

厚生労働省科学研究費補助金
難治性疾患政策研究事業

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

令和元年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 中村 公俊

令和2(2020)年5月

目次

総括研究報告

研究代表者 中村公俊 熊本大学大学院生命科学研究部小児科学講座 教授

分担研究報告

1. 成人期の診療体制および先天性胆汁酸代謝異常症に関する研究
窪田 満 国立成育医療研究センター 総合診療部 統括部長
2. ビオプテリン代謝異常症に関する研究および成人期の診療体制に関する研究
・フェニルケトン尿症の成人期の診療体制と小児神経伝達物質病のガイドライン作成に関する調査研究
濱崎考史 大阪市立大学発達小児医学 教授
3. アミノ酸代謝異常症の発症頻度に関する研究
・非ケトーシス型高グリシン血症の診療ガイドラインの作成
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
4. グルコーストランスポーター1欠損症に関する研究
・グルコーストランスポーター1欠損症の診療ガイドライン作成に関する研究
伊藤 康 東京女子医科大学小児科 講師
5. シトリン欠損症と高メチオニン血症、シスチン尿症に関する研究
・シスチン尿症の診療ガイドライン改訂に向けた調査研究
長尾雅悦 国立病院機構北海道医療センター 副院長
6. 有機酸代謝異常症に関する研究および重症度分類に関する研究
・先天代謝異常症患者会を通じたの医療者と患者の対等のパートナーシップの確立
村山 圭 千葉県こども病院代謝科 部長
7. 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研究
大竹 明 埼玉医科大学小児科 教授

8. スクリーニング・化学診断及び脂肪酸カルニチン代謝異常症に関する研究
小林弘典 島根大学医学部小児科 助教

9. 糖原病に関する研究
・糖原病診療（ガイドライン 2015 を含む）に関するいくつかの課題
杉江秀夫 常葉大学保健医療学部 教授

10. 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研究
深尾敏幸 岐阜大学大学院医学系研究科小児病態学 教授
笹井英雄 岐阜大学医学部附属病院 助教

11. ガラクトース代謝異常症および特殊ミルクの適応とガイドラインに関する研究
伊藤哲哉 藤田医科大学医学部 教授

12. 銅代謝異常症に関する研究および重症度分類に関する研究
・Wilson 病医療における移行期医療制度の確立、Menkes 病診療ガイドライン
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

13. リジン尿性タンパク不耐症に関する研究および重症度分類に関する研究
高橋 勉 秋田大学大学院医学系研究科小児科学分野 教授

14. 患者会との連携及び患者登録制度に関する研究
奥山虎之 国立成育医療研究センター臨床検査部 統括部長

15. マスクリーニングおよび遺伝学的検査に関する研究
但馬 剛 国立成育医療研究センター研究所マスクリーニング研究室 室長

16. 成人期の医療体制の整備に関する調査研究および疫学・統計担当
・地域遺伝医療システムの構築と成人期医療の検討
羽田 明 千葉大学大学院医学研究院 名誉教授

17. 先天代謝異常症患者の長期神経予後の研究および成人期の医療体制の整備に関する研究
・ケトンフォーミュラ供給量に対する GLUT1 欠損症患者の対応について
青天目 信 大阪大学大学院医学系研究科小児科学 講師

18. 先天性 GPI 欠損症に関する研究

村上良子 大阪大学微生物病研究所 寄附研究部門教授

研究成果の刊行に関する一覧表

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業））
総括研究報告書

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

令和元年度の研究では対象となる 48 疾患の ガイドラインの改訂または新規ガイドラインの作成、 移行期医療と成人期の診療体制の整備、 患者登録制度の推進と患者会の支援、 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をおこなった。ガイドラインの改訂または新規ガイドラインの作成では、26 疾患+2 つの病態の診療ガイドラインの新規作成または改定を完了し、日本先天代謝異常学会の承認を得て、「新生児マススクリーニング対象疾患等診療ガイドライン 2019」（診断と治療社）として、令和元年 9 月に出版した。さらに、新規の診療ガイドラインとして上記以外の 6 疾患について新たにガイドラインを作成した。移行期医療と成人期の診療体制の整備について、成人患者や移行期における課題を明らかにした。その一部は「新生児マススクリーニング対象疾患等診療ガイドライン 2019」にも記載することができた。患者登録制度の推進と患者会の支援については、42 疾患において患者登録を達成した。さらに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については、新生児スクリーニングにおける新規の診断指標を検討したものをガイドラインに追加して出版した。特殊ミルクによる治療の医療上の必要性、代替品の有無、治療が必要となる対象者や補助対象とすべき年齢などを記載した疾患個票に、図表や診療上の注意点などを加筆し、「特殊ミルク治療ガイドブック」として令和 2 年 4 月に出版する予定である(4 月 27 日初版発行)。患者会との連携および患者登録制度、新生児マススクリーニング、診療と患者支援、成人期の診療については、これらの疾患を統合して対応する分担研究を並行して行った。これらの成果について、研究班のホームページ(<http://plaza.umin.ac.jp/~N-HanIMD>)を作成し掲載している。これらの結果として、先天代謝異常症患者の生涯にわたる診療が可能となり、疾患登録と患者会支援が進み、新生児スクリーニングや特殊ミルクなどの課題の解決が進むと考えられる。

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
- 濱崎考史 大阪市立大学大学院医学研究科発達小児医学分野 教授
- 呉 繁夫 東北大学大学院医学系研究科小児病態学分野 教授
- 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小児科・臨床研究部 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
- 笹井英雄 岐阜大学医学部附属病院 助教
- 伊藤哲哉 藤田医科大学医学部小児科・教授
- 児玉 浩子 平成帝京大学 教授
- 高橋 勉 秋田大学小児科 教授

- 奥山虎之 国立成育医療研究センター臨床検査部 統括部長
- 但馬 剛 国立成育医療研究センター研究所・マスキング研究室 室長
- 羽田 明 千葉大学大学院医学研究院 名誉教授
- 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

- 新宅治夫 大阪市立大学大学院医学研究科 特任教授
- 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 助教
- 松橋 徹郎 東北大学大学院医学系研究科小児病態学分野 医員
- 小国弘量 東京女子医科大学小児科 名誉教授
- 高橋 悟 旭川医科大学小児科 講師
- 夏目 淳 名古屋大学大学院医学系研究科障害児(者)医療学 教授
- 柳原恵子 大阪母子医療センター小児神経科 部長
- 下野九理子 大阪大学大学院連合小児発達学研究科 准教授
- 藤井達哉 滋賀県立小児保健医療センター小児科・滋賀県病院事業庁 技監
- 田中藤樹 国立病院機構北海道医療センター小児科・臨床研究部
- 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

- 松本英樹 岐阜大学医学部附属病院 医員
- 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 講師
- 岡山和代 広島国際大学医療栄養学部医療栄養学科 准教授
- 除 朱玟 国立成育医療研究センター臨床検査部 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 東邦大学小児科 教授
- 野口篤子 秋田大学小児科 助教
- 中田邦子 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 広島大学大学院医系科学研究科小児科学 講師
- 津村弥来 広島大学大学院医系科学研究科小児科学 研究員
- 重松陽介 福井大学医学部小児科 客員教授
- 畑 郁江 福井県立病院小児科 主任医長
- 湯浅光織 福井大学医学部小児科 特命助教
- 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
- 大浦敏博 仙台市立病院 副病院長
- 小林博司 東京慈恵会医科大学小児科 准教授
- 小林正久 東京慈恵会医科大学小児科 准教授
- 石毛美夏 日本大学医学部小児科 専任講師
- 市野井那津子 東北大学病院小児科 特任助教
- 沼倉周彦 山形大学小児科 講師
- 味原さや香 埼玉医科大学小児科 助教
- 位田 忍 大阪母子医療センター臨床研究部 部長

- 川井正信 大阪母子医療センター研究所環境影響部門 消化器・内分泌科 副部長
- 濱崎祐子 東邦大学医学部小児腎臓学講座 講師
- 高橋幸利 静岡てんかん・神経医療センター 副院長
- 遠藤文夫 熊本大学大学院生命科学研究部小児科学講座 名誉教授
- 松本志郎 熊本大学大学院生命科学研究部小児科学講座 准教授
- 坂本理恵子 熊本大学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講座 助教
- 澤田貴彰 熊本大学大学院生命科学研究部小児科学講座 大学院生

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 48 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。特殊ミルクによる治療の医療上の必要性、代替品の有無、治療が必要となる対象者や補助対象とすべき年齢などを記載した疾患個票に、図表や診療上の注意点などを加筆し、「特殊ミルク治療ガイドブック」として出版することとした。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、セピアプ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、GPI 欠損症である。

令和元年度の研究では、(1) 対象となる 48 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 138 症例の新規患者登録、患者会の支援、(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・笹井班(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)、斯波班(脂質異常症)、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。

令和元年度の研究では

(1) 対象となる 48 疾患のガイドラインの改訂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

(3) 患者登録制度の推進と患者会の支援

(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をおこなった。特殊ミルクにおける課題は「特殊ミルク治療ガイドブック」として取りまとめて出版することとした。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 9 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」として出版した(9 月 20 日改訂第 2 版発行)。作成した 26 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 26 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。

(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。令和 2 年 2 月 29 日に第 7 回先天代謝異常症患者会フォーラムの開催を予定していたが、COVID-19 感染拡大の影響から、リスクの高い患者が密に集まることを考慮して開催を延期することとなった。また、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として、診療ガイドライン 2019 を作成時に、成人診療科が必要とする情報を選別した。

(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 1,565 名、疾患数は約 70 疾患であり、今年度に 138 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 862 名(55.1%)、女性患者は 701 名(44.8%)、不明 2 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 歳 6 か月であり、中央値は 16 歳 4 か月、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 歳未満の患者が 59.5%と全体の約 6 割、20 歳以上の成人患者は約 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、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おこなった。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った。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作成し、厚生労働省に提出した疾患個票をもとに、「特殊ミルク治療ガイドブック」を作成し、令和2年に出版することとなった(4月27日初版発行)。

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

窪田は小児医療の進歩の結果、先天代謝異常症を持ちつつ成人する患者が増えてきている中で、成人診療への移行状況を調査した。先天代謝異常症を有する移行期の患者が、小児医療から成人診療へ転科することが困難である理由として、成人診療科にカウンターパートがないことが挙げられている。さらに、先天代謝異常症の患者には知的障害や医療的ケアを有する場合もあり、成人診療科への移行が難しいと考えられている。

そこで、国立成育医療研究センターのトランジション外来を受診した患者の中で医療的ケ

アを受けている患者を抽出し、その成人診療への移行状況を調査した。その結果、在宅人工呼吸のような重症患者の移行が格段に難しいわけではなく、移行先との関係が整えば、医療的ケアがあっても成人診療への移行が可能であることが明らかになった。医療的ケアをもつ重症の患者だからといって、成人診療への移行を諦めてはならない。一番重要なことは、少しずつ、成人診療のネットワークと連携していくことであると考えられた。

濱崎は新生児から成人まで妊婦も含めた全てのPKU患者に共通の治療指針を作成しパブリックコメントを終了した。また、瀬川病とセピアプテリン還元酵素(SR)欠損症のガイドラインを作成し、芳香族アミノ酸脱炭酸酵素(AADC)欠損症のガイドラインに遺伝子治療を追加した。

フェニルケトン尿症(PKU)の新しい治療法が開発されるようになり、国際的な治療ガイドラインの見直しが行われるようになり、日本でも新しい治療法の策定が必要となった。このため新生児から成人まで妊婦も含めた全てのPKU患者に共通の治療指針を作成した。PKUの治療ガイドラインとして血中Phe値の維持範囲を米国と同様の基準である2-6 mg/dL(120-360 nmol/mL)とし、年齢性別、妊娠にかかわらず同一基準とした。またBH4反応性PKUの診断と治療基準も改定した。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見えない瀬川病とセピアプテリン還元酵素(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にも遺伝子治療を追加した。チロシン水酸化酵素(TH)欠損症とコハク酸セミアルデヒド脱水素酵素(SSADH)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「非ケトーシス型高グリシン血症(指定難病321)」の診療ガイドラインを作成した。非ケトーシス型高グリシン血症(nonketotic hyperglycinemia, NKH)は、全身性にグリシン

が蓄積する先天性アミノ酸代謝異常症の一つであり、ミトコンドリアに存在する複合酵素であるグリシン開裂酵素系の遺伝的欠損により発症する。多くの症例は生後数日から無呼吸、けいれん重積、意識障害などの重篤な症状を示す。新生児集中治療の進歩により新生児期に死亡する症例は少なくなったが、その後重度の精神運動発達遅滞や難治性てんかんなどを認め、重症心身障害を残すことが多い。デキストロメトルファンなど試みられている薬剤は存在するが、いずれも長期予後を改善するエビデンスはなく、有効な治療は未確立であるため、生涯に渡る医療的ケアが重要になると考えられた。

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、国内でのグルコーストランスポーター1（GLUT1）欠損症の診療ガイドラインを作成した。新たに診断基準を考案し、GLUT1欠損症を疑うために有用な図「表現型スペクトラムと診断への手がかり」と、確定診断への手順とケトン食療法の年齢別選択の参考となる図「確定診断と治療のアルゴリズム」も作成した。治療指針は急性期治療と慢性期管理に分けて、さらにフォローアップ指針、軽症例に対する対応、成人期の課題についてもまとめた。標準治療であるケトン食療法に伴う身体的・精神的・経済的負担を軽減し、治療継続を容易にするサポートが必要とされるとともに、遺伝子治療を含めた新規治療法の実現が期待される。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」における膨大な国内症例の診療情報の分析が未達であり、今回の診療ガイドラインの作成に反映させることはできなかった。将来のガイドライン改訂に備えて、新規治療法も含めた、診療情報を集積していく必要がある。グルコースに代わりケトン体をエネルギー源として供給するKD療法はGLUT1欠損症における標準治療である。てんかん発作やその他の発作性症状、空腹時の一過性の増悪に著効し、発作間欠期の運動異常症の緩徐な改善とともに、認知機能、注意力、覚醒度の向上も期待される。GLUT1欠損症が疑われたならばできるかぎり早期に開始し、そして効果があれば成人期まで維持されるべきであると

考えられた。

長尾はシスチン尿症の診療ガイドラインの内容に改訂を行った。シスチン尿症腎近位尿細管と小腸上皮の二塩基性アミノ酸トランスポーターの遺伝的異常を原因とし、小児期から青年期に渡り発症する尿路結石である。原因遺伝子（rBAT/BAT1）による病型分類が提唱され、日本人に特異的な変異の解明など新たな知見が得られている。2016年に日本先天代謝異常学会より本疾患の診療ガイドライン案を提示しパブリックコメントを求めた。現在までの尿路結石症ガイドラインや小児泌尿器科での診療実績を検討に加え、移行期医療と成人期の診療体制も考慮した内容に改訂を行った。内科的に治療可能なシスチン尿症を小児期早期に発見する意義は大きい。難治性の結石では外科的治療も導入して腎機能低下を防ぐ。食事栄養指導を行いつつ、生涯にわたって注意深いフォローを行い尿路結石の発症予防を行う必要があると考えられた。

村山は先天代謝異常症の患者会で構成されている第7回先天代謝異常症患者会フォーラムの開催を企画した。先天代謝異常症は希少疾患であり、医療者と患者が対等の立場でパートナーシップを確立し、疾患の早期診断、早期治療、新しい治療法の開発に進んで行くことが必要である。今年度は先天代謝異常症の患者会で構成されている第7回先天代謝異常症患者会フォーラムの開催を企画したので、その概要を報告する。

令和2年2月29日に品川にて開催予定で準備を進めていた。昨年は参加者数：患者家族・医療従事者・企業関係者合わせて78名、参加された患者家族会は14団体であった。本年度も同程度の参加を見込んでいたものの、新型コロナウイルスの影響によって開催を急遽見合わせた。こうした場合も含め、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。新型コロナウイルスの影響により開催は叶わなかったが、今後も先天代謝異常症の研究は患者会との綿密な協力のもと実施する意義は十分にあると考えられた。

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、などを示した。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。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のパイロット研究を島根県に続いて長野県でも全県下で開始した。島根県では 2019 年度に 4,454 例、長野県では 10 月末時点で 7,939 例が受検した。何れの県においても精査例はなく、新生児期発症例を含めて OTC 欠損症患者の発見は無かった。また、従来のタンデムマススクリーニングではシトルリン高値のみを指標としていたが、OTC 欠損症ではシトルリンが低値になることに着目し、シトルリン低値のみを指標として OTC 欠損症のスクリーニングを行う方法も一部地域で準備されつつあることが明らかになった。

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。前年度までに相互査読を終えた脂肪酸代謝異常症の診療ガイドラインに対して、パブリックコメントを募り、寄せられた意見を反映しガイドラインを校了した。作成したガイドラインは 2019 年 9 月に「新生児マススクリーニング対象疾患等診療ガイドライン 2019」として発刊された。今後の改訂における課題として、診断確定が困難な例についての取り扱いや、最軽症例と推測される患者の取り扱い、学童期以降の運動制限の是非、成人期の診療におけるエビデンスの少なさなどが挙げられる。

これらに取り組むためにも患者登録・追跡システムの整備が望まれると考えられた。

杉江は糖原病患者の診療および「ガイドライン 2015」について、いくつかの課題を抽出し、抽出した項目 ガイドラインの今後、病型診断における Fernandes 負荷の位置づけ、血球における酵素診断について分析検討した。

ガイドライン公開後の診療動向調査では特に Fernandes 負荷テストの施行状況に変化がみられた。これはガイドラインでグルカゴン負荷テストを推奨しないと記載してあることが反映されていると考えられ、ガイドライン 2015 が診療動向に影響を与えたと考えられた。Fernandes 負荷テストは次第に施行されない傾向にあったが、グルコース負荷テストについては最も多くスクリーニングとして行われていた。Fernandes 負荷テストはスクリーニングとして一定の意義があると考えられた。血球で確定診断できる糖原病は II、III、IV、IXa1、IXb、IXc 型である。Fernandes 負荷テストは一定の意義があるが、酵素診断、遺伝子診断が進歩した現在、その役割は少なくなった。恐らくスクリーニングとしてグルコース負荷を施行し、その後血球での酵素診断、遺伝子検査という形で今後ガイドラインの変更が予想された。

深尾・笹井は「新生児マススクリーニング対象疾患等診療ガイドライン」の 2015 年版の改訂の総括を行なった。2019 年版を作成し、日本先天代謝異常学会の診断基準診療ガイドライン委員会の承認を得て、日本先天代謝異常学会のガイドラインとして出版した。新生児マススクリーニング対象疾患は非常に希少な疾患である。そのため、ほとんどエビデンスレベルとして高い報告はない疾患群であり、前回同様 MINDS に準拠することは困難であるという共通認識からスタートした。今回は改訂素案作成者、グループ内討議、グループ内査読というステップを踏み、推奨度などは前版と同様とした。研究分担者、協力者によるガイドライン改訂委員により、改訂作業を行った。2019 年版においても、前版と同様に各グループでの検討、グループ内査読、別グループ間での査読を経て、日本先天代謝異常学会の診療ガイドライン委員会の承認を得た。そして、日本先天代謝異常学会のガイドラインと

して出版された。この診療ガイドラインはそれぞれ単独で疾患の診断・治療などの管理が行えること、前回のガイドライン以降の情報を加えることなどを念頭に作成され、診療ガイドライン本体の補足としてコラムも盛り込まれている。また、鑑別上の重要疾患である高メチオニン血症、リジン尿性蛋白不耐症、門脈体循環シャントの項も新たに追加した。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、またこれ返に問題点の指摘を读者からも受けていない。全国で開始されたマススクリーニング関連疾患について3-5年というスパンで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。

伊藤(哲)は欧米での新規ガイドラインの内容を踏まえ、日本先天代謝異常学会承認ガイドラインをよりグローバルスタンダードに近く実診療にも即した形へ改訂を行い、学会承認を経て改訂版の出版に至った。特殊ミルク安定供給については、関連学会と連携し特殊ミルク使用ガイドラインを作成した。ガラクトース代謝異常症については International clinical guideline が 2017 年に Journal of Inherited Metabolic Disease に発表されこれがスタンダードとなることから、このガイドラインを踏まえ食事療法の方法、フォローアップ指針をより実際的なものに変更し、他委員の査読の後、日本先天代謝異常学会ガイドライン認定委員会に提出し、パブリックコメントを受けて承認された。特殊ミルク供給体制については近年その使用量が飛躍的に増加し、需要量を供給量が上回ることが懸念されている。このため特殊ミルクを必要とする疾患を扱う各学会、即ち小児内分泌学会、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栄養委員会とも協議を行い、パブリックコメントを経て出版に至った。

児玉は Wilson 病患者のアンケート調査をおこなった。20 歳以上の患者の 50.6%は主治医が小児科医であった。本研究の小児科医から内科医へ主治医が移行した患者(28 人)のうち、現在「困っている」と答えた患者の割合は、移行を自分で決めた患者が 3.6%(1/6 人)であったが、移行を小児科主治医に決めてもらった患者は 17.9%(9/14 人)と、自分で決めた患者の方が、現在「困っている」と答えた割合が明らかに低かった。移行期医療に関して患者が自己決定のできる教育プログラムが必要であると考えられた。現在も小児科医が主治医である 15 歳以上の患者 54 人のうち、今後も継続して小児科医の診療を希望する者が 39 人(47.6%、39/82 人)と多かった。内科医に移行したいと回答した者はわずか 7 人(8.5%)であった。この理由の対応策が今後の課題である。また、30.3%の未回答者もみられることは将来に対する要望も明確でない患者が多いと思われる。この点に関しても、患者に向けたさらなる情報提供が必要と考えられた。Wilson 病の症状は大きく分類すると肝障害と神経障害である。したがって、成人後の診療内科は、肝臓専門医と神経内科医が望ましいと考える。肝臓に関しては日本肝臓学会が協力的で、肝臓専門医との連携が構築されつつある。神経型の患者に関して、日本神経学会や神経内科医との関連構築を模索したが、日本神経学会や神経内科医との連携は非常に難しいことが明らかになった。神経内科医との連携構築が今後の課題であると考えられた。

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。本疾患における高アンモニア血症は離乳期以降に気付かれる事が多い。診断時には多くの症例で食事(または離乳食)を開始している。しかしもとも蛋白嫌いであるケースが多く、少食であったり、野菜摂取が主体となっていて十分なカロリーを摂れていない場合も多い。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。現在までのところ、本疾患における栄養療法、とりわけ特殊ミルクの導入は国内では十分に行われているとは言い難い。その背景としては重症度のばらつきが大きいこと、すべての医療者が特殊ミルクの使用に精通しているわけではないことも一因である。重症度とQOLに応じて必要なケースに適切に導入できるように整備していくことが重要であると考えられた。

奥山は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。2020年2月末までに計12疾患群72以上の疾患に対し1565名の登録があった。図1に疾患郡別分布を、表1に疾患別患者登録数を示す。また、男性患者は862名(55.1%)、女性患者は701名(44.8%)、不明2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6ヶ月、中央値は16歳4ヶ月であり、20歳未満の患者が59.5%と全体の6割を占めていた。先天代謝異常症の移行期及び成人期患者の診療体制に対する検討の必要性について再確認でき、対策を立てるための基礎データを確保することができた。今後も登録情報について継続的に解析を行い、成人期医療への移行を支援するモデル案についてより多方面に検討し、それぞれの患者に対する「最善の医療」を患者家族と一緒に考えていく必要がある。また、先天代謝異常症患者登録制度(JaSMIn)は、様々な活動を通じて「患者家族との繋がり」を維持することができ、新規治療薬の開発に活用できる可能性を見出した。今後も現在の体制を維持、向上するとともに、長期運用に伴う問題の解決、登録情報の関連研究への活用、患者への還元

を推進する必要があると考えられた。

但馬は1)CPT2欠損症の新生児マススクリーニングガイドライン改定をおこなった。2018年度からの2年間で、マススクリーニング陽性児10例をCPT2欠損症罹患者と確定診断した。試験研究当時の症例を含め、マススクリーニング発見患者には急死リスクの明らかな2種類の変異(p.F383Y, p.E174K)が高率に検出された。担当医向けおよび患者家族向けの実践的な対応マニュアルを作成し、各自治体のマススクリーニング精査医療機関へ配布するとともに、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のウェブサイトにPDF版を掲載した。

2)新生児マススクリーニング対象の拡充をおこなった。現行のタンデムマス法に追加可能な7疾患群・ライソゾーム病4疾患・副腎白質ジストロフィー・原発性免疫不全症・先天性サイトメガロウイルス感染症・脊髄性筋萎縮症を検討対象として評価した結果、原発性免疫不全症が最も高いスコアとなった。タンデムマス追加疾患として、 α -ケトチオラーゼ欠損症・全身性カルニチン欠損症・グルタル酸血症2型は、検査の感度・特異度に課題はあるものの、発見されれば予後改善効果が高いことから、対象疾患への追加が望ましいと評価された。

羽田は診療報酬改定時に遺伝学的検査が保健収載された項目について、千葉県内の遺伝医療を担当している医療機関および項目によっては全国の施設から発注された遺伝子検査への対応を進めた。新生児マススクリーニングの新規項目追加における課題も検討した。評価時点で、これまでコメントを記載した症例は170症例となった。多くは千葉県内の千葉大学附属病院遺伝子診療部、千葉県こども病院遺伝診療センターを介したものであり、基本事項以外にコメントで追記すべき事項は少なかった。しかし、他の施設からの発注では、その妥当性に関して、事前に十分検討すべき例もあった。未収載項目に関しても取り組んだ結果、多くの項目に関して令和2年度診療報酬改定において保健収載されることになった。現実にはかずさ遺伝子検査室で受託している検査に関しては、保険収載する方向で検討が進められていると思われた。

青天目は大阪大学医学部附属病院に通院する患者、および glut1 異常症患者会に、ケトンフォーミュラ(KF)供給について、アンケートを行った。GLUT1 欠損症では、食事療法は、思春期を超えたら中止できるかもしれないと当初言われていたが、成人後に診断された症例でも、食事療法が明らかに有効な症例があり、成人後も継続することが必要と判明してきた。KF は、食事療法を続けるために非常に有用で、患者によっては、KF なしでの食事療法継続は困難である。一方で、患者家族も需給が逼迫していることは理解しており、節度を持って KF を利用することに協力できるという患者は多かった。今後も患者に継続的に情報を渡し、持続可能な KF 利用を促すことが重要と考えられた。

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 PIGB、PIGU 遺伝子変異による IGD を報告した。これで 21 種の遺伝子異常による IGD の症例が国内外で約 330 例報告されている。SRL に委託したスクリーニング検査の結果、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 を疑うための基準値 possible<60000。強く IGD を疑う基準値 probable<40000 とした。今年度は 27 件の SRL での FACS 解析を行い、3 人が probable 2 人が possible であった。これらは現在遺伝子解析を行っている。CEA は SRL でのカットオフ値を 2.2ng/ml 以上とすると感度 95.7%、特異度 93.8% で優良なマーカーになり得ることがわかった。疾患範囲を IGD を含めた先天性糖鎖異常症 (CDG) に拡大して実態調査と全国調査を進めて行く。疾患マーカーの検索のためには症例数を増やす必要があるが、希少疾患であるので難しく全国規模の調査研究が必要であると考えられた。

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「新世辞マススクリーニング対象疾患等診療ガイドライン 2015」が作成された。令和元年度の研究班においては、前年度に引き続き、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ることで、「新生児マススクリーニング等診療ガイドライン 2019」を発売することができた。

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。特殊ミルクによる治療の医療上の必要性、代替品の有無、治療が必要となる対象者や補助対象とすべき年齢などを記載した疾患個票に、図表や診療上の注意点などを加筆し、「特殊ミルク治療ガイドブック」として令和 2 年 4 月に出版することとなった (4 月 27 日初版発行)。

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、「新生児マススクリーニング対象疾患等診療ガイドライン 2019」として発行することができた。これまでに、25 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。さらに、特殊ミルク治療ガイドブックの出版することができた。これらを活用することで、本研究班の対象疾患の診療はさらに進むと考えられた。

F . 研究発表

1. 論文発表

- 1) 窪田 満 : 小児期発症慢性疾患をもつ移行期患者に対する医療 . 小児保健研究 78(3):180-185, 2019
- 2) 窪田 満 : 高度医療機関における在宅医療への関わり . 在宅新療 0-100, 4(4) : 321-325, 2019
- 3) 窪田 満 : 臨終の場の実際 . 小児内科, 51(7): 1048-1050, 2019
- 4) 窪田 満 : 子どもと家族を支援する BPS とは . 小児内科, 51(11): 1736-1739, 2019
- 5) 窪田 満 : 小児慢性疾患の移行期医療とは . Journal of CLINICAL REHABILITATION, 28(13): 1246-1251, 2019
- 6) Nakagama Y, et al. Leaky splicing variant in sepiapterin reductase deficiency: Are milder cases escaping diagnosis? *Neurol Genet.* 2019 Mar 25;5(2):e319.
- 7) Kure S, Shintaku H. Tetrahydrobiopterin-responsive phenylalanine hydroxylase deficiency. *J Hum Genet.* 2019 Feb;64(2):67-71.
- 8) 新宅治夫、個別の指定難病 代謝・内分泌系芳香族 L-アミノ酸脱炭酸酵素欠損症[指定難病 323], 日医誌, 2019, 148:S289-290.
- 9) 新宅治夫、個別の指定難病 代謝・内分泌系セピアプテリン還元酵素(SR)欠損症[指定難病 319], 日医誌, 2019, 148:S288-289.
- 10) 新宅治夫、個別の指定難病 代謝・内分泌系フェニルケトン尿症[指定難病 240], 日医誌, 2019, 148:S270.
- 11) 原 圭一、他、経過観察中に BH4 療法を開始した軽症高フェニルアラニン血症の一例. 日本マス・スクリーニング学会誌 29 巻 3 号 257-262 2019 年
- 12) 濱崎考史、代謝機能検査 テトラヒドロピオプテリン負荷試験、小児内科 51 巻 4 号 513-515 2019 年
- 13) 伊藤康, 中務秀嗣 . 発症前診断が早期治療・発症予防につながらなかったグルコーストランスポーター 1 (GLUT1) 欠損症の家族例 . 特殊ミルク情報 2019 ; 55 : 19-23 .
- 14) 伊藤康 . グルコーストランスポーター 1 欠損症 . 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業 / 遺伝性白質疾患・知的障害をきたす疾患の診断・治療・研究システム構築班 編 : 治療可能な遺伝性神経疾患 診断・治療の手引き . 診断と治療社 , 東京 , 2020, p110-113.
- 15) 手塚美智子 , 石川貴雄 , 吉永美和 , 野町祥介 , 東田恭明 , 三觜 雄 , 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代謝異常症検査結果 (2018 年度) . 札幌市衛研年報 2019 ; 46 : 82-87 .
- 16) 長尾雅悦 , 田中藤樹 , 小杉山清隆 . 札幌市における新生児タンデムマススクリーニングの調査研究 ~ 新指標導入後に発見されたカルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ欠損症の第一例 ~ . 札幌市医師会医学会誌 2019 ; 324 (増刊) : 123-124 .
- 17) 長尾雅悦 . 北海道における新生児タンデムマス・スクリーニング . 特殊ミルク情報 2019 ; 55 : 73-75 .
- 18) Miyaaki H, Kobayashi H, Miuma S, Fukusima M, Sasaki R, Haraguchi M, Nakao K: Blood carnitine profiling on tandem mass spectrometry in liver cirrhotic patients. *BMC Gastroenterol* 20(1): 41, 2020
- 19) Yamada K, Ito M, Kobayashi H, Hasegawa Y, Fukuda S, Yamaguchi S, Taketani T. Flavin adenine dinucleotide synthase deficiency due to FLAD1 mutation presenting as multiple acyl-CoA dehydrogenation deficiency-like disease: A case report. *Brain and Development* 41(7)638-642, 2019
- 20) Yamada K, Matsubara K, Matsubara, Watanabe A, Kawakami S, Ochi F, Kuwabara K, Mushimoto Y, Kobayashi H, Hasegawa Y, Fukuda S, Yamaguchi S,

- Taketani T. Clinical course in a patient with myopathic VLCAD deficiency during pregnancy with an affected baby. *JIMD Reports* 49(1):17-20, 2019
- 21) Ishige M, Fuchigami T, Furukawa M, Kobayashi H, Fujiki R, Ogawa E, Ishige N, Sasai H, Fukao T, Hashimoto K, Inamo Y, Morioka I. Primary carnitine deficiency with severe acute hepatitis following rotavirus gastroenteritis. *Journal of Infection Chemotherapy* 25(11):913-916, 2019
 - 22) Yamada K, Osawa Y, Kobayashi H, Hasegawa Y, Fukuda S, Yamaguchi S, Taketani T. Serum C14:1/C12:1 ratio is a useful marker for differentiating affected patients with very long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency from heterozygous carriers. *Mol Genet Metab Rep.* 21:100535, 2019
 - 23) Tanaka M, Natsume J, Hamano SI, Iyoda K, Kanemura H, Kubota M, Mimaki M, Nijima SI, Tanabe T, Yoshinaga H, Kojimahara N, Komaki S, Sugai K, Fukuda T, Maegaki Y, Sugie H.: The effect of the guidelines for management of febrile seizures 2015 on clinical practices: Nationwide survey in Japan. *Brain Dev.* 2020 Jan;42(1):28-34. doi: 10.1016/j.braindev.2019.08.009. 2 .
 - 24) Ago Y, Sugie H, Fukuda T, Otsuka H, Sasai H, Nakama M, Abdelkreem E, Fukao T.: A rare PHKA2 variant (p.G991A) identified in a patient with ketotic hypoglycemia. *JIMD Rep.* 2019 May 28;48(1):15-18. doi: 10.1002/jmd2.12041
 - 25) 武中優, 関口兼司, 関谷博顕, 大野欽司, 杉江秀夫, 松本理器: 神経筋接合部異常が示唆された phosphoglucomutase 1 欠損症の 1 例 *臨床神経学* 2020 27;60(2):152-156
 - 26) Abdelkreem E., Harijan R. K., Yamaguchi S., Wierenga R. K., Fukao T.: Mutation update on ACAT1 variants associated with mitochondrial acetoacetyl-CoA thiolase (T2) deficiency. *Hum Mutat.* 40(10), 1641-1663 (2019).
 - 27) Alijanpour M., Sasai H., Abdelkreem E., Ago Y., Soleimani S., Moslemi L., Yamaguchi S., Rezapour M., Hakimi M. T., Matsumoto H., Fukao T.: Beta-ketothiolase deficiency: A case with unusual presentation of nonketotic hypoglycemic episodes due to coexistent probable secondary carnitine deficiency. *JIMD Rep.* 46(1), 23-27 (2019).
 - 28) 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.* 21(6), 1286-1294 (2019).
 - 29) Ago Y., Sugie H., Fukuda T., Otsuka H., Sasai H., Nakama M., Abdelkreem E., Fukao T.: A rare PHKA2 variant (p.G991A) identified in a patient with ketotic hypoglycemia. *JIMD Rep.* 48(1), 15-18 (2019).
 - 30) Lee T., Takami Y., Yamada K., Kobayashi H., Hasegawa Y., Sasai H., Otsuka H., Takeshima Y., Fukao T.: A Japanese case of mitochondrial 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA synthase deficiency who presented with severe metabolic acidosis and fatty liver without hypoglycemia. *JIMD Rep.* 48(1), 19-25 (2019).
 - 31) Shiraishi H., Yamada K., 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., 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; 2nd report QOL survey. *Mol Genet*

- Metab Rep. 20, 100496 (2019).
- 32) Ishige M., Fuchigami T., Furukawa M., Kobayashi H., Fujiki R., Ogawa E., Ishige N., Sasai H., Fukao T., Hashimoto K., Inamo Y., Morioka I.: Primary carnitine deficiency with severe acute hepatitis following rotavirus gastroenteritis. *J Infect Chemother.* 25(11), 913-916 (2019).
 - 33) Wada Y, Kikuchi A, et al. Biallelic GALM pathogenic variants cause a novel type of galactosemia. *Genet Med.* 2018 Oct 19. [Epub ahead of print]
 - 34) 児玉浩子: メンケス病(指定難病 169) 日医誌指定難病ペディア. 日本医師会雑誌 2019 特別号(1). 148:S286
 - 35) 児玉浩子: ウィルソン病(指定難病 171) 日医誌指定難病ペディア. 日本医師会雑誌 2019 特別号(1). 148:S266
 - 36) Fujisawa C, Kodama H, Hiroki T, Akasaka Y, Hamanoue M.: ATP7A mutations in 66 Japanese patients with Menkes disease and carrier detection A gene analysis. *Pediatrics International* 2019. 61:345-350.
 - 37) Kobayashi S, Yokoi K, Kamioka N, Hamajima N, Ban K, Kodama H, Suzuki S.: A severe case of Menkes disease with repeated bone fracture. *Brain & Development* 2019. 41:878-882.
 - 38) Kusanaga M, Oe S, Ogino N, Minami S, Miyagawa K, Honma Y, Harada M.: Zinc attenuates the cytotoxicity of some stimuli by reducing endoplasmic reticulum stress in hepatocytes. *Int J Mol Sci* 2019. 20:E2192. doi: 10.3390/ijms20092192
 - 39) 原田大 ウィルソン病の病態と診断・治療・予後は? 日本医事新報 2019. 953:62
 - 40) 原田大, 大江晋司: ウィルソン病. デイサーリア臨床研究 2019. 9:80-82
 - 41) 清水教一: ウィルソン病の診断と治療のポイント 日本版ガイドラインの発表をふまえて. 臨床神経学 2019. 59:565-569
 - 42) 清水教一: 銅 Wilson 病. *Clinical Neuroscience* 2019. 37:320-323
 - 43) 児玉浩子: 酢酸亜鉛水和物製剤 ノベルジン 日本病院薬剤師会雑誌 2020. 56
 - 44) Oe S, Honma Y, Yabuki K, Morino K, Kumamoto K, Hayashi T, Kusanaga M, Ogino N, Minami S, Shibata M, Abe S, Harada M.: Importance of a liver biopsy in the management of Wilson disease. *Intern Med* 2020. 59:77-81.
 - 45) Harada M, Honma Y, Yoshizumi T, Kumamoto K, Oe S, Harada N, Tanimoto A, Yabuki K, Karasuyama T, Yoneda A, Shibata M.: Idiopathic copper toxicosis: Is abnormal copper metabolism a primary cause of this disease? *Med Mol Morphol* 2020. 53:50-55
 - 46) Noguchi A, Takahashi T. "Overview of symptoms and treatment for lysinuric protein intolerance." *J Hum Genet.* 2019 Jun 18. doi: 10.1038/s10038-019-0620-
 - 47) 野口篤子、高橋勉 「指定難病ペディア 2019」 日本医師会雑誌 148 特別号(1) 243 リジン尿性蛋白不耐症
 - 48) Maekawa M, Jinnoh I, Matsumoto Y, Narita A, Mashima R, Takahashi H, Iwahori A, Saigusa D, Fujii K, Abe A, Higaki K, Yamauchi S, Ozeki Y, Shimoda K, Tomioka Y, Okuyama T, Eto Y, Ohno K, T Clayton P, Yamaguchi H, Mano N Structural Determination of Lysosphingomyelin-509 and Discovery of Novel Class Lipids from Patients with Niemann-Pick Disease Type C. *Int J Mol Sci.* 2019 Oct 10;20(20).
 - 49) Hoshina T, Seto T, Shimono T, Sakamoto H, Okuyama T, Hamazaki T, Yamamoto T. Narrowing down the region responsible for 1q23.3q24.1 microdeletion by identifying the smallest deletion. *Hum Genome Var.* 2019 Oct 18;6:47.
 - 50) Maekawa M, Jinnoh I, Narita A, Iida T, Saigusa D, Iwahori A, Nittono H, Okuyama T, Eto Y, Ohno K, Clayton PT, Yamaguchi H, Mano N. Investigation of diagnostic performance of five urinary cholesterol metabolites for Niemann-Pick disease type C. *J Lipid Res.* 2019 Dec;60(12):2074-2081.
 - 51) Akyol MU, Alden TD, Amartino H, Ashworth J, Belani K, Berger KI, Borgo A,

- Braunlin E, Eto Y, Gold JI, Jester A, Jones SA, Karsli C, Mackenzie W, Marinho DR, McFadyen A, McGill J, Mitchell JJ, Muenzer J, Okuyama T, Orchard PJ, Stevens B, Thomas S, Walker R, Wynn R, Giugliani R, Harmatz P, Hendriksz C, Scarpa M; MPS Consensus Programme Steering Committee; MPS Consensus Programme Co-Chairs Recommendations for the management of MPS IVA: systematic evidence- and consensus-based guidance.. *Orphanet J Rare Dis.* 2019 Jun 13;14(1):137.
- 52) Clarke LA, Giugliani R, Guffon N, Jones SA, Keenan HA, Munoz-Rojas MV, Okuyama T, Viskochil D, Whitley CB, Wijburg FA, Muenzer J. Genotype-phenotype relationships in mucopolysaccharidosis type I (MPS I): Insights from the International MPS I Registry. *Clin Genet.* 2019 Oct;96(4):281-289.
- 53) Akyol MU, Alden TD, Amartino H, Ashworth J, Belani K, Berger KI, Borgo A, Braunlin E, Eto Y, Gold JI, Jester A, Jones SA, Karsli C, Mackenzie W, Marinho DR, McFadyen A, McGill J, Mitchell JJ, Muenzer J, Okuyama T, Orchard PJ, Stevens B, Thomas S, Walker R, Wynn R, Giugliani R, Harmatz P, Hendriksz C, Scarpa M; MPS Consensus Programme Steering Committee; MPS Consensus Programme Co-Chairs. Recommendations for the management of MPS VI: systematic evidence- and consensus-based guidance. *Orphanet J Rare Dis.* 2019 May 29;14(1):118.
- 54) Yamazaki N, Kosuga M, Kida K, Takei G, Fukuhara Y, Matsumoto H, Senda M, Honda A, Ishiguro A, Koike T, Yabe H, Okuyama T. Early enzyme replacement therapy enables a successful hematopoietic stem cell transplantation in mucopolysaccharidosis type IH: Divergent clinical outcomes in two Japanese siblings. *Brain Dev.* 2019 Jun;41(6):546-550..
- 55) Kumagai T, Terashima H, Uchida H, Fukuda A, Kasahara M, Kosuga M, Okuyama T, Tsunoda T, Inui A, Fujisawa T, Narita A, Eto Y, Kubota M. A case of Niemann-Pick disease type C with neonatal liver failure initially diagnosed as neonatal hemochromatosis. *Brain Dev.* 2019 May;41(5):460-464.
- 56) Okuyama T, Eto Y, Sakai N, Minami K, Yamamoto T, Sonoda H, Yamaoka M, Tachibana K, Hirato T, Sato Y. Iduronate-2-Sulfatase with Anti-human Transferrin Receptor Antibody for Neuropathic Mucopolysaccharidosis II: A Phase 1/2 Trial. *Mol Ther.* 2019 Feb 6;27(2):456-464.
- 57) Toyama S, Migita O, Fujino M, Kunieda T, Kosuga M, Fukuhara Y, Nagahara Y, Li XK, Okuyama T. Liver transplantation: New treatment for mucopolysaccharidosis type VI in rats. *Pediatr Int.* 2019 Feb;61(2):180-189.2.
- 58) 但馬剛：タンデムマススクリーニングの対象疾患に新たに加わったカルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ-2 欠損症. *日本小児科学会雑誌*, 123 (4) 711-722, 2019
- 59) 香川礼子, 但馬剛, 前田堂子, 原圭一, 西村裕, 吉井千代子, 重松陽介：コバラミン代謝障害によるメチルマロン酸血症・ホモシチン尿症関連疾患群のスクリーニング指標に関する検討. *日本マススクリーニング学会誌*, 29 (1) 51-56, 2019
- 60) 但馬剛：プロピオン酸血症. *日本医師会雑誌* 148, 特別号(1) 指定難病ペディア 2019, 279 2019
- 61) 原圭一, 但馬剛, 南花枝, 吉井千代子, 濱崎考史, 新宅治夫：経過観察中にBH4療法を開始した軽症高フェニルアラニン血症の一例. *日本マススクリーニング学会誌*, 29 (3) 257-262, 2019
- 62) 但馬剛：新生児スクリーニングの疫学的評価. *日本マススクリーニング学会誌*, 29 (3) 298-300, 2019
- 63) West 症候群に対する vigabatrin の有効性 . 廣恒実加, 下野九理子, 林 良子, 橘 雅弥, 岩谷祥子, 富永康仁, 松下賢治, 青天目 信,

- 谷池雅子, 大園恵一 . 脳と発達, 51 (4) : 240-244, 2019 .
- 64) West 症候群を発症し、焦点発作が難治に経過した solitary cortical tuber の 1 例 . 桑山良子, 青天目 信, 中井理恵, 谷河純平, 岩谷祥子, 富永康仁, 下野九理子, 柿田明美, 貴島晴彦, 大園恵一 . 大阪てんかん研究会雑誌, 30 (1) : 13-17, 2019
- 65) レノックス・ガストー症候群 . 青天目 信 . 水澤英洋, 五十嵐 隆, 北川泰久, 高橋和久, 弓倉 整 監修・編集, 指定難病ペディア 2019, 日本医師会雑誌 148 (1): p.S103-104, 2019.
- 66) グルコーストランスポーター 1 欠損症 . 青天目 信, 酒井規夫 . 水澤英洋, 五十嵐 隆, 北川泰久, 高橋和久, 弓倉 整 編, 指定難病ペディア 2019, 日本医師会雑誌 . 148(1): p.S281, 2019.
- 67) Quantitative susceptibility mapping (QSM) evaluation of infantile neuroaxonal dystrophy. Fujiwara T, Watanabe Y, Tanaka H, Takahashi H, Nabatame S, Yi W, Tomiyama N. BJR Case Rep, 5 (2) : 20180078, 2019.
- 68) Genetic landscape of Rett syndrome-like phenotypes revealed by whole exome sequencing. Iwama K, Mizuguchi T, Takeshita E, Nakagawa E, Okazaki T, Nomura Y, Iijima Y, Kajiura I, Sugai K, Saito T, Sasaki M, Yuge K, Saikusa T, Okamoto N, Takahashi S, Amamoto M, Tomita I, Kumada S, Anzai Y, Hoshino K, Fattal-Valevski A, Shiroma N, Ohfu M, Moroto M, Tanda K, Nakagawa T, Sakakibara T, Nabatame S, Matsuo M, Yamamoto A, Yukishita S, Inoue K, Waga C, Nakamura Y, Watanabe S, Ohba C, Sengoku T, Fujita A, Mitsuhashi S, Miyatake S, Takata A, Miyake N, Ogata K, Ito S, Saitsu H, Matsuishi T, Goto Y I, Matsumoto, N. J Med Genet, 56 (6) : 396-407, 2019.
- 69) Comprehensive analysis of coding variants highlights genetic complexity in developmental and epileptic encephalopathy. Takata A, Nakashima M, Saitsu H, Mizuguchi T, Mitsuhashi S, Takahashi Y, Okamoto N, Osaka H, Nakamura K, Tohyama J, Haginoya K, Takeshita S, Kuki I, Okanishi T, Goto T, Sasaki M, Sakai Y, Miyake N, Miyatake S, Tsuchida N, Iwama K, Minase G, Sekiguchi F, Fujita A, Imagawa E, Koshimizu E, Uchiyama Y, Hamanaka K, Ohba C, Itai T, Aoi H, Saida K, Sakaguchi T, Den K, Takahashi R, Ikeda H, Yamaguchi T, Tsukamoto K, Yoshitomi S, Oboshi T, Imai K, Kimizu T, Kobayashi Y, Kubota M, Kashii H, Baba S, Iai M, Kira R, Hara M, Ohta M, Miyata Y, Miyata R, Takanashi J I, Matsui J, Yokochi K, Shimono M, Amamoto M, Takayama R, Hirabayashi S, Aiba K, Matsumoto H, Nabatame S, Shiihara T, Kato M, Matsumoto N. Nat Commun, 10 (1) : 2506, 2019.
- 70) Biallelic KARS pathogenic variants cause an early-onset progressive leukodystrophy. Itoh M, Dai H, Horike S I, Gonzalez J, Kitami Y, Meguro-Horike, Kuki I, Shimakawa S, Yoshinaga H, Ota Y, Okazaki T, Maegaki Y, Nabatame S, Okazaki S, Kawawaki H, Ueno N, Goto Y I, Kato, Y. Brain, 142 (3) : 560-573, 2019.
- 71) 青天目 信, 富永康仁, 下野九理子 グルコーストランスポーター1 欠損症 (GLUT1 欠損症) の多数例の検討 特殊ミルク情報, (55) : 33-37, 2019
- 72) 東田好広, 郷司 彩, 森 達夫, 香美祥二, 青天目 信, 下野九理子. 長期間にわたりケトン食療法を行っているグルコーストランスポーター1 (GLUT1) 欠損症の 1 例特殊ミルク情報, (55) : 43-46, 2019
- 73) Wang Y, Maeda Y, Liu YS, Takada Y, Ninomiya A, Hirata T, Fujita M, Murakami Y, Kinoshita T. Cross-talks of glycosylphosphatidylinositol biosynthesis with glycosphingolipid biosynthesis and ER-associated degradation. Nat Commun. 2020 Feb 13; 11(1):860.
- 74) Höchsmann, B., Y. Murakami, M. Osato, A. Knaus, M. Kawamoto, N. Inoue, T.

- Hirata, S. Murata, M. Anliker, T. Eggerman, M. Jaeger, R. Floettmann, A. Höllein, S. Murase, Y. Ueda, J. Nishimura, Y. Kanakura, N. Kohara, H. Schrezenmeier+, P. M. Krawitz+ and T. Kinoshita+. 2019. Complement and inflammasome overactivation mediates paroxysmal nocturnal hemoglobinuria with autoinflammation. *J Clin Invest.* 2019 Dec 2;129(12):5123-5136.
- 75) Knaus, A., F. Kortüm, T. Kleefstra, A. Stray-Pedersen, D. Dukić, Y. Murakami, T. Gerstner, H. van Bokhoven, Z. Iqbal, D. Horn, T. Kinoshita, M. Hempel and P. M. Krawitz.. Mutations in PIGU impair the function of the GPI transamidase complex causing severe intellectual disability, epilepsy and brain anomalies. *Am. J. Hum. Genet.*, 2019 105:395-402.
- 76) Murakami Y, T. T. M. Nguyen,, N. Baratang, P.K Raju, A.Knaus, S. Ellard, G. Jones, B. Lace, J. Rousseau, N.F Ajeawung, A.Kamei, G. Minase, M. Akasaka, N. Araya, E. Koshimizu, J. van den Ende, F. Erger, J. Altmüller, Z. Krumina, J. Strautmanis, I. Inashkina, J. Stavusis, A. E.Gharbawy, J. Sebastian, R.D. Puri, S.Kulshrestha, I. C Verma, E. M. Maier, T. B Haack, A. Israni, J. Baptista, A. Gunning, J. A Rosenfeld, P.Liu, M. Joosten, M.E. Rocha, M. O. Hashem, H. M Aldhalaan, F. S Alkuraya, S. Miyatake, N. Matsumoto, P. Krawitz, E. Rossignol, T. Kinoshita, P. M Campeau. Mutations in PIGB cause an inherited GPI biosynthesis defect with an axonal neuropathy and metabolic abnormality in the severe cases *Am. J. Hum. Genet.*, 2019 105:384-394.
- 77) Ogawa E, Fushimi T, Ogawa-Tominaga M, Shimura M, Tajika M, Ichimoto K, Matsunaga A, Tsuruoka T, Ishige M, Fuchigami T, Yamazaki T, Kishita Y, Kohda M, Imai-Okazaki A, Okazaki Y, Morioka I, Ohtake A, Murayama K. Mortality of Japanese patients with Leigh syndrome: Effects of age at onset and genetic diagnosis. *J Inherit Metab Dis.* 2020 Jan 22. doi: 10.1002/jimd.12218. [Epub ahead of print]
- 78) Shimizu K, Oba D, Nambu R, Tanaka M, Oguma E, Murayama K, Ohtake A, Yoshiura KI, Ohashi H. Possible mitochondrial dysfunction in a patient with deafness, dystonia, and cerebral hypomyelination (DDCH) due to BCAP31 Mutation. *Mol Genet Genomic Med.* 2020 Mar;8(3):e1129. doi: 10.1002/mgg3.1129. Epub 2020 Jan 17.
- 79) Takada R, Tozawa T, Kondo H, Kizaki Z, Kishita Y, Okazaki Y, Murayama K, Ohtake A, Chiyonobu T. Early infantile-onset Leigh syndrome complicated with infantile spasms associated with the m.9185 T>C variant in the MT-ATP6 gene: Expanding the clinical spectrum. *Brain Dev.* 2020 Jan;42(1):69-72. doi: 10.1016/j.braindev.2019.08.006. Epub 2019 Sep 26.
- 80) Kadoya T, Sakakibara A, Kitayama K, Yamada Y, Higuchi S, Kawakita R, Kawasaki Y, Fujino M, Murakami Y, Shimura M, Murayama K, Ohtake A, Okazaki Y, Koga Y, Yorifuji T. Successful treatment of infantile-onset ACAD9-related cardiomyopathy with a combination of sodium pyruvate, beta-blocker, and coenzyme Q10. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2019 Oct 25;32(10):1181-1185. doi: 10.1515/jpem-2019-0205.
- 81) Shimura M, Nozawa N, Ogawa-Tominaga M, Fushimi T, Tajika M, Ichimoto K, Matsunaga A, Tsuruoka T, Kishita Y, Ishii T, Takahashi K, Tanaka T, Nakajima M, Okazaki Y, Ohtake A, Murayama K. Effects of 5-aminolevulinic acid and sodium ferrous citrate on fibroblasts from individuals with mitochondrial diseases. *Sci Rep.* 2019 Jul 22;9(1):10549. doi: 10.1038/s41598-019-46772-x.
- 82) Watanabe S, Kido J, Ogata M, Nakamura

- K. Mizukami T Hyperglycemic hyperosmolar state in an adolescent with type 1 diabetes mellitus. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep.* 2019; 2019: 18-0131. doi: 10.1530/EDM-18-0131
- 83) Momosaki K, Kido J, Yoshida S, Sugawara K, Miyamoto T, Inoue T, Okumiya T, Matsumoto S, Endo F, Hirose S, and Nakamura K Newborn screening for Pompe disease in Japan: report and literature review of mutations in the GAA gene in Japanese and Asian patients. *J Hum Genet.* 2019 Aug;64(8):741-755. doi: 10.1038/s10038-019-0603-7.
- 84) Matsumoto S, Kido J, Sawada T, Endo F, Nakamura K Rhabdomyolysis in organic acidemia patients manifesting with metabolic decompensation. *Hemodial Int.* 2019 Sep 2. doi: 10.1111/hdi.12778.
- 85) Mehta A, Kuter DJ, Salek SS, Belmatoug N, Bembi B, Bright J, Vom Dahl S, Deodato F, Di Rocco M, Göker-Alpan O, Hughes DA, Lukina EA, Machaczka M, Mengel E, Nagral A, Nakamura K, Narita A, Oliveri B, Pastores G, Pérez-López J, Ramaswami U, Schwartz IV, Szer J, Weinreb NJ, Zimran A *Intern Med J.* 2019 May;49(5):578-591. doi: 10.1111/imj.14156. Presenting signs and patient co-variables in Gaucher disease: outcome of the Gaucher Earlier Diagnosis Consensus (GED-C) Delphi initiative.
- 86) Matsumoto S, Häberle J, Kido J, Mitsubuchi H, Endo F, Nakamura K. Urea cycle disorders-update. *J Hum Genet.* 2019 Sep;64(9):833-847. doi: 10.1038/s10038-019-0614-4. Epub 2019 May 20.
- 87) Suzuki Y, Kido J, Matsumoto S, Shimizu K, Nakamura K Associations among amino acid, lipid, and glucose metabolic profiles in childhood obesity. *BMC Pediatr.* 2019 Aug 6;19(1):273. doi: 10.1186/s12887-019-1647-8.
- 88) Sawada T, Kido J, Yoshida S, Sugawara K, Momosaki K, Inoue T, Tajima G, Sawada H, Mastumoto S, Endo F, Hirose S, Nakamura K. Newborn screening for Fabry disease in the western region of Japan. *Mol Genet Metab Rep.* 2020 Jan 11;22:100562. doi: 10.1016/j.ymgmr.2019.100562. eCollection 2020 Mar.
- ## 2. 学会発表
- 窪田 満：小児から成人への移行期医療が目指す最善の医療．第 30 回日本医学会総会 2019 中部（名古屋）講演 2019.4.28
 - 窪田 満：最善の医療としての成人移行期支援（トランジション）．第 10 回日本プライマリ・ケア連合学会学術大会（京都）シンポジウム 2019.5.17
 - 窪田 満：成人移行支援 –実際にどう取り組むべきか– 移行支援コアガイドから—取り組みのノウハウ—.第 66 回日本小児保健協会学術集会（東京）シンポジウム 2019.6.21
 - 窪田 満、古尾谷 侑奈：成人移行支援 –実際にどう取り組むべきか– 模擬カンファレンス、模擬外来．第 66 回日本小児保健協会学術集会（東京）シンポジウム 2019.6.21
 - 窪田 満：プライマリの現場に求められるトランジション医療．第 29 回外来小児科学会学術集会（福岡）講演 2019.8.31,
 - 窪田 満：医療的ケア児の成人移行支援．第 9 回日本小児在宅医療支援研究会（大宮）シンポジウム 2019.9.22,
 - 窪田 満：先天代謝異常患者の移行支援．第 73 回国立病院総合医学会（名古屋）シンポジウム 2019.11.8
 - 窪田 満：小児期発症の慢性疾患患者のための移行医療の実際．第 1 回思春期看護研究会 成人移行期支援 10 周年記念集会（東京）講演 2019.11.9
 - 中釜悠、他：L-dopa 反応性の眼球運動異常発作を呈し、SPR 変異の同定により、セピアプテリン還元酵素欠損症と診断された 1 例、脳と発達、2019、51：S529
 - 久世崇史、他、L-dopa 反応性のジストニアを呈し、遺伝子解析によりセピアプテリン還元酵素(SR)欠損症と診断した 1 例(第 136 回静岡地方会発表症例の続報), 日児誌,2019,123 (9): 1450.

- 11) 芦村 恵、他、フェニルケトン尿症(PKU)合併妊娠の 4 例、日本女性栄養・代謝学会 2019 年 6 月。
- 12) 花山佳子、他、先天性代謝異常フェニルケトン尿症合併妊娠に対する栄養食事指導の経験から、日本病態栄養学会誌、2019 ; 22 : S137.
- 13) 笹井 英雄、他、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 5 年間のまとめ、日本先天代謝異常学会誌、2019 ; 35 : 116.
- 14) 石毛美夏、他、PAH 遺伝子に delS70 変異をもつフェニルケトン尿症患者におけるテトラヒドロピオプテリン反応性の検討、日本先天代謝異常学会誌、2019 ; 35 : 168.
- 15) 岡本 駿吾、他、センダイウイルスベクターを用いた Sepiapterin reductase 遺伝子導入における酵素活性測定による発現解析、第 33 回 日本プテリジン研究会 2019 年 11 月 2 日
- 16) 田中藤樹,長尾雅悦.酵素補充療法を開始したモルキオ病の 2 成人例。北海道・東北 MPS フォーラム 2019 (2019.10.5 . 札幌)
- 17) 田中藤樹,長尾雅悦,小杉山清隆,吉永美和,石川貴雄,手塚美智子,野町祥介,東田恭明,三觜雄. 先天代謝異常症のハイリスクスクリーニングによる診断と経過観察。第 61 回日本先天代謝異常学会総会(2019.10.26 . 秋田)
- 18) 田中藤樹,長尾雅悦,浜田 亮,林三起子,花井潤師,吉永美和,東田恭明,野町祥介,石川貴雄,手塚美智子.新生児マススクリーニングで発見したビタミン B12 欠乏の母子例。第 46 回日本マススクリーニング学会 (2019.11.22 . 沖縄)
- 19) 田中藤樹,長尾雅悦.シトリン欠損による発育不全と脂質異常症 (FTTDCD) に対して MCT ミルクを使用した一例第 33 回日本小児脂質研究会 (2019.12.1 . 熊本)
- 20) 小林弘典,福士勝,山田健治,長谷川有紀,大澤好充,山口清次,竹谷健: オロト酸測定を追加した OTC 欠損症のタンデムマス・スクリーニングパイロット研究. 第 122 回日本小児科学会学術集会 金沢, 2019 年 4 月 (2019.4.19-21 会頭 谷内江昭宏)
- 21) 山口清次: 早く見つけて生涯予防: マススクリーニングの拡大に向けて. 第 122 回日本小児科学会学術集会 金沢, 2019 年 4 月 (2019.4.19-21 会頭 谷内江昭宏)
- 22) 三浦真理子, 福井香織, 田代恭子, 渡邊順子, 山下裕史朗. 当院を受診し診断に至ったシトリン欠損症 25 例の診断契機に関する検討. 第 122 回日本小児科学会学術集会 2019.4.19-21 (金沢)
- 23) 山田健治, 大澤好充, 小林弘典, 長谷川有紀, 山口清次, 竹谷 健. VLCAD 欠損症の診断指標の検討: る紙血および血清の C14:1、C14:1/C2 比、C14:1/C12:1 比、C14:1/C16 比の比較. 第 61 回日本先天代謝異常学会総会. 秋田、2019 年 10 月 (2019.10.24-26, 会長 高橋勉)
- 24) Yasuhiko Ago, Hiroki Otsuka, Hideo Sasai, Yoriko Watanabe, Kaori Fukui, Kazuteru Kitsuda, Yoko Nakajima, Tetsuya Ito, Hidenori Ohnishi, Toshiyuki Fukao. Evaluation of wild-type and 5 variant HMGCS2 expressed in E.coli and human fibroblasts. 第 61 回日本先天代謝異常学会総会 2019.10.24-26 (秋田市)
- 25) 大澤好充,山田健治,小林弘典,長谷川有紀,山口清次,竹谷 健: VLCAD 欠損症の高熱に伴う代謝不全発作に対する低温/平温療法の基礎的検討. 第 61 回日本先天代謝異常学会総会 秋田、2019 年 10 月(2019.10.24-26, 会長 高橋勉)
- 26) 山口清次, 柴田直昭, 長谷川有紀, 小林弘典, 山田健治, 大澤好充, 福田誠司, 竹谷健: タンデムマス・スクリーニング対象疾患のアジア諸国における多様性. 第 61 回日本先天代謝異常学会総会. 秋田、2019 年 10 月 (2019.10.24-26, 会長 高橋勉)
- 27) 大澤好充, 小林弘典, 原圭一, 山田健治, 長谷川有紀, 相崎潤子, 重松陽介, 但馬剛, 山口清次, 竹谷健: タンデムマス・スクリーニング導入前後における VLCAD 欠損症患者の遺伝子型に関する検討. 第 61 回日本先天代謝異常学会総会, 秋田, 2019 年 10 月 (2019.10.24-26, 会長 高橋勉)
- 28) 小林弘典, 大澤好充, 原圭一, 山田健治, 長谷川有紀, 相崎潤子, 重松陽介, 但馬剛, 山口清次, 竹谷健: VLCAD 欠損症患者の遺伝子型はタンデムマス・スクリーニング導入

- 前後で変化している. 第 46 回日本マススクリーニング学会 . 沖縄、2019 年 11 月 (2019.11.22-23, 会頭 知念安紹)
- 29) 大澤好充, 小林弘典, 野津吉友, 大國翼, 山田健治, 長谷川有紀, 山口清次, 竹谷健: 検量線を用いた新しい血清アシルカルニチン分析法による NBS 精密検査での脂肪酸代謝異常症の基準値に関する検討. 第 46 回日本マススクリーニング学会 . 沖縄、2019 年 11 月 (2019.11.22-23, 会頭 知念安紹)
- 30) 坊 亮輔, 粟野 宏之, 西田 浩輔, 藤岡 一路, 西山 敦史, 三宅 理, 飯島 一誠: 新生児マススクリーニングにおける C14:1 偽陽性例では出生後の体重減少が大きい. 第 46 回日本マススクリーニング学会 . 沖縄、2019 年 11 月 (2019.11.22-23, 会頭 知念安紹)
- 31) 小野貴子, 山本若葉, 松澤悠, 竹内浩一, 戸塚実, 福土勝, 但馬剛, 小林弘典: 長野県におけるオルニチントランスカルバミラーゼ欠損症パイロット スクリーニングの実施状況. 第 46 回日本マススクリーニング学会 . 沖縄、2019 年 11 月 (2019.11.22-23, 会頭 知念安紹)
- 32) 山田健治, 山口清次, 竹谷健, 横山和紀, 青木菊麿: 追跡可能な成人ホモシスチン尿症患者の主治医を対象にした長期予後のアンケート調査. 第 46 回日本マススクリーニング学会 . 沖縄、2019 年 11 月 (2019.11.22-23, 会頭 知念安紹)
- 33) 李 知子, 中村公俊, 深尾敏幸, 村山 圭, 小林弘典, 長谷川有紀, 竹島泰弘: 遅発型オルニチントランスカルバミラーゼ欠損症における新生児スクリーニングでのシトルリン値の検討. 第 46 回日本マススクリーニング学会 . 沖縄、2019 年 11 月 (2019.11.22-23, 会頭 知念安紹)
- 34) 武中 優, 関谷博頭, 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 第 60 回日本神経学会学術集会 大阪、2019 年
- 35) 田中雅大, 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 53 回日本てんかん学会学術集会 神戸 2019 年
- 36) 福田 冬季子, 漆畑 伶, 林 泰壽, 石垣 英俊, 平出 拓也, 高橋 正紀, 鈴木 ゆめ, 石毛 美夏, 杉江 秀夫: 進行性筋力低下を示す糖原病 3 型の予後についての調査研究 成人症例の解析. 第 61 回日本小児神経学会名古屋 2019 年
- 37) Ago Y, Otsuka H, Abdelkreem E, Sasai H, Nakama M, Aoyama Y, Watanabe Y, Fukui K, Kitsuda K, Lee T, Nakajima Y, Ito T, Ohnishi H, Fukao T: HMGCS2 deficiency in Japan: Characterization of wild-type and 5 variant proteins in vitro. The 6th Annual International Network for Fatty Acid Oxidation Research and Management symposium (9/1-2/2019 Amsterdam, Netherlands)
- 38) Sasai H, Ago Y, Matsumoto H, Otsuka H, Hosokawa J, Fujiki R, Ohara O, Nakajima Y, Ito T, Hara K, Kobayashi M, Tajima G, Ichinoi N, Sakamoto O, Jun K, Matsumoto S, Nakamura K, Hamazaki T, Kobayashi H, Hasegawa Y, Fukao T: Summary of 5-year gene panel study for target inherited metabolic diseases in newborn screening - fatty acid oxidation defects-. The 6th Annual International Network for Fatty Acid Oxidation Research and Management symposium (9/1-2/2019 Amsterdam, Netherlands)
- 39) Ago Y, Otsuka H, Abdelkreem E, Sasai H, Nakama M, Aoyama Y, Watanabe Y, Fukui K, Kitsuda K, Lee T, Nakajima Y, Ito T, Ohnishi H, Fukao T: HMGCS2 deficiency in Japan: Characterization of wild-type and 5 variant proteins in vitro. Annual symposium of the society for the study of inborn errors of metabolism 2019 (9/3-6/2019 Rotterdam, Netherlands)
- 40) Matsumoto H, Yamamoto T, Nakama M, Otsuka H, Ago Y, Sasai H, Kubota K, Ozeki M, Kawamoto N, Ohnishi H, Fukao T: Functional analysis for asparagine synthetase (ASNS) deficiency: analysis of

- ASNS gene knock-out cells and mutations identified in Japan. Annual symposium of the society for the study of inborn errors of metabolism 2019 (9/3-6/2019 Rotterdam, Netherlands)
- 41) Sasai H, Ago Y, Matsumoto H, Otsuka H, Hosokawa J, Fujiki R, Ohara O, Nakajima Y, Ito T, Hara K, Kobayashi M, Tajima G, Ichinoi N, Sakamoto O, Jun K, Matsumoto S, Nakamura K, Hamazaki T, Kobayashi H, Hasegawa Y, Fukao T: Summary of 5-year gene panel study for target inherited metabolic diseases in newborn screening. Annual symposium of the society for the study of inborn errors of metabolism 2019 (9/3-6/2019 Rotterdam, Netherlands)
- 42) Sasai H, Goto H, Kawashiri M, Yamagishi A, Kuwahara T, Fukao T: Long QT as an important sign for propionic acidemia in two adolescent cases. Annual symposium of the society for the study of inborn errors of metabolism 2019 (9/3-6/2019 Rotterdam, Netherlands)
- 43) Fukao T, Sasai H, Ago Y, Matsumoto H, Otsuka H, Hosokawa J, Fujiki R, Ohara O, Nakajima Y, Ito T, Hara K, Kobayashi M, Tajima G, Ichinoi N, Sakamoto O, Jun K, Matsumoto S, Nakamura K, Hamazaki T, Kobayashi H, Hasegawa Y: Genetic diagnosis has been provided for 260 patients with inherited metabolic diseases positively screened by newborn screening in Japan since 2014. Annual meeting of American Society of Human Genetics 2019 (10/15-19/2019 Huston, USA)
- 44) Nakama M, Otsuka H, Ago Y, Sasai H, Abdelkreem E, Aoyama Y, Fukao T: Do Alu elements in intron affect alternative splicing?: identification of minimum sequence of inducing downstream exon skipping within antisense partial AluSx element in a minigene model. Annual meeting of American Society of Human Genetics 2019 (10/15-19/2019 Huston, USA)
- 45) 深尾敏幸: 特別講演 脂肪酸、ケトン体代謝とその異常症の病態. 日本小児脂質研究会(第33回)(2019年11月30日-12月1日 熊本市)
- 46) 和田陽一, 菊池敦生, 市野井那津子, 坂本修, 竹澤祐介, 岩 伸哉, 新堀哲也, 入月浩美, 中島葉子, 小川えりか, 石毛美夏, 平井洋生, 笹井英雄, 藤木亮次, 伊藤哲也, 小原収, 青木洋子, 小柴生造, 深尾敏幸, 吳 繁夫: Blallelic GALM pathogenic variants cause a novel type of galactosemia. 日本小児科学会学術集会(第122回)(2019年4月19-21日 金沢市)
- 47) 田中靖彦, 李 知子, 笹井英雄, 原 圭一, 但馬 剛, 小林正久, 坂本 修, 依藤 亨, 山田健治, 小林弘典, 長谷川有紀, 山口清次, 中村公俊, 深尾敏幸, 竹島泰弘: タンデムマス・スクリーニングで要精査となり当科を受診した症例の検討. 日本小児科学会学術集会(第122回)(2019年4月19-21日 金沢市)
- 48) Ago Y, Otsuka H, Abdelkreem E, Matsumoto H, Sasai H, Nakama M, Aoyama Y, Akiyama K, Watanabe Y, Fukui K, Nishimura Y, Nakajima Y, Ito T, Ohnishi H, Fukao T: Japanese HMGCS2 deficiency: Confirmation of pathogenicity of 5 variants. 日本小児科学会学術集会(第122回)(2019年4月19日 金沢市)
- 49) Tomatsu S, Kobayashi H, Orii KE, Watanabe J, Iida T, Fukao T: Diagnosis of Mucopolysaccharidoses and Mucopolipidoses by multiplex enzyme assays and GAG analysis. 日本先天代謝異常学会総会(第61回)(2019年10月24-26日 秋田市)
- 50) Tomatsu S, Stapleton M, Kobayashi H, Orii KE, Fukao T: Newborn screening for mucopolysaccharidoses by GAG assay. 日本先天代謝異常学会総会(第61回)(2019年10月24-26日 秋田市)
- 51) 中島葉子, 横井克幸, 深尾敏幸, 伊藤哲哉: メチルマロン酸血症の全国調査による治療法の検討. 日本先天代謝異常学会総会(第61回)(2019年10月24-26日 秋田市)
- 52) 吾郷耕彦, 大塚博樹, 笹井英雄, 渡邊順子, 福井香織, 橘田一輝, 中島葉子, 伊藤哲哉,

- 大西秀典, 深尾敏幸: ヒト繊維芽細胞と大腸菌での発現系における HMGCS2 variant の評価. 日本先天代謝異常学会総会(第 61 回) (2019 年 10 月 24-26 日 秋田市)
- 53) 和田陽一, 菊池敦生, 市野井奈津子, 坂本修, 岩澤伸也, 竹澤祐介, 新堀哲也, 入月浩美, 中島葉子, 小川えりか, 石毛美夏, 平井洋生, 笹井英雄, 藤木亮次, 伊藤哲哉, 小原收, 青木洋子, 深尾敏幸, 呉 繁夫: GALM の両アレル性変異はガラクトース血症 型を呈する. 日本先天代謝異常学会総会(第 61 回) (2019 年 10 月 24-26 日 秋田市)
- 54) 李 知子, 吉井勝彦, 吉田 悟, 菅 健敬, 中公俊, 深尾敏幸, 村山 圭, 小林弘典, 長谷川有紀, 竹島泰弘: 遅発型オルニチントランスカルバミラーゼ欠損症における新生児スクリーニングでのシトルリン値の検討. 日本先天代謝異常学会総会(第 61 回) (2019 年 10 月 24-26 日 秋田市)
- 55) 松本英樹, 仲間美奈, 笹井英雄, 吾郷耕彦, 久保田一生, 大西秀典, 川島菜奈, 江坂幸宏, 宇野文二, 深尾敏幸: ヒトアスパラギン合成酵素の発現と活性測定法の模索 アスパラギン合成酵素欠損症の病態解明を目指して. 日本先天代謝異常学会総会(第 61 回) (2019 年 10 月 24-26 日 秋田市)
- 56) 横山真以, 笹井英雄, 松本英樹, 仲間美奈, 山本崇裕, 吾郷耕彦, 増江道哉, 桑原直樹, 桑原尚志, 深尾敏幸: 低身長を契機に発見され短期間に急速な心機能の悪化を認めたミトコンドリア A3243G 変異の 9 歳女児例. 日本先天代謝異常学会総会(第 61 回) (2019 年 10 月 24-26 日 秋田市)
- 57) 湯浅光織, 杉原啓一, 磯崎由宇子, 大嶋勇成, 畑 郁江, 飯島弘之, 窪田 満, 市野井那津子, 深尾敏幸, 重松陽介: タンデムマス・スクリーニングで発見された β -ケトチオラーゼ欠損症の 2 例. 日本先天代謝異常学会総会(第 61 回) (2019 年 10 月 24-26 日 秋田市)
- 58) 笹井英雄, 吾郷耕彦, 松本英樹, 大塚博樹, 細川淳一, 藤木亮次, 小原 收, 中島葉子, 伊藤哲哉, 原 圭一, 小林正久, 但馬 剛, 市野井奈津子, 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: 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の 5 年間のまとめ. 日本先天代謝異常学会総会(第 61 回) (2019 年 10 月 24-26 日 秋田市)
- 59) 笹井英雄, 吾郷耕彦, 松本英樹, 赤川翔平, 秋葉和壽, 長谷川行洋, 小林正久, 仲間美奈, 青山友佳, 深尾敏幸: HSD17B10 タンパクを用いた HSD10 病の酵素活性測定. 日本先天代謝異常学会総会(第 61 回) (2019 年 10 月 24-26 日 秋田市)
- 60) 仲間美奈, 笹井英雄, 窪田 満, 長谷川有紀, 藤 亮次, 奥山虎之, 小原 收, 深 敏幸: 三頭酵素欠損症患者における欠失及びプライミング異常を誘導する深部イントロン変異の同定. 日本人類遺伝学会(第 64 回) (2019 年 11 月 6-9 日 長崎市)
- 61) 和田陽一, 菊池敦生, 市野井那津子, 坂本修, 岩澤伸哉, 竹澤祐介, 新堀哲也, 入月浩美, 中島葉子, 小川えりか, 石毛美夏, 平井洋生, 笹井英雄, 藤木亮次, 伊藤哲哉, 小原收, 青木洋子, 小柴生造, 深尾敏幸, 呉 繁夫: GALM の両アレル性変異はガラクトース血症 IV 型を呈する. 日本人類遺伝学会(第 64 回) (2019 年 11 月 6-9 日 長崎市)
- 62) 深尾敏幸, 笹井英雄, 吾郷耕彦, 松本英樹, 大塚博樹, 細川淳一, 藤木亮次, 小原 收, 中島葉子, 伊藤哲哉, 原 圭一, 小林正久, 但馬剛, 市野井那津子, 城戸 淳, 中村公俊, 松本志郎, 濱崎考史, 小林弘典, 長谷川有紀: 新生児マススクリーニング対象代謝疾患の遺伝子診断. 日本人類遺伝学会(第 64 回) (2019 年 11 月 6-9 日 長崎市)
- 63) 大國 翼, 小林弘典, 田中美砂, 飯田哲生, 渡辺 淳, 野津吉友, 戸松俊治, 折居建治, 深尾敏幸, 竹谷 健: タンデムマスを用いたムコ多糖症スクリーニング法の時短法の開発. 日本マススクリーニング学会学術集会(第 46 回) (2019 年 11 月 22-23 日 那覇市)
- 64) 小林正久, 笹井英雄, 深尾敏幸, 石毛信之, 大橋十也, 井田博幸: 新生児マススクリーニングで C5-OH 持続高値例の遺伝子型についての検討. 日本マススクリーニング学会学術集会(第 46 回) (2019 年 11 月 22-23 日 那覇市)
- 65) 笹井英雄, 伊藤哲哉, 但馬剛, 中村公俊, 濱崎考史, 深尾敏幸, 松本英樹, 吾郷耕彦, 細

- 川淳一, 藤木亮次, 小原 収, 原 圭一, 中島葉子, 小林正久, 市野井那津子, 坂本 修, 城戸 淳, 松本志郎, 小林弘典, 長谷川有紀: 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 5 年間のまとめ. 日本マススクリーニング学会学術集会(第 46 回)(2019 年 11 月 22-23 日 那覇市)
- 66) Wada et.al. Biallelic GALM pathogenic variants cause type IV galactosemia. Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism 2019 annual symposium, 4 September, 2019, Rotterdum, the Netherlands.
- 67) 伊藤哲哉、中村公俊他 難治性てんかん治療におけるケトンフォーミュラ等特殊ミルク供給の問題点 第 61 回日本小児神経学会、2019 年 5 月 31 日、名古屋
- 68) 中村公俊、高橋幸利他 ケトンフォーミュラの適正使用に向けて: 薬事小委員会主催セミナー1 第 61 回日本小児神経学会、2019 年 5 月 31 日、名古屋
- 69) 中村公俊、高橋幸利 ケトンフォーミュラの適正使用に向けて 第 53 回日本てんかん学会学術集会、2019 年 10 月 31 日、神戸
- 70) 小林昌平, 川上武昭, 阪本優介, 宗形光敏, 児玉浩子, 高橋秀依, 中村悠輔, 山岸喜彰, 工藤敏之, 伊藤清美: メンケス病モデル動物マク라마ウスにおける CuGTSM の体内動態の検討. 日本薬学会第 139 年回.2019.03.20-23 千葉
- 71) 大江晋司, 谷本彩, 烏山司, 米田晃敏, 熊元啓一郎, 本間雄一, 柴田道彦, 原田大, 矢吹慶, 原田昇, 吉住朋晴: 特発性銅中毒症の 1 例. 第 23 回日本ウイルソン病研究会. 2019.5.18 東京
- 72) 林歩実, 西原明子, 笹本光起, 清水教一, 青木継稔: 解離性運動障害と診断された Wilson 病の 1 例. 第 23 回日本ウイルソン病研究会. 2019.5.18 東京
- 73) 服部美来, 星野廣樹, 清水教一, 青木継稔: 小児期に診断された Wilson 病症例における Kayser-Fleischer 角膜輪の出現頻度に関する検討. 第 23 回日本ウイルソン病研究会. 2019.5.18 東京
- 74) 岡山和代, 児玉浩子, 除朱玟, 奥山虎之: Wilson 病診療ガイドラインでの移行期医療に関する検討 ウイルソン病患者を対象とした アンケート調査. 第 23 回日本ウイルソン病研究会. 2019.5.18 東京
- 75) Kudo T, Yamagishi Y, Nakamura Y, Inoue T, Kawakami T, Kobayashi S, Saito K, Koga H, Kodama H, Munakata M, Takahashi H, Fukami T, Ito K.: Pharmacokinetics of CuDTSM and CuATSM in a mouse model of Menkes disease. PSWC(Pharmaceutical Sciences World Congress) 2020.05.22-27 Canada.
- 76) 野口篤子、高橋勉 「国内リジン尿性蛋白不耐症の遺伝学的特徴と成人期の課題」 第 61 回日本先天代謝異常学会 会長企画 2019/10/25 秋田市
- 77) 徐 朱玟, 先天代謝異常症患者登録制度 (JaSMIn): 先天代謝異常症患者の診療科移行に関するアンケート調査, 第 61 回日本先天代謝異常学会総会, 2019
- 78) 但馬 剛: マススクリーニング対象疾患の診断・治療の最近の話題. 第 122 回日本小児科学会学術集会モーニング教育セミナー 1 「はやくぼくをみつけて~早期スクリーニングの重要性」
- 79) 但馬 剛: 先天代謝異常症の新生児マススクリーニング: 「ガスリー」から「タンデムマス」さらに先へ. 第 10 回北海道先天代謝異常症研究会, 札幌市, 2019 年 7 月 6 日
- 80) Tajima G, Hara K, Tsumura M, Kagawa R, Utsunomiya A, Okada S, Yuasa M, Hata I, Shigematsu Y, Yamaguchi S: Neonatal screening for carnitine palmitoyltransferase II deficiency in Japan using (C16 + C18:1)/C2 and C14/C3. International Society for Neonatal Screening (ISNS) 10th International Symposium / 11th Asia Pacific Regional Meeting, Hangzhou, China, Sep 19-22, 2019.
- 81) Tajima G, Maeda Y, Fukao T: Clinical, biochemical and genetic pictures of propionic acidemia patients detected by neonatal screening in Japan. International Society for Neonatal

- Screening (ISNS) 10th International Symposium / 11th Asia Pacific Regional Meeting, Hangzhou, China, Sep 19-22, 2019.
- 82) Hara K, Okada S, Aisaki J, Tajima G: Screening of MCAD deficiency in Japan: 18-years' experience of enzymatic and genetic evaluation. International Society for Neonatal Screening (ISNS) 10th International Symposium / 11th Asia Pacific Regional Meeting, Hangzhou, China, Sep 19-22, 2019.
- 83) Shigematsu Y, Yuasa M, Sugisaka K, Hata I, Tajima G: A simple diagnostic test for carnitine-palmitoyltransferase I deficiency using tandem mass spectrometer. International Society for Neonatal Screening (ISNS) 10th International Symposium / 11th Asia Pacific Regional Meeting, Hangzhou, China, Sep 19-22, 2019.
- 84) 但馬剛：先天代謝異常症の新生児マススクリーニング：「ガスリー」から「タンデムマス」さらに先へ。第 14 回香川先天代謝異常症研究会，高松市，2019.10.11
- 85) 但馬剛：先天代謝異常症の新生児マススクリーニング：「ガスリー」から「タンデムマス」さらにその先へ。第 68 回広島新生児研究会，広島市，2019.12.14
- 86) 但馬剛：先天代謝異常症の新生児マススクリーニング：「ガスリー」から「タンデムマス」さらにその先へ。第 8 回山口県新生児研究会，山口市，2020.2.13
- 87) Shin NABATAME, Rie NAKAI, Ryoko Hayashi, Junpei TANIGAWA, Koji TOMINAGA, Kuriko KAGITANI-SHIMONO, Keichi OZONO. Biochemical and Clinical Characteristics Correlations in Glucose Transporter 1 Deficiency Syndrome in a Single Center Study. AAN2019, the 71st American Academy of Neurology Annual Meeting: 19.05.09, Philadelphia, USA. Genetic,
- 88) 青天目信 第 13 回 ケトン食療法の実際・薬物療法併用の工夫 香川小児てんかん懇話会：19.09.13，香川
- 89) 青天目信 長期間の高脂質食の継続が必要な GLUT1 欠損症の長期経過について 第 3 回 TG 学会：19.10.19，東京
- 90) 青天目信「小児期発症のてんかん性脳症 up to date」第 53 回日本てんかん学会シンポジウム 8 先天性 GPI 欠損症 19.10.31 神戸。
- 91) 村上良子 シンポジウム 補体系と臨床医学 -up to date- 補体と発作性夜間ヘモグロビン尿症 (PNH) をはじめとする GPI 欠損症 第 122 回日本小児科学会学術集会 2019-4-19~21 金沢 発表は 20 日
- 92) 王 宣成、平田哲也、柳芸石、村上良子、前田裕輔、木下タロウ B3GALT4 は GPI アンカー側鎖のガラクトースをも転移する (ポスター発表) 第 38 回日本糖質学会年会 2019-8-19~21 名古屋大学 発表は 20 日
- 93) 村上良子 シンポジウム 1 「広がる補体の可能性—基礎研究・病態—」赤血球と補体：発作性夜間ヘモグロビン尿症をはじめとする GPI 欠損症第 56 回日本補体学会学術集会 2019-8-23~24 東京 発表は 23 日
- 94) Yoshiko Murakami A Novel Structure of GPI Anchored Proteins; The Ethanolamine Phosphate on the Second Mannose Bridges Proteins 25th International Symposium on Glycoconjugate (Glyco 25) 2019-8-25~31 Milano イタリア 口頭発表は 29 日

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

令和元年度厚生労働行政推進調査事業費（難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業））
「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」 分担研究報告書

分担研究課題名： 成人期の診療体制および先天性胆汁酸代謝異常症に関する研究

分担研究者： 窪田 満 （国立成育医療研究センター 総合診療部 統括部長）

研究要旨

医療の進歩により、先天代謝異常症を持ちつつ成人する患者が増えてきている。そのため、小児医療から成人医療へのトランジションに関する問題が注目されている。先天代謝異常症を有する移行期の患者が、小児医療から成人診療へ転科することが困難である理由として、成人診療科にカウンターパートがないことが挙げられている。さらに、先天代謝異常症の患者には知的障害や医療的ケアを有する場合もあり、成人診療科への移行が難しいと考えられている。

そこで、国立成育医療研究センターのトランジション外来を受診した患者の中で医療的ケアを受けている患者を抽出し、その成人診療への移行状況を調査した。その結果、在宅人工呼吸のような重症患者の移行が格段に難しいわけではなく、移行先との関係が整えば、医療的ケアがあっても成人診療への移行が可能であることが分かった。

研究協力者：なし

A．研究目的

小児医療の進歩の結果、小児期発症の慢性疾患の死亡率が減少し、疾患を持ちながら成人する患者が増えている。しかし、小児医療では成人特有の病態に対応できないにもかかわらず、成人した患者が小児医療に留まることが多く、適切な「移行期医療」が提供されているとは言いがたい。

先天代謝異常症を有する移行期の患者が小児医療から成人医療へ転科することが困難である理由として、成人診療科にカウンターパートがないことが挙げられている。そのため、疾患そのものに関しては小児科医である先天代謝異常症専門医が継続的に診ていき、その上で成人診療科との併診を行って、全身管理や合併症の管理を行うことが望まれている。しかし、特に知的障害や医療的ケアを有する患者の場合、成人診療科との部分的な併診でさえも難しいと考えられている。

そこで国立成育医療研究センターのトランジション外来を受診した患者の中で、医療的ケアを受けている患者を抽出し、その成人診療への移行状況を調査した。

B．研究方法

トランジション外来が開設された2015年9月から2019年8月までの4年間で、トランジション外来に紹介された患者は344名（男性175名、女性169名）であった。そのうち、在宅療養指導管理料を算定している患者を抽出して検討した。

（倫理面への配慮）

本研究は患者を特定した情報を扱わず、倫理審査は不要である。

C．研究結果

トランジション外来を受診した344名中74名が在宅療養指導管理料を算定されていた。彼らを医療的ケア児（者）と定義して検討した。図1にその結果を示す。

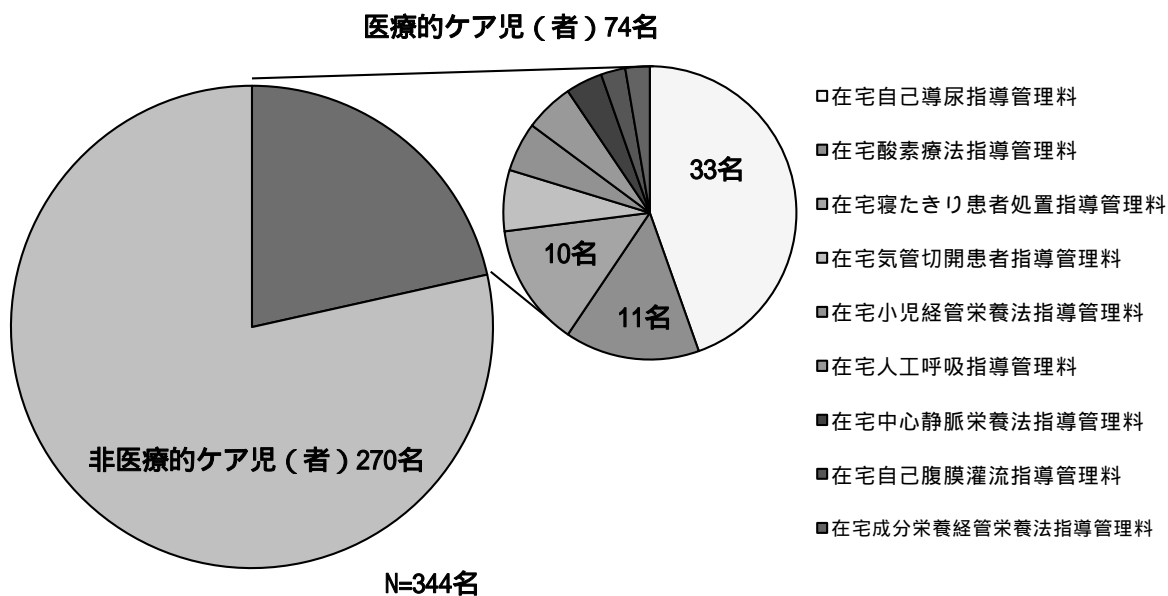


図1. 医療的ケア児（者）の割合

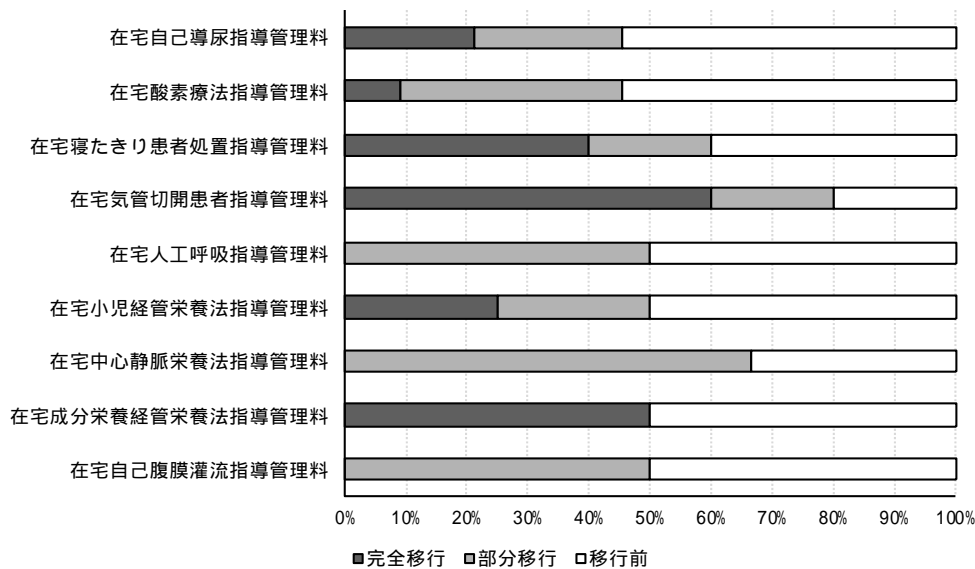


図2. 医療的ケア児（者）の成人移行の割合

医療的ケア児（者）の中では、在宅自己導尿指導管理料算定患者が33人と最多であった。また、在宅寝たきり患者処置指導管理料算定患者が10人と多くはなかった。

この74名の患者の成人移行の割合を検討したところ、図2に示す通り、比較的軽症の在宅自己導尿指導管理料算定患者が移行しやすいわけではなく、また、在宅寝たきり患者処置指導管理料算定患者や在宅気管切開患者指導管理料算定患者が移行しにくいわけでもなかった。

D．考察

重症患者の成人移行が難しいかと考えていたが、意外にも医療的ケアの種類で成人移行の割合に変化はなかった。どのような医療的ケアを受けていても、部分移行を含めると半分が成人移行できていた。

その理由としては、国立成育医療研究センターが、移行先として、積極的に成人を診ているプライマリ・ケア医をカウンターパートにしていることが挙げられる。今までは、カウンターパートとして、高度医療機関の専門医に紹介し、診療を断られることが多かった。しかし、プライマリ・ケア医は、特に知的障害や医療的ケアを有する患者を受け入れてくださることが多く、移行先の第一候補である。彼らはもともと全人的な医療を掲げており、包括性と継続性が強みである。また、在宅診療（訪問診療）を行っているプライマリ・ケア医であれば、医療的ケア児（者）の医療機器の管理や物品の払い出し等も可能である。それが前述のように重症の医療的ケア児（者）でも、部分移行を含めると半分が成人移行できた理由と考えられる。

もちろん、無条件にプライマリ・ケア医が引き受けてくださるわけではない。特に先天代謝異常症の様に、成人診療に専門医がない分野では、急変時も含め、最初は小児診療科が責任をもってバックアップすることが必要である。そして最終的には、急変時にも成人診療ネットワークの中で対応し、入院、入所施設の成人の専門医との連携もともたらうように移行していくことが重要である。診療の多くが成人診療科

に移行した後も、小児診療科の医師は成人診療科の医師からのコンサルトにこたえ、主治医としての責任を果たしていかなばならない。その上で成人診療ネットワークの中に入ることが、その患者にとっての最善の医療であると考えられる。この方法は、先天代謝異常症の様な稀な疾患で、かつ、医療的ケアを有するような患者であっても有用な方法である。

E．結論

医療的ケアをもつ重症の患者だからといって、成人診療への移行を諦めてはならない。一番重要なことは、少しずつ、成人診療のネットワークと連携していくことである。

F．研究発表

1. 論文発表

- 1) 窪田 満：小児期発症慢性疾患をもつ移行期患者に対する医療．小児保健研究 78(3):180-185, 2019
- 2) 窪田 満：高度医療機関における在宅医療への関わり．在宅新療0-100, 4(4):321-325, 2019
- 3) 窪田 満：臨終の場の実例．小児内科, 51(7):1048-1050, 2019
- 4) 窪田 満：子どもと家族を支援するBPSとは．小児内科, 51(11):1736-1739, 2019
- 5) 窪田 満：小児慢性疾患の移行期医療とは．Journal of CLINICAL REHABILITATION, 28(13):1246-1251, 2019

2. 学会発表

- 1) 窪田 満：小児から成人への移行期医療が目指す最善の医療．第30回日本医学会総会2019中部（名古屋）講演2019.4.28
- 2) 窪田 満：最善の医療としての成人移行期支援（トランジション）．第10回日本プライマリ・ケア連合学会学術大会（京都）シンポジウム2019.5.17
- 3) 窪田 満：成人移行支援 -実際にどう取り組むべきか- 移行支援コアガイドから -取り組みのノウハウ- ．第66回日本小児保健協会学術集会（東京）シンポジウム2019.6.21

- 4) 窪田 満、古尾谷 侑奈：成人移行支援－実際にどう取り組むべきか－ 模擬カンファレンス、模擬外来．第 66 回日本小児保健協会学術集会（東京）シンポジウム 2019.6.21
- 5) 窪田 満：プライマリの現場に求められるトランジション医療．第 29 回外来小児科学会学術集会（福岡）講演 2019.8.31,
- 6) 窪田 満：医療的ケア児の成人移行支援．第 9 回日本小児在宅医療支援研究会（大宮）シンポジウム 2019.9.22,
- 7) 窪田 満： 先天代謝異常患者の移行支援．第 73 回国立病院総合医学会（名古屋）シンポジウム 2019.11.8
- 8) 窪田 満： 小児期発症の慢性疾患患者のための移行医療の実際．第 1 回思春期看護研究会成人移行期支援 10 周年記念集会（東京）講演 2019.11.9

G．知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む。）

1. 特許情報

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

分担研究課題名：ピオプテリン代謝異常症に関する研究および成人期の診療体制に関する研究

フェニルケトン尿症の成人期の診療体制と小児神経伝達物質病のガイドライン作成に
関する調査研究

分担研究者： 濱崎 考史（大阪市立大学発達小児医学教授）

フェニルケトン尿症(PKU)の新しい治療法が開発されるようになり、国際的な治療ガイドラインの見直しが行われるようになり、日本でも新しい治療法の策定が必要となった。このため新生児から成人まで妊婦も含めた全ての PKU 患者に共通の治療指針を作成しパブリックコメントを 2019 年 5 月 31 日に終了した。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プテリン還元酵素(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にも遺伝子治療を追加した。チロシン水酸化酵素(TH)欠損症とコハク酸セミアルデヒド脱水素酵素(SSADH)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。

研究協力者 新宅治夫
大阪市立大学大学院医学研究科特任教授

A．研究目的

PKUの新しい治療指針を世界的な基準を元に作成する。AADC欠損症のガイドラインに遺伝子治療を追加する。TH欠損症とSSADH欠損症について成人例があれば指定難病に登録する。

B．研究方法

PKU の治療指針について 2012 年の日本の第 2 次改訂を基に 2014 年の米国と 2017 年のヨーロッパの治療指針を参考に第 3 次改訂を行った。瀬川病患者 25 人、SR 欠損症 2 人、AADC 欠損症 6 人、TH 欠損症 1 人、SSADH 欠損症 3 人について調査しガイドラインの作成を行った。

（倫理面への配慮）

当院での倫理委員会での承認を受け、インフォームドコンセントを書面により取得して実施した。

C．研究結果

PKUの治療ガイドラインとして血中Phe値の維持範囲を米国と同様の基準である2-6 mg/dL (120-360 nmol/mL)とし、年齢性別、妊娠にかかわらず同一基準とした。またBH4反応性PKUの診断と治療基準も改定した。瀬川病は新規に遺伝子解析で5例診断した。SR欠損症は昨年度に第2例目（乳幼児がエクソーム解析で診断）と第3例目（16歳の瀬川病疑いの女児でプテリジン分析と遺伝子解析で診断）が発見されたが今年度は発見されなかった。AADC欠損症は日本の患者6人に対して遺伝子治療が実施され成人1例を含む全ての患者で良好に経過している。TH欠損症は2例目が宮城こども病院精神科で今年度に発見された。在胎23週の超低出生体重児で筋緊張低下を認め修正6ヵ月で眼球変異が出現しエクソーム解析でTH遺伝子の複合ヘテロ変異を同定し診断された。

E．結論

PKUの新しい治療基準を策定したことにより予期せぬ妊娠などに対する母性PKUも

リスクを回避できると考えられる。これまで治療のなかったAADC欠損症に新しい遺伝子治療が実施されるようになりガイドラインにも追記した。TH欠損症の第2例目が発見されたが成人例では無かった。SSADH欠損症の成人例は発見されなかった。

F . 研究発表

1. 論文発表

- ・ Nakagama Y, et al. Leaky splicing variant in sepiapterin reductase deficiency: Are milder cases escaping diagnosis? *Neurol Genet.* 2019 Mar 25;5(2):e319.
- ・ Kure S, Shintaku H. Tetrahydrobiopterin-responsive phenylalanine hydroxylase deficiency. *J Hum Genet.* 2019 Feb;64(2):67-71.
- ・ 新宅治夫、個別の指定難病 代謝・内分泌系芳香族 L-アミノ酸脱炭酸酵素欠損症[指定難病 323], *日医誌*, 2019, 148: S289-290.
- ・ 新宅治夫、個別の指定難病 代謝・内分泌系セピアプテリン還元酵素(SR)欠損症[指定難病 319], *日医誌*, 2019, 148: S288-289.
- ・ 新宅治夫、個別の指定難病 代謝・内分泌系フェニルケトン尿症[指定難病 240], *日医誌*, 2019, 148: S270.
- ・ 原 圭一、他、経過観察中に BH4 療法を開始した軽症高フェニルアラニン血症の一例. *日本マス・スクリーニング学会誌* 29 巻 3 号 257-262 2019 年
- ・ 濱崎考史、代謝機能検査 テトラヒドロピオプテリン負荷試験、*小児内科* 51 巻 4 号 513-515 2019 年

2. 学会発表

- ・ 中釜悠、他：L-dopa 反応性の眼球運動異常発作を呈し、SPR 変異の同定により、セピアプテリン還元酵素欠損症と診断された 1 例、*脳と発達*、2019, 51: S529
- ・ 久世崇史、他、L-dopa 反応性のジストニアを呈し、遺伝子解析によりセピアプテリン還元酵素(SR)欠損症と診断した 1 例(第 136 回静岡地

方会発表症例の続報), *日児誌*, 2019, 123 (9): 1450.

- ・ 芦村 恵、他、フェニルケトン尿症(PKU)合併妊娠の 4 例、*日本女性栄養・代謝学会* 2019 年 6 月.
- ・ 花山佳子、他、先天性代謝異常フェニルケトン尿症合併妊娠に対する栄養食事指導の経験から、*日本病態栄養学会誌*、2019; 22: S137.
- ・ 笹井 英雄、他、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 5 年間のまとめ、*日本先天代謝異常学会誌*、2019; 35: 116.
- ・ 石毛美夏、他、PAH 遺伝子に deIS70 変異をもつフェニルケトン尿症患者におけるテトラヒドロピオプテリン反応性の検討、*日本先天代謝異常学会誌*、2019; 35: 168.
- ・ 岡本 駿吾、他、センダイウイルスベクターを用いた Sepiapterin reductase 遺伝子導入における酵素活性測定による発現解析、第 33 回日本プテリジン研究会 2019 年 11 月 2 日

G . 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

分担研究報告書

分担研究課題名：アミノ酸代謝異常症の発症頻度に関する研究

非ケトーシス型高グリシン血症の診療ガイドラインの作成

分担研究者： 呉 繁夫（東北大学大学院医学系研究科小児病態学分野）

研究要旨

今年度は、「非ケトーシス型高グリシン血症（指定難病 321）」の診療ガイドラインを作成した。非ケトーシス型高グリシン血症(nonketotic hyperglycinemia, NKH)は、全身性にグリシンが蓄積する先天性アミノ酸代謝異常症の一つであり、ミトコンドリアに存在する複合酵素であるグリシン開裂酵素系の遺伝的欠損により発症する。多くの症例は生後数日から無呼吸、けいれん重積、意識障害などの重篤な症状を示す。新生児集中治療の進歩により新生児期に死亡する症例は少なくなったが、その後重度の精神運動発達遅滞や難治性てんかんなどを認め、重症心身障害を残すことが多い。デキストロメトルフアンなど試みられている薬剤は存在するが、いずれも長期予後を改善するエビデンスはなく、有効な治療は未確立であるため、生涯に渡る医療的ケアが重要になる。

研究協力者氏名（所属・職名）

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・助教）

松橋 徹郎（東北大学大学院医学系研究科小児病態学分野・医員）

A．研究目的

新生児期に重篤な中枢神経障害症状を呈するアミノ酸代謝異常症、「非ケトーシス型高グリシン血症」の診療ガイドラインを作成し、本患者の診断、治療、管理に役立てる。

B．研究方法

論文検索を実施し、自験症例における経験も考慮して、現時点での知見を集約した。

（倫理面への配慮）

本研究には、遺伝子検索結果や診療録などの個人情報に含まれておらず、症例報告などの臨床研究にも該当しない。

C．研究結果

非ケトーシス型高グリシン血症の、疾患概要、疫学、臨床病型、症状および検査所見、特殊検査、鑑別診断、診断基準、急性期および慢性期の管理、成人期の問題、の各項目について調査結果を集約して、それぞれの現時点でのコンセンサスを記載した。

D．考察

多くの症例は生後数日で無呼吸、けいれん重積、意識障害などの重篤な症状を示す新生児発症型である。集中治療の進歩により新生児期の死亡は減ったが、その後重度の精神運動発達遅滞や難治性てんかんなどを認めるため、成人期を含めた長期の管理が重要になる。

E．結論

新生児集中治療により生命予後は大きく改善したが、神経学的な長期予後は依然として厳しく、生涯に渡る医療的ケア支援が重要になる。

F．研究発表

作成した「非ケトーシス型高グリシン血症の診療ガイドライン」を添付する。

1. 論文発表
なし

2. 学会発表
なし

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

分担研究課題名
「グルコーストランスポーター1欠損症に関する研究」

グルコーストランスポーター1欠損症の診療ガイドライン作成に関する研究

分担研究者： 伊藤 康 （東京女子医科大学 講師）

研究要旨

生涯にわたる診療支援を目指した、国内でのグルコーストランスポーター1（GLUT1）欠損症の診療ガイドラインを作成した。新たに診断基準を考案し、GLUT1欠損症を疑うために有用な図「表現型スペクトラムと診断への手がかり」と、確定診断への手順とケトン食療法の年齢別選択の参考となる図「確定診断と治療のアルゴリズム」も作成した。治療指針は急性期治療と慢性期管理に分けて、さらにフォローアップ指針、軽症例に対する対応、成人期の課題についてもまとめた。標準治療であるケトン食療法に伴う身体的・精神的・経済的負担を軽減し、治療継続を容易にするサポートが必要とされるとともに、遺伝子治療を含めた新規治療法の実現が期待される。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」における膨大な国内症例の診療情報の分析が未達であり、今回の診療ガイドラインの作成に反映させることはできなかった。将来のガイドライン改訂に備えて、新規治療法も含めた、診療情報を集積していく必要がある。

研究協力者氏名

小国弘量（東京女子医科大学小児科 名誉教授）
高橋 悟（旭川医科大学小児科 講師）
夏目 淳（名古屋大学大学院医学系研究科障害児
(者)医療学 教授）
柳原恵子（大阪母子医療センター小児神経科 部長）
青天目信（大阪大学大学院医学系研究科小児科 講
師）
下野九理子（大阪大学大学院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 小児
科・滋賀県病院事業庁技監）

A．研究目的

グルコーストランスポーター1（glucose transporter type 1；GLUT1）欠損症は、ケトン体を脳の代替エネルギー源として供給するケトン食（KD）療法が有効な疾患であり、患者のquality of lifeを著しく改善さ

せる [3-5,8-12]。早期発見・治療が行われれば、発作予後、知的予後を大きく改善させる可能性もあり、見逃してはならない疾患といえる。GLUT1欠損症の生涯にわたる診療支援を目指したガイドラインを作成した。

B．研究方法

わが国で実施された患者実態調査 [6]、および海外文献[3,4]に基づき、診療指針を作成した。疾患概要、診断の基準、治療と管理（急性期治療・慢性期管理）に加えて、フォローアップ指針、軽症例に対する対応、成人期の課題についてもまとめた。

新生児マススクリーニング対象疾患等診療ガイドラインの「基本的な考え方」に基づいて、治療法の推奨度、およびエビデンスレベル（III以上のみ）を明記した。検査および治療薬の保険適用については、本報

告書では割愛した。

診療ガイドライン案に対する研究協力者による助言、批判的校閲を修了し、現在先天代謝異常学会の診療ガイドライン委員会に提出中である。学会承認後、日本小児神経学会ガイドライン委員会にパブリックコメントを求める手続きを行う予定である。

(倫理面への配慮)

本研究では個人情報を取り扱わず、倫理委員会承認は不要である。

C. 研究結果

GLUT1欠損症の診療ガイドライン案の作成

疾患概要

グルコーストランスポーター1 (glucose transporter type 1; GLUT1) 欠損症 (OMIM 606777) は、脳へのグルコース輸送 (図1) [1,2] の障害により、エネルギー産生が低下し脳機能障害をきたす代謝性脳症である。大多数に *SLC2A1* 遺伝子 (1p34.2) におけるヘテロ接合性の *de novo* 変異や、重症例では microdeletion を認め、ハプロ不全が発症に関与する [3-7]。認知障害、運動異常症 (運動失調、痙縮、ジストニアなど) などの慢性神経症状や、てんかん性、非てんかん性の発作性症状を呈し、多様な臨床症状の組み合わせによって特徴付けられる (図2) [4]。表現型スペクトラムは幅広く、臨床的重症度も軽度の運動および認知機能障害から重度の神経学的障害まで様々である。重度の表現型 (古典型) は、治療抵抗性の乳児期発症発作、その後の発達遅滞・知的障害、後天性小頭症、そして運動失調・痙縮・ジストニアなどの組み合わせを伴う複合的運動異常症を呈する。本症は治療可能な疾患であり、ケトン体を脳の代替エネルギー源として供給するケトン食 (KD) 療法は根本的かつ第一選択の治療法である [3-5, 8-12]。

疫学

欧米を中心に約 200 人が診断されている [3]。デンマーク人における *SLC2A1* 変異の頻度は約 1:83,000 と推定された [13]。日本小児神経学会が支援する共同研究におけるわが国の全国実態調査では 80 人以上の存在が確認されている (2020年3月時点)。

診断の基準

1. 臨床病型

GLUT1 欠損症では、発症時期や臨床像による一般的な病型分類はない。表現型は幅広く、重症度も様々で、GLUT1 蛋白の残存活性に依存したスペクトラム症とみなすべきである。残存活性が 50% となる大領域欠失、ナンセンス、フレームシフト、スプライシング部位変異などの蛋白合成が中断される変異では重度の表現型 (古典型) を示す [14]。残存活性が 50-75% となるミスセンス変異では症状は軽症化し、75% 以上の活性を有している場合には、一過性の軽微な症候のみを示す例 (軽症例) もある。

2. 主要症状および臨床所見 [3-6, 15, 16] (図2)

初発症状

けいれん発作、異常眼球運動発作 (オプソクローヌス様・眼振様)、無呼吸・チアノーゼ発作が乳児期に認められる。

慢性神経症状

知的障害、運動失調、痙性 (麻痺の有無にかかわらず)、ジストニアなどの運動異常症を呈し、任意の組合せで出現する。

(1) 認知機能障害

認知機能は正常から重度の知的障害まで様々である。知的障害は 80~98% で観察されるが、しばしば軽度である。重度知的障害は、早発型の古典的表現型においてより頻度が多く、頭囲の成長とも関連する。

(2) 運動異常症

運動症状は、空腹、疲労で増強し、糖質摂取、休息によって改善することがあるが、古典的表現型の患者でははっきりした誘因なく悪化することもある。約 90% に歩行障害があり、失調性または痙性歩行またはその両者からなる。運動失調症は通常は軽度で変動する。痙性麻痺が強いと、自力で歩けないこともある。言語障害の頻度も多く、痙性、失調性および運動過剰性の混合性構音障害の形をとる。運動異常症には、動作時ジストニア、舞踏アテトーゼ、ミオクローヌス、振戦、チックおよび常同症の様々な組み合わせが含まれる。ジストニアは最も多い運動異常症で遠位優位で、歩行や走行時に悪化する。

発作性症状

発作性症状の典型的な誘発因子は空腹（特に早朝空腹）と運動である。疲労、睡眠不足、発熱、感染症などの併発疾患、および心理的ストレスも誘因となるが、自然にも起こりえる。そして、糖質摂取、休息、睡眠により改善する。軽症例では、発作性症状が本症の唯一の症状ということもある。特に、発作性労作誘発性ジスキネジア、早期発症欠神てんかん、ミオクロニー脱力発作てんかんの患者では、GLUT1 欠損症を考慮する必要がある。

(1) てんかん発作

本症の中核的症状であり、患者の80~90%に認める。通常は乳児期前半に発症し、成人期はまれである。発作型は様々で、約70%で複数の発作型を有する。全般性強直間代発作および欠神発作が多く、他にミオクロニー発作、非定型欠神発作、焦点発作、脱力発作、強直発作を認め、まれにスパズムもある。低月齢発症や、多様な発作型および脳波所見を呈するてんかんでは GLUT1 欠損症を考慮するべきである。また、抗てんかん薬治療に対する抵抗性や KD 療法に対する劇的な反応も診断を強く示唆する。

(2) 非てんかん性発作

患者の約30%に生じ、発作性運動異常症（発作性労作誘発性ジスキネジア、発作性非運動誘発性ジスキネジア、周期性運動失調症、ジストニア、舞蹈病、ミオクローヌス、パーキンソニズム）、発作性脱力・運動麻痺、発作性疼痛（頭痛など）、一過性眠気、発作性嘔吐、発作性身体違和感から成る。発作は通常数分から数時間続き、その頻度は1日に数回から年に数回と幅広い。持続的な運動で誘発される発作性ジスキネジアが本症の唯一の症状であることもある。複数の発作性症状を有する場合には、診断に対する非常に良い手がかりとなる。

非神経症状

溶血性貧血を伴う症例が数例、重度の成長ホルモン欠乏による成長不全を伴う症例が1例報告されている。また、自覚的不調を改善するために糖質を過剰摂取し、肥満や脂肪肝に至った症例もある。

3. 参考となる検査所見 [3,4,6] (図3)

髄液検査

(1) 髄液糖低値：検査所見では血糖値が正常

であるにもかかわらず、髄液糖は40mg/dL (2.2 nmoL/L) 未満、髄液糖/血糖比は0.45 未満 (平均0.35) と低値であることが診断への手がかりとなる。

(2) 髄液乳酸値低~正常値：髄液乳酸値が高値の場合、中枢神経系の嫌氣的解糖系の亢進を反映し、本症は否定的となる。

(3) 髄液細胞数正常、髄液蛋白正常値

脳波検査

背景脳波の徐波化を認める。てんかん波を認めないことも多いが、初期は焦点性徐波化や棘徐波を、そして成長とともに2.5~4Hzの全般性棘徐波を認める。脳波異常が食事やグルコース静注で改善する。

頭部MRI検査

ほとんどの症例で正常であるか、大脳萎縮、髄鞘化遅延、皮質下白質の散在性高信号など特異的な所見を示すことがある。

脳¹⁸FDG-PET所見

広汎な皮質の糖代謝低下、内側側頭葉領域と視床におけるさらに強い糖代謝低下と基底核における相対的糖代謝亢進を認める。

4. 診断の根拠となる特殊検査 [3-6] (図3)

遺伝子解析

2019年12月時点では保険収載されていない。大多数にSLC2A1遺伝子(1p34.2)におけるヘテロ接合性の*de novo*変異を認め、ハプロ不全が発症に関与する。孤発症例が多いが、家族例の報告も散見される。

赤血球取り込み試験

GLUT1は血液脳関門の血管内皮細胞と赤血球に存在し、RIで標識した3-O-メチル-D-グルコース(3-OMG)の取り込み試験によって中枢神経系へのグルコース輸送活性をみることができ、髄液糖低値および遺伝子異常がない場合に研究目的で検討されることもある。内皮細胞や赤血球におけるGLUT1による細胞内から細胞外へのグルコース放出は低下しているが、細胞外から細胞内への取り込みは正常であるため、3-OMG取り込み試験では正常となるまれな変異も報告されている[17]

5. 鑑別診断 [3,4,15]

髄液糖低値を呈する疾患（低血糖性疾患、髄膜炎、クモ膜下出血、けいれん重積症、寄生虫

症など)との鑑別は難しくない。シャントバルブ穿刺による髄液採取でも髄液糖が低値となることがある。家族例では、常染色体優性遺伝形式のてんかんに関与する他の遺伝子異常症も考慮される。非てんかん性発作はチャネロパチーの主症状でもあるので鑑別が必要である。呼吸鎖異常症、ピルビン酸デヒドロゲナーゼ欠損症、メープルシロップ尿症のような中間代謝異常症ではてんかん発作または発作性運動異常症が絶食により起こりえる。全国実態調査では、確定診断前に、てんかん、脊髄小脳変性症、痙性対麻痺(複合型)、脳性麻痺、ミトコンドリア病、原因不明の神経変性疾患、周期性嘔吐症、小児交互性片麻痺などと診断されていた。

6. 診断基準 [3,4,6]

GLUT1 欠損症を疑う臨床症状、および診断への手がかりを図2に示す。

疑診

(1) 乳児期発症の初発症状「2 主要症状および臨床所見の を参照」

(2) 認知機能障害、後天性小頭症「2 主要症状および臨床所見の -(1)を参照」

(3)(複合的)運動異常症「2 主要症状および臨床所見の -(2)を参照」

(4) てんかん発作(特に、早期発症全般てんかん)「2 主要症状および臨床所見の -(1)を参照」

(5) 非てんかん性発作(特に、発作性労作誘発性ジスキネジア)「2 主要症状および臨床所見の -(2)を参照」

(6) 症状が空腹、疲労で増悪し、糖質摂取、休息で改善

(7) 慢性神経症状の程度が変動

(8) 脳波異常が食事やグルコース静注で改善

(9) KD 療法による症状の改善

(10)(1)～(5)の症状や(6)～(9)の特徴を認める家族の存在

(1)～(5)のうち1つ以上の症状、および(6)～(10)のうち1つ以上の特徴や家族歴があれば、疑診例とする。

確定診断(図3)

(1)(低血糖の不在下で)髄液糖低値、および髄液乳酸低～正常値「3 参考となる検査所見の を参照」

(2) 病因となる *SLC2A1* 遺伝子変異の同定「

4 診断の根拠となる特殊検査の を参照」

(3) 赤血球 3-O-methyl-D-glucose 取り込み能の低下「4 診断の根拠となる特殊検査の を参照」

疑診例に対し、(1)～(3)のうち1つ以上を認める時、確定診断とする。

治療と管理

1. 急性期の治療

本症においては、てんかん発作および非てんかん性発作が急性期症状となる。けいれん発作が5分以上持続すれば抗けいれん薬治療を行う。KD 療法中で低血糖が原因であれば通常の高血糖の対応を行う。理論的に GLUT1 機能を抑制するジアゼパム、フェノバルビタールの使用については利益が上回る場合には慎重投与でもよい(推奨度;D)。非てんかん性発作(てんかん発作との区別が難しい場合もある)に対しては、意識消失を伴わない場合、安静、KD 療法中ならチーズなどのケトン体産生に有利な食材の補食、睡眠で改善を待つ(推奨度;C)[4]

2. 慢性期の管理

対症療法 [4,8]

(1) 自己管理(推奨度;B)

増悪因子となる、空腹(特に早朝空腹時)、運動、体温上昇(発熱、暑い日、入浴)、疲労を回避する。理論的に GLUT1 の機能を抑制する飲食物(エタノール、カフェイン)は避けておいた方がよい。

(2) 薬物治療

てんかん発作は抗てんかん薬に対して治療抵抗性である。発作型によって抗てんかん薬を選択することになるが(推奨度;B)、炭酸脱水酵素阻害剤であるアセタゾラミドやゾニサミドが有効との報告もある(推奨度;C)。アセタゾラミドは発作性運動異常症を治療する上での選択肢ともなる。一方、アセタゾラミド、ゾニサミド、トピラメートは炭酸脱水酵素を阻害し、代謝性アシドーシスを増強することで腎結石の原因にもなりうることからその使用は慎重にすべきとの意見もある(推奨度;D)。理論的に GLUT1 の機能を抑制する薬物(フェノバルビタール、抱水クロラル、ジアゼパム、バルプロ酸、テオフィリンおよび三環系抗うつ薬)の使

用については利益が上回る場合には慎重投与でもよい(推奨度;D)。実際、ベンゾジアゼピン系やバルプロ酸で発作が制御されていることもある。

(3) 理学療法

基本のおよび応用的動作能力の改善、維持を目的に行う。

食事療法 [3-5, 8-12] (推奨度;B)

グルコースに代わりケトン体をエネルギー源として供給する KD 療法は GLUT1 欠損症における標準治療である。てんかん発作やその他の発作性症状、空腹時の一過性の増悪に著効し、発作間欠期の運動異常症の緩徐な改善とともに、認知機能、注意力、覚醒度の向上も期待される。GLUT1 欠損症が疑われたならばできるかぎり早期に開始し、そして効果があれば成人期まで維持されるべきである(図3)[3,4,10]

本症は、KD 療法用の調製粉乳であるケトンフォーミュラ(明治 817-B)の適応疾患であり、乳児早期からの治療も可能である。どの KD を導入するかは、年齢、病状、患者・家族のコンプライアンスも考慮して選択する。導入時に絶食は必要とせず、外来でも治療を開始することはできるが、栄養士を含む連携チームによる周到なモニタリングを必要とする。果物、野菜、穀物などが制限されるため、ビタミン・ミネラル・食物繊維が不足する。必要に応じて、欠乏しやすい水溶性ビタミン、L-カルニチン、ミネラルを内服薬で補充する(推奨度;B)。

その他の治療 [3,4,18] (エビデンスレベル;II)

食用油トリヘプタノインは、GLUT1 欠損症の有望な治療法としての初期報告にもかかわらず、発作症状に対するランダム化プラセボ対照二重盲検クロスオーバー試験では有効性を示せなかった [ClinicalTrials.gov : NCT02960217]。

治療の展望 [19]

最近、GLUT1 欠損症モデルマウスに対し、アデノ随伴ウイルスベクターを用いてヒト *SLC2A1* 遺伝子を導入した結果、運動機能と髄液糖低値の改善がえられたという研究成果も報告されており、今後の臨床応用が期待される。

「シックデイ」の対応

食欲不振時、発熱時、疲労時に症状が増悪する可能性があるが、他の先天代謝異常症にみられる緊急性を要する重篤な急性増悪はない。内

服薬については、KD 療法中であることと、シロップ薬や糖質を含む粉薬は投与禁止であることを記載する。錠剤やカプセルを用いるが、粉碎や脱カプセルが必要な時には乳糖などの賦形剤も投与禁止と記載する。同様に、輸液を要する場合にはグルコースを含まない製剤で補液するが、低血糖時や経口摂取不良が長期化する時、さらには災害時に KD を用意できない時も、グルコース入りの輸液治療を含めて一時的な KD の中断はやむを得ない。運動異常症の増悪は補食や安静で様子をみる。てんかん発作については状況によって入院での薬剤治療を検討する。

フォローアップ指針

1. 一般的評価と栄養学的評価 [4,11,12,20]

KD 療法が適正に行われているか、治療による副作用がないかを評価する。KD 療法の合併症として、嘔気/嘔吐・下痢・便秘などの胃腸症状、易感染性、高脂血症、高尿酸血症のモニターが必要となる。初期には、脱水、低血糖、電解質異常、維持期には、成長障害、腎結石、骨密度低下、まれに、肝機能障害、急性膵炎、心筋症の出現に注意する。

●受診間隔

～ は初期には月 1 回以上、状態が安定すれば 2~3 か月に 1 回、
、 は年に 1~2 回、
は必要時に受診

身長、体重測定による成長・栄養学的評価

血液検査;空腹時の血中脂質プロファイル、血糖、尿酸、電解質、微量元素、カルニチン分画、臓器障害逸脱酵素、ケトン体分画を測定する。血中 3-hydroxybutyrate 濃度は 2.0mM 以上を目安とする。

尿検査:尿ケトン体定性では 2~3+ 以上を目安とすればよいが、血中ケトン体値が低くても陽性となる場合がある。家庭でも 1 日 1 回定時(起床時)や体調不良時に確認してもらうとよい。ケトン体が十分に出ていなければ食事内容の見直しや、食材に実は糖質が多く含まれていないかの確認が必要である。尿カルシウム/クレアチニン比が 0.2 以上(7歳以上)の場合は高カルシウム尿症である。

便秘、下痢、高尿酸血症、高カルシウム尿症・腎結石に対し、水分摂取量や食事内容の見直し、必要に応じて内服療法を行う。

骨密度低下は、骨関連酵素プロファイル、骨代謝ホルモンや骨密度の測定で評価し、カルシウムとビタミン D の補充で予防できる。

腹部エコーで尿路結石の有無を確認する。

栄養相談:メニューなどの助言を得る。

2. 神経学的評価

加齢に伴う病状の変化を経過観察し、治療の効果を判定する。

●受診間隔

～ 治療開始時は月に 2 回以上、安定期は 2～3 か月に 1 回受診。

病歴聴取、神経学的診察を行う。

血液・尿検査；抗てんかん薬療法が行われている場合、血中濃度や副作用をチェックする目的で行う。

脳波検査；発作型や、非てんかん性発作であるか、発作時脳波で鑑別する。発作間欠期脳波では、てんかんの活動性や治療効果を評価する。安定期には年に 1-2 回行う。

発達評価：治療効果の評価を 1 年ごとに行う。就学前や書類作成時にも必要となる。

リハビリ；身体機能障害の状態を評価し、発達の促進、日常生活動作能力の向上、生活の質（QOL）の改善を目的に、訓練や装具・車椅子作成などを適時行う。

3. 遺伝カウンセリング

本疾患は常染色体優性遺伝形式で遺伝する疾患であるが、まれに常染色体劣性遺伝やモザイク変異による家族例も報告されている [21,22]。患者のおよそ 10% は、同一家系内で複数の患者が発症している家族例である [23]。親が体細胞モザイク変異を有する場合には、変異アレルを有する細胞の割合が低いと症状は軽症化する。また、体細胞には変異がなく、精子や卵子の前駆細胞である生殖細胞にのみ変異を持つ場合には、親は無症状である。遺伝カウンセリングに際しては、このようなモザイク変異を有する親から子への遺伝の可能性についても留意する必要がある。

軽症例に対する対応

発作性症状が本症の唯一の症状ということもある。特に、発作性労作誘発性ジスキネジアや早期発症全般てんかんの患者では、GLUT1 欠損

症を考慮する必要がある。軽微な症状の患者では KD 療法を行わずとも、カフェイン、エタノールの摂取を中止したり、早朝に糖質摂取を行うだけでも、QOL が改善される可能性がある [14,21,24]。軽症例では、KD 療法を開始後、症状や QOL の改善というメリットが、社会的・経済的・身体的問題を上回らない場合、対症療法のみでよい。ただし、自己防衛的な糖質の過剰摂取は肥満に至ることには注意が必要である。

成人期の課題

古典型 GLUT1 欠損症患者において、てんかんは小児期の重要な所見であるが、思春期を経て軽減し、さらには消失する [24]。一方、痙性麻痺や運動失調などの運動異常症、発作性労作誘発性ジスキネジアや他の発作性症状が、思春期以降に新たに出現したり、小児期から認めていけば悪化することもある。認知機能は一生を通じて固定しており、知的退行はない。

食事療法の継続

本症のてんかん発作予後は良いため、抗てんかん薬とケトン食療法の中止を思春期後に考慮することもできる [24]。一方、思春期または成人期において発作性運動異常症が悪化または発症した場合、KD 療法を継続、または導入・再導入する。

飲酒

エタノールは GLUT1 機能を抑制し、また、てんかんや運動異常症による歩行障害もあることから避けるべきである。

運動

発作性症状、特に非てんかん性発作は持続運動、疲労を誘因とすることがあり、休息、睡眠、糖質摂取により改善する。

妊娠・出産

本症の妊娠管理に関する報告はない。軽症例での実例はあり、てんかんの重篤度や生活能力で妊娠・出産が現実的であるかを考える必要がある。一般に、生理や妊娠によりてんかん発作が増悪することに留意し、催奇形性を考えての抗てんかん薬の調整も必要である。

医療費の問題

本疾患は、20 歳未満までは小児慢性特定疾病（先天代謝異常 番号 73）、成人期は指定難病（番号 248）の医療費助成の対象疾患となっている。てんかんがあれば外来通院医療費に対する

自立支援医療の対象ともなる。身体障害者手帳（肢体不自由）療育手帳（知的障害）が交付されると、心身障害者医療費助成や様々な福祉サービスを受けることができ、障害者雇用枠への応募も可能となる。また、国民年金や厚生年金に加入し障害年金を受け取れる対象ともなる。

参考文献

- [1] Schönfeld P, et al. Why does brain metabolism not favor burning of fatty acids to provide energy? Reflections on disadvantages of the use of free fatty acids as fuel for brain. *J Cereb Blood Flow Metab* 2013; 33: 1493-1499
- [2] Rinholm JE, et al. Regulation of oligodendrocyte development and myelination by glucose and lactate. *J Neurosci* 2011; 31: 538-548.
- [3] Klepper J. GLUT1 deficiency syndrome in clinical practice. *Epilepsy Res* 2012; 100: 272-277□
- [4] Gras D, et al. GLUT1 deficiency syndrome: an update. *Rev Neurol (Paris)* 2014; 170: 91-99□
- [5] Leen WG, et al. Glucose transporter-1 deficiency syndrome: the expanding clinical and genetic spectrum of a treatable disorder. *Brain* 2010; 133: 655-670.
- [6] Ito Y, et al. Nationwide survey of glucose transporter-1 deficiency syndrome (GLUT-1DS) in Japan. *Brain Dev* 2015; 37: 780-789□
- [7] Hashimoto N, et al. SLC2A1 gene analysis of Japanese patients with glucose transporter 1 deficiency syndrome. *J Hum Genet* 2011; 56: 846-851.
- [8] Kass HR, et al. Use of dietary therapies amongst patients with GLUT1 deficiency syndrome. *Seizure* 2016; 35: 83-87□
- [9] Klepper J. Glucose transporter deficiency syndrome (GLUT1DS) and the ketogenic diet. *Epilepsia* 2008; 49 (Suppl 8): 46-49
- [10] Klepper J, et al. Glut1 deficiency syndrome and novel ketogenic diets. *J Child Neurol* 2013; 28: 1045-1048
- [11] Fujii T, et al. Outcome of ketogenic diets in GLUT1 deficiency syndrome in Japan: A nationwide survey. *Brain Dev* 2016; 38: 628-637□
- [12] Ito Y, et al. A modified Atkins diet is promising as a treatment for glucose transporter type 1 deficiency syndrome. *Dev Med Child Neurol* 2011; 53: 658-663.
- [13] Larsen J, et al. The role of SLC2A1 mutations in myoclonic astatic epilepsy and absence epilepsy, and the estimated frequency of GLUT1 deficiency syndrome. *Epilepsia* 2015; 56: e203-208.
- [14] Wang D, et al. Glut-1 deficiency syndrome: clinical, genetic, and therapeutic aspects. *Ann Neurol* 2005; 57: 111-118
- [15] Pong AW, et al. Glucose transporter type I deficiency syndrome: epilepsy phenotypes and outcomes. *Epilepsia* 2012; 53: 1503-1510
- [16] Pearson TS, et al. Phenotypic spectrum of glucose transporter type 1 deficiency syndrome (Glut1 DS). *Curr Neurol Neurosci Rep* 2013; 13: 342
- [17] Fujii T, et al. Three Japanese patients with glucose transporter type 1 deficiency syndrome. *Brain Dev* 2007; 29: 92-97.
- [18] Hainque E, et al. Long-term follow-up in an open-label trial of triheptanoin in GLUT1 deficiency syndrome: a sustained dramatic effect. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2019; 90: 1291-1293
- [19] Nakamura S, et al. Gene therapy for a mouse model of glucose transporter-1 deficiency syndrome. *Mol Genet Metab Rep.* 2017; 10: 67-74
- [20] Kang HC, et al. Early- and late-onset complications of the ketogenic diet for intractable epilepsy. *Epilepsia* 2004; 45: 1116-1123
- [21] 伊藤康, ほか. 家族性グルコーストランスポーター1欠損症症候群. *東女医大誌* 2013; 83: E9-E13
- [22] Takahashi S, et al. Somatic mosaicism for a SLC2A1 mutation: implications for genetic counseling for GLUT1 deficiency syndrome. *Clin Genet* 2017; 91: 932-933.
- [23] Hully M, et al. From splitting GLUT1 deficiency syndromes to overlapping

phenotypes. Eur J Med Genet 2015; 58: 443–454.

[24] Leen WG, et al. GLUT1 deficiency syndrome into adulthood: a follow-up study. J Neurol 2014 ; 261: 589-599

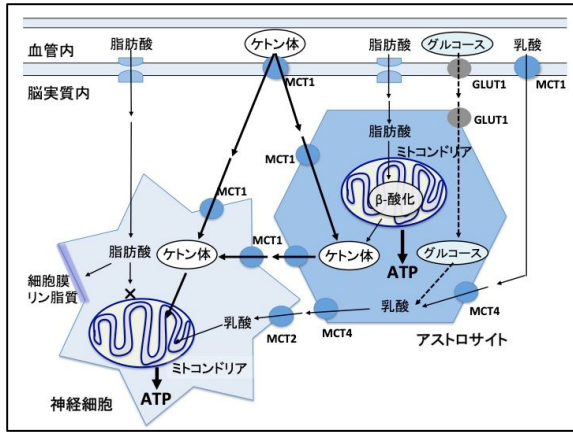


図1 脳のエネルギー代謝経路 [1,2]

脳の神経細胞やグリア細胞の主要なエネルギー源はグルコースで、血中のグルコースは GLUT1 でアストロサイトに取り込まれた後に乳酸に代謝される。乳酸は MCT によって神経細胞に輸送され、ミトコンドリアのクエン酸回路でエネルギー（ATP）が産生される。若年成長期、長期にわたる絶食・飢餓でのグルコースの不足時には、肝臓で産生されたケトン体もエネルギー源として利用することができる。血中のケトン体は MCT1 を介して取り込まれた後、2 分子のアセチル CoA となりミトコンドリアのクエン酸回路で ATP が産生される。

GLUT1 ; グルコーストランスポーター 1 型、

MCT1、MCT 2、MCT 4 ; モノカルボン酸トランスポーター 1 型、2 型、4 型、

ATP : アデノシン三リン酸。

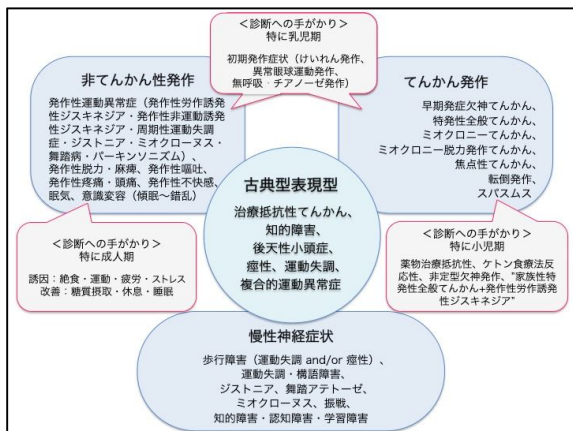


図2 GLUT1 欠損症の表現型スペクトラムと診断への手がかり [4]

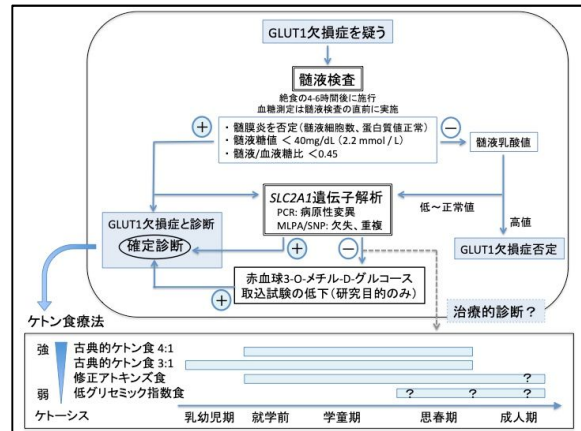


図3 GLUT1 欠損症の確定診断と治療のアルゴリズム [3,4]

GLUT1: glucose transporter type 1、

MLPA: multiplex ligation-dependent probe amplification

PCR: polymerase chain reaction、

SNP: single nucleotide polymorphism

D . 考察

わが国で実施された患者実態調査 [6]、海外の臨床診療基準 [3,4]、および文献報告に基づき、生涯にわたる診療支援を目指した GLUT1 欠損症の診療ガイドラインを作成した。本症の診療に関するエビデンスレベルは、case report、case seriesか、質問紙調査のような分析疫学的研究が中心であり、本症の診療に多く関わっている研究協力者のエキスパートオピニオンも採用した。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」における国内症例の診療情報（2019 年 3 月時点で 88 名以上集積）の分析が実施できなかったため、将来の診療ガイドラインの改訂時に反映できるようにしたい。

本診療ガイドラインでは、新たに診断基準を考案し、GLUT1 欠損症を疑う臨床症状、および診断への手がかりを図2 [4] に、疑診例に対する確定診断と治療のアルゴリズムを図3 [3,4] に示した。

長期にわたる KD 療法に伴う身体的・精神的・経済的負担に対し、軽症例や、早期診断による無症状例では治療へのモチベーションが上がらないという問題もある。KD 療法の負担を軽減し、治療継続を容易にする

サポートが必要とされるとともに、遺伝子治療を含めた新規治療法の実現が期待される。

また、体調不良時や非てんかん性発作出現時には、チーズやケトンフォーミュラなどのケトン体産生に有利な食材を補食することで実際対応されており、その実態も今後調査する必要があると考えた。

E . 結論

生涯にわたる診療支援を目指した、国内でのGLUT1欠損症 診療ガイドラインを作成した。将来のガイドライン改訂に備えて、新規治療法も含めた、データを集積していく必要がある。

F . 研究発表

1. 論文発表

- 1) 伊藤康, 中務秀嗣 . 発症前診断が早期治療・発症予防につながらなかったグルコーストランスポーター1 (GLUT1) 欠損症の家族例 . 特殊ミルク情報 2019 ; 55 : 19-23 .
- 2) 伊藤康 . グルコーストランスポーター1欠損症 . 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業 / 遺伝性白質疾患・知的障害をきたす疾患の診断・治療・研究システム構築班 編 : 治療可能な遺伝性神経疾患診断・治療の手引き . 診断と治療社 , 東京 , 2020, p110-113.

2. 学会発表

なし

3 . その他発表

- 1) 伊藤康 . 治療について . 修正アトキンス食 . 藤井達哉 他編 : グルコーストランスポーター1欠損症ハンドブック . glut1 異常症患者会 , 2019, p34.
- 2) 伊藤康 . ケトン食療法の最新情報 . 第3回東京女子医科大学ケトン食療法セミナー . 2019.12.07 (東京) .
- 3) 中務秀嗣 , 伊藤康 . GLUT1 欠損症の遺伝子治療に対する意識調査 . GLUT1 欠損症の医療情報交流会 in 東日本 2019 . 2019.12.07 (東京)

- 4) 伊藤康 . GLUT1 欠損症の遺伝子治療に対する意識調査 . 2019 年度 国立研究開発法人日本医療研究開発機構 シーズB 橋渡し研究戦略的推進プログラム「グルコーストランスポーター1 欠損症に対する遺伝子治療開発」班 (小坂班) . 2019.12.15 (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
該当なし
2. 実用新案登録
該当なし
3. その他
該当なし

H . その他

教育・啓発事業にかかる実績

GLUT1 欠損症の医療情報交流会 in 東日本 2019 (テーマ : グルコーストランスポーター1 欠損症の遺伝子治療) を開催した。
日時 : 2019 年 12 月 7 日 (土) 10:25 ~ 12:00
会場 : 東京女子医科大学病院 総合外来センター5 階 大会議室

「 GLUT1 欠損症の医療情報交流会 in 東日本 2019 」 の

ご案内

拝啓
錦秋の候、皆様方にはますますご清栄のこととお喜び申し上げます。

このたび、東日本に在住する患者さんおよびご家族のご要望に応えるべく、遺伝子治療など新しい治療法、検査法を含めたグルコーストランスポーター1 (GLUT1) 欠損症の医療情報の共有と、医師、栄養士、ご家族との交流を目的とし、医療情報交流会を開催する運びとなりました。当日は、「第3回東京女子医科大学ケトン食療法セミナー」と共同開催されます。

万障お繰り合わせの上、ご参加くださいますようお願い申し上げます。

敬具

記

日時 2019年12月7日(土)

午前の部 10:25~12:00 「 GLUT1 欠損症の医療情報交流会 in 東日本 2019 」

テーマ「グルコーストランスポーター1欠損症の遺伝子治療」

10:00	開場	座長 伊藤 康 (東京女子医科大学 小児科)
10:25-10:30	開会の辞	伊藤 康 (東京女子医科大学 小児科)
10:30-11:00	「 遺伝子治療について 」	小坂 仁 (自治医科大学 小児科 教授)
11:00-11:20	「 GLUT1 欠損症の遺伝子治療 」	中村 孝恵 (自治医科大学 小児科)
11:20-11:50	「 GLUT1 欠損症の遺伝子治療に対する意識調査 」	中務秀嗣 (東京女子医科大学 小児科)
11:50-12:00	質疑応答	

昼食 (自由) 兼 情報交流会 12:00-13:00 (会場は開放)

午後の部 13:00~14:30 「 第3回 東京女子医科大学ケトン食療法セミナー 」

第1部「ケトン食療法の知識」 第2部「ケトン食療法の実際」 < 詳細は別途ご案内 >

場所 東京女子医科大学病院 総合外来センター5 階 大会議室

住所 東京都新宿区河田町 8-1 **代電** 03-3353-8111 **最寄駅** 都営大江戸線若松河田駅

定員 50 名ほど (先着順) **参加費** 無料

参加申込・問合せ先 東京女子医科大学 小児科 中務秀嗣 (事務局長) keto.bs@twmu.ac.jp
午前の部に参加希望の方は、メールの件名に「 GLUT1 」、午後の部に参加希望の方は「 GLUT1+KD 」とご記入下さい。お名前、所属、職階、連絡先をメールにご記載ください。質疑応答の時間が十分にとれない場合もありますので、申込の際に質問内容を致し程度で記載していただければ、事務局から講演者に事前にお伝えいたします。

共催 東京女子医科大学 小児科、ケトチーム

後援 厚生労働科学研究費補助金 (難治性疾患等政策研究事業) 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 班 / 国立研究開発法人日本医療研究開発機構 シーズB 橋渡し研究戦略的推進プログラム「グルコーストランスポーター1欠損症に対する遺伝子治療開発」班

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

分担研究課題名：シトリン欠損症と高メチオニン血症、シスチン尿症に関する研究

シスチン尿症の診療ガイドライン改訂に向けた調査研究

分担研究者： 長尾 雅悦（国立病院機構北海道医療センター 副院長）

研究要旨

シスチン尿症は腎近位尿管と小腸上皮の二塩基性アミノ酸トランスポーターの遺伝的異常を原因とし、小児期から青年期に渡り発症する尿路結石である。原因遺伝子(*rBAT/BAT1*)による病型分類が提唱され、日本人に特異的な変異の解明など新たな知見が得られている。2016年に日本先天代謝異常学会より本疾患の診療ガイドライン案を提示しパブリックコメントを求めた。現在までの尿路結石症ガイドラインや小児泌尿器科での診療実績を検討に加え、移行期医療と成人期の診療体制も考慮した内容に改訂を行った。

研究協力者氏名

田中 藤樹（国立病院機構北海道医療センター
小児科・臨床研究部）

A．研究目的

1) シスチン尿症は新生児マススクリーニング(NBS)の対象疾患ではなく、小児期から青年期に再発性の尿路結石にて偶然に発見される症例が多い。小児慢性特定疾病に指定されており、NBS 関連疾患として診断が必要な場合がある。古典的な Rosenberg の分類は臨床的実用性が低く、原因遺伝子に基づいた病型分類や診断基準、重症度の見直しが必要である。薬物療法を主体とした内科的治療だけでなく、栄養管理や外科治療の適応を含めた診療ガイドラインへの改定を行う。

2) シスチン尿症の小児泌尿器科での診療実績と、移行期医療と成人期の診療体制を調査し具体的な診療モデルを提案する。

B．研究方法

1) シスチン尿症と診断された自験例ならびに国内外の報告症例を後方視的に検討し、解析した。

2) 日本先天代謝異常学会 診断基準・ガイドライン委員会より2018年に発表した診療ガイ

ドライン案を元に、他学会やこれまで策定に携わった委員とも連携・協力し改訂作業を行った。

（倫理面への配慮）NBS 対象疾患とその関連疾患の遺伝学的調査研究は、国立病院機構北海道医療センターの倫理委員会の承認を受けている（平成25年2月25日、受付番号25-2-1）

C．研究結果

1. 疾患概要

シスチン尿症は腎尿管と消化管上皮のシスチンおよび二塩基性アミノ酸アミノ酸(リシン、アルギニン、オルニチン)の再吸収障害であり遺伝性のアミノ酸トランスポーター異常症である。古典的にはシスチン輸送系と二塩基性アミノ酸輸送系の障害の程度によりⅠ～Ⅲ型に分類されてきた。世界的に症例の遺伝子変異分析が進んだ結果(*SLC3A1* および *SLC7A9*)、新たな遺伝子型に基づいた分類が提唱された。

本症ではシスチンの再吸収障害により尿路内にシスチン結石が形成される。乳児期は無症状で通常10～30歳で発現し尿路閉塞により腎不全を来すことがある。尿路結石の家族歴があり30歳未満の発症で再発性の場合には疑いが濃厚である。

2. 疫学

尿管における遺伝的異常（常染色体劣性の形質）により2万人に1人の頻度で発症する。

3. 臨床病型

シスチン輸送系および二塩基性アミノ酸輸送系の障害の程度により従来は～型に分類されていた。3つの病型間での臨床症状の差異はなく病型診断の有用性は乏しいが、責任遺伝子と病態との関連が明らかになり遺伝子型による分類が行われている。

A型：SLC3A1の両アリルに変異を有する

B型：SLC7A9の両アリルに変異を有する

AB型：SLC3A1とSLC7A9の片方のアリルにそれぞれ変異を有する

4. 主要症状および臨床所見

症状は血尿、腹痛、腰背部痛、尿路感染症状が中心である。尿路閉塞により腎不全を来すことがある。1人の患者で尿路結石の出現は一生の間に50%以上の確率であり、3/4は両側性である。成人症例の長期観察では心血管障害や腎不全に由来する症状を呈するリスクが極めて高い。

5. 参考となる検査所見

1) 一般血液・尿検査

尿沈渣ではシスチン結晶は黄褐色の六方晶である。酸性側でシスチンの可溶性が低下し、尿pH7では300mg/L(1200μM)以上の濃度となると結石が形成される。

2) 画像診断 単純X線にて尿管結石が特徴的な臨床所見であり、放射線不透過性のシスチン結石が腎盂または膀胱に形成される。

6. 診断の根拠となる特殊検査

1) 尿化学的定性反応（ニトロプルシド試験）

2) 尿アミノ酸分析 シスチンおよび二塩基性アミノ酸の排泄増多を認める。

3) 経口負荷試験 小腸でのシスチンおよび二塩基性アミノ酸の吸収障害を認める。

4) 血液アミノ酸分析 通常の蛋白摂取量で血中アミノ酸値は正常範囲である。

5) シスチンの腎クリアランス 症例によって

様々である。

6) 遺伝子解析: 2つの遺伝子の(SLC3A1, SLC7A9)の変異解析を行う。特にSLC7A9のP482L変異は日本人に頻度が高く、強力にトランスポーター機能を抑制するため、ヘテロでも発症することがある。

7. 鑑別診断

尿路結石を来す疾患すべてが鑑別の対象となる。

8. 診断基準

疑診例

・30歳未満で尿路結石を示唆する症状か家族歴があり、ニトロプルシド試験あるいは尿アミノ酸分析でシスチンおよび二塩基性アミノ酸の排泄増多を認めた場合。

確定診断例

・疑診例のうち、尿アミノ酸分析で、400mg/日(正常では30mg/日以下)以上のシスチン排泄の増加があった場合、確定診断例とする。

・発症前型: 症状がなく、尿アミノ酸分析で、シスチンおよび二塩基性アミノ酸の確定診断レベルの排泄増多を認めた場合。

9. 新生児マススクリーニングで疑われた場合

本症は新生児マススクリーニングの対象疾患ではない。

10. 急性発作で発症した場合の診療

尿路結石症による疼痛、尿路閉塞、尿路感染症に対症的処置が必要であり、鎮痛剤投与、カテーテル留置、抗生剤投与などを行う。急性期の症状が緩和されたら結石除去を内科的あるいは外科的に行う(慢性期の管理を参照)。

11. 慢性期の管理

十分な水分摂取と薬物療法による尿アルカリ化による結石形成の抑制であり、生涯に渡って必要である。結石溶解療法として、メルカプトプロピオニルグリシンとペニシラミンが代表的な薬剤である。外科的に碎石術も行われるが安全性と結石が完全に除去される可能性を考慮して行う。水腎症や閉塞性腎盂腎炎の進行により末

期腎不全に至った症例では腎移植が適応となり治療効果も確認されている。

12. フォローアップ指針

一般的評価

内科的治療により結石のコントロールを行う際の指標として24時間の尿中シスチン排泄量と尿PHを用いる。

十分な水分摂取と服薬コンプライアンスを、検尿にて尿のアルカリ化と低比重を確認する。

外来受診では、早朝尿の尿比重・シスチン結晶の有無および尿中シスチン濃度を測定する。またX線や超音波検査により結石の有無を定期的に評価する。

13. 成人期の課題

1. 食事療法を含めた治療の継続

飲水を怠ったり服薬の中断がないかを確認すると同時に患者本人の疾患とその治療への認識を高める必要がある。

2. 飲酒

結石形成性が高まることに注意する。

3. 運動

定期的な運動は推奨されるが、水分補給に十分留意して行う。

4. 妊娠と出産

妊娠女性において体液管理が難しくなり尿路結石が大きなりリスクとなる。また、キレート剤は妊婦に対する安全性は確立しておらず、治療の有益性が高まる場合のみ投与が可能である。

5. 医療費の問題

定期的な受診による検査(画像診断も含む)と投薬による経済的負担が大きく、将来的に腎不全のリスクを抱えているので、小児期に引き続いて十分な医療が受けられるように費用の公的扶助が求められる。

D. 考察

今回のガイドライン改訂で、シスチン尿症では他の尿路結石症には見られない特殊性を十分に理解して、診断および治療に関わる必要性を

認識した。成人まで未診断のまま尿路結石の再発を繰り返し、慢性腎不全に陥る症例をなくす必要がある。成人診療科においてもシスチン尿症の可能性を見逃すことない診療ガイドラインへの発展が重要である。

E. 結論

内科的に治療可能なシスチン尿症を小児期早期に発見する意義は大きい。難治性の結石では外科的治療も導入して腎機能低下を防ぐ。食事栄養指導を行いつつ、生涯にわたって注意深いフォローを行い尿路結石の発症予防を行う。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) 手塚美智子,石川貴雄,吉永美和,野町祥介,東田恭明,三觜雄,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代謝異常症検査結果 (2018年度). 札幌市衛研年報 2019; 46: 82-87.

2) 長尾雅悦,田中藤樹,小杉山清隆. 札幌市における新生児タンデムマススクリーニングの調査研究~新指標導入後に発見されたカルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ欠損症の第一例~. 札幌市医師会医学会誌 2019; 324(増刊): 123-124.

3) 長尾雅悦. 北海道における新生児タンデムマス・スクリーニング. 特殊ミルク情報 2019; 55: 73-75.

2. 学会発表

1) 田中藤樹,長尾雅悦(国立病院機構北海道医療センター小児遺伝代謝センター,臨床研究部遺伝子解析研究室). 酵素補充療法を開始したモルキオ病の2成人例. 北海道・東北MPSフォーラム 2019(2019.10.5.札幌)

2) 田中藤樹,長尾雅悦(国立病院機構北海道医療センター小児遺伝代謝センター,臨床研究部遺伝子解析研究室),小杉山清隆(北海道大学医学部小児科),吉永美和,石川貴雄,手塚美智子,野町祥介,東田恭明,三觜雄(札幌市衛生研究所). 先天代謝異常症のハイリスクスクリ

ーニングによる診断と経過観察。第 61 回日本
先天代謝異常学会総会（2019.10.26．秋田）

3）田中藤樹，長尾雅悦（国立病院機構北海道
医療センター小児遺伝代謝センター，臨床研究
部遺伝子解析研究室），浜田亮（留萌市立病院小
児科），林三起子，花井潤師（北海道薬剤師会公
衆衛生検査センター），吉永美和，東田恭明，野
町祥介，石川貴雄，手塚美智子（札幌市衛生研
究所）。新生児マススクリーニングで発見した
ビタミン B12 欠乏の母子例。第 46 回日本マス
スクリーニング学会（2019.11.22．沖縄）

4）田中藤樹，長尾雅悦（国立病院機構北海道
医療センター小児遺伝代謝センター，臨床研究
部遺伝子解析研究室）。シトリン欠損による発
育不全と脂質異常症（FTTDCD）に対して MCT ミ
ルクを使用した一例第 33 回日本小児脂質研究
会（2019.12.1．熊本）

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

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

分担研究課題名：有機酸代謝異常症に関する研究および重症度分類に関する研究

先天代謝異常症患者会を通じた医療者と患者の対等のパートナーシップの確立

分担研究者： 村山 圭（千葉県こども病院代謝科）

研究要旨

先天代謝異常症は希少疾患であり、医療者と患者が対等の立場でパートナーシップを確立し、疾患の早期診断、早期治療、新しい治療法の開発に進んで行くことが必要である。今年度は先天代謝異常症の患者会で構成されている第7回先天代謝異常症患者会フォーラムの開催を企画したので、その概要を報告する。

令和2年2月29日に品川にて開催予定で準備を進めていた。昨年は参加者数：患者家族・医療従事者・企業関係者合わせて78名、参加された患者家族会は14団体であった。本年度も同程度の参加を見込んでいたものの、新型コロナウイルスの影響によって開催を急遽見合わせた。こうした場合も含め、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。

A．研究目的

先天代謝異常症は希少疾患であり、その研究は患者登録やそれによる自然歴の検討など、患者会と協力して進めていかなければならないことが多い。また患者側も希少疾患による情報収集の困難性などから、医療者に密接にコンタクトをとることは重要である。このように希少疾患においては医療者と患者が対等の立場でパートナーシップを確立し、疾患の早期診断、早期治療、新規治療法の開発に進んで行くことが重要である。新型コロナウイルスの影響により開催は叶わなかったものの、今年度も先天代謝異常症の患者会が参加する、第7回先天代謝異常症患者会フォーラムの開催を企画・支援したので、その概要を報告する。

B．C．研究方法および研究結果

第7回先天代謝異常症患者会フォーラム
プログラム

開催日 2020年2月29日

開催場所 フクラシア品川（高輪口）

講演1．小児難病の早期診断と新生児スクリーニング

熊本大学大学院小児科学講座

教授 中村 公俊

講演2．第61回日本先天代謝異常学会（秋田）
報告 新しい治療法を中心に

帝京平成大学健康医療スポーツ学部

教授 高柳 正樹

講演3．先天代謝異常症患者登録制度(JaSMIn)
の最新報告

立成育医療研究センター臨床検査部

徐 朱弦

講演4．小児慢性疾患のトランジション

国立成育医療研究センター総合診療部

統括部長 窪田 満

講演5．いのちは輝く 重い障害を生きる意味

松永クリニック小児科・小児外科

松永 正訓

第7回
**先天代謝異常症
患者会フォーラム**

参加費無料
事前申込不要

【日時】▶▶▶ 2020年2月29日(土) PM13:00~PM17:00
【会場】▶▶▶ フクラシア品川(高輪口)
(東京都港区高輪3-25-33 長田ビル6階)
<https://www.fukuracia.jp/shinagawa2/access/>

★招待講演★

16:00~17:00
「いのちは輝く 重い障害を生きる意味」

● 演者略歴
千原大学医学部を卒業後、大学病院を中心に19年間にわたる、1800件の手術、62回の学会発表、1500人の学生に講義を行うなど、小児だけを専門に臨床、研究、医学教育に携わる。

● 著書「運命の子 トリノミ」：短命という定めの子を授かった家族の物語が2013年小学館ノンフィクション大賞を受賞
● 最新著書「いのちは輝く わが子の障害を受け入れるとき」(中央公論新社2019) など、障害児とその家族に関する著作が多数

松永 正訓 先生
松永クリニック小児科・小児外科

□ 託児サービスはありませんが、別会場にてお子さんと一緒に中継を見ることが出来ます。
□ 当日リアルタイムでWEB中継を準備しております。詳細は後日改めてご案内いたします。

お問い合わせ m.takayanagi@thu.ac.jp 主催 患者会フォーラム実行委員会

【出席予定者】

患者会 患者・家族	40名程度
製薬会社関連	10名程度
医療関係者	20名程度

合計 約70名を予定していた

また、ウェブ参加者として登録し視聴を希望された患者・家族は15組に達していた。

【参加患者会一覧】

- ひだまりたんぼの会
- 成育医療センター肝移植患者会ドレミファクラブ
- PKU 親の会
- NPC 家族会
- ALD の未来を考える会
- Glut1 異常症患者会
- MSUD の会
- 尿素サイクル患者会
- 小児神経伝達物質病患者会
- Fabry NEXT
- ポンペ病患者会

- シトリン財団
- シトリン血症の会
- ふくろうの会

以上14患者会・親の会

(倫理面への配慮)

患者の個人名、疾患名などは講演においても、ホームページ上においても明らかにしていない。フォーラムをインターネット配信したが、その画像などに患者が映らないように留意するなど、個人情報管理に十分配慮した。

D. 考察

昨年度は患者登録の最新報告、海外の開発薬を日本への早期導入における諸問題、在宅医療、新しいスクリーニングの話、シトリン欠損症の病態と治療、先天代謝異常症のトランジションを取り上げた。70名を超える各疾患に係る患者家族・医療従事者・製薬企業の者が参加し活発な議論が行われた。

実際に昨年患者フォーラムを聞いて、遠方から受診した先天代謝異常症の患児も何人かいた。

そうした状況をふまえて、前述したプログラムを策定した。

いくつかの県で行われているライソゾーム病や免疫不全などの新生児スクリーニングの現状の話や熊本大学の中村公俊教授にお願いしていた。特に費用負担の問題、遅発型や神経型が発見された場合の諸問題について議論が深まることを期待していた。

新しい治療法に関しては2019年10月に開かれた日本先天代謝異常学会の報告から、Richards 教授の遺伝子編集を利用したフェニールケトン尿症に対する遺伝子治療、Haberle 教授の腸管細菌叢に注目した新しい尿素サイクル異常症の治療法、伊藤健太郎先生の核酸治療によるスプライシングの調節を利用した糖原病 a の治療法、奥山虎之先生のムコ多糖症 型に対する脳室内酵素補充療法、志村優先生のミトコンドリア病に対するアミノレプリン酸治療法 などを分かりやすく解説す

る予定だった。

なし

先天代謝異常症のトランジションに関する講演では、成育医療センターでの状況を窪田満先生に話をしてもらいながら慢性疾患の諸問題について取り上げていく予定であった。

特別講演では、小児外科医であり作家でもある松永正訓先生に、「いのちは輝く、重い障害を生きる意味」というタイトルでの講演を予定していた。こうした希少難病の関係者には是非共有していきたい内容だっただけに、今回の延期は大変残念であった。

今回も予算の都合上託児システムは行わずに、別室に会場の画面と同じ映像を映すことにより子どもさんと一緒に講演を視聴する場を用意する予定だった。業者によるフォーラムのウェブ公開も予算の都合で取りやめたが、YouTube を用いた限定公開を行う予定だった。

今回開催する過程で、患者会の方々とフォーラムの内容を話し合う場をもった。取り上げる内容については様々な意見が出された。今後このような会を開催する意味はあると考えられた。フォーラムとしては、引き続き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、持続可能な運動体を形成していく必要がある。

E . 結論

第7回先天代謝異常症患者会フォーラムを企画した。新型コロナウイルスの影響により開催は叶わなかったが、今後も先天代謝異常症の研究は患者会との綿密な協力のもと実施する意義は十分にある。

F . 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

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

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研究

分担研究者： 大竹 明 （埼玉医科大学小児科 教授）

研究要旨

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、などを示した。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。

A．研究目的

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、などを示した。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。

ATAD3 遺伝子の解析は、オーストラリア、フランス、オランダ、さらにはイギリスとの共同研究としておこなった。ADAT3 遺伝子のクラスタ欠失と小脳障害との関連についても解析した。C1QBP(p32)遺伝子変異については、イギリス、オーストリア、イタリア、さらにはアメリカとドイツなどとの国際連携により解析をおこなった。先天性高乳酸血症の最大の原因であるミトコンドリア呼吸鎖（MRC）異常症については、全国から集まった患者検体を以下の方法で分析した。1) Blue Native 電気泳動を用いた Western Blot と in gel enzyme stain、および in vitro 酵素アッセイを用いた呼吸鎖酵素複合体蛋白レベルの解析。2) フラックスアナライザーを用いた細胞レベルでの酸素消費量の解

析。3)次世代シーケンサーを用いたミトコンドリア DNA 全周塩基配列と既報核病遺伝子 135 個のパネル解析。4) 以上で病因が判明しない症例に対する次世代シーケンス法を用いた全エキソーム解析。

(倫理面への配慮)

本研究の患者解析の部分は申請番号 482 (現在更新されて 482-XI) で埼玉医科大学倫理委員会における審査を受け承認を得て行った。遺伝子解析研究についてはヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針 (平成 16 年文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第 1 号) および、医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン (日本医学会 2011 年 2 月) に基づいて行い、さらにこれとは別に各研究機関の倫理審査委員会において承認を得て行った。

C. 研究結果

1. 先天性高乳酸血症症候群の診療ガイドライン作成とその成人期対策について

ATAD3 遺伝子の欠失が、オーストラリア、フランス、オランダ、さらにはイギリスとの共同研究の中で明らかになった。ADAT3 遺伝子のクラスター欠失は、mtDNA とコレステロール代謝を変化させ、小脳障害の原因となることを明らかにした。患者細胞にはコレステロールが蓄積しており、ニーマンピック C との関連が注目される。C1QBP(p32)遺伝子変異については、イギリス、オーストリア、イタリア、さらにはアメリカとドイツなどとの国際連携により解析をおこなった。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。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 MRC 異常症である。

2. MRC 異常症の包括的診断システムの構築

1) 酵素診断

現在までのところ、461 家系 482 例を MRCD と診断した。臨床診断では Leigh 脳症が最も多く 104 例、次いで乳児ミトコンドリア病、脳筋症、肝症、心筋症、神経変性疾患と続き、突然死が 68 例、腸症、その他と極めて多岐にわたっていた。

2) ミトコンドリア遺伝子解析

210 例について解析を行い、既知・未知を合わせて病因と考えられる遺伝子変異を 59 例 (28%) に同定した。つまり 7 割の MRCD は核遺伝子異常と考えられた。

3) 核遺伝子解析

142 例についてエキソーム解析が終了し、まず 25 例で既知の原因遺伝子における新規変異を同定した。これらの中には、いずれも日本人初例となる、BOLA3、ACAD9、EFTu 異常患者等が含まれる。次いで 6 例で新規遺伝子を病因として同定した (MRPS23、QRSL1、PNPLA4、SLC25A26、COQ4、GTPBP3)。

4) 新薬の開発

5-アミノレブリン酸 (5-ALA) は一部の患者細胞の ATP 合成能を回復し、その機序は主に呼吸鎖 III と IV の活性回復であった。現在 Leigh 脳症患者を対象に医師主導として治験を進行中である。

5) ミトコンドリア病データベース

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。

(倫理面への配慮)

患者の個人名、疾患名などは講演においても、ホームページ上においても明らかにしていない。フォーラムをインターネット配信したが、その画像などに患者が映らないように留意するなど、個人情報の管理に十分配慮した。

D. 考察

いずれの症例も重篤で調べ得た限り成人期移行例は少ない。しかも移行した者も身体的・精神的にハンディを背負う患者ばかりであり、医療の進歩で今後は長期生存例も増加するものと考えられる。今後も文献検索と実際の例数を重ね、より臨床に添うように順次改訂してゆきたい。

E. 結論

ADAT3 遺伝子のクラスター欠失は、mtDNA とコレステロール代謝を変化させ、小脳障害の原因となった。C1QBP(p32)遺伝子変異については、イギリス、オーストリア、イタリア、さらにはアメリカとドイツなどとの国際連携により解析をおこなった。先天性高乳酸血症症候群 (Congenital Lactic Acidosis: CLA) の診療ガイドラインを作成し、成人期への移行対策を検討した。

F. 研究発表

1. 論文発表

Ogawa E, Fushimi T, Ogawa-Tominaga M, Shimura M, Tajika M, Ichimoto K, Matsunaga A, Tsuruoka T, Ishige M, Fuchigami T, Yamazaki T, Kishita Y, Kohda M, Imai-Okazaki A, Okazaki Y, Morioka I, Ohtake A, Murayama K. Mortality of Japanese patients with Leigh syndrome: Effects of age at onset and genetic diagnosis. *J Inherit Metab Dis.* 2020 Jan 22. doi: 10.1002/jimd.12218. [Epub ahead of print]

Shimizu K, Oba D, Nambu R, Tanaka M, Oguma E, Murayama K, Ohtake A, Yoshiura KI, Ohashi H. Possible mitochondrial dysfunction in a patient with deafness, dystonia, and cerebral hypomyelination (DDCH) due to BCAP31 Mutation. *Mol Genet Genomic Med.* 2020 Mar;8(3):e1129. doi:

10.1002/mgg3.1129. Epub 2020 Jan 17.

Takada R, Tozawa T, Kondo H, Kizaki Z, Kishita Y, Okazaki Y, Murayama K, Ohtake A, Chiyonobu T. Early infantile-onset Leigh syndrome complicated with infantile spasms associated with the m.9185T>C variant in the MT-ATP6 gene: Expanding the clinical spectrum. *Brain Dev.* 2020 Jan;42(1):69-72. doi: 10.1016/j.braindev.2019.08.006. Epub 2019 Sep 26.

Kadoya T, Sakakibara A, Kitayama K, Yamada Y, Higuchi S, Kawakita R, Kawasaki Y, Fujino M, Murakami Y, Shimura M, Murayama K, Ohtake A, Okazaki Y, Koga Y, Yorifuji T. Successful treatment of infantile-onset ACAD9-related cardiomyopathy with a combination of sodium pyruvate, beta-blocker, and coenzyme Q10. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2019 Oct 25;32(10):1181-1185. doi: 10.1515/jpem-2019-0205.

Shimura M, Nozawa N, Ogawa-Tominaga M, Fushimi T, Tajika M, Ichimoto K, Matsunaga A, Tsuruoka T, Kishita Y, Ishii T, Takahashi K, Tanaka T, Nakajima M, Okazaki Y, Ohtake A, Murayama K. Effects of 5-aminolevulinic acid and sodium ferrous citrate on fibroblasts from individuals with mitochondrial diseases. *Sci Rep.* 2019 Jul 22;9(1):10549. doi: 10.1038/s41598-019-46772-x.

2. 学会発表

なし

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

スクリーニング・化学診断及び脂肪酸カルニチン代謝異常症に関する研究

分担研究者： 小林弘典（島根大学小児科・助教）

研究要旨

- 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：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のパイロット研究が島根県に続いて長野県でも全県下で開始された。島根県では2019年度に4,454例、長野県では10月末時点で7,939例が受検した。何れの県においても精査例はなく、新生児期発症例を含めてOTC欠損症患者の発見は無かった。また、従来のタンデムマス・スクリーニングではシトルリン高値のみを指標としていたが、OTC欠損症ではシトルリンが低値になることに着目し、シトルリン低値のみを指標としてOTC欠損症のスクリーニングを行う方法も一部地域で準備されつつある。
- 2) 脂肪酸代謝異常症のガイドライン改定に関する検討：前年度までに相互査読を終えた脂肪酸代謝異常症の診療ガイドラインに対して、パブリックコメントを募り、寄せられた意見を反映しガイドラインを校了した。作成したガイドラインは2019年9月に「新生児マススクリーニング対象疾患等診療ガイドライン2019」として発刊された。今後の改訂における課題として、診断確定が困難な例についての取り扱いや、最軽症例と推測される患者の取り扱い、学童期以降の運動制限の是非、成人期の診療におけるエビデンスの少なさなどが挙げられる。これらに取り組むためにも患者登録・追跡システムの整備が望まれる。

研究協力者氏名

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（島根大学小児科・助教）
大澤好充（島根大学小児科・医科医員）
村山圭（千葉こども病院代謝科・部長）
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）

- 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
オルニチントランスカルバミラーゼ（OTC）欠損症は尿素サイクル異常症（UCD）の1つであり、わが国のUCD患者の約2/3を占める。UCDのうち既にタンデムマススクリー

ニングの対象疾患であるシトルリン血症1型やアルギニノコハク酸尿症と比べても、乳児期以降の発症患者の割合も多い。また、治療法の改善により予後が改善している。近年、OTC欠損症診断のためのスクリーニングが検討されている。本研究ではタンデムマススクリーニングにOTC欠損症を追加するためのパイロット研究を行う上での課題について調査・検討を行った。

- 2) 脂肪酸代謝異常症のガイドライン改定に関する検討：

脂肪酸代謝異常症（酸化異常症）はタンデムマス・スクリーニングの対象疾患群の一つである。酸化異常症は超稀少疾患であり診断法、治療法には検討すべき点が少なくない。本研究班では、2015年に作成したスクリーニング陽性者を中心に迅速かつ適切に対応するための診療ガイドライン

を元に、新たな知見や診療の質向上に資すると考えられる情報等を整理し、これらをガイドラインに追加を目指した。また、特殊ミルクの費用負担や成人期の利用、スクリーニングによる発見後のフォローアップなどの課題を、脂肪酸代謝・カルニチン回路異常症についてガイドラインの内容を踏まえ、整理を行うことを目指した。

本年度は、これらのガイドライン改定作業から明らかになった、ガイドラインの質的向上を目指す上での課題等についても整理を試みた。

B．研究方法

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

現在OTC欠損症のパイロット研究を実施している島根県、長野県の状態を調査した。また、国内におけるOTC欠損症のタンデムマス・スクリーニングのパイロット研究に関する準備状況について調査を行った。

2) 脂肪酸代謝異常症のガイドライン改定に関する検討：

脂肪酸代謝異常症のうち、全身性カルニチン欠乏症、CPT-1欠損症、CPT-2欠損症、CACT欠損症、グルタル酸血症2型、VLCAD欠損症、MCAD欠損症、TFP欠損症について、作成した素案を元に、ガイドライン作成委員間における相互査読を終えた原案に対して、パブリックコメントを募った。これらは、今年度にまとめた特殊ミルク治療ガイドブックにおける記載内容との確認作業を行い、検討した。

また、ガイドライン改定作業の過程で研究分担者および主たる研究協力者から挙げられた、今後のガイドライン改定に向けた課題についてまとめた。

C．研究結果

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

島根県で実施しているOTC欠損症のパイロットスクリーニングでは2019年度に4,454名の前向きスクリーニングを行った結果、精密検査例、陽性例ともに0であった。2019

年度は長野県で島根県と同様にオロト酸およびオロト酸/シトルリン比でOTC欠損症のスクリーニングを開始した。4月から10月までに7,939例の検査を行い、精密検査となった症例はなく、陽性例の発見もなかった。

兵庫県ではシトルリン低値をスクリーニング指標とするOTC欠損症パイロット研究が検討中であった。

2) 脂肪酸代謝異常症のガイドライン改定に関する検討：

前年度までに相互査読等を終了し、修正を加えたガイドラインに対して、2019年5月にパブリックコメントを募集し、最終的にガイドラインを校了した。作成したガイドラインは2019年9月に「新生児マススクリーニング対象疾患等診療ガイドライン2019」として発刊された。

今後の課題として挙げられた内容には、1)マススクリーニングで軽度の生化学的異常が続き、かつ遺伝子検査での診断確定が困難な例についての取り扱い、2)NBS開始後に散見されるようになった最軽症例と推測される患者の取り扱い、3)新生児期もしくは乳児期早期における重症度の予測、4)学童期以降の運動制限の是非、5)成人例におけるエビデンスの不足、など今後の改訂作業で充実していくべき課題も明らかになった。

D．考察

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

OTC欠損症のスクリーニングについては、安定的な検査が可能であることは示された。現時点では陽性例が同定されていないが、推定される患者頻度が約7.6万人に1人であることから、引き続きパイロット研究を行い、母数を増やすことが重要である。

また、これまでのオロト酸およびオロト酸/シトルリン比を用いる方法以外に、シトルリン低値を指標とする方法の検討も始まっており、これらの研究からのエビデンス提供が期待される。

2) 脂肪酸代謝異常症のガイドライン改定に関する検討：

今回のガイドライン改訂作業においては、2015年版から追加されたエビデンスの追加や検査法や治療法、特殊ミルクの使用方法等について可能な限り具体的な記載を行った。その一方で、前述のとおり引き続き検討を行うべき課題も明らかになった。今後も国内におけるエビデンスの集積を行いながらガイドライン改訂を念頭に置いた臨床研究等が必要である。

また、今回のガイドラインでは成人期のフォローアップ指針を追加した。国内における脂肪酸代謝異常症の成人例は非常に蓄積が少なく、今後の患者登録および追跡のシステム整備、成人領域で脂肪酸代謝異常症の可能性のある事を周知し症例を蓄積しつつ、成人例におけるエビデンス蓄積を目指すことが大きな課題であると考えた。

E . 結論

タンデムマススクリーニングにおけるOTC欠損症の追加についてのパイロット研究はこれまでの島根県に加わり、長野県でも全県下でパイロット研究が開始され安定的な運用が行われている。また、兵庫県の一部では従来から測定されているシトルリンの低値を指標としてOTC欠損症のスクリーニングを行う試みが開始されようとしている。タンデムマス・スクリーニングではいずれの方法でもほぼ追加の費用を無視出来るため、陽性例の発見が示されれば、全国実施に向けて有力な情報になり得る。

脂肪酸代謝異常症のガイドライン改訂について、今年度は一連の作業を通してガイドラインを校了する事ができた。一方、今回の作業を通じて今後の課題も明らかになった。とりわけ、脂肪酸代謝異常症は超稀少疾患であるため国内例の情報蓄積が少なく、有力なエビデンスを示しにくい事が課題である。成人例を含めた患者の登録・追跡システムを整備する事が必要な課題と考えられた。

F . 研究発表

1. 論文発表

- 1) Miyaaki H, Kobayashi H, Miuma S, Fukushima M, Sasaki R, Haraguchi M,

Nakao K: Blood carnitine profiling on tandem mass spectrometry in liver cirrhotic patients. BMC Gastroenterol 20(1): 41, 2020

- 2) Yamada K, Ito M, Kobayashi H, Hasegawa Y, Fukuda S, Yamaguchi S, Taketani T. Flavin adenine dinucleotide synthase deficiency due to FLAD1 mutation presenting as multiple acyl-CoA dehydrogenation deficiency-like disease: A case report. Brain and Development 41(7)638-642, 2019
 - 3) Yamada K, Matsubara K, Matsubara, Watanabe A, Kawakami S, Ochi F, Kuwabara K, Mushimoto Y, Kobayashi H, Hasegawa Y, Fukuda S, Yamaguchi S, Taketani T. Clinical course in a patient with myopathic VLCAD deficiency during pregnancy with an affected baby. JIMD Reports 49(1)17-20, 2019
 - 4) Ishige M, Fuchigami T, Furukawa M, Kobayashi H, Fujiki R, Ogawa E, Ishige N, Sasai H, Fukao T, Hashimoto K, Inamo Y, Morioka I. Primary carnitine deficiency with severe acute hepatitis following rotavirus gastroenteritis. Jouenal of Infection Chemotherapy 25(11)913-916, 2019
 - 5) Yamada K, Osawa Y, Kobayashi H, Hasegawa Y, Fukuda S, Yamaguchi S, Taketani T. Serum C14:1/C12:1 ratio is a useful marker for differentiating affected patients with very long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency from heterozygous carriers. Mol Genet Metab Rep.21 100535, 2019
- 1)
 2. 学会発表
 - 1) 小林弘典, 福士勝, 山田健治, 長谷川有紀, 大澤好充, 山口清次, 竹谷健: オロト酸測定を追加したOTC欠損症のタンデムマス・スクリーニングパイロット研究. 第122回日本小児科学会学術集会 金沢, 2019年4月(2019.4.19-21 会頭 谷内江昭宏)

- 2) 山口清次：早く見つけて生涯予防：マススクリーニングの拡大に向けて．第122回日本小児科学会学術集会 金沢，2019年4月（2019.4.19-21 会頭 谷内江昭宏）
- 3) 三浦真理子，福井香織，田代恭子，渡邊順子，山下裕史朗．当院を受診し診断に至ったシトリン欠損症 25 例の診断契機に関する検討．第 122 回日本小児科学会学術集会 2019.4.19-21 （金沢）
- 4) 山田健治、大澤好充、小林弘典、長谷川有紀、山口清次、竹谷健．VLCAD 欠損症の診断指標の検討：ろ紙血および血清の C14:1、C14:1/C2 比、C14:1/C12:1 比、C14:1/C16 比の比較．第 61 回日本先天代謝異常学会総会．秋田、2019 年 10 月(2019.10.24-26, 会長 高橋勉)
- 5) Yasuhiko Ago, Hiroki Otsuka, Hideo Sasai, Yoriko Watanabe, Kaori Fukui, Kazuteru Kitsuda, Yoko Nakajima, Tetsuya Ito, Hidenori Ohnishi, Toshiyuki Fukao. Evaluation of wild-type and 5 variant HMGCS2 expressed in E.coli and human fibroblasts. 第 61 回日本先天代謝異常学会総会 2019.10.24-26 (秋田市)
- 6) 大澤好充，山田健治，小林弘典，長谷川有紀，山口清次，竹谷 健：VLCAD 欠損症の高熱に伴う代謝不全発作に対する低温/平温療法の基礎的検討．第 61 回日本先天代謝異常学会総会．秋田、2019 年 10 月(2019.10.24-26, 会長 高橋勉)
- 7) 山口清次，柴田直昭，長谷川有紀，小林弘典，山田健治，大澤好充，福田誠司，竹谷健：タンデムマス・スクリーニング対象疾患のアジア諸国における多様性．第 61 回日本先天代謝異常学会総会．秋田、2019 年 10 月(2019.10.24-26, 会長 高橋勉)
- 8) 笹井英雄，中島葉子 3，伊藤哲哉，小林弘典，長谷川有紀，小林正久，但馬剛，中村公俊，濱崎考史，深尾敏幸：新生児マススクリーニング対象先天代謝異常症に対する遺伝子パネル解析の 5 年間のまとめ．第 61 回日本先天代謝異常学会総会，秋田 2019 年 10 月(2019.10.24-26, 会長 高橋勉)
- 9) 大澤好充，小林弘典，原圭一，山田健治，長谷川有紀，相崎潤子，重松陽介，但馬剛，山口清次，竹谷健：タンデムマス・スクリーニング導入前後における VLCAD 欠損症患者の遺伝子型に関する検討．第 61 回日本先天代謝異常学会総会，秋田，2019 年 10 月(2019.10.24-26, 会長 高橋勉)
- 10) 小林弘典，大澤好充，原圭一，山田健治，長谷川有紀，相崎潤子，重松陽介，但馬剛，山口清次，竹谷健：VLCAD 欠損症患者の遺伝子型はタンデムマス・スクリーニング導入前後で変化している．第 46 回日本マススクリーニング学会．沖縄、2019 年 11 月(2019.11.22-23, 会頭 知念安紹)
- 11) 大澤好充，小林弘典，野津吉友，大國翼，山田健治，長谷川有紀，山口清次，竹谷健：検量線を用いた新しい血清アシルカルニチン分析法による NBS 精密検査での脂肪酸代謝異常症の基準値に関する検討．第 46 回日本マススクリーニング学会．沖縄、2019 年 11 月(2019.11.22-23, 会頭 知念安紹)
- 12) 坊 亮輔，栗野 宏之，西田 浩輔，藤岡 一路，西山 敦史，三宅 理，飯島 一誠：新生児マススクリーニングにおける C14:1 偽陽性例では出生後の体重減少が大きい．第 46 回日本マススクリーニング学会．沖縄、2019 年 11 月(2019.11.22-23, 会頭 知念安紹)
- 13) 小野貴子，山本若葉，松澤悠，竹内浩一，戸塚実，福士勝，但馬剛，小林弘典：長野県におけるオルニチントランスカルバミラーゼ欠損症パイロット スクリーニングの実施状況．第 46 回日本マススクリーニング学会．沖縄、2019 年 11 月(2019.11.22-23, 会頭 知念安紹)
- 14) 山田健治、山口清次、竹谷健、横山和紀、青木菊麿．追跡可能な成人ホモシスチン尿症患者の主治医を対象にした長期予後のアンケート調査．第 46 回日本マススクリーニング学会．沖縄、2019 年 11 月(2019.11.22-23, 会頭 知念安紹)
- 15) 李 知子，中村 公俊，深尾 敏幸，村山圭，小林 弘典，長谷川 有紀，竹島 泰弘：遅発型オルニチントランスカルバミラーゼ欠損症における新生児スクリーニ

ングでのシトルリン値の検討. 第46回日本マススクリーニング学会. 沖縄、2019年11月(2019.11.22-23, 会頭 知念安紹)

16)

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

糖原病に関する研究：

糖原病診療（ガイドライン 2015 を含む）に関するいくつかの課題

分担研究者 杉江 秀夫（常葉大学保健医療学部 教授）

研究要旨

調査目的：

糖原病患者の診療および「ガイドライン 2015」について、いくつかの課題を抽出し、抽出した項目（～）について分析検討した。

ガイドラインの今後、病型診断における Fernandes 負荷の位置づけ、血球における酵素診断

結果：

ガイドライン公開後の診療動向調査では特に Fernandes 負荷テストの施行状況に変化がみられた。これはガイドラインでグルカゴン負荷テストを推奨しないと記載してあることが反映されていると考えられ、ガイドライン 2015 が診療動向に影響を与えたと考えられた。

Fernandes 負荷テストは次第に施行されない傾向にあったが、グルコース負荷テストについては最も多くスクリーニングとして行われていた。Fernandes 負荷テストはスクリーニングとして一定の意義があると考えられた。

血球で確定診断できる糖原病は II、III、IV、IXa1、IXb、IXc 型である。

結論：

Fernandes 負荷テストは一定の意義があるが、酵素診断、遺伝子診断が進歩した現在、その役割は少なくなった。恐らくスクリーニングとしてグルコース負荷を施行し、その後血球での酵素診断、遺伝子検査という形で今後ガイドラインの変更が予想される。

研究協力者氏名

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

A．研究目的

日本先天代謝異常学会編集の「新生児マススクリーニング対象疾患等診療ガイドライン 2015」（以下ガイドライン 2015）が公開されてから約 4 年が経過し、どのような診療動向の変化を起しているのかは重要な課題である。今回は糖原病の診療状況、診断スクリーニング法、ガイドライン 2015 の課題を検討し、ガイドライン改訂に対する問題点を明らかに

する。

B．研究方法

1. Fernandes 負荷テストの分析

我々の研究室に酵素活性測定の依頼のあった症例の中で、Fernandes 負荷が行われている症例について後方視的に集計し、ガイドライン 2015 公開前後それぞれ 3 年間の動向について検討した。本研究班の班員及び深尾班の班員、研究協力者といった専門性の高い医師群（Expert）とそれ以外（Non-Expert）に分けて集計した。

2. 調査内容について

1. ガイドライン 2015 公開前後の診療動向調査：

昨年度施行した Web アンケート調査について、Expert, Non-expert の対比を全糖原病病型の 90% を占める好発糖尿病 (I 型、III 型、V 型、VI 型、IX 型) で行った。

2. Fernandes 負荷テストの動向と酵素診断との対比:

Fernandes 負荷テストによる病型診断と実際の酵素診断の結果について比較した。

C. 研究結果

1. 対象と Fernandes 負荷テストについて

ガイドライン公開前後 3 年間で Fernandes 負荷が施行してあった症例はガイドライン公開前 Expert 9 例、non-Expert 41 例、ガイドライン公開後 Expert 15 例、non-Expert 27 例であった。Fernandes 負荷テストを施行する頻度は公開前、後ともに Non-expert のほうが高かった。

		cases	Fernandes 施行	Glucagon (Fasting)	Glucagon (P-Prandial)	Glucose
GL公開前	Expert	9	4 (44%)	2 (22%)	1 (11%)	4 (44%)
	Non-Exp	41	31 (76%)	22 (54%)	17 (41%)	30 (73%)
GL公開後	Expert	15	7 (47%)	4 (27%)	4 (26%)	8 (53%)
	Non-Exp	27	21 (78%)	14 (52%)	10 (37%)	17 (63%)

<表 1. Expert, Non-expert における Fernandes 負荷の施行>

2. 依頼検体の診断率

依頼検体の糖原病の臨床診断と酵素診断で欠損があった症例の比較では、特にガイドライン公開後では Expert の診断率が Non-expert を上回っていた。

	試料数	酵素診断で欠損あり	診断率
総数 (GL前)	50	31	62%
総数 (GL後)	40	29	73%
GL前			
Expert	9	6	67%
Non Expert	41	25	61%
GL後			
Expert	13	11	85%
Non Expert	27	18	67%

<表 2. Expert, Non-expert における糖原病の診断率>

3. Fernandes 負荷テストと酵素診断との比較について

群	Fernandes 負荷内容	Fernandes 診断	酵素診断 (%)	一致率
A 28例	グルコース	III 4例	III 1例 25%	55%
	グルカゴン (Fasting/postprandial)	VI 5例 IX 13例	VI 2例 40% IX 9例 69%	
B 9例	グルコース	III,VI 2例	III,VI 2例 100%	63%
	グルカゴン (Fasting)	IX 6例	IX 3例 50%	
C 14例	グルコース	I 3例	I 3例 100%	100%
D 27例	未施行 (臨床診断)		III 6例	
			VI 2例	
		IX 7例		

<表 3. Fernandes 負荷テスト内容と酵素診断の関係>

A: グルコース負荷、グルカゴン負荷 (空腹時、食後 2 時間) 施行した症例、B: グルコース負荷、グルカゴン負荷 (空腹時) 施行した症例、C: グルコース負荷のみ施行した症例、D: Fernandes 負荷テスト未施行の症例とに分けて検討した。グルコースのみの負荷 (C) はすべて I 型疑い例の身に施行されていて、診断率は % であった。全体的な Fernandes 負荷テストでの病型診断と酵素診断の一致率は 61% であった。ただし IXa2 と遺伝子診断で確定した例を加えると診断一致率は 73% であった。

D. 考察

Fernandes 負荷テストによる病型診断と酵素診断の一致率は 35.4% (杉江ら 2005 年) であったが今回の検討では 73% であった。Fernandes の負荷試験は古典的な方法であり、酵素活性測定や遺伝子解析が進歩した現在、必ずしも糖原病の型を明確に区別できるわけではないこともわかっている。しかし網羅的な酵素診断や遺伝子診断は避けるべきであり、Fernandes 負荷テストは大まかなスクリーニングや型の鑑別診断に一定の有用性がある。また Fernandes の負荷テストの施行動向はガイドライン 2015 公開前後でグルカゴン負荷の頻度が減少し、I 型ではグルコース負荷のみの症例が多くなった。これはガイドライン 2015 公開による、診療動向の変化ではないかと思われる。

E. 結論

Fernandes の負荷テストは古典的ではあるが有効なスクリーニング法である。またガイドライン 2015 公開により、グルカゴン負荷テストの頻度が減っていることが判明し、ガイドライン 2015 が診療動向に影響を及ぼしていると思われる。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Tanaka M, Natsume J, Hamano SI, Iyoda K, Kanemura H, Kubota M, Mimaki M, Niijima SI, Tanabe T, Yoshinaga H, Kojimahara N, Komaki , Sugai K, Fukuda T, Maegaki Y, Sugie H.: The effect of the guidelines for management of febrile seizures 2015 on clinical practices: Nationwide survey in Japan. Brain Dev. 2020 Jan;42(1):28-34. doi: 10.1016/j.braindev.2019.08.009. 2 .
2. Ago Y, Sugie H, Fukuda T, Otsuka H, Sasai H, Nakama M, Abdelkreem E, Fukao T.: A rare PHKA2 variant (p.G991A) identified in a patient with ketotic hypoglycemia. JIMD Rep. 2019 May 28;48(1):15-18. doi: 10.1002/jmd2.12041
3. 武中優, 関口兼司, 関谷博顕, 大野欽司, 杉江秀夫, 松本理器: 神経筋接合部異常が示唆された phosphoglucomutase 1 欠損症の 1 例 臨床神経学 2020 27;60(2):152-156

なし

3 . その他

なし

2 . 学会発表

1. 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 第 60 回日本神経学会学術集会 大阪、2019 年
2. 田中 雅大, 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 53 回日本てんかん学会学術集会 神戸 2019 年
3. 福田 冬季子(浜松医科大学 小児科), 漆畑 伶, 林 泰壽, 石垣 英俊, 平出 拓也, 高橋 正紀, 鈴木 ゆめ, 石毛 美夏, 杉江 秀夫: 進行性筋力低下を示す糖原病 3 型の予後についての調査研究 成人症例の解析 . 第 61 回日本小児神経学会 名古屋 2019 年

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

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

分担研究課題名
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）
笹井 英雄*¹（岐阜大学・医学部附属病院・助教）

研究要旨

新生児マススクリーニング対象疾患等診療ガイドラインの改訂の総括をおこない、日本先天代謝異常学会の承認を得た後、「新生児マススクリーニング対象疾患等診療ガイドライン 2019」として出版した。また、先天性ケトン体代謝異常症については、エビデンスを創出して今後のガイドラインに反映させるべく、引き続き症例解析を継続し論文報告を行なった。

研究協力者氏名

笹井英雄（岐阜大学医学部附属病院助教）
松本英樹（岐阜大学医学部附属病院医員）
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）

ガイドライン策定

A．研究目的

「新生児マススクリーニング対象疾患等診療ガイドライン」の2015年版の改訂の総括を行なった。2019年版を作成し、日本先天代謝異常学会の診断基準診療ガイドライン委員会の承認を得て、日本先天代謝異常学会のガイドラインとして出版した。

B．研究方法

新生児マススクリーニング対象疾患は非常に希少な疾患である。そのため、ほとんどエビデンスレベルとして高い報告はない疾患群であり、前回同様 MINDS に準拠することは困難であるという共通認識からスタートした。今回は改訂素案作成者、グループ内討議、グループ内査読というステップを踏み、推奨度などは前版と同様とした。

（倫理面への配慮）

ガイドラインの作成における倫理的な問題および利益相反はない。ケトン体代謝異常症に関する

調査においては、遺伝子診断を含めて岐阜大学医学研究等倫理審査委員会の承認を得て行なっている。

C．研究結果

表にあるような研究分担者、協力者によるガイドライン改訂委員により、改訂作業を行った。2019年版においても、前版と同様に各グループでの検討、グループ内査読、別グループ間での査読を経て、日本先天代謝異常学会の診療ガイドライン委員会の承認を得た。そして、日本先天代謝異常学会のガイドラインとして出版された。この診療ガイドラインはそれ単独で疾患の診断・治療などの管理が行えること、前回のガイドライン以降の情報を加えることなどを念頭に作成され、診療ガイドライン本体の補足としてコラムも盛り込まれている。また、鑑別上の重要疾患である高メチオニン血症、リジン尿性蛋白不耐症、門脈体循環シャントの項も新たに追加した。

D．考察

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スクリーニング関連疾患について3-5年というスパンで改訂版を作成出来ることは意義のあることと考えられる。

E . 結論

本研究班において「新生児マススクリーニング対象疾患等診療ガイドライン」の改訂をおこなった。

ケトン体代謝異常症

A . 研究目的

ケトン体代謝異常症はケトン体の産生、利用のどちらかが問題となる代謝異常症で現在4疾患が知られている。そのうちの2疾患は新生児マススクリーニングでの1次対象疾患(HMG-CoA リアーゼ欠損症)と2次対象疾患(ケトチオラーゼ欠損症)として上述の新生児マススクリーニング等診療ガイドラインに含まれる疾患である。そのほかの疾患(HMG-CoA 合成酵素欠損症とSCOT 欠損症)は現在の方法ではスクリーニングが困難な疾患である。その臨床的調査研究を担当している。

B . 研究方法

今回、上記診療ガイドラインでは前回作成した2014年以降の論文についてレビューしてガイドラインを改訂した。その中には本研究で調査研究した内容も含むようにした。

昨年に引き続きケトン体代謝異常症の調査研究は、日本症例のみでなく海外症例においても遺伝子変異を同定した確定例の検討をおこなった。

(倫理面への配慮)

ケトン体代謝異常症に関する調査においては、遺伝子診断を含めて岐阜大学医学研究等倫理審査委員会の承認を得て行なっている。

C . 研究結果

-ケトチオラーゼ欠損症においては本症の臨床像と遺伝子変異について、岐阜大学で解析し

た症例も含め、”Mutation update on ACAT1 variants associated with mitochondrial acetoacetyl-CoA thiolase (T2) deficiency.” という総説で Hum Mutat. に掲載された。

また、ケトン性低血糖症で高頻度に発見される糖原病9a型のPHKA2バリエーション(p.G991A)について考察した論文を”A rare PHKA2 variant (p.G991A) identified in a patient with ketotic hypoglycemia.”としてまとめ、JIMD Rep. に掲載された。

D . 考察

ケトン体代謝異常症は、1つ1つをとれば非常に稀な疾患であるが、常に重篤な臨床像を呈する代謝不全の際の鑑別疾患として考慮されるべき疾患であり、その臨床像、遺伝子変異と臨床の関係を明らかにして情報を発信することは重要なことである。本研究班の成果としてこれらを世界に向けて発信することができた。

E . 結論

先天性ケトン体代謝異常症の調査研究を行った。

F . 研究発表

1. 論文発表

- 1) Abdelkreem E., Harijan R. K., Yamaguchi S., Wierenga R. K., Fukao T.: Mutation update on ACAT1 variants associated with mitochondrial acetoacetyl-CoA thiolase (T2) deficiency. Hum Mutat. **40**(10), 1641-1663 (2019).
- 2) Alijanpour M., Sasai H., Abdelkreem E., Ago Y., Soleimani S., Moslemi L., Yamaguchi S., Rezapour M., Hakimi M. T., Matsumoto H., Fukao T.: Beta-ketothiolase deficiency: A case with unusual presentation of nonketotic hypoglycemic episodes due to coexistent probable secondary carnitine deficiency. JIMD Rep.

- 46(1)**, 23-27 (2019).
- 3) 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., Shiota 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.* **21(6)**, 1286-1294 (2019).
 - 4) Ago Y., Sugie H., Fukuda T., Otsuka H., Sasai H., Nakama M., Abdelkreem E., Fukao T.: A rare PHKA2 variant (p.G991A) identified in a patient with ketotic hypoglycemia. *JIMD Rep.* **48(1)**, 15-18 (2019).
 - 5) Lee T., Takami Y., Yamada K., Kobayashi H., Hasegawa Y., Sasai H., Otsuka H., Takeshima Y., Fukao T.: A Japanese case of mitochondrial 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA synthase deficiency who presented with severe metabolic acidosis and fatty liver without hypoglycemia. *JIMD Rep.* **48(1)**, 19-25 (2019).
 - 6) Shiraishi H., Yamada K., 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., 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; 2nd report QOL survey. *Mol Genet Metab Rep.* **20**, 100496 (2019).
 - 7) Ishige M., Fuchigami T., Furukawa M., Kobayashi H., Fujiki R., Ogawa E., Ishige N., Sasai H., Fukao T., Hashimoto K., Inamo Y., Morioka I.: Primary carnitine deficiency with severe acute hepatitis following rotavirus gastroenteritis. *J Infect Chemother.* **25(11)**, 913-916 (2019).
2. 学会発表
- 1) Ago Y, Otsuka H, Abdelkreem E, Sasai H, Nakama M, Aoyama Y, Watanabe Y, Fukui K, Kitsuda K, Lee T, Nakajima Y, Ito T, Ohnishi H, Fukao T: HMGCS2 deficiency in Japan: Characterization of wild-type and 5 variant proteins in vitro. The 6th Annual International Network for Fatty Acid Oxidation Research and Management symposium (9/1-2/2019 Amsterdam, Netherlands)
 - 2) Sasai H, Ago Y, Matsumoto H, Otsuka H, Hosokawa J, Fujiki R, Ohara O, Nakajima Y, Ito T, Hara K, Kobayashi M, Tajima G, Ichinoi N, Sakamoto O, Jun K, Matsumoto S, Nakamura K, Hamazaki T, Kobayashi H, Hasegawa Y, Fukao T: Summary of 5-year gene panel study for target inherited metabolic diseases in newborn screening -fatty acid oxidation defects-. The 6th Annual International Network for Fatty Acid Oxidation Research and Management symposium (9/1-2/2019 Amsterdam, Netherlands)
 - 3) Ago Y, Otsuka H, Abdelkreem E, Sasai H, Nakama M, Aoyama Y, Watanabe Y,

- Fukui K, Kitsuda K, Lee T, Nakajima Y, Ito T, Ohnishi H, Fukao T: HMGCS2 deficiency in Japan: Characterization of wild- type and 5 variant proteins in vitro. Annual symposium of the society for the study of inborn errors of metabolism 2019 (9/3-6/2019 Rotterdam, Netherlands)
- 4) Matsumoto H, Yamamoto T, Nakama M, Otsuka H, Ago Y, Sasai H, Kubota K, Ozeki M, Kawamoto N, Ohnishi H, Fukao T: Functional analysis for asparagine synthetase (ASNS) deficiency : analysis of ASNS gene knock- out cells and mutations identified in Japan. Annual symposium of the society for the study of inborn errors of metabolism 2019 (9/3-6/2019 Rotterdam, Netherlands)
- 5) Sasai H, Ago Y, Matsumoto H, Otsuka H, Hosokawa J, Fujiki R, Ohara O, Nakajima Y, Ito T, Hara K, Kobayashi M, Tajima G, Ichinoi N, Sakamoto O, Jun K, Matsumoto S, Nakamura K, Hamazaki T, Kobayashi H, Hasegawa Y, Fukao T: Summary of 5-year gene panel study for target inherited metabolic diseases in newborn screening. Annual symposium of the society for the study of inborn errors of metabolism 2019 (9/3-6/2019 Rotterdam, Netherlands)
- 6) Sasai H, Goto H, Kawashiri M, Yamagishi A, Kuwahara T, Fukao T: Long QT as an important sign for propionic acidemia in two adolescent cases. Annual symposium of the society for the study of inborn errors of metabolism 2019 (9/3-6/2019 Rotterdam, Netherlands)
- 7) Fukao T, Sasai H, Ago Y, Matsumoto H, Otsuka H, Hosokawa J, Fujiki R, Ohara O, Nakajima Y, Ito T, Hara K, Kobayashi M, Tajima G, Ichinoi N, Sakamoto O, Jun K, Matsumoto S, Nakamura K, Hamazaki T, Kobayashi H, Hasegawa Y: Genetic diagnosis has been provided for 260 patients with inherited metabolic diseases positively screened by newborn screening in Japan since 2014. Annual meeting of American Society of Human Genetics 2019 (10/15-19/2019 Huston, USA)
- 8) Nakama M, Otsuka H, Ago Y, Sasai H, Abdelkreem E, Aoyama Y, Fukao T: Do Alu elements in intron affect alternative splicing?: identification of minimum sequence of inducing downstream exon skipping within antisense partial AluSx element in a minigene model. Annual meeting of American Society of Human Genetics 2019 (10/15-19/2019 Huston, USA)
- 9) 深尾 敏幸: 特別講演 脂肪酸、ケトン体代謝とその異常症の病態. 日本小児脂質研究会(第33回) (2019年11月30日-12月1日 熊本市)
- 10) 和田 陽一, 菊池 敦生, 市野井 那津子, 坂本 修, 竹澤 祐介, 岩澤 伸哉, 新堀 哲也, 入月 浩美, 中島 葉子, 小川 えりか, 石毛 美夏, 平井 洋生, 笹井 英雄, 藤木 亮次, 伊藤 哲也, 小原 収, 青木 洋子, 小柴 生造, 深尾 敏幸, 呉 繁夫: Blallic GALM pathogenic

- variants cause a novel type of galactosemia. 日本小児科学会学術集会(第122回) (2019年4月19-21日 金沢市)
- 11) 田中 靖彦, 李 知子, 笹井 英雄, 原 圭一, 但馬 剛, 小林 正久, 坂本 修, 依藤 亨, 山田 健治, 小林 弘典, 長谷川 有紀, 山口 清次, 中村 公俊, 深尾 敏幸, 竹島 泰弘: タンデムマス・スクリーニングで要精査となり当科を受診した症例の検討. 日本小児科学会学術集会(第122回) (2019年4月19-21日 金沢市)
- 12) Ago Y, Otsuka H, Abdelkreem E, Matsumoto H, Sasai H, Nakama M, Aoyama Y, Akiyama K, Watanabe Y, Fukui K, Nishimura Y, Nakajima Y, Ito T, Ohnishi H, Fukao T: Japanese HMGCS2 deficiency: Confirmation of pathogenicity of 5 variants. 日本小児科学会学術集会(第122回) (2019年4月19日 金沢市)
- 13) Tomatsu S, Kobayashi H, Orii KE, Watanabe J, Iida T, Fukao T: Diagnosis of Mucopolysaccharidoses and Mucopolysaccharidoses by multiplex enzyme assays and GAG analysis. 日本先天代謝異常学会総会(第61回) (2019年10月24-26日 秋田市)
- 14) Tomatsu S, Stapleton M, Kobayashi H, Orii KE, Fukao T: Newborn screening for mucopolysaccharidoses by GAG assay. 日本先天代謝異常学会総会(第61回) (2019年10月24-26日 秋田市)
- 15) 中島 葉子, 横井 克幸, 深尾 敏幸, 伊藤 哲哉: メチルマロン酸血症の全国調査による治療法の検討. 日本先天代謝異常学会総会(第61回) (2019年10月24-26日 秋田市)
- 16) 吾郷 耕彦, 大塚 博樹, 笹井 英雄, 渡邊 順子, 福井 香織, 橘田 一輝, 中島 葉子, 伊藤 哲哉, 大西 秀典, 深尾 敏幸: ヒト繊維芽細胞と大腸菌での発現系におけるHMGCS2 variantの評価. 日本先天代謝異常学会総会(第61回) (2019年10月24-26日 秋田市)
- 17) 和田 陽一, 菊池 敦生, 市野井 奈津子, 坂本 修, 岩澤 伸也, 竹澤 祐介, 新堀 哲也, 入月 浩美, 中島 葉子, 小川 えりか, 石毛 美夏, 平井 洋生, 笹井 英雄, 藤木 亮次, 伊藤 哲哉, 小原 収, 青木 洋子, 深尾 敏幸, 呉 繁夫: GALMの両アレル性変異はガラクトース血症型を呈する. 日本先天代謝異常学会総会(第61回) (2019年10月24-26日 秋田市)
- 18) 李 知子, 吉井 勝彦, 吉田 悟, 菅 健敬, 中村 公俊, 深尾 敏幸, 村山 圭, 小林 弘典, 長谷川 有紀, 竹島 泰弘: 遅発型オルニチントランスカルバミラーゼ欠損症における新生児スクリーニングでのシトルリン値の検討. 日本先天代謝異常学会総会(第61回) (2019年10月24-26日 秋田市)
- 19) 松本 英樹, 仲間 美奈, 笹井 英雄, 吾郷 耕彦, 久保田 一生, 大西 秀典, 川島 菜奈, 江坂 幸宏, 文二 宇野, 深尾 敏幸: ヒトアスパラギン合成酵素の発現と活性測定法の模索 アスパラギン合成酵素欠損症の病態解明を目指して. 日本先天代謝異常学会総会(第61回) (2019年10月24-26日 秋田市)
- 20) 横山 真以, 笹井 英雄, 松本 英樹, 仲間 美奈, 山本 崇裕, 吾郷 耕彦, 増江 道哉, 桑原 直樹, 桑原 尚志, 深尾 敏幸: 低身長を契機に発見され短期間に急速な心機能の悪化を認めたミトコンドリアA3243G変異の9歳女児例. 日本先

- 天代謝異常学会総会(第61回) (2019年10月24-26日 秋田市)
- 21) 湯浅 光織, 杉原 啓一, 磯崎由宇子, 大嶋 勇成, 畑 郁江, 飯島 弘之, 窪田 満, 市野井那津子, 深尾 敏幸, 重松 陽介: タンデムマス・スクリーニングで発見された α -ケトチオラーゼ欠損症の2例. 日本先天代謝異常学会総会(第61回) (2019年10月24-26日 秋田市)
- 22) 笹井 英雄, 吾郷 耕彦, 松本 英樹, 大塚 博樹, 細川 淳一, 藤木 亮次, 小原 收, 中島 葉子, 伊藤 哲哉, 原 圭一, 小林 正久, 但馬 剛, 市野井 奈津子, 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: 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の5年間のまとめ. 日本先天代謝異常学会総会(第61回) (2019年10月24-26日 秋田市)
- 23) 笹井 英雄, 吾郷 耕彦, 松本 英樹, 赤川 翔平, 秋葉 和壽, 長谷川 行洋, 小林 正久, 仲間 美奈, 青山 友佳, 深尾 敏幸: HSD17B10タンパクを用いたHSD10病の酵素活性測定. 日本先天代謝異常学会総会(第61回) (2019年10月24-26日 秋田市)
- 24) 仲間 美奈, 笹井 英雄, 窪田 満, 長谷川 有紀, 藤木 亮次, 奥山 虎之, 小原 收, 深尾 敏幸: 三頭酵素欠損症患者における欠失及びスプライシング異常を誘導する深部イントロン変異の同定. 日本人類遺伝学会(第64回) (2019年11月6-9日 長崎市)
- 25) 和田 陽一, 菊池 敦生, 市野井 那津子, 坂本 修, 岩澤 伸哉, 竹澤 祐介, 新堀 哲也, 入月 浩美, 中島 葉子, 小川 えりか, 石毛 美夏, 平井 洋生, 笹井 英雄, 藤木 亮次, 伊藤 哲哉, 小原 收, 青木 洋子, 小柴 生造, 深尾 敏幸, 呉 繁夫: GALM の両アレレル性変異はガラクトース血症 IV型を呈する. 日本人類遺伝学会(第64回) (2019年11月6-9日 長崎市)
- 26) 深尾 敏幸, 笹井 英雄, 吾郷 耕彦, 松本 英樹, 大塚 博樹, 細川 淳一, 藤木 亮次, 小原 收, 中島 葉子, 伊藤 哲哉, 原 圭一, 小林 正久, 但馬 剛, 市野井 那津子, 城戸 淳, 中村 公俊, 松本 志郎, 濱崎 孝史, 小林 弘典, 長谷川 有紀: 新生児マススクリーニング対象代謝疾患の遺伝子診断. 日本人類遺伝学会(第64回) (2019年11月6-9日 長崎市)
- 27) 大國 翼, 小林 弘典, 田中 美砂, 飯田 哲生, 渡辺 淳, 野津 吉友, 戸松 俊治, 折居 建治, 深尾 敏幸, 竹谷 健: タンデムマスを用いたムコ多糖症スクリーニング法の時短法の開発. 日本マススクリーニング学会学術集会(第46回) (2019年11月22-23日 那覇市)
- 28) 小林 正久, 笹井 英雄, 深尾 敏幸, 石毛 信之, 大橋 十也, 井田 博幸: 新生児マススクリーニングでC5-OH持続高値例の遺伝子型についての検討. 日本マススクリーニング学会学術集会(第46回) (2019年11月22-23日 那覇市)
- 29) 李 知子, 中村 公俊, 深尾 敏幸, 村山 圭, 小林 弘典, 長谷川 有紀, 竹島 泰弘: 遅発型オルニチントランスカルバミラーゼ欠損症における新生児スクリーニングでのシトルリン値の検討. 日本マススクリーニング学会学術集会(第46回) (2019年11月22-23日)
- 30) 笹井 英雄, 伊藤 哲哉, 但馬 剛, 中村 公俊, 濱崎 孝史, 深尾 敏幸, 松本 英樹, 吾郷 耕彦, 細川 淳一, 藤木 亮次, 小原 收, 原 圭一, 中島 葉子, 小林 正久, 市野井 那津子, 坂本 修, 城戸

淳，松本 志郎，小林 弘典，長谷川 有紀：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5年間のまとめ．日本マススクリーニング学会学術集会(第46回) (2019年11月22-23日 那覇市)

G . 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

特になし。

2. 実用新案登録

特になし。

3. その他

*1 令和2年2月11日より分担研究者を変更した。

疾患	担当委員
アミノ酸代謝異常	代表 中村
フェニルケトン尿症	石毛美夏(濱崎)
BH4欠損症と類縁疾患	濱崎考史(石毛)
高チロシン血症1型、2型、3型	坂本理恵子(中村)
メープルシロップ尿症	松本志郎
ホモシスチン尿症	小林正久
高メチオニン血症	田中藤樹(長尾)
リジン尿性蛋白不耐症	野口篤子
シトリン欠損症	中村公俊(仮)
尿素サイクル異常症	城戸淳(中村)沼倉周彦
有機酸代謝異常症	代表 但馬
プロピオン酸血症	但馬剛
メチルマロン酸血症	中島菜子
イソ吉草酸血症	畑郁江
グルタル酸血症1型	長谷川有紀
複合カルボキシラーゼ欠損症	市野井那津子(坂本修)
メチルクロトニルグリシン尿症	坂本修(市野井)
脂肪酸代謝異常症	代表 小林弘
全身性カルニチン欠乏症	小林弘典
カルニチン回路異常症CACT	坊亮輔
カルニチン回路異常症CPT1	渡邊順子
カルニチン回路異常症CPT2	坊亮輔
三頭酵素欠損症	李知子
極長鎖アシルCoA脱水素酵素欠損症	山田健治(小林)
中鎖アシルCoA脱水素酵素欠損症	伏見拓矢(村山圭)
グルタル酸血症2型	山田健治
ケトン体代謝異常症とその他	代表 深尾
β ケトチオラーゼ欠損症	笹井英雄(深尾)
HMG-CoAリアーゼ欠損症	深尾敏幸
門脈体循環シャント	但馬剛
代謝救急	松永綾子(窪田)
鑑別診断チャート	窪田満
糖尿病 (筋型、肝型)	福田冬季子
ガラクトース血症	伊藤哲哉

分担研究課題名

ガラクトース代謝異常症および特殊ミルクの適応とガイドラインに関する研究

分担研究者： 伊藤 哲哉（藤田医科大学医学部 教授）

研究要旨

欧米での新規ガイドラインの内容を踏まえ、日本先天代謝異常学会承認ガイドラインをよりグローバルスタンダードに近く実診療にも即した形へ改訂を行い、学会承認を経て改訂版の出版に至った。特殊ミルク安定供給については、関連学会と連携し特殊ミルク使用ガイドラインを作成し、日本小児科学会からの認証を得たため、現在出版に向けての準備中である。

研究協力者氏名

中島 葉子

藤田医科大学医学部小児科 講師

A．研究目的

ガラクトース代謝異常症にはI型、II型、III型が知られており新生児マススクリーニングの対象疾患となっているが、いずれもまれな疾患でその診断、治療が施設ごとで異なるのが現状であった。このため日本先天代謝異常学会が2015年に診療ガイドラインを発表したが、その後欧米での診療ガイドラインが改訂され、エビデンスに基づいた改訂版策定が求められている。

また、先天代謝異常症の治療に必要な不可欠な特殊ミルクの供給について、乳業会社が全額負担しているミルクも多く、20歳以上への供給が想定されていないなど安定供給に対する問題があり、これを是正する。

B．研究方法

ガラクトース代謝異常症の診断、治療に関する論文検索等により新たなエビデンスを確認し、診療ガイドラインの改訂を行った。また、特殊ミルク供給に関しては、特殊ミルクを使用する疾患の関連学会と共同してそれぞれのミルクの必要性、使用方法、適応年代などについて検討を行った。

C．研究結果

ガラクトース代謝異常症についてはInternational clinical guidelineが2017年にJournal of Inherited Metabolic Disease に発表されこれがスタンダードとなることから、このガイドラインを踏まえ食事療法の方法、フォローアップ指針をより実地的なものに変更し、他委員の査読の後、日本先天代謝異常学会ガイドライン認定委員会に提出し、パブリックコメントを受けて承認された。このため、他疾患のガイドラインとともに改訂ガイドラインとして出版に至った。本疾患については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、新規疾患としてガラクトースムタローゼ欠損症が発見されIV型として報告された（Wada et al）。

特殊ミルク供給体制については近年その使用量が飛躍的に増加し、需要量を供給量が上回ることが懸念されている。このため特殊ミルクを必要とする疾患を扱う各学会、即ち小児内分泌学会、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栄養委員会とも協議を行いパブリックコメントを経て現在出版に向けての準備中である。

D . 考察

今回、前ガイドライン出版から4年後に改訂ガイドラインを出版できたことは、新生児マスキリーニング対象疾患を扱う臨床医にとっても大変有用であると思われる。また、本研究とも関連したAMED 深尾班からの研究で新規疾患となるガラクトース血症 IV型が発見されたことは大変興味深く、今後この疾患についても詳細を確認しガイドラインへも含めていくことが必要と思われる。

特殊ミルクの安定供給体制については、現在の乳業会社に多大に依存している供給体制を是正するため、引き続き関連部署との連携を取りながら制度変更を求めていく。

E . 結論

ガラクトース代謝異常症の新たな診療ガイドラインを作成した。

特殊ミルクの安定供給体制を構築している。

F . 研究発表

1. 論文発表

Biallelic GALM pathogenic variants cause a novel type of galactosemia.

Wada Y, Kikuchi A, et al

Genet Med. 2018 Oct 19.[Epub ahead of print]

2. 学会発表

Biallelic GALM pathogenic variants cause type IV galactosemia. Wada et.al. Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism 2019 annual symposium, 4 September, 2019, Rotterdam, the Netherlands.

難治性てんかん治療におけるケトンフォーミュラ等特殊ミルク供給の問題点

伊藤哲哉、中村公俊他

第61回日本小児神経学会、2019年5月31日、名古屋

ケトンフォーミュラの適正使用に向けて
：薬事小委員会主催セミナー1

中村公俊、高橋幸利他

第61回日本小児神経学会、2019年5月31日、名古屋

ケトンフォーミュラの適正使用に向けて

中村公俊、高橋幸利

第53回日本てんかん学会学術集会、2019年10月31日、神戸

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 |

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

分担研究課題名

銅代謝異常症に関する研究および重症度分類に関する研究

～Wilson 病医療における移行期医療制度の確立、Menkes 病診療ガイドライン～

分担研究者： 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）

研究要旨

Wilson 病

- 1) 平成 30 年度に行った Wilson 病患者の移行期医療に対する考え方のアンケート調査をまとめて、日本肝臓学会誌に投稿し、受理された。
- 2) 日本肝臓学会と協力して、日本肝臓学会の肝臓専門医に対して、成人 Wilson 病患者を診療してくれるかどうか調査し、83 施設の肝臓専門医が本症患者診療可能と回答した。これらの施設・肝臓専門医と小児主治医が連携し移行期医療がスムーズに行える体制を構築する基盤が出来た。
- 3) 日本ウイルソン病研究会のホームページを作成し、ウイルソン病に関する医師・患者家族・一般の方に対する情報発信を行う体制の準備を整えた。

Menkes 病

- 1) 診療ガイドライン作成に必要な日本での 66 例の遺伝子診断結果を報告した。
- 2) 診療ガイドライン作成に必要な稀な症例の症状等の報告を行った。

研究協力者氏名

- ・岡山和代（広島国際大学医療栄養学部医療栄養学科 准教授）
- ・除朱玟（国立成育医療研究センター臨床検査部 研究員）
- ・奥山虎之（国立成育医療研究センター臨床検査部 部長）
- ・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（東邦大学小児科 教授）

B．研究方法

1. Wilson 病

- 1) 平成 30 年度に行った Wilson 病患者の移行期医療に対する考え方のアンケート調査を日本肝臓学会誌に投稿する
- 2) 日本肝臓学会と協力して、日本肝臓学会の肝臓専門医に対して、成人 Wilson 病患者を診療してくれるかどうか調査する
- 3) ウイルソン病研究会のホームページを作成し、ウイルソン病に関する医師・患者家族・一般の方向けの情報発信を行う体制を整える。

2. Menkes 病・occipital horn 症候群

- 1) 我々が解析した両疾患の遺伝子解析結果をまとめて論文を作成する。
- 2) 今までの報告の Menkes 病の症状を纏める。

A．研究目的

Wilson 病：本症患者の移行期医療体制を構築することを目的とする

Menkes 病：わが国で報告されている Menkes 病および Occipital horn 症候群の遺伝子解析を纏めて、本疾患の遺伝子診断法を確立する。

(倫理面への配慮)

Wilson 病の患者アンケートに関しては、文部科学省・厚生労働省「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」およびヘルシンキ宣言の倫理的原則に従い実施した。帝京平成大学の倫理委員会に申請し承認された(30-050)

Menkes 病の遺伝子解析に関しては、帝京大学医学部倫理委員会で承認された(TEIRIN No.12-014)

C. 研究結果

Wilson 病患者の移行期医療体制構築に関する研究:

1) 移行期医療に関するWilson病患者のアンケート調査結果を日本肝臓学会に投稿した。題名、著者、要旨を下記に記載する。

題名「移行期医療に関するWilson病患者のアンケート調査結果」

著者: 岡山和代^{1,2)}、児玉浩子¹⁾、青木継稔³⁾、徐朱玟⁴⁾、奥山虎之⁴⁾、池田修一⁵⁾、玉井浩⁶⁾、藤澤知雄⁷⁾、松浦晃洋⁸⁾、清水教一³⁾、林久男⁹⁾、原田大¹⁰⁾、道堯浩二郎¹¹⁾

- 1) 帝京平成大学健康メディカル学部健康栄養学科
- 2) 広島国際大学医療栄養学部医療栄養学科
- 3) 東邦大学医学部小児科学講座(大橋)
- 4) 国立成育医療研究センター臨床検査部
- 5) 岡谷市民病院
- 6) 大阪医科大学小児科
- 7) 済生会横浜市東部病院こどもセンター
- 8) 藤田医科大学研究統括監理部・量子診断学
- 9) 愛知学院大学薬学部薬物治療学
- 10) 産業医科大学第3内科
- 11) 愛媛県立中央病院消化器センター

要旨 JaSMIn(Japan Registration System for Metabolic & Inherited Diseases)に登録のある171人のWilson病患者を対象に移行期医療に関するアンケート調査を行い109人の回答が得られた。患者の平均年齢は34歳(8歳-67歳)で、15歳以上は102人(93.6%)、20歳以上89人

(81.7%)であった。病型は肝型が62.4%と多かった。最初の診断医が小児科医であった患者は67.0%であったが、現在の主治医が小児科医である患者は54.1%に減少し、一方、消化器内科医は最初の診断医に比べて現主治医の患者割合が増加していた。主治医が小児科医である(あった)15歳以上の患者は82人で、その28人(34.1%)は平均23歳で主治医を変更し、54人(65.9%)は主治医を変更していなかった。20歳以上でなお主治医が小児科医である患者は45人で平均年齢が34歳であった。自由記述から患者は「主治医の変更」「専門医による診療」「治療」等で困っていた。結果より、Wilson病の移行期医療の課題に患者の自立支援、Wilson病診療に関係の深い各科領域の学会との連携、情報提供ツール(医療者、患者教育等)の開発の必要性が示唆された。現在、査読結果待ちである。

2) 日本肝臓学会との連携:

日本肝臓学会の協力を得て、肝臓専門医にWilson病患者の診療受け入れ可能かどうかを問い合わせた。その結果、83施設で肝臓専門医が成人Wilson病の診療を行うことが可能と回答した。今後これらの施設・肝臓専門医と小児主治医が連携し移行期医療がスムーズに行える体制を構築する基盤が出来た。

3) ウィルソン病研究会のホームページ

現在作成中である。今後はホームページを通して、医療関係者および患者家族に様々な情報を発信する予定である。

Menkes 病・occipital horn 症候群のガイドライン作成

日本人66例の本症患者のATP7A遺伝子異常をまとめた論文がPediatric Internationalに掲載された。55例の変異が同定され、そのうち20変異は新規の変異であった。30例の母親の76.7%は保因者であった。患者の男性同朋での本症患者の出現率は50%であった

Menkes 病は多彩な症状を呈する。まれな症状も

本症の症状として報告した

D．考察

Wilson 病患者のアンケート調査から、20 歳以上の患者の 50.6%は主治医が小児科医であった。本研究の小児科医から内科医へ主治医が移行した患者(28 人)のうち、現在「困っている」と答えた患者の割合は、移行を自分で決めた患者が 3.6%(1/6 人)であったが、移行を小児科主治医に決めてもらった患者は 17.9%(9/14 人)と、自分で決めた患者の方が、現在「困っている」と答えた割合が明らかに低かった。移行期医療に関して患者が自己決定のできる教育プログラムが必要であると考えられる。

また、現在も小児科医が主治医である 15 歳以上の患者 54 人のうち、今後も継続して小児科医の診療を希望する者が 39 人(47.6%、39/82 人)と多かった。内科医に移行したいと回答した者はわずか 7 人(8.5%)であった。この理由の対応策が今後の課題であると考えられる。また、30.3%の未回答者もみられることは将来に対する要望も明確でない患者が多いと思われる。この点に関しても、患者に向けたさらなる情報提供が必要と考えられる。

Wilson 病の症状は大きく分類すると肝障害と神経障害である。したがって、成人後の診療内科は、肝臓専門医と神経内科医が望ましいと考える。肝臓に関しては日本肝臓学会が協力的で、肝臓専門医との連携が構築されつつある。神経型の患者に関して、日本神経学会や神経内科医との関連構築を模索したが、日本神経学会や神経内科医との連携は非常に難しいことが明らかになった。神経内科医との連携構築が今後の課題である。

日本ウイルソン病研究会などが中心になって、医師および患者家族に対する情報発信を積極的に行い、患者の自立の支援を積極的に行う必要があると思われた。

Menkes 病・occipital horn 症候群に関しては、

今後、診療ガイドライン案を学会承認の手続きを経て、広く周知し、早期診断・早期治療に役立つ。

E．結論

Wilson 病患者を対象として移行期医療に関するアンケート調査を行った。その結果、20 歳以上の患者の約半数は主治医が小児科医であった。患者は、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。

F．研究発表

1. 論文発表

児玉浩子:メンケス病(指定難病 169) 日医誌指定難病ペディア. 日本医師会雑誌 2019 特別号(1). 148:S286

児玉浩子:ウイルソン病(指定難病 171) 日医誌指定難病ペディア. 日本医師会雑誌 2019 特別号(1). 148:S266

Fujisawa C, Kodama H, Hiroki T, Akasaka Y, Hamanoue M.: ATP7A mutations in 66 Japanese patients with Menkes disease and carrier detection A gene analysis . Pediatrics International 2019. 61:345-350.

Kobayashi S, Yokoi K, Kamioka N, Hamajima N, Ban K, Kodama H, Suzuki S.: A severe case of Menkes disease with repeated bone fracture. Brain & Development 2019. 41:878-882.

Kusanaga M, Oe S, Ogino N, Minami S, Miyagawa K, Honma Y, Harada M.: Zinc attenuates the cytotoxicity of some stimuli by reducing endoplasmic

reticulum stress in hepatocytes. Int J Mol Sci 2019. 20:E2192. doi: 10.3390/ijms20092192

原田大: ウイルソン病の病態と診断・治療・予後は?. 日本医事新報 2019. 4953:62

原田大, 大江晋司: ウイルソン病. ディサースリア臨床研究 2019. 9:80-82

清水教一: ウイルソン病の診断と治療のポイント 日本版ガイドラインの発表をふまえて. 臨床神経学 2019. 59:565-569

清水教一: 銅 Wilson 病. Clinical Neuroscience 2019. 37:320-323

児玉浩子: 酢酸亜鉛水和物製剤 ノベルジン 日本病院薬剤師会雑誌 2020. 56

Oe S, Honma Y, Yabuki K, Morino K, Kumamoto K, Hayashi T, Kusanaga M, Ogino N, Minami S, Shibata M, Abe S, **Harada M.**: Importance of a liver biopsy in the management of Wilson disease. Intern Med 2020. 59:77-81.

Harada M, Honma Y, Yoshizumi T, Kumamoto K, Oe S, Harada N, Tanimoto A, Yabuki K, Karasuyama T, Yoneda A, Shibata M.: Idiopathic copper toxicosis: Is abnormal copper metabolism a primary cause of this disease? Med Mol Morphol 2020. 53:50-55

岡山和代, **児玉浩子**, 青木継稔, 徐朱玟, **奥山虎之**, 池田修一, 玉井浩, 藤澤知雄, 松浦晃洋, **清水教一**, 林久男, **原田大**, **道堯浩二郎**: 移行期医療に関する Wilson 病患者のアンケート調査結果. 肝臓 2020. 投稿中

2. 学会発表

小林昌平, 川上武昭, 阪本優介, 宗形光敏, **児玉浩子**, 高橋秀依, 中村悠輔, 山岸喜彰, 工藤敏之, 伊藤清美: メンケス病モデル動物

マクランマウスにおける CuGTSM の体内動態の検討. 日本薬学会第 139 年回. 2019.03.20-23 千葉

大江晋司, 谷本彩, 烏山司, 米田晃敏, 熊元啓一郎, 本間雄一, 柴田道彦, **原田大**, 矢吹慶, 原田昇, 吉住朋晴: 特発性銅中毒症の 1 例. 第 23 回日本ウイルソン病研究会. 2019.5.18 東京

林歩実, 西原明子, 笹本光起, **清水教一**, 青木継稔: 解離性運動障害と診断された Wilson 病の 1 例. 第 23 回日本ウイルソン病研究会. 2019.5.18 東京

服部美来, 星野廣樹, **清水教一**, 青木継稔: 小児期に診断された Wilson 病症例における Kayser-Fleischer 角膜輪の出現頻度に関する検討. 第 23 回日本ウイルソン病研究会. 2019.5.18 東京

岡山和代, **児玉浩子**, 徐朱玟, **奥山虎之**: Wilson 病診療ガイドラインでの移行期医療に関する検討 ウイルソン病患者を対象とした アンケート調査. 第 23 回日本ウイルソン病研究会. 2019.5.18 東京

Kudo T, Yamagishi Y, Nakamura Y, Inoue T, Kawakami T, Kobayashi S, Saito K, Koga H, **Kodama H**, Munakata M, Takahashi H, Fukami T, Ito K.: Pharmacokinetics of CuDTSM and CuATSM in a mouse model of Menkes disease. PSWC(Pharmaceutical Sciences World Congress) 2020.05.22-27 Canada.

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

分担研究課題名

リジン尿性タンパク不耐症に関する研究および重症度分類に関する研究

分担研究者： 高橋 勉 （秋田大学大学院医学系研究科小児科学分野教授）

研究要旨

希少疾患であるリジン尿性蛋白不耐症に関し、国内の症例の疫学データや診療の現況、海外での治療成績や成人後合併症の問題を踏まえ、国内診療ガイドラインの内容に準拠した上での特殊ミルクの使用ガイドラインの策定を行った。

研究協力者氏名

野口篤子 秋田大学小児科 助教

A．研究目的

リジン尿性蛋白不耐症患者の国内における現状を把握し、診断基準および診療ガイドラインを作成する。

B．研究方法

1) 国内におけるリジン尿性蛋白不耐症の現状を把握するために以前に施行した全国調査データや、最近の診療状況をもとに、診療ガイドライン案を作成した上で研究班内でのガイドライン作成WGを主体にブラッシュアップを図り決定した。

（倫理面への配慮）

倫理面配慮は現在の基準に準拠した方法を用いる。

C．研究結果

前年度までの成果として作成してきたガイドライン内容に準拠し、海外かつ国内の現況を踏まえて特殊ミルクの使用ガイドライン案をまとめた。以下に示す（表などの部分を一部省略）。

疾患概要

二塩基性アミノ酸（リジン、アルギニン、オルニチン）の輸送蛋白のひとつである y+LAT-1(y+L

amino acid transporter-1)の機能異常によりおこる、二塩基性アミノ酸の膜輸送障害を主な病態とする。これらのアミノ酸の小腸での吸収障害、腎での再吸収障害を生じるために、アミノ酸バランスの破綻、蛋白合成の低下を招く。

本疾患の症状は成長障害や筋・骨所見、肝・腎・肺所見、血液・免疫学的異常など多岐にわたるが、知的な予後を左右するのが高アンモニア血症であり、それに伴う意識障害や精神運動発達遅延、てんかんなどである。これを予防することが本疾患の長期予後改善のためには必須である。蛋白過剰摂取後には約半数で高アンモニア血症によるめまい、嘔吐、意識障害を呈する。飢餓、感染、ストレスも高アンモニア血症の誘因となる。しかし軽症例は成人まで気づかれず、てんかん等の原因精査から診断されることもある。

使用する特殊ミルク

・蛋白除去乳 雪印 S-23

1. 特殊ミルク治療の実際

・ 必要な特殊ミルクと使用法

本疾患における高アンモニア血症は離乳期以降に気付かれる事が多い。診断時には多くの症例で食事(または離乳食)を開始している。しかしもともと蛋白嫌いであるケースが多く、少食であったり、野菜摂取が主体となっていて十分なカロリーを摂れていない場合も多い。

治療における栄養療法の基盤は十分なカロリー摂取と蛋白制限である。高アンモニア血症を予防する観点からは、小児では蛋白摂取量として

0.8-1.5g/kg/日,成人では0.5-0.8g/kg/日が推奨される(推奨度B)。この蛋白制限を維持する結果、多くの症例でカロリー不足が生じやすくなる。加えてCa、Fe、ZnやビタミンDなども欠乏しやすい。

このような状況下で成長に必要な栄養素を十分摂取するには、蛋白除去乳(雪印 S-23)の併用が必要となる。導入時には普通の摂取カロリーや蛋白摂取量を確認した上で、不足カロリー分を特殊ミルクでカバーする。

乳児期発症例や経口摂取困難例においては経口または経管栄養での計画的な栄養療法を継続することが必要となる。乳児例では普通ミルク単独摂取の場合に蛋白摂取量が目標の2倍以上となることが予想されるため、蛋白除去粉乳(雪印 S-23)を適宜併用し、各児に適正となるミルク量を決定する。

薬物療法(L-アルギニン塩酸塩(100-250mg/kg/d)、L-シトルリン(100-250mg/kg/d)など)の併用によって、蛋白の摂取制限はある程度緩める事が可能で、高アンモニア血症のリスクも低減する(推奨度B)。血中アンモニア値や栄養状態を見ながら適宜調整する。ただし蛋白を無制限に摂取することは避けたい。

・代用品を用いた治療

市販の低蛋白または無蛋白食品(低タンパク米、お菓子、栄養飲料、ブドウ糖、など)を食事や補食に取り入れ、日々の蛋白摂取量を計算しながら調整することで蛋白制限食を継続することは可能である⁵⁾。しかし蛋白以外の栄養素のバランスの点においては蛋白除去乳に見合うものはなく、少なくとも学童期までは市販食品に依存しすぎることなく、蛋白除去乳(雪印 S-23)を適宜利用することが望ましい(推奨度C)。

3. 例外的に必要な場合

・乳児期以外に必要な期間とその理由

成人以降は代用食品の利用と薬物療法によってある程度のコントロールが可能である。しかし経管栄養を成人以降も継続している場合や摂取蛋白量の調整に苦慮する場合には、継続使用する。

4. 成人期のミルク治療(その必要性)

成人では代用食品を利用したり、自己管理によって摂取量を調整したりできることもあり、全例で蛋白除去乳を必要とするわけではない。しかし中には成人以降も経管栄養を実施している場合や摂取蛋白量の調整に苦慮する場合には、継続使用が必要となる。一般の経管栄養剤(エレンタール®、ラコール®、エンシュアリキッド®など)と蛋白除去乳(雪印 S-23)を併用して目標となる摂取カロリー、摂取蛋白量となるように投与量を設定する(推奨度B)。

5. 入院時・外来での指導(160字)

乳児期には1日の摂取カロリーと蛋白量の目安からミルクの摂取量を設定し、血中アンモニア値が異常変動しないことを確認する。適宜栄養指導を行い、摂取量の確認とミルク摂取量の調整を行う。幼児期以降は摂取食材の範囲が広がるため蛋白過剰摂取を懸念する一方で、患児の多くは蛋白食品を避ける傾向がある。むしろ低栄養にも留意し、自己の栄養摂取に支障がなくなる時期までは特殊ミルクの併用を継続する。

6. 課題と今後の展望

蛋白摂取量の適切な管理は高アンモニア血症による神経症状の進行抑制の点で、生涯にわたって有効である。症例によってはカロリーおよび蛋白摂取量の管理に苦慮し、血中アンモニアや栄養状態のコントロールが困難となる場合がある。必要に応じてミルク使用が可能である体制を整えておくことが、安全な栄養管理の点で望まれる。

D. 考察

現在までのところ、本疾患における栄養療法、とりわけ特殊ミルクの導入は国内では十分に行われているとは言いがたい。その背景としては重症度のばらつきが大きいこと、すべての医療者が特殊ミルクの使用に精通しているわけではないことも一因である。重症度とQOLに応じて必要なケースに適切に導入できるように整備していくことが望まれる。

E. 結論

希少疾患であるリジン尿性蛋白不耐症に関し、

国内の症例の疫学データや診療の現況、海外での治療成績や成人後合併症の問題を踏まえ、国内診療ガイドラインの内容に準拠した上での特殊ミルクの使用ガイドラインの策定を行った

F. 研究発表

1. 論文発表

- Noguchi A, Takahashi T. “ Overview of symptoms and treatment for lysinuric protein intolerance.” J Hum Genet. 2019 Jun 18. doi: 10.1038/s10038-019-0620-
- 野口篤子、高橋勉 「指定難病ペディア 2019」 日本医師会雑誌 148 特別号(1) 243 リジン尿性蛋白不耐症

2. 学会発表

- 野口篤子、高橋勉 「国内リジン尿性蛋白不耐症の遺伝学的特徴と成人期の課題」 第61回日本先天代謝異常学会 会長企画 2019/10/25 秋田市

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

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

患者会との連携及び患者登録制度に関する研究

分担研究者： 奥山 虎之（国立成育医療研究センター臨床検査部 統括部長）

研究要旨

本研究は、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て、患者会との連携及び先天代謝異常症患者登録制度（JaSMIn）の運用、登録情報の臨床・研究への利用を目的としている。本年度は、JaSMIn 登録患者の情報を分析、成人期以後の診療科移行に関する質問紙調査を実施し、診療科移行を支援するモデル案作成のためのデータ分析を行った。

研究協力者

徐 朱玟（国立成育医療研究センター 臨床検査部）
中田 邦子（国立成育医療研究センター 臨床検査部）

A．研究目的

先天代謝異常症患者登録制度（Japan Registration System for Metabolic & Inherited Diseases / 以下 JaSMIn）は、患者本人あるいは保護者が自ら登録を行う“Self-Registration（自己登録システム）”を基本とした総合的・継続的・実効性のある患者登録制度である。また、JaSMIn は患者家族会の全面的な協力を得て登録事業を進めている。

本研究の目的は、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て、患者会との連携及び JaSMIn の運用、登録情報の臨床・研究への利用を目的としている。本年度は、JaSMIn 登録患者の情報を分析、成人期以後の診療科移行(トランジション)に関する質問紙調査を実施し、診療科移行を支援するモデル案作成のためのデータ分析を行った。また、JaSMIn 専用 HP の運用、通信特別記事リーフレットの製作、配布し、登録患者、家族への情報提供を行った。

B．研究方法

先天代謝異常症患者登録制度(JaSMIn)の疾患(群)別の登録状況、登録患者の年齢、性別分布について集計した。また、JaSMIn登録患者(又は保護者)を対象に成人期以後の診療科移行に関する質問紙調査を行った。

(倫理面への配慮)

JaSMIn は、国立成育医療研究センターの倫理委員会の承認を受けている(受付番号 569、平成 24 年 5 月 21 日付け)。

C．研究結果

(1) JaSMInの登録状況について

JaSMInは、2020年2月末までに計12疾患群72以上の疾患に対し1565名の登録があった。図1に疾患郡別分布を、表1に疾患別患者登録数を示す。また、男性患者は862名(55.1%)、女性患者は701名(44.8%)、不明2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6ヶ月、中央値は16歳4ヶ月であり、20歳未満の患者が59.5%と全体の6割を占めている。

図1．疾患群別分布（2020年2月集計）

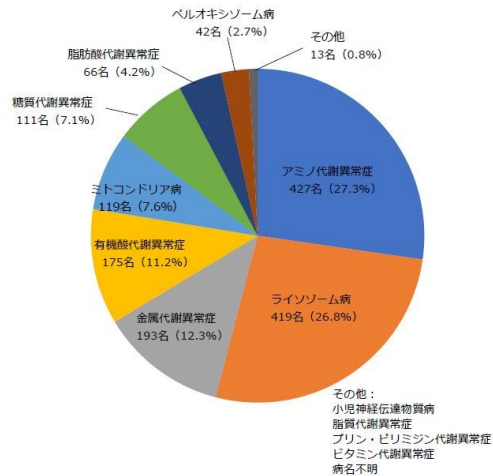


表1．疾患別患者登録数（2020年2月集計）

疾患群	疾患名	人数
アミノ酸代謝異常症	アルギニンコハク酸尿症	10
	オルニチントランスカルバミラーゼ (OTC) 欠損症	55
	カルバモイルリン酸合成酵素I (CPSI) 欠損症	10
	カルバモイルリン酸合成酵素 (CPS) 欠損症 (病型不明)	2
	高オルニチン血症・高アンモニア血症・ホモシトルリン尿症 (HHH症候群)	1
	高チロシン血症I型	1
	高チロシン血症II型	1
	高フェニルアラニン血症	11
	高メチオニン血症 (メチオニリアデノシルトランスフェラーゼ欠損症)	2
	フェニルalanin尿症	5
	シトルリン欠損症	89
	シトルリン血症	24
	テトヒドロピオテリン欠損症 (BH4欠損症)	4
	脳回転状脳神経腫瘍萎縮症 (高オルニチン血症)	2
	非ケトース型高グリシン血症	4
	フェニルケトン尿症	165
	ホモシスチン尿症	17
	メーブルシロップ尿症	22
	リジン尿性蛋白不動態	1
	その他のアミノ酸代謝異常症 (詳細不明)	1
	イソ志留酸血症	7
有機酸代謝異常症	グルタル酸血症I型	12
	グルタル酸血症II型	8
	複合カルボキシルーゼ欠損症 (MCD)	8
	プロピオン酸血症	66
	ミトコンドリアHMG-CoA合成酵素欠損症 (ミトコンドリア3-ヒドロキシ-3-メチルグルタルル-CoA合成酵素欠損症)	1
	メチルmalon酸血症	51
	D-2-ヒドロキシルグルタル酸尿症	1
	L-2-ヒドロキシルグルタル酸尿症	1
	3-ヒドロキシ-3-メチルグルタル酸血症	2
	3-メチルcrotonil-CoAカルボキシルーゼ欠損症 (メチルcrotonilグリシン尿症)	18
糖質代謝異常症	ガラクトース血症 (病型不明)	5
	ガラクトキナーゼ欠損症 (ガラクトース血症II型)	6
	グルコーストランスポーター1 (GLUT-1) 欠損症	42
	先天性糖鎖合成異常症 (CDG) Ia型	1
	糖尿病 (インスリン以外)	55
	フルクトース-1,6-ビスホスファターゼ (FBPase) 欠損症	2
金属代謝異常症	ウィルソン (Wilson) 病	184
	メンケス (Menkes) 病	9
	α-マンノシドーシス	1
	菌毒性白質ジストロフィー	23
	ガラクトシアリドーシス	9
	クラッベ (Krabbe) 病	14
	ゴーシェ (Gaucher) 病	61
	シスチノーシス (シスチン症)	8
	神経セロイドリポフスチン症	3
	ダンロン病	3
	ニーマンピック (Niemann-Pick) 病C型	19
	ファブリー (Fabry) 病	65
	プロシドーシス	1
	ポンペ (Pompe) 病	36
ムコ多糖症	140	
ムコリポドーシス	12	
GM1-カンダリオシドーシス	4	
GM2-カンダリオシドーシス	20	
脂肪酸代謝異常症	カルニチン/カルニチン-オクシトランスフェラーゼ (CPT) I欠損症	2
	カルニチン/カルニチン-オクシトランスフェラーゼ (CPT) II欠損症	8
	極長鎖アシルCoA脱水素酵素 (VLCAD) 欠損症	20
	単身性カルニチン欠乏症 (カルニチントランスポーター異常症)	12
	中鎖アシルCoA脱水素酵素 (MCAD) 欠損症	20
	ミトコンドリア三頭酵素 (TFP) 欠損症	3
	その他の脂肪酸代謝異常症 (詳細不明)	1
	ベルオキシゾーム病	42
	副腎白質ジストロフィー (ALD)	1
	脂質代謝異常症	無ベータリポ蛋白血症
ミトコンドリア病	レッシュナイハン (Lesch-Nyhan) 症候群	2
	ミトコンドリア病 (MELAS)	18
	ミトコンドリア病 (MERRF)	2
	慢性進行性外眼筋麻痺症候群 (CPEO)	6
	ピルビン酸脱水素酵素複合体 (PDHC) 欠損症	11
	リー (Leigh) 脳症	40
小児神経伝達物質病	レーベル脳症 (レーベル病)	2
	ミトコンドリア病 (その他、詳細不明)	40
	小児神経伝達物質病	4
	コバミン代謝異常症	1
その他	診断名未確定	5
合計		1565

(2) 成人期以後の診療科移行に関する質問紙調査

昨年度JaSMIn通信(メールマガジン)により実施したプレ調査の結果をもとに、JaSMIn登録患者(又は保護者)を対象に成人期以後の診療科移行に関して郵送による質問紙調査を行った。

住所登録のある1420名のうち418名から返信があった(回答率29.4%)。現在、小児科を受診していると答えた患者は258名(61.0%)と全体の6割を占めていた(図2)。また、現在未成年である患者278名に対し、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答えた患者は171名と全体の61.5%を占めた(図3)。その理由としては、医師との信頼関係、専門医の有無、チーム医療の実践という意見が多かった(表2)。

図2．現在の診療科(全年齢)

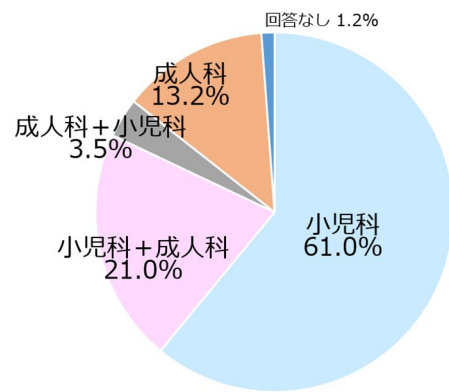


図3．現在未成年で成人期以後の希望する診療科

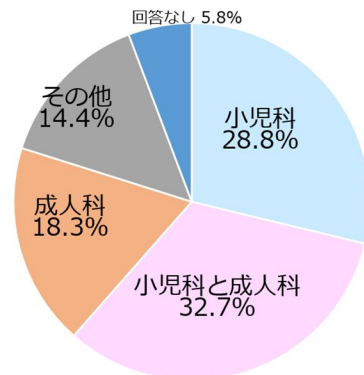


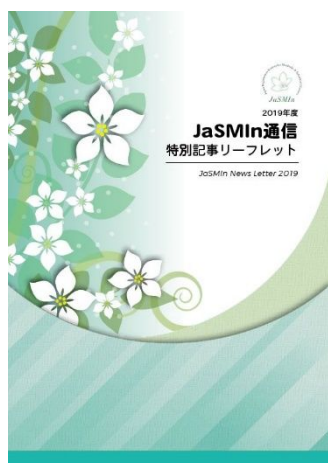
表 2 . 現在未成年で成人期以後の希望する診療科 (回答理由)

小児科	<ul style="list-style-type: none"> • ずっと同じ先生に診てもらいたい • 現在の医療施設の診療体制に満足している • 成人科に専門医がいないので不安 • 引継ぎが不安、信頼関係を築くのが大変 • 疾患特徴 (小児発症、知的障害等) のため
小児科 + 成人科	<ul style="list-style-type: none"> • 子どもの成長と症状の経過に合わせてそれぞれ小児科、成人科で診てほしい • 現在の担当医を中心とした小児・成人チーム医療がほしい • 成人科には専門医がいないので不安 • 本人 (患者) の意思を尊重したい
成人科	<ul style="list-style-type: none"> • 遠い小児専門病院よりは近くて通いやすい成人科 • 大人になってからも小児科を受診することに違和感を感じる、周りの視線が気になる、小児科に迷惑になるのでは • 成人科の専門医に診てもらいたい • 成人の体のケアが小児科で十分にできるか不安
その他	<ul style="list-style-type: none"> • 専門医がいて適切な対応をしてもらえるのであれば科はどこでもいい • 科より担当医を優先する、今の先生に診てもらいたい • 子どもがまだ小さいので先のことは考えていない • そもそも年齢によって診療科が分けられるのが理解できない

(3) JaSMIn 通信特別記事リーフレットの制作

JaSMIn では、登録患者へのフィードバックの一環として、先天代謝異常症の専門医が特定の疾患について最新の臨床や研究情報をまとめた記事を作成し、登録状況の解析結果とまとめリーフレットを制作した (図 4)。リーフレットは、住所の登録のある患者、家族を対象に約 1500 部を無料で配布した。

図 4 . JaSMIn 通信特別記事リーフレット



(4) その他の活動

JaSMIn では、登録患者へのフィードバックとして、専用 HP、JaSMIn 通信 (メールマガジン) のツールを活用し、定期的に情報提供を行っ

た。専用 HP では、2 ヶ月に 1 回、JaSMIn の登録状況を解析、その結果を開示し、月 1 回、専門医が作成した特別記事を公開、その他に、登録情報を利用した研究の進捗や結果、患者家族会、関連学会、セミナー等についての情報を公開した。また、これらの更新情報について、月 1 回、メールアドレスの登録のある患者、家族を対象に、JaSMIn 通信 (メールマガジン) を発行、情報提供を行った。

D . 考察

先天代謝異常症患者登録制度 (JaSMIn) は、現在その登録患者数が 1500 名を超えている。短期間でこれだけの登録数を獲得できた背景には、多数の患者家族会との連携と協力が必要不可欠であった。

本年度は、成人期医療への移行を支援するモデル案を作成するための基礎データをまとめることを目標に、まずは、全登録患者の年齢分布について解析を行った。その結果、20 歳以上の成人患者が全体の 4 割を示し、疾患によっては 20 歳以上の患者が半数以上を示した (50~90%)。これは、新しい治療法の開発と臨床応用が進められたことにより、原疾患と合併症を持ったまま成人になる患者が増えたためと推測される。特に、いくつかの疾患においては、移行期である 15~19 歳、20~24 歳の患者の割合が多く、診療科移行のための患者支援対策が求められている。

JaSMIn 登録患者の年齢分布が我が国の全ての先天代謝異常症患者の年齢分布を反映しているとは言えない。また、疾患によっては、発症時期、診断時期、治療法の有無、予後などが異なるため、疾患によって年齢分布も異なる。我々は、昨年度実施したプレ調査と本年度に実施した質問紙調査により得られたデータを詳細に解析し、課題をより具体化し、疾患や患者に個別化した支援モデルについて検討したい。

また、登録患者へのフィードバックとして、専用 HP、JaSMIn 通信 (メールマガジン) のツ

ルを活用し、定期的に情報提供を行った結果、JaSMIn事務局から、郵送、メール、電話など、何らかの手段で連絡が可能な登録患者は全体の99.2%に上る。これは、新規治療法の開発など患者リスト情報が必要不可欠である関連研究に非常に有用なツールとして活用できる可能性を示唆している。

E . 結論

本研究により、先天代謝異常症の移行期及び成人期患者の診療体制に対する検討の必要性について再確認でき、対策を立てるための基礎データを確保することができた。今後も登録情報について継続的に解析を行い、成人期医療への移行を支援するモデル案についてより多方面に検討し、それぞれの患者に対する「最善の医療」を患者家族と一緒に考えていく必要がある。また、先天代謝異常症患者登録制度 (JaSMIn) は、様々な活動を通じて「患者家族との繋がり」を維持することができ、新規治療薬の開発に活用できる可能性を見出した。今後も現在の体制を維持、向上するとともに、長期運用に伴う問題の解決、登録情報の関連研究への活用、患者への還元を推進する必要がある。

F . 研究発表

1. 論文発表

- 1) Maekawa M, Jinnoh I, Matsumoto Y, Narita A, Mashima R, Takahashi H, Iwahori A, Saigusa D, Fujii K, Abe A, Higaki K, Yamauchi S, Ozeki Y, Shimoda K, Tomioka Y, Okuyama T, Eto Y, Ohno K, T Clayton P, Yamaguchi H, Mano N
Structural Determination of Lysosphingomyelin-509 and Discovery of Novel Class Lipids from Patients with Niemann-Pick Disease Type C. *Int J Mol Sci*. 2019 Oct 10;20(20).
- 2) Hoshina T, Seto T, Shimono T, Sakamoto H, Okuyama T, Hamazaki T, Yamamoto T. Narrowing down the region responsible for 1q23.3q24.1 microdeletion by identifying the smallest deletion. *Hum Genome Var*. 2019 Oct 18;6:47.
- 3) Maekawa M, Jinnoh I, Narita A, Iida T, Saigusa D, Iwahori A, Nittono H, Okuyama T, Eto Y, Ohno K, Clayton PT, Yamaguchi H, Mano N. Investigation of diagnostic performance of five urinary cholesterol metabolites for Niemann-Pick disease type C. *J Lipid Res*. 2019 Dec;60(12):2074-2081.
- 4) Akyol MU, Alden TD, Amartino H, Ashworth J, Belani K, Berger KI, Borgo A, Braunlin E, Eto Y, Gold JI, Jester A, Jones SA, Karsli C, Mackenzie W, Marinho DR, McFadyen A, McGill J, Mitchell JJ, Muenzer J, Okuyama T, Orchard PJ, Stevens B, Thomas S, Walker R, Wynn R, Giugliani R, Harmatz P, Hendriksz C, Scarpa M; MPS Consensus Programme Steering Committee; MPS Consensus Programme Co-Chairs Recommendations for the management of MPS IVA: systematic evidence- and consensus-based guidance.. *Orphanet J Rare Dis*. 2019 Jun 13;14(1):137.
- 5) Clarke LA, Giugliani R, Guffon N, Jones SA, Keenan HA, Munoz-Rojas MV, Okuyama T, Viskochil D, Whitley CB, Wijburg FA, Muenzer J. Genotype-phenotype relationships in mucopolysaccharidosis type I (MPS I): Insights from the International MPS I Registry. *Clin Genet*. 2019 Oct;96(4):281-289.
- 6) Akyol MU, Alden TD, Amartino H, Ashworth J, Belani K, Berger KI, Borgo A, Braunlin E, Eto Y, Gold JI, Jester A, Jones SA, Karsli C, Mackenzie W, Marinho DR, McFadyen A, McGill J, Mitchell JJ, Muenzer J, Okuyama T, Orchard PJ, Stevens B, Thomas S, Walker R, Wynn R, Giugliani R, Harmatz P, Hendriksz C, Scarpa M; MPS Consensus Programme Steering Committee; MPS Consensus Programme Co-Chairs. Recommendations for the management of MPS VI: systematic evidence- and consensus-based guidance. *Orphanet J Rare Dis*. 2019 May 29;14(1):118.
- 7) Yamazaki N, Kosuga M, Kida K, Takei G, Fukuhara Y, Matsumoto H, Senda M, Honda A, Ishiguro A, Koike T, Yabe H, Okuyama T. Early enzyme replacement therapy enables a successful hematopoietic stem cell transplantation in mucopolysaccharidosis type IH: Divergent clinical outcomes in two Japanese siblings. *Brain Dev*. 2019 Jun;41(6):546-550..
- 8) Kumagai T, Terashima H, Uchida H, Fukuda A, Kasahara M, Kosuga M, Okuyama T, Tsunoda T, Inui A, Fujisawa T, Narita A, Eto Y, Kubota M. A case of Niemann-Pick disease type C with neonatal liver failure initially diagnosed as neonatal hemochromatosis. *Brain Dev*. 2019 May;41(5):460-464.
- 9) Okuyama T, Eto Y, Sakai N, Minami K, Yamamoto T, Sonoda H, Yamaoka M, Tachibana K, Hirato T, Sato Y. Iduronate-2-

Sulfatase with Anti-human Transferrin Receptor Antibody for Neuropathic Mucopolysaccharidosis II: A Phase 1/2 Trial. Mol Ther. 2019 Feb 6;27(2):456-464.

- 10) Toyama S, Migita O, Fujino M, Kunieda T, Kosuga M, Fukuhara Y, Nagahara Y, Li XK, Okuyama T. Liver transplantation: New treatment for mucopolysaccharidosis type VI in rats. Pediatr Int. 2019 Feb;61(2):180-189.2.

2. 学会発表

- 1) 徐朱玟, 先天代謝異常症患者登録制度 (JaSMIn): 先天代謝異常症患者の診療科移行に関するアンケート調査, 第61回日本先天代謝異常学会総会, 2019

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

該当なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

分担研究課題名：マススクリーニングおよび遺伝学的検査に関する研究

分担研究者： 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）

研究要旨

2018年度から全国実施が開始された CPT2 欠損症の新生児マススクリーニングで、2年間に10例の罹患を確定診断した。マススクリーニング発見患者の大半に、わが国の乳幼児急死例で繰り返し報告されてきた2種類の遺伝子変異が同定され、発症予防・予後改善への有用性が期待される。治療法が実用化され、スクリーニング検査法が開発された新規候補疾患が増え、公的スクリーニング対象へ追加するための評価の仕組みを整え、わが国に適した新生児マススクリーニングを実現することが望まれる。

研究協力者

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

広島大学大学院医系科学研究科

小児科学・講師（現・教授）

津村 弥来

広島大学大学院医系科学研究科

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

福井県立病院小児科・主任医長

湯浅 光織

福井大学医学部小児科・特命助教

山口 清次

島根大学医学部小児科・特任教授

小林 弘典

島根大学医学部小児科・助教

山田 健治

島根大学医学部小児科・助教

坊 亮輔

神戸大学大学院医学研究科小児科学・助教

A．研究目的

- 1)CPT2 欠損症の新生児マススクリーニング
わが国で少なからぬ乳幼児急死例が確認されてきた CPT2 欠損症の新生児マススク

リーニングが 2018 年度から全国で開始され、陽性例の診断・病型予測などに関する情報集積と、発見された患者の把握・追跡が求められる。

2)新生児マススクリーニング対象の拡充

正規対象疾患への追加は CPT2 欠損症が最後だが、治療法と検査法が開発された新規候補疾患が増えている。各疾患の公的スクリーニング対象としての適合性について、現状を整理して提示する必要がある。

B．研究方法

1)CPT2 欠損症の新生児マススクリーニング

成育医療研究センター・広島大学・福井大学・呉医療センターの共同研究として、CPT2 欠損症の確定検査体制（血清アシルカルニチン分析・酵素活性測定・脂肪酸代謝能測定・遺伝子解析）を構築し、各自治体の新生児マススクリーニング検査機関を通じて、精査医療機関に検体提供への協力を要請した。

2)新生児マススクリーニング対象の拡充

2019 年度 AMED 成育疾患克服等総合研究事業-BIRTHDAY「新生児マススクリーニング対象拡充の候補疾患を学術的観点から選定・評価するためのエビデンスに関する調査研究」と連携して、各候補疾患を専門とする研究者にて、公的スクリーニング対象

としての適合性をスコア化して比較した。評価項目・配点は、米国での対象疾患リスト(Recommended Uniform Screening Panel; RUSP)の選定に用いられているスコアリング方法を一部改変して使用した。

(倫理面への配慮)

酵素・遺伝子診断については、国立成育医療研究センター・広島大学・福井大学・国立病院機構呉医療センターで、共同研究としての倫理承認を取得している。

C. 研究結果

1) CPT2 欠損症の新生児マススクリーニング

2018年度からの2年間で、マススクリーニング陽性児10例をCPT2欠損症罹患者と確定診断した(診断症例数の年次推移を図1に示す)。試験研究当時の症例を含め、マススクリーニング発見患者には急死リスクの明らかな2種類の変異(p.F383Y, p.E174K)が高率に検出された(図2)。得られた知見を、当研究班で改訂作業を行った診療ガイドラインに反映させ、令和元年9月に刊行された。同内容に合わせて、担当医向けおよび患者家族向けの実践的な対応マニュアルを作成し、各自治体のマススクリーニング精査医療機関へ配布するとともに、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のウェブサイトにPDF版を掲載した。
(<http://nrichd.ncchd.go.jp/massscreening/original/mainpage.html>)

2) 新生児マススクリーニング対象の拡充

現行のタンデムマス法に追加可能な7疾患群・ライソゾーム病4疾患・副腎白質ジストロフィー・原発性免疫不全症・先天性サイトメガロウイルス感染症・脊髄性筋萎縮症を検討対象として評価した結果、原発性免疫不全症が最も高いスコアとなった。タンデムマス追加疾患として、 α -ケトチオラーゼ欠損症・全身性カルニチン欠損症・グルタル酸血症2型は、検査の感度・特異度に課題はあるものの、発見されれば予後改善効果が高いことから、対象疾患への追加が望ましいと評価された。有効な治療はあるが、速やかな診断が困難で、短期間のうちに重度障害や死亡に至ることから、スクリーニング実現に向けた課題克服が急がれる疾患として、副腎白質ジストロフィー・脊髄性筋萎縮症が挙げられた。

D. 考察

新規疾患の新生児マススクリーニングに関する世界の状況を見ると、台湾・米国が最も積極的で、欧州諸国は全般的に慎重な態度を示している。わが国の現状は両者の中間すなわち、地域を限定した試験研究や有料検査の形で小規模なスクリーニングが行われている。

そのような中で、試験研究データの積み上げによって全国スクリーニングが実現したCPT2欠損症は、遺伝学的特徴から欧米に比べてわが国で特に乳幼児急死の原因としての疾病負荷が大きくなっており、開始後2年ですでに有用性を支持する知見が集まってきている。今後さらに対象疾患への追加が検討されている疾患についても、わが国での公的事業化への適合性を積極的に検討し、遅滞なく判断がなされるよう、常設的な仕組みの構築が求められる。

E. 結論

全国実施が開始されたCPT2欠損症の新生児マススクリーニングは、乳幼児の急死・重度障害発生の予防に大きな効果を発揮しつつある。治療法が実用化され、スクリーニング検査法が開発された新規候補疾患についても評価の仕組みを整えて、わが国に適した新生児マススクリーニングを実現することが望まれる。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 但馬剛：タンデムマススクリーニングの対象疾患に新たに加わったカルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ-2欠損症. 日本小児科学会雑誌, 123 (4) 711-722, 2019
- 2) 香川礼子, 但馬剛, 前田堂子, 原圭一, 西村裕, 吉井千代子, 重松陽介：コバラミン代謝障害によるメチルマロン酸血症・ホモシスチン尿症関連疾患群のスクリーニング指標に関する検討. 日本マススクリーニング学会誌, 29 (1) 51-56, 2019
- 3) 但馬剛：プロピオン酸血症. 日本医師会雑誌 148, 特別号(1) 指定難病ペディア 2019, 279 2019
- 4) 原圭一, 但馬剛, 南花枝, 吉井千代子, 濱崎考史, 新宅治夫：経過観察中にBH4療法を開始した軽症高フェニルアラニン

血症の一例. 日本マススクリーニング学会誌, 29 (3) 257-262, 2019

- 5) 但馬剛: 新生児スクリーニングの疫学的評価. 日本マススクリーニング学会誌, 29 (3) 298-300, 2019

2. 学会発表

- 1) 但馬剛: マススクリーニング対象疾患の診断・治療の最近の話題. 第122回日本小児科学会学術集会モーニング教育セミナー1「はやくぼくをみつけて～早期スクリーニングの重要性」
- 2) 但馬剛: 先天代謝異常症の新生児マススクリーニング:「ガスリー」から「タンデムマス」さらに先へ. 第10回北海道先天代謝異常症研究会, 札幌市, 2019年7月6日
- 3) Tajima G, Hara K, Tsumura M, Kagawa R, Utsunomiya A, Okada S, Yuasa M, Hata I, Shigematsu Y, Yamaguchi S: Neonatal screening for carnitine palmitoyltransferase II deficiency in Japan using (C16 + C18:1)/C2 and C14/C3. International Society for Neonatal Screening (ISNS) 10th International Symposium / 11th Asia Pacific Regional Meeting, Hangzhou, China, Sep 19-22, 2019.
- 4) Tajima G, Maeda Y, Fukao T: Clinical, biochemical and genetic pictures of propionic acidemia patients detected by neonatal screening in Japan. International Society for Neonatal Screening (ISNS) 10th International Symposium / 11th Asia Pacific Regional Meeting, Hangzhou, China, Sep 19-22,

2019.

- 5) Hara K, Okada S, Aisaki J, Tajima G: Screening of MCAD deficiency in Japan: 18-years' experience of enzymatic and genetic evaluation. International Society for Neonatal Screening (ISNS) 10th International Symposium / 11th Asia Pacific Regional Meeting, Hangzhou, China, Sep 19-22, 2019.
- 6) Shigematsu Y, Yuasa M, Sugisaka K, Hata I, Tajima G: A simple diagnostic test for carnitine-palmitoyltransferase I deficiency using tandem mass spectrometer. International Society for Neonatal Screening (ISNS) 10th International Symposium / 11th Asia Pacific Regional Meeting, Hangzhou, China, Sep 19-22, 2019.
- 7) 但馬剛: 先天代謝異常症の新生児マススクリーニング:「ガスリー」から「タンデムマス」さらに先へ. 第14回香川先天代謝異常症研究会, 高松市, 2019.10.11
- 8) 但馬剛: 先天代謝異常症の新生児マススクリーニング:「ガスリー」から「タンデムマス」さらにその先へ. 第68回広島新生児研究会, 広島市, 2019.12.14
- 9) 但馬剛: 先天代謝異常症の新生児マススクリーニング:「ガスリー」から「タンデムマス」さらにその先へ. 第8回山口県新生児研究会, 山口市, 2020.2.13

G. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)
該当案件なし。

図1. CPT2 欠損症：確定診断した累積患者数の推移

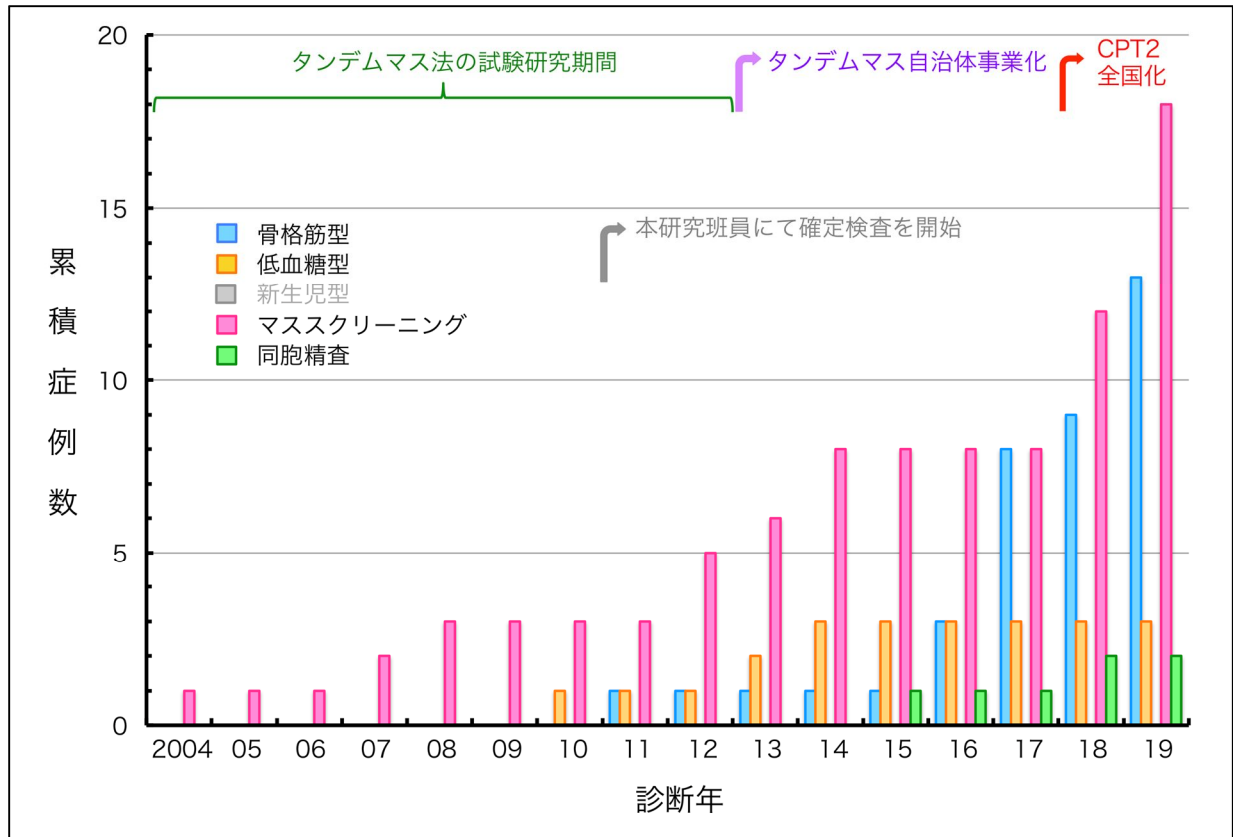


図2. 新生児マススクリーニングで発見された CPT2 欠損症患者の遺伝子型

p.F383Y + p.F383Y	5	} 18例中10例 ↓ 急死しうる 遺伝子型	} 18例中13例 ↓ p.F383Y or p.E174K いずれかを保有
p.F383Y + p.E174K	3		
p.F383Y + ナンセンス変異	1		
p.E174K + フレームシフト変異	1		
p.F383Y + その他の変異	2		
p.E174K + その他の変異	2		
その他の遺伝子型	4		

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

分担研究課題名：成人期の医療体制の整備に関する調査研究および疫学・統計担当

地域遺伝医療システムの構築と成人期医療の検討

分担研究者： 羽田 明 （千葉大学・名誉教授）

昨年度に引き続き、平成30年度の診療報酬改定時に遺伝学的検査が保健収載された項目について、千葉県内の遺伝医療を担当している医療機関および項目によっては全国の施設から発注された遺伝子検査への対応を進めた。複数回、発注している施設への報告に関しては概ね問題なく経過していると思われるが、新規施設への結果報告時に、発注の妥当性を含めて丁寧なコメントが必要な例もあった。他に新生児マススクリーニングの新規項目追加における課題も検討した。

A. 研究目的

ゲノム解析技術の急速な進展とコストの低減に伴って、遺伝医療の現場における診断のための網羅的遺伝子検査が技術的・金銭的に可能となってきた。これを背景に平成30年度診療報酬改定がおこなわれ、保険点数が発表され、同年4月1日から実施された。遺伝子解析機関として臨床検査会社が収益面等から対応できない項目を、かずさDNA研究所かずさ遺伝子検査室が衛生検査所登録後、全面的に受託してきた。しかし、遺伝子検査を発注する施設、担当者の遺伝子検査に関するリテラシーが必ずしも十分ではないケースもあり、適切な遺伝医療を推進する為にはどのような支援を必要とするか検討することが求められる。これに関して、かずさ遺伝子検査室で受託した実際の遺伝子検査結果の返却におけるコメント記載などを通してどのような内容が適切であるかを検討した。

新生児マススクリーニングの新規追加項目として脊髄性筋萎縮症（SMA：spinal muscular atrophy）の有用性が世界的にも認められてきた。そこで、検査項目を自治体レベルの既存マススクリーニングに追加する場合に解決すべき課題とその解決策を検討した。

B. 研究方法

平成30年度の改定に基づき、班会議、学会などで解析結果を評価するシステムを持つもの以外の遺伝子検査に関して、発注施設へ返却する報告書の解析結果に正確な理解を支援するコメントを付してきた。遺伝子検査発注施設の遺伝リテラシーには大きな差があり、既に長年、わが国遺伝医療を担ってきた施設の場合は特に大きな課題はないが、臨床遺伝専門医が在籍することが遺伝子検査の発注の要件であるにもかかわらず、病院の小児科、内科等の臨床現場からの発注には課題がある事例が散見された。そこで、どのような課題があるかを検討した。また、保険収載された項目以外に加えるのが妥当な疾患にも取り組んだ。

SMAの既存新生児マススクリーニングへの追加に関しては、関係機関の方々と討議し、必要な手続きに関してまとめた。

（倫理面への配慮）

本研究の遺伝医療の主要な現場とした、千葉県こども病院遺伝科および遺伝診療センター、千葉大学医学部附属病院遺伝子診療部は、千葉県の遺伝医療の最前線を担っている施設である。臨床遺伝専門医、認定遺伝カウンセラーの育成も担いながら臨床心理士、医療ソーシャルワーカーとの多職種連携も進んでいる。その為、遺伝学的検査を実施する前の十分な遺伝カウンセリ

ングを徹底し、検査実施の適否を含め、被験者の自立性を最優先とする倫理的対応はほぼ確立していると思われる。本研究の事例に関して課題の検討を連携して行った。

SMAの新生児マススクリーニングへの追加にあたっては、担当機関の倫理審査委員会での研究承認申請をおこなう。

C. 研究結果

評価時点で、これまでコメントを記載した症例は170症例となった。多くは千葉県内の千葉大学附属病院遺伝子診療部、千葉県こども病院遺伝診療センターを介したものであり、基本事項以外にコメントで追記すべき事項は少なかった。しかし、他の施設からの発注では、その妥当性に関して、事前に十分、検討すべき例もあった。具体的な例として、新たに追加した血友病の家系例で、発端者の遺伝子診断が未実施であるにもかかわらず、保因者の可能性のある被験者の保因者診断を遺伝子検査に求めてきたものがあった。この場合、被験者には症状がなく、疾患原因となるpathogenic variantを引き継いでいるかも未確定な状態である。検査パイプラインにしたがって検出した多型がpathogenic variantであることを決定するのは困難であり、判断を下すことは極めて危険である。

未収載項目に関しても取り組んだ結果、多くの項目に関して令和2年度診療報酬改定において保健収載されることになった。現実にはかずさ遺伝子検査室で受託している検査に関しては、保険収載する方向で検討が進められていると思われる。

SMAの新生児マススクリーニングへの追加に関して、県内の産科施設への周知、千葉県と千葉市が実施している既存の20疾患の新生児マススクリーニングに用いられている血液ろ紙の利用許可、治療機関として千葉大学附属病院および千葉県こども病院の遺伝診療科および治療担当者への周知および受け入れ承諾、遺伝子検査施設であるかずさDNA研究所との検体送付及び結果受取、スクリーニング陽性検体への対応などの体制構築が必要であることがわかった。

D. 考察

遺伝子検査を発注できる施設の要件として臨床遺伝専門医の在籍があるが、在籍している事と個別案件において発注前にその妥当性をチームとして検討しているかは必ずしも一致していないと思われる。このような例を契機として、遺伝医療を行う施設の実質的な体制構築を促していくことも求められる。

このような事例からも都道府県単位の遺伝医療研究会のような相互討論を求める場の設定と、個別案件も検討する場が全体の施設の遺伝リテラシーをあげることに重要であると思われる。

SMAの新生児マススクリーニングへの追加は、本分担研究の「地域遺伝医療システムの構築」を基盤とした取り組みとも言え、千葉県が全国に先駆けて実装すべき課題と思われる。

E. 結論

保健収載されたあるいは、今後、収載が見込まれる遺伝子検査を実際の臨床現場に実装するための要件が明らかとなった。

また、SMAの新生児マススクリーニングへの追加に関してもこれまでの千葉県における遺伝医療システムの構築への取り組みが有用であった。

かずさDNA研究所が千葉県にあることが、これらの課題解決の要になっている。千葉県でしっかりしたシステムを構築することが、他の自治体での取り組みの参考になり、ひいては我が国の遺伝医療の底上げに資すると思われる。

F. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

- (予定を含む。)
- なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

分担研究報告書

分担研究課題名：先天代謝異常症患者の長期神経予後の研究および
成人期の医療体制の整備に関する研究

ケトンフォーミュラ供給量に対する GLUT1 欠損症患者の対応について

分担研究者： 青天目 信（大阪大学大学院医学系研究科小児科学・講師）

研究要旨

ケトンフォーミュラ(KF)は、グルコーストランスポーター1欠損症（GLUT1欠損症）とピルビン酸脱水素酵素複合体異常症(PDHC異常症)や小児難治性てんかんでケトン食療法を行う際には重要な食材であるが、需要の急増により、供給がひっ迫している。Glut1異常症患者会や大阪大学医学部附属病院に通院する患者にアンケートを行い、KFは実施に必要なだが、適正使用に協力するという意識があることが判明した。

A．研究目的

ケトンフォーミュラ（KF）は、グルコーストランスポーター1欠損症（GLUT1欠損症）とピルビン酸脱水素酵素複合体異常症（PDHC異常症）に用いる場合は登録特殊ミルクとして、小児難治性てんかんに用いる場合には登録外特殊ミルクとして供給される。KFは、特殊ミルクの中でも需要が急速に伸びているミルクで、製造供給能力の限界に近付いており、供給と使用の適正なバランスをとることが、今後必要である。

現在の急速な需要増加は、登録外ミルクにあたる小児難治性てんかんの需要が増えていることによるが、登録ミルクの割合はおおむね3分の1を占めている。

日本てんかん学会、日本小児神経学会では、KFの適正な供給体制の確立のためにシンポジウムを開き、特殊ミルクの治療ガイドを作成することになった。

今回、GLUT1欠損症について、KFの供給と使用に対する患者としての意見をまとめた。

B．研究方法

大阪大学医学部附属病院に通院する患者、およびglut1異常症患者会に、KF供給について、アンケートを行った。

（倫理面への配慮）

当事者への意見聴取であり、回答を強制しなかった。

C．研究結果

glut1異常症患者会からの回答

基本的スタンス：GLUT1DSでも難治てんかんでも、KFが必要な人が手に入れられることが望ましい

・KFは必要である
KFを油に替えると食べられない人がいる
KFなら飲めるが、油は飲めない人がいる
ケトン食に油追加では消化器症状がでる患者がいる
油だと夏の調理法が限定される
油では弁当が作れない
時間的・経済的にギリギリの家族の中に、KFのおかげで、ケトン食を作ることができている人がいる

・KFの供給を制限することについて
KFの供給が厳しいことには、工夫をすることで使う量を減らすことに協力したい。

・医療者の認識を変えてほしい
栄養指導で、脂質摂取の重要性を教えられていない患者もいる

修正アトキズ食が良い食事を言われているが、糖質含有量の少ない食材は手に入れにくく、修正アトキズ食は、必ずしも実施しやすくはない

パンケーキやおやつを作るためにKFを使うのは贅沢と言う意見があるが、どうしても食べてくれない脂質を何とか食べさせるためのパンケーキ

途中で食事療法を切り替えるのは困難。食事の作り方は、試行錯誤で家族ごとに開拓してきた。慣れた方法を変えるのは大変
古典的ケトン食でも、修正アトキズ食でも、作り慣れた食事療法を、継続できるようにしてほしい。

・ガイドラインに対して

ガイドラインは生涯継続できることをサポートしてくれるガイドラインであってほしい

ガイドラインが公表される前に、一番の当事者である患者・家族の声を届けられるようにしてほしい

栄養士にも意見を聞いてほしい

D . 考察

GLUT1欠損症では、食事療法は、思春期を超えたら中止できるかもしれないと当初言われていたが、成人後に診断された症例でも、食事療法が明らかに有効な症例があり、成人後も継続することが必要と判明してきた。

KFは、食事療法を続けるために非常に有用で、患者によっては、KFなしでの食事療法継続は困難である。一方で、患者家族も需給が逼迫していることは理解しており、節度を持ってKFを利用することに協力できるという患者は多かった。

今後も患者に継続的に情報を渡して、持続可能なKF利用を促すことが重要と考えられた。

E . 結論

KFは、食事療法を継続する上で、不可欠な人がいることが判明した。

KFの需給が厳しいことは、患者会や普段の診療の中で、患者には伝わっており、需

給が崩れないように努力するつもりであることがわかった。

KFの供給に関する情報をもっと患者に積極的に伝えることで、患者が主体的にKF供給の問題に携わるきっかけになると思われた。

F . 研究発表

1. 論文発表

1. West 症候群に対する vigabatrin の有効性 廣恒実加, 下野九理子, 林 良子, 橘 雅弥, 岩谷祥子, 富永康仁, 松下賢治, 青天目 信, 谷池雅子, 大園恵一 . 脳と発達, 51 (4) : 240-244, 2019 .

2. West 症候群を発症し、焦点発作が難治に経過した solitary cortical tuber の 1 例 . 桑山良子, 青天目 信, 中井理恵, 谷河純平, 岩谷祥子, 富永康仁, 下野九理子, 柿田明美, 貴島晴彦, 大園恵一 . 大阪てんかん研究会雑誌, 30 (1) : 13-17, 2019

3. レノックス・ガストー症候群 . 青天目 信 . 水澤英洋, 五十嵐 隆, 北川泰久, 高橋和久, 弓倉 整 監修・編集, 指定難病ペディア 2019, 日本医師会雑誌 148 (1) : p. S103-104, 2019.

4. グルコーストランスポーター 1 欠損症 . 青天目 信, 酒井規夫 . 水澤英洋, 五十嵐 隆, 北川泰久, 高橋和久, 弓倉 整 編, 指定難病ペディア 2019, 日本医師会雑誌 . 148 (1) : p. S281, 2019.

5. Quantitative susceptibility mapping (QSM) evaluation of infantile neuroaxonal dystrophy. Fujiwara T, Watanabe Y, Tanaka H, Takahashi H, Nabatame S, Yi W, Tomiyama N. BJR Case Rep, 5 (2) : 20180078, 2019.

4. Genetic landscape of Rett syndrome-like phenotypes revealed by whole exome sequencing. Iwama K, Mizuguchi T, Takeshita E, Nakagawa E, Okazaki T, Nomura Y, Iijima Y, Kajiura I, Sugai K, Saito T, Sasaki M, Yuge K, Saikusa T, Okamoto N, Takahashi S, Amamoto M, Tomita I, Kumada S, Anzai Y,

Hoshino K, Fattal-Valevski A, Shiroma N, Ohfu M, Moroto M, Tanda K, Nakagawa T, Sakakibara T, Nabatame S, Matsuo M, Yamamoto A, Yukishita S, Inoue K, Waga C, Nakamura Y, Watanabe S, Ohba C, Sengoku T, Fujita A, Mitsuhashi S, Miyatake S, Takata A, Miyake N, Ogata K, Ito S, Saitsu H, Matsuishi T, Goto Y I, Matsumoto, N. J Med Genet,56 (6) :396-407, 2019.

6. Comprehensive analysis of coding variants highlights genetic complexity in developmental and epileptic encephalopathy. Takata A, Nakashima M, Saitsu H, Mizuguchi T, Mitsuhashi S, Takahashi Y, Okamoto N, Osaka H, Nakamura K, Tohyama J, Haginoya K, Takeshita S, Kuki I, Okanishi T, Goto T, Sasaki M, Sakai Y, Miyake N, Miyatake S, Tsuchida N, Iwama K, Minase G, Sekiguchi F, Fujita A, Imagawa E, Koshimizu E, Uchiyama Y, Hamanaka K, Ohba C, Itai T, Aoi H, Saida K, Sakaguchi T, Den K, Takahashi R, Ikeda H, Yamaguchi T, Tsukamoto K, Yoshitomi S, Oboshi T, Imai K, Kimizu T, Kobayashi Y, Kubota M, Kashii H, Baba S, Iai M, Kira R, Hara M, Ohta M, Miyata Y, Miyata R, Takanashi J I, Matsui J, Yokochi K, Shimono M, Amamoto M, Takayama R, Hirabayashi S, Aiba K, Matsumoto H, Nabatame S, Shiihara T, Kato M, Matsumoto N. Nat Commun,10 (1) : 2506,2019.

7. Biallelic KARS pathogenic variants cause an early-onset progressive leukodystrophy. Itoh M, Dai H, Horike S I, Gonzalez J, Kitami Y, Meguro-Horike, Kuki I, Shimakawa S, Yoshinaga H, Ota Y, Okazaki T, Maegaki Y, Nabatame S, Okazaki S, Kawawaki H, Ueno N, Goto Y I, Kato, Y. Brain,142 (3) : 560-573,2019.

8. グルコーストランスポーター1欠損症 (GLUT1

欠損症)の多数例の検討 青天目 信,富永康仁,下野九理子. 特殊ミルク情報, (55) :33-37, 2019

9. 長期間にわたりケトン食療法を行っているグルコーストランスポーター1 (GLUT1)欠損症の1例 東田好広, 郷司 彩, 森 達夫, 香美祥二, 青天目 信, 下野九理子. 特殊ミルク情報, (55) :43-46, 2019

2. 学会発表

1. AAN2019, the 71st American Academy of Neurology Annual Meeting: 19.05.09, Philadelphia, USA. Genetic, Biochemical and Clinical Characteristics Correlations in Glucose Transporter 1 Deficiency Syndrome in a Single Center Study. Shin NABATAME, Rie NAKAI, Ryoko Hayashi, Junpei TANIGAWA, Koji TOMINAGA, Kuriko KAGITANI-SHIMONO, Keiichi OZONO.

2. 第13回 香川小児てんかん懇話会 : 19.09.13, 香川. ケトン食療法の実際・薬物療法併用の工夫. 青天目 信

3. 第3回 TG学会 : 19.10.19, 東京. 長期間の高脂質食の継続が必要な GLUT1 欠損症の長期経過について. 青天目信

4. 第53回日本てんかん学会シンポジウム8「小児期発症のてんかん性脳症 up to date」: 19.10.31, 神戸. 先天性 GPI 欠損症. 青天目 信 (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

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

分担研究課題名

先天性 GPI 欠損症に関する研究

分担研究者： 村上良子（大阪大学微生物病研究所 寄附研究部門教授）

研究要旨

先天性 GPI 欠損症 (IGD) は精神・運動発達遅滞やてんかん、奇形等の症状を来す遺伝性疾患で、今年度新規に 2 遺伝子の欠損症が見つかり現在 21 種類の遺伝子変異による IGD が報告されている。国内で約 42 例、海外を合わせると約 330 例の報告があり、その多くに我々が関わっている。SRL 社に FACS 解析を委託し全国的なスクリーニングを実施するとともに、遺伝子解析による責任遺伝子の同定を行った。さらに昨年秋から先天性糖鎖異常症に疾患範囲を拡大して、AMED 研究班とともに実態調査を開始している。

研究協力者氏名

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

A．研究目的

GPI (Glycosylphosphatidylinositol) アンカーは 150 種以上の蛋白質を細胞膜につなぐ糖脂質でその生合成に 27 個の遺伝子が関与する。これら GPI 遺伝子群の変異により重要な機能を担う GPI アンカー型蛋白質 (GPI-AP) の発現が低下し精神・運動発達遅滞やてんかん、奇形等の症状を来す先天性 GPI 欠損症 (IGD) となる。今年度新規に 2 遺伝子の欠損症が見つかり現在 21 種類の遺伝子変異による先天性 GPI 欠損症 (IGD) が報告されている。IGD は症状が多彩なのでベッドサイドでの診断が難しい。さらに生後も病態が進行する症例もあるので早期診断が必要である。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、より鋭敏な疾患マーカを見つけて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。

B．研究方法

平成 29 年度より指定難病、30 年度より小児慢性特定疾病に認定された。フローサイトメトリーによる顆粒球上の CD16b の発現量の低下がスクリーニングに有効であることが今までの研究で

わかってきた。昨年度にこの FACS 解析をベッドサイドで行えるよう SRL 社に委託し患者検体のみで判定できるようカットオフ値を決定した。今年度はさらに IGD 患者の検体を収集しカットオフ値の修正を行った。CD16b の発現低下が見られれば、IGD の診断は確定する。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横浜市立大学の遺伝子解析拠点班と連携して全エクソームシーケンスを行っている。また FACS 解析で有意な低下が見られるにも係わらず、全エクソーム検査にて原因遺伝子が同定できない症例については、RNAseq や全ゲノムシーケンスを試みている。今年度は疾患マーカーとして CEA の有用性を検証した。CEA は ALP と同様 GPI アンカー型タンパク質で IGD で血清中の分泌が増加すると考えられる。ALP は小児で高値であるので疾患マーカーとしては偽陽性例が多いが、CEA は小児では低値で疾患マーカーとして期待できる。

さらに大阪大学未来医療開発センターと共同して、米国 Vanderbilt 大学が開発したデータ集積管理システム REDCap を使ったデータベースを作成したのでの患者登録を進めている。

（倫理面への配慮）

診断に遺伝子解析を伴うので、大阪大学におけ

るヒトゲノム倫理委員会に申請し承認されている。遺伝子診断に伴う利益、不利益などにつき書面提示し、患者の保護者に対して説明し同意を得た。また、診断や結果に対して、不安が生じた場合は、遺伝カウンセリングを提供できる体制を整えており、いつでも相談できる旨を併せて説明した。

C . 研究結果

海外との共同研究により、今年度新たに PIGB、PIGU 遺伝子変異による IGD を報告した。これで 21 種の遺伝子異常による IGD の症例が国内外で約 330 例報告されている。

SRL に委託したスクリーニング検査の結果、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 を疑うための基準値 possible<60000

強く IGD を疑う 基準値 probable<40000

とした。今年度は 27 件の SRL での FACS 解析を行い、3 人が probable 2 人が possible であった。これらは現在遺伝子解析を行っている。

CEA は SRL でのカットオフ値を 2.2ng/ml 以上とすると感度 95.7%, 特異度 93.8% で優良なマーカーになり得ることがわかった。

D . 考察

今後疾患範囲を IGD を含めた先天性糖鎖異常症 (CDG) に拡大して実態調査と全国調査を進めて行く。疾患マーカーの検索のためには症例数を増やす必要があるが、希少疾患であるので難しく全国規模の調査研究が必要である。現在は AMED が推進している IRUD との連携の準備をしている。遺伝子解析から診断をするシステムが複数走り、診断がついても、その疾患の専門家である政策班に知らされていない。データシェアリングのシステムが早く構築されることを期待している。

E . 結論

先天性 GPI 欠損症 (IGD) は新しい疾患であるが最近原因不明の運動発達障害や難治性てんかんの症例の中から次々と見つかりつつある。末梢血のフローサイトメトリーでスクリーニングが可能であり、遺伝子解析で変異遺伝子を同定し、機能解析で確認できる系がある。またビタミン B6 (ピリドキシン) の投与がけいれん発作に著効する症例がある。早期診断・早期治療を実現する為にベッドサイドでの鋭敏な疾患マーカーの検索と、新たな治療法の開発が重要である。

F . 研究発表

1. 論文発表

- Wang Y, Maeda Y, Liu YS, Takada Y, Ninomiya A, Hirata T, Fujita M, Murakami Y, Kinoshita T. Cross-talks of glycosylphosphatidylinositol biosynthesis with glycosphingolipid biosynthesis and ER-associated degradation. *Nat Commun.* 2020 Feb 13;11(1):860.
- Höchsmann, B.*, Y. Murakami*, M. Osato*, A. Knaus, M. Kawamoto, N. Inoue, T. Hirata, S. Murata, M. Anliker, T. Eggerman, M. Jaeger, R. Floettmann, A. Höllein, S. Murase, Y. Ueda, J. Nishimura, Y. Kanakura, N. Kohara, H. Schrezenmeier+, P. M. Krawitz+ and T. Kinoshita+. 2019. Complement and inflammasome overactivation mediates paroxysmal nocturnal hemoglobinuria with autoinflammation. *J Clin Invest.* 2019 Dec 2;129(12):5123-5136.
- Knaus, A., F. Kortüm, T. Kleefstra, A. Stray-Pedersen, D. Dukić, Y. Murakami, T. Gerstner, H. van Bokhoven, Z. Iqbal, D. Horn, T. Kinoshita, M. Hempel and P. M. Krawitz.. Mutations in *PIGU* impair the function of the GPI transamidase complex causing severe intellectual disability, epilepsy and brain

anomalies. *Am. J. Hum. Genet.*, 2019
105:395-402.

- Murakami Y, T. T. M. Nguyen,, N.Baratang,
P.K Raju, A.Knaus, S. Ellard, G. Jones, B.
Lace, J. Rousseau, N.F Ajeawung, A.Kamei, G.
Minase, M. Akasaka, N. Araya, E. Koshimizu,
J. van den Ende, F. Erger, J. Altmüller, Z.
Krumina, J. Strautmanis, I. Inashkina, J.
Stavusis, A. E.Gharbawy, J. Sebastian, R.D.
Puri, S.Kulshrestha, I. C Verma, E. M. Maier,
T. B Haack, A. Israni, J. Baptista, A. Gunning,
J. A Rosenfeld, P.Liu, M. Joosten, M.E. Rocha,
M. O. Hashem, H. M Aldhalaan, F. S Alkuraya,
S. Miyatake, N. Matsumoto, P. Krawitz, E.
Rossignol, T. Kinoshita, P. M Campeau.
Mutations in *PIGB* cause an inherited GPI
biosynthesis defect with an axonal neuropathy
and metabolic abnormality in the severe cases
Am. J. Hum. Genet.,2019 105:384-394.

2. 学会発表

- 村上 良子 シンポジウム 補体系と臨床
医学 –up to date-補体と発作性夜間ヘモ
グロビン尿症(PNH)をはじめとする GPI
欠損症 第 122 回日本小児科学会学術集会
2019-4-19~21 金沢 発表は 20 日
- 王 宜成、平田哲也、柳芸石、村上良子、
前田裕輔、木下タロウ B3GALT4 は GPI
アンカー側鎖のガラクトースをも転移す
る (ポスター発表) 第 38 回日本糖質学会
年会 2019-8-19~21 名古屋大学 発
表は 20 日
- 村上良子 シンポジウム 1 「広がる補体の
可能性—基礎研究・病態—」赤血球と補
体：発作性夜間ヘモグロビン尿症をはじめ
とする GPI 欠損症第 56 回日本補体学会学
術集会 2019-8-23~24 東京 発表は
23 日
- Yoshiko Murakami A Novel Structure of
GPI Anchored Proteins; The

Ethanolamine Phosphate on the Second
Mannose Bridges Proteins__25th
International Symposium on
Glycoconjugate (Glyco 25) 2019-8-25
~31 Milano イタリア 口頭発表は 29 日

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

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
伊藤康	グルコーストランスporter 1 欠損症	厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業/遺伝性白質疾患・知的障害をきたす疾患の診断・治療・研究システム構築班	治療可能な遺伝性神経疾患診断・治療の手引き	診断と治療社	東京	2020	110-113
濱崎考史	フェニルケトン尿症と類縁疾患	日本先天代謝異常学会編	新生児マスキリーニング対象疾患等診療ガイドライン2019	診断と治療社	東京	2019	318
伊藤康	修正アトキンズ食	藤井達哉他	グルコーストランスporter 1 欠損症ハンドブック	glut1異常症患者会	大阪	2019	34
小国弘量	病気の説明・概要	藤井達哉他	グルコーストランスporter 1 欠損症ハンドブック	glut1異常症患者会	大阪	2019	3-5
長尾雅悦	ホモシスチン尿症(シスタチオンinβ合成酵素欠損症)	山口清次	よくわかる新生児マスキリーニングガイドブック	診断と治療社	東京	2019	32-33
長尾雅悦	高メチオニン血症(MAT欠損症)	山口清次	よくわかる新生児マスキリーニングガイドブック	診断と治療社	東京	2019	34-36
田中藤樹	高メチオニン血症	日本小児医療保健協議会(四者協)治療用ミルク安定供給委員会	特殊ミルク治療ガイドブック	診断と治療社	東京	2019	16-17
田中藤樹	高メチオニン血症(メチオニンアデノシルトランスフェラーゼ欠損症)	日本先天代謝異常学会	新生児マスキリーニング対象疾患等診療ガイドライン2019	診断と治療社	東京	2019	43-48
田中藤樹	シトリン欠損症	日本先天代謝異常学会	新生児マスキリーニング対象疾患等診療ガイドライン2019	診断と治療社	東京	2019	57-66

村山 圭, 他	新生児マススクリーニング対象疾患等	日本先天代謝異常学会	診療ガイドライン2019	診断と治療社	東京	2019	336頁
小林弘典 渡邊順子 山田健治 李知子 坊亮輔 伏見拓矢	20 脂肪酸代謝異常症：総論 21 極長鎖アシルCoA脱水素酵素欠損症 22 三頭酵素(TFP)欠損症 23 中鎖アシルCoA脱水素酵素(MCAD)欠損症 24 全身性カルニチン欠乏症(OCTN2異常症) 25 カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼI(CPT1)欠損症 26 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 27 カルニチンアシルカルニチントランスロカーゼ(CACT)欠損症 28 グルタル酸血症2型(複合アシルCoA脱水素酵素欠損症)	日本先天代謝異常学会	新生児マススクリーニング対象疾患等診療ガイドライン	診断と治療社	東京都	2019	191-285
深尾敏幸	ケトン性低血糖・アセトン血性嘔吐症	五十嵐 隆	小児科診療ガイドライン—最新の診療指針—第4版	総合診療社	東京	2019	464-469
深尾敏幸, 山口清次	有機酸代謝異常症のスクリーニング概要	山口 清次	よくわかる新生児マススクリーニングガイドブック	診断と治療社	東京	2019	52-55
深尾敏幸	3-ヒドロキシ-3メチルグルタル酸血症	山口 清次	よくわかる新生児マススクリーニングガイドブック	診断と治療社	東京	2019	66-67
深尾敏幸	マルチプルカルボキシラーゼ欠損症	山口 清次	よくわかる新生児マススクリーニングガイドブック	診断と治療社	東京	2019	68-69
深尾敏幸	グルタル酸血症1型	山口 清次	よくわかる新生児マススクリーニングガイドブック	診断と治療社	東京	2019	70-71

深尾敏幸	β-ケトチオラーゼ欠損症	山口 清次	よくわかる新生児マススクリーニングガイドブック	診断と治療社	東京	2019	72-73
笹井英雄, 深尾敏幸	HSD10病	山口 清次	よくわかる新生児マススクリーニングガイドブック	診断と治療社	東京	2019	74-75
深尾敏幸	極長鎖アシル-CoA脱水素欠損症	山口 清次	よくわかる新生児マススクリーニングガイドブック	診断と治療社	東京	2019	82-83
深尾敏幸	ミトコンドリア三頭酵素欠損症	山口 清次	よくわかる新生児マススクリーニングガイドブック	診断と治療社	東京	2019	86-87
深尾敏幸	カルニチンアシルカルニチントランスポカーゼ欠損症	山口 清次	よくわかる新生児マススクリーニングガイドブック	診断と治療社	東京	2019	94-95
笹井英雄, 深尾敏幸	遺伝子診断, 遺伝子型とテーラーメイド治療	山口 清次	よくわかる新生児マススクリーニングガイドブック	診断と治療社	東京	2019	158-159
Harada M.	Liver cirrhosis with inherited liver diseases: Wilson disease.	Yoshiji H, Kaji K ed.	The evolving landscape of liver cirrhosis management.	Springer	Berlin	2019	59-67
原田大	代謝性肝疾患. 消化器疾患		最新の治療 2017-2018	南江堂	東京	2017	363-365
原田大	Wilson病		「ここまできた 肝臓病診療」	株式会社中山書店	東京	2017	328-329
原田大	代謝性肝疾患による肝硬変		肝硬変治療マニュアル	南江堂	東京	2019	104-109
但馬剛	カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ I (CPT1) 欠損症	山口清次	よくわかる新生児マススクリーニングガイドブック	診断と治療社	東京	2019	88-90
但馬剛	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	山口清次	よくわかる新生児マススクリーニングガイドブック	診断と治療社	東京	2019	91-93
但馬剛	高ガラクトース血症のスクリーニング概要	山口清次	よくわかる新生児マススクリーニングガイドブック	診断と治療社	東京	2019	132-133
但馬剛	ガラクトース血症 I 型	山口清次	よくわかる新生児マススクリーニングガイドブック	診断と治療社	東京	2019	134-135

但馬剛	ガラクトース血症Ⅱ型	山口清次	よくわかる新生児マススクリーニングガイドブック	診断と治療社	東京	2019	136
但馬剛	ガラクトース血症Ⅲ型	山口清次	よくわかる新生児マススクリーニングガイドブック	診断と治療社	東京	2019	137
但馬剛	高ガラクトース血症：その他の疾患	山口清次	よくわかる新生児マススクリーニングガイドブック	診断と治療社	東京	2019	140-142
但馬剛	酵素活性測定	山口清次	よくわかる新生児マススクリーニングガイドブック	診断と治療社	東京	2019	154-155
但馬剛	ガラクトース関連の基準値	山口清次	よくわかる新生児マススクリーニングガイドブック	診断と治療社	東京	2019	188
青天目 信, 松尾怜奈	市役所や保健所に行く前に—知っておきたい福祉制度	井原 裕, 斎藤 環, 松本俊彦	こころの科学増刊 こころの科学メンタル系サバイバルシリーズ 知的障害の子をもつお母さんお父さんの笑顔のために	日本評論社	東京	2019	124-135
青天目 信	リボフラビン反応(7) ミトコンドリアグルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ欠損症	厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業 遺伝性白質疾患・知的障害をきたす疾患の診断・治療・研究システム構築班	治療可能な遺伝性神経疾患診断・治療の手引き	診断と治療社	東京	2019	92-95

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
武中優, 関口兼司, 関谷博顕, 大野欽司, 杉江秀夫, 松本理器	経筋接合部異常が示唆された phosphoglucomutase 1 欠損症の1例	臨床神経学	60(2)	152-156	2020
Fujita M, Nagashima K, Takahashi S, Suzuki K, Fujisawa T, Hata A.	Handheld flow meter improves COPD detectability regardless of using a conventional questionnaire: A split-sample validation study.	Respirology	25	191-197	2020

Wang Y, Maeda Y, Liu YS, Takada Y, Ninomiya A, Hirata T, Fujita M, Murakami Y, Kinoshita T.	Cross-talks of glycosylphosphatidylinositol biosynthesis with glycosphingolipid biosynthesis and ER-associated degradation.	Nat Commun.	11(1)	860	2020
児玉浩子	酢酸亜鉛水和物製剤 ノベルジン	日本病院薬剤師会雑誌	56		2020
Oe S, Honma Y, Yabuki K, Morino K, Kumamoto K, Hayashi T, Kusanaga M, Ogino N, Minami S, Shibata M, Abe S, Harada M.	Importance of a liver biopsy in the management of Wilson disease.	Intern Med	59	77-81	2020
Harada M, Honma Y, Yoshizumi T, Kumamoto K, Oe S, Harada N, Tanimoto A, Yabuki K, Karasuyama T, Yoneda A, Shibata M.	Idiopathic copper toxicosis: Is abnormal copper metabolism a primary cause of this disease?	Med Mol Morphol	53	50-55	2020
Sawada T, Kido J, Yoshida S, Sugawara K, Momosaki K, Inoue T, Tajima G, Sawada H, Mastumoto S, Endo F, Hirose S, Nakamura K.	Newborn screening for Fabry disease in the western region of Japan.	Mol Genet Metab Rep.	22	100562	2020
窪田 満	小児期発症慢性疾患をもつ移行期患者に対する医療	小児保健研究	78	180-185	2019
窪田 満	小児慢性疾患の移行期医療とは	Journal of CLINICAL REHABILITATION	28	1246-1251	2019
Nakagama Y, Shintaku H, et al	Leaky splicing variant in sepiapterin reductase deficiency: Are milder cases escaping diagnosis?	Neurol Genet.	5(2)	319	2019
Kure S, Shintaku H.	Tetrahydrobiopterin-responsive phenylalanine hydroxylase deficiency.	J Hum Genet.	64(2)	67	2019
新宅治夫	個別の指定難病 代謝・内分泌系 芳香族L-アミノ酸脱炭酸酵素欠損症[指定難病323]	日医誌	148	S289-290	2019

新宅治夫	個別の指定難病 代謝・内分泌系 セピアプテリン還元酵素(SR)欠損症[指定難病319]	日医誌	148	S288-289	2019
新宅治夫	個別の指定難病 代謝・内分泌系 フェニルケトン尿症[指定難病240]	日医誌	148	S270	2019
濱崎考史	代謝機能検査 テトラヒドロピオプテリン負荷試験	小児内科	51(4)	513-515	2019
伊藤康, 中務秀嗣	発症前診断が早期治療・発症予防につながらなかったグルコーストランスポーター1 (GLUT1) 欠損症の家族例	特殊ミルク情報	55	19-23	2019
手塚美智子, 石川貴雄, 吉永美和, 野町祥介, 東田恭明, 三觜雄, 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代謝異常症検査結果 (2018年度)	札幌市衛研年報	46	82-87	2019
長尾雅悦, 田中藤樹, 小杉山清隆	札幌市における新生児タンデムマススクリーニングの調査研究～新指標導入後に発見されたカルニチンパルミトイルトランスフェラーゼII欠損症の第一例～	札幌市医師会医学雑誌	324 (増刊)	123-124	2019
長尾雅悦	北海道における新生児タンデムマス・スクリーニング	特殊ミルク情報	55	73-75	2019
村山 圭	全身性疾患と腎update	腎と透析	86(増刊)	187-191	2019
村山 圭	小児科医に知ってほしいミトコンドリア病UPDATE	小児科診療	82(4)	447-455	2019
村山 圭	遺伝性疾患(遺伝病)を学ぶミトコンドリア病	遺伝子医学	9(2)	89-95	2019
村山 圭	知っておきたい小児の栄養	小児科臨床	72(4)	523-527	2019
村山 圭	ミトコンドリア病と遺伝カウンセリング	遺伝子医学	MOOK別冊	207-213	2019
Tanaka M, Natsume J, Hamano SI, Iyoda K, Kanemura H, Kubota M, Mimaki M, Niijima SI, Tanabe T, Yoshinaga H, Kojimahara N, Komaki, Sugai K, Fukuda T, Maegaki Y, Sugie H.	The effect of the guidelines for management of febrile seizures 2015 on clinical practices: Nationwide survey in Japan.	Brain Dev	42(1)	28-34	2019

Ago Y, Sugie H, Fukuda T, Otsuka H, Sasai H, Nakama M, Abdelkreem E, Fukao T.	A rare PHKA2 variant (p.G991A) identified in a patient with ketotic hypoglycemia.	JIMD Rep	48(1)	15-18	2019
Fukao T., Nakamura K	Advances in inborn errors of metabolism	J Hum Genet.	64(2)	65	2019
Abdelkreem E., Harijan R. K., Yamaguchi S., Wierenga R. K., Fukao T.	Mutation update on ACAT1 variants associated with mitochondrial acetoacetyl-CoA thiolase (T2) deficiency	Hum Mutat.	40(10)	1641-1663	2019
Alijanpour M., Sasai H., Abdelkreem E., Ago Y., Soleimani S., Moslemi L., Yamaguchi S., Rezapour M., Hakimi M. T., Matsumoto H., Fukao T.	Beta-ketothiolase deficiency: A case with unusual presentation of nonketotic hypoglycemic episodes due to coexistent probable secondary carnitine deficiency	JIMD Rep.	46(1)	23-27	2019
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.	21(6)	1286-1294	2019
Lee T., Takami Y., Yamada K., Kobayashi H., Hasegawa Y., Sasai H., Otsuka H., Takeshima Y., Fukao T.	A Japanese case of mitochondrial 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA synthase deficiency who presented with severe metabolic acidosis and fatty liver without hypoglycemia	JIMD Rep.	48(1)	19-25	2019

Ishige M., Fuchigami T., Furukawa M., Kobayashi H., Fujiki R., Ogawa E., Ishige N., Sasai H., Fukao T., Hashimoto K., Inamo Y., Morioka I.	Primary carnitine deficiency with severe acute hepatitis following rotavirus gastroenteritis.	J Infect Chemother.	25(11)	913-916	2019
児玉浩子	メンケス病(指定難病 169) 日医誌指定難病ペディア	日本医師会雑誌 特別号(1)	148	S286	2019
児玉浩子	ウィルソン病(指定難病 171) 日医誌指定難病ペディア	日本医師会雑誌 特別号(1)	148	S266	2019
Fujisawa C, Kodama H, Hiroki T, Akasaka Y, Hamanoue M.	ATP7A mutations in 66 Japanese patients with Menkes disease and carrier detection A gene analysis	Pediatrics International	61,	345-350	2019
Kobayashi S, Yokoi K, Kamioka N, Hamajima N, Ban K, Kodama H, Satoshi Suzuki	A severe case of Menkes disease with repeated bone fracture	Brain & Development	41	878-882	2019
Kusanaga M, Oe S, Ogino N, Minami S, Miyagawa K, Honma Y, Harada M.	Zinc attenuates the cytotoxicity of some stimuli by reducing endoplasmic reticulum stress in hepatocytes.	Int J Mol Sci	20: E2192.	doi: 10.3390/ ijms200 92192	2019
原田大	ウイルソン病の病態と診 断・治療・予後は？	日本医事新報	4953	62	2019
原田大、大江晋 司	ウイルソン病	ディサースリア臨 床研究	9	80-82	2019
清水 教一	ウイルソン病の診断と治療 のポイント 日本版ガイド ラインの発表をふまえて。	臨床神経学	59	565-569	2019
清水 教一	銅 Wilson病.	Clinical Neuroscience	37	320-323	2019
Noguchi A, Takahashi T	Overview of symptoms and treatment for lysinuric protein intolerance	J Hum Genet		doi: 10.1038/ s10038- 019-062 0-	2019
野口篤子、高橋 勉	リジン尿性蛋白不耐症	「指定難病ペディ ア2019」日本医師 会雑誌	148特別 号(1)	243	2019

Maekawa M, Jinnoh I, Matsumoto Y, Narita A, Mashima R, Takahashi H, Iwahori A, Saigusa D, Fujii K, Abe A, Higaki K, Yamauchi S, Ozeki Y, Shimoda K, Tomioka Y, Okuyama T, Eto Y, Ohno K, T Clayton P, Yamaguchi H, Mano N	Structural Determination of Lysosphingomyelin-509 and Discovery of Novel Class Lipids from Patients with Niemann-Pick Disease Type C.	Int J Mol Sci.	20(20)		2019
Hoshina T, Seto T, Shimono T, Sakamoto H, Okuyama T, Hamazaki T, Yamamoto T.	Narrowing down the region responsible for 1q23.3q24.1 microdeletion by identifying the smallest deletion.	Hum Genome Var.	6	47	2019
Maekawa M, Jinnoh I, Narita A, Iida T, Saigusa D, Iwahori A, Nittono H, Okuyama T, Eto Y, Ohno K, Clayton PT, Yamaguchi H, Mano N.	Investigation of diagnostic performance of five urinary cholesterol metabolites for Niemann-Pick disease type C.	J Lipid Res.	60(12)	2074-2081	2019

<p>Akyol MU, Alden TD, Amartino H, Ashworth J, Belani K, Berger KI, Borgo A, Braunlin E, Eto Y, Gold JI, Jester A, Jones SA, Karsli C, Mackenzie W, Marinho DR, McFadyen A, McGill J, Mitchell JJ, Muenzer J, Okuyama T, Orchard PJ, Stevens B, Thomas S, Walker R, Wynn R, Giugliani R, Harmatz P, Hendriksz C, Scarpa M</p>	<p>MPS Consensus Programme Steering Committee; MPS Consensus Programme Co-Chairs Recommendations for the management of MPS IVA: systematic evidence- and consensus-based guidance.</p>	<p>Orphanet J Rare Dis.</p>	<p>14(1)</p>	<p>137</p>	<p>2019</p>
<p>Clarke LA, Giugliani R, Guffon N, Jones SA, Keenan HA, Munoz-Rojas MV, Okuyama T, Viskochil D, Whitley CB, Wijburg FA, Muenzer J.</p>	<p>Genotype-phenotype relationships in mucopolysaccharidosis type I (MPS I): Insights from the International MPS I Registry.</p>	<p>Clin Genet.</p>	<p>96(4)</p>	<p>281-289</p>	<p>2019</p>

<p>Akyol MU, Alden TD, Amartino H, Ashworth J, Belani K, Berger KI, Borgo A, Braunlin E, Eto Y, Gold JI, Jester A, Jones SA, Karsli C, Mackenzie W, Marinho DR, McFadyen A, McGill J, Mitchell JJ, Muenzer J, Okuyama T, Orchard PJ, Stevens B, Thomas S, Walker R, Wynn R, Giugliani R, Harmatz P, Hendriksz C, Scarpa M</p>	<p>MPS Consensus Programme Steering Committee; MPS Consensus Programme Co-Chairs. Recommendations for the management of MPS VI: systematic evidence- and consensus-based guidance.</p>	<p>Orphanet J Rare Dis.</p>	<p>14(1)</p>	<p>118</p>	<p>2019</p>
<p>Yamazaki N, Kosuga M, Kida K, Takei G, Fukuhara Y, Matsumoto H, Senda M, Honda A, Ishiguro A, Koike T, Yabe H, Okuyama T.</p>	<p>Early enzyme replacement therapy enables a successful hematopoietic stem cell transplantation in mucopolysaccharidosis type IH: Divergent clinical outcomes in two Japanese siblings.</p>	<p>Brain Dev.</p>	<p>41(6)</p>	<p>546-550</p>	<p>2019</p>
<p>Kumagai T, Terashima H, Uchida H, Fukuda A, Kasahara M, Kosuga M, Okuyama T, Tsunoda T, Inui A, Fujisawa T, Narita A, Eto Y, Kubota M.</p>	<p>A case of Niemann-Pick disease type C with neonatal liver failure initially diagnosed as neonatal hemochromatosis.</p>	<p>Brain Dev.</p>	<p>41(5)</p>	<p>460-464</p>	<p>2019</p>
<p>Okuyama T, Eto Y, Sakai N, Minami K, Yamamoto T, Sonoda H, Yamaoka M, Tachibana K, Hirato T, Sato Y</p>	<p>Iduronate-2-Sulfatase with Anti-human Transferrin Receptor Antibody for Neuropathic Mucopolysaccharidosis II: A Phase 1/2 Trial.</p>	<p>Mol Ther.</p>	<p>27(2)</p>	<p>456-464</p>	<p>2019</p>

Toyama S, Migita O, Fujino M, Kunieda T, Kosuga M, Fukuhara Y, Nagahara Y, Li XK, Okuyama T.	Liver transplantation: New treatment for mucopolysaccharidosis type VI in rats.	Pediatr Int.	61(2)	180-189	2019
但馬剛	タンデムマススクリーニングの対象疾患に新たに加わったカルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ-2欠損症	日本小児科学会雑誌	123 (4)	711-722	2019
但馬剛	プロピオン酸血症	日本医師会雑誌	148, 特別号(1) 指定難病 ペディア 2019	279	2019
香川礼子, 但馬剛, 前田堂子, 原圭一, 西村裕, 吉井千代子, 重松陽介	コバラミン代謝障害によるメチルマロン酸血症・ホモシスチン尿症関連疾患群のスクリーニング指標に関する検討	日本マススクリーニング学会誌	29 (1)	51-56	2019
原圭一, 但馬剛, 南花枝, 吉井千代子, 濱崎考史, 新宅治夫	経過観察中に BH4 療法を開始した軽症高フェニルアラニン血症の一例	日本マススクリーニング学会誌	29 (3)	257-262	2019
但馬剛	新生児スクリーニングの疫学的評価	日本マススクリーニング学会誌	29 (3)	298-300	2019
Thiha K, Mashimo Y, Suzuki H, Hamada H, Hata A, Hara T, Tanaka T, Ito K, Onouchi Y	Investigation of novel variations of ORAI1 gene and their association with Kawasaki disease.	J Hum Genet.	64	511-519	2019
廣恒実加, 下野九理子, 林良子, 橘雅弥, 岩谷祥子, 富永康仁, 松下賢治, 青天目信, 谷池雅子, 大菌恵一	West症候群に対するvigabatrinの有効性	脳と発達	51(4)	240-244	2019
桑山良子, 青天目信, 中井理恵, 谷河純平, 岩谷祥子, 富永康仁, 下野九理子, 柿田明美, 貴島晴彦, 大菌恵一	West症候群を発症し、焦点発作が難治に経過したsolitary cortical tuberの1例	大阪てんかん研究会雑誌	30(1)	13-17	2019
青天目 信	レノックス・ガストー症候群	指定難病ペディア2019, 日本医師会雑誌	148(1)	S103-104	2019

Höchsmann, B.* , Y. Murakami* , M. Osato* , A. Knaus, M. Kawamoto, N. Inoue, T. Hirata, S. Murata, M. Anliker, T. Eggerman, M. Jaeger, R. Floettmann, A. Höllein, S. Murase, Y. Ueda, J. Nishimura, Y. Kanakura, N. Kohara, H. Schrezenmeier +, P. M. Krawitz+ and T. Kinoshita	Complement and inflammasome overactivation mediates paroxysmal nocturnal hemoglobinuria with autoinflammation	<i>J Clin Invest.</i>	129(12)	5123-5136	2019
Knaus, A., F. Kortüm, T. Kleefstra, A. Stray-Pedersen , D. Dukić, Y. Murakami, T. Gerstner, H. van Bokhoven, Z. Iqbal, D. Horn, T. Kinoshita, M. Hempel and P, M. Krawitz.	Mutations in <i>PIGU</i> impair the function of the GPI transamidase complex causing severe intellectual disability, epilepsy and brain anomalies.	<i>Am. J. Hum. Genet</i>	105	395-402	2019

<p>Murakami Y, T. T. M. Nguyen,, N. Baratang, P.K Raju, A.Knaus, S. Ellard, G. Jones, B. Lace, J. Rousseau, N.F Ajeawung, A.Kamei, G. Minase, M. Akasaka, N. Araya, E. Koshimizu, J. van den Ende, F. Erger, J. Altmüller, Z. Krumina, J. Strautmanis, I. Inashkina, J. Stavusis, A. E.Gharbawy, J. Sebastian, R.D. Puri, S.Kulshrestha, I. C Verma, E. M. Maier, T. B Haack, A. Israni, J. Baptista, A. Gunning, J. A Rosenfeld, P.Liu, M. Joosten, M.E. Rocha, M. O. Hashem, H. M Aldhalaan, F. S Alkuraya, S. Miyatake, N. Matsumoto, P. Krawitz, E. Rossignol, T. Kinoshita, P. M Campeau.</p>	<p>Mutations in <i>PIGB</i> cause an inherited GPI biosynthesis defect with an axonal neuropathy and metabolic abnormality in the severe cases</p>	<p><i>Am. J. Hum. Genet</i></p>	<p>105</p>	<p>384-394.</p>	<p>2019</p>
<p>Watanabe S, Kido J, Ogata M, Nakamura K, Mizukami T</p>	<p>Hyperglycemic hyperosmolar state in an adolescent with type 1 diabetes mellitus.</p>	<p>Endocrinol Diabetes Metab Case Rep.</p>	<p>18-0131</p>	<p>doi: 10.1530/ EDM-18- 0131</p>	<p>2019</p>
<p>Momosaki K, Kido J, Yoshida S, Sugawara K, Miyamoto T, Inoue T, Okumiya T, Matsumoto S, Endo F, Hirose S, Nakamura K</p>	<p>Newborn screening for Pompe disease in Japan: report and literature review of mutations in the GAA gene in Japanese and Asian patients.</p>	<p>J Hum Genet.</p>	<p>64(8)</p>	<p>741-755</p>	<p>2019</p>

Kido J, Matsumoto S, Sawada T, Endo F, Nakamura K	Rhabdomyolysis in organic acidemia patients manifesting with metabolic decompensation.	Hemodial Int.	23	E115-E1 19	2019
Mehta A, Kuter DJ, Salek SS, Belmatoug N, Bembi B, Bright J, Vom Dahl S, Deodato F, Di Rocco M, Göker-Alpan O, Hughes DA, Lukina EA, Machaczka M, Mengel E, Nagral A, <u>Nakamura K.</u> Narita A, Oliveri B, Pastores G, Pérez-López J, Ramaswami U, Schwartz IV, Szer J, Weinreb NJ, Zimran A	Presenting signs and patient co-variables in Gaucher disease: outcome of the Gaucher Earlier Diagnosis Consensus (GED-C) Delphi initiative.	Intern Med J	49(5)	578-591	2019
Matsumoto S, Häberle J, Kido J, Mitsubuchi H, Endo F, Nakamura K.	Urea cycle disorders-update.	J Hum Genet.	64(9)	833-847	2019
Suzuki Y, Kido J, Matsumoto S, Shimizu K, Nakamura K	Associations among amino acid, lipid, and glucose metabolic profiles in childhood obesity.	BMC Pediatr.	19(1)	273	2019

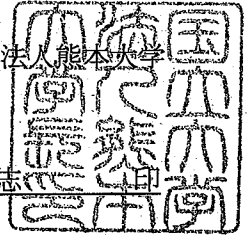
令和 2 年 3 月 9 日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人熊本大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 原田 信志



次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
- 研究課題名 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
- 研究者名 (所属部局・職名) 大学院生命科学研究部 ・ 教授
(氏名・フリガナ) 中村 公俊 ・ ナカムラ キミトシ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	熊本大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立成育医療研究センター

所属研究機関長 職名 理事長

氏名 五十嵐 隆 印

次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
- 研究課題名 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
- 研究者名 (所属部局・職名) 総合診療部・統括部長
(氏名・フリガナ) 窪田 満・クボタ ミツル

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和2年4月22日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 公立大学法人 大阪

所属研究機関長 職名 理事長

氏名 西澤良記 印

次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 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
3. 研究者名 (所属部局・職名) 大阪市立大学大学院医学研究科・教授
(氏名・フリガナ) 濱崎考史・ハマザキタカシ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和2年 3月 12日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 東北大学

所属研究機関長 職名 総長

氏名 大野 英男 印

次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業

2. 研究課題名 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

3. 研究者名 (所属部局・職名) 大学院医学系研究科・教授

(氏名・フリガナ) 吳 繁夫・クレ シゲオ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	東北大学	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	東北大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (有の場合はその内容: 研究実施の際の留意点を示した)

(留意事項) ・該当する口にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和 2 年 3 月 14 日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 東京女子医科大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 丸 義朗

印

次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 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
3. 研究者名 (所属部局・職名) 医学部・講師
(氏名・フリガナ) 伊藤 康・イトウ ヤスシ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査(※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	東京女子医科大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由 :)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関 :)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由 :)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容 :)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和2年 3月 24日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立病院機構北海道医療センター

所属研究機関長 職名 院長

氏名 菊地 誠志 印

次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 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
3. 研究者名 (所属部局・職名) 小児科・臨床研究部 副院長
(氏名・フリガナ) 長尾 雅悦 (ナガオ マサヨシ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	国立病院機構北海道医療センター	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する口チェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

国立保健医療科学院長 殿

機関名 千葉県こども病院

所属研究機関長 職名 病院長

氏名 星岡 明 印

次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 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
3. 研究者名 (所属部局・職名) 代謝科・部長
(氏名・フリガナ) 村山 圭・ムラヤマ ケイ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	千葉県こども病院倫理委員会	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する口にチェックを入れること。

・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和 2 年 3 月 24 日

国立保健医療科学院長 殿

機関名: 埼玉医科大学
所属研究機関長 職名: 学長
氏名: 別所 正義 印

次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 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むけた調査研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 小児科・小児科学・ゲノム診療科・教授
(氏名・フリガナ) 大竹 明 ・ オオタケ アキラ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	埼玉医科大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和2年3月24日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人 島根大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 服部 泰直 印

次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
- 研究課題名 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
- 研究者名 (所属部局・職名) 医学部・助教
(氏名・フリガナ) 小林 弘典・コバヤシ ヒロノリ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	島根大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する口チェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和2年3月9日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 常葉大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 江藤 秀一 印

次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 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
3. 研究者名 (所属部局・職名) 保健医療学部 ・ 教授
(氏名・フリガナ) 杉江秀夫 ・ スギエヒデオ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	常葉大学	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	常葉大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

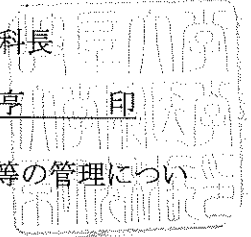
令和2年3月19日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人岐阜大学

所属研究機関長 職名 大学院医学系研究科長

氏名 岩間 亨 印



次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 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
3. 研究者名 (所属部局・職名) 大学院医学系研究科 ・ 教授
(氏名・フリガナ) 深尾 敏幸 ・ フカオ トシユキ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

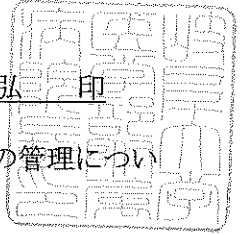
令和2年3月19日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人岐阜大学

所属研究機関長 職名 医学部附属病院長

氏名 吉田 和弘 印



次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 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
3. 研究者名 (所属部局・職名) 医学部附属病院 ・ 助教
(氏名・フリガナ) 笹井 英雄 ・ ササイ ヒデオ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和2年3月31日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 藤田医科大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 才藤 栄一



次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 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
3. 研究者名 (所属部局・職名) 医学部・教授
(氏名・フリガナ) 伊藤 哲哉 (イトウ テツヤ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: 申請中)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

2020年3月16日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 帝京平成大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 沖永 寛祐 印

次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 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
3. 研究者名 (所属部局・職名) 健康メディカル学部健康栄養学科 教授
(氏名・フリガナ) 児玉 浩子 (コダマ ヒロコ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	帝京平成大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

機関名 国立大学法人秋田大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 山本 文雄 印

次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 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
3. 研究者名 (所属部局・職名) 大学院医学系研究科・教授
(氏名・フリガナ) 高橋 勉 (タカハシ ツトム)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	秋田大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

2020年 3月 31日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立研究開発法人国立成育医療研究センター

所属研究機関長 職名 理事長

氏名 五十嵐 隆 印

次の職員の令和元年厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 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
3. 研究者名 (所属部局・職名) 臨床検査部 統括部長
(氏名・フリガナ) 奥山 虎之 (オクヤマ トラユキ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	国立成育医療研究センター	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。

・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立研究開発法人
国立成育医療研究センター

所属研究機関長 職 名 理事長

氏 名 五十嵐 隆 印

次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 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
3. 研究者名 (所属部局・職名) 研究所マスキング研究室・室長
(氏名・フリガナ) 但馬 剛 (タジマ ゴウ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する口チェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

機関名 国立大学法人千葉大学
 所属研究機関長 職名 学長
 氏名 徳久 剛史

次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
- 研究課題名 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
- 研究者名 (所属部局・職名) 大学院医学研究院 ・ 名誉教授
 (氏名・フリガナ) 羽田 明 ・ ハタ アキラ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称：)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由：)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関：)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由：)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容：)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
 ・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

2020 年 1 月 30 日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人大阪大学

所属研究機関長 職 名 大学院医学系研究科長

氏 名 森井 英



次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
- 研究課題名 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
- 研究者名 (所属部局・職名) 大学院医学系研究科・講師
(氏名・フリガナ) 青天目 信 (ナバタメ シン)
- 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和2年3月18日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人大阪大学微生物病研究所

所属研究機関長 職名 所長

氏名 岡田 雅人 印

次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 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
3. 研究者名 (所属部局・職名) 微生物病研究所・寄附研究部門教授
(氏名・フリガナ) 村上 良子・ムラカミ ヨシコ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	大阪大学	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	大阪大学微生物病研究所	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称：)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する口にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。