

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4年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 中村 公俊

令和5(2023)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 欠損症における従来の診断基準および診断カテゴリーの問題点抽出と改訂
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
・ ホモシチン尿症 1 型の新たな新生児マススクリーニング指標
長尾雅悦 国立病院機構北海道医療センター 小児遺伝代謝センター 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
小須賀基通 国立成育医療研究センター遺伝診療センター遺伝診療科 診療部長
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. 新生児スクリーニングの海外との比較に基づいた課題整理
大石公彦 東京慈恵会医科大学小児科学講座 教授
15. 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
16. 先天代謝異常症の移行期医療と成人期の医療体制に関する研究
・ GLUT1 欠損症の重症度予測、早期介入の効果判定基準、重症度寄与因子に関する研究
青天目 信 大阪大学大学院医学系研究科小児科学 講師
17. 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
18. 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
19. ウイルソン病の成人期の課題に関する研究
清水教一 東邦大学医学部 教授

Ⅲ 研究成果の刊行に関する一覧表

Ⅳ 倫理審査等報告書の写し

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

研究代表者： 中村公俊 熊本大学大学院生命科学研究部 教授

研究要旨

令和4年度の研究では対象となる47疾患について、(1)本研究班で作成し学会で承認された診療ガイドラインの改定と、新規のガイドラインの策定、(2)移行期医療と成人期の診療体制に特化した診療ガイドの作成、(3)先天代謝異常症の患者登録制度への登録の推進、患者会の支援および海外の患者会、登録制度との連携、(4)新生児スクリーニングと特殊ミルク制度に関する課題整理をおこなった。

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、本研究班が作成、日本先天代謝異常学会編として発行された「新生児マススクリーニング対象疾患等診療ガイドライン2019」（診断と治療社）の25疾患+2つの病態の改訂作業に着手し、さらに、新規の診療ガイドラインとして残りの21疾患についてガイドラインを改訂または新規に作成し、理事会承認を申請した。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。その一部はガイドラインの新規作成、改訂作業に加筆している。これらのガイドライン作成などの結果として、当研究班の対象疾患のひとつであるホモシスチン尿症が新たに指定難病（指定難病337）に追加され、それに伴ってホモシスチン尿症、メチオニン血症の診療ガイドラインの改訂を行っている。患者登録制度の推進と患者会の支援については、先天代謝異常症患者登録制度（JaSMIn）において、新たに21名の患者登録を達成し、総登録者数は1,752名となった。患者会の支援として、令和5年1月28日にはハイブリッド形式にて合同患者会「第9回先天代謝異常症患者会フォーラム」をTKP ガーデンシティプレミアム田町にて開催した。さらに新生児代謝スクリーニングと特殊ミルク制度に関する課題整備については、新生児スクリーニングにおける新規の診断指標を検討し、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」を出版後、その活用について学会での講演等を行い周知に努めた。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。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疾患について依頼があり対応した。厚労科研和田班から、「指定難病の各疾患群ごとの共通の重症度基準策定の試み」についての依頼を受け、中村班以外の研究班とも連携して、代謝疾患43疾患の重症度分類について共通の基準を用いることが可能な疾病と独自の基準が必要となる疾病についての分類をおこない和田班に報告した。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、研究班の目的や班の構成、課題や成果を公表し、承認されたガイドラインを掲載している。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 大阪公立大学大学院医学研究科 教授
- 和田陽一 東北大学病院 助教
- 伊藤 康 東京女子医科大学医学部 非常勤講師
- 長尾雅悦 国立病院機構北海道医療センター 小児遺伝代謝センター 院長
- 村山 圭 千葉県こども病院代謝科 部長
- 小林弘典 島根大学医学部附属病院検査部

講師

- 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
- 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
- 伊藤哲哉 藤田医科大学医学部 教授
- 児玉浩子 帝京平成大学大学院 特任教授
- 高橋 勉 秋田大学大学院医学系研究科 教授
- 小須賀基通 国立成育医療研究センター遺伝

診療センター遺伝診療科 診療部長

- 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
- 大石公彦 東京慈恵会医科大学小児科学講座 教授
- 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 教授

研究協力者

- 新宅治夫 大阪公立大学大学院特任教授
- 呉 繁夫 宮城県立こども病院 院長
- 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 教授
- 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
- 戸恒恵理子 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 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 医長
- 長谷川有紀 松江赤十字病院小児科 部長
- 山田健治 大田市立病院 部長
- 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 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
- 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
- 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 非常勤講師
- 青山友佳 中部大学生命健康科学部臨床工学科 准教授
- 仲間美奈 近畿大学理工学部生命科学科 講師
- 吾郷耕彦 デュポン小児病院 Post Doctoral Researcher
- 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
- 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/埼玉医科大学ゲノム医療科
- 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 広島市立北部医療センター安佐市民病院小児科 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
- 沼倉周彦 埼玉医科大学病院ゲノム医療科/小児科 准教授
- 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 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
- 星野廣樹 東邦大学医学部小児科学講座 (佐倉) 非常勤医師
- 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
- 雨宮歩実 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
- 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 助教
- 遠藤文夫 熊本大学大学院生命科学研究部 名誉教授
- 松本志郎 熊本大学大学院生命科学研究部 准教授
- 城戸 淳 熊本大学病院小児科 講師
- 澤田貴彰 熊本大学大学院生命科学研究部 特任助教

A. 研究目的

本研究では遺伝性難病である先天代謝異常症患者の生涯にわたる診療を支援するためのガイドラインの作成・改訂と、診療体制の整備をおこなうことを目的としている。そのために、診断および治療の実態を継続的に調査し、客観的診断基準や重症度分類を検証するとともに、診療ガイドラインとして標準化し出版・公開することとした。日本小児科学会、日本先天代謝異常学会、日本マススクリーニング学会などの関連委員会と連携し、(1) 本研究班で作成し学会で承認された診療ガイドラインの改定と、新規のガイドラインの策定、(2) 移行期医療と成人期の診療体制に特化した診療ガイドの作成、(3) 先天代謝異常症の患者登録制度への登録の推進、患者会の支援および海外の患者会、登録制度との連携、(4) 新生児スクリーニングと特殊ミルク制度に関する課題整理をおこなった。

特殊ミルクによる治療の対象となる疾患、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、 β ケトチオラーゼ欠損症などのケトン体代謝異常症、グルコーストランスポーター (GLUT) 1 欠損症、セピアプテリン還元酵素欠損症などのピオプテリン代謝障害、糖原病、ウイルソン病などの金属代謝異常症、リジン尿性蛋白不耐症、先天性葉酸吸収不全、ガラクトース-1-リン酸ウリジルトランスフェラーゼ欠損症などの糖代謝異常症、先天性胆汁酸代謝異常症、GPI 欠損症である。

令和4年度の研究では、(1) 対象となる47疾病のガイドラインの改定または新規ガイドラインの作成、(2) 移行期医療と成人期の診療体制の整備に向けた調査と診療モデルの作成、(3) 年間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改訂・新規作成を予定どおり進めて、日本先天代謝異常学会の理事会承認を申請した。令和 5 年度に診断と治療社から出版される予定である。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ポーター (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。対象となる 25 疾患+2 つの病態は以下のとおりである。

非ケトーシス型高グリシン血症、高チロシン

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

(2) 移行期医療と成人期の診療体制の整備に向けた調査と診療モデルの作成

移行期医療と成人期の診療体制の整備について、成人患者や移行期における課題を明らかにした。その一部はガイドラインの新規作成、改訂作業に加筆している。また、成人期の先天代謝異常についてまとめた診療ガイドの準備として、診療ガイドライン作成時に、成人診療科が必要とする情報を選別した。

(3) 患者登録制度の推進、患者会の支援および海外の登録制度との連携

先天代謝異常症患者登録制度 (JaSMIn) の登録状況と各種研究等への利活用状況について調査した。疾患数は 14 疾患群 70 以上の疾患であり、今年度に 22 名の新たな患者登録がなされた。

JaSMIn 登録患者を対象に行った成人期の診療科移行 (トランジション) に関するアンケート調査回答の分析論文文化に向けた作業を進めている。引き続きまとめ作業を進める。[達成見込み (令和 5 年 3 月)]

2. 患者登録の推進と患者会の支援

JaSMIn (先天代謝異常症患者登録制度) の新規登録患者数は令和 4 年 4 月~10 月末で 22 名であり、引き続き患者会および専門医と連携し登録推進を行った。登録患者の総数は 1,752 人となり令和 4 年度は登録情報の研究利用も新規に 3 件開始された。第 63 回日本先天代謝異常学会学術集会において JaSMIn 登録状況・運営状況の報

告を行った。登録数を増やす方策を考えるとともに、登録情報を新規治療薬・診断法の開発、スクリーニング体制を整えるための研究に有効に利用できる方法を検討した。具体的な方法として、JaSMIn 登録患者へのフィードバックとして情報提供誌（特別記事リーフレット）を令和5年2月に制作、3月に郵送配布した。患者会フォーラム（令和5年1月28日）の開催支援、JaSMIn に関する現状報告を行った。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。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。

（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、アルギニノコハク酸尿症：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。フェニルケトン尿症の鑑別疾患であるDNAJC12欠損症の診断体制について調査した。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改訂後の診断数の集計を行なった。

和田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の対象疾患であったガラクトース血症I型について、近年のエビデンス

の蓄積や医療技術の発展に伴って内容の一部に関する改訂が望まれていること、2018年にガラクトース血症の新規病型としてIV型が報告されたことにより、ガラクトース血症IV型に関する疾患の全体像の解明も必要とされていることから、ガラクトース血症I型の個票修正案を立案・提出するとともに、ガラクトース血症IV型の全体像解明に向けた全国的調査研究を実施した。また、災害等の緊急時に必要な特殊ミルク供給体制を検討した。さらに、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型に関する診療ガイドライン案を完成させており出版予定となった。

伊藤（康）はGlut1欠損症の診断基準の見直しをおこなった。従来の診断基準は、小児神経科医の視点で作成され、小児期に発症し、幅広い表現型スペクトラムの重症端にある古典型Glut1欠損症が対象となっており、軽症例や成人期発症例の診断には不適であること、現状では国内での検査が困難である赤血球3-O-メチル-D-グルコース取り込み試験が確定診断項目に入っていることなど数々の問題点があり、見直しの必要があった。誘発・増悪因子や改善因子を伴う非てんかん性発作や慢性神経症状の程度の変動が本症の診断の手がかりとして重要であると考え、診断基準に新たに加えた。国際Glut1欠損症研究会の提言による診断基準・診断カテゴリーとも照合したが、国際基準をそのまま用いると、特に診断カテゴリーにおいて矛盾や不正確さのために診断に混乱をきたすと考えられた。旧診断基準からの改定ポイントを明示した。

長尾は2021年に指定難病となったホモシチン尿症(HCU)1型の新生児スクリーニング指標について検討を行った。本症の頻度は約80万~100万人に1人と極めて稀な疾患であり、NBSではメチオニン(Met)の上昇を指標としているがその感度の低いことが諸外国で指摘されている。米国のRegion 4 Stork Project等を参考に、1次検査としてMetとフェニルアラニン(Phe)の比、および2次検査として総ホモシチン(tHcy)測定によるHCU1型のスクリーニング法を検討した。対象としてNBS検査結果(73,377

検体)を用い、精査例とその診断結果および対照新生児集団のMet、Met/Phe比、tHcyの測定値分布から至適なカットオフ値を推定した。1次検査でMet/Phe比の併用によりMetのカットオフ値を低下させても特異度を下げることなく、2次検査対象(tHcyを測定)を抽出することができた。Met上昇を示す他の疾患や病態の鑑別にもMet/Pheは有用であった。tHcy測定はコストと労力の問題があるが、2次検査として効率的に利用しHCU見逃し例の解消に繋がるプログラムの開発が可能である。

村山は先天代謝異常症の患者会で構成されている第9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。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5年1月28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174名)となった。参加者は年々増加傾向にあり、関心の高さが窺える。Web形式での患者会フォーラムを計画し、無事に実施できた。LSDの在宅酵素補充療法、脊髄性筋萎縮症の遺伝子治療の実際、登録制度、COVID19関連の話題など幅広い情報を共有することができた。

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。本年度はわが国における成人期発症の脂肪酸代謝異常症について調査を行った。島根大学で2011年4月から2022年10月までに島根大学小児科でアシルカルニチン分析を行った成人例250例の中から脂肪酸代謝異常症と診断された10例の患者について後方視的検討を行った。うち6例はVLCAD欠損症、グルタル酸血症II型が2例、CPT2欠損症およびTFP欠損症が各1例であった。反復性の横紋筋融解症を呈する症例が8/10例と多く、脂肪酸代謝異常症患者が成人期においても継続的な医療の関与が必要であることが明らかになった。

新たな治療薬として期待されているトリヘプタノインについては現時点では国内導入に向けた治験等は計画されていないが、海外では予後を左右する低血糖発作に対する効果が報告されており、わが国においても導入が期待される。

福田は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作業を実施した。改訂に向け抽出されたCQは、低血糖や長期合併症予防のための治療、治療効果のモニタリング、長期合併症（肝腫瘍、腎機能障害など）治療や治療の適応基準、糖原病Ib型の好中球減少症、好中球機能異常、炎症性腸疾患に対するSGLT2阻害薬の有効性や新規治療薬（遺伝子治療など）についてであった。生涯治療継続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。

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。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4年度までに19症例の登録を行った。今後、患者登録を積極的に実施し、登録数を増加させていく予定である。

伊藤（哲）は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、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、供給量の減少が認められた。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。特殊ミルク治療ガイドブックには記載されていない特殊ミルク使用疾患もあり、今後ガイドブック改訂に向けて準備を行うこととなった。

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。それぞれの疾患（Wilson病、Meknes病、occipital horn症候群）で、移行期医療を含む診療ガイドラインを作成した。Wilson病、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。移行期医療に関しては、肝臓専門医とWilson病について臨床・研究に造詣が深い小児科医やウィルソン病研究会と交流を深め対応する体制が構築された。

高橋はリジン尿性蛋白不耐症は二塩基アミノ酸輸送体をコードするSLC7A7遺伝子の異常による常染色体潜性遺伝性疾患である。感染症などに伴う高アンモニア血症による神経予後や各臓器合併症に伴う長期予後など生涯にわたる課題を有する疾患である。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を実施した。移行期医療と成人期の診療体制の整備については、秋田大学医学部附属病院倫理委員会の承認を得た。令和4年度に国内施設への協力を依頼し、現在、調査を進めている。診療ガイドラインの作成と診療体制の検討については、AMED笹井班との合同班会議にて情報交換を行った。患者登録の推進については、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。

小須賀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2023年3月9日時点で15疾患群70以上の疾患について、計1774名の患者登録があった。登録者の性別は男性が978名（55.1%）、女性は794名（44.8%）、不明2名（0.1%）であった。登録患者の平均年齢は21.2歳、中央値は17歳7ヶ月であり、20歳未満の患者が56.4%と全体の6割弱を占めた。全登録者について、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登録患者情報の集積および管理、研究への利活用の推進を行い、登録患者にはフィードバックとしてリーフレットの制作・配布をはじめとする情報提供を行った。日本先天代謝異常学会患者登録委員会による承諾を得た3件の研究について、JaSMIn登録情報の利用が開始され、JaSMIn事務局を介して調査票の郵送やWebアンケートの発送を実施した。

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をおこなった。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。現行対象疾患については、(1)患者QOL調査結果の分析をおこない、小児（8歳以上）66名、成人90名を解析対象とした。健康関連QOLを低下させる主要因は発達障害であり、発達障害の無い小児患者の健康関連QOLは一般集団と同等であることがあきらかになった。成人患者も同様の傾向を示した。(2)発見患者情報の集約・追跡については、中央一括審査を申請（11月21日）したところ、承認が2月8日にずれ込んだ。この調査は自治体に事前了承を得る必要があるため、年度末の実施は難しく、年度明けから実施することとした。全国での情報共有を促進する取り組みとして、各自治体の母子保健所管部門・マススクリーニング中核医師・検査技術者等が参加する「第6回新生児スクリーニング全国ネットワーク会議」を開催した際（2023年2月3日）、以上の経緯について説明し、調査への協力を要請した。(3)脂肪酸代謝異常症の確定診断データ集積については、前年度からの取

り組みを継続した。新規スクリーニングについては、(4)対象疾患選定の評価基準を取りまとめた。各評価項目を重み付けし、専門家による議論を経て配点を確定して、新規対象疾患選定の評価基準案として報告することとした。

大石は欧米など諸外国の新生児スクリーニングにおける対象疾患や運営体制を調査し、日本の現行システムと比較することで、今後の日本の新生児スクリーニングに向けての課題を明らかにした。米国のニューヨーク州における新生児スクリーニングの運用システムやその他海外諸国新生児スクリーニングの対象疾患についての概略をまとめた。特に米国では日本に先立ち多くの州でポンペ病やSMA、SCIDの様な新規治療法が開発された疾患が頻度の高い変異検出のためのDNA検査なども併用しながら行われており、ニューヨーク州などでは50以上の疾患が公費でスクリーニングされていることが判明した。対象疾患はRUSPを参照にしながら各州で専門家のグループが現地の疾患頻度や治療のアクセスを考慮した上で決定していた。また、その運用は各州の法律によって規定され、それに基づいて定められた拠点病院の各疾患分野の医療従事者が協力的なコンソーシアムを作りながら患者のケアに漏れがないシステムを構築していた。特にスクリーン陽性患者の確定診断や精査の結果などの転帰を公的検査ラボに戻して検査の制度の向上やシステムの振り返りをしていることは本邦とは異なるものであることがわかった。また、新規のスクリーニング法の検証のために、既存のろ紙血サンプルが使用可能であることも明らかになった。

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を2021年に有料事業として継続し、2022年度からは原発性免疫不全症を追加負担なしで加え実施した。その結果、脊髄性筋萎縮症では2022年度に2例の陽性者を検出し、迅速に医療機関に紹介、1か月前後での治療に結び付いた。原発性免疫不全症は紹介先である千葉大学附属病院小児科とカットオフ値の妥当性などを検討している。かずさDNA研究所遺伝子検査室と連携し、引き続き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している。

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成人期移行医療の対象者は10名を越えた。

青天目はグルコーストランスポーター1欠損症(Glucose transporter 1 deficiency syndrome: Glut1DS)において、髄液糖や髄液糖/血糖比といった髄液パラメーターは、発達指数(DQ)や小脳運動失調重症度スケール(SARA)と単回帰分析を行ったところ中等度の関連を認めた。また、1歳未満で診断した症例で、診断時の髄液糖とDQの関連は、1歳以上で診断した症例とは有意に差を認めたが、1歳以上で再検した時のパラメーターでは差は認めなかった。したがって、1歳以前で診断した症例は別に考慮する必要があり、早期介入例の治療効果判定時には、生来の重症度を考慮する必要があった。髄液乳酸とDQ、SARAでも中等度の関連を認めたが、髄液糖と髄液乳酸の間には高い相関は認めず、重回帰分析の結果、髄液糖と髄液乳酸は、神経症状に対して独立して寄与していることが判明した。

村上是先天性 GPI (Glycosylphosphatidylinositol) 欠損症 (IGD) について、網羅的な遺伝子解析によって見つかった国内の IGD 症例の機能解析を行い、PIGO (姉妹例) と PIGT の新規症例を診断した。いずれも新規の変異で、末梢顆粒球フローサイトメトリーとノックアウト細胞のレスキューによる機能解析法により病的変異であることを確認した。今年度は海外から多数の依頼があり9カ国からの10症例のIGDの機能解析を行った。メキシコから PIGA, アメリカから PIGG と PIGQ, カナダから PIGN, チリから PIGO, チュニジアから PIGT, イタリアから PIGT, インドから PIGV, スペインから PIGW, イギリスから PIGU のそれぞれ変異の機能解析の依頼があり、解析した。それぞれ確定症例については海外担当者が論文として投稿、あるいは準備をしている。国内の CDG については ALG6, SLC39A8, NGLY1 の欠損症の機能解析を行った。NGLY1 は N 型糖鎖の合成過程においてフォールディングが失敗した糖タンパク質の細胞質での分解に関わる酵素であり、その診断は血中、尿中 Asn-GlcNAc の蓄積を質量分析による定量することによる。この定量法を確立し患者サンプルで機能解析を行った。N 型およびムチ

ン型糖鎖解析のエス・アール・エル社への技術移転を行い、正常コントロールを測定し、カットオフ値の設定を行なった。

石毛は先天代謝異常症等新生児マススクリーニング対象疾患であるフェニルケトン尿症およびメープルシロップ尿症の成人期における治療の現状について検討した。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あり、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るばあいがあり、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行った。計779施設(診療科)より回答があり、脳神経内科は115施設、精神科は27施設ならびに産科は74施設がウイルソン病患者の診療とその情報の公開が可能であった。脳神経内科では、群馬県、奈良県、香川県ならびに沖縄県を除く各都道府県に診療可能な施設が存在した。産科は、青森県、秋田県、山形県、滋賀県、徳島県ならびに佐賀県を除く各都道府県に診療可能な施設が存在した。ウイルソン病を診療することが可能な精神科施設が存在するのは、25都道府県にとどまった。

D. 考察

令和4年度の研究では、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、それ以外の21疾病のガイドラインについて修正を完了し理事会承認を申請している。令和5年に出版予定である。これらのガイドライン策定上の問題点はいくつかある。まず、先天代謝異常症はどの疾患をとっても、極めて稀であ

る一方で、疾患数が極めて多い。したがって、エビデンスレベルの高い情報はほとんどない。また、これらの疾患の診療に従事する専門医師の数は少ない。したがって、コンセンサスを共有すべき専門家数が少ない。このような背景があつて、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。指定難病均てん化に関する研究班や、先天代謝異常、新生児スクリーニングなどの関連する研究班と共同して、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理事会承認を申請した。令和5年度に発刊予定である。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。指定

難病均てん化に関する研究班に参加し、重症度分類の課題を整理した。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) Kinoshita Y, Momosaki K, Matsumoto S, Murayama K, Nakamura K Severe metabolic acidosis with cardiac involvement in DNMI1L-related mitochondrial encephalopathy. *Pediatr Int.* 2022 Jan;64(1):e14879. doi: 10.1111/ped.14879.
- 2) 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.
- 3) Sawada T., Kido J., Sugawara K., Yoshida S., Ozasa S., Nomura K., Okada K., Fujiyama N., Nakamura K. Newborn screening for spinal muscular atrophy in Japan: One year of experience. *Molecular Genetics and Metabolism Reports* 32, 100908 (2022) DOI: 10.1016/j.ymgmr.2022.100908
- 4) Kido, J., Sugawara, K., Sawada, T., Matsumoto, S., Nakamura, K. Pathogenic variants of ornithine transcarbamylase deficiency: Nation-wide study in Japan and literature review *Frontiers in Genetics* DOI: 10.3389/fgene. 2022. 952467, 2022, 13, 952467
- 5) Kawabata K., Kido J., Yoshida T., Matsumoto S., Nakamura K. A case report of two siblings with hypertyrosinemia type 1 presenting with hepatic disease with different onset time and severity.

- Molecular Genetics and Metabolism Reports 32, 100892 (2022)
- 6) 新宅 治夫, 岡本 駿吾, 濱崎 考史. 先天性代謝異常症の病態と治療. *New Diet Therapy*. 2022;38(1):25-31.
 - 7) 新宅 治夫, 岡本 駿吾, 濱崎 考史. 先天代謝異常症の栄養・食事療法 医師の立場から 有機酸代謝異常症と尿素サイクル異常症の病態と治療. *臨床栄養*. 2022;140(4):502-508.
 - 8) 濱崎 考史. 【小児疾患診療のための病態生理 3 改訂第6版】先天代謝異常 フェニルアラニン代謝異常症. *小児内科*. 2022;54(増刊):36-43.
 - 9) Nakamura S, Ito Y, Hayakawa H, Aoki S, Yamagata T, Osaka H. Establishment of a flow cytometry screening method for patients with glucose transporter 1 deficiency syndrome. *MGM reports* 2023; 34: 1-7.
 - 10) 長尾雅悦 ホモシスチン尿症 新薬と臨床 2022 71:746-749
 - 11) 長尾雅悦, 田中藤樹 ホモシスチン尿症1型と新生児マススクリーニング 日本マススクリーニング学会誌 2022 32:260-269
 - 12) 三浦真之, 花井潤師, 田中稔泰, 田中藤樹, 小杉山清隆, 棚橋祐展, 長尾雅悦 北海道における異なる検査法を用いたライソゾーム病スクリーニングの検査実績とカットオフ値の検討 日本マススクリーニング学会誌 2022 32:298-307
 - 13) 田中藤樹, 吉永美和, 石川貴雄, 和田光祐, 野町祥介, 細海伸仁, 長尾雅悦 Galactose mutarotase(GALM)欠損症の姉弟例 日本マススクリーニング学会誌 2022 32:47-51
 - 14) 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*. 2022 May;136(1):74-79.
 - 15) Yamada K, Osawa Y, Kobayashi H, Bo R, Mushimoto Y, Hasegawa Y, Yamaguchi S, Taketani T. Clinical and molecular investigation of 37 Japanese patients with multiple acyl-CoA dehydrogenase deficiency: p.Y507D in ETFDH, a common Japanese variant, causes a mortal phenotype. *Mol Genet Metab Rep*. 2022 Nov 14;33:100940.
 - 16) Yuka Tanabe, Kenji Yamada, Shigeki Nakashima, Kenji Yasuda, Maiko Tachi, Yoshifumi Fujimoto, Hironori Kobayashi, Takeshi Taketani. Free Carnitine Levels During Cardiac Peri-Operative Periods with Cardiopulmonary Bypass in Pediatric Patients with Congenital Heart Diseases—Secondary Publication. *Journal of Pediatric Cardiology and Cardiac Surgery* 7(1): 18–26 (2023)
 - 17) 田部有香, 山田健治, 中嶋滋記, 安田謙二, 城麻衣子, 藤本欣史, 小林弘典, 竹谷 健. 人工心肺を用いた小児心臓周術期における遊離カルニチン濃度の検討. *日本小児循環器学会雑誌* 38(1): 29-37 (2022)
 - 18) Mori-Yoshimura M, Aizawa K, Oya Y, Saito Y, Fukuda T, Sugie H, Nishino I, Takahashi Y. A 78-year-old Japanese male with late-onset PHKA1-associated distal myopathy: Case report and literature review. *Neuromuscul Disord*. 2022 32:769-773.
 - 19) Baba K, Fukuda T, Furuta M, Tada S, Imai A, Asano Y, Sugie H, P Takahashi M, Mochizuki H. A Mild Clinical Phenotype with Myopathic and Hemolytic Forms of Phosphoglycerate Kinase Deficiency (PGK Osaka): A Case Report and Literature Intern Med. 2022;61:3589-3594.
 - 20) Saito Y, Nakamura K, Fukuda T, Sugie H, Hayashi S, Noguchi S, Nishino I. Muscle biochemical and pathological diagnosis in Pompe disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2022 25: -2022-329085.
 - 21) 伊藤あかね, 平出 拓也, 古澤有花子, 松本

- 由里香, 河崎 知子, 鶴井 聡, 才津 浩智, 緒方 勤, 福田 冬季子 c.116G>A, p.(Arg39His) ホモ接合性バリエントが同定された一過性眼振を伴う遊離シアル酸蓄積症の姉弟例, 浜松医科大学小児科学雑誌 336-44, 2023
- 22) 村井 雄紀, 原 周平, 安本 倫寿, 近藤 立樹, 佐久間 美佳, 寺尾 紗世, 三神 美子, 塩田 勉, 上野 大蔵, 太田 達樹, 佐藤 恵, 森下 雄大, 大久保 由美子, 福岡 哲哉, 福田 冬季子 繰り返す低血糖発作を契機にミトコンドリア 3-ヒドロキシ-3-メチルグルタルル-CoA 合成酵素欠損症と診断した乳児の一例 浜松医科大学小児科学雑誌 2 ; 27-42,2022.
- 23) 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.* 45(3), 431-444 (2022).
- 24) Kanamori H., Yoshida A., Sasai H., Miyazaki T., Mikami A., Okura H.: A case of endomyocardial biopsy-proven early stage cardiac involvement in heterozygous Fabry disease. *Cardiovasc Pathol.* 60, 107453 (2022).
- 25) Fujisawa C, Kodama H, Sato Y, Mimaki M, Yagi M, Awano H, Matsuo M, Shintaku H, Yoshida S, Takayanagi M, Kubota M, Takahashi A, Akasaka Y. 2. Early clinical signs and treatment of Menkes disease. *Mol Genet Metab Rep.* 31. doi: 10.1016/j.ymgmr.2022.100849.
- 26) 児玉浩子.Menkes 病、occipital horn 症候群 .小児内科増刊号、2022; 54: 229-233.
- 27) 児玉浩子. Wilson 病. 小児内科、特別号 エキスパートが教える薬物治療 in press
- 28) 野口 篤子【小児疾患診療のための病態生理 3 改訂第 6 版】先天代謝異常 リジン尿性蛋白不耐症(解説) 小児内科(0385-6305)54 巻増刊 Page80-83, 2022.
- 29) Uryu H, Migita O, Ozawa M, Kamijo C, Aoto S, Okamura K, Hasegawa F, Okuyama T, Kosuga M, Hata K. Automated urinary sediment detection for Fabry disease using deep-learning algorithms. *Mol Genet Metab Rep.* 2022 Sep 28;33:
- 30) Hattori A, Okuyama T, So T, Kosuga M, Ichimoto K, Murayama K, Kagami M, Fukami M, Fukuhara Y. Maternal uniparental disomy of chromosome 7 underlying argininosuccinic aciduria and Silver-Russell syndrome. *Hum Genome Var.* 2022 Sep 12;9(1):32. 2.
- 31) 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キリーニング開始前後の脂肪酸代謝異常症. *日本マスキリーニング学会誌*, 2022;32(3):318-324.
- 32) 但馬剛, 香川礼子, 宇都宮朱里. 小児疾患診療のための病態生理 3:プロピオン酸血症 . 小児内科, 2022;54(増):101-105.
- 33) 但馬剛. 新生児マスキリーニングの対象疾患は多い方がよいのか? 金子一成(編) 小児科診療 Controversy, 中外医学社, 東京, 2022, pp.270-274.
- 34) 但馬剛, 酵素活性測定. 窪田満(編) 外来で見つける先天代謝異常症-シマウマ診断の勧め, 中山書店, 東京, 2023, pp.261-267.
- 35) 但馬剛. 新生児マスキリーニング. 五十嵐隆, 中林正雄, 竹田省(編) 母子保健マニュアル, 南山堂, 東京, 2023, pp.280.
- 36) 大石公彦. 米国における先天代謝異常症診療と新生児スクリーニングプログラム. *小児科臨床.* 2021 ; 74 (12) : 1494-1499
- 37) 羽田 明. 特集: 新生児スクリーニング検査の現状と今後の展望. *予防医学ジャーナル* 第 529 号, 2023 年
- 38) Kuwayama R, Suzuki K, Nakamura J, Aizawa E, Yoshioka Y, Ikawa M, Nabatame S, Inoue KI, Shimmyo Y, Ozono K, Kinoshita T, Murakami Y. Establishment of mouse model of inherited PIGO deficiency and therapeutic potential of AAV-based gene

- therapy. *Nat Commun* 13(1):3107, 2022.
- 39) Suzuki T, Ito Y, Ito T, Kidokoro H, Noritake K, Hattori A, Nabatame S, Natsume J. Quantitative Three-Dimensional Gait Evaluation in Patients With Glucose Transporter 1 Deficiency Syndrome. *Pediatr Neurol* 132:23-26, 2022.
 - 40) 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* 24(4):726-8, 2022.
 - 41) Saffari A, Kellner M, Jordan C, Rosengarten H, Mo A, Zhang B, Strelko O, Neuser S, Davis MY, Yoshikura N, Futamura N, Takeuchi T, Nabatame S, Ishiura H, Tsuji S, Aldeen HS, Cali E, Rocca C, Houlden H, Efthymiou S; SYNAPS Study Group, Assmann B, Yoon G, Trombetta BA, Kivisäkk P, Eichler F, Nan H, Takiyama Y, Tessa A, Santorelli FM, Sahin M, Blackstone C, Yang E, Schüle R, Ebrahimi-Fakhari D. The clinical and molecular spectrum of ZFYVE26-associated hereditary spastic paraplegia: SPG15. *Brain* in press.
 - 42) Kagitani-Shimono K, Kato H, Soeda F, Iwatani Y, Mukai M, Ogawa K, Tominaga K, Nabatame S, Taniike M. Extension of microglial activation is associated with epilepsy and cognitive dysfunction in Tuberous sclerosis complex: A TSPO-PET study. *Neuroimage Clin* :103288, 2022.
 - 43) Ogawa K, Tanigawa J, Mukai M, Tominaga K, Kagitani-Shimono K, Nabatame S, Ozono K. Epilepsy with myoclonic absence presenting with unilateral jerks: A case of 2q13 microdeletion syndrome. *Seizure* 106:77-9, 2023.
 - 44) Nabatame S, Tanigawa J, Tominaga K, Kagitani-Shimono K, Yanagihara K, Imai K, Ando T, Tsuyusaki Y, Araya N, Matsufuji M, Natsume J, Yuge K, Bratkovic D, Arai H, Okinaga T, Matsushige T, Azuma Y, Ishihara N, Miyatake S, Kato M, Matsumoto N, Okamoto N, Takahashi S, Hattori S, Ozono K. Association between cerebrospinal fluid parameters and developmental and neurological status in glucose transporter 1 deficiency syndrome *J Neurol Sci* 447:120597, 2023
 - 45) Thompson MD, Li X, Spencer-Manzon M, Andrade DM, Murakami Y, Kinoshita T, Carpenter TO. Excluding Digenic Inheritance of PGAP2 and PGAP3 Variants in Mabry Syndrome (OMIM 239300) Patient: Phenotypic Spectrum Associated with PGAP2 Gene Variants in Hyperphosphatasia with Mental Retardation Syndrome-3 (HPMRS3) *Genes (Basel)*. 14(2):359. 2023
 - 46) Liu YS, Wang Y, Zhou X, Zhang L, Yang G, Gao XD, Murakami Y, Fujita M, Kinoshita T. Accumulated precursors of specific GPI-anchored proteins upregulate GPI biosynthesis with ARV1 *J Cell Biol.* 222(5) :e202208159. 2023
 - 47) Salinas-Marín R, Murakami Y, González-Domínguez CA, Cruz-Muñoz ME, Mora-Montes HM, Morava E, Kinoshita T, Monroy-Santoyo S, Martínez-Duncker I. Case report: Functional characterization of a de novo c.145G>A p.Val49Met pathogenic variant in a case of PIGA-CDG with megacolon *Front Genet.* 13:971473. 2022
 - 48) Loong L, Tardivo A, Knaus A, Hashim M, Pagnamenta AT, Alt K, Böhrer-Rabel H, Caro-Llopis A, Cole T, Distelmaier F, Edery P, Ferreira CR, Jezela-Stanek A, Kerr B, Kluger G, Krawitz PM, Kuhn M, Lemke JR, Lesca G, Lynch SA, Martinez F, Maxton C, Mierzevska H, Monfort S, Nicolai J, Orellana C, Pal DK, Płoski R, Quarrell OW, Rosello M, Rydzanicz M, Sabir A, Śmigiel R, Stegmann APA, Stewart H, Stumpel C, Szczepanik E, Tzschach A, Wolfe L, Taylor JC,

- Murakami Y, Kinoshita T, Bayat A, Kini U. Biallelic variants in PIGN cause Fryns syndrome, multiple congenital anomalies-hypotonia-seizures syndrome, and neurologic phenotypes: A genotype-phenotype correlation study *Genet Med.* 25(1):37-48. 2023
- 49) Shichinohe N, Kobayashi D, Izumi A, Hatanaka K, Fujita R, Kinoshita T, Inoue N, Hamaue N, Wada K, Murakami Y. Sequential hydrolysis of FAD by ecto-5' nucleotidase CD73 and alkaline phosphatase is required for uptake of vitamin B2 into cells *J Biol Chem.* ;298(12):102640 2022
- 50) Ishida M, Maki Y, Ninomiya A, Takada Y, Campeau P, Kinoshita T, Murakami Y. The ethanolamine phosphate on the second mannose as an alternative bridge in GPI anchored proteins: Implications in the study of inherited GPI deficiency *EMBO Rep*, e54352.doi: 10.15252/embr.202154352 2022
- 51) Wang Y, Menon AK, Maki Y, Liu YS, Iwasaki Y, Fujita M, Guerrero PA, Varón Silva D, Seeberger PH, Murakami Y, Kinoshita T Genome-wide CRISPR screen reveals CLPTM1L as a lipid scramblase required for efficient glycosylphosphatidylinositol biosynthesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 119(14): e2115083119 2022
- 52) 清水教一:銅の最新知見, 生体内銅代謝と銅代謝異常症. *臨床栄養* 141: 171-177, 2022
- 53) 清水教一: Wilson 病, 日本版ガイドラインをふまえて. *脳神経内科* 97: 275-281, 2022
- 54) 清水教一: Wilson 病. *小児内科* 54: 1627-1634, 2022
2. 学会発表
- 1) 濱崎 考史. フェニルケトン尿症の現状と課題. 希少疾患イノベーション企画 先天代謝疾患の未来について考える; 2022 年 4 月; 神奈川, 国内, 口頭(web).
- 2) 濱崎 考史. 大阪市における拡大新生児スクリーニング. シンポジウム. 第 10 回九州新生児スクリーニング研究会; 2022 年 5 月; 熊本, 国内, 口頭(web).
- 3) 濱崎 考史. フェニルケトン尿症の現状と課題. 第 18 回日本先天代謝異常学会セミナー; 2022 年 7 月; 東京, 国内, 口演.
- 4) 濱田 康宏他. トリプトファン水酸化酵素障害が推測された瀬川病の一家系. 第 16 回パーキンソン病・運動障害疾患 コンgress; 2022 年 7 月; 東京, 国内, 口演.
- 5) 濱崎 考史. みんなで考えたい、ますます広がる新生児スクリーニングの話. 第 71 回大阪小児保健研究会; 2022 年 9 月; 大阪, 国内, 口演.
- 6) 濱崎 考史. 小児外科医に気をつけてほしい小児内分泌・代謝性疾患. 特別講演. 第 38 回日本小児外科学会秋季シンポジウム; 2022 年 10 月; 岡山, 国内, 口演.
- 7) Hamazaki T.et.al. Study 165-305: Interim safety and efficacy of pegvaliase in Japanese adults with phenylketonuria. the 45th Human Genetics Society of Australasia (HGSA) Annual Scientific Meeting; 2022 年 11 月; 豪州, 海外, ポスター.
- 8) 濱崎 考史. 高フェニルアラニン血症の新規疾患、DNAJC12 欠損症の発見について. 第 35 回日本プテリジン研究会; 2022 年 12 月; 大阪, 国内, 口頭(web).
- 9) 濱崎 考史. みんなで考えたい、ますます広がる 新生児スクリーニングの話. 令和 4 年度 難病・小児慢性特定疾病児等保健師研修会; 2023 年 2 月; 大阪, 国内, 口演.
- 10) 濱崎 考史. PKU 治療の現状と課題. 先天代謝異常症学会 第 1 回 BH4 専門小委員会共催 Web セミナー; 2023 年 2 月; 国内, 口演 (web).
- 11) 和田 陽一、市野井 那津子、菊池 敦生、呉 繁夫 β -galactosidase therapy can mitigate blood galactose elevation in type IV galactosemia 第 63 回日本先天代謝異常学会学術集会 2022 年 11 月 24 日~11 月 26 日
- 12) 伊藤康, 中務秀嗣, 永田智, 小国弘量. 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. 第 64 回日本小児神経学会学術集会, 高崎, 2022.06.03 (脳と発達

- 54・S247・2022)
- 13) Nakamura S, Ito Y, Hayakawa H, Aoki S, Yamagata T, Osaka H. Establishment of a flow cytometry screening method for glucose transporter 1 deficiency syndrome (Glut1DS). 第 64 回日本小児神経学会学術集会,高崎, 2022.06.02 (脳と発達 54・S389・2022)
 - 14) 小坂仁,中村幸恵,伊藤康,神保恵理子,中嶋剛,村松慎一,山形崇倫.グルコーストランスポーター1欠損症の遺伝子治療.第5回JMU-CGTR シンポジウム 2023, 栃木,2023.02.10.
 - 15) 長尾雅悦 ホモシスチン尿症からわかるメチオニン代謝の多面性 第 63 回日本先天代謝異常学会 2022.11.24-26.熊本
 - 16) 長尾雅悦 希少疾患における移行期医療の現状と問題点 日本小児科学会北海道地方会第 314 回例会 2022.6.12 旭川(Web)
 - 17) 長尾雅悦 希少疾患・難病の早期診断「新生児マススクリーニングと未診断疾患イニシアチブ(IRUD)の役割」北海道難病診療連携拠点病院事業「RDD2022 in 北海道」2022.2.22 札幌 (Web)
 - 18) 長尾雅悦,田中藤樹,石川貴雄,吉永美和,和田光祐野町祥介,三上 篤,山口 亮ホモシスチン尿症 1 型のスクリーニング指標の見直し 2022.8.26-27.第 49 回日本マススクリーニング学会 大阪
 - 19) 長尾雅悦,田中藤樹,石川貴雄,吉永美和,和田光祐野町祥介,三上 篤,山口 亮 2 段階検査法によるホモシスチン尿症 3 病型の新生児マススクリーニングの検討 2022.11.24-26 第 63 回日本先天代謝異常学会 熊本
 - 20) 山田健治,大澤好充,松井美樹,小林弘典,長谷川有紀,野津吉友,竹谷健. ペマフィブラートは脂肪酸代謝異常症患者由来の皮膚線維芽細胞に対して効果がない. 第 63 回日本先天代謝異常学会. 熊本. 2022 年 11 月
 - 21) 真玉千紘,小林弘典,山田健治,松井美樹,長谷川有紀,加藤文英,山口清次,竹谷健. ケトン性低血糖を契機に診断されたヘテロ接合 PHKA2 p.G991A バリエントを有する 2 歳女児例. 第 63 回日本先天代謝異常学会. 熊本. 2022 年 11 月
 - 22) 松井美樹,小林弘典,野津吉友,山田健治,長谷川有紀,大澤好充,山口清次,竹谷健. 過去 10 年間で成人期に診断された、有機酸・脂肪酸代謝異常症の検討. 第 63 回日本先天代謝異常学会. 熊本. 2022 年 11 月
 - 23) 斎藤良彦,中村 公俊,福田冬季子,杉江 秀夫,林 晋一郎,野口悟,西野 一三 本邦における骨格筋切片を用いた Pompe 病スクリーニング第 40 回日本神経治療学会 神経治療学 39 巻 6 号 S248, 2022
 - 24) 福田 冬季子 ムコ多糖症 2 型 脳室内治療薬の治療経験 第 64 回日本小児神経学会学術集会 脳と発達 54 巻 Suppl. S200, 2022
 - 25) 中村 公俊,石毛 美夏,伊藤 哲哉,大石公彦,小須賀 基通,高橋 勉,但馬 剛,長尾 雅悦,濱崎 考史,村山 圭,伊藤 康,児玉 浩子,小林 弘典,笹井 英雄,清水 教一,青天目 信,羽田 明,福田 冬季子,村上 良子,和田 陽一新生児スクリーニング対象疾患等の診療体制の整備に関する研究(中村班報告) 第 63 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 38 : 235, 2022.
 - 26) 高田 ちひろ,武藤 武志,市橋 洋輔,中野さつき,宗永 健志,福田 冬季子,杉江 秀夫,石井 智弘,長谷川 奉延 PHKA2 遺伝子に 2.4kb の新規欠失を認めた糖原病 IXa 型の男児例 第 63 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:38:215,2022.
 - 27) 下澤 伸行,高島 茂雄,川合 裕規,笹井英雄,久保田 一生,松本 英樹,堀 友博,折居 建治,鈴木 康之,中田 智彦,村松秀城,夏目 淳,伊藤 哲哉,大西 秀典: 拡大新生児マススクリーニングの展望と課題: 新規候補疾患のエビデンス 副腎白質ジストロフィー新生児マススクリーニングの現状と課題. 日本小児科学会学術集会(第 125 回)(2022 年 4 月 15-17 日 郡山市)
 - 28) 笹井 英雄,森 真以,松本 英樹,堀 友博,久保田 一生,折居 建治,下澤 伸行,鈴木康之,小川 恵,大西 秀典: 岐阜県における追加新生児マススクリーニングの現状. 日本小児科学会学術集会(第 125 回)(2022 年 4 月 15-17 日 郡山市)
 - 29) 香川 礼子,但馬 剛,佐倉 文祥,宇都宮

- 朱里, 原 圭一, 森田 理沙, 真田 和哉, 田原 昌博, 宇都宮 裕人, 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. 日本小児科学会学術集会(第 125 回) (2022 年 4 月 15-17 日 郡山市)
- 30) 下澤 伸行, 高島 茂雄, 川合 裕規, 笹井英雄, 久保田 一生, 中田 智彦, 村松 秀城, 夏目 淳, 伊藤 哲哉, 大西 秀典: 難治性小児神経疾患の新生児スクリーニング国内新規導入の現状と課題 副腎白質ジストロフィー. 日本小児神経学会学術集会(第 64 回) (2022 年 6 月 2-5 日 高崎市)
- 31) 久保田 一生, 笹井 英雄, 山本 崇裕, 足立美穂, 成田 綾, 大西 秀典: 石灰化を伴う肝内腫瘍性病変を認め Gaucheroma が疑われているゴーシェ病の 1 例. 日本先天代謝異常学会学術集会(第 63 回) (2022 年 11 月 24-26 日 熊本市)
- 32) 松本 英樹, 笹井 英雄, 森 真以, 大塚 博樹, 山本 崇裕, 久保田 一生, 大西 秀典: 残存活性が比較的高値であったが典型的な臨床症状を呈したアスパラギン合成酵素欠損症の一例. 日本先天代謝異常学会学術集会(第 63 回) (2022 年 11 月 24 日-26 日 熊本市)
- 33) 笹井 英雄: シンポジウム 1 「新生児スクリーニング: タンデムマス法と DNA 検査の融合」 様々なスクリーニング対象疾患の診断における遺伝学的検査の有用性. 日本小児遺伝学会学術集会(第 45 回) (2023 年 1 月 28 日-29 日 東京)
- 34) メチルマロン酸血症の食事療法～肝移植後の食事管理も含めて～ 中島葉子, 第 63 回日本先天代謝異常代謝異常学会, 2022 年 11 月 26 日
- 35) メチルマロン酸血症における新生児マススクリーニング時の C3 値および酵素活性値と症例の関連 前田康博, 中島葉子, 横井克幸, 伊藤哲哉 第 63 回日本先天代謝異常代謝異常学会, 2022 年 11 月 26 日
- 36) メンケス病患者の早期発見のための初期症状. 藤澤千恵, 佐藤, 児玉浩子. 第 20 回日本小児栄養研究会, 2023 年 3 月 10 日, 徳島
- 37) 山下和香奈 他, 先天代謝異常症患者登録制度 (JaSMIn) の現状: 長期運用に向けた取り組みと課題, 第 63 回日本先天代謝異常学会学術集会, 2022
- 38) 香川礼子, 但馬剛, 佐倉文祥, 宇都宮朱里, 原圭一, 森田理沙, 真田和哉, 田原昌博, 宇都宮裕人, 湯浅美織, 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 125 回日本小児科学会学術集会, 郡山市, 2022/4/15.
- 39) 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対象拡充に関する国内外の現状と我が国での選定基準策定の取り組みについて. 第 125 回日本小児科学会学術集会, 分野別シンポジウム 15 「拡大新生児マススクリーニングの展望と課題: 新規候補疾患のエビデンス」, 郡山市, 2022/4/17.
- 40) 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. 第 125 回日本小児科学会学術集会, 郡山市, 2022/4/17.
- 41) 但馬剛. 新生児マススクリーニングの今後: よりよいものとするために. 第 64 回日本小児神経学会学術集会, 小慢・指定難病に関する委員会主催セミナー「脊髄性筋萎縮症の新生児マススクリーニング: 現状と課題」, 高崎市, 2022/6/2.
- 42) 但馬剛, 此村恵子, 福田敬, 星野絵里. 公的支援に向けての政策的な選定基準作成. 第 64 回日本小児神経学会学術集会, シンポジウム 8 「難治性小児神経疾患の新生児スクリーニング国内新規導入の現状と課題」, 高崎市, 2022/6/3.
- 43) 此村恵子, 沼倉周彦, 但馬剛, 白岩健, 福田敬. 先天性代謝異常症患者を対象とした健康関連 QOL 調査. 第 49 回日本マススクリーニング学会学術集会, 大阪市, 2022/8/26.
- 44) 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(続報). 第 49 回日本マススクリーニング学会学術集会, シンポジウム 2 「どないすんねん! 日本の新生児スクリーニングを考える」, 大阪市, 2022/8/27.
- 45) 但馬剛, 此村恵子, 福田敬, 星野絵里.

- Study on criteria to add new target diseases to nationwide newborn screening in Japan (新規スクリーニング対象疾患の選定基準策定). 第 63 回日本先天代謝異常学会学術集会, モーニングセミナー3 “Current Situation and Perspectives of Expanded Newborn Screening, 熊本市, 2022/11/26.
- 46) 但馬剛. 新生児マススクリーニング対象拡大に関する国内外の現状と我が国での選定基準策定の取り組みについて. 福岡大学小児科クリニカルカンファレンス, 福岡市, 2022/12/19.
- 47) 但馬剛. 新生児マススクリーニング新規対象疾患選定基準策定の取り組みと DNA 検査によるスクリーニングの展望について. 第 45 回日本小児遺伝学会学術集会, シンポジウム 1「新生児スクリーニング: タンデムマス法と DNA 検査の融合」, 東京都, 2023/1/28.
- 48) 大石公彦. AMED 新生児マススクリーニング研究班 (但馬班) 第 1 回班会議 米国での新生児マススクリーニングに関する情報: ニューヨーク州の診療拠点病院での現状 2022 年 8 月 15 日
- 49) 大石公彦. 第 63 回日本先天代謝異常学会学術集会 ニューヨーク州の新生児マススクリーニングの実情 2022 年 11 月 25 日
- 50) 大石公彦 第 6 回新生児スクリーニング全国ネットワーク会議 米国ニューヨーク州の新生児マススクリーニング 2023 年 2 月 3 日
- 51) Uda A, Hata A et al. Cost-Effectiveness Analysis of Newborn Screening for Spinal Muscular Atrophy in Japan. 3rd International Scientific Congress on Spinal Muscular Atrophy, October 21–23, 2022, Barcelona, Spain
- 52) 橋本有観, 渡辺陽和, 青天目信, 繁縄翔太, 菅野直記, 馬場達也, 三好宏昌, 川西邦洋, 濱田悠介, 吉川真紀子, 徳永康行, 茶山公祐. 当院で診断された GLUT1 欠損症の 3 例. 第 126 回日本小児科学会. 22.4.16
- 53) 増田 奈保子, 青天目 信, 平野 翔堂, 北井 征宏, 荒井 洋, 武内 俊樹, 上原 朋子, 鈴木 寿人, 小崎 健次郎, 岡本 伸彦, 大菌 恵一. 知的障害・低緊張と常同運動を認めた GNB1 遺伝子病的バリエントを認めた 1 例. 第 126 回日本小児科学会 22.4.17
- 54) 小川勝洋, 向井昌史, 谷河純平, 富永康仁, 下野九理子, 青天目信, 大菌恵一. バクロフェン持続髄注療法の中毒症状が疑われた歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症の一例. 第 92 回大阪小児神経学懇話会 22.5.12
- 55) Shin Nabatame, Masashi Mukai, Katsuhiko Ogawa, Junpei Tanigawa, Koji Tominaga, Kuriko Shimonon-Kagitani, Toshiyuki Mano, Keiichi Ozono. Ketogenic diet introduction and modification in an adult patient with Glut1 deficiency syndrome. 第 64 回日本小児神経学会学術集会 22.6.2
- 56) 青天目信. 『てんかん診療を多職種で考える』当施設のてんかん診療における食事療法の取り組み. 第 10 回全国てんかんセンター協議会 23.02.10
- 57) 青天目信. GLUT-1 欠損症治療におけるケトン食の実践. 第 1 回日本ケトン食療法学会 23.03.12
- 58) 村上良子 GPI 異常症: 先天性 GPI 欠損症と発作性夜間ヘモグロビン尿症 第 63 回日本神経学会シンポジウム 東京 2022 5 月
- 59) 村上良子 先天性 GPI 欠損症 第 18 回先天代謝学会セミナー 東京 2022 7 月
- 60) 村上良子 鈴木啓一郎 木下タロウ 先天性 PIGO 欠損症のモデルマウスの作製とその遺伝子治療 第 41 回日本糖質学会 大阪 2022 9 月
- 61) Yoshiko Murakami, Tian Tian Lu, Xueying Li, Yicheng Wang, Taroh Kinoshita ARV1 works as a component of the first step complex of GPI biosynthesis facilitating the recruitment of the substrate; phosphatidylinositol. 第 95 回生化学会 名古屋 2022 11 月
- 62) 村上良子 先天性 GPI 欠損症の診断と治療 第 45 回分子生物学会 ワークショップオーガナイザー 千葉 2022 11-12 月
- 63) 林歩実, 西原明子, 服部美来, 宇都宮真司, 星野廣樹, 小西弘恵, 松裏裕行, 金村英秋, 清水教一, 青木継稔: Wilson 病の移行期医療

の課題に関する検討. 第 125 回日本小児科
学会学術集会. 福島, 2022 年 4 月

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

分担研究課題名

フェニルケトン尿症、ビオプテリン代謝異常症および類縁疾患に関する研究

分担研究者： 濱崎 考史（大阪公立大学大学院医学研究科 教授）

フェニルケトン尿症の鑑別疾患として、2017年にDNAJC12欠損症が新たに報告され、本邦ではまだ報告されておらず、診断体制について調査した。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改訂後の診断数の集計を行なった。

研究協力者 新宅治夫

大阪公立大学大学院医学研究科特任教授

A. 研究目的

高フェニルアラニン血症の鑑別疾患としてDNAJC12を診断する体制について調査研究する。小児神経伝達物質病の本邦における診断状況を把握する。

B. 研究方法

高フェニルアラニン血症の遺伝子診断における、DNAJC12欠損症の診断状況について調査を行なった。SR欠損症、AADC欠損症、TH欠損症、SSADH欠損症について調査し2011年の全国調査での患者数との比較をおこなった。

（倫理面への配慮）

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

C. 研究結果

DNAJC12欠損症は、高フェニルアラニン血症の鑑別において、ビオプテリン代謝異常症が否定されて、フェニルアラニン水酸化酵素（PAH）遺伝子に変異が見つからない場合に初めて疑われる。また診断にはDNAJC12遺伝子解析が必要となるが、本邦で検査を受諾しているのは、かずさDNA研究所のみであった。かずさDNA研究所では、PAHの遺

伝子検査を依頼すると鑑別診断としてこれまでビオプテリン代謝異常症の遺伝子（GCHI, PCBD1, PTS, QDPR, SPR）の検査結果も報告していたが、令和4年6月から、新たにDNAJC12の解析結果も報告する体制となった。これにより、これまでフェニルケトン尿症としてPAH遺伝子型が確定していない症例でのDNAJC12欠損症の診断が進むと考えられた。

2011年の全国調査では、SR欠損症は発見されていなかったが現在3例を確認している。AADC欠損症は3例から8例へ、TH欠損症は未発見だったが、2例診断された。SSADH欠損症は4例から5例へ増加した。

D. 考察

遺伝子解析体制の整備、診療ガイドラインの改訂は、これまで見逃されていた超希少難病の発見につながる事が期待される。その一方で、新規診断例では、成人例は含まれておらず、成人診療科への本疾患の認知を高める必要があると考えられた。

E. 結論

診断体制の整備により、新規診断例が徐々に増加してきた。TH欠損症、SSADH欠損症については、指定難病に指定されておらず、成人科で本疾患を疑い検査される機会は少ないと推察された。

F. 研究発表

1. 論文発表

新宅 治夫, 岡本 駿吾, 濱崎 考史. 先天性代謝異常症の病態と治療. *New Diet Therapy*. 2022;38(1):25-31.

新宅 治夫, 岡本 駿吾, 濱崎 考史. 先天代謝異常症の栄養・食事療法 医師の立場から有機酸代謝異常症と尿素サイクル異常症の病態と治療. *臨床栄養*. 2022;140(4):502-508.

濱崎 考史. 【小児疾患診療のための病態生理 3 改訂第6版】先天代謝異常 フェニルアラニン代謝異常症. *小児内科*. 2022;54(増刊):36-43.

2. 学会発表

濱崎 考史. フェニルケトン尿症の現状と課題. 希少疾患イノベーション企画 先天代謝疾患の未来について考える; 2022年4月; 神奈川, 国内, 口頭(web).

濱崎 考史. 大阪市における拡大新生児スクリーニング. シンポジウム, 第10回九州新生児スクリーニング研究会; 2022年5月; 熊本, 国内, 口頭(web).

濱崎 考史. フェニルケトン尿症の現状と課題. 第18回日本先天代謝異常学会セミナー; 2022年7月; 東京, 国内, 口演.

濱田 康宏他. トリプトファン水酸化酵素障害が推測された瀬川病の一家系. 第16回パーキンソン病・運動障害疾患 コングレス; 2022年7月; 東京, 国内, 口演.

濱崎 考史. みんなで考えたい、ますます広がる新生児スクリーニングの話. 第71回大阪小児保健研究会; 2022年9月; 大阪, 国内, 口演.

濱崎 考史. 小児外科医に気をつけてほしい小児内分泌・代謝性疾患. 特別講演. 第38回日本小児外科学会秋季シンポジウム; 2022年10月; 岡山, 国内, 口演.

Hamazaki T. et. al. Study 165-305: Interim safety and efficacy of pegvaliase in Japanese adults with phenylketonuria. the 45th Human Genetics Society of Australasia (HGSA) Annual Scientific Meeting; 2022年11月; 豪州, 海外, ポスター.

濱崎 考史. 高フェニルアラニン血症の新規疾患、DNAJC12欠損症の発見について. 第35回日本プテリジン研究会; 2022年12月; 大阪, 国内, 口頭(web).

濱崎 考史. みんなで考えたい、ますます広がる 新生児スクリーニングの話. 令和4年度 難病・小児慢性特定疾病児等保健師研修会; 2023年2月; 大阪, 国内, 口演.

濱崎 考史. PKU治療の現状と課題. 先天代謝異常症学会 第1回 BH4 専門小委員会共催 Webセミナー; 2023年2月; 国内, 口演(web).

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 の対象疾患であったガラクトース血症 I 型は難病指定されているが、近年のエビデンスの蓄積や医療技術の発展に伴って内容の一部に関する改訂が望まれている。また、2018 年にガラクトース血症の新規病型として IV 型が報告されたことにより、ガラクトース血症 IV に関する疾患の全体像の解明も必要とされている。分担研究者および研究協力者は、ガラクトース血症 I 型の個票修正案を立案・提出するとともに、ガラクトース血症 IV 型の全体像解明に向けた全国的調査研究を実施した。また、災害等の緊急時に必要な特殊ミルク供給体制を検討した。さらに、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 型に関する診療ガイドライン案を完成させており、パブリックコメントの後に出版予定である。

研究協力者氏名

所属機関名及び所属機関における職名

呉 繁夫、宮城県立こども病院、院長
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、教授
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
戸恒 恵理子、東北大学大学院 医学系研究科
小児病態学、大学院生

医療として矛盾しない内容となるような改訂案を作成する必要があると考えた。

ガラクトース血症に対する治療として、病態の原因物質であるガラクトース代謝関連物質が体内に蓄積しないようにするため、乳糖またはガラクトースを制限することが以前から行われている。ヒトにおける外因性の乳糖の主な源は、母乳や人工乳などの乳製品である。したがって、乳糖成分を除去した乳糖除去ミルクが治療用のミルクとして選択されており、患者にとっては必要不可欠の栄養源である。しかしながら、2011年の東日本大震災や2016年の熊本地震などが記憶に新しいが、今後は南海トラフ地震も発生が危惧されているように、日本においては特に地震などの災害発生事案が多い。そこで事前に治療用ミルクの代替案や供給優先度などを確認および検討しておくことで、緊急時にもスムーズに対応できる体制を構築することを目的とし、ガラクトース血症に対する治療用ミルクの緊急共有に関して検討した。

A. 研究目的

ガラクトース血症は先天的にガラクトースの代謝経路における酵素異常を有する先天代謝異常症のひとつである。欠損酵素に応じてI型からIV型までが認識されており、そのうちI型のみが指定難病に指定されている。しかしながら、昨今の様々な新規エビデンスの蓄積や、網羅的遺伝子解析などの医療関連技術の革新的な進歩により、ガラクトース血症I型の記載内容に関して必ずしも現在の医療の実際を反映したものとは言えなくなっている。そこで我々は難病個票の内容を見直し、現在の標準的

ガラクトース血症IV型は2018年に本研究班のメンバーが中心となり、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¹。ゲノムデータベースなどを利用した研究では8万出生に1例程度の発生率が見込まれたが²、実際に新生児マススクリーニングで陽性となって発見されている頻度や実際の臨床像など不明な点が存在する。分担研究者と研究協力者は、AMED難治性疾患実用化研究事業の「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（以下笹井班）と連携し、ガラクトース血症IV型の全国調査を行った。

B. 研究方法

ガラクトース血症I型の難病個票の修正案の作成、および災害時などに特殊ミルクを緊急に供給する必要性についての検討に関して文献的レビューを行った。

ガラクトース血症IV型の全国調査は、全国の新生児マススクリーニング精査担当施設・全国マススクリーニング会議参加施設・中核病院小児科・地域小児科センターのうち、529施設に調査を依頼した。調査内容は各施設におけるガラクトース血症IV型の症例数を確認し、1例以上を診療している場合には以下の項目を中心にアンケート調査を行った。

年齢・性別・出生歴(妊娠週数、出生体重、身長、頭囲)・周産期合併症・白内障の有無(診断時年齢や外科的介入の有無など)・急性新生児疾患の有無・胆汁うっ滞や肝機能障害の有無・脳症の有無・易感染性の有無・低血糖の有無・発達障害の有無・卵巣機能不全の有無・骨代謝異常の有無(骨折歴や25OHビタミンD値など)・ガラクトース関連代謝物質の測定値(ガラクトース・ガラクトース-1-リン酸・ガラクトール)・乳糖またはガラクトース制限の開始や期間

また、原因不明のガラクトース高値の症例を診療している場合には、必要に応じてガラクトース血症の病型診断に関する補助を行った。なお、ガラクトース血症IV型の

全国調査については東北大学大学院医学系研究科倫理委員会に承認を得た後に実施した(承認番号：2021-1-759)。

C. 研究結果

ガラクトース血症I型の個票の修正案として作成した、主な修正部位のみを以下に記載する。

(3) 診断の根拠となる特殊検査

ガラクトース血症は新生児マススクリーニングの対象疾患であり、ポイトラー法によりGALT活性が、酵素法によりガラクトース、ガラクトース-1-リン酸の定量が行われる。疾患特異的な検査として遺伝子解析も行われる。

ガラクトース血症I型：GALT欠損症

ポイトラー法、ペイゲン法ともに異常となる。酵素法によるガラクトース、ガラクトース-1-リン酸値の測定ではともに40～50mg/dL以上となることが多い。

①ポイトラー法で、正常でみられる蛍光反応が減弱あるいは消失している。

①酵素法によるガラクトース、ガラクトース-1-リン酸の測定で異常高値を示す(ガラクトース-1-リン酸；15mg/dL以上)もの。

②ポイトラー法で、正常でみられる蛍光反応が減弱あるいは消失している。

③遺伝子解析でGALT遺伝子に遺伝子変異を認めるもの。

「遺伝子解析は一般的には行われていない。」の文言は削除した。

(4) 鑑別診断

①ガラクトース血症II型：ガラクトキナーゼ欠損症

ポイトラー法正常。ガラクトース高値を認めるが、ガラクトース-1-リン酸を検出せず、ガラクトキナーゼ活性低下またはGALK1遺伝子に遺伝子変異を認めるものしないもの。

②ガラクトース血症III型：UDPガラクトース-4-エピメラーゼ欠損症

ポイトラー法正常で、酵素活性測定によ

ってガラクトース-1-リン酸がガラクトースよりも優位に上昇し、UDPガラクトース-4-エピメラーゼ活性低下またはGALE遺伝子に遺伝子変異を認めるもの。

③ガラクトース血症IV型:ガラクトースムタロターゼ欠損症

ガラクトース高値を認めるが、ガラクトース-1-リン酸が極めて低値または検出せず、ガラクトースムタロターゼ活性低下またはGALM遺伝子に遺伝子変異を認めるもの。

④胆汁うっ滞を来す疾患

ガラクトース、ガラクトース-1-リン酸の上昇のほか、胆汁うっ滞、肝機能障害など病状に合わせた種々の症状を認める。

⑤門脈体循環シャント

総胆汁酸高値を認めるが、ビリルビン、肝機能障害は原則として認めない。アンモニア値の高値も認めることがある。シャント血管の自然閉鎖は生後1年ころまで期待できるが、それ以降はコイル塞栓術や外科手術が必要となることが多い。胆汁酸高値が持続する場合は腹部エコー、造影CTなどで異常血管を検索する。

⑥シトリン欠損症

胆汁うっ滞性肝障害に加え、血中アミノ酸分析においてスレオニン/セリン比の上昇、シトルリン、チロシン、フェニルアラニン、メチオニンの高値などが認められる。

⑦ファンコニー・ビッケル (Fanconi-Bickel) 症候群

汎アミノ酸尿、尿糖、ガラクトース尿などを認める。

⑧G6PD欠損症

ポイトラー法では異常を認めるが、ガラクトース、ガラクトース-1-リン酸の上昇は認めない。乾燥が不十分など、濾紙血の検体不良でも同様の所見となるので注意が必要である。

診断のカテゴリー

診断の根拠となる特殊検査の①に加え、かつ②または③のいずれかを満たし、鑑別疾患を除外できるものをDefiniteとする。

ガラクトース血症IV型の全国調査について529施設に調査を依頼したところ、79.6%の施設から回答を得た。合計で39例のガラクトース血症IV型の症例を把握することができた。臨床症状の内訳の概要として肝腫大が3.0%、体重うっ滞が5.7%、肝機能障害が22.9%、白内障が8.8%、発達障害が2.8%のガラクトース血症IV型の症例において確認された。全例が新生児マススクリーニングを契機にフォローアップされて診断に繋がっていたが、新生児時点でのガラクトース値が6 mg/dL以下の症例が2例、8 mg/dL以下の症例が7症例存在することが明らかになった。調査の詳細については、さらに検討と議論を重ねているところである。

災害時などに特殊ミルクを緊急に供給すべきか否かについて、ガラクトース血症を対象疾患として検討および調査を行った。現在特殊ミルク事務局が一括管理している特殊ミルクにおいては、「ガラクトース除去フォーミュラ（可溶性多糖類・ブドウ糖含有）110、明治」のみがガラクトース血症に対する治療用ミルクとしての主な適応が記載されている。特殊ミルクの中には代替となるミルクは存在しなかった。しかし乳糖不耐症などに対して用いられており、一般に市販されている以下のミルクは、乳糖除去ミルクとして利用可能であった。

ノンラクト（森永乳業）

ボンラクト（和光堂）

ミルフィー（明治）

ニューMA-1（森永乳業）

上記製品のいずれかが乳糖除去ミルクとして供給できるのであれば、災害時に緊急的に「ガラクトース除去フォーミュラ（可溶性多糖類・ブドウ糖含有）110、明治」を供給する体制を優先的に構築せずとも、乳糖除去を継続して治療を継続できる可能性が高いと考えられた。

D. 考察

ガラクトース血症I型の難病個票においては、特に診断の根拠となる特殊検査・鑑別疾患・診断のカテゴリーについてアップデートが望ましいと考えられた。AMED笹井

班が実施している遺伝子診断補助業務において、ガラクトース血症I型を含むガラクトース血症の診断に関する遺伝子解析は、全国の主治医から継続的に多数依頼があるのが実情である。先天代謝異常症では疾患特異的な検査として、代謝関連物質の測定・酵素活性測定・遺伝子解析が主に診断や診断補助の検査として実施されており、ガラクトース血症においても病型の確定診断には酵素活性測定・遺伝子解析が必要不可欠である。しかし酵素活性測定は、I型に関しては定性法であるポイトラー法が一部の新生児マススクリーニング検査実施施設で行われているものの、研究的検査として非保険対象で各施設の自己負担により実施されている。定量法が実施可能なキットも近年発売されたが、こちらも非保険である。さらにポイトラー法は偽陽性や偽陰性、また軽症型と重症型の判定が困難な場合があり、遺伝子解析による多角的なアプローチが重要である。II型・III型・IV型においても酵素活性測定および遺伝子解析に関する現状は同様であり、特にII型とIV型は代謝関連物質のパターンが酷似していることから、酵素活性測定または遺伝子解析によってしか鑑別することができない。ガラクトース血症は稀な疾患であること、また、酵素活性測定は準備や操作が煩雑であり継続的に実施する障壁が高いことから、ガラクトース血症における酵素活性測定は商業ベースでの扱いは困難が予想される。しかし遺伝子解析は次世代シーケンサーの出現により実施コストが下がり、スループットが高まっている。事実、かずさDNA研究所では遺伝子パネルを用いたガラクトース血症に対する遺伝学的検査が受託可能となっており、実施可能性は担保されている。以上より、新生児マススクリーニングの対象疾患であるにも関わらず確定診断に必要な検査項目が保険収載されていないガラクトース血症において、適切に病型を鑑別して正確に診断をつけて管理やフォローアップに反映させるために、遺伝子解析を始めとした遺伝学的検査の保険収載が期待されることである。

先天代謝異常症患者の治療には、体内で過剰に蓄積して病的な影響を及ぼす栄養素の摂取を抑え、また過度に不足することによって体に悪影響をきたす栄養素を適切に摂取するために、特殊ミルクによる食事療法が行われることがあり、疾患によっては治療の必要不可欠な内容である。しかしながら薬価収載品は2品目のみであり、登録ミルクでは半分が、また登録外ミルクでは全てが企業負担によって賄われており、安定供給が担保されているとは必ずしも言い難い状況である。さらに災害などの非常時には生産および供給体制の破綻が懸念されるため、事前に緊急性の高い品目の選定や体制の見直しに繋がる本検討は、患者の健康を守る重要な試みである。生命予後に直結する製品の優先度が高いことは間違いないが、前述の通り代替手段が複数存在するガラクトース血症においても、疾患特異的な対応ではないが事前に対策すべき点は存在する。具体的には、調乳せずとも使用可能な液体ミルクの検討、リアルタイムに把握可能なミルクの在庫管理システムなどが挙げられる³。いずれも非常時のみならず、平時においても有用な製品やシステムと思われる。より優れたシステム構築は、いつ発生してもおかしくない予測不可能な災害発生への備えも見据えた状況においても、望ましいと考えられる。

ガラクトース血症IV型は今回の全国調査によって、疾患像の相当部分が示される予定である。世界での報告例はまだ少なく、臨床症状や実際の発症頻度などは十分に解明されていない。日本から世界に先駆けて報告されたガラクトース血症IV型の疾患プロフィールが明らかになることは、ガラクトース血症の全体像の解明に近づくことであり、今後のガラクトース血症に従事する医療関係者にとって重要な報告になることが期待されている。特にガラクトース血症は基本的に乳糖制限を中心とした食事管理によって不可逆的な障害発生を予防できる新生児マススクリーニングの対象疾患であることから、今後は研究結果に基づいたガラクトース血症IV型の疾患像も踏まえて、

ガラクトース血症に対する新生児マススクリーニングの適切な実施について再考する契機になると考えられる。病型に応じた適切な管理やフォローアップのために、ガラクトース血症に対する遺伝学的検査が保険診療に導入され、施設や地域に依らず適切に病型診断できる体制が望まれる。

E. 結論

近年のエビデンスの蓄積や医療技術の発展を反映させ、ガラクトース血症I型の個票の修正案を検討立案した。さらにガラクトース血症の新規病型であるIV型の疾患の全体像解明も進んでおり、今後はスクリーニング・検査・治療を含めたガラクトース血症に対する診療に関する質の向上がさらに期待される。災害時などの緊急時の特殊ミルク供給体制を検討することは、平時においてもより望ましいシステム構築に繋がる可能性がある。また、非ケトosis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型に関する診療ガイドラインは、今後臨床現場で希少疾患の診療の様々な場面に携わる方々にとって有益な情報源のひとつとして期待される。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

和田 陽一、市野井 那津子、菊池 敦生、呉 繁夫

β -galactosidase therapy can mitigate blood galactose elevation in type IV galactosemia

第63回日本先天代謝異常学会学術集会

2022年11月24日～11月26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

<引用文献>

1. Wada, Y. *et al.* Biallelic GALM

pathogenic variants cause a novel type of galactosemia. *Genet Med* 21, 1286-1294 (2019).

2. Iwasawa, S. *et al.* The prevalence of GALM mutations that cause galactosemia: A database of functionally evaluated variants. *Mol Genet Metab* 126, 362-367 (2019).

3. 坂本 修. 先天代謝異常症患者のミルクとその備蓄. *小児科診療* 2014年, (1)63-66.

分担研究課題名：グルコーストランスポーター1 欠損症に関する調査研究

Glut1 欠損症における従来の診断基準および診断カテゴリーの問題点抽出と改訂

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、遺伝性の代謝性脳症として病態を捉えることが重要である。本症は治療法が存在する疾患であるため、早期に発見し治療につなげる上で、診断基準は適切でなければならない。従来の診断基準は、小児神経科医の視点で作成され、小児期に発症し、幅広い表現型スペクトラムの重症端にある古典型 Glut1 欠損症が対象となっており、軽症例や成人期発症例の診断には不適であること、現状では国内での検査が困難である赤血球 3-O-メチル-D-グルコース取り込み試験が確定診断項目に入っていることなど数々の問題点があり、見直しの必要があった。誘発・増悪因子や改善因子を伴う非てんかん性発作や慢性神経症状の程度の変動が本症の診断の手がかりとして重要であると考え、診断基準に新たに加えた。国際 Glut1 欠損症研究会の提言による診断基準・診断カテゴリーとも照合したが、国際基準をそのまま用いると、特に診断カテゴリーにおいて矛盾や不正確さのために診断に混乱をきたすと考えた。指定難病の助成対象を Definite および Probable としたため、今回の診断基準の改訂により医療費助成の対象外となる患者が現れるなどの改悪はないと考える。本研究によって、旧診断基準からの改定ポイントを明示しえた。

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 教授）
夏目 淳（名古屋大学大学院医学系研究科障害児(者)医療学 教授）
柳原恵子（大阪母子医療センター小児神経科 部長）
下野九理子（大阪大学大学院連合小児発達学研究科 准教授）
藤井達哉（滋賀県立小児保健医療センター 小児科・滋賀県病院事業庁技監）
中務秀嗣（東京女子医科大学小児科 助教）

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。てんかん発作の合併以外に空腹や運動によるエネルギー不足が誘因となる一過性の脳機能障害としてのさまざまな発作性症状が出現する。Glut1欠損症では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、およ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。

Glut1欠損症の診療に携わっている医師の大半は小児神経科医であり、そして、神経内科医である。従来の診断基準は、小児神経科医の視点で作成されており、軽症例や成人期発症例の診断には不適であり、診断の手がかりとして重要な非てんかん性発作の存在や慢

性神経症状の程度の変動などが反映されておらず、そして、現状では国内での検査が困難である赤血球3-O-メチル-D-グルコース (30MG) 取り込み試験が確定診断項目に入っているなど数々の問題点があり、見直しの必要があった。

本研究は、旧診断基準からの改訂ポイントを解説することも目的である。

B. 研究方法

中村班における診療ガイドライン策定、および難病情報センターホームページ指定難病情報の定期更新の過程で、Glut1欠損症の早期診断から治療につなげる上で支障となると考えられた旧診断基準における不適切、不十分、あるいは現実的ではない問題点を抽出した。

(倫理面への配慮)

本研究では個人情報扱っておらず、特に倫理的配慮を必要としない。

C. 研究結果

Glut1欠損症の既存の診断基準として、指定難病 (番号248)、小児慢性特定疾病 (先天代謝異常 番号73) および日本小児神経学会共同研究支援 (No. 11-05) があり、本研究では指定難病で用いられている従来の診断基準 (表1) において、改善すべきであると考えた問題点を抽出・整理し、改訂版を作成した。

(1) Glut1欠損症を疑う症状と臨床検査

- Glut1欠損症の幅広い表現型の重症端にある古典型のみが対象となっている。本症には軽症例もあり、乳児期早期だけでなく成人期にも発症する。
- 難治てんかんとは限らない。
- 初発症状は、発作性異常眼球運動だけでなく、けいれん、無呼吸・チアノーゼ発作などもある。
- 乳児期の筋緊張低下は非特異的所見と考えられる。
- 発達遅滞は乳幼児期に限定される用語であり、認知機能障害が適切である。
- 運動異常症は、痙性麻痺、ジストニアに加えて、運動失調も重要である。また、それ

らの運動異常症が複合して存在することも重要である。

- 誘発・増悪因子や改善因子を伴い、Glut1欠損症の診断の手がかりとして重要な非てんかん性発作の記述がない。
- 血糖値、髄液糖および乳酸値は、「確定診断に必要な検査」の位置づけである。
- 背景脳波の徐波化や頭部画像所見は非特異的所見である。

(2) Glut1欠損症の確定診断に必要な検査

- (低血糖の不在下で) 髄液糖値低下、および髄液乳酸値正常～低下の記載は確定診断のための検査として必要である。
- 赤血球3-O-メチル-D-グルコース取り込み能低下の所見も診断には有用ではあるが、手間と時間と費用がかかり、研究レベルでの検査である。現状では国内での確定診断としての検査は困難であり、参考所見とする方がよい。実際、確定診断を目的に本検査を実施できる依頼先の問い合わせが多かった。

(3) 診断のカテゴリー

- 疑い「Possible」、ほぼ確定「Probable」、確定「Definite」の区分を明確にする必要がある。
- 旧診断のカテゴリーでは、症状 (検査所見は含まれず) から疑うとしているが、①神経症状、②代謝異常を示唆する所見 (検査所見含む)、③家族歴の3つを臨床所見として (表2)、その臨床症候から本症を疑う診断アプローチを用い、これを「Possible」の診断カテゴリーとした。
- 「病因となるSLC2A1遺伝子変異の同定」があれば「Definite」であり、「(低血糖の不在下で) 髄液糖値低下、および髄液乳酸値正常～低下」を認めるのみであれば、「Definite」のレベルではなく「Probable」である。SLC45A1遺伝子変異による脳におけるグルコーストランスポーター異常症も報告されており、低髄液糖症だけでGlut1欠損症とは確定診断はできない。
- 診断のカテゴリーでは、診断に必須と誤解されないように、赤血球30MG取込試験の記述は省くべきである。

- ・脳波の所見は、「Definite」のレベルではなく「Possible」のレベルである。
- ・ケトン食治療の導入から1か月以内に全ての症状に著明改善を認めることで「Definite」のレベルとしていたが、他の代謝異常症でも改善する可能性もあり、治療的診断は割愛すべきである。

以上の改善すべき問題点を勘案し、旧診断基準および診断のカテゴリー（表1）を改訂した（表2、3）。Glut1欠損症は代謝異常を基盤とした神経疾患で、A-1「神経症状」は神経疾患としての特徴的所見であり、A-2「代謝異常を示唆する所見」およびA-3「家族歴」は遺伝性代謝性疾患としての特徴的所見である。初発症状、運動異常症、非てんかん発作の詳細や髄液糖・乳酸値の基準は備考欄に記載することとした。

D. 考察

国際Glut1欠損症研究会の提言（2020年）におけるGlut1欠損症診断のために必要なコンセンサス勧告では「特徴的な臨床症状」、「明確な低髄液糖症」、「フローサイトメトリーによる病原性*SLC2A1*変種血球の判定」の3つの重要な診断基準に基づいて作成された診断法が、診断に有用であると報告されている（表4-A）。本邦においてもNakamuraらによりフローサイトメトリーは非侵襲的かつ簡便なスクリーニング法として有用であると2023年1月に発表されたが〔1〕、現時点では研究レベルの検査であるため、今回の診断基準に含めることはできなかった。

今回の本邦における改訂診断カテゴリー（表3）を国際Glut1欠損症研究会の診断基準・診断カテゴリー（表4-A）にあてはめて相違点を照合してみた（表4-B）。

※1の診断カテゴリーは、特徴的な臨床所見と低髄液糖症があるのに病因遺伝子変異の同定がない場合であり、GLUT1蛋白の合成の過程での異常も否定できないため、再検でも低髄液糖症を認めれば機能異常があると考えて「Probable」の扱いとし、治療の機会を失わないようにすべきだと考える。

※2の診断カテゴリーは、軽症例では低髄液糖症を伴わないことも知られているので、病

因遺伝子変異の同定があるのであれば「Definite」でよい。

※3:特徴的な臨床所見があるのに低髄液糖症および病因遺伝子変異の同定がない場合には、本邦における診断カテゴリーでは、否定「Negative」ではなく、GLUT1蛋白の合成の過程での異常も否定できないことより「Possible」が妥当と考える。

※4~6の診断カテゴリーは、特徴的な臨床所見もないのに、確定診断のための検査を行うことになっており、発端者を契機に発症前診断が行われた場合しか当てはまらない。この診断カテゴリーは例外的と考えられるが、病因遺伝子変異の同定があれば（※4と※6）「Definite」、病因遺伝子変異の同定なければ（※5と※7）「Negative」と判断するのが妥当と考える。

E. 結論

治療法が存在する疾患では、早期発見から早期治療につなげなければならず、診断基準は特に重要である。従来の診断基準は、小児期に発症し、幅広い表現型スペクトラムの重症端にある古典型Glut1欠損症のみが対象となっていたなど数々の問題点があったため、改善する必要があった。また、国際Glut1欠損症研究会の提言による診断基準・診断カテゴリーをそのまま用いると、矛盾や不正確さのために診断に混乱をきたすとも考えた。指定難病の助成対象を「Definite」と「Probable」としたため、今回の診断基準の改訂により医療費助成の対象外となる患者が現れることはないと考えた。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Nakamura S, Ito Y, Hayakawa H, Aoki S, Yamagata T, Osaka H. Establishment of a flow cytometry screening method for patients with glucose transporter 1 deficiency syndrome. *MGM reports* 2023; 34: 1-7.

2. 学会発表

- 1) 伊藤康, 中務秀嗣, 永田智, 小国弘量. 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. 第 64 回日本小児神経学会学術集会, 高崎, 2022. 06. 03 (脳と発達 54・S247・2022)
- 2) Nakamura S, Ito Y, Hayakawa H, Aoki S, Yamagata T, Osaka H. Establishment of a flow cytometry screening method for glucose transporter 1 deficiency syndrome (Glut1DS). 第 64 回日本小児神経学会学術集会, 高崎, 2022. 06. 02 (脳と発達 54・S389・2022)
- 3) 小坂仁, 中村幸恵, 伊藤康, 神保恵理子, 中嶋剛, 村松慎一, 山形崇倫. グルコーストランスポーター 1 欠損症の遺伝子治療. 第 5 回 JMU-CGTR シンポジウム 2023, 栃木, 2023. 02. 10.
3. その他発表
- 1) 伊藤康. 脳性麻痺と診断されているかもしれない治療可能な先天代謝異常症. JaSMIn 通信特別記事 No. 67 (2022. 09. 05)

G. 知的財産権の出願・登録状況

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

表 1 指定難病における Glut1 欠損症の旧診断基準と診断カテゴリー

<診断基準 (改訂前)>

(1) 空腹、運動により増悪し、特に早期空腹時に強く、食後に改善する下記の症状・臨床検査から GLUT1 欠損症を疑う。

症状：

乳児期早期発症の難治性てんかん（発作型は全般性強直間代、ミオクロニー、非定型欠神、定型欠神、脱力、部分発作とさまざまである）、発作性異常眼球運動発作、乳児期の筋緊張低下、発達遅滞、痙攣性麻痺、ジストニア → 慢性神経症状
注：非定型例ではてんかん発作を呈さない軽症例もある。

臨床検査：

- ①血糖値：正常
- ②髄液検査：髄液糖 40mg/dL 以下、髄液糖/血糖比 0.45 以下、髄液乳酸値は正常～低下。
- ③脳波：背景脳波の徐波化（発作間歇期）。食後グルコース静注により脳波異常が改善する。
- ④画像検査：頭部 CT・MRI で大脳萎縮、髄鞘化遅延など非特異的所見を認める。

(2) 確定診断の検査

- ①SLC2A1 遺伝子検査にて病因となる遺伝子変異を確定する。
- ②赤血球 3-O-メチル-D-グルコース取り込み試験：低下（正常の 60% 以下）を認める。

<診断のカテゴリー (改訂前)>

症状から疑い、

- ①SLC2A1 遺伝子検査にて病因となる遺伝子変異を確定する。
 - ②赤血球 3-O-メチル-D-グルコース取り込み試験：低下（正常の 60% 以下）を認める。
 - ③ ①、②を満足しない例でも臨床検査の②髄液検査、③脳波の項を満足し、ケトン食治療の導入から 1 か月以内に全ての症状に著明改善を認める。
- を認めたものを Definite とする。

表2 Glut1欠損症の診断基準（改訂版）

A. 臨床所見	
A-1 神経症状	・・・神経疾患としての特徴的所見
① 乳児期発症の初発症状（※1）、② 認知機能障害、後天性小頭症、③（複合的）運動異常症（※2）、④ てんかん発作、⑤ 非てんかん性発作（※3）	
A-2 代謝異常を示唆する所見	・・・遺伝性代謝性疾患としての特徴的所見
⑥ 症状が空腹、運動、疲労・睡眠不足で増悪し、食事（ケトン食療法前なら糖質摂取）、安静、休息・睡眠で改善、⑦ 慢性神経症状の程度が変動、⑧ 脳波異常が食事やグルコース静注で改善、⑨ ケトン食療法による症状の改善	
A-3 家族歴	・・・遺伝性代謝性疾患としての特徴的所見
⑩ A-1又はA-2を呈する血縁者の存在	
B. 確定診断の検査	
① 病因となるSLC2A1遺伝子変異の同定、②（低血糖の不在下で）髄液糖値低下（※4）、及び髄液乳酸値正常～低下（※5）、③赤血球3-O-メチル-D-グルコース取り込み能の低下（※6）	
※1 [けいれん発作、異常眼球運動発作、無呼吸・チアノーゼ発作] ※2 [運動失調、痙縮、ジストニア、ミオクローヌスなど、さまざまな組み合わせも含まれる] ※3 [発作性の運動異常症、脱力・運動麻痺、疼痛（頭痛など）、嘔吐、眠気など] ※4 [髄液糖値は40mg/dL (2.2 nmol/L) 未満、髄液糖/血糖比は0.45未満] ※5 [髄液乳酸値は正常上限16mg/dL (1.8 mmol/L) 未満] ※6 [赤血球3-O-メチル-D-グルコース取り込み能の低下の所見も診断には有用ではあるが、現状では国内での検査は困難であり、参考所見とする]	

表3 Glut1欠損症の診断カテゴリー（改訂版）

Definite(確定): (1)及び(2)を満たすとき
(1) A-1のうち1項目以上、かつA-2またはA-3の1項目以上を認める
(2) Bの①を認める
Probable(ほぼ確定): (1)及び(2)を満たすとき
(1) A-1のうち1項目以上、かつA-2またはA-3の1項目以上を認める
(2) Bの②を認める
Possible(疑い):
A-1のうち1項目以上、かつA-2またはA-3の1項目以上を認める

表4 診断カテゴリーの国際コンセンサス勧告（A）と本邦改訂版（B）の比較・照合

A. 国際Glut1欠損症研究会の診断基準とカテゴリー

		特徴的な臨床所見		
		あり	なし	
低髄液糖症	あり	Definite	Probable	あり
	あり	Probable	Possible	なし
	なし	Possible	Possible	あり
	なし	Negative	Negative	なし
病因遺伝子変異の同定				

B. 本邦の改訂診断カテゴリー

		特徴的な臨床所見		
		あり	なし	
低髄液糖症	あり	Definite	※4	あり
	あり	Probable ※1	※5	なし
	なし	Definite ※2	※6	あり
	なし	Possible ※3	※7	なし
病因遺伝子変異の同定				

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

分担研究課題名 アミノ酸代謝異常症に関する研究：ホモシスチン尿症 1 型の新たな
新生児マススクリーニング指標

分担研究者： 長尾 雅悦（国立病院機構北海道医療センター・小児遺伝代謝センター・院長）

研究要旨 わが国のホモシスチン尿症 (HCU) 1 型の新生児マススクリーニング (NBS) は 1977 年から開始され、2021 年に指定難病となった。本症の頻度は約 80 万～100 万人に 1 人と極めて稀な疾患であり、NBS ではメチオニン (Met) の上昇を指標としているがその感度の低いことが諸外国で指摘されている。米国の Region 4 Stork Project 等を参考に、1 次検査として Met とフェニルアラニン (Phe) の比、および 2 次検査として総ホモシステイン (tHcy) 測定による HCU 1 型のスクリーニング法を検討した。対象として NBS 検査結果 (73, 377 検体) を用い、精査例とその診断結果および対照新生児集団の Met, Met/Phe 比, tHcy の測定値分布から至適なカットオフ値を推定した。1 次検査で Met/Phe 比の併用により Met のカットオフ値を低下させても特異度を下げることなく、2 次検査対象 (tHcy を測定) を抽出することができた。Met 上昇を示す他の疾患や病態の鑑別にも Met/Phe は有用であった。tHcy 測定はコストと労力の問題があるが、2 次検査として効率的に利用し HCU 見逃し例の解消に繋がるプログラムの開発が可能である。

研究協力者氏名： 田中 藤樹
所属機関名及び所属機関における職名：
国立病院機構北海道医療センター小児科・臨床
研究部 医長

A. 研究目的

HCU 1 型の頻度は国によって大きく異なり、米国で 1/335,000 であるが¹⁾、カタールでは founder effect による高頻度変異 (R336C) が存在し 1/1,800 と高い²⁾。我が国の頻度は約 80 万～100 万人に 1 人と極めて稀な疾患である³⁾。一方で NBS をすり抜けて発症後診断される症例や、マルファン様症候群として経過観察されていた症例も存在する⁴⁾。そのため Met 上昇を指標とするスクリーニング自体の感度やその他の疾患との鑑別が問題である。2021 年に指定難病となり生涯に渡る治療継続の道が開かれたが、早期発見治療が最も予後に影響する。新たなスクリーニング指標の導入による解決策について検討した。

B. 研究方法

米国の Region 4 Stork Project⁵⁾ 等を参考に、Met/Phe 比および tHcy 測定の追加による HCU スクリーニング法を検討した。研究対象として札幌市の 5 年間 (2016～2020 年度) の NBS 検査結果 (73, 377 検体) を用い、Met 高値による精査例のアミノグラム (タンデムマス) とその診断結果および対照新生児集団の Met, Met/Phe 比, tHcy の測定値分布から HCU に至適なカットオフ値を推定した。

(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) HCU 1 型の NBS におけるカットオフ値 全国の各検査施設の Met のカットオフ値は施設ごとの違いがあり、2021 年度タンデム

マス検査精度管理システムの調査によると、 $80\ \mu\text{M}$ が18施設、 $70\ \mu\text{M}$ が13施設、 $65\ \mu\text{M}$ が5施設、 $60\ \mu\text{M}$ が5施設、 $50\ \mu\text{M}$ が3施設であった。今回の研究対象とした札幌市では全国で最も低いカットオフ値 ($50\ \mu\text{M}$) を用いているが、測定値分布は他施設と同様であった。

2) 諸外国のNBS改善の試み

Met単独指標での感度の問題を解決するために、2段階検査法 (Two-tier strategy for HCU newborn screening) が提案された⁶⁾。従来のMetに加え、Met/Phe比も追加して一次検査を行い、陽性者について2次検査の総ホモシステイン (tHcy) 測定するものである。Metのカットオフ値の低下により感度は上昇するが特異度が低下する。しかしMet/Phe比を追加し偽陽性を減らすことができる。Pheはホモシチン尿症に関連するMet代謝系の影響を受けないことが、Met/Phe比をスクリーニング指標とする根拠である。栄養状態により全体的な低アミノ酸あるいは高アミノ酸であってもPheで補正してMetの上昇を評価できる。またMetとMet/Phe比の分布パターンは極めて類似していた。

Region 4 Stork (R4S) project⁵⁾では、推奨する4つの指標として、1) Met、2) Met/Phe、3) tHcy、4) Low Met/tHcyを提案している。2nd tier markerとして、tHcy、Met/tHcyを使用するなら1次検査のMetのカットオフ値を下げても特異度を上昇させることが可能となる⁷⁾。本症の本質的異常はtHcyの上昇であり、Metは2次的上昇を捉えているに過ぎない。そこで1次検査でMetの現行カットオフ値を下げた上でMet/Phe比を併用し、2次検査でtHcyを測定する方法が適切と考えられた。

3) HCUスクリーニングにおけるMet、Met/Phe、Pheのヒストグラム、Met/Phe比の検証

札幌市ではMetのカットオフ値を $50\ \mu\text{mol/L}$ (+5.91SD) とし国内で最も低いカットオフ値であるが、再採血率、精査率とも適当な範囲であった (2017~2021年の5年間の再採血数は14、精査数5、患者数0)。この5年間 (73377検体) の測定結果から、M

et、Met/Phe、Pheのヒストグラムを検討した。MetとMet/Pheの分布パターンは類似した形を示した。 $+5\sim+6\text{SD}$ に相当する値をカットオフに想定すると、Met/Pheは1.0~1.1となった。

次に2つの指標によるカットオフ値の設定を行った。Metを $40\ \mu\text{M}$ (+3.95SD) に下げて高メチオニンの症例を広く拾い上げ、同時にMet/Pheにより特異性が高い高メチオニンを抽出する方針とし、2つの指標のカットオフ値の組み合わせの検討を行った。Metのカットオフ値を $40\ \mu\text{M/L}$ とした場合、Met/Phe >0.75 とすると陽性率0.06となり、1年間当たりの2次検査件数は10件未満と推定された。Met $40\ \mu\text{M}$ のみをカットオフ値とした時の約半分となった。

4) 2次検査でろ紙血を用いたtHcy測定

血中のホモシステインの測定法にはHPLC、ELIA、タンデムマス等がある。NBSの2次検査としてのろ紙血を用いたtHcy測定はLC-MS/MSが適当である⁸⁾。これまで実施していたHPLC法とも良い相関が得られている。対照新生児200検体で測定したところ、平均 $3.43\ \mu\text{mol/L}$ 、SD: 0.9、range: 1.81~7.06となった。2次検査でtHcyを測定する際は、暫定のカットオフ値を $9.0\ \mu\text{mol/L}$ (+6SD以上) としている。

D. 考察

NBSにおける新指標の導入やカットオフ値の変更にはその有効性や効率性も含めて慎重に検討する必要がある。上記の結果をもとに、HCU1型の見逃しをなくすことを主眼に、Metのカットオフ値を $40\ \mu\text{M}$ まで下げた場合のプログラムを検討した (図1)。1次検査にMet/Phe比 >0.75 も加えた判定とすると陽性率0.06%と予想され、札幌市の年間検体数では再採血が年2~3件となり、新たな検査負荷として可能な範囲である。また2次検査でtHcyを測定するのでHCU1型疑い例を確実に選択できる。

タンデムマスによるtHcy測定はHCU II型およびIII型疑い検体に対する二次検査として運用可能である。この測定系の堅牢性向上、妥当性検証のためには、多数の検体を検査によるデータ集積が必要である。

Met高値検体（I型疑い）とMet低値検体（II型・III型疑い）を収集し、tHcy測定結果の分布を把握しておくことが重要である。

E. 結論

Metのみを指標としたHCU1型のスクリーニングでは見逃し例があり、マルファン症候群と誤診されて早期の治療介入ができず臨床的に不可逆的な症状に至っている。Met, Met/PheとtHcyを用いる2段階検査法によるスクリーニング法の改善が早急に必要である。

(参考論文)

- 1) Mudd S, Levy H, Skovby F: In: Scriver CR, Beaudet A, Sly WS, Valle D (eds) The metabolic bases of inherited disease, 7th edn. McGraw-Hill, New York, pp 1279-1327.
 - 2) Zschocke J, Kebbewar M, Gan-Schreier H. et al: Molecular neonatal screening for homocystinuria in the Qatari population. Human Mutat 30: 1021-1022, 2009.
 - 3) Aoki K: Newborn screening in Japan. Southeast Asian J Trop Med Public Health 34: 80, 2003.
 - 4) 田中藤樹、長尾雅悦: ホモシスチン尿症1型の新生児マススクリーニングすり抜け例. 日本マススクリーニング学会誌 32(2): 89, 2022.
 - 5) Region 4 Stork (R4S) Collaborative Project: <https://news.mayocliniclabs.com/2021/06/24/the-region-4-stork-r4s-collaborative-project/>
 - 6) Okun JG, Gan-Schreier H, Ben-Omran T, et al: Newborn screening for vitamin B6 non-responsive 縲 縲classical homocystinuria: systematical evaluation of a two-tier strategy. JIMD Reports DOI 10.1007/8904 2016 556
 - 7) Huemer M, Kozich V, Rinaldo P, et al: and methylation disorders: systematic review and proposed guidelines. J Inher Metab Dis 38: 1007-1019, 2015.
 - 8) 吉永美和、石川貴雄、手塚美智子、野町祥介、細海伸仁、矢野公一: LC-MS/MSによるろ紙血及び尿中総ホモシステインの測定. 札幌市衛生研究所年報 47: 39-47, 2020.
- #### F. 研究発表
1. 論文発表
 - 1) 長尾雅悦 ホモシスチン尿症 新薬と臨床 2022 71:746-749
 - 2) 長尾雅悦、田中藤樹 ホモシスチン尿症1型と新生児マススクリーニング 日本マススクリーニング学会誌 2022 32:260-269
 - 3) 三浦真之、花井潤師、田中稔泰、田中藤樹、小杉山清隆、棚橋祐展、長尾雅悦 北海道における異なる検査法を用いたライソゾーム病スクリーニングの検査実績とカットオフ値の検討 日本マススクリーニング学会誌 2022 32:298-307
 - 4) 田中藤樹、吉永美和、石川貴雄、和田光祐、野町祥介、細海伸仁、長尾雅悦 Galactose mutarotase (GALM) 欠損症の姉弟例 日本マススクリーニング学会誌 2022 32:47-51
 2. 学会発表
 - 1) 長尾雅悦 ホモシスチン尿症からわかるメチオニン代謝の多面性 第63回日本先天代謝異常学会 2022. 11. 24-26. 熊本
 - 2) 長尾雅悦 希少疾患における移行期医療の現状と問題点 日本小児科学会北海道地方会第314回例会 2022. 6. 12 旭川(Web)
 - 3) 長尾雅悦 希少疾患・難病の早期診断 「新生児マススクリーニングと未診断疾患イニシアチブ(IRUD)の役割」北海道難病診療連携拠点病院事業「RDD2022 in 北海道」2022. 2. 22 札幌 (Web)
 - 4) 長尾雅悦、田中藤樹、石川貴雄、吉永美和、和田光祐野町祥介、三上 篤、山口 亮 ホモシスチン尿症1型のスクリーニング指標の見直し 2022. 8. 26-27. 第49回日本マススクリーニング学会 大阪
 - 5) 長尾雅悦、田中藤樹、石川貴雄、吉永美和、和田光祐野町祥介、三上 篤、山口 亮

2段階検査法によるホモシスチン尿症3病型の
新生児マススクリーニングの検討
2022. 11. 24-26 第63回日本先天代謝異常学
会 熊本

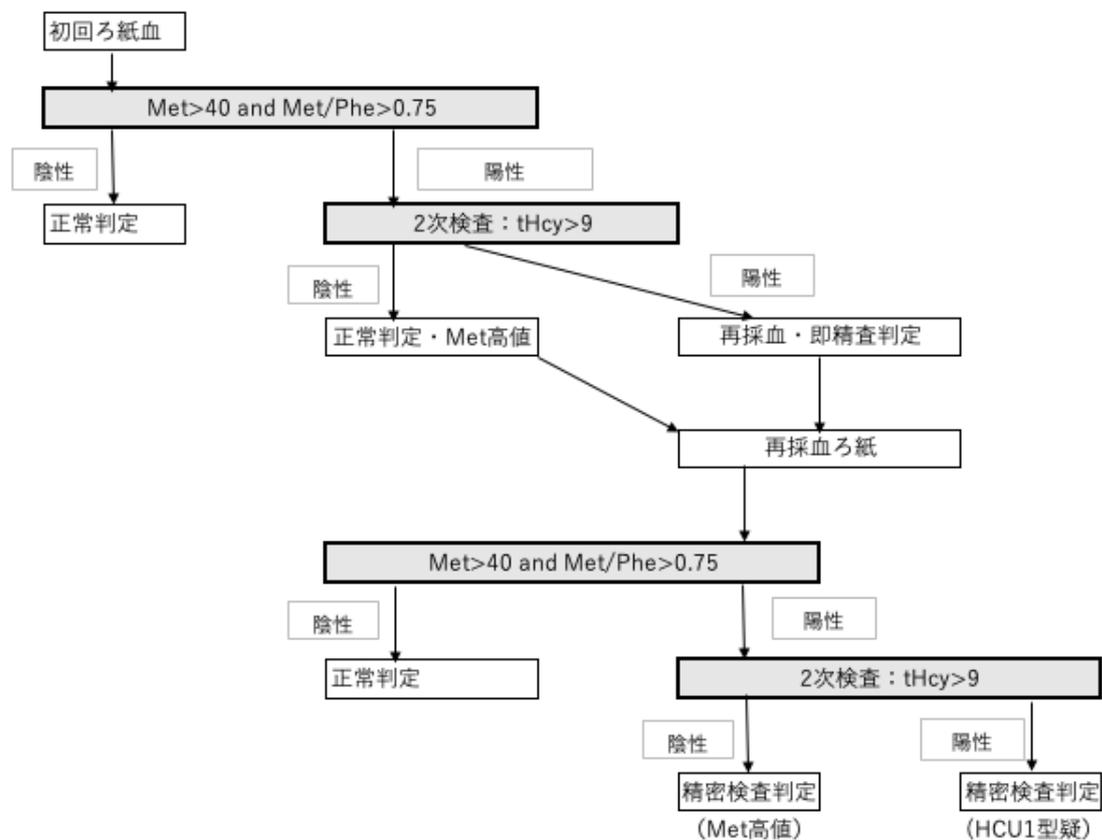
(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

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

図1 2段階検査法によるHCU1型のクリーニング



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174名）となった。参加者は年々増加傾向にあり、関心の高さが窺える。Web形式での患者フォーラムを計画し、無事に実施できた。LSDの在宅酵素補充療法、脊髄性筋萎縮症の遺伝子治療の実際、登録制度、COVID19関連の話題など幅広い情報を共有することができた。

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8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9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

2022年度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。講演者にはすべて会場に来ていただき会場からの発信していただいた。

《プログラム》

開催日 2023年1月28日

開催方法 Web配信（Zoom/YouTube）

講演1. ライソゾーム病における在宅酵素補充療法について

慶應義塾大学病院 予防医療センター／
循環器内科

山川 裕之

講演2. 脊髄性筋萎縮症の早期診断の重要性と最新の遺伝子治療経験

千葉県こども病院 神経科

小俣 卓

講演3. 先天性代謝異常症患者登録制度（JaSMIn）の現状報告

埼玉医科大学 ゲノム医療科

山下 和香奈

講演 4. COVID-19に罹患した先天代謝異常症

患者さんについて

～当院での経験～

兵庫医科大学 小児科

李 知子

- ・日本メープルシロップ尿症の会
- ・先天性代謝異常症患者会
- ・全国ファブリー病患者と家族の会（ふくろうの会）
- ・ボンペ病患者会

以上14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、個人情報管理に十分配慮した。

D. 考察

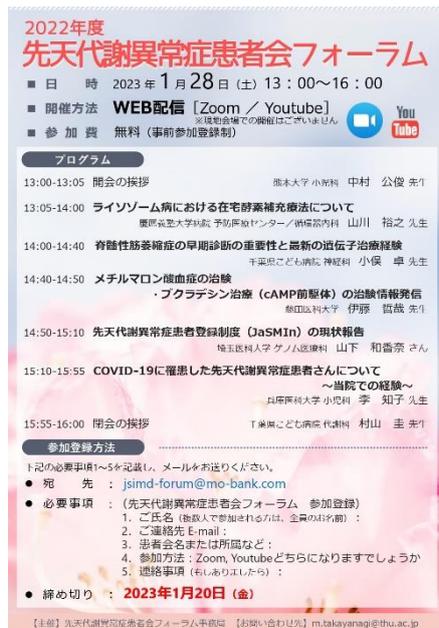
昨年度は在宅医療、新しい新生児スクリーニング、COVID19と先天代謝異常症、登録制度を取り上げた。約150名の各疾患に関係する患者家族・医療従事者・製薬企業の者が参加し活発な議論が行われた。

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。本年も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。兵庫医大の李知子先生からは実際の先天代謝異常症のCOVID19感染状況とその対策について話をいただいた後に、成育医療センターの窪田満先生からCOVID19の現状、ワクチンの必要性、先天代謝異常学会としてのステートメントについて情報発信をいただいた。

昨年は拡大新生児スクリーニングの話を取り上げたが、今回は実際に陽性になった場合の対応について経験豊富な千葉県子ども病院の小俣卓先生にお話いただいた。

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いただいた。

在宅医療については、特に在宅酵素補充療法の実際について、慶応大学の山川裕之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、実際の運用状況について情報共有をおこなった。



2022年度
先天代謝異常症患者会フォーラム

■ 日時 2023年1月28日(土) 13:00～16:00

■ 開催方法 WEB配信 [Zoom / Youtube]
※ 疫学会場での開催はございません

■ 参加費 無料 (事前参加登録制)

プログラム

13:00-13:05 開会の挨拶 熊本大学 小児科 中村 公俊 先生

13:05-14:00 ラインゾーム病における在宅酵素補充療法について 慶応義塾大学 成育医療センター/病態内科 山川 裕之 先生

14:00-14:40 脊髄性筋萎縮症の早期診断の重要性と最新の遺伝子治療経路 千葉県こども病院 神経科 小俣 卓 先生

14:40-14:50 メチルマロン酸血症の治療 - フクラテン治療 (CAMP前駆体) の治療情報発信 福岡医科大学 伊藤 智哉 先生

14:50-15:10 先天代謝異常症患者登録制度 (JaSMIn) の現状報告 埼玉医科大学 ゲノム医療科 山下 和香奈 さん

15:10-15:55 COVID-19に罹患した先天代謝異常症患者さんについて ~当院での経験~ 兵庫医科大学 小児科 李 知子 先生

15:55-16:00 閉会の挨拶 T東興こども病院 代田科 村山 圭 先生

参加登録方法

下記の必要事項1～5を記載し、メールをお送りください。

- 宛先: jsimd-forum@mo-bank.com
- 必要事項: (先天代謝異常症患者会フォーラム 参加登録)
 1. ご氏名 (参加人で参加される方は、ご自身の氏名)
 2. ご連絡先 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. 連絡事項 (もしありましたら)

●締め切り: **2023年1月20日 (金)**

【主催】先天代謝異常症患者会フォーラム事務局 【お問い合わせ先】 m.takayanagi@chu.ac.jp

【参加者】

患者会 68家族 75名

医療関係者 78名

一般 6家族 9名

演者、座長、スタッフ 12名

参加者総数 174名

【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
- ・ジャスミン
- ・一般社団法人全国ファブリー病患者と家族の会（ふくろうの会）
- ・ひだまりたんぼぽ
- ・PKU親の会連絡協議会
- ・日本ムコ多糖症患者家族の会
- ・日本ニーマン・ピック病の会
- ・ニーマンピック病C型患者家族の会
- ・認定NPO法人ALDの未来を考える会

今回は3回目のWeb形式という形でフォーラムを円滑に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174名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9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。本年度はわが国における成人期発症の脂肪酸代謝異常症について調査を行った。島根大学で2011年4月から2022年10月までに島根大学小児科でアシルカルニチン分析を行った成人例250例の中から脂肪酸代謝異常症と診断された10例の患者について後方視的検討を行った。うち6例はVLCAD欠損症、グルタル酸血症Ⅱ型が2例、CPT2欠損症およびTFP欠損症が各1例であった。反復性の横紋筋融解症を呈する症例が8/10例と多く、脂肪酸代謝異常症患者が成人期においても継続的な医療の関与が必要であることが明らかになった。

新たな治療薬として期待されているトリヘプタノインについては現時点では国内導入に向けた治験等は計画されていないが、海外では予後を左右する低血糖発作に対する効果が報告されており、わが国においても導入が期待される。

長谷川有紀（松江赤十字病院小児科・部長）
山田健治（大田市立病院・部長）
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・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）

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。

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

B. 研究方法

2011年4月から2022年10月までに島根大学小児科でアシルカルニチン分析を行った成人例250例の中から脂肪酸代謝異常症と診断された10例の患者についてその診断名、診断年齢、発症年齢、臨床像などを検討した。

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

オーム登録と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）を通じて検討を行った。

また、前年度についてTriheptanoinの国内における導入の動向について調査を行った。

C. 研究結果

10例のうち6例はVLCAD欠損症，グルタル酸血症Ⅱ型が2例，CPT2欠損症およびTFP欠損症が各1例であった。診断時の年齢や発

D. 考察

今回の成人例脂肪酸代謝異常症の検討では、国内におけるFAODs患者はVLCAD欠損症が最も多い事が示唆された。これはこれまでの国内における報告や、JaSMInでの登録数とも矛盾しない結果であった。JaSMInではMCAD欠損症も登録数が多いが、MCAD欠損症は成人期に骨格筋症状を含めた臨床症状を呈する事が少ないとされている事が一因となっていると推測される。今回の検討

診断名	診断年	診断年齢	発症年齢 (推測)	診断のきっかけとなった症候
VLCAD欠損症	2011	29歳	—	横紋筋融解症（4回）
	2011	41歳	16歳	横紋筋融解症（複数回）
	2013	21歳	—	横紋筋融解症、筋痛、ミオグロビン尿
	2014	35歳	28歳	筋痙攣(複数回)
	2018	20歳	小学1年	横紋筋融解症
	2021	20歳	19歳？	横紋筋融解症（2回）、ミオグロビン尿
グルタル酸血症Ⅱ型	2013	52歳	—	横紋筋融解症
	2022	51歳	50歳？	横紋筋融解症、ミオパチー、生検+
CPT2欠損症	2013	25歳	24歳？	横紋筋融解症(2回)、筋生検+
TFP欠損症	2021	44歳	幼少期	末梢神経障害、知的障害、頭部画像

症推定年齢，臨床像は表に示す。

臨床症状は横紋筋融解を呈した10例中8例であった。その他の症状は筋痛やミオパチーを呈した患者がみられた。TFP欠損症の患者については末梢神経障害が臨床像の中心になっていた。

患者登録についてはJaSMInでの登録数はVLCAD欠損症が34例、MCAD欠損症が30名、CPT2欠損症が16名、全身性カルニチン欠乏症15例、グルタル酸血症Ⅱ型が10例、TFP欠損症4例、CPT1欠損症4名となった。CACT欠損症については登録がなかった。

Triheptanoinについては国内での導入予定についての調査を行ったが、現時点での国内導入に向けての治験開始の予定はなく、いわゆるコンパッションエートユースによる限定的な使用が検討されている現状であった。

におけるVLCAD欠損症患者の診断年齢20歳から41歳(平均27.7歳)と比較的若年であった。その一方で診断までの時間が発症から10年以上要している症例が3例あり、診断はアシルカルニチン分析を行わない状況においては必ずしも容易ではないことが示唆された。今回診断されたVLCAD欠損症，グルタル酸血症Ⅱ型，CPT2欠損症，TFP欠損症患者はいずれも繰り返す臨床症状が見られており，これらの患者を見据えた診療ガイドライン等の改訂が必要と考えられた。また，成人の脂肪酸代謝異常症も一般的な生化学検査などでは診断が難しいことから臨床症状を呈しながらも診断に至っていない症例が一定する存在すると推測される。複数回の横紋筋融解やミオグロビン尿を呈する患者の中に本疾患が含まれる可能性がある事を強調する必要がある事が示唆され

た。今回発見された疾患のうち、最も患者が多いVLCAD欠損症は難病指定を受けていない疾患であった。VLCAD欠損症は成人期にも深刻な臨床症状を呈し得ることからも、早期の難病指定が望まれる。

JaSMInの登録者は新生児マススクリーニング陽性例を中心に増加している。今後は成人例にも積極的に登録を促す仕組みを構築する必要もある。

Triheptanoinについては、海外からの有効性報告が続いている。わが国ではこれまで偶数鎖中鎖脂肪酸としてMCTが用いられている。Triheptanoinはこれに代わる治療として期待されている。低血糖をきたす症例などについては、MCTと比較してもその有効性が報告されており、長鎖FAODsの予後改善を期待できる。わが国でも早期の使用環境が整うことが望まれる。国内での早期使用を念頭に今後も情報収集を行う必要がある。

E. 結論

脂肪酸代謝異常症はわが国においても成人期に発症する症例が少なくない事が示された。今回の検討においては、その中でもVLCAD欠損症が最も多い事が示された。同疾患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が多い。過去の報告では、出産を契機に横紋筋融解症を発症した例もあり、成人期においても継続的な医療の関与が必要である。

トリヘプタノインは長鎖FAODsの予後改善に寄与すると期待できるが、現時点では国内治験等は開始していなかった。今後、国内治験などが検討される場合はJaSMInなどの患者レジストリを用いることで円滑な運用が可能となる可能性もある。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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.* 2022 May;136(1):74-79.

- 2) Yamada K, Osawa Y, Kobayashi H, Bo R, Mushimoto Y, Hasegawa Y, Yamaguchi S, Taketani T. Clinical and molecular investigation of 37 Japanese patients with multiple acyl-CoA dehydrogenase deficiency: p.Y507D in ETFDH, a common Japanese variant, causes a mortal phenotype. *Mol Genet Metab Rep.* 2022 Nov 14;33:100940.
- 3) Yuka Tanabe, Kenji Yamada, Shigeki Nakashima, Kenji Yasuda, Maiko Tachi, Yoshifumi Fujimoto, Hironori Kobayashi, Takeshi Taketani. Free Carnitine Levels During Cardiac Peri-Operative Periods with Cardiopulmonary Bypass in Pediatric Patients with Congenital Heart Diseases—Secondary Publication. *Journal of Pediatric Cardiology and Cardiac Surgery* 7(1): 18-26 (2023)

【邦文 原著】

- 1) 田部有香, 山田健治, 中嶋滋記, 安田謙二, 城麻衣子, 藤本欣史, 小林弘典, 竹谷 健. 人工心肺を用いた小児心臓周術期における遊離カルニチン濃度の検討. *日本小児循環器学会雑誌* 38(1): 29-37 (2022)
2. 学会発表
 - 1) 山田健治, 大澤好充, 松井美樹, 小林弘典, 長谷川有紀, 野津吉友, 竹谷健. ペマフィブラートは脂肪酸代謝異常症患者由来の皮膚線維芽細胞に対して効果がない. 第63回日本先天代謝異常学会. 熊本. 2022年11月
 - 2) 真玉千紘, 小林弘典, 山田健治, 松井美樹, 長谷川有紀, 加藤文英, 山口清次, 竹谷健. ケトン性低血糖を契機に診断されたヘテロ接合 PHKA2 p. G991A バリエントを有する2歳女児例. 第63回日本先天代謝異常

学会. 熊本. 2022 年 11 月

- 3) 松井美樹、小林弘典、野津吉友、山田健治、長谷川有紀、大澤好充、山口清次、竹谷健. 過去 10 年間で成人期に診断された、有機酸・脂肪酸代謝異常症の検討. 第 63 回日本先天代謝異常学会. 熊本. 2022 年 11 月

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

糖原病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寄附講座・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作業を実施した。改訂に向け抽出されたCQは、低血糖や長期合併症予防のための治療、治療効果のモニタリング、長期合併症（肝腫瘍、腎機能障害など）治療や治療の適応基準、糖原病Ib型の好中球減少症、好中球機能異常、炎症性腸疾患に対するSGLT2阻害薬の有効性や新規治療薬（遺伝子治療など）についてであった。生涯治療継続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。

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

糖原病の重要な臨床課題に対し、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（GL）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・成人期医療の課題の解決策を提案する。

B. 研究方法

1. 糖原病の診療 GL の改訂

診療技術の進歩や治療薬の開発、介入へのアウトカムに対するエビデンスの集積などにより、診療 GL 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、臨床現場での課題や文献検索により、臨床的クエスチョン（CQ）を抽出する。

2. 糖原病の診療体制の検討

糖原病の診療体制の整備における課題を抽出し、試案を作成する。

3. 糖原病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モデルと成人期の診療 GL 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 GL の改訂

a. 診断の流れ

2022年4月に遺伝子パネルによる肝型糖原病・筋型糖原病の遺伝子解析が保険収載されたことにより確定診断の流れに若干の変更を加える。

診断の参考となる検査により糖原病が疑われた症例では遺伝子パネル（G6PC, SLC37A4, AGL, PYGL, PHKA2, PHKB, PHKG2, GBE1, GYS2, AGL, GBE1, PHKA1, GYS1, PYGM, PFKM, PGK1, PGAM2, LDHA, ALDOA, ENO3, PGM1）解析を実施する。解析結果について、American College of Medical Genetics（ACMG）のGLに則りバリエーションの病原性を評価し、Pathogenic, likely pathogenicでは診断が確定され、Uncertain significanceでは、診断確定のために更に検査が必要である。患者から採取した検体を用い酵素活性測定を行うことが一般的であり、酵素活性低下や欠損の証明により診断が確定する。又、mRNAの解析を行う場合もある。

b. 改訂 GL における糖原病の重要臨床課題と CQ 案

CQ 案には Background question (BQ) と Foreground question を含む。

- ① 肝型糖原病において食事療法により長期合併症（例：糖原病 I 型では肝腺腫や腎障害など）の予防が可能か。
- ② 糖原病 IV 型に高タンパク食は有効か
- ③ 肝型糖原病において持続血糖測定は有用か。
- ④ 肝型糖原病の長期合併症（肝腺腫、疾患により肝線維症、腎障害など）の予防のために目標とされる代謝を反映する検査における指標は何か。
- ⑤ 糖原病 III 型と糖尿病の発症との関連はあるか。
- ⑥ 糖原病 I 型の腎障害の指標は何か。（糸球体過剰濾過、高尿酸血症）。
- ⑦ 糖原病 III 型、IV 型の肝線維症の指標は何か。
- ⑧ 肝型糖原病の肝腫瘍の悪性化リスクは何か。
- ⑨ 肝型糖原病の肝腫瘍治療法の選択基準は何か（肝腺腫 genotype/phenotype、腫瘍サイズ）。
- ⑩ 糖原病 IV 型の肝移植適応基準は何か。
- ⑪ 糖原病 Ib 型の好中球減少症・機能障害に対し、SGLT2 阻害薬は有効か。
- ⑫ 糖原病における新規治療法（遺伝子治療、核酸治療薬、mRNA 医薬）の開発について
- ⑬ 糖原病診断スクリーニング検査は有用か

c. CQ 案についての補足事項

糖原病の診療の Unmet Needs に対する研究課題でもある CQ が多く存在する。現行の治療（例えば肝型糖原病に対する食事療法）下での臨床課題に関する研究に加え、Unmet Needs に対する新たな解決策の候補である新規治療法の研究が進行し、AAV8 を用いた遺伝子治療（糖原病 Ia 型）や mRNA 医薬（I, III 型）の臨床試験が登録されている。また、糖原病 Ib 型の好中球減少症/機能障害に対し、好中球への 1.5AG6P の蓄積を防ぐ SGLT2 阻害剤の有効性が報告されている。

持続血糖モニタリング（CGM）は、本邦で

は 2009 年に 1 型糖尿病に対し承認された。Real time の血糖値と、血糖値の変動を捉え、糖尿病診療に重要な役割を果たしているが、糖原病に対する保険適応はない。糖原病に対する CGM の有用性が示されている。

肝型糖原病では、糖原病 III 型と IV 型において肝線維化が進行する。糖原病 III 型では肝線維化が早期に発症しうること、肝線維化は潜在性に進行し重症化しうる事が報告されている。GL で取り上げる必要がある。III 型、IV 型の進行性肝硬変に対して肝移植が行われている。

米国では、新生児マススクリーニングを行う利益の多い疾患が Recommended Uniform Screening Panel（RUSP）に登録、実施される。本邦でもライソゾーム病などの先天代謝異常症を含めた新生児拡大マススクリーニングが、各地で実施されるようになってきている。RUSP のスコアリングには早期介入の利益、早期介入の死亡予防効果などを含む項目がある。今後の治療法の開発により糖原病スクリーニング検査の重要性が高まることが予測される。

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る。また、中核病院と連携して診療を行う必要がある。

診療態勢を構成する専門職種

- 1) 糖原病（先天代謝異常症）に関する専門知識を有する医師
- 2) 各臓器疾患に関する専門知識を有する医師（肝臓内科、肝臓外科、移植外科、循環器内科、血液内科、婦人科他）
- 3) 遺伝カウンセラー
- 4) 先天代謝異常症に関する知識を有する
- 5) 栄養士
- 6) 医療ソーシャルワーカー
- 7) コーディネーター

3. 糖原病成人期の診療と患者支援の在り方の検討

先天代謝異常症を専門とする医師（多くは

小児科医)の診療継続(併診)を考慮すべき症例も少なくない。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を、計画的に行う。先天代謝異常症では、生涯にわたり診療が必要であり、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、生涯にわたる治療に対するアドヒアランスの向上に役立つと考えられる。疾患や治療の詳細の理解、薬の管理、日常生活管理、自立して受診し、意思決定を行うなどの項目について、評価表などのツールを用いて移行準備状況の評価し、準備を推進することが、移行期・成人期医療を円滑に行う上で重要である。

又、移行期や成人期に臓器障害が進行する糖原病では、予後を推測し、適切な治療法を選択する必要がある。

糖原病III型では肥大型心筋症、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、ニューロパチーの進行が見られることがある。心筋症や筋症の進行はよく知られているが、肝線維化・肝硬変も生命予後を左右する病態で、早期に発症することがあり、潜在性に進行し、重篤化する。青年期にかけての肝逸脱酵素の低下は肝線維化の進行による可能性がある。肝生検をしないと、病勢の評価は困難である。非侵襲性モニタリングは確立されていないが、Fibroscan, vibration-controlled transient elastography (VCTE)が有用である可能性があり、バイオマーカーとしてFGF21, biotinidaseの有用性が報告されている。

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GLの改訂作業を実施している。改訂に向け抽出されたCQは、低血糖や長期合併症予防のための治療、治療効果のモニタリング、長期合併症(肝腫瘍、腎機能障害など)の治療や治療の適応基準、糖原病Ib型の好中球減少症、好中球機能異常、炎症性腸疾患に対し、症例が集積されているSGLT2阻害薬の有効性や新規治療薬(遺伝子治療など)についてであった。

生涯治療継続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

GL改訂に向けCQを抽出し、小児から成人期の病態を踏まえた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、GL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) Mori-Yoshimura M, Aizawa K, Oya Y, Saito Y, Fukuda T, Sugie H, Nishino I, Takahashi Y. A 78-year-old Japanese male with late-onset PHKA1-associated distal myopathy: Case report and literature review. *Neuromuscul Disord.* 2022 32:769-773.

2) Baba K, Fukuda T, Furuta M, Tada S, Imai A, Asano Y, Sugie H, P Takahashi M, Mochizuki H. A Mild Clinical Phenotype with Myopathic and Hemolytic Forms of Phosphoglycerate Kinase Deficiency (PGK Osaka): A Case Report and Literature Intern Med. 2022;61:3589-3594.

3) Saito Y, Nakamura K, Fukuda T, Sugie H, Hayashi S, Noguchi S, Nishino I. Muscle biochemical and pathological diagnosis in Pompe disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2022 25: -2022-329085.

4) 伊藤あかね, 平出 拓也, 古澤有花子, 松本由里香, 河崎 知子, 鶴井 聡, 才津 浩智, 緒方 勤, 福田冬季子c.116G>A, p.(Arg39His)ホモ接合性バリエントが同定された一過性眼振を伴う遊離シアル酸蓄積症の姉弟例, 浜松医科大学小児科学雑誌336-44, 2023

5) 村井 雄紀, 原 周平, 安本 倫寿, 近藤 立樹, 佐久間 美佳, 寺尾 紗世, 三神 美子,

塩田 勉, 上野 大蔵, 太田 達樹, 佐藤 恵,
森下 雄大, 大久保 由美子, 福岡 哲哉, 福
田 冬季子 繰り返す低血糖発作を契機にミ
トコンドリア3-ヒドロキシ-3-メチルグルタ
リル-CoA合成酵素欠損症と診断した乳児の一
例 浜松医科大学小児科学雑誌2 ; 27-42, 2022.

2. 学会発表

1) 斎藤良彦, 中村 公俊, 福田冬季子, 杉江 秀
夫, 林 晋一郎, 野口悟, 西野 一三 本邦にお
ける骨格筋切片を用いたPompe病スクリーニ
ング第40回日本神経治療学会 神経治療学39
巻6号 S248, 2022

2) 福田 冬季子 ムコ多糖症2型 脳室内治療
薬の治療経験 第64回日本小児神経学会学術
集会 脳と発達 54巻Suppl. S200, 2022

3) 中村 公俊, 石毛 美夏, 伊藤 哲哉, 大石
公彦, 小須賀 基通, 高橋 勉, 但馬 剛, 長尾
雅悦, 濱崎 考史, 村山 圭, 伊藤 康, 児玉 浩
子, 小林 弘典, 笹井 英雄, 清水 教一, 青天
目 信, 羽田 明, 福田 冬季子, 村上 良子, 和
田 陽一 新生児スクリーニング対象疾患等の
診療体制の整備に関する研究(中村班報告)
第63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38 : 235, 2022.

4) 高田 ちひろ, 武藤 武志, 市橋 洋輔, 中野
さつき, 宗永 健志, 福田 冬季子, 杉江 秀夫,
石井 智弘, 長谷川 奉延 PHKA2遺伝子に
2.4kbの新規欠失を認めた糖原病IXa型の男児
例 第63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:38:215,2022.

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）

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・非常勤講師）

青山 友佳（中部大学生命健康科学部臨床工学科・准教授）

仲間 美奈（近畿大学理工学部生命科学科・講師）

吾郷 耕彦（デュボン小児病院・Post Doctoral Researcher）

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っている。

C. 研究結果

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4年度までに19症例の登録を行った。今後、患者登録を積極的に実施し、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

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

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(β ケトチオラーゼ欠損症)として新生児マススクリーニング等診療ガイドラインに含まれる疾患である。HMG-CoA合成酵素欠損症とSCOT欠損症は現在の方法ではスクリーニングが困難な疾患である。また、関連疾患としてHSD10病やMCT1欠損症も重要である。それらの臨床的調査研究を担当している。

B. 研究方法

昨年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

ケトン体代謝異常症例に対する従来の酵素活性測定やイムノブロットング解析に加え、RNAシーケンス等を組み合わせて症例解析を実施し、確定診断につなげた。さらに、 β ケトチオラーゼ欠損症の病態解明のために、2つのミトコンドリアチオラーゼ欠損症(*Acat1/Acaa2*)のモデルマウス作成が完了し、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。これまでに引き続き、本研究班の成果としてこれらを世界に向けて発信していく。

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) 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.* 136(1), 74-79 (2022).
- 2) 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.* 45(3), 431-444 (2022).
- 3) Kanamori H., Yoshida A., Sasai H.,

Miyazaki T., Mikami A., Okura H.: A case of endomyocardial biopsy-proven early stage cardiac involvement in heterozygous Fabry disease. Cardiovasc Pathol. 60, 107453 (2022).

2. 学会発表

- 1) 下澤 伸行, 高島 茂雄, 川合 裕規, 笹井 英雄, 久保田 一生, 松本 英樹, 堀友博, 折居 建治, 鈴木 康之, 中田 智彦, 村松 秀城, 夏目 淳, 伊藤 哲哉, 大西 秀典: 拡大新生児マススクリーニングの展望と課題:新規候補疾患のエビデンス 副腎白質ジストロフィー新生児マススクリーニングの現状と課題. 日本小児科学会学術集会(第125回)(2022年4月15-17日 郡山市)
- 2) 笹井 英雄, 森 真以, 松本 英樹, 堀友博, 久保田 一生, 折居 建治, 下澤 伸行, 鈴木 康之, 小川 恵, 大西 秀典: 岐阜県における追加新生児マススクリーニングの現状. 日本小児科学会学術集会(第125回)(2022年4月15-17日 郡山市)
- 3) 香川 礼子, 但馬 剛, 佐倉 文祥, 宇都宮 朱里, 原 圭一, 森田 理沙, 真田 和哉, 田原 昌博, 宇都宮 裕人, 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. 日本小児科学会学術集会(第125回)(2022年4月15-17日 郡山市)
- 4) 下澤 伸行, 高島 茂雄, 川合 裕規, 笹井 英雄, 久保田 一生, 中田 智彦, 村松 秀城, 夏目 淳, 伊藤 哲哉, 大西 秀典: 難治性小児神経疾患の新生児スクリーニング国内新規導入の現状と課題 副腎白質ジストロフィー. 日本小児神経学会学術集会(第64回)(2022年6

月2-5日 高崎市)

- 5) 久保田 一生, 笹井 英雄, 山本 崇裕, 足立 美穂, 成田 綾, 大西 秀典: 石灰化を伴う肝内腫瘍性病変を認めGaucheromaが疑われているゴーシェ病の1例. 日本先天代謝異常学会学術集会(第63回)(2022年11月24-26日 熊本市)
- 6) 松本 英樹, 笹井 英雄, 森 真以, 大塚 博樹, 山本 崇裕, 久保田 一生, 大西 秀典: 残存活性が比較的高値であったが典型的な臨床症状を呈したアスパラギン合成酵素欠損症の一例. 日本先天代謝異常学会学術集会(第63回)(2022年11月24日-26日 熊本市)
- 7) 笹井 英雄: シンポジウム1 「新生児スクリーニング: タンデムマス法とDNA検査の融合」 様々なスクリーニング対象疾患の診断における遺伝学的検査の有効性. 日本小児遺伝学会学術集会(第45回)(2023年1月28日-29日 東京)

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得
特になし
2. 実用新案登録
特になし。
3. その他
特になし。

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

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血症の現状について、その重症度や現行治療、酵素活性測定、遺伝子解析結果の関連などについて検討した。これにより、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な不可欠な特殊ミルクの供給については、現在の問題点として、登録特殊ミルク、登録外特殊ミルクの区分が存在し、登録外特殊ミルクは乳業会社はその費用の全額を、登録特殊ミルクについてもその約半額、対象症例が20歳以上の場合は全額を負担する制度となっている。また近年、特殊ミルクの供給需要が高まり産生限界の上限に迫っていることから、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。

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引き続き行った。

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8検体の測定依頼を受け、その内コバラミン反応型と思われる検体が1検体活性値は 検出感度以下, 0.3, 1.0, 1.7, 0.9, 0.6, 1.5%と118%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。これらの内容と重症度、新生児マススクリーニング時のスクリーニング項目であるC3値の関連について、日本先天代謝異常代謝異常学会にて発表した。

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、供給量の減少が認められた。一方で消化器病やシトリン欠損症に用いるMCTフォーミュラの需要増大が近年著しく、ケトンフォーミュラの供給量を上回る結果となった。MCTミルクの必要性は年長になる程低下し、MCTオイルへの変更も可能のはずであるため、特殊ミルク事務局からはその必要性について確認することとなった。

また海外視察において特殊ミルク等治療用食品の供給体制を検証し、欧米に比し本邦の状況が大変脆弱であるためこれに関しても今後検討していく必要があることを共有した。

特殊ミルク治療ガイドブックには記載されていない特殊ミルク使用疾患もあり、今後ガイドブック改訂に向けて準備を行うこととなった。

D. 考察

メチルマロン酸血症の重症度判定と治療経過などの臨床症状の関連等については、診療ガイドライン改定に向けてさらにエビデンスを蓄積していく必要があると思われる。

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り、改訂も含めて引き続き状況改善に努力している。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

メチルマロン酸血症の食事療法～肝移植後の食事管理も含めて～

中島葉子、第63回日本先天代謝異常代謝異常学会、2022年11月26日

メチルマロン酸血症における新生児マススクリーニング時のC3値および酵素活性値と症例の関連

前田康博、中島葉子、横井克幸、伊藤哲哉
第63回日本先天代謝異常代謝異常学会、
2022年11月26日

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

先天性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（帝京平成大学大学院特任教授）

研究要旨

先天性銅代謝異常症には、Wilson病、Meknes病、occipital horn症候群がある。それぞれの疾患（Wilson病、Meknes病、occipital horn症候群）で、移行期医療を含む診療ガイドラインを作成した。

Wilson病に関しては日本肝臓学会とウイルソン病研究会が連携し、移行期医療をスムーズに行えるよう体制を整えた。

研究協力者

新宅治夫：大阪公立大学 障がい医学・再生医学
学寄付講座特任教授

藤澤千恵：東邦大学医学部医学科講師

A. 研究目的

本研究は先天性代謝異常症であるWilson病、Menkes病、occipital horn症候群の診療ガイドラインを作成し、移行期医療体制を構築することである

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。
- 2) Wilson病患者は成人後も投薬が不可欠で、成人後も専門医が診療を継続する必要がある。移行期医療、成人医療を構築するために、日本肝臓学会との密なる交流が必要で、日本肝臓学会に働きかけて、充実した移行期医療体制を構築する

（倫理面への配慮）

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

- 1) Wilson病、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。

- 2) 移行期医療に関しては、毎年、日本肝臓学会がシンポジウムやワークショップで取り上げ、肝臓専門医とWilson病について臨床・研究に造詣が深い小児科医やウイルソン病研究会と交流を深め対応する体制が構築された。

E. 結論

- 1) Wilson病、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。
- 2) 移行期医療に関しては、肝臓専門医とWilson病について臨床・研究に造詣が深い小児科医やウイルソン病研究会と交流を深め対応する体制が構築された。

D. 考察

Wilson病診療ガイドラインは2015年に日本小児栄養消化器肝臓学会、日本移植学会、日本肝臓学会、日本小児神経学会、日本神経学会、日本先天代謝異常学会、ウイルソン病研究会、ウイルソン病友の会の8学会が共同で発行している。引用論文は319編と非常に多く、また、ウイルソン病友の会の患者の意見や活動も掲載されている。今回発表したWilson病ガイドラインは、2015年以降の論文を多く引用し最近のWilson病の動向を示した。そのなかで2015年版との大きな違いは2つあり、相違1. 病型分類である。2015年版では、肝型、神

経型、肝神経型のように分類されていたが、今回の分類では病型とはしないで、肝症状、神経症状など臨床症状で項目を設けて記載した、しかし、病型で分類しにくい場合もある。また、欧米の診療ガイドラインでは症状別に項目を設けて記載して欧米の診療ガイドラインに準じた方法で記載した。相違2. もう1つの大きな違いは、2015年版では、肝臓の銅含有量が診断基準に用いられていたが、現在、わが国では針生検サンプルで銅濃度が測定できる施設が見当たらない状況である。銅濃度測定に代わるものとして、組織サンプルでの銅染色を採用した点である。

Menkes病、occipital horn症候群の診療ガイドラインに関しては、厚生労働科学研究費補助金の難治性疾患克服研究事業で「Menkes病・occipital horn症候群の実態調査、早期診断基準確立、治療法開発に関する研究」の平成22（2010）年～平成24（2012）年での総合研究報告として2013年に診断基準が示されていた。その後、欧米では両疾患の診断基準や診断基準のメタ分析、詳細な症例報告のまとめなどが発表されており、それらを踏まえて、診療ガイドラインを作成した。

E. 結論

先天性銅代謝異常症であるWilson病、Menkes病、およびoccipital horn症候群の診療ガイドラインを最新の論文などを参考に発表した。今後、これらのガイドラインが広く利用され、更に新たな知見が報告されて、改正されることが望まれる。

F. 研究発表

1. 論文発表

- ① Fujisawa C, Kodama H, Sato Y, Mimaki M, Yagi M, Awano H, Matsuo M, Shintaku H, Yoshida S, Takayanagi M, Kubota M, Takahashi A, Akasaka Y. 2. Early clinical signs and treatment of Menkes disease. Mol Genet Metab Rep. 31. doi: 10.1016/j.ygm.2022.100849.
- ② 児玉浩子. Menkes 病、occipital horn

症候群. 小児内科増刊号、2022； 54：229-233.

- ③ 児玉浩子. Wilson 病. 小児内科、特別号 エキスパートが教える薬物治療 in press

学会発表

- ① メンケス病患者の早期発見のための初期症状. 藤澤千恵、佐藤、児玉浩子. 第20回日本小児栄養研究会、2023年3月10日、徳島

(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：リジン尿性蛋白不耐症に関する研究

分担研究者： 高橋 勉 （秋田大学大学院医学系研究科・教授）

研究要旨

リジン尿性蛋白不耐症は二塩基アミノ酸輸送体をコードするSLC7A7遺伝子の異常による常染色体潜性遺伝性疾患である。感染症などに伴う高アンモニア血症による神経予後や各臓器合併症に伴う長期予後など生涯にわたる課題を有する疾患である。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を実施した。

研究協力者氏名

秋田大学小児科助教 野口篤子

A. 研究目的

リジン尿性蛋白不耐症は二塩基アミノ酸（リジン、アルギニン、オルニチン）輸送体をコードするSLC7A7遺伝子の異常による常染色体潜性遺伝性疾患である。感染症などに伴う高アンモニア血症による脳症による神経予後や、各臓器合併症に伴う長期予後など生涯にわたる課題を有する疾患である。

2019年、希少疾患であるリジン尿性蛋白不耐症について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。現在の国内の長期治療中の患者について診療、合併症、治療などについて調査を実施する（研究1）。

他に、現行診療ガイドラインの改定必要点について情報収集を継続する（研究2）。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（研究3）。

B. 研究方法

研究1では2010年リジン尿性蛋白不耐症

の全国疫学調査（H22-難治-一般-217）の患者を対象に追跡調査を行う。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）
- 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）

（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

研究1. 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。令和4年度に国内施設への協力を依頼し、現在、調査を進めている。

研究2. 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。

研究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を実施している。

F. 研究発表

1. 論文発表

・野口 篤子【小児疾患診療のための病態生理 3 改訂第6版】先天代謝異常 リジン尿性蛋白不耐症(解説) 小児内科(0385-6305)54 巻増刊 Page80-83, 2022.

2. 学会発表

なし

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

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：小須賀 基通（国立成育医療研究センター 遺伝診療センター遺伝診療科 診療部長）

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 登録患者情報の集積および管理、研究への利活用の推進を行い、登録患者にはフィードバックとしてリーフレットの制作・配布をはじめとする情報提供を行った。

研究協力者

山下和香奈（埼玉医科大学ゲノム医療科 助教）

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

(1)JaSMIn 登録を推進し、最新登録状況について疾患（群）別登録者数、登録患者の年齢・性別分布等の集計を行った。(2)JaSMIn 通信特別記事リーフレットの制作・配布をはじめ JaSMIn 専用 HP の運用など、登録患者・家族への情報提供を継続的に行った。(3)集積した登録情報は、専門医との連携のもと研究への活用を推進した。

（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

2023 年 3 月 9 日時点で 15 疾患群 70 以上の疾患について、計 1774 名の患者登録があった。図 1 に登録者の疾患群別分布を、表 1 に疾患別患者登録数を示す。また、登録者の性別は男性が 978 名（55.1%）、女性は 794 名（44.8%）、不明 2 名（0.1%）であった。登録患者の平均年齢は 21.2 歳、中央値は 17 歳 7 ヶ月であり、20 歳未満の患者が 56.4%と全体の 6 割弱を占めた。

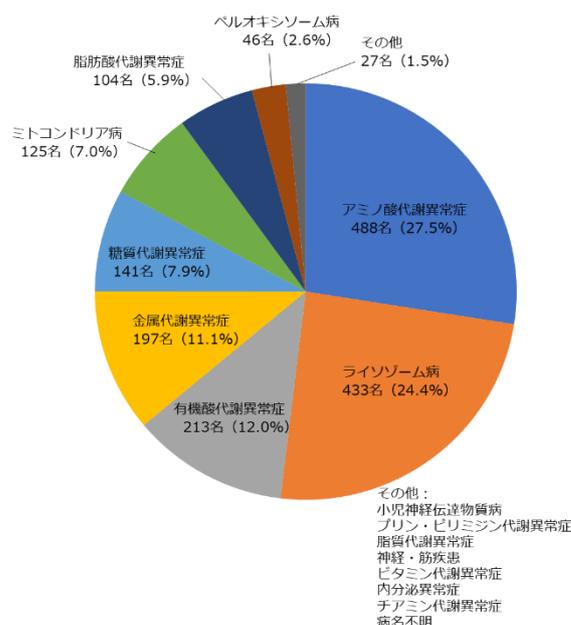


図 1 疾患群別分布（2023 年 3 月 9 日集計）

表 1 疾患別登録者数 (2023 年 3 月 9 日集計)

疾患群	疾患名	人数
アミノ酸代謝異常症	アルギニンコバク酸尿症	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	64
	カルバモイルリン酸合成酵素 I (CPSI) 欠損症	12
	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・高アミノ酸血症・ホモシチリン尿症 (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	20
	高メチオニン血症 (メチオニンアデノシルトランスファラーゼ欠損症)	5
	シスチン尿症	14
	シトリン欠損症	100
	シトリン血症	27
	テトラヒドロピオペドリン欠損症 (BHD欠損症)	4
	脳回転状脳神経腫瘍症 (高オルニチン血症)	2
	非ケト-ス型高チロシン血症	4
	フェニルケトン尿症	172
	ホモシスチン尿症	21
	メーブルシロップ尿症	22
	リジン尿性蛋白不耐症	1
その他のアミノ酸代謝異常症 (詳細不明)	1	
有機酸代謝異常症	イソ吉草酸血症	8
	グルタル酸血症I型	13
	グルタル酸血症II型	10
	複合カルボキシルラーゼ欠損症 (MCD)	9
	プロピオン酸血症	79
	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-メチルグルタリル-CoA合成酵素欠損症)	4
	メチルマロン酸血症	61
	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トアセチル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カルボキシルラーゼ欠損症 (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)	10
	ガラクトキナーゼ欠損症 (ガラクトース血症II型)	9
	グルコーストランスポーター-1 (GLUT-1) 欠損症	45
先天性糖鎖合成異常症 (CDG) Ia型	1	
糖原病 (ポンペ病以外)	73	
フルクトース-1,6-ビスホスファターゼ (FBPase) 欠損症	3	
ライソゾーム病	α-マンノシドーシス	1
	異染色性白質シストロフィー	24
	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	64
	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	140
	ムコリポドーシス II 型・III 型	12
	GM1-ガングリオシドーシス	6
GM2-ガングリオシドーシス	23	
脂肪酸代謝異常症	カルニチン/ミトイトトランスフェラーゼ (CPT) I欠損症	4
	カルニチン/ミトイトトランスフェラーゼ (CPT) II欠損症	16
	極長鎖アシルCoA脱水素酵素 (VLCAD) 欠損症	34
	全身性カルニチン欠症 (カルニチントランスポーター異常症)	15
	中鎖アシルCoA脱水素酵素 (MCAD) 欠損症	30
	ミトコンドリア3-ヒドロキシ脂肪酸合成酵素 (3-HAD) 欠損症	4
	その他の脂肪酸代謝異常症 (詳細不明)	1
	副腎白質シストロフィー (ALD)	46
ペルオキシソーム病	無ベータリポ蛋白血症	1
	低ベータリポ蛋白血症	1
脂質代謝異常症		
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)	20
	ミトコンドリア病 (MERRF)	2
	慢性進行性外眼筋麻痺症候群 (CPEO)	4
	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)	41	
小児神経伝達物質病	コバ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
ビタミン代謝異常症	コバラミン代謝異常症	1
	内分泌異常症	1
チアミン代謝異常症	21-水酸化酵素欠損症	1
	チアミントランスポーター (SLC19A3) 欠損症	1
	神経・筋疾患	2
その他	先天性クリコシルホスファチリルシトール (GPI) 欠損症	2
	診断名未確定	8
	合計	1774

(2) 登録患者へのフィードバック

専用 HP では、2 ヶ月に 1 回、JaSMIn の登録状況を掲載し、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、患者会フォーラムの開催案内の周知や、関連セミナー等についての情報を公開した。これら更新情報については、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、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 2)。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

(3) JaSMIn 登録情報の研究への利活用

本年度、日本先天代謝異常学会患者登録委員会による承諾を得た 3 件の研究について、JaSMIn 登録情報の利用が開始され、JaSMIn 事務局を介して調査票の郵送や Web アンケートの発送を実施した。

D. 考察

事業開始から 10 年目を迎え、関係する各患者会や専門医との協体制を維持することで、新規登録者を獲得することができており、登録者は現在も増加を続けている。

また、ホームページやメールマガジンのシステムの活用、リーフレットの郵送などによるフィードバック活動を継続することで、患者家族との連絡を維持することにも努めてきた。これ

ら継続的な活動の結果、JaSMIn 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。

さらに本年度は登録疾患・患者の拡大や連絡の維持により、新たに 3 件の研究利用を開始することができた。今後は研究実施者との協力のもと、得られた成果を積極的に患者家族に還元するとともに、さらなる関連研究への活性化を図りたい。

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 10 年目を迎え、登録患者の新規獲得・維持、継続的情報提供、研究活用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。また、関係患者会とは新規登録の推進、各イベント等の告知案内等、相互の協力体制を築いている。

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推進、患者への情報還元を進めていく必要がある。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Uryu H, Migita O, Ozawa M, Kamijo C, Aoto S, Okamura K, Hasegawa F, Okuyama T, Kosuga M, Hata K. Automated urinary sediment detection for Fabry disease using deep-learning algorithms. *Mol Genet Metab Rep.* 2022 Sep 28;33:
- 2) Hattori A, Okuyama T, So T, Kosuga M, Ichimoto K, Murayama K, Kagami M, Fukami M, Fukuhara Y. Maternal uniparental disomy of chromosome 7 underlying argininosuccinic aciduria and Silver-Russell syndrome. *Hum Genome Var.* 2022 Sep 12;9(1):32. 2.

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: 長期運用に向けた取り組みと課題, 第 63 回日本先天代謝異常学会学術集会, 2022

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。現行対象疾患については、(1)患者 QOL 調査結果の分析を完了するとともに、(2)発見患者情報の集約・追跡、(3)脂肪酸代謝異常症の確定診断データ集積については、前年度からの取り組みを継続した。新規スクリーニングについては、(4)対象疾患選定の評価基準を取りまとめた。今後は個々の現行・新規疾患について、この基準に沿って評価するために必要な知見を集積するための取り組みが必要となる。

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
広島市立北部医療センター安佐市民病院
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
沼倉 周彦
埼玉医科大学病院ゲノム医療科/小児科・
准教授
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

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

2) 現行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。その前提となる「受検時の説明・同意書類の標準化案」を 2020 年度に策定したが、自治体事業への採用が直ちに進む状況とはなっていない。このような現状で、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。

3) 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。

A. 研究目的

1) 現行スクリーニング対象疾患の QOL 調査

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

- 4) 新規スクリーニング対象疾患を選定するための評価基準の策定
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。

B. 研究方法

- 1) 現行スクリーニング対象疾患の QOL 調査
山形大学小児科と国立保健医療科学院の共同研究として、小児（8～15 歳，EQ-5D-Y および PedsQOL を使用）と成人（16 歳以上，EQ-5D-5L および SF-36 を使用）を対象とする調査を 2019 年度に開始しており、2022 年 3 月末で調査票の回収を終了し、集計・分析を行った。

- 2) 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、2021 年度発見患者の診断病名と、2019 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。

- 3) 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。

- 4) 新規スクリーニング対象疾患を選定するための評価基準の策定
前年度に確定させた評価項目リスト（大項目 5>中項目 14>小項目 50）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 4 月まで収集し、集計・分析した。

（倫理面への配慮）

- 1) QOL 調査：山形大学の倫理承認を取得して実施した。
3) 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：国立成育医療研究センターの承認を得て実施した。

- 4) 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：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) 現行スクリーニング対象疾患の QOL 調査
小児（8 歳以上）66 名、成人 90 名を解析対象とした。健康関連 QOL を低下させる主要因は発達障害であり、発達障害の無い小児患者の健康関連 QOL は一般集団と同等であった。成人患者も同様の傾向を示した。

- 2) 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
今回から中央一括審査を申請(11月21日)したところ、承認が2月8日にずれ込んだ。この調査は自治体に事前了承を得る必要があるため、年度末の実施は難しく、年度明けてから実施することとした。

- 全国での情報共有を促進する取り組みとして、各自治体の母子保健所管部門・マススクリーニング中核医師・検査技術者等が参加する「第 6 回新生児スクリーニング全国ネットワーク会議」を開催した際(2023年2月3日)、以上の経緯について説明し、調査への協力を要請した。

- 3) 脂肪酸代謝異常症の確定診断データ集積
酵素活性測定・遺伝子解析による診断（罹患例数/測定例数）
MCAD (5/6), VLCAD (16/23), CPT2 (5/11)

- 4) 新規スクリーニング対象疾患を選定するための評価基準の策定
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った一方、「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。「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え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では、大・中項目の一対比較まで完遂した143名分の回答を分析し、上記のような偏りが緩和された結果が得られた。これに基づいて各評価項目を重み付

けし、専門家による議論を経て配点を確定して、新規対象疾患選定の評価基準案として報告することとした。

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、これへの対応として新規対象疾患の評価基準案を取りまとめた。今後の運用方法として、日本小児科学会小児慢性特定疾病委員会内に設置された「新生児マススクリーニング検討小委員会」にて、新規スクリーニングに関する申請資料を評価し、学会からの政策提言につなげることを想定している。

評価基準案は作成したものの、その各項目に沿って個々の疾患を採点するための具体的な知見は、十分に集積されていないのが実情である。来年度からは、全国各自治体にわたって研究分担者・協力者を配置し、評価に必要な情報を収集する取り組みが必要である。

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) 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. *Molecular Genetics and Metabolism*, 2022;136(1): 74-79, doi: 10.1016/j.ymgme.2022.03.009.
- 2) 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開始前後の脂肪酸代謝異常症. *日本マススクリーニング学会誌*, 2022;32(3):318-324.
- 3) 但馬剛, 香川礼子, 宇都宮朱里. 小児疾

患診療のための病態生理 3: プロピオン酸血症. *小児内科*, 2022;54(増):101-105.

- 4) 但馬剛. 新生児マススクリーニングの対象疾患は多い方がよいのか? 金子一成(編) *小児科診療 Controversy*, 中外医学社, 東京, 2022, pp.270-274.
- 5) 但馬剛, 酵素活性測定. 窪田満(編) 外来で見つける先天代謝異常症-シマウマ診断の勧め, 中山書店, 東京, 2023, pp.261-267.
- 6) 但馬剛. 新生児マススクリーニング. 五十嵐隆, 中林正雄, 竹田省(編) *母子保健マニュアル*, 南山堂, 東京, 2023, pp.280.

2. 学会発表

- 1) 香川礼子, 但馬剛, 佐倉文祥, 宇都宮朱里, 原圭一, 森田理沙, 真田和哉, 田原昌博, 宇都宮裕人, 湯浅美織, 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125回日本小児科学会学術集会, 郡山市, 2022/4/15.
- 2) 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対象拡充に関する国内外の現状と我が国での選定基準策定の取り組みについて. 第125回日本小児科学会学術集会, 分野別シンポジウム15「拡大新生児マススクリーニングの展望と課題: 新規候補疾患のエビデンス」, 郡山市, 2022/4/17.
- 3) 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. 第125回日本小児科学会学術集会, 郡山市, 2022/4/17.
- 4) 但馬剛. 新生児マススクリーニングの今後: よりよいものとするために. 第64回日本小児神経学会学術集会, 小慢・指定難病に関する委員会主催セミナー「脊髄性筋萎縮症の新生児マススクリーニング: 現状と課題」, 高崎市, 2022/6/2.
- 5) 但馬剛, 此村恵子, 福田敬, 星野絵里. 公的支援に向けての政策的な選定基準作成. 第64回日本小児神経学会学術集会, シンポジウム8「難治性小児神経疾患の新生児マススクリーニング国内新規導入の現状と課題」, 高崎市, 2022/6/3.
- 6) 此村恵子, 沼倉周彦, 但馬剛, 白岩健, 福田敬. 先天性代謝異常症患者を対象とした健康関連 QOL 調査. 第49回日本マススク

- リーニング学会学術集会，大阪市，2022/8/26.
- 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(続報). 第 49 回日本マススクリーニング学会学術集会，シンポジウム 2「どないすんねん！日本の新生児スクリーニングを考える」，大阪市，2022/8/27.
- 8) 但馬剛，此村恵子，福田敬，星野絵里. Study on criteria to add new target diseases to nationwide newborn screening in Japan (新規スクリーニング対象疾患の選定基準策定). 第 63 回日本先天代謝異常学会学術集会，モーニングセミナー3 “Current Situation and Perspectives of Expanded Newborn Screening, 熊本市，2022/11/26.
- 9) 但馬剛. 新生児マススクリーニング対象拡充に関する国内外の現状と我が国での選定基準策定の取り組みについて. 福岡大学小児科クリニカルカンファレンス，福岡市，2022/12/19.
- 10) 但馬剛. 新生児マススクリーニング新規対象疾患選定基準策定の取り組みと DNA 検査によるスクリーニングの展望について. 第 45 回日本小児遺伝学会学術集会，シンポジウム 1「新生児スクリーニング：タンデムマス法と DNA 検査の融合」，東京都，2023/1/28.

G. 知的財産権の出願・登録状況
該当案件なし。

新生児スクリーニングの海外との比較に基づいた課題整理

分担研究者： 大石 公彦（東京慈恵会医科大学小児科学講座 教授）

研究要旨

近年の新規治療法の開発により本邦でも新生児スクリーニング対象疾患数が増えつつある。しかし、それにあたって自治体によって様々な問題がある。本研究では、欧米など諸外国におけるスクリーニング対象疾患や運営体制を調査し、日本の現行システムと比較することで、今後の日本の新生児スクリーニングに向けての課題を明らかにする。

A. 研究目的

欧米など諸外国の新生児スクリーニングにおける対象疾患や運営体制を調査し、日本の現行システムと比較することで、今後の日本の新生児スクリーニングに向けての課題を明らかにする。

B. 研究方法

オンライン公開データなどを元に先進諸国の新生児スクリーニング対象疾患やその体制を調査する。同時に、米国ニューヨーク州などのスクリーニングに先進的に取り組んでいる海外の自治体において新生児スクリーニング運用にあたっている専門家へのインタビューなどを通じてまとめた。

C. 研究結果

公開データやキーパーソンとのインタビューなどを通して、米国のニューヨーク州における新生児スクリーニングの運用システムやその他海外諸国新生児スクリーニングの対象疾患についての概略をまとめた。特に米国では日本に先立ち多くの州でポンペ病やSMA、SCIDの様な新規治療法が開発された疾患が頻度の高い変異検出のためのDNA検査なども併用しながら行われており、ニューヨーク州などでは50以上の疾患が公費でスクリーニングされていることが判明した。対象疾患はRUSPを参照にしながら各州で専門家のグループが現地の疾患

頻度や治療のアクセスを考慮した上で決定していた。また、その運用は各州の法律によって規定され、それに基づいて定められた拠点病院の各疾患分野の医療従事者が協力的なコンソーシアムを作りながら患者のケアに漏れがないシステムを構築していた。特にスクリーン陽性患者の確定診断や精査の結果などの転帰を公的検査ラボに戻して検査の制度の向上やシステムの振り返りをしていることは本邦とは異なるものであることがわかった。また、新規のスクリーニング法の検証のために、既存のろ紙血サンプルが使用可能であることも明らかになった。

D. 考察

海外での新生児スクリーニングはそれぞれの自治体によってその運用システムは異なる。特に患者のケアを目的とした拠点病院選定、検査結果の再検証、新規スクリーニング法の開発・検証を可能とさせる体制などのシステムは日本でも取り入れる長所であると考えた。また、すべての新生児に利益が齎されるような法的にスクリーニング体制を決める体制にも利点があると考えた。

E. 結論

海外諸国の新生児スクリーニングのシステムにはそれぞれに利点と問題点が存在する。しかし、個々の自治体などの運用方法

や取り組んできた改善策などを知ることが、今後の日本における新生児スクリーニングシステムの改善のために役に立つと考える。今後もさらに様々な海外の新生児スクリーニングにおけるキーパーソン達への連携などを通して情報を得る必要がある。

F. 研究発表

1. 論文発表

大石公彦, 米国における先天代謝異常症診療と新生児スクリーニングプログラム. 小児科臨床. 2021;74(12):1494-1499

2. 学会発表

①大石公彦, AMED 新生児マススクリーニング研究班(但馬班)第1回班会議 米国での新生児マススクリーニングに関する情報: ニューヨーク州の診療拠点病院での現状 2022年8月15日

②大石公彦, 第63回日本先天代謝異常学会学術集会 ニューヨーク州の新生児マススクリーニングの実情 2022年11月25日

③大石公彦, 第6回新生児スクリーニング全国ネットワーク会議 米国ニューヨーク州の新生児マススクリーニング 2023年2月3日

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

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を2021年に有料事業として継続し、2022年度からは原発性免疫不全症を追加負担なしで加え実施した。その結果、脊髄性筋萎縮症では2022年度に2例の陽性者を検出し、迅速に医療機関に紹介、1か月前後での治療に結び付いた。原発性免疫不全症は紹介先である千葉大学附属病院小児科とカットオフ値の妥当性などを検討している。かずさDNA研究所遺伝子検査室と連携し、引き続き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している。成人移行期医療として、千葉県子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成人期移行医療の対象者は10名を越えた。

A. 研究目的

地域遺伝医療システムの構築として、千葉県子ども病院遺伝科（以下、千葉こども）、千葉大学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、福祉施策との連携と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2020年度、千葉県全体を対象としたNBSの新規追加項目として脊髄性筋萎縮症(SMA)の実装研究により体制が構築できたので2021年度は有料の事業として運用した。さらに2022年度からは原発性免疫不全症(PID)を追加負担なしで対象疾患に加えた。その経過で明らかになった課題をまとめる

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いる。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年度から成人期に達した当事者の必要と希望に応じて、千葉こどもから財団への成人期移行期医療を実践している。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。年金の更新申請を初め、成人期医療のハブとして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、連携において情報共有の方法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

SMAスクリーニングの有料事業への移行後、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(PID)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した。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、構築した検査フローにおける追加負担はほとんどない。PIDスクリーニングではSMAと異なる点があるので、その対応をしてきた。まず、陽性者が検出された場合の窓口となる紹介先を決める事である。千葉大学附属病院小児科と協議した結果、引き受けてもらう事となった。次にカットオフ値の決定である。これまでの紙血の事前解析のデータを基に、他県の施設での情報も考慮して、とりあえず当初は0.3パーセントイルをカットオフ値とし、運用を開始する事にした。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、PID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は整備された。

課題として、検査数は既存NBSスクリーニングのうち、実装研究として無料で検査していた時期の90%の受検者数から約40%強に下落したまま推移している事が挙げられる。この状況を改善するために、追加検査の意義と有用性を広く県民に知ってもらう事が重要だと考えている。これまでSMAスクリーニング開始後、陽性例は出ていなかったが2022年11月と12月に相次いで2例の陽性例が見つかった。事前に整備していた対応フローに従い、千葉こどもへの紹介、産科施設を介しての陽性者当事者への連絡により、速やかに精査、治療につながることができた。2022年12月までのスクリーニング数が4万3千例弱であるので、1-2万人にひとりという想定はほぼ妥当と考えられる。この機会に周知を踏むことを目的とし、2023年2月7日、県庁記者クラブでプレス発表を行った。幸いテレビ局、新聞社など

多くのマスコミ関係者の参加を得て、ニュース番組、新聞等で取り上げてもらう事ができた。受検者数増加への効果を期待したい。

PIDの検査であるKRECおよびTRECのカットオフ値を0.3パーセントイルとした場合、KREC 462, TREC 575 (両者とも単位はcopies/10⁵cells)となるが、2023年1月末までKREC3例、TREC7例を精査目的で紹介した。カットオフ値ぎりぎりの場合、申請者の判断により再採血で様子を見るがあったが、その後、数値の下落がみられたため、関係者で打合せを行った。その結果、2023年4月からはKRECは462とそのまま、TRECは400とし、再検してカットオフ値を下回った方は全員、紹介とする、低出生体重が影響する例もあるが、紹介は体重を考慮しないという方針を取り決めた。今後も定期的に打合せを行う事となった。なお、これまで要精検となったものは現時点ですべて一過性であることを確認した。

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2022年度、ほぼ前年度と同水準で推移している。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

2022年度の千葉こどもから財団に移行した患者は、クラインフェルター症候群1例、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。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が、電子カルテ上で財団医事課に年金申請書の入力ファイルの作成を依頼し、実現した。また、特別障害者手当認定診断書(精神の障害用)の入力ファイルも追加整備され、実際に運用している。他のニーズとして、精神面の不調への対応が多くなってきた。ある程度以上の知的障害では就労支援A型あるいはB型で作業する事が多いが、何らかのイベントを契機に通うことができなくなることがあり、定期

的に相談を受け対応を探っている。順調に仕事を続けている患者では聞き手に回っていることが多い。今後、年齢が上がるにしたがって、生活習慣病の発症などが想定されるが、適切な医療施設を紹介するハブとしての役割が担えるのではないかと考えている。

D. 考察

1. NBS追加項目の事業化

PIDの暫定的なカットオフ値での運用を始め、課題を少しずつ解決してきた。検査施設と窓口となる医療施設が緊密に連携する事の重要性を実感している。

SMAスクリーニングでは陽性例がでたことから、その対応フローも機能する事が明らかとなった。全国においてもSMAの追加運用している自治体が半数近くになったので、わが国における流れは確固たるものとなってきたと考えている。公的支援についても、熊本県が2021年から半額、栃木県が2022年4月から全額の負担を決めたことから、私たちを含めて国、自治体への要請、患者会との連携、国会議員へのアプローチなどの継続が必要と思われる。

2024年度からはSMAおよびPIDの検査を財団内で行うことを目指している。すべての自治体が自前で検査、治療を行うのは現実的ではないので、どの様に複数自治体が連携するかなどは今後も検討していく課題と思われる。

2. 遺伝子診断体制の整備

順調に検査項目も充実し、わが国の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。増えた仕事量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ため、千葉こどもで作成するのが適切であると思われる。年金の更新等においても、連携して書類作成をしていくことが必要だと思われる。移行期医療においては現病の基本的理解に加えて、加齢に伴って起こる病態の理解と適切な医療機関につなげるハブとしての役割、精神的なサポートなどが介在機関に求められる。

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

- 羽田 明. 特集：新生児スクリーニング検査の現状と今後の展望. 予防医学ジャーナル 第529号, 2023年

2. 学会発表

- Uda A, Hata A et al. Cost-Effectiveness Analysis of Newborn Screening for Spinal Muscular Atrophy in Japan. 3rd International Scientific Congress on Spinal Muscular Atrophy, October 21-23, 2022, Barcelona, Spain

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：先天代謝異常症の移行期医療と成人期の医療体制に関する研究

GLUT1 欠損症の重症度予測、早期介入の効果判定基準、重症度寄与因子に関する研究
分担研究者： 青天目 信（大阪大学大学院医学系研究科小児科学 講師）

研究要旨

グルコーストランスポーター1欠損症 (Glucose transporter 1 deficiency syndrome: Glut1DS) において、髄液糖や髄液糖/血糖比といった髄液パラメーターは、発達指数 (DQ) や小脳運動失調重症度スケール (SARA) と重回帰分析を行ったところ中等度の関連を認めた。また、1歳未満で診断した症例で、診断時の髄液糖と DQ の関連は、1歳以上で診断した症例とは有意に差を認めたが、1歳以上で再検した時のパラメーターでは差は認めなかった。したがって、1歳以前で診断した症例は別に考慮する必要があり、早期介入例の治療効果判定時には、生来の重症度を考慮する必要があった。髄液乳酸と DQ, SARA でも中等度の相関を認めたが、髄液糖と髄液乳酸の間には高い相関は認めず、重回帰分析の結果、髄液糖と髄液乳酸は、神経症状に対して独立して寄与していることが判明した。

研究協力者氏名

所属機関名及び所属機関における職名

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

を施行すると、種々の症状が改善する¹⁾。

Glut1DSにおいて、早期発見・早期治療により、予後が改善する、あるいは正常化するという報告がある^{2, 3)}。一方で、重症度については、重症例から軽症例までスペクトラムを呈するとされている。患者を軽症群と重症群に分けて、髄液糖や髄液糖/血糖比に有意差があることは報告されている。今回、髄液パラメーターと重症度の間の関連について、重回帰分析を行った。髄液パラメーターとして、髄液糖、髄液糖/血糖比、髄液乳酸を、重症度としては、新版K式2001の発達指数 (DQ) と小脳運動失調重症度スケール (SARA) を用いた。

また、乳児期に臨床症状から重症度を正確に予測することは容易ではなく、早期介入がどの程度の効果があると判定できるのか、乳児期診断・治療開始例についても同様の検討を行った。

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、種々の運動異常が主要な症状である。検査所見として、髄液糖低下、髄液糖/血糖比の低下が重要である。また、髄液乳酸も低値となることもGlut1DSの特徴である。ケトン体はグルコースの代替エネルギーとして脳で利用可能であり、別の輸送体であるMCT1を介して脳内に入るため、ケトン体を大量に産生が可能となるケトン食療法

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月までに受診したGlut1欠損

症の患者について、診療録から後方視的に検討した。

(倫理面への配慮)

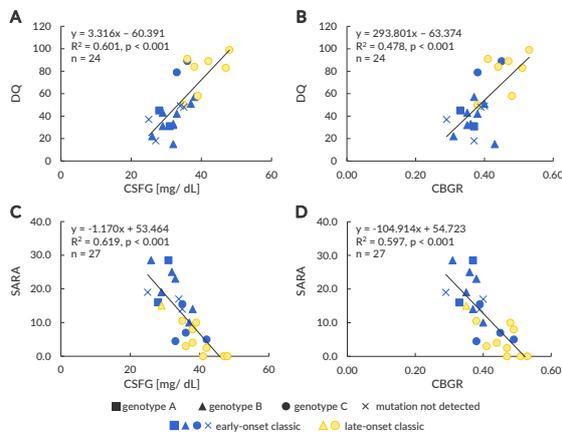
当院、倫理委員会で、研究計画の審査を行い、承認された。

C. 研究結果

(1) 1歳以上で診断された患者についての回帰分析

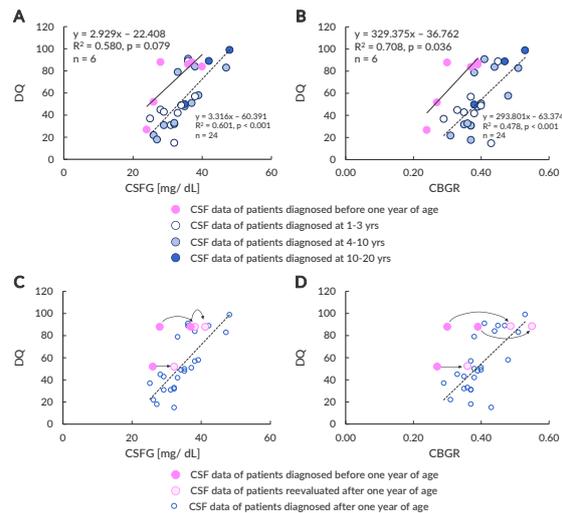
単回帰分析の結果、それぞれの回帰式と決定係数は図1の通りであった。

図1



(2) 1歳未満で診断された患者のデータの特異性

図2



1歳未満で診された患者6名では、SARAは検討できなかったため、DQについて検討した。診断時の髄液パラメーターとDQの関連を、(1)で検討された回帰分析と比較した結果は図2の通りであった。共分散分析を施行すると、髄液糖とDQについては、

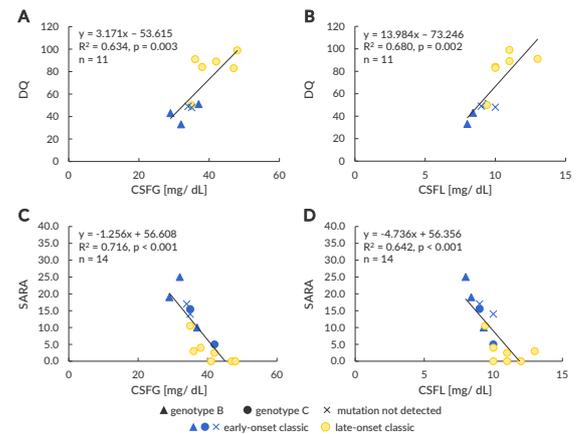
$p = 0.002$ 、髄液糖/血糖比とDQについては $p < 0.001$ で有意に差を認めた。

6名中3名で、1歳以上になった時に、髄液検査を再検した。再検時の髄液パラメータとDQとの関連は、1歳以上で診断された患者の回帰直線に近くなった。

(3) 1歳以上で診断され、髄液乳酸を測定した患者についての回帰分析

単回帰分析の結果、それぞれの回帰式と決定係数は図3の通りであった。

図3



(4) 重症度における髄液乳酸の寄与

髄液糖と髄液乳酸の相関は、図4の通りで、中等度の相関を認めた。過去の報告でも、髄液糖と髄液乳酸には相関はないという報告もある⁴⁾。髄液糖と髄液乳酸の相関が高くなかったため、それぞれが重症度に独立して寄与している可能性を考慮して、髄液糖、髄液乳酸の2変数を説明変数として重症度にどのように寄与しているか、重回帰分析を行った結果は表1のとおりである。

図4

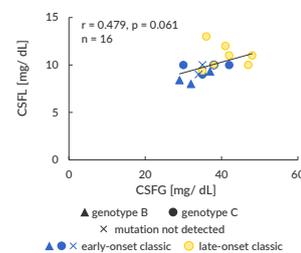


表 1

	Beta (95% CI)	p-value

DQ R ² 0.881	=	Constant	-107.682 (-160.081 to -55.302)	0.001
		CSFG	2.053 (0.767 to 3.340)	0.006
		CSFL	9.685 (4.206 to 15.164)	0.004
SARA R ² 0.899	=	Constant	71.665 (57.533 to 85.797)	< 0.001
		CSFG	-0.876 (-1.242 to -0.511)	< 0.001
		CSFL	-2.944 (-4.399 to -1.488)	< 0.001

D. 考察

Glut1DSにおいて、重症度は、髄液糖、髄液糖/血糖比の双方と、中等度の関連を認めた。髄液糖の方が、髄液糖/血糖比よりも、良い関連を認めた。その理由として、髄液糖も血糖も、食事やホルモン、ストレスなどの影響を受けて日内変動を呈するが、髄液糖よりも血糖の方が変動の程度が大きく速い⁵⁾。このため、血糖を要素として含む髄液糖/血糖比は不安定であり、より安定した髄液糖が指標として優れていると考えられた。

乳児期に診断した例では、診断時の髄液パラメーターとDQの関連は、1歳以上で診断された患者における関連とは、共分散分析で有意に差があった。しかし、これらの乳児期診断例で、1歳以上になってから髄液検査を再検した再検時の髄液パラメーターとDQの関連は、1歳以上で診断された例における関連と差がないように見えた。これは、早期診断・早期介入をしても、DQについては1歳以上で診断した患者と差がないことを意味しているのかもしれない。今後、さらなる検討が必要だが、乳児期に早期診断・早期介入した患者の治療効果を判定する際に、こうした生来の重症度を考慮に入れた評価法が必要であることを示している。

髄液糖以外に、髄液乳酸をパラメーターとして、重症度との回帰分析を行ったところ、髄液乳酸も中等度の関連を認めた。髄液糖と髄液乳酸の間には相関はあるが中等

度であったため、重症度について、髄液糖と髄液乳酸の2変数を説明変数とする重回帰分析を行ったところ、DQでは0.881、SARAでは0.899と高い決定係数が得られた。これは、重症度を予測する際に髄液糖と髄液乳酸の2者を考慮した方が良く、髄液糖と髄液乳酸が独立して重症度に寄与していることを示している。回帰分析で高い決定係数が得られることは、必ずしも因果関係があることを保証しない。神経細胞が活動するために、乳酸が重要な役割を果たしているという研究⁶⁾と、神経細胞が活動すると乳酸が上昇するという研究⁷⁾があり、今回の乳酸高値と神経症状が良いことが、どちらの要素によるものかわからないが、髄液乳酸を上げる治療が治療法として候補となりえるとは考えられた。

E. 結論

Glut1DSにおいて、髄液パラメーターを用いて重症度を回帰式を用いて予測できた。髄液糖と髄液乳酸は、それぞれ独立して重症度に関連する因子であった。1歳未満で採取した髄液パラメーターは、1歳以上で採取したパラメーターと区別して評価する必要がある。治療効果の判定のためには、生来の重症度を考慮に入れる必要がある。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Kuwayama R, Suzuki K, Nakamura J, Aizawa E, Yoshioka Y, Ikawa M, Nabatame S, Inoue KI, Shimmyo Y, Ozono K, Kinoshita T, Murakami Y. Establishment of mouse model of inherited PIGO deficiency and therapeutic potential of AAV-based gene therapy. *Nat Commun* 13(1):3107, 2022.
2. Suzuki T, Ito Y, Ito T, Kidokoro H, Noritake K, Hattori A, Nabatame S, Natsume J. Quantitative Three-Dimensional Gait Evaluation in Patients With Glucose Transporter 1 Deficiency Syndrome. *Pediatr Neurol* 132:23-26, 2022.
3. 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* 24(4):726-8, 2022.

4. Saffari A, Kellner M, Jordan C, Ros engarten H, Mo A, Zhang B, Strelko O, Neuser S, Davis MY, Yoshikura N, Futamura N, Takeuchi T, Nabatame S, Ishiura H, Tsuji S, Aldeen HS, Cali E, Rocca C, Houlden H, Efthymiou S; SYNAPS Study Group, Assmann B, Yoon G, Trombetta BA, Kivisäkk P, Eichler F, Nan H, Takiyama Y, Tessa A, Santorelli FM, Sahin M, Blackstone C, Yang E, Schüle R, Ebrahimi-Fakhari D. The clinical and molecular spectrum of ZFYVE26-associated hereditary spastic paraplegia: SPG15. *Brain* in press.

5. Kagitani-Shimono K, Kato H, Soeda F, Iwatani Y, Mukai M, Ogawa K, Tominaga K, Nabatame S, Taniike M. Extension of microglial activation is associated with epilepsy and cognitive dysfunction in Tuberous sclerosis complex: A TSP O-PET study. *Neuroimage Clin* :103288, 2022.

6. Ogawa K, Tanigawa J, Mukai M, Tominaga K, Kagitani-Shimono K, Nabatame S, Ozono K. Epilepsy with myoclonic absence presenting with unilateral jerks: A case of 2q13 microdeletion syndrome. *Seizure* 106:77-9, 2023.

7. Nabatame S, Tanigawa J, Tominaga K, Kagitani-Shimono K, Yanagihara K, Imai K, Ando T, Tsuyusaki Y, Araya N, Matsufuji M, Natsume J, Yuge K, Bratkovic D, Arai H, Okinaga T, Matsushige T, Azuma Y, Ishihara N, Miyatake S, Kato M, Matsumoto N, Okamoto N, Takahashi S, Hattori S, Ozono K. Association between cerebrospinal fluid parameters and developmental and neurological status in glucose transporter 1 deficiency syndrome *J Neurol Sci* 447:120597, 2023

naga, Kuriko Shimono-Kagitani, Toshiyuki Mano, Keiichi Ozono. Ketogenic diet introduction and modification in an adult patient with Glut1 deficiency syndrome. 第64回日本小児神経学会学術集会 22.6.2

5. 青天目信. 『てんかん診療を多職種で考える』当施設のてんかん診療における食事療法の取り組み. 第10回全国てんかんセンター協議会 23.02.10

6. 青天目信. GLUT-1欠損症治療におけるケトン食の実際. 第1回日本ケトン食療法学会 23.03.12

(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

2. 学会発表

1. 橋本有観, 渡辺陽和, 青天目信, 繁縄翔太, 菅野直記, 馬場達也, 三好宏昌, 川西邦洋, 濱田悠介, 吉川真紀子, 徳永康邦, 茶山公祐. 当院で診断されたGLUT1欠損症の3例. 第126回日本小児科学会. 22.4.16
2. 増田 奈保子, 青天目 信, 平野 翔堂, 北井 征宏, 荒井 洋, 武内 俊樹, 上原 朋子, 鈴木 寿人, 小崎 健次郎, 岡本 伸彦, 大藪 恵一. 知的障害・低緊張と常同運動を認めたGNB1遺伝子病的バリエーションを認めた1例. 第126回日本小児科学会 22.4.17
3. 小川勝洋, 向井昌史, 谷河純平, 富永康仁, 下野九理子, 青天目信, 大藪恵一. バクロフェン持続髄注療法の中毒症状が疑われた歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症の一例. 第92回大阪小児神経学懇話会 22.5.12
4. Shin Nabatame, Masashi Mukai, Katsuhiko Ogawa, Junpei Tanigawa, Koji Tomi

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

分担研究課題名

先天性 GPI 欠損症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

網羅的な遺伝子解析によって見つかった国内の IGD 症例について機能解析を行い、PIGO（姉妹例）と PIGT の新規症例を診断した。今年度は海外から多数の依頼があり 9 カ国からの 10 症例の IGD の機能解析を行った。CDG についても 3 症例の新規症例の糖鎖解析を行った。N 型およびムチン型糖鎖解析のエス・アール・エル社への技術移転を行い、正常コントロールを測定し、カットオフ値の設定を行なった。

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その生合成に 30 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、臨床症状も類似しているため、国内では共通のラインで、FACS (IGD) と糖鎖解析 (CDG) によるスクリーニングを実施している。一方国内外の網羅的な遺伝子解析から見つかる例についてはその機能解析を実施している。症例を集積することにより鋭敏な疾患マーカーを見つけ、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た。網羅的な遺伝子解析から見つかる例については、IGD については末梢顆粒球のフローサイトメトリーによる CD16 の発現解析とともに、ノックアウト細胞を用いたレスキュー実験により、機能解析を行った。CDG については血清タンパク質の糖鎖解析を行った。昨年度に引き続き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よる N 型糖鎖解析と apo-CIII タンパク質の糖鎖解析によるムチン型糖鎖の解析についてエス・アール・エル社に技術移転を行い、正常コントロールを測定し、カットオフ値の設定を行なった。

(倫理面への配慮)

大阪大学における倫理委員会に申請し承認されている。検体の解析、保管、データベースへの登録、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

スクリーニングについて IGD については陽性例がなく、CDG については 3 例の明らかな糖鎖異常を確認し、現在遺伝子解析中である。遺伝

子解析からは国内のIGDでは PIGO欠損症と（姉妹例）とPIGT欠損症の新規症例が見つかった。いずれも新規の変異で、末梢顆粒球フローサイトメトリーとノックアウト細胞のレスキューによる機能解析法により病的変異であることを確認した。海外ではメキシコからPIGA、アメリカからPIGGとPIGQ、カナダからPIGN、チリからPIGO、チュニジアからPIGT、イタリアからPIGT、インドからPIGV、スペインからPIGW、イギリスからPIGUのそれぞれ変異の機能解析の依頼があり、解析した。それぞれ確定症例については海外担当者が論文として投稿、あるいは準備をしている。国内のCDGについてはALG6、SLC39A8、NGLY1の欠損症の機能解析を行った。NGLY1はN型糖鎖の合成過程においてフォールディングが失敗した糖タンパク質の細胞質での分解に関わる酵素であり、その診断は血中、尿中Asn-GlcNAcの蓄積を質量分析による定量することによる。この定量法を確立し患者サンプルで機能解析を行った。

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ので保険収載に向けて準備中である。遺伝子解析が多くの施設でされているが依然としてデータのシェアが進んでいない。新規の原因遺伝子を見つける上ではスクリーニングは重要であるが、既知の責任遺伝子については、網羅的な遺伝子解析が威力を発揮する。疾患登録の必要性もあるので、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

網羅的な遺伝子解析によって見つかった国内外のIGD症例について機能解析を行い、多数の新規症例の確定診断を行った。また国内のCDG症例についても糖鎖解析による機能解析を行った。NGLY1の機能解析として血中、尿中Asn-GlcNAcの蓄積を質量分析によって定量する方法を確立した。N型およびムチン型糖鎖解析のエス・アール・エル社への技術移転を行い、正常コントロールを測定し、カットオフ値の設定を行なった。

F. 研究発表

1. 論文発表

Thompson MD, Li X, Spencer-Manzon M, Andrade DM, Murakami Y, Kinoshita T, Carpenter TO. Excluding Digenic Inheritance of *PGAP2* and *PGAP3* Variants in Mabry Syndrome (OMIM 239300) Patient: Phenotypic Spectrum Associated with *PGAP2* Gene Variants in Hyperphosphatasia with Mental Retardation Syndrome-3 (HPMRS3) *Genes (Basel)*. 14(2):359. 2023

Liu YS, Wang Y, Zhou X, Zhang L, Yang G, Gao XD, **Murakami Y**, Fujita M, Kinoshita T. Accumulated precursors of specific GPI-anchored proteins upregulate GPI biosynthesis with ARV1 *J Cell Biol*. 222(5) :e202208159. 2023

Salinas-Marín R, **Murakami Y**, González-Domínguez CA, Cruz-Muñoz ME, Mora-Montes HM, Morava E, Kinoshita T, Monroy-Santoyo S, Martínez-Duncker I. Case report: Functional characterization of a *de novo* c.145G>A p.Val49Met pathogenic variant in a case of PIGA-CDG with megacolon *Front Genet*. 13:971473. 2022

Loong L, Tardivo A, Knaus A, Hashim M, Pagnamenta AT, Alt K, Böhrer-Rabel H, Caro-Llopis A, Cole T, Distelmaier F, Edery P, Ferreira CR, Jezela-Stanek A, Kerr B, Kluger G, Krawitz PM, Kuhn M, Lemke JR, Lesca G, Lynch SA, Martinez F, Maxton C, Mierzevska H, Monfort S, Nicolai J, Orellana C, Pal DK, Płoski R, Quarrell OW, Rosello M, Rydzanicz M, Sabir A, Śmigiel R, Stegmann APA, Stewart H, Stumpel C, Szczepanik E, Tzschach A, Wolfe L, Taylor JC, **Murakami Y**, Kinoshita T, Bayat A, Kini U. Biallelic variants in PIGN cause Fryns syndrome, multiple congenital anomalies-hypotonia-seizures syndrome, and neurologic phenotypes: A genotype-phenotype correlation study *Genet Med*. 25(1):37-48. 2023

Shichinohe N, Kobayashi D, Izumi A, Hatanaka K, Fujita R, Kinoshita T, Inoue N, Hamaue N, Wada K, **Murakami Y**. Sequential hydrolysis of FAD by ecto-5' nucleotidase CD73 and alkaline phosphatase is required for uptake of vitamin B₂ into cells *J Biol Chem.* ;298(12):102640 2022

Kuwayama R, Suzuki K, Nakamura J, Aizawa E, Yoshioka Y, Ikawa M, Nabatame S, Inoue I, Shimmyo Y, Ozono K, Kinoshita T, **Murakami Y** Establishment of mouse model of inherited PIGO deficiency and therapeutic potential of AAV-based gene therapy *Nat Commun* 13:3107 doi.org/10.1038/s41467-022-30847-x 2022

Ishida M, Maki Y, Ninomiya A, Takada Y, Campeau P, Kinoshita T, **Murakami Y** The ethanolamine phosphate on the second mannose as an alternative bridge in GPI anchored proteins: Implications in the study of inherited GPI deficiency *EMBO Rep*, e54352.doi: 10.15252/embr.202154352 2022

Wang Y, Menon AK, Maki Y, Liu YS, Iwasaki Y, Fujita M, Guerrero PA, Varón Silva D, Seeberger PH, **Murakami Y**, Kinoshita T Genome-wide CRISPR screen reveals CLPTM1L as a lipid scramblase required for efficient glycosylphosphatidylinositol biosynthesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 119(14): e2115083119 2022

2. 学会発表

村上良子 GPI 異常症:先天性 GPI 欠損症と発作性夜間ヘモグロビン尿症 第 63 回日本神経学会シンポジウム 東京 2022 5 月

村上良子 先天性 GPI 欠損症 第 18 回先天代謝学会セミナー 東京 2022 7 月

村上良子 鈴木啓一郎 木下タロウ 先天性 PIGO 欠損症のモデルマウスの作製とその遺伝子治療 第 41 回日本糖質学会 大阪 2022 9 月

Yoshiko Murakami, Tian Tian Lu, Xueying Li, Yicheng Wang, Taroh Kinoshita ARV1 works as a component of the first step complex of GPI biosynthesis facilitating the recruitment of the substrate; phosphatidylinositol.

第 95 回生化学会 名古屋 2022 11 月

村上良子 先天性 GPI 欠損症の診断と治療 第 45 回分子生物学会 ワークショップオーガナイザー 千葉 2022 11-12 月

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 （日本大学医学部小児科学系小児科学分野 准教授）

成人期における長期治療、特に栄養療法継続における肥満について調査を行った。生涯治療が提唱されるフェニルケトン尿症（PKU）成人患者においては、日本人でも一般成人と同様のBMI上昇が加齢とともにみられ、一部患者は2型糖尿病や高血圧症に至っていた。生涯治療継続にあたり、成人期における合併症の発症予防および合併症発症後の基礎疾患の治療方法についての指針策定が必要である。

研究協力者氏名

高野智圭、市野井那津子

所属機関名及び所属機関における職名

日本大学・医学部・助教

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。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。成人期では肥満や高血圧、骨粗鬆症など、基礎疾患に加えて加齢による他の疾患を合併する患者もいる。これらの患者では、合併症により基礎疾患の治療が妨げられることもあると考えられる。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対象疾患であるフェニルケトン尿症患者の生活習慣病の合併とその対応について検討した。

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）を対象疾患とし、日本大学病院小児科に通院歴のある18歳以上の患者39名（男性15名、女性24名）の身長、体重、血圧、HbA1cについて、カルテから後方視的に調査を行い、生活習慣病の合併について検討した。

C. 研究結果

20歳時に、BMI 25以上の肥満がみられる患者は男性 6人（42%）、女性8人（33%）であった。そのうち1名は糖尿病を、2名は高血圧症を発症していた。3名には両親のどちらかに肥満がみられた。乳児期からの体格変化とフェニルアラニン値が継続的に調査できた4人（男2人、女2人）のBMIを図1に示す。平均身長と体重から示される日本人のBMIと比較すると、全例経過を通して平均値より高く、4例中3例は1.5歳時のBMIより3歳時のBMIの方が高かった。

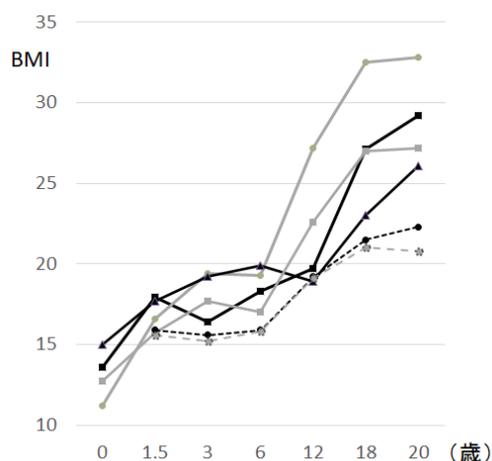


図1：肥満PKU成人患者4名のBMIの変化。黒：男性、灰色：女性。実線：患者、破線：日本人の平均身長と体重から計算されるBMI

さらに女性患者2名では、小学生のうちに肥満がすすみ、12歳時にはBMIが大きく上昇していた。男性では2名とも高校2年生のときに運動部活動をやめてからBMIが上昇し肥満となっていた。フェニルアラニンのコントロールは、男性患者2名は中学生までほぼコントロール内で経過していたが、女性患者2名はコントロール不良であった。

2型糖尿病を発症した31歳の男性患者は、内臓脂肪型肥満症と高血圧症、脂肪肝を合併していた。食事療法、運動療法、薬物療法のために、糖尿病内科と小児科による併進および管理栄養士による聞き取り調査と栄養指導を行った。食事は低蛋白ではあるが、高エネルギー高糖質高脂質となっていた。メトホルミン内服とともにPKUの低たんぱく食に加え1,600kcalのエネルギーコントロール食を提案した。治療ミルクは摂取蛋白量を維持しエネルギーを下げるため、フェニルアラニン除去ミルクを減量し、および併用していた低フェニルアラニンペプチド (MP-11) を増量し、フェニルアラニン除去アミノ酸粉末 (A-1) を導入した。3か月後、体重 82.2kg、BMI 29.3、HbA1c 5.8%と糖尿病の改善を認めたが、治療前Phe 10mg/dL前後であったが治療後はPhe 16.9mg/dLに上昇し、PKUコントロールは不安定になった。

D. 考察

成人PKU患者の増加に伴い、今後は様々な合併症を発症することが予想される。本邦でも健常成人の肥満が問題となっており、国民健康・栄養調査 (2019年) ではBMI 25以上の肥満者が男性では33.3%、女性では22.3%にもおよぶとされ、HbA1c 6.5%以上又は糖尿病治療有の者の割合も増加する。諸外国からの報告では、PKU患者のBMIは健常者と差がないとするものも、PKU患者の一部で高いとするものもあり、対象年齢などの違いにより見解の一致を見ないが、同頻度であってもそれ以上であっても、前述のように成人期には肥満の頻度が上がるため、PKU患者の成人期にも肥満の者が増加しその合併に対して対応が必要になる

。今回の調査からもPKU患者も成人期には男女ともに肥満の者が相当数おり、糖尿病を発症している者もいた。通常の糖尿病や肥満の食事療法では、低エネルギー高蛋白低炭水化物低脂肪の食事が食事療法の中心となるため、フェニルケトン尿症の低蛋白米と治療ミルクを中心とした食事療法とは一致しない。したがって、2つの食事療法を同時に行うことは困難であり、本症例のように、糖尿病の食事療法の導入によりPKUコントロールが悪化する可能性が高い。そのため、糖尿病や肥満になる前の介入が求められる。今回の調査で成人期に肥満が認められる患者はすでに幼児期からBMIが高い傾向にあり、1例を除き3歳時のBMIが1歳半時より高く、アディポシテリバンドが早い傾向がみられた。今後は調査対象を増やした検討を行い、成人期の合併症を避けるためにはいつからどのような対策をすべきか、治療ガイドラインにも追記していくことが必要であると考えられた。

E. 結論

生涯治療が提唱されるフェニルケトン尿症 (PKU) 成人患者においては、日本人でも一般成人と同様のBMI上昇が加齢とともにみられ、一部の患者は2型糖尿病に至っていた。生涯治療継続にあたり、成人期における合併症の発症予防および合併症発症後の基礎疾患の治療方法についての指針策定が必要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 石毛美夏. 成人期における主な小児期発症疾患の病態・管理 先天代謝異常フェニルケトン尿症. 小児内科. 54(9):1618-1621. 2022

2. 学会発表

- 1) 岡村 尚子, 藤城 緑, 高野 智圭, 市野井 那津子, 小川 えりか, 森岡 一朗, 石毛 美夏: 2型糖尿病を合併した成人フェニルケトン尿症の栄養管理. 第63回日本先天代謝異常学会学術集会 (熊本) 2022. 11. 22-24

- 2) 岡村 尚子, 石毛 美夏, 高野 智生,
市野井 那津子, 小川 えりか, 森岡
一朗, 武内 美咲, 池田 迅, 小川 克
彦, 鈴木 裕, 石原 寿光, 藤城 緑.
肥満2型糖尿病を発症した成人フェニ
ルケトン尿症の一例. 第26回日本病
態栄養学会年次学術集会(京都).
2023. 1. 13-15

G. 知的財産権の出願・登録状況
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

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行った。計 779 施設（診療科）より回答があり，脳神経内科は 115 施設，精神科は 27 施設ならびに産科は 74 施設がウイルソン病患者の診療とその情報の公開が可能であった。

研究協力者氏名

所属機関名及び所属機関における職名

星野廣樹（東邦大学医学部小児科学講座（佐倉）非常勤医師）

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）

雨宮歩実（東邦大学大学院医学研究科大学院生）

服部美来（東邦大学医学部小児科学講座（大橋）レジデント）

A. 研究目的

先天性銅代謝異常症の代表的疾患であるウイルソン病は治療可能な数少ない先天代謝異常症のひとつである。小児期に発症し診断されることが多いが，治療によりほとんどの症例が成人となることが出来る。本研究では，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行った。

B. 研究方法

全国 200 床以上の病院の①脳神経内科，②精神科ならびに③産科を対象とした。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ホームページなどで公開することが可能か否かのアンケートを行った。

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。昨年度末にそのうち

2,500 診療科に対してアンケート用紙の送付を行った。

（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

調査の結果，計779施設（診療科）より回答があった。脳神経内科は115施設，精神科は27施設ならびに産科は74施設がウイルソン病患者の診療とその情報の公開が可能であった。

脳神経内科では，群馬県，奈良県，香川県ならびに沖縄県を除く各都道府県に診療可能な施設が存在した。

産科は，青森県，秋田県，山形県，滋賀県，徳島県ならびに佐賀県を除く各都道府県に診療可能な施設が存在した。

ウイルソン病を診療することが可能な精神科施設が存在するのは，25都道府県にとどまった。

D. 考察

脳神経内科ならびに産科に関しては，全国のかんりの地域を網羅する施設からウイルソン病患者を診療可能との情報を得ることができた。これに対してウイルソン病を診療可能な精神科施設の数が少ないことが

明らかとなった。

特に精神科の医療施設では、ウイルソン病を有することにより診療を断られる機会が少なくない。また脳神経内科ならびに産科も、全国すべての都道府県を網羅する医療機関の情報は得られていない。そのため、より対象の幅を広げて調査を行うために病床数の少ない施設への同様の調査を行っている。

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

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、特に小児科医の主治医は消化器内科や精神科などの成人科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。また成人科の医師が主治医の場合でも、自身の専門分野以外の症状が出現する可能性もあり、他科の医師との連携が必要となることは十分に考えられる。全国のウイルソン病患者診療可能医療機関リストは、本邦における成人期ウイルソン病医療の質を向上させる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：銅の最新知見，生体内銅代謝と銅代謝異常症．臨床栄養 141：171-177，2022

清水教一：Wilson 病，日本版ガイドラインをふまえて．脳神経内科 97：275-281，2022

清水教一：Wilson 病．小児内科 54：1627-1634，2022

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，松裏裕行，金村英秋，清水教一，青木継稔：Wilson 病の移行期医療の課題に関する検討．第 125 回日本小児科学会学術集会．福島，2022 年 4 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

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
笹井英雄	「遺伝子診断」	窪田満	外来で見つける先天代謝異常症	中山書店	東京	2023	268-274
笹井英雄	「岐阜大学大学院医学系研究科小児科学教室」	窪田満	外来で見つける先天代謝異常症	中山書店	東京	2023	318-319
但馬剛	酵素活性測定	窪田満	外来で見つける先天代謝異常症-シマウマ診断の勧め	中山書店	東京	2023	261-267
石毛美夏	アミノ酸マーカー陽性例	窪田満	外来で見つける先天代謝異常症 シマウマ診断の勧め	中山書店	東京	2023	114-121
青天目信	症状▶運動異常-運動麻痺, 運動失調, 不随意運動	窪田満	外来で見つける先天代謝異常症-シマウマ診断の勧め	中山書店	東京	2022	176-185
村山 圭 伏見 拓矢 杉山 洋平	II. 先天代謝異常 10. ミトコンドリア病	「小児内科」 「小児外科」 編集委員会共編	小児疾患診療のための病態生理3	東京医学社	東京	2022	84-91
福田 冬季子	糖原病 肝型糖原病を中心に	小児内科編集委員会	小児疾患診療のための病態生理 3 改訂第6版	東京医学社	東京	2022	203-209
笹井英雄	「ケトン体代謝異常症」	「小児内科」 「小児外科」 編集委員会共編	小児疾患診療のための病態生理3 改訂第6版	東京医学社	東京	2022	112-118
児玉浩子	微量元素欠乏症	水口雅, 市橋光, 崎山弘, 伊藤秀一	今日の小児治療指針17版	医学書院	東京	2020	261-262
野口篤子	リジン尿性蛋白不耐症	治療用ミルク安定供給委員会	特殊ミルク治療ガイドブック	診断と治療社	東京	2020	33-35
但馬剛	新生児マススクリーニングの対象疾患は多い方がよいのか?	金子一成	小児科診療Controversy	中外医学社	東京	2022	270-274
但馬剛	新生児マススクリーニング	五十嵐隆, 中林正雄, 竹田省	母子保健マニュアル	南山堂	東京	2023	280

青天目信	Lennox-Gastaut 症候群	浜野晋一郎	新分類・新薬でわかる小児けいれん・てんかん診療—Classification and Practice	中山書店	東京	2022	204-213
青天目信	てんかん	大藪恵一, 別所一彦, 北畠康司, 窪田拓生, 酒井規夫, 下野九理子, 青天目信, 宮村能子, 成田淳, 亀田誠, 吉田寿雄, 錦戸知喜	小児科診療指針エッセンス	中外医学社	東京	2022	632-641
青天目信	慢性頭痛 (片頭痛・緊張性頭痛)	大藪恵一, 別所一彦, 北畠康司, 窪田拓生, 酒井規夫, 下野九理子, 青天目信, 宮村能子, 成田淳, 亀田誠, 吉田寿雄, 錦戸知喜	小児科診療指針エッセンス	中外医学社	東京	2022	697-702
伊藤康	脳性麻痺と診断されているかもしれない治療可能な先天代謝異常症.		JaSMIn 通信特別記事 No.67		東京	2022	

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
Thompson MD, Li X, Spencer-Manzon M, Andrade DM, <u>Murakami Y</u> , Kinoshita T, Carpenter TO.	Excluding Digenic Inheritance of <i>PGAP2</i> and <i>PGAP3</i> Variants in Mabry Syndrome (OMIM 239300) Patient: Phenotypic Spectrum Associated with <i>PGAP2</i> Gene Variants in Hyperphosphatasia with Mental Retardation Syndrome-3 (HPMRS3)	Genes (Basel).	14(2)	359	2023
Liu YS, Wang Y, Zhou X, Zhang L, Yang G, Gao XD, <u>Murakami Y</u> , Fujita M, Kinoshita T.	Accumulated precursors of specific GPI-anchored proteins upregulate GPI biosynthesis with ARV1	J Cell Biol.	222(5)	e202208159.	2023
Nabatame S, Tanigawa J, Tominaga K, Kagitani-Shimono K, Yanagihara K, Imai K, Ando T, Tsuyusaki Y, Araya N, Matsufuji M, Natsume J, Yuge K, Bratkovic D, Arai H, Okinaga T, Matsushige T, Azuma Y, Ishihara N, Miyatake S, Kato M, Matsumoto N, Okamoto N, Takahashi S, Hattori S, Ozono K.	Association between cerebrospinal fluid parameters and developmental and neurological status in glucose transporter 1 deficiency syndrome	J Neurol Sci	447	120597	2023
Nakamura S, <u>Ito Y</u> , Hayakawa H, Aoki S, Yamagata T, Osaka H.	Establishment of a flow cytometry screening method for patients with glucose transporter 1 deficiency syndrome.	MGM reports	34	1-7	2023
Ogawa K, Tanigawa J, Mukai M, Tominaga K, Kagitani-Shimono K, Nabatame S, Ozono K.	Epilepsy with myoclonic absence presenting with unilateral jerks: A case of 2q13 microdeletion syndrome.	Seizure	106	Sep-77	2023
児玉浩子	Wilson 病	小児内科、特別号 エキスパートが教える薬物治療	In press		2023
伊藤あかね, 平出 拓也, 古澤有花子, 松本由里香, 河崎 知子, 鶴井 聡, 才津浩智, 緒方 勤, 福田冬季子	c.116G>A, p.(Arg39His) ホモ接合性バリエントが同定された一過性眼振を伴う遊離シアル酸蓄積症の姉弟例	浜松医科大学小児科学雑誌	3	36-44	2023

羽田 明	新生児スクリーニング検査の現状と今後の展望	予防医学ジャーナル	529	印刷中	2023
福田冬季子	恣意春期に発症しうる疾患糖原病	臨床雑誌内科	131	428-430	2023
Saffari A, Kellner M, Jordan C, Rosengarten H, Mo A, Zhang B, Strelko O, Neuser S, Davis MY, Yoshikura N, Futamura N, Takeuchi T, Nabatame S, Ishiura H, Tsuji S, Aldeen HS, Cali E, Rocca C, Houlden H, Efthymiou S; SYNaPS Study Group, Assmann B, Yoon G, Trombetta BA, Kivisäkk P, Eichler F, Nan H, Takiyama Y, Tessa A, Santorelli FM, Sahin M, Blackstone C, Yang E, Schüle R, Ebrahimi-Fakhari D.	The clinical and molecular spectrum of ZFYVE26-associated hereditary spastic paraplegia: SPG15.	Brain			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.	2022
Kanamori H, Yoshida A, Sasai H, Miyazaki T, Mikami A, Okura H.	A case of endomyocardial biopsy-proven early stage cardiac involvement in heterozygous Fabry disease	Cardiovasc Pathol.	60	107453	2022
Ishida M, Maki Y, Ninomiya A, Takada Y, Campeau P, Kinoshita T, <u>Murakami Y</u>	The ethanolamine phosphate on the second mannose as an alternative bridge in GPI anchored proteins: Implications in the study of inherited GPI deficiency	EMBO Rep,	e54352		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
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	24(4)	726-8	2022
Salinas-Marín R, <u>Murakami Y</u> , González-Domínguez CA, Cruz-Muñoz ME, Mora-Montes HM, Morava E, Kinoshita T, Monroy-Santoyo S, Martínez-Duncker I.	Functional characterization of a <i>de novo</i> c.145G>A p.Val49Met pathogenic variant in a case of PIGA-CDG with megacolon	Front Genet.	13:971473		2022
Kido, J., Sugawara, K., Sawada, T., Matsumoto, S., Nakamura, K.	Pathogenic variants of ornithine transcarbamylase deficiency: Nation-wide study in Japan and literature review	Frontiers in Geneticst	13 DOI: 10.3389/fgene.2022.952467	952467	2022
Hattori A, Okuyama T, So T, Kosuga M, Ichimoto K, Murayama K, Kagami M, Fukami M, Fukuhara Y.	Maternal uniparental disomy of chromosome 7 underlying argininosuccinic aciduria and Silver-Russell syndrome.	Hum Genome Var.	9(1)	32	2022
Nohara F, <u>Tajima G</u> , Sasai H, Makita Y	MCAD deficiency caused by compound heterozygous pathogenic variants in ACADM	Human Genome Variation	9(1)	2	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

Shichinohe N, Kobayashi D, Izumi A, Hatanaka K, Fujita R, Kinoshita T, Inoue N, Hamaue N, Wada K, <u>Murakami Y.</u>	Sequential hydrolysis of FAD by ecto-5' nucleotidase CD73 and alkaline phosphatase is required for uptake of vitamin B ₂ into cells	J Biol Chem.	298(12)	102640	2022
Wada Yoichi, Arai - Ichinoi Natsuko, Kikuchi Atsuo, Kure Shigeo	β - Galactosidase therapy can mitigate blood galactose elevation after an oral lactose load in galactose mutarotase deficiency.	J Inherit Metab Dis	45	334-339	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.	45(3)	431-444	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
Yuka Tanabe, Kenji Yamada, Shigeki Nakashima, Kenji Yasuda, Maiko Tachi, Yoshifumi Fujimoto, Hironori Kobayashi, Takeshi Taketani.	Free Carnitine Levels During Cardiac Peri-Operative Periods with Cardiopulmonary Bypass in Pediatric Patients with Congenital Heart Diseases—Secondary Publication	Journal of Pediatric Cardiology and Cardiac Surgery	7(1)	18-26	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	136(1)	74-79	2022

Yamada K, Osawa Y, Kobayashi H, Bo R, Mushimoto Y, Hasegawa Y, Yamaguchi S, Taketani T.	Clinical and molecular investigation of 37 Japanese patients with multiple acyl-CoA dehydrogenase deficiency: p.Y507D in ETFDH, a common Japanese variant, causes a mortal phenotype	Mol Genet Metab Rep	14:33:100940		2022
Uryu H, Migita O, Ozawa M, Kamijo C, Aoto S, Okamura K, Hasegawa F, Okuyama T, Kosuga M, Hata K.	Automated urinary sediment detection for Fabry disease using deep-learning algorithms.	Mol Genet Metab Rep.	33	100921	2022
Fujisawa C, Kodama H, Sato Y, Mimaki M, Yagi M, Awano H, Matsuo M, Shintaku H, Yoshida S, Takayanagi M, Kubota M, Takahashi A, Akasaka Y.	Early clinical signs and treatment of Menkes disease.	Mol Genet Metab Rep.	31. doi: 10.1016/j.mgmr.2022.100849.		2022
Kawabata K., Kido J., Yoshida T., Matsumoto S., Nakamura K.	A case report of two siblings with hypertyrosinemia type 1 presenting with hepatic disease with different onset time and severity.	Molecular Genetics and Metabolism Reports	32	100892	2022
Sawada T., Kido J., Sugawara K., Yoshida S., Ozasa S., Nomura K., Okada K., Fujiyama N., Nakamura K.	Newborn screening for spinal muscular atrophy in Japan: One year of experience.	Molecular Genetics and Metabolism Reports	32 DOI: 10.1016/j.mgmr.2022.100908	100908	2022
Kuwayama R, Suzuki K, Nakamura J, Aizawa E, Yoshioka Y, Ikawa M, Nabatame S, Inoue I, Shimmyo Y, Ozono K, Kinoshita T, <u>Murakami Y</u>	Establishment of mouse model of inherited PIGO deficiency and therapeutic potential of AAV-based gene therapy	Nat Commun	13(1):3107		2022
Kuwayama R, Suzuki K, Nakamura J, Aizawa E, Yoshioka Y, Ikawa M, Nabatame S, Inoue KI, Shimmyo Y, Ozono K, Kinoshita T, <u>Murakami Y</u> .	Establishment of mouse model of inherited PIGO deficiency and therapeutic potential of AAV-based gene therapy.	Nat Commun	13(1)	3107	2022
Kagitani-Shimono K, Kato H, Soeda F, Iwatani Y, Mukai M, Ogawa K, Tominaga K, Nabatame S, Taniike M.	Extension of microglial activation is associated with epilepsy and cognitive dysfunction in Tuberous sclerosis complex: A TSPO-PET study.	Neuroimage Clin	37	103288	2022

Kinoshita Y, Momosaki K, Matsumoto S, Murayama K, Nakamura K	Severe metabolic acidosis with cardiac involvement in DNM1L-related mitochondrial encephalopathy.	Pediatr Int	doi: 10.1111/ped.14879.	e14879	2022
Nabatame S	The anatomical and functional rationale for conducting dysphagia rehabilitation.	Pediatr Int	24(1)	e15091	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
Kinoshita Y, Momosaki K, Matsumoto S, Murayama K, Nakamura K	Severe metabolic acidosis with cardiac involvement in DNM1L-related mitochondrial encephalopathy.	Pediatr Int.	64(1)	e14879	2022
Suzuki T, Ito Y, Ito T, Kidokoro H, Noritake K, Hattori A, Nabatame S, Natsume J.	Quantitative Three-Dimensional Gait Evaluation in Patients With Glucose Transporter 1 Deficiency Syndrome.	Pediatr Neurol	132	23-26	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
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 ¹³ C-fatty acid loading test	Pediatr Res	8-Feb	doi: 10.1038/s41390-022-01979-z	2022
Wang Y, Menon AK, Maki Y, Liu YS, Iwasaki Y, Fujita M, Guerrero PA, Varón Silva D, Seeberger PH, Murakami Y, Kinoshita T	Genome-wide CRISPR screen reveals CLPTM1L as a lipid scramblase required for efficient glycosylphosphatidylinositol biosynthesis.	Proc Natl Acad Sci USA	119(14)	e2115083119	2022
新宅 治夫, 岡本 駿吾, 濱崎 考史.	先天性代謝異常症の病態と治療.	New Diet Therapy	38(1)	25-31	2022
村山 圭	臨床編 新生児期発症のミトコンドリア病	医学のあゆみ	282 巻 5 号	391-398	2022
清水教一	Wilson 病	小児内科	54	1627-1634	2022
野口篤子	リジン尿性蛋白不耐症	小児内科	54	80-83	2022

福田冬季子	成人期における主な小児期発症疾患の病態・管理 先天代謝異常 糖原病	小児内科	54	622-1626	2022
村山 圭	序—ミトコンドリア病の概念と変遷	小児内科	548(4)	539 - 543	2022
石毛美夏	成人期における主な小児期発症疾患の病態・管理 先天代謝異常 フェニルケトン尿症	小児内科	54(9)	1618-1621	2022
濱崎 考史	【小児疾患診療のための病態生理 3 改訂第6版】先天代謝異常 フェニルアラニン代謝異常症	小児内科	54(増)	36-43	2022
但馬剛, 香川礼子, 宇都宮朱里	小児疾患診療のための病態生理 3: プロピオン酸血症	小児内科	54 (増)	101-105	2022
和田 陽一	ガラクトース血症	小児内科	54(増)	210-214	2022
児玉浩子	Menkes 病、occipital horn 症候群	小児内科	54(増)	229-233	2022
長尾雅悦	ホモシスチン尿症	新薬と臨床	71	746-749	2022
笹井英雄	三頭酵素欠損症	新薬と臨床	71(2)	65-72	2022
田中藤樹、吉永美和、石川貴雄、和田光祐、野町祥介、細海伸仁、長尾雅悦	Galactose mutarotase(GALM)欠損症の姉弟例	日本マスキリーニング学会誌	32	47-51	2022
長尾雅悦、田中藤樹	ホモシスチン尿症 1 型と新生児マスキリーニング	日本マスキリーニング学会誌	32	260-269	2022
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キリーニング開始前後の脂肪酸代謝異常症	日本マスキリーニング学会誌	32 (3)	318-324	2022
三浦真之、花井潤師、田中稔泰、田中藤樹、小杉山清隆、棚橋祐展、長尾雅悦	北海道における異なる検査法を用いたライソゾーム病マスキリーニングの検査実績とカットオフ値の検討	日本マスキリーニング学会誌	32	298-307	2022
但馬剛, 此村恵子	新規疾患の新生児マスキ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
田部有香, 山田健治, 中嶋滋記, 安田謙二, 城麻衣子, 藤本欣史, 小林弘典, 竹谷 健	人工心肺を用いた小児心臓周術期における遊離カルニチン濃度の検討.	日本小児循環器学会雑誌	38(1)	29-37	2022
但馬剛	新生児マスキ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
伊藤康, 中務秀嗣, 永田智, 小国弘量.	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.	脳と発達	54	S247	2022
清水教一	Wilson 病, 日本版ガイドラインをふまえて	脳神経内科	97	275-281	2022

村井 雄紀, 原 周平, 安本 倫寿, 近藤 立樹, 佐久間 美佳, 寺尾 紗世, 三神 美子, 塩田 勉, 上野 大蔵, 太田 達樹, 佐藤 恵, 森下 雄大, 大久保 由美子, 福岡 哲哉, 福田 冬季子	繰り返す低血糖発作を契機にミトコンドリア 3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリル-CoA 合成酵素欠損症と診断した乳児の一例	浜松医科大学 小児科学雑誌		37-42	2022
新宅 治夫, 岡本 駿吾, 濱崎 考史	先天代謝異常症の栄養・食事療法 医師の立場から 有機酸代謝異常症と尿素サイクル異常症の病態と治療	臨床栄養	140(4)	502-508	2022
清水教一	銅の最新知見, 生体内銅代謝と銅代謝異常症	臨床栄養	141	171-177	2022

令和 5年 4月 10日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人熊本大学
所属研究機関長 職名 学長
氏名 小川 久雄

次の職員の令和4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 公立大学法人大阪

所属研究機関長 職 名 理事長

氏 名 西澤良記

次の職員の令和4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) 大阪公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。

令和 5年 3月 29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4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) 大学病院・助教
(氏名・フリガナ) 和田 陽一・ワダ ヨウイチ
- 倫理審査の状況

	該当性の有無 有 無	左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
		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)	■ □	■	東北大学	□
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	□ ■	□		□
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	□ ■	□		□
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:)	□ ■	□		□

(※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 ■ 未受講 □
-------------	------------

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 ■ 無 □ (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 ■ 無 □ (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 ■ 無 □ (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 ■ 無 □ (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4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 checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	東京女子医科大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

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

その他(特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「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4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) 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5年4月1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4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。

厚生労働大臣
(国立医薬品食品衛生研究所長)
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4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□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4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) 医学部医学科寄附講座・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。

令和5年3月9日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人東海国立大学機構

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4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) 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 checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	岐阜大学大学院医学系研究科 医学研究等倫理審査委員会	<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 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4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) 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 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□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4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 国立大学法人秋田大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 山本 文雄

次の職員の令和4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病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"/>	国立大学法人秋田大学	<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 5 年 3 月 30 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4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) 遺伝診療センター遺伝診療科・診療部長

(氏名・フリガナ) 小須賀 基通 ・ コスガ モトミチ

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"/>	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 5 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4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) 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 (指針の名称:)	<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 東京慈恵会医科大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 松藤 千弥

次の職員の令和4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) 東京慈恵会医科大学小児科・教授
(氏名・フリガナ) 大石 公彦・オオイシ キミヒコ

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5年3月8日

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4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) 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5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4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微生物病研究所

所属研究機関長 職 名 所長

氏 名 岡田 雅人

次の職員の令和4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) 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。

・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

国立保健医療科学院長 殿

機関名 日本大学

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4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) 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 5 年 3 月 31 日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 東 邦 大 学

所属研究機関長 職 名 学 長

氏 名 高 松 研

次の職員の令和4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。