

厚生労働省科学研究費補助金
難治性疾患政策研究事業

新生児スクリーニング対象疾患等の先天代謝異常症における
生涯にわたる診療体制の整備に関する研究

令和2年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 中村 公俊

令和3(2021)年5月

目 次

I 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

II 分担研究報告

1. フェニルケトン尿症、ビオプテリン代謝異常症および類縁疾患に関する研究
濱崎考史 大阪市立大学大学院医学研究科 教授
2. 非ケトーシス型高グリシン血症とガラクトース血症に関する研究
和田陽一 東北大学病院 助教
3. グルコーストランスポーター1欠損症に関する調査研究
・診療ガイドラインを策定する上での「患者・家族会参加」の課題
伊藤 康 東京女子医科大学小児科 講師
4. アミノ酸代謝異常症に関する研究
・ホモシスチン尿症・高メチオニン血症・シトリン欠損症・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
5. 患者会との連携および有機酸代謝異常症に関する研究
有機酸代謝異常症に関する研究
村山 圭 千葉県こども病院代謝科 部長
6. 脂肪酸カルニチン代謝異常症に関する研究
小林弘典 島根大学医学部附属病院 助教
7. 糖原病に関する研究
・糖原病の診療ガイドラインの改訂と診療体制、成人期の診療と患者支援在り方の検討
福田冬季子 浜松医科大学小児科 准教授
8. 患者登録制度および先天性ケトン体代謝異常症に関する研究
笹井英雄 東海国立大学機構岐阜大学大学院医学系研究科 助教

9. 有機酸代謝異常症および特殊ミルクの適応に関する研究
伊藤哲哉 藤田医科大学医学部 教授
10. 先天性銅代謝異常症の診療体制および移行期医療体制構築に関する研究
児玉浩子 帝京平成大学 特任教授
11. リジン尿性蛋白不耐症に関する研究
高橋 勉 秋田大学大学院医学系研究科 教授
12. 患者会登録制度および患者会との連携に関する研究
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
13. 新生児マススクリーニングに関する研究
但馬 剛 国立成育医療研究センター研究所マススクリーニング研究室 室長
14. 地域遺伝医療システムの構築と成人移行期医療の検討および疫学・統計担当
羽田 明 千葉大学予防医学センター 特任教授
15. 先天代謝異常症の移行期医療と成人期の医療体制に関する研究
・ GLUT1 欠損症の重症度予測因子に関する研究
青天目 信 大阪大学大学院医学系研究科小児科学 講師
16. 先天性 GPI 欠損症をはじめとする先天性糖鎖異常症に関する研究
村上良子 大阪大学微生物病研究所 寄附研究部門教授
17. 先天代謝異常症の成人期における治療に関する研究
石毛美夏 日本大学医学部 専任講師
18. ウイルソン病の成人期の課題に関する研究
清水教一 東邦大学医学部 教授

Ⅲ 研究成果の刊行に関する一覧表

Ⅳ 倫理審査等報告書の写し

新生児スクリーニング対象疾患等の先天代謝異常症における
生涯にわたる診療体制の整備に関する研究

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2年度の研究では対象となる47疾患の①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。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、20疾患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学会査読へと進めた。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。その一部は改訂中のガイドラインにも反映させている。患者登録制度の推進と患者会の支援については、12疾患群72以上の疾患に対して、新規104名、総数1,669名の患者登録がなされた。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月に出版し、特殊ミルク供給制度においては、この治療ガイドブックの適応に基づいた供給が行われている。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

- 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 教授
- 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
- 福田冬季子 常葉大学保健医療学部 教授
- 笹井英雄 岐阜大学大学院医学系研究科小児病態学 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 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公衆衛生学 教授
- 青天目 信 大阪大学大学院医学系研究科小児科学 特任助教
- 村上良子 大阪大学 微生物病研究所 寄附研究部門教授
- 石毛美夏 日本大学 医学部 専任講師
- 清水教一 東邦大学 医学部 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
- 呉 繁夫 東北大学大学院医学系研究科小児病態学 教授
- 大浦敏博 仙台市立病院臨床検査科 医師
- 菊池敦生 東北大学病院小児科 助教
- 齋藤寧子 大崎市民病院 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 准教授
- 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
- 中務秀嗣 東京女子医科大学小児科 助教
- 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
- 長谷川有紀 松江赤十字病院小児科 部長
- 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 久留米大学医学部質量分析医学応用研究施設/同小児科 准教授
- 李 知子 兵庫医科大学小児科 講師
- 坊 亮輔 神戸大学小児科 助教
- 松本英樹 東海国立大学機構岐阜大学医学部附属病院小児科 臨床助教
- 吾郷耕彦 東海国立大学機構岐阜大学大学院医学系研究科小児病態学 医員
- 大塚博樹 東海国立大学機構岐阜大学医学部附属病院小児科 臨床講師
- 仲間美奈 東海国立大学機構 岐阜大学医学部附属病院ゲノム疾患 遺伝子診療センター 助教
- 青山友佳 中部大学生命健康科学部生命医科学科 助教
- 中島葉子 藤田医科大学医学部小児科 講師
- 前田康博 藤田医科大学医学部共同利用研究設備サポートセンター 准教授
- 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
- 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
- 野口篤子 秋田大学小児科 助教
- 徐 朱玟 国立成育医療研究センター 臨床検査部
- 山下和香奈 国立成育医療研究センター 臨床検査部
- 岡田 賢 広島大学大学院医系科学研究科小児科学 教授
- 香川礼子 広島大学病院小児科 医科診療医
- 佐倉文祥 広島大学大学院医系科学研究科小児科学 大学院生
- 原 圭一 国立病院機構呉医療センター小児科 医長
- 宇都宮朱里 県立広島病院小児科 部長
- 重松陽介 福井大学医学部小児科 客員教授
- 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
- 沼倉周彦 山形大学医学部附属病院小児科 講師
- 此村恵子 国立保健医療科学院 保健医療経済評価研究センター 研究員
- 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
- 高野智圭 日本大学医学部 助教
- 市野井那津子 日本大学医学部 専修指導医
- 小川えりか 日本大学医学部 助教
- 星野廣樹 東邦大学医学部小児科学講座(佐

倉) 助教

- 宇都宮真司 東邦大学医学部小児科学講座 (大橋) シニアレジデント
- 林 歩実 東邦大学大学院医学研究科 大学院生
- 服部美来 東邦大学医学部小児科学講座 (大橋) レジデント
- 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 熊本大学病院小児科 講師
- 澤田貴彰 熊本大学病院小児科 診療助手

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) 本研究班で作成し学会で承認された診療ガイドラインの改定と、新規のガイドラインの策定、(2) 移行期医療と成人期の診療体制に特化した診療ガイドの作成、(3) 先天代謝異常症の患者登録制度への登録の推進、患者会の支援および海外の患者会、登録制度との連携、(4) 新生児スクリーニングと特殊ミルク制度に関する課題整理をおこなった。

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」として出版した。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。

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、 β 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2年度の研究では、(1) 対象となる47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104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、笹井班 (診療ガイドラインと遺伝子診断)、奥山班 (ライソゾーム病)、村山班 (ミトコンドリア病)、ス波班 (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。

今年度の研究では

- (1) 対象となる47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令和2年4月に出版

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、令和元年度に発行した「新生児マススクリーニング対象疾患等ガイドライン 2019」に引き続き、対象となる 21 疾患のガイドラインの新規作成・改訂作業を完了し、日本先天代謝異常学会の学会査読へと進めた。作成した 21 疾患は以下のとおりである。

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 25 疾患+2 つの病態は以下のとおりである。

非ケトーシス型高グリシン血症、高チロシン血症 2 型、高チロシン血症 3 型、シスチン尿症、セピアプテリン還元酵素欠損症、芳香族アミノ酸脱炭酸酵素欠損症、コハク酸セミアルデヒド脱水素酵素 (SSADH) 欠損症、チロシン水酸化酵素欠損症、メチルグルタコン酸尿症、HMG-CoA 合成酵素欠損症、HSD10 病、SCOT 欠損症、ホスホエノールピルビン酸カルボキシキナーゼ欠損症、ガラクトース血症 (II 型、III 型、IV 型)、ウイルソン病、メンケス病、オクシピタル・ホーン症候群、先天性葉酸吸収不全、先天性胆汁酸代謝異常症、先天性 GPI 欠損症、グルコーストランスポーター (GLUT) 1 欠損症 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

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。その一部はガイドラインの新規作成、改訂作業に加筆している。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 1,669 名、疾患数は 12 疾患群 72 以上の疾患であり、今年度に 104 名の新たな患者登録がなされた。男性患者が 915 名 (54.8%)、女性患者は 752 名 (45.1%)、不明 2 名 (0.1%) で男性患者がやや多い傾向があった。20 歳未満の患者が 58.5%と全体の 6 割を占めているものの、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ともに、登録情報を新規治療薬・診断法の開発、スクリーニング体制を整えるための研究に有効に利用できる方法を検討し、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

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、新規作成、改訂作業中のガイドラインに反映させている。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として、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、「特殊ミルク治療ガイドブック」を作成し、令和 2 年 4 月に出版した。それ以降、特殊ミルク事務局における供給は、本ガイドブックの適応に基づいて行われている。

また、担当疾患の研究としては、中村は尿素サイクル異常症、先天性葉酸吸収不全、先天性胆汁酸代謝異常症について診療ガイドラインの改訂作業を進めた。JaSMIn（先天代謝異常症患者登録制度）において、尿素サイクル異常症 106 名（オルニチントランスカルバミラーゼ（OTC）欠損症：58 名、カルバモイルリン酸合成酵素 I（CPSI）欠損症：12 名、シトルリン血症：26 名、アルギニノコハク酸尿症：10 名）の患者登録を達成した。さらに、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についての検討会を開催し、特殊ミルクの治療ガイドを完成させ、出版した。使用している患者家族については令和 3 年 1 月 30 日に予定されている患者会フォーラムにて、特殊ミルク事業の現状と課題について講演を行った。

これらの成果から、本研究の特色として以下の 3 つがあげられる。

①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。

②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。

③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

濱崎は 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。SR 欠損症 3 人、AADC 欠損症 8 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。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。これまでに SR 欠損症は第 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。AADC 欠損症は日本の患者 8 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 例目が今年度に発見された。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。

和田は非ケトーシス型高グリシン血症、ホスホエノールピルビン酸カルボキシキナーゼ欠損症、およびガラクトース血症のうちガラクトース血症 II 型、III 型、IV 型の診療ガイドラインの草案を作成した。ガラクトース血症 IV 型は 2018 年に新しく報告された病型であるため、小児慢性特定疾病に関する疾病名の明示化に関する要望を行った。非ケトーシス型高グリシン血症のガイドライン案においては、非ケトーシス型高グリシン血症に典型的な髄液/血漿グリシン濃度の上昇といった生化学的所見を認めるものの、退行や視神経萎縮といったミトコンドリア病でみられるような非典型的な症状を呈する類似疾患の報告に触れ、疾患の鑑別に有用な情報を追加した。難治性てんかんに対する有効性が注目されているケトン食に関して推奨を追加した。ガラクトース血症 IV 型はガラクトース血症 II 型と同様のガラクトースプロファイルを呈するため、両者を区別し正確な病型診断を行うためには遺伝学的検査または酵素活性測定が必要であることを明記した。ホスホエノールピルビン酸カルボキシキナーゼ欠損症は、糖新生系の障害によって幼少期に死亡するような重篤な症例が報告されていたが、次世代シーケンサーなどの網羅的遺伝子解析の発展により、過去の報告よりも軽症型の報告が相次いでいる。確定診断

における遺伝学的検査の重要性を強調した。

ガラクトース血症IV型に関しては小児慢性特定疾病として必要な以下4項目(①慢性に経過する疾病であること、②生命を長期にわたって脅かす疾病であること、③症状や治療が長期にわたって生活の質を低下させる疾病であること、④長期にわたって高額な医療費の負担が続く疾病であること)を満たすと判断し、小児慢性特定疾病の疾病調査票を作成し、疾病名の明示化(疾病名の外出し)を日本小児科学会の小児慢性・指定難病委員会に要望として提出した。

伊藤(康)はグルコーストランスポーター1(glucose transporter type 1; GLUT1)欠損症の診療ガイドラインを策定する上での課題を検討した。本症の診療に主に携わっているのが小児神経科医であることに対しては、先天代謝異常症としての側面や、未診断の成人例の存在および成人期の管理について強調した。既存の診断基準との整合については、問題点を抽出し、研究協力者の意見を参考に新しい診断基準を作成した。安定供給が懸念されている特殊ミルク(ケトンフォーミュラ®)の使用に関する記述についても配慮が求められた。診療ガイドラインの策定過程において、患者・家族会が、どのタイミングで参加し、どのように関与するかは未確定のように思われる。本症の診療ガイドラインの策定過程では、エキスパートである研究協力者による助言、批判的校閲を受けたガイドライン原案について、Glut1異常症患者会に意見を求めた。役員9名が精読し、「成人期の課題」に関する3つの問題点が挙げられ、患者会で意見を求め、回答が患者会により患者側の意見として集約された。今回の患者参加・関与の形式でも、患者視点の意見に医療者が傾聴することはでき、また、医療の現実を患者(社会)に伝える機会ともなり、双方向性のコミュニケーションが成立するという患者参加の目的は十分達成できた。医療者が原案を作成した後に、患者・家族会に意見を求めるのが適切なタイミングで、患者・家族の多様な意見を反映させることの難しさより、代表者・役員に意見を集約してもらうことが有用であった。

長尾はホモシスチン尿症・高メチオニン血症・シトリン欠損症について、移行期医療と成人期

の診療体制を考慮した問題点を抽出し、高メチオニン血症・シトリン欠損症ではClinical Questionの形式で整理した。ホモシスチン尿症は指定難病申請に向けて、病型分類や診断基準、重症度を見直し疾患個票の改訂も行った。シスチン尿症は尿路結石症ガイドラインや小児泌尿器科での診療実績も検討に加えた内容で出版準備に入った。これまでのホモシスチン尿症を指定難病とする申請では、NBSの対象疾患であるが成人例における重症例等の情報が不十分であり「長期の療養を必要とする」判断基準が明確でなかった。また重症度分類において、血管障害等に伴う評価が含まれていないため、客観的な診断基準等が確立していなかった。

今回、上記の内容を含めたホモシスチン尿症の疾患個票を作成した。他の3疾患(高メチオニン血症、シトリン欠損症、シスチン尿症)についても、移行期医療と成人期の診療体制を考慮した問題点を抽出し、長期の療養と重症度に関する臨床成績を蓄積していく必要がある。

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、2021年1月30日にWebはいしんとして開催することができた。出席事前申込は、患者会 患者・家族50家族61名、製薬会社関連22名、医療関係者4名、一般7家族9名、合計96名であり、Zoom参加者41名、YouTubeのべ再生回数137回となった。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。

小林は脂肪酸カルニチン代謝異常症における2019年のガイドライン改訂以降の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た。また、移行期医療や成人期における診療体制の整備における課題の整理、患者登録体制への課題の検討をおこなった。文献レビューから、脂肪酸代謝異常症のわが国における新生児

マススクリーニングにおける発見頻度が報告された。これらの頻度は VLCAD 以外の疾患では従来指摘されていた頻度と大きな変化はなかったが、VLCAD 欠損症の発見頻度が 1/9 万出生と従来よりも頻度が高くなった。これは同疾患で発見が増えている軽症例に起因すると推測される。VLCAD 欠損症について国内から成人 VLCAD 欠損症例の心筋症を合併した兄妹例が報告された。また、長鎖脂肪酸代謝異常症のあらたな治療薬として米国で奇数鎖中鎖脂肪酸であるトリヘプタノインが承認を得た。脂肪酸代謝異常症は生涯にわたって症候を呈する疾患群であり、長期間の追跡システムとして難病プラットフォームにおけるが利用されることが望ましいとされた。

福田は糖原病に対するエビデンスに基づいた診療の均てん化を目的とし、ガイドラインの改訂を行った。本年度は、改訂に向けたクリニカルクエストション (CQ) を抽出した。糖原病の長期合併症 (肝腫瘍、腎機能障害など) に関する CQ や、肝型糖原病の低血糖予防における、持続血糖測定についての CQ 他が抽出された。成人期の診療と患者支援に関しては、成人期のガイドライン作成、移行期準備ツールの作成、複数の診療科の連携体制の強化の重要性が示された。糖原病の診療ガイドラインの作成、改訂により、生涯にわたる診療の重要課題に対する意思決定のサポート、治療の均てん化の実現を目指す。長期合併症、成人期への移行、成人期の診療体制の整備など、糖原病の成人期の診療における課題に対し、取り組む必要があると考えられた。

笹井は新生児マススクリーニング (NBS) 対象疾患に対し、**genotype-phenotype correlation** の情報を蓄積してエビデンス創出をしていくために、難病プラットフォームを用いた患者登録制度の準備を進めた。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。継続的なプロジェクトとして難病プラットフォームレジストリーに症例が登録されていくことで、今後の NBS 対象疾患等の診療に役立つ情報が蓄積されていき、いくつかの疾患で遺伝子型に基づく診療ガイドラインの改訂につなげていくことが期

待された。先天性ケトン体代謝異常症の調査研究においては、ケトン体のアセト酢酸と 3 ヒドロキシ酪酸とを代謝する BDH1 の KO マウスを用いた解析を行い、JIMD に報告した。この BDH1 の役割はケトン体代謝の病態を考えていくうえで、重要になると考える。また、ケトン体産生障害をひきおこす HMG-CoA 合成酵素欠損症に関して、国内で報告された新規症例の変異について、*in vitro* で大腸菌を用いたタンパク精製と機能解析を行い、それらをまとめた論文を *Exp Ther Med* に報告した。

伊藤 (哲) は有機酸代謝異常症について患者登録の推進と家族会の支援を行っており、JaSMIn への登録や、患者会フォーラムの開催に協力した。メチルマロン酸血症については酵素活性測定を用いて重症度判定に貢献している。メチルマロン酸血症の重症度判定と治療経過などの臨床症状の関連等については AMED 笹井班とも連携し、難病プラットフォームを使用したデータの蓄積が求められており、今後の展開が待たれる。特殊ミルクの安定供給については関連各部署の連携により供給自体は安定化しつつあるが、企業負担により賄われている状況は継続しており、今後の永年的な安定供給の体制を考える抜本的な制度改革が必要と思われる。特殊ミルクの適応に関しては特殊ミルク使用ガイドラインを作成、出版し、その内容について特殊ミルク供給母体である特殊ミルク事務局と連携し安定供給につなげた。

児玉は Wilson 病の移行期医療に関して実施した患者対象アンケート結果を、日本肝臓学会誌および雑誌[肝・胆・膵]に投稿し、掲載された。Wilson 病の移行期医療を含めた診療ガイドライン案を作成した。今後、パブリックコメントを経て、修正し、学会認定のガイドラインとして発表する予定である。Wilson 病研究会と日本肝臓学会の協力体制を構築した。情報交換、患者紹介など移行期医療への取り組み体制を構築した。Menkes 病の診療ガイドライン案を作成した。今後、パブリックコメントを経て、修正し、学会認定のガイドラインとして発表する予定である Occipital horn 症候群診療ガイドライン案を作成した。今後、パブリックコメントを経て、修正し、学会認定のガイドラインとして発表する予

定である。移行期医療での診療体制を含めた Wilson 病診療ガイドライン案、Menkes 病診療ガイドライン案、および occipital horn 症候群診療ガイドライン案を作成した。今後パブルックコメントなどを経て修正し、学会認定のガイドラインとして発表予定である。移行期医療に関する患者アンケート結果を論文として発表した。

高橋はリジン尿性蛋白不耐症に関し、2019 年に確立した国内の診療ガイドラインの内容に関し、その整合性を評価した。また近年増加しつつある成人症例について、その管理指針を策定するにあたり海外診療の状況について情報収集を試みた。希少疾患であるために、国外を包含してもこの 1 年においてはその後の新規知見の報告は認められていなかった。ただし少数ながらも症例報告が散見されており、臨床情報の蓄積を進めることが今後の治療方針の評価につながることを期待される。JaSMIn (先天代謝異常症患者登録制度) における患者登録については、2 名の登録がされたがまだまだ未登録者が存在するはずであり、ひきつづき啓蒙に努めている。

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 2021 年 2 月末までに計 12 疾患群 72 以上の疾患に対し、計 1669 名の登録があった (前年同月比+104 名)。登録者の性別は、男性患者が 915 名 (54.8%)、女性患者は 752 名 (45.1%)、不明 2 名 (0.1%) であった。なお、登録患者の平均年齢は 20.3 歳、中央値は 16 歳 6 ヶ月であり、20 歳未満の患者が 58.5% と全体の約 6 割を占めた。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。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。

但馬は現行スクリーニング対象疾患の QOL 調査として、2021 年 2 月末までに、小児 60 例

+成人 77 例から回答が得られた。現行スクリーニング発見患者情報の集約・追跡体制の構築として、各自治体の「新生児マススクリーニング中核医師」を介して、説明・同意手続きの現状に関する情報を収集した。独自の書類が確立している自治体が多数あることから、最小限の標準化として、要精密検査となった新生児の追跡調査を行なうこと、検体を保存しスクリーニング検査の改善や、母子保健・疾病予防の向上などのために利用することについての 2 項目の追記を要請した。新生児マススクリーニング事業の有用性検証に必要となる、発見患者情報集約のための条件整備や、新規対象選定のための基準策定などの取り組みを進めた。現状で可能な具体的データ収集として、発見患者 QOL 調査や MCAD 欠損症・VLCAD 欠損症患者の予後調査を行った。

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。保険収載および保険未収載の解析結果へのコメント記載を担当し、今後の課題を検討した。成人移行期医療として、千葉県こども病院遺伝科からちば県民保健予防財団遺伝子診療科への 3 名の移行を実施した。さらに新生児マススクリーニングの新規項目として、脊髄性筋委縮症の導入に向けた実装研究を本研究とは別に行ったが、実装における課題を整理した。遺伝子検査項目の検査結果のコメント記載は順調に増加しているが、臨床遺伝の専門家以外からの検査提出が増えてきたので、そのサポート体制が今後の検討課題となる。成人期移行医療に関しては、3 症例をモデルとして、移行の試みを始めた。今後の実践を通して、課題を抽出していく。NBS 新規項目に関しては検査室レベルに移行し、有料事業として継続するが、その際の問題点を抽出することとした。

青天目は後方視的に髄液検査結果と発達検査結果 (DQ)、SARA の結果を検討した。SPSS ver25.0 を使い、まず、①DQ と髄液糖、②DQ と髄液糖血糖比、③SARA と髄液糖、④SARA と髄液糖血糖比で単回帰分析を行った。DQ、SARA に影響を与える因子は多数想定されたため、重回帰分析をステップワイズ法を用いて行った。

重症度がスペクトラムを呈し、重症例から軽症例まで臨床像が幅広いことがわかってきた。これまで病型と髄液糖値や髄液糖血糖比を対照した研究により、重症度を決定する因子であると示されてきたが、それを定量化した検討はこれまでなかった。発達指数(新版 K 式の DQ)、小脳運動失調重症度スケール(SARA)とバイオマーカーを対照することで、重症度を決定する回帰式を求めることができた。GLUT1 欠損症の臨床的重症度には、髄液糖値や髄液糖血糖比といった、GLUT1 蛋白の活性を反映する値が影響を与えていることが理論的には考えられたが、それを数値化することができた。新規の介入治療が可能になった場合に、介入による改善度合いを算定できるようになった。

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。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 23 種類の遺伝子変異による IGD が報告されている。先天性糖鎖異常症に疾患範囲を拡大し、SRL 社での FACS 解析と母子医療センターでの糖鎖分析による全国的なスクリーニングを実施し、陽性例についてかずさ DNA 研究所での遺伝子解析による責任遺伝子の同定を行った。海外との共同研究により、今年度新たに PIGF、PIGK 遺伝子変異による IGD を報告した。これで 23 種の遺伝子異常による IGD の症例が国内外で約 380 例報告されている。国内の CDG の実態調査により、IGD は 49 例、その他の CDG は 44 例で 5 例以上見つかっているのは PMM2-CDG, SLC35A2-CDG, ATP6V0A2-CDG であり、このことは、積極的にスクリーニングをしなければ見つからないということの意味する。陽性例の遺伝子解析を行った結果、8 例中 5 例に GPI 生合成経路に関わる遺伝子の変異が見つかり、効率の良いスクリーニング方法であることが確認できた。糖鎖分析での陽性例については 11 例中 2 例で病的と考えられる ATP6V0A2 の遺伝子変異が見つかった。

石毛は先天代謝異常症等新生児マススクリーニング対象疾患であるフェニルケトン尿症およ

びメープルシロップ尿症の成人期における治療の現状について検討した。前者では、2019 年ガイドライン改訂後も治療状況に変化がなく、啓蒙や治療強化支援が必要と考えられた。後者では成人女性の妊娠中～後期の管理でたんぱく摂取量が不十分であり、成人治療用のたんぱく濃度の高い特殊治療ミルクの開発導入が必要と考えられた。PKU 診療ガイドライン改訂では、血中 Phe 120-360 μ mol/L とヨーロッパより厳しい米国の管理目標値にあわせることとした。単一施設で 2019 年前後での 15 歳以上の患者のコントロール状況を検討したが、明らかな変化は認めなかった。これらの患者では、成長期が過ぎてすでに特殊治療ミルクや低たんぱく食の量が固定しており改めての調整が難しい場合や、就労し社会生活をしており元々のコントロールが不十分な患者も多く、ガイドライン改定はただちに全員に説明されているにもかかわらず、すぐの治療変更結びつかないのではないかと推察された。2019 年以降の新たな管理目標を守れている患者は約 1/3 に低下する結果となった。治療目標値の変更は、成人後の神経障害の合併症を回避するためであり、患者自身が目標値変更の意味を理解し治療の強化が行えるように、今後、繰り返しての説明や周知、社会経済的支援などの提案が必要であると考えられた。また、MSUD 成人女性の妊娠分娩が我が国でも安全に行い得ることが示された。妊娠中の血中 Leu 値のコントロールは順調であったが、妊娠中期以降は推奨たんぱく量が十分に摂取できず、低栄養となり低アルブミン血症をきたした。安全に MSUD 成人女性の妊娠の管理を行うには、PKU と同様にたんぱく濃度の高い成人用アミノ酸粉末等の国内導入が必須と考えられた。

清水は通院している成人期ウイルソン病症例 116 症例に対し、他科受診に関する情報を検討した。受診が多いのは消化器内科、精神科、そして整形外科であり、受診契機は診療科ごとに異なった。成人期の本症症例に対しては、消化器内科や精神科などとの十分な連携が必要と考えられた。

D. 考察

平成 29 年度～令和元年度の研究において、先天代謝異常症に対する「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」を出版した。令和 2 年度の研究班においては、関係する学会との共同作業によるガイドラインの作成・改訂と、特殊ミルク治療ガイドブックの発行を行った。

ガイドライン策定上の問題点はいくつかある。まず、先天代謝異常症ほ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最近進展を見せつつある状況である。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ブック」として令和 2 年 4 月に出版した。特殊ミルクの使用にあたっては、このガイドブックに準拠した使用を推奨しており、実際に治療用ミルクを供給している特殊ミルク事務局では、このガイドブックの適応であることを確認して供給を行っている。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の公開を行っており、「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」は、本研究班のホームページ <http://plaza.umin.ac.jp/~N-HanIMD/> と、日本先天代謝異常学会ホームページからダウンロードすることが可能である。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

「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」として発行した診療・治療ガイドラインに続いて、21 疾患のガイドラインの作成を行った。日本先天代謝異常学会の査読へと進み、令和 3 年度中に発行する予定である。さらに、特殊ミルク治療ガイドブックを出版し、その適応に基づいた特殊ミルクの供給が行われている。特殊ミルクの安定供給につながる成果と考えられる。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。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Shintaku H, Ohura T, Takayanagi M, Kure S, Owada M, Matsubara Y, et al. Guide for diagnosis and treatment of hyperphenylalaninemia. *Pediatrics International*. 2021;63(1):8-12.
- 2) Odagiri S, Kabata D, Tomita S, Kudo S, Sakaguchi T, Nakano N, et al. Clinical and Genetic Characteristics of Patients with Mild Hyperphenylalaninemia Identified by Newborn Screening Program in Japan. *International Journal of Neonatal Screening*. 2021;7(1):17.
- 3) 濱崎考史. アミノ酸代謝異常症 (特集 新ガイドラインの理解を深める 新生児マススクリーニング). *小児科診療*. 2021 Feb;84(2):157-62.
- 4) 濱崎考史. 対象疾患の診療アミノ酸代謝異常症(特集みんなで役立てよう 新生児スクリーニング検査). *周産期医学*. 2021 51(2):181-4.
- 5) Klepper J, Akman C, Armeno M, Auvin S, Cervenka M, Cross HJ, De Giorgis V, Della Marina A, Engelstad K, Heussinger N, Kossoff EH, Leen WG, Leiendecker B, Monani UR, Oguni H, Neal E, Pascual JM, Pearson TS, Pons R, Scheffer IE, Veggiotti P, Willemsen M, Zuberi SM, De Vivo DC. Glut1 Deficiency Syndrome (Glut1DS): State of the art in 2020 and

- recommendations of the international Glut1DS study group. *Epilepsia Open* 2020; 5: 354-365.
- 6) Takahashi S, Tanaka R, Takeguchi R, Kuroda M, Akaba Y, Ito Y. The role of molecular analysis of SLC2A1 in the diagnostic workup of glucose transporter 1 deficiency syndrome. *J Neurol Sci* 2020; 416: 117041.
 - 7) 伊藤康. 【診断・治療可能な遺伝性疾患を見逃さないために】 グルコーストランスポーター1 (GLUT1) 欠損症. *小児科臨床* 2020; 73: 649-653.
 - 8) 田中藤樹. 日常診療で先天代謝異常症を見逃さないために 5. シトリン欠損症. *小児科* 61 : 1387-1393, 2020.
 - 9) 長尾雅悦. メープルシロップ尿症. 今日の治療指針 第17版 医学書院(東京). 2020. p192-193.
 - 10) 田中藤樹、長尾雅悦、小杉山清隆. 札幌市における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. *札幌市医学会雑誌* 45:115-116, 2020.
 - 11) Bo R, Awano H, Nishida K, Fujioka K, Nishiyama A, Miyake O, Iijima K. False positive cases of elevated tetradecenoyl carnitine in newborn mass screening showed significant loss of body weight. *Mol Genet Metab Rep.* 2020 Sep;24:100634.
 - 12) Bo R, Musha I, Yamada K, Kobayashi H, Hasegawa Y, Awano H, Arao M, Kikuchi T, Taketani T, Ohtake A, Yamaguchi S, Iijima K. Need for strict clinical management of patients with carnitine palmitoyltransferase II deficiency: Experience with two cases detected by expanded newborn screening. *Mol Genet Metab Rep.* 2020 Sep;24:100611.
 - 13) Shiraishi H, Yamada K, Egawa K, Ishige M, Ochi F, Watanabe A, Kawakami S, Kuzume K, Watanabe K, Sameshima K, Nakamagoe K, Tamaoka A, Asahina N, Yokoshiki S, Kobayashi K, Miyakoshi T, Oba K, Isoe T, Hayashi H, Yamaguchi S, Sato N. Efficacy of bezafibrate for preventing myopathic attacks in patients with very long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. *Brain Dev.* 2021 Feb;43(2):214-219. doi: 10.1016/j.braindev.2020.07.019. Epub 2020 Aug 11.
 - 14) Yamada K, Matsubara K, Matsubara Y, 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 Rep.* 2019 Jul 17;49(1):17-20.
 - 15) 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.* 2020 Feb 19;20(1):41.
 - 16) Hiraide T, Yamoto K, Masunaga Y, Asahina M, Endoh Y, Ohkubo Y, Matsubayashi T, Tsurui S, Yamada H, Yanagi K, Nakashima M, Hirano K, Sugimura H, Fukuda T, Ogata T, Saitsu H. Genetic and phenotypic analysis of 101 patients with intellectual disability using 3 whole-exome sequencing. *Clin Genet.* doi: 10.1111/cge.13951 2021.
 - 17) Mizuguchi M, Ichiyama T, Imataka G, Okumura A, Goto T, Sakuma H, Takanashi JI, Murayama K, Yamagata T, Yamanouchi H, Fukuda T, Maegaki Y. Guidelines for the diagnosis and treatment of acute encephalopathy in childhood. *Brain Dev.* 43:2-31, 2021.
 - 18) Fuseya Y, Sakurai T, Miyahara JI, Sato K, Kaji S, Saito Y, Takahashi M, Nishino I, Fukuda T, Sugie H, Yamashita H. Adult-onset Repeat Rhabdomyolysis with a Very Long-chain Acyl-CoA Dehydrogenase Deficiency Due to Compound Heterozygous ACADVL Mutations. *Intern Med.* 59:2729-2732. 2020.
 - 19) Ichimoto K, Fujisawa T, Shimura M, Fushimi T, Tajika M, Matsunaga A,

- Ogawa-Tominaga M, Akiyama N, Naruke Y, Horie H, Fukuda T, Sugie H, Inui A, Murayama K. Two cases of a non-progressive hepatic form of glycogen storage disease type IV with atypical liver pathology. *Mol Genet Metab Rep.* doi: 10.1016/j.ymgmr.2020.100601. 2020.
- 20) Nakama M., Sasai H., Kubota M., Hasegawa Y., Fujiki R., Okuyama T., Ohara O., Fukao T.: Novel HADHB mutations in a patient with mitochondrial trifunctional protein deficiency. *Hum Genome Var.* 7, 10 (2020).
- 21) Otsuka H., Kimura T., Ago Y., Nakama M., Aoyama Y., Abdelkreem E., Matsumoto H., Ohnishi H., Sasai H., Osawa M., Yamaguchi S., Mitchell G. A., Fukao T.: Deficiency of 3-hydroxybutyrate dehydrogenase (BDH1) in mice causes low ketone body levels and fatty liver during fasting. *J Inherit Metab Dis.* 43(5), 960-968 (2020).
- 22) Ago Y., Otsuka H., Sasai H., Abdelkreem E., Nakama M., Aoyama Y., Matsumoto H., Fujiki R., Ohara O., Akiyama K., Fukui K., Watanabe Y., Nakajima Y., Ohnishi H., Ito T., Fukao T.: Japanese patients with mitochondrial 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA synthase deficiency: In vitro functional analysis of five novel HMGCS2 mutations. *Exp Ther Med.* 20(5), 39 (2020).
- 23) Lee T., Yoshii K., Yoshida S., Suga T., Nakamura K., Sasai H., Murayama K., Kobayashi H., Hasegawa Y., Takeshima Y.: Retrospective evaluations revealed pre-symptomatic citrulline concentrations measured by newborn screening were significantly low in late-onset ornithine transcarbamylase deficiency patients. *Clin Chim Acta.* 510, 633-637 (2020).
- 24) Uesugi M., Mori J., Fukuhara S., Fujii N., Omae T., Sasai H., Ichimoto K., Murayama K., Osamura T., Hosoi H.: Short-chain enoyl-CoA hydratase deficiency causes prominent ketoacidosis with normal plasma lactate levels: A case report. *Mol Genet Metab Rep.* 25, 100672 (2020).
- 25) 小野田幸男, 稲岡一考, 竹内真, 笹井英雄, 深尾敏幸, 藤木亮次, 小原収, 吉長正博: MRI 検査により早期の拡張型心筋症と考えられた遅発型極長鎖アシル-CoA 脱水素酵素欠損症の兄妹例. *月刊心臓.* 53(2), 209-215 (2021)
- 26) 日本小児医療保健協議会治療用ミルク安定供給委員会、治療用特殊ミルクの適正使用に係る注意喚起、日本小児科学会雑誌、125,(1) 95-96, 2021
- 27) 児玉浩子：セルロプラスミン. *内科* 2020;125:815-816.
- 28) 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、藤澤智雄、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; 61 (21), 700-714.
- 29) 児玉浩子、岡山和代：患者アンケートから見た移行期医療の課題. *肝胆膵* 2021; 82(3):405-412
- 30) リジン尿性蛋白不耐症 特殊ミルクガイドブック 診断と治療社 p.33-35 2020
- 31) SLC7A7 欠損症 日本臨床増刊号 原発性免疫不全症候群 日本臨床社 p.233-235 2020
- 32) Seo JH, Kosuga M, Hamazaki T, Shintaku H, Okuyama T. Impact of intracerebroventricular enzyme replacement therapy in patients with neuronopathic mucopolysaccharidosis type II. *Mol Ther Methods Clin Dev.* 2021 Feb 27;21:67-75.
- 33) Shintaku H, Ohura T, Takayanagi M, Kure S, Owada M, Matsubara Y, Yoshino M, Okano Y, Ito T, Okuyama T, Nakamura K, Matuo M, Endo F, Ida H. Guide for diagnosis and treatment of hyperphenylalaninemia. *Pediatr Int.* 2021 Jan;63(1):8-12.
- 34) Fukuhara Y, Miura A, Yamazaki N, So T, Kosuga M, Yanagi K, Kaname T, Yamagata T, Sakuraba H, Okuyama T. A

- cDNA analysis disclosed the discordance of genotype-phenotype correlation in a patient with attenuated MPS II and a 76-base deletion in the gene for iduronate-2-sulfatase. *Mol Genet Metab Rep.* 2020 Dec 10;25:100692.
- 35) Okuyama T, Eto Y, Sakai N, Nakamura K, Yamamoto T, Yamaoka M, Ikeda T, So S, Tanizawa K, Sonoda H, Sato Y. A Phase 2/3 Trial of Pabinafusp Alfa, IDS Fused with Anti-Human Transferrin Receptor Antibody, Targeting Neurodegeneration in MPS-II. *Mol Ther.* 2021 Feb 3;29(2):671-679.
 - 36) Iwahori A, Maekawa M, Narita A, Kato A, Sato T, Ogura J, Sato Y, Kikuchi M, Noguchi A, Higaki K, Okuyama T, Takahashi T, Eto Y, Mano N. Development of a Diagnostic Screening Strategy for Niemann-Pick Diseases Based on Simultaneous Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry Analyses of N-Palmitoyl-O-phosphocholine-serine and Sphingosylphosphorylcholine. *Biol Pharm Bull.* 2020 Sep 1;43(9):1398-1406.
 - 37) Seo JH, Okuyama T, Shapiro E, Fukuhara Y, Kosuga M. Natural history of cognitive development in neuronopathic mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome): Contribution of genotype to cognitive developmental course. *Mol Genet Metab Rep.* 2020 Jul 29;24:100630.
 - 38) Nakamura K, Kawashima S, Tozawa H, Yamaoka M, Yamamoto T, Tanaka N, Yamamoto R, Okuyama T, Eto Y. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of JR-051, a biosimilar of agalsidase beta, in healthy adults and patients with Fabry disease: Phase I and II/III clinical studies. *Mol Genet Metab.* 2020 Jul;130(3):215-224.
 - 39) Mashima R, Okuyama T, Ohira M. Biomarkers for Lysosomal Storage Disorders with an Emphasis on Mass Spectrometry. *Int J Mol Sci.* 2020 Apr 14;21(8):2704.
 - 40) Nakama M, Sasai H, Kubota M, Hasegawa Y, Fujiki R, Okuyama T, Ohara O, Fukao T. Novel HADHB mutations in a patient with mitochondrial trifunctional protein deficiency. *Hum Genome Var.* 2020 Apr 2;7:10.
 - 41) Seo JH, Kosuga M, Hamazaki T, Shintaku H, Okuyama T. Impact of intracerebroventricular enzyme replacement therapy in patients with neuronopathic mucopolysaccharidosis type II. *Mol Ther Methods Clin Dev.* 2021 Feb 27;21:67-75.
 - 42) Shintaku H, Ohura T, Takayanagi M, Kure S, Owada M, Matsubara Y, Yoshino M, Okano Y, Ito T, Okuyama T, Nakamura K, Matuo M, Endo F, Ida H. Guide for diagnosis and treatment of hyperphenylalaninemia. *Pediatr Int.* 2021 Jan;63(1):8-12.
 - 43) Fukuhara Y, Miura A, Yamazaki N, So T, Kosuga M, Yanagi K, Kaname T, Yamagata T, Sakuraba H, Okuyama T. A cDNA analysis disclosed the discordance of genotype-phenotype correlation in a patient with attenuated MPS II and a 76-base deletion in the gene for iduronate-2-sulfatase. *Mol Genet Metab Rep.* 2020 Dec 10;25:100692.
 - 44) Okuyama T, Eto Y, Sakai N, Nakamura K, Yamamoto T, Yamaoka M, Ikeda T, So S, Tanizawa K, Sonoda H, Sato Y. A Phase 2/3 Trial of Pabinafusp Alfa, IDS Fused with Anti-Human Transferrin Receptor Antibody, Targeting Neurodegeneration in MPS-II. *Mol Ther.* 2021 Feb 3;29(2):671-679.
 - 45) Iwahori A, Maekawa M, Narita A, Kato A, Sato T, Ogura J, Sato Y, Kikuchi M, Noguchi A, Higaki K, Okuyama T, Takahashi T, Eto Y, Mano N. Development of a Diagnostic Screening Strategy for Niemann-Pick Diseases Based on Simultaneous Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry Analyses of N-Palmitoyl-O-phosphocholine-serine and

- Sphingosylphosphorylcholine. *Biol Pharm Bull.* 2020 Sep 1;43(9):1398-1406.
- 46) Seo JH, Okuyama T, Shapiro E, Fukuhara Y, Kosuga M. Natural history of cognitive development in neuronopathic mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome): Contribution of genotype to cognitive developmental course. *Mol Genet Metab Rep.* 2020 Jul 29;24:100630.
 - 47) Nakamura K, Kawashima S, Tozawa H, Yamaoka M, Yamamoto T, Tanaka N, Yamamoto R, Okuyama T, Eto Y. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of JR-051, a biosimilar of agalsidase beta, in healthy adults and patients with Fabry disease: Phase I and II/III clinical studies. *Mol Genet Metab.* 2020 Jul;130(3):215-224.
 - 48) Mashima R, Okuyama T, Ohira M. Biomarkers for Lysosomal Storage Disorders with an Emphasis on Mass Spectrometry. *Int J Mol Sci.* 2020 Apr 14;21(8):2704.
 - 49) Nakama M, Sasai H, Kubota M, Hasegawa Y, Fujiki R, Okuyama T, Ohara O, Fukao T. Novel HADHB mutations in a patient with mitochondrial trifunctional protein deficiency. *Hum Genome Var.* 2020 Apr 2;7:10.
 - 50) Itai T, Miyatake S, Taguri M, Nozaki F, Ohta M, Osaka H, Morimoto M, Tandou T, Nohara F, Takami Y, Yoshioka F, Shimokawa S, Okuno-Yuguchi J, Motobayashi M, Takei Y, Fukuyama T, Kumada S, Miyata Y, Ogawa C, Maki Y, Togashi N, Ishikura T, Kinoshita M, Mitani Y, Kanemura Y, Omi T, Ando N, Hattori A, Saitoh S, Kitai Y, Hirai S, Arai H, Ishida F, Taniguchi H, Kitabatake Y, Ozono K, Nabatame S, Smigiel R, Kato M, Tanda K, Saito Y, Ishiyama A, Noguchi Y, Miura M, Nakano T, Hirano K, Honda R, Kuki I, Takanashi JI, Takeuchi A, Fukasawa T, Seiwa C, Harada A, Yachi Y, Higashiyama H, Terashima H, Kumagai T, Hada S, Abe Y, Miyagi E, Uchiyama Y, Fujita A, Imagawa E, Azuma Y, Hamanaka K, Koshimizu E, Mitsuhashi S, Mizuguchi T, Takata A, Miyake N, Tsurusaki Y, Doi H, Nakashima M, Saitsu H, Matsumoto N. Prenatal clinical manifestations in individuals with COL4A1/2 variants. *J Med Genet* in press.
 - 51) Natsume J, Ishihara N, Azuma Y, Nakata T, Takeuchi T, Tanaka M, Sakaguchi Y, Okai Y, Ito Y, Yamamoto H, Ohno A, Kidokoro H, Hattori A, Nabatame S, Kato K. Lenticular nuclei to thalamic ratio on PET is useful for diagnosis of GLUT1 deficiency syndrome. *Brain Dev* 2021;43(1):69-77.
 - 52) Kagitani-Shimono K, Kato H, Kuwayama R, Tominaga K, Nabatame S, Kishima H, Hatazawa J, Taniike M. Clinical evaluation of neuroinflammation in child-onset focal epilepsy: a translocator protein PET study. *J Neuroinflammation* 2021;18(1):8.
 - 53) Takeguchi R, Takahashi S, Akaba Y, Tanaka R, Nabatame S, Kurosawa K, Matsuishi T, Itoh M. Early diagnosis of MECP2 duplication syndrome: Insights from a nationwide survey in Japan. *J Neurol Sci* 2021;422:117321.
 - 54) Fatima A, Hoeber J, Schuster J, Koshimizu E, Maya-Gonzalez C, Keren B, Mignot C, Akram T, Ali Z, Miyatake S, Tanigawa J, Koike T, Kato M, Murakami Y, Abdullah U, Ali MA, Fadoul R, Laan L, Castillejo-López C, Liik M, Jin Z, Birnir B, Matsumoto N, Baig SM, Klar J, Dahl N. Mono-allelic and bi-allelic variants in NCDN causeneurodevelopmental delay, intellectual disability, and epilepsy *Am J Hum Genet.* 2021 doi: 10.1016/j.ajhg.2021.02.015
 - 55) Salian S, Benkerroum H, Nguyen TTM, Nampoothiri S, Kinoshita T, Félix TM, Stewart F, Sisodiya SM, Murakami Y, Campeau PM. PIGF deficiency causes a phenotype overlapping with DOORS syndrome. *Hum Genet.* 2021 doi:

- 10.1007/s00439-020-02251-2
- 56) Langemeijer S, Schaap C, Preijers F, Jansen JH, Blijlevens N, Inoue N, Muus P, Kinoshita T, Murakami Y. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria caused by CN-LOH of constitutional PIGB mutation and 70-kbp microdeletion on 15q Blood Adv. 2020 Nov 24;4(22):5755-5761.
- 57) Lee GH, Fujita M, Nakanishi H, Miyata H, Ikawa M, Maeda Y, Murakami Y, Kinoshita T. PGAP6, a GPI-specific phospholipase A2, has narrow substrate specificity against GPI-anchored proteins J Biol Chem. 2020 Oct 16;295(42):14501-14509.
- 58) Nguyen TTM, Murakami Y, Mobilio S, Niceta M, Zampino G, Philippe C, Moutton S, Zaki MS, James KN, Musaev D, Mu W, Baranano K, Nance JR, Rosenfeld JA, Braverman N, Ciolfi A, Millan F, Person RE, Bruel AL, Thauvin-Robinet C, Ververi A, DeVile C, Male A, Efthymiou S, Maroofian R, Houlden H, Maqbool S, Rahman F, Baratang NV, Rousseau J, St-Denis A, Elrick MJ, Anselm I, Rodan LH, Tartaglia M, Gleeson J, Kinoshita T, Campeau PM. Biallelic Variants in the GPI Transamidase Subunit PIGK Cause a Neurodevelopmental Syndrome with Hypotonia, Cerebellar Atrophy, and Epilepsy Am J Hum Genet. 2020 Apr 2;106(4):484-495.
- 59) Thompson MD, Knaus AA, Barshop BA, Caliebe A, Muhle H, Nguyen TTM, Baratang NV, Kinoshita T, Percy ME, Campeau PM, Murakami Y, Cole DE, Krawitz PM, Mabry CC. A post glycosylphosphatidylinositol (GPI) attachment to proteins, type 2 (PGAP2) variant identified in Mabry syndrome index cases: Molecular genetics of the prototypical inherited GPI disorder Genet. 2020; 63(4): 103822.
- 60) Takano C, Ishige M, Ogawa E, Nagano N, Morohashi T, Okahashi A, Kawakami K, Komatsu A, Kawana K, Urakami T, Morioka I. Nutrient management in the intrapartum period in maternal maple syrup urine disease. Mol Genet Metab Rep. 2021 Jan 29;26:100711.eCollection 2021 Mar
- 61) 清水教一 : Wilson 病. 小児科 61: 1410-1414, 2020
- 62) 清水教一 : 肝胆疾患 Wilson 病. 小児科臨床 73: 767-771, 2020
2. 学会発表
- 1) 中務秀嗣, 伊藤康, 小國弘量, 衛藤薫, 平澤恭子, 中村幸恵, 小坂仁, 永田智. グルコーストランスポーター1 (GLUT1) 欠損症の遺伝子治療に対する意識調査. 第 62 回日本小児神経学会学術集会, 幕張 (Web), 2020.08.19 (脳と発達 52・S324・2020)
- 2) 田中藤樹. ライソゾーム病新生児マスキリーニング～北海道での開始に向けて. 第 47 回日本マスキリーニング学会学術集会イブニングセミナー. 2020.9.24. 岐阜 (WEB)
- 3) 田中藤樹, 長尾雅悦, 斉藤淳人, 石田航平. 新生児早期から MCT ミルクを使用したシトリン欠損症の 2 例. 2020.9.24. 第 47 回日本マスキリーニング学会学術集会. 岐阜 (WEB)
- 4) 花井潤師, 田中稔泰, 長尾雅悦, 田中藤樹, 小杉山清隆. ライソゾーム病スクリーニングのための検査法の比較. 2020.9.24. 第 47 回日本マスキリーニング学会学術集会. 岐阜 (WEB)
- 5) 田中藤樹, 長尾雅悦, 小杉山清隆. 札幌市における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. 2020.2.16. 第 45 回札幌市医師会医学会. 札幌
- 6) 山口清次, 山田健治, 長谷川有紀, 小林弘典, 大澤好充, Gu XF, Niu DM, Dung VC, Padilla C, 竹谷健. アジア諸国のタンデムマスによる新生児スクリーニング結果の比較. 第 47 回日本マスキリーニング学会学術集会. 2020.9 (web 開催)
- 7) 大澤好充, 小林弘典, 野津吉友, 山田健治, 長谷川有紀, 山口清次, 竹谷健. 検量線を用いたアシルカルニチン分析法における血

- 清・血漿検体のアシルカルニチンの安定性に関する研究. 第 47 回日本マススクリーニング学会学術集会. 2020.9 (web 開催)
- 8) 小林弘典, 山田健治, 大澤好充, 長谷川有紀, 但馬剛, 山口 清次, 竹谷健 . 2013～2015 年度のタンデムマス・スクリーニング陽性例 184 例の 2019 年度までの追跡調査のまとめ. 第 47 回日本マススクリーニング学会学術集会. 2020.9 (web 開催)
 - 9) 斎藤 良彦, 中村 公俊, 福田 冬季子, 杉江秀夫, 林 晋一郎, 野口 悟, 西野 一三 本邦における骨格筋切片を用いたポンペ病スクリーニング 第 6 回日本筋学会学術集會名古屋 日本筋学会学術集會プログラム・抄録集 96, 2020.
 - 10) 笹井 英雄: シンポジウム 2 タンデムマススクリーニングの問題点; VLCAD 欠損症における問題点(新たに診断された症例の変異から). 日本マススクリーニング学会学術集會(第 47 回) (2020 年 9 月 25 日-9 月 26 日 岐阜(オンライン))
 - 11) 笹井 英雄: シンポジウム 4 わが国での新規対象疾患の選定基準を策定する上での論点について考える; 指標の感度や特異度が十分でない疾患. 日本マススクリーニング学会学術集會(第 47 回) (2020 年 9 月 25 日-26 日 岐阜(オンライン))
 - 12) 笹井 英雄: 症例検討ワークショップ; 一過性 C3 高値の新生児例 軽症プロピオン血症との比較. 日本マススクリーニング学会学術集會(第 47 回) (2020 年 9 月 25 日-26 日 岐阜(オンライン))
 - 13) 宮崎 太地, 笹井 英雄, 小関 道夫, 安江志保, 松本 英樹, 堀 友博, 遠藤 沙緒理, 吾郷 耕彦, 川本 典生, 大西 秀典: 高インスリン性低血糖症をきたした多発乳児血管腫・肝外門脈体循環シャントの新生児例. 日本マススクリーニング学会学術集會(第 47 回) (2020 年 9 月 25 日-26 日 岐阜(オンライン))
 - 14) 横井 あずさ, 横山 能文, 篠田 優, 原 晃啓, 篠田 邦大, 松本 英樹, 笹井 英雄, 堀友博, 高島 茂雄, 下澤 伸行: 大脳型発症前に診断し、極めて早期に造血幹細胞移植を施行できた小児大脳型副腎白質ジストロフィーの一例. 日本マススクリーニング学会学術集會(第 47 回) (2020 年 9 月 25 日-26 日 岐阜(オンライン))
 - 15) 小林 正久, 松田 純子, 笹井 英雄, 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會(第 47 回) (2020 年 9 月 25 日-26 日 岐阜(オンライン))
 - 16) 久保田一生, 笹井英雄, 川合裕規, 仲間美奈, 松本英樹, 堀友博, 高島茂雄, 大西秀典, 下澤伸行: 血縁者間で共有する ABCD1 バリエーションをもち大脳型 ALD が疑われた男児例. 日本人類遺伝学会(第 65 回大会) (2020 年 11 月 18 日-12 月 2 日 愛知(オンライン))
 - 17) 児玉浩子, 岡山和代, 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. 第 56 回日本肝臓学会, ワークショップ「肝疾患における移行期医療」、2020 年 8 月 28 日、大阪
 - 18) 香川礼子, 但馬剛, 原圭一, 佐倉文祥, 宇都宮, 岡田賢, 深尾敏幸. 新生児マススクリーニングで発見されるプロピオン酸血症患者の心臓合併症に関する調査. 第 123 回日本小児科学会学術集會, 神戸市(オンライン開催), 2020.8.21-23
 - 19) 宇都宮朱里, 香川礼子, 津田玲子, 岡田賢, 原圭一, 吉井千代子, 西村裕, 前田堂子, 但馬剛. 広島県下メチルマロン酸血症・ホモシスチン尿症関連疾患群の新生児スクリーニング研究. 第 123 回日本小児科学会学術集會, 神戸市(オンライン開催), 2020.8.21-23
 - 20) 原圭一, 但馬剛, 岡田賢, 湯浅光織, 重松陽介. マススクリーニング陽性者の CPT2 遺伝子診断. 第 123 回日本小児科学会学術集會, 神戸市(オンライン開催), 2020.8.21-23
 - 21) 但馬剛, 長谷川有希, 湯浅光織, 佐倉文祥, 香川礼子, 宇都宮朱里, 原圭一: タンデムマス・スクリーニングで発見される軽症例への対応. 第 47 回日本マススクリーニング学会, シンポジウム 2「タンデムマス・スクリーニングの問題点」, 岐阜市(オンライン開催), 2020.9.25-26
 - 22) 重松陽介, 湯浅光織, 杉原啓一, 但馬剛. タンデムマス法新生児スクリーニング-ろ紙

- 血キャリブレータ作成の試み. 第 47 回日本マススクリーニング学会, 岐阜市(オンライン開催), 2020.9.25-26
- 23) 香川礼子, 佐倉文祥, 宇都宮朱里, 原圭一, 吉井千代子, 藤原紗季, 田中広美, 但馬剛, 岡田賢. 新生児マススクリーニングにて発見された胆道閉鎖症の 3 例. 第 47 回日本マススクリーニング学会, 岐阜市(オンライン開催), 2020.9.25-26
- 24) 佐倉文祥, 香川礼子, 宇都宮朱里, 原圭一, 但馬剛, 岡田賢. MCAD 欠損症・VLCAD 欠損症の予後調査. 第 47 回日本マススクリーニング学会, 岐阜市(オンライン開催), 2020.9.25-26
- 25) 宇都宮朱里, 神野和彦, 香川礼子, 坂田園子, 岡田賢, 原圭一, 宮河真一郎, 但馬剛. 21 水酸化酵素欠損症患者における出生年代別にみた糖質コルチコイド量と成長経過の検討第. 第 47 回日本マススクリーニング学会, 岐阜市(オンライン開催), 2020.9.25-26
- 26) 松本裕子, 諏訪亜季子, 多田達史, 小亀恵, 三浦浩美, 舟越和代, 但馬剛. NBS 陽性児と家族への支援の輪を広げ、地域をつくる. 第 47 回日本マススクリーニング学会, 岐阜市(オンライン開催), 2020.9.25-26
- 27) 但馬剛. 拡大する新生児マススクリーニング: ガスリーからタンデムマスへ/新規候補疾患の現状と課題. 第 227 回大阪小児科学会, 大阪市(会場からのライブ配信), 2020.9.27
- 28) 但馬剛. ファブリー病診断の難しさ: 他のライソゾーム病との比較から. JCR 先天代謝セミナー in 広島 web 講演会, 広島市(会場開催+ライブ配信), 2020.10.5
- 29) 九州新生児スクリーニング研究会 (同報告集・2020 年 7 月 19 日開催)
- 30) 第 65 回日本人類遺伝学会, 脊髄性筋萎縮症の千葉県新生児マススクリーニングへの新規導入. 2020 年 11 月 18 日-12 月 2 日開催
- 31) 6th Congress of the European Academy of Neurology : 20.04.30, パリ The effect of additional antiepileptic drugs for epilepsy in glucose transporter 1 deficiency syndrome. Nabatame S, Shima M, Nakai R, Kuwayama R, Tanigawa J, Tominaga K, Kagitani-Shimono K, Ozono K
- 32) 第 123 回 日本小児科学会学術集会 : 20.4.10-12, Web 開催 早期にケトン食療法を導入したグルコーストランスポーター 1(GLUT1)欠損症の 1 例 浜野彰太, 青天目信, 大藪恵一 日本小児科学会雑誌 124: 401, 2020
- 33) 第 40 回 日本骨形態計測学会 : 20.6.18-20, Web 開催 グルコーストランスポーター 1 型異常症の顎顔面口腔領域の形態的特徴について 黒坂 寛, 伊藤慎将, 村田有香, 森田千里, 下野九理子, 青天目 信, 大藪恵一, 山城 隆
- 34) 第 62 回 日本小児神経学会学術集会 : 20.08.18-20, Web 開催 先天性十二指腸閉鎖を伴い, 知的障害が軽度であった先天性 GPI 欠損症の 1 女児例 白井謙太郎, 渡辺章充, 今村公俊, 堀 哲夫, 青天目 信, 桑山良子, 村上良子
- 35) KCNA 遺伝子変異を認めた episodic ataxia type1 の 1 家族例 島 盛雅, 青天目 信, 中井理恵, 桑山良子, 谷河純平, 岩谷祥子, 富永康仁, 下野九理子, 久保田智哉, 高橋正紀, 大藪恵一 脳と発達 52: S222, 2020
- 36) 第 68 回 日本小児神経学会近畿地方会 : 20.10.17, 大阪 焦点発作の群発および stroke-like episode で発症した、不完全型 Sturge-Weber 症候群の一例 小川勝洋, 島盛雅, 中井理恵, 桑山良子, 谷河純平, 岩谷祥子, 富永康仁, 下野九理子, 青天目 信, 大藪恵一
- 37) 第 16 回 日本てんかん学会近畿地方会 : 21.01.17 比較的広範囲の白質石灰化を伴った限局性皮質異形成 Type IIb の一例 小川勝洋, 島 盛雅, 佐藤和明, 谷河純平, 岩谷祥子, 富永康仁, 下野九理子, 青天目 信, 押野 悟, 村山繁雄, 貴島晴彦, 大藪恵一
- 38) 林歩実: 成人期における Wilson 病医療の課題に関する検討. 第 5 回東邦小児医療研究会, 東京. 2020. 12
- 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

分担研究課題名

フェニルケトン尿症、ビオプテリン代謝異常症および類縁疾患に関する研究

分担研究者： 濱崎考史（大阪市立大学大学院医学研究科 教授）

近年フェニルケトン尿症(PKU)国際的な治療ガイドラインの見直しが行われ、本邦でも2019年に診療ガイドラインの改訂が行われた。同時にBH4反応性PKUの診断と治療基準も診療ガイドラインの改訂に合わせて改訂した。小児神経伝達物質病については、指定難病に認定されたことに伴い、診療ガイドラインの作成を行い、新生児マススクリーニングで発見できない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。

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欧米での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。SR欠損症3人、AADC欠損症8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。これまでにSR欠損症は第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。AADC欠損症は日本の患者8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。

D. 考察

成人期PKUの治療基準がこれまでより厳しくなったが、十分な周知がなされていない現状がある。食事療法を成人期においても継続することはこれまでも困難な状況にあり、基準を順守できるような診療体制の整備が求められる。

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。これまで治療法がなかった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

・Shintaku H, Ohura T, Takayanagi M, Kure S, Owada M, Matsubara Y, et al. Guide for diagnosis and treatment of hyperphenylalaninemia. *Pediatrics International*. 2021;63(1):8-12.

・Odagiri S, Kabata D, Tomita S, Kudo S, Sakaguchi T, Nakano N, et al. Clinical and Genetic Characteristics of Patients with Mild Hyperphenylalaninemia Identified by Newborn Screening Program in Japan. *International Journal of Neonatal Screening*. 2021;7(1):17.

・濱崎考史. アミノ酸代謝異常症 (特集 新ガイドラインの理解を深める 新生児マススクリーニング). *小児科診療*. 2021 Feb;84(2):157-62.

・濱崎考史. 対象疾患の診療アミノ酸代謝異常症(特集みんなで役立てよう 新生児スクリーニング検査). *周産期医学*. 2021 51(2):181-4.

2. 学会発表

・濱崎考史 教育セミナー フェニルケトン尿症 第16回日本先天代謝異常学会セミナー 2020, 7月 (オンライン)

・新宅治夫、他、タンデムマススクリーニングの問題点 フェニルケトン尿症における問題点(Phe 2mg/dL カットオフについて) 日本マス・スクリーニング学会 2020, 9月(岐阜)

・濱崎考史、新生児マススクリーニング 大阪での公的スクリーニングの現状 先天代謝異常症について 大阪小児科学会 2020, 9月(大

阪)

・新宅治夫、他、瀬川病 50年 瀬川病におけるビオプテリン代謝 小児神経伝達物質病と先天代謝異常症 パーキンソン病・運動障害疾患
Congressプログラム 2021, 2月

・星野恭子、他、瀬川病患者 12例における臨床的な多様性 第62回日本小児神経学会, 5月

・星野恭子、他、瀬川病における臨床的多様性 パーキンソン病・運動障害疾患 Congressプログラム 2021, 2月

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

非ケトーシス型高グリシン血症とガラクトース血症に関する研究

分担研究者： 和田 陽一（東北大学・病院・助教）

研究要旨

本研究班の対象 47 疾病のうち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 に含まれていない非ケトーシス型高グリシン血症、ホスホエノールピルビン酸カルボキシキナーゼ欠損症、およびガラクトース血症のうちガラクトース血症 II 型、III 型、IV 型の診療ガイドラインの草案を作成した。ガラクトース血症 IV 型は 2018 年に新しく報告された病型であるため、小児慢性特定疾病に関する疾病名の明示化に関する要望を行った。

研究協力者氏名

所属機関名及び所属機関における職名

呉 繁夫、東北大学大学院 医学系研究科
小児病態学、教授

大浦 敏博、仙台市立病院 臨床検査科、医師

菊池 敦生、東北大学病院 小児科、助教

齋藤 寧子、大崎市民病院、医員

A. 研究目的

先天代謝異常症は個々の疾患頻度が非常に低い希少疾患ばかりであり、かつ専門性の高い医学的管理を必要とすることが多いため、最新の知見を踏まえ経験豊富な医師により標準化された指針は臨床医にとって有益である。これまで本研究班で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などを作成・出版することで、先天代謝異常症の診療の質向上に寄与してきた。本研究では、今までのガイドラインでカバーできなかった非ケトーシス型高グリシン血症、ガラクトース血症II型、III型、IV型、ホスホエノールピルビン酸カルボキシキナーゼ欠損症の診療ガイドラインを作成することにより各疾患の診療の質向上に資すること、また2018年に本研究班のメンバーが中心となって世界に先駆けて新しく報告したガラクトース血症の新規病型であるガラクトース血症IV型の患者支援を目的とした。

B. 研究方法

データベースなどを通じて文献検索を行い、各疾患に関連した近年の知見や研究成果を収集し、内容を詳細に検討した。また当研究班の班会議において議論・検討したうえで、非ケトーシス型高グリシン血症、ガラクトース血症II型、III型、IV型、ホスホエノールピルビン酸カルボキシキナーゼ欠損症の診療ガイドラインの草案を作成した。ガラクトース血症II型、III型に関しては、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2015を参考とした。またガラクトース血症IV型について、小児慢性特定疾病の対象疾患となり得るかどうかを研究班内で検討した。

C. 研究結果

非ケトーシス型高グリシン血症のガイドライン案においては、リポ酸や鉄硫黄クラスター関連の異常によるグリシン開裂酵素の活性低下を原因とする症例において、非ケトーシス型高グリシン血症に典型的な髄液/血漿グリシン濃度の上昇といった生化学的所見を認めるものの、退行や視神経萎縮といったミトコンドリア病で見られるような非典型的な症状を呈する類似疾患の報告^{1,2}に触れ、疾患の鑑別に有用な情報を追加した。また難治性てんかんに対する有効性が注目されているケトン食に関して、非ケトーシス型高グリシン血症に対しても臨床的な有用性を示す

報告^{3,4}が散見されるため、Grade Cとして推奨を追加した。

ガラクトース血症の病型診断は、これまで血中ガラクトースおよびガラクトース-1-リン酸値のパターンに基づいて行われていた。しかし新規に発見されたガラクトース血症IV型はガラクトース血症II型と同様のガラクトースプロファイルを呈するため、両者を区別し正確な病型診断を行うためには遺伝学的検査または酵素活性測定が必要であることを明記した。ガラクトース血症III型に関して、重症型である全身型が臨床的に問題になるが、重症型は *GALE* 遺伝子の p. V94M バリエントとの遺伝子型-表現型の関連が示唆されており⁵、遺伝子解析による同バリエントの検出は臨床的に重要な意義を持つことから、診断基準に遺伝学的検査を追記した。

ガラクトース血症II型においては、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2015に言及されている血中ガラクトース値の推奨範囲は、主症状である白内障の予防という観点では不十分である可能性が示唆された⁶ため、管理目標値を5 mg/dLから1 mg/dLへ変更することを検討した。

ホスホエノールピルビン酸カルボキシキナーゼ欠損症は、糖新生系の障害によって幼少期に死亡するような重篤な症例が報告されていたが、次世代シーケンサーなどの網羅的遺伝子解析の発展により、低血糖発作などをきたすものの神経学的合併症なく長期生存を認める例など、過去の報告よりも軽症型の報告が相次いでいる⁷⁻⁹。頻回食による飢餓の予防や異化亢進時の早期のブドウ糖輸液などで発症予防ができることから診断的価値は高いため、以前から研究的に行われていた酵素活性測定に加え、確定診断における遺伝学的検査の重要性を強調した。

ガラクトース血症IV型に関しては上述の通り2018年に報告された新規疾患であるが、他のガラクトース血症と同様、年齢が増加しても乳糖の負荷によって血中ガラクトースの上昇を認めること、ガラクトース上昇に伴うと考えられる合併症として白内障を認めた症例が存在すること、乳糖制限による長期的な食事管理が必要であること、眼科領域を含めた医療的フォローアップが必要であ

ることから、小児慢性特定疾病として必要な以下4項目(①慢性に経過する疾病であること、②生命を長期にわたって脅かす疾病であること、③症状や治療が長期にわたって生活の質を低下させる疾病であること、④長期にわたって高額な医療費の負担が続く疾病であること)を満たすと判断した。そこで本研究班内で小児慢性特定疾病の疾病調査票を作成し、疾病名の明示化(疾病名の外出し)を日本小児科学会の小児慢性・指定難病委員会に要望として提出した。

D. 考察

近年の知見の集積により、ガラクトース血症における遺伝学的検査の臨床的重要性が高まっている。正確な臨床診断は適切な診療体制に繋がるため、生涯を通じた長期的な管理を要する先天代謝異常症において臨床的有益性は大きく、ガラクトース血症に関する遺伝学的検査が今後保険収載されることが期待される。

E. 結論

非ケトosis型高グリシン血症、ガラクトース血症II型、III型、IV型、ホスホエノールピルビン酸カルボキシキナーゼ欠損症に関するガイドライン草案を作成した。またガラクトース血症IV型において小児慢性特定疾病の疾病名の明示化に関する要望を提出した。

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

1. 特許取得：なし
2. 実用新案登録：なし
3. その他：なし

<参考文献>

1. Baker PR 2nd, Friederich MW, Swanson MA, et al. Variant non ketotic hyperglycinemia is caused by mutations in *LIAS*, *BOLA3* and the novel gene *GLRX5*. *Brain* 2014;137(Pt 2):366-79.

2. Habarou F, Hamel Y, Haack TB, et al. Biallelic Mutations in LIPT2 Cause a Mitochondrial Lipoylation Defect Associated with Severe Neonatal Encephalopathy. *Am J Hum Genet* 2017;101(2):283–90.
3. Cusmai R, Martinelli D, Moavero R, et al. Ketogenic diet in early myoclonic encephalopathy due to non ketotic hyperglycinemia. *European journal of paediatric neurology : EJPN : official journal of the European Paediatric Neurology Society* 2012;16(5):509–13.
4. Kava MP, Robertson A, Greed L, Balasubramaniam S. Ketogenic diet, a potentially valuable therapeutic option for the management of refractory epilepsy in classical neonatal nonketotic hyperglycinemia: a case report. *European journal of clinical nutrition* 2019;73(6):961–5.
5. Costa FD, Ferdinandusse S, Pinto C, et al. Galactose Epimerase Deficiency: Expanding the Phenotype. *JIMD reports* 2017;37(4):19–25.
6. Hennermann JB, Schadewaldt P, Vetter B, Shin YS, Mönch E, Klein J. Features and outcome of galactokinase deficiency in children diagnosed by newborn screening. *Journal of Inherited Metabolic Disease* 2011;34(2):399–407.
7. Adams DR, Yuan H, Holyoak T, et al. Three rare diseases in one Sib pair: RAI1, PCK1, GRIN2B mutations associated with Smith–Magenis Syndrome, cytosolic PEPCK deficiency and NMDA receptor glutamate insensitivity. *Mol Genet Metab* 2014;113(3):161–70.
8. Santra S, Cameron JM, Shyr C, et al. Cytosolic phosphoenolpyruvate carboxykinase deficiency presenting with acute liver failure following gastroenteritis. *Mol Genet Metab* 2016;118(1):21–7.
9. Vieira P, Cameron J, Rahikkala E, et al. Novel homozygous PCK1 mutation causing cytosolic phosphoenolpyruvate carboxykinase deficiency presenting as childhood hypoglycemia, an abnormal pattern of urine metabolites and liver dysfunction. *Mol Genet Metab* 2017;120(4):337–41.

分担研究課題名

「グルコーストランスポーター1 欠損症に関する調査研究」

診療ガイドラインを策定する上での「患者・家族会参加」の課題

分担研究者： 伊藤 康 （東京女子医科大学 講師）

研究要旨

グルコーストランスポーター1（glucose transporter type 1；GLUT1）欠損症の診療ガイドラインを策定する上での課題を検討した。本症の診療に主に携わっているのが小児神経科医であることに対しては、先天代謝異常症としての側面や、未診断の成人例の存在および成人期の管理について強調した。既存の診断基準との整合については、問題点を抽出し、研究協力者の意見を参考に新しい診断基準を作成した。安定供給が懸念されている特殊ミルク（ケトンフォーミュラ®）の使用に関する記述に関しても配慮が求められた。診療ガイドラインの策定過程において、患者・家族会が、どのタイミングで参加し、どのように関与するかの課題は未確定のように思われる。本症の診療ガイドラインの策定過程では、エキスパートである研究協力者による助言、批判的校閲を受けたガイドライン原案について、Glut1 異常症患者会に意見を求めた。役員9名が精読し、「成人期の課題」に関する3つの問題点が挙げられ、患者会で抽出した16歳以上の会員23名にEメールで意見を求め、13名から得られた回答が患者会により患者側の意見として集約された。今回の患者参加・関与の形式でも、患者視点の意見に医療者が傾聴することはでき、また、医療の現実を患者（社会）に伝える機会ともなり、双方向性のコミュニケーションが成立するという患者参加の目的は十分達成できた。医療者が原案を作成した後に、患者・家族会に意見を求めるのが適切なタイミングで、患者・家族の多様な意見を反映させることの難しさより、代表者・役員に意見を集約してもらうことが有用であった。

研究協力者氏名

青天目 信（大阪大学大学院医学系研究科小児科 講師）
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 准教授）
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）

中務 秀嗣（東京女子医科大学小児科 助教）

A. 研究目的

グルコーストランスポーター1（glucose transporter type 1；GLUT1）欠損症の診療ガイドラインを策定する上でいくつかの課題があり検討した。その中でも、患者・家族会が、どのタイミングで参加し、どのように関与するかの課題は未確定であったため、診療ガイドライン作成における今回の経験をもとに、現実的な参加・関与形式について、さらに検討した。

B. 研究方法

今回のGLUT1欠損症における診療ガイドライン策定過程での課題をあげた。特に、患者参加に関する課題は自験における参加・関与形式を紹介し、文献的考察を行った。

(倫理面の配慮)

本研究では個人情報情報を扱っておらず、特に倫理的配慮を必要としない。

C. 研究結果

GLUT1欠損症の診療ガイドラインを策定する上での課題をあげた。

1) 「小児神経疾患としての疾患分類」

主に小児神経科医が診療に携わっている本症において、先天代謝異常症としての側面や、未診断の成人例の存在および成人期の管理について強調する必要があった。“代謝性脳症”という疾患概念の強調し、ミニコラムを用いることで、酵素欠損症とは異なった“トランスポート異常症”という代謝異常症のカテゴリーを概説した。“脳のエネルギー代謝経路図”を採用し、病態とケトン食療法の作用機序が容易に理解できるようにした。未診断の成人例を含めて早期診断に役立つように“早期診断のための手がかり”、“軽症例”や“成人例”の記述を行った。

2) 「既存の診断基準との整合」

既存の診断基準として、日本小児神経学会共同研究支援 (No.11-05)、小児慢性特定疾病 (先天代謝異常 番号73)、指定難病 (番号248) があるが、これらの診断基準における問題点を抽出し、研究協力者の意見を参考に新しい診断基準を作成した。

<診断基準>

①疑診

- (1) 乳児期発症の初発症状
- (2) 認知機能障害、後天性小頭症
- (3) (複合的) 運動異常症
- (4) てんかん発作 (特に、早期発症全般てんかん)
- (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)

(6) 症状が空腹、疲労、運動で増悪し、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)の特徴的な所見を認める家族の存在

(1)~(5)の症状のうち1つ以上、および(6)~(9)の特徴的な所見や(10)の家族歴うち1つ以上があれば、疑診例とする。

②確定診断

(1) (低血糖の不在下で) 髄液糖値低下、および髄液乳酸値正常~低下

(2) 病因となる*SLC2A1*遺伝子変異の同

(3) 赤血球 3-O-メチル-D-グルコース取り込み能の低下 (現状、必須検査ではない)

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。

疑診で、中核症状 (1) ~ (5) では初発症状、慢性神経症状、さらにてんかん発作と非てんかん性発作と分けたこと、GLUT1欠損症に特徴的な所見 (6) ~ (9) を一つのカテゴリーとしたこと、家族例 (10) にも対応していることがポイントである。また、確定診断法に赤血球 3-O-メチル-D-グルコース取り込み試験の記載があると髄液糖低値や遺伝子変異を認めない時に検査可能施設の問い合わせが多かったため、必須検査でなく、研究目的であれば行われることがあると記載した。

3) 「特殊ミルク問題」

安定供給が懸念されている特殊ミルク (ケトンフォーミュラ®) の使用に関する記述に関しても配慮が求められた。当初、生活の質の向上に結びつくケトンフォーミュラの応用 (乳児に対するケトン食療法以外の使用法) についても記述することを検討したが、高額かつ供給問題のこともあり、便利な使用法としての記述に関しては、今後の課題として保留した。

4) 「患者・家族会の参加・関与」

診療ガイドラインの策定過程において、患者・家族会が、どのタイミングで参加し、どのように関与するかは未確定のようである。

本症の診療ガイドラインの策定過程では、エキスパートである研究協力者による助言、批判的校閲を受けたガイドライン原案について、Glut1異常症患者会に意見を求めた。役員9名が精読し、「成人期の課題」に関する3つの問題点が挙げられ、患者会で抽出した16歳以上の会員23名にEメールで意見を求め、13名（16~38歳）から得られた回答が患者会により患者側の意見として集約された。その後、患者視点の意見を反映させた診療ガイドライン改定案を患者会に再度呈示し、異論なしの返答を得たことで、最終版として脱稿した。

家族会からは、役員のみでの共有、家族会でピックアップした方にのみ共有、会員全体で共有のいずれの対象にするべきかという質問があった。家族会より、会員全員になると60家族以上となるため、病気や治療に関する知識や経験、見方も様々で、主観的な意見も出てくるかもしれないという危惧や、一方で、年長の患者、長年治療をしてきている患者やその家族の疑問や意見は貴重という助言があり、会員全員に意見を求める方式はとらなかった。

D. 考察

米国医学研究所 (Institute of Medicine) の定義では、臨床ガイドラインは、「特定の臨床状況での適切な医療について、医療専門家と患者の意思決定を支援する (assist practitioner and patient decisions) ために系統的に作成された文書」とされている [1]。診療ガイドラインの利用者として“患者”が明記されたこと、目的は“支援 (assist)”であり、規制や指示 (regulate, order, direct) ではないこと、“医療専門家” (医師に限定しない専門職従事者) としたことによりチーム医療を想定していることが重要である。「病気と共に生き、対処していくこと」、「患者が重要と考えるアウトカム」、「治療の利益と害に関する認知」、「治療やケアの受容性」、「治療の選択肢に対する患者の嗜好」、「患者の情報や支援のニーズ」などの事柄に関して、患者は専門的知識を持っていることより、患者参加が必要と考えられた [2]。

AGREE 共同計画 (Appraisal of Guidelines Research and Evaluation) による評価項目の一つに「患者の意見や嗜好も取り入れられたか」がある [3]。方法としては、ガイドライン作成

の過程で、「患者の代表を含める」、「患者のインタビューから情報を得る」、「患者の経験に関する文献をレビューする」などがあげられており、こうして得られる患者の視点や疑問は“patient question (PQ)”と称されている [2]。診療ガイドライン作成過程への患者・支援者参画のためのガイドライン (Patient Involvement Guidelines; PIGL) 2016 では、診療ガイドライン作成主体となる学会等は、“患者・支援者委員”の要件をあらかじめ文書化しておくことが望ましいとした [4]。GLUT1 欠損症の診療ガイドラインの策定の過程では、質問紙調査、講演会質疑応答、意見交換会などを介して患者・家族から情報を得る形式が主であった。文献検索では情報を得られなかった。得られた PQ は、本研究班の診療ガイドラインの必須のフォーマットである、治療と管理、フォローアップ指針、軽症例に対する対応、成人期の課題における記述により対応できた。

ガイドラインは通常、医療提供者向けに作成されるが、現在、欧米では患者向けのガイドラインも作成することが多くなっている [5]。Fearnsideらは、患者と一般の人々が診療ガイドラインの目的と成果についてどのように理解しているか、また、彼らの医療上の意思決定を支援するために診療ガイドラインに何を求めているかを研究した [5]。フレームワーク分析の結果、「アクセスと認知度」(ガイドラインの認識/健康情報のソース/医療専門家と治療へのアクセス/医療専門家との交流)、「患者が知りたいこと」(自分の治療法の選択肢/有害性とライフスタイル/何が予想されるか・原因・症状・転帰/自己管理法/支援・治療先)、「ガイドラインの特性」(わかりやすい言語と語調/大きな価値や意義の強調/情報の信頼性/治療・介入へのアクセスが制限されることになる推奨事項への懸念)、「エビデンスの提示」(数値情報/図表使用/費用と費用対効果に関する提示への批判/エビデンスおよび推奨レベル提示への批判/事例証拠の希望/記号の否定)、「フォーマット (書式)」(階層化/文章/画像と色/複数のフォーマットの用意)という5つのテーマが得られた。一般の人々は、治療法を選択する際に、特に医療専門家との共同意思決定を助けるために、有害性に関する情報を含む、情報を求めている。この研

究で明らかになったテーマを重視しなければ、市民や患者の医療に関する意思決定をサポートできないガイドラインになってしまう可能性があるとした。

今回の患者・家族会との双方向性のコミュニケーションにより、患者視点の意見に医療者が傾聴することと、また、医療の現実を患者（社会）に伝えることができ、診療ガイドライン策定過程における患者参加の目的が達成できると考えた [2]。診療ガイドラインに記載された内容が、それに従う医師の治療・管理方針に影響を与えることを考えると、患者・家族の不安が増強することも理解できた。個々の主観的な意見を反映させることは困難であることは患者・家族会からも危惧されており、意見を会員全員に求めず、代表者・役員に集約してもらうことはトラブルを避けるためにも有用と考えた。また、ガイドライン策定過程の初期から患者・家族会が参加することで多様な意見を反映させることができる利点もあるが、一方でまとまりがなく、通覧しにくいガイドラインになる可能性もある。医療者が原案を作成した後に、患者・家族会に意見を求めるのが適切なタイミングと考えた。

参考文献

- [1] Institute of Medicine (US) Committee to Advise the Public Health Service on Clinical Practice Guidelines. Clinical Practice Guidelines: Directions for a New Program. Field MJ, Lohr KN, eds. Washington (DC): National Academies Press (US); 1990.
- [2] 中山健夫. 診療ガイドライン：現状と今後の展望. *Gout and Nucleic Acid Metabolism* 2009; 33: 137-147.
- [3] Appraisal of Guidelines, Research, and Evaluation in Europe (AGREE) Collaborative Group : Guideline development in Europe : An international comparison. *Int J Technol Assess Health Care* 2000; 16: 1039-1049.
- [4] 栗山真理子, 他. 診療ガイドライン作成に患者・支援者が参画するための提案-PIGL2016 の骨子について. *日本医事新報* 2016; 4818: 13-15.
- [5] Fearn N, et al. What do patients and the public know about clinical practice guidelines and what do they want from them? A qualitative study. *BMC Health Serv Res.* 2016; 16: 74.

E. 結論

GLUT1欠損症における診療ガイドライン策定過程で直面した課題の中でも、患者・家族会の参加・関与に関する課題が未確定であったため、自験と文献的考察で検討したが、医療者が原案を作成した後に、患者・家族会に意見を求めるのが適切なタイミングで、患者・家族の多様な意見を反映させることの難しさを勘案して、家族会代表者・役員に意見を集約してもらうことが有用と考えた。

F. 研究発表

1. 論文発表
 - 1) Klepper J, Akman C, Armeno M, Auvin S, Cervenka M, Cross HJ, De Giorgis V, Della Marina A, Engelstad K, Heussinger N, Kossoff EH, Leen WG, Leiendecker B, Monani UR, Oguni H, Neal E, Pascual JM, Pearson TS, Pons R, Scheffer IE, Veggiotti P, Willemsen M, Zuberi SM, De Vivo DC. Glut1 Deficiency Syndrome (Glut1DS): State of the art in 2020 and recommendations of the international Glut1DS study group. *Epilepsia Open* 2020; 5: 354-365.
 - 2) Takahashi S, Tanaka R, Takeguchi R, Kuroda M, Akaba Y, Ito Y. The role of molecular analysis of SLC2A1 in the diagnostic workup of glucose transporter 1 deficiency syndrome. *J Neurol Sci* 2020; 416: 117041.
 - 3) 伊藤康. 【診断・治療可能な遺伝性疾患を見逃さないために】 グルコーストランスポーター1 (GLUT1) 欠損症. *小児科臨床* 2020; 73: 649-653.

2. 学会発表

- 1) 中務秀嗣, 伊藤康, 小國弘量, 衛藤薫, 平澤恭子, 中村幸恵, 小坂仁, 永田智. グルコーストランスポーター1 (GLUT1) 欠損症の遺伝子治療に対する意識調査. 第 62 回日本小児神経学会学術集会, 幕張 (Web), 2020.08.19 (脳と発達 52・S324・2020)

3. その他発表

- 1) 伊藤康. グルコーストランスポーター1 欠損症. 代謝異常症が原因で発症する脳症 ～代謝性脳症～. JaSMIn 通信特別記事 No.42 (2020.06)
- 2) 伊藤康. 遺伝子治療に対する意識調査からみた治験対象者の検討. 2020 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」小坂班 第 1 回班会議, 栃木(Web), 2020.12.06.
- 3) 小坂仁, 中村幸恵, 神保恵理子, 山形崇倫, 村松慎一, 久米晃啓, 中嶋剛, 伊藤康. 2020 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」小坂班 第 1 回班会議, 栃木(Web), 2020.12.06.

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 2021 (中止)
- 東京女子医科大学ケトン食療法セミナー (中止)

アミノ酸代謝異常症に関する研究

ホモシスチン尿症・高メチオニン血症・シトリン欠損症・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

新生児マススクリーニング(NBS)対象疾患等診療ガイドライン 2019 に記載した 3 疾患（ホモシスチン尿症・高メチオニン血症・シトリン欠損症）について、移行期医療と成人期の診療体制を考慮した問題点を抽出し、高メチオニン血症・シトリン欠損症では Clinical Question の形式で整理した。ホモシスチン尿症は指定難病申請に向けて、病型分類や診断基準、重症度を見直し疾患個票の改訂も行った。シスチン尿症は尿路結石症がドラインや小児泌尿器科での診療実績も検討に加えた内容で出版準備に入った。

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) ホモシスチン尿症・高メチオニン血症・シトリン欠損症は新生児マススクリーニング(NBS)対象疾患として診療ガイドライン 2019 に記載されている。今後必要とされる移行期・成人期診療に対応するため、Clinical Question(CQ)を取り入れたガイドライン改訂の基盤を作る。ホモシスチン尿症は未だ指定難病には含まれておらず、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。

2) シスチン尿症の診療ガイドラインは 2019 年度に作成し、ガイドライン第 2 弾として発行に向けた準備を行う。

B. 研究方法

1) ホモシスチン尿症・高メチオニン血症・シトリン欠損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、諸外国や関連する他学会のガイドラインを参照し、改訂準備作業を行った。

（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. ホモシスチン尿症

本症を令和 2 年度指定難病の追加申請するため、以下の内容で疾患個票を作成した。

1. 概要

ホモシスチン尿症は先天性アミノ酸代謝異常症の一種であり、メチオニンの代謝産物であるホモシステインが血中に蓄積することにより発症する。全身性に神経系、骨格系、血管系が障害される。

ホモシスチン尿症 I 型はシスタチオン β 合成酵素(CBS)欠損症を指し、血中メチオニンを指標とする新生児マススクリーニングの対象疾患とされている。II 型はコバラミン代謝系（コバラミン C、cb1C 等）、III 型は葉酸代謝系（メチレンテトラヒドロ葉酸還元酵素、MTHFR）の異常に起因するが、新生児マススクリーニングの対

象疾患ではなく各種臓器の障害が明らかになってから発見される。

2. 原因

CBS はホモシステインからシスチンを合成する硫黄転移経路の律速酵素で、その活性低下によりホモシステインが蓄積する。ホモシステインはスーパーオキシドによる血管内皮細胞障害を発生させ血栓症の成因となる。病名にあるホモシチンは、ホモシステインの重合体であり、尿中に排泄される。蓄積したホモシステインは再メチル化経路によりメチオニンへ合成され、I 型 (CBS 欠損症) ではメチオニンが高値となる。また、これを指標として新生児マススクリーニングを実施している。CBS 欠損症には補酵素であるビタミン B6 の大量投与に反応する比較的予後の良いタイプ (ビタミン B6 反応型) があるが、日本人では稀である。

再メチル化経路にはコバラミンと葉酸の代謝が関与しており、それぞれの酵素異常 (cb1C 等、MTHFR) ではホモシステインからメチオニン合成が障害される。II と III 型でもホモシステインが蓄積するが、新生児マススクリーニング受検時にはメチオニンが低値を示すため有効な検出方法がない。

3. 症状

ホモシチン尿症 I 型では以下の①～④を主要症状とする。

- ①中枢神経系異常：知的障害、てんかん、精神症状 (パーソナリティ障害、不安、抑うつなど)
- ②骨格異常：高身長・クモ状指・側弯症・鳩胸などマルファン症候群様体型、骨粗鬆症
- ③眼症状：水晶体脱臼 (無治療では 10 歳までに 80% 以上で水晶体脱臼を呈する)、緑内障
- ④血管系障害：冠動脈血栓症、肺塞栓症、脳血栓塞栓症

無治療の場合、小児期から上記①、②、③の症状を認め、思春期から成人期に④を発症する。無治療発症例に該当す

るのは新生児マススクリーニング導入前 (1977 年以前) の 40 歳以上の症例や新生児マススクリーニングをすりぬけた症例である。

症状発現前に治療開始されても、成人期に至る過程で血中ホモシステインのコントロールに難渋する症例が多く、精神症状、骨粗鬆症 (骨折)、血栓症等の発症に生涯を通じて注意を払う必要がある。

ホモシチン尿症 II 型ではホモシチンに加え、メチルマロン酸の上昇による有機酸代謝異常の症状出現と貧血など血液異常を伴うことが特徴である。ホモシチン尿症 III 型では葉酸欠乏による中枢神経障害が加わり重篤な後遺症を残す。II・III 型とも生涯にわたる療養が必要となっている。

4. 治療法

小児期・成人期を問わず、血中ホモシステイン値を $50 \mu\text{mol/L}$ 以下で管理する。新生児マススクリーニングでの発見例は、無症状のうちに診断して治療することが原則である。I 型では食事療法 (メチオニン摂取制限) により、血中メチオニン濃度を 1mg/dL 以下に保つ。ビタミン B6 反応型においてはピリドキシンの大量投与 ($30\sim 40\text{mg/kg/day}$) を行う。II・III 型では逆にメチオニン補充が必要となり、II 型ではヒドロキシコバラミン、III 型ではベタインや folinic acid などが有効である。

どの病型も年長児や成人においてはベタイン (希少疾患用医薬品、2014 年本邦承認) を併用することが多い (11 才以上 1 回 3g 、11 才未満には 1 回 50mg/kg を 1 日 2 回)。ベタインによるホモシステインの再メチル化作用により、血中ホモシステイン値が低下する。2014 年～2018 年の市販後調査では 48 症例が登録され、投与開始時の年齢の中央値は $20.5 (0\sim 46)$ 才、成人症例が過半数を占めた。

ベタイン投与のみで至適なコントロールは難しく、生涯に渡りメチオニン除去ミルク (特殊ミルク) やメチオニン除去アミノ酸粉末 (海外製品) を用いた食事療法が必須である。成人期には脳血栓や

心血管障害の発症、妊娠・出産による血栓症合併のリスクが高く、抗血栓療法を必要とする。成人でベタインを1日3g1日2回投与すると、現在の薬価で1ヶ月8万円以上の負担となる。食事療法や抗血栓療法、定期検査費用も勘案すると経済的負担は相当になり、早急に公的援助が必要である。

5. 予後

新生児マススクリーニングの導入により発症前治療がなされた場合には知的予後、生命予後は導入前に比して改善したが、成人期にコントロール不良となる症例が多い。血栓症は思春期から成人期に起こり、重篤な合併症と生命予後を規定する因子となるため、生涯を通じて治療を継続する必要がある。

2. 高メチオニン血症 (MAT 欠損症)

5つのCQ原案を作成し、メチオニンの脳および肝臓への毒性機序について考察した¹⁾。

- 1) メチオニン制限食は中枢神経機能を改善するか？
- 2) SAMは脱髄や神経症状を改善するか？
- 3) 高メチオニン血症は中枢神経以外の臓器にも障害となるか？
- 4) 高メチオニン血症による中枢神経症状に特徴があるのか？
- 5) 高メチオニン血症による脳症を発症するリスクは何か？

メチオニン上昇による脳毒性の結果として、精神遅滞、認知機能低下、脳浮腫が起こることが臨床的にも明確になっている。中枢神経系でメチオニンが上昇すると酸化ストレスの亢進により、細胞レベルではNa⁺-K⁺-ATPaseを阻害して浮腫に繋がり、機能的には記憶低下を引き起こす。AchEの活性上昇でAchが分解され、認知機能の低下となる。また形態的に樹状突起スパインの減少も認める。これまで高メチオニン血症がなぜ良くないのか明確な記述をしていないが、今後のガイドラインではその生化学的機序から病態説明も必要となる。

肝機能障害で血中メチオニンが上昇することはよく経験するが、逆に高メチオニン血症が肝臓にどのような影響を及ぼしているのかは、臨床的に解明されていない。これまでの症例報告やin vivo、in vitroの研究結果から、肝細胞の形態変化、脂肪変性、炎症性変化、胆汁鬱滞などが存在している。そのメカニズムとして酸化ストレスの亢進やATPの枯渇、側副路による3-methylthiopropionic acidの産生が毒性を発揮していると考えられる。

[参考文献]

1) Schweinberger BM, et al. Mechanistic basis of hypermethioninemia. *Amino Acids* (2016) 48:2479-89.

3. シトリン欠損症

6つのCQ原案を作成した。

- 1) NICCDの新生児マススクリーニングは有用か？
- 2) NICCDの予後不良因子は何か？
- 3) NICCDへの早期治療介入は予後を改善するか？
- 4) 適応・代償期(FTTDCD)の倦怠感尺度(QOL)は代謝機能の異常を反映するか？
- 5) 適応・代償期(FTTDCD)でも特異な食癖を尊重し、学校給食や病院食の対応をすべきか？
- 6) CTLN2において、ピルビン酸Na、MCTによる治療を検討する病態は？

今年度は2)と5)を詳細に検討した。

2)「NICCDの予後不良因子は何か？」について、以下の因子が抽出された^{1,2)}。

- 精査の遅れ
- 感染症の併発
- 乳糖除去/MCTミルクによる治療の遅れ
- 血小板、γGT、総コレステロール、シトルリンの低下
- アンモニア、チロジンの上昇

5)「適応・代償期(FTTDCD)でも特異な食癖を尊重し、学校給食や病院食の対応をすべきか？」に

ついて、以下の指針を提案した。

日本人の食事の一般平均との比較を行い、シトリン欠損症における栄養摂取の特徴を明確に示し、栄養指導の指針を作成する。また、標準的な日本人と比べて、エネルギー、蛋白、脂肪、炭水化物の摂取量、PFC 比が至適な数値になっているかを現場で指導する^{3,4)}。

[参考文献]

- 1) Abuduxikuer k, et al. Risk factors associated with mortality in neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency (NICCD) and clinical implications. 2019;19:18
<https://doi.org/10.1186/s12887-018-1383-5>
- 2) Okano Y, et al. Mol Genet Metab 2019;127:175-183.
- 3) T. Saheki, et al. J Inherit Metab Dis 2008;31:386-394.
- 4) Y. Okano, et al. Mol Genet Metab 2019;127:175-183.

4. シスチン尿症

2019年度の本研究班にて作成した内容に基づき、「先天代謝異常疾患診療ガイドライン Part2 (ガイドライン第二弾)」として診断と治療社にて制作・出版を依頼した。

D. 考察

これまでのホモシスチン尿症を指定難病とする申請では、NBS の対象疾患であるが成人例における重症例等の情報が不十分であり「長期の療養を必要とする」判断基準が明確でなかった。また重症度分類において、血管障害等に伴う評価が含まれていないため、客観的な診断基準等が確立していなかった。

今回、上記の内容を含めたホモシスチン尿症の疾患個票を作成したが、他の3疾患(高メチオニン血症、シトリン欠損症、シスチン尿症)についても、移行期医療と成人期の診療体制を考慮した問題点を抽出し、長期の療養と重症度に関する臨床成績を蓄積していく必要がある。

E. 結論

アミノ酸代謝異常症4疾患のガイドライン改

訂に向け、国内の症例や疫学データの分析、診療の状況、海外での治療成績や成人後の合併症の情報収集を行った。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 田中藤樹. 日常診療で先天代謝異常症を見逃さないために 5. シトリン欠損症. 小児科. 61 : 1387-1393, 2020.
- 2) 長尾雅悦. メープルシロップ尿症. 今日の治療指針 第17版 医学書院(東京). 2020. p192-193.
- 3) 田中藤樹, 長尾雅悦, 小杉山清隆. 札幌市における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. 札幌市医学会雑誌 45:115-116, 2020.

2. 学会発表

- 1) 田中藤樹. ライソゾーム病新生児マススクリーニング～北海道での開始に向けて. 第47回日本マススクリーニング学会学術集会イブニングセミナー. 2020. 9. 24. 岐阜(WEB)
- 2) 田中藤樹, 長尾雅悦, 斉藤淳人, 石田航平. 新生児早期から MCT ミルクを使用したシトリン欠損症の2例. 2020. 9. 24. 第47回日本マススクリーニング学会学術集会. 岐阜(WEB)
- 3) 花井潤師, 田中稔泰, 長尾雅悦, 田中藤樹, 小杉山清隆. ライソゾーム病スクリーニングのための検査法の比較. 2020. 9. 24. 第47回日本マススクリーニング学会学術集会. 岐阜(WEB)
- 4) 田中藤樹, 長尾雅悦, 小杉山清隆. 札幌市における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. 2020. 2. 16. 第45回札幌市医師会医学会. 札幌

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

患者会との連携および有機酸代謝異常症に関する研究

分担研究者： 村山 圭（千葉県こども病院代謝科 部長）

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おこなったのでその概要を報告する。

昨年度は令和2年2月29日に品川にて開催予定で準備を進めていた。しかしながら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、フォーラムを開催するために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。今回は初めての試みとして、Web形式での患者フォーラムを計画し、無事に実施できた。参加者も例年以上に多く、盛況であった。有機酸代謝異常小児における特殊ミルク情報、レジストリ、移行期医療等についても情報の共有を行った

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。昨年度は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 2021年1月30日

開催方法 Web 配信（登壇者のみ 31Builedge 八重洲）

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. 特殊ミルク、ずっとタダだといいのね！

藤田医科大学医学部小児科学
教授 伊藤 哲哉

講演3. 先天代謝異常症患者登録制度 (JaSMIn) の最新報告

国立成育医療研究センター臨床検査部
山下 和香奈

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. 酵素製剤の脳室内投与によるムコ多糖症II型に対する知的障害予防に有効な

新しい酵素補充療法の開発－日本発・
世界初の試み
国立成育医療研究センター臨床検査部
統括部長、ライソゾーム病センター長
奥山 虎之

日本ムコ多糖症患者家族の会
フェニルケトン尿症親の会連絡協議会
健やか親子支援協会

以上14患者会・親の会



【出席事前申込】

| | |
|-----------|---------|
| 患者会 患者・家族 | 50家族61名 |
| 製薬会社関連 | 22名 |
| 医療関係者 | 4名 |
| 一般 | 7家族9名 |
| 合計 | 96名 |

【最終的な参加状況】

Zoom 参加者 41名
Youtube のべ再生回数 137回

【参加患者会一覧】

ひだまりたんぽぽの会
PKU 親の会
ALD の未来を考える会
Glut1 異常症患者会
全国尿素サイクル異常症患者と家族の会
Fabry NEXT
シトルリン財団
シトルリン血症の会
日本ニーマン・ピック病の会
ニーマン・ピック病C型患者家族の会
ミトコンドリア病患者会

(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、個人情報の管理に十分配慮した。

D. 考察

一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、シトル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関係する患者家族・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。

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を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ったと思われる。

今回小児科学会や先天代謝異常学会等で議論となった特殊ミルクの取り扱いについて患者フォーラムで啓蒙する意義があると考え、藤田医科大学の伊藤哲哉教授に特殊ミルクについての効果や供給システムについて話をさせていただいた。有機酸代謝異常症例などその意義と持続していくことの重要性と問題点について理解が深まったと思われる。

先天代謝異常症登録制度 (JaSMIn) の最新の登録状況について国立成育医療研究センターの山下和香奈先生に説明をしていただきつつ、2019年に事務局が主体で実施した「移行期医療についてのアンケート調査」について、結果の一部を紹介して頂いた。

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先天代謝異常症の慢

性疾患の諸問題について取り上げていただいた。

最後に最新の治療法として「酵素製剤の脳室内投与によるムコ多糖症 II 型に対する知的障害予防に有効な新しい酵素補充療法の開発 — 日本発・世界初の試み」と題して国立成育医療研究センターの奥山虎之先生に 2021 年 1 月 22 日に国内の製造販売承認を取得した、ムコ多糖症 II 型治療薬「ヒュンタラーゼ」の脳室内投与による治療について概説して頂いた。特に脳を守る治療法が必要か？”として、脳室内投与により中枢神経にアプローチする作用機序や臨床試験で得られた結果など、詳細に説明頂いた。

今回 Web 形式という形でフォーラムを開催する過程で、患者会の方々の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。結果としてこれまで以上の方々にフォーラムに参加して頂くことができた。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実施した。新型コロナウイルスの影響により Web 形式となったが多くの方々にご参加頂けた。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

なし

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・医学部附属病院・助教）

研究要旨

本研究では、脂肪酸カルニチン代謝異常症における 2019 年のガイドライン改訂以降の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た。また、移行期医療や成人期における診療体制の整備における課題の整理、患者登録体制への課題の検討をおこなった。文献レビューから、脂肪酸代謝異常症の、わが国における新生児マススクリーニングにおける発見頻度が報告された。これらの頻度は VLCAD 以外の疾患では従来指摘されていた頻度と大きな変化はなかったが、VLCAD 欠損症の発見頻度が 1/9 万出生と従来よりも頻度が高くなった。これは同疾患で発見が増えている軽症例に起因すると推測される。VLCAD 欠損症について国内から成人 VLCAD 欠損症例の心筋症を合併した兄妹例が報告された。また、長鎖脂肪酸代謝異常症のあらたな治療薬として米国で奇数鎖中鎖脂肪酸であるトリヘプタノインが承認を得た。

脂肪酸代謝異常症は生涯にわたって症候を呈する疾患群であり、長期間の追跡システムとして難病プラットフォームにおけるが利用されることが望ましい。

研究協力者氏名

長谷川有紀（松江赤十字病院小児科・部長）
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（久留米大学医学部質量分析医学応用
研究施設/ 同小児科・准教授）
李知子（兵庫医科大学小児科・講師）
坊亮輔（神戸大学小児科・助教）

A. 研究目的

脂肪酸代謝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。脂肪酸代謝異常症はいずれも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。我々は先行する研究において、わが国における脂肪酸代謝異常症のガイドラインの改訂を通じて、本疾患群の診療の質向上を目指し、2019年に改訂版ガイドライ

ンを作成した。本研究では、改訂以降の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、これらを今後のガイドラインに追加するための評価を行う。また、移行期医療や成人期における診療体制の整備における課題の整理、患者登録体制への課題の検討、を脂肪酸代謝・カルニチン回路異常症について行う事を目指した。

B. 研究方法

脂肪酸代謝異常症のうち、全身性カルニチン欠乏症、CPT1欠損症、CPT2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、現状のガイドラインにおける課題を整理し、ガイドライン改訂に向けた論文のレビューした。また、AMED研究班「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ための疾患選定基準の確立（研究代表者・但馬剛）」と連携し、本疾患群のスクリーニングでのあり方を議論した。脂肪酸代謝異常症における特

殊ミルクの使用等についても検討を行った。

C. 研究結果

疾患頻度について、わが国の新生児マススクリーニング導入後の結果を踏まえた頻度が報告され、全身性カルニチン欠乏症、CPT1欠損症、CPT2欠損症、グルタル酸血症2型、VLCAD欠損症、MCAD欠損症、TFP欠損症がそれぞれ、およそ1/20万出生、1/42万出生、1/26万出生、1/48万出生、1/9万出生、1/13万出生、1/84万出生である事が明らかになった。CACT欠損症については、今回の報告では発見例の報告がなく、極めて低頻度であることが示唆された。

また、VLCAD欠損症について、新生児マススクリーニングで発見される無症状例に関する報告が散見され、多くは無治療で観察されていた。一方、VLCAD欠損症については国内から拡張型心筋症を来した兄妹例が報告された。報告例の病型は遅発型であった。タンデムマスによるアシルカルニチン分析におけるC14:1上昇等がVLCAD欠損症の診断の手がかりになっていた。

長鎖脂肪酸代謝異常症に対する新たな治療の選択肢として、米国で新しい治療薬として奇数鎖中鎖脂肪酸（C7）であるトリヘプタノインがFDAの承認を得て使用可能になった。トリヘプタノインは従来の偶数鎖中鎖脂肪酸であるMCTに対する非劣性が報告された。

患者登録についてはJaSMInでの新規登録数は全身性カルニチン欠乏症 2例、CPT2欠損症 2例、CACT欠損症 0例、グルタル酸血症2型 3例、VLCAD欠損症 5例、MCAD欠損症 4名を達成した。CPT1欠損症、TFP欠損症については登録がなかった。先天代謝異常症患者の難病プラットフォーム登録とJaSMInとの連携についてAMED難治性疾患実用化研究事業「先天代謝異常症の難病プラットフォームレジストリーを用いたフォローアップ研究（岐阜大学・笹井英雄）」を通じて2回にわたり検討を行った。

D. 考察

本研究における文献レビューから、脂肪酸代謝異常症の、わが国における新生児マススクリーニングにおける発見頻度が更新された。これらの頻度はVLCAD以外の疾患では従来指摘されていた頻度と大きな変化はなかったが、VLCAD欠損症の発見頻度が1/10万出生を切る高頻度である事が明らかになった。これは新生児マススクリーニングで、従来より軽症と推定される症例の発見が散見されることに起因すると推測される。VLCAD欠損症については同様の現象が報告されているが、欧米で報告されているp. V283Aはわが国では報告されていない。今後の遺伝子型、臨床型との比較が待たれる。

また、VLCAD欠損症は現時点では指定難病対象ではないが、国内から心筋症を発症した成人例が2例報告された。VLCAD欠損症は成人期においてもミオパチーや横紋筋融解症などを繰り返す事がよく知られているが、成人期にも心筋症などの重篤な合併も起こし得ることを念頭にフォローアップ指針等を整備する必要がある。また、成人領域における先天代謝異常症に関する認知を高め、アシルカルニチン分析などを利用した疾患スクリーニング法を周知する事が重要であると考えた。

トリヘプタノインについては、今後はMCTと組み合わせられる新たな治療の選択肢として有望であり、わが国における導入が望まれる。引き続き本治療法におけるエビデンスの集積を行い、ガイドラインに反映する予定である。

脂肪酸代謝異常症の患者登録は、本疾患群が生涯にわたり臨床像を変化させながら経過することからも、登録の上で成人期までシームレスに追跡を行うシステムが必要であり、難病プラットフォームを利用した生涯の追跡が望ましい。

E. 結論

本年度の論文レビューからは、ガイドラインに反映すべきわが国における脂肪酸代謝異常症の発見頻度、軽症と推測されるVLCAD欠損症例が散見されること、心筋症を合併した成人VLCAD欠損症例、長鎖脂肪酸代

謝異常症に対する新しい治療薬である中鎖脂肪酸であるトリヘプタノインの米国における使用開始が明らかになった。

脂肪酸代謝異常症は生涯にわたって症候を呈する疾患群であり、長期間の追跡システムとして難病プラットフォームにおけるが利用されることが望ましい。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Bo R, Awano H, Nishida K, Fujioka K, Nishiyama A, Miyake O, Iijima K. False positive cases of elevated tetradecenoyl carnitine in newborn mass screening showed significant loss of body weight. *Mol Genet Metab Rep.* 2020 Sep;24:100634.
- 2) Bo R, Musha I, Yamada K, Kobayashi H, Hasegawa Y, Awano H, Arao M, Kikuchi T, Taketani T, Ohtake A, Yamaguchi S, Iijima K. Need for strict clinical management of patients with carnitine palmitoyltransferase II deficiency: Experience with two cases detected by expanded newborn screening. *Mol Genet Metab Rep.* 2020 Sep;24:100611.
- 3) Shiraishi H, Yamada K, Egawa K, Ishige M, Ochi F, Watanabe A, Kawakami S, Kuzume K, Watanabe K, Sameshima K, Nakamagoe K, Tamaoka A, Asahina N, Yokoshiki S, Kobayashi K, Miyakoshi T, Oba K, Isoe T, Hayashi H, Yamaguchi S, Sato N. Efficacy of bezafibrate for preventing myopathic attacks in patients with very long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. *Brain Dev.* 2021 Feb;43(2):214-219. doi: 10.1016/j.braindev.2020.07.019. Epub 2020 Aug 11.
- 4) Yamada K, Matsubara K, Matsubara Y, 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.

- 5) *JIMD Rep.* 2019 Jul 17;49(1):17-20.

- 6) Miyaaki H, Kobayashi H, Miura S, Fukusima M, Sasaki R, Haraguchi M, Nakao K. Blood carnitine profiling on tandem mass spectrometry in liver cirrhotic patients. *BMC Gastroenterol.* 2020 Feb 19;20(1):41.

2. 学会発表

- 1) 山口清次, 山田健治, 長谷川有紀, 小林弘典, 大澤好充, Gu XF, Niu DM, Dung VC, Padilla C, 竹谷健. アジア諸国のタンデムマスによる新生児スクリーニング結果の比較. 第47回日本マススクリーニング学会学術集会. 2020.9 (web開催)
- 2) 大澤好充, 小林弘典, 野津吉友, 山田健治, 長谷川有紀, 山口清次, 竹谷健. 検量線を用いたアシルカルニチン分析法における血清・血漿検体のアシルカルニチンの安定性に関する研究. 第47回日本マススクリーニング学会学術集会. 2020.9 (web開催)
- 3) 小林弘典, 山田健治, 大澤好充, 長谷川有紀, 但馬剛, 山口清次, 竹谷健. 2013~2015年度のタンデムマス・スクリーニング陽性例184例の2019年度までの追跡調査のまとめ. 第47回日本マススクリーニング学会学術集会. 2020.9 (web開催)

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

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

糖原病に関する研究

糖原病の診療ガイドラインの改訂と診療体制、成人期の診療と患者支援在り方の検討

分担研究者： 福田 冬季子（浜松医科大学小児科 准教授）

研究要旨 糖原病に対するエビデンスに基づいた診療の均てん化を目的とし、ガイドラインの改訂を行う。本年度は、改訂に向けたクリニカル クエスチョン（CQ）を抽出した。糖原病の長期合併症（肝腫瘍、腎機能障害など）に関するCQや、肝型糖原病の低血糖予防における、持続血糖測定についてのCQ他が抽出された。成人期の診療と患者支援に関しては、成人期のガイドライン作成、移行期準備ツールの作成、複数の診療科の連携体制の強化の重要性が示された。

A. 研究目的

希少疾患である糖原病の重要な課題に対し、医療利用者と提供者の意思決定を支援すること、また、エビデンスに基づいた、均てん化された診療を提供することを目的として、診療ガイドラインの改訂を行う。

また、糖原病の移行期や成人期の診療を、円滑に行うことを目的として、移行期医療、成人期医療の課題を解決する。

B. 研究方法

1. 糖原病の診療ガイドラインの改訂と診療体制の検討

診療技術・治療方法の進歩や、エビデンスの蓄積などにより、診療ガイドラインの推奨は必然的に変化するため、ガイドライン改訂に向けて、「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」から改訂すべきクリニカルクエスチョン（CQ）を抽出する。

糖原病の診療体制の整備における課題を抽出する。

2. 糖原病の成人期の診療と患者支援の在り方の検討

糖原病の移行期・成人期の課題を抽出し、移行期・成人期医療における小児科と成人科、内科系診療科と外科系診療科の役割のモデルと成人期の診療ガイドラインを作成する。

（倫理面への配慮）

個人情報、臨床情報を扱わないため、倫理面の配慮を必要としない。

C. 研究結果

1. 糖原病の診療ガイドラインの改訂と診療体制の検討

今後改訂される予定のガイドラインにより、提示する必要があると考えられる糖原病診療における重要な課題について、CQ案を抽出した。

- 1) 肝型糖原病において、食事療法により、長期的な合併症（肝腺腫、腎障害）を防ぐことが可能か。
- 2) 肝型糖原病において、長期的な合併症（肝腺腫、腎障害）の予防のために、目標とされる検査指標は何か。（食前血糖、尿中乳酸、血清尿酸、血中中性脂肪）
- 3) 肝型糖原病において、持続血糖測定は有用か。
- 4) 肝腫瘍治療法の選択基準は何か（肝腺腫の genotype/phenotype、腫瘍サイズ）
- 5) 肝型糖原病の肝腫瘍の悪性化のリスクは何か
- 6) 糖原病 I 型の腎障害の指標は何か。（糸球体過剰濾過、高尿酸血症）
- 7) 糖原病 III 型と糖尿病の発症との関連

はあるか。

8) 糖原病 IV 型の肝移植の適応基準

9)

糖原病の診療は、小児科（先天代謝異常・神経・肝臓・循環器）、成人科（肝臓内科、肝臓外科、腎臓内科、腎臓外科、神経内科など）が協力して診療を行う必要があり、また、中核病院と地域内の病院と連携して診療を行う必要がある。各診療科、複数の医療機関との連携体制を実情似合わせて整える必要がある。

2. 糖原病の成人期の診療と患者支援の在り方の検討

先天代謝異常症を専門とする成人診療科医の不足、罹患臓器や診療内容の多様性（内科・外科系にわたる）により、多くの診療科に受診する必要性、患者自身のトランジションの準備状況、一部の糖原病において病状が不安定な場合の医療提供者の変更困難、身体障害や知的障害を伴う症例における、患者自身による医療的行動、意思決定困難などが課題としてあげられる。

小児科から内科系、外科系の複数の成人診療科へのトランジションを行う場合に、それぞれの診療科が担う診療内容について、チームにより決定することが有効である。その際、トランジションのコーディネーターが、重要な役割を果たすと考えられる。また、先天代謝異常学の視点に立った診療を継続するために、小児科（小児先天代謝異常症専門）診療（併診）の継続も考慮されるべきである。

患者自身の自立した医療的行動、意思決定が可能な場合（多くの糖原病が該当するのだが）、トランジション準備状況の評価と準備の推進を、計画的に行う必要がある。先天代謝異常症は、生涯にわたり診療が必要な疾患である。代諾者による診療の意思決定から、自立した診療行動への移行を支援することが、生涯にわたる食事療法・薬物療法などの診療に対するアドヒアランスの向上に役立つと考えられる。疾患や治療の詳細の理解、薬の管理、日常生活管理、自立して受診し、意思決定を行うなどの項目について、評価表などのツールを用いて、移行準備状況の評価し、準備を推進することが、移行期・成人期医療を円滑に行う上

で重要であると考えられる。

疾患の詳細や治療についての項目では、糖原病の自然歴を踏まえた下記の長期的な合併症を患者自身が理解しておく必要がある。

糖原病I型：肝腺腫と一部における肝細胞がんへの悪性転化、腎障害（タンパク尿、高尿酸尿、高尿酸血症、腎結石、腎尿細管アシドーシス）、骨粗鬆症、多嚢胞性卵胞、肺高血圧症。
糖原病III型：肥大型心筋症・肝疾患の進行、肝線維症、肝硬変、肝細胞腺腫、進行性ミオパチー、骨粗鬆症、多嚢胞性卵胞、ニューロパチーの進行。

糖原病IV型：進行性筋緊張低下、進行性肝障害、肝硬変、低アルブミン血症、肝不全、呼吸障害、拡張型心筋症、ミオパチー。

医療情報の要約や緊急時の対応について、書面に記録し、患者と家族、医療者が共有する必要がある。

D. 考察

肝型糖原病、筋型糖原病とも、現時点では根本的な治療法はないが、肝型糖原病においては、頻回の食事療法やコーンスターチ療法が確立され、代謝コントロールを良好に保つことが可能となっている。本邦では、本研究班とAMED研究班（深尾班）により作成、先天代謝異常学会により編集されたガイドライン「新生児マススクリーニング対象疾患など診療ガイドライン2019」が、治療の均てん化に貢献していると考えられる。

肝型糖原病では、頻回の食事摂取による食事療法や、コーンスターチ療法、夜間持続注入療法により低血糖を予防され、血糖のモニタリングが重要である。自己血糖測定のみでなく、持続血糖測定など詳細なモニタリングが多くの糖原病患者に適応されるよう、環境を整える必要がある。低血糖のコントロールのみでなく、脂質代謝のコントロールは、肝腺腫の発症と関連することが示唆されているため、脂質代謝コントロールの重要性について、引き続き、ガイドラインの改訂などにより啓発をする必要がある。

生涯にわたり治療が必要な先天代謝異常症の診療では、成人期から新たに必要になる治療もあるため、小児期から長期に継続される診療だけでなく、長期合併症、長期予後を見据

えての診療が必要である。ガイドライン作成においては、小児期のみでなく、移行期、成人期の診療にも重点を置いたガイドラインの作成が必要である。今後予定されているガイドラインの改訂や、成人期の診療ガイドラインの策定では、移行期、成人期の合併症や治療について、より詳細に記載する。

移行期にある患者自身が、自立して受診し、自立して診療における意思決定をするために、長期的な視点に立った患者支援が必要であるとともに、診療体制の整備や、関係機関の連携が必要である。成人期の診療ガイドラインを作成することは、移行期医療の支援の一助になると期待される。

診療ガイドラインは、新しい治療法や診療技術の開発、エビデンスの蓄積により、必然的に推奨が変化するため、適切な時期の改訂が必要である。

E. 結論

糖原病の診療ガイドラインの作成、改訂により、生涯にわたる診療の重要課題に対する意思決定のサポート、治療の均てん化の実現を目指す。長期合併症、成人期への移行、成人期の診療体制の整備など、糖原病の成人期の診療における課題に対し、取り組む必要がある。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Hiraide T, Yamoto K, Masunaga Y, Asahina M, Endoh Y, Ohkubo Y, Matsubayashi T, Tsurui S, Yamada H, Yanagi K, Nakashima M, Hirano K, Sugimura H, Fukuda T, Ogata T, Saitsu H. Genetic and phenotypic analysis of 101 patients with intellectual disability using 3 whole-exome sequencing Clin Genet. doi: 10.1111/cge.13951 2021.
- 2) Mizuguchi M, Ichiyama T, Imataka G, Okumura A, Goto T, Sakuma H, Takanashi JI, Murayama K, Yamagata T, Yamanouchi H, Fukuda T, Maegaki Y. Guidelines for the diagnosis and treatment of acute encephalopathy in

childhood. Brain Dev. 43:2-31, 2021.

- 3) Fuseya Y, Sakurai T, Miyahara JI, Sato K, Kaji S, Saito Y, Takahashi M, Nishino I, Fukuda T, Sugie H, Yamashita H. Adult-onset Repeat Rhabdomyolysis with a Very Long-chain Acyl-CoA Dehydrogenase Deficiency Due to Compound Heterozygous ACADVL Mutations. Intern Med. 59:2729-2732. 2020.
- 4) Ichimoto K, Fujisawa T, Shimura M, Fushimi T, Tajika M, Matsunaga A, Ogawa-Tominaga M, Akiyama N, Naruke Y, Horie H, Fukuda T, Sugie H, Inui A, Murayama K. Two cases of a non-progressive hepatic form of glycogen storage disease type IV with atypical liver pathology. Mol Genet Metab Rep. doi: 10.1016/j.ymgmr.2020.100601. 2020.

2. 学会発表

- 1) 齋藤 良彦, 中村 公俊, 福田 冬季子, 杉江 秀夫, 林 晋一郎, 野口 悟, 西野 一三 本邦における骨格筋切片を用いたポンペ病スクリーニング 第6回日本筋学会学術集会 名古屋 日本筋学会学術集会プログラム・抄録集 96, 2020.

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

分担研究課題名
患者登録制度および先天性ケトン体代謝異常症に関する研究

分担研究者：笹井 英雄（東海国立大学機構・岐阜大学大学院医学系研究科小児病態学・助教）

研究要旨

新生児マススクリーニング(NBS)対象疾患に対し、genotype-phenotype correlation の情報を蓄積してエビデンス創出をしていくために、難病プラットフォームを用いた患者登録制度の準備を進めた。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

松本英樹（東海国立大学機構・岐阜大学医学部
附属病院小児科・臨床助教）

吾郷耕彦（東海国立大学機構・岐阜大学大学院
医学系研究科小児病態学・医員）

大塚博樹（東海国立大学機構・岐阜大学医学部
附属病院 小児科・臨床講師）

仲間美奈（東海国立大学機構・岐阜大学医学部
附属病院ゲノム疾患・遺伝子診療センター・助
教）

青山友佳（中部大学生命健康科学部生命医科学
科・助教）

患者登録制度

A. 研究目的

新生児マススクリーニング(NBS)対象疾患は、同一疾患であっても遺伝子型により臨床的重症度が異なる疾患が多くあり、疾患単位でのガイドラインでは過剰診療、不十分診療となる可能性があり、遺伝子型に基づいた個別化ガイドラインが求められている。そのため、当研究班で作成している「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」の今後の改訂に向けて、genotype-phenotype correlation の情報を蓄積してエビデンス創出をしていくことが重要となる。その目的のために、AMED 笹井班と連携し、難病プラットフォーム標準レジストリーを用いたレジストリーを確立し、遺伝子変異をきちんと確定してフォローするというプロジェクトを安定的に運用できるようにする。

B. 研究方法

新生児マススクリーニング対象疾患はひとつひとつの疾患が非常に希少であり、情報を集めてエビデンス創出していくためには全国の研究者の協力が必要になる。難病プラットフォームのレジストリーでは、研究協力者を含めると全国40名近いNBS対象疾患等の専門家に参加していただく。そして、難病プラットフォームへの患者登録や、その後の継続的なフォローアップ情報の入力を実施していく。

（倫理面への配慮）

京都大学の中央倫理委員会による一括審査で倫理承認を得て行なう。

C. 研究結果

表に示すような全国の研究協力者によるレジストリー運営システムを準備しており、今後、患者登録を積極的に実施していく予定である。

D. 考察

継続的なプロジェクトとして難病プラットフォームレジストリーに症例が登録されていくことで、今後のNBS対象疾患等の診療に役立つ情報が蓄積されていき、いくつかの疾患で遺伝子型に基づく診療ガイドラインの改訂につなげていくことが期待できる。

E. 結論

難病プラットフォームを用いた患者登録制度の準備を進めた。

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(β ケトチオラーゼ欠損症)として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。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。また、関連疾患としてHSD10病やMCT1欠損症も重要である。それらの臨床的調査研究を担当している。

B. 研究方法

昨年に引き続きケトン体代謝異常症の調査研究として、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

ケトン体のアセト酢酸と3ヒドロキシ酪酸とを代謝するBDH1という酵素があるが、この欠損症例はこれまでヒトでは報告はない。このBDH1のKOマウスを用いた解析を行い、

“Deficiency of 3-hydroxybutyrate dehydrogenase (BDH1) in mice causes low ketone body levels and fatty liver during fasting.”としてJIMDに報告した。このBDH1の役割はケトン体代謝の病態を考えていくうえで、重要になると考える。

また、ケトン体産生障害をひきおこすHMG-CoA合成酵素欠損症に関して、国内で報告された新規症例の変異について、in vitroで大腸菌を用いたタンパク精製と機能解析を行い、それらをまとめた論文を” Japanese patients with mitochondrial 3-hydroxy-3-methylglutaryl-

CoA synthase deficiency: In vitro functional analysis of five novel HMGCS2 mutations.”として、Exp Ther Medに報告した。

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) Nakama M., Sasai H., Kubota M., Hasegawa Y., Fujiki R., Okuyama T., Ohara O., Fukao T.: Novel HADHB mutations in a patient with mitochondrial trifunctional protein deficiency. Hum Genome Var. **7**, 10 (2020).
- 2) Otsuka H., Kimura T., Ago Y., Nakama M., Aoyama Y., Abdelkreem E., Matsumoto H., Ohnishi H., Sasai H., Osawa M., Yamaguchi S., Mitchell G. A., Fukao T.: Deficiency of 3-hydroxybutyrate dehydrogenase (BDH1) in mice causes low ketone body levels and fatty liver during fasting. J Inherit Metab Dis. **43**(5), 960-968 (2020).
- 3) Ago Y., Otsuka H., Sasai H., Abdelkreem E., Nakama M., Aoyama Y., Matsumoto H., Fujiki R., Ohara O.,

- Akiyama K., Fukui K., Watanabe Y., Nakajima Y., Ohnishi H., Ito T., Fukao T.: Japanese patients with mitochondrial 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA synthase deficiency: In vitro functional analysis of five novel HMGCS2 mutations. *Exp Ther Med.* **20**(5), 39 (2020).
- 4) Lee T., Yoshii K., Yoshida S., Suga T., Nakamura K., Sasai H., Murayama K., Kobayashi H., Hasegawa Y., Takeshima Y.: Retrospective evaluations revealed pre-symptomatic citrulline concentrations measured by newborn screening were significantly low in late-onset ornithine transcarbamylase deficiency patients. *Clin Chim Acta.* **510**, 633-637 (2020).
- 5) Uesugi M., Mori J., Fukuhara S., Fujii N., Omae T., Sasai H., Ichimoto K., Murayama K., Osamura T., Hosoi H.: Short-chain enoyl-CoA hydratase deficiency causes prominent ketoacidosis with normal plasma lactate levels: A case report. *Mol Genet Metab Rep.* **25**, 100672 (2020).
- 6) 小野田幸男, 稲岡一考, 竹内真, 笹井英雄, 深尾敏幸, 藤木亮次, 小原収, 吉長正博: MRI検査により早期の拡張型心筋症と考えられた遅発型極長鎖アシル-CoA脱水素酵素欠損症の兄妹例. *月刊心臓.* **53**(2), 209-215 (2021)
2. 学会発表
- 1) 笹井 英雄: シンポジウム2 タンデムマ
 スクリーニングの問題点; VLCAD欠損症における問題点(新たに診断された症例の変異から). 日本マススクリーニング学会学術集会(第47回) (2020年9月25日-9月26日 岐阜(オンライン))
- 2) 笹井 英雄: シンポジウム4 わが国での新規対象疾患の選定基準を策定する上での論点について考える; 指標の感度や特異度が十分でない疾患. 日本マススクリーニング学会学術集会(第47回) (2020年9月25日-26日 岐阜(オンライン))
- 3) 笹井 英雄: 症例検討ワークショップ; 一過性C3高値の新生児例 軽症プロピオン血症との比較. 日本マススクリーニング学会学術集会(第47回) (2020年9月25日-26日 岐阜(オンライン))
- 4) 宮崎 太地, 笹井 英雄, 小関 道夫, 安江 志保, 松本 英樹, 堀 友博, 遠藤 沙緒理, 吾郷 耕彦, 川本 典生, 大西 秀典: 高インスリン性低血糖症をきたした多発乳児血管腫・肝外門脈体循環シャントの新生児例. 日本マススクリーニング学会学術集会(第47回) (2020年9月25日-26日 岐阜(オンライン))
- 5) 横井 あずさ, 横山 能文, 篠田 優, 原晃啓, 篠田 邦大, 松本 英樹, 笹井 英雄, 堀 友博, 高島 茂雄, 下澤 伸行: 大脳型発症前に診断し、極めて早期に造血幹細胞移植を施行できた小児大脳型副腎白質ジストロフィーの一例. 日本マススクリーニング学会学術集会(第47回) (2020年9月25日-26日 岐阜(オンライン))
- 6) 小林 正久, 松田 純子, 笹井 英雄, 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47

回) (2020年9月25日-26日 岐阜(オンライン))

- 7) 久保田一生, 笹井英雄, 川合裕規, 仲間美奈, 松本英樹, 堀友博, 高島茂雄, 大西秀典, 下澤伸行: 血縁者間で共有するABCD1バリエントをもち大脳型ALDが疑われた男児例. 日本人類遺伝学会(第65回大会) (2020年11月18日-12月2日 愛知(オンライン))

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

特になし。

| 役割 | 施設アクセス権限 | 施設名(登録用) | 研究責任者の氏名 |
|-----------------|-----------|----------------------------|----------|
| 代表者 | フル権限 | 岐阜大学大学院医学系研究科小児病態学講座 | 笹井英雄 |
| 事務局 | 全施設(特定なし) | 岐阜大学医学部附属病院ゲノム疾患・遺伝子診療センター | 仲間美奈 |
| 事務局 | 全施設(特定なし) | 岐阜大学大学院医学系研究科小児病態学講座 | 平松恵理香 |
| 疾患担当医 | 全施設(特定なし) | 熊本大学大学院生命科学研究部小児科学講座 | 中村公俊 |
| 疾患担当医 | 全施設(特定なし) | 熊本大学大学院生命科学研究部小児科学講座 | 松本志郎 |
| 疾患担当医 | 全施設(特定なし) | 国立研究開発法人国立成育医療研究センター総合診療部 | 窪田満 |
| 疾患担当医 | 全施設(特定なし) | 国立研究開発法人国立成育医療研究センター総合診療部 | 但馬剛 |
| 疾患担当医 | 全施設(特定なし) | 国立研究開発法人国立成育医療研究センター臨床検査部 | 奥山虎之 |
| 疾患担当医 | 全施設(特定なし) | 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 | 長尾雅悦 |
| 疾患担当医 | 全施設(特定なし) | 秋田大学大学院医学系研究科小児科学講座 | 野口篤子 |
| 疾患担当医 | 全施設(特定なし) | 山形大学山形大学医学部附属病院小児科 | 沼倉周彦 |
| 疾患担当医 | 全施設(特定なし) | 東北大学病院小児科 | 和田陽一 |
| 代謝コアメンバー(施設担当医) | 所属施設のみ | 新潟大学医学部総合病院小児科 | 入月浩美 |
| 代謝コアメンバー(施設担当医) | 所属施設のみ | 埼玉医科大学小児科学 | 味原さや香 |
| 疾患担当医 | 全施設(特定なし) | 埼玉医科大学小児科学 + 埼玉医科大学ゲノム医療学 | 大竹明 |
| 疾患担当医 | 全施設(特定なし) | 千葉こども病院遺伝診療センター代謝科 | 村山圭 |
| 疾患担当医 | 全施設(特定なし) | 東邦大学医療センター大橋病院小児科 | 清水教一 |
| 疾患担当医 | 全施設(特定なし) | 東京慈恵会医科大学小児科学 | 小林正久 |
| 疾患担当医 | 全施設(特定なし) | 東京女子医科大学小児科 | 伊藤康 |
| 疾患担当医 | 全施設(特定なし) | 日本大学医学部小児科学系小児科学分野 | 石毛美夏 |
| 代謝コアメンバー(施設担当医) | 所属施設のみ | 日本大学医学部小児科学系小児科学分野 | 小川りか |
| 代謝コアメンバー(施設担当医) | 所属施設のみ | 東京都立総合医療センター内分泌・代謝科 | 長谷川行洋 |
| 代謝コアメンバー(施設担当医) | 所属施設のみ | 福井大学医学部病態制御医学講座小児科学 | 湯浅光織 |
| 疾患担当医 | 全施設(特定なし) | 浜松医科大学医学部小児科学 | 福田冬季子 |
| 疾患担当医 | 全施設(特定なし) | 藤田医科大学医学部小児科学 | 伊藤哲哉 |
| 疾患担当医 | 全施設(特定なし) | 藤田医科大学医学部小児科学 | 中島葉子 |
| 代謝コアメンバー(施設担当医) | 所属施設のみ | 滋賀医科大学小児科学講座 | 丸尾良浩 |
| 疾患担当医 | 全施設(特定なし) | 大阪市立大学大学院医学研究科発達小児医学 | 濱崎孝史 |
| 疾患担当医 | 全施設(特定なし) | 大阪大学大学院医学系研究科小児科学 | 青天目信 |
| 疾患担当医 | 全施設(特定なし) | 大阪大学微生物病研究所寄附研究部門 | 村上良子 |
| 代謝コアメンバー(施設担当医) | 所属施設のみ | 大阪大学大学院医学系研究科保健学専攻成育小児科 | 齋井規夫 |
| 疾患担当医 | 全施設(特定なし) | 大阪府立病院機構大阪母子医療センター遺伝診療科 | 岡本伸彦 |
| 代謝コアメンバー(施設担当医) | 所属施設のみ | 兵庫医科大学小児科学 | 李知子 |
| 疾患担当医 | 全施設(特定なし) | 神戸大学医学部附属病院小児科 | 坊宛輔 |
| 代謝コアメンバー(施設担当医) | 所属施設のみ | 広島大学病院小児科 | 香川礼子 |
| 疾患担当医 | 全施設(特定なし) | 国立病院機構兵庫医療センター・中国がんセンター小児科 | 原圭一 |
| 疾患担当医 | 全施設(特定なし) | 島根大学小児科 | 小林弘典 |
| 疾患担当医 | 全施設(特定なし) | 松江赤十字病院第一小児科 | 長谷川有紀 |
| 疾患担当医 | 全施設(特定なし) | 久留米大学小児科 | 渡辺順子 |
| 代謝コアメンバー(施設担当医) | 所属施設のみ | 久留米大学小児科 | 福井香織 |
| 代謝コアメンバー(施設担当医) | 所属施設のみ | 大分大学小児科 | 井原健二 |
| 代謝コアメンバー(施設担当医) | 所属施設のみ | 宮崎大学医学部附属病院小児科 | 澤田浩武 |
| 代謝コアメンバー(施設担当医) | 所属施設のみ | 鹿児島大学病院小児診療センター小児科 | 丸山慎介 |
| 代謝コアメンバー(施設担当医) | 所属施設のみ | 琉球大学大学院医学研究科育成医学講座 | 知念安紹 |

(表)

分担研究課題名

有機酸代謝異常症および特殊ミルクの適応に関する研究

分担研究者： 伊藤 哲哉（藤田医科大学医学部 教授）

研究要旨

有機酸代謝異常症について患者登録の推進と家族会の支援を行っており、JaSMI nへの登録や、患者会フォーラムの開催に協力した。メチルマロン酸血症については酵素活性測定を用いて重症度判定に貢献している。特殊ミルクの適応に関しては特殊ミルク使用ガイドラインを作成、出版し、その内容について特殊ミルク供給母体である特殊ミルク事務局と連携し安定供給につなげている。

研究協力者

中島 葉子

藤田医科大学医学部小児科 講師

前田 康博

藤田医科大学医学部共同利用研究設備サポート

センター 准教授

の投薬については、施設ごとに異なった方法を選択しており、薬物療法について優先順位を含めた内容の再確認が必要と考えられた。本研究では引き続き新規症例の酵素活性測定による重症度評価を行い、遺伝子変異との関連性や適正治療の検討を行うこととした。

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は、現在の問題点として、登録特殊ミルク、登録外特殊ミルクの区分が存在し、登録外特殊ミルクは乳業会社はその費用の全額を、登録特殊ミルクについてもその約半額、対象症例が20歳以上の場合は全額を負担する制度となっている。また近年、特殊ミルクの供給需要が高まり産生限界の上限に迫っており、適正使用のさらなる厳格化が求められているなど特殊ミルク供給についての多くの問題があり、これを是正する。

A. 研究目的

有機酸代謝異常症の治療管理は、それぞれの疾患が希少疾患であるため同一施設での症例の比較検討が困難で、施設ごとの治療管理法等の均一性に問題がある。診療ガイドラインでは主要疾患についての診療法についての記載がなされているが、重症度の把握は困難でその症例に適した治療法の選択は今後のガイドライン改訂に期待されている。また患者登録や患者会の支援も他の疾患同様行っていく必要がある。メチルマロン酸血症は新生児マススクリーニング対象疾患でプロピオン酸血症と並び、有機酸代謝異常症の中では最も主要な疾患の一つであり、重症度も幅広く適切な治療が求められる。このため我々はAMED深尾班においてメチルマロン酸血症全国調査を行いメチルマロン酸血症の現状について、その重症度や現行治療、酵素活性測定、遺伝子解析結果の関連などについて検討した。これにより、エルカルチンとビタミンB12以外

B. 研究方法

メチルマロン酸血症の酵素活性測定についてはLC-MS/MSを用いた酵素活性測定系を開発しすでに測定可能としている。活性測定の依頼を受けて順次測定し、その臨床像から重症度の検討を行った。

特殊ミルク供給については、特殊ミルクを使用する関連学会、特殊ミルクの供給を全般的に管理する特殊ミルク事務局、特殊

ミルクを産生する乳業会社各社と今後の供給体制について検討した。

(倫理面への配慮)

藤田医科大学医学研究倫理審査委員会、HM20-005 承認

C. 研究結果

メチルマロン酸血症酵素活性測定については依頼のあった症例について随時受け付け検査を行った。

特殊ミルク供給体制については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。この内容を日本小児科学会にて検討し、日本小児医療保健協議会安定供給委員会の編集のもと、「特殊ミルク治療ガイドブック」として診断と治療社から2020年4月に出版となった。この内容では、近年需要増加の著しい難治てんかんに対するケトンフォーミュラの使用について、開始基準、継続のための効果判定基準が明確化された。実際の特殊ミルク供給は、主治医からの依頼を受けた社会福祉法人恩賜財団母子愛育会、特殊ミルク事務局が各乳業会社に依頼し供給がなされるため、この特殊ミルク事務局の安全開発委員会にて治療ガイドブックの内容も検討され、このガイドブックの記載内容に準拠した形で実際のミルク供給が行われることが確認された。これに基づき、ケトンフォーミュラの供給依頼の際は、治療ガイドブックに記載された開始基準、継続基準に基づいていることを確認する申請書類が新規に準備され運用されている。

また、このような特殊ミルク供給状況を広く周知するため、2021年1月に行われた第7回先天代謝異常症患者会フォーラムで、前述した特殊ミルク供給の現状、問題点、その対応について発表を行った。さらに一般小児科医に対しては、日本小児医療保健協議会治療用ミルク安定供給委員会からの要請として「治療用特殊ミルクの適正使用に係る注意喚起」を日本小児科学会誌に掲載した。

D. 考察

メチルマロン酸血症の重症度判定と治療経過などの臨床症状の関連等についてはAMED笹井班とも連携し、難病プラットフォームを使用したデータの蓄積が求められており、今後の展開が待たれる。

特殊ミルクの安定供給については関連各部署の連携により供給自体は安定化しつつあるが、企業負担により賄われている状況は継続しており、今後の永年的な安定供給の体制を考える抜本的な制度改革が必要と思われる。

E. 結論

有機酸代謝異常症のガイドライン改訂に向けたデータ蓄積を行っている。

特殊ミルク治療ガイドブックを作成、出版し供給の安定化を図っている。

F. 研究発表

1. 論文発表

日本小児医療保健協議会治療用ミルク安定供給委員会、治療用特殊ミルクの適正使用に係る注意喚起、日本小児科学会雑誌、125, (1) 95-96, 2021

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

先天性銅代謝異常症の診療体制および移行期医療体制構築に関する研究

分担研究者： 児玉 浩子（帝京平成大学 特任教授）

研究要旨

I. Wilson 病に関する検討

- 1) Wilson 病の移行期医療に関して実施した患者対象アンケート結果を、日本肝臓学会誌および雑誌[肝・胆・膵]に投稿し、掲載された。
- 2) Wilson 病の移行期医療を含めた診療ガイドライン案を作成した。今後、パブリックコメントを経て、修正し、学会認定のガイドラインとして発表する予定である
- 3) ウィルソン病研究会と日本肝臓学会の協力体制を構築した。情報交換、患者紹介など移行期医療への取り組み体制を構築した。

II. Menkes 病に関する検討

Menkes 病の診療ガイドライン案を作成した。今後、パブリックコメントを経て、修正し、学会認定のガイドラインとして発表する予定である

III. Occipital horn 症候群に関する検討

Occipital horn 症候群診療ガイドライン案を作成した。今後、パブリックコメントを経て、修正し、学会認定のガイドラインとして発表する予定である

研究協力者氏名

所属機関名及び所属機関における職名

- ・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）
- ・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）

A. 研究目的

I. Wilson病：

一昨年に行った患者対象移行期医療に関する患者対象のアンケート結果をまとめて論文化し、移行期医療の在り方および具体的行動を提唱する。これらを踏まえて、「Wilson病の診療ガイドライン案」を作成する。

II. Menkes 病および occipital horn 症候群
平成25年3月31日に報告された厚生労働科

助金難治性疾患事業「Menkes 病・occipital horn 症候群の実態調査、早期診断基準確率、治療法開発に関する研究」で報告した”Menkes 病診断・診療指針””occipital horn 症候群の診断・診療指針”をもとに、Menkes 病の診療ガイドライン案および occipital horn 症候群の診療ガイドライン案を作成する。

B. 研究方法

I. 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) 昨年度日本肝臓学会のホームページで募集した本症患者診療可能な肝臓専門医のリストを作成し、移行期医療体制を構築する。
- 3) Wilson 病倫理ガイドライン案を作成する。

2. Menkes病・occipital horn症候群

最近発表されている両疾患に関する論文および平成25年3月31日に報告された厚生労働科学研究費補助金難治性疾患事業「Menkes病・occipital horn症候群の実態調査、早期診断基準確率、治療法開発に関する研究」で報告した”Menkes病診断・診療指針、occipital horn症候群の診断・診療指針”を検証し、Menkes病の診療ガイドライン案およびoccipital horn症候群の診療ガイドライン案を作成する。

(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承認された(TEIRIN No.12-014)

C. 研究結果

1. Wilson病

1) 移行期医療に関して

①Wilson病患者の移行期医療体制構築に関する研究が日本肝臓学会誌に掲載された(下記)

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

②児玉浩子、岡山和代：患者アンケート調査からみた移行期医療の課題. 肝・胆・膵 82(3): 405-412

2) Wilson病診療ガイドライン案

移行期医療を含めたWilson病診療ガイドライン案を作成した。

II. Menkes病およびoccipital horn症候群両疾患の診療ガイドライン案を作成した。

D. 考察

1) Wilson病

移行期医療

日本肝臓学会とウィルソン病研究会とは連携が進んでおり、移行期医療に関してもスムーズに進める体制がほぼ構築されつつある。

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

移行期医療での診療体制を含めたWilson病診療ガイドライン案、Menkes病診療ガイドライン案、およびoccipital horn症候群診療ガイドライン案を作成した。今後パブリックコメントなどを経て修正し、学会認定のガイドラインとして発表予定である。

Wilson病に関しては、移行期医療に関する患者アンケート結果を論文として発表した。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) 児玉浩子：セルロプラスミン. 内科 2020;125:815-816.

2) 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、藤澤智雄、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; 61 (21), 700-714.

3) 児玉浩子、岡山和代：患者アンケートから見た移行期医療の課題. 肝胆膵 2021; 82(3):405-412

2. 学会発表

児玉浩子、岡山和代、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.

第56回日本肝臓学会, ワークショップ「肝疾患における移行期医療」、2020年8月28日、大阪

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

特になし

分担研究課題名
リジン尿性蛋白不耐症に関する研究

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・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、2019年に確立した国内の診療ガイドラインの内容に関し、その整合性を評価した。また近年増加しつつある成人症例について、その管理指針を策定するにあたり海外診療の状況について情報収集を試みた。

研究協力者氏名

秋田大学小児科助教 野口篤子

A. 研究目的

希少疾患であるリジン尿性蛋白不耐症について2019年に国内の診療ガイドラインを確立した。本ガイドラインが活用されるに際し、その整合性を評価する。

また近年増加しつつある成人症例について、その管理指針を策定するにあたり海外診療の状況について情報収集する。

B. 研究方法

1. 診療ガイドラインの作成と診療体制の検討
昨年に作成されたガイドライン内容に関し、その後の海外報告などとの整合性について評価する。新規治療や診断手法に関しても国内外の状況に関する情報収集を行う。

2. 移行期医療と成人期の診療体制の整備

成人期患者の生活状況、加えて治療歴に関する海外の情報について収集する。

3. 患者登録の推進と患者会の支援

JaSMIn（先天代謝異常症患者登録制度）における患者登録を推進する。

（倫理面への配慮）

人を対象とする医学系研究に関する倫理指針、およびヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針を遵守

し、倫理委員会の承認を得て実施した。

C. 研究結果

1. 診療ガイドラインの作成と診療体制の検討

昨年のGL作成時点以降の新規知見の収集に努めた。現時点では治療に関わる知見の追加はないが、診断やマスキング関連の情報が追加された。

2. 移行期医療と成人期の診療体制の整備

成人期患者の生活状況、加えて治療歴に関する海外の情報について文献をもとにスクリーニングし改訂の準備資料とした。現時点ではまだ文献報告はわずかであり、継続して情報収集に努める。

3. 患者登録の推進と患者会の支援

JaSMIn（先天代謝異常症患者登録制度）の患者登録を推進するため、診療現場での啓蒙とパンフレット配布、ほかホームページへの寄稿などを実施した。しかし実際に本疾患に関する登録増にはつながっておらず、引き続き活動が必要な状況である。

D. 考察

希少疾患であるために、国外を包含してもこの1年においてはその後の新規知見の

報告は認められていなかった。ただし少数ながらも症例報告が散見されており、臨床情報の蓄積を進めることが今後の治療方針の評価につながることを期待される。

JaSMIn（先天代謝異常症患者登録制度）における患者登録については、2名の登録がされたがまだまだ未登録者が存在するはずであり、ひきつづき啓蒙に努める。

E. 結論

希少疾患であるリジン尿性蛋白不耐症に関し、2019年に確立した国内の診療ガイドラインの内容に関し、その整合性を評価した。また近年増加しつつある成人症例について、その管理指針を策定するにあたり海外診療の状況について情報収集を試みた。シトルリン治療が国際的にも標準的に推奨されるようになって数年が経過したがその後の大きな進捗や変更はなく、現行の治療が及ぼす影響については、さらなる長期的なスパンでの評価が望ましいと思われた。

F. 研究発表

1. 論文発表

- リジン尿性蛋白不耐症 特殊ミルクガイドブック 診断と治療社 p.33-35 2020
- SLC7A7欠損症 日本臨床増刊号 原発性免疫不全症候群 日本臨床社 p.233-235 2020

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

患者登録制度および患者会との連携に関する研究

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）
山下 和香奈（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・研究への利用である。

B. 研究方法

本年度は、(1) JaSMIn 登録の推進および疾患（群）別の登録状況、登録患者の年齢、性別分布等登録状況の集計、(2) 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（2019年3月～8月実施）の回答の集計・分析、(3) JaSMIn 通信特別記事リーフレットの制作・配

布を軸に、その他 JaSMIn 専用 HP の運用、登録患者・家族への情報提供を継続的に行った。（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、2021年2月末までに計12疾患群72以上の疾患に対し、計1669名の登録があった（前年同月比+104名）。図1に全登録者の疾患群別分布を、表1に疾患別患者登録数を示す。また、登録者の性別は、男性患者が915名（54.8%）、女性患者は752名（45.1%）、不明2名（0.1%）であった。なお、登録患者の平均年齢は20.3歳、中央値は16歳6ヶ月であり、20歳未満の患者が58.5%と全体の約6割を占めた。

図1. 疾患群別分布 (2021年2月末集計)

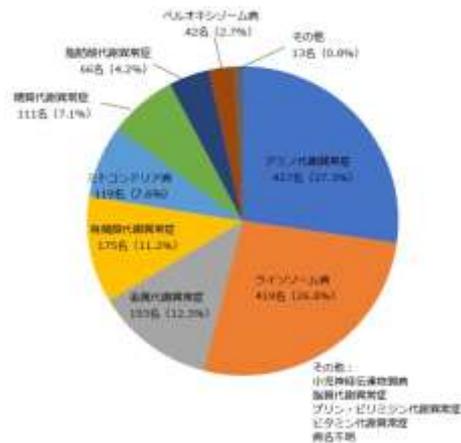


表1. 疾患別患者登録数 (2021年2月末集計)

| 疾患群 | 疾患名 | 人数 |
|---|--|------|
| アミノ酸代謝異常症 | アルブチンuriaの遺伝症 | 11 |
| | β1-マンノシドラーゼ欠損症 (OMC) 欠損症 | 59 |
| | カリドヘキシルリン酸合成酵素 (CPSII) 欠損症 | 10 |
| | カリドヘキシルリン酸合成酵素 (CPSII) 欠損症 (病型不明) | 2 |
| | 高オレニンチン血症・高アンモニオ血症・ホモシチリン血症 (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 | 14 |
| | 高メチオニン血症 | 4 |
| | メチオニンアデノシルトランスフェラーゼ欠損症 | 9 |
| | シスチン血症 | 93 |
| | シトルリン血症 | 26 |
| | テトラヒドロピオプテリン血症 (B6H4欠損症) | 4 |
| | 胎前胎後脳神経障害 (高オレニンチン血症) | 2 |
| | チロシノシス血症 | 170 |
| | ホモシスチン血症 | 18 |
| | メチルシロップ血症 | 22 |
| | リタン酸性蛋白不耐症 | 2 |
| | その他のアミノ酸代謝異常症 (詳細不明) | 1 |
| 有機酸代謝異常症 | イソ吉草酸血症 | 8 |
| | グルタル酸血症I型 | 13 |
| | グルタル酸血症II型 | 9 |
| | 複合カルボキシルーゼ欠損症 (HCD) | 8 |
| | プロピオン酸血症 | 72 |
| | ミトコンドリアβ-CoA合成酵素欠損症 (ミトコンドリアβ-ドコキシ-3-メチルグルタル-CoA合成酵素欠損症) | 2 |
| | メチルマロン酸血症 | 54 |
| | ヒドロキシグルタル酸血症 | 1 |
| | ヒドロキシグルタル酸血症 | 1 |
| | ホクテオラーゼ欠損症 (ミトコンドリアアセチルCoAチオラーゼ欠損症) | 1 |
| | ホヒドキシメチルグルタル酸血症 | 2 |
| 3-メチルcrotonil-CoAチオラーゼ欠損症 (メチルcrotonil-CoAチオラーゼ欠損症) | 23 | |
| 糖質代謝異常症 | ガラクトース血症 (病型不明) | 7 |
| | ガラクトースチオシトシス欠損症 (ガラクトース血症I型) | 7 |
| | グルコーストランスポート1 (GLUT-1) 欠損症 | 43 |
| | 先天性糖質症候群 (GSD) Ia型 | 1 |
| | 糖原病 (ホシペリ以外) | 63 |
| 脂肪酸代謝異常症 | フリクトーシ-1,6-ビスPファクターゼ (FBPase) 欠損症 | 3 |
| | ウォルソン (Wilson) 病 | 184 |
| | メンケス (Menkes) 病 | 12 |
| | α-マンノシドシス | 1 |
| | 真性白質ジストロフィー | 24 |
| | ガラクトシアリドシス | 10 |
| | クラッペ (Krabbe) 病 | 15 |
| | ゴーシェ (Gaucher) 病 | 63 |
| | シアリドシス (ムコリドシスI型) | 1 |
| | シスチノーシス (シスチン症) | 8 |
| 神経セロイドリポシチン症 | 4 | |
| ペルオキシソーム病 | ダンソン病 | 3 |
| | ニーマンピック (Niemann-Pick) 病C型 | 20 |
| | ファブリー (Fabry) 病 | 64 |
| | プロシドシス | 1 |
| | ポンペ (Pompe) 病 | 36 |
| | ムコ多糖症 | 141 |
| | ムコリドシスII型・III型 | 12 |
| | GMI1-カンダリオシドシス | 6 |
| | GMI2-カンダリオシドシス | 21 |
| | カリドキシロリドシドシスフェラーゼ (KPI) 欠損症 | 3 |
| | カリドキシロリドシドシスフェラーゼ (KPI) 欠損症 | 12 |
| | 脂肪酸アシルCoA脱水素酵素 (VLCAO) 欠損症 | 25 |
| | 脂肪酸アシルCoA脱水素酵素 (VLCAO) 欠損症 (フェルニチントランスポート異常症) | 14 |
| 中鎖アシルCoA脱水素酵素 (MLAD) 欠損症 | 25 | |
| ミトコンドリア三鉄酵素 (ITP) 欠損症 | 3 | |
| その他の脂肪酸代謝異常症 (詳細不明) | 1 | |
| ペルオキシソーム病 | 新腎白質ジストロフィー (ALD) | 44 |
| | 短鎖脂肪酸血症 | 1 |
| アミノ酸代謝異常症 | レッシュナイハン (Lesch-Nyhan) 症候群 | 2 |
| | ミトコンドリア病 (MELAS) | 19 |
| ミトコンドリア病 | ミトコンドリア病 (MERRF) | 2 |
| | 毒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 | 12 |
| | リー (Leigh) 脳症 | 42 |
| | レーベル病 (Leigh) 症候群 (レーベル病) | 2 |
| | ミトコンドリア病 (その他、詳細不明) | 42 |
| 小児神経伝達物質異常症 | 芳香族アミノ酸代謝異常症 (AADC) 欠損症 | 5 |
| | 小児神経伝達物質異常症 (病型不明) | 1 |
| 内分泌異常症 | コバミン代謝異常症 | 1 |
| その他 | 二分胎異常症 | 1 |
| | 診断名未確定 | 7 |
| 合計 | | 1669 |

(2) 成人期以後の診療科移行に関する質問紙調査

成人期以後の診療科移行に関する質問紙調査は、JaSMIn登録患者 (又は保護者) を対象に郵送にて実施し、調査時点で住所登録のある1420名のうち418名から回答が得られ (回答率29.4%)、有効回答は389件であった (有効回答率93.1%)。回答者の年齢の中央値は15歳 (0~86歳) であり、成人患者 (20歳以上) が130名 (33.4%)、未成年患者 (20歳未満) は256名 (65.8%)、不明3名 (0.8%) であった。

現在の診療科について尋ねたところ、成人患者でいつも又はだいたい小児科にかかっていると回答した患者は60.0%であった (図2)。また、未成年である患者256名に対し、成人後に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が全体の61.5%であった (図3)。

図2. 現在の診療科 (20歳以上)

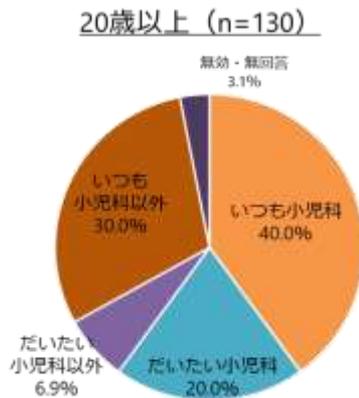
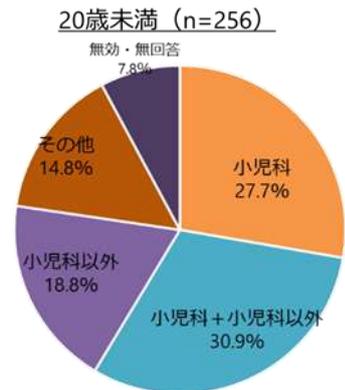


図3. 現在未成年で成人期以後の希望する診療科



(3) JaSMIn 通信特別記事リーフレットの制作

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疾患に関する最新の臨床や研究の情報をまとめた記事と、登録状況の集計を合わせたリーフレットを制作した（図4）。リーフレットは、住所登録のある患者、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、定期的な情報提供を継続的に行った。専用 HP では、2 ヶ月に 1 回、JaSMIn の登録状況を解析、その結果を公開し、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。本年度は、患者登録委員会委員の協力のもと、COVID-19 に関連する患者向けの情報提供も行った。

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。こうした定期的な情報提供の結果、JaSMIn 事務局から何らかの手段で連絡が可能な登録患者は、全体の 99.2%となった。

D. 考察

先天代謝異常症患者登録制度（JaSMIn）は、発足より8年が経過した。現在も登録患者数は増え続けており、総登録患者数は1600名を超えている。多くの登録者を獲得し続けてきている背景には、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、前年度に実施した、成人期以後の診療科移行に関する質問紙調査について分析を行った。結果、既に成人を迎えている回答者のうち6割が小児科を主な診療科としていること、また、未成年の回答者では半数以上が成人後も小児科診療を受け続けたいと考えていた。先天代謝異常症患者において、成人後も小児科へのニーズがあることが明らかとなった。背景には疾患の希少性や、小児科医と培った信頼関係などがあると推察されるが、今後具体的な記述回答の分析により、患者の状況の把握に努めたい。

JaSMIn発足から年数が経過するにつれ、登録当初は小児期にあった患者も、次第に移行期、成人期を迎えつつある状況である。登録者への質問紙調査結果のまとめを示すことは、希少疾患における移行期医療の推進、また登録者への有用なフィードバックとなりうると思う。今後、質問紙調査で得られたデータをより詳細に分析し、具体的な課題について検討したい。

また、JaSMInでは、専用HP、JaSMIn通信（メールマガジン）のツールを活用した継続的な情報提供により、登録者と連絡可能な状況を保ち続けている。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おいて有用なツールとして活用できる可能性を示している。

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) Seo JH, Kosuga M, Hamazaki T, Shintaku H, Okuyama T. Impact of intracerebroventricular enzyme replacement therapy in patients with neuronopathic mucopolysaccharidosis type II. *Mol Ther Methods Clin Dev.* 2021 Feb 27;21:67-75.
- 2) Shintaku H, Ohura T, Takayanagi M, Kure S, Owada M, Matsubara Y, Yoshino M, Okano Y, Ito T, Okuyama T, Nakamura K, Matuo M, Endo F, Ida H. Guide for diagnosis and treatment of hyperphenylalaninemia. *Pediatr Int.* 2021 Jan;63(1):8-12.
- 3) Fukuhara Y, Miura A, Yamazaki N, So T, Kosuga M, Yanagi K, Kaname T, Yamagata T, Sakuraba H, Okuyama T. A cDNA analysis disclosed the discordance of genotype-phenotype correlation in a patient with attenuated MPS II and a 76-base deletion in the gene for iduronate-2-sulfatase. *Mol Genet Metab Rep.* 2020 Dec 10;25:100692.
- 4) Okuyama T, Eto Y, Sakai N, Nakamura K, Yamamoto T, Yamaoka M, Ikeda T, So S, Tanizawa K, Sonoda H, Sato Y. A Phase 2/3 Trial of Pabinafusp Alfa, IDS Fused with Anti-Human Transferrin Receptor Antibody, Targeting Neurodegeneration in MPS-II. *Mol Ther.* 2021 Feb 3;29(2):671-679.
- 5) Iwahori A, Maekawa M, Narita A, Kato A, Sato T, Ogura J, Sato Y, Kikuchi M, Noguchi A, Higaki K, Okuyama T, Takahashi T, Eto Y, Mano N. Development of a Diagnostic Screening Strategy for Niemann-Pick Diseases Based on Simultaneous Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry Analyses of N-Palmitoyl-O-phosphocholine-serine and Sphingosylphosphorylcholine. *Biol Pharm Bull.* 2020 Sep 1;43(9):1398-1406.
- 6) Seo JH, Okuyama T, Shapiro E, Fukuhara Y, Kosuga M. Natural history of cognitive development in neuronopathic mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome): Contribution of genotype to cognitive developmental course. *Mol Genet Metab Rep.* 2020 Jul 29;24:100630.
- 7) Nakamura K, Kawashima S, Tozawa H, Yamaoka M, Yamamoto T, Tanaka N, Yamamoto R, Okuyama T, Eto Y. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of JR-051, a biosimilar of agalsidase beta, in healthy adults and patients with Fabry disease: Phase I and II/III clinical studies. *Mol Genet Metab.* 2020 Jul;130(3):215-224.
- 8) Mashima R, Okuyama T, Ohira M. Biomarkers for Lysosomal Storage Disorders with an Emphasis on Mass Spectrometry. *Int J Mol Sci.* 2020 Apr 14;21(8):2704.
- 9) Nakama M, Sasai H, Kubota M, Hasegawa Y, Fujiki R, Okuyama T, Ohara O, Fukao T. Novel HADHB mutations in a patient with mitochondrial trifunctional protein deficiency. *Hum Genome Var.* 2020 Apr 2;7:10.

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。)

該当なし

分担研究課題名
新生児マススクリーニングに関する研究

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

公的事業としての新生児マススクリーニングは、有用性検証や対象拡大などのための仕組みを備える必要がある。その一環として、受検の説明同意文書の標準化や、新規対象選定の基準づくりに取り組んだ。現状でデータ収集が可能な課題としては、発見患者のQOL調査やMCAD欠損症・VLCAD欠損症患者の予後調査を進め、後者では良好な結果を確認した。

研究協力者氏名

岡田 賢

広島大学大学院医系科学研究科
小児科学・教授

香川 礼子

広島大学病院小児科・医科診療医
佐倉 文祥

広島大学大学院医系科学研究科
小児科学・大学院生

原 圭一

国立病院機構呉医療センター小児科・医

長

宇都宮 朱里

県立広島病院小児科・部長

重松 陽介

福井大学医学部小児科・客員教授

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

沼倉 周彦

山形大学医学部附属病院小児科・講師

此村 恵子

国立保健医療科学院

保健医療経済評価研究センター・研究

員

A. 研究目的

1) 現行スクリーニング対象疾患のQOL調査

2017～2019年度厚生労働行政推進調査事業費補助金「新生児マススクリーニング検査に関する疫学的・医療経済学的研究」(研究代表者：但馬剛)では、タンデムマス法を導入

した新生児マススクリーニングが、ガスリー法に比べて費用対効果に優れるという結果を得たが、この分析は先行文献等に依拠した多くの仮定を含んでいた。中でも特に重要な評価因子である、新生児マススクリーニングで発見された患者のQOLについては、国内・海外を通じて本格的な検討に基づく知見は報告されていないことから、実際の国内患者でのデータを提示する。

2) 現行スクリーニング発見患者情報の集約・追跡体制の構築

スクリーニングで発見された患者情報の集約を長期的に継続させるには、そのための内容が受検時の説明・同意手続きに含まれるようにする必要があるが、実際には自治体ごとに取り決められているのが現状であり、記載内容の標準化を図る。

3) 脂肪酸代謝異常症の確定診断データ集積・発見患者の予後調査

脂肪酸代謝異常症は、長時間の空腹回避など低コストの方法で、重度障害～死亡に至りうる危険な急性発症を予防できる、新生児マススクリーニングの好適疾患群である。我々が酵素活性測定と遺伝子解析による確定診断を続けてきたMCAD欠損症・VLCAD欠損症は、タンデムマス法によるスクリーニングの自治体事業化以降、発見患者数が急激に増加しており、スクリーニングの有用性を検証する。

4) 新規スクリーニング対象疾患を選定する

ための評価基準の策定

2019年度AMED成育疾患克服等総合研究事業「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」では、米国での対象疾患リスト(Recommended Uniform Screening Panel; RUSP)選定用スコアリング法を援用して、各候補疾患の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。わが国独自の評価基準を明確にする必要がある。

B. 研究方法

1) 現行スクリーニング対象疾患のQOL調査

山形大学小児科と国立保健医療科学院の共同研究として、小児(8~15歳, EQ-5D-YおよびPedsQOLを使用)と成人(16歳以上, EQ-5D-5LおよびSF-36を使用)を対象とする調査を2019年度に開始しており、2021年3月まで調査票の回収を継続する。回収目標数は、小児250例+成人50例である。

2) 現行スクリーニング発見患者情報の集約・追跡体制の構築

成育医療研究開発費「自治体の枠を超えた新生児マススクリーニングの標準化・効率化に関する研究」と連携して、地域ブロック(北海道・東北/関東・甲信越/中部/近畿/中国/四国/九州・沖縄)単位で研究協力者を配置し、受検時の説明・同意手続きの標準化について検討した。

3) 脂肪酸代謝異常症の確定診断データ集積・発見患者の予後調査

1997年4月から2019年12月までに確定診断したMCAD欠損症・VLCAD欠損症の新生児マススクリーニング発見症例について、担当医へのアンケートによる予後調査を実施した。

4) 新規スクリーニング対象疾患を選定するための評価基準の策定

AMED成育疾患克服等総合研究事業「新生児マススクリーニング対象拡充のための疾患選定基準の確立」と連携して、各候補疾患の専門家に加えて、産科・人類遺伝学など中立的な立場からの意見も反映される班員構成とし、RUSP選定のスコアリング法を参考に、疾患頻度や臨床病型、発症前スクリーニングがもたらす心理社会的影響など、わが国の特

徴を考慮した評価基準について検討した。

3) 脂肪酸代謝異常症例の予後調査

(倫理面への配慮)

- 1) QOL調査：山形大学の倫理承認を取得して実施した。
- 3) 脂肪酸代謝異常症例の予後調査：診断データが集積されている広島大学の倫理承認を取得して実施した。

C. 研究結果

1) 現行スクリーニング対象疾患のQOL調査

2021年2月末までに、小児60例+成人77例から回答が得られた。2021年度より集計・分析を行う。

2) 現行スクリーニング発見患者情報の集約・追跡体制の構築

各自治体の「新生児マススクリーニング中核医師」を介して、説明・同意手続きの現状に関する情報を収集した。独自の書類が確立している自治体が多数あることから、最小限の標準化として、以下の2項目の追記を要請した。

- ・ ○○(自治体名)では、新生児マススクリーニングで要精密検査となった赤ちゃんの追跡調査を行いません。精密検査病院の協力によって、本当に病気が確認されたか、そうであれば早期発見によって健康に育っているか、などを調べます。この調査を続けることで、新生児マススクリーニングをよりよいものにしていくことが可能となります。
- ・ 残った検体は○年間保存し、スクリーニング検査の改善や、母子保健・疾病予防の向上などのために利用させていただく可能性があります。具体的には、個々の利用目的ごとに、医学倫理や個人情報保護等に関する法令に従って可否が決定され、実施に際しては拒否の機会が適切に提供されます。

記載内容の修正には否定的な自治体がある一方で、標準版があれば利用したいという自治体もあり、説明・同意書全体の標準版も作成した。今後、日本マススクリーニング学会での検討に付した上で、各自治体への採用を働きかける方針である。

3) 脂肪酸代謝異常症の確定診断データ集積・
発見患者の予後調査

MCAD 欠損症 75 例中 48 例・VLCAD 欠損症 84 例中 50 例から回答が得られ、MCAD 6 例・VLCAD 1 例で低血糖が観察されていたが、これに起因する精神発達遅滞例や死亡例はなく、両疾患の新生児マススクリーニングは、急性低血糖発症による中枢神経障害や死亡の予防に有用と評価された。

4) 新規スクリーニング対象疾患を選定するための評価基準の策定

「階層分析法」による各項目の重み付けを行うことを前提に、大項目 5、中項目 14 の下に個々の小項目を置いて原案を作成した。

大項目 1. 疾患の疫学・自然歴が明らかである

> 中項目×3 > 小項目 12

大項目 2. 検査方法が確立している

> 中項目×6 > 小項目 18

大項目 3. 治療方法が確立している

> 中項目×3 > 小項目 9

大項目 4. 継続的な診療体制が整っている

> 中項目×2 > 小項目×6

大項目 5. 診断や治療にかかる費用に対して

見合った治療効果が得られる

> 中項目なし

今後、この評価項目リストを各候補疾患の関連学会員に提示し、「階層分析法」の手法である「一対比較」への協力を要請、収集した一対比較データによって、各評価項目の重み付けを行う計画である。

D. 考察

1977年度にガスリー法で始まった新生児マススクリーニング事業は、2013年度から導入されたタンデムマス法によって、対象が6疾患から20疾患へ拡大した。さらに近年、新たな検査法・治療法の実用化によって、従来の代謝・内分泌疾患の枠を超えた新規疾患のスクリーニングが期待されている。このように、医学研究・医療技術の進歩によって新生児マススクリーニングがカバーする疾患領域が拡大する一方、事業の有用性の検証

(それに必要となる情報集約) や、新規疾患スクリーニングの事業化など、行政面での制度設計は不十分な状況が続いている。成育基本法の成立を後押しに得て、対象疾患選定から事業評価までの全体を視野に入れた仕組みづくりを進める必要がある。

E. 結論

新生児マススクリーニング事業の有用性検証に必要となる、発見患者情報集約のための条件整備や、新規対象選定のための基準策定などの取り組みを進めた。現状で可能な具体的データ収集として、発見患者 QOL 調査や MCAD 欠損症・VLCAD 欠損症患者の予後調査を行い、後者では良好な結果を確認した。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Hirashio S, Kagawa R, Tajima G, Masaki T. A classic variant of Fabry disease in a family with the M296I late-onset variant. CEN Case Rep. 2021;10(1):106-110
- 2) 山口清次, 但馬剛. 新生児マススクリーニングの全国標準化. 公衆衛生情報. 2020;50(4):10-12
- 3) 但馬剛, 原圭一, 宇都宮朱里, 香川礼子, 佐倉文祥. 有機酸代謝異常症. 小児科. 2020;61(10):1359-1364
- 4) 但馬剛, 佐倉文祥, 原圭一. 脂肪酸代謝異常症. 小児科診療. 2021;84(2):181-186
- 5) 但馬剛, 香川礼子. 先天性門脈-体循環シャントによる高ガラクトース血症. 小児科診療. 2021;84(2):279-283
- 6) 但馬剛. 海外の新生児マススクリーニングと日本における対応. 周産期医学. 2021;51(2):275-279

2. 学会発表

- 1) 香川礼子, 但馬剛, 原圭一, 佐倉文祥, 宇都宮, 岡田賢, 深尾敏幸. 新生児マススクリーニングで発見されるプロピオン酸血症患者の心臓合併症に関する調査. 第 123 回日本小児科学会学術集会, 神戸市(オンライン開催), 2020. 8. 21-23
- 2) 宇都宮朱里, 香川礼子, 津田玲子, 岡田賢, 原圭一, 吉井千代子, 西村裕, 前田

- 堂子, 但馬剛. 広島県下メチルマロン酸血症・ホモシスチン尿症関連疾患群の新生児スクリーニング研究. 第123回日本小児科学会学術集会, 神戸市(オンライン開催), 2020. 8. 21-23
- 3) 原圭一, 但馬剛, 岡田賢, 湯浅光織, 重松陽介. マスクリーニング陽性者のCPT2 遺伝子診断. 第123回日本小児科学会学術集会, 神戸市(オンライン開催), 2020. 8. 21-23
- 4) 但馬剛, 長谷川有希, 湯浅光織, 佐倉文祥, 香川礼子, 宇都宮朱里, 原圭一: タンデムマス・スクリーニングで発見される軽症例への対応. 第47回日本マススクリーニング学会, シンポジウム2「タンデムマス・スクリーニングの問題点」, 岐阜市(オンライン開催), 2020. 9. 25-26
- 5) 重松陽介, 湯浅光織, 杉原啓一, 但馬剛. タンデムマス法新生児スクリーニング用紙血キャリブレーション作成の試み. 第47回日本マススクリーニング学会, 岐阜市(オンライン開催), 2020. 9. 25-26
- 6) 香川礼子, 佐倉文祥, 宇都宮朱里, 原圭一, 吉井千代子, 藤原紗季, 田中広美, 但馬剛, 岡田賢. 新生児マススクリーニングにて発見された胆道閉鎖症の3例. 第47回日本マススクリーニング学会, 岐阜市(オンライン開催), 2020. 9. 25-26
- 7) 佐倉文祥, 香川礼子, 宇都宮朱里, 原圭一, 但馬剛, 岡田賢. MCAD 欠損症・VLCAD 欠損症の予後調査. 第47回日本マススクリーニング学会, 岐阜市(オンライン開催), 2020. 9. 25-26
- 8) 宇都宮朱里, 神野和彦, 香川礼子, 坂田園子, 岡田賢, 原圭一, 宮河真一郎, 但馬剛. 21 水酸化酵素欠損症患者における出生年代別にみた糖質コルチコイド量と成長経過の検討第. 第47回日本マススクリーニング学会, 岐阜市(オンライン開催), 2020. 9. 25-26
- 9) 松本裕子, 諏訪亜季子, 多田達史, 小亀恵, 三浦浩美, 舟越和代, 但馬剛. NBS 陽性児と家族への支援の輪を広げ、地域をつくる. 第47回日本マススクリーニング学会, 岐阜市(オンライン開催), 2020. 9. 25-26
- 10) 但馬剛. 拡大する新生児マススクリーニング: ガスリーからタンデムマスへ/新規候補疾患の現状と課題. 第227回大阪小児科学会, 大阪市(会場からのライブ配信), 2020. 9. 27
- 11) 但馬剛. ファブリー病診断の難しさ: 他のライソゾーム病との比較から. JCR 先天代謝セミナー in 広島 web 講演会, 広島市(会場開催+ライブ配信), 2020. 10. 5
- G. 知的財産権の出願・登録状況
該当案件なし。

地域遺伝医療システムの構築と成人移行期医療の検討および疫学・統計担当

分担研究者： 羽田 明 （千葉大学・予防医学センター・特任教授）

遺伝子検査室と連携し、保険収載および保険未収載の解析結果へのコメント記載を担当し、今後の課題を検討した。成人移行期医療として、千葉県こども病院遺伝科からちば県民保健予防財団遺伝子診療科への3名の移行を実施した。さらに新生児マススクリーニングの新規項目として、脊髄性筋萎縮症の導入に向けた実装研究を本研究とは別に行ったが、実装における課題を整理した。

A. 研究目的

わが国における遺伝医療の課題を整理し、実践を通して、解決策を提示することである。本研究では以下の3点に関して検討した。

1. 遺伝医療現場のニーズに応えられる遺伝子検査項目の検討と、そのあるべき手順を明らかにする。
2. 小児科で外来フォローしてきた患児が成人期に達した場合の移行期医療の課題を整理する。
3. 新生児マススクリーニングの新規項目の実装における課題を整理する。

B. 研究方法

1. 遺伝子検査項目の検討
かずさDNA研究所遺伝子検査室と連携し、保険収載されている遺伝学的検査項目の解析結果へのコメント記載を担当し、記載内容を検討した。また、遺伝医療現場のニーズに応じて、保険未収載疾患の項目拡充を検討した。
2. 成人移行期医療の検討
千葉県こども病院でフォローしてきた患児が成人となり、その受け皿として、ちば県民保健予防財団遺伝子診療科でのフォローを選択し、3人を実際に紹介受診とした。その際の課題を検討した。
3. 新生児スクリーニング(NBS)新規項目の実装における課題
別研究でNBS新規項目として治療法が開発された脊髄性筋萎縮症(SMA)を対象とし、既存のろ紙血を使って千葉県全

領域の産科施設の協力を得て、実装研究を実施した。今後、わが国全域で公費の補助を受ける検査とする上での課題を検討した。

(倫理面への配慮)

千葉大大学院医学研究院の倫理審査委員会に申請書を提出し、承認を得た(受付番号:4148)。個別のデータは使用しない。

C. 研究結果

1. 遺伝子検査項目の検討

かずさDNA検査室では、他の検査会社がコスト面から検査を受託していない保険収載の遺伝子検査に加えて、保険未収載だが現場のニーズがある検査を自費検査として受託している。疾患群ごとに関与の報告がある遺伝子群をパネル検査としての受託である。検査結果のコメントは、当該疾患に関する班会議、学会などがある場合はそのメンバーに委託しているが、その他の疾患群に関しては当分担研究者が担当している。両者ともわが国全域から検査依頼があり、コメントを担当している検査実施数は毎月、増加しており、最近では月あたり50件弱となってきた。検査依頼時に臨床情報、家系情報は提供されないため、目的とする疾患の遺伝形式、検出された候補遺伝子多型の内容の解釈、疾患における多型データベース記載の有無を考慮して記載している。当初は遺伝医療の専門家からの検査依頼が中心であったが、最近の増加部

分の多くは専門家ではない医師が多くを占める。その為、相手によってコメントを考慮する必要があるが、その対応には課題がある。試みとして、問い合わせに対して、2症例において個別にメールのやりとりをした。この2例に関しては、ほぼ課題は解決したが、今後、システムとして維持するには、有料のサービスとすることも考慮する必要があると思われる。

その他、一般診療、遺伝医療の現場において、新規の診断パネル作成の要望が多い。分担者自身も最近、Treacher Collins症候群、Campomelic dwarfismの新規遺伝子検査を、かずさの担当者と相談して作るようになった。さらに、遺伝性腫瘍のパネルは全国的に要望が多く、コメント記載も我々が担当することで始めることとなった。実績を作ったあと、今後増大するニーズに対する体制づくりを考えていきたい。

2. 成人移行期医療の検討

3症例の疾患名はダウン症候群、RERE-Related Disorders, 22q11.2欠失症候群、各1例である。いずれも20歳到達時に障害年金等の手続きは済ませた症例で、現年齢は20代である。現時点での外来フォローの内容として、年金等の更新時の書類、身体的、精神的課題の解決、就労相談、何らかの合併症の対応に際する適切な医療施設の紹介が中心となる。受入施設での電子カルテの整備にあたって、年金等の書類のひな形を組み込むなどの作業が必要であった。今後のフォローで特に問題が無いようであれば、千葉県こども病院で20歳を超えた症例の移行を進めたい。

3. 新生児スクリーニング(NBS)新規項目の実装における課題

実装研究は2020年5月から2021年3月まで実施したが、実績として参加新生児は3万人を越えた。既存紙の使用を千葉県、千葉市から得られたこと、研究補助金を採択されたことから無料で実施できた

こと、かずさDNA研究所の全面的協力によって遺伝子検査がスムーズに行われたことで、自治体レベルでは全国初の試みであったが、大きな問題は無く実施できた。

2021年4月から有料事業として継続実施する予定であるが、千葉県、千葉市から既存血液ろ紙の使用許可を得ることができた。有料事業への移行後、参加人数、産科施設からの問合せ、新生児の保護者からの問合せ等に関して、状況を把握していく予定である。全国でいち早く実践し実績を作ってきたが、今後、全国と同様の試みを行う研究者、自治体と協働し、日本小児神経学会へのアプローチ、AMED但馬班での研究協力者としてのアプローチなどを通して、公的補助を受けるにはどのような方策が適切かを検討していきたい。

D. 考察

今年度の3つの目的に関して、当初の想定範囲で実績を残すことができた。項目1に関しては遺伝性腫瘍も含むようにするため、コメントを記載するチームを編成して、分担する事を考慮するのが妥当と思われる。既存の検査に関しては、検査数の増加に伴い、臨床遺伝の専門家以外からの受注が増え、説明に苦慮する事も出てきた。今後の受入れ体制の検討が必要である。項目2に関して今回の試みは、両施設の担当が当分担研究者自身である事から、連携に関する課題はないため、システムとしての課題を中心に検討している。電子カルテの整備を活用し、こども病院でのフォローと遜色ないレベルを維持できるか検討する。項目3に関しては、実務はちば県民保健予防財団でのNBS業務として組み込みが順調に進むかを観察する。分担者としての主要な仕事は、全国均てん化へ向けて様々な働きかけを行う予定である。追加負担なしに重症複合免疫不全症(SCID)を検出するKREC, TREC検査を2022年度から実装する予定である。その前提条件として検出された患児の臨床で受け入れる体制が十分であるか、十分でなければ改善するためには

どうするか，などの課題を解決する必要があると思われる。

E. 結論

遺伝子検査項目の検査結果のコメント記載は順調に増加しているが，臨床遺伝の専門家以外からの検査提出が増えてきたので，そのサポート体制が今後の検討課題となる。成人期移行医療に関しては，3症例をモデルとして，移行の試みを始めた。今後の実践を通して，課題を抽出していく。NBS新規項目に関しては検査室レベルに移行し，有料事業として継続するが，その際の問題点を抽出する予定である。

F. 研究発表

1. 論文発表
なし。
2. 学会発表
 - 九州新生児スクリーニング研究会（同報告集・2020年7月19日開催）
 - 第65回日本人類遺伝学会，脊髄性筋萎縮症の千葉県新生児マススクリーニングへの新規導入。2020年11月18日-12月2日開催

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

先天代謝異常症の移行期医療と成人期の医療体制に関する研究
GLUT1 欠損症の重症度予測因子に関する研究

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

グルコーストランスポーター1欠損症は、重症度がスペクトラムを呈し、重症例から軽症例まで臨床像が幅広いことがわかってきた。これまで病型と髄液糖値や髄液糖血糖比を対照した研究により、重症度を決定する因子であるとは示されてきたが、それを定量化した検討はこれまでなかった。今回、発達指数(新版K式のDQ)、小脳運動失調重症度スケール(SARA)とバイオマーカーを対照することで、重症度を決定する回帰式を求めることができた。

A. 研究目的

GLUT1欠損症は、乳児期に発症して、知的障害、難治てんかん、種々の運動異常を呈する古典型と呼ばれる比較的重症の病型と、乳児期を過ぎてから発症するが、症状は、必ずしもすべての症状を呈するとは限らない非古典型と呼ばれる病型まで、重症度はスペクトラムを呈する。乳児期に診断して、早期に治療を開始することにより、症状を軽減できることが期待され、実際に症例報告もあって、軽症であると言われていたが、そうした軽症例は、もともと軽症であった可能性は否定できない。

もともと髄液糖や髄液糖血糖比が疾患の重症度を予測できるバイオマーカーと考えられてきたが、病型との対応では相関があることは示されていたが、重症度を数値化した指標では、相関を示されていなかった。

このたび、当院に受診歴のある患者50名について、患者リストを作成し、髄液検査の結果と発達指数(新版K式のDQ)、小脳運動失調重症度スケール(SARA)との関連を検討した。

B. 研究方法

カルテより後方視的に髄液検査結果と発達検査結果(DQ)、SARAの結果を検討した。SPSS ver25.0を用い、まず、①DQと髄液糖、②DQと髄液糖血糖比、③SARAと髄液糖、④SARAと髄液糖血糖比で単回帰分析を行った。

DQ、SARAに影響を与える因子は多数想定されたため、重回帰分析をステップワイズ法を用いて行った。

独立変数として、発症年齢、診断年齢、治療開始年齢、髄液糖採取年齢、髄液糖値、血糖値、髄液糖血糖比、DQ評価時年齢、DQ評価時のケトン食施行の有無*、SARA評価時年齢、SARA評価時のケトン食施行の有無*の11個の独立変数が考えられた。なお、*をつけた2つは、その項目の有無なので、ダミー変数とした。

しかし、髄液糖血糖比は髄液糖を血糖値で割った値であり、相関が強く、また、髄液糖採取年齢は、診断年齢とほぼ同値であり、治療も速やかに開始された症例がほとんどであったため、髄液糖血糖比、診断年齢、治療開始年齢は多重共線性の問題を考慮して、独立変数から除外。ついで、血

糖も関連が弱いと考えられたため除外した。

サンプル数が50であったため、独立変数は5とすることが妥当と考えられ、DQを従属変数とする検討⑤については、発症年齢、髄液糖採取年齢、髄液糖値、DQ評価時年齢、DQ評価時のケトン食施行の有無を独立変数、SARAを従属変数とする検討⑥については、発症年齢、髄液糖採取年齢、髄液糖値、SARA評価時年齢、SARA評価時のケトン食施行の有無を独立変数とした。

(倫理面への配慮)

当院、倫理委員会で、研究計画の審査を行い、承認された。

C. 研究結果

単回帰分析の結果では、それぞれの回帰式と決定係数は、

① $y = 3.352x - 60.177$, $R=0.839$, $R^2=0.703$

② $y = 186.450x - 19.415$, $R=0.695$, $R^2=0.483$

③ $y = -0.965x + 46.567$, $R=0.809$, $R^2=0.655$

④ $y = -61.162x + 37.599$, $R=0.731$, $R^2=0.535$

となった。

重回帰分析では、独立変数としては、髄液糖のみが選択されて

⑤ $y = 3.352x - 60.177$, $R=0.839$, $R^2=0.703$

⑥ $y = -0.965x + 46.567$, $R=0.809$, $R^2=0.655$

となった。

D. 考察

得られた回帰式と決定係数からは、髄液糖、髄液糖血糖比のいずれも、重症度予測に用いることは可能と考えられたが、髄液糖血糖比よりも髄液糖の方が、有用と考えられた。

今後、介入を行った場合に、もともとの重症度を考慮した予測発達指数をもとに、介入の効果を判定できるようになると考えられた。

E. 結論

GLUT1欠損症の臨床的重症度には、髄液糖値や髄液糖血糖比といった、GLUT1蛋白の活性を反映する値が影響を与えていることが理論的には考えられたが、それを数値化することができた。

今後、新規の介入治療が可能になった場合に、介入による改善度合いを算定できるようになった。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Itai T, Miyatake S, Taguri M, Nozaki F, Ohta M, Osaka H, Morimoto M, Tandou T, Nohara F, Takami Y, Yoshioka F, Shimokawa S, Okuno-Yuguchi J, Motobayashi M, Takei Y, Fukuyama T, Kumada S, Miyata Y, Ogawa C, Maki Y, Togashi N, Ishikura T, Kinoshita M, Mitani Y, Kanemura Y, Omi T, Ando N, Hattori A, Saitoh S, Kitai Y, Hirai S, Arai H, Ishida F, Taniguchi H, Kitabatake Y, Ozono K, Nabatame S, Smigiel R, Kato M, Tanda K, Saito Y, Ishiyama A, Noguchi Y, Miura M, Nakano T, Hirano K, Honda R, Kuki I, Takanashi JI, Takeuchi A, Fukasawa T, Seiwa C, Harada A, Yachi Y, Higashiyama H, Terashima H, Kumagai T, Hada S, Abe Y, Miyagi E, Uchiyama Y, Fujita A, Imagawa E, Azuma Y, Hamanaka K, Koshimizu E, Mitsuhashi S, Mizuguchi T, Takata A, Miyake N, Tsurusaki Y, Doi H, Nakashima M, Saito H, Matsumoto N. Prenatal clinical manifestations in individuals with COL4A1/2 variants. J Med Genet in press.

2. Natsume J, Ishihara N, Azuma Y, Nakata T, Takeuchi T, Tanaka M, Sakaguchi Y, Okai Y, Ito Y, Yamamoto H, Ohno A, Kidokoro H, Hattori A, Nabatame S, Kato K. Lenticular nuclei to thalamic ratio on PET is useful for diagnosis of GLUT1 deficiency syndrome. Brain Dev

2021;43(1):69-77.

3. Kagitani-Shimono K, Kato H, Kuwayama R, Tominaga K, Nabatame S, Kishima H, Hatazawa J, Taniike M. Clinical evaluation of neuroinflammation in child-onset focal epilepsy: a translocator protein PET study. J Neuroinflammation 2021;18(1):8.

4. Takeguchi R, Takahashi S, Akaba Y, Tanaka R, Nabatame S, Kurosawa K, Matsuishi T, Itoh M. Early diagnosis of MECP2 duplication syndrome: Insights from a nationwide survey in Japan. J Neurol Sci 2021;422:117321.

2. 学会発表

1. 6th Congress of the European Academy of Neurology : 20.04.30, パリ The effect of additional antiepileptic drugs for epilepsy in glucose transporter 1 deficiency syndrome. Nabatame S, Shima M, Nakai R, Kuwayama R, Tanigawa J, Tominaga K, Kagitani-Shimono K, Ozono K

2. 第123回 日本小児科学会学術集会 : 20.4.10-12, Web開催 早期にケトン食療法を導入したグルコーストランスポーター1 (GLUT1) 欠損症の1例 浜野彰太, 青天目 信, 大藪恵一 日本小児科学会雑誌124: 401, 2020

3. 第40回 日本骨形態計測学会 : 20.6.18-20, Web開催 グルコーストランスポーター1型異常症の顎顔面口腔領域の形態的特徴について 黒坂 寛, 伊藤慎将, 村田有香, 森田千里, 下野九理子, 青天目 信, 大藪恵一, 山城 隆

4. 第62回 日本小児神経学会学術集会 : 20.08.18-20, Web開催 先天性十二指腸閉鎖を伴い, 知的障害が軽度であった先天性GPI欠損症の1女兒例 白井謙太郎, 渡辺章充, 今村公俊, 堀 哲夫, 青天目 信, 桑山良子, 村上良子

5. KCNA遺伝子変異を認めたepisodic ataxia

type1の1家族例 島 盛雅, 青天目 信, 中井理恵, 桑山良子, 谷河純平, 岩谷祥子, 富永康仁, 下野九理子, 久保田智哉, 高橋正紀, 大藪恵一 脳と発達 52: S222, 2020

6. 第68回 日本小児神経学会近畿地方会 : 20.10.17, 大阪 焦点発作の群発およびstroke-like episodeで発症した、不完全型Sturge-Weber症候群の一例 小川勝洋, 島 盛雅, 中井理恵, 桑山良子, 谷河純平, 岩谷祥子, 富永康仁, 下野九理子, 青天目 信, 大藪恵一

7. 第16回 日本てんかん学会近畿地方会 : 21.01.17 比較的広範囲の白質石灰化を伴った限局性皮質異形成Type IIbの一例 小川勝洋, 島 盛雅, 佐藤和明, 谷河純平, 岩谷祥子, 富永康仁, 下野九理子, 青天目 信, 押野 悟, 村山繁雄, 貴島晴彦, 大藪恵一

(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

先天性 GPI 欠損症をはじめとする先天性糖鎖異常症に関する研究

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 23 種類の遺伝子変異による IGD が報告されている。先天性糖鎖異常症に疾患範囲を拡大し、SRL 社での FACS 解析と母子医療センターでの糖鎖分析による全国的なスクリーニングを実施し、陽性例についてかずさ DNA 研究所での遺伝子解析による責任遺伝子の同定を行った。

研究協力者

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 23 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 は先天性糖鎖異常症 (CDG) の 1 病型で、今年度は CDG の実態調査と、IGD を含めた CDG のスクリーニング系の構築を目指した。将来的には CDG 症例を集積し、診断基準の制定を目標にする。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、鋭敏な疾患マーカーを見つけ、より早期の正確な診断を目指す。

B. 研究方法

CDGの実態調査についてはAMED班（代表村上良子）と協力してアンケート調査を行った。スクリーニング系の構築に関しては以下のように実施した。IGDはエス・アール・エル社に委託しているフローサイトメト

リー検査による顆粒球上CD16の発現レベルがカットオフ値以下になった症例を陽性としている。さらに疾患マーカーとしてCEAが有用であり、IGD症例は高値になることがわかった。またCEA検査の残余血清を母子医療センターに送り、質量分析による糖鎖解析を実施し、これらの検査のいずれかが陽性の症例はかずさDNA研究所での遺伝子パネル解析を実施した。

(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PIGF、PIGK 遺伝子変異による IGD を報告した。これで 23 種の遺伝子異常による IGD の症例が国内外で約 380 例報告されている。国内の CDG の実態調査により、IGD は 49 例、その他の CDG は 44 例で 5 例以上見つかったのは PMM2-CDG, SLC35A2-CDG, ATP6V0A2-CDG であり、これらはほぼ母子医療センターが把握している症例と重なっていた。このことは積極的にスクリーニングをしなければ見つから

ないということを意味する。研究方法で述べた陽性例の遺伝子解析を行った結果、8例中5例にGPI生合成経路に関わる遺伝子の変異が見つかり、効率の良いスクリーニング方法であることが確認できた。糖鎖分析での陽性例については11例中2例で病的と考えられるATP6V0A2の遺伝子変異が見つかった。

D. 考察

先天性糖鎖異常症(CDG)の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。IRUDをはじめとす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。誰でも登録すれば検索できる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

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IGDをはじめとするCDGを効率よく診断するシステムを樹立した。

F. 研究発表

1. 論文発表

- Fatima A, Hoeber J, Schuster J, Koshimizu E, Maya-Gonzalez C, Keren B, Mignot C, Akram T, Ali Z, Miyatake S, Tanigawa J, Koike T, Kato M, Murakami Y, Abdullah U, Ali MA, Fadoul R, Laan L, Castillejo-López C, Liik M, Jin Z, Birnir B, Matsumoto N, Baig SM, Klar J, Dahl N. Mono-allelic and bi-allelic variants in NCDN causeneurodevelopmental delay, intellectual disability, and epilepsy Am J Hum Genet. 2021 doi: 10.1016/j.ajhg.2021.02.015
- Salian S, Benkerroum H, Nguyen TTM, Nampoothiri S, Kinoshita T, Félix TM, Stewart F, Sisodiya SM, Murakami Y, Campeau PM. PIGF deficiency causes a phenotype overlapping with DOORS syndrome. Hum Genet. 2021 doi: 10.1007/s00439-020-02251-2
- Langemeijer S, Schaap C, Preijers F, Jansen JH, Blijlevens N, Inoue N, Muus P, Kinoshita

T, Murakami Y. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria caused by CN-LOH of constitutional PIGB mutation and 70-kbp microdeletion on 15q Blood Adv. 2020 Nov 24;4(22):5755-5761.

- Lee GH, Fujita M, Nakanishi H, Miyata H, Ikawa M, Maeda Y, Murakami Y, Kinoshita T. PGAP6, a GPI-specific phospholipase A2, has narrow substrate specificity against GPI-anchored proteins J Biol Chem. 2020 Oct 16;295(42):14501-14509.
 - Nguyen TTM, Murakami Y, Mobilio S, Niceta M, Zampino G, Philippe C, Moutton S, Zaki MS, James KN, Musaev D, Mu W, Baranano K, Nance JR, Rosenfeld JA, Braverman N, Ciolfi A, Millan F, Person RE, Bruel AL, Thauvin-Robinet C, Ververi A, DeVile C, Male A, Efthymiou S, Maroofian R, Houlden H, Maqbool S, Rahman F, Baratang NV, Rousseau J, St-Denis A, Elrick MJ, Anselm I, Rodan LH, Tartaglia M, Gleeson J, Kinoshita T, Campeau PM. Bi-allelic Variants in the GPI Transamidase Subunit PIGK Cause a Neurodevelopmental Syndrome with Hypotonia, Cerebellar Atrophy, and Epilepsy Am J Hum Genet. 2020 Apr 2;106(4):484-495.
 - Thompson MD, Knaus AA, Barshop BA, Caliebe A, Muhle H, Nguyen TTM, Baratang NV, Kinoshita T, Percy ME, Campeau PM, Murakami Y, Cole DE, Krawitz PM, Mabry CC. A post glycosylphosphatidylinositol (GPI) attachment to proteins, type 2 (PGAP2) variant identified in Mabry syndrome index cases: Molecular genetics of the prototypical inherited GPI disorder Genet. 2020; 63(4): 103822.
- ##### 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

先天代謝異常症の成人期における治療に関する研究

分担研究者： 石毛 美夏（日本大学・医学部・専任講師）

研究要旨 先天代謝異常症等新生児マススクリーニング対象疾患であるフェニルケトン尿症およびメープルシロップ尿症の成人期における治療の現状について検討した。前者では、2019年ガイドライン改訂後も治療状況に変化がなく、啓蒙や治療強化支援が必要と考えられた。後者では成人女性の妊娠中～後期の管理でたんぱく摂取量が不十分であり、成人治療用のたんぱく濃度の高い特殊治療ミルクの開発導入が必要と考えられた。

研究協力者氏名

高野智圭¹⁾、市野井那津子²⁾、小川えりか¹⁾

所属機関名及び所属機関における職名

- 1) 日本大学・医学部・助教
- 2) 日本大学・医学部・専修指導医

A. 研究目的

先天代謝異常症の成人期における治療は診断後早期の乳幼児期と異なり明確な治療方針が策定されていなかったり、治療方針があっても社会経済的背景や後遺症・合併症により個々の治療が異なり、どのようなレベルの治療を生涯継続すべきか判断に悩むことも多い。新生児マススクリーニングは1977年に我が国で開始され、半数以上の患者は成人期を迎えている。先天代謝異常症における成人期の治療の現状と問題点を明らかにするために、新生児マススクリーニング対象疾患であるフェニルケトン尿症およびメープルシロップ尿症の成人期の治療の状況とその課題について検討した

B. 研究方法

1. フェニルケトン尿症（PKU）は、2019年に中村班での検討により診療ガイドラインが改訂され、目標血中フェニルアラニン（Phe）値が変更された。ガイドライン変更による国内のPKUの現在の治療状況の変化について検討した。PKUは食事療法を治療の主体としており、施設により栄養士に

よる食事指導内容に差が出やすいため、今年度は単一施設（日本大学病院）通院中の15歳以上の患者24名（男性6名、女性18名）の血中Pheについてカルテから後方視的に調査を行い、診療ガイドライン2019改訂による管理目標血中Phe値変更によるコントロールの変化及び目標値内への到達率について検討した。

2. 国内で現在までに成功例のないメープルシロップ尿症成人女性の妊娠・分娩の管理について、その栄養療法および分娩時の対応および血中ロイシン、アルブミン、栄養状態について検討を行った。

C. 研究結果

1. 15歳以上のフェニルケトン尿症患者の定期検査における血中Phe値について、2018年および2020年で比較した。24名の血中Phe値（平均±SD）は、2018年 644±421μmol/L、2020年 624±401μmol/Lであり、ガイドライン変更の前後で変化は認められなかった。重症度別または男女別群の検討でも同様の結果であった。次に、コントロール状況について検討したところ、2018年までの血中Phe管理目標値120-600μmol/L内の患者は2018年 15名（63%）に対し、2019年改訂の目標値120-360μmol/L内は2020年 9名（38%）であった。ガイドライン変更後の2020年において、管理目標値の引き下げにより目標内で管

理できている患者頻度は低下していた。

2. 新生児マススクリーニングでろ紙血ロイシン 633 $\mu\text{mol/L}$ と上昇がみられ精査を行い、*BCKDA*遺伝子に複合ヘテロ変異を認め、古典的メープルシロップ尿症 (MSUD) と診断されている成長発達良好な31歳女性の妊娠・分娩について管理を行った。非妊娠時の食事療法は自然蛋白20g、ロイシン 1600mg、治療用特殊ミルク (ロイシン・バリン・イソロイシン除去ミルク; 100g中のたんぱく量は12.6g) 180gで行っていた。妊娠初期は悪阻によるミルク摂取不足を避けるため、少量頻回など摂取方法に工夫が必要であった。妊娠中～後期は特殊ミルクを1日240gまで増量したが、日本人の食事摂取基準2015に規定されたたんぱく推奨量には及ばず総たんぱく摂取量が不足したこと由来すると推定される低アルブミン血症をきたした。子宮筋腫合併妊娠のため、予定帝王切開で分娩を行った。麻酔前～中もブドウ糖含有点滴を継続し、分娩後は疼痛ストレスや子宮復古によるたんぱく異化を防ぐため、経口摂取が十分回復するまで中心静脈栄養を併用し、経口摂取量にあわせて漸減した。経過中、血中Leu値は治療目標範囲 (75～300 $\mu\text{mol/L}$) で推移し、児は出生体重2,673gで外表奇形なく、成長発達良好である。

D. 考察

1. 2019年のPKU診療ガイドライン改訂では、成人後も認知機能や心理社会的機能を保ち生涯にわたりよりよい社会生活を遅れる成人となることを目標として、血中Phe 120-360 $\mu\text{mol/L}$ とヨーロッパより厳しい米国の管理目標値にあわせることとした。マタernal PKUによる胎児障がい回避する目的もある。今回、単一施設で2019年前後での15歳以上の患者のコントロール状況を検討したが、明らかな変化は認めなかった。これらの患者では、成長期が過ぎてすでに特殊治療ミルクや低たんぱく食の量が固定しており改めての調整が難しい場合や、就労し社会生活をしており元々のコントロールが不十分な患者も多く、ガイドライン

改定はただちに全員に説明されているにもかかわらず、すぐの治療変更に結びつかなかったのではないかと推察された。また、2020年の血中Phe値が2018年に比較して低下していなかったことにより、2019年以降の新たな管理目標を守れている患者は約1/3に低下する結果となった。治療目標値の変更は、成人後の神経障害の合併症を回避するためであり、患者自身が目標値変更の意味を理解し治療の強化が行えるように、今後、繰り返しての説明や周知、社会経済的支援などの提案が必要であると考えられた。

2. MSUD成人女性の妊娠分娩が我が国でも安全に行い得ることが示された。分娩中～後は計画的に中心静脈栄養を併用し、治療用特殊ミルクを用いた十分な栄養療法を行うことにより、急性増悪を防ぐことが可能であった。妊娠中の血中Leu値のコントロールは順調であったが、妊娠中期以降は推奨たんぱく量が十分に摂取できず、低栄養となり低アルブミン血症をきたした。乳幼児期のMSUD管理の改善により、発達良好な成人例が増加しており、今後妊娠例が増えると推測される。現在の国内の本治療用特殊ミルクのたんぱく含有量は100gあたり12.8gと低く、今後安全にMSUD成人女性の妊娠の管理を行うには、PKUと同様にたんぱく濃度の高い成人用アミノ酸粉末等の国内導入が必須と考えられた。

E. 結論

新生児マススクリーニング対象2疾患に対して、成人期の治療の現状と課題を検討した。PKUでは2019ガイドライン変更の周知徹底と治療支援、MSUDでは成人治療用の特殊治療ミルクの開発導入が必要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

Takano C, Ishige M, Ogawa E, Nagano N, Morohashi T, Okahashi A, Kawakami K, Komatsu A, Kawana K, Urakami T, Morioka I. Nutrient management in the intrapartum period in maternal maple syrup urine

disease. Mol Genet Metab Rep. 2021 Jan
29;26:100711.eCollection 2021 Mar

G. 知的財産権の出願・登録状況
なし

ウイルソン病の成人期の課題に関する研究

分担研究者： 清水 教一 （東邦大学医学部小児科学講座（大橋）教授）

研究要旨

東邦大学医療センター大橋病院小児科に通院している成人期ウイルソン病症例 116 症例に対し、他科受診に関する情報を検討した。受診が多いのは消化器内科，精神科，そして整形外科であり，受診契機は診療科ごとに異なった。成人期の本症症例に対しては，消化器内科や精神科などとの十分な連携が必要と考えられた。

研究協力者

星野廣樹（東邦大学医学部小児科学講座（佐倉）助教）
宇都宮真司（東邦大学医学部小児科学講座（大橋）シニアレジデント）
林歩実（東邦大学大学院医学研究科大学院生）
服部美来（東邦大学医学部小児科学講座（大橋）レジデント）

A. 研究目的

先天性銅代謝異常症の代表的疾患であるウイルソン病は治療可能な数少ない先天代謝異常症のひとつである。小児期に発症し診断されることが多いが，治療によりほとんどの症例が成人となることが出来る。本研究は，成人期に達した本症症例に対する医療の課題を明らかにするため，当科に通院中の成人期患者における他科受診の状況についての検討を行った。

B. 研究方法

東邦大学医療センター大橋病院小児科に通院歴のあるウイルソン病患者152症例のうち，20歳以上の116症例（76%）を対象とした。これらの症例の他科受診に関する診療情報を後方視的に検討した。

（倫理面への配慮）

本研究は東邦大学医療センター大橋病院倫理審査委員会の承認を得ている（H20049）。

C. 研究結果

・ 成人期ウイルソン病症例において，20歳代では41%，30歳代は65%，40歳代は80%，そして50歳代以上では全例小児科以外の診療科を受診していた。成人期症例が受診する診療科は多岐にわたっていたが，消化器内科，精神科ならびに整形外科を受診していた症例が比較的多くみられた。受診契機の特徴は診療科ごとに異なっていた。ウイルソン病の状態評価のために施行した画像検査から偶発的に悪性腫瘍等が発見され，消化器内科等を受診した症例もみられた。また高度医療機関でなくとも診断や治療が可能な疾患を大橋病院で診療している症例が比較的多く存在していた。

D. 考察

小児期に発症する慢性疾患のうち，成人でも診療する機会の多い疾患は成人の診療科へ移行することが一般的である。一方で先天代謝異常症のように小児科特有の疾患に関しては小児科が継続して関与することが多い。加齢に伴い出現頻度が増加する疾患に関しては，小児科医がコーディネーターとしての役割を担わざるを得ないと考えられた。その点では大学病院において成人期症例の診療を行うことは，一つの病院で患者の全身を管理できるという利点があると考えられた。

E. 結論

成人期のウイルソン病症例に対する診療に際しては、消化器内科や精神科などと十分な連携を取っていくことが重要であると考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

清水教一：Wilson 病. 小児科 61: 1410-1414, 2020

清水教一：肝胆疾患 Wilson 病. 小児科臨床 73: 767-771, 2020

2. 学会発表

林歩実：成人期における Wilson 病医療の課題に関する検討. 第 5 回東邦小児医療研究会, 東京. 2020. 12

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

特になし

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ポーター1欠損症. 代謝異常症が原因で発症する脳症 ～代謝性脳症～ | | JaSMIn通信特別記事 No.42 | | 東京 | 2020.06 | |
| 長尾雅悦 | メープルシロップ尿症 | 水口 雅、他 | 今日の小児治療指針 第17版 | 医学書院 | 東京 | 2020 | 192-193 |
| 村山 圭,小坂 仁,三牧将和 | ミトコンドリアと病気 | 村山 圭,小坂 仁,三牧将和 | 遺伝医学MOOK | メディカルドゥ | 東京 | 2020 | 172-176 |
| 村山 圭 | ミトコンドリア異常症 | 水口 雅, 市橋 光, 崎山 弘, 伊藤 秀一 | 今日の小児診療指針 | 医学書院 | 東京 | 2020 | 194-195 |
| 笹井英雄 | ミトコンドリアB酸化異常症 | 水口雅、市橋光、崎山弘、伊藤秀一 | 今日の小児治療指針 | 医学書院 | 東京 | 2020 | 196-197 |
| 大浦敏博、伊藤哲哉、中村公俊、他 | 特殊ミルク治療ガイドブック | 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 | 2020年 | 全143ページ |
| 野口篤子、矢野道広、高橋 勉 | SLC7A7欠損症 | | 日本臨床増刊号 原発性免疫不全症候群 | 日本臨床社 | 東京 | 2020 | 233-235 |
| 野口篤子 | リジン尿性蛋白不耐症 | | 特殊ミルクガイドブック | 診断と治療社 | 東京 | 2020 | 33-35 |
| 清水教一 | ウィルソン病（肝レンズ核変性症） | 福井次矢ほか | 今日の治療指針 | 医学書院 | 東京 | 2021年 | 792 |

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 |
|--|--|---|-------|---------|------|
| Okuyama, T., Eto, Y., Sakai, N., Nakamura, K., Yamamoto, T., Yamaoka, M., Ikeda, T., So, S., Tanizawa, K., Sonoda, H., Sato, Y. | A Phase 2/3 Trial of Pabinafusp Alfa, IDS Fused with Anti-Human Transferrin Receptor Antibody, Targeting Neurodegeneration in MPS-II | Molecular Therapy | 29(2) | 671-679 | 2021 |
| Shintaku H, Ohura T, Takayanagi M, Kure S, Owada M, Matsubara Y, et al. | Guide for diagnosis and treatment of hyperphenylalaninemia | Pediatrics International | 63(1) | 8-12 | 2021 |
| Odagiri S, Kabata D, Tomita S, Kudo S, Sakaguchi T, Nakano N, et al. | Clinical and Genetic Characteristics of Patients with Mild Hyperphenylalaninemia Identified by Newborn Screening Program in Japan. | International Journal of Neonatal Screening | 7(1) | 17 | 2021 |
| Shiraishi H, Yamada K, Egawa K, Ishige M, Ochi F, Watanabe A, Kawakami S, Kuzume K, Watanabe K, Sameshima K, Nakamagoe K, Tamaoka A, Asahina | Efficacy of bezafibrate for preventing myopathic attacks in patients with very long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. | Brain Dev | 43(2) | 214-219 | 2021 |
| Mizuguchi M, Ichiyama T, Imataka G, Okumura A, Goto T, Sakuma H, Takanashi JI, Murayama K, Yamagata T, Yamanouchi H, Fukuda T, Maegaki Y. | Guidelines for the diagnosis and treatment of acute encephalopathy in childhood. | Brain Dev. | 43 | 2-31 | 2021 |
| Natsume J, Ishihara N, Azuma Y, Nakata T, Takeuchi T, Tanaka M, Sakaguchi Y, Okai Y, Ito Y, Yamamoto H, Ohno A, Kidokoro H, Hattori A, Nabatame S, Kato K. | Lenticular nuclei to thalamic ratio on PET is useful for diagnosis of GLUT1 deficiency syndrome. | Brain Dev | 43(1) | 69-77 | 2021 |

| | | | | | |
|--|--|----------------------------|---------------------------------|------------------------|------|
| Hiraide T, Yamoto K, Masunaga Y, Asahina M, Endoh Y, Ohkubo Y, Matsubayashi, T, Tsurui S, Yamada H, Yanagi, K, Nakashima M, Hirano K, Sugimura H, Fukuda | Genetic and phenotypic analysis of 101 patients with intellectual disability using 3 whole-exome sequencing | Clin Genet. | | doi: 10.1111/cge.13951 | 2021 |
| Seo JH, Kosuga M, Hamazaki T, Shintaku H, Okuyama T. | Impact of intracerebroventricular enzyme replacement therapy in patients with neuronopathic mucopolysaccharidosis type II. | Mol Ther Methods Clin Dev. | 21 | 67-75 | 2021 |
| Hirashio S, Kagawa R, Tajima G, Masaki T | A classic variant of Fabry disease in a family with the M296I late - onset variant | CEN Case Reports | 10 (1) | 106-110 | 2021 |
| Kagitani-Shimono K, Kato H, Kuwayama R, Tominaga K, Nabatame S, Kishima H, Hatazawa J, Taniike M. | Clinical evaluation of neuroinflammation in child-onset focal epilepsy: a translocator protein PET study. | J Neuroinflammation | 18(1) | 8 | 2021 |
| Takeguchi R, Takahashi S, Akaba Y, Tanaka R, Nabatame S, Kurosawa K, Matsuishi T, Itoh M. | Early diagnosis of MECP2 duplication syndrome: Insights from a nationwide survey in Japan. | J Neurol Sci | 422 | 117321 | 2021 |
| Fatima A, Hoeber J, Schuster J, Koshimizu E, Maya-Gonzalez C, Keren B, Mignot C, Akram T, Ali Z, Miyatake S, Tanigawa J, Koike T, Kato M, Murakami Y, | Mono-allelic and bi-allelic variants in NCDN cause neurodevelopmental delay, intellectual disability, and epilepsy | Am J Hum Genet. | doi: 10.1016/j.ajhg.2021.02.015 | | 2021 |
| Salian S, Benkerroum H, Nguyen TTM, Nampoothiri S, Kinoshita T, Félix TM, Stewart F, Sisodiya SM, Murakami Y, Campeau PM. | PIGF deficiency causes a phenotype overlapping with DOORS syndrome. | Hum Genet. | doi: 10.1007/s00439-020-02251-2 | | 2021 |

| | | | | | |
|--|---|---|--------|----------------------------|------|
| Takano C, Ishige M, Ogawa E, Nagano N, Morohashi T, Okahashi A, Kawakami K, Komatsu A, Kawana K, Urakami T, Morioka I. | Nutrient management in the intrapartum period in maternal maple syrup urine disease. | Mol Genet Metab Rep | 26 | 100711 | 2021 |
| Kido, J., Matsumoto, S., Ito, T., Hirose, S., Fukui, K., Kojima-Ishii, K., Mushimoto, Y., Yoshida, S., Ishige, M., Sakai, N., Nakamura, K. | Physical, cognitive, and social status of patients with urea cycle disorders in Japan | Molecular Genetics and Metabolism Reports | 27 | 100724 | 2021 |
| Katayama, D., Baba, H., Kuwabara, T., Kido, J., Mitsubuchi, H., Matsumoto, S., Nakamura, K. | SGLT2 inhibition alleviated hyperglycemia, glucose intolerance, and dumping syndrome-like symptoms in a patient with glycogen storage disease type Ia: a case report | Journal of Medical Case Reports | 15(1) | 10.1186/s13256-020-02658-5 | 2021 |
| Nakamura K, Kawashima S, Tozawa H, Yamaoka M, Yamamoto T, Tanaka N, Yamamoto R, Okuyama T, Eto Y. | Pharmacokinetics and pharmacodynamics of JR-051, a biosimilar of agalsidase beta, in healthy adults and patients with Fabry disease: Phase I and II/III clinical studies. | Mol Genet Metab. | 130(3) | 215-224 | 2020 |
| Naramura T, Tanaka K, Inoue T, Imamura H, Yoshimatsu H, Mitsubuchi H, Nakamura K, Iwai M. | New reference ranges of procalcitonin excluding respiratory failure in neonates. | Pediatrics International | 62(10) | 1151-1157 | 2020 |
| Momosaki K, Kido J, Matsumoto S, Ozasa S, Nakamura K. | Adrenocorticotrophic hormone therapy improved spasms and sleep disturbance in smith-magenis syndrome: A case report. | Pediatric Reports | 12(3) | 72-76 | 2020 |
| Takahashi S, Tanaka R, Takeguchi R, Kuroda M, Akaba Y, Ito Y | The role of molecular analysis of SLC2A1 in the diagnostic workup of glucose transporter 1 deficiency syndrome | J Neurol Sci | 416 | 117041 | 2020 |

| | | | | | |
|---|---|--------------------------------|-------|-----------------------------------|------|
| Kohroggi K, Migita M, Anan T, Sugahara T, Yoshimoto K, Kanegane H, Nakamura K. | Successful Artery Embolization in a Patient with Autoimmune Lymphoproliferative Syndrome Associated with Splenic Rupture. | Journal of Clinical Immunology | 40(5) | 780-782 | 2020 |
| Uesugi M., Mori J., Fukuhara S., Fujii N., Omae T., Sasai H., Ichimoto K., Murayama K., Osamura T., Hosoi H. | Short-chain enoyl-CoA hydratase deficiency causes prominent ketoacidosis with normal plasma lactate levels: A case report. | Mol Genet Metab Rep. | 25 | 100672(eCollection) | 2020 |
| Fukuhara Y, Miura A, Yamazaki N, So T, Kosuga M, Yanagi K, Kaname T, Yamagata T, Sakuraba H, Okuyama T. | A cDNA analysis disclosed the discordance of genotype-phenotype correlation in a patient with attenuated MPS II and a 76-base deletion in the gene for iduronate-2-sulfatase. | Mol Genet Metab Rep. | 25 | 100692 | 2020 |
| Bo R, Awano H, Nishida K, Fujioka K, Nishiyama A, Miyake O, Iijima K | False positive cases of elevated tetradecenoyl carnitine in newborn mass screening showed significant loss of body weight | Mol Genet Metab Rep | 24 | 100634 | 2020 |
| Bo R, Musha I, Yamada K, Kobayashi H, Hasegawa Y, Awano H, Arao M, Kikuchi T, Taketani T, Ohtake A, Yamaguchi S, Iijima K | Need for strict clinical management of patients with carnitine palmitoyltransferase II deficiency: Experience with two cases detected by expanded newborn screening | Mol Genet Metab Rep | 24 | 100611 | 2020 |
| Ichimoto K, Fujisawa T, Shimura M, Fushimi T, Tajika M, Matsunaga A, Ogawa-Tominaga M, Akiyama N, Naruke Y, Horie H, Fukuda T, Sugie H, Inui A, Murayama K. | Two cases of a non-progressive hepatic form of glycogen storage disease type IV with atypical liver pathology. | Mol Genet Metab Rep. | | doi: 10.1016/j.ymgmr.2020.100601. | 2020 |
| Seo JH, Okuyama T, Shapiro E, Fukuhara Y, Kosuga M. | Natural history of cognitive development in neuronopathic mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome): Contribution of genotype to cognitive developmental course. | Mol Genet Metab Rep. | 24 | 100630 | 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. | Molecular Genetics and Metabolism Reports | 22 | 100562 | 2020 |
| Sawada T, Kido J, Sugawara K, Matsumoto S, Takada F, Tsuboi K, Ohtake A, Endo F, Nakamura K. | Detection of novel Fabry disease-associated pathogenic variants in Japanese patients by newborn and high-risk screening. | Molecular Genetics and Genomic Medicine | 8(11) | e1502 | 2020 |
| Kido J, Nakamura K, Era T. | Role of induced pluripotent stem cells in lysosomal storage diseases. | Molecular and Cellular Neuroscience | 108 | 103540 | 2020 |
| Nakama M., Sasai H., Kubota M., Hasegawa Y., Fujiki R., Okuyama T., Ohara O., Fukao T. | Novel HADHB mutations in a patient with mitochondrial trifunctional protein deficiency. | Hum Genome. | 7(10) | doi: 10.1038/s41439-020-0097-z | 2020 |
| Fuseya Y, Sakurai T, Miyahara JI, Sato K, Kaji S, Saito Y, Takahashi M, Nishino I, Fukuda T, Sugie H, Yamashita H. | Adult-onset Repeat Rhabdomyolysis with a Very Long-chain Acyl-CoA Dehydrogenase Deficiency Due to Compound Heterozygous ACADVL Mutations. | Intern Med. | 59 | 2729-2732 | 2020. |
| Otsuka H., Kimura T., Ago Y., Nakama M., Aoyama Y., Abdelkreem E., Matsumoto H., Ohnishi H., Sasai H., Osawa M., Yamaguchi S., Mitchell G. A., Fukao T. | Deficiency of 3-hydroxybutyrate dehydrogenase (BDH1) in mice causes low ketone body levels and fatty liver during fasting. | J Inherit Metab Dis. | 43(5) | 960-968 | 2020 |
| Mashima R, Okuyama T, Ohira M. | Biomarkers for Lysosomal Storage Disorders with an Emphasis on Mass Spectrometry. | Int J Mol Sci. | 21(8) | 2704 | 2020 |

| | | | | | |
|---|--|-----------------------|-------|-----------|------|
| Iwahori A, Maekawa M, Narita A, Kato A, Sato T, Ogura J, Sato Y, Kikuchi M, Noguchi A, Higaki K, Okuyama T, Takahashi T, Eto Y, Mano N. | Development of a Diagnostic Screening Strategy for Niemann-Pick Diseases Based on Simultaneous Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry Analyses of N-Palmitoyl-O-phosphocholine-serine and Sphingosylphosphorylcholine. | Biol Pharm Bull. | 43(9) | 1398-1406 | 2020 |
| Ago Y., Otsuka H., Sasai H., Abdelkreem E., Nakama M., Aoyama Y., Matsumoto H., Fujiki R., Ohara O., Akiyama K., Fukui K., Watanabe Y., Nakajima Y., Ohnishi H., Ito T., Fukao T. | Japanese patients with mitochondrial 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA synthase deficiency: In vitro functional analysis of five novel HMGCS2 mutations. | Exp Ther Med. | 20(5) | 39. | 2020 |
| Lee T., Yoshii K., Yoshida S., Suga T., Nakamura K., Sasai H., Murayama K., Kobayashi H., Hasegawa Y., Takeshima Y. | Retrospective evaluations revealed pre-symptomatic citrulline concentrations measured by newborn screening were significantly low in late-onset ornithine transcarbamylase deficiency patients. | Clin Chim Acta. | 510 | 633-637 | 2020 |
| Takaki Y, Yamashita T, Kataoka N, Yokoyama S, Anan T, Nakamura K, Yoshimoto K, Hayashida S, Yamamoto H, Hibi T, Migita M. | Hepatoblastoma with multiple tumors in a school-aged child. | Clinical Case Reports | 8(11) | 2314-2315 | 2020 |
| Langemeijer S, Schaap C, Preijers F, Jansen JH, Blijlevens N, Inoue N, Muus P, Kinoshita T, Murakami Y. | Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria caused by CN-LOH of constitutional PIGB mutation and 70-kbp microdeletion on 15q | Blood Adv. | 4(22) | 5755-5761 | 2020 |
| Kido J, Inoue H, Shimotsu H, Yoshida Y, Suzuki Y, Nakamura K, Endo F, Matsumoto S. | Effect of L-Carnitine on Amino Acid Metabolism in Elderly Patients Undergoing Regular Hemodialysis. | Blood Purification | 49(5) | 614-621 | 2020 |

| | | | | | |
|--|--|-----------------------------------|---------|-------------|------|
| Lee GH, Fujita M, Nakanishi H, Miyata H, Ikawa M, Maeda Y, Murakami Y, Kinoshita T. | PGAP6, a GPI-specific phospholipase A2, has narrow substrate specificity against GPI-anchored proteins | J Biol Chem. | 295(42) | 14501-14509 | 2020 |
| Liang K-H, Lu Y-H, Niu C-W, Chang S-K, Chen Y-R, Cheng C-Y, Hsu T-R, Yang C-F, Nakamura K, Niu D-M. | The Fabry disease-causing mutation, GLA IVS4+919G>A, originated in Mainland China more than 800 years ago. | Journal of Human Genetics | 22 | | 2020 |
| Nguyen TTM, Murakami Y, Mobilio S, Niceta M, Zampino G, Philippe C, Moutton S, Zaki MS, James KN, Musaev D, Mu W, Baranano K, Nance JR, Rosenfeld JA, Braverman N, Ciolfi A, Millan F, Person RE, Bruel AL, Thauvin-Robinet C, Ververi A, DeVile C, Male A, Efthymiou S, Maroofian R, Houlden H, Maqbool S, Rahman F, Baratang NV, Rousseau J, St-Denis A, Elrick MJ, Anselm I, Rodan LH, Tartaglia M, Gleeson J, Kinoshita T, Campeau PM. | Bi-allelic Variants in the GPI Transamidase Subunit PIGK Cause a Neurodevelopmental Syndrome with Hypotonia, Cerebellar Atrophy, and Epilepsy | Am J Hum Genet. | 106(4) | 484-495 | 2020 |
| Thompson MD, Knaus AA, Barshop BA, Caliebe A, Muhle H, Nguyen TTM, Baratang NV, Kinoshita T, Percy ME, Campeau PM, Murakami Y, Cole DE, Krawitz PM, Mabry CC | A post glycosylphosphatidylinositol (GPI) attachment to proteins, type 2 (PGAP2) variant identified in Mabry syndrome index cases: Molecular genetics of the prototypical inherited GPI disorder | Genet. | 63(4) | 103822 | 2020 |
| Yoshida S, Kido J, Sawada T, Momosaki K, Sugawara K, Matsumoto S, Endo F, Nakamura K. | Fabry disease screening in high-risk populations in Japan: A nationwide study. | Orphanet Journal of Rare Diseases | 15(1) | 220 | 2020 |

| | | | | | |
|--|---|---|--------|---------|------|
| Tanaka K, Sakamoto R, Imamura H, Naramura T, Matsumoto S, Iwai M, Mitsubuchi H, Nakamura K. | Reversal of blood flow in deep cerebral vein in preterm intraventricular hemorrhage: two case reports. | BMC Pediatrics | 20(1) | 517 | 2020 |
| Sawada T, Kido J, Nakamura K. | Newborn screening for pompe disease. | International Journal of Neonatal Screening | 6(2) | 31 | 2020 |
| Sato S, Ohnishi T, Uejima Y, Furuichi M, Fujinaga S, Imai K, Nakamura K, Kawano Y, Suganuma E. | Induction therapy with rituximab for lupus nephritis due to prolidase deficiency. | Rheumatology (United Kingdom) | 59(10) | E57-E59 | 2020 |
| Kusunoki S, Kido J, Momosaki K, Sawada T, Kashiki T, Matsumoto S, Nakamura K. | Effect of Flunarizine on Alternating Hemiplegia of Childhood in a Patient with the p.E815K Mutation in ATP1A3: A Case Report. | Case Reports in Neurology | | 299-306 | 2020 |
| 濱崎考史 | アミノ酸代謝異常症 (特集 新ガイドラインの理解を深める 新生児マススクリーニング) | 小児科診療 | 84(2) | 157-62 | 2021 |
| 濱崎考史 | 対象疾患の診療アミノ酸代謝異常症 (特集 みんなで役立てよう 新生児スクリーニング検査) | 周産期医学 | 51(2) | 181-4 | 2021 |
| 笹井英雄 | ケトン体代謝異常症 | 小児科診療 | 84(2) | 187-192 | 2021 |
| 笹井英雄 | 確定検査：遺伝子検査を中心に | 小児科診療 | 84(2) | 199-204 | 2021 |
| 小野田幸男、稲岡一考、竹内真、笹井英雄、深尾敏幸、藤木亮次、小原収、吉長正博 | MRI検査により早期の拡張型心筋症と考えられた遅発型極長鎖アシル-CoA脱水素酵素欠損症の兄妹例 | 月刊心臓 | 53(2) | 209-215 | 2021 |
| 児玉浩子、岡山和代、道堯浩二郎 | 患者アンケートから見た移行期医療の課題 | 肝胆膵 | 82 (3) | 405-412 | 2021 |
| 但馬剛, 佐倉文祥, 原圭一 | 脂肪酸代謝異常症 | 小児科診療 | 84 (2) | 181-186 | 2021 |
| 但馬剛, 香川礼子 | 先天性門脈-体循環シャントによる高ガラクトース血症 | 小児科診療 | 84 (2) | 279-283 | 2021 |

| | | | | | |
|---|--|-----------------------|---------|-----------|------|
| 但馬剛 | 海外の新生児マススクリーニングと日本における対応 | 周産期医学 | 51 (2) | 275-279 | 2021 |
| 清水教一 | Wilson病 | 小児科 | 61 | 1410-1414 | 2020 |
| 清水教一 | 肝胆疾患Wilson病 | 小児科臨床 | 73 | 767-771 | 2020 |
| 羽田 明 | 脊髄性筋萎縮症新生児スクリーニングの実施とその課題 | 第9回九州新生児スクリーニング研究会報告集 | | 20-25 | 2020 |
| 山口清次, 但馬剛 | 新生児マススクリーニングの全国標準化 | 公衆衛生情報 | 50 (4) | 10-12 | 2020 |
| 但馬剛, 原圭一, 宇都宮朱里, 香川礼子, 佐倉文祥 | 有機酸代謝異常症 | 小児科 | 61 (10) | 1359-1364 | 2020 |
| 児玉浩子 | セルロプラスミン | 内科 | 125 | 815-816 | 2020 |
| 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, 藤澤智雄, 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 | 61 | 700-714 | 2020 |
| 中務秀嗣, 伊藤康, 小國弘量, 衛藤薫, 平澤恭子, 中村幸恵, 小坂仁, 永田智 | グルコーストランスポーター1 (GLUT1) 欠損症の遺伝子治療に対する意識調査 | 脳と発達 | 52 | S324 | 2020 |
| 田中藤樹 | 日常診療で先天代謝異常症を見逃さないために 5. シトリン欠損症. | 小児科 | 61 | 1387-1393 | 2020 |
| 田中藤樹, 長尾雅悦, 小杉山清隆 | 札幌市における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 | 札幌市医学会雑誌 | 45 | 115-116 | 2020 |
| 村山 圭 | ミトコンドリア病 | 特殊ミルク治療ガイドブック | 24 | 71-73 | 2020 |
| 村山 圭 | 先天代謝異常症 | 今日の診断指針 | 第8版総 | 1918-1920 | 2020 |
| 村山 圭 | カルニチン回路異常症 | 新臨床内科学 | 第10版第6章 | 784-786 | 2020 |
| 杉山 洋平 村山 圭 | 新生児期に緊急対応が必要な先天代謝異常症 | 新生児内分泌ハンドブック | 新版7代謝 | 213-225 | 2020 |

| | | | | | |
|-----|--|-------|----|---------|------|
| 伊藤康 | 【診断・治療可能な遺伝性疾患を見逃さないために】 グルコーストランスポーター1 (GLUT1) 欠損症 | 小児科臨床 | 73 | 649-653 | 2020 |
|-----|--|-------|----|---------|------|

令和 3 年 3 月 25 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 印



次の職員の令和2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 新生児スクリーニング対象疾患等の先天代謝異常症における生涯にわたる診療体制の整備に関する研究
- 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 checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | 熊本大学 | <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"/> | 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。

令和3年3月15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



次の職員の令和2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 新生児スクリーニング対象疾患等の先天代謝異常症における生涯にわたる診療体制の整備に関する研究
- 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・ハマザキカシ
- 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

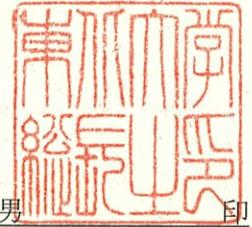
| | |
|--------------------------|---|
| 当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定 | 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:) |
| 当研究機関におけるCOI委員会設置の有無 | 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:) |
| 当研究に係るCOIについての報告・審査の有無 | 有 <input checked="" 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3年3月24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



次の職員の令和2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 新生児スクリーニング対象疾患等の先天代謝異常症における生涯にわたる診療体制の整備に関する研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 東北大学病院 ・ 助教
(氏名・フリガナ) 和田 陽一 ・ ワダ ヨウイチ

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□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 東京女子医科大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 丸 義朗



次の職員の令和2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 新生児スクリーニング対象疾患等の先天代謝異常症における生涯にわたる診療体制の整備に関する研究
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 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 3年 3月 26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



次の職員の令和2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 新生児スクリーニング対象疾患等の先天代謝異常症における生涯にわたる診療体制の整備に関する研究
- 研究者名 (所属部局・職名) 小児遺伝代謝センター 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

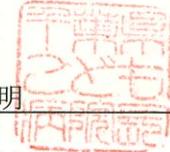
| | |
|--------------------------|---|
| 当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定 | 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:) |
| 当研究機関におけるCOI委員会設置の有無 | 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:) |
| 当研究に係るCOIについての報告・審査の有無 | 有 <input checked="" 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□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3年4月5日

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2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 新生児スクリーニング対象疾患等の先天代謝異常症における生涯にわたる診療体制の整備に関する研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 千葉県こども病院代謝科 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。

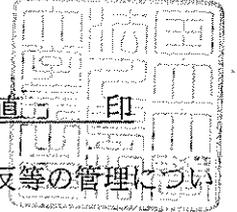
令和 3 年 3 月 23 日

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2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 新生児スクリーニング対象疾患等の先天代謝異常症における生涯にわたる診療体制の整備に関する研究
- 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) 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 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 3 年 3 月 25 日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法大浜松医科大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 今野 弘之



次の職員の令和2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 新生児スクリーニング対象疾患等の先天代謝異常症における生涯にわたる診療体制の整備に関する研究

3. 研究者名 (所属部局・職名) 小児科学・准教授

(氏名・フリガナ) 福田冬季子・フクダトキコ

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 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3年3月25日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人東海国立大学機構

所属研究機関長 職名 機構長

氏名 松尾 清一



次の職員の令和2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 新生児スクリーニング対象疾患等の先天代謝異常症における生涯にわたる診療体制の整備に関する研究
- 研究者名 (所属部局・職名) 岐阜大学大学院医学系研究科 ・ 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 3年 4月 5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2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 新生児スクリーニング対象疾患等の先天代謝異常症における生涯にわたる診療体制の整備に関する研究
- 研究者名 (所属部局・職名) 医学部小児科・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 checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | 藤田医科大学 | <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 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3年4月30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 冲永 寛子



次の職員の令和2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 新生児スクリーニング対象疾患等の先天代謝異常症における生涯にわたる診療体制の整備に関する研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 特任教授
(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。

令和3年4月1日

国立保健医療科学院長 殿

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

次の職員の令和2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 新生児スクリーニング対象疾患等の先天代謝異常症における生涯にわたる診療体制の整備に関する研究
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

| | 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。

令和 3 年 3 月 15 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



次の職員の令和 2 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 新生児スクリーニング対象疾患等の先天代謝異常症における生涯にわたる診療体制の整備に関する研究
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 トラクキ

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:) |

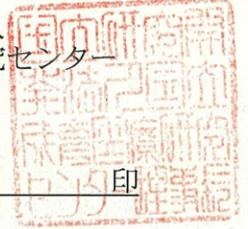
(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

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



次の職員の令和2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 新生児スクリーニング対象疾患等の先天代謝異常症における生涯にわたる診療体制の整備に関する研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 研究所マススクリーニング研究室・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□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 国立大学法人千葉大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 中山 俊憲

次の職員の令和2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 新生児スクリーニング対象疾患等の先天代謝異常症における生涯にわたる診療体制の整備に関する研究

3. 研究者名 (所属部局・職名) 千葉大学予防医学センター・特任教授
(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 checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | 千葉大学大学院医学研究院倫理審査委員会 | <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3年3月15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 英一 印



次の職員の令和2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 新生児スクリーニング対象疾患等の先天代謝異常症における生涯にわたる診療体制の整備に関する研究
- 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)

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。

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



次の職員の令和2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 新生児スクリーニング対象疾患等の先天代謝異常症における生涯にわたる診療体制の整備に関する研究
- 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
- 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 日本大学医学部

所属研究機関長 職名 医学部長

氏名 後藤田 卓志 印

次の職員の令和2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 新生児スクリーニング対象疾患等の先天代謝異常症における生涯にわたる診療体制の整備に関する研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 医学部・専任講師
(氏名・フリガナ) 石毛 美夏・イシゲ ミカ

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 3 年 3 月 29 日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 東 邦 大 学

所属研究機関長 職 名 学 長

氏 名 高 松 研



次の職員の令和2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 新生児スクリーニング対象疾患等の先天代謝異常症における生涯にわたる診療体制の整備に関する研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 医学部・教授
(氏名・フリガナ) 清水教一・シミズノリカズ

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"/> | 東邦大学医療センター大橋病院 | <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。