やす方策を考えるとともに、登録情報を新規治療薬・診断法の開発、スクリーニング体制を整えるための研究に有効に利用できる方法を検討する必要があることを指摘した。具体的な方法として、JaSMIn通信特別記事リーフレットを作成し、登録患者に配布した。

但馬は今年度のマススクリーニング陽性例の酵素活性測定結果から、5名の新生児をCPT2欠損症と診断した。うち2例は遺伝子解析を完了しており(3例は解析中)複数の日本人急死例で既報のp.E174K変異が2例に同定された。マススクリーニング発見患者の医療管理における細心の注意を喚起するため、当研究班で改訂を進めている診療ガイドラインの内容に準拠する形で、但馬班と連携し、担当医用リーフレットを作成し、全国の主な精査医療機関とマススクリーニング検査機関へ配布した(連携:厚生労働行政推進調査事業「新生児マススクリーニング検査に関する疫学的・医療経済学的研究」研究代表者:但馬剛)。一方、昨年度から今年度にかけて、骨格筋型の症状を発症して精査となった4例を本疾患と診断したが、これらは試験研究期のマススクリーニングで正常とされていた。今年度からの新指標を後方視的に適用したところ、やはり陽性基準未満と判定された。

羽田は平成30年度診療報酬における遺伝学的検査の保険点数について、地域遺伝医療体制での運用を試験的に実施し、抽出された課題とその対応を検討した。ゲノム医学研究とゲノム解析技術の急速な進展に伴うコストの低減を背景として、遺伝医療の現場で診断のための網羅的遺伝子検査が技術的に可能になってきたことへの対応として、保険収載が進みつつある。しかし臨床現場から診断目的の遺伝子検査を発注する場合、従来の臨床検査とは異なる多くの解決すべき課題がある。そこで、千葉県を単位とした地域遺伝医療

体制での運用を試験的に実施し、抽出された課題とその対応を検討した。その結果として、地域遺伝医療体制を構築する上で、臨床現場でニーズに従った遺伝学的検査体制が極めて重要な位置づけとなっていた。平成 30 年度 4 月 1 日から実施された診療報酬点数の改定により、遺伝学的検査に関する点数が増え、内容も拡充されてきたことは極めて重要な流れである。一方、遺伝子検査を発注する医療機関の要件を明確に決め、その質を担保する事は、医療資源を適切に使うこと、当事者に害となることを防ぐなどの意味で極めて重要であることを明らかにした。

青天目は成人期の先天代謝異常について簡潔にまとめた書籍を発行することにより、先天代謝異常の移行期医療・成人期診療を充実させることを計画した。先天代謝異常の病態の理解が深まっていることで、成人期発症や軽症の患者が見つかるている。全身管理の向上や新規治療の開発により成人する先天代謝異常の患者が増えたことで、先天代謝異常の成人患者を成人診療科の医師が診療する機会・必要は増加している。しかし、病態が複雑で、非専門の医師には診療に取り組みにくい疾患群であることから、成人診療科で先天代謝異常の患者を診療する場面は、どのような状態が想定されるか、成人診療科で先天代謝異常の診療で困難を感じると思われる点などを想定した。先天代謝異常は、病態理解の進歩により成人期患者・軽症患者が診断されるようになった。また、全身管理の改善により成人期に達する患者が増えた。以上から、成人期先天代謝異常患者の医療の担い手が必要である。また、成人特有の疾患に罹患した際の診療を円滑に進めるためにも、成人診療科の医師が先天代謝異常について、理解しやすい情報源が必要であるとした。

村上は先天性 GPI (Glycosylphosphatidylinositol) 欠損症 (IGD) の疾患登録を推進して多症例の臨床像・検査所見を詳細に解析した。海外との共同研究により、今年度新たに PIGS 遺伝子変異による IGD を報告した。これで 19 種の遺伝子異常による IGD の症例が国内外で約 300 例報告されている。SRL での試験運用の結果、FACS における平均蛍光強度で、顆粒球上の CD16 発現量を定量し、カットオフ値を IGD probable <34492, 44326> IGD possible >34492 とした。コントロ

ールを含め 113 件の SRL での FACS 解析を行い、69 例の患者のうち 4 人が probable 1 人が possible であった。これらについて責任遺伝子同定の為に末梢血から抽出したゲノムを用いて GPI 関連遺伝子のターゲットエクソームシーケンスを行った。その結果上記のうち 2 人に PIGA 遺伝子に変異を認めた。より鋭敏な疾患マーカーを見つけそれらを診療ガイドラインに反映させ、より早期の正確な診断を目指すこととした。

D. 考察

平成 26 -28 年度の研究において、先天代謝異常症に対する「新世辞マスキング対象疾患等診療ガイドライン 2015」が作成された。平成 30 年度の研究班においては、平成 29 年度に引き続き、関係する学会との共同作業によるガイドラインの作成と、学会承認を得ることのできるガイドラインの策定を進めた。

ガイドライン策定上の問題点はいくつかある。まず、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、疾患数が極めて多い。したがって、エビデンスレベルの高い情報はほとんどない。また、これらの疾患の診療に従事する専門医師の数は少ない。したがって、コンセンサスを共有すべき専門家数が少ない。このような背景があって、海外における先天代謝異常症のガイドライン作成も、つい最近になって進展を見せている状況である。さらに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ガイドラインを作成するかという基本的な課題を達成するための、エビデンスの確認を同時に進める必要がある。本研究班では他の研究班や学会と連携しながら、この課題の達成に向けて研究を進めている。

また、特殊ミルクの安定供給に関わる課題の整理は、本研究班の主たる研究領域である先天代謝異常症以外に、小児神経、小児腎臓病、小児内分泌、小児栄養消化器肝臓など、さまざまな領域の研究者が共同で検討する必要がある。これらの関連学会から研究協力者を得たことで、実際の臨床に則した特殊ミルクの適応疾患、対象年齢、必要量などの検討をおこない、先天代謝異常症の領域を超えた特殊ミルク治療ガイドとして、個票を作成することができた。

本研究班ではこれらの成果の出版や学会ホー

ムページ等で公開に向けての準備をすすめており、先天代謝異常症の診療や特殊ミルク治療の均てん化に役立つことが考えられる。

E . 結論

平成 26 -28 年度の難治性疾患政策研究事業「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」において作成した診療ガイドラインの改訂作業が完了した。これまでに、26 疾患 + 2 つの病態とミニコラムについて日本先天代謝異常学会の審査を受け、令和元年 7 月に出版予定である。CPT2 欠損症の診療エビデンスの確認やガラクトース血症 IV 型の発見は指定難病の診療をさらに確実なものにすると考えられる。令和元年度は、特殊ミルク治療ガイドの出版や難病プラットフォームを用いた疾患登録などにも取り組む予定である。

F . 研究発表

1. 論文発表

- 1) 小川雄大、木下洋子、山上祐次、栗原博、窪田満、菊池信行、安達昌功、平原史樹、古井民一郎：極長鎖アシル CoA 脱水素酵素欠損症に対する新指標の有用性．日本マススクリーニング学会誌 第 28 巻 101-105, 2018
- 2) 窪田満：先天代謝異常によるけいれん・意識障害．小児内科, 50(4): 673-677, 2018
- 3) 窪田満：在宅における医療的ケアと医行為．小児内科, 50(11): 1769-1771, 2018
- 4) 窪田満：代謝性肝疾患．小児内科, 50(増刊号): 456-457, 2018
- 5) Nakagama Y, Hamanaka K, Mimaki M, Shintaku H, Miyatake S, Matsumoto N, Hirohata K, Inuzuka R, Oka A. Leaky splicing variant in sepiapterin reductase deficiency: Are milder cases escaping diagnosis? *Neurol Genet.* 5(2): e319 2019
- 6) Kure S, Shintaku H. Tetrahydrobiopterin-responsive phenylalanine hydroxylase deficiency. *J Hum Genet.* 64(2) 67-71 2019
- 7) Hoshina T, Nozaki S, Hamazaki T, Kudo S, Nakatani Y, Kodama H, Shintaku H, Watanabe Y. Disulfiram enhanced delivery of orally administered copper into the central nervous system in Menkes disease mouse model. *J Inherit Metab Dis.* 41(6) 1285-1291 2018
- 8) Kuwabara K, Kawarai T, Ishida Y, Miyamoto R, Oki R, Orlacchio A, Nomura Y, Fukuda M, Ishii E, Shintaku H, Kaji R. A novel compound heterozygous TH mutation in a Japanese case of dopa-responsive dystonia with mild clinical course. *Parkinsonism Relat Disord.* 46 87-89 2018
- 9) 伊藤康, 小国弘量. [神経系のトランスポーター -Up to date トランスポーターと疾患] てんかん. *Clin Neurosci* 2018; 36: 710-4.
- 10) 伊藤康. グルコーストランスポーター 1 欠損症. *JaSMIn 通信特別記事 No16 (2018.02)*
- 11) Oguni H, Ito Y, Otani Y, Nagata S. Questionnaire survey on the current status of ketogenic diet therapy in patients with glucose transporter 1 deficiency syndrome (GLUT1DS) in Japan. *EJPN* 2018; 22: 482-7.
- 12) 吉永美和、手塚美智子、石川貴雄、野町祥介、濱谷和代、東田恭明、三觜 雄、長尾雅悦、田中藤樹、小杉山清隆. マススクリーニング関連疾患依頼検査 代謝異常症検査結果 (2012 ~ 2017 年度). 札幌市衛研年報 2018; 45: 88-92.
- 13) 長尾雅悦、田中藤樹、小杉山清隆. 新生児マススクリーニングとシトリン欠損症. 札幌市医師会医学会誌 2018; 43: 73-74.
- 14) 長尾雅悦. ウィルソン病. 猿田享男、北村惣一郎監修 1336 専門家による私の治療 (2019-20 年度版). p114-115 東京、日本医事新報社 2018.
- 15) Shigetomi H, Tanaka T, Nagao M, Tsutsumi H. Early detection and diagnosis of neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency missed by newborn screening using tandem mass spectrometry. *Int.J.Neonatal.Screen.* 2018; 4(1), 5; doi:10.3390/ijns4010005.
- 16) Furujo M, Kubo T, Kinoshita M, Nagao M.

- Diagnostic value of the MAT1A gene mutations in methionine adenosyltransferase I/III deficiency: Possible relevance to various neurological manifestations. *Neuropsychiatry (London)* 2018; 8: 1564-1570.
- 17) Miyauchi A, Osaka H, Nagashima M, Kuwajima M, Monden Y, Kohda M, Kishita Y, Okazaki Y, Murayama K, Ohtake A, Yamagata T. Leigh syndrome with spinal cord involvement due to a hemizygous NDUFA1 mutation. *Brain Dev.* 2018 Jun;40(6):498-502.
 - 18) Kopajtich R, Murayama K, Janecke AR, Haack TB, Breuer M, Knisely AS, Harting I, Ohashi T, Okazaki Y, Watanabe D, Tokuzawa Y, Kotzaeridou U, Kölker S, Sauer S, Carl M, Straub S, Entenmann A, Gizewski E, Feichtinger RG, Mayr JA, Lackner K, Strom TM, Meitinger T, Müller T, Ohtake A, Hoffmann GF, Prokisch H, Stauffer C: Biallelic IARS Mutations Cause Growth Retardation with Prenatal Onset, Intellectual Disability, Muscular Hypotonia, and Infantile Hepatopathy. *Am J Hum Genet* 99 (2): 414-422, 2016.
 - 19) Nishioka M, Inaba Y, Motobayashi M, Hara Y, Numata R, Amano Y, Shingu K, Yamamoto Y, Murayama K, Ohtake A, Nakazawa Y. An infant case of diffuse cerebrospinal lesions and cardiomyopathy caused by a BOLA3 mutation. *Brain Dev.* 2018 Jun;40(6):484-488.
 - 20) Ng YS, Lax NZ, Maddison P, Alston CL, Blakely EL, Hepplewhite PD, Riordan G, Meldau S, Chinnery PF, Pierre G, Chronopoulou E, Du A, Hughes I, Morris AA, Kamakari S, Chrousos G, Rodenburg RJ, Saris CGJ, Feeney C, Hardy SA, Sakakibara T, Sudo A, Okazaki Y, Murayama K, Mundy H, Hanna MG, Ohtake A, Schaefer AM, Champion MP, Turnbull DM, Taylor RW, Pitceathly RDS, McFarland R, Gorman GS.M T-ND5 Mutation Exhibits Highly Variable Neurological Manifestations at Low Mutant Load. *EBioMedicine.* 2018 Apr;30:86-93.
 - 21) Asano K, Suzuki T, Saito A, Wei FY, Ikeuchi Y, Numata T, Tanaka R, Yamane Y, Yamamoto T, Goto T, Kishita Y, Murayama K, Ohtake A, Okazaki Y, Tomizawa K, Sakaguchi Y, Suzuki T. Metabolic and chemical regulation of tRNA modification associated with taurine deficiency and human disease. *Nucleic Acids Res.* 2018 Feb 28;46(4):1565-1583.
 - 22) Sato R, Arai-Ichinoi N, Kikuchi A, Matsushashi T, Numata-Uematsu Y, Uematsu M, Fujii Y, Murayama K, Ohtake A, Abe T, Kure S. Novel biallelic mutations in the PNPT1 gene encoding a mitochondrial-RNA-import protein PNPase cause delayed myelination. 2018 Feb;93(2):242-247.
 - 23) Imai-Okazaki A, Kishita Y, Kohda M, Yatsuka Y, Hirata T, Mizuno Y, Harashima H, Hirono K, Ichida F, Noguchi A, Yoshida M, Tokorodani C, Nishiuchi R, Takeda A, Nakaya A, Sakata Y, Murayama K, Ohtake A, Okazaki Y. Barth Syndrome: Different Approaches to Diagnosis. *J Pediatr.* 2018 Feb;193:256-260.
 - 24) Lim SC, Tajika M, Shimura M, Carey KT, Stroud DA, Murayama K, Ohtake A, McKenzie M. Loss of the Mitochondrial Fatty Acid β -Oxidation Protein Medium-Chain Acyl-Coenzyme A Dehydrogenase Disrupts Oxidative Phosphorylation Protein Complex Stability and Function. *Sci Rep.* 2018 Jan 9;8(1):153.
 - 25) Kido, J; Yoshida, T; Mitsubuchi, H; Matsumoto, S; Nakamura, K. Impact of the 2016 Kumamoto Earthquake on a female patient with OTCD. *Pediatr International (in press)* doi: 10.1111/ped.13419
 - 26) Yamada K, Shiraishi H, Oki E, Ishige M, Fukao T, Hamada Y, Sakai N, Ochi F, Watanabe A, Kawakami S, Kuzume K, Watanabe K, Sameshima K, Nakamagoe

- K, Tamaoka A, Asahina N, Yokoshiki S, Miyakoshi T, Ono K, Oba K, Isoe T, Hayashi H, Yamaguchi S, Sato N: Open-label clinical trial of bezafibrate treatment in patients with fatty acid oxidation disorders in Japan.. *Molecular Genetics and Metabolism Reports* 15: 55-63, 2018
- 27) Watanabe K, Yamada K, Sameshima K, Yamaguchi S: Two siblings with very long-chain acyl-CoA dehydrogenase(VLCAD)deficiency suffered from rhabdomyolysis after L-carnitine supplementation. *Molecular Genetics and Metabolism Reports* 15: 121-123, 2018
- 28) Kaku N, Ihara K, Hirata Y, Yamada K, Lee S, Kanemasa H, Motomura Y, Baba H, Tanaka T, Sakai Y, Maehara Y, Ohga S.: Diagnostic potential of stored dried blood spots for inborn errors of metabolism: a metabolic autopsy of medium-chainacyl-CoA dehydrogenase deficiency. *J Clin Pathol* 71(10): 885-889, 2018 (October)
- 29) Yamada K, Taketani T: Management and diagnosis of mitochondrial fatty acid oxidation disorders: focus on very-long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency.. *Journal of Human Genetics* 64(2): 73-85, 2018 (November)
- 30) 李知子, 山本和宏, 起塚庸, 山田健治, 小林弘典, 湯浅光織, 重松陽介, 原圭一, 但馬剛, 竹島泰弘: 新生児スクリーニングで異常を認めず, 横紋筋融解症を機にカルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ 2 (CPT2) 欠損症と診断された幼児例. *日本マススクリーニング学会誌* 28(3): 331-338, 2018
- 31) Iijima H, Iwano R, Tanaka Y, Muroya K, Fukuda T, Sugie H, Kurosawa K, Adachi M.:Analysis of GBE1 mutations via protein expression studies in glycogen storage disease type IV: A report on a non-progressive form with a literature review. *Mol Genet Metab Rep.* 2018 Sep 13;17:31-37 2. 2 . Yokoi K, Nakajima Y, Ohye T, Inagaki H, Wada Y, Fukuda T, Sugie H, Yuasa I, Ito T, Kurahashi H. Disruption of the Responsible Gene in a Phosphoglucomutase 1 Deficiency Patient by Homozygous Chromosomal Inversion. *JIMD Rep.* 2018 May 12 3 .
- 33) 漆畑 伶, 杉江 秀夫:【小児疾患の診断治療基準】(第2部)疾患 神経・筋疾患 遺伝性運動感覚ニューロパチー(解説/特集) *小児内科* 50 巻増刊 Page782-783
- 34) 杉江 秀夫, 杉江 陽子:指定難病最前線 (Volume68) 肝型糖原病と筋型糖原病 新薬と臨牀 67 巻 9 号 1125-1131
- 35) Fukao T., Sasai H., Aoyama Y., Otsuka H., Ago Y., Matsumoto H., Abdelkreem E.: Recent advances in understanding beta-ketothiolase (mitochondrial aceto-acetyl-CoA thiolase, T2) deficiency. *J Hum Genet.* (2019) 64(2):99-111.
- 36) Fukao T: Defects in ketone body metabolism and pregnancy. *J Korean Soc Inher Metab Dis.* in press, (2019).
- 37) Lee T, Misaki M., Shimomura H., Tanaka Y., Yoshida S., Murayama K., Nakamura K., Fujiki R., Ohara O., Sasai H., Fukao T., Takeshima Y.: Late-onset ornithine transcarbamylase deficiency caused by a somatic mosaic mutation. *Hum Genome Var.* 5, 22 (2018).
- 38) Shibata N., Hasegawa Y., Yamada K., Kobayashi H., Purevsuren J., Yang Y., Dung V. C., Khanh N. N., Verma I. C., Bijarnia-Mahay S., Lee D. H., Niu D. M., Hoffmann G. F., Shigematsu Y., Fukao T., Fukuda S., Taketani T., Yamaguchi S.: Diversity in the incidence and spectrum of organic acidemias, fatty acid oxidation disorders, and amino acid disorders in Asian countries: Selective screening vs. expanded newborn screening. *Mol Genet Metab Rep.* 16, 5-10 (2018).
- 39) Wada Y., Kikuchi A., Arai-Ichinoi N., Sakamoto O., Takezawa Y., Iwasawa S., Niihori T., Nyuzuki H., Nakajima Y., Ogawa E., Ishige M., Hirai H., Sasai H., Fujiki R., Shirota M., Funayama R., Yamamoto M., Ito T., Ohara O., Nakayama K., Aoki Y., Koshihara S., Fukao

- T., Kure S.: Biallelic GALM pathogenic variants cause a novel type of galactosemia. *Genet Med.* (2018).
- 40) Alijanpour M, Sasai H, Abdelkreem E, Ago Y, Soleimani S, Moslemi L, Yamaguchi S, Rezapour M, Hakimi MT, Matsumoto H, Fukao T: Beta-Ketothiolase deficiency: A case with unusual presentation of non-ketotic hypoglycemic episodes due to coexistent probable secondary carnitine deficiency. *JIMD report.* in press, (2019).
- 41) 原田 大: ウィルソン病の処方. *Modern Physician* 2018. 38(11):1181
- 42) 原田 大、大江 晋司、草永 真志、本間 雄一: 酢酸亜鉛水和物製剤. *消化器・肝臓内科* 2018. 4(3):243-248
- 43) 原田 大: 慢性肝疾患の診療に関してウィルス性肝疾患とウィルソン病を中心に. *北九州市医報* 2018. (732):22-24
- 44) 清水教一: Wilson 病. *小児科診療* 81 (増刊): 570-571, 2018
- 45) 清水教一: Wilson 病・過敏性腸症候群. *小児科* 59: 659-664, 2018
- 46) 清水教一: 先天性銅代謝異常症 Wilson 病の臨床研究. *生化学* 90: 306-309, 2018
- 47) 清水教一: 先天代謝異常 Wilson 病. *周産期医学* 48: 1357-1361, 2018
- 48) 清水教一: Wilson 病. *Clinical Neuroscience* 37: 320-323, 2019
- 49) Fujisawa C, Kodama H, Hiroki T, Akasaka Y, Hamanoue M: ATP7A mutations in 66 Japanese patients with Menkes disease and carrier detection. *Pediatric International* in press
- 50) 新宅治夫、保科隆男、濱崎考史、メンケス病. *Clinical Neuroscience* 2019 ; 37(3) : 324-328
- 51) 児玉浩子、神経系における銅の役割. *Clinical Neuroscience* 2019 ; 37(3) : 316-319
- 52) 野口篤子、高橋勉 指定難病最前線 (Volume 43) リジン尿性蛋白不耐症の特徴と治療の実際(解説) 新薬と臨牀 (0559-8672)66 巻 7 号 Page959-963(2017.07)
- 53) Fukuhara Y, Cho SY, Miyazaki O, Hattori A, Seo JH, Mashima R, Kosuga M, Fukami M, Jin DK, Okuyama T, Nishimura G. The second report on spondyloepimetaphyseal dysplasia, aggrecan type: a milder phenotype than originally reported. *Clin Dysmorphol.* 2019 Jan;28(1):26-29.
- 54) Ohira M, Okuyama T, Mashima R. Quantification of 11 enzyme activities of lysosomal storage disorders using liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Mol Genet Metab Rep.* 2018 Sep 7;17:9-15.
- 55) Sohn YB, Ko AR, Seong MR, Lee S, Kim MR, Cho SY, Kim JS, Sakaguchi M, Nakazawa T, Kosuga M, Seo JH, Okuyama T, Jin DK. The efficacy of intracerebroventricular idursulfase-beta enzyme replacement therapy in mucopolysaccharidosis II murine model: heparan sulfate in cerebrospinal fluid as a clinical biomarker of neuropathology. *J Inherit Metab Dis.* 2018 Jul 5.
- 56) Sakurai K, Ohashi T, Shimozawa N, Seo JH, Okuyama T, Ida H. Characteristics of Japanese patients with X-linked adrenoleukodystrophy and concerns of their families from the 1st registry system. *Brain Dev.* 2018 Aug 1.
- 57) Takase Y, Nagai T, Kubota T, Takeo H, Kosuga M, Okuyama T, Tabata H. Progression of Left Ventricular Fibrosis in a Woman with Anderson-Fabry Disease: Longitudinal Observations Using Two-Dimensional Speckle-Tracking Echocardiography. *CASE (Phila).* 2018 Feb 14;2(2):69-72.
- 58) Mashima R, Maekawa M, Narita A, Okuyama T, Mano N. Elevation of plasma lysosphingomyelin-509 and urinary bile acid metabolite in Niemann-Pick disease type C-affected individuals. *Mol Genet Metab Rep.* 2018 Mar 21;15:90-95.
- 59) Oitani Y, Ishiyama A, Kosuga M, Iwasawa K, Ogata A, Tanaka F, Takeshita E, Shimizu-Motohashi Y, Komaki H, Nishino

- I, Okuyama T, Sasaki M. Interpretation of acid α -glucosidase activity in creatine kinase elevation: A case of Becker muscular dystrophy. *Brain Dev.* 2018 Oct;40(9):837-840.
- 60) Kobayashi H, Ariga M, Sato Y, Fujiwara M, Fukasawa N, Fukuda T, Takahashi H, Ikegami M, Kosuga M, Okuyama T, Eto Y, Ida H. P-Tau and Subunit c Mitochondrial ATP Synthase Accumulation in the Central Nervous System of a Woman with Hurler-Scheie Syndrome Treated with Enzyme Replacement Therapy for 12 Years. *JIMD Rep.* 2018;41:101-107.
- 61) Ozono T, Kinoshita M, Narita A, Hirakiyama A, Kosuga M, Okuyama T, Fukada K. Juvenile-onset neuronal ceroid lipofuscinosis (CLN1) disease with a novel deletion and duplication in the PPT1 gene. *J Neurol Sci.* 2018 May 15;388:4-6
- 62) Tajima G, Hara K, Yuasa M: Carnitine palmitoyltransferase II deficiency with a focus on newborn screening. *J Hum Genet* 64: 87-98, 2019.
- 63) Yuasa M, Hata I, Sugihara K, Isozaki Y, Ohshima Y, Hara K, Tajima G, Shigematsu Y: Evaluation of metabolic defects in fatty acid oxidation using peripheral blood mononuclear cells loaded with deuterium-labeled fatty acids. *Dis Markers.* 2019 Feb 7. (<https://doi.org/10.1155/2019/2984747>)
- 64) Itoh M, Dai H, Horike SI, Gonzalez J, Kitami Y, Meguro-Horike M, Kuki I, Shimakawa S, Yoshinaga H, Ota Y, Okazaki T, Maegaki Y, Nabatame S, Okazaki S, Kawawaki H, Ueno N, Goto YI, Kato Y. Biallelic KARS pathogenic variants cause an early-onset progressive leukodystrophy. *Brain* in press
- 65) Wang Y, Hirata T, Maeda Y, Murakami Y, Fujita M, Kinoshita T. Free, unlinked glycosylphosphatidylinositols on mammalian cell surfaces revisited. *J Biol Chem.* 2019 Feb 6. pii: jbc.RA119.007472.
- 66) Nguyen, T. T. M., Y. Murakami, K. M. Wigby, N. V. Baratang, A. St-Denis, J. A. Rosenfeld, S. C. Laniewski, J. Jones, A. D. Iglesias, GeneDx analyst, M. Jones, D. Masser-Frye, R.n Taft, M. Thompson, F. Le Deist, T. Kinoshita and P. M. Campeau. Mutations in PIGS encoding a GPI transamidase protein cause a neurological syndrome ranging from fetal akinesia to epileptic encephalopathy. *Am. J. Hum. Genet.*, 2018 103(4):602-611.
- 67) Kawamoto, M., Y. Murakami, T. Kinoshita and N. Kohara. Recurrent aseptic meningitis with PIGT mutations: a novel pathogenesis of recurrent meningitis successfully treated by eculizumab. *BMJ Case Reports*, 2018.doi: 10.1136/bcr-2018-225910.
- 68) Pagnamenta, A. T., Y. Murakami, C. Anzilotti, H. Titheradge, A. J. Oates, J. Morton, The DDD Study, T. Kinoshita, U. Kini, J. C. Taylor. A homozygous variant disrupting the PIGH start-codon is associated with developmental delay, epilepsy and microcephaly..*Hum Mutat*, 2018 39:822-826.
- 69) Mogami, Y., Y. Suzuki, Y. Murakami, T. Ikeda, S. Kimura, K. Yanagihara, N. Okamoto and T. Kinoshita. Early infancy-onset stimulation-induced myoclonic seizures in three siblings with inherited glycosylphosphatidylinositol (GPI) anchor deficiency. *Epileptic Disord.*, 2018. 20:42-50.
- 70) Hirata, T., S. K. Mishra, S. Nakamura, K. Saito, D. Motooka, Y. Takada, N. Kanzawa, Y. Murakami, Y. Maeda, M. Fujita, Y. Yamaguchi and T. Kinoshita. Identification of a Golgi GPI-N-acetylgalactosamine transferase with tandem transmembrane regions in the catalytic domain. *Nat. Commun.*, 2018. 9:405.

- 1) 窪田満、益田博司、田中恭子、掛江直子、平田陽一郎、一ノ瀬英史、本田雅敬、賀藤均：トランジション外来での経験に基づいた成人移行期支援基本プログラムの作成．第121回日本小児科学会学術集会（福岡）口演 2018.4.20,
- 2) 窪田満：複数の疾患を持つ患児のための移行期医療．第121回日本小児科学会学術集会（福岡）シンポジウム2018.4.22,
- 3) 窪田満：Patient Journey Mapを作ろう．第65回日本小児保健協会学術集（米子）口演 2018.6.16
- 4) 窪田満：移行期医療-最善の医療を求めて-．第70回北日本小児科学会（秋田）小児科診療セミナー2018.9.15
- 5) 窪田満：とにかくわかる先天代謝異常症-日常診療の場面で-．第60回日本先天代謝異常学会（岐阜）教育講演2018.11.10
- 6) 窪田満：症例検討会．第25回日本SIDS・乳幼児突然死予防学会（岡山）口演 2019.2.22.
- 7) Shintaku H, Fujioka H, Nakano N, Sakaguchi T, Hamazaki T: Segawa disease in Japan. Parkinson's & Movement Disorders Summit-2018, (バンコク)Feb.18-20, 2018
- 8) Shintaku H: Diagnosis and treatment of PKU in Japan. The PKU & LSD Summit in China 2018 (Moai), Oct. 27-28, 2018.
- 9) Shintaku H: Adult PKU patients in Japan. PKU gene therapy advisory board (Miami) Feb. 22-23, 2019.
- 10) Ito Y. Glut1-deficiency and ketogenic diets: past, presence and future; Clinical spectrum and genetic mechanism of GLUT1-DS. 6th Global Symposium on KETOGENIC THERAPIES FOR NEUROLOGICAL DISORDERS (KETO 2018). 2018.10.07 (Jeju, Korea).
- 11) 橋本泰子,黒沢彩乃,伊藤康,小国弘量,永田智. 乳児院と連携しグルコーストランスポーター1欠損症患児にケトン食を導入した1例. 第16回日本臨床医療福祉学会.2018.09.07（東京）.
- 12) 伊藤康．GLUT1欠損症と修正アトキンス食療法．第1回東京女子医科大学ケトン食療法セミナー．2018.02.17(東京)．
- 13) 伊藤康．ケトン食療法の基本と最新．第2回東京女子医科大学ケトン食療法セミナー．2019.02.09（東京）.
- 14) 田中藤樹,重富浩子,長尾雅悦．遷延するNICCDに対してピルビン酸 Na を投与したシトリン欠損症の一例 第16回東北・北海道代謝異常症研究会(2018.5.11 .仙台)
- 15) 田中藤樹,長尾雅悦．札幌市における先天代謝異常症スクリーニングの現況 第12回北海道先天代謝異常症研究会(2018.7.7 .札幌)
- 16) 田中藤樹,長尾雅悦,小杉山清隆,吉永美和,斎藤翔太,手塚美智子,野町祥介,東田恭明,三觜 雄．札幌市におけるタンデムマススクリーニングの5年間の検討 第45回日本マススクリーニング学会(2018.8.18 .埼玉)
- 17) 田中藤樹,長尾雅悦．新指標導入後に発見された北海道でのCPT2欠損症の第一例 第59回日本先天代謝異常学会(2018.11.8 .岐阜)
- 18) 城戸淳,松本志郎,三淵浩,遠藤文夫,中村公俊 新生児発症の中等度のUCD患者は,早期の肝移植によって正常な精神神経発達を遂げるかもしれない 第60回日本先天代謝異常学会 2018年11月8-10日 じゅうるくプラザ
- 19) 野津吉友,小林弘典,山田健治,長谷川有紀,梶谷晴香,大國翼,山口清次,竹谷健,長井篤: 新規検査項目が追加されたタンデムマススクリーニングキット(NeoBase2)の使用経験. 第45回日本マススクリーニング学会学術集会. 埼玉,2018年8月(2018.8.17-18, 会長 大竹明)
- 20) 山田健治,小林弘典,長谷川有紀,山口清次,竹谷健: 出生直後のアシルカルニチン分析で診断できなかったカルニチンパルミトイルトランスフェラーゼII(CPT2)欠損症の一例. 第45回日本マススクリーニング学会学術集会. 埼玉,2018年8月(2018.17-18, 会長 大竹明)
- 21) 李知子,山本和宏,山田健治,小林弘典,湯浅光織,重松陽介,但馬剛,竹島康弘: 新生児タンデムマススクリーニングで異常指摘されず、横紋筋融解症を機にCOT2欠損症と診断された幼児例. 第45回日本マススク

- リーニング学会学術集会. 埼玉, 2018 年 8 月 (2018.17-18, 会長 大竹明)
- 22) 小林弘典, 山田健治, 長谷川有紀, 梶谷晴香, 大國翼, 野津吉友, 山口清次, 長井篤, 竹谷健: 島根県における OTC 欠損症パイロットスクリーニングの現況. 第 45 回日本マススクリーニング学会学術集会. 埼玉, 2018 年 8 月 (2018.17-18, 会長 大竹明)
- 23) Yamaguchi S, Shibata N, Hasegawa Y, Yamada K, Kobayashi H, Purevsuren J, Yangu Y, Dung VC, Verma IC, Shigematsu Y, Fukao T, Taketani T: Country-specific metabolic diseases detectable by mass spectrometry in Asian countries: symptomatic screening for organic acidemias, fatty acid oxidation defects as well as amino acidemias. The 5th Asian Congress of Inherited Metabolic Diseases. China, 2018 年 8 月 (2018.8.23-26, 会長 Luo Xiaoping)
- 24) 山口清次, 柴田直昭, 長谷川有紀, 山田健治, 小林弘典, 重松陽介, 竹谷健: タンデムマス (TMS) スクリーニング対象疾患のアジア諸国における頻度の多様性: GC/MS と TMS による代謝異常スクリーニング. 第 43 回日本医用マススペクトル学会. 札幌, 2018 年 9 月 (2018.9.6-7, 会長 千葉仁志)
- 25) 長谷川有紀, 山田健治, 小林弘典, 山口清次, 竹谷健: 新生児マススクリーニングで C5DC 高値を示す症例の臨床的背景. 第 60 回日本先天代謝異常学会総会. 岐阜市, 2018 年 11 月 (2018.11.8-10, 会長 深尾敏幸)
- 26) 小林弘典, 大國翼, 中村公俊, 百崎謙, 折居建治, 深尾敏幸, Can Thi Bich Ngoc, Dung Chi Vu, Michael H Gelb, 戸松俊治, 田中美砂, 山田健治, 長谷川有紀, 渡辺淳, 野津吉友, 山口清次, 長井篤, 竹谷健: LC-MS/MS による酵素活性測定によるスクリーニング法はムコ多糖 II 型の偽陽性例を低減する. 第 60 回日本先天代謝異常学会総会. 岐阜市, 2018 年 11 月 (2018.11.8-10, 会長 深尾敏幸)
- 27) 山田健治, 伊藤道徳, 小林弘典, 長谷川有紀, 山口清次, 竹谷健: 新生児マススクリーニングを契機に発見された FLAD 1 変異によるグルタル酸血症 2 型の一例. 第 60 回日本先天代謝異常学会総会. 岐阜市, 2018 年 11 月 (2018.11.8-10, 会長 深尾敏幸)
- 28) 李知子, 山本和宏, 山田健治, 小林弘典, 湯浅光織, 重松陽介, 原圭一, 但馬剛, 竹島泰弘: 新生児タンデムマススクリーニングで異常を認めず, 横紋筋融解症を機に CPT2 欠損症と診断された幼児例. 第 60 回日本先天代謝異常学会総会. 岐阜市, 2018 年 11 月 (2018.11.8-10, 会長 深尾敏幸)
- 29) 武中 優, 関谷 博顕, 立花 久嗣, 千原 典夫, 上田 健博, 関口 兼司, 西野 一三, 大野 欽司, 杉江 秀夫, 戸田 達史: 反復刺激試験で神経筋接合部異常が示唆された Phosphoglucomutase 1 欠損症の一例 (会議録) 第 60 回日本神経学会学術集会 大阪, 2019.22-25
- 30) 田中 雅大(名古屋大学 大学院医学系研究科小児科学), 夏目 淳, 伊予田 邦昭, 金村 英秋, 久保田 雅也, 小島原 典子, 田辺 卓也, 吉永 治美, 新島 新一, 浜野 晋一郎, 三牧 正和, 杉江 秀夫, 福田 冬季子, 前垣 義弘: 熱性けいれん診療ガイドライン 2015 による小児科医の診療行動変化の全国調査 第 60 回日本小児神経学会学術集会 東京 2018.5.31-6.2
- 31) Fukao T: (Invited lecture) Defects in Ketone body metabolism and their newborn screening. The 18th Annual Meeting of Korean Society of Inherited Metabolic Diseases (6/22/2018 Seoul, South Korea)
- 32) Fukao T: (symposium8) Recent advances of defect in ketone body metabolism. The 5th Asian Congress of Inherited Metabolic Diseases, The 17th National Conference on Pediatric Endocrine and Genetic Metabolic Diseases (8/23-26/ 2018 Wuhan, China)
- 33) Sasai H, Ago Y, Otsuka H, Hosokawa J, Fujiki R, Ohara O, Nakajima Y, Ito T, Hara K, Kobayashi M, Tajima G, Sakamoto O, Jun K, Matsumoto S, Nakamura K, Hamazaki T, Kobayashi H, Hasegawa Y, Fukao T: Gene panel study for target metabolic diseases of newborn

- mass screening in Japan -fatty acid oxidation defects-. The 5th Annual International Network for Fatty Acid Oxidation Research and Management symposium (9/2-3/ 2018 Athens, Greece)
- 34) Ago Y, Sugie H, Fukuda T, Otsuka H, Nakama M, Matsumoto H, Abdelkreem E, Sasai H, Fukao T: p.G991A variant in PHKA2 gene may be one major cause of ketotic hypoglycemia in Japanese children. Annual symposium of the society for the study of inborn errors of metabolism 2018 (9/4-9/7/2018 Athens, Greece)
- 35) Alijanpour M, Sasai H, Abdelkreem E, Ago Y, Soleimani S, Moslem L, Yamaguchi S, Rezapour M, Taghi M, Matsumoto H, Fukao T: Beta-Ketothiolase deficiency: unusual clinical presentation of non-ketotic hypoglycemic episodes due to secondary carnitine deficiency. Annual symposium of the society for the study of inborn errors of metabolism 2018 (9/4-9/7/2018 Athens, Greece)
- 36) Sasai H, Ago Y, Otsuka H, Hosokawa J, Fujiki R, Ohara O, Nakajima Y, Ito T, Hara K, Kobayashi M, Tajima G, Sakamoto O, Matsumoto S, Nakamura K, Hamazaki T, Kobayashi H, Hasegawa Y, Fukao T: Gene panel study for target metabolic diseases in newborn mass screening. Annual symposium of the society for the study of inborn errors of metabolism. Annual symposium of the society for the study of inborn errors of metabolism 2018 (9/4-9/7/2018 Athens, Greece)
- 37) Watanabe Y, Fukui K, Tashiro K, Sasai H, Fukao T, Hasegawa K, Y, Uchimura N, Yamashita Y: Urinary organic acid profiles in mitochondrial HMG-CoA synthase deficiency. Annual symposium of the society for the study of inborn errors of metabolism 2018 (9/4-9/7/2018 Athens, Greece)
- 38) 深尾敏幸: 代謝性疾患マススクリーニング診療における遺伝子検査の重要性(意義) 遺伝子変異を同定してフォローする. 日本マス・スクリーニング学会学術集会(第 45 回) (2018 年 8 月 17-18 日 さいたま市)
- 39) 笹井英雄, 深尾敏幸: 代謝性疾患マススクリーニング診療における遺伝子検査の重要性(意義) AMED 深尾班の遺伝子パネルの現状. 日本マス・スクリーニング学会学術集会(第 45 回) (2018 年 8 月 17-18 日 さいたま市)
- 40) 大塚博樹, 木村豪, 吾郷耕彦, 仲間美奈, Abdelkreem Elsayed, 青山友佳, 笹井英雄, 大西秀典, 大沢匡毅, 川島祐介, 小原收, 山口清次, 深尾敏幸: 絶食負荷による 3 ヒドロキシ酪酸脱水素酵素(Bdh1)KO マウスの病態解析. 日本小児科学会学術集会(第 121 回) (2018 年 4 月 20-22 日 福岡市)
- 41) 福井香織, 渡邊順子, 田代恭子, 長井孝二郎, 北城恵史郎, 坂口廣高, 笹井英雄, 長谷川有紀, 深尾敏幸, 山下裕史朗: ミトコンドリア HMG-CoA 合成酵素欠損症における 4-HMP の検討. 日本小児科学会学術集会(第 121 回) (2018 年 4 月 20-22 日 福岡市)
- 42) 笹井英雄, 吾郷耕彦, 大塚博樹, 堀友博, 久保田一生, 細川淳一, 藤木亮次, 小原收, 中島葉子, 伊藤哲也, 原圭一, 小林正久, 但馬剛, 坂本修, 城戸淳, 松本志郎, 中村公俊, 濱崎孝史, 小林弘典, 長谷川有紀, 深尾敏幸: 国内における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解析. 日本人類遺伝学会(第 63 回) (2018 年 10 月 10-13 日 横浜市)
- 43) Abdelkreem E, Magdy R, Sadek A, Abd El Aal M., Sasai H, Fukao T: Inborn Metabolic Errors Presenting with Ketoacidosis: A Case Series from an Egyptian Medical Center. 日本先天代謝異常学会総会(第 60 回) (2018 年 11 月 8-10 日 岐阜市)
- 44) Ago Y, Otsuka H, Abdelkreem E, Sasai H, Nakama M, Aoyama Y, Nishimura Y, Watanabe Y, Fukui K, Akiyama K, Lee T, Nakajima Y, Ito T, Ohnishi H, Fukao T: Characterization of HMGCS2 identified in Japanese patients with its deficiency. 日本先天代謝異常学会総会(第 60 回) (2018 年

- 11月8-10日 岐阜市)
- 45) 伊藤哲哉, 横井克幸, 中島葉子, 深尾敏幸: メチルマロン酸血症の全国調査. 日本先天代謝異常学会総会(第60回)(2018年11月8-10日 岐阜市)
- 46) 大塚博樹, 木村豪, 吾郷耕彦, 仲間美奈, 青山友佳, Elsayed Abdelkreem, 松本英樹, 笹井英雄, 大西秀典, 深尾敏幸: 乳児期の3ヒドロキシ酪酸脱水素酵素(Bdh1)KOマウスにおける絶食負荷試験. 日本先天代謝異常学会総会(第60回)(2018年11月8-10日 岐阜市)
- 47) 吾郷耕彦, 大塚博樹, アブデルクリム エルセイド, 笹井英雄, 仲間美奈, 青山友佳, 西村洋子, 中島葉子, 伊藤哲哉, 深尾敏幸, 渡邊順子, 福井香織, 秋山和政, 李知子: 日本におけるHMGCS2欠損症患者の変異酵素の特徴. 日本先天代謝異常学会総会(第60回)(2018年11月8-10日 岐阜市)
- 48) 大塚博樹, 水野佑也, 三輪友紀, 岩井郁子, 福富久, 神山寿成, 近藤應, 山本裕, 河野芳功, 深尾敏幸: 早産児、極低出生体重児の生後1ヶ月タンデムマススクリーニング再検におけるカルニチン低値例. 日本先天代謝異常学会総会(第60回)(2018年11月8-10日 岐阜市)
- 49) 杉山洋平, 菅原大輔, 但剛, 藤木亮次, 小原 収, 笹井英雄, 深尾敏幸, 一橋光: 新生児マススクリーニング検査後のカラム分離による精査から診断に繋がったイソ吉草酸血症保因者の1例. 日本先天代謝異常学会総会(第60回)(2018年11月8-10日 岐阜市)
- 50) 松本英樹, 山本崇裕, 吾郷耕彦, 笹井英雄, 久保田一生, 木村豪, 小関道夫, 川本典生, 大西秀典, 深尾敏幸: 日本人アスパラギン合成酵素欠損症患者に同定されたASNS遺伝子に対する機能解析. 日本先天代謝異常学会総会(第60回)(2018年11月8-10日 岐阜市)
- 51) 原田 大. 慢性肝疾患の診療に関して: ウイルス性肝疾患とウイルソン病を中心に. 小倉内科医会実地医科シリーズ講演会, 北九州, 2018/4/11
- 52) 大江 晋治, 森野 香帆里, 草永 真志, 本間 雄一, 原田 大. 繰り返しの肝生検による銅含量測定が治療効果判定に必要であったウイルソン病の1例. 第22回ウイルソン病研究会学術集会. 2018/5/12
- 53) 草永 真志, 大江 晋司, 荻野 学芳, 南創太, 宮川 恒一郎, 本間 雄一, 原田 大. 肝細胞の様々なストレスに対する亜鉛の保護作用. 第22回ウイルソン病研究会学術集会. 2018/5/12
- 54) 原田 大. ウイルソン病の分子機構. 第54回日本肝臓学会総会. 2018/6/14
- 55) 原田 大. 銅代謝異常症診療での注意点. 第112回日本消化器病学会九州支部例会. 2018/11/9
- 56) 原田 大. 銅代謝異常の病態と臨床. 第68回かもがわ肝臓カンファレンス. 2019/2/1
- 57) 野口篤子, 高橋勉 「リジン尿性蛋白不耐症の診断と治療」教育講演 九州先天代謝異常症診療ネットワーク会議/第7回九州新生児スクリーニング研究会 2018/6/9 熊本
- 58) 野口篤子, 近藤大喜, 菊地和歌子, 高橋勉 「リジン尿性蛋白不耐症: 血中一酸化窒素とレドックスマーカーの解析」東北代謝異常治療研究会 2018/5/11 仙台
- 59) 野口篤子, 近藤大喜, 菊地和歌子, 高橋勉, 高砂子裕平, 塚原宏一「リジン尿性蛋白不耐症での血中一酸化窒素と酸化ストレスマーカーの測定」第60回日本先天代謝異常学会 2018/11/8 岐阜
- 60) 野口篤子, 高橋勉「リジン尿性蛋白不耐症の疾患概念と臨床像」第27回アミノ酸セミナー 基礎と臨床を結ぶ会 2018/11/16 東京
- 61) 徐朱玟, 先天代謝異常症患者登録制度(JaSMIn)の現状: 患者家族との繋がり, 第60回日本先天代謝異常学会総会, 2018
- 62) 但馬剛, 原圭一, 香川礼子, 津村弥来, 岡田賢, 湯浅光織, 畑郁江, 重松陽介, 山口清次: CPT2欠損症スクリーニング新指標の有用性: 最近の診断例を加えた検討. 第45回日本マススクリーニング学会, さいたま市, 2018年8月17-18日.
- 63) 李知子, 起塚庸, 山田健治, 長谷川有紀, 重松陽介, 但馬剛, 竹島泰弘: 新生児タンデムマススクリーニングで異常指摘されず、横

- 紋筋融解症を機に CPT2 欠損症と診断された幼児例. 第 45 回日本マススクリーニング学会, さいたま市, 2018 年 8 月 17-18 日.
- 64) Tajima G, Hara K, Tsumura M, Kagawa R, Okada S, Yuasa M, Hata I, Shigematsu Y, Yamaguchi S. Newborn screening for carnitine palmitoyltransferase \square II deficiency in Japan using (C16 + C18:1)/C2 and C14/C3. Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism (SSIEM) Annual Symposium 2018, Athens, 2018.9.4-7
- 65) Hara K, Tajima G, Kagawa R, Okada S. Newborn screening for VLCAD deficiency: risk assessment of positive subjects by genetic and enzymatic study. Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism (SSIEM) Annual Symposium 2018, Athens, 2018.9.4-7
- 66) Yuasa M, Hata I, Sugihara K, Isozaki Y, Shigematsu Y, Ohshima Y, Tsumura M, Kagawa R, Okada S, Hara K, Tajima G. Investigation of the beta-oxidation process in MCAD-deficient patients with normal enzyme activity. Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism (SSIEM) Annual Symposium 2018, Athens, 2018.9.4-7
- 67) 但馬剛, 原圭一, 香川礼子, 津村弥来, 岡田賢, 湯浅光織, 畑郁江, 重松陽介, 山口清次: 全国実施が実現した CPT2 欠損症マススクリーニングの新指標に関する検討. 第 63 回日本人類遺伝学会, 横浜市, 2018 年 10 月 11-13 日.
- 68) 但馬剛, 原圭一, 津村弥来, 香川礼子, 岡田賢, 湯浅光織, 畑郁江, 重松陽介, 山口清次: 新指標(C16+C18:1)/C2&C14/C3 による CPT2 欠損症の新生児マススクリーニング. 第 60 回日本先天代謝異常学会, 岐阜市, 2018 年 11 月 8-10 日.
- 69) 麻田智子, 宇藤山麻衣子, 松山美静代, 盛武浩, 澤田浩武, 原圭一, 但馬剛: 横紋筋融解を契機に判明した CPT2 欠損症の兄弟例. 第 60 回日本先天代謝異常学会, 岐阜市, 2018 年 11 月 8-10 日.
- 70) 橋本芽久美, 橋田一輝, 大津成之, 先崎秀明, 原圭一, 但馬剛: 乳幼児期発症重症型と思春期に発症した筋型の CPT2 欠損症同胞例. 第 60 回日本先天代謝異常学会, 岐阜市, 2018 年 11 月 8-10 日.
- 71) 西川 由衣, 三牧 正和, 青天目 信, 石井 淳子, 水野 雄太, 佐々木 亜希子, 永井 佳美, 堀江 豪, 佐々木 元, 本村 あい, 小田 洋一郎. 発作性異常眼球運動から診断に至ったグルコーストランスポーター1 欠損症. 第 121 回日本小児科学会学術集会: 18.04.20-22, 福岡 日本小児科学会雑誌 2018;122(2):262
- 72) 松重 武志, 井上 裕文, 星出 まどか, 岡 桃子, 林 良子, 青天目 信, 長谷川 俊史. グルコーストランスポーター1 欠損症としてフォロー中に白質信号異常を呈した 1 例. 第 60 回日本小児神経学会: 18.05.31-06.02, 千葉 脳と発達 2018;50;(Suppl)S312
- 73) 岩谷 祥子, 下野 九理子, 林 良子, 廣恒 実加, 谷河 純平, 富永 康仁, 青天目 信, 押野 悟, 貴島 晴彦, 大園 恵一. 結節性硬化症における脳磁場計測による高周波律動の検討. 第 60 回日本小児神経学会: 18.05.31-06.02, 千葉 脳と発達 2018;50;(Suppl)
- 74) 谷河 純平, 岡本 伸彦, 富永 康仁, 北井 征宏, 青天目 信, 宮武 聡子, 三宅 紀子, 松本 直通, 木下 タロウ, 村上 良子, 大園 恵一. 先天性 GPI 欠損症と鑑別を要した症例を含む ZTTK 症候群の新規 3 例の検討. 第 60 回日本小児神経学会: 18.05.31-06.02, 千葉 脳と発達 2018;50;(Suppl)
- 75) 王 宜成, 平田哲也, 村上良子, 前田裕輔, 木下タロウ B3GALT4 による GPI アンカー側鎖へのガラクトース付加にはラクトシルセラミドが必要である. 第 37 回日本糖質学会年会 2018-8-28~30 仙台国際センター
- 76) 大里真幸子, 村上良子, 植田康敬, 西村純一, 金倉譲, 木下タロウ PIGT 遺伝子欠損によるインフラマソーム活性化メカニズムの解明 第 55 回日本補体学会学術集会 2018-8-31~9-1 北九州国際会議場 北九州市
- 77) Yoshiko Murakami, Makiko Osato, Yasutaka Ueda, Jun-ichi Nishimura,

Yuzuru Kanakura and Taroh Kinoshita
Mechanism of Autoinflammation in
PIGT-PNH XXVII International
Complement Workshop, 2018-9-16～20
Santa Fe, NM, USA

G . 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