

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3年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 中村 公俊

令和4(2022)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、ピ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  
・ Glut1 欠損症において認識が十分でない非てんかん性発作についての研究  
伊藤 康 東京女子医科大学医学部 非常勤講師
4. アミノ酸代謝異常症に関する研究  
・ 指定難病追加認定に対応したホモシチン尿症の診断基準の作成  
長尾雅悦 国立病院機構北海道医療センター 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  
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検査部 講師
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 浜松医科大学医学部医学科寄附講座 特任教授
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 帝京平成大学健康科学研究科 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  
・グルコーストランスポーター1欠損症におけるケトン色療法導入後の  
抗てんかん薬治療の意義について  
青天目 信 大阪大学大学院医学系研究科小児科学 講師
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 特任教授
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 准教授
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

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

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3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、21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を完了した。移行期医療と成人期の診療体制の整備について、成人患者や移行期における課題を明らかにした。その一部は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、14疾患群70以上の疾患に対し、新規82名、総数1,731名の患者登録がなされた。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対象となる疾患、年齢などを記載した「特殊ミルク治療ガイドブック」の出版後に、その活用について学会での講演等を行い周知に努めている。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 教授  | 成育医療学 特任教授                             |
| ● 和田陽一 東北大学 病院 助教         | ● 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       |
| ● 伊藤 康 東京女子医科大学医学部 非常勤講師  | ● 伊藤哲哉 藤田医科大学医学部 教授                    |
| ● 長尾雅悦 国立病院機構北海道医療センター 院長 | ● 児玉浩子 帝京平成大学健康科学研究科 特任教授              |
| ● 村山 圭 千葉県こども病院代謝科 部長     | ● 高橋 勉 秋田大学大学院医学系研究科小児科学 教授            |
| ● 小林弘典 島根大学医学部附属病院 検査部 講師 | ● 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          |
| ● 福田冬季子 浜松医科大学医学部医学科浜松    | ● 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 |

- 羽田 明 千葉大学 予防医学センター 特任教授
- 青天目 信 大阪大学大学院医学系研究科小児科学 講師
- 村上良子 大阪大学 微生物病研究所 特任教授
- 石毛美夏 日本大学 医学部 准教授
- 清水教一 東邦大学医学部小児科学講座 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 東北大学大学院医学系研究科小児病態学 大学院生
- 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
- 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 群馬大学小児科 助教
- 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
- 杉江秀夫 葵町こどもクリニック 医師
- 松本英樹 東海国立大学機構 岐阜大学医学部附属病院 臨床講師
- 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 医員

- 森 真以 東海国立大学機構 岐阜大学医学部附属病院 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 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
- 藤澤千恵 東邦大学医学部医学科 講師
- 岡山和代 帝京平成大学大学院健康科学研究科 特別研究員
- 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 助教
- 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 福井大学医学部医学科 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 島根大学医学部医学科 客員教授
- 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
- 富永康仁 大阪大学連合小児発達学研究所小児科 助教
- 井上徳光 公立大学法人和歌山県立医科大学 分子遺伝学講座 教授
- 岡本伸彦 大阪府立病院機構大阪母子医療センター・遺伝診療科 研究所長
- 高橋幸利 国立病院機構 静岡てんかん・神経医療センター 院長

- 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訂と、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対象となる疾患、年齢などを記載した「特殊ミルク治療ガイドブック」の出版後に、その活用について学会での講演等を行い周知に努めている。さらに患者会との合同で意見交換会を開催し、ガイドラインの役割、外来診療や成人期の診療について討議をおこないガイドラインに反映させた。

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、 $\beta$ 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3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に向けた調査と診療モデルの作成、(3) 年間82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)、斯波班(脂質異常症)、但馬班(新生児マススクリーニング)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

ク制度に関する課題整備をおこなった。特殊ミルクによる治療の対象となる疾患、年齢などを記載した「特殊ミルク治療ガイドブック」の出版後に、その活用について学会での講演等を行い周知に努めている。さらに患者会との合同で意見交換会を開催し、ガイドラインの役割、外来診療や成人期の診療について討議をおこないガイドラインに反映させた。

(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。

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porter (GLUT) 1 欠損症

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 2019」の改訂作業に着手した。

(2) 移行期医療と成人期の診療体制の整備に向けた調査と診療モデルの作成

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。登録患者数名、疾患数は 14 疾患群 70 以上の疾患であり、今年度に 82 名の新たな患者登録がなされた。男性が 955 名 (55.2%)、女性患者は 774 名 (44.7%)、不明 2 名 (0.1%) であった。登録患者の平均年齢は 20.3 歳、中央値は 17 歳 0 ヶ月であり、20 歳未満の患者が 57.7%と全体の約 6 割を占めたものの、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、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。また、臨床調査個人票改定についての確認作業を、対象となる 31 の指定難病中 19 疾病について依頼があり対応した。トリヘプタノインの未承認薬・適応外薬の要望について研究班で検討し、日本先天代謝異常学会、有機酸と脂肪酸代謝異常症の患者家族会 (ひだまりたんぼぼ) から合同で提出を行った。

(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、特殊ミルクによる治療の対象となる疾患、年齢などを記載した「特殊ミルク治療ガイドブック」の出版後に、その活用について学会での講演等を行い周知に努めている。

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 113 名（オルニチントランスカルバミラーゼ（OTC）欠損症：62 名、カルバモイルリン酸合成酵素 I（CPSI）欠損症：11 名、シトルリン血症：26 名、アルギニンコハク酸血症：13 名、アルギニン血症 1 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対象となる疾患、年齢などを記載した「特殊ミルク治療ガイドブック」の出版後に、その活用について学会での講演等を行い周知に努めた。

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 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。成人期の PKU 治療の実態把握のため、BH4 委員会事務局に 1 週間連続投与試験の依頼があった件数、年齢、試験結果を収集し分析を行なった。BH4・1 週間投与試験は BH4 反応性高フェニルアラニン血症に関する暫定指針（日本小児科学会雑誌 113 巻 3 号 p649-653）に従い実施された。73 例の実施依頼があり、73 例中成人例は 33 例で、年齢の中央値 32 歳（範囲 21 歳～51 歳）（女性 22 例、男性 7 例、不明 3 例）であった。35 例は全て 2015 年以降に依頼されていた。35 例中 13 例が BH4 に反応性を認めた。小児神経伝達物質病については、セピアブテリン還元酵素（SR）欠損症、芳香族アミノ酸脱炭酸酵素（AADC）欠損症、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）欠損症の診療ガイドラインの作成を行なった。

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を作成した。ガラクトース血症 IV 型に関する特定臨床研究を実施し、既承認薬である乳糖分解酵素剤が血中ガラクトースを低下させることを示した。乳糖分解酵素剤の有無によって血中ガラクトース値のピークが遅くなる傾向が確認されたため、必ずしも乳糖内服後一定時間での血中ガラクトース値の単純比較は適切ではないと考えられた。したがって副次評価項目に設定していた血中ガラクトースのピーク値が最も適切な評価指標であると判断した。ガラクトース血症 IV 型において乳糖を負荷する際に、乳糖分解酵素剤を使用すると血中ガラクトースの低下効果が得られることが本研究で実施した特定臨床研究によってわかった。乳糖除去は患児や家族に多大な負担となるため、乳糖負荷を軽減できる方法の開発は福音である。ただし乳糖分解酵素剤が実際の臨床症状の改善効果を有するかどうかは現時点で不明である。

伊藤（康）は自験例における Glut1 欠損症の症状出現に誘発因子や改善因子を伴う非てんか



ん性発作(NESz)の実態について調査した。外来通院中の Glut1 欠損症患者のうち NESz を有する 15 名(88%)を対象とした。全例 SLC2A1 遺伝子異常により確定診断され、てんかん性発作(ESz)も全例に認めた。総数 47 例の NESz は、発作性の運動異常症 17 例、意識変容 7 例、疼痛 6 例、弛緩性麻痺・脱力 6 例、異常眼球運動 5 例、嘔吐 5 例、感覚麻痺 1 例に大別された。ケトン食療法が実施された 11 名における総数 33 例の NESz のうち 82%は治療前から出現しており、その 67%は治療後に軽快した。持続運動前や発作時に補食することで軽快した。発作持続時には、ESz では神経の興奮を抑える迅速な抗てんかん薬治療が必要であるのに対し、NESz ではエネルギー補給、安静が治療の基本となる。筋緊張の亢進や低下、意識の変容を伴う発作の場合、抗てんかん薬による急性期、慢性期治療を開始すべきか、補食で対処すべきかの判断に苦慮する。Glut1 欠損症患者において新規治療を含めて治療のアウトカムを考える上でも、NESz の正確な診断は重要であることが考えられた。

長尾はホモシスチン尿症の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。ホモシスチン尿症は 1977 年から新生児マススクリーニングの対象疾患であったにも関わらず、症例数や重症度の観点からこれまで指定難病から外れていた。再度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結果、令和 3 年度に追加認定(指定難病 337)された。さらに硫黄転移経路の I 型 CBS 欠損症に加えて、再メチル化サイクルの II 型 cblC 欠損症と III 型 MTHFR 欠損症も含めた診断基準を作成した。疾患概要ではホモシスチン尿症の 3 つの病型に基づいた病態と診断法を明示し、栄養管理として 1 型でのメチオニン制限、2 型と 3 型ではメチオニン補充、薬物療法としてベタイン、葉酸あるいはコバラミン投与を理論的に位置づけた。今後、移行期医療と成人期の診療体制も考慮したガイドライン改訂を行っていくこととした。

村山は先天代謝異常症の患者会で構成されている第 8 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 8 回先天代謝異常症患者会フォーラムの開催を企画し、2022 年 1 月 29 日に Web 配信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 42 家族 49 名、製薬会社関連 71 名、医療関係者 12 名、一般 5 家族 6 名、演者、座長、スタッフ 13 名の合計 151 名であった。Zoom 参加者 60 名、YouTube のべ再生回数 136 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。わが国では、NBS 開始後の診断例で、NBS 前には報告されていない遺伝子変化のアレル頻度が 37.5%であること、とりわけ p.C607S は日本人に特有の好発変異であり、そのアレル頻度は 18.8%である事が明らかになった。VLCAD 欠損症は NBS 開始後の軽症例増加が報告されており、情報集積が必要である。また、VLCAD 欠損症は成人期においても横紋筋融解症などの骨格筋症状に難渋する症例が多いことが明らかになった。指定難病への追加が望まれる。米国、欧州では長鎖脂肪酸代謝異常症の治療薬として奇数鎖中鎖脂肪酸(トリヘプタノイン)に関する治療成績が報告された。低血糖などの小児期に問題となる臨床像を改善するのみならず、成人期の筋症状の改善にも寄与する可能性が示唆されており、国内での早期導入が望まれると考えられた。

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チョン(CQ)を抽出した。肝腫瘍や腎機能障害などの長期合併症や、肝型糖原病に対する持続血糖モニタリングなど、現在の治療下で残されている課題や、新しい血糖モニタリングに関する CQ を抽出した。また、現在の治療下では、多臓器にわたる長期的な合併症が高率に出現するため、食事療法が中心となる小児期の診療に加え、成人期の診療を均てん化することも重要

な課題であると考え、成人期のガイドライン案を作成した。先天代謝異常症を専門とする医師と、多くの成人診療科との連携が重要である。他の疾患と同様、糖原病においても、遺伝子をターゲットにした治療薬の開発が期待されている。治療の進歩に伴い、ガイドラインを常にアップデートする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。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、令和3年度はパイロット的に17症例の登録を行った。今後、患者登録を積極的実施し、登録数を増加させていく予定である。先天性ケトン体代謝異常症の調査研究においては、ケトン体利用障害をきたす $\beta$ ケトチオラーゼ欠損症において、その責任遺伝子であるACAT1のAlu配列とエクソンスキップの関連についての解析を行いAll Lifeに報告を行った。さらに、ACAT1ノックアウトマウスの作成を行い、現在その詳細な病態解析を進めている。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、国内で報告された複数の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**genotype**との関連を検討した。それらを報告すべく準備を進めた。

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酵素活性測定について、今年度9件の測定依頼を受け、その内訳は重症例2例、軽症例6例、ビタミンB12反応型1例であった。臨床症状との比較を行いつづれも妥当な酵素活性結果であることを確認した。

特殊ミルク供給に関しては、本研究班のワーキンググループとして、日本先天代謝異常学会、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の各代表により策定し、日本小児医療保健協議会治療用ミルク安定供給

委員会により出版された「特殊ミルク治療ガイドブック」の内容に準じて供給されており、特に近年需要増加が著しかったケトンフォーミュラの需要増大に関して一定の効果が認められている。一方、MCTフォーミュラの需要増大が近年著しく、これは胆道閉鎖症などの消化器疾患等での需要増加に起因していることが考えられる。今後さらに増加が続くようなら、適正使用に関する検討を行う必要があると思われる。

薬価収載品目に対する薬価引き下げの懸念に対しては、当該乳業会社と協議の上、日本小児科学会、並びに日本先天代謝異常学会と協力して要望書を提出することで対応し、今年度の薬価改定での引き下げを書きした。原料となるアミノ酸の規格変更については、厚生労働省難病対策課とも相談し、引き続き検討していただくこととなっている。

児玉はMenkes病、およびoccipital horn症候群の移行期医療などを含む診療ガイドライン案を作成し、査読を経て修正論文を提出した。Wilson病診療ガイドラインは案を提出し、学会査読が終了した。Wilson病に関しては、18例の本症患者母親の母乳の銅、亜鉛濃度を測定し、いずれも基準範囲であった。さらに、トリエンチン、ペニシラミン服用患者でも母乳中にトリエンチン、ペニシラミンは検出されなかった。また、治療を継続しながら、母乳育児を行った乳児は全員問題なく育った。以上よりWilson病患者母親はWilson病治療薬を服用しながら母乳育児が可能であることを明らかにした。Menkes病に関しては、早期診断のための臨床症状をまとめて、新生児時期に発見するための症状を解析した。また、わが国で生後1か月以内からヒスチジン銅治療を開始した7例のMenkes病患者のその後の経過を解析した、4例が死亡しており、死亡年齢は、1歳、5歳、6歳、14歳で、敗血症や突然死などで死亡していた。生存例は、現在10歳、11歳、14歳で、軽度の精神発達遅延はあるが、歩行は可能で、早期治療の効果と思われた。

高橋はリジン尿性蛋白不耐症に関し、診療ガイドラインの作成と診療体制の検討として、AMED笹井班との合同班会議にて情報交換を行った。ただしこの1年においては新規患者の増加や新規臨床像についての知見は特にみられな

かった。移行期医療と成人期の診療体制の整備の研究計画に関し、秋田大学医学部附属病院倫理委員会の承認を得た。次年度に向けて国内施設への協力を依頼し、調査を進めていく予定としている。本年新規診断者が1名あることを踏まえ JaSMIn (先天代謝異常症患者登録制度) における新規登録患者増加を見込んでいる。

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 2022 年 3 月 1 日時点で 14 疾患群 70 以上の疾患に対し、計 1,731 名の患者登録があった。前年同月以降の 1 年間で得られた新規登録患者は 82 名であった。登録者の性別は男性が 955 名 (55.2%)、女性患者は 774 名 (44.7%)、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 17 歳 0 ヶ月であり、20 歳未満の患者が 57.7% と全体の約 6 割を占めた登録患者へのフィードバックとして、専用 HP、JaSMIn 通信 (メールマガジン) のツールを活用し、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。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。これらの継続的な活動の結果、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 99.0% となった。

但馬は現行新生児マススクリーニングによる発見患者情報の集約と追跡として、28 都道府県 (政令市分を含む) から回答を得た。2020 年度発見患者: 総数 50 (頻度 1/7,177) アミノ酸代謝異常症 24 例、有機酸代謝異常症 14 例、脂肪酸代謝異常症 12 例であった。2018 年度発見患者では、前回の調査で回答のあった 71 症例のうち 28 例について、3 年後の経過追跡調査への回答が得られた。軽度発達遅延 7 例であり、他は経過良好となっていた。

脂肪酸代謝異常症の確定診断データ集積、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をあわせておこない、専門家集団

による試行 (n=19) では、予想通り「早期治療の有効性」や「費用対効果」に関する項目の評価が高くなっていた一方、「自然歴が明らかなこと」や「診療ガイドラインが整っていること」など、低評価に過ぎると思われる項目が見受けられた。

羽田は千葉県全体を対象とした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実装研究を経て、有料事業として運用した。特に問題なく運用できたので、2022 年度からは原発性免疫不全症のスクリーニングを加えることを計画し、実施体制が整った。かずさ DNA 研究所遺伝子検査室と連携し、保険収載および保険未収載疾患の一部の解析結果へのコメント記載を担当するとともに、新規検査項目の提案と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 20 歳代患者、合計 7 名の移行を実施し、障害者年金の更新などに対応した。

青天目はケトン食療法導入後に残存したてんかん発作に対する抗てんかん薬投与の意義を後方視的に検討した。てんかんを有する Glut1DS 患者 42 名に対し、ケトン食療法が導入された患者 38 名中、発作が消失した患者は 9 名 (24%)、90% 以上減少した患者は 12 名 (38%) で、非常に有意義と考えられた。ケトン食療法後も発作が残存した患者 29 名中、抗てんかん薬を追加して改善を認めた症例は 10 例あり、ケトン食療法と抗てんかん薬の併用は有用であると考えられた。

村上は先天性 GPI (Glycosylphosphatidylinositol) 欠損症 (IGD) について PIGV、PIGK 欠損症症例の診断を行い、そのうちの PIGK 欠損症は国内で初めての症例であった。GPI 生合成に関わる遺伝子として ARV1 と CPLTM1L が新たに同定されて 30 遺伝子となりそのうち 24 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ついて 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。遺伝子パネル検査による遺伝子解析が保険収載されたため、今後はスクリーニングに必要な検査を保険収載するために、トランスフェリンの糖鎖解析検査のエス・アール・

エル社への技術移転を進めた。今後実際に患者サンプルの検査を委託することとした。

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。先天代謝異常症の成人期における経済状況と治療の現状を検討した。新生児マススクリーニング対象疾患では、成人後の社会経済状況が改善し、経済的に自立し治療を継続している患者が増加していたが、治療用食品等を含めた経済的支援を必要とする者も1/3程度おり、成人期治療を安定して継続するためには経済的な支援策が必要である。成人後に受診医療機関の変更が必要となった者は7名で、就学や就労による転居、前医小児科での継続受診困難などの理由であった。治療中断を防ぐ支援プログラムや中断後の再開を容易とするシステムの構築も期待された。

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。成人後に受診医療機関の変更が必要となった者は7名で、就学や就労による転居、前医小児科での継続受診困難などの理由であった。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。全国のウイルソン病患者診療可能医療機関リストはその一助となると期待される。

#### D. 考察

令和3年度の研究では、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」を出版した際に対象となった25疾病+2病態のガイドラインの改定に着手し、さらにそれ以外の21疾病のガイドラインを作成し、学会査読を完了した。

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、令和2年度に出版した「特殊ミルク治療ガイドブック」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日本先天代謝異常学会の査読を完了した。令和4年度中に発刊予定である。ホモシスチン尿症に関して、このガイドラインに基づき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結果、令和3年度に指定難病に追加認定（指定難病337）された。さらに、特殊ミルク治療ガイドブックの適応に基づいた特殊ミルクの供給について周知に努めている。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) 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* 2021; 27
- 2) Kido J, Matsumoto S, Häberle J, Nakajima Y, Wada Y, Mochizuki N, Murayama K, Lee T, Mochizuki H, Watanabe Y, Horikawa R, Kasahara M, Nakamura K Long-term outcome of urea cycle disorders: Report from a nationwide study in Japan *J Inherit Metab Dis.* 2021 Jul;44(4):826-837. doi: 10.1002/jimd.12384. Epub 2021 Apr 18. DOI: 10.1002/jimd.12384
- 3) Kohrogi K, Hino S, Sakamoto A, Anan K, Takase R, Araki H, Hino Y, Araki K, Sato T, Nakamura K, Nakao M. LSD1 defines erythroleukemia metabolism by controlling the lineage-specific transcription factors GATA1 and C/EBP $\alpha$ . *Blood Adv.* 2021 May 11;5(9):2305-2318. doi: 10.1182/bloodadvances.2020003521.
- 4) Kido J, Matsumoto S, Häberle J, Inomata Y, Kasahara M, Sakamoto S, Horikawa R, Tanemura A, Okajima H, Suzuki T, Nakamura K Role of liver transplantation in urea cycle disorders: Report from a nationwide study in Japan. *J Inherit Metab Dis.* 2021 Nov;44(6):1311-1322. doi: 10.1002/jimd.12415.
- 5) Hama R, Kido J, Sugawara K, Nakamura T, Nakamura K Hyperprolinemia type I caused by homozygous p.T466M mutation in *PRODH*. *Hum Genome Var.* 2021 Jul 20;8(1):28. doi: 10.1038/s41439-021-00159-5.
- 6) Kido J, Matsumoto S, Takeshita E, Hayasaka C, Yamada K, Kagawa J, Nakajima Y, Ito T, Iijima H, Endo F, Nakamura K Current status of surviving patients with arginase 1 deficiency in Japan. *Mol Genet Metab Rep.* 2021 Oct 1;29:100805. doi: 10.1016/j.ymgmr.2021.100805.
- 7) 109. Kinoshita Y, Momosaki K, Matsumoto S, Murayama K, Nakamura K Severe metabolic acidosis with cardiac involvement in DNMT1L-related mitochondrial encephalopathy. *Pediatr Int.* 2022 Jan;64(1):e14879. doi: 10.1111/ped.14879.
- 8) Iwai M, Yoshimatsu H, Naramura T, Imamura H, Nakamura T, Sakamoto R, Inoue T, Tanaka K, Matsumoto S, Nakamura K, Mitsubuchi H Procalcitonin is associated with postnatal respiratory condition severity in preterm neonate. *Pediatr Pulmonol.* 2022 Jan 22. doi: 10.1002/ppul.25846. Online ahead of print.
- 9) Kido J, Häberle J, Sugawara T, Tanaka T, Nagao M, Sawada T, Wada Y, Numakura C, Murayama K, Watanabe Y, Kojima-Ishii K, Sasai H, Kosugiyama K, Nakamura K Clinical manifestation and long-term outcome of citrin deficiency: Report from a nationwide study in Japan. *J Inherit Metab Dis.* 2022 Feb 10. doi: 10.1002/jimd.12483. Online ahead of print.
- 10) 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. *J Med Case Rep.* 2021 Feb 16;15(1):75. doi: 10.1186/s13256-020-02658-5.
- 11) Kashiki T, Kido J, Momosaki K, Kusunoki S, Ozasa S, Nomura K, Imai-Okazaki A, Tsuruoka T, Murayama K, Koga Y, Nakamura K Mitochondrial DNA depletion syndrome with a mutation in *SLC25A4* developing epileptic encephalopathy: A case report. *Brain Dev.* 2022 Jan;44(1):56-62. doi:

- 10.1016/j.braindev.2021.08.005.Kinoshita Y, Momosaki K, Matsumoto S, 79.
- 12) 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.
  - 13) 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.
  - 14) 濱崎考史. 【新生児マススクリーニングと治療の最前線】フェニルケトン尿症. *遺伝子医学*. 2021;11(3):33-40.
  - 15) 濱崎考史. 【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】総論 アミノ酸代謝異常症. *小児科診療*. 2021;84(2):157-162.
  - 16) 濱崎考史. 【周産期医学必修知識(第9版)】先天性アミノ酸代謝異常症. *周産期医学*. 2021;51(増刊):901-904.
  - 17) 濱崎考史. 【みんなで役立てよう 新生児スクリーニング検査】ろ紙法による新生児スクリーニング 対象疾患の診療 アミノ酸代謝異常症. *周産期医学*. 2021;51(2):181-184.
  - 18) 新宅治夫, 岡本駿吾, 濱崎考史. 【私の処方2021】内分泌・代謝疾患の処方 有機酸代謝異常症. *小児科臨床*. 2021;74(増刊):1934-1938.
  - 19) 新宅治夫. 先天性代謝異常症の栄養食事指導について メチルマロン酸血症と尿素サイクル異常症を中心に. *New Diet Therapy*. 2021;37(2):99.
  - 20) Wada, Y., Arai - Ichinoi, N., Kikuchi, A. & Kure, S.  $\beta$  - Galactosidase therapy can mitigate blood galactose elevation after an oral lactose load in galactose mutarotase deficiency. *J Inherit Metab Dis* (2021) doi:10.1002/jimd.12444.
  - 21) Norioka R, Tobisawa S, Nishigori R, Kuhara T, Yazaki M, Nagao M, Ohura T, Takai Y, Funai A, Miyamoto K, Kawata A, Takahashi K. Saccharopinuria accompanied by hyperammonemia and hypercitrullinemia presented with elderly-onset epilepsy, progressive cognitive decline, and gait ataxia. *Intractable & Rare Diseases Research* 2021;10:126-130.
  - 22) 石川貴雄、吉永美和、和田光祐、野町祥介、細海伸仁、山口 亮、長尾雅悦、田中藤樹、小杉山清隆. 新生児マススクリーニング代謝異常症検査結果 (2020 年度). 札幌市衛生研究所年報 第 48 号 2021;48:42-48.
  - 23) Takahashi Y, Ota A, Tohyama J, Kirino T, Fujiwara Y, Ikeda C, Tanaka S, Takahashi J, Shinoki T, Shiraga H, Inoue T, Fujita H, Bonno M, Nagao M, Kaneko H. Different pharmacoresistance of focal epileptic spasms, generalized epileptic spasms, and generalized epileptic spasms combined with focal seizures. *Epilepsia Open* 2022;7:85-97.
  - 24) 小杉山清隆、白石秀明、長尾雅悦、田中藤樹、石川貴雄、吉永美和、和田光祐、野町祥介、細海伸仁、山口 亮、松本志郎、城戸淳 アルギニノコハク酸単独の上昇を認めたアルギニノコハク酸尿症の新生児マススクリーニング発見例 *日本マススクリーニング学会誌* 2021; 31:317-325
  - 25) 長尾雅悦. アミノ酸代謝異常症 糖尿病・内分泌代謝科 2021; 53: 362-369
  - 26) Kido J, Häberle J, Sugawara K, Tanaka T, Nagao M, Sawada T, Wada Y, Numakura C, Murayama K, Watanabe Y, Kojima-Ishii K, Sasai H, Kosugiyama K, Nakamura K. Clinical manifestation and long-term outcome of citrin deficiency: Report from a nationwide study in Japan. *J Inherit Metab Dis*. 2022; doi:10.1002/jimd.12483
  - 27) 小林 弘典, 大澤 好充. 新生児マススクリーニングと治療の最前線: VLCAD 欠損症. *遺伝子医学* 11 卷 3 号 Page56-60(2021.07)
  - 28) 松井 美樹, 小林 弘典. 治療可能な先天代謝異常症を診断しよう!: 診断のポイント 脂肪酸代謝異常症. *小児科診療* 84 卷 12 号 Page1769-1774(2021.12)
  - 29) Bo R, Awano H, Yamada K, Ooi M, Okata Y, Bitoh Y, Mizobuchi S, Iijima K. The

- perioperative transition of serum biomarkers of a 1.5-year-old boy with very-long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. *Mol Genet Metab Rep.* 2021 Apr 19;27:100760. doi: 10.1016/j.ymgmr.2021.100760. PMID: 33996489; PMCID: PMC8086129.
- 30) 山田健治. 脂肪酸代謝異常症に対するベザフィブラートの有効性. *糖尿病・内分泌代謝科*, 53(4):438-444,2021. 科学評論社.
- 31) Yoshimitsu Osawa, Hironori Kobayashi, et.al. The frequencies of very long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency genetic variants in Japan have changed since the implementation of expanded newborn screening. *Molecular Genetics and Metabolism*, in-press. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2022.03.009>
- 32) Sugihara K, Yuasa M, Isozaki Y, Hata I, Ohshima Y, Hamazaki T, Kakiuchi T, Arao M, Igarashi N, Kotani Y, Fukuda T, Kagawa R, Tajima G, Shigematsu Y. Severity estimation of very-long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency via <sup>13</sup>C-fatty acid loading test. *Pediatr Res.* 2022 Online ahead of print. PMID: 35136200
- 33) Hiraide T, Masunaga Y, Honda A, Kato F, Fukuda T, Fukami M, Nakashima M, Saitsu H, Ogata T. Retrotransposition disrupting EBP in a girl and her mother with X-linked dominant chondrodysplasia punctata. *J Hum Genet.* 2022. Online ahead of print. PMID: 34999728
- 34) Mori T, Ishikawa A, Shigetomi H, Fukuda T, Sugie H. A novel PHKA2 variant in a Japanese boy with glycogen storage diseases type IXa. *Pediatr Int.* 2022;64(1):e14839. Epub 2021 PMID: 34837663
- 35) Munekane A, Ohsawa Y, Fukuda T, Nishimura H, Nishimatsu SI, Sugie H, Saito Y, Nishino I, Sunada Y. Maximal Multistage Shuttle Run Test-induced Myalgia in a Patient with Muscle Phosphorylase B Kinase Deficiency. *Intern Med.* 2021. Online ahead of print. PMID: 34615823.
- 36) Hiraide T, Tanaka T, Masunaga Y, Ohkubo Y, Nakashima M, Fukuda T, Ogata T, Saitsu H. Global developmental delay, systemic dysmorphism and epilepsy in a patient with a de novo U2AF2 variant. *J Hum Genet.* 2021;66:1185-1187.
- 37) 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.* 2021;100:40-50.
- 38) Saida K, Fukuda T, Scott DA, Sengoku T, Ogata Nicosia A, K, Hernandez-Garcia A, Lalani S A, Azamian M S, Streff H, Liu P, Dai H, Mizuguchi T, Miyatake S, Sengoku T, Ogata T, Mizuguchi S, Miyatake M, Asahina T, Ogata N, Miyake, Asahina M, Ogata T, Miyake N, Matsumoto N\*. OTUD5 variants associated with X-linked intellectual disability and congenital malformation. *Front. Cell Dev. Biol. - Developmental Epigenetics* doi: 10.3389/fcell.2021.631428 . 2021.
- 39) Nakama M., Otsuka H., Sasai H., Ohnishi H., Morishige K.-I.: A short sequence within AluSx induces downstream exon skipping in an ACAT1 minigene model. *All Life.* 14(1), 869-873, (2021)
- 40) Shimozawa N., Takashima S., Kawai H., Kubota K., Sasai H., Orii K., Ogawa M., Ohnishi H.: Advanced Diagnostic System and Introduction of Newborn Screening of Adrenoleukodystrophy and Peroxisomal Disorders in Japan. *Int J Neonatal Screen.* 7(3), 58, (2021).
- 41) Matsumoto H., Kawashima N., Yamamoto T., Nakama M., Otsuka H., Ago Y., Sasai H., Kubota K., Ozeki M., Kawamoto N., Esaka Y., Ohnishi H.: In vitro functional

- analysis of four variants of human asparagine synthetase. *J Inherit Metab Dis.* 44(5), 1226-1234, (2021).
- 42) Kido J., Mitsubuchi H., Watanabe T., Sugawara K., Sasai H., Fukao T., Nakamura K.: A female patient with GSD IXc developing multiple and recurrent hepatocellular carcinoma: a case report and literature review. *Hum Genome Var.* 8(1), 45, (2021).
- 43) Tajima G., Kagawa R., Sakura F., Nakamura-Utsunomiya A., Hara K., Yuasa M., Hasegawa Y., Sasai H., Okada S.: Current Perspectives on Neonatal Screening for Propionic Acidemia in Japan: An Unexpectedly High Incidence of Patients with Mild Disease Caused by a Common PCCB Variant. *Int J Neonatal Screen.* 7(3), 35, (2021).
- 44) Miyazaki T., Ozeki M., Sasai H., Ohnishi H.: Propranolol for infantile hemangiomas with hyperinsulinemic hypoglycemia. *Pediatr Int.* 63(6), 724-725, (2021).
- 45) Kido J., Haberle J., Sugawara K., Tanaka T., Nagao M., Sawada T., Wada Y., Numakura C., Murayama K., Watanabe Y., Kojima-Ishii K., Sasai H., Kosugiyama K., Nakamura K.: Clinical manifestation and long-term outcome of citrin deficiency: Report from a nationwide study in Japan. *J Inherit Metab Dis.* Epub 2022 Feb 25, 431-444, (2022).
- 46) Nohara F., Tajima G., Sasai H., Makita Y.: MCAD deficiency caused by compound heterozygous pathogenic variants in ACADM. *Hum Genome Var.* 9(1), 2, (2022).
- 47) Osawa Y., Kobayashi H., Tajima G., Hara K., Yamada K., Fukuda S., Hasegawa Y., Aisaki J., Yuasa M., Hata I., Okada S., Shigematsu Y., Sasai H., Fukao T., Takizawa T., Yamaguchi S., Taketani T.: The frequencies of very long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency genetic variants in Japan have changed since the implementation of expanded newborn screening. *Mol Genet Metab.* Online ahead of print. (2022 Mar 25), (2022).
- 48) Sasai H., Goto H., Kawashiri M., Kuwahara T.: Long QT as a first sign for propionic acidemia in a 10-year-old girl. *Pediatr Int.* 64(1), e14752, (2022).
- 49) 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, 久保田一生, 大西秀典, 高島茂雄, 下澤伸行: 小児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. *日本マスコリーニング学会誌.* 31(1), 59-67 (2021)
- 50) Fujisawa C, Kodama H, Sato Y, Mimaki M, Yagi M, Awano H3, Matuo M, Shintaku H, Yoshida S, Takayanagi M, Kubota M, Takahashi A, Akasaka Y: Early clinical signs and early treatment in patients with Menkes disease. *Mol Genet Metab Rep.* 2022; 31: 100849. doi: 10.1016/j.ymgmr.2022.100849.
- 51) Yamagishi T, Kudo T, Oyumi M, Sakamoto Y, Takahashi K, Akashi T, Kobayashi S, Kawakami T, Goda H, Sato Y, Mimaki M, Kodama H, Munakata M, Makino K, Takahashi H, Fukami T, Ito K: Pharmacokinetics of CuGTSM, a Novel Drug Candidate in a Mouse Model of Menkes Disease. *Pharm Res* 2021; 38: 1335-1340.
- 52) Kodama H, Anan Y, Izumi Y, Sato Y, Ogra Y : Copper and zinc concentrations in the breast milk of mothers undergoing treatment for Wilson ' s disease: a prospective study. *BMJ Paediatrics Open.* 2021. e000948. doi:10.1136/bmjpo-2020-00094.
- 53) 児玉浩子, 岡山和代: (Wilson 病) 患者アンケート調査からみた移行期医療の課題. *肝胆膵* 2021; 82: 406-412.
- 54) Ohira M, Kikuchi E, Mizuta S, Yoshida N, Onodera M, Nakanishi M, Okuyama T, Mashima R. Production of therapeutic iduronate-2-sulfatase enzyme with a novel single-stranded RNA virus vector. *Genes Cells.* 2021 Nov;26(11):891-904.
- 55) Koto Y, Sakai N, Lee Y, Kakee N, Matsuda



- J, Tsuboi K, Shimozawa N, Okuyama T, Nakamura K, Narita A, Kobayashi H, Uehara R, Nakamura Y, Kato K, Eto Y. Prevalence of patients with lysosomal storage disorders and peroxisomal disorders: A nationwide survey in Japan. *Mol Genet Metab.* 2021 Jul;133(3):277-288.
- 56) Giugliani R, Martins AM, Okuyama T, Eto Y, Sakai N, Nakamura K, Morimoto H, Minami K, Yamamoto T, Yamaoka M, Ikeda T, So S, Tanizawa K, Sonoda H, Schmidt M, Sato Y. Enzyme Replacement Therapy with Pabinafusp Alfa for Neuronopathic Mucopolysaccharidosis II: An Integrated Analysis of Preclinical and Clinical Data. *Int J Mol Sci.* 2021 Oct 10;22(20):10938.
- 57) Mashima R, Okuyama T, Ohira M. Physiology and Pathophysiology of Heparan Sulfate in Animal Models: Its Biosynthesis and Degradation. *Int J Mol Sci.* 2022 Feb 10;23(4):1963.
- 58) 香川礼子, 但馬剛, 佐倉文祥, 原圭一, 田中広美, 藤原紗季, 吉井千代子, 岡田賢. 新生児マススクリーニングでガラクトース血症を契機に発見された胆道閉鎖症の3例. *日本マススクリーニング学会誌*, 2021;31(1):33-39.
- 59) 増田知佳, 坊亮輔, 栗野宏之, 小林弘典, 但馬剛, 飯島一誠. ピボキシル基含有抗菌薬内服母体から出生したイソ吉草酸血症の1例. *日本マススクリーニング学会誌*, 2021;31(1):41-47.
- 60) Tajima G, Kagawa R, Sakura F, Nakamura-Utsunomiya A, Hara K, Yuasa M, Hasegawa Y, Sasai H, Okada S. Current perspectives on neonatal screening for propionic acidemia in Japan: an unexpectedly high incidence of patients with mild disease caused by a common PCCB variant, *Int J Neonatal Screen*, 2021;7(3):35, doi: 10.3390/ijns7030035.
- 61) Kagawa R, Tajima G, Maeda T, Sakura F, Nakamura-Utsunomiya A, Hara K, Nishimura Y, Yuasa M, Shigematsu Y, Tanaka H, Fujihara S, Yoshii C, Okada S. Pilot study on neonatal screening for methylmalonic acidemia caused by defects in the adenosylcobalamin synthesis pathway and homocystinuria caused by defects in homocysteine remethylation. *Int J Neonatal Screen*, 2021;7(3):39, doi: 10.3390/ijns7030039.
- 62) Shigematsu Y, Yuasa M, Ishige M, Nakajima H, Tajima G. Development of second-tier liquid chromatography-tandem mass spectrometry analysis for expanded newborn screening in Japan. *Int J Neonatal Screen*, 2021;7(3):44, doi: 10.3390/ijns7030044.
- 63) 山口清次, 但馬剛. 自治体の枠を超えた新生児スクリーニングの標準化・効率化. *公衆衛生情報*, 2021;51(3):10-12.
- 64) 但馬剛, 笹井英雄. 新生児マススクリーニングと治療の最前線:プロピオン酸血症. *遺伝子医学*, 2021;11(3):49-55.
- 65) 但馬剛. 新規疾患の新生児マススクリーニングに関する海外と我が国の現状と課題. *日本マススクリーニング学会誌*, 2021;31(3):11-21.
- 66) 但馬剛, 此村恵子. 新規疾患の新生児マススクリーニングに関する海外と我が国の現状と課題. *日本小児科学会雑誌*, 2022;126(1):25-34.
- 67) 但馬剛. 新生児マススクリーニングの対象疾患拡充に関する現状と展望. *日本新生児成育医学会雑誌*, 2022;34(1):35-40.
- 68) Nohara F, Tajima G, Sasai H, Makita Y. MCAD deficiency caused by compound heterozygous pathogenic variants in ACADM. *Hum Genom Var*, 2022;9(1):2, doi: 10.1038/s41439-021-00177-3.
- 69) Sugihara K, Yuasa M, Isozaki Y, Hata I, Ohshima Y, Hamazaki T, Kakiuchi T, Arai M, Igarashi N, Kotani Y, Fukuda T, Kagawa R, Tajima G, Shigematsu Y. Severity estimation of very-long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency via <sup>13</sup>C-fatty acid loading test. *Pediatr Res*, 2022 Feb 8. doi: 10.1038/s41390-022-01979-z.

- 70) Tanigawa J, Nabatame S, Tominaga K, Nishimura Y, Maegaki Y, Kinoshita T, Murakami Y, Ozono K. High-dose pyridoxine treatment for inherited glycosylphosphatidylinositol deficiency. *Brain Dev* 43(6):680-7, 2021.
- 71) Kimizu T, Ida S, Okamoto K, Awano H, Niba ETE, Wijaya YOS, Okazaki S, Shimomura H, Lee T, Tominaga K, Nabatame S, Saito T, Hamazaki T, Sakai N, Saito K, Shintaku H, Nozu K, Takeshima Y, Iijima K, Nishio H, Shinohara M. Spinal Muscular Atrophy: Diagnosis, Incidence, and Newborn Screening in Japan. *Int J Neonatal Screen* 3(45):45, 2021.
- 72) 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* 58(8):505-13, 2021.
- 73) Yoshitomi S, Hamano SI, Hayashi M, Sakuma H, Hirose S, Ishii A, Honda R, Ikeda A, Imai K, Jin K, Kada A, Kakita A, Kato M, Kawai K, Kawakami T, Kobayashi K, Matsuishi T, Matsuo T, Nabatame S, Okamoto N, Ito S, Okumura A, Saito A, Shiraishi H, Shirozu H, Saito T, Sugano H, Takahashi Y, Yamamoto H, Fukuyama T, Kuki I. Current medico-psycho-social conditions of patients with West syndrome in Japan. *Epileptic Disord* 23(4):579-89, 2021.
- 74) Kubota T, Nabatame S, Sato R, Hama M, Nishiike U, Mochizuki H, Takahashi MP, Takeshima T. Hemiplegic migraine type 2 caused by a novel variant within the P-type ATPase motif in ATP1A2 concomitant with a CACNA1A variant. *Brain Dev* 43(9):952-7, 2021.
- 75) Nabatame S. The anatomical and functional rationale for conducting dysphagia rehabilitation. *Pediatr Int* 24(1):e15091, 2022.
- 76) Inoue Y, Hamano SI, Hayashi M, Sakuma H, Hirose S, Ishii A, Honda R, Ikeda A, Imai K, Jin K, Kada A, Kakita A, Kato M, Kawai K, Kawakami T, Kobayashi K, Matsuishi T, Matsuo T, Nabatame S, Okamoto N, Ito S, Okumura A, Saito A, Shiraishi H, Shirozu H, Saito T, Sugano H, Takahashi Y, Yamamoto H, Fukuyama T, Kuki I. Burden of seizures and comorbidities in patients with epilepsy: a survey based on the tertiary hospital-based Epilepsy Syndrome Registry in Japan. *Epileptic Disord* 24(1):82-94, 2022.
- 77) Satomura Y, Bessho K, Nawa N, Kondo H, Ito S, Togawa T, Yano M, Yamano Y, Inoue T, Fukui M, Onuma S, Fukuoka T, Yasuda K, Kimura T, Tachibana M, Kitaoka T, Nabatame S, Ozono K. Novel gene mutations in three Japanese patients with ARC syndrome associated mild phenotypes: a case series. *J Med Case Rep* 16(1):60, 2022.
- 78) Kishimoto K, Nabatame S, Kagitani-Shimono K, Kato M, Tohyama J, Nakashima M, Matsumoto N, Ozono K. Ketogenic diet for focal epilepsy with SPTAN1 encephalopathy. *Epileptic Disord* in press

- 79) Okuda, T., T. Yonekawa, Y. Murakami, T. Kinoshita, K. Matsushita, Y. Koike, M. Inoue, K. Uchida, N. Yodoya, H. Ohashi, H. Sawada, S. Iwamoto, Y. Mitani and M. Hirayama. 2021. PIGO variants in a boy with features of Mabry syndrome who also exhibits Fryns syndrome with peripheral neuropathy. *Am. J. Med. Genet.*, 185A:845-849.
- 80) Salian, S., H. Benkerroum, T. T. M. Nguyen, S. Nampoothiri, T. Kinoshita, T. M. Félix, F. Stewart, S. M. Sisodiya, Y. Murakami and P. M. Campeau. 2021. PIGF deficiency causes a phenotype overlapping with DOORS syndrome. *Hum. Genet.*, 140(6):879-884.
- 81) Tremblay-Laganière, C., Thi Tuyet Mai Nguyen, R. Maroofian, E. Ghayoor Karimiani, S. Kirmani, F. Akbar, S. Ibrahim, B. Afroze, M. Doosti, F. Ashrafzadeh, M. Babaei, S. Efthymiou, T. Sultan, R. L. Ladda, H. M. McLaughlin, R. Truty, S. Mahida, J. Cohen, K. Baranano, F. Ismail, M. S. Patel, A. Lehman, A. C. Edmondson, A. Nagy, M. A. Walker, S. Mercimek-Andrews, Y. Maki, R. Sachdev, R. Macintosh, E. E. Palmer, G. M. S. Mancini, T. Stefan Barakat, R. Steinfeld, C. Rüscher, G. Stettner, M. Wagner, S. B. Wortmann, U. Kini, A. F. Brady, K. L. Stals, N. Ismayilova, S. Ellard, H. Houlden, T. Kinoshita, P. M. Campeau and Y. Murakami. 2021. PIGG variant pathogenicity assessment reveals characteristic features within 19 families. *Genet. Med.*, 23(10):1873-1881.
- 82) Tanigawa, J., S. Nabatame, K. Tominaga, Y. Nishimura, Y. Maegaki, T. Kinoshita, Y. Murakami and K. Ozono. 2021. High-dose pyridoxine treatment for inherited glycosylphosphatidylinositol deficiency. *Brain Dev.*, 43:680-687.
- 83) Duval, R., G. Nicolas, A. Willemetz, Y. Murakami, M. Mikdar, C. Vrignaud, H. Megahed, J.-P. Cartron, C. Masson, S. Wehbi, B. Koehl, M. Hully, K. Siquier, N. Chemlay, A. Rotig, S. Lyonnet, Y. Colin, G. Barcia, V. Cantagrel, C. Le Van Kim, O. Hermine, T. Kinoshita, T. Peyrard and S. Azouzi. 2021. Inherited glycosylphosphatidylinositol defects cause the rare Emm-negative blood phenotype and developmental disorders. *Blood*, 137(26):3660-3669.
- 84) Liu, S.-S., Y.-S. Liu, X.-Y. Guo, Y. Murakami, G. Yang, X.-D. Gao, T. Kinoshita and M. Fujita. 2021. A knockout cell library of GPI biosynthetic genes for functional studies of GPI-anchored proteins. *Commun. Biol.*, 4:777.
- 85) Guerrero Muñoz, P. A.,\* Y. Murakami,\* A. Malik, P. H. Seeberger, T. Kinoshita and D. Varón Silva. 2021. Rescue of glycosylphosphatidylinositol-anchored protein biosynthesis using synthetic glycosylphosphatidylinositol oligosaccharides. *ACS Chem. Biol.*, 16:2297-2306.
- 86) Wang, Y., A. K. Menon, Y. Maki, Y.-S. Liu, Y. Iwasaki, M. Fujita, P. A. Guerrero, D. Varón Silva, P. H. Seeberger, Y. Murakami and T. Kinoshita. 2022. Genome-wide CRISPR screen reveals CLPTM1L as a lipid scramblase required for efficient glycosylphosphatidylinositol biosynthesis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 119: in press.
- 87) 石毛美夏：他科と連携したプレコンセプト ションケアと産後ケア 内科医/小児科医との連携 移行期医療への対応 代謝疾患. *周産期医学* 51(4) 615-7, 2021.04
- 88) 石毛美夏：移行期医療の現状と課題について 先天代謝異常症. *小児科臨床* 74(6). 679-82, 2021.06
- 89) 石毛美夏：成長に合わせた自立・自律支援 専門領域の自律支援 先天代謝異常症. *小児内科* 53 (8). 1257-60, 2021.08
- 90) 清水教一：銅代謝異常 (Wilson 病, Menkes 病) の治療. *小児科診療* 84: 1817-1820, 2021
- 91) 清水教一：金属代謝異常症. *小児科診療* 84: 1789-1793, 2021
- 92) 清水教一：ATP7B (関連疾患：Wilson 病).

2. 学会発表

- 1) 濱崎考史. 新生児スクリーニングの温故知新～PKUからの学びを未来に生かす. 特別講演: 第 445 回日本小児科学会京都地方会 2021 年 6 月 (京都).
- 2) 濱崎考史, 酒井規夫, 位田忍, 藤田宏, 酒本和也, 新宅治夫. 大阪地域における拡大新生児スクリーニングの経過報告. 日本マス・スクリーニング学会. 2021 年 9 月 (千葉)
- 3) 濱崎考史, 坂口知子, 中野紀子, 新宅治夫. 成人フェニルケトン尿症患者に対する BH4・1 週間投与試験のまとめ. 日本マス・スクリーニング学会. 2021 年 9 月 (千葉)
- 4) ガラクトース血症 IV 型における乳糖分解酵素剤の血中ガラクトース上昇抑制効果に関して、2022 年度に国内学会および国際学会での発表を予定している。
- 5) 長尾雅悦 (NHO 北海道医療センター小児科・臨床研究部) 重富浩子 (道立子ども総合医療・療育センター小児科)、坪田朋佳 (市立稚内病院小児科)、田中藤樹 (NHO 北海道医療センター小児科・臨床研究部). テトラヒドロピオプテリン反応性 Phenylalanine hydroxylase 欠損症における治療戦略. 第 62 回日本先天代謝異常学会 (2021.11.4-6.名古屋)
- 6) 田中藤樹、小林誠司、長尾雅悦 (NHO 北海道医療センター小児科・臨床研究部). 哺乳不良、難治性皮膚疹が遷延しているプロピオン酸血症 Y435C ヘテロ症例. 第 62 回日本先天代謝異常学会 (2021.11.4-6.名古屋)
- 7) 三浦真之、花井潤師、田中稔泰 (北海道薬剤師会公衆衛生検査センター)、長尾雅悦、田中藤樹 (NHO 北海道医療センター小児科・臨床研究部)、小杉山清隆 (北海道大学小児科). 北海道におけるライソゾーム病スクリーニングの検査実績. 第 48 回日本マススクリーニング学会 (2021.9.17-18.千葉)
- 8) 田中藤樹、長尾雅悦 (NHO 北海道医療センター小児科・臨床研究部)、吉永美和、石川貴雄、和田光祐、野町祥介、細海伸仁 (札幌市衛生研究所) GALM 欠損症の姉弟例. 第 48 回日本マススクリーニング学会 (2021.9.17-18.千葉)
- 9) 小杉山清隆、白石秀明 (北海道大学小児科)、田中藤樹、長尾雅悦 (NHO 北海道医療センター小児科・臨床研究部)、石川貴雄、吉永美和、野町祥介、細海伸仁 (札幌市衛生研究所) 松本志郎、城戸淳 (熊本大学小児科). 新生児マススクリーニングにてアルギニノコハク酸高値を認めたがシトルリンは上昇しなかった ASL 遺伝子複合ヘテロ接合体の新生児例. 第 48 回日本マススクリーニング学会 (2021.9.17-18.千葉)
- 10) 室谷 浩二, 岩野 麗子, 平野 泰大, 水谷 陽貴, 滝崎 奈穂, 朝倉 由美, 花川 純子, 長谷川 有紀, 小林 弘典, 山口 清次. 臨床像、発症時期に差異を認めたグルタル酸血症 2 型の姉妹例. 第 48 回日本マススクリーニング学会学術集会. 2021.9 (ハイブリッド開催)
- 11) 服部 考成, 田中 美砂, 野津 吉友, 松井 美樹, 飯田 哲生, 渡辺 淳, 小林 弘典. タンデムマス・スクリーニングにおける C5 アシルカルニチンの偽陽性低減の検討(II). 第 48 回日本マススクリーニング学会学術集会. 2021.9 (ハイブリッド開催)
- 12) 福田 冬季子, CLN2 に対する酵素補充療法製剤を用いた治療経験 第 63 回日本小児神経学会学術集会 脳と発達 53 巻 Suppl. S194, 2021.
- 13) 福田冬季子、ムコ多糖症 II 型 脳室内治療薬の治療経験 第 62 回日本先天代謝異常学会学術集会 日本先天代謝異常学会雑誌 Suppl. S121, 2021.
- 14) 福田冬季子、セロイドリポフスチン症 2 型に対する脳室内注射薬セルリポナーゼ α による酵素補充療法の経験 第 62 回日本先天代謝異常学会学術集会 日本先天代謝異常学会雑誌 Suppl. S120, 2021.
- 15) Matsumoto H., Sasai H., Yamamoto T., Nakama M., Otsuka H., Ago Y., Kubota K., Ozeki M., Kawamoto N., Ohnishi H.: The functional analysis of the variants of human asparagine synthetase. The 14th International Congress on Inborn Errors in Metabolism (11/19-11/24/2021 Sydney, Australia; online).
- 16) 久保田 一生, 笹井 英雄, 川合 裕規, 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

- 副腎白質ジストロフィーが疑われた男児例. 日本小児神経学会学術集会(第 63 回) (2021 年 5 月 27 日-29 日 福岡市(オンライン))
- 17) 森 真以, 笹井 英雄, 横井 あずさ, 大塚 博樹, 松本 英樹, 久保田 一生, 山岸 篤至, 下澤 伸行, 大西 秀典: 新生児マススクリーニングで発見されたホモシスチン尿症 1 型(シスタチオンβ合成酵素欠損症)2 例の比較高メチオニン血症と脳 MRI 高信号病変. 日本マス・スクリーニング学会学術集会(第 48 回) (2021 年 9 月 17 日-18 日 千葉市(オンライン))
  - 18) 松本 英樹, 川島 菜奈, 仲間 美奈, 笹井 英雄, 吾郷 耕彦, 久保田 一生, 江坂 幸宏, 大西 秀典: Expression and enzyme activity measurement of recombinant human variant type asparagine synthetase. 日本先天代謝異常学会学術集会(第 62 回) (2021 年 11 月 4 日-6 日 名古屋市(ハイブリッド))
  - 19) 森 真以, 笹井 英雄, 横井 あずさ, 大塚 博樹, 松本 英樹, 久保田 一生, 山岸 篤至, 下澤 伸行, 大西 秀典: 乳児期早期に特徴的な MRI 所見を呈したホモシスチン尿症 1 型(シスタチオンβ合成酵素欠損症)の男児例. 日本先天代謝異常学会学術集会(第 62 回) (2021 年 11 月 4 日-6 日 名古屋市(ハイブリッド))
  - 20) カンドライン検査から 1 歩先へ〜特殊ミルクを使う時には〜, 第 17 回日本先天代謝異常学会セミナー, 2021 年 6 月 14 日〜7 月 31 日オンデマンド配信
  - 21) 児玉浩子, 泉陽一, 佐藤恭弘, 阿南弥寿美, 小椋康光: 治療中の Wilson 病母親は, 授乳栄養が可能か? 第 22 回亜鉛栄養治療研究会, 2021 年 8 月 7 日, Zoom 会議 (優秀演題賞受賞)
  - 22) 佐藤恭弘, 児玉浩子, 泉陽一, 元山華穂子, 磯島豪, 小川英伸, 三牧正和: Wilson 病母親は母乳育児が可能である-母乳の銅, 亜鉛濃度, 薬剤分析の結果. 第 19 回日本小児栄養研究会, 東京, 2022 年 3 月 12 日 (優秀演題賞受賞)
  - 23) 児玉浩子, 岡山和代: Wilson 病患者は母乳授乳が可能である. 第 37 回日本肝臓学会総会, ワークショップ 5 アルコール性肝障害・代謝性肝疾患の現状と課題, 2021 年 6 月 17 日, Zoom 開催
  - 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 124 回日本小児科学会学術集会, 京都市, 2021/4/16.
  - 25) 香川礼子, 但馬剛, 佐倉文祥, 宇都宮朱里, 原圭一, 湯浅光織, 重松陽介, 笹井英雄, 岡田賢: 心筋症・QT 延長症候群におけるプロピオン酸血症罹患状況の調査. 第 124 回日本小児科学会学術集会, 京都市, 2021/4/17.
  - 26) 森田理沙ほか: 新生児マススクリーニングで発見されたプロピオン酸血症患者における心臓合併症の検討-軽症プロピオン酸血症患者の長期予後解明に向けた取り組み. 第 57 回日本小児循環器学会学術集会, 奈良市, 2021/7/9-11.
  - 27) 知念安紹, 仲村貞郎, 名嘉山賀子, 吉田朝秀, 高山良野, 原圭一, 但馬剛, 柳久美子, 要匡, 中西浩一. 沖縄県の新生児タンデムマススクリーニング前後の脂肪酸代謝異常症. 第 48 回日本マススクリーニング学会学術集会, 千葉市, 2021/9/17.
  - 28) 但馬剛, 此村恵子, 福田敬, 星野絵里. 新規スクリーニング対象疾患の選定基準策定に関する検討. 第 48 回日本マススクリーニング学会学術集会, 千葉市, 2021/9/17.
  - 29) 但馬剛, 此村恵子, 福田敬, 星野絵里. 新生児マススクリーニング新規対象疾患の選定基準策定に関する検討. 日本人類遺伝学会第 66 回大会, 横浜市, 2021/10/14.
  - 30) 但馬剛, 此村恵子, 福田敬, 星野絵里. 新規スクリーニング対象疾患の選定基準策定に関する検討. 第 62 回日本先天代謝異常学会学術集会, 名古屋市, 2021/11/6.
  - 31) 第 48 回日本マススクリーニング学会 シンポジウム: 新しいスクリーニングに向けた課題と提言. 脊髄性筋萎縮症スクリーニングの試み. 2021 年 9 月 17 日
  - 32) 山形小児神経研究会 SMA の新生児マススクリーニングへの組入れと課題. 2021 年 12 月 10 日
  - 33) 青天目信. 患者会と進める日本レット症候群研究・治療の現状 レット症候群の臨床

- 的研究 ガイドブック作成から見えてきたこと. 第 63 回 日本小児神経学会学術集会 : 21.5.27-29, 脳と発達 2021;53:S102
- 34) 谷河純平, 青天目信, 富永康仁, 西村洋子, 前垣義弘, 木下タロウ, 村上良子, 大藪恵一 . 先天性 glycosylphosphatidylinositol(GPI) 欠損症に対するピリドキシン大量療法. 第 63 回 日本小児神経学会学術集会 : 21.5.27-29 脳と発達 2021;53:S297
- 35) 向井昌史, 青天目 信, 小川勝洋, 谷河純平, 富永康仁, 下野久理子, 押野 悟, 貴島晴彦, 大藪恵一. 脱力発作に対して迷走神経刺激療法が著効した Lennox-Gastaut 症候群の 1 例. 第 230 回 大阪小児科学会. 21.06.26
- 36) 小川勝洋, 向井昌史, 谷河純平, 岩谷祥子, 富永康仁, 下野久理子, 青天目 信, 大藪恵一. 新生児期からエベロリムスを導入した結節性硬化症のてんかん患者の一例. 第 17 回 日本てんかん学会近畿地方会 : 21.07.18
- 37) 鈴木健史, 伊藤祐史, 伊藤 忠, 城所博之, 則竹耕治, 隈井すみれ, 鈴木良輔, 澤村 文, 白木杏奈, 川口将宏, 牧祐輝, 山本啓之, 中田智彦, 青天目信, 夏目 淳. グルコーストランスポーター1 欠損症の歩行異常 三次元歩行解析を用いた検討. 第 54 回 日本てんかん学会学術集会 : 21.09.23-25
- 38) Shin Nabatame. Glucose Transporter 1 Deficiency : Past Experience, Current Status, and Future Challenges. The 22nd Annual Meeting of The Infantile Seizure Society : 21.10.22-24
- 39) 青天目信. 難治てんかんに対するケトン食療法. 第 4 回中性脂肪学会 : 21.12.04
- 40) 村上良子 第 57 回日本補体学会学術集会 集会長 大阪 2021 9 月
- 41) 村上良子 PNH の発症機序 第 87 回日本血液学会学術集会 教育講演 仙台 (リモート) 2021 9 月
- 42) 村上良子, 真木勇太, 木下タロウ GPI アンカー型タンパク質の第 2 マンノースを介した結合の発見 : PIGG 欠損症の発症原理 第 40 回 日本糖質学会 鹿児島 口頭発表 2021 10 月
- 43) 村上良子 PIGT,PIGB 変異による発作性夜間嫁グロビン尿症の自己炎症病態 第 30 回日本小児リウマチ学会学術集会 シンポジウム 招待公演 2021 10 月
- 44) 村上良子 先天性 GPI 欠損症 第 62 回日本先天代謝異常学会学術集会 教育講演 2021.11 月
- 45) 石毛美夏:先天代謝異常症の成人移行支援-これまでとこれから- 先天代謝異常患児への成人移行支援の実際. 第 62 回日本先天代謝異常学会. 2021.11.6 (名古屋)
- 46) 林歩実, 西原明子, 服部美来, 宇都宮真司, 星野廣樹, 小西弘恵, 清水教一, 青木 継稔: 成人期の Wilson 病医療における課題に関する検討. 第 62 回日本先天代謝異常学会学術集会. 名古屋, 2021.11
- 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、ピオプテリン代謝異常症及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。成人期のPKU治療の実態把握のため、BH4・1週間投与試験の実施状況を調査し解析を行なった。小児神経伝達物質病については、セピアプテリン還元酵素(SR)欠損症、芳香族アミノ酸脱炭酸酵素(AADC)欠損症、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)欠損症の診療ガイドラインの作成を行なった。

研究協力者 新宅治夫

大阪市立大学大学院医学研究科特任教授

A. 研究目的

成人PKU患者の診療状況の課題として、2015年の指定難病の追加により成人例でのBH4・1週間投与試験の実施状況にどのような変化が生じたのかを調査し、試験成績を分析する。

B. 研究方法

2012年～2021年の期間に日本先天代謝異常症学会ホームページを通じてBH4委員会事務局に1週間連続投与試験の依頼があった件数、年齢、試験結果を収集し分析を行なった。BH4・1週間投与試験はBH4反応性高フェニルアラニン血症に関する暫定指針(日本小児科学会雑誌113巻3号p649-653)に従い実施された。BH4は20mg/kg/日を1週間連続投与され、投与前、投与4日目、7日目の血中フェニルアラニン値、プテリジン分析が行われた。反応性の判定は、前値から血中フェニルアラニン値が30%以上低下した場合に反応性ありと判定した。

C. 研究結果

期間中、73例の実施依頼があった。73例中成人例は33例で、年齢の中央値32歳(範囲21歳～51歳)(女性22例、男性7例、不明3

例)であった。35例は全て2015年以降に依頼されていた。35例中、13例がBH4に反応性を認めた。反応性があった13例の血中フェニルアラニン前値の平均値(標準偏差)は11.1(5.1)mg/dL、低下率の平均値(標準偏差)は48.3(16.4)%であった。一方、BH4に反応性がなかった20例の血中フェニルアラニン前値の平均値(標準偏差)は23.4(5.0)mg/dL、低下率の平均値(標準偏差)は4.9(8.0)%であった。

D. 考察

成人PKU患者において、BH4に反応性が十分にあり、食事療法を緩和できる症例が存在する実態が明らかとなった。今回依頼のあった症例は女性の比率が高く、成人男性への情報提供の不足、および治療コンプライアンスの低さが懸念される。

E. 結論

本疾患が指定難病に指定されたことにより成人患者の治療の選択の幅は広がっているが、十分に周知されていない可能性がある。成人期において食事療法を継続することはこれまでも困難な状況にあり、基準が厳しくなったことより順守できるような診療体制の整備が求められる。

## 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. 【新生児マススクリーニングと治療の最前線】フェニルケトン尿症. *遺伝子医学*. 2021;11(3):33-40.
- ・濱崎考史. 【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】総論 アミノ酸代謝異常症. *小児科診療*. 2021;84(2):157-162.
- ・濱崎考史. 【周産期医学必修知識(第9版)】先天性アミノ酸代謝異常症. *周産期医学*. 2021;51(増刊):901-904.
- ・濱崎考史. 【みんなで役立てよう 新生児スクリーニング検査】ろ紙法による新生児スクリーニング 対象疾患の診療 アミノ酸代謝異常症. *周産期医学*. 2021;51(2):181-184.
- ・新宅治夫, 岡本駿吾, 濱崎考史. 【私の処方2021】内分泌・代謝疾患の処方 有機酸代謝異常症. *小児科臨床*. 2021;74(増刊):1934-1938.
- ・新宅治夫. 先天性代謝異常症の栄養食事指導について メチルマロン酸血症と尿素サイクル異常症を中心に. *New Diet Therapy*. 2021;37(2):99.

### 2. 学会発表

- ・濱崎考史. 新生児スクリーニングの温故知新～PKUからの学びを未来に生かす. 特別講演: 第445回日本小児科学会京都地方会 2021年6月(京都).
- ・濱崎考史, 酒井規夫, 位田忍, 藤田宏, 酒本和也, 新宅治夫. 大阪地域における拡大新生

児スクリーニングの経過報告. 日本マス・スクリーニング学会. 2021年9月(千葉)

- ・濱崎考史, 坂口知子, 中野紀子, 新宅治夫. 成人フェニルケトン尿症患者に対するBH4・1週間投与試験のまとめ. 日本マス・スクリーニング学会. 2021年9月(千葉)

## 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

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 などで網羅されていない先天代謝異常症である、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、ガラクトース血症 II 型、ガラクトース血症 III 型、ガラクトース血症 IV 型に関して診療ガイドライン案を作成し、ピアレビューを受けて、再度内容を推敲して改定案を作成した。また、ガラクトース血症 IV 型に関する特定臨床研究を実施し、既承認薬である乳糖分解酵素剤が血中ガラクトースを低下させることを示し、研究結果は海外医学雑誌に論文として掲載された。

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、東北大学大学院 医学系研究科  
小児病態学、大学院生

### A. 研究目的

先天代謝異常症は全体としての頻度は数千人に1例であるものの、個々の疾患は非常に稀であり、かつ特殊な個別的な管理を要することが多いため、内容が吟味された標準ガイドラインを作成して広く周知することは、臨床医や患者家族にとって重要である。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。分担研究者らは本年度において、本研究によって昨年度作成し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案の草稿に対してピアレビューを受け、内

容をブラッシュアップすることを目標とした。

また、本研究課題の対象疾患であるガラクトース血症には、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 型が含まれている。ガラクトース血症 IV 型は、他のガラクトース血症の病型と同様に、乳糖除去による食事療法しか治療法がないと考えられていた。分担研究者らは、ガラクトース血症 IV 型患者における乳糖分解能を評価するための乳糖負荷試験において、偶発的に血中ガラクトース値が低下している例を経験した。原因について詳細を検討したところ、血中ガラクトース値が低かった症例においては、負荷した乳糖と同時に摂取した清涼飲料水に含まれていた乳糖分解酵素剤が原因ではないかという仮説を立てた。乳糖は分解された後にグルコースと  $\beta$ -D-ガラクトースに変換されるが、 $\beta$ -D-ガラクトースの異性化を担う酵素であるガラクトースムタローターゼ (GALM) 欠損症がガラクトース血症 IV 型である。 $\beta$ -D-ガラクトースの異性化は水溶液中では溶媒の水分子によってアルデヒド型を中間体として非酵素学的にも行われることが知られており、研究分担者

らも以前の研究において確認している。したがって、乳糖分解酵素剤を乳糖とあらかじめ混合させることによって、体内に吸収される前に乳糖を $\beta$ -D-ガラクトースに代謝しておけば、GALMの非存在下でも水溶液中で $\alpha$ -D-ガラクトースに変換されることによって、ガラクトース血症IV型患者における蓄積物質と考えられている $\beta$ -D-ガラクトースの負荷が軽減できることになるのではないかと考えた。乳糖分解酵素剤自体は既承認薬であり、小児においても胃腸炎後の乳糖不耐症などに長年使用され、安全性も十分に担保された薬剤である。以上より、乳糖分解酵素剤のガラクトース血症IV型に対する臨床的有用性を示すため、東北大学において特定臨床研究を行った。

## B. 研究方法

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ピアレビューは、本研究班の研究分担者および研究協力者から2名のレビューワーが選定されて行われた。

ガラクトース血症IV型に対する乳糖分解酵素剤の特定臨床研究に関しては、非盲検、単一施設試験の様式により、乳糖分解酵素剤が血中ガラクトース値を低下させる効果があるかどうかを検証することを目的として行った。国立大学法人東北大学東北臨床研究審査委員会において、特定臨床研究に関する倫理審査によって認可され実施許可を得た後(承認番号2019-6-052)に、研究を開始した。またjRCTにも登録した(jRCT s021200008)。乳糖と乳糖分解酵素剤を同時に内服した後の血中ガラクトース値が、乳糖のみを内服した場合の血中ガラクトース値に対して、統計学的に有意に低下するかどうかを検討した。症例の登録順によってA群とB群に振り分け、A群は最初に乳糖分解酵素剤を併用した乳糖負荷試験を行った後に、乳糖単独の負荷試験を行い、B群は最初に乳糖単独の負荷試験を行った後に、乳糖分解酵素剤を併用した乳糖負荷試験を行うこととした。

## C. 研究結果

非ケトーシス型高グリシン血症のガイドラ

イン案に対しては、内容が充分でなかった記載部分(genotype-phenotype correlationに関する記述など)に関しての指摘があり、適宜追記・修正した。ガラクトース血症II型、IV型と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してはレビューワーから草案に関して概ね同意を得られたが、ガラクトース血症III型に関しては最近報告された全身型の新規亜型について次段落に示した内容を追記し、再度レビュー予定である。ガラクトース血症III型ではほとんどが末梢型といって末梢臓器での活性低下による血中ガラクトース上昇のみを呈する症例であるものの、一定の遺伝子型のホモ接合体においては全身型といって、重症型であるガラクトース血症I型の古典型に類似した症例が報告されている。全身型の症例は今までGALE遺伝子のp.Val194Metのホモ接合体においてのみ報告されていたが<sup>1</sup>、近年原因不明の造血不全を呈する複数家系においてGALE遺伝子におけるp.Arg51Trpのホモ接合体バリエーションが関連していることが報告された<sup>2-4</sup>。同家系においては血小板減少症に伴う出血合併症を伴うこともあり、新たな表現型の拡張として考えられた。

ガラクトース血症IV型に対する乳糖分解酵素剤の特定臨床研究に関しては、合計3名が参加した。1例目は5歳男児で、2歳まで軽度の白内障を認めていたが以後は治癒しており、他の合併症なく、A群に割り付けられた。2例目は7歳女児で合併症なく、B群に割り付けられた。当初3例目となった2歳男児は合併症を認めていなかったためA群に割り付けられたが、スクリーニングの眼科診察で乳頭浮腫を指摘されたため、適格性なしと判断して本試験から除外した。3例目は5歳男児で合併症なく、B群に割り付けられた。当初は8例の登録目標を設定していたが、COVID19の流行に伴って他施設から当院への受診が困難となったケースが続いたことから、研究早期中止許可願いを提出のうえ実施された効果安全性評価委員会によって研究早期中止勧告が出され、3例の実施完了をもって試験は早期中止とした。

当初設定した主要評価項目である乳糖負荷2または3時間後の血中ガラクトース値は乳糖分解酵素剤の非投与時と投与時に有意な差を認めなかった(それぞれ非投与平均

18.2 mg/dL、投与平均 9.7mg/dL、 $p = 0.08$ 、および非投与平均 4.5 mg/dL、投与平均 4.0 mg/dL、 $p = 0.22$ )。しかし当初想定されていなかった事象として、乳糖分解酵素剤の有無によって血中ガラクトース値のピークが遅くなる傾向が確認されたため、必ずしも乳糖内服後一定時間での血中ガラクトース値の単純比較は適切ではないと考えられた。したがって副次評価項目に設定していた血中ガラクトースのピーク値が最も適切な評価指標であると判断した。実際に血中ガラクトースのピーク値は、乳糖分解酵素剤の投与時において、非投与時よりも有意に低下していた(非投与平均 31.2 mg/dL、投与平均 22.2 mg/dL、 $p = 0.0046$ )。以上より、ガラクトース血症IV型において乳糖を負荷する場合には、乳糖分解酵素剤を併用することによって血中ガラクトースの上昇を抑制することを示した。これらの研究結果は先天代謝異常の海外専門誌であるJournal of Inherited Metabolic Disease誌に掲載された<sup>5</sup>。

またガラクトース-1-リン酸ウリジルトランスフェラーゼ欠損症と非ケトーシス型高グリシン血症に関して、難病情報センターに掲載している疾病に関する情報の更新を行った。ガラクトース血症IV型では小児慢性特定疾病ウェブサイトにおける疾病の概要等に関する案を作成して提出した。

#### D. 考察

近年のゲノム解析技術の急速な進歩によって、これまで考えられてきた疾患のステレオタイプと異なる症例が次々と報告されている。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おいても同様であり、全エクソーム解析によって今まで同定されてこなかった長期生存例が報告されるようになってきている。ガラクトース血症III型に関しても全身症状をきたすような新たな病的バリエーションのホモ接合体が複数家系報告され、疾患の関連性が遺伝学的に示され、表現型の拡張がなされた。また、今回初めてガイドラインが作成されることになったガラクトース血症IV型にも全エクソーム解析が契機になっており、先天代謝

異常領域における新しいゲノム解析技術の導入が、先天代謝異常領域の全体像の解明や、各疾患のより正確なプロファイリングに多大な影響を与えていることが示唆されている。ある時点における最新のエビデンスに基づいたガイドラインの策定と共に、今までの知見のみならず様々なモダリティを用いて先天代謝異常に関する研究を進めることによって、より正確に診断に至ることができ、個々の症例に対する適切な管理を選択することに繋がるため、医療の質を高めるためのエビデンス構築に発展していくことが期待される。

ガラクトース血症IV型において乳糖を負荷する際に、乳糖分解酵素剤を使用すると血中ガラクトースの低下効果が得られることが本研究で実施した特定臨床研究によってわかった。乳糖除去は患児や家族に多大な負担となるため、乳糖負荷を軽減できる方法の開発は福音である。ただし乳糖分解酵素剤が実際の臨床症状の改善効果を有するかどうかは現時点で不明である。また、乳糖分解酵素剤によっても血中ガラクトース値は乳糖制限中のレベルまでには下げることが原理的にも難しい。ガラクトース血症IV型に関する疫学調査はAMED研究班である「難プラ標準レジストリーを使用し、新生児マススクリーニング対象疾患等の遺伝子変異を考慮したガイドライン改定に向けたエビデンス創出研究」において分担研究者が主体となって現在進行中であり、調査結果によって関連が示された表現型を乳糖分解酵素剤が予防する効果を有するかどうか検討していくことは今後の課題である。

#### E. 結論

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、ガラクトース血症II型、ガラクトース血症III型、ガラクトース血症IV型に関するガイドライン案に対するピアレビューを受け、建設的な意見に基づいて内容の改訂を行った。来年度のガイドライン完成に向けて順調にプロジェクトは進行中である。

臨床における偶発的な検査所見を契機として、ガラクトース血症IV型において乳糖

分解酵素剤は血中ガラクトース値の低下効果があるために治療薬となり得ることを、特定臨床研究を通じて証明した。ガラクトース血症IV型に関しては疾患プロファイルの解明についても現在別途研究が進行中であり、疾患関連性を有する表現型に、乳糖分解酵素剤が臨床的な有効性を有するかどうかに関して、今後の検討が期待される。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

Wada, Y., Arai - Ichinoi, N., Kikuchi, A. & Kure, S.  $\beta$  -Galactosidase therapy can mitigate blood galactose elevation after an oral lactose load in galactose mutarotase deficiency. *J Inherit Metab Dis* (2021) doi:10.1002/jimd.12444.

##### 2. 学会発表

ガラクトース血症 IV 型における乳糖分解酵素剤の血中ガラクトース上昇抑制効果に関して、2022 年度に国内学会および国際学会での発表を予定している。

#### 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

#### <引用文献>

1. Costa FD, Ferdinandusse S, Pinto C, et al. *JIMD Reports*, Volume 37. *Jimd Reports* 2017;37(4):19-25.

2. Tamary H, Yaniv I, Stein J, et al. A clinical and molecular study of a Bedouin family with dysmegakaryopoiesis, mild anemia, and neutropenia cured by bone marrow transplantation. *Eur J Haematol* 2003;71(3):196-203.

3. Seo A, Gulsuner S, Pierce S, et al. Inherited thrombocytopenia associated with mutation of UDP-galactose-4-epimerase (GALE). *Hum Mol Genet* 2018;28(1):133-42.

4. Markovitz R, Owen N, Satter LF, et al. Expansion of the clinical phenotype of GALE deficiency. *Am J Med Genet A* 2021;185(10):3118-21.

5. Wada Y, Arai - Ichinoi N, Kikuchi A, Kure S.  $\beta$  -Galactosidase therapy can mitigate blood galactose elevation after an oral lactose load in galactose mutarotase deficiency. *J Inherit Metab Dis* 2021;

「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」

Glut1 欠損症において認識が十分でない非てんかん性発作についての研究

分担研究者： 伊藤 康 （東京女子医科大学 医学部 非常勤講師）

研究要旨

グルコーストランスポーター1（Glut1）欠損症は代謝異常を基盤とした神経疾患であり、代謝性脳症として病態を捉えることが重要である。空腹や運動によるエネルギー不足が誘因となり、一過性の脳機能障害として症状が発作性に出現する。症状出現に誘発因子や改善因子を伴う非てんかん性発作（NESz）は、発作発症予防や急性期治療を考える上でも、非誘発性発作であるてんかん発作（ESz）とは鑑別を要する。そこで、自験例における Glut1 欠損症の NESz の実態について調査した。当院外来通院中の Glut1 欠損症患者のうち NESz を有する 15 名（88%）を対象とした。全例 *SLC2A1* 遺伝子異常により確定診断され、ESz も全例に認めた。総数 47 例の NESz は、発作性の運動異常症 17 例、意識変容 7 例、疼痛 6 例、弛緩性麻痺・脱力 6 例、異常眼球運動 5 例、嘔吐 5 例、感覚麻痺 1 例に大別された。ケトン食療法が実施された 11 名における総数 33 例の NESz のうち 82% は治療前から出現しており、その 67% は治療後に軽快した。持続運動前や発作時に補食することでも軽快した。発作持続時には、ESz では神経の興奮を抑える迅速な抗てんかん薬治療が必要であるのに対し、NESz ではエネルギー補給、安静が治療の基本となる。筋緊張の亢進や低下、意識の変容を伴う発作の場合、抗てんかん薬による急性期、慢性期治療を開始すべきか、補食で対処すべきかの判断に苦慮する。Glut1 欠損症患者において新規治療を含めて治療のアウトカムを考える上でも、NESz の正確な診断は重要である。NESz の診断の手がかりを追究することと、発作の発症予防や治療などのガイドラインを作成することが課題にあげられ、さらなる実態調査研究を必要とした。

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（Glut1）欠損症は代謝異常を基盤とした神経疾患であり、代謝性脳症として病態を捉えることが重要である[1]。空腹や運動によるエネルギー不足が誘因となり、一過性の脳機能障害として症状が発作性に出現する。認知障害や運動異常症（運動失調、痙縮、ジストニアなど）などの慢性神経症状、及びてんかん性や非てんかん性の発作性症状を呈し、多様な臨床症状の組み合わせによって特徴付けられる[2-4]。症状出現に誘発因子や改善因子を伴う非てんかん性発作（non-epileptic seizure; NESz）は、発作発症予防や急性期治療を考える上でも、非誘発性発作であるてんかん

発作(epileptic seizure; ESz)とは鑑別を要する。自験例における Glut1 欠損症の NESz の実態について調査し考察する。

## B. 研究方法

東京女子医科大学病院に現在通院中の Glut1 欠損症 17 名 (男 13、女 4) のうち、NESz と考えられる発作を有する 15 名 (88%) を対象とし、性別、年齢、Glut1 欠損症の診断法、慢性神経症状、治療、及び NESz の発作症状、発症年齢、誘発因子・増悪因子、診断、対処法と転帰について、診療記録から後方視的に情報を収集した。ESz は本来非誘発性の自発性発作である。発作の出現に、誘発因子や改善因子を伴う発作を NESz と定義した。

(倫理面への配慮)

ヘルシンキ宣言、人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針に準拠し研究を実施する (東京女子医科大学倫理委員会 承認番号: 2021-0183)

## C. 研究結果

### 1. 対象の属性と Glut1 欠損症の診断

対象 15 名の属性は 5~44 歳 (中央値 21 歳) (男 12 名、女 3 名) で、全例で *SLC2A1* 遺伝子異常 (ミスセンス変異 9 名、フレームシフト変異 1 名、ナンセンス変異 3 名、欠失 2 名) が同定され確定診断されており、うち 4 名は家族例であった。髄液糖低値は 12 名で確認され、3 名では髄液検査は実施されなかった。髄液糖/血糖比は、1 名で 0.47 (髄液糖値は 32mg/dL) であったが、他 11 名では 0.29~0.44 (平均 0.36) であった。2 名において赤血球 3-*O*-メチル-*D*-グルコース取り込み能の低下も認めた。

### 2. 慢性神経症状

知的水準は平均下域 1 名、境界域 1 名、軽度遅滞 4 名、中等度遅滞 1 名、重度遅滞 4 名、最重度遅滞 3 名で、全例で ESz を合併し、発症年齢は 0 歳 2 か月~7 歳 (中央値 1 歳 0 か月) であった。慢性運動異常症は、運動失調が 13 名と最も多く、痙性は 8 名、ジストニアは 5 名に合併し、2 名はどの運動異常症も認めなかった。

### 3. 治療

てんかん合併例では抗てんかん薬療法が行わ

れた。ケトン食療法導入は 11 名 (修正 Atkins 食 7 名、3:1 古典的ケトン食 3 名、MCT ケトン食 1 名)、未導入は 4 名で、現在 7 名のみ修正 Atkins 食で継続している。

### 4. 非てんかん性発作 (NESz)

総数 47 例の NESz は、発作性の運動異常症 17 例、意識変容 7 例、疼痛 6 例、弛緩性麻痺・脱力 6 例、異常眼球運動 5 例、嘔吐 5 例、感覚麻痺 1 例に大別され (表 1)、各人 1~6 (中央値 3) 種類の発作を有した。運動異常症のうち 5 例 (ジストニア 2 例、ハイパーキネジア 2 例、コレア 1 例) は発作性労作誘発性ジスキネジアと診断した。両下肢をバタバタと動かす発作は、他の不随意運動に該当せずハイパーキネジア (運動過剰症) と診断した。発作性の痙性対麻痺は足クローヌスの頻発や欠足歩行の出現で気付かれた。ミオクローヌスは、動作時、姿勢保持時や、驚愕反応性に現れた。下肢痛が下肢の運動異常症に先行することもあった。嘔吐発作の 3 例は周期性嘔吐症と診断されていた。いずれの発作においても意識消失はなく、意志伝達可能例では前行性及び逆行性健忘はなかった。慢性運動異常症がない 2 名でも NESz は存在した。

発症年齢 (中央値) については、異常眼球運動は乳児期、運動異常症、嘔吐は幼児期後半、意識変容、疼痛、弛緩性麻痺・脱力は学童期であった (表 1)。

全ての発作出現に誘発、改善因子を認めた。空腹、低ケトーシス、持続運動、疲労、発熱・感染症、夏季、入浴後、寒暖差、精神的ストレス、情動変化などで増悪し、食事、安静、休息・睡眠、夏季終了後、等で改善する誘発発作であった。Glut1 欠損症の乳児期の初発症状となりえるオプソクローヌスが、次の哺乳までの食間が長いと観察されたという報告もあった。

ケトン食療法が行われた 11 名における総数 33 例の NESz のうち 27 例 (82%) は治療前から出現しており、その 18 例 (67%) は治療後消失ないし軽減し、9 例 (33%) は無効であった。NESz の 6 例 (18%) は、ケトン食療法中に新規に発症し、1 例はケトンフォーミュラの制限時にのみ見られた。ケトン食療法では、意識変容は 4 例、嘔吐 3 例、疼痛 3 例 (下肢痛 2 例)、運動失調 3 例、痙性麻痺、ハイパーキネジア、ジストニア、交互性片麻痺、オプソクローヌスは各 1 例、

TRH療法では、顔面けいれん1例、アセタズラミド服用では、ハイパーキネジア2例、脱力2例、痙性麻痺、ジストニア、コレア各1例、ゾニサミド服用では、ハイパーキネジア、下肢痛各1例、ピラセタム服用では、ミオクロヌス1例が軽快・消失した。加齢とともに自然消失例もあった。

持続運動前にケトンフォーミュラを摂取することで痙性麻痺の1例が予防できた。発作時にケトンフォーミュラ、MCTゼリー、チーズなどを補食することでオプソクロヌス、ミオクロヌス、コレア、痙性麻痺、下肢痛の各1例が軽快した。

## D. 考察

### 1. 非てんかん性発作 (NESz) の定義

てんかん発作 (ESz) は、「非誘発性発作」であり、明らかな誘因がない慢性疾患としての自発性発作である [5]。一方、なんらかの誘因 (空腹、運動、疲労・睡眠不足、ストレス、感染症・発熱、など) があって発症する場合は NESz であることが多く、このような「誘発性発作」は急性症候性発作、状況関連発作ともよばれ、脳炎、外傷、脳血管障害、そして Glut1 欠損症のような代謝異常などの脳への急性侵襲に対する反応として発症する発作が該当する。本研究では、ESz と NESz の鑑別において、一部は発作時脳波を参考としたが多くは発作時脳波の評価が困難で、誘発因子及び改善因子を伴い、意識レベルや持続時間等を参考にして鑑別した。発作頻度が多くないことより発作時脳波検査による評価はできなかったが、発作性の運動異常症に対しては、家族参加の動画からも評価した。

### 2. Glut1 欠損症における NESz の実態

Glut1 欠損症は、発見された当初よりてんかん性脳症として認知されてきたが [6]、代謝性脳症として病態を捉えることが重要であり、NESz も本症の主要な臨床的特徴である [2]。Gras らは 2013 年以前の文献を検索して Glut1 欠損症の表現型スペクトラムが幅広いことを示し、NESz は臨床現場での重要な診断の手がかりになると述べた [2]。NESz の発生率は、自験例では患者の 88% に認めたが、Gras らの文献検索のまとめでは約 30% [2]、Pons らの 57 名に対するビデオ録画と診療録を用いた後方視調査では 28% [7]、

Klepper らが 56 名に対して実施した質問紙調査における発作性運動異常症のみを対象とした発生率は 73% であった [8]。本邦の全国実態調査 (2015 年) における 33 名では、発作性運動失調、発作性ジスキネジア/ジストニア、発作性運動麻痺 (片麻痺/四肢麻痺)、周期性嘔吐、発作性頭痛が、それぞれ 30.3%、39.4%、33.3%、45.5%、6.1% の患者にみられた [4]。Gras らの報告では、発作性運動異常症 (発作性労作誘発性ジスキネジア、発作性非運動誘発性ジスキネジア、周期性運動失調症、発作性パーキンソニズム)、発作性脱力、発作性疼痛 (発作性頭痛含む)、一過性の眠気、嘔吐、発作性不快気分などを NESz に分類した [2]。エピソードは通常数分から数時間続き、その頻度は 1 日あたり数回から 1 年に数回であり、NESz の存在、頻度及び重症度は、慢性神経障害の程度及び重症度とは関連しなかった。Klepper ら (2016 年) がまとめた非てんかん性の運動異常症の特徴は、運動制御 (63%)、筋緊張 (55%)、発語 (30%)、覚醒度 (30%) の障害であった [8]。エピソードは数秒から数分間持続し、年齢と共に増加し、主に、運動 (38%)、低ケトーシス (23%)、睡眠不足 (21%) などで誘発され、性別、低髄液糖症、SLC2A1 変異、ケトン食の種類とは無関係であった。自験例における発生率は約 9 割であり、他の報告では NESz とは認識されていない、あるいは ESz と誤診されている発作もあると考えた。

### 3. NESz の鑑別の難しさ

実際には、発作性意識変容に対する非定型欠伸発作や焦点意識減損発作、ミオクロヌスに対するミオクロニー発作との鑑別は容易ではなかった。本研究における対象とした発作のいずれにおいても意識消失はなく、意志伝達可能例では前行性及び逆行性健忘はないことも鑑別に用いることができると考えた。NESz としてのミオクロヌスは Glut1 欠損症では一般的でないが、その場合には動作時、姿勢保持時や驚愕反応性に現れるという鑑別点なども報告されている [3]。NESz は抗てんかん薬に反応しないことで薬剤抵抗性てんかんや発作時脳波で異常がなければ心因反応や詐病と診断される可能性がある。発作性労作誘発性ジスキネジア (ハイパーキネジア) の 1 名において、発作が持続するため生理食塩水を用いたプラセボ静注を行ったところ

頓挫したため、明らかな精神的ストレスの存在下での発症であったことも併せて心因反応あるいは詐病と診断したが、ストレス誘因の NESz であった可能性もあった。入浴後や歩行企図時に歩行困難となり、膝這い移動を始めた症例の原因が発作性の脱力あるいは足クローヌスの連発であったり、下肢をバタバタと動かすという発作の原因が発作性のコレアやハイパーキネジアであったりという症例もあり、ESz では説明がつかない奇異な神経症状が Glut1 欠損症における NESz で説明がついたことも重要な知見であった。柳原らは、Glut1 欠損症に周期性嘔吐症の合併が多いことに注目したが、ACTH・ADH 放出を伴っていた [9]。

#### 4. NESz に対する対処法

Klepper の報告では、患者の 48% においてはケトン食療法前に NESz があり、治療後その 7 割で発作は消失し、3 割は無効であった [8]。患者の 25% はケトン食療法中に NESz を発症した。ケトン食療法が行われた自験例における総数 33 例の NESz のうち 82% はケトン食療法前に出現しており、治療後はその 67% で発作は消失ないし軽減し、33% は無効であった。NESz の 6 例 (18%) は、ケトン食療法中に新規に発症した。ケトンフォーミュラを用いたおやつを持続運動前に摂取していた男子で、ケトンフォーミュラの今後の供給問題を心配してその使用を控えた生活を試してみたところ、歩行企図時にクローヌスが連発し膝這い移動をせざるをえなくなった。元の生活に戻したところ発作は消失した。また自験例において、オプソクローヌス、ミオクローヌス、コレア、痙性麻痺、下肢痛などの発作時にケトンフォーミュラ、MCT ゼリー、チーズなどの補食することで発作は軽快していたが、リスク管理上問題がないとはいえない。発作持続時には、ESz では神経の興奮を抑える迅速な抗てんかん薬治療が必要であるのに対し、NESz ではエネルギー補給、安静が治療の基本となる。筋緊張の亢進や低下、意識の変容を伴う発作の場合、抗てんかん薬による急性期、慢性期治療を開始すべきか、補食で対処すべきかの判断に苦慮する。Glut1 欠損症患者において新規治療を含めて治療のアウトカムを考える上でも、NESz の正確な診断は重要である。例えば、遺伝子治療ではてんかん源性は治せず、機能異常として発症する NESz の改善で

評価する必要があると考える。

#### 参考文献

1. Papetti L, et al. Metabolic epilepsy: an update. *Brain Dev.* 2013; 35: 827-41.
2. Gras D, et al. GLUT1 deficiency syndrome: an update. *Rev Neurol (Paris)*. 2014; 170: 91-9<sup>SEP</sup>.
3. Klepper J, et al. Glut1 Deficiency Syndrome (Glut1DS): State of the art in 2020 and recommendations of the international Glut1DS study group. *Epilepsia Open.* 2020; 5: 354-65.
4. Ito Y, et al. Nationwide survey of glucose transporter-1 deficiency syndrome (GLUT-1DS) in Japan. *Brain Dev.* 2015; 37: 780-9<sup>SEP</sup>.
5. Hauser WA, Beghi E. First seizure definitions and worldwide incidence and mortality. *Epilepsia.* 2008; 49 Suppl 1: 8-12.
6. Klepper J, Leiendecker B. GLUT1 deficiency syndrome—2007 update. *Dev Med Child Neurol.* 2007; 49: 707-16.
7. Pons R, et al. The spectrum of movement disorders in Glut-1 deficiency. *Mov Disord* 2010; 25: 275-81.
8. Klepper J, et al. Paroxysmal Nonepileptic Events in Glut1 Deficiency. *Mov Disord Clin Pract.* 2016; 3: 607-10.
9. 柳原恵子, ほか. 周期性嘔吐症を伴った Glut-1 (グルコース輸送担体 1) 異常症の 3 例. *脳と発達* 2005 ; 37 : S339.

#### E. 結論

本研究は、Glut1 欠損症における NESz の実態を明らかにする予備的研究であり、NESz の診断の手がかりを追究することと、発作の発症予防や治療などのガイドラインを作成することが課題にあげられ、さらなる実態調査研究を必要とした。今後、患者家族会の協力のもと調査対象数を増やして質問紙調査を実施する準備を進めていく。

#### F. 研究発表

1. 論文発表  
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  
アミノ酸代謝異常症に関する研究  
指定難病追加認定に対応したホモシスチン尿症の診療基準の作成

分担研究者： 長尾 雅悦（国立病院機構北海道医療センター 院長）

研究要旨

ホモシスチン尿症は1977年から新生児マススクリーニングの対象疾患であったにも関わらず、症例数や重症度の観点からこれまで指定難病から外れていた。再度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結果、令和3年度に追加認定された。今回は硫黄転移経路のⅠ型CBS欠損症に加えて、再メチル化サイクルのⅡ型cb1C欠損症とⅢ型MTHFR欠損症も含めた診断基準を作成した。疾患概要ではホモシスチン尿症の3つの病型に基づいた病態と診断法を明示し、栄養管理として1型でのメチオニン制限、2型と3型ではメチオニン補充、薬物療法としてベタイン、葉酸あるいはコバラミン投与を理論的に位置づけた。今後、移行期医療と成人期の診療体制も考慮したガイドライン改訂を行っていく。

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

ホモシスチン尿症は平成27年度の指定難病申請で認可されず、平成30年度の検討会では「長期の療養を必要とする」、「客観的な診断基準等が確立している」の各要件が満たされていないとされた。新生児マススクリーニング（NBS）による早期介入が可能で食事療法やビタミンB6の内服により知的予後、生命予後とも良好であり、長期の療養は必要ないと判断されたからである。しかし実際は治療に難渋し、成人期に血栓症を発症する症例が多く、またベタインが保険収載されて医療費の負担が高額となっている実態が周知されていなかった。小児例についてはNBSで発見されても知的予後を含めて決して良好な症例ばかりではなかった。NBS導入以前の成人症例でも20～30代の血栓症による後遺症発生があり、ADLや生命予後が不良になっていることが報告されてきた。同じくNBS対象のアミノ酸代謝異常症であるフェニルケトン尿症（PKU）とメープルシロップ尿症（MSUD）が指定難病であることから、医療者はもとより患者家族からも認可への期待が大きかった。世界的に生涯治療が必要とするのが標準になっている、PKUやMSUD

など類似のアミノ酸代謝異常との違いは何なのか、成人以後の医療費負担の増大を認識しているのかなど疑問が上がった。そこで令和3年度分の疾患追加に合わせて厚労省難病対策課への再申請の手続きを進め、認可に至ったのでその経過を報告する。

B. 研究方法

1) ホモシスチン尿症を呈する3つの病型を包含する疾患概要と診断基準を作成した。比較的馴染みの少ないⅡ型（cb1C）やⅢ型（MTHFR）へアプローチする代謝マップや臨床比較表を検討した。

2) 難病の定義の中では、「長期の療養を必要とするもの」とあり、その判断は以下の3つの条件による。

①疾病に起因する症状が、発症後も治癒することなく生涯に渡って持続あるいは潜在する。

②一定の期間のみの症状出現（急性疾患等）は該当しない。

③症状が療養を必要としない程度で、生活面に支障なければ該当しない。

上記①～③に当てはまる症例を可能な限り抽出し整理した。特に成人の重症で長期療養が必要となった症例を調査した。

3) 指定難病として医療費助成の対象となるためには、客観的な診断基準が確立している必要

がある。先天代謝異常症の重症度評価のみでは不十分という指摘があり、特にホモシスチン尿症では、成人の重症例の情報が不十分で血管障害等による評価が含まれていなかった。そこで Barthel Index をホモシスチン尿症の重症度分類に適用できるかを検討した。ベタインが保険収載され投与可能となったが、小児期から成人期に向けた治療の重要性、医療費増大が及ぼす影響を調査した。

(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) 代謝経路

ホモシスチン尿症を呈する 3 つの病型を分かりやすく明示できること、そしてメチオニン制限、ベタイン療法、葉酸あるいはコバラミン補充が理論的に位置づけることができる代謝マップと臨床的比較表を作成した(図 1、表 1)。

### 2) 症例数と予後

調査の結果、成人症例を含めた I 型の患者数は、NBS での発見頻度を元に約 200 人と推計した。そのうち小児例は 25~40 人で 10 代からの血栓症の報告あり、成人例が 160~175 人で 20~30 代での脳梗塞発症例があった。

II・III型は新生児マススクリーニングの対象ではなく、症例報告レベルであり発見率は明らかでないが、ベタインの使用成績調査<sup>1)</sup>(2014~18年)\* (ホモシスチン尿症 48 例: 0~46 歳 I 型 28 例、II 型 7 例、III 型 12 例、その他 1 例) から、II 型: 100 人未満、III 型: 100 人未満と推計した。

以上の結果より、II 型と III 型も加えてホモシスチン尿症として申請することとし、各病型で重症度と長期療養の必要性を疾患概要に明示した。

### 3) II 型・III 型の診断基準

I 型から独立させ新たに作成した(下記)。

II 型(コバラミン代謝異常症 cb1C)

A 症状

1. 神経障害(乳幼児期の精神運動発達遅滞、体

重増加不良、小頭症、水頭症、けいれん。学童期以降の遅発型では退行、学業成績悪化、性格や行動の異常などの精神症状)

2. 眼症状(網膜症や視神経萎縮による視力障害)

3. 血液異常(巨赤芽球性貧血、好中球減少、汎血球減少)

4. 血栓症(溶血性尿毒症症候群、肺塞栓症、脳血栓塞栓症など)

B 検査所見

1. 血中メチオニンは正常または低値: 正常範囲: 0.3-0.6 mg/dL(20-40 μmol/L)

2. 高ホモシステイン血症: 60 μmol/L 以上

3. 尿中ホモシスチンおよびメチルマロン酸の排泄増多(通常は検出されない)

4. 血中プロピオニルカルニチン(C3)の上昇かつ、C3/C2(プロピオニルカルニチン/アセチルカルニチン)の上昇

C 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

ホモシスチン尿症 I 型および III 型、ビタミン B12 欠乏症並びに葉酸欠乏症

D 遺伝学的検査

1. MMACHC 遺伝子の両アレルに機能喪失型変異を認める

<診断のカテゴリー>

乳幼児期および学童期以降遅発型の症例の場合: C の鑑別すべき疾患を除外し、下記のいずれかを満たしたものを Definite とする。

Definite:

・ A のうち 1 項目以上並びに B-1、B-2 及び B-3

・ A のうち 1 項目以上並びに B-1、B-2 及び B-4

・ A のうち 1 項目以上及び D-1

新生児マススクリーニング(他疾患の精査過程)又は家族検索などで無症状時に発見された場合: C の鑑別すべき疾患を除外し、下記のいずれかを満たしたものを Definite とする

Definite:

・ B-1、B-2 及び B-3

・ B-1、B-2 及び B-4

・ D-1

III 型(MTHFR 欠損症)

A 症状

1. 神経障害(乳幼児期の精神運動発達遅滞、体

重増加不良、小頭症、けいれん。学童期以降の遅発型では水頭症、歩行障害、けいれん、末梢神経障害、白質脳症、統合失調症。）

2. 血栓症（青年期以降の心血管血栓症、若年性脳梗塞）

B 検査所見

1. 血中メチオニンは正常または低値：正常範囲：0.3-0.6 mg/dL(20-40  $\mu$ mol/L)

2. 高ホモシステイン血症：60  $\mu$ mol/L以上

3. 尿中ホモシステイン排泄：通常は検出されない

4. メチルマロン酸排泄は認めない：通常は検出されない

C 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

ホモシステイン尿症 I 型および II 型、ビタミン B12 欠乏症、葉酸欠乏症

D 遺伝学的検査

1. MTHFR 遺伝子の両アレルに機能喪失型変異を認める

<診断のカテゴリー>

乳幼児期および学童期以降遅発型の症例の場合：Cの鑑別すべき疾患を除外し、下記のいずれかを満たしたものを Definite とする。

Definite:

- ・ Aのうち1項目以上及びB-1～4の全て
- ・ Aのうち1項目以上及びD-1

新生児マススクリーニング（他疾患の精査過程）又は家族検索などで無症状時に発見された場合：Cの除外すべき疾患を除外し下記のいずれかを満たしたものを Definite とする。

Definite:

- ・ B-1～4の全て
- ・ D-1

<重症度分類>

先天性代謝異常症の重症度評価（日本先天代謝異常学会）を用いて中等度以上を対象とする。

#### 4) 重症度

特殊ミルク情報 54号（2018年）では「成人ホモシステイン尿症」特集<sup>2)</sup>にて重症度と長期療養の必要性が報告されていた。NBSを受検した症例のみならず、NBS開始前や未受検の症例においても、成人の長期予後が不良であることを示す例が蓄積してきた。また山田ら<sup>3)</sup>がNBS前後での長期予後の比較を報告し、成人期の合併症や治療の必要性が明確になった。成人症例の長期予後のアンケート結果から、眼症状、脳・

心臓血管系、中枢神経系、骨格異常のそれぞれの合併症例数が明らかになった。

重症度分類の取り扱いで、ホモシステイン尿症の脳血管障害を先天代謝異常症の重症度分類では示せないとの指摘を受けた（平成30年）。そこで1型だけでなく、2・3型の臨床経過と予後を詳細に疾患個票に示し、同時に客観的な診断基準として Barthel Index を重症度分類に添付し検討を求めた。しかし最終的には、3病型を包含した重症度分類として PKU や MSUD と同様の基準で齟齬がないとの判断となった。

またこの重症度分類を用いた場合の対象者は約80%になる推測された。

#### 5) 医療費

患者の医療費負担額を調査したところ健康保険の高額医療の適応レベルにあり、早急に公的扶助が必要であった。

D. 考察

今回、II型・III型を含めることにより、ホモシステイン尿症全体で様々な臓器傷害による長期療養の必要性が理解されたこと、また重症な成人症例数の実態を把握できたことが認定につながったと考える。

今後のホモシステイン尿症ガイドラインの改訂にあたり、1)～6)のクリニカルクエスト(CQ)があげられる。

1) NBS すり抜け例をどのような症状から疑うのか？

2) 食事療法とベタインにて治療中、血中メチオニン測定の意味はあるのか？

3) 生後6カ月以前にピリドキシン反応性を検査することは危険か？

4) ベタイン（サイスタダン®）投与中も食事療法を併用するのか？

5) 成人女性で妊娠、出産は血栓症発症のリスクか？

6) 成人期の抗血栓療法は必要か？

特に食事療法、ベタイン療法、ピリドキシン反応性、抗血栓療法など治療に関係した部分が重要となる。ベタインはあくまでも補助的治療として用いられるべきである。ベタインによりホモシステインがコントロールされていても、再メチル化によりメチオニンが上昇し合併症のリスクが高まることに注意が必要である。特に高メチオニン脳症という病態では、MRIにて脳浮

腫が脳皮質や脳幹後部に見られる。メチオニンが  $1000 \mu\text{mol/L}$  を超えるとリスクが高まり、 $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$  の阻害が原因と考えられている<sup>4)</sup>。したがってホモシスチンと同時にメチオニンも並行してコントロールすること、そのためにはベタイン療法中であっても食事療法が切り離すことはできない<sup>5)</sup>。

Ⅱ型については、コバラミン代謝異常及びビタミンB12欠乏症も含まれるが、一部の検査機関ではスクリーニング指標が検討されている。Ⅱ型、Ⅲ型を併せて新生児マススクリーニングに取込んでいけるかが今後の課題である。

#### 参考文献

- 1) 大浦敏博. ベタイン市販後4年間(2014~18年)の全例調査の結果報告. 日本先天代謝異常学会雑誌 2019;35:145  
48例(Ⅰ型28例、Ⅱ型7例、Ⅲ型12例、その他1例)
- 2) 特殊ミルク情報 第54号(2018年)「成人期のホモシスチン尿症」
- 3) K. Yamada et al. Long-term outcomes of adult patients with homocystinuria before and after newborn screening. *Int J. Neonatal Screen.* 2020; 6, 60;  
doi:10.39990/ijns6030060.
- 4) H. Mudd et al. Infantile hypermethioninemia and hyperhomocysteinemia due to high methionine intake: a diagnostic trap. *Mol Genet Metab* 2003; 79:6-16.
- 5) A. Lawson-Yuen & H.L. Levy. The use of betaine in the treatment of elevated homocysteine. *Mol Genet Metab* 2006; 88:201-207.

#### E. 結論

令和3年度の指定難病追加申請に向けて、ホモシスチン尿症Ⅱ型とⅢ型を含めた疾患概要と診断基準を作成した。成人症例数とその重症度及び長期療養の実態を調査し、NBS受検例であっても移行期医療支援の重要性が明らかになり、指定難病に認可されることになった。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

1) Norioka R, Tobisawa S, Nishigori R, Kuhara T, Yazaki M, Nagao M, Ohura T, Takai Y, Funai A, Miyamoto K, Kawata A, Takahashi K. Saccharopinuria accompanied by hyperammonemia and hypercitrullinemia presented with elderly-onset epilepsy, progressive cognitive decline, and gait ataxia. *Intractable & Rare Diseases Research* 2021;10:126-130.

2) 石川貴雄、吉永美和、和田光祐、野町祥介、細海伸仁、山口亮、長尾雅悦、田中藤樹、小杉山清隆. 新生児マススクリーニング代謝異常症検査結果(2020年度). 札幌市衛生研究所年報 第48号 2021;48:42-48.

3) Takahashi Y, Ota A, Tohyama J, Kirino T, Fujiwara Y, Ikeda C, Tanaka S, Takahashi J, Shinoki T, Shiraga H, Inoue T, Fujita H, Bonno M, Nagao M, Kaneko H. Different pharmacoresistance of focal epileptic spasms, generalized epileptic spasms, and generalized epileptic spasms combined with focal seizures. *Epilepsia Open* 2022;7:85-97.

4) 小杉山清隆、白石秀明、長尾雅悦、田中藤樹、石川貴雄、吉永美和、和田光祐、野町祥介、細海伸仁、山口亮、松本志郎、城戸淳 アルギニノコハク酸単独の上昇を認めたアルギニノコハク酸尿症の新生児マススクリーニング発見例 日本マススクリーニング学会誌 2021; 31:317-325

5) 長尾雅悦. アミノ酸代謝異常症 糖尿病・内分泌代謝科 2021; 53: 362-369

6) Kido J, Häberle J, Sugawara K, Tanaka T, Nagao M, Sawada T, Wada Y, Numakura C, Murayama K, Watanabe Y, Kojima-Ishii K, Sasai H, Kosugiyama K, Nakamura K. Clinical manifestation and long-term outcome of citrin deficiency: Report from a nationwide study in Japan. *J Inherit Metab Dis.* 2022; doi:10.1002/jimd.12483

##### 2. 学会発表

1) 長尾雅悦(NHO北海道医療センター小児科・臨床研究部) 重富浩子(道立子ども総合医療・療育センター小児科)、坪田朋佳(市立稚内病院小児科)、田中藤樹(NHO北海道医療センター小児科・臨床研究部). テトラヒドロピオプテリ

ン反応性 Phenylalanine hydroxylase 欠損症における治療戦略. 第 62 回日本先天代謝異常学会 (2021. 11. 4-6. 名古屋)

2) 田中藤樹、小林誠司、長尾雅悦 (NHO 北海道医療センター小児科・臨床研究部). 哺乳不良、難治性皮疹が遷延しているプロピオン酸血症 Y435C ヘテロ症例. 第 62 回日本先天代謝異常学会 (2021. 11. 4-6. 名古屋)

3) 三浦真之、花井潤師、田中稔泰 (北海道薬剤師会公衆衛生検査センター)、長尾雅悦、田中藤樹 (NHO 北海道医療センター小児科・臨床研究部)、小杉山清隆 (北海道大学小児科). 北海道におけるライソゾーム病スクリーニングの検査実績. 第 48 回日本マススクリーニング学会 (2021. 9. 17-18. 千葉)

4) 田中藤樹、長尾雅悦 (NHO 北海道医療センター小児科・臨床研究部)、吉永美和、石川貴雄、和田光祐、野町祥介、細海伸仁 (札幌市衛生研究所) GALM 欠損症の姉弟例. 第 48 回日本マススクリーニング学会 (2021. 9. 17-18. 千葉)

5) 小杉山清隆、白石秀明 (北海道大学小児科)、田中藤樹、長尾雅悦 (NHO 北海道医療センター小児科・臨床研究部)、石川貴雄、吉永美和、野町祥介、細海伸仁 (札幌市衛生研究所) 松本志郎、城戸淳 (熊本大学小児科). 新生児マススクリーニングにてアルギニノコハク酸高値を認めたがシトルリンは上昇しなかった ASL 遺伝子複合ヘテロ接合体の新生児例. 第 48 回日本マススクリーニング学会 (2021. 9. 17-18. 千葉)

#### 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

図1 ホモシスチン尿症の3病型と代謝経路

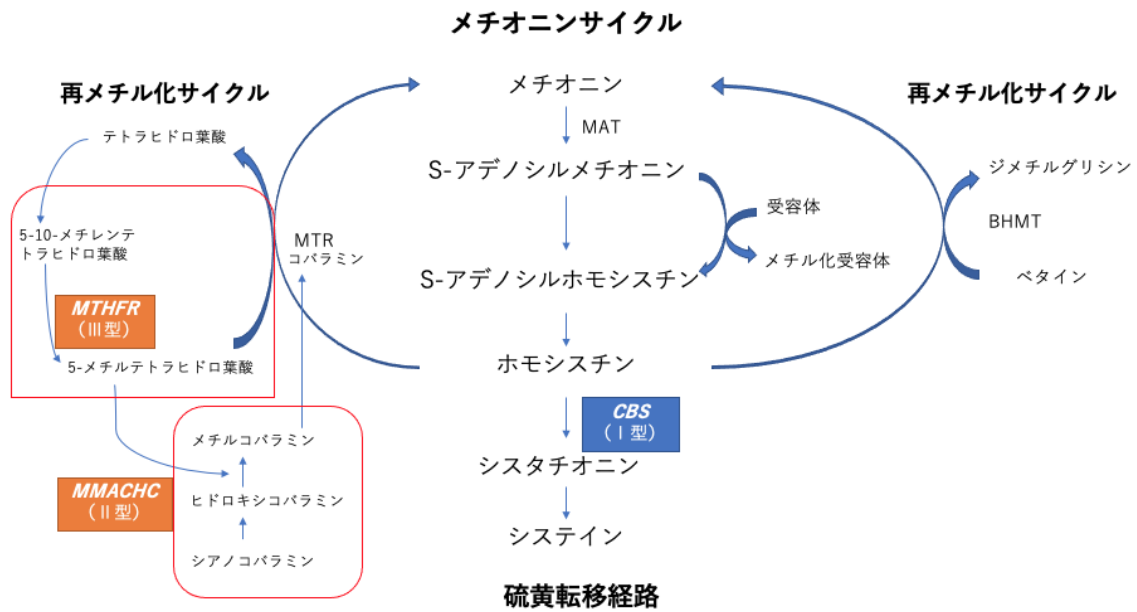


表1 ホモシスチン尿症の3病型の臨床的特徴

	I型 CBS	II型 cbIC	III型 MTHFR
ホモシステイン	↑↑	↑↑	↑↑
メチオニン	↑↑	正常または↓	正常または↓
シスタチオニン	↓↓	↑↑	↑↑
メチルマロン酸	正常	↑↑	正常
中枢神経症状	血栓塞栓後遺症	小頭症、水頭症、皮質萎縮	無呼吸、知覚異常、授乳困難
眼症状	水晶体脱臼、近視、緑内障	網膜色素異常、眼振、視力低下	—
骨症状	高身長、骨粗しょう症	—	—
血液異常	—	大球性貧血、血小板減少、白血球減少	—
治療	Met制限、VB6、ベタイン	OHcbl、ベタイン、Met補充	フォリン酸、ベタイン、Met補充

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
分担研究報告書

患者会との連携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8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。

今年度は昨年度にならい、ハイブリッド開催にて準備を進めた。令和4年1月29日に田町にて予定通り患者会フォーラムを行うことができた。ハイブリッド開催は昨年度に続き2回目出会ったこともあり、企画側だけでなく家族会等もこの形式に慣れたようで、前回は大きく上回る参加者（合計151名）となった。Web形式での患者フォーラムを計画し、無事に実施できた。COVID19関連の話題、新しい新生児スクリーニング、登録制度、在宅医療と幅広い情報を共有することができた。また、松永正訓氏による特別講演「呼吸器の子 重い障害を生きる意味」は反響が大きく、多くの患者・家族、医療者の胸に響いたようであった。

研究協力者氏名

所属機関名及び所属機関における職名

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な立場でパートナーシップを確立し、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の中、ハイブリッド開催での第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。今年度も昨年度を参考にしつつ、第8回先天代謝異常症患者会フォーラムを開催することができた。その内容等につき報告する。

B. C. 研究方法および研究結果

第8回先天代謝異常症患者会フォーラム

以下のプログラムにて行った。講演4, 5は会場からの発信、それ以外は演者のいる地域からの発信となった

《プログラム》

開催日 2022年1月29日

開催方法 Web配信 (Zoom/YouTube)

講演1. COVID19と先天代謝異常

大阪大学医学部附属病院遺伝診療部  
副部長 酒井 規夫

講演2. 福岡県でのライソゾーム病新生児スクリーニング

福岡大学筑紫病院小児科  
井上 貴仁

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. 小児在宅医療における先天代謝異常症—在宅での酵素補充療法を中心に  
医療法人財団はるたか会おぞら診療所松戸

児玉 一男

講演 5. 2021 日本先天代謝異常学会（名古屋）見て歩き

帝京平成大学

健康医療スポーツリハビリテーション学科

教授 高柳 正樹

講演 6. 呼吸器の子 重い障害を生きる意味  
松永クリニック小児科・小児外科

院長 松永 正訓

### 【参加患者会一覧】

- ・全国尿素サイクル異常症患者と家族の会
- ・NPO法人 全国ボンペ病患者と家族の会
- ・Fabry NEXT
- ・ミトコンドリアみどりの会
- ・MCMの会
- ・ひだまりたんぼぼ
- ・日本ニーマン・ピック病の会
- ・小児神経伝達物質病家族会
- ・日本ゴーシェ病の会
- ・ミトコンドリア病患者・家族の会
- ・ニーマンピック病C型患者家族の会
- ・PND家族会
- ・MSUDの会（メープルシロップ尿症の会）
- ・日本ライソゾーム病患者家族協議会
- ・ニーマンピック病患者家族会
- ・JaSMIn
- ・PKU親の会

以上 17 患者会・親の会

（倫理面への配慮）

例年通り患者の個人名、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。

日時 2022年1月29日 [土] 13:00~17:00  
形式 Web配信 (Zoom/ Youtube)  
参加無料 ※どちらかお選びいただけます  
要参加申込

プログラム

- 13:00-13:35 COVID-19と先天代謝異常 (医師)  
大阪大学疫学対策推進部 遠藤下新理博 先生 藤井 規夫 先生
- 13:35-14:10 福岡県でのライソゾーム病新生児スクリーニング  
福岡県立病院 小池 井上 貞仁 先生
- 14:10-14:45 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 臨床推進課 山下 和香 先生  
休憩 (15 分間)
- 15:00-15:35 小児在宅医療における先天代謝異常症  
—在宅での酵素補充療法を中心に—  
医療法人財団はるたか会おぞら診療所松戸 児玉 一男 先生
- 15:35-15:55 2021 日本先天代謝異常学会 (名古屋) 見て歩き  
帝京平成大学 健康医療スポーツリハビリテーション学科 高柳 正樹 先生
- 16:00-17:30 呼吸器の子 重い障害を生きる意味  
松永クリニック小児科・小児外科 院長 松永 正訓 先生

【参加】  
1997年に千葉大学医学部と卒業後、大学病院を中心に19年間におわり、1800件の手術、800回の学会発表、1500人の学生に指導を行ったなど、小児だけを専門に臨床・研究・教育を行う。2006年にクリニックを創設。

【報告】  
「産後の子 トリソミー検査という定めのある子を探った産後の物語」  
★2013年小児/小児科大会を受賞  
いかに正確にわが子の報告を受け入れるか、は、産後と家族に関する報告が多数。

参加申込方法

1. 参加をご希望の方は、右の参加登録事項1～7を記載したメールをお送りください。
2. ご連絡先を e-mail
3. 患者会名または所属など
4. 参加方法：Zoom、Youtube、どちらになりますでしょうか。
5. 当日開催した Youtube 動画を配信しますが、その配信のURL、お名前を希望しますか？
6. 連絡事項（もしありましたら）
7. 質問事項

申込先: jsimd-forum@mo-bank.com  
締め切り 2022年1月20日 [木]  
主催: 患者会フォーラム実行委員会 お問い合わせ: m.takayanagi@tba.ac.jp

### 【参加者】

患者会 42家族 49名  
製薬会社 71名  
医療関係者 12名  
一般 5家族 6名  
演者、座長、スタッフ 13名  
合計 151名

### 【参加状況】

Zoom 60名  
Youtube のべ再生回数136回

### D. 考察

昨年度は患者登録の最新報告、治療用ミルク（特殊ミルク）の供給における諸問題、在宅医療、新しい新生児スクリーニング、脳室内投与による酵素補充療法、先天代謝異常症のトランジションを取り上げた。約100名の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。

今年度はプログラム委員会において現在の先天代謝異常症を取り巻く諸問題を検討し、前述したプログラムを策定した。特に患者会からの要望もあり COVID19 と先天代謝異常症についての話題を取り上げた。大阪大学の酒井規夫先生から COVID19 の現状、ワクチンの必要性や家での過ごし方など幅広く情報発信をしていただいた。また拡大新生児スクリーニングの話題は引き続き関心度の高い内容と思われ、昨年を引き

続き取り上げた。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福岡市で実際に展開されている井上貴仁先生にお話しいただいた。早期診断の効果や実際の治療までの流れなどについて議論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いた。

在宅医療については、特に在宅酵素補充療法に関する現状を中心に、医療法人財団はるたか会あおぞら診療所松戸の児玉一男先生に話をいただいた。在宅酵素補充療法が保険収載で認められるようになり、希望する患者が増えてきている中で、実際の状況について情報共有をおこなった。

今年度は先天代謝異常学会が、新型コロナウイルスが比較的収まっていた11月に名古屋で行うことができた。そのときの演題（遺伝子治療など）をいくつか取り上げ、情報提供として発信することができた（企画者からの発信）。

最後に特別講演として松永クリニック小児科・小児外科院長の松永 正訓先生から「呼吸器の子 重い障害を生きる意味」という内容で重篤な希少難病（先天代謝異常症）の患者さんと接する中で感じた「生きる意味」について、実直な表現でわかりやすくお話ししていただいた。終了後のコメントが非常に多く、多くの参加者に響く内容であることが感じられた。

今回は2回目のWeb形式という形でフォーラムを開催することができた。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8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今年度もハイブリッド形式での開催となったが、これまで以上に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・検査部・講師）

### 研究要旨

前年度に引き続き、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。わが国では、NBS 開始後の診断例では、NBS 前には報告されていない遺伝子変化のアレル頻度が 37.5% であること、とりわけ p.C607S は日本人に特有の好発変異であり、そのアレル頻度は 18.8% である事が明らかになった。VLCAD 欠損症は NBS 開始後の軽症例増加が報告されており、情報集積が必要である。また、VLCAD 欠損症は成人期においても横紋筋融解症などの骨格筋症状に難渋する症例が多いこと明らかになった。指定難病への追加が望まれる。米国、欧州では長鎖脂肪酸代謝異常症の治療薬として奇数鎖中鎖脂肪酸（トリヘプタノイン）に関する治療成績が報告された。低血糖などの小児期に問題となる臨床像を改善するのみならず、成人期の筋症状の改善にも寄与する可能性が示唆されており、国内での早期導入が望まれる。

### 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（群馬大学小児科・助教）  
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。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。とりわけ、新生児マススクリーニング対象疾患であり、わが国で最も高頻度と考えられている極長鎖アシルCoA脱水素酵素（VLCAD）欠損症について、成人例を含めた現状を整理を目的とした。

### 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、ガイドライン改訂に向けた論文のレビューを行った。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。また、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（笹井班）を通じて2回にわたり検討を行った。

### C. 研究結果

前年度の研究においては、拡張型心筋症を来した成人兄妹例の報告を行ったが、今年度はそれ以外に、論文および自験例における国内の成人VLCAD欠損症患者の臨床像をまとめた（表）。成人例では、4例ともこれまで言及されている通り、横紋筋融解症などの骨格筋症状が中心となる臨床像を呈していた。分娩を経験した例では、分娩1日後から脱力感と高CK血症（4,082IU/L）がみられ、産後1か月後でも、特に誘因なく同様の横紋筋融解発作が観察されていた。

VLCAD欠損症のうち、新生児マススクリーニングで発見される無症状例と推定される症例が多いことを報告したが、わが国からの方向でNBS開始後に診断されたVLCAD欠損症にはこれまで報告されていない遺伝子変異をもつ事症例が多い事が報告され（アレル頻度37.5%）、中でもp.C607Sは日本人に特有の好発変異であり、そのアレル頻度は18.8%である事が報告された。

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に関する情報収集を行った。海

外から複数の報告があり、小児例の低血糖発作に有効性のみならず、オランダからの成人例を含めた22例の報告では、小児患者12名中10名、成人患者6名中4名が、筋痛の回数と重症度が減少し、疲労感が軽減したと報告され、骨格筋症状に対する有効性が示唆された。

患者登録についてはJaSMInでの新規登録数はCPT2欠損症が4例、グルタル酸血症2型が1例、VLCAD欠損症が3例、MCAD欠損症が4名を達成した。全身性カルニチン欠乏症、TFP欠損症、CACT欠損症、CPT1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

VLCAD欠損症について、成人例は昨年報告した拡張型心筋症の発症例に加え、横紋筋融解に難渋する症例が多いことが明らかになった。出産後の横紋筋融解発症例は、他の長鎖脂肪酸代謝異常症でも同様の現象が報告されているが、わが国ではVLCAD欠損症は最も頻度の高い脂肪酸代謝異常症であると考えられるため、さらなる情報の集積が重要である。

欧米ではVLCAD欠損症の軽症例に多いと

年齢	性	遺伝子型	経過
24	F	E285G/V400M	中学生時代から年に数回程度、激しい運動（運動会や山登りなど）後に、全身の筋肉痛や筋力低下、褐色尿が出現。安静のみで自然回復し、クラブ活動（テニス部）は問題なく出来ていた。21歳で、長時間の立ち仕事に筋痛・褐色尿・歩行障害が出現し、CK異常高値（142,140 IU/L）。筋生検やアシルカルニチン分析を契機に診断。
29	F	338-340del/K382Q	1歳5ヶ月頃から感染を契機に意識障害、痙攣、低血糖、高CK、高NH <sub>3</sub> などを繰り返していた。5歳時、筋生検から診断。以後も運動後や感染を契機に筋痛や筋力低下が月に数回、強い横紋筋融解症発作を年に1回程度は繰り返していた。26歳時からベザフィブラート開始。QOL改善をみている。
39	M		発育発達正常。中学生の時は水泳の選手。18歳頃から、筋痛のエピソードあり。寒冷時、長時間の立ち仕事は難しい。アシルカルニチン分析を契機にVLCAD欠損症と診断。年に数回は数日以上自宅安静が必要な筋痛発作を認める。
40	F	K382Q/K382Q	幼児期から運動後の筋肉痛を自覚。22歳で筋生検を契機に診断。31歳でIVF-ETで妊娠成立。35週までは筋痛、筋力低下などは認めなかった。発作予防目的で選択的帝王切開となり38週で分娩。分娩後1日から脱力感とCK上昇（4,082 IU/L）あり。また1ヶ月後にも誘引なく同様の発作あり（CKは4,164 IU/Lまで上昇）。

してp. V283Aが報告されているが、わが国からの報告ではp. C607Sが日本人特有の変異である可能性が報告された。その他にもNBS後にはp. T409Mやp. M478Iなどの新規好発変異が同定されており、今後の機能解析などが望まれる。また、このような症例の情報を蓄積し、古典的なVLCAD欠損症と同様の治療等が必要であるか否かについても、検討を行う必要があると思われる。

トリヘプタノインは米国、ヨーロッパでの認可が進んでいる。臨床データからは低血糖などの小児期に問題となる臨床像を改善するのみならず、成人期においてこれまでQOLを著しく損なう原因となっていた筋症状の改善にも寄与する可能性が示唆されている。国内での早期導入が望まれる。また、VLCAD欠損症は現時点では指定難病対象ではないが、トリヘプタノインが国内で使用可能になった場合はVLCAD欠損症、CPT2欠損症、TFP欠損症などが主な治療対象となり得るが、このうちVLCAD欠損症は指定難病に含まれない。VLCAD欠損症の難病指定について、再度の議論が必要になると考えられる。

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く、引き続きのレジストリ整理が望まれる。

## E. 結論

わが国におけるNBSでは、軽症と推測されるVLCAD欠損症例が散見されており、NBS開始後に特有な遺伝子変化を有する症例が37.5%であること、とりわけp. C607Sは日本人に特有の好発変異であり、そのアレル頻度は18.8%である事が明らかになった。奇数鎖中鎖脂肪酸であるトリヘプタノインに関する論文レビューからは、これまで報告されていた低血糖などの小児期に問題となる臨床像を改善するのみならず、成人期にける筋症状の改善にも寄与する可能性が示唆された。わが国でも長鎖脂肪酸代謝異常症の有力な治療選択肢として早期の導入が

望まれる。

VLCAD欠損症は現時点では指定難病に含まれていないが、成人期においても持続的な筋症状、横紋筋融解症のエピソードを来す症例や、出産を契機に横紋筋融解症を発症した例などがある。今後、トリヘプタノインがわが国で使用可能になった場合、VLCAD欠損症は最有力な治療対象疾患でもあり、引き続き難病指定の是非について議論が必要である。

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) 小林 弘典, 大澤 好充. 新生児マスキリーニングと治療の最前線: VLCAD 欠損症. 遺伝子医学 11 巻 3 号 Page56-60(2021. 07)
- 2) 松井 美樹, 小林 弘典. 治療可能な先天性代謝異常症を診断しよう!: 診断のポイント 脂肪酸代謝異常症. 小児科診療 84 巻 12 号 Page1769-1774(2021. 12)
- 3) Bo R, Awano H, Yamada K, Ooi M, Okata Y, Bitoh Y, Mizobuchi S, Iijima K. The perioperative transition of serum biomarkers of a 1.5-year-old boy with very-long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. *Mol Genet Metab Rep.* 2021 Apr 19;27:100760. doi: 10.1016/j.ymgmr.2021.100760. PMID: 33996489; PMCID: PMC8086129.
- 4) 山田健治. 脂肪酸代謝異常症に対するベザフィブラートの有効性. 糖尿病・内分泌代謝科, 53(4):438-444, 2021. 科学評論社.
- 5) Yoshimitsu Osawa, Hironori Kobayashi, et.al. The frequencies of very long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency genetic variants in Japan have changed since the implementation of expanded newborn screening. *Molecular Genetics and Metabolism*, in-press. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2022.03.009>

## 2. 学会発表

- 1) 室谷 浩二, 岩野 麗子, 平野 泰大, 水谷 陽貴, 滝崎 奈穂, 朝倉 由美, 花川 純子, 長谷川 有紀, 小林 弘典, 山口 清次. 臨床像、発症時期に差異を認めたグルタル酸血症2型の姉妹例. 第48回日本マススクリーニング学会学術集会. 2021.9 (ハイブリッド開催)
- 2) 服部 考成, 田中 美砂, 野津 吉友, 松井 美樹, 飯田 哲生, 渡辺 淳, 小林 弘典. タンデムマス・スクリーニングにおけるC5アシルカルニチンの偽陽性低減の検討(II). 第48回日本マススクリーニング学会学術集会. 2021.9 (ハイブリッド開催)

## G. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

## 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（浜松医科大学医学部医学科浜松成育医療学・特任教授）

研究要旨 糖原病診療の均てん化を目的とし、エビデンスに基づいたガイドラインの改訂を行う。改訂に向け、クリニカルクエスション（CQ）を抽出した。肝腫瘍や腎機能障害などの長期合併症や、肝型糖原病に対する持続血糖モニタリングなど、現在の治療下で残されている課題や、新しい血糖モニタリングに関するCQを抽出した。また、現在の治療下では、多臓器にわたる長期的な合併症が高率に出現するため、食事療法が中心となる小児期の診療に加え、成人期の診療を均てん化することも重要な課題であると考え、成人期のガイドライン案を作成した。先天代謝異常症を専門とする医師と、多くの成人診療科との連携が重要である。他の疾患と同様、糖原病においても、遺伝子をターゲットにした治療薬の開発が期待されている。治療の進歩に伴い、ガイドラインを常にアップデートする必要がある。

研究協力者氏名

葵町こどもクリニック 医師 杉江 秀夫

### 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・治療薬の開発や、介入へのアウトカムに対する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、必然的に絶えず変化する。「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」の改訂に向け、改訂すべきクリニカルクエスション（CQ）を抽出する。また、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

##### 1-1

改訂ガイドラインにおいて改訂、追加を考慮すべき糖原病診療における重要な課題についてのCQ案と、推奨決定の際に参照する文献から得られる主な情報を示す。

1) 肝型糖原病の現在の主要な治療方法である食事療法により、長期的な合併症

(肝腺腫、腎障害) 予防が可能か。

糖原病I型の長期予後では、肝細胞腺腫を高率 (37-53%) に合併し、肝細胞腺腫の数とサイズは進行性に増加、増大する。「代謝コントロールの改善により肝細胞腺腫が縮小する」という報告がある一方で、代謝コントロールのみでは、肝細胞腺腫の形成を阻止できない可能性があるとの報告がある。

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)

項目	目標値
食前血糖	>63-72mg/dl
尿中乳酸/Cre	<0.06 mmol/mmol
血清尿酸	正常上限
静脈血 BE	>5 mmol/l
静脈血 HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	>20 mmol/l
血中中性脂肪	<500 mg/dl
Body mass index	0.0 ~ + 2.0 SDS

3) 肝型糖原病において、持続血糖モニタリング (CGM) は有用か。

スイスレジストリーの糖原病 1 型 CGM 研究では、非症候性の低血糖検出の CGM の有効性が示唆されている。

4) 肝腫瘍治療法の選択基準は何か (肝細胞腺腫の genotype/phenotype、腫瘍サイズ)

現在は、以下の基準が提唱されている。

5cm以上や出血を伴う腫瘍は切除。

肝細胞腺腫のサイズが急激に増大する場合には悪性転化をうたがい、外科的治療。

肝細胞がんへの悪性転化が疑われる腫瘍では、肝移植も考慮。

エタノール注入、経皮的ラジオ波焼灼療法、部分肝切除が行われる。

5) 肝型糖原病の肝腫瘍の悪性化のリスクは何か

CTNNB1 の genotype などによる細胞肝腺腫の genotype/phenotype 分類が用いられている。

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 Ib 型の好中球減少症、好中球機能障害に対し、SGLT2 阻害薬は有効か

SGLT2 阻害薬は血液中に存在 (~150 μM) する分解されないグルコースのアナログである 1,5AG を尿から排泄することにより好中球への 1,5AG6P の蓄積を防ぎ、好中球機能を改善する。また、炎症性腸疾患も改善するとの複数の報告がある。国外では、臨床治験が計画されている。

8) 糖原病 III 型と糖尿病の発症との関連はあるか。

糖原病 III 型では、糖尿病の発症率が高いという報告がある。

9) 糖原病 IV 型に対し肝移植は有効か

糖原病 IV 型に対する肝移植の適応は、肝予備能により判断されている。肝以外の臓器に対する有効性のエビデンスは乏しい。

9) 糖原病 IV 型に対し、食事療法は有効か。

食事療法の有効性へのエビデンスが認められる糖原病は I, III, VI, IX 型である。近年、異化とグリコーゲンの蓄積を予防する血糖を正常範囲に維持する高タンパク食の有効性を示す報告がある。

## 1-2 糖原病の診療体制の検討

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) が連携し診療を行う必要があり、また、中核病院と市中病院とが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に合わせて整備する必要がある。

2. 糖原病の成人期の診療と患者支援の在り方の検討

### 2-1 成人期の診療の課題と支援



- 1) 先天代謝異常症を専門とする成人診療科医の不足
- 2) 罹患臓器や診療内容の多様性
- 3) 病状が不安定な場合の医療提供者の変更困難
- 4) 患者自身のトランジションの準備状況。特に、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、意思決定の困難さ

先天代謝異常症を専門とする医師（多くは小児科医）の診療継続（併診）も考慮すべき症例も少なくないと考えられる。トランジションのためのコーディネーターの役割と、チームによる診療が重要である。

トランジション準備状況の評価と準備は、計画的に行われる必要がある。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、移行準備状況を評価し、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。

疾患の詳細や治療について

-糖原病の長期合併症の理解のための要確認事項

- ① 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。
- ② 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。
- ③ 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

## 2-2 「成人期の先天代謝異常」

文書（書籍）作成も成人期診療支援の一助であ

る。糖原病I型（案）を抜粋する。

### 糖原病I型の成人期の症状と治療

糖原病I型では、成人後も低血糖は改善されないため、少量頻回食と治療用フォーミュラ、非加熱コーンスターチまたは夜間持続注入による小児期からの食事療法を生涯継続する。

10歳頃から良性の肝細胞腺腫が出現し、多発することが多い。ごく稀に一部は悪性化するため、定期的な画像検査が必要である。

15歳頃から蛋白尿、血尿、高血圧など腎障害が出現する。血糖コントロールが不良の症例では、慢性腎障害を合併しやすい。

ときに、肺高血圧症、思春期遅発症、膵炎や胆石症を発症することがある。

糖原病Ib型では炎症性腸疾患を合併することがある。糖原病Ib型の77%の患者に炎症性腸疾患がみられたとの報告がある。Ib型では甲状腺自己免疫疾患や甲状腺機能低下症の頻度が上昇する。

### 成人期診療科受診の契機

成人科への小児科からの移行。

ごく稀に成人期に診断される症例がある。

### 成人期診療科受診の目的

低血糖、関連する代謝（高脂血症、高尿酸血症）のコントロールと治療

肝細胞腺腫に対する治療

腎障害に対する治療

肺高血圧症に対する治療

糖原病Ib型：炎症性腸疾患、甲状腺自己免疫疾患などの治療

### D. 考察

糖原病の診療の均てん化を目的とし、エビデンスに基づいたガイドラインの改訂作業を実施している。

改訂に向け抽出されたクリニカル ケスチョン（CQ）は、長期合併症（肝腫瘍、腎機能障害など）や肝型糖原病の持続血糖測定による低血糖の予防についてなどのCQであり、これらのCQは、現行の治療下での残された課題や、比較的新しい機器を使用したモニタリングに関連するものであった。

上述の長期合併症は、現在の治療下で依然

として存在する課題であり、実臨床において、治療方針の決定に難渋することも少なくない。

ガイドラインの推奨は治療や診療技術の進歩に深く関連する。今後、他の疾患と同様、糖原病においても、核酸医薬や遺伝子治療の開発が期待されている。また、糖原病I b型の好中球減少症、好中球機能異常、炎症性腸疾患に対し、SGLT2阻害薬の有効性が報告されている。エビデンスの評価を実施し、ガイドラインは常にUPDATE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、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。診療の意思決定が、患者自身に移行することにより、治療のコンプライアンスが低下することがないように、移行期支援や関係機関の連携が重要である。

#### E. 結論

ガイドラインの改訂に向け抽出したクリニCQは、肝腫瘍や腎機能障害などの長期合併症や、新規治療の可能性、肝型糖原病に対する持続血糖モニタリングなど、現在の治療下で残されている課題や、新しい血糖モニタリングに関連している。また、現在の治療下では、多臓器にわたる長期的な合併症が高率に出現するため、食事療法が中心となる小児期の診療に加え、成人期の診療を均てん化することも重要な課題であると考えられる。治療の進歩に伴い、ガイドラインを常にアップデートする必要がある。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Sugihara K, Yuasa M, Isozaki Y, Hata I, Ohshima Y, Hamazaki T, Kakiuchi T, Arao M, Igarashi N, Kotani Y, Fukuda T, Kagawa R, Tajima G, Shigematsu Y. Severity estimation of very-long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency via <sup>13</sup>C-fatty acid loading test. *Pediatr Res.* 2022 Online ahead of print. PMID: 35136200
2. Hiraide T, Masunaga Y, Honda A, Kato F, Fukuda T, Fukami M, Nakashima M, Saitsu H,

Ogata T. Retrotransposition disrupting EBP in a girl and her mother with X-linked dominant chondrodysplasia punctata. *J Hum Genet.* 2022. Online ahead of print. PMID: 34999728

3. Mori T, Ishikawa A, Shigetomi H, Fukuda T, Sugie H. A novel PHKA2 variant in a Japanese boy with glycogen storage diseases type IXa. *Pediatr Int.* 2022;64(1):e14839. Epub 2021 PMID: 34837663
4. Munekane A, Ohsawa Y, Fukuda T, Nishimura H, Nishimatsu SI, Sugie H, Saito Y, Nishino I, Sunada Y. Maximal Multistage Shuttle Run Test-induced Myalgia in a Patient with Muscle Phosphorylase B Kinase Deficiency. *Intern Med.* 2021. Online ahead of print. PMID: 34615823.
5. Hiraide T, Tanaka T, Masunaga Y, Ohkubo Y, Nakashima M, Fukuda T, Ogata T, Saitsu H. Global developmental delay, systemic dysmorphism and epilepsy in a patient with a de novo U2AF2 variant. *J Hum Genet.* 2021;66:1185-1187.
6. 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.* 2021;100:40-50.
7. Saida K, Fukuda T, Scott DA, Sengoku T, Ogata Nicosia A, K, Hernandez-Garcia A, Lalani S A, Azamian M S, Streff H, Liu P, Dai H, Mizuguchi T, Miyatake S, Sengoku T, Ogata T, Mizuguchi S, Miyatake S, Miyake M, Asahina M, Ogata T, Miyake N, Matsumoto N \* OTUD5 variants associated with X-linked intellectual disability and congenital malformation. *Front. Cell Dev. Biol. - Developmental Epigenetics* doi: 10.3389/fcell.2021.631428 . 2021.

2. 学会発表

1. 福田 冬季子、CLN2に対する酵素補充療法製剤を用いた治療経験 第63回日本小児神経学会学術集会 脳と発達 53巻Suppl. S194, 2021.
2. 福田冬季子、ムコ多糖症II型 脳室内治療薬の治療経験 第62回日本先天代謝異常学会学術集会 日本先天代謝異常学会雑誌 Suppl. S121, 2021.
3. 福田冬季子、セロイドリポフスチン症2型に対する脳室内注射薬セルリポナーゼ $\alpha$ による酵素補充療法の経験 第62回日本先天代謝異常学会学術集会 日本先天代謝異常学会雑誌 Suppl. S120, 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  
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・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・登録を進めた。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・臨床講師）

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・医員）

森 真以（東海国立大学機構・岐阜大学医学部附属病院・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・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、令和3年度はパイロット的に17症例の登録を行った。今後、患者登録を積極的実施し、登録数を増加させていく予定である。

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・登録を進めた。

### 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( $\beta$ 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

ケトン体利用障害をきたす $\beta$ ケトチオラーゼ欠損症において、その責任遺伝子であるACAT1のAlu配列とエクソスキップの関連についての解析を行いAll Lifeに報告を行った。さらに、ACAT1ノックアウトマウスの作成を行い、現在その詳細な病態解析を進めている。

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、国内で報告された複数の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genotypeとの関連を検討した。それらを報告すべく準備を進めている。

#### 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., Otsuka H., Sasai H., Ohnishi H., Morishige K.-I.: A short sequence within AluSx induces downstream exon skipping in an ACAT1 minigene model. All Life. **14**(1), 869-873, (2021)
- 2) Shimozawa N., Takashima S., Kawai H., Kubota K., Sasai H., Orii K., Ogawa M., Ohnishi H.: Advanced Diagnostic System and Introduction of Newborn Screening of Adrenoleukodystrophy and Peroxisomal Disorders in Japan. Int J Neonatal Screen. **7**(3), 58, (2021).
- 3) Matsumoto H., Kawashima N., Yamamoto T., Nakama M., Otsuka H., Ago Y., Sasai H., Kubota K., Ozeki M., Kawamoto N., Esaka Y., Ohnishi H.: In vitro functional analysis of four variants of human asparagine synthetase. J Inherit Metab Dis. **44**(5), 1226-1234, (2021).
- 4) Kido J., Mitsubuchi H., Watanabe T., Sugawara K., Sasai H., Fukao T., Nakamura K.: A female patient with

- GSD IXc developing multiple and recurrent hepatocellular carcinoma: a case report and literature review. *Hum Genome Var.* **8**(1), 45, (2021).
- 5) Tajima G., Kagawa R., Sakura F., Nakamura-Utsunomiya A., Hara K., Yuasa M., Hasegawa Y., Sasai H., Okada S.: Current Perspectives on Neonatal Screening for Propionic Acidemia in Japan: An Unexpectedly High Incidence of Patients with Mild Disease Caused by a Common PCCB Variant. *Int J Neonatal Screen.* **7**(3), 35, (2021).
- 6) Miyazaki T., Ozeki M., Sasai H., Ohnishi H.: Propranolol for infantile hemangiomas with hyperinsulinemic hypoglycemia. *Pediatr Int.* **63**(6), 724-725, (2021).
- 7) Kido J., Haberle J., Sugawara K., Tanaka T., Nagao M., Sawada T., Wada Y., Numakura C., Murayama K., Watanabe Y., Kojima-Ishii K., Sasai H., Kosugiyama K., Nakamura K.: Clinical manifestation and long-term outcome of citrin deficiency: Report from a nationwide study in Japan. *J Inherit Metab Dis.* Epub 2022 Feb 25, 431-444, (2022).
- 8) Nohara F., Tajima G., Sasai H., Makita Y.: MCAD deficiency caused by compound heterozygous pathogenic variants in ACADM. *Hum Genome Var.* **9**(1), 2, (2022).
- 9) Osawa Y., Kobayashi H., Tajima G., Hara K., Yamada K., Fukuda S., Hasegawa Y., Aisaki J., Yuasa M., Hata I., Okada S., Shigematsu Y., Sasai H., Fukao T., Takizawa T., Yamaguchi S., Taketani T.: The frequencies of very long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency genetic variants in Japan have changed since the implementation of expanded newborn screening. *Mol Genet Metab.* Online ahead of print. (2022 Mar 25), (2022).
- 10) Sasai H., Goto H., Kawashiri M., Kuwahara T.: Long QT as a first sign for propionic acidemia in a 10-year-old girl. *Pediatr Int.* **64**(1), e14752, (2022).
- 11) 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, 久保田一生, 大西秀典, 高島茂雄, 下澤伸行: 小児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誌.* **31**(1), 59-67 (2021)
2. 学会発表
- 1) Matsumoto H., Sasai H., Yamamoto T., Nakama M., Otsuka H., Ago Y., Kubota K., Ozeki M., Kawamoto N., Ohnishi H.: The functional analysis of the variants of human asparagine synthetase. The 14th International Congress on Inborn Errors in Metabolism (11/19-11/24/2021 Sydney, Australia; online).
- 2) 久保田 一生, 笹井 英雄, 川合 裕規, 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つ小児大脳型副腎白質ジストロフィーが疑われた男児例. *日本小児神経学会学術集会(第63回)* (2021年5月27日-29日 福岡市(オンライン))

- 3) 森 真以, 笹井 英雄, 横井 あずさ, 大塚 博樹, 松本 英樹, 久保田 一生, 山岸 篤至, 下澤 伸行, 大西 秀典: 新生児マススクリーニングで発見されたホモシスチン尿症1型(シスタチオニンB合成酵素欠損症)2例の比較 高メチオニン血症と脳MRI高信号病変. 日本マス・スクリーニング学会学術集会(第48回)(2021年9月17日-18日 千葉市(オンライン))
- 4) 松本 英樹, 川島 菜奈, 仲間 美奈, 笹井 英雄, 吾郷 耕彦, 久保田 一生, 江坂 幸宏, 大西 秀典: Expression and enzyme activity measurement of recombinant human variant type asparagine synthetase. 日本先天代謝異常学会学術集会(第62回)(2021年11月4日-6日 名古屋市(ハイブリッド))

- 5) 森 真以, 笹井 英雄, 横井 あずさ, 大塚 博樹, 松本 英樹, 久保田 一生, 山岸 篤至, 下澤 伸行, 大西 秀典: 乳児期早期に特徴的なMRI所見を呈したホモシスチン尿症1型(シスタチオニンB合成酵素欠損症)の男児例. 日本先天代謝異常学会学術集会(第62回)(2021年11月4日-6日 名古屋市(ハイブリッド))

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	共同研究機関の名称	研究者の氏名
代表者	岐阜大学	笹井 英雄
疾患担当医	岐阜大学	大西 秀典
疾患担当医	岐阜大学	森 真以
疾患担当医	岐阜大学	松本 英樹
疾患担当医	熊本大学	中村 公俊
疾患担当医	熊本大学	松本 志郎
疾患担当医	国立研究開発法人 国立成育医療研究センター	窪田 満
疾患担当医	国立研究開発法人 国立成育医療研究センター	但馬 剛
疾患担当医	国立研究開発法人 国立成育医療研究センター	奥山 虎之
疾患担当医	国立病院機構北海道医療センター	長尾 雅悦
疾患担当医	秋田大学	野口 篤子
疾患担当医	山形大学	沼倉 周彦
疾患担当医	東北大学病院	和田 陽一
代謝コアメンバー (施設担当医)	新潟大学	入月 浩美
代謝コアメンバー (施設担当医)	埼玉医科大学	味原 さや香
疾患担当医	埼玉医科大学	大竹 明
疾患担当医	千葉県こども病院	村山 圭
疾患担当医	東邦大学	清水 教一
疾患担当医	東京慈恵会医科大学	小林 正久
疾患担当医	東京女子医科大学	伊藤 康
疾患担当医	日本大学	石毛 美夏
代謝コアメンバー (施設担当医)	日本大学	小川 えりか
代謝コアメンバー (施設担当医)	東京都立総合医療センター	長谷川 行洋

(表)

代謝コアメンバー (施設担当医)	福井大学	湯浅 光織
疾患担当医	浜松医科大学	福田 冬季子
疾患担当医	藤田医科大学	伊藤 哲哉
疾患担当医	藤田医科大学	中島 葉子
代謝コアメンバー (施設担当医)	滋賀医科大学	丸尾 良浩
疾患担当医	大阪市立大学	濱崎 考史
疾患担当医	大阪大学	青天目 信
疾患担当医	大阪大学	村上 良子
代謝コアメンバー (施設担当医)	大阪大学	酒井規夫
疾患担当医	大阪府立病院機構 大阪母子医療センター	岡本 伸彦
代謝コアメンバー (施設担当医)	兵庫医科大学	李 知子
疾患担当医	神戸大学	坊 亮輔
代謝コアメンバー (施設担当医)	広島大学	岡田 賢
疾患担当医	国立病院機構呉医療センター・ 中国がんセンター	原 圭一
疾患担当医	島根大学	小林 弘典
疾患担当医	松江赤十字病院	長谷川 有紀
疾患担当医	久留米大学	渡邊 順子
代謝コアメンバー (施設担当医)	久留米大学	福井 香織
代謝コアメンバー (施設担当医)	大分大学	井原 健二
代謝コアメンバー (施設担当医)	宮崎大学	澤田 浩武
代謝コアメンバー (施設担当医)	鹿児島大学病院	丸山 慎介
代謝コアメンバー (施設担当医)	琉球大学	知念 安紹

(敬称略)

## 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、メチルマロン酸血症の重症度を正確に把握するために酵素活性測定を継続して行い、臨床症状との関連について継続的に検討している。特殊ミルクの安定供給については、薬価収載品に対する定期的な薬価改定のために不採算品が発生することが予想されたため、乳業会社、特殊ミルク事務局、日本小児科学会、日本先天代謝医用学会と協議し、要望書の提出、薬価据え置きに貢献した。

研究協力者氏名

所属機関名及び所属機関における職名

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

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、メチルマロン酸血症の薬物治療において、エルカルチンとビタミンB12以外の使用については施設ごとに異なった方法を選択しており、薬物療法の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。

また、先天代謝異常症の治療に必要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いることから、適正使用のさらなる厳格化が求められている。さらに、薬価収載品の特殊ミルクでは、診療報酬改定による定期的な薬価引き下げにより不採算品となる可能性があり、また医薬品規格のアミノ酸の供給量不足によりこれまで通りの製品規格での産生ができなくなる可能性もあることから、これらの問題について検討する。

### 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各施設の症例経験も少ないことから、各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ところである。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頻度の多い疾患の一つであり、重症度も幅広く適切な治療が患児の予後を大きく規定する。このため我々は2017年～2019年の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症例の現状について、その重症度や現行治療、酵素

### 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、今年度9件の測定依頼を受け、その内訳は重症例2例、軽症例6例、ビタミンB12反応型1例であった。臨床症状との比較を行いいずれも妥当な酵素活性結果であることを確認した。

特殊ミルク供給に関しては、本研究班のワーキンググループとして、日本先天代謝異常学会、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の各代表により策定し、日本小児医療保健協議会治療用ミルク安定供給委員会により出版された「特殊ミルク治療ガイドブック」の内容に準じて供給されており、特に近年需要増加が著しかったケトンフォーミュラの需要増大に関して一定の効果が認められている。一方、MCTフォーミュラの需要増大が近年著しく、これは胆道閉鎖症などの消化器疾患等での需要増加に起因していることが考えられる。今後さらに増加が続くようなら、適正使用に関する検討を行う必要があると思われる。

薬価収載品目に対する薬価引き下げの懸念に対しては、当該乳業会社と協議の上、日本小児科学会、並びに日本先天代謝異常学会と協力して要望書を提出することで対応し、今年度の薬価改定での引き下げを書きした。原料となるアミノ酸の規格変更については、厚生労働省難病対策課とも相談し、引き続き検討していただくこととなっている。

### 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

なし

#### 2. 学会発表

セカンドライン検査から1歩先へ～特殊ミルクを使う時には～、第17回日本先天代謝異常学会セミナー、2021年6月14日～7月31日オンデマンド配信

### G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

#### 1. 特許取得

なし

#### 2. 実用新案登録

なし

#### 3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
分担研究報告書

分担研究課題名：先天性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（帝京平成大学健康科学研究科特任教授）

研究要旨

- 1) ガイドライン作成： Menkes 病、および occipital horn 症候群の移行期医療などを含む診療ガイドライン案を作成し、査読を経て修正論文を提出した。Wilson 病診療ガイドラインは案を提出し、現在査読中である。
- 2) Wilson 病に関しては、18 例の本症患者母親の母乳の銅、亜鉛濃度を測定し、いずれも基準範囲であった。さらに、トリエンチン、ペニシラミン服用患者でも母乳中にトリエンチン、ペニシラミンは検出されなかった。また、治療を継続しながら、母乳育児を行った乳児は全員問題なく育った。以上より Wilson 病患者母親は Wilson 病治療薬を服用しながら母乳育児が可能であることを明らかにした。
- 3) Menkes 病に関しては、早期診断のための臨床症状をまとめて、新生児時期に発見するための症状を解析した。また、わが国で生後 1 か月以内からヒスチジン銅治療を開始した 7 例の Menkes 病患者のその後の経過を解析した、4 例が死亡しており、死亡年齢は、1 歳、5 歳、6 歳、14 歳で、敗血症や突然死などで死亡していた。生存例は、現在 10 歳、11 歳、14 歳で、軽度の精神発達遅延はあるが、歩行は可能で、早期治療の効果と思われた。

研究協力者氏名：新宅治夫、藤澤千恵  
所属機関名及び所属機関における職名  
新宅治夫：大阪市立大学大学院医学研究科  
障がい医学・再生医学寄附講座  
特任教授  
藤澤千恵：東邦大学医学部医学科 講師

A. 研究目的

先天性銅代謝異常症である Wilson 病、Menkes 病および occipital horn 症候群の診療体制および移行期医療体制構築のためのガイドライン作成

B. 研究方法

- 1) Wilson 病、Menkes 病および occipital horn 症候群の移行期医療を含むガイドライン案を作成する。Menkes 病および occipital horn 症候群のガイドライン

は、査読および Public comment を踏まえてガイドラインを作成する。

- 2) Wilson 病患者の成人期の課題の 1 つである患者授乳婦（服用薬剤はそれぞれトリエンチン 5 例、ペニシラミン 6 例、亜鉛製剤 6 例）が母乳育児可能かどうかを母乳の銅と亜鉛濃度の分析および母乳栄養児の発育で評価した。対照授乳婦は 25 名であった。母乳の銅濃度及び亜鉛濃度は、比色法で測定した。また、母乳中の銅、亜鉛の細胞内分布およびトリエンチン、ペニシラミン結合銅の有無を HPLC-ICP-MS で検討した。
- 3) Menkes 病に関しては、早期治療開始のために新生児時期の症状を 6 4 症例で解析した。さらに、生後 1 か月以内に治療を開始した 7 例の Menkes

病患者のその後の状態を評価した。  
(倫理面への配慮)  
帝京大学医学部の倫理委員会および帝京平  
成大学の倫理委員会に申請し、承諾された。

### C. 研究結果および考察

- 1) Menkes病およびoccipital horn症候群のガイドライン作成に関しては、査読を受け、査読者らのコメントを参考に、ガイドライン案を修正し、最終原稿を本研究班に提出した。今後、本ガイドラインが医療従事者に周知され、それぞれの疾患に対して適切な診断および治療が行われると思われる。Wilson病に関しては、診療ガイドライン案を作成して本研究班に提出した。
- 2) Wilson病患者母親でトリエンチン（5症例）、ペニシラミン（6症例）、亜鉛製剤（6症例）および亜鉛とトリエンチン併用（1症例）を服用しながらの母乳中の銅および亜鉛を測定した結果、銅・亜鉛ともに基準範囲であった。また、トリエンチン、ペニシラミンはHPLC-ICM-MSでは母乳中に検出されなかった。さらに、母親が本症薬剤を服薬しながら母乳を与えられた児は、全例異常がなく、問題なく発育発達した。本研究成果により、Wilson病患者母親は、トリエンチン、ペニシラミン、亜鉛製剤のいずれでも服用しながら母乳育児が可能であると考えられた。
- 3) 64例のMenkes病患者での新生児期（1か月未満）の症状では頭髪異常20例、低体温8例、筋力低下1例、皮膚色素脱、哺乳力減弱3例、けいれん2例で求められたが、すぐには診断されず、診断されたのは生後1か月以降であった。新生児時期に診断された7例は、全例家族歴があり、兄または叔父が本症と診断されており、出生後すぐに診断され、ヒスチジン銅の治療を開始することができた症例である。4例が死亡しており、死亡年齢は、1歳、5歳、6歳、14歳で、敗血症や突然死などで死亡していた。生存例は、現在10歳、11歳、14歳で、軽

度の精神発達遅延はあるが、歩行は可能で、早期治療の効果と思われた。

以上の本研究結果から、本症患者を臨床症状から疑い診断することは新生児時期には困難で、新生児時期の早期診断には新生児マススクリーニングが必要であると思われた。

### E. 結論

Menkes病、occipital horn症候群の移行期医療、成人医療を含む診療ガイドラインが作成された。

Wilson病母親は本症の治療薬を服用しながら母乳育児が可能であることを示された。

Menkes病では、新生児マススクリーニングが早期診断に必要であることが示された。また、ヒスチジン銅治療を新生児時期に開始すると、ある程度神経症状・結合織異常が改善することが明らかになった。

### F. 研究発表

#### 1. 論文発表

① Fujisawa C, Kodama H, Sato Y, Mimaki M, Yagi M, Awano H<sup>3</sup>, Matuo M, Shintaku H, Yoshida S, Takayanagi M, Kubota M, Takahashi A, Akasaka Y: Early clinical signs and early treatment in patients with Menkes disease. *Mol Genet Metab Rep.* 2022; 31: 100849. doi: 10.1016/j.ymgmr.2022.100849.

② Yamagishi T, Kudo T, Oyumi M, Sakamoto Y, Takahashi K, Akashi T, Kobayashi S, Kawakami T, Goda H, Sato Y, Mimaki M, Kodama H, Munakata M, Makino K, Takahashi H, Fukami T, Ito K: Pharmacokinetics of CuGTSM, a Novel Drug Candidate in a Mouse Model of Menkes Disease. *Pharm Res* 2021; 38: 1335-1340.

③ Kodama H, Anan Y, Izumi Y, Sato Y, Ogra Y: Copper and zinc concentrations in the breast milk of mothers undergoing treatment for Wilson's disease: a prospective study. *BMJ Paediatrics Open.* 2021. e000948. doi:10.1136/bmjpo-2020-00094.

④ 児玉浩子, 岡山和代: (Wilson病) 患者アンケート調査からみた移行期医療の課題. *肝胆膵* 2021; 82: 406-412.

## 2. 学会発表

①児玉浩子、泉陽一、佐藤恭弘、阿南弥寿美、小椋康光：治療中の Wilson 病母親は、授乳栄養が可能か？第 22 回亜鉛栄養治療研究会、2021 年 8 月 7 日、Zoom 会議（優秀演題賞受賞）

②佐藤恭弘、児玉浩子、泉陽一、元山華穂子、磯島豪、小川英伸、三牧正和：Wilson 病母親は母乳育児が可能である-母乳の銅、亜鉛濃度、薬剤分析の結果。第 19 回日本小児栄養研究会、東京、2022 年 3 月 12 日（優秀演題賞受賞）

③児玉浩子、岡山和代：Wilson 病患者は母乳授乳が可能である。第 37 回日本肝臓学会総会、ワークショップ 5 アルコール性肝障害・代謝性肝疾患の現状と課題、2021 年 6 月 17 日、Zoom 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

### 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ついて2019年に国内の診療ガイドラインを確立した。その後、近年増加しつつある成人症例について管理指針を策定するにあたり長期予後の実態把握と治療の有効性についての評価、そして現行ガイドラインの改定に向けての情報収集の目的で、これまでの診断症例を対象に長期予後調査研究の立案を行った。引き続き、調査および評価の継続に努める。

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

2019年、希少疾患であるリジン尿性蛋白不耐症について2国内の診療ガイドラインを確立した。現在国内で本ガイドラインが活用されているが、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

郵送する。また、本調査以降に当教室に遺伝子解析依頼があり遺伝学的に確定診断し、主治医より臨床アンケートに協力いただいた症例についても対象とする。対象の臨床情報については主治医より調査票に記載していただく。調査票上で個人情報には匿名化され、主治医のみが照合できるよう管理する。

<臨床調査票による評価項目>

- 生年月日、性別
- 病状を反映する情報(、血清 BUN、Cre, CysC, GFR, WBC, Hb. Plt, AST.ALT. LDH, ferritin, KL-6, NH3, fibrinogen, FDP, d-dimer, PT, APTT, 尿β2MG, NAG, 蛋白、潜血)

1. 現行診療ガイドラインの改訂必要点について情報収集を継続する。

2. 本疾患における移行期・成人期症例についての実態について疫学調査の立案、倫理審査申請までを行った。以下に手順を示す。

<2010年 LPI 全国疫学調査以降の追跡調査>  
以前の疫学調査 (H22-難治一般-217) に協力頂き、現在 LPI 患者の診療に携わる施設の主治医（現在の主治医）に、臨床症状の追跡調査について依頼する。初めにメールもしくは文書にて調査依頼し、承諾の得られた施設に対し、調査票を

- 合併症：腎臓、肺、免疫異常、中枢神経障害の有無
- 服薬状況
- 現在の就労、および生活状況（自由記載）

3. JaSMIn（先天代謝異常症患者登録制度）における登録を継続する。

（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

AMED 笹井班との合同班会議にて情報交換を行った。ただしこの1年においては新規患者の増加や新規臨床像についての知見は特にみられなかった。

### 2. 移行期医療と成人期の診療体制の整備

上述の研究計画に関し、秋田大学医学部附属病院倫理委員会の承認を得た。次年度に向けて国内施設への協力を依頼し、調査を進めていく予定としている。

### 3. 患者登録の推進

・本年新規診断者が1名あることを踏まえJaSMIn(先天代謝異常症患者登録制度)における新規登録患者増加を見込んでいる。

## D. 考察

本疾患の遺伝学的解析が保険収載され、全国均一で質の担保された検査が提供されるようになった反面、細かな臨床情報の新規の診断症例の把握がやや煩雑になってはいる。しかし元来超希少疾患であるため、レジストリなどの登録状況からもそれほど新規患者が発生しているわけではないことが

窺える。近年の本疾患における課題は長期合併症への対応であり、次年度にかけても引き続き実態調査などを進めていく予定である。

## E. 結論

リジン尿性蛋白不耐症の長期予後の実態把握と治療の有効性についての評価、そして現行ガイドラインの改定に向けての現状の把握の目的で、これまでの診断症例を対象に長期予後調査研究の立案を行った。引き続き、調査および評価の継続に努める。

## 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

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の分析、登録患者に対するフィードバックとしてリーフレットの制作・配布などの情報提供を行った。

### 研究協力者氏名

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。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、および最新登録状況の疾患（群）別登録者数、登録患者の年齢、性別分布等登録状況の集計、(2) 質問紙調査（成人期以後の診療科移行に関する調査、2019年3月～8月実施）の回答結果の分析・考察、(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 を運用し、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）。

### C. 研究結果

#### (1) JaSMIn の登録状況について

JaSMIn は、2022年3月1日時点で14疾患群70以上の疾患に対し、計1731名の患者登録があった。前年同月以降の1年間で得られた新規登録患者は82名であった。全登録者について、図1に疾患群別分布を、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が955名（55.2%）、女性患者は774名（44.7%）、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17歳0ヶ月であり、20歳未満の患者が57.7%と全体の約6割を占めた。

図1. 疾患群別分布（2022年3月1日集計）

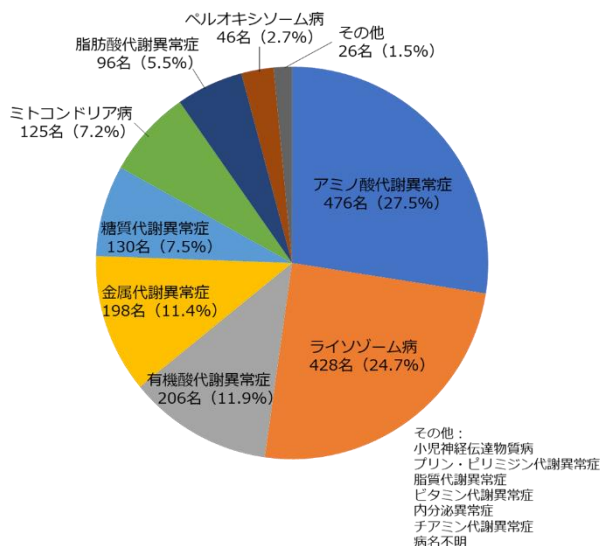


表 1 疾患別患者登録数 (2022年3月1日集計)

疾患群	疾患名	人数
アミノ酸代謝異常症	アルギニンコハク酸尿症	13
	アルギニン血症 (アルギナーゼ欠損症)	1
	オルニチントランスカルバミラーゼ (OTC) 欠損症	62
	カルバモイルリン酸合成酵素I (CPSI) 欠損症	11
	カルバモイルリン酸合成酵素 (CPS) 欠損症 (病型不明)	2
	高オルニチン血症・高アンモニア血症・ホモシトルリン尿症 (HHH症候群)	1
	高チロシン血症I型	1
	高チロシン血症II型	1
	高フェニルアラニン血症	18
	高メチオニン血症 (メチオニアデノシルトランスフェラーゼ欠損症)	4
	シスチン尿症	12
	シトルリチン欠損症	97
	シトルリン血症	26
	テトラヒドロピオペテリン欠損症 (BH4欠損症)	4
	脳回状脈絡膜網膜萎縮症 (高オルニチン血症)	2
	非ケト-シス型高チロシン血症	4
	フェニルケトン尿症	173
	ホモシスチン尿症	19
	メーブルシロップ尿症	22
	リシン尿性蛋白不耐症	2
	その他のアミノ酸代謝異常症 (詳細不明)	1
	イソ吉草酸血症	8
	有機酸代謝異常症	グルタル酸血症I型
グルタル酸血症II型		9
複合カルボキシラーゼ欠損症 (MCD)		8
プロピオン酸血症		78
ミトコンドリアHMG-CoA合成酵素欠損症 (ミトコンドリア3-ヒドロキシ-3-メチルグルタルル-CoA合成酵素欠損症)		2
メチルマロン酸血症		58
D-2-ヒドロキシグルタル酸尿症		1
L-2-ヒドロキシグルタル酸尿症		1
β-ケトチオラーゼ欠損症 (ミトコンドリアアセチルCoAチオラーゼ欠損症)		1
3-ヒドロキシ-3-メチルグルタル酸血症		2
3-メチルクロトニル-CoAカルボキシラーゼ欠損症 (メチルクロトニルグリシン尿症)		24
ガラクトース血症 (病型不明)		9
糖質代謝異常症		ガラクトキナーゼ欠損症 (ガラクトース血症II型)
	グルコーストランスポーター1 (GLUT-1) 欠損症	43
	先天性糖鎖合成異常症 (CDG) Ia型	1
	糖原病 (ポンペ病以外)	67
	フルクトース-1,6-ビスホスファターゼ (FBPase) 欠損症	3
金属代謝異常症	ウィルソン (Wilson) 病	186
	メンケス (Menkes) 病	12
ライソゾーム病	α-マンノシドーシス	1
	異染性白質ジストロフィー	23
	ガラクトシアリドーシス	10
	クラッペ (Krabbe) 病	17
	ゴーシェ (Gaucher) 病	62
	シスチノーシス (シスチン症)	8
	神経セロイドリポフスチン症	4
	タノン病	3
	ニーマンピック (Niemann-Pick) 病C型	21
	ファブリー (Fabry) 病	63
	フコシドーシス	1
	ポンペ (Pompe) 病	36
	ムコ多糖症	141
	ムコリビドーシスII型・III型	11
GM1-ガングリオシドーシス	6	
GM2-ガングリオシドーシス	21	
脂肪酸代謝異常症	カニチン/3-ヒドロキシトランスフェラーゼ (CPT) I欠損症	3
	カニチン/3-ヒドロキシトランスフェラーゼ (CPT) II欠損症	14
	極長鎖アシルCoA脱水素酵素 (VLCAD) 欠損症	31
	全身性カルニチン欠乏症 (カルニチントランスポーター異常症)	14
	中鎖アシルCoA脱水素酵素 (MCAD) 欠損症	29
	ミトコンドリア三頭酵素 (TFP) 欠損症	4
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	副腎白質ジストロフィー (ALD)	46
脂質代謝異常症	無ベータリポ蛋白血症	1
	低ベータリポ蛋白血症	1
ブリン・ペリミジン代謝異常症	レッシュナイハン (Lesch-Nyhan) 症候群	3
ミトコンドリア病	ミトコンドリア病 (MELAS)	19
	ミトコンドリア病 (MERRF)	2
	慢性進行性外眼筋麻痺症候群 (CPEO)	5
	ピルビン酸脱水素酵素複合体 (PDHC) 欠損症	12
	リー (Leigh) 脳症	44
	レーベル遺伝性視神経症 (レーベル病)	2
ミトコンドリア病 (その他、詳細不明)	40	
小児神経伝達物質病	コハク酸セミアルデヒド脱水素酵素 (SSADH) 欠損症	1
	セピアブテリン還元酵素 (SR) 欠損症	1
	チロシン水酸化酵素 (TH) 欠損症	1
	芳香族L-アミノ酸脱水素酵素 (AADC) 欠損症	6
ピタミン代謝異常症	コバラミン代謝異常症	1
内分泌異常症	21-水酸化酵素欠損症	1
チアミン代謝異常症	チアミントランスポーター (SLC19A3) 欠損症	1
その他	診断名未確定	9
	合計	1731

(2) 成人期以後の診療科移行に関する質問紙調査

本調査は2019年にJaSMIn登録患者(又は保護者)を対象に郵送にて実施しており、416件の有効回答が得られている。得られた結果について、現在詳細な分析、考察を行っている。

(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1600部を無料で配布した。

図2 JaSMIn 通信特別記事リーフレット



(4) その他の活動

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。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。

また、2022年1月29日(土)に開催された第8回先天代謝異常症患者会フォーラムにおいては、JaSMIn専用HPを活用した開催支援を行うとともに、JaSMInの活動状況について報



告した。

これらの継続的な活動の結果、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 99.0%となった。

#### D. 考察

先天代謝異常症患者登録制度 (JaSMIn) は、患者登録事業を開始し 9 年目となった。現在も継続的に新規登録を得ており、総登録患者数は 1700 名を超えた。多くの登録を獲得し続けている背景には、患者家族会との連携と協力が必要不可欠であった。今後も患者家族会および専門医との連携のもと、登録事業を継続していく。

成人期以後の診療科移行に関する質問紙調査は現在結果の詳細な分析・考察を行っている。今後結果について論文執筆などのまとめ作業を進め、患者の状況の把握に努めたい。JaSMIn 登録患者においても成人患者数は増加傾向にあり、成人以後の診療科移行は先天代謝異常症患者に関わる重要な課題であることは明らかである。調査結果については患者へのフィードバックを行っていききたい。

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。今後も情報提供および相互の連絡を維持することで、患者リストの質に維持に努めるとともに、研究への活用を推進する。

#### E. 結論

先天代謝異常症患者登録制度 (JaSMIn) は登録事業開始から 9 年目を迎え、登録患者の新規獲得・維持、質問紙調査、継続的情報提供など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ている。これは新規治療薬の開発において活用できる患者リストとしての可能性を示唆している。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) Ohira M, Kikuchi E, Mizuta S, Yoshida N, Onodera M, Nakanishi M, Okuyama T, Mashima R. Production of therapeutic iduronate-2-sulfatase enzyme with a novel single-stranded RNA virus vector. *Genes Cells*. 2021 Nov;26(11):891-904.
- 2) Koto Y, Sakai N, Lee Y, Kakee N, Matsuda J, Tsuboi K, Shimozawa N, Okuyama T, Nakamura K, Narita A, Kobayashi H, Uehara R, Nakamura Y, Kato K, Eto Y. Prevalence of patients with lysosomal storage disorders and peroxisomal disorders: A nationwide survey in Japan. *Mol Genet Metab*. 2021 Jul;133(3):277-288.
- 3) Giugliani R, Martins AM, Okuyama T, Eto Y, Sakai N, Nakamura K, Morimoto H, Minami K, Yamamoto T, Yamaoka M, Ikeda T, So S, Tanizawa K, Sonoda H, Schmidt M, Sato Y. Enzyme Replacement Therapy with Pabinafusp Alfa for Neuronopathic Mucopolysaccharidosis II: An Integrated Analysis of Preclinical and Clinical Data. *Int J Mol Sci*. 2021 Oct 10;22(20):10938.
- 4) Mashima R, Okuyama T, Ohira M. Physiology and Pathophysiology of Heparan Sulfate in Animal Models: Its Biosynthesis and Degradation. *Int J Mol Sci*. 2022 Feb 10;23(4):1963.

##### 2. 学会発表

- 1) 山下和香奈 他, 先天代謝異常症患者登録制度 (JaSMIn) の現状: 診療科移行に関する質問紙調査, 第 62 回日本先天代謝異常学会学術集会, 2021

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

該当なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
分担研究報告書

分担研究課題名  
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。前年度に引き続き、(1)発見患者情報の集約・追跡、(2)脂肪酸代謝異常症の確定診断データ集積、(3)新規スクリーニング対象疾患選定の評価基準策定に取り組んだ。(1)は自治体事業ゆえの制約が大きい、成育基本法の成立を、理解・協力が得られる自治体の増加に繋げたい。

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・助教  
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  
福井大学医学部医学科・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  
島根大学医学部医学科・客員教授  
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

とはなっていない。このような現状下で、事業の有用性評価の資料として、可能な限りの患者情報を集める。

2) 脂肪酸代謝異常症の確定診断データ集積

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。中でも我が国での頻度が比較的高い MCAD 欠損症・VLCAD 欠損症・CPT2 欠損症について、我々はアシルカルニチン分析・酵素機能評価・遺伝子解析による確定検査を提供しており、臨床病型・発症リスクの大きさを評価するための生化学所見・残存酵素機能・遺伝子型のデータを集積する。

3) 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

新たな検査法や治療法の実用化を受けて、新生児マススクリーニングの新規対象候補疾患が増加しているが、公的事業化の明確な仕組みはないのが現状である。我が国の実情に即した選定基準を明確にする必要がある。

A. 研究目的

1) 現行新生児マススクリーニングによる発見患者情報の集約と追跡

現行の新生児マススクリーニングは自治体事業（都道府県・政令市）であり、全国のスクリーニング発見患者情報を集約・追跡する仕組みは確立していない。昨年度、その前提となる「受検時の説明・同意書類の標準化案」を策定したが、自治体事業への採用が直ちに進む状況

B. 研究方法

1) 現行新生児マススクリーニングによる発見患者情報の集約と追跡

各自治体に選任を依頼している、新生児マススクリーニングに関する情報を取りまとめる「中核医師」を対象として、2020 年度発見患者の診断病名と、2018 年度発見患者の予後情報に関するアンケート調査を実施した。

## 2) 脂肪酸代謝異常症の確定診断データ集積

全国各地の新生児マススクリーニングあるいは各種症状の精査で、MCAD 欠損症・VLCAD 欠損症・CPT2 欠損症が疑われた症例について、血清アシルカルニチン分析・リンパ球酵素活性測定・単核球脂肪酸代謝能測定・遺伝子解析を実施した。

## 3) 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

前年度に作成した評価項目リストの原案について、新規疾患スクリーニングに取り組んでいる専門家にて、階層分析法の手法である各項目同士の「一対比較」を試行した。その結果を基に、一部の評価項目に修正を加えて確定させた。

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

これについて、医療系学会・団体、患者家族会、医療系学生、自治体母子保健所管部門等を対象とするウェブアンケート方式で、階層分析法の手法である各項目同士の「一対比較」データを収集した（令和4年4月まで継続中）。

（倫理面への配慮）

発見患者情報調査および脂肪酸代謝異常症の確定診断データ集積については、国立成育医療研究センターの承認を得て実施した。

新規スクリーニング対象疾患選定基準に関する「一対比較」ウェブアンケートは、国立保健医療科学院の承認を得て実施した。

## C. 研究結果

### 1) 現行新生児マススクリーニングによる発見患者情報の集約と追跡

28 都道府県（政令市分を含む）から回答が

得られた（回収継続中）。

◎2020 年度発見患者：総数 50（頻度 1/7, 177）

アミノ酸代謝異常症 24 例

高フェニルアラニン血症 12 例

シトルリン欠損症 6 例

シトルリン血症 1 型 2 例 他

有機酸代謝異常症 14 例

プロピオン酸血症 8 例

メチルマロン酸血症 2 例

メチルクロトニルグリシン尿症 2 例 他

脂肪酸代謝異常症 12 例

MCAD 欠損症 6 例

VLCAD 欠損症 4 例

CPT2 欠損症・CPT1 欠損症 各 1 例

◎2018 年度発見患者：

前回の調査で回答のあった 71 症例のうち 28 例について、3 年後の経過追跡調査への回答が得られた。

軽度発達遅延 7 例

プロピオン酸血症 3 例

シトルリン血症 1 型 2 例

メチルクロトニルグリシン尿症 1 例

CACT 欠損症 1 例

他は経過良好となっていた。

## 2) 脂肪酸代謝異常症の確定診断データ集積

酵素活性による診断（罹患例数/測定例数）

MCAD (2/3), VLCAD (1/7), CPT2 (2/5)

遺伝子解析による診断（罹患例数/測定例数）

MCAD (3/6), VLCAD (8/23), CPT2 (0/4)

\* MCAD 罹患例中 1 例は酵素活性・遺伝子解析双方で診断した。

## 3) 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

専門家集団による試行 (n=19) では、予想通り「早期治療の有効性」や「費用対効果」に関する項目の評価が高くなっていた一方、「自然歴が明らかでないこと」や「診療ガイドラインが整っていること」など、低評価に過ぎると思われる項目が見受けられた。「一対比較」は回答者の意思を反映する性質があるため、そのような条件が揃う以前から、新規疾患スクリーニングの実現を目指してきた専門家集団による評価ゆへの偏りと考えられた。

一対比較への参加者の属性を多様化したウェブアンケートの中間集計 (n=106) では、このような偏りが緩和された結果が得

られている。

#### D. 考察

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し、これについては新規対象疾患の選定・公的事業化に関する仕組みづくりが始まっているが、事業の有用性の検証

(それに必要となる情報集約)に関する制度設計は不十分な状況が続いている。成育基本法の成立によって各自治体は、新生児マススクリーニングの事業主体として、発見患者の経過を評価する責務を負うことになったが、稀少疾患が対象であるため、個々の自治体で十分な知見を得るのは困難で、全国での集約が望まれる。

#### E. 結論

新生児マススクリーニングの対象は多様な稀少疾患群であるため、対象疾患選定から事業評価までの全体を視野に入れて、自治体の枠を超えた仕組みづくりを進める必要がある。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) 香川礼子, 但馬剛, 佐倉文祥, 原圭一, 田中広美, 藤原紗季, 吉井千代子, 岡田賢. 新生児マススクリーニングでガラクトース血症を契機に発見された胆道閉鎖症の3例. 日本マススクリーニング学会誌, 2021;31(1):33-39.
- 2) 増田知佳, 坊亮輔, 栗野宏之, 小林弘典, 但馬剛, 飯島一誠. ピボキシル基含有抗菌薬内服母体から出生したイソ吉草酸血症の1例. 日本マススクリーニング学会誌, 2021;31(1):41-47.
- 3) Tajima G, Kagawa R, Sakura F, Nakamura-Utsunomiya A, Hara K, Yuasa M, Hasegawa Y, Sasai H, Okada S. Current perspectives on neonatal screening for propionic acidemia in Japan: an unexpectedly high incidence of patients with mild disease caused by a common

*PCCB* variant, *Int J Neonatal Screen*, 2021;7(3):35, doi: 10.3390/ijns7030035.

- 4) Kagawa R, Tajima G, Maeda T, Sakura F, Nakamura-Utsunomiya A, Hara K, Nishimura Y, Yuasa M, Shigematsu Y, Tanaka H, Fujihara S, Yoshii C, Okada S. Pilot study on neonatal screening for methylmalonic acidemia caused by defects in the adenosylcobalamin synthesis pathway and homocystinuria caused by defects in homocysteine remethylation. *Int J Neonatal Screen*, 2021;7(3):39, doi: 10.3390/ijns7030039.
- 5) Shigematsu Y, Yuasa M, Ishige M, Nakajima H, Tajima G. Development of second-tier liquid chromatography-tandem mass spectrometry analysis for expanded newborn screening in Japan. *Int J Neonatal Screen*, 2021;7(3):44, doi: 10.3390/ijns7030044.
- 6) 山口清次, 但馬剛. 自治体の枠を超えた新生児スクリーニングの標準化・効率化. 公衆衛生情報, 2021;51(3):10-12.
- 7) 但馬剛, 笹井英雄. 新生児マススクリーニングと治療の最前線: プロピオン酸血症. 遺伝子医学, 2021;11(3):49-55.
- 8) 但馬剛. 新規疾患の新生児マススクリーニングに関する海外と我が国の現状と課題. 日本マススクリーニング学会誌, 2021;31(3):11-21.
- 9) 但馬剛, 此村恵子. 新規疾患の新生児マススクリーニングに関する海外と我が国の現状と課題. 日本小児科学会雑誌, 2022;126(1):25-34.
- 10) 但馬剛. 新生児マススクリーニングの対象疾患拡充に関する現状と展望. 日本新生児成育医学会雑誌, 2022;34(1):35-40.
- 11) Nohara F, Tajima G, Sasai H, Makita Y. MCAD deficiency caused by compound

heterozygous pathogenic variants in ACADM. Hum Genom Var, 2022;9(1):2, doi: 10.1038/s41439-021-00177-3.

- 12) Sugihara K, Yuasa M, Isozaki Y, Hata I, Ohshima Y, Hamazaki T, Kakiuchi T, Arao M, Igarashi N, Kotani Y, Fukuda T, Kagawa R, Tajima G, Shigematsu Y. Severity estimation of very-long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency via <sup>13</sup>C-fatty acid loading test. Pediatr Res, 2022 Feb 8. doi: 10.1038/s41390-022-01979-z.

## 2. 学会発表

- 1) 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 124 回日本小児科学会学術集会, 京都市, 2021/4/16.
- 2) 香川礼子, 但馬剛, 佐倉文祥, 宇都宮朱里, 原圭一, 湯浅光織, 重松陽介, 笹井英雄, 岡田賢. 心筋症・QT 延長症候群におけるプロピオン酸血症罹患状況の調査. 第 124 回日本小児科学会学術集会, 京都市, 2021/4/17.
- 3) 森田理沙ほか: 新生児マススクリーニングで発見されたプロピオン酸血症患者における心臓合併症の検討-軽症プロピオン酸血症患者の長期予後解明に向けた取り組み. 第 57 回日本小児循環器学会学術集会, 奈良市, 2021/7/9-11.
- 4) 知念安紹, 仲村貞郎, 名嘉山賀子, 吉田朝秀, 高山良野, 原圭一, 但馬剛, 柳久美子, 要匡, 中西浩一. 沖縄県の新生児タンデムマススクリーニング前後の脂肪酸代謝異常症. 第 48 回日本マススクリーニング学会学術集会, 千葉市, 2021/9/17.
- 5) 但馬剛, 此村恵子, 福田敬, 星野絵里. 新規スクリーニング対象疾患の選定基準策定に関する検討. 第 48 回日本マススクリーニング学会学術集会, 千葉市, 2021/9/17.
- 6) 但馬剛, 此村恵子, 福田敬, 星野絵里. 新生児マススクリーニング新規対象疾患の選定基準策定に関する検討. 日本人類遺伝学会第 66 回大会, 横浜市, 2021/10/14.
- 7) 但馬剛, 此村恵子, 福田敬, 星野絵里. 新規スクリーニング対象疾患の選定基準策定に関する検討. 第 62 回日本先天代謝異常学会学術集会, 名古屋市, 2021/11/6.

(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 該当案件なし。

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

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）

千葉県全体を対象とした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実装研究を経て、有料事業として運用した。特に問題なく運用できたので、2022年度からは原発性免疫不全症のスクリーニングを加えることを計画し、実施体制が整った。かずさDNA研究所遺伝子検査室と連携し、保険収載および保険未収載疾患の一部の解析結果へのコメント記載を担当するとともに、新規検査項目の提案と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20歳代患者、合計7名の移行を実施し、障害者年金の更新などに対応した。

A. 研究目的

地域遺伝医療システムの構築として、千葉県こども病院遺伝科（以下、千葉こども）、千葉大学医学部附属病院遺伝子診療部、ちば県民保健予防財団遺伝子診療科（以下、財団）に勤務している立場から、当事者の診断、治療、療育、就職、福祉施策のスムーズな利用等における課題を見出し、その解決を模索することが地域遺伝医療システムの構築に資すると考えている。

本研究ではそのうち、診断の面で、1. 千葉県の公的新生児スクリーニング(NBS)の追加項目の実装と事業化、および、2. かずさDNA研究所と連携した遺伝子診断の活用、成人移行期医療として、3. 千葉こどもでフォローしてきた成人期に達した患者の財団への移行の実践に関してまとめることを目的とした。

B. 研究方法

1. NBSの追加項目の事業化

財団では千葉県全体を対象としたNBSの新規追加項目として2021年に研究助成を得て脊髄性筋萎縮症(SMA)の実装研究を行った。その結果、特に問題なくろ紙血を受け取ってから1週間程度で結果を返却する体制が構築できた。そこで今年度は有料の事業として運用し、課題等を抽出する。

2. 遺伝子診断体制の整備

かずさDNA研究所遺伝子検査室と連携し保険収載および保険未収載疾患の疾患群のうち、班会議や学会で対応していないものについて、遺伝子検査結果のコメント記載を引き受けてきた。また、現場で遺伝子検査が必要と思われる疾患に対して積極的に提案し、検査可能項目の拡充に貢献してきた。その経験をもとに今後解決すべき課題を明らかにする。

3. 成人移行期医療の実践

2020年度に千葉こどもから財団へ3名を移行したが、2021年度にはさらに4名の移行を行った。20歳で申請する障害者年金は長期間の診療情報が得られる、千葉こどもで申請してきた。今後の役割分担に関して検討する。

(倫理面への配慮)

千葉大学医学研究院の生命倫理審査委員会に倫理申請書を提出し、研究承認を受けている。移行期医療を実現するには紹介状だけでは書ききれない情報が必要となる場合もあり、その情報のやり取りが今後の課題となる可能性がある。

C. 研究結果

1. NBS追加項目の事業化

既存のNBSにSMAのスクリーニングを有償事業として追加実施した。有償となったこと、参加していない出産施設があることなどから、検査数は年間、約40,000件の既存NBSスクリーニングのうち、約40%の16,000件程度の検査実施になると見込んでいる。千葉県、千葉市が既存のろ紙血使用を認めていることから、検査自体は極めてスムーズに進んでいる。2022年4月からは原発性免疫不全症のスクリーニングであるKREC/TRECの測定を検査料同額で追加する準備を進めた。現在使っている検査キットはPerkin Elmer社のNeoMDxであり、このキットはSMAスクリーニングのSMN1遺伝子と原発性免疫不全症スクリーニングのKREC/TRECを同時に定量PCRで判断するものであり、検査での追加負担はほとんどない。0.5%をカットオフポイントとし、運用を開始する予定である。検査で陽性が見つかった場合の引受先医療機関としては、SMAを千葉こども、原発性免疫不全症を千葉大附属病院とし、それぞれ窓口となる医師等を含めて受け入れ体制を構築済みである。

## 2. 遺伝子診断体制の整備

かずさDNA研究所遺伝子検査室のコメント記載数は2021年度、400件を超えた。また、遺伝医療の現場から新規の対象疾患として、Holt-Oram症候群、Treacher Collins症候群などの追加を依頼し検査が開始された。また、全国からの診断項目追加の要望がある場合は、相談があり、結果として血友病、サラセミア、ポルフィリア原発性肺高血圧症など続々と新規項目が追加されている。この実績を基に厚生労働省も保険収載を進めている状況で、わが国の難病遺伝子診断システムが急速に充実している状況である。

## 3. 成人移行期医療の実践

2021年度の千葉こどもから財団に移行した患者は、ダウン症2例、22q11.2症候群1例、原因不明の奇形症候群1例である。財団の総合健診センターでは遅ればせながら2021年度から電子カルテの運用が始まった

。移行した患者のニーズの一つとして障害者年金の更新申請書作成がある。電子化を機に財団医事課で年金申請書の入力ファイルの作成を依頼し、実現した。実際の運用も始まった。

## D. 考察

### 1. NBS追加項目の事業化

2022年4月からの原発性免疫不全症のスクリーニングの課題はとして再採血を判断するための適切なカットオフ値の設定がある。このスクリーニングが始まっている自治体でも同じキットを使っているながらこの値はまだ統一されていない。我々はスタート時において、偽陰性を防ぐことに主眼を置くべきだと考え、0.3%と設定した。6か月程度運用してみても見直す必要があるか検討する予定である。SMAスクリーニングでは5万人近くまで検査数を積み上げているが、まだ、陽性例は検出されていない。陽性が出た場合の迅速な対応は既に整備されているので、地道にスクリーニングを進めていく予定である。

### 2. 遺伝子診断体制の整備

順調に検査項目も充実し、現場のニーズに合致した遺伝子診断体制になってきた。これまでは、体制整備の試みとして運用してきたが、検査数が急激に増加していることから、かずさDNA研究所の遺伝子検査室の人員、検査結果のコメント記載の人員などの育成、採用が喫緊の課題となってきた。増えた仕事を次世代に引き継ぐ体制整備を検討していく必要がある。

### 3. 成人移行期医療の実践

現在は私が関与している医療施設間で移行期医療の実践を試みているが、年金の更新申請等にあたっては紹介元の医療機関の情報が必要な場合が予想以上に多い事が分かった。20歳時の初回の障害者年金申請はこれまでの情報を具体的にまとめる必要がある。千葉こどもで作成するのが適切であると思われる。しかし、年金の更新等においても、記載する情報は、とても紹介状だけでは書ききれないため、過不足のな

い紹介状を記載するとともに、必要な場合は連携をして情報を追加するシステムが必要だと思われる。その情報のやり取りも個人情報保護法を遵守した方法を考える必要があると思われる。今後、考えていきたい

#### E. 結論

NBS追加項目の事業化、遺伝子診断体制の整備、成人移行期医療の実践の3点に関して現状の記載と今後の課題をまとめた。いずれも、当初の想定通り、大きな問題はなく運用が進んでいる。今後、現時点で抽出した課題の解決を考えながら進めていきたい

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

今年度は該当なし。

##### 2. 学会発表

第48回日本マスキリーニング学会

シンポジウム：新しいスクリーニングに向けた課題と提言。脊髄性筋萎縮症スクリーニングの試み

．2021年9月17日

山形小児神経研究会 SMA の新生児マスキリーニングへの組入れと課題。2021年12月10日

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

##### 1. 特許取得

なし。

##### 2. 実用新案登録

なし。

##### 3. その他

なし。



## 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」

グルコーストランスポーター1欠損症におけるケトン食療法導入後の抗てんかん薬治療の意義について

分担研究者： 青天目 信 （大阪大学大学院医学系研究科小児科学講師）

### 研究要旨

グルコーストランスポーター1欠損症では、ケトン食療法が有効であるが、ケトン食療法導入後に残存したてんかん発作に対する抗てんかん薬投与の意義は未解明である。後方視的に検討したところ、てんかんを有する Glut1DS 患者 42 名に対し、ケトン食療法が導入された患者 38 名中、発作が消失した患者は 9 名 (24%)、90%以上減少した患者は 12 名 (38%) で、非常に有意義と考えられた。ケトン食療法後も発作が残存した患者 29 名中、抗てんかん薬を追加して改善を認めた症例は 10 例あり、ケトン食療法と抗てんかん薬の併用は有用であると考えられた。

研究協力者氏名

所属機関名及び所属機関における職名

下野 九理子

大阪大学連合小児発達学研究所（小児科）

准教授

富永康仁

大阪大学連合小児発達学研究所（小児科）

助教

食療法の効果とケトン食療法開始後に残存したてんかんに対して、抗てんかん薬を追加することがどの程度有効であるかを検討した。

### B. 研究方法

大阪大学医学部附属病院に、2004年3月から2021年12月までに受診歴のある Glut1DSの患者のデータを後方視的に検討した。

（倫理面への配慮）

「グルコーストランスポーター1欠損症における臨床的特徴と長期経過に関する後方視的研究」は、大阪大学医学部附属病院観察研究倫理審査委員会にて、審査を受けて承認されている。（承認番号 15332）なお、この研究については、当院の患者については、保護者の同意を得ている。

### C. 研究結果

当院を受診歴のある Glut1DSの患者は45名で、うちてんかんを有する患者は42名であった。発作型は、欠神発作が26名、焦点意識減損発作が25名、焦点強直発作が24名、焦点起始両側強直間代発作が16名、脱力発作が2名、スパズムが1名であった。ケ

### A. 研究目的

グルコーストランスポーター1欠損症 (Glut1DS) は、血中から脳内にグルコースをとりこむ輸送体蛋白である Glut1 の機能低下による疾患で、発達遅滞、難治てんかん、種々の運動異常が中心的な症状である。てんかんや運動異常に対して、グルコースの代替エネルギーとしてケトン体を脳に供給できるケトン食療法が第1選択の治療であるが、てんかんを呈する患者の全例でてんかん発作を完全に消失させるわけではない。

Glut1欠損症のてんかんにおけるケトン

トン食療法を導入した患者は40名であった。ケトン食療法の内訳は、古典的ケトン食療法が31名、修正アトキズ食が7名、食事療法導入後に早期に脱落した患者が2名であった。

ケトン食療法を行って、てんかん発作が消失した患者は9名(24%)、90%以上減少した患者が12名(38%)、50%以上減少した患者が4名(11%)、減少率が50%に満たなかった患者が4名(11%)であった。また、食事療法開始前の発作頻度が低いため、比較できなかった患者が5名(13%)いた。

発作が残存した29名の患者の内、抗てんかん薬を追加することで発作が改善した患者は10名であった。

有効だった抗てんかん薬は、VPAが6名、LTGが1名、CLBが1名、NZPが1名であった。

#### D. 考察

Glut1DSの患者におけるてんかん発作は難治のことが多く、24%で発作消失、38%で90%以上発作を減少させたケトン食療法は、非常に有用な治療であると考えられた。また、ケトン食療法だけで発作を消失させられなかった症例でも、抗てんかん薬を追加することで発作が改善することがあった。また、逆に、抗てんかん薬のみでは発作抑制ができなくても、ケトン食療法に抗てんかん薬を併用することで発作の改善を認めため、ケトン食療法と抗てんかん薬の併用は有用と考えられた。

また、VPAやベンゾジアゼピンは、細胞実験ではGlut1の活性を低下させるという報告があり、実臨床でも投与は避けるべきであるという報告もあった。しかし、今回の検討では有効な例もあり、注意をしながら投与する意義はあると考えられた。

#### E. 結論

Glut1DSのてんかんでは、ケトン食療法は有効であり、抗てんかん薬の追加は試みるべきと考えられた。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Tanigawa J, Nabatame S, Tominaga K, Nishimura Y, Maegaki Y, Kinoshita T,

Murakami Y, Ozono K. High-dose pyridoxine treatment for inherited glycosylphosphatidylinositol deficiency. *Brain Dev* 43(6):680-7, 2021.

2. Kimizu T, Ida S, Okamoto K, Awano H, Niba ETE, Wijaya YOS, Okazaki S, Shimomura H, Lee T, Tominaga K, Nabatame S, Saito T, Hamazaki T, Sakai N, Saito K, Shintaku H, Nozu K, Takeshima Y, Iijima K, Nishio H, Shinohara M. Spinal Muscular Atrophy: Diagnosis, Incidence, and Newborn Screening in Japan. *Int J Neonatal Screen* 3(45):45, 2021.
3. 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* 58(8):505-13, 2021.
4. Yoshitomi S, Hamano SI, Hayashi M, Sakuma H, Hirose S, Ishii A, Honda R, Ikeda A, Imai K, Jin K, Kada A, Kakita A, Kato M, Kawai K, Kawakami T, Kobayashi K, Matsuishi T, Matsuo T, Nabatame S, Okamoto N, Ito S, Okumura A, Saito A, Shiraishi H, Shirozu H, Saito T, Sugano H, Takahashi Y, Yamamoto H, Fukuyama T, Kuki I, Inoue Y. Current medico-psycho-social conditions of patients with West syndrome in Japan. *Epileptic Disord* 23(4):579-89, 2021.
5. Kubota T, Nabatame S, Sato R, Hama M, Nishiike U, Mochizuki H, Takahashi MP, Takeshima T. Hemiplegic migraine type 2 caused by a novel variant within the P-type ATPase motif in ATP1A2 concomitant with a CACNA1A variant. *Brain Dev* 43(9):952-7, 2021.
6. Nabatame S The anatomical and functi

- onal rationale for conducting dysphagia rehabilitation. *Pediatr Int* 24(1):e15091, 2022.
7. Inoue Y, Hamano SI, Hayashi M, Sakuma H, Hirose S, Ishii A, Honda R, Ikeda A, Imai K, Jin K, Kada A, Kakita A, Kato M, Kawai K, Kawakami T, Kobayashi K, Matsuishi T, Matsuo T, Nabatame S, Okamoto N, Ito S, Okumura A, Saito A, Shiraishi H, Shirozu H, Saito T, Sugano H, Takahashi Y, Yamamoto H, Fukuyama T, Kuki I. Burden of seizures and comorbidities in patients with epilepsy: a survey based on the tertiary hospital-based Epilepsy Syndrome Registry in Japan. *Epileptic Disord* 24(1):82-94, 2022.
  8. Satomura Y, Bessho K, Nawa N, Kondo H, Ito S, Togawa T, Yano M, Yamano Y, Inoue T, Fukui M, Onuma S, Fukuoka T, Yasuda K, Kimura T, Tachibana M, Kitaoka T, Nabatame S, Ozono K. Novel gene mutations in three Japanese patients with ARC syndrome associated mild phenotypes: a case series. *J Med Case Rep* 16(1):60, 2022.
  9. Kishimoto K, Nabatame S, Kagitani-Shimono K, Kato M, Tohyama J, Nakashima M, Matsumoto N, Ozono K. Ketogenic diet for focal epilepsy with SPTAN1 encephalopathy. *Epileptic Disord* in press
2. 学会発表
    1. 青天目信. 患者会と進める日本レット症候群研究・治療の現状 レット症候群の臨床的研究 ガイドブック作成から見えてきたこと. 第63回 日本小児神経学会学術集会: 21. 5. 27-29, 脳と発達 2021; 53:S102
    2. 谷河純平, 青天目信, 富永康仁, 西村洋子, 前垣義弘, 木下タロウ, 村上良子, 大藪恵一. 先天性glycosylphosphatidylinositol(GPI)欠損症に対するピリドキシン大量療法. 第63回 日本小児神経学会学術集会: 21. 5. 27-29 脳と発達 2021; 53:S297
    3. 向井昌史, 青天目信, 小川勝洋, 谷河純平, 富永康仁, 下野久理子, 押野悟, 貴島晴彦, 大藪恵一. 脱力発作に対して迷走神経刺激療法が著効したLennox-Gastaut症候群の1例. 第230回 大阪小児科学会. 21. 06. 26
    4. 小川勝洋, 向井昌史, 谷河純平, 岩谷祥子, 富永康仁, 下野久理子, 青天目信, 大藪恵一. 新生児期からエベロリムスを導入した結節性硬化症のてんかん患者の一例. 第17回 日本てんかん学会近畿地方会: 21. 07. 18
    5. 鈴木健史, 伊藤祐史, 伊藤忠, 城所博之, 則竹耕治, 隈井すみれ, 鈴井良輔, 澤村文, 白木杏奈, 川口将宏, 牧祐輝, 山本啓之, 中田智彦, 青天目信, 夏目淳. グルコーストランスポーター1欠損症の歩行異常 三次元歩行解析を用いた検討. 第54回 日本てんかん学会学術集会: 21. 09. 23-25
    6. Shin Nabatame. Glucose Transporter 1 Deficiency: Past Experience, Current Status, and Future Challenges. The 22nd Annual Meeting of The Infantile Seizure Society: 21. 10. 22-24
    7. 青天目信. 難治てんかんに対するケトン食療法. 第4回中性脂肪学会: 21. 12. 04
- (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

## 分担研究課題名

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 特任教授）

### 研究要旨

先天性 GPI 欠損症(IGD)について今年度は PIGV, PIGK 欠損症が見つかり、そのうちの PIGK 欠損症は国内で初めての症例であった。GPI 生合成に関わる遺伝子として ARV1 と CPLTM1L が新たに同定されて 30 遺伝子となりそのうち 24 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ついて 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。

### 研究協力者氏名

所属機関名及び所属機関における職名

井上徳光 公立大学法人和歌山県立医科大学

分子遺伝学講座 教授

岡本伸彦 大阪府立病院機構大阪母子医療セン

ター・遺伝診療科 研究所長

高橋幸利 国立病院機構 静岡てんかん・神経

医療センター 院長

### 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、今年度同定された新規の遺伝子 CLPTM1L と ARV1 が加わり、その生合成に 29 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。現在 24 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 IGD を含めた CDG の昨年度構築した系を用いて、スクリーニングを実施し、診断基準の制定を目標とした。CDG 症例を集積し、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。また検査の継続性を担保するために検査会社に技術移転をして IGD に対するフローサイトメトリー検査と質量分析による糖鎖解析検査の保険収載を目指している。

### B. 研究方法

IGDを含めたCDGのスクリーニングについてはAMED班（代表村上良子）と協力して構築済みの系を運用した。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さらに疾患マーカーとしてCEA値を参考とした。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。母子医療センターで実施しているトランスフェリンの糖鎖解析についてエス・アール・エル社に技術移転を行い、委託検査の準備を行った。

（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

スクリーニング系にて29症例の解析を行い、IGDの疑いが4例、CDG 疑いが3例あり、遺伝子解析中である。また他機関での遺伝子解析によりIGDではPIGV, PIGK 欠損症が見つかりそれぞれの遺伝子のノックアウト細胞を用いて機能解析を行い、病的変異であることを確認した。PIGK 欠損症は日本では初めての症例である。これらはフローサイトメトリーでは異常が見られなかったため、マイルドなケースはスクリーニングで診断できない場合があり注意が必要である。CDG では SLC35A2 欠損症が見つかり糖鎖解析とノックアウト細胞を使った機能解析により病的変異であることを確認した。CDG のうちN型・ムチン型糖鎖異常症について診断基準を制定し、先天性グリコシル化異常症(狭義)として小児慢性特定疾病に認定された。

IGD については遺伝子パネル検査による遺伝子解析が保険収載された。今後スクリーニングに必要な検査を保険収載するために、トランスフェリンの糖鎖解析検査のエス・アール・エル社への技術移転を進め、ほぼ完了した。今後実際に患者サンプルの検査を委託する予定である。

#### D. 考察

IGD を含め、CDG は症状が広範で、症状から診断をすることが困難である。IGD の遺伝子パネル検査が保険収載されたことは、一歩前進であるが、症例を絞り込むためにはスクリーニング検査が必須である。残念ながら IGD のフローサイトメトリー検査の保険収載が今年度も叶わなかったため、3度目の次回にむけて準備を進める。CDG についても同様に、検査の委託を進めて実績を

積み重ね、保険収載の手続きを進める予定である。

また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い。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、その疾患の研究班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

構築したスクリーニングシステムを使ってIGD と CDGの疑い例を抽出した。遺伝子解析から見つかった症例3例について機能解析を行い、病的変異であることを確認した。CDGのうちN型・ムチン型糖鎖異常症について診断基準を制定し、先天性グリコシル化異常症として小児慢性特定疾病に認定された。IGDについては遺伝子パネル検査による遺伝子解析が保険収載された。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

Okuda, T., T. Yonekawa, Y. Murakami, T. Kinoshita, K. Matsushita, Y. Koike, M. Inoue, K. Uchida, N. Yodoya, H. Ohashi, H. Sawada, S. Iwamoto, Y. Mitani and M. Hirayama. 2021. PIGO variants in a boy with features of Mabry syndrome who also exhibits Fryns syndrome with peripheral neuropathy. *Am. J. Med. Genet.*, 185A:845-849.

Salian, S., H. Benkerroum, T. T. M. Nguyen, S. Nampoothiri, T. Kinoshita, T. M. Félix, F. Stewart, S. M. Sisodiya, Y. Murakami and P. M. Campeau. 2021. PIGF deficiency causes a phenotype overlapping with DOORS syndrome. *Hum. Genet.*, 140(6):879-884.

Tremblay-Laganière, C., Thi Tuyet Mai Nguyen, R. Maroofian, E. Ghayoor

Karimiani, S. Kirmani, F. Akbar, S. Ibrahim, B. Afroze, M. Doosti, F. Ashrafzadeh, M. Babaei, S. Efthymiou, T. Sultan, R. L. Ladda, H. M. McLaughlin, R. Truty, S. Mahida, J. Cohen, K. Baranano, F. Ismail, M. S. Patel, A. Lehman, A. C. Edmondson, A. Nagy, M. A. Walker, S. Mercimek-Andrews, Y. Maki, R. Sachdev, R. Macintosh, E. E. Palmer, G. M. S. Mancini, T. Stefan Barakat, R. Steinfeld, C. Rüscher, G. Stettner, M. Wagner, S. B. Wortmann, U. Kini, A. F. Brady, K. L. Stals, N. Ismayilova, S. Ellard, H. Houlden, T. Kinoshita, P. M. Campeau and Y. Murakami. 2021. PIGG variant pathogenicity assessment reveals characteristic features within 19 families. *Genet. Med.*, 23(10):1873-1881.

Tanigawa, J., S. Nabatame, K. Tominaga, Y. Nishimura, Y. Maegaki, T. Kinoshita, Y. Murakami and K. Ozono. 2021. High-dose pyridoxine treatment for inherited glycosylphosphatidylinositol deficiency. *Brain Dev.*, 43:680-687.

Duval, R., G. Nicolas, A. Willemetz, Y. Murakami, M. Mikdar, C. Vrignaud, H. Megahed, J.-P., Cartron, C. Masson, S. Wehbi, B. Koehl, M. Hully, K. Siquier, N. Chemlay, A. Rotig, S. Lyonnet, Y. Colin, G. Barcia, V. Cantagrel, C. Le Van Kim, O. Hermine, T. Kinoshita, T. Peyrard and S. Azouzi. 2021. Inherited glycosylphosphatidylinositol defects cause the rare Emm-negative blood phenotype and developmental disorders. *Blood*, 137(26):3660-3669.

Liu, S.-S., Y.-S. Liu, X.-Y. Guo, Y. Murakami, G. Yang, X.-D. Gao, T. Kinoshita and M. Fujita. 2021. A knockout cell library of GPI biosynthetic genes for functional studies of GPI-anchored proteins. *Commun. Biol.*, 4:777.

Guerrero Muñoz, P. A.,\* Y. Murakami,\* A. Malik, P. H. Seeberger, T. Kinoshita and D. Varón Silva. 2021. Rescue of glycosylphosphatidylinositol-anchored protein biosynthesis using synthetic

glycosylphosphatidylinositol oligosaccharides. *ACS Chem. Biol.*, 16:2297-2306.

Wang, Y., A. K. Menon, Y. Maki, Y.-S. Liu, Y. Iwasaki, M. Fujita, P. A. Guerrero, D. Varón Silva, P. H. Seeberger, Y. Murakami and T. Kinoshita. 2022. Genome-wide CRISPR screen reveals CLPTM1L as a lipid scramblase required for efficient glycosylphosphatidylinositol biosynthesis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 119: in press.

## 2. 学会発表

村上良子 第57回日本補体学会学術集会 集会長 大阪 2021 9月

村上良子 PNHの発症機序 第87回日本血液学会学術集会 教育講演 仙台(リモート)2021 9月

村上良子、真木勇太、木下タロウ GPI アンカー型タンパク質の第2マンノースを介した結合の発見: PIGG 欠損症の発症原理 第40回日本糖質学会 鹿児島 口頭発表 2021 10月

村上良子 PIGT, PIGB 変異による発作性夜間嫁グロビン尿症の自己炎症病態 第30回日本小児リウマチ学会学術集会 シンポジウム招待公演 2021 10月

村上良子 先天性 GPI 欠損症 第62回日本先天代謝異常学会学術集会 教育講演 2021. 11月  
(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・准教授）

研究要旨 先天代謝異常症の成人期における経済状況と治療の現状を検討した。新生児マススクリーニング対象疾患では、成人後の社会経済状況が改善し、経済的に自立し治療を継続している患者が増加していたが、治療用食品等を含めた経済的支援を必要とする者も1/3程度おり、成人期治療を安定して継続するためには経済的な支援策が必要である。治療中断を防ぐ支援プログラムや中断後の再開を容易とするシステムの構築も期待される。

研究協力者氏名

高野智圭<sup>1)</sup>、市野井那津子<sup>2)</sup>、小川えりか<sup>1)</sup>

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

近年ガイドラインにも先天代謝異常症の成人期における継続加療について明記されるようになった。しかし、経済的状況や合併症や後遺症など様々な要因により、治療方針があっても実施が困難な症例もみられる。新生児マススクリーニング（NBS）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、NBS対象疾患の成人期の社会・経済的状況と治療継続との関連および課題について検討した

### B. 研究方法

1977年からNBS対象疾患であるフェニルケトン尿症（PKU）、BH4欠損症、メープルシロップ尿症（MSUD）、ホモシスチン尿症（HCU）を対象疾患とし、単一施設（日本大学病院小児科）通院中の20歳以上の患者59名（男性22名、女性37名）の診断時期、性別、年齢、最終学歴、就労状況、公的医療費補助および指定難病申請の有無、受診状況、治療内容を包括的同意（日本大学病

院臨床研究審査委員会）の下に、診療録から後方視的に検討した。受診状況においては、1年間に2回以上の受診がないものを不定期、2年以上の受診歴がないものを中断とした。

### C. 研究結果

NBS開始前は6例（男性2名、女性4名）で、疾患の内訳はPKU 5名、HCU 1名、年齢は42歳から56歳（中央値 50歳）であった。NBS開始後は、53例（男性20名、女性33名）で、疾患内訳や年齢は表1に示すとおりであった。NBS前の6例の最終学歴は普通高校（通信制含む）卒が2名、支援学校等が4名で、就労し経済的自立を得られている者はいなかった。NBS開始後は、大学（就学中含む）以上が70%、普通高校卒が23%、不明7%であった。正規雇用で就労できている者が30名（57%）、非正規雇用が10名（27%）で、経済的自立を得られている者は35名（66%）であった。大学生を含め保護者が医療費や衣食住にかかる費用の一

疾患	人数	年齢	経済的 自立	一部 援助	全面 支援	不明
	(M/F)	中央値 (min-Max)				
PKU	45	29	32	12 (含学生)	0	1
	(16/29)	(20-42)				
BH4 欠損症	3	35	0	2	1	0
	(2/1)	(34-40)				
MSUD	4	34	2	1	1	0
	(2/2)	(27-37)				
HCU	1 (0/1)	26	1	0	0	0

表1：NBS開始後に新生児期に早期診断された成人患者の経済的状況

部を負担し援助を受けている者は15名（28%）、就労できず全面的に援助を受けている者も2名いた（表1）。援助の内容としては、住居費（同居も含む）や医療費があげられ、低タンパク食品等の治療用食品の一部を成人後も保護者が支払っている例が多かった。

受診回数は年4回が41%と最も多く、6回以上が28%であった。成人前から定期的に年2回以上の受診が継続できている患者は64%しかおらず、1年に2回以上の受診がない不定期通院が9%、一時中断後に受診を再開した者が21%もいた。受診が不定期となる理由として、就労による多忙や金銭的負担が大きい、小児科の受診への抵抗感があげられた。（一時）中断の理由として、当初成人期の治療の必要性を言われていなかった、医療費が高額（小児慢性特定疾病による医療費扶助がなくなった）、就学や就労による転居、通院施設の年齢制限（こども病院等）、治療ミルクを飲みたくない、などがあり、再開の理由としては、指定難病制度による医療費の軽減、治療中断による体調不良、結婚および妊娠希望、受診可能な施設が見つかったなどがあげられた。

成人後に受診医療機関の変更が必要となった者は7名で、就学や就労による転居、前医小児科での継続受診困難などの理由であった。

#### D. 考察

NBS後の診断例は、7割以上が大学・短期大学に進学し、3/4以上が就労しており、さらに半数以上は正規雇用職であり、NBS前の診断例と比較して社会・経済状況は大幅に改善している。反面、就労による多忙や通院施設が限られることから治療中断に至る例もある。社会生活をしながら治療を継続できる体制の構築が必要であると考えられる。

患者の2/3は経済的に自立し給与所得および健康保険や難病の医療費助成で治療を継続できている。しかし、住居費や治療用食品を含む医療費など、何らかの援助を受

けている患者も1/3いる。平成27年7月のPKU, MSUDに加え、令和3年11月からはHCUも指定難病となり、医療費助成が行われているが、治療用食品は対象外である。患者の理解不足や経済的に不安定で受診が不定期または（一時）中断する場合がみられており、成人期の安定した治療継続のためには、年齢にあわせた自立（自律）をめざした支援プログラムや指導を行い、十分な経済的支援策が望まれる。

ガイドラインの明記や医療費助成の拡大により、成人期の治療中断後に再開を希望する症例が増えている。速やかに専門医療機関を受診でき、再教育・経済的支援等によりスムーズに治療再開が可能となるよう、主治医がいない患者がアクセス容易な情報源や成人期の医療体制の構築が必要である。

#### E. 結論

NBS対象疾患では、NBS導入により成人後の社会経済状況が改善していた。経済的に自立し治療を継続できる患者が2/3に増加したが、一方で、医療費や治療用食品等の経済的支援を必要とする者も約1/3みられた。成人期の治療を安定して継続するためには、難病による医療費助成を含めた経済的な支援策が必要である。治療用食品の助成も望まれる。さらには、治療中断を防ぐ小児期からの自律（自立）を目指した計画的な支援プログラムおよび中断後の再開を容易とする先天代謝異常症成人診療システム（ネットワーク）などの構築も期待される。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

石毛美夏:他科と連携したプレコンセプションケアと産後ケア 内科医/小児科医との連携 移行期医療への対応 代謝疾患. 周産期医学 51(4) 615-7, 2021. 04

石毛美夏:移行期医療の現状と課題について 先天代謝異常症. 小児科臨床 74(6). 679-82, 2021. 06

石毛美夏:成長に合わせた自立・自律支援 専門領域の自律支援 先天代謝異常症. 小児内科 53(8). 1257-60, 2021. 08



## 2. 学会発表

石毛美夏:先天代謝異常症の成人移行支援-  
これまでとこれから- 先天代謝異常患児へ  
の成人移行支援の実際. 第62回日本先天代  
謝異常学会. 2021.11.6 (名古屋)

## 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  
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

昨年までの本分担研究の結果，成人期ウイルソン病症例に対する医療においては複数の診療科が連携して対応する事が重要であることが判明した．これを受け，成人ウイルソン病症例を診療することが可能な脳神経内科，精神科ならびに産科の医療機関リストを作成する事を目的に全国調査を開始した．

研究協力者氏名

所属機関名及び所属機関における職名

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．昨年までの本研究の結果，ほとんどの成人ウイルソン病症例が複数の科を受診していることが明らかとなった．この結果を受け，成人ウイルソン病症例を診療することが可能な医療機関のリストを作成し，本症患者やその家族，ならびに本症患者の診療を行っている医師に情報提供することを目的として全国調査を開始した．

B. 研究方法

全国200床以上の病院の①神経内科，②精神科ならびに③産科を対象とする．なお消化器内科に関しては他施設で調査が行われていたため今回は対象外とした．東日本，中日本ならびに西日本それぞれの「病院

年鑑」を用いて検索を行った．これらの診療科・医療機関に対し，①成人ウイルソン病患者の診療が可能か否か，②もし可能であればその情報を現在開設準備中の「日本ウイルソン病研究会」のホームページに掲載することが可能か否かのアンケートを行う．

（倫理面への配慮）

本調査は、「人を対象とする医学系研究」には該当せず，倫理審査の対象外であることを東邦大学医療センター大橋病院倫理委員会に確認済みである．

C. 研究結果

検索の結果，全国で約1,700施設，3,200診療科が調査対象となった．本年度はそのうち2,500診療科に対してアンケート用紙の送付を行った．

D. 考察

成人ウイルソン病症例が受診を必要あるいは希望する診療科としては，消化器（肝臓）内科，脳神経内科ならびに精神科が挙げられる．また，妊娠・出産を希望する女性症例も少なくないため産科の受診も必要となる．しかし，ウイルソン病友の会全国大会での聞き取りなどから，「ウイルソン病ということで受診あるいは診療継続を断られる」ことも少なくないことが分かっている．これらの診療科の受診リストを作成

して情報提供することにより、スムーズな移行期医療や合併症状・疾患に対する診療を行えるようになることが期待される。

#### 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。全国のウイルソン病患者診療可能医療機関リストはその一助となると期待される。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

清水教一：銅代謝異常（Wilson 病，Menkes 病）の治療．小児科診療 84： 1817-1820，2021

清水教一：金属代謝異常症．小児科診療 84： 1789-1793，2021

清水教一：ATP7B（関連疾患：Wilson 病）．小児科診療 84： 1517-1519，2021

##### 2. 学会発表

林歩実，西原明子，服部美来，宇都宮真司，星野廣樹，小西弘恵，清水教一，青木継稔：成人期の Wilson 病医療における課題に関する検討．第 62 回日本先天代謝異常学会学術集会．名古屋，2021.11  
(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

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レイアウト

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	代謝異常症が原因で発症する脳症～代謝性脳症～		2020年度 JaSMIn通信 特別記事リーフレット	JaSMIn 事務局	東京	2021	20-24
志村 優 村山 圭	疾患 3先天代謝異常	水口 雅 山形 崇倫	クリニカルガイド 小児科専門医の診断・治療	南山堂	東京	2021	382-389
村山 圭	各論◇治療 5ミトコンドリア病	日本小児集中治療研究会	小児救急・ICUピックアップ5内分泌・代謝救急疾患	メディカル・サイエンス・インターナショナル	東京	2021	161-167
笹井英雄	ケトン体、遊離脂肪酸	日本小児集中治療研究会	小児救命救急・ICUピックアップシリーズ『⑤内分泌・代謝救急疾患』	メディカル・サイエンス・インターナショナル	東京	2021	81-88
青天目信	FOXG1欠損症(先天型Rett症候群).	厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業遺伝性白質疾患・知的障害をきたす疾患の診断・治療・研究システム構築班	画像で診る遺伝性白質疾患	診断と治療社	東京	2021	56-57
青天目信	グルタル酸尿症1型(GA1)	厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業遺伝性白質疾患・知的障害をきたす疾患の診断・治療・研究システム構築班	画像で診る遺伝性白質疾患	診断と治療社	東京	2021	78-79
清水教一	Wilson病	下畑享良	脳神経内科診断ハンドブック	中外医学社	東京	2022	293-296

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
Kinoshita Y, Momosaki K, Matsumoto S, Murayama K, Nakamura K	Severe metabolic acidosis with cardiac involvement in DNMI1L-related mitochondrial encephalopathy.	Pediatr Int.	64(1)	e14879 doi: 10.1111/ped.14879.	2022
Mori T, Ishikawa A, Shigetomi H, Fukuda T, Sugie H	A novel PHKA2 variant in a Japanese boy with glycogen storage diseases type IXa	Pediatr Int.	64(1)	e14839.	2022
Sasai H, Goto H, Kawashiri M, Kuwahara T.	Long QT as a first sign for propionic acidemia in a 10-year-old girl	Pediatr Int.	64(1)	e14752	2022
Nabatame S	The anatomical and functional rationale for conducting dysphagia rehabilitation.	Pediatr Int	24(1)	e15091	2022
Sugihara K, Yuasa M, Isozaki Y, Hata I, Ohshima Y, Hamazaki T, Kakiuchi T, Arao M, Igarashi N, Kotani Y, Fukuda T, Kagawa R, Tajima G, Shigematsu Y	Severity estimation of very-long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency via <sup>13</sup> C-fatty acid loading test	Pediatr Res	Feb 8	doi: 10.1038/s41390-022-01979-z	2022
Iwai M, Yoshimatsu H, Naramura T, Imamura H, Nakamura T, Sakamoto R, Inoue T, Tanaka K, Matsumoto S, Nakamura K, Mitsubuchi H	Procalcitonin is associated with postnatal respiratory condition severity in preterm neonate.	Pediatr Pulmonol.		doi: 10.1002/ppul.25846.	2022

Osawa Y, Kobayashi H, Tajima G, Hara K, Yamada K, Fukuda S, Hasegawa Y, Aisaki J, Yuasa M, Hata I, Okada S, Shigematsu Y, Sasai H, Fukao T, Takizawa T, Yamaguchi S, Taketani T.	The frequencies of very long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency genetic variants in Japan have changed since the implementation of expanded newborn screening	Mol Genet Metab.	Online ahead of print. (2022 Mar 25)		2022
Yoshimitsu Osawa, Hironori Kobayashi, et.al	The frequencies of very long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency genetic variants in Japan have changed since the implementation of expanded newborn screening	Mol Genet Metab	In-press		2022
Fujisawa C, Kodama H, Sato Y, Mimaki M, Yagi M, Awano H <sup>3</sup> , Matuo M, Shintaku H, Yoshida S, Takayanagi M, Kubota M, Takahasi A, Akasaka Y	Early clinical signs and early treatment in patients with Menkes disease	Mol Genet Metab Rep	31	100849. doi: 10.1016/j.ymgmr.2022.100849.	2022
Nohara F, Tajima G, Sasai H, Makita Y	MCAD deficiency caused by compound heterozygous pathogenic variants in ACADM	Human Genome Variation	9(1)	2	2022
Kashiki T, Kido J, Momosaki K, Kusunoki S, Ozasa S, Nomura K, Imai-Okazaki A, Tsuruoka T, Murayama K, Koga Y, Nakamura K	Mitochondrial DNA depletion syndrome with a mutation in SLC25A4 developing epileptic encephalopathy: A case report.	Brain Dev.	44(1)	56-62. doi: 10.1016/j.braindev.2021.08.005.	2022

Kido J, Haberle J, Sugawara K, Tanaka T, Nagao M, Sawada T, Wada Y, Numakura C, Murayama K, Watanabe Y, Kojima-Ishii K, Sasai H, Kosugiyama K, Nakamura K.	Clinical manifestation and long-term outcome of citrin deficiency: Report from a nationwide study in Japan	J Inherit Metab Dis.	Epub 2022 Feb 25.	431-444	2022
Wada Yoichi, Arai - Ichinoi Natsuko, Kikuchi Atsuo, Kure Shigeo	$\beta$ - Galactosidase therapy can mitigate blood galactose elevation after an oral lactose load in galactose mutarotase deficiency.	J Inherit Metab Dis	45	334-339	2022
Mashima R, Okuyama T, Ohira M.	Physiology and Pathophysiology of Heparan Sulfate in Animal Models: Its Biosynthesis and Degradation.	Int J Mol Sci.	23(4)	1963	2022
Mashima R, Okuyama T, Ohira M.	Physiology and Pathophysiology of Heparan Sulfate in Animal Models: Its Biosynthesis and Degradation.	Int J Mol Sci.	23(4)	1963	2022
Takahashi Y, Ota A, Tohyama J, Kirino T, Fujiwara Y, Ikeda C, Tanaka S, Takahashi J, Shinoki T, Shiraga H, Inoue T, Fujita H, Bonno M, Nagao M, Kaneko H.	Different pharmacoresistance of focal epileptic spasms, generalized epileptic spasms, and generalized epileptic spasms combined with focal seizures.	Epilepsia Open	7(1)	85-97	2022

Inoue Y, Hamano SI, Hayashi M, Sakuma H, Hirose S, Ishii A, Honda R, Ikeda A, Imai K, Jin K, Kada A, Kakita A, Kato M, Kawai K, Kawakami T, Kobayashi K, Matsuishi T, Matsuo T, Nabatame S, Okamoto N, Ito S, Okumura A, Saito A, Shiraishi H, Shirozu H, Saito T, Sugano H, Takahashi Y, Yamamoto H, Fukuyama T, Kuki I.	Burden of seizures and comorbidities in patients with epilepsy: a survey based on the tertiary hospital-based Epilepsy Syndrome Registry in Japan.	Epileptic Disord	24(1)	82-94	2022
Satomura Y, Bessho K, Nawa N, Kondo H, Ito S, Togawa T, Yano M, Yamano Y, Inoue T, Fukui M, Onuma S, Fukuoka T, Yasuda K, Kimura T, Tachibana M, Kitaoka T, Nabatame S, Ozono K.	Novel gene mutations in three Japanese patients with ARC syndrome associated mild phenotypes: a case series.	J Med Case Rep	16(1)	60	2022
笹井英雄	三頭酵素欠損症	新薬と臨床	71(2)	65-72	2022
但馬剛, 此村恵子	新規疾患の新生児マススクリーニングに関する海外と我が国の現状と課題	日本小児科学会雑誌	126(1)	25-34	2022
但馬剛	新生児マススクリーニングの対象疾患拡充に関する現状と展望	日本新生児成育医学会雑誌	34(1)	35-40	2022



Kido J, Matsumoto S, Häberle J, Nakajima Y, Wada Y, Mochizuki N, Murayama K, Lee T, Mochizuki H, Watanabe Y, Horikawa R, Kasahara M, Nakamura K	Long-term outcome of urea cycle disorders: Report from a nationwide study in Japan	J Inherit Metab Dis.	44(4)	826-837	2021
Kido J, Matsumoto S, Häberle J, Inomata Y, Kasahara M, Sakamoto S, Horikawa R, Tanemura A, Okajima H, Suzuki T, Nakamura K	Role of liver transplantation in urea cycle disorders: Report from a nationwide study in Japan.	J Inherit Metab Dis.	44(6)	1311-1322	2021
Kohrogi K, Hino S, Sakamoto A, Anan K, Takase R, Araki H, Hino Y, Araki K, Sato T, Nakamura K, Nakao M	LSD1 defines erythroleukemia metabolism by controlling the lineage-specific transcription factors GATA1 and C/EBP $\alpha$ .	Blood Adv.	5(9)	2305-2318	2021
Hama R, Kido J, Sugawara K, Nakamura T, Nakamura K	Hyperprolinemia type I caused by homozygous p.T466M mutation in PRODH.	Hum Genome Var.	8(1)	28 doi: 10.1038/s41439-021-00159-5.	2021
Kido J, Matsumoto S, Takeshita E, Hayasaka C, Yamada K, Kagawa J, Nakajima Y, Ito T, Iijima H, Endo F, Nakamura K	Current status of surviving patients with arginase 1 deficiency in Japan.	Mol Genet Metab Rep.		doi: 10.1016/j.ymgmr.2021.100805.	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		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.	J Med Case Rep.	75	15(1) doi: 10.1186/s13256-020-02658-5.	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
Norioka R, Tobisawa S, Nishigori R, Kuhara T, Yazaki M, Nagao M, Ohura T, Takai Y, Funai A, Miyamoto K, Kawata A, Takahashi K.	Saccharopinuria accompanied by hyperammonemia and hypercitrullinemia presented with elderly-onset epilepsy, progressive cognitive decline, and gait ataxia.	Intractable & Rare Diseases Research	10(2)	126-130	2021
Bo R, Awano H, Yamada K, Ooi M, Okata Y, Bitoh Y, Mizobuchi S, Iijima K	The perioperative transition of serum biomarkers of a 1.5-year-old boy with very-long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency	Mol Genet Metab Rep	19:27:	100760	2021
Munekane A, Ohsawa Y, Fukuda T, Nishimura H, Nishimatsu SI, Sugie H, Saito Y, Nishino I, Sunada Y.	Maximal Multistage Shuttle Run Test-induced Myalgia in a Patient with Muscle Phosphorylase B Kinase Deficiency.	Intern Med.	Online ahead of print	PMID: 34615823	2021.
Nakama M, Otsuka H, Sasai H, Ohnishi H, Morishige K.-I.	short sequence within AluSx induces downstream exon skipping in an ACAT1 minigene model.	All Life.	14(1)	869-873	2021

Shimozawa N, Takashima S, Kawai H, Kubota K, Sasai H, Orii K, Ogawa M, Ohnishi H.	Advanced Diagnostic System and Introduction of Newborn Screening of Adrenoleukodystrophy and Peroxisomal Disorders in Japan	Int J Neonatal Screen.	7(3)	58	2021
Matsumoto H, Kawashima N, Yamamoto T, Nakama M, Otsuka H, Ago Y, Sasai H, Kubota K, Ozeki M, Kawamoto N, Esaka Y, Ohnishi H.	In vitro functional analysis of four variants of human asparagine synthetase	J Inherit Metab Dis	44(5)	1226-1234	2021
Kido J, Mitsubuchi H, Watanabe T, Sugawara K, Sasai H, Fukao T, Nakamura K.	A female patient with GSD IXc developing multiple and recurrent hepatocellular carcinoma: a case report and literature review	Hum Genome Var.	8(1)	45	2021
Tajima G, Kagawa R, Sakura F, Nakamura-Utsunomiya A, Hara K, Yuasa M, Hasegawa Y, Sasai H, Okada S.	Current Perspectives on Neonatal Screening for Propionic Acidemia in Japan: An Unexpectedly High Incidence of Patients with Mild Disease Caused by a Common PCCB Variant	Int J Neonatal Screen.	7(3)	35	2021
Miyazaki T, Ozeki M, Sasai H, Ohnishi H.	Propranolol for infantile hemangiomas with hyperinsulinemic hypoglycemia	Pediatr Int.	63(6)	724-725	2021
Yamagishi T, Kudo T, Oyumi M, Sakamoto Y, Takahashi K, Akashi T, Kobayashi S, Kawakami T, Goda H, Sato Y, Mimaki M, Kodama H, Munakata M, Makino K, Takahashi H, Fukami T, Ito K	Pharmacokinetics of CuGTSM, a Novel Drug Candidate, in a Mouse Model of Menkes Disease	Pharm Res	38	1335-1340	2021

Kodama H, Anan Y, Izumi Y, Sato Y, Ogra Y	Copper and zinc concentrations in the breast milk of mothers undergoing treatment for Wilson's disease: a prospective study	BMJ Paediatrics Open	e000948.	doi:10.1136/bmjpo-2020-00094	2021
Ohira M, Kikuchi E, Mizuta S, Yoshida N, Onodera M, Nakanishi M, Okuyama T, Mashima R.	Production of therapeutic iduronate-2-sulfatase enzyme with a novel single-stranded RNA virus vector.	Genes Cells.	891-904	26(11)	2021
Koto Y, Sakai N, Lee Y, Kakee N, Matsuda J, Tsuboi K, Shimozawa N, Okuyama T, Nakamura K, Narita A, Kobayashi H, Uehara R, Nakamura Y, Kato K, Eto Y.	Prevalence of patients with lysosomal storage disorders and peroxisomal disorders: A nationwide survey in Japan.	Mol Genet Metab.	277-288	133(3)	2021
Giugliani R, Martins AM, Okuyama T, Eto Y, Sakai N, Nakamura K, Morimoto H, Minami K, Yamamoto T, Yamaoka M, Ikeda T, So S, Tanizawa K, Sonoda H, Schmidt M, Sato Y.	Enzyme Replacement Therapy with Pabinafusp Alfa for Neuronopathic Mucopolysaccharidosis II: An Integrated Analysis of Preclinical and Clinical Data.	Int J Mol Sci.	22(20)	10938	2021
Kagawa R, Tajima G, Maeda T, Sakura F, Nakamura-Utsunomiya A, Hara K, Nishimura Y, Yuasa M, Shigematsu Y, Tanaka H, Fujihara S, Yoshii C, Okada S	Pilot study on neonatal screening for methylmalonic acidemia caused by defects in the adenosylcobalamin synthesis pathway and homocystinuria caused by defects in homocysteine remethylation	International Journal of Neonatal Screening	7(3)	39	2021
Shigematsu Y, Yuasa M, Ishige M, Nakajima H, Tajima G	Development of second-tier liquid chromatography-tandem mass spectrometry analysis for expanded newborn screening in Japan	International Journal of Neonatal Screening	7(3)	44	2021

Tanigawa J, Nabatame S, Tominaga K, Nishimura Y, Maegaki Y, Kinoshita T, Murakami Y, Ozono K.	High-dose pyridoxine treatment for inherited glycosylphosphatidylinositol deficiency.	Brain Dev	43(6)	680-7	2021
Kimizu T, Ida S, Okamoto K, Awano H, Niba ETE, Wijaya YOS, Okazaki S, Shimomura H, Lee T, Tominaga K, Nabatame S, Saito T, Hamazaki T, Sakai N, Saito K, Shintaku H, Nozu K, Takeshima Y, Iijima K, Nishio H, Shinohara M.	Spinal Muscular Atrophy: Diagnosis, Incidence, and Newborn Screening in Japan.	Int J Neonatal Screen	3(45)	45	2021
Itai T, Miyatake S, Taguri M, and Nabatame S. et.al	Prenatal clinical manifestations in individuals with COL4A1/2 variants.	J Med Genet	58(8)	505-13	2021
Yoshitomi S, Hamano SI, Hayashi M, and Nabatame S. et.al	Current medico-psychosocial conditions of patients with West syndrome in Japan.	Epileptic Disord	23(4)	579-89	2021
Kubota T, Nabatame S, Sato R, Hama M, Nishiike U, Mochizuki H, Takahashi MP, Takeshima T.	Hemiplegic migraine type 2 caused by a novel variant within the P-type ATPase motif in ATP1A2 concomitant with a CACNA1A variant.Br	Brain Dev	43(9)	952-7	2021
Kishimoto K, Nabatame S, Kagitani-Shimono K, Kato M, Tohyama J, Nakashima M, Matsumoto N, Ozono K.	Ketogenic diet for focal epilepsy with SPTAN1 encephalopathy.	Epileptic Disord	In press		

Okuda, T., T. Yonekawa, Y. Murakami, T. Kinoshita, K. Matsushita, Y. Koike, M. Inoue, K. Uchida, N. Yodoya, H. Ohashi, H. Sawada, S. Iwamoto, Y. Mitani and M. Hirayama.	PIGO variants in a boy with features of Mabry syndrome who also exhibits Fryns syndrome with peripheral neuropathy.	Am. J. Med. Genet.,	185A	845-849	2021
Salian, S., H. Benkerroum, T. T. M. Nguyen, S. Nampoothiri, T. Kinoshita, T. M. Félix, F. Stewart, S. M. Sisodiya, Y. Murakami and P. M. Campeau.	PIGF deficiency causes a phenotype overlapping with DOORS syndrome.	Hum. Genet.	140(6)	879-884	2021
Tremblay-Laganière, C., et al, P. M. Campeau and Y. Murakami(correspondence).	PIGG variant pathogenicity assessment reveals characteristic features within 19 families.	Genet. Med.	23(10)	1873-1881.	2021
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
松井美樹,小林弘典	治療可能な先天代謝異常症を診断しよう!: 診断のポイント 脂肪酸代謝異常症	小児科診療	84巻12号	1769-1774	2021
青天目信	【小児遺伝子疾患事典】代謝疾患 SLC2A1(関連疾患:グルコーストランスポーター1欠損症)	小児科診療	81(11)	1566-1568	2021
清水教一	銅代謝異常 (Wilson病, Menkes病) の治療	小児科診療	84	1817-1820	2021
清水教一	金属代謝異常	小児科診療	84	1789-1793	2021
清水教一	ATP7B (関連疾患: Wilson病)	小児科診療	84	1517-1519	2021
新宅治夫, 岡本駿吾, 濱崎考史	【私の処方2021】内分泌・代謝疾患の処方 有機酸代謝異常症	小児科臨床	74(増刊)	1934-1938	2021
石毛美夏	移行期医療の現状と課題について 先天代謝異常症	小児科臨床	74(6)	679-682	2021

石毛美夏	成長に合わせた自立・自律支援 専門領域の自律支援 先天代謝異常症	小児内科	53(8)	1257-1260	2021
濱崎考史	【新生児マススクリーニングと治療の最前線】フェニルケトン尿症	遺伝子医学	11(3)	33-40	2021
小林弘典,大澤好充	新生児マススクリーニングと治療の最前線：VLCAD欠損症	遺伝子医学	11巻3号	56-60	2021
笹井英雄	遺伝学的検査のエビデンス創出	遺伝子医学	11(3)	27-32	2021
但馬剛, 笹井英雄	プロピオン酸血症	遺伝子医学	11(3)	49-55	2021
但馬剛, 笹井英雄	新生児マススクリーニングと治療の最前線：プロピオン酸血症	遺伝子医学	11(3)	49-55	2021
濱崎考史	【周産期医学必修知識(第9版)】先天性アミノ酸代謝異常症	周産期医学	51(増刊)	901-904	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
石毛美夏	他科と連携したプレコンセプションケアと産後ケア 内科医/小児科医との連携 移行期医療への対応 代謝疾患	周産期医学	51(4)	615-617	2021
小杉山清隆、白石秀明、長尾雅悦、田中藤樹、石川貴雄、吉永美和、和田光祐、野町祥介、細海伸仁、山口亮、松本志郎、城戸淳	アルギニノコハク酸単独の上昇を認めたアルギニノコハク酸尿症の新生児マススクリーニング発見例	日本マススクリーニング学会誌	31(3)	317-325	2021
香川礼子,但馬剛,佐倉文祥,原圭一,田中広美,藤原紗季,吉井千代子,岡田賢	新生児マススクリーニングでガラクトース血症を契機に発見された胆道閉鎖症の3例	日本マススクリーニング学会誌	31(1)	33-39	2021
増田知佳,坊亮輔,栗野宏之,小林弘典,但馬剛,飯島一誠	ピボキシル基含有抗菌薬内服母体から出生したイソ吉草酸血症の1例	日本マススクリーニング学会誌	31(1)	41-47	2021

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, 久保田一生, 大西秀典, 高島茂雄, 下澤伸行	小児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誌	31(1)	59-67	2021
但馬剛	新規疾患の新生児マススクリーニングに関する海外と我が国の現状と課題	日本マススクリーニング学会誌	31(3)	11-21	2021
新宅治夫	先天性代謝異常症の栄養食事指導について メチルマロン酸血症と尿素サイクル異常症を中心に	New Diet Therapy	37(2)	99	2021
石川貴雄, 吉永美和, 和田光祐, 野町祥介, 細海伸仁, 山口 亮, 長尾雅悦, 田中藤樹, 小杉山清隆.	新生児マススクリーニング代謝異常症検査結果 (2020年度)	札幌市衛生研究所年報 第48号	48	42-48	2021
長尾雅悦	アミノ酸代謝異常症	糖尿病・内分泌代謝科	53(4)	362-369	2021
山田健治	脂肪酸代謝異常症に対するベザフィブラートの有効性	糖尿病・内分泌代謝科	53(4)	438-444	2021
杉山 洋平 村山 圭	先天代謝異常症のガイドライン	糖尿病・内分泌代謝科	53(4)	459 - 464	2021
児玉浩子, 岡山和代	(Wilson病患者) アンケート調査からみた移行期医療の課題	肝胆膵	82	405-412	2021
山口清次, 但馬剛	自治体の枠を超えた新生児スクリーニングの標準化・効率化	公衆衛生情報	51(3)	10-12	2021



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 小川 久雄

次の職員の令和3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 (所属部署・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)
人を対象とする生命科学・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"/>
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"/>
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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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。

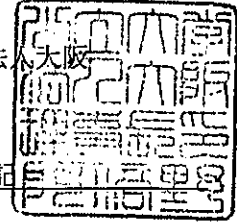
令和4年3月22日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 公立大学法

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3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 (所属部署・職名) 大阪市立大学大学院医学研究科・教授  
(氏名・フリガナ) 濱崎考史・ハマザキタカシ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・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"/>
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"/>
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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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4年3月28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3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 (所属部署・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)
人を対象とする生命科学・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"/>
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"/>
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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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3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・非常勤講師  
(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)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針(※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	東京女子医科大学	<input type="checkbox"/>
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"/>
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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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 長尾 雅悦

次の職員の令和3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 (所属部署・職名) 小児遺伝代謝センター ・ 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)
人を対象とする生命科学・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"/>
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"/>
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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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4年4月6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 中島 弘道

次の職員の令和3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 (所属部署・職名) 代謝科 部長

(氏名・フリガナ) 村山 圭 (ムラヤマ ケイ)

#### 4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・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"/>
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"/>
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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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 4 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

次の職員の令和3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 (所属部署・職名) 医学部附属病院・講師  
(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)
人を対象とする生命科学・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"/>
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"/>
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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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 4 年 3 月 23 日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 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3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 (所属部署・職名) 医学部医学科寄附講座(浜松成育医療学)・特任教授  
(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)
人を対象とする生命科学・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"/>
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"/>
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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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3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 (所属部署・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)
人を対象とする生命科学・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"/>
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"/>
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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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 藤田医科大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 湯澤 由紀夫

次の職員の令和3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 (所属部署・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)
人を対象とする生命科学・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"/>	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"/>
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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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 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3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 (所属部署・職名) 健康科学研究科・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)
人を対象とする生命科学・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"/>
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"/>
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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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4年3月17日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 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3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 (所属部署・職名) 大学院医学系研究科・教授  
(氏名・フリガナ) 高橋 勉 (タカハシ ツトム)

#### 4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入(※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査(※2)
人を対象とする生命科学・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"/>
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"/>
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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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 4 年 3 月 31 日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立研究開発法人国立成育医療研究センター

所属研究機関長 職名 理事長

氏名 五十嵐 隆

次の職員の令和3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 (所属部署・職名) 臨床検査部・統括部長  
(氏名・フリガナ) 奥山 虎之・オクヤマ トラユキ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・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"/>
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"/>
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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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 4 年 3 月 31 日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立研究開発法人  
国立成育医療研究センター

所属研究機関長 職 名 理事長

氏 名 五十嵐 隆

次の職員の令和3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 (所属部署・職名) 研究所 マ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)
人を対象とする生命科学・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"/>
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"/>
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 (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"/>	国立成育医療研究センター	<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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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3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 (所属部署・職名) 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)
人を対象とする生命科学・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"/>	医学研究院倫理審査委員会	<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"/>
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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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4年2月14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 熊ノ郷 淳

次の職員の令和3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 (所属部署・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)
人を対象とする生命科学・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"/>
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"/>
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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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

所属研究機関長 職 名 微生物病研究所 所長

氏 名 岡田 雅人

次の職員の令和3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 (所属部署・職名) 微生物病研究所・特任教授  
(氏名・フリガナ) 村上 良子・ムラカミヨシコ

## 4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・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"/>
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"/>
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: 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"/>

(※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)

2022年10月より倫理指針が改正され人を対象とする生命科学・医学系研究に遺伝子解析が含まれた。

(※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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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。

国立保健医療科学院長 殿

機関名 日本大学

所属研究機関長 職 名 医学部長

氏 名 木下 浩 作

次の職員の令和3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 (所属部署・職名) 医学部・准教授  
(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)
人を対象とする生命科学・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"/>
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"/>
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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

## 5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

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

## 6. 利益相反の管理

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

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

機関名 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 3 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 (所属部署・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)
人を対象とする生命科学・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"/>
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"/>
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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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。