

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の
成人期に至る診療体制構築と提供に関する研究

令和 5 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 中 村 公 俊

令和 6 (2024) 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. 者登録制度およびビオプテリン代謝異常症および類縁疾患に関する研究

濱崎考史 公立大学法人大阪 大阪公立大学 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 国立大学法人東北大学 大学院医学系研究科 非常勤講師

3. グルコーストランスポーター1 欠損症に関する研究

・ Glut1 欠損症において状況関連発作をてんかん発作から鑑別する重要性

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

・ ホモシスチン尿症の新生児スクリーニング新規指標の導入

田中藤樹 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 小児科医長

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 順天堂大学難治性疾患診断・治療学 教授

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

・ 糖原病と糖新生異常症の診療ガイドラインの改訂と成人期の治療

福田冬季子 浜松医科大学寄附講座浜松成育医療学 特任教授

8. 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 特任准教授

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. リジン尿性蛋白不耐症に関する研究

・先天性代謝異常症に合併する血球貪食性リンパ組織球症 (HLH) の後方視的調査研究

野口篤子 秋田大学大学院医学系研究科 講師

11. 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

12. 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

13. 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

14. 地域遺伝医療システムの構築と成人移行期医療の検討および疫学・統計担当

羽田 明 千葉大学予防医学センター 特任教授

15. 先天性 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

16. 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

17. ウイルソン病の成人期の課題に関する研究

清水教一 東邦大学医学部 教授

Ⅲ 研究成果の刊行に関する一覧表

Ⅳ 倫理審査等報告書の写し

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

新生児スクリーニング対象疾患等の先天代謝異常症の成人期にいたる
診療体制構築と提供に関する研究

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5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、理事会承認されたものを「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 Part2」として2023年10月に発刊した。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。令和4年度に当研究班の対象疾病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)に追加されたことを踏まえて、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55名の患者登録を達成し、総登録者数は1,807名となった。患者会の支援として、令和6年1月27日にはWeb配信形式にて合同患者会「第10回先天代謝異常症患者会フォーラム」を開催した。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の指定難病について行った。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再評価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
- 田中藤樹 国立病院機構北海道医療センター 小児科医長
- 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 特任准教授
- 伊藤哲哉 藤田医科大学医学部 教授
- 野口篤子 秋田大学大学院医学系研究科 講師
- 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・マスキング研究室 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
- 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医学研究科 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 東北大学大学院医学系研究科小児病態学 教授
- 市野井那津子 東北大学病院小児科 助教
- 齋藤寧子 東北大学大学院医学系研究科小児病態学 大学院生
- 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
- 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
- 中務秀嗣 東京女子医科大学小児科 助教
- 小川優里子 東京女子医科大学小児科
- 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
- 杉山洋平 順天堂大学小児科 助手
- 杉江秀夫 葵町こどもクリニック 医師
- 松本英樹 東海国立大学機構岐阜大学医学部附属病院臨床 講師
- 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
- 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
- 山下和香奈 埼玉医科大学ゲノム医療科 助教
- 松川幸弘 滋賀医科大学小児科 医員
- 丸尾良浩 滋賀医科大学小児科 教授
- 多賀 崇 滋賀医科大学小児科 准教授
- 坂本謙一 滋賀医科大学小児科 助教
- 古賀友紀 九州大学大学院医学研究院周産期小児医療学講座
- 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
- 重松陽介 福井大学医学部医学科 客員教授
- 湯浅光織 福井大学医学部小児科 特命助教
- 山口清次 島根大学医学部医学科 客員教授
- 此村恵子 国立保健医療科学院保健医療経済評価研究センター 研究員
- 星野絵里 国立成育医療研究センター研究所政策科学研究部
- 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名誉院長小児科 非常勤医師
- 藤田美鈴 ちば県民保健予防財団 主席研究員
- 松本志郎 熊本大学大学院生命科学研究部小児科学講座 准教授
- 城戸 淳 熊本大学大学院生命科学研究部小児科学講座 特任講師
- 澤田貴彰 熊本大学病院遺伝診療センター

講師

- 服部裕介 熊本大学病院小児科 診療助手
- 野田裕介 熊本大学大学院生命科学研究部
小児科学講座 大学院生

A. 研究目的

本研究では遺伝性難病である先天代謝異常症患者の生涯にわたる診療を支援するためのガイドラインの作成・改訂と、診療体制の整備をおこなうことを目的としている。そのために、診断および治療の実態を継続的に調査し、客観的診断基準や重症度分類を検証するとともに、診療ガイドラインとして標準化し出版・公開することとした。日本小児科学会、日本先天代謝異常学会、日本マススクリーニング学会などの関連委員会と連携し、(1) 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5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、濱崎班(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)、ス波班(脂質異常症)、和田班(難病診療均てん化)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について日本先天代謝異常学会の理事会承認を得て、令和 5 年 10 月 20 日に診断と治療社から「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 Part2」として出版することができた。作成した 21 疾患は以下のとおりである。

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

(2) 移行期医療と成人期の診療体制の整備に向けた調査と診療モデルの作成

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

(3) 患者登録制度の推進、患者会の支援および海外の登録制度との連携

先天代謝異常症患者登録制度 (JaSMIn) の登録状況と各種研究等への利活用状況について調査した。疾患数は 14 疾患群 70 以上の疾患であり、今年度に新たに 55 名の患者登録を達成し、総登録者数は 1,807 名となった。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。患者会の支援として、令和 6 年 1 月 27 日には Web 配信形式にて合同患者会「第 10 回先天代謝異常症患者会フォーラム」を開催した。

(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

濱崎は遺伝子パネル診断システムを用いた旧レジストリーシステムにおいて、高フェニルア

ラニン血症を契機として、DNAJC12 欠損症が初めて同定された。しかしながら、難病プラットフォームを活用した患者登録制度の認知は低く、今年度時点において、当該疾患群のレジトリー登録例はなかった。遺伝子解析体制の整備、診療ガイドラインの改訂により、これまで見逃されていた超希少難病の発見につながったと考えられる。その一方で、患者登録制度の認知度は低く、登録を促す必要性があると考えられた。

和田は非ケトーシス型高グリシン血症の長期生存例に関する自然歴の詳細を報告した、以前報告されていたケトン食に関する少数例の報告に加え、新たな論文が報告されていた。Shelkowitz らは、安息香酸を、ケトン食および減量した安息香酸に変更したという点に注目し、非ケトーシス型高グリシン血症の 6 症例について後方視的に検討した。ケトン比 3 程度のケトン食を実施したところ、2 名は嘔吐などの副作用によって中断せざるを得なかったものの、けいれん発作の回数や程度が改善した例が 3 例であり、血漿中グリシン濃度の低下もみられていた。しかし脳脊髄液中のグリシン濃度は、安息香酸等の他の治療法と同様に、正常化しなかった。

ガラクトース血症 I 型に関する 2017 年の国際ガイドラインでは「赤血球中の GALT 酵素活性の測定（欠損または有意な低下）、および／または GALT 遺伝子解析によって診断を確認すべきである」という記載がある。2018 年にアメリカ臨床遺伝学会から発行されているガラクトース血症に対する臨床検査診断に関する論文においても、ガラクトース血症 I 型の診断における GALT 活性の重要性とともに、遺伝子解析による病型分類の有用性などが記載されている。GALT 遺伝子解析は表現型との関連も示されており、病型を含めた確定診断に非常に有用である。病型診断や予後推定には残存酵素活性を定量することが望ましい。2024 年現在では、日本医療研究開発機構難治性疾患実用化研究事業の新生児マスキリーニング対象疾患等の遺伝学的診断ネットワークと持続可能なレジストリを活用したリアルワールドエビデンス創出研究研究班（代表：濱崎考史 先生）、かずさ DNA 研究所がガラクトース血症に対する遺伝子解析を受託しており、すでに遺伝子解析を実施できる体制自体は整っている。

伊藤（康）はグルコーストランスポーター1（Glut1）欠損症患者において、長時間の絶食や運動後のエネルギー欠乏に起因する一過性の脳機能障害によって引き起こされる非てんかん性発作（NESz）の臨床的特徴を検討し、さらに、てんかん発作（ESz）との鑑別のための発作特性を明らかにした。この研究では、14 人の Glut1 欠損症患者（男 11, 女 3）の NESz（n=57）と対照群として ESz（n=23）を対象とし、全員がヘテロ接合性の病原性 SLC2A1 変異を有していた。NESz は発作性の意識変容（n=8）、運動異常症（n=35）（異常眼球運動、運動失調、痙性、脱力、不随意運動）、感覚異常症（n=8）、嘔吐症（n=6）に分類され、発症年齢のピークは 5～10 歳であった。ケトン食療法は NESz 43 発作の 77% に有効であった。高負荷の運動前や発作中に補食をすることで、NESz を予防または軽減できた患者もいた。Glut1 欠損症関連 NESz は、基本的に特異的な誘発因子や改善因子を有する状況関連発作である。NESz は、「完全な意識消失がないこと」、「発作が長引いても発作後の回復が早いこと」で ESz と区別できた。

NESz の認知度は低い、ESz とは異なる治療アプローチが必要である。NESz と ESz の鑑別を意識することは、急性増悪発作の予防や治療の方針を決める上で不可欠であることを示した。

田中は 2021 年に指定難病となったホモシスチン尿症の新生児スクリーニング指標について検討を行った。ホモシスチン尿症（HCU）1 型だけでなく、2 型と 3 型も鑑別しながら高ホモシステイン（tHcy）血症を検出する新生児マススクリーニング（NBS）の方法として 2 段階スクリーニング法を検討した。1 次検査に Met とフェニルアラニン（Phe）の比（Met/Phe 比）と C3/Met 比を、2 次検査に LC-MS/MS による tHcy の測定を検討した。Met 低値域にも注目し 0.1%tile 値、および Met/Phe の 0.1%tile 値を暫定的なカットオフ値とした。1 次検査での推定カットオフ値超過は 3 病型とも 0.1%未満となり、2 次検査の tHcy はカットオフ値を超える検体はなかった。2 次検査に tHcy 測定を行う 2 段階スクリーニング法は、1 次検査で Met, Met/Phe, C3/Met の複数指標を用い、同時に前 2 者では低値域のカットオフ値も加えることにより、各病型を効率的に発見し

早期診断と治療につなげることができる。これらの方法は NBS だけでなく、乳児期以後のハイリスクスクリーニングへも応用し、これまで未診断の症例の診療に活用できることを示した。

村山は先天代謝異常症の患者会で構成されている第 10 回先天代謝異常症患者会フォーラムの開催を企画した。これまでと同様にハイブリッド開催にて準備を進めた。令和 6 年 1 月 27 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 3 回目となった。企画側だけでなく家族会等もこの形式に慣れたようで、（合計 119 名）となった。参加者はオンラインにしてから参加者は多く、関心の高さが窺える。今回はハイブリッド形式での患者フォーラムを計画し、無事に実施できた。先天代謝異常症の遺伝子治療、フェニルケトン尿症の新規治療、慢性疾患患者さんの自立支援、登録制度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。わが国における成人 VLCAD 欠損症患者における重症度調査を行った。17 歳から 46 歳まで 17 名の VLCAD 欠損症患者を対象とした。重症度評価では、6 点以上の重症例が 9 例、3～5 点の中等症が 6 例、2 点以下の軽症が 2 例であった。調査では、中鎖脂肪酸（MCT）の服用を行っている患者は MCT が薬剤に分類されないため、重症度が低めになる傾向が明らかになった。また、成人例では医療費の問題で治療継続が困難な症例や、通院が途絶した患者がいることが明らかになった。VLCAD 欠損症はわが国では成人例が最も多い脂肪酸代謝異常症であり、今後は Triheptanoin などの新規治療薬の導入も期待されている。適切な医療を受けることが出来る体制整備が望まれると考えられた。

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。「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」の改訂では、糖原病診断のフローの update を行い、重要臨床課題から新規収載や update を要する課題を選択し改訂す

る。特に糖原病 Ib 型の好中球減少症・機能障害に対する SGLT2 阻害薬の効果について新規に記載する。糖原病の疾患修飾療法は糖原病 I 型や III 型において開発が進行中である。糖原病の成人期の診療について、特に糖原病 I 型、III 型、IV 型の長期合併症を踏まえ、体制整備が必要である。また、糖新生異常症であるフルクトース 1, 6 ビスホスファターゼ欠損症では、成人においても低血糖予防が重要であることを示した。

笹井は先天性ケトン体代謝異常症に関して、genotype-phenotype correlation の情報を含む情報収集や機能解析・評価を実施し、エビデンスを創出してガイドラインに反映させるべく症例解析を継続し、調査研究を行なった。「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 Part2 2019 年版未収載疾患編」が本研究班で作成され、HMG-CoA 合成酵素欠損症、SCOT 欠損症、HSD10 病の 3 疾患が新たに収載となり、日本先天代謝異常学会の承認を得て、学会のガイドラインとして出版された。。

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、特殊ミルク治療ガイドブックの改訂作業について特殊ミルク事務局と検討し、ガイドブックの著作権が小児科学会から特殊ミルク事務局へ委譲されたことから、今後は特殊ミルク事務局を主体に進めていくこととなった。災害時の特殊ミルク供給についても継続して検討していくこととなった。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。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。

清水は全国の「消化器内科」を標榜している診療科・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 2,582 施設が調査対象となり、上記のアンケート用紙の送付を行った。調査の結果、計 628 施設（診療科）より回答があり、171 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。診療可能な施設が 10 施設以上存在するのは、大阪府、東京都ならびに福岡県であった。また岩手県と滋賀県には診療可能な施設が存在しなかった。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。

野口はリジン尿性蛋白不耐症の検討を行った。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。さらに、血球貪食性リンパ組織球症(hemophagocytic lymphohistiocytosis:HLH)の二次性 HLH の成因の中には先天性代謝異常症によるものが相当数含まれることについて、症例集積を試みた。今回、

国内の先天代謝異常症に伴う HLH を合併する疾患の実態について、全国調査を立案した。本調査により代謝性疾患に合併する HLH の発症頻度や臨床像を明らかにすることは HLH の早期診断や HLH の発症予防につながる可能性があり、患者の予後改善につながると考えられる。

小須賀は先天代謝異常症登録制度 (JaSMIn) の継続運用を行い、先天代謝異常症患者の総登録者数は 2024 年 1 月現在で 15 疾患群、80 病名で計 1,807 名となった (昨年度の同時期より約 50 名の登録数の増加) (表 1) (図 1)。登録者の性別は男性が 1,001 名 (55%)、女性は 804 名 (45%)、不明 2 名 (0.1%) であった。登録患者の平均年齢は 21.3 歳、中央値は 18.2 歳であり、20 歳未満の患者が 55.8% と全体の 6 割弱を占めた。

JaSMIn の専用ホームページ (<https://www.jasmin-mcbank.com/>) では、2 ヶ月に 1 回の頻度で JaSMIn の患者登録状況を更新し、月に 1 回の割合で先天代謝異常症の専門医による疾患に関する最新の治療や研究に関する情報、登録情報を利用した研究や治験の進捗や結果、患者家族会、関連学会、患者会フォーラム・セミナーなどの開催案内などを更新、掲載している。また個々の登録患者へのフィードバックの一環として、ホームページ上に掲載した専門医による疾患に関する記事、登録情報の利用状況、患者家族会・関連学会などの開催案内を月に 1 回、メールアドレス登録をされている患者・家族を対象に JaSMIn 通信 (メールマガジン) として送信し、情報提供を行った。

但馬は新生児マススクリーニングに関する研究として、現行対象疾患では VLCAD 欠損症・CPT2 欠損症について、高い偽陽性率を改善させる新指標候補を見出した。新規疾患スクリーニングのうちライソゾーム病・副腎白質ジストロフィーについては、今年度からのこども家庭科学研究課題「新規疾患の新生児マススクリーニングに求められる実施体制の構築に関する研究」および日本先天代謝異常学会と連携しながら、先行地域での調査を実施した。現行指標 C14:1, C14:1/C2 よりも優れた新指標候補として、C14:1/中鎖アシルカルニチン比 (C14:1/C10, C14:1/C8, C14:1/C6) を見出した。CPT2 欠損症スクリーニングの指標改善として、現行指標

(C16+C18:1)/C2, C14/C3 よりも優れた新指標候補として、C12/C2, C12/C0 を見出した。さらに、対象選定基準に沿った各疾患評価のための情報収集と実施体制の構築として、新規対象候補疾患のうちライソゾーム病 (ポンペ病・ムコ多糖症・ファブリー病・ゴーシェ病) と副腎白質ジストロフィーについては、日本先天代謝異常学会にワーキンググループが設置され (分担者は所管委員会の委員長として関与)、少数の先行地域の学会員を対象として、実施体制や実績等に関する調査が実施された。

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。Wadsworth センターへの訪問を通して、以下の通りの視察報告を作成した。その報告内容は日本マススクリーニング学会の発行するタンドムマス通信にも投稿した。現在、当報告内容を用いて、米国ニューヨーク州の新生児スクリーニングの運用システムを、東京都の運用システムと比較考察した論文を準備中である。報告内容は以下の通りである。

Wadsworth センターはニューヨーク市の 250 キロ北にある州都にある。当センターでは先進的にスクリーニングに取り組んでおり、先天代謝異常症、内分泌疾患、血液疾患、免疫感染疾患、神経筋疾患などの 52 疾患が 2023 年時点でスクリーニング対象疾患となっている。このニューヨーク州のプログラムは 1965 年のフェニルケトン尿症のスクリーニングの州の公衆衛生法で開始され、これまで規則の改正によって対象疾患が追加されてきた。米国で頻度が高い鎌状赤血球症のような血液疾患、HIV の垂直感染、嚢胞性線維症なども対象となっていることを明らかにした。

羽田は千葉県成人移行期医療の対象として、成人期に達した千葉県こども病院遺伝科でフォローしてきた患者を、ちば県民保健予防財団遺伝子診療科へ移行し、課題を検討している。一般社団法人となった難病支援団体である「ヘルスケア関連団体ネットワークの会 (VH0-net)」の関東学習会の世話人として参加し、支援を行っている。千葉県における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した。その結果、脊髄性筋萎縮症では 2022 年度に 2 例、2023 年度に 1 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つなげた。千葉県遺伝医療体制を構築する為、COVID-19 パンデミック前に行っていた、千葉県遺伝医療県研究会を強化し 2024 年度に再開し、維持するための体制を整備した。

村上は先天性 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、国内では 3 例の新規 IGD 症例 (PIGW, PIGA, PGAP3 欠損症) と 6 例の新規 CDG 症例 (RFT1, DPAGT1, ATP6AP2, SLC35A2, NGLY1 欠損症) の機能解析を行った。いずれも遺伝子解析で見つかった症例であった。海外からは 8 件の IGD の疑い症例の相談があり (PIGN, PIGM, PGAP1, 2 件, PIGO, PIGG, 3 件) 機能解析を行って診断した。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が完了した。SRL に委託運営していたフローサイトメトリー検査が来年度より保険収載されることになった。疾患登録にも力を入れている。

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ることを示した。

D. 考察

令和 5 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らなかった指定難病や小児慢性特定疾病から、

21 疾病のガイドラインの理事会承認を経て 2023 年 10 月にしっばんした。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って、海外における先天代謝異常症のガイドライン作成も進展を見せつつある状況である。さらに希少な疾患の診療においてはその特殊な背景を考え、いかに医学的に妥当性のあるガイドラインを作成するかという基本的な課題を達成するための、エビデンスの確認を同時に進める必要がある。本研究班では他の研究班や学会と連携しながら、この課題の達成に向けて研究を進めている。

また、特殊ミルクの安定供給に関わる課題の整理は、本研究班の主たる研究領域である先天代謝異常症以外に、小児神経、小児腎臓病、小児内分泌、小児栄養消化器肝臓など、さまざまな領域の研究者が共同で検討する必要がある。これらの関連学会から研究協力者を得たことで、令和 2 年度に出版した「特殊ミルク治療ガイドブック」に準拠した使用を推奨しており、実際に治療用ミルクを供給している特殊ミルク事務局では、このガイドブックの適応であることを確認して供給を行っている。本研究班ではこれらの成果の出版や学会ホームページ等での公開を行っており、「新生児マススクリーニング対象疾患等診療ガイドライン 2019」は、本研究班のホームページ <http://plaza.umin.ac.jp/~N-HanIMD/> と、日本先天代謝異常学会ホームページからダウンロードすることが可能である。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を発刊した。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) 濱崎 考史. BH4 欠損症. In: 先天代謝異常症クリニカルファイル. 診断と治療社; :p63-66.
- 4) 日本先天代謝異常学会編. 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 Part2. 初版. 診断と治療社; 2023.
- 5) 濱崎 考史. 新生児マススクリーニング. In: 小児科診断・治療指針 改訂第3版. 中山書店; 2024:p2-p6.
- 6) Ishige M, Ito T, Hamazaki T, Kuwahara M, Lee L, Shintaku H. Two-year interim safety and efficacy of pegvaliase in Japanese adults with phenylketonuria. *Mol Genet Metab.* 2023;140(3):107697. doi:10.1016/j.ymgme.2023.107697
- 7) 5. Fukuda T, Ito T, Hamazaki T, Inui A, Ishige M, Kagawa R, Sakai N, Watanabe Y, Kobayashi H, Wasaki Y, Taura J, Imamura Y, Tsukiuda T, Nakamura K.

Blood glucose trends in glycogen storage disease type Ia: A cross-sectional study. *J Inherit Metab Dis.* 2023;46(4):618-633. doi:10.1002/jimd.12610

- 8) 和田陽一. ガラクトース血症 IV 型(ガラクトースムタローターゼ欠損症)の発見と疾患概念確立. 日本小児科学会雑誌, 127 巻, 679-684, 2023 年
- 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、田中藤樹. シスチン尿症 日本先天代謝異常学会編 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 Part2 2019 年版未収載疾患編 東京 診断と治療社 2023 p8-20
- 11) 長尾雅悦、田中藤樹. ホモシスチン尿症スクリーニングの新たな展開 日本マススクリーニング学会誌 2023 33:31-40
- 12) 田中藤樹、長尾雅悦、小杉山清隆. 新たに追加された「ライソゾーム病+原発性免疫不全+脊髄性筋萎縮症」新生児マススクリーニング 札幌市医師会医学会誌 2023
- 13) Jun Kido, Johannes Häberle, Toju Tanaka, Masayoshi Nagao, Yoichi Wada, Chikahiko Numakura, Ryosuke Bo, Hiromi Nyuzuki, Sumito Dateki, Shinsuke Maruyama, Kei Murayama, Shinichiro Yoshida, Kimitoshi Nakamura. Improved sensitivity and specificity for citrin deficiency using selected amino acids and acylcarnitines in the newborn screening. *J Inherit Metab Dis.* DOI: 10.1002/jimd.12673. 2023
- 14) 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)
- 15) 福田 冬季子 Pompe 病とその他の代謝性ミオパチー小児内科 55(12):1946-1952,2023.
 - 16) 福田 冬季子【小児の治療方針】代謝 肝型糖原病・筋型糖原病(Pompe 病を除く) 小児科診療 86 巻春増刊 532-534,2023.
 - 17) 福田 冬季子【日常診療で見落とししたくない神経疾患】新たな診断・治療が可能となった疾患 Pompe 病 小児科 64(10):1025-1030,2023.
 - 18) Omichi N, Kishita Y, Nakama M, Sasai H, Terazawa A, Kobayashi E, Fushimi T, Sugiyama Y, Ichimoto K, Nitta KR, Yatsuka Y, Ohtake A, Murayama K, Okazaki Y. Novel ITPA variants identified by whole genome sequencing and RNA sequencing. *J Hum Genet.* 2023 Sep;68(9):649-652.
 - 19) Tajima G, Hara K, Tsumura M, Kagawa R, Sakura F, Sasai H, Yuasa M, Shigematsu Y, Okada S. Newborn Screening with (C16 + C18:1)/C2 and C14/C3 for Carnitine Palmitoyltransferase II Deficiency throughout Japan Has Revealed C12/C0 as an Index of Higher Sensitivity and Specificity. *Int J Neonatal Screen.* 2023 Oct 27;9(4), 62.
 - 20) Tajima G, Aisaki J, Hara K, Tsumura M, Kagawa R, Sakura F, Sasai H, Yuasa M, Shigematsu Y, Okada S. Using the C14:1/Medium-Chain Acylcarnitine Ratio Instead of C14:1 to Reduce False-Positive Results for Very-Long-Chain Acyl-CoA Dehydrogenase Deficiency in Newborn Screening in Japan. *Int J Neonatal Screen.* 2024 Feb 20;10(1), 15.
 - 21) Hijikata A, Suyama M, Kikugawa S, Matoba R, Naruto T, Enomoto Y, Kurosawa K, Harada N, Yanagi K, Kaname T, Miyako K, Takazawa M, Sasai H, Hosokawa J, Itoga S, Yamaguchi T, Kosho T, Matsubara K, Kuroki Y, Fukami M, Adachi K, Nanba E, Tsuchida N, Uchiyama Y, Matsumoto N, Nishimura K, Ohara O. Exome-wide benchmark of difficult-to-sequence regions using short-read next-generation DNA sequencing. *Nucleic Acids Res.* 2024 Jan 11;52(1):114-124.
 - 22) Kanegane H, Noguchi A, Yamada Y, Yasumi T. Rare diseases presenting with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Int* 65: e15516, 2023
 - 23) 野口篤子 代謝異常症関連血球貪食症候群 日本臨床別冊 血液症候群第 3 版 p63-7. 2024 東京
 - 24) Seo JH, Kosuga M, Hamazaki T, Shintaku H, Okuyama T. Intracerebroventricular enzyme replacement therapy in patients with neuronopathic mucopolysaccharidosis type II: Final report of 5-year results from a Japanese open-label phase 1/2 study. *Mol Genet Metab.* 2023 Oct 18;140(4):107709. doi: 10.1016/j.ymgme.2023.107709. Epub 2023 Oct 18.
 - 25) Morikawa H, Nishina S, Torii K, Hosono K, Yokoi T, Shigeyasu C, Yamada M, Kosuga M, Fukami M, Saitsu H, Azuma N, Hori Y, Hotta Y. A pediatric case of congenital stromal corneal dystrophy caused by the novel variant c.953del of the DCN gene. *Hum Genome Var.* 2023 Mar 24;10(1):9. doi: 10.1038/s41439-023-00239-8.
 - 26) Fukui K, Amari S, Yotani N, Kosaki R, Hata K, Kosuga M, Sago H, Isayama T, Ito Y. A Neonate with Mucopolysaccharidosis Type VII with Intractable Ascites. *AJP Rep.* 2023 Mar 16;13(1):e25-e28. doi: 10.1055/a-2028-7784. eCollection 2023 Jan.
 - 27) 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.
- 28) Tajima G, Hara K, Tsumura M, Kagawa R, Sakura F, Sasai H, Yuasa M, Shigematsu Y, Okada, S. Newborn screening with (C16 + C18:1)/C2 and C14/C3 for carnitine palmitoyltransferase II deficiency throughout Japan has revealed C12/C0 as an index of higher sensitivity and specificity. *Int J Neonatal Screen* 2023;9:62.
 - 29) Konomura K, Hoshino E, Sakai K, Fukuda T, Tajima G. Development of a model for quantitative assessment of newborn screening in Japan using the Analytic Hierarchy Process, *International Journal of Neonatal Screening*, 2023;9:39.
 - 30) 佐倉文祥, 香川礼子, 宇都宮朱里, 原圭一, 相崎潤子, 岡田賢, 但馬剛. MCAD 欠損症および VLCAD 欠損症の臨床経過に関する調査. *日本マススクリーニング学会誌* 2023;33:358-370.
 - 31) 麻田智子, 松山美静代, 澤田浩武, 宇藤山麻衣子, 明利聡瑠, 原圭一, 但馬剛, 盛武浩. 新生児スクリーニングをすり抜け, 横紋筋融解症を契機にカルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ 2 欠損症と診断された兄弟の 4 年間の経過. *日本マススクリーニング学会誌* 2023;33:59-66.
 - 32) 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, 12-17, 2023 年
 - 33) Liu, Y.-S.#, Y. Wang#, X. Zhou, L. Zhang, X.-D. Gao, Y. Murakami, M. Fujita and T. Kinoshita. 2023. Accumulated precursors of specific GPI-anchored proteins upregulate GPI biosynthesis with ARV1. *J. Cell Biol.*, 222: e202208159.
 - 34) Thompson, M. D., X. Li, M. Spencer-Manzon, D. M. Andrade, Y. Murakami, T. Kinoshita and T. Carpenter. 2023. Excluding digenic inheritance of PGAP2 and PGAP3 for Mabry syndrome (OMIM 239300) patient: phenotypic spectrum associated with mutations of PGAP2 in hyperphosphatasia with mental retardation syndrome-3 (HPMRS3). *Genes*, 14(2), 359.
 - 35) Ben Ayed, I., O. Jallouli, Y. Murakami, A. Souissi, S. Mallouli, A. Bouzid, F. Kamoun, I. Elloumi, F. Frikha, A. Tlili, S. Weckhuysen, T. Kinoshita, C. Charfi Triki and S. Masmoudi. 2023. Functional analysis of p.Arg507Trp variant of PIGT gene supporting the moderate epilepsy phenotype of mutations in the C-terminal region. *Front. Neurol.*, 14:1092887.
 - 36) Murakami, Y., S. Umeshita1, K. Imanishi1, Y. Yoshioka, A. Ninomiya, T. Sunabori, S. Likhite, M. Koike, K. C. Meyer, and T. Kinoshita. 2023. AAV-based gene therapy ameliorated central nervous system specific GPI defect in mouse models. *J. Mol. Therapy- Methods Clin. Dev.*, 32(1):101176.
 - 37) Murakami, Y. and T. Kinoshita. 2023. GPI anchor and its deficiency. *J. Trends Glycosci and Glycotech.*, in press
 - 38) Sonoda Y, Fujita A, Torio M, Mukaino T, Sakata A, Matsukura M, Yonemoto K, Hatae K, Ichimiya Y, Chong PF, Ochiai M, Wada Y, Kadoya M, Okamoto N, Murakami Y, Suzuki T, Isobe N, Shigeto H, Matsumoto N, Sakai Y, Ohga S. 2024 Progressive myoclonic epilepsy as an expanding phenotype of NGLY1-associated congenital deglycosylation disorder: A case report and review of the literature *Eur J Med Genet.*:104895.
- ## 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) 北山 称, 坂口 知子, 中野 紀子, 岡本 駿吾, 濱崎 考史, 新宅 治夫. フェニルケト

- ン尿症における BH4 投与試験の特徴、ならびに臨床病型と遺伝 学的特徴. 第 36 回日本プテリジン研究会; February 23, 2024; 東京, 国内, 口頭.
- 4) 濱崎 考史, 坊 亮輔, 酒井 規夫. 市民公開講座: 拡大マススクリーニングってなんやねん?. マタニティー&ベビーフェスタ大阪 2023; October 21, 2023; 大阪, 国内, 口演.
 - 5) 寺川 由美, 稲田 浩, 濱崎 考史. 大阪市における拡大新生児マススクリーニングの実施状況と意識調査. 日本新生児成育医学会雑誌. 2023;35(3):573.
 - 6) 濱崎 考史. 新生児マススクリーニングの最前線. 大阪府医師会周産期医療研修会; October 28, 2023; 大阪, 国内, 口演.
 - 7) 濱崎 考史. 希少難病に対する早期診断・治療法の進歩 ～小児・成人疾患を新生児・乳幼児・学校健診でスクリーニングする～. 大阪府医師会医学会・学術講演会医学の進歩シリーズ; April 27, 2023; 大阪, 国内, 口演.
 - 8) 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. 日本小児外科学会雑誌. 2023;59(7):1186.
 - 9) 北山 称 他. BH4・1 週間投与試験で診断された BH4 遅延反応型フェニルケトン尿症の臨床的・遺伝学的特徴. 第 64 回日本先天代謝異常学会; October 6, 2023; 大阪, 国内, 口演.
 - 10) Yusuke Fujieda.et.al. Plasma metabolite profiles of patients with glycogen storage disease type 1a. 第 64 回日本先天代謝異常学会; October 6, 2023; 大阪, 国内, ポスター.
 - 11) Yoko Nakajima.et.al. Three-year interim safty and efficacy of pegvaliase in Japanese adults with phenylketonuria. 第 64 回日本先天代謝異常学会; October 6, 2023; 大阪, 国内, 口演.
 - 12) Yasuko Saito. et al Clinical picture of galactosemia type IV by nationwide survey in Japan. 第 64 回日本先天代謝異常学会; October 6, 2023; 大阪, 国内, 口演.
 - 13) Takashi Hamazaki. Disorders of amino acid metabolism. 4th Asia Pacific course: Early diagnosis and early treatment of inherited metabolic disease; November 24, 2023; Tokyo, 国際, 口演.
 - 14) Takashi Hamazaki. Dietary treatment: a guarantee for normal development and growth? 4th Asia Pacific course: Early diagnosis and early treatment of inherited metabolic disease; November 25, 2023; Tokyo, 国際, 口演.
 - 15) Erika Ogawa.et al The first Japanese case of DNAJC12-deficiency: novel mutations and 18 years of follow-up for mHPA. 第 64 回日本先天代謝異常学会; October 6, 2023; 大阪, 国内, 口演.
 - 16) 齋藤寧子, 和田陽一, 市野井那津子, 中島葉子, 味原さや香, 村山圭, 香川礼子, 田中藤樹, 沼倉周彦, 濱崎考史, 菊池敦生, 大浦敏 博, 吳 繁 夫. Clinical picture of galactosemia type IV by nationwide survey in Japan. 第 64 回日本先天代謝異常学会, 大阪, 2023 年 10 月 5 日～7 日
 - 17) 田中藤樹 北海道の新生児マススクリーニングの現状 北海道ライソゾーム病セミナー2023 2023.2.4 札幌 (Hybrid)
 - 18) 田中藤樹 新たな追加マススクリーニング 北海道での取り組み 北海道代謝性疾患 Webinar 2023.2.17 札幌 (WEB)
 - 19) 田中藤樹 新たに北海道で開始した PID・LSD・SMA 新生児マススクリーニング 北海道新生児スクリーニング懇話会 2023.4.25 札幌 (WEB)
 - 20) 田中藤樹 新たな追加新生児マススクリーニング 北海道での取り組み 岡山 Webinar 2023.6.30 岡山 (WEB)
 - 21) 田中藤樹 ライソゾーム病の新生児マススクリーニング 第 3 回 東北・北海道ライソゾーム病ネットワークセミナー 2023.9.15 札幌 (Hybrid)
 - 22) 田中藤樹 北海道における追加新生児マススクリーニングでのファブリー病の発見 Fabry disease Web seminar 2023.10.23 札幌 (WEB)
 - 23) 田中藤樹 北海道での拡大新生児マススクリーニングの取り組み拡大新生児マススクリーニングライブ配信講演会～Expert Collaboration～2023.11.30. 札幌 (WEB)

- 24) 長尾雅悦、田中藤樹、小杉山清隆 新たに追加された「ライソゾーム病+原発性免疫不全+脊髄性筋萎縮症」新生児マススクリーニング 2023.2.19 第 48 回札幌市医師会医学会 札幌
- 25) 田中藤樹 LSD/PID/SMA-NBS 北海道新生児追加スクリーニングの現況報告 2023.6.10 第 17 回北海道先天代謝異常症研究会 札幌
- 26) 長尾雅悦、田中藤樹、小杉山清隆、石川貴雄、齋藤大雅、和田光祐、吉永美和、野町祥介、三上篤、伊藤智、三浦真之、花井潤師 ホモシスチン尿症の新生児マススクリーニングの新たな展開 2023.8.25-26. 第 50 回日本マススクリーニング学会学術集会 新潟
- 27) 長尾雅悦、田中藤樹、小杉山清隆、石川貴雄、齋藤大雅、和田光祐、吉永美和、野町祥介、三浦真之、花井潤師 新生児マススクリーニング関連疾患検査としてのハイリスク・スクリーニングの成果. 2023.10.5-7. 第 64 回日本先天代謝異常学会学術集会 大阪
- 28) 小林弘典、松井美樹、野津吉友、大國翼、岡村理香子、山田健治、長谷川有紀、但馬剛、竹谷健. 1 歳 3 か月時に低血糖性脳症で発症した p.C607S/p.R511Q を有する VLCAD 欠損症患者の生化学的検討～なぜ発症したのか. 第 64 回日本先天代謝異常学会. 大阪. 2023 年 10 月
- 29) 山田健治、大澤好充、小林弘典、坊亮輔、虫本雄一、長谷川有紀、山口清次、竹谷健. グルタル酸血症 2 型の日本人患者 37 名の臨床的遺伝学的特徴. 第 64 回日本先天代謝異常学会. 大阪. 2023 年 10 月
- 30) 岡村理香子、小林弘典、松井美樹、野津吉友、大國翼、但馬剛、竹谷健. 低血糖脳症で発症した p.C607S/R511Q バリエントを有する VLCAD 欠損症の新生児マススクリーニングすり抜け例. 第 50 回日本マススクリーニング学会学術集会. 新潟. 2023 年 8 月
- 31) 小林弘典、松井美樹、野津吉友、矢野彰三、竹谷健. 島根県における拡大新生児マススクリーニング・パイロット研究の試み. 第 126 回日本小児科学会学術集会. 東京. 2023 年 4 月
- 32) 福田 冬季子 治療可能なライソゾーム病セロイドリポフスチン症 2 型の診断と治療戦略) てんかん学会学術集会 てんかん研究 41(2) 313-314,2023.
- 33) 渡邊 健一郎、河合 朋樹、目黒 敬章、安岡 竜平、坂口 公祥、池ヶ谷 やす代、松林 正、福田 冬季子. 静岡県における拡大新生児マススクリーニング導入の取り組み 静岡小児科学会地方会日本小児科学会雑誌 127(5)771,2023.
- 34) 吉野 彰兼、森下 雄大、福岡 哲哉、杉江 秀夫、乾 あやの、福田 冬季子. 筋緊張低下と肝腫大を契機に診断した古典型肝型糖原病 IV 型の 1 例 日本小児科学会学術集会 日本小児科学会雑誌 127(2) 330, 2023
- 35) 水野 将治、嶋尾 綾子、五十嵐 登、畑崎喜芳、森 真以、松本 英樹、笹井 英雄: 2 回のケトアシドーシス発作から診断されたスクシニル-CoA:3-ケト酸 CoA トランスフェラーゼ(SCOT)欠損症の 1 例. 北陸臨床遺伝研究会(第 43 回) (2023 年 03 月 05 日 川北群内灘町)
- 36) 大道 納菜子、新田 和広、八塚 由紀子、仲間 美奈、寺澤 厚志、小林 瑛美子、伏見拓也、杉山 洋平、市本 景子、笹井 英雄、大竹 明、村山 圭、岡崎 康司、木下 善仁: 未解決症例を対象とした全ゲノム解析および RNA-seq による ITPA 遺伝子異常の同定. 日本遺伝カウンセリング学会学術集会(第 47 回) (2023 年 7 月 7-9 日 松本市)
- 37) 笹井 英雄: Basic core lecture 「β ケトチオラーゼ欠損症」. 日本マススクリーニング学会学術集会(第 50 回) (2023 年 8 月 25-26 日 新潟市)
- 38) 笹井 英雄: 岐阜県における追加新生児マススクリーニングの現状. 日本マススクリーニング学会学術集会(第 50 回) (2023 年 8 月 25-26 日 新潟市)
- 39) 松井 美樹、李 知子、起塚 庸、四本 由郁、小林 弘典、長谷川 有紀、笹井 英雄、竹島泰弘: ミトコンドリア HMG-CoA 合成酵素欠損症の兄妹例. 日本先天代謝異常学会学術集会(第 64 回) (2023 年 10 月 5-7 日 大阪市)
- 40) 松本 英樹、笹井 英雄、肖 月、森 真以、大塚 博樹、青山 友佳、小関 道夫、川本 典生、大西 秀典: Evaluation system for the variants of unknown significance in

- GLUL with cell-based assay. 日本先天代謝異常学会学術集会(第 64 回) (2023 年 10 月 5-7 日 大阪市)
- 41) 肖 月, 笹井 英雄, 森 真以, 松本 英樹, 大塚 博樹, 青山 友佳, 小関 道夫, 川本 典生, 大西 秀典: Functional analysis of a novel variant identified in the tetramerization loop of ACAT1. 日本先天代謝異常学会学術集会(第 64 回) (2023 年 10 月 5-7 日 大阪市)
 - 42) 笹井 英雄: 教育講演 2 「セカンドライン検査から 1 歩先へ - 遺伝学的検査 -」. 日本先天代謝異常学会学術集会(第 64 回) (2023 年 10 月 5-7 日 大阪市)
 - 43) 岩越 智恭, 玉木 鷹志, 植田 智希, 池田, 麻衣子, 伊藤 祥絵, 松岡 佐知, 市川 瑞穂, 木村 量子, 西川 和夫, 長谷川 正幸, 星野伸, 森 真以, 松本 英樹, 笹井 英雄: 代謝性アシドーシスからケトン体利用障害と診断した 6 歳男児. 日本小児科学会東海地方会(第 289 回) (2023 年 10 月 29 日 岐阜市)
 - 44) 伊藤哲哉. 災害時の特殊ミルク供給の課題. 第 64 回日本先天代謝異常学会、2023 年 10 月 5 日. 大阪
 - 45))先天代謝異常症患者登録制度 (JaSMIn) の現状: 登録情報の臨床研究への活用, 山下和香奈、徐じゅひょん、蘇哲民、小林正久、小須賀基通, 第 64 回日本先天代謝異常学会学術集会、2023/10/5、国内、ポスター
 - 46) 但馬剛: 新規疾患の新生児マススクリーニングを社会実装するために: AMED 研究開発およびこども家庭科学研究での取り組み. 第 20 回 東北・北海道代謝異常症治療研究会(特別講演), 仙台市, 2023/6/16.
 - 47) 但馬剛: 新規疾患マススクリーニングに求められる実施体制の構築. 第 50 回日本マススクリーニング学会学術集会, シンポジウム 1「拡大新生児マススクリーニングの全国実施と公費化を目指して」, 新潟市, 2023/8/25.
 - 48) 但馬剛: 新規疾患の新生児マススクリーニングを社会実装するために: AMED 研究開発およびこども家庭科学研究での取り組み. 昭和大学学士会後援セミナー(日本産科婦人科学会 周産期委員会 周産期における遺伝に関する小委員会による依頼講演), オンライン開催, 2023/10/3.
 - 49) 但馬剛: 新規疾患の新生児マススクリーニングを社会実装するために: AMED 研究開発およびこども家庭科学研究での取り組み. 富山県衛生研究所 客員研究員招聘事業, 富山市, 2023/10/18.
 - 50) 但馬剛: 新規疾患の新生児マススクリーニングを社会実装するために: AMED 研究開発およびこども家庭科学研究での取り組み. 広島代謝性疾患 Webinar(特別講演), 広島市, 2024/3/15.
 - 51) 第 7 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 2024 年 2 月 2 日米国と日本の NBS の比較: New York 州 Wadsworth Center 訪問記
 - 52) 村上良子 先天性グリコシルホスファチジルイノシトール (GPI) 欠損症の診断と治療分野別シンポジウム 第 126 回日本小児科学会 東京 2023 4 月
 - 53) 村上良子 先天性糖鎖異常症の治療開発—先天性 GPI 欠損症を中心に— 第 7 回神経代謝病研究会 宇都宮 2023 年 6 月
 - 54) 村上良子 先天性 GPI 欠損症の遺伝子治療に向けて 第 4 回分子遺伝学セミナー—遺伝子治療特集 和歌山 2023 年 8 月
 - 55) Xueying Li, Tiantian Lu, Yoshiko Murakami, and Taroh Kinoshita Importance of peroxisome-derived 1-alkyl-2-acyllipids for GPI biosynthesis 第 42 回日本糖質学会年会 鳥取 2023 年 9 月
 - 56) 村上良子 先天性糖鎖異常症(CDG): 先天性 _GPI 欠損症 _ (IGD) を中心に 第 16 回東海地区小児神経セミナー 名古屋 2023 年 9 月
 - 57) 村上良子 Establishment of a mouse model of inherited PIGO deficiency and therapeutic potential of AAV-based gene therapy 第 29 回日本遺伝子細胞治療学会学術集会 シンポジウム 大阪 2023 年 9 月
 - 58) 村上良子 先天性 GPI 欠損症の診断検査 第 64 回日本先天代謝異常学会学術集会 特別企画 大阪 2023 年 10 月
 - 59) 村上良子 Congenital disorder of glycosylation (CDG) - Focusing on Inherited GPI deficiency (IGD) - 4th

Asia Pacific course: Early diagnosis and early treatment of inherited metabolic disease 東京 2023 年 11 月

- 60) 村上良子 先天性グリコシル化異常症-GPI 欠損症を中心に- 第 20 回糖鎖科学コンソーシアム(JCGG) シンポジウム 東京 2023 11 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
患者登録制度および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 （公立大学法人大阪・大阪公立大学 大学院医学研究科・教授）

研究要旨

ビオプテリン代謝異常症および類縁疾患に対する 2016 年の全国調査では、約 40 名把握されていた。2017 年に海外で新たに DNAJC12 欠損症追加され、本邦では遺伝子解析体制の整備、診療ガイドラインの改訂が行われ、2023 年に初めて診断例が報告されるに至った。現在、難病プラットフォームを活用した患者登録制度の整備が行われている。

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

日本で診断され治療されている BH4 代謝異常症（GTPCH(GTP-cyclohydrolase I) 欠損症、PTPS(6-pyruvoyl-tetrahydropterin synthase) 欠損症、SR(sepiapterin reductase) 欠損症）、PCD(Pterin-4 α -carbinolamine dehydratase) 欠損症、DHPR(Dihydropteridine reductase) 欠損症、ならびに DNAJC12(DnaJ Heat Shock Protein Family Member C12) 欠損症における患者の情報を収集し、本症の自然歴や予後因子を解明し、最も望ましい治療法の開発・確立に貢献する。

B. 研究方法

全国の BH4 欠損症患者約 40 名の主治医に対して難病プラットフォームを活用した患者登録制度への登録を依頼し、縦断的なデータ解析を行う（倫理面への配慮）
中央一括倫理審査の上、文書同意を取得する。

C. 研究結果

遺伝子パネル診断システムを用いた旧レジストリーシステムにおいて、高フェニルアラニン血症を契機として、DNAJC12欠損症が初めて同定された。しかしながら、難病プラットフォームを活用した患者登録制度の認知は低く、今年度時点において、当該疾患群のレジトリー登録例はなかった。

D. 考察

遺伝子解析体制の整備、診療ガイドラインの改訂により、これまで見逃されていた超希少難病の発見につながったと考えられる。その一方で、患者登録制度の認知度は低く、登録を促す必要性があると考えられた。

E. 結論

診断体制、患者登録制度の整備により、希少疾患の病態解明、治療法の開発に寄与するものと推察された。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 濱崎 考史. BH4 欠損症. In: 先天代謝異常症クリニカルファイル. 診断と治療社; :p63-66.
- 日本先天代謝異常学会編. 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 Part2. 初版. 診断と治療社; 2023.
- 濱崎 考史. 新生児マススクリーニング. In: 小児科診断・治療指針 改訂第 3 版. 中山書店; 2024:p2-p6.
- Ishige M, Ito T, Hamazaki T, Kuwahara M, Lee L, Shintaku H. Two-year interim safety and efficacy of pegvaliase in Japanese adults with phenylketonuria. Mol Genet Metab. 2023;140(3):107697.

doi:10.1016/j.ymgme.2023.107697

5. Fukuda T, Ito T, Hamazaki T, Inui A, Ishige M, Kagawa R, Sakai N, Watanabe Y, Kobayashi H, Wasaki Y, Taura J, Imamura Y, Tsukiuda T, Nakamura K. Blood glucose trends in glycogen storage disease type Ia: A cross-sectional study. *J Inherit Metab Dis.* 2023;46(4):618-633. doi:10.1002/jimd.12610

2. 学会発表

1. 北山 称, 坂口 知子, 中野 紀子, 岡本 駿吾, 濱崎 考史, 新宅 治夫. フェニルケトン尿症における BH4 投与試験の特徴、ならびに臨床病型と遺伝学的特徴. 第 36 回日本プテリジン研究会; February 23, 2024; 東京, 国内, 口頭.

2. 濱崎 考史, 坊 亮輔, 酒井 規夫. 市民公開講座: 拡大マススクリーニングってなんやねん?. マタニティー&ベビーフェスタ大阪 2023; October 21, 2023; 大阪, 国内, 口演.

3. 寺川 由美, 稲田 浩, 濱崎 考史. 大阪市における拡大新生児マススクリーニングの実施状況と意識調査. 日本新生児成育医学会雑誌. 2023;35(3):573.

4. 濱崎 考史. 新生児マススクリーニングの最前線. 大阪府医師会周産期医療研修会; October 28, 2023; 大阪, 国内, 口演.

5. 濱崎 考史. 希少難病に対する早期診断・治療法の進歩 ~小児・成人疾患を新生児・乳幼児・学校健診でスクリーニングする~. 大阪府医師会医学会・学術講演会医学の進歩シリーズ; April 27, 2023; 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. 日本小児外科学会雑誌. 2023;59(7):1186.

7. 北山 称 他. BH4・1 週間投与試験で診断された BH4 遅延反応型フェニルケトン尿症の臨床的・遺伝学的特徴. 第 64 回日本先天代謝異常学会; October 6, 2023; 大阪, 国内, 口演.

8. Yusuke Fujieda.et.al. Plasma metabolite profiles of patients with glycogen storage disease type Ia. 第

64 回日本先天代謝異常学会; October 6, 2023; 大阪, 国内, ポスター.

9. Yoko Nakajima.et.al. Three-year interim safety and efficacy of pegvaliase in Japanese adults with phenylketonuria. 第 64 回日本先天代謝異常学会; October 6, 2023; 大阪, 国内, 口演.

10. Yasuko Saito. et al Clinical picture of galactosemia type IV by nationwide survey in Japan. 第 64 回日本先天代謝異常学会; October 6, 2023; 大阪, 国内, 口演.

11. Takashi Hamazaki. Disorders of amino acid metabolism. 4th Asia Pacific course: Early diagnosis and early treatment of inherited metabolic disease; November 24, 2023; Tokyo, 国際, 口演.

12. Takashi Hamazaki. Dietary treatment: a guarantee for normal development and growth? 4th Asia Pacific course: Early diagnosis and early treatment of inherited metabolic disease; November 25, 2023; Tokyo, 国際, 口演.

13. Erika Ogawa.et al The first Japanese case of DNAJC12-deficiency: novel mutations and 18 years of follow-up for mHPA. 第 64 回日本先天代謝異常学会; October 6, 2023; 大阪, 国内, 口演.

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 （国立大学法人東北大学・大学院医学系研究科・非常勤講師）

研究要旨

最新のエビデンスに基づきガラクトース血症 I 型の診断基準案を作成し、日本先天代謝異常学会ガイドライン委員会および日本先天代謝異常学会の承認を得た。ガラクトース血症 IV 型の全国調査を完了し、研究結果を纏め、英文学術誌に投稿した。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を発刊した。

研究協力者氏名

所属機関名及び所属機関における職名

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、東北大学大学院 医学系研究科
小児病態学、教授
市野井 那津子、東北大学病院 小児科、助教
齋藤 寧子、東北大学大学院 医学系研究科
小児病態学、大学院生
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

A. 研究目的

非ケトーシス型高グリシン血症は、グリシン開裂酵素の活性低下を原因として全身性にグリシンが蓄積する先天代謝異常症である。典型的には生後数日で無呼吸・意識障害・吃逆などの急性症状を来すために、集中治療を要する。急性期を逸した後も、重度の精神運動発達遅滞や難治性てんかんなどを来し、長期的な神経学的合併症を生じる。近年の医療の発展により、生命予後は改善してきているとされ、また長期生存例も存在することが知られているが、まとまった報告は少ない。実際の報告としては最長でも12歳までの研究¹や、最長で26歳

だが中央値は4.6歳の研究²など、青年期から成人期にわたる長期生存例およびその家族が現在どのような課題に直面しているのかは現在明らかではない。そこで分担研究者らは、近年の文献をレビューし、長期生存例の課題を検討した。

ガラクトース血症とは、ガラクトースの代謝酵素の活性が低下することを原因とする先天代謝異常症である。ガラクトース血症の中で最も古くから認識されている病型がガラクトース血症I型であり、新生児期の消化器症状・急性肝不全・大腸菌による敗血症を中心とする急性症状によって致死的になりうるが、早期に乳糖を除去できれば長期生存も期待できる(citation)。一方で、乳糖に由来するガラクトースは糖鎖修飾の基質として使用されることなどから、乳糖の過剰な制限は神経学的発達に悪影響を及ぼしうる可能性も指摘されている(citation)。したがって、ガラクトース血症I型においても病型を層別化して対応やフォローアップを個別化する必要があるため、定量的な残存酵素活性評価や、遺伝子型の決定が重要である。遺伝子解析は昨今のシーケンス技術の革新的発展によって、パネル解析を中心とした網羅的なアプローチが可能なツールとして臨床現場でも広く使用されるようになってきており、実際に

多くの疾患に対する遺伝学的検査が保険診療で可能である。しかしながら、ガラクトース血症に対する遺伝子解析は保険適応になっていない。推測される理由のひとつとして、指定難病の診断基準に関して遺伝子解析の必要性の記載が乏しいことが考えられている。そこで最近の文献をレビューし、現在の臨床の実情に即したガラクトース血症I型の診断基準となるように検討を行った。

ガラクトース血症IV型の全国調査に関する目的、方法、および結果の一部に関しては、令和4年度の厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）分担研究報告書にも記載したため、重複する部分は省略した。

B. 研究方法

非ケトーシス型高グリシン血症（nonketotic hyperglycinemia, glycine encephalopathy）およびガラクトース血症I型（Galactosemia, Galactosemia type I, Type I galactosemia, Galactose-1-phosphate uridylyltransferase, GALT, GALT deficiency）に関してPubmedで検索し、「新生児マススクリーニング対象疾患等診療ガイドライン2019」または「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 Part2 2019年版未収載疾患編」でカバーされていない論文を中心にレビューした。

C. 研究結果

非ケトーシス型高グリシン血症の長期生存例に関する自然歴の詳細を報告した、新たな論文は同定されなかった。しかし、以前報告されていたケトン食に関する少数例の報告^{3,4}に加え、新たな論文が報告されていた⁵。Shelkowitzらは、安息香酸を、ケトン食および減量した安息香酸に変更したという点に注目し、非ケトーシス型高グリシン血症の6症例について後方視的に検討した。ケトン比3程度のケトン食を実施したところ、2名は嘔吐などの副作用によって中断せざるを得なかったものの、けいれん発作の回数や程度が改善した例が3例で

あり、血漿中グリシン濃度の低下もみられていた。しかし脳脊髄液中のグリシン濃度は、安息香酸等の他の治療法と同様に、正常化しなかった。

ガラクトース血症I型に関する2017年の国際ガイドライン⁶では「赤血球中のGALT酵素活性の測定（欠損または有意な低下）、および／またはGALT遺伝子解析によって診断を確認すべきである」という記載がある。2018年にアメリカ臨床遺伝学会から発行されているガラクトース血症に対する臨床検査診断に関する論文においても、ガラクトース血症I型の診断におけるGALT活性の重要性とともに、遺伝子解析による病型分類の有用性などが記載されている⁷。

確かにガラクトース血症I型の古典型と呼ばれる最重症型の症例は血中ガラクトースや血中ガラクトース-1-リン酸は著明に上昇するため推定しうるものの、生後数日に急性肝不全や敗血症などの症状を呈することが多く、補液や中心静脈栄養によって集中管理された場合には乳糖制限を意図してなくとも乳糖以外の栄養素のみが投与されることとなり、血中ガラクトースおよびガラクトース-1-リン酸は低下するため、偽陰性を招きうる。さらに、赤血球輸血を要した場合には血液製剤由来の赤血球がGALT酵素活性を示すために偽陰性となりうる。実際に複数の症例が報告されており⁸ガラクトース・ガラクトース-1-リン酸・GALT酵素活性では除外診断が充分できない可能性が考えられる。GALT酵素活性は一般的に乾燥血液濾紙の赤血球を用いて測定されることが多いが、特に夏季などの湿気が多い時期では活性が非常に低下しやすく、偽陽性が多いことが知られている。

GALT遺伝子解析は生殖細胞系列の変化を捉えるために、前述のような偽陰性といった影響を懸念しなくてよい。さらに、表現型との関連も示されており、病型を含めた確定診断に非常に有用である⁹。病型診断や予後推定には残存酵素活性を定量することが望ましいが、日本で主に行われているGALT酵素活性測定はボイトラー法という定性法であるため残存酵素活性が定量できないため、遺伝子解析による病型推定は生涯

を通じた管理方針に影響を与えうるため、患者および患者家族への負担を適切に管理するには必要といえる。2024年現在では、日本医療研究開発機構難治性疾患実用化研究事業の新生児マススクリーニング対象疾患等の遺伝学的診断ネットワークと持続可能なレジストリを活用したリアルワールドエビデンス創出研究研究班（代表：濱崎考史 先生）を通じて依頼すれば、研究班を通じた解析を検討してくださるものの、あくまで研究班であることから、時限的な体制であることは否定できない。ただし、かずさDNA研究所がガラクトース血症に対する遺伝子解析を自費検査として受託しており、すでに遺伝子解析を実施できる体制自体は整っている。以上から、下記のように診断基準の変更案を作成した。

【前診断基準】

<診断基準>

Definiteを対象とする。

（１）臨床症状：略

（２）一般検査所見：病状に応じて肝逸脱酵素の上昇、ビリルビン値の上昇、腎機能異常、易感染性を認める。

（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、ボイトラー法により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。

ガラクトース血症I型：GALT欠損症

ボイトラー法、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ボイトラー法で、正常でみられる蛍光反応が減弱あるいは消失している。

②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。

遺伝子解析は一般的には行われていない。

（４）鑑別診断：略

【診断のカテゴリー】

診断の根拠となる特殊検査の①かつ②を

満たし、鑑別疾患を除外できるものをDefiniteとする。

【診断基準案】

<診断基準>

Definiteを対象とする。

A. 症状・臨床所見：略

B. 検査所見

１．血中ガラクトース値および血中ガラクトース-1-リン酸値が上昇する。または血中総ガラクトース値が上昇する。
注：ガラクトース非制限下では血中ガラクトース値、血中ガラクトース-1-リン酸値は40～50mg/dL以上となることが多いがガラクトース制限によって低下し、継続的なガラクトース制限によって基準値範囲内に低下しうること留意する。

２．病状に応じて肝逸脱酵素の上昇、ビリルビン値の上昇、腎機能異常、卵巣機能不全を認める。

C. 遺伝学的検査

１．定性法（ボイトラー法）または定量法により、ガラクトース-1-リン酸ウリジルトランスフェラーゼ（GALT）活性の低下または消失を認める。

２．遺伝子解析でGALT遺伝子に病原性変異を認める。

D. 鑑別診断：略

E. 診断のカテゴリー

Bの1に加え、Cの1またはCの2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。

上記の診断基準案は日本先天代謝異常学会のガイドライン委員会で承認され、日本先天代謝異常学会の学会承認も得た。

本報告書作成時点では英文雑誌に投稿後査読中であるため詳細は割愛するが、ガラクトース血症 IV 型の全国調査では、最終的に合計 40 名の症例を同定することができた。眼科的検索の有無が確認できた 38 例のうち 4 例にあたる 10.5%が白内障を呈しており、調査終了時点では 1 例は水晶体混濁が改善していなかった。

D. 考察

今回発刊されたガイドライン改訂案作成現在までにおいて、非ケトosis型高グリシン血症の長期的な経過を報告した新たな論文はなかったが、ケトン食の有効性に関する新しい報告があり、難治性のけいれん性発作に対する効果が確認された。非ケトosis型高グリシン血症では難治性てんかんを起こすことが知られており、安息香酸やデキストロメトर्फアンなどでは効果が充分でないことが多く、有効な選択肢が増えることは望ましい。ただしケトン食にも副作用は知られており、消化器症状・活気不良・低血糖などを起こすことがあり、中断せざるを得ない場合もある。さらに中枢神経系のグリシン代謝を改善させる効果は想定されておらず、実際に脳脊髄液中のグリシン濃度も十分に低下していなかった。現在行われている治療法のアンメット・メディカル・ニーズを把握することは将来的な創薬や検査法開発に繋がる可能性があるため、今後の調査において重要な点であると考えられた。

ガラクトース血症I型はガラクトース血症の病型の中で最も重症であり、急性症状は早期の乳糖除去でのみ改善しうること、かつ長期的に多彩な合併症を来しうることから、正確に診断することが重要である。近年の文献でも、現在の臨床現場においてガラクトース血症I型を正確に診断するためには遺伝子解析が必要不可欠であることが確認できた。診断基準の改訂案は日本先天代謝異常学会ガイドライン委員会および日本先天代謝異常学会の承認を得ることができたため、指定難病などにも反映されることが期待される。

国際ガイドラインにも遺伝子解析の重要性が記載されているように、疾患特異的な検査によって診断を確定するだけでなく、近年の遺伝子解析は網羅的なアプローチが可能となっていることも鑑別を進めるうえで大切である。実際に、血中ガラクトースが高値を示す疾患はシトリン欠損症など複数あるが、疾患特異的な検査はやはり遺伝子解析である。複数の疾患を同時にアプローチできることによって、確定診断と疾患の

鑑別が容易になることは明らかである。ガラクトース血症I型の診断基準が変更され遺伝子解析が保険診療で用いられるようになれば、医療者だけでなく、患者の負担も軽減されることも考えられる。

ガラクトース血症IV型では10.5%が白内障を呈していたことは、今後新たな研究の可能性を示唆している。特に代謝経路で隣に位置する酵素の欠損症であるガラクトース血症II型とは、ガラクトース代謝物のプロファイルが類似しており、疾患同士の対照による特徴付けが可能な疾患である。実際に両者は遺伝子解析などの遺伝学的検査による鑑別が必要不可欠である。ガラクトース血症IV型の発見時点での臨床情報や分子機構に基づく、ガラクトース血症IV型はガラクトース血症II型に比べて軽症であると予想されたが¹⁰、ガラクトース血症IV型は2019年に報告された新たな疾患単位であるため、ガラクトース血症II型と直接比較可能なデータは存在しない。実際にガラクトース血症IV型においても乳糖制限によって水晶体混濁の改善が得られずに手術を要した症例も報告されているため¹²、特に乳児期のような乳糖摂取量が多い時期において安易な乳糖制限の解除は避けるべきと推察される。また、ガラクトース血症II型では50～75%が白内障を来したという報告があるが¹¹、20年以上前の症例がほとんどであり、アドヒアランスが不良であった症例も多く含まれていることから、現在の日本におけるガラクトース血症II型の状況と判断して単純に外挿することはできない。現在の日本におけるガラクトース血症II型の白内障発症率が判明すれば乳糖制限の治療効果を推察できることになり、逆にガラクトース血症IV型の本来の自然歴を推察できる可能性がある。もちろん同一の酵素欠損症ではないものの、ガラクトース代謝物のプロファイルは類似しており、蓋然性は高いと思われる。今回の40症例の集計では症例数が限定的であったため白内障の発症要因は検討できなかった。今後もデータを蓄積していくだけではなく、様々な角度でエビデンスを構築していくことが可能であると考えられる。

E. 結論

非ケトーシス型高グリシン血症、およびガラクトース血症I型に関する近年の報告をレビューし、非ケトーシス型高グリシン血症に関してはケトン食の有効性を示唆する報告によって今後の調査研究案の検討を、ガラクトース血症I型に関しては主に遺伝子解析に関する現状を反映した診断基準案を作成した。ガラクトース血症IV型に関して全国調査結果を纏め、論文投稿の段階まで到達した。特に非ケトーシス型高グリシン血症およびガラクトース血症に関しては、来年度に具体化した計画を立案し、成人期を含めた課題の表在化と解決に向けた調査を本研究班のメンバーと共に実施していく予定である。

F. 研究発表

1. 論文発表

和田陽一

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)の発見と疾患概念確立
日本小児科学会雑誌, 127 巻, 679-684, 2023 年

2. 学会発表

齋藤寧子, 和田陽一, 市野井那津子, 中島葉子, 味原さや香, 村山圭, 香川礼子, 田中藤樹, 沼倉周彦, 濱崎考史, 菊池敦生, 大浦敏博, 呉繁夫
Clinical picture of galactosemia type IV by nationwide survey in Japan
第 64 回日本先天代謝異常学会, 大阪, 2023 年 10 月 5 日~7 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. Hoover-Fong, J. E. *et al.* Natural history of nonketotic hyperglycinemia in 65 patients. *Neurology* **63**, 1847-1853 (2004).
2. Hennermann, J. B., Berger, J., Grieben, U., Scharer, G. & Hove, J. L. K. V. Prediction of long-term outcome in glycine encephalopathy: a clinical survey. *J. Inherit. Metab. Dis.* **35**, 253-261 (2012).
3. Cusmai, R. *et al.* Ketogenic diet in early myoclonic encephalopathy due to non ketotic hyperglycinemia. *Eur J Paediatr Neuro* **16**, 509-513 (2012).
4. Kava, M. P., Robertson, A., Greed, L. & Balasubramaniam, S. Ketogenic diet, a potentially valuable therapeutic option for the management of refractory epilepsy in classical neonatal nonketotic hyperglycinemia: a case report. *Eur. J. Clin. Nutr.* **73**, 961-965 (2019).
5. Shelkowitz, E. *et al.* Ketogenic diet as a glycine lowering therapy in nonketotic hyperglycinemia and impact on brain glycine levels. *Orphanet J. Rare Dis.* **17**, 423 (2022).
6. Welling, L. *et al.* International clinical guideline for the management of classical galactosemia: diagnosis, treatment, and follow-up. *J Inherit Metab Dis* **40**, 171-176 (2016).

7. Pasquali, M., Yu, C. & Coffee, B. Laboratory diagnosis of galactosemia: a technical standard and guideline of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genet Med* **20**, 3-11 (2018).
8. Malone, J. I., Diaz-Thomas, A. & Swan, K. Problems with the new born screen for galactosaemia. *BMJ Case Rep.* **2011**, bcr0120113769 (2011).
9. Berry, G. T. Classic Galactosemia and Clinical Variant Galactosemia. *GeneReviews* <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1518/>.
- 最終アクセス日 : 2024 年 3 月 30 日
10. Timson, D. J. Type IV galactosemia. *Genet Med* **21**, 1283-1285 (2018).
11. Hennermann, J. B. *et al.* Features and outcome of galactokinase deficiency in children diagnosed by newborn screening. *J Inherit Metab Dis* **34**, 399-407 (2011).
12. Yazici, H., Canda, E., Altınok, Y. A., Ucar, S. K. & Coker, M. Two siblings with galactose mutarotase deficiency: Clinical differences. *Jimd Reports* **63**, 25-28 (2022).

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：グルコーストランスポーター1 欠損症に関する研究

Glut1 欠損症において状況関連発作をてんかん発作から鑑別する重要性

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) 欠損症患者において、長時間の絶食や運動後のエネルギー欠乏に起因する一過性の脳機能障害によって引き起こされる非てんかん性発作 (NESz) の臨床的特徴を検討し、さらに、てんかん発作 (ESz) との鑑別のための発作特性を明らかにした。

この後方視的研究では、14 人の Glut1 欠損症患者（男 11, 女 3）の NESz (n=57) と対照群として ESz (n=23) を対象とし、全員がヘテロ接合性の病原性 *SLC2A1* 変異を有していた。

NESz は発作性の意識変容 (n=8)、運動異常症 (n=35) (異常眼球運動、運動失調、痙性、脱力、不随意運動)、感覚異常症 (n=8)、嘔吐症 (n=6) に分類され、発症年齢のピークは 5~10 歳であった。ケトン食療法は NESz 43 発作の 77% に有効であった。高負荷の運動前や発作中に補食をすることで、NESz を予防または軽減できた患者もいた。Glut1 欠損症関連 NESz は、基本的に特異的な誘発因子や改善因子を有する状況関連発作である。NESz は、「完全な意識消失がないこと」、「発作が長引いても発作後の回復が早いこと」で ESz と区別できた。

NESz の認知度は低い、ESz とは異なる治療アプローチが必要である。NESz と ESz の鑑別を意識することは、急性増悪発作の予防や治療の方針を決める上で不可欠である。

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）
中務秀嗣（東京女子医科大学小児科 助教）
小川 優里子（東京女子医科大学小児科）

損症は、脳へのグルコース輸送障害により脳機能障害をきたす代謝性脳症である[1]。てんかん発作 (ESz) は本症の中核症状であるが、長時間の絶食や運動後のエネルギー欠乏という状況に関連した、一過性の脳機能障害の表現型として、非てんかん性発作 (NESz) も現れる。認知機能障害、運動異常症(運動失調、痙性、ジストニアなど)などの慢性神経症状に加えて、ESzやNESzなどの発作性急性増悪症状をあわせた多様な臨床症状の組み合わせが特徴である[2-4]。Glut1欠損症患者の診療において、NESzは認知度が低く、ESzと誤って診断されている可能性がある。症状の発現に誘発因子と改善

A. 研究目的

グルコーストランスポーター1 (Glut1) 欠

因子を伴うNESz[5]は、非誘発性発作であるESzとは異なる急性および慢性治療が必要である。NESzの存在は、特に患者が様々なタイプの発作性症状を有する場合や、同時または連続する複数の発作性症状を伴う複雑なエピソードを有する場合に、Glut1欠損症の臨床的診断の手がかりとなる可能性がある[2]。今回、ESzとの鑑別診断に焦点を当て、Glut1欠損症におけるNESzの臨床的特徴を調査した。

B. 研究方法

東京女子医科大学病院に通院中の*SLC2A1*遺伝子変異陽性Glut1欠損症患者17人(男13、女4)のうち、NESzを合併した14人(82%)(男11、女3)を対象とした。Glut1欠損症の臨床的特徴、特にNESzの臨床的特徴、正確な分類、発症年齢、誘発因子と改善因子、治療法、転帰を含む臨床情報を診療録から後方視的に収集した。

NESzは、発作時脳波が得られた場合、てんかん放電を伴わない発作性不随意現象と定義した。脳波が得られない場合は、家族提供の発作時ビデオ、小児神経科医による直接の視診、または養育者からの詳細な聞き取り調査に基づいてNESzと診断した。NESzの頻度、持続時間、タイミングはさまざまであったため、発作時の脳波やビデオを記録できたのは12人の患者のみであった。

ESzの診断は、詳細な問診と発作間欠期てんかん性脳波放電の局在、または可能であれば発作時ビデオ脳波との組み合わせによって行った。

問診では、NESzとESzを区別するために、介護者に以下の3つの質問をした：1) 発作時の誘発・改善因子の有無とその再現性、2) 発作時の患者の反応性、3) 発作に伴う苦痛の程度である[6]。

まず、ESzとNESzの臨床的特徴を個別に分析し、その後、NESzの診断を支持しうる鑑別因子を同定するために、NESz群(n=57)とESz群(n=23)の間で比較した(表1)。症例対照研究である以上、NESzのみをもつGlut1欠損症患者とESzのみをもつGlut1欠損症患者の臨床的特徴を比較できるとよかった。しかし、各患者はNESzとESzの両者を有し、さ

らに複数の発作型を有していたため、NESz群全体とESz対照群全体の間で発作特性を比較し、鑑別因子を明らかにすることにした。

鑑別因子としてのカテゴリーデータはカイ二乗分析を用いて分析した。検定の有意水準は $p < 0.05$ とした。多重比較後のp値はBonferroni法で調整した。

(倫理面への配慮)

本研究は、東京女子医科大学の倫理委員会の承認(承認番号: 2021-0183)を得て、オプトアウト方式で行われた。個人が特定されないよう匿名性に十分配慮した。

C. 研究結果

1. ESzの臨床的特徴

ESz(n=23)は、定型欠神発作(Ab)(n=1)、非定型欠神発作(aAb)(n=3)、焦点意識減損発作(FIAS)(n=5)、全般性強直間代発作(GTCS)(n=7)、ミオクロニー発作(MS)(n=5)、脱力発作(AS)(n=2)に分類された。AbとaAbは、いずれも2-3Hz全般性棘徐波複合の連続の発作時脳波により診断され、30秒以内の短い意識消失を示し、早朝に出現することが多かった。MSとASは、発作時ポリグラフまたはビデオ発作時脳波で確認された。しかし、FIASとGTCSは、発生頻度が少ないため、養育者からの問診と抗発作薬(ASM)への反応性によって診断された。FIASの特徴は、数分間続く完全または不完全な意識消失と、それに続く発作後のもうろう状態である。MSのように短時間だが頻回の発作であると、発作後の眠気を引き起こすことがある。

2. NESzの分類

14人の対象者から、計57のNESzが抽出された(表2)。これらは、発作性の意識変容(n=8)、運動異常症(n=35)、感覚異常症(n=8)、嘔吐症(n=6)に分類された。運動異常症には、発作性異常眼球運動(n=6)、発作性運動失調(n=7)、発作性痙性(痙性麻痺)(n=3)、発作性脱力(弛緩性麻痺)(n=6)、発作性不随意運動(n=13)があった。痙縮と脱力の発作性発現は、作動性筋と拮抗性筋

の関与という点でそれぞれジストニアとアキネジアに共通する特徴を有するため、運動異常症に含めた。各患者には1〜7種類(平均4.0種類)の発作がみられた。それぞれの発作の発症年齢は新生児期から成人期まで幅広く分布し、5〜10歳がピークであった。

すべてのNESzには誘発因子と改善因子があり、状況に関連し、主に、絶食、ケトン食療法(KDT)中なら低ケトシス、持続的な運動、疲労、発熱／感染症で増悪し、頻度は低いが、暑い日／夏、入浴、気温差、精神的ストレス、感情の変化で増悪した。NESzは、疲労の蓄積のためか、夕方や週末に出現する傾向があった。食事摂取、休息、睡眠、秋になって涼しくなることで改善した。発作性運動異常症のほとんどは休息するまで持続した。

完全な意識消失はなかった。前向性健忘や逆行性健忘は、重度の知的障害者や意思疎通が難しい若年患者を除いて、発作後に確認するも認めなかった。ESzとは対照的に、発作が数時間以上続いても、発作後の疲労や睡眠はなく、回復は常に速かった。

3. NESzの治療アプローチと治療転帰

KDTが実施された12人の患者における43のNESzのうち、33発作(77%)は完全に消失したが、残り10発作(運動異常症6、感覚異常症2、意識変容1、嘔吐症1)は残存した。1人の患者では、KDT中止直後に2種類のNESzが新たに出現した。発作性運動異常症をもつ12人の患者のうち10人における24発作中18(75%)でKDTが有効であった。しかし、4人における計6つの発作性運動異常症はKDTが無効であり、うち5発作はKDT開始後に新規に出現した発作であった。

アセタゾラミド(AZA)は、KDTを行っていない2人の患者における計6つの発作性運動異常症(PED 3、弛緩性麻痺2、痙性麻痺1)に対して試みられ、再発を予防した。ピラセタムは、ASMおよびKDTに抵抗性のミオクロヌスをもつ患者1人に試みられ、ミオクロヌスの群発が顕著に減少した。

2人の患者において高負荷の持続運動前に、6人においてNESz発作中に、中鎖トリグ

リセリドを多く含む食品や飲料による補食が行われて、発作症状を予防または改善できた。

4. NESzとESzの鑑別に有用と考えられる発作特性

NESzとESzの鑑別には、以下の特徴的な所見が有用であると考えられた：1)誘発因子と改善因子の存在($p<0.0001$)、2)発作中に患者が反応できるため、完全な意識消失がない($p<0.0001$)、3)持続時間が長い(最大数日)が、回復が早い($p<0.0001$)、4)統計的結論ではないが、NESzは同じ病態で定型的に出現するわけではなく、異なるタイプのNESzが同時または連続して出現することがある($p=0.043$) (表1)。

D. 考察

1. NESzの臨床的特徴に関する文献報告

Glut1欠損症は、以前はてんかん性脳症として認識されていたが[7]、代謝性脳症としての病態生理を理解することがより重要である[8]。NESzはGlut1欠損症の主要な臨床的特徴であり、代謝性脳機能障害を反映していると考えられている。Grasらによる2013年以前の文献レビューでは、Glut1欠損症の表現型スペクトラムは広く、NESzは様々なタイプの発作性症状や複数の発作が同時あるいは連続して起こる複雑なエピソードを呈すると結論づけており、これは臨床におけるGlut1欠損症診断の重要な手がかりとなるとした[2]。わが国におけるGlut1欠損症の全国調査(2015年)の33人では、発作性運動失調が30.3%、発作性ジスキネジア/ジストニアが39.4%、発作性運動麻痺(片麻痺/四肢麻痺)が33.3%、周期性嘔吐が45.5%、発作性頭痛が6.1%であった[4]。Grasらの報告によると、発作性運動異常症(発作性労作誘発性ジスキネジア、発作性非運動誘発性ジスキネジア、反復発作性運動失調症、発作性パーキンソニズム)、発作性脱力感、発作性疼痛(発作性頭痛を含む)、一過性の眠気、嘔吐、発作性感覚異常などのNESzは患者の30%にみられた[2]。発作は数分から数時間持続し、頻度は1日数回から年数回であったが、NESzの有無、頻度、重症度は

永続的な神経症状の程度や重症度とは関連していなかった。Klepperらによる質問紙調査では、56人の患者の73%でNESzが確認された[6]。NESzの臨床的特徴は、運動制御(63%)、筋緊張(55%)、発語(30%)、覚醒度(30%)の障害と分類が難しい症状であった[6]。NESzは数秒から数分間持続し、年齢とともに頻度が増加し、主に持続運動(38%)、低ケトーシス(23%)、睡眠不足(21%)によって誘発され、性別、低髄液糖症、*SLC2A1*遺伝子変異、KDの種類とは無関係であった。

2. ESzからのNESzの鑑別

Glut1欠損症では、発作性意識変容とaAbやFIAS、ミオクロヌスとMSの鑑別は問診のみでは困難である。そこで、NESzとESzを統計学的に優位に鑑別するために有用と思われる特徴的な所見を確認した(表3)。これらの鑑別はGlut1欠損症だけでなく、他の先天性代謝異常症にも当てはまると考えられる。Klepperらは、予測可能性、反応性、苦痛の性質の違いによって、養育者がNESzとESzを区別していると知った[6]。Glut1欠損症のミオクロヌスは一般にてんかん性であるが、非てんかん性ミオクロヌスには、驚愕性ミオクロヌス、動作性ミオクロヌス、姿勢性ミオクロヌスがある。NESzは、ASMに反応しない場合、薬物抵抗性てんかんと誤診されることがある。また、脳波で発作時てんかん性異常波が認められない場合や、ESzのように常同的に出現しない場合には、心因性非てんかん発作(PNES)と誤診されることがある。逆に、原因不明の薬物抵抗性てんかん患者において、ESzやPNESでは説明できない奇異な発作性エピソードが存在する場合には、Glut1欠損症におけるNESzが示唆される。さらに、背景にある病態生理を意識することは、発作性症状が背景にある慢性神経症状の急性増悪であるかどうかを判断するために重要である。具体的には、Glut1欠損症のNESzは、大脳皮質、大脳基底核、小脳、脳幹の慢性機能障害に起因する顕在的な神経症状の急性増悪とみなすことができる。

3. NESzに対する治療法

Klepperの報告によると、患者の48%はKDT前にNESzを発症していたが、その70%はKDT後に発作を起こさなくなった[6]。一方、25%はKDT中に発作性ジスキネジアを発症した。これまでのいくつかの症例報告から、KDT以外に、AZAは発作性運動異常症の慢性治療の第一選択薬として有望であると考えられる[9-11]。自験2例においても、AZAは発作性労作誘発性ジスキネジア、脱力および痙性麻痺に有効であった。さらに、1人の患者においてピラセタムによりミオクロヌスが改善した。しかし、NESzに対する最も重要な治療戦略は、まず誘発因子を避け、発作が起きたら休息と仮眠させることである(図1)。また、本研究により、持続的運動誘発性の運動異常症の発症予防に補食が有効であることも示唆された。

E. 結論

Glut1欠損症において過小評価されているNESzは、最適な早期スクリーニング法がない本症における早期診断の手がかりともなりえる。持続するESzにはASMによる迅速な治療が必要であるが、持続するNESzには安静とエネルギー補給が必要である(図1)。急性期の治療法を選択する上でも、NESzとESzの鑑別に留意すべきである。

＜参考文献＞

1. Papetti L, et al. Metabolic epilepsy: an update. *Brain Dev* 2013; **35**: 827-41.
2. Gras D, et al. GLUT1 deficiency syndrome: an update. *Rev Neurol (Paris)* 2014; **170**: 91-9.
3. Klepper J, et al. Glut1 Deficiency Syndrome (Glut1欠損症): State of the art in 2020 and recommendations of the international Glut1欠損症 study group. *Epilepsia Open* 2020; **5**: 354-65.
4. Ito Y, et al. Nationwide survey of glucose transporter-1 deficiency syndrome (GLUT1欠損症) in Japan. *Brain Dev* 2015; **37**: 780-9.
5. Hauser WA, et al. First seizure definitions and worldwide incidence and mortality. *Epilepsia* 2008; **49 Suppl 1**: 8-12.
6. Klepper J, et al. Paroxysmal nonepileptic events in Glut1 deficiency. *Mov Disord Clin Pract* 2016; **3**: 607-10.

7. De Vivo DC, et al. Defective glucose transport across the blood-brain barrier as a cause of persistent hypoglycorrhachia, seizures, and developmental delay. *N Engl J Med* 1991;**325**:703-9.
8. Ichord RN. Perinatal metabolic encephalopathies. In: Swaiman KF, Ashwal S, Ferriero DM, Schor NF, editors. Swaiman's Pediatric Neurology. 5th edition. Principles and Practice. China: Elsevier Saunders, 2012: 100-19.
9. Anheim M, et al. Excellent response to acetazolamide in a case of paroxysmal dyskinesias due to GLUT1-deficiency. *J Neurol* 2011;**258**:316-7.
10. Chambon R, et al. Partial effectiveness of acetazolamide in a mild form of GLUT1 deficiency: a pediatric observation. *Mov Disord* 2013; **28**: 1749-51.
11. Michel V, et al. Long-term improvement of paroxysmal dystonic choreoathetosis with acetazolamide. *J Neurol* 2006; **253**: 1362-4.

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

なし

3. その他発表

- 1) グルコーストランスポーター1 (GLUT1) 欠損症. 日本先天代謝異常学会編. 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 Part2. 東京

: 診断と治療社. 2023:144-53.

- 2) (mini column) 先天性トランスポーター異常症. 日本先天代謝異常学会編. 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 Part2. 東京: 診断と治療社. 2023:154.

- 3) 伊藤 康. グルコーストランスポーター 1 欠損症とは. グルコーストランスポーター欠損症に対する遺伝子治療.

<https://plaza.umin.ac.jp/~glut1/about.html> (参照 2024-3-31)

4. 班会議発表

- 1) 伊藤 康. 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 欠損症の成人移行に向けての課題と要望に関する調査検討-. 令和 5 年度第 1 回班会議. 2023. 07. 10

- 2) 伊藤 康. 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 欠損症診療ガイドラインの今後の改訂点～新規スクリーニング法と遺伝子治療について～. 令和 5 年度第 2 回班会議. 2023. 11. 02

- 3) 伊藤 康. Glut1 欠損症診療の現状と展望 ～小坂班の研究成果で何が変わるか～. 2023 年度 AMED 遺伝子治療合同班会議 再生医療等実用化研究事業「グルコーストランスポーター1 欠損症に対する遺伝子治療開発」(小坂班). 2023. 12. 17

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 てんかん発作と非てんかん性発作の鑑別に有用と考えられる発作特性

てんかんに関連する発作特性の存在	てんかん発作 (ESz) (n=23)	非てんかん性発作 (NESz) (n=57)	p 値
非誘発性	20 ¹⁾ (87.0%)	0 (0%)	<0.0001
発作中の反応の悪さ	23 (100%)	0 (0%)	<0.0001
完全な意識消失	18 ²⁾ (78.3%)	0 (0%)	<0.0001
長時間持続発作の既往 (30 分以上)	2 (8.7%)	40 (70.2%)	<0.0001
発作後の反応の悪さ	23 ³⁾ (100%)	0 (0%)	<0.0001
異なるタイプの発作が同時に出現しない	23 (100%)	48 (84.2%)	0.0431

¹⁾ ESzのように覚醒度の影響なのか、NESzのように長時間の空腹の影響なのか区別できないため、早朝に起こることが多かった非定型欠神発作 (n=3) を含めず；²⁾ 時に部分的に反応した焦点性意識減損発作 (n=5) を含めず；³⁾ ミオクロニー発作のように、短時間だが頻回に生じると発作でも、発作後の眠気を引き起こすこともある。カイ二乗検定の有意水準は $p < 0.05$ で、Bonferroni 補正により $p < 0.008$ に調整された。

分類	非てんかん性発作の種類
意識の変容 (n=8)	意識減損 (n=4)、傾眠(2)、不活動(2)
運動異常症 (n=35)	
異常眼球運動 (n=6)	オブソクローヌス(2)、回転性振盪(2)、下方視(1)、輻輳(1)
運動失調症 (n=7)	
痙性(痙性麻痺) (n=3)	痙性対麻痺(2)、痙性対麻痺/片麻痺(1)
脱力(弛緩性麻痺) (n=6)	全身脱力(4)、一側脱力(1)、交互性片麻痺(1)
不随意運動 (n=13)	屈伸縮(3)、ジストニア(2)、ミオクローヌス(2)、ハイパーキネジア(2)、コレア(2)、コレオアテトーシス(1)、口脛ジスキネジア(1)
発作性労作誘発性ジスキネジア (n=5)	ジストニア(2)、ハイパーキネジア(2)、コレア(1)
感覚異常症 (n=8)	
四肢の異常感覚 (n=6)	下肢痛(3)、下肢しびれ(3)
頭痛 (n=2)	
嘔吐症 (n=6)	嘔吐(5)、嘔気(1)

非てんかん性発作（NESz）は、

- 基本的には誘発因子と改善因子を有する状況に関連した発作である（予測可能性があるとみえる）。
- 発作中に患者が反応できるため、完全な意識消失がない。
- 発作が長引いたとしても、発作後の疲労や睡眠が全く回復は良い。
- 同時または連続して複数の発作性症状が出現することもある。

急性治療

補食と休息

抗発作療法

非てんかん性発作 (NESz)
発作性意識変容、
発作性運動異常症（異常眼球運動、
運動失調、痙攣、脱力、不随意運動）、
発作性感覚異常症、発作性嘔吐症

てんかん発作 (Esz)
非誘発性発作

抗発作療法

ケトン食療法

慢性治療

誘発因子 → 誘発性発作 → NESz

改善因子 → NESz

+, 必要/有用; -, 必要ない/有用でない; ±, 一部份有用

図 Glut1 欠損症における急性増悪発作に対する治療アプローチ

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

ホモシスチン尿症の新生児スクリーニング新規指標の導入

分担研究者：田中 藤樹（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・小児科医長）

研究要旨 ホモシスチン尿症(HCU) 1型だけでなく、2型と3型も鑑別しながら高ホモシステイン(tHcy)血症を検出する新生児マススクリーニング(NBS)の方法として2段階スクリーニング法を検討した。1次検査にMetとフェニルアラニン(Phe)の比(Met/Phe比)とC3/Met比を、2次検査にLC-MS/MSによるtHcyの測定を検討した。Met低値域にも注目し0.1%tile値、およびMet/Pheの0.1%tile値を暫定的なカットオフ値とした。1次検査での推定カットオフ値超過は3病型とも0.1%未満となり、2次検査のtHcyはカットオフ値を超える検体はなかった。2次検査にtHcy測定を行う2段階スクリーニング法は、1次検査でMet、Met/Phe、C3/Metの複数指標を用い、同時に前2者では低値域のカットオフ値も加えることにより、各病型を効率的に発見し早期診断と治療につなげることができる。これらの方法はNBSだけでなく、乳児期以後のハイリスクスクリーニングへも応用し、これまで未診断の症例の診療に活用できる。

研究協力者氏名：長尾 雅悦
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・小児遺伝代謝センター・院長

A. 研究目的

ホモシスチン尿症(HCU)にはメチオニン(Met)代謝経路の先天性異常による総ホモシステイン(tHcy)濃度の上昇を共通の所見とする複数の疾患が含まれる¹⁾。これまで含硫アミノ酸代謝異常としての古典型HCU(1型)と、ビタミンB₁₂(2型)と葉酸(3型)の代謝異常はそれぞれ生化学的な側面から別個に扱われることが多かった。一方、1型の新生児マススクリーニング(NBS)は1977年から導入され、シスタチオニン合成酵素(CBS)欠損によるtHcy上昇のみ広く知られることになった²⁾。HCUは2021年に上記の3病型を一括して指定難病³⁾となり生涯に渡る治療と療養の支援が可能となったが、早期発見と治療の導入が最も後に影響する。Met単独の指標に拠らない

HCU全体を対象としたNBSの方法論の確立が必要である。

B. 研究方法

1型だけでなく2型と3型も鑑別しながら高Hcy血症を検出するNBSの方法として2段階スクリーニング法を検討した。札幌市では2022年度より1次検査にMetとフェニルアラニン(Phe)の比(Met/Phe比)とC3/Met比を、2次検査にLC-MS/MSによるtHcyの測定を開始した。またMet低値域では0.1%tile値、およびMet/Pheの0.1%tile値を暫定的なカットオフ値とした。

(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

札幌市ではこれまでの成績を基に既存指標に新規カットオフ値、ならびに新指標を追加し、ホモシスチン全病型をスクリーニングするアルゴリズムを2022年度から運用

開始した。その要点は、HCU 1 型では1次検査は新規カットオフ値 ($\text{Met} > 40 \mu\text{M}$) および新指標 $\text{Met}/\text{Phe} > 0.75$ 、2次検査でtHcyを測定することである。HCU 2 型・3 型にも新生児マススクリーニング指標を導入し、同時にスクリーニングできると効率的である。両病型ともMet低値が指標となるが、低値域での精度の改善によるカットオフ設定が課題となる。ここでもMet /Pheの併用を検討した。2型はコバラミン代謝異常であるが、タンデムマスでC3が上昇するプロピオン酸血症 (PA)、メチルマロン酸血症のスクリーニングに絡めC3/Metを追加すると精度が高く鑑別できた。これに2次検査でLC-MS/MSにてtHcy、できればMMAも測定できれば、感度、特異度、陽性的中率が向上する。

1) 2022年度の1次および2次検査結果 (表1)

2022年度のMet/Phe比 (カットオフ値: 0.75) のヒストグラムはmean: 0.45 (0.43)、SD: 0.12 (0.12)、99%tile: 0.76 (0.75) と以前と大きな変化はなかった (括弧内は17~21年度)。同様にC3/Met (同0.32) はmean: 0.10 (0.09)、SD: 0.044 (0.038)、99.9%tile: 0.36 (0.32) であった。Met低値域では0.1%tile: 7.4 (7.0)、またMet/Pheの0.1%tile: 0.16 (0.15) となり、両者による評価の有用性が課題である。1次検査のカットオフ超えが40検体と当初の予想 (年間25~26人程度) より僅かに多く、中でもC3/Metが21件で超過率0.17%と高かった。2次検査のtHcyは、mean: $3.43 \mu\text{mol/L}$, SD: 0.9, range: 1.81~7.06 (対照新生児200検体) となり、暫定カットオフ値を $9.0 \mu\text{mol/L} (+6\text{SD})$ としている。NBSに適用可能なtHcy測定法はLC-MS/MSとHPLCの2つ方法があるが、いずれも低濃度域 (正常域) では定量性の精度が低い。一方、各病型の患者検体を用いると、両者の相関性と精度が高いことが確認できた。LC-MS/MSではHPLC測定値の約160%を示すので、暫定カットオフ値は実際の高値の検体群を抽出するのに妥当である。2次検査で陽性となった症例はなく、ホモシスチン尿症は3病型とも陽性例はなかった。

以前よりMetが低値を示す検体が夏に多い傾向があった。そこで、検体受付日ごとの初回検体平均値をプロットし、季節変動性について検討したところ (期間: 2022年4月1日~2022年12月28日) Metは夏季 (8月、9月) に平均値が下降していた。C3/Metは当該期間について、平均値が反対に上昇していた。またMetが低値となる検体は低体重あるいは哺乳不良のものが多かった。

2) tHcyとMetの相関

Met値とtHcy値の相関を散布図で検証したところ、 R^2 値が低く相関性は低かった。すなわちHCU以外の非特異的な原因によるMetの高値が2次検査の偽陽性に結びつく可能性は低い。また、Metの著明な高値を認めた症例では、ホモシスチン尿症病態と関連しない限りtHcyのカットオフ値を超えることはなかった。2022年度にMet高値 ($52.4, 69.7 \mu\text{M}$) で精査となった2例は、Met単独高値で遺伝子検査でもメチオニンアデノシルトランスフェラーゼ (MAT) 欠損症の診断となった。tHcyは正常域にあったが、Met/Phe (0.8, 1.29), Met/tHcy (15.7, 22.4) といずれも高値を示した。

D. 考察

我が国のHCU 1 型の症例をNBS受検群と非受検群に分けてその成人期での予後を比較検討した研究では、身体的な合併症だけでなく社会的な活動や知的水準において、前者に良好な結果を認めている。しかしNBSをすり抜けたビタミンB6反応性の症例を検出し難い問題点がある。Met単独指標は感度が低く、HCU1型のスクリーニング法は早急な改善が必要である。新たな指標としてMet/Pheを追加し、その上昇を検出することが有用と推測される。さらに2次検査項目として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特異度を上昇させることが可能である。またMet/tHcyも同時に測定できるのでMAT欠損症の鑑別にも応用できる。Met/Pheを標準的な指標とするためのエビデンス蓄積が必要であり、本研究班が中心となって多施設共同研究を計画している。

HCU2型、3型では、1st tier: Met ↓

(Met/Phe↓) or C3/Met↑、2nd tier:
tHcy↑およびMMA↑とすることで、両病型
を同時にスクリーニングするアルゴリズム
の運用ができる。このように複数疾患を対
象とするアルゴリズムは、現行のタンデム
マスと親和性がよく導入しやすい。そして
tHcy やMMAのような2次検査との組み合わせ
により、偽陽性を減少させ陽性的中率
(PPV)を一定以上に維持できる。無症候で
軽症例の発見につながると期待され、治療
による長期的予後改善のエビデンスを示す
ことで社会からも受け入れられると考える
。

E. 結論

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は、Metのみを指標としたHCU1型のスクリーニングでの見逃し例を防ぐ効果が期待される。1次検査でMet, Met/Phe, C3/Metの複数指標を用い、加えて前2者に低値域のカットオフ値を追加して、HCUの全病型を効率的に発見するアルゴリズムが可能となる。

(参考論文)

- 1) Gerrard A, Dawson C: Homocystinuria diagnosis and management: it is not all classical. J Clin Pathol 75: 744-750, 2022.
- 2) Aoki K: Newborn screening in Japan. Southeast Asian J Trop Med Public Health 34: 80, 2003.
- 3) ホモシスチン尿症(指定難病337)概要・診断基準等(厚生労働省作成). <https://www.nanbyou.or.jp/entry/22378>.

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 長尾雅悦、田中藤樹. シスチン尿症 日本先天代謝異常学会編 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 Part2 2019年版未収載疾患編 東京 診断と治療社 2023 p8-20
- 2) 長尾雅悦、田中藤樹. ホモシスチン尿症スクリーニングの新たな展開 日本マススクリーニング学会誌 2023 33:31-40
- 3) 田中藤樹 長尾雅悦、小杉山清隆 新た

に追加された「ライソゾーム病+原発性免疫不全+脊髄性筋萎縮症」新生児マススクリーニング 札幌市医師会医学会誌 2023

4) Jun Kido, Johannes Häberle, Toju Tanaka, Masayoshi Nagao, Yoichi Wada, Chikahiko Numakura, Ryosuke Bo, Hiromi Nyuzuki, Sumito Dateki, Shinsuke Maruyama, Kei Murayama, Shinichiro Yoshida, Kimitoshi Nakamura. Improved sensitivity and specificity for citrin deficiency using selected amino acids and acylcarnitines in the newborn screening. J Inherit Metab Dis. DOI: 10.1002/jimd.12673. 2023

2. 学会発表

- 1) 田中藤樹 北海道の新生児マススクリーニングの現状 北海道ライソゾーム病セミナー2023 2023.2.4 札幌 (Hybrid)
- 2) 田中藤樹 新たな追加マススクリーニング 北海道での取り組み 北海道代謝性疾患 Webinar 2023.2.17 札幌 (WEB)
- 3) 田中藤樹 新たに北海道で開始したPID・LSD・SMA 新生児マススクリーニング 北海道新生児スクリーニング懇話会 2023.4.25 札幌 (WEB)
- 4) 田中藤樹 新たな追加新生児マススクリーニング 北海道での取り組み 岡山 Webinar 2023.6.30 岡山 (WEB)
- 5) 田中藤樹 ライソゾーム病の新生児マススクリーニング 第3回 東北・北海道ライソゾーム病ネットワークセミナー 2023.9.15 札幌 (Hybrid)
- 6) 田中藤樹 北海道における追加新生児マススクリーニングでのファブリー病の発見 Fabry disease Web seminar 2023.10.23 札幌 (WEB)
- 7) 田中藤樹 北海道での拡大新生児マススクリーニングの取り組み拡大新生児マススクリーニングライブ配信講演会～Expert Collaboration～2023.11.30. 札幌 (WEB)
- 8) 長尾雅悦、田中藤樹、小杉山清隆 新たに追加された「ライソゾーム病+原発性免疫不全+脊髄性筋萎縮症」新生児マススクリーニング 2023.2.19 第48回札幌市医師会医学会 札幌
- 9) 田中藤樹 LSD/PID/SMA-NBS 北海道新生児

追加スクリーニングの現況報告 2023. 6. 10
 第 17 回北海道先天代謝異常症研究会 札幌
 10) 長尾雅悦、田中藤樹、小杉山清隆、石川貴雄、齋藤大雅、和田光祐、吉永美和、野町祥介、三上篤、伊藤智、三浦真之、花井潤師 ホモシスチン尿症の新生児マススクリーニングの新たな展開 2023. 8. 25-26.
 第 50 回日本マススクリーニング学会学術集会 新潟
 11) 長尾雅悦、田中藤樹、小杉山清隆、石川貴雄、齋藤大雅、和田光祐、吉永美和、野町祥介、三浦真之、花井潤師 新生児マススクリーニング関連疾患検査としてのハイリスク・スクリーニングの成果. 2023. 10. 5-7.

第 64 回日本先天代謝異常学会学術集会 大阪
 (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

表 1. 1 次および 2 次検査結果 (2022 年度札幌市新生児マススクリーニング)

A. 1 次検査

	I 型		II 型	II・III 型
カットオフ値	Met>50	Met>40 and Met/Phe>0.75	C3/Met>0.32	Met<7
期間内検体数	12,659	6054	12,659	12,659
1 次カットオフ値 超過検体数	5	7	21	10
1 次カットオフ値 超過率 (%)	0.04	0.12	0.17	0.098
立案時推定の 1 次カットオフ値超過率 (%)		0.06	0.094	0.091

B. 2 次検査

カットオフ値	tHcy>9
期間内検体数	40
2 次カットオフ値 超過検体数	0
2 次カットオフ値 超過率 (%)	-

HCU 疑い再採血判定 5 例
 再採血率 0.039%

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 （順天堂大学難治性疾患診断・治療学 教授）

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 2023 年度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。

今年度はこれまでと同様にハイブリッド開催にて準備を進めた。令和 6 年 1 月 27 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 3 回目となった。企画側だけでなく家族会等もこの形式に慣れたようで、（合計 119 名）となった。参加者はオンラインにしてから参加者は多く、関心の高さが窺える。今回はハイブリッド形式での患者フォーラムを計画し、無事に実施できた。先天代謝異常症の遺伝子治療、フェニルケトン尿症の新規治療、慢性疾患患者さんの自立支援、登録制度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

・杉山洋平

所属機関名及び所属機関における職名

・順天堂大学小児科 助手

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 2024 年 1 月 27 日

開催方法 Web配信（Zoom/YouTube）

講演 1. 先天代謝異常症に対する新たな治療法 遺伝子治療とは

自治医科大学小児科
遺伝子治療研究センター

村松 一洋

講演 2. フェニルケトン尿症の新しい治療

大阪公立大学大学院医学研究科

新宅 治夫

講演 3. 小児期発症の慢性疾患患者さんの自

立支援について

国立成育医療研究センター

臨床研究センター

掛江 直子

講演 4. 先天代謝異常症患者登録制度

(JaSMIn)の最新報告

・国立成育医療研究センター

遺伝診療センター

津島 智子

・埼玉医科大学ゲノム医療科

奥山 虎之



【参加者】

患者会 61家族 68名

医療関係者 37名

演者、座長、スタッフ 14名

参加者総数 119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 全国ポンペ病患者と家族の会
- ・ジャスミン

- ・ひだまりたんぽぽ
- ・PKU親の会連絡協議会
- ・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
- ・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
- ・クラブ病患者とその家族の会
- ・シトリン財団
- ・小児神経伝達物質病家族会

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、個人情報の管理に十分配慮した。

D. 考察

昨年度は在宅酵素補充療法、脊髄性筋萎縮症の遺伝子治療について、COVID19と先天代謝異常症、登録制度を取り上げた。約170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COVID-19後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。昨年のSMAの遺伝子治療の講演を踏まえ、今年は先天代謝異常症全体の遺伝子治療に焦点を当てて村松一洋先生にお話をいただいた。

また、フェニルケトン尿症に関して画期的な新規治療法が始まったことを受けて、その現状について本疾患研究の第一人者である新宅治夫先生にその現状を講演していただいた。開発の具体的な話はPKUのみならず他の疾患にも共通する内容であった。

慢性疾患患者さんの自立支援については、現場で長く関わってきている成育医療研究センターの掛江直子先生にわかりやすく解説いただいた。「自立とは依存先を増やすこと」という言葉を使いながら、医療サポートを受けていくこ

との重要性を話していただいた。

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津島智子先生に説明をしていただいた。

今回は4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。約120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

2023年度先天代謝異常症患者会フォーラムを実施した。今年度もハイブリッド形式での開催となったが引き続き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

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

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

脂肪酸代謝異常症・カルニチン回路異常症における 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 VLCAD 欠損症患者における重症度調査を行った。17 歳から 46 歳まで 17 名の VLCAD 欠損症患者を対象とした。6 点以上の重症例が 9 例、3～5 点の中等症が 6 例、2 点以下の軽症が 2 例であった。調査では、中鎖脂肪酸（MCT）の服用を行っている患者は MCT が薬剤に分類されないため、重症度が低めになる傾向が明らかになった。また、成人例では医療費の問題で治療継続が困難な症例や、通院が途絶した患者がいることが明らかになった。VLCAD 欠損症はわが国では成人例が最も多い脂肪酸代謝異常症であり、今後は Triheptanoin などの新規治療薬の導入も期待されている。適切な医療を受けることが出来る体制整備が望まれる。

長谷川有紀（松江赤十字病院小児科・部長）
山田健治（島根県立中央病院小児科・医長）
大澤好充（群馬大学小児科・助教）
村山圭（順天堂大学大学院医学研究科 難治性疾患診断・治療学講座・教授）
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・講師）

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、2019年の脂肪酸代謝異常症ガイドライン改定を通じて、本疾患群の診療の質向上を目指した。本研究期間の中で、ガイドラインの改定を計画しており、本年度は改訂作業に先立つ情報収集と課題の整理を目指した。

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、指定難病への提案を念頭にわが国のVLCAD欠損症の成人例における重症度を明らかにすることを目指した。

B. 研究方法

ガイドライン改定に向けての情報収集については、脂肪酸代謝異常症及びカルニチン回路異常症の各疾患における報告の抽出を行った。

VLCAD欠損症については 先天代謝異常症学会評議員に向けたアンケートおよび2019年に我々が実施した成人脂肪酸代謝異常症患者におけるアンケート調査の結果から、指定難病の対象となり得る17名のVLCAD欠損症患者についての重症度を調査した。

C. 研究結果

脂肪酸代謝異常症は新生児マススクリーニング（NBS）によって無症状で見つかる例が増えており、VLCAD欠損症に代表される一部の疾患では、これまでよりも臨床的に軽症と推測される患者の報告や、それら

の原因となると推測される遺伝子型の報告が散見された。また、NBSすり抜け例なども報告が散見された。

VLCAD欠損症成人例における重症度評価については、患者年齢は17歳から46歳までであった。わが国における重症度分類では6点以上の重症例が9例（53%）、3～5点の中等症が6例（35%）、2点以下の軽症が2例（12%）であった。また、本疾患患者における薬物治療はレボカルニチンや中鎖脂肪酸製剤の服用であるが、レボカルニチンについては費用負担が大きくなることから成人例では処方する事が難しいという意見が2例あった。

D. 考察

今回のガイドライン改定に際しては、NBS開始後10年間で遺伝子型に関する情報やNBSすり抜け例、既存の病型よりも軽症と推定される病型などの情報が得られたものの、国内における報告数は十分とはいえず、多くは症例報告などの形であった。今後は国内の状況を俯瞰するための全国調査などが必要と考えられた。また、海外においては長鎖脂肪酸代謝異常症の治療薬としてTriheptanoinのエビデンスが集積している。当初、Triheptanoinは重症例の低血糖の頻度や入院期間を減らすことが報告されていたが、最近の報告では横紋筋融解症などの骨格筋症状に対しても有効性の報告が増えている。わが国における脂肪酸代謝異常症は、VLCAD欠損症に代表されるように欧米に比べて骨格筋型の患者も多い。現在のところはTriheptanoinの国内での承認は不透明であるが、これまでの成人例における調査においてQOLを低下させている横紋筋融解症などを低減出来る事が期待される。早期の国内承認が望まれる。

今回の成人VLCAD欠損症患者の調査においては、重症と分類される患者の割合が53%と少なくないことが明らかになった。低血糖などの小児期に課題となる症候は少なくなり、横紋筋融解症などの骨格筋症状が主体となりQOLを著しく下げていた。本疾患で治療として用いられている中鎖脂肪酸

VLCAD欠損症の重症度分類調査

	患者年齢	臨床病型	重症度分類の点数
1	46	乳幼児期発症型（肝型）	7
2	45	遅発型（骨格筋型）	7
3	43	遅発型（骨格筋型）	8
4	40	遅発型（骨格筋型）	3
5	36	遅発型（骨格筋型）	7
6	35	乳幼児期発症型（肝型）	6
7	35	遅発型（骨格筋型）	2
8	32	遅発型（骨格筋型）	6
9	30	乳幼児期発症型（肝型）	7
10	29	遅発型（骨格筋型）	3
11	27	遅発型（骨格筋型）	4
12	26	遅発型（骨格筋型）	5
13	25	遅発型（骨格筋型）	3
14	23	遅発型（骨格筋型）	6
15	20	乳幼児期発症型（肝型）	3
16	20	遅発型（骨格筋型）	2
17	17	乳幼児期発症型（肝型）	7

（MCT）については、現時点では食品として中鎖脂肪酸オイルを服用している症例が多い。これは薬剤に分類されないため、実質的には治療を行っているにも関わらず重症度分類に反映されず、重症度が低めになる傾向があった。この点については、今後検討の余地がある。VLCAD欠損症の重症度調査では医療費の問題で、処方継続が困難な症例や定期受診が途絶した患者がいることも明らかになった。適切な医療助成が行われる体制が臨まれる。

E. 結論

脂肪酸代謝異常症ガイドラインの改定に際しては、わが国でもNBS発見例における遺伝子型や臨床像の多様性が明らかになりつつあり、これらの点を踏まえた内容の修正が必要と考えられた。また、本研究を通じて明らかになった成人患者についての知見についても、収載する事が望ましいと考えた。

成人VLCAD欠損症患者においては、重症度は多様であるものの、繰り返す横紋筋融解症などの骨格筋症状が重症度を高くしている一方、標準的な治療であるMCT内服はMCTがわが国では食品の扱いになることから、重症度が低く見積もられる点が課題として明らかになった。また、長鎖脂肪酸代謝異常症の新規治療薬として、海外で治療効果が報告されているTriheptanoinは、現時点は国内承認の目処が立っておらず、早期に利用できる体制が望まれる。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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)

2. 学会発表

- 1) 小林弘典、松井美樹、野津吉友、大國翼、岡村理香子、山田健治、長谷川有紀、但馬剛、竹谷健. 1歳3か月時に低血糖性脳症で発症した p.C607S/p.R511Q を有する VLCAD 欠損症患者の生化学的検討～なぜ発症したのか. 第 64 回日本先天代謝異常学会. 大阪. 2023 年 10 月
- 2) 山田健治、大澤好充、小林弘典、坊亮輔、虫本雄一、長谷川有紀、山口清次、竹谷健. グルタル酸血症 2 型の日本人患者 37 名の臨床的遺伝学的特徴. 第 64 回日本先天代謝異常学会. 大阪. 2023 年 10 月
- 3) 岡村理香子、小林弘典、松井美樹、野津吉友、大國翼、但馬剛、竹谷健. 低血糖脳症で発症した p.C607S/R511Q バリエントを有する VLCAD 欠損症の新生児マススクリーニングすり抜け例. 第 50 回日本マススク

リーニング学会学術集会. 新潟. 2023 年 8 月

- 4) 小林弘典、松井美樹、野津吉友、矢野彰三、竹谷健. 島根県における拡大新生児マススクリーニング・パイロット研究の試み. 第 126 回日本小児科学会学術集会. 東京. 2023 年 4 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

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

糖原病に関する研究
糖原病と糖新生異常症の診療ガイドラインの改訂と成人期の治療

分担研究者：福田 冬季子（浜松医科大学 寄附講座 浜松成育医療学・特任教授）

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」の改訂では、糖原病診断のフローの update を行い、重要臨床課題から新規収載や update を要する課題を選択し改訂する。特に糖原病 Ib 型の好中球減少症・機能障害に対する SGLT2 阻害薬の効果について新規に記述載する。糖原病の疾患修飾療法は糖原病 I 型や III 型において開発が進行中である。糖原病の成人期の診療について、特に糖原病 I 型、III 型、IV 型の長期合併症を踏まえ、体制整備が必要である。また、糖新生異常症であるフルクトース 1, 6 ビスホスファターゼ欠損症では、成人においても低血糖予防が重要である。

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

「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」の改訂を行う。長期合併症をきたす糖原病として課題が多い糖原病糖原病I型、III型、IV型について、臨床症状、疾患重症型について検討し、成人期医療の課題を分析、解決案を提案する。

B. 研究方法

1. 糖原病の診療 GL の改訂

診断技術の進歩、治療薬の開発、介入効果に関するエビデンスの蓄積を解析し、改訂するガイドラインに、推奨を掲載する。

臨床現場での課題や文献検索により、クニカルクエスション（CQ）を抽出し、エビデンスを評価する。

2. 糖原病の成人期にいたる診療体制の検討：長期合併症の観点から

糖原病 I 型、III 型、IV 型は長期合併症をきたす疾患であることから、これらの疾患の長期合併症の予防と治療を検討する。

3. 成人期にいたる糖原病診療と患者支援の在り方の検討

全国の大学病院、こども病院に調査票を送付し、長期合併症を引き起こす糖原病 III 型、IV 型の症例数を調査し、診療する診療科（小

児診療科、成人診療科（脳神経内科、肝臓内科、移植外科）について解析した。

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）

ヒトを対象とした研究に当たっては、ヘルシンキ宣言の倫理的原則、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に則り、浜松医科大学の倫理委員会の承認を得て実施した。個人情報には取り扱わない。

C. 研究結果

1. 糖原病の診療 GL の改訂

1) 糖原病の診断の流れ

糖原病の診断において、長年の間、一部の疾患（日本人高頻度病的バリエーションが存在する糖原病I型、V型）や症例を除いては、多くの場合、欠損する酵素の活性解析が診断のファーストラインとして実施されてきた。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、確定診断のためのファーストラインの検査として位置づけられることとなった。診断の流れを以下に示す。

① ガイドラインに記載された疾患における症状や、診断の参考となる検査により糖原病を疑う。

- ② 肝型と筋型に分類された糖原病遺伝子パネルにより遺伝子解析を実施する。

肝型糖原病パネル（糖原病Ⅰ型、Ⅲ型、Ⅵ型、Ⅸa型、Ⅸb型、Ⅸc型、Ⅳ型）（解析遺伝子：*G6PC*, *SLC37A4*, *AGL*, *PYGL*, *PHKA2*, *PHKB*, *PHKG2*, *GBE1*, *GYS2*）

筋型糖原病パネル（糖原病Ⅲ型、Ⅳ型、Ⅸd型）（解析遺伝子：*AGL*, *GBE1*, *PHKA1*, *GYS1*, *PYGM*, *PFKM*, *PGK1*, *PGAM2*, *LDHA*, *ALDOA*, *ENO3*, *PGM1*）

American College of Medical Genetics (ACMG) ガイドラインに従いバリエーションの病原性を評価し、常染色体潜性遺伝疾患では両アレルに、X染色体潜性では通常男性のX染色体にPathogenicまたはlikely pathogenicのバリエーションがある場合、診断が確定する。

- ③ 上記遺伝子解析により診断が確定しない場合には、全エクソーム解析やmRNA解析、あるいは、疾患の原因となる酵素欠損を酵素活性低下や欠損により証明する。
- ④ 糖新生系の異常、シトリン欠損症、ミトコンドリア病を鑑別する。

2) 糖原病ガイドラインの新規臨床課題

「糖原病Ⅰb型の好中球減少症・機能障害へのsodium/glucose cotransporter (SGLT)2阻害薬の効果」

糖原病Ⅰb型はglucose-6-phosphate transporter (G6PT) の異常症であるが、糖原病Ⅰb型の好中球減少症・機能障害は、G6PTの異常が好中球の1,5-anhydro glucitol-6-phosphate (1,5-AG6P)の代謝を障害し、好中球の1,5-AG6Pが増加することにより引き起こされることが、2019年に初めて解明され、同時にSGLT2阻害薬がglucoseと同時に1,5-AGの再吸収を抑制し、尿中排泄をも増加することが明らかにされ、SGLT2阻害薬を用いた糖原病Ⅰb型の好中球減少症・機能障害に対する動物を用いた研究が行われた。

ヒト糖原病Ⅰb型に対するSGLT2阻害薬の使用経験は限定的であるため、エビデンスに基づいた推奨を示すことはできないが、

専門家による国際ワークショップにより2024年、SGLT2阻害薬のうちEmpagliflozinのGSD1bに対する推奨の同意が報告された (Sarah C. et al, Molecular Genetics and Metabolism, 141(3), 108144, 2024)。110例の治療成績のreviewが行われ、すべての糖原病Ⅰb型患者に対しEmpagliflozinの使用が推奨された (推奨Grade D:エクスパートオピニオン、症例報告)。初期投与量の推奨や胃腸炎や発熱感染とには中止すること、投与時の頻回血糖測定やCGMによるモニタリングが推奨されている (推奨Grade D)。

国際的にはSGLT2阻害薬のうちEmpagliflozinの使用報告が多いが、他のSGLT2阻害薬の効果についても症例報告がなされている。本邦でも糖原病Ⅰb型に対するSGLT2阻害薬の使用の症例報告がなされている。

現時点では、SGLT2阻害薬の使用はPMDAの承認を得ていないため、本邦では介入研究としての使用に限定される。

3) 糖原病ガイドラインの臨床課題のupdate

「糖原病Ⅳ型の肝移植適応基準は何か。」

糖原病Ⅳ型はグリコーゲン分枝酵素欠損症であり、難溶性、組織障害性の分枝の少ないアミロペクチン様グリコーゲンが全身（肝、心、筋、皮膚、腸、脳、脊髄、末梢神経）に蓄積し、肝硬変、神経症状などを引き起こす。

糖原病Ⅳ型の臨床亜型は、従来、診療ガイドライン2019に示した通り、致死性周産期神経筋型、古典（進行性）肝型、非進行性肝型、小児/若年性神経筋型、成人ポリグルコサン小体病の5つに分類されていた。

Bridgetらは糖原病Ⅳ型114例を解析し、神経筋、心、肝それぞれの臓器罹患の有無と重症度や進行性の有無から分類を再検討したところ、5つの臨床亜型に分類されない症例が少なくないことを報告した (Front. Genet., Genetics of Common and Rare Diseases 13, 2022)。

そこで、我々(杉江・福田)が糖原病Ⅳ型の酵素解析を実施した本邦の糖原病Ⅳ型5症例についてBridgetらの方法で臨床亜型を分類した。

結果、肝罹患が非進行性であり、神経筋、心

罹患なしの症例が 3 例、肝罹患は非進行性と急速進行する古典型との中間型の症例が 2 例、そのうち神経筋罹患が小児型 1 例、致死性周産期型と小児型との中間型が 1 例であった。

本邦の症例においても、Bridget らと同様、従来の糖原病 IV 型の臨床亜型分類では分類不能の中間型が存在することや、罹患する臓器の多様性が示された。

従来、糖原病 IV 型の肝罹患は非進行型あるいは急速進行型に 2 分され则认为られていたため、各国で、肝型の糖原病 IV 型と診断されると、肝機能障害や門脈圧亢進の進行をモニタリングせずに、診断のみに基づいて、先制的に門脈圧亢進や非代償性の肝硬変がなくても行われてきた可能性があるが、上記の結果は、糖原病 IV 型の肝病変は 2-3 年の経過で end-stage まで達することもあるが、何年かの経過で肝移植なしで、軽症のまま経過する又は肝病変の改善をみることも少なくないことから、非代償性肝硬変のない先制的な肝移植は避けるという方針を支持する結果であった。

よって、糖原病 IV 型では、非代償性肝硬変（黄疸、腹水、肝性脳症を伴う肝硬変）が、非可逆性肝機能障害の徴候であり、生命維持のために肝移植が必要となる。推奨として「門脈圧亢進が生じる前に肝移植ができる施設に紹介し、移植のための評価の遅れを防ぐこと」が重要である。

2. 糖原病の成人期にいたる診療体制の検討：長期合併症の観点から

長期合併症が引き起こされる糖原病として、糖原病 1 型、III 型、IV 型が代表的であり、以下の合併症の定期診療が必要である。筋型糖原病では進行性ミオパチーが見られる。

- ・糖原病 I 型：肝細胞腺腫と肝細胞がん、腎障害（タンパク尿、高尿酸尿、高尿酸血症、腎結石、腎尿細管アシドーシス）、骨粗鬆症、多嚢胞性卵胞、肺高血圧症

- ・糖原病 III 型：肥大型心筋症、肝線維症、肝硬変、肝細胞腺腫、肝細胞がん、進行性ミオパチー、骨粗鬆症、多嚢胞性卵胞、ニューロパチー、糖尿病

- ・糖原病 IV 型：進行性筋力低下、進行性肝障害、肝硬変、低アルブミン血症、肝不全、呼吸障害、拡張型心筋症

糖原病 1 型、III 型、IV 型に限らず、一般的に予後良好とされる糖原病 VI 型、IX 型の一部の症例でも肝線維症などを長期合併症としてきた症例もあるため、小児期の診療から成人科への移行や複数科（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）の診療の連携を行う必要がある。

糖原病の診療は以下の専門職種が連携することが望まれる。

- 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. 成人期にいたる糖原病診療と患者支援の在り方の検討

全国の糖原病 III 型および糖原病 IV 型の診療科は、15 歳以上の 15 症例の解析で、小児診療科で診療されている症例は 8 例、成人科のうち消化器内科 5 例、脳神経内科 1 例の結果であり、消化器内科への移行や小児科との併診が実施されていると考えられた。

移行期や成人期に臓器障害が進行する糖原病では、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が、臓器別の成人専門家との連携が重要である。

先天代謝異常症では、生涯にわたり診療が必要であり、自立した診療行動への移行を支援し、生涯にわたる治療に対するアドヒアランスの維持のため、移行準備を推進することが重要である。

D. 考察

「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」の改訂では、遺伝子診断が保険適応になったことから、糖原病診断のフローのupdateを行う。酵素活性など、蛋白レベルの解析の検査態勢の整備に

については、今後の課題である。

重要臨床課題から新規収載やupdateを要する課題を選択し改訂する。特に糖原病Ib型的好中球減少症・機能障害に対するSGLT2阻害薬の効果について、国際的に多くの症例での使用経験がある。専門家による推奨が報告されているが、国際的にもPMDAでの適応はまだない。さらなる安全性の担保やエビデンスの構築が必要である。

また、糖新生異常症であるフルクトース 1, 6 ビスホスファターゼ欠損症では、成人においても低血糖予防が重要である点も強調する必要がある。

糖原病の疾患修飾療法は糖原病I型やIII型において開発が進行中である。

糖原病の成人期の診療について、特に糖原病I型、III型、IV型の長期合併症を踏まえ、体制整備が必要である。医療者の立場からの成人科への移行や併診の体制整備の重要性とともに、患者の医療を受ける意思決定における自立を促すという観点からの移行準備の両面が重要である。

E. 結論

糖原病の15歳以上の症例では、消化器内科への移行や小児科との併診が実施されていると考えられたが、糖原病の成人期にいたる診療体制をさらに整備する必要がある。又、糖原病疾患は希少疾患であるため、治療のエビデンスを得ることが困難な場合があるが、診療ガイドラインのアップデートする必要がある。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Fukuda T, Ito T, Hamazaki T, Inui A, Ishige M, Kagawa R, Sakai N, Watanabe Y, Kobayashi H, Wasaki Y, Taura J, Imamura Y, Tsukiuda T, Nakamura K. Blood glucose trends in glycogen storage disease type Ia: A cross-sectional study. J Inherit Metab Dis. 46:618-633, 2023
- 2) 福田 冬季子 Pompe 病とその他の代謝性ミオパチー 小児内科 55(12):1946-1952, 2023.

- 3) 福田 冬季子【小児の治療方針】代謝 肝型糖原病・筋型糖原病(Pompe 病を除く) 小児科診療 86 巻春増刊 532-534, 2023.
- 4) 福田 冬季子【日常診療で見落としたくない神経疾患】新たな診断・治療が可能となった疾患 Pompe 病 小児科 64(10):1025-1030, 2023.

2. 学会発表

- 1) 福田 冬季子 治療可能なライソゾーム病 セロイドリポフスチン症2型の診断と治療戦略) てんかん学会学術集会 てんかん研究 41(2) 313-314, 2023.
- 2) 渡邊 健一郎, 河合 朋樹, 目黒 敬章, 安岡 竜平, 坂口 公祥, 池ヶ谷 やす代, 松林 正, 福田 冬季子 静岡県における拡大新生児マススクリーニング導入の取り組み 静岡小児科学会地方会日本小児科学会雑誌 127(5)771, 2023.
- 3) 吉野 彰兼, 森下 雄大, 福岡 哲哉, 杉江 秀夫, 乾 あやの, 福田 冬季子 筋緊張低下と肝腫大を契機に診断した古典型肝型糖原病 IV 型の 1 例 日本小児科学会学術集会 日本小児科学会雑誌 127(2) 330, 2023

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・特任准教授）

研究要旨

先天性ケトン体代謝異常症に関して、genotype-phenotype correlation の情報を含む情報収集や機能解析・評価を実施し、エビデンスを創出してガイドラインに反映させるべく症例解析を継続し、調査研究を行なった。「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 Part2 2019 年版未収載疾患編」が本研究班で作成され、HMG-CoA 合成酵素欠損症、SCOT 欠損症、HSD10 病の 3 疾患が新たに収載となり、日本先天代謝異常学会の承認を得て、学会のガイドラインとして出版された。

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）

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

異常症が疑われる症例に関して遺伝子パネル等を用いた遺伝子解析、臨床情報・genotype-phenotype correlation 情報の収集を継続した。

また、「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 Part2 2019 年版未収載疾患編」が本研究班で作成され、その中にはこれまで本研究で調査研究した内容も含むようにした。

（倫理面への配慮）

ケトン体代謝異常症に関する調査、遺伝子解析等は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。

A. 研究目的

先天性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）である。HMG-CoA 合成酵素欠損症と SCOT 欠損症は現在の方法ではスクリーニングが困難な疾患である。また、関連疾患として HSD10 病や MCT1 欠損症も重要である。それらの臨床的調査研究を担当している。

B. 研究方法

昨年に引き続きケトン体代謝異常症の調査研究として、日本症例のみでなく海外症例においても遺伝子変異を同定した確定例の検討をおこなった。また、連携している AMED 濱崎班の遺伝子パネルプロジェクトにより、ケトン体代謝

C. 研究結果

症例検討に加えて、今年度はケトン体代謝異常症疑い症例 20 例、家族解析 8 例が遺伝子パネル解析され、従来の酵素活性測定やイムノブロットング解析のみでなく、RNA シークエンス等を組み合わせて症例解析を実施し、HMG-CoA 合成酵素欠損症 2 例、SCOT 欠損症（ヘテロ）1 例が新たに診断された。

また、 β ケトチオラーゼ欠損症で 4 量体形成に重要とされる、ACAT1 の tetramerization loop variant の機能解析はこれまで国内外で実施例がなかったが、オーストラリアの症例でみつけた同部位の Y170H variant に対して、変異タンパクを用いた機能解析が実施された。温度感受性変異であることや、4 量体形成ができずにタンパクが不安定となり活性が低下するこ

とを明らかとして、今年度の日本先天代謝異常学会で発表し、論文報告準備を進めている。また、 β ケトチオラーゼ欠損症の病態解明のために、昨年度完成したモデルマウスを用いて、現在その詳細な病態解析を進めている。

ガイドラインに関しては、2019 版で未収載であった HMG-CoA 合成酵素欠損症、SCOT 欠損症、HSD10 病の 3 疾患が新たに収載され、「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 Part2 2019 年版未収載疾患編」として日本先天代謝異常学会の承認を得て、学会のガイドラインとして出版された。

D. 考察

ケトン体代謝異常症は、1 つ 1 つをとれば非常に稀な疾患であるが、常に重篤な臨床像を呈する代謝不全の際の鑑別疾患として考慮されるべき疾患であり、その臨床像、遺伝子変異と臨床の関係を明らかにして情報を発信することは重要なことである。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) Omichi N, Kishita Y, Nakama M, Sasai H, Terazawa A, Kobayashi E, Fushimi T, Sugiyama Y, Ichimoto K, Nitta KR, Yatsuka Y, Ohtake A, Murayama K, Okazaki Y. Novel ITPA variants identified by whole genome sequencing and RNA sequencing. *J Hum Genet.* 2023 Sep;68(9):649-652.
- 2) Tajima G, Hara K, Tsumura M, Kagawa R, Sakura F, Sasai H, Yuasa M, Shigematsu Y, Okada S. Newborn Screening with (C16 + C18:1)/C2 and C14/C3 for Carnitine Palmitoyltransferase II Deficiency

throughout Japan Has Revealed C12/C0 as an Index of Higher Sensitivity and Specificity. *Int J Neonatal Screen.* 2023 Oct 27;9(4), 62.

- 3) Tajima G, Aisaki J, Hara K, Tsumura M, Kagawa R, Sakura F, Sasai H, Yuasa M, Shigematsu Y, Okada S. Using the C14:1/Medium-Chain Acylcarnitine Ratio Instead of C14:1 to Reduce False-Positive Results for Very-Long-Chain Acyl-CoA Dehydrogenase Deficiency in Newborn Screening in Japan. *Int J Neonatal Screen.* 2024 Feb 20;10(1), 15.
 - 4) Hijikata A, Suyama M, Kikugawa S, Matoba R, Naruto T, Enomoto Y, Kurosawa K, Harada N, Yanagi K, Kaname T, Miyako K, Takazawa M, Sasai H, Hosokawa J, Itoga S, Yamaguchi T, Kosho T, Matsubara K, Kuroki Y, Fukami M, Adachi K, Nanba E, Tsuchida N, Uchiyama Y, Matsumoto N, Nishimura K, Ohara O. Exome-wide benchmark of difficult-to-sequence regions using short-read next-generation DNA sequencing. *Nucleic Acids Res.* 2024 Jan 11;52(1):114-124.
- ##### 2. 学会発表
- 1) 水野 将治, 嶋尾 綾子, 五十嵐 登, 畑崎 喜芳, 森 真以, 松本 英樹, 笹井 英雄: 2 回のケトアシドーシス発作から診断されたスクシニル-CoA:3-ケト酸 CoA トランスフェラーゼ (SCOT) 欠損症の 1 例. 北陸臨床遺伝研究会(第 43 回)(2023 年 03 月 05 日 川北群内灘町)
 - 2) 大道 納菜子, 新田 和広, 八塚 由紀子, 仲間 美奈, 寺澤 厚志, 小林 瑛美子, 伏見 拓也, 杉山 洋平, 市本 景子, 笹

- 井 英雄, 大竹 明, 村山 圭, 岡崎 康司, 木下 善仁: 未解決症例を対象とした全ゲノム解析および RNA-seq による ITPA 遺伝子異常の同定. 日本遺伝カウンセリング学会学術集会(第 47 回)(2023 年 7 月 7-9 日 松本市)
- 3) 笹井 英雄: Basic core lecture 「 β ケトチオラーゼ欠損症」. 日本マススクリーニング学会学術集会(第 50 回)(2023 年 8 月 25-26 日 新潟市)
- 4) 笹井 英雄: 岐阜県における追加新生児マススクリーニングの現状. 日本マススクリーニング学会学術集会(第 50 回)(2023 年 8 月 25-26 日 新潟市)
- 5) 松井 美樹, 李 知子, 起塚 庸, 四本由郁, 小林 弘典, 長谷川 有紀, 笹井 英雄, 竹島 泰弘: ミトコンドリア HMG-CoA 合成酵素欠損症の兄妹例. 日本先天代謝異常学会学術集会(第 64 回)(2023 年 10 月 5-7 日 大阪市)
- 6) 松本 英樹, 笹井 英雄, 肖 月, 森 真以, 大塚 博樹, 青山 友佳, 小関 道夫, 川本 典生, 大西 秀典: Evaluation system for the variants of unknown significance in GLUL with cell-based assay. 日本先天代謝異常学会学術集会(第 64 回)(2023 年 10 月 5-7 日 大阪市)
- 7) 肖 月, 笹井 英雄, 森 真以, 松本 英樹, 大塚 博樹, 青山 友佳, 小関 道夫, 川本 典生, 大西 秀典: Functional analysis of a novel variant identified in the tetramerization loop of ACAT1. 日本先天代謝異常学会学術集会(第 64 回)(2023 年 10 月 5-7 日 大阪市)
- 8) 笹井 英雄: 教育講演 2 「セカンドライン検査から 1 歩先へ - 遺伝学的検査 -」. 日本先天代謝異常学会学術集会(第

64 回)(2023 年 10 月 5-7 日 大阪市)

- 9) 岩越 智恭, 玉木 鷹志, 植田 智希, 池田 麻衣子, 伊藤 祥絵, 松岡 佐知, 市川 瑞穂, 木村 量子, 西川 和夫, 長谷川 正幸, 星野 伸, 森 真以, 松本 英樹, 笹井 英雄: 代謝性アシドーシスからケトン体利用障害と診断した 6 歳男児. 日本小児科学会東海地方会(第 289 回)(2023 年 10 月 29 日 岐阜市)

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得
特になし。
2. 実用新案登録
特になし。
3. その他
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、特殊ミルク治療ガイドブックの改訂作業について特殊ミルク事務局と検討し、ガイドブックの著作権が小児科学会から特殊ミルク事務局へ委譲されたことから、今後は特殊ミルク事務局を主体に進めていくこととなった。災害時の特殊ミルク供給についても継続して検討していくこととなった。

研究協力者氏名

所属機関名及び所属機関における職名

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。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。またビタミン B12 反応型メチルマロン酸血症の一種である CblC 欠損症においてはヒドロキソコバラミンの静注が治療に必要となるが、その静注製剤の供給が不安定となる事態が発生した。これに対しても対応を行う。

特殊ミルク供給についての懸案事項として、登録、登録外の区分や乳業会社が費用負担している実態が引き続き存在し、また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、近年の自然災害の甚大化から、特殊ミルク供給の災害時対応についても検討する。

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。ヒドロキソコバラミン供給問題については供給元であるエイワイファーマと右薬剤供給体制について検討を行った。

特殊ミルク供給については、特殊ミルクを使用する関連学会、特殊ミルクの供給を全般的に管理する特殊ミルク事務局、特殊ミルクを産生する乳業会社各社と今後の供給体制について検討した。災害対策については小児科学会、特殊ミルク事務局と対応を検討した。

(倫理面への配慮)
藤田医科大学医学研究倫理審査委員会、HM20-005 承認

C. 研究結果

メチルマロン酸血症酵素活性測定については引き続き測定依頼を受け、評価を継続している。ヒドロキシコバラミン供給問題について、原末供給の困難さから一時供給停止が示されたが、その必要性を示したところエイワイファーマの企業努力により原末供給の一時再開を受け、供給停止問題は回避された。しかし長期的には同ルートからの供給は困難であるため、別ルートの開拓と共にメチルマロン酸血症治療の専用製剤開発を検討していただけることとなった。PMDAとの交渉、製剤形態の相談など、引き続き安定供給に向け協同していくこととなった。

特殊ミルク供給に関しては、特殊ミルク治療ガイドブックの内容について、記載されていない疾患に対する需要など、現行の供給体制との齟齬が指摘されており、早急に改訂版を作成することが求められた。このため、小児科学会にある著作権を特殊ミルク事務局へ委譲し改訂作業を進めることとなった。大規模災害時の特殊ミルク供給に対しては、特殊ミルク事務局を中心に小児科学会、乳業会社とも協議し、特殊ミルク事務局のミルク発注業務の分散化を主体として、災害時のミルク供給体制を整えることとなった。

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。

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。大規模災害時の対応も検討している。

F. 研究発表

1. 論文発表
なし

2. 学会発表
災害時の特殊ミルク供給の課題
伊藤哲哉
第 64 回日本先天代謝異常学会、2023 年 10 月 5 日、大阪

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
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:リジン尿性蛋白不耐症に関する研究

先天性代謝異常症に合併する血球貪食性リンパ組織球症(HLH)の後方視的調査研究

分担研究者: 野口篤子(秋田大学大学院医学系研究科 講師)

研究要旨

血球貪食性リンパ組織球症(hemophagocytic lymphohistiocytosis:HLH)は高サイトカイン血症を背景に、持続する発熱や血球減少、肝脾腫等、様々な症状を呈する疾患である。二次性 HLH の成因の中には先天性代謝異常症によるものが相当数含まれるが、その実数は多くなく、希少疾患故に疾患別の症例集積が難しいのが現状である。

今回、国内の先天代謝異常症に伴う HLH を合併する疾患の実態について、全国調査を立案した。本調査により代謝性疾患に合併する HLH の発症頻度や臨床像を明らかにすることは HLH の早期診断や HLH の発症予防につながる可能性があり、患者の予後改善につながると考えられる。

研究協力者氏名

松川幸弘(滋賀医科大学小児科 医員)
丸尾良浩(滋賀医科大学小児科 教授)
多賀崇 (滋賀医科大学小児科 准教授)
坂本謙一(滋賀医科大学小児科 助教)
古賀友紀 (九州大学大学院医学研究院周産期
小児医療学講座)

期間:倫理委員会承認日～2026 年 3 月 31 日
観察研究

学会員に限定して配布されるメーリングリストを利用し、本研究への参加を呼びかける。

実際には、メールでは研究の概要の周知を行い、詳細は学会 HP サイトの中に掲示する。

会員はサイトにある研究計画や調査概要を確認ののち、同じくサイト内に添付されているアンケートフォームへの回答を行う。

A. 研究目的

先天性代謝異常症では、ときに血球貪食性リンパ組織球症 (Hemophagocytic lymphohistiocytosis:HLH)を合併することがある。いずれの疾患頻度も低く、症例数は HLH 全体からすると少数であるが、リジン尿性蛋白不耐症や Wolman 病、プロピオン酸血症など一部の疾患では合併例が比較的多く報告されている。しかしその機序は未解明で、両病態の合併頻度や臨床像についても不明な点が多く存在する。

本研究では、先天性代謝異常症を有する症例で HLH を合併した症例の数とその臨床像を明らかにすることを目的とする。

【研究対象者の概要】

先天性代謝異常症(アミノ酸代謝異常症、有機酸代謝異常症、脂肪酸代謝異常症など)と診断されている患者のうち、西暦 2000 年 4 月から 2022 年 3 月までの間に HLH を発症した症例(HLH 疑い症例を含む)。

B. 研究方法

本調査は日本小児血液・がん学会と日本先天代謝異常学会の承認を得た上で、両学会会員を対象に実施する。

＜共同研究機関における情報収集＞

診療録から研究対象となる患者をリストアップし
診療録から既存の情報を収集する。収集した情報は調査票に記入し、電子メールを用いて滋

賀医科大学に送付する。

<調査票の回収>

調査票に記載された情報(性別、生年月、診断日、原疾患名)から他調査票との重複が疑われる場合は、調査票を記入した学会会員にメールで確認を行い、重複症例を除外する。インターネットから隔離された記憶媒体に調査票が保存されたことを確認後、メールサーバーからメールを削除する。

<収集した情報の集計・解析>

収集した情報を集計し、解析を行う。

【適格基準】

先天性代謝異常症(アミノ酸代謝異常症、有機酸代謝異常症、脂肪酸代謝異常症、ライソゾーム病など)かつ下記のいずれかを満たす者

1. HLH 診断基準*で HLH の診断基準を満たす
2. HLH 疑い症例(HLH 診断基準 b)項目で 3 項目異常を満たす者)
3. HLH 診断基準をみたさないものの担当医が HLH と診断した者

・年齢:問わず

HLH 診断基準(HLH-2004)

HLH の診断は下記の a)または b)を満たすことによりなされる。

a)HLH をきたす遺伝子異常を有する

b)下記の8つの診断項目のうち5つ以上を満たす

1. 発熱
2. 脾腫
3. 2系統以上の血球減少
ヘモグロビン<9.0g/dL、血小板<10万/ μ L、好中球<1,000/ μ L
4. 高トリグリセリド血症または低フィブリノゲン血症
空腹時トリグリセリド $\geq$ 265mg/dL、フィ

ブリノゲン $\leq$ 150mg/dL

5. 骨髄、脾臓、リンパ節での血球貪食像

6. NK 細胞活性の欠損または低下

7. フェリチン $\geq$ 500ng/ μ L

8. 可溶性 IL-2 受容体 $\geq$ 2,400U/mL

【観察・検査項目】

[既存の情報]

患者背景情報:

患者性別、生年月、既往歴

代謝疾患に関する情報:

疾患名、診断年月、遺伝子検査結果

HLH発症時の先天性代謝異常症の状態

HLH発症前・後の先天性代謝異常症に対する治療

HLHに関する情報:

HLH発症の原因

HLH診断日(年月)

HLH診断基準(HLH-2004)

HLH発症前・HLH診断時・HLH診断1ヶ月後の下記項目

発熱、肝腫大の有無、脾腫大の有無、骨髄における血液貪食像の有無、Hb(g/dL)、WBC(μ L)、好中球(μ L)、血小板(μ L)、AST(U/L)、ALT(U/L)、LDH(U/L)、中性脂肪(mg/dL)、フィブリノゲン(mg/dL)、血清可溶性IL2受容体、(U/mL)、フェリチン(ng/mL)

HLHに対する治療に関する情報:

HLH1次治療・2次治療の内容

HLH1次治療・2次治療の効果

HLHの転帰:

HLH再燃の有無(ある場合は再燃の年月)

最終転帰

(倫理面への配慮)

実施に際しては事前に滋賀医科大学・および秋田大学学内の倫理委員会承認を得た。

本研究で収集する臨床情報は、通常診療で収集するもののみを利用し、本研究のために新たに採取する試料や情報は存在せず、その後の検査や治療も規定しない観察研究であり研究対象者に負担・リスクは発生しない。

本研究では試料は用いず、収集する情報は既存情報のみであることから、オプトアウトによる拒否の機会を提供することとする。本研究について、各共同研究機関において本研究についての情報を掲示し、拒否の機会を与える（オプトアウト）。既存情報の提供のみを行う施設においては、「提供元の機関の長への申請・報告書」（添付資料）を作成し研究機関の長の許可を得て、情報を公開し対象者に拒否の機会を設ける。「提供元の機関の長への申請・報告書」の写しは本学に提供いただき、既存情報の提供のみを行う施設の状況を確認する。研究対象者が拒否の意思を示した場合は、その人数だけを研究結果の集積に用いる。

C. 研究結果

本年度は、企画、研究機関同士の打ち合わせおよび倫理申請の承認、学会承認の取得、およびHP への掲載を行い、年度末(2024/2 月)より調査が開始されたところである。現在までのところ数通の回答を得ている。

今後データの集積を待って、集計・解析に進む。

D. 考察

今後の集計結果を待つが、先天代謝異常症における HLH では、先天代謝異常症の診断前に HLH が先行することがあり、また疾患特異的な治療が HLH の治療成績にも影響することが多い。代謝異常症において HLH 発症の背景となりうる病態、特徴的な臨床所見、リスク因子が推定できれば、HLH 発症の予防的配慮や重症化回避につながると考えられる。

E. 結論

先天代謝異常症領域における HLH の疫学・臨床病態などについて、2 学会の承認のもと全国調査を開始した。今後のデータ集積をまち、HLH 診療の質の向上につなげていきたいと考える。

F. 研究発表

1. 論文発表

・Kanegane H, Noguchi A, Yamada Y, Yasumi T. Rare diseases presenting with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Int* 65: e15516, 2023

・野口 篤子 代謝異常症関連血球貪食症候群 日本臨床別冊 血液症候群第3版 p63-7. 2024 東京

2. 学会発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

患者登録制度および患者会との連携に関する研究

分担研究者：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

先天代謝異常症登録制度（JaSMIn）の継続運用を行い、先天代謝異常症患者の総登録者数は 2024 年 1 月現在で 15 疾患群、80 病名で計 1,807 名となった（昨年度の同時期より約 50 名の登録数の増加）（表 1）（図 1）。登録者の性別は男性が 1,001 名（55%）、女性は 804 名（45%）、不明 2 名（0.1%）であった。登録患者の平均年齢は 21.3 歳、中央値は 18.2 歳であり、20 歳未満の患者が 55.8%と全体の 6 割弱を占めた。

JaSMIn の専用ホームページ

(<https://www.jasmin-mcbank.com/>)

では、2 ヶ月に 1 回の頻度で JaSMIn の患者登録状況を更新し、月に 1 回の割合で先天代謝異常症の専門医による疾患に関する最新の治療や研究に関する情報、登録情報を利用した研究や治験の進捗や結果、患者家族会、関連学会、患者会フォーラム・セミナーなどの開催案内などを更新、掲載している。また個々の登録患者へのフィードバックの一環として、ホームページ上に掲載した専門医による疾患に関する記事、登録情報の利用状況、患者家族会・関連学会などの開催案内を月に 1 回、メールアドレス登録をされている患者・家族を対象に JaSMIn 通信（メールマガジン）として送信し、情報提供を行った。また年に 1 回（2023 年度は 9 月）、これらの情報をすべて掲載した紙媒体のリーフレット（図 2）を作成し、住所登録のある患者、

家族を対象に約 1800 部を無料で配布した。

表 1 疾患別登録者数(2024 年 1 月 20 日集計)

疾患群	疾患名	人数
アミノ酸代謝異常症	アルギニンホバ酸尿症	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	65
	カルバモイルリン酸合成酵素 (CPSII) 欠損症	13
	カルバモイルリン酸合成酵素 (CPSI) 欠損症 (病型不明)	2
	ホモシチニン血症・ホモシチニン血症・ホモシチニン尿症 (HHD症候群)	1
	ホモシチニン血症I型	1
	ホモシチニン血症II型	1
	ホモシチニン血症III型	20
	ホモシチニン血症IV型 (メチオニンアデノシルトランスフェラーゼ欠損症)	5
	シスチン尿症	14
	シスチン尿症II型	103
	シスチン尿症III型	27
	シスチン尿症IV型 (BHD欠損症)	4
	シスチン尿症V型 (ホモシチニン血症)	2
	シスチン尿症VI型 (ホモシチニン血症)	4
	フェニルケトン尿症	178
	ホモシチニン尿症	21
	メーブルシロップ尿症	21
	リジン尿症	1
	その他のアミノ酸代謝異常症 (詳細不明)	1
	イソ吉草酸血症	8
	グルタル酸血症I型	14
	グルタル酸血症II型	12
	複合カルボキシラーゼ欠損症 (MCD)	9
	プロピオン酸血症	81
	ミトコンドリアHMG-CoA合成酵素欠損症 (ミトコンドリア3-ヒドロキシ-3-メチルグルタル-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血症	1
	L-2-ヒドロキシグルタル酸血症	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
	β-ヒドロキシ-3-メチルグルタル酸血症	2
	β-メチルクロニル-CoAカルボキシラーゼ欠損症 (メチルクロニルグリシン尿症)	24
糖質代謝異常症	ガラクトース血症 (病型不明)	13
	ガラクトースミタローゼ欠損症 (ガラクトース血症IV型)	1
	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ト1 (GLUT-1) 欠損症	45
	先天性糖鎖合成異常症 (CDG) Ia型	1
	糖尿病 (インスリン以外)	76
	フルクトース・1,6-ビスホスファターゼ (FBPase) 欠損症	3
全質代謝異常症	ウィルソン (Wilson) 病	184
	メンケス (Menkes) 病	13
ライソゾーム病	α-マンノシドーシス	1
	異染色性白質ジストロフィー	24
	ガラクトシアリドシス	10
	クラッペ (Krabbe) 病	17
	ゴーシェ (Gaucher) 病	63
	シスチノーシス (シスチン尿症)	8
	神経セロイドリポフスチン症	4
	タノシ病	3
	ニーマンピック (Niemann-Pick) 病C型	21
	ファブリー (Fabry) 病	61
	フロシドーシス	1
	ポンペ (Pompe) 病	37
	ムコ多糖症	138
	ムコリポリドーシスII型・III型	12
	GM1-ガングリオシドーシス	7
	GM2-ガングリオシドーシス	22
脂質代謝異常症	カルニチン/カルニチン-3-オキシ脂肪酸トランスフェラーゼ (CPT) I欠損症	4
	カルニチン/カルニチン-3-オキシ脂肪酸トランスフェラーゼ (CPT) II欠損症	16
	短鎖鎖アシルCoA脱水素酵素 (VLCAD) 欠損症	35
	全身性カルニチン欠乏症 (カルニチントランスポート欠損症)	15
	中鎖鎖アシルCoA脱水素酵素 (MCAD) 欠損症	30
	ミトコンドリア三酸化脂質 (TFP) 欠損症	4
	その他の脂質代謝異常症 (詳細不明)	2
	副腎白質ジストロフィー (ALD)	45
	無ベータリポ蛋白血症	1
	低ベータリポ蛋白血症	1
プリン・ピ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 (MELAS)	19
ミトコンドリア病	ミトコンドリア病 (MERRF)	2
	慢性進行性外視神経麻痺症候群 (CPBO)	4
	ビルビン酸脱水素酵素複合体 (PDHC) 欠損症	12
	リー (Leigh) 症	43
	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)	42
	コハク酸セミアルデヒド脱水素酵素 (SSADH) 欠損症	1
小児神経伝達物質異常	セバアデニン還元酵素 (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
	コハク酸代謝異常症	1
ビタミン代謝異常症	コハク酸代謝異常症	1
	21-水酸化酵素欠損症	1
チアミン代謝異常症	チアミントランスポート (SLC19A3) 欠損症	1
	神経・筋疾患	4
その他	診断未確定	8
合計		1807

図 1 疾患群別分布 (2024 年 1 月 20 日集計)

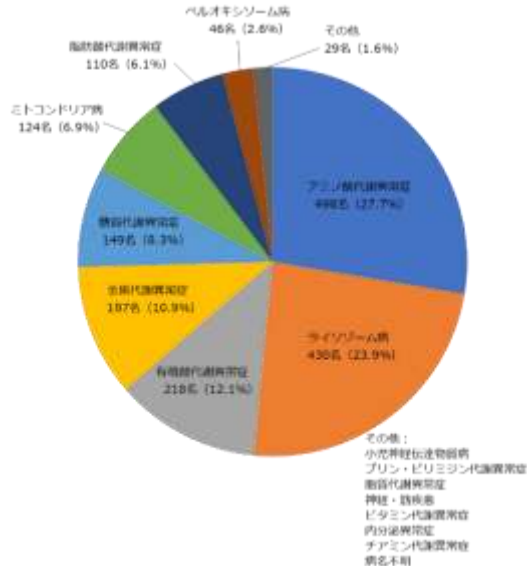


図 2 JaSMIn 通信特別記事リーフレット



D. 考察

事業開始から継続して関係する各患者会や専門医との協力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1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) Seo JH, Kosuga M, Hamazaki T, Shintaku H, Okuyama T. Intracerebroventricular enzyme replacement therapy in patients with neuronopathic mucopolysaccharidosis type II: Final report of 5-year results from a Japanese open-label phase 1/2 study. *Mol Genet Metab.* 2023 Oct 18;140(4):107709. doi: 10.1016/j.ymgme.2023.107709. Epub 2023 Oct 18.
- 2) Morikawa H, Nishina S, Torii K, Hosono K, Yokoi T, Shigeyasu C, Yamada M, Kosuga M, Fukami M, Saitsu H, Azuma N, Hori Y, Hotta Y. A pediatric case of congenital stromal corneal dystrophy caused by the novel variant c.953del of the DCN gene. *Hum Genome Var.* 2023 Mar 24;10(1):9. doi: 10.1038/s41439-023-00239-8.
- 3) Fukui K, Amari S, Yotani N, Kosaki R, Hata K, Kosuga M, Sago H, Isayama T, Ito Y. A Neonate with Mucopolysaccharidosis Type VII

with Intractable Ascites. *AJP Rep.* 2023 Mar 16;13(1):e25-e28. doi: 10.1055/a-2028-7784. eCollection 2023 Jan.

- 4) 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) 先天代謝異常症患者登録制度(JaSMIn)の現状：登録情報の臨床研究への活用, 山下和香奈、徐じゅひょん、蘇哲民、小林正久、小須賀基通, 第64回日本先天代謝異常学会学術集会、2023/10/5、国内、ポスター

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（国立研究開発法人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

新生児マススクリーニングに関する研究として、現行対象疾患では VLCAD 欠損症・CPT2 欠損症について、高い偽陽性率を改善させる新指標候補を見出した。新規疾患スクリーニングのうちライソゾーム病・副腎白質ジストロフィーについては、今年度からのこども家庭科学研究課題「新規疾患の新生児マススクリーニングに求められる実施体制の構築に関する研究」および日本先天代謝異常学会と連携しながら、先行地域での調査を実施した。

研究協力者氏名

岡田 賢
広島大学大学院医系科学研究科
小児科学・教授
香川 礼子
広島大学病院小児科・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
重松 陽介
福井大学医学部医学科・客員教授
湯浅 光織
福井大学医学部小児科・特命助教
山口 清次
島根大学医学部医学科・客員教授
此村 恵子
国立保健医療科学院
保健医療経済評価研究センター・研究員
星野 絵里
国立成育医療研究センター研究所
政策科学研究部

A. 研究目的

- 1) 現行のスクリーニング対象疾患について：
脂肪酸代謝異常症スクリーニングの品質改善
VLCAD 欠損症・CPT2 欠損症の新生児マススクリーニングは偽陽性率が高くなっている。
特に CPT2 陽性例については、診断のための

遺伝子解析で「熱不安定性多型 (p. F352C)」が少なからず検出され、これを我が国の小児急性脳症のリスク因子と報告した大規模研究論文が公表されており、明らかな病因性変異がなくても医療管理不要と結論するのが難しくなっている。過剰診断を避けるため、より感度・特異度の優れたスクリーニング指標を確立する必要がある。

2) 新規疾患のスクリーニングについて：

対象選定基準に沿った各疾患評価のための情報収集と実施体制の構築

2020～22年度のAMED研究開発課題「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」にて、配点付き評価項目リストを策定したが、班員による試行では、ほとんどの新規疾患で得点が大きくばらつく結果となっており、適切な評価に必要な知見を集積する必要がある。

B. 研究方法

1) 脂肪酸代謝異常症スクリーニングの品質改善

これまでに酵素活性測定と遺伝子解析を実施した VLCAD 欠損症・CPT2 欠損症スクリーニング陽性例を対象として、新生児濾紙血中の各種アシルカルニチン濃度と、それらの様々な組み合わせの比に ROC 分析等

を適用し、感度・特異度・至適カットオフ等を検討した。

(倫理面への配慮)

脂肪酸代謝異常症の確定診断データ集積は、国立成育医療研究センターの倫理審査承認を得て実施した。

2) 対象選定基準に沿った各疾患評価のための情報収集と実施体制の構築

昨年度までのAMED研究開発の後続課題として、2023～25年度こども家庭科学研究「新規疾患の新生児マススクリーニングに求められる実施体制の構築に関する研究」が採択されており、これと連携して適切な評価に必要な知見の収集を進める。

C. 研究結果

1-1) VLCAD欠損症スクリーニングの指標改善

現行指標 C14:1, C14:1/C2 よりも優れた新指標候補として、C14:1/中鎖アシルカルニチン比(C14:1/C10, C14:1/C8, C14:1/C6)を見出した。

1-2) CPT2欠損症スクリーニングの指標改善

現行指標 (C16+C18:1)/C2, C14/C3 よりも優れた新指標候補として、C12/C2, C12/C0 を見出した。

2) 対象選定基準に沿った各疾患評価のための情報収集と実施体制の構築

新規対象候補疾患のうちライソゾーム病(ポンペ病・ムコ多糖症・ファブリー病・ゴーシェ病)と副腎白質ジストロフィーについては、日本先天代謝異常学会にワーキンググループが設置され(分担者は所管委員会の委員長として関与)、少数の先行地域の学会員を対象として、実施体制や実績等に関する調査が実施された。

D. 考察

1) 脂肪酸代謝異常症スクリーニングの品質改善

CPT2欠損症の新指標2者のうち、これまでの偽陰性例に対する感度はC12/C0がより優れていたが、VLCAD陽性例との重複幅

が比較的大きく、両疾患の分離にはC12/C2の方が優れる結果となった。またCPT2罹患例にはC14:1の増加を認めなかった。これらのデータから、VLCAD欠損症スクリーニングにはC14:1とC14:1/中鎖アシルカルニチン比を使用し、CPT2欠損症はC14:1増加がないことを条件としてC12/C2またはC12/C0でスクリーニングするというアルゴリズムが有望と考えられた。これを全国のマスクリーニングデータで検証するための研究計画を立案し、国立成育医療研究センターの倫理審査を受けて承認を得ており、2024年度に実施する予定である。

2) 対象選定基準に沿った各疾患評価のための情報収集と実施体制の構築

先天代謝異常学会ワーキンググループの調査票をベースとして来年度、こども家庭科学研究班員にて、全都道府県での情報を収集する。本研究班では各疾患の診断・治療に関する知見のアップデートを進めていることから、これを上記各疾患スクリーニングの評価に反映させる。

E. 結論

新生児マススクリーニングの社会実装はゴールではなく、長期的な知見の収集に基づく品質向上の努力を続けることが求められる。現在、有料検査等の方式によるスクリーニングが国内各地域に広がっている疾患についても、そのような要請を予め見据えたスキーム構築が望まれる。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Tajima G, Aisaki J, Hara K, Tsumura M, Kagawa R, Sakura F, Sasai H, Yuasa M, Shigematsu Y, Okada, S. Using the C14:1/medium-chain acylcarnitine ratio instead of C14:1 to reduce false-positive results for very-long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency in newborn screening in Japan. Int J Neonatal Screen 2024;10:15.
- 2) Tajima G, Hara K, Tsumura M, Kagawa R, Sakura F, Sasai H, Yuasa M, Shigematsu Y, Okada, S. Newborn screening with (C16 +

C18:1)/C2 and C14/C3 for carnitine palmitoyltransferase II deficiency throughout Japan has revealed C12/C0 as an index of higher sensitivity and specificity. Int J Neonatal Screen 2023;9:62.

- 3) Konomura K, Hoshino E, Sakai K, Fukuda T, Tajima G. Development of a model for quantitative assessment of newborn screening in Japan using the Analytic Hierarchy Process, International Journal of Neonatal Screening, 2023;9:39.
- 4) 佐倉文祥, 香川礼子, 宇都宮朱里, 原圭一, 相崎潤子, 岡田賢, 但馬剛. MCAD 欠損症および VLCAD 欠損症の臨床経過に関する調査. 日本マススクリーニング学会誌 2023;33:358-370.
- 5) 麻田智子, 松山美静代, 澤田浩武, 宇藤山麻衣子, 明利聡瑠, 原圭一, 但馬剛, 盛武浩. 新生児スクリーニングをすり抜け, 横紋筋融解症を契機にカルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ2欠損症と診断された兄弟の4年間の経過. 日本マススクリーニング学会誌 2023;33:59-66.

2. 学会発表

- 1) 但馬剛:新規疾患の新生児マススクリーニングを社会実装するために:AMED 研究開発およびこども家庭科学研究での取り組み. 第20回 東北・北海道代謝異常症治療研究会(特別講演), 仙台市, 2023/6/16.
- 2) 但馬剛:新規疾患マススクリーニングに求められる実施体制の構築. 第50回日本マススクリーニング学会学術集会, シンポジウム1「拡大新生児マススクリーニングの全国実施と公費化を目指して」, 新潟市, 2023/8/25.
- 3) 但馬剛:新規疾患の新生児マススクリーニングを社会実装するために:AMED 研究開発およびこども家庭科学研究での取り組み. 昭和大学学士会後援セミナー(日本産科婦人科学会 周産期委員会 周産期における遺伝に関する小委員会による依頼講演), オンライン開催, 2023/10/3.
- 4) 但馬剛:新規疾患の新生児マススクリーニングを社会実装するために:AMED 研究開発およびこども家庭科学研究での取り組み. 富山県衛生研究所 客員研究員招聘事業, 富山市, 2023/10/18.

- 5) 但馬剛:新規疾患の新生児マススクリーニングを社会実装するために:AMED 研究開発およびこども家庭科学研究での取り組み. 広島代謝性疾患 Webinar(特別講演), 広島市, 2024/3/15.

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

該当案件なし。

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

分担研究課題名：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。2023年にはニューヨーク州の新生児スクリーニングプログラムを運営している、ニューヨーク州 保健局Wadsworthセンターを訪問した。

C. 研究結果

前年度の報告に引き続き、今回はWadsworthセンターへの訪問を通して、以下の通りの視察報告を作成した。その報告内容は日本マスキング学会の発行するタンデムマス通信にも投稿した。現在、当報告内容を用いて、米国ニューヨーク州の新生児スクリーニングの運用システムを、東京都の運用システムと比較考察した論文を準備中である。報告内容は以下の通りである。

Wadsworthセンターはニューヨーク市の250キロ北にある州都にある。当センターでは先進的にスクリーニングに取り組んでおり、先天代謝異常症、内分泌疾患、血液疾患、免疫感染疾患、神経筋疾患などの52疾患が2023年時点でスクリーニング対象疾患となっている。このニューヨーク州のプログラムは1965年のフェニルケトン尿症のスクリーニングの州の公衆衛生法で開始され、これまで規則の改正によって対象疾患が追加されてきた。米国で頻度が高い鎌状赤血球症のような血液疾患、HIVの垂直感染、嚢胞性線維症なども対象となっている。タンデムマス法は2004年に導入され、日本でも現在拡大スクリーニングに含まれる、重症複合免疫不全症（SCID）は2010年、ポンペ病は2014年、脊髄性筋萎縮症（SMA）は2018年に対象疾患として加えられている。これらの疾患を年間約21万人出生する新生児に行い、その検査のすべてを当センターで行なっている。

Wadsworthセンターのスクリーニングプログラムは公的サービスの一環として行われている。運営のコストは州の予算、州保険局会計を通したニューヨーク州金融監督局からの配分、NIHやCDCなどからの研究費など、様々な資金によって賄われ、新生児の家族からの支払い義務はない。年間予算は人件費、検査機器や試薬、間接経費、従業員への給付サービスなどすべてを含めて

約1400万ドル（21億円相当）であり、新生児一人に対してすべての疾患のスクリーニングをするために60ドル（約1万円）かかるという計算になり、比較的効率よく運営されているようにみえた。当プログラムは総勢約70名のスタッフによって運用されており、検査項目に応じたチームと陽性新生児の紹介や転帰の追跡などを行う事務的な仕事を任されたチームなどで編成されている。そして、それぞれが協力し合いながら迅速かつ正確な検査を行うことを心がけている様子が伺えた。

米国では出産後2日目には新生児たちは退院するため、濾紙血サンプルの採取は生後48時間で行っている。ほとんどのサンプルはFedExによって、オハイオ州のコロンバスのFedEx集配ハブを経由してAlbanyに配送される。FedExのWadsworthセンターへの10時過ぎに到着する定時の配送では、1日の業務が終わらなくなってしまうため、個別のクーリエサービスに依頼して、9時にはその日の多くのサンプルがセンターに届くように手配されている。各週の毎に担当になっている検査チームが開封、サンプルのクオリティチェックをし、ID番号の付帯とデータエントリチームによるシステムへの患者情報登録、そして濾紙のパンチアウト、各種検査へと進む。ほとんどの分析用サンプルの準備などは完全自動化または高度自動化されており、サンプル到着から3営業日ですべての結果が出るようになっている。

検査結果が出た後は、フォローアップチームが担当する。陽性という結果が出た新生児のフォローアップを、専任のスタッフが行います。偽陽性が疑われる場合には、濾紙血と一緒に提出されるフォームに記載されている小児科主治医に連絡が届き、その医師のオフィスで再検査が行われる。緊急に対応しなければならない緊急性の高い疾患は、新生児および小児の遺伝性疾患に関する諮問委員会(ACHDNC)によって、緊急性の高い疾患と規定されている。それらの疾患は、即座に連絡が行われるべき疾患の

リストに上げられ、そのような疾患を疑うような陽性所見が出た場合には、専門医たちが緊急で対応できるスペシャルティケアセンター(SCC:精査機関)へ直接即日の連絡が行き、そのチームが陽性新生児の検索、評価、治療を行うことになっている。SCCは各疾患グループそれぞれに選定されており、SCCとして認定されるクライテリアも作られている。陽性の新生児がいた場合には、フォローアップチームがそのケースをオープンし（新規の注意リストに入れてフォローを開始すること）、その新生児がどこで精査を受け、どのような診断がついたか、というところまで陽性症例の追跡し、最終的な転帰の報告をSCCから受けたところで、ケースはクローズ（最終結果のファイル）することになる。そのような方法を用いることで、陽性症例が漏れなく精査されることを保証し、さらに確定診断状況やそのための精査結果などを収集することで、偽陽性の状況を把握したり、検査の陽性カットオフ値の調整をしたりなどの作業を行なっているのである。このSCCへの連絡などの紹介やフォローアップの過程では、陽性症例の出生時体重などの情報や、母親の個人情報などが含まれている。しかし、公衆衛生事業であるため、その取り扱いには医療情報と同じように規制されずに扱うことができる。

検査システムの質の担保のため、Wadsworthセンターの検査室も他州のPublic Laboratories（公共検査室）と同様に、連邦政府と州の両方にモニターされている。センター内での年に2回のProficiency Testやクオリティコントロールテストが行われている。CDCから無償で既知の複数の陽性症例（何の疾患かは知らされていない）の血液が採取されている濾紙血サンプルが送付され、2日間で解析をするといったProficiency Testが義務付けられている。このCDCのサンプルは米国外にも提供可能だと聞いており、日本でも活用できるようにも感じた。

Wadsworthセンターは研究所としての機

能も有している。Public Laboratoriesのスタッフが多く集まるAssociation of Public Health Laboratories (APHL)などで得られる知見や技術の利用と拡大が早く、ニューヨーク州は新規スクリーニングを他州に先駆けて早期導入を行う州として知られている。その活動の一環として、新生児と小児の遺伝性疾患に関する政府関連省庁（連邦諮問委員会、疾病対策予防センター、保健資源サービス局、公衆衛生研究所協会）と緊密に連携しながら、様々なパイロットスタディにより新規疾患導入の評価を行っている。Wadsworthセンターでは、連邦政府機関の米国保健福祉省が最低限スクリーニングすると良い推奨する、Recommended Uniform Screening Panel (RUSP)とは独立して、先駆け的なパイロットプログラムを行っていた。そのパイロットプログラムには、CDC、Health Resources and Services Administration, Association of Public Health Laboratories, National Institute of Child Health and Human Developmentからの資金援助なども投入される。新規スクリーニング法が活用できる見込みが立った場合には、その後のNew York State's Health Commissioner（ニューヨーク州保健局長）の主導により、スクリーニング対象疾患に正式に加えられることになっている。Wadsworthセンターでは、CPK値を用いたDuchenne型筋ジストロフィー（DMD）スクリーニング、濾紙血サンプルを用いた先天性サイトメガロウイルス（cCMV）スクリーニング、ScreenPlus Panelと呼ばれるFDAが承認した治療または現在臨床試験中の治療があるライソゾーム病の一部を含むRUSP以外の14疾患のスクリーニング、GUARDIANと名付けられた新生児期・乳児期に発症する特定の疾患について第一段階のパネルベースのゲノムシーケンスの実現可能性と有用性を調査するプロジェクトなどのパイロットプログラムが現在進められている。

ニューヨーク州の新生児マススクリーニングシステム全体を通して、スクリーニング体制が州の法律で規定されていること、

陽性患者の転帰をフォローや精度管理のシステム、RUSPより早期の場合も多い程の新規対象疾患の追加の早期導入者であること、早期の対象疾患追加への道を開くパイロット研究の推進、パイロットスタディ実施のための主要な専門家チームワーク構築、スクリーニング実施スタッフの学術的な活動への積極的な参加など、個人的には多くの見習いたい点があった。その一方で、予算規模が横ばいであり、過去にはサービス費、人件費などのコストが増加しているにもかかわらず、10%の予算削減を要求されたこともあった、センター内の予算からプログラム改善のための追加資金を得ることが難しい、必要な助成金の申請準備、資金受領までの時間遅延が、新テストへの実施時期に影響する、連邦政府が優先順位の高い治療可能な疾患に関するテストを推奨しているにもかかわらず、NY州法が新しい検査のための財政補填を優先させるために施行までに時間がかかる、患者団体からの新規対象疾患への導入の要請など、様々な問題があることにも気づいた。

D. 考察

ニューヨーク州Wadsworthセンターの新生児マススクリーニングプログラムを学ぶこと通じて、日本のシステムにおける改善点や課題について多くの示唆も得ることができた。この訪問を通じて、スクリーニング体制の法的規定や陽性患者のフォローアップシステム、さらには新規対象疾患の追加に向けた取り組み方法など、多くの学びがあった。一方で、Wadsworthセンターのプログラムは決して完璧なものではなく、そこにも改善点はあったことは事実である。予算や資金調達に関する課題など、改善の余地も明らかです。日本のシステムにおいても、これらの点を参考にし、より効果的で包括的な新生児マススクリーニングプログラムの構築に向けた取り組みが必要である。

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。また、行政に関わるスタッフも含めて、様々な専門分野の有志を募って共に Wadsworth センター視察に行くことも、大きな意義があると考えた。

F. 研究発表

1. 論文発表
作成中
2. 学会発表
 - 第7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 2024 年 2 月 2 日米国と日本の NBS の比較: New York 州 Wadsworth Center 訪問記

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）

成人移行期医療の対象として、成人期に達した千葉県こども病院遺伝科でフォローしてきた患者を、ちば県民保健予防財団遺伝子診療科へ移行し、課題を検討している。一般社団法人となった難病支援団体である「ヘルスケア関連団体ネットワークの会 (VH0-net)」の関東学習会の世話人として参加し、支援を行っている。千葉県における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した。その結果、脊髄性筋萎縮症では2022年度に2例、2023年度に1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つながった。千葉県の遺伝医療体制を構築する為、COVID-19 パンデミック前に行っていた、千葉県遺伝医療県研究会を強化し2024年度に再開し、維持するための体制を整備している。

研究協力者氏名 藤田美鈴

所属機関名及び所属機関における職名

- ちば県民保健予防財団主席研究員、
- 千葉大学客員研究員

A. 研究目的

千葉県こども病院遺伝科（以下、千葉こども、2023年3月退職）、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、1. 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、2. 難病患者団体を支援する一般社団法人「ヘルスケア関連団体ネットワークの会 (VH0-net)」の関東学習会世話人として支援、3. 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、4. 千葉県内の遺伝医療関連施設の連携を強化する為、千葉県遺伝医療研究会を永続性のある形で強化し、再開する、等の活動を通じて、課題抽出と課題解決に関する考察を目的とする。

B. 研究方法

1. 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ニーズと希望に応じて、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。その後の更新申請などの書類作成支援、生活習慣病などの成人期医療のハブとしての役割分担、その他の課題に関して検討する。

2. 難病患者団体の支援

「ヘルスケア関連団体ネットワークの会 (VH0-net)」は難病患者団体の支援を行っているが、2022年の法人化後（法人番号：4011005009369）も法人社員かつ関東学習会世話人として参加している。難病患者団体の社会の中での存在意義などを当事者の方々と検討するなかで、今後の戦略等を考えていく。

3. 新生児スクリーニング (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

4. 遺伝医療施設の連携強化

千葉県の遺伝医療施設として、千葉大学医学部附属病院、ちば県民保健予防財団、千葉県こども病院、千葉県がんセンター、かずさDNA研究所が中心となる基幹施設である。これらの施設の連携を図るため、千葉県遺伝医療研究会を永続性のある形で再開する際の要件について検討する。

(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。

C. 研究結果

1. 成人移行期医療の実践

これまでに千葉こどもから財団に移行した患者は、合計14名となった。内訳はダウン症4名、クラインフェルター症候群1名、18P-症候群1名、22q11.2欠失症候群2例、20q腕内重複1名、Peters Plus症候群1名、ソトス症候群1名、Bardet Biedle症候群1名、Smith Magenis症候群1名、原因不明の奇形症候群1名である。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、特別障害者手当認定診断書（精神の障害用）の入力ファイルが利用可能となった。さらに市町村を窓口とした福祉支援に関する医師意見書の書式も追加整備され、実際に運用できるようになった。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。ある程度以上の能力を持った知的障害では就労支援A型あるいはB型で作業し、可能であれば企業の障害者枠で人事契約を取り交わしたうえでの雇用を目指している。この場合、数名の障害者とジョブコーチがチームとして業務を行うことが多いが、他の障害者との対人関係のストレスを契機に通うことができなくなることがある。このような場合、定期的に面談し対応を探っている。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。一般的な傾向として、ウォーキングなどの運動を自発的にしない患者が多く、肥満が問題となる場合が多い。中にはすでに糖尿病を発症し、インスリン注射が必要な患者もいる。婦人科疾患、内分泌疾患などの適切な対応が必要となる場合もあり、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。

2. 難病患者団体の支援

難病の当事者団体の課題は疾患特異的なものを含め多岐にわたる。患者が当事者団体に参加する契機は、医療機関での診断である。当事者の会のメンバーが、これまでの会員としての経験からいわゆるピアカウンセリングをすることで支援している。しかし、一部の会員の献身的な努力により維持されていることが多く、組織も疲弊してくることが多い。組織の永続性を担保するため、医療関係者と連携、資金獲得活動、ピアカウンセリング技術のスキルアップ、社会の認知に向けた講演、当事者としての研究倫理委員会への参加などが考えられる。申請者が所属する関東学習会では、あらためて各組織のビジョン・ミッションを明確化する事を通して、課題解決をめざす方法について議論している。

3. 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SMN2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。

SMAスクリーニングでは2022年度に2例、2023年度に1例の陽性者を検出し、迅速に医療機関に紹介、治療担当病院である千葉こどもにおいて、1か月前後での治療につなげた。課題は有料事業に移行

後、受検者が90%から約半分近くに減少していることで、受検していない新生児から患児が発症してから見つかることである。実際、残念ながら2023年度に1例、そのような症例が見つかった。早急に解決すべき課題である。

PIDスクリーニングでは受け入れ窓口を千葉大学医学部附属病院小児科として体制を構築した。カットオフ値の決定などの検討を定期的な打合せを通して行っている。

これまで要精検となったものは産科クリニックから直接他の医療機関に紹介された1例を除いて、すべて一過性のものであった。情報共有を含め、課題は残っている。

4. 遺伝医療施設の連携強化

COVID-19パンデミックが始まる2020年までは、年2回、千葉県内の遺伝医療施設から参加者が集まり、各施設の取組等を発表する千葉県遺伝医療研究会を開催していた。それにより各施設の連携強化につながっていた。2020年からこれまで再開を期待されながらも実現してこなかった。再開を期するにあたり、規約その他の整備、開催資金の調達方法、事務局として業者との契約、臨床遺伝専門医、認定遺伝カウンセラーの研修単位を取得する手続き、などを想定して準備を進めている。これまでに事務局の選定、会則案の策定、口座開設、当初の世話人の策定などを進めてきた。2024年度に開催できるよう、準備を進めている。

D. 考察

1. 成人移行期医療の実践

成人期に達した知的障害を伴った遺伝性疾患患者の受け皿として、財団の遺伝子診療科での外来を拡充してきている。2023年4月に千葉こども遺伝科に常勤医師が赴任したが、諸般の事情から最近まで面会する事もできなかった。しかし、私がフォローしていた患者からの要望等もあり、やっと紹介体制が整い、スムーズに財団でのフォローアップにつながるようになった。知的レベルも様々であり一律にマニュアル化する事は不可能なので、個別に話し合いながらニーズを把握している。今後、フォロー

アップ患者のニーズの把握と対応をまとめていき、属人的ではなく財団での機能として永続性があるものとしたい。

2. 難病患者団体の支援

VHO-netは2022年の法人化以前は、ファイザー株式会社の社会貢献事業として運用されてきた。しかし、今後の発展を考えた場合、法人化して参加者自体が責任を持って運営していくことが将来的にも望ましいとの結論に至り、法人化に踏み切った。しかし、これまでの全面的な支援に慣れてきた会員の離脱もおおく、今後の持続的な運営への試行錯誤が続いている。私は全体の幹部ではないので、関東学習会世話人として主に関東の団体と学習会を開催している。今後の在り方を模索していきたい。

3. NBS追加項目の事業化

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を超えたので、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、各所へのアプローチした結果、こども家庭庁の発足に伴って希望する自治体を主体とした実証事業が2024年3月に始まり、この事業への参加を希望する方には公費での検査ができることになった。千葉県、千葉市も名乗りを上げ、採択されたので、今後の順調な広がり期待したい。

4. 遺伝医療施設の連携強化

これまで個人で何とかしようと思ってきたが、限界があり、事務局に依頼する事になった。これが契機となり、順調に準備が始まっている。現時点での予定として7月上旬に研究会を開催する予定である。コアなメンバーとして千葉大学公衆衛生教授、小児科教授、遺伝子診療部のスタッフ、財団、千葉こども遺伝科、千葉県がんセンター、かずさDNA研究所のメンバーで話し合っていきたい。

E. 結論

成人移行期医療の実践，難病患者団体の支援，NBS追加項目の事業化，遺伝医療施設の連携，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，大きな問題はなく比較的順調に進んでいる．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，12-17，2023年

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし．

2. 実用新案登録

なし．

3. その他

なし．

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

分担研究課題名

先天性 GPI 欠損症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

国内では3例の新規 IGD 症例（PIGW, PIGA, PGAP3 欠損症）と6例の新規 CDG 症例（RFT1, DPAGT1, ATP6AP2, SLC35A2, NGLY1 欠損症）の機能解析を行った。いずれも遺伝子解析で見つかった症例であった。海外からは8件の IGD の疑い症例の相談があり（PIGN, PIGM, PGAP1, 2 件, PIGO, PIGG, 3 件）機能解析を行って診断した。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が完了した。SRL に委託運営していたフローサイトメトリー検査が来年度より保険収載されることになった。疾患登録にも力を入れている。

研究協力者氏名

所属機関名及び所属機関における職名

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 名誉院長・小児科非常勤医師

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の保険収載の申請をしていたが、ようやく来年度より詳細されることが決まった。質量分析による糖鎖解析検査についても SRL への技術移転が完了したので運営実績を積み重ねて、保険収載を目指す。

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、カットオフ値の設定が完了した。現在は委託検査の始動に向けて事務的な手続きを進めている。IGDについては非臨床での遺伝子治療の有効性が証明されたので、将来に向けて、新生児マススクリーニングにおける質量分析による診断開発を進めている。CDGについてはすでに濾紙血での解析が確立できている。さらに CDG患者の集積と疾患登録の促進のため、IRUDとの連携を模索している。村上自身がメンバーでもある大阪大学IRUD解析拠点が中心となり、IRUD運営会議でアナウンスして全国で見つかる CDG関連遺伝子の変異症例の情報共有の協力体制を呼びかけている。

(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2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 PIGW欠損症(既知変異)、PIGA欠損症(スプライシング異常)、PGAP3欠損症(フレームシフト、UPD)の新規症例が見つかり、フローサイトメトリー検査を行った。海外からは8件のIGDの疑い症例の相談があり (PIGN, PIGM, PGAP1, 2件, PIGO, PIGG, 3件) それぞれ機能解析を行って診断した。今まで見つかったPIGM欠損症はプロモーター部分のSp1結合部位の変異で、難治性けいれんはみられたが知能低下がなく血栓症など他のIGDには見られない症状を呈していた。今回見つかったPIGM欠損症は初めてのコーディング部分の変異で他のIGDと同様の症状であった。CDGでは6例の新規症例があり、そのうちNGLY1欠損症は国内初の症例であった。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の保険収載の申請をしていたが、ようやく来年度より収載されることが決まった。質量分析による糖鎖解析検査についてもSRLへの技術移転が完了したので運営実績を積み重ねて、保険収載を目指す。疾患登録については、難病プラットフォーム、REDCap, JaSMInの3者について、臨床医の負担をなるべく軽くする工夫をして、登録に協力してもらえるようなシステムを作ったので、今後に期待したい。令和6年3月3日に第8回IGD患者会を開催し、今後の運営と会則の作成などについて話し合った。これからは患者家族主体で運営していくことになる。

D. 考察

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、既知の責任遺伝子変異については、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各IRUD拠点に呼びかけてCDG関連遺伝子の変異症例を、阪大に集積してもらえるように依頼しているが、なかなか伝わっていない。データシェアリングのシステムが早く構築されることを期待している。

E. 結論

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。IGDに対するフローサイトメトリー検査が保険収載されることが決まった。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Liu, Y.-S.#, Y. Wang#, X. Zhou, L. Zhang, X.-D. Gao, Y. Murakami, M. Fujita and T. Kinoshita. 2023. Accumulated precursors of specific GPI-anchored proteins upregulate GPI biosynthesis with ARV1. *J. Cell Biol.*, 222: e202208159.
2. Thompson, M. D., X. Li, M. Spencer-Manzon, D. M. Andrade, Y. Murakami, T. Kinoshita and T. Carpenter. 2023. Excluding digenic inheritance of PGAP2 and PGAP3 for Mabry syndrome (OMIM 239300) patient: phenotypic spectrum associated with mutations of PGAP2 in hyperphosphatasia with mental retardation syndrome-3 (HPMRS3). *Genes*, 14(2), 359.
3. Ben Ayed, I., O. Jallouli, Y. Murakami, A. Souissi, S. Mallouli, A. Bouzid, F. Kamoun, I. Elloumi, F. Frikha, A. Tlili, S. Weckhuysen, T. Kinoshita, C. Charfi Triki and S. Masmoudi. 2023. Functional analysis of p.Arg507Trp variant of PIGT gene supporting the moderate epilepsy

phenotype of mutations in the C-terminal region. *Front. Neurol.*, 14:1092887.

4. Murakami, Y., S. Umeshita¹, K. Imanishi¹, Y. Yoshioka, A. Ninomiya, T. Sunabori, S. Likhite, M. Koike, K. C. Meyer, and T. Kinoshita. 2023. AAV-based gene therapy ameliorated central nervous system specific GPI defect in mouse models. *J. Mol. Therapy- Methods Clin. Dev.*, 32(1):101176.
5. Murakami, Y. and T. Kinoshita. 2023. GPI anchor and its deficiency. *J. Trends Glycosci and Glycotech.*, in press
6. Sonoda Y, Fujita A, Torio M, Mukaino T, Sakata A, Matsukura M, Yonemoto K, Hatae K, Ichimiya Y, Chong PF, Ochiai M, Wada Y, Kadoya M, Okamoto N, Murakami Y, Suzuki T, Isobe N, Shigeto H, Matsumoto N, Sakai Y, Ohga S. 2024 Progressive myoclonic epilepsy as an expanding phenotype of NGLY1-associated congenital deglycosylation disorder: A case report and review of the literature *Eur J Med Genet.*:104895.
2. 学会発表
1. 村上良子 先天性グリコシルホスファチジルイノシトール (GPI) 欠損症の診断と治療 分野別シンポジウム 第126回日本小児科学会 東京 2023 4月
2. 村上良子 先天性糖鎖異常症の治療開発—先天性 GPI 欠損症を中心に— 第7回神経代謝病研究会 宇都宮 2023年6月
3. 村上良子 先天性 GPI 欠損症の遺伝子治療に向けて 第4回分子遺伝学セミナー—遺伝子治療特集 和歌山 2023年8月
4. Xueying Li, Tiantian Lu, Yoshiko Murakami, and Taroh Kinoshita Importance

of peroxisome-derived 1-alkyl-2-acyllipids for GPI biosynthesis 第42回日本糖質学会年会 鳥取 2023年9月

5. 村上良子 先天性糖鎖異常症 (CDG) : 先天性 _GPI 欠損症 _ (IGD) を中心に 第16回東海地区小児神経セミナー 名古屋 2023年9月
6. 村上良子 Establishment of a mouse model of inherited PIGO deficiency and therapeutic potential of AAV-based gene therapy 第29回日本遺伝子細胞治療学会 学術集会 シンポジウム 大阪 2023年9月
7. 村上良子 先天性 GPI 欠損症の診断検査 第64回日本先天代謝異常学会学術集会 特別企画 大阪 2023年10月
8. 村上良子 Congenital disorder of glycosylation (CDG) - Focusing on Inherited GPI deficiency (IGD) - 4th Asia Pacific course: Early diagnosis and early treatment of inherited metabolic disease 東京 2023年11月
9. 村上良子 先天性グリコシル化異常症—GPI 欠損症を中心に— 第20回糖鎖科学コンソーシアム(JCGG) シンポジウム 東京 2023 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
1件申請中
2. 実用新案登録
3. その他

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

フェニルケトン尿症の研究、および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課題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。新生児マススクリーニング対象疾患では、成人後の社会経済状況が改善し、経済的に自立し治療を継続している患者が増加していたが、治療用食品等を含めた経済的支援を必要とする者も1/3程度おり、成人期治療を安定して継続するためには経済的な支援策が必要である。治療中断を防ぐ支援プログラムや中断後の再開を容易とするシステムの構築も期待される。

研究協力者氏名
高野智圭、市野井那津子

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。

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。

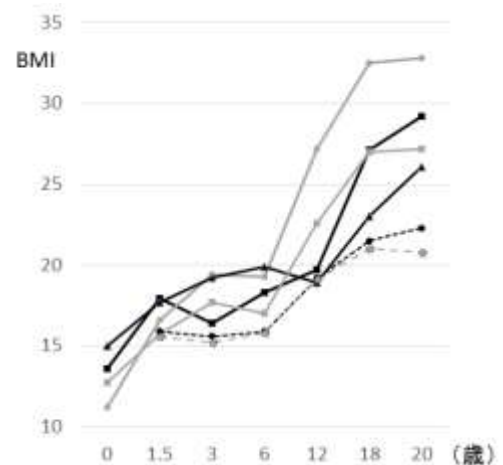
B. 研究方法

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、

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

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



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。

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、アディポシテリバウ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

Two-year interim safety and efficacy of pegvaliase in Japanese adults with phenylketonuria. Ishige M, Ito T, Hamazaki T, Kuwahara M, Lee L, Shintaku

H. Mol Genet Metab. 2023 Nov;140(3):
107697. doi:
10.1016/j.ymgme.2023.107697. Epub 2023
Sep 9.

Blood glucose trends in glycogen
storage disease type Ia: A cross-
sectional study.

Fukuda T, Ito T, Hamazaki T, Inui A,
Ishige M, Kagawa R, Sakai N, Watanabe
Y, Kobayashi H, Wasaki Y, Taura J,
Imamura Y, Tsukiuda T, Nakamura K.
J Inherit Metab Dis. 2023
Jul;46(4):618-633. doi:
10.1002/jimd.12610. Epub 2023 Jun 14

G. 知的財産権の出願・登録状況
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
ウイルソン病の成人期医療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客員教授）

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消化器内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 628 施設（診療科）より回答があり，171 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

那須野聖人（東邦大学医学部小児科学講座（大橋）助教）

横山幸世（東邦大学医学部小児科学講座（大橋）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）

星野廣樹（東邦大学医学部小児科学講座（佐倉）非常勤医師）

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 2,582 施設が調査対象となり，上記の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。

A. 研究目的

先天性銅代謝異常症であるウイルソン病は，約7割の症例が小児期に診断され，小児科医によって治療が開始される。一方で2016年度のウイルソン病全国調査の結果によると，患者の年齢は約半数が20歳以上である。そのため，小児科医では対応が困難な合併症や訴えが出現してくる可能性が考えられる。

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，特に多くの本症患者が受診対象となると考えられる消化器内科，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

全国の「消化器内科」を標榜している診療科・

C. 研究結果

調査の結果，計628施設（診療科）より回答があり，171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。

診療可能な施設が10施設以上存在するのは，大阪府，東京都ならびに福岡県であった。また岩手県と滋賀県には診療可能な施設が存在しなかった。

D. 考察

ウイルソン病は，その病態より成人期に達した場合は消化器内科の対象患者となり得る疾患と考えられる。たとえ神経障害や精神障害が症状・所見の主体であったとしても，肝障害ならびにその合併症の管理は必須であると言える。

今回の調査において，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。ただ地域による施設数の差は大きく、診療科可能な施設が存在しない県もみられた。今後は、消化器内科医師へのウイルソン病診療の啓蒙と教育ならびに情報提供が重要な課題であると考えられた。

E. 結論

成人期のウイルソン病症例を診療可能な全国の消化器内科の施設を明らかにすることができ、かな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。同時に地域での施設数の格差があることも明らかとなり、今後の課題と考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

Amemiya A, Asakura K, Nishiwaki Y, Shimizu N: Factors affecting activities of daily living among patients with Wilson disease. J Inherit Metab Dis 46: 735-743, 2023

清水教一: Wilson 病. 脳神経内科 99: 762-767, 2023

清水教一: 金属代謝異常症. 医学のあゆみ 288: 800-806, 2024

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

研究成果の刊行に関する一覧

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
清水教一	Wilson病	下畑享良	脳神経内科診断ハンドブック	中外医学社	東京都	2024	296-299
野口篤子	代謝異常症関連血球貪食症候群		別冊 血液症候群第3版	日本臨床社	東京	2024	463-7
市本景子	ミトコンドリア病、高乳酸血症 ECHS1 異常症	奥山虎之 中村公俊 村山圭	先天代謝異常症クリニカルファイル	診断と治療社	東京	2024	196-199,416
志村優	ミトコンドリア病、高乳酸血症 ミトコンドリア肝症	奥山虎之 中村公俊 村山圭	先天代謝異常症クリニカルファイル	診断と治療社	東京	2024	200-203,417
杉山洋平	ホロカルボキシラーゼ合成酵素欠損症	奥山虎之 中村公俊 村山圭	先天代謝異常症クリニカルファイル	診断と治療社	東京	2024	136-139,400
村山圭	ミトコンドリア病、高乳酸血症 Expert Overview/特殊検査実施体制	奥山虎之 中村公俊 村山圭	先天代謝異常症クリニカルファイル	診断と治療社	東京	2024	184-190,498
菊池敦生	非ケトーシス型高グリシン血症	奥山 虎之 中村 公俊 村山 圭	先天代謝異常症クリニカルファイル	診断と治療者	日本	2024	
和田陽一	ガラクトース代謝異常症	奥山 虎之 中村 公俊 村山 圭	先天代謝異常症クリニカルファイル	診断と治療者	日本	2024	
和田陽一	ガラクトース血症Ⅰ型	奥山 虎之 中村 公俊 村山 圭	先天代謝異常症クリニカルファイル	診断と治療者	日本	2024	
和田陽一	ガラクトース血症Ⅱ型	奥山 虎之 中村 公俊 村山 圭	先天代謝異常症クリニカルファイル	診断と治療者	日本	2024	

和田陽一	ガラクトース血症III型	奥山 虎之 中村 公俊 村山 圭	先天代謝異常症ク リニカルファイル	診 断 と 治 療 者	日本	2024	
和田陽一	ガラクトース血症IV型	奥山 虎之 中村 公俊 村山 圭	先天代謝異常症ク リニカルファイル	診 断 と 治 療 者	日本	2024	
濱崎考史	セピアプテリン還元酵 素(SR)欠損症	日本先天代 謝異常学会 編	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 Part2.	診 断 と 治 療 社	東京	2023	P30~35
濱崎考史	芳香族アミノ酸脱炭酸 酵素(AADC)欠損症	日本先天代 謝異常学会 編	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 Part2.	診 断 と 治 療 社	東京	2023	P36~42
濱崎考史	コハク酸セミアルデヒ ド脱水素酵素(SSADH) 欠損症	日本先天代 謝異常学会 編	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 Part2.	診 断 と 治 療 社	東京	2023	P43~47
濱崎考史	チロシン水酸化酵素 (T H) 欠損症	日本先天代 謝異常学会 編	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 Part2.	診 断 と 治 療 社	東京	2023	P48~53
伊藤 康	グルコーストランスポー ーター1 (GLUT1) 欠損症	日本先天代 謝異常学会	新生児マススクリ ーニング対象疾患 等 診療ガイドラ イン2019 Part2	診 断 と 治 療 社	東京	2023	144-153
伊藤 康	(mini column) 先天性 トランスporter異常 症	日本先天代 謝異常学会	新生児マススクリ ーニング対象疾患 等 診療ガイドラ イン2019 Part2	診 断 と 治 療 社	東京	2023	154
長尾雅悦 田中藤樹	シスチン尿症	日本先天代 謝異常学会	新生児マススクリ ーニング対象疾患 等診療ガイドライ ン2019 Part2 2 019年版未収載疾 患編	診 断 と 治 療 社	東京	2023	8-20
濱崎 考史	BH4欠損症	奥山虎之 中村公俊 村山圭	先天代謝異常症ク リニカルファイル	診 断 と 治 療 社	東京	2023	P63-66
清水教一	銅代謝異常症 (Wilson 病, Menkes病)	永田智 星野直 三牧正和 山岸敬幸	小児の治療指針	診 断 と 治 療 社	東京都	2023	553-556

清水教一	Wilson病	鈴木則宏	神経疾患診療視診	総合医学社	東京都	2023	276-281
伊藤 康	グルコーストランスポーター1欠損症とは	小坂 仁	グルコーストランスポーター欠損症に対する遺伝子治療	UMINセンター	東京	2023	Web
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	東京都	2023	261-267
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	東京都	2023	280

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
Tajima G, Aisaki J, Hara K, Tsumura M, Kagawa R, Sakura F, Sasai H, Yuasa M, Shigematsu Y, Okada, S	Using the C14:1/medium-chain acylcarnitine ratio instead of C14:1 to reduce false-positive results for very-long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency in newborn screening in Japan	International Journal of Neonatal Screening	10	15- (12ページ)	2024
Tajima G, Aisaki J, Hara K, Tsumura M, Kagawa R, Sakura F, Sasai H, Yuasa M, Shigematsu Y, Okada S.	Using the C14:1/Medium-Chain Acylcarnitine Ratio Instead of C14:1 to Reduce False-Positive Results for Very-Long-Chain Acyl-CoA Dehydrogenase Deficiency in Newborn Screening in Japan.	International Journal of Neonatal Screening	10(1)	15.	2024
Sonoda Y, Fujita A, Torio M, Mukaino T, Sakata A, Matsukura M, Yonemoto K, Hatae K, Ichimiya Y, Chong PF, Ochiai M, Wada Y, Kadoya M, Okamoto N, Murakami Y, Suzuki T, Isobe N, Shigeto H, Matsumoto N, Sakai Y, Ohga S.	Progressive myoclonic epilepsy as an expanding phenotype of NGLY1-associated congenital deglycosylation disorder: A case report and review of the literature	European Journal of Medical Genetics		104895	2024

Hijkata A, Suyama M, Kikugawa S, Matoba R, Naruto T, Enomoto Y, Kurosawa K, Harada N, Yanagi K, Kaname T, Miyako K, Takazawa M, Sasai H, Hosokawa J, Itoga S, Yamaguchi T, Kosho T, Matsubara K, Kuroki Y, Fukami M, Adachi K, Nanba E, Tsuchida N, Uchiyama Y, Matsumoto N, Nishimura K, Ohara O.	Exome-wide benchmark of difficult-to-sequence regions using short-read next-generation DNA sequencing.	Nucleic Acids Res.	52(1)	114-124	2024
清水教一	金属代謝異常症	医学のあゆみ	288	800-806	2024
Amemiya A, Keiko Asakura, Yuji Nishiwaki, Norikazu Shimizu	Factors affecting activities of daily living among patients with Wilson disease	Journal of Inherited Metabolic Disease	46	735-743	2023
Jun Kido, Johannes Häberle, TojuTanaka, Masayoshi Nagao, Yoichi Wada, ChikahikoNumakura, RyosukeBo, HiromiNyuzuki, Sumito Dateki, Shinsuke Maruyama, KeiMurayama, Shinichiro Yoshida, Kimitoshi Nakamura.	Improved sensitivity and specificity for citrin deficiency using selected amino acids and acylcarnitines in the newborn screening	Journal of Inherited Metabolic Disease		DOI: 10.1002/jimd.12673	2023
Hirokazu Kanegane, Atsuko Noguchi, Yuki Yamada, Takahiro Yasumi	Rare diseases presenting with hemophagocytic lymphohistiocytosis	Pediatrics International	65	E15516	2023
Tajima G, Hara K, Tsumura M, Kagawa R, Sakura F, Sasai H, Yuasa M, Shigematsu Y, Okada, S	Newborn screening with (C16 + C18:1)/C2 and C14/C3 for carnitine palmitoyltransferase II deficiency throughout Japan has revealed C12/C0 as an index of higher sensitivity and specificity	International Journal of Neonatal Screening	9	62- (9ページ)	2023
Konomura K, Hoshino E, Sakai K, Fukuda T, Tajima G	Development of a model for quantitative assessment of newborn screening in Japan using the Analytic Hierarchy Process	International Journal of Neonatal Screening	9	39	2023

Tajima G, Hara K, Tsumura M, Kagawa R, Sakura F, Sasai H, Yuasa M, Shigematsu Y, Okada S.	Newborn Screening with (C16 + C18:1)/C2 and C14/C3 for Carnitine Palmitoyltransferase II Deficiency throughout Japan Has Revealed C12/C0 as an Index of Higher Sensitivity and Specificity.	International Journal of Neonatal Screening	9(4)	62.	2023
Liu, Y.-S.#, Y. Wang#, X. Zhou, L. Zhang, X.-D. Gao, Y. Murakami, M. Fujita and T. Kinoshita.	Accumulated precursors of specific GPI-anchored proteins upregulate GPI biosynthesis with ARV1.	Journal of Cell Biology	222		2023
Omichi N, Kishita Y, Nakama M, Sasai H, Terazawa A, Kobayashi E, Fushimi T, Sugiyama Y, Ichimoto K, Nitta KR, Yatsuka Y, Ohtake A, Murayama K, Okazaki Y.	Novel ITPA variants identified by whole genome sequencing and RNA sequencing.	Journal of Human Genetics	68(9)	649-652	2023
Thompson, M. D., X. Li, M. Spencer-Manzon, D. M. Andrade, Y. Murakami, T. Kinoshita and T. Carpenter.	Excluding digenic inheritance of PGAP2 and PGAP3 for Mabry syndrome (OMIM 239300) patient: phenotypic spectrum associated with mutations of PGAP2 in hyperphosphatasia with mental retardation syndrome-3 (HPMRS3).	Genes	14	359	2023
Ben Ayed, I., O. Jallouli, Y. Murakami, A. Souissi, S. Mallouli, A. Bouzid, F. Kamoun, I. Elloumi, F. Frikha, A. Tlili, S. Weckhuysen, T. Kinoshita, C. Charfi Triki and S. Masmoudi.	Functional analysis of p.Arg507Trp variant of PIGT gene supporting the moderate epilepsy phenotype of mutations in the C-terminal region.	Front. Neurol.	14		2023
Murakami, Y., S. Umeshita1, K. Imanishi1, Y. Yoshioka, A. Ninomiya, T. Sunabori, S. Likhite, M. Koike, K. C. Meyer, and T. Kinoshita.	AAV-based gene therapy ameliorated central nervous system specific GPI defect in mouse models.	Molecular Therapy Methods & Clinical Development	32		2023
Murakami Y. and T. Kinoshita.	GPI anchor and its deficiency.	J. Trends Glycosci and Glycotech.,	<i>in press</i>		2023

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
小貫孝則、杉山洋平、田鹿牧子、市本景子、村山圭	当院で経験した5, 10ーメチレンテトラヒドロ葉酸還元酵素 (MTHFR) 欠損症の早期乳児発症例	日本マスキリーニング学会誌	33巻 1 号	83-88	2023
麻田智子、松山美静代、澤田浩武、宇藤山麻衣子、明利聡瑠、原圭一、但馬剛、盛武浩	新生児スクリーニングをすり抜け、横紋筋融解症を契機にカルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ2欠損症と診断された兄弟の4年間の経過	日本マスキリーニング学会誌	33(1)	59-66	2023
長尾雅悦、田中藤樹	ホモシスチン尿症スクリーニングの新たな展開	日本マスキリーニング学会誌	33(3)	31-40	2023
佐倉文祥、香川礼子、宇都宮朱里、原圭一、相崎潤子、岡田賢、但馬剛	MCAD欠損症およびVLCAD欠損症の臨床経過に関する調査	日本マスキリーニング学会誌	33(3)	358-370	2023
但馬剛	プロピオン酸血症における新生児マスキリーニングの現状と課題	特殊ミルク情報	58	8-13	2023
野口篤子	成人プロピオン酸血症におけるカルグルミン酸の継続投与	特殊ミルク情報	58	32-36	2023
但馬剛	遺伝を考える：新生児の遺伝学的検査	日本医師会雑誌	152特別号(1)	S123-S127	2023
清水教一	Wilson病	脳神経内科	99	762-767	2023
杉山洋平	【小児科学レビュー-最新主要文献とガイドライン】先先天代謝異常天代謝異常	小児科臨床	76巻4号	501-507	2023
杉山洋平、村山圭	【小児の治療指針】救急場面における初期対応 先天代謝異常症が疑われるとき	小児科診療	86巻春増刊号	68-72	2023
海老原知博、村山圭	神経・筋 ミトコンドリア病	小児科診療	86巻春増刊号	808-810	2023
市本景子、村山圭	【小児の治療指針】消化器 急性肝不全（劇症肝不全）】	小児科診療	86巻春増刊号	676-678	2023

但馬剛	小児の治療指針：新生児 マススクリーニング	小児科診療	86(増)	508-513	2023
和田陽一	ガラクトース血症	小児科診療	86	535-536	2023
和田陽一	ガラクトース血症IV型 (ガラクトースムタロー ーゼ欠損症)の発見と疾 患概念確立	日本小児科学会 雑誌	127	679-684	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号	12-17	2023
田中藤樹 長尾雅悦、小杉山 清隆	新たに追加された「ライ ソゾーム病+原発性免疫 不全+脊髄性筋萎縮症」 新生児マススクリーニン グ	札幌市医師会医 学会誌	343	113-114	2023

令和 6年 2月 27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5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の成人期にいたる診療体制構築と提供に関する研究

3. 研究者名 (所属部署・職名) 大学院生命科学研究部 ・ 教授
(氏名・フリガナ) 中村 公俊 ・ ナカムラ キミトシ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	☒	☐	☒	熊本大学	☐
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：)

(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 福島伸一

次の職員の令和5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の成人期にいたる診療体制構築と提供に関する研究

3. 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 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)	☐ 有 ☒ 無	☐		☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐ 有 ☒ 無	☐		☐
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	☐ 有 ☒ 無	☐		☐
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：)	☐ 有 ☒ 無	☐		☐

(※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：)

(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6年4月15日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人東北大学

所属研究機関長 職 名 総長

氏 名 富永 悌二

次の職員の令和5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の成人期にいたる診療体制構築と提供に関する研究

3. 研究者名 大学院医学系研究科・非常勤講師
和田 陽一・ワダ ヨウイチ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	☒	☐	☒	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 ☒ 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5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の成人期にいたる診療体制構築と提供に関する研究
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)	■	□	■	東京女子医科大学	□
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 :)

(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 5 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の成人期にいたる診療体制構築と提供に関する研究
3. 研究者名 (所属部署・職名) 小児遺伝代謝センター ・ 小児科医長
(氏名・フリガナ) 田中 藤樹 ・ タナカ トウジュ

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)	☒	☐	☒	国立病院機構北海道医療センター	☐
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：)

(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 順天堂大学
所属研究機関長 職 名 学長
氏 名 代田 浩之

次の職員の令和5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の成人期にいたる診療体制構築と提供に関する研究
3. 研究者名 (所属部署・職名) 難治性疾患診断・治療学 教授
(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)	☐	☒	☐		☐
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:)

(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 6 年 3 月 6 日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人島根大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 服部 泰直

次の職員の令和5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の成人期にいたる診療体制構築と提供に関する研究

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)	☐	☒	☐		☐
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:)

(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 6 年 3 月 12 日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 浜松医科大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 今野 弘之

次の職員の令和5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の成人期にいたる診療体制構築と提供に関する研究

3. 研究者名 (所属部署・職名) 医学部医学科寄附講座・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)	☒	☐	☒	浜松医科大学	☐
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：)

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

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人東海国立大学機構
所属研究機関長 職 名 機構長
氏 名 松尾 清一

次の職員の令和5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の成人期にいたる診療体制構築と提供に関する研究
3. 研究者名 (所属部署・職名) 岐阜大学大学院医学系研究科・特任准教授
(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)	☒	☐	☒	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	☐
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：)

(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5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の成人期にいたる診療体制構築と提供に関する研究

3. 研究者名 (所属部署・職名) 医学部小児科・教授

(氏名・フリガナ) 伊藤 哲哉 (イトウ テツヤ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	☐	☒	☐		☐
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：)

(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 南谷 佳弘

次の職員の令和5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の成人期にいたる診療体制構築と提供に関する研究
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) 野口 篤子 (ノグチ アツコ)

4. 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)	☒ ☐	☒	国立大学法人秋田大学	☐
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：)

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

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立研究開発法人国立成育医療研究センター

所属研究機関長 職 名 理事長

氏 名 五十嵐 隆

次の職員の令和5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の成人期にいたる診療体制構築と提供に関する研究
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 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)	☒ ☐	☒	国立成育医療研究センター	☐
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：)

(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 6 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5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の成人期にいたる診療体制構築と提供に関する研究

3. 研究者名 (所属部署・職名) 研究所マスキング研究室・室長

(氏名・フリガナ) 但馬 剛 (タジマ ゴウ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
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)	☒	☐	☒	国立研究開発法人 国立成育医療研究センター	☐
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 (ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針)	☒	☐	☒	国立研究開発法人 国立成育医療研究センター	☐

(※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:)

(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5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の成人期にいたる診療体制構築と提供に関する研究
3. 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)	☐	☒	☐		☐
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：)

(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6年3月18日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人千葉大学

所属研究機関長 職 名 学長代行

氏 名 中谷 晴昭

次の職員の令和5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の成人期にいたる診療体制構築と提供に関する研究

3. 研究者名 (所属部署・職名) 予防医学センター・特任教授

(氏名・フリガナ) 羽田 明・ハタ アキラ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	☒	☐	☒	医学研究院倫理審査委員会	☐
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：)

(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 6 年 4 月 3 日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人大阪大学微生物病研究所

所属研究機関長 職 名 所長

氏 名 高倉 伸幸

次の職員の令和5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の成人期にいたる診療体制構築と提供に関する研究

3. 研究者名 (所属部署・職名) 微生物病研究所・特任教授

(氏名・フリガナ) 村上 良子・ムラカミヨシコ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無 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)	☒ ☐	☒	大阪大学・微生物病研究所	☐
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: ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針)	☒ ☐	☒	大阪大学	☐

(※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:)

(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 6年 4月 5日

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5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の成人期にいたる診療体制構築と提供に関する研究

3. 研究者名 (所属部署・職名) 医学部・准教授

(氏名・フリガナ) 石毛 美夏・イシゲ ミカ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	☐	☒	☐		☐
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 ☒ 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：)

(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 6 年 3 月 27 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 5 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の成人期にいたる診療体制構築と提供に関する研究

3. 研究者名 (所属部署・職名) 医学部 ・ 客員教授

(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)	☐	☒	☐		☐
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：)

(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。