

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

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

研究代表者： 中村 公俊 熊本大学大学院生命科学研究部 教授

研究要旨

令和3年度の研究では対象となる47疾患の①ガイドラインの改訂または新規ガイドラインの作成、②移行期医療と成人期の診療体制の整備、③患者登録制度の推進と患者会の支援、④新生児代謝スクリーニングと特殊ミルク制度に関する課題整備をおこなった。ガイドラインの改訂または新規ガイドラインの作成では、21疾患の診療ガイドラインの新規作成または改定を完了し、日本先天代謝異常学会の学会査読を完了した。移行期医療と成人期の診療体制の整備について、成人患者や移行期における課題を明らかにした。その一部は改訂中のガイドラインにも反映させている。患者登録制度の推進と患者会の支援については、14疾患群70以上の疾患に対し、新規82名、総数1,731名の患者登録がなされた。さらに新生児代謝スクリーニングと特殊ミルク制度に関する課題整備については、新生児スクリーニングにおける新規の診断指標を検討したものをガイドラインに追加した。特殊ミルクによる治療の対象となる疾患、年齢などを記載した「特殊ミルク治療ガイドブック」の出版後に、その活用について学会での講演等を行い周知に努めている。患者会との連携および患者登録制度、新生児マススクリーニング、診療と患者支援、成人期の診療については、これらの疾患を統合して対応する分担研究を並行して行った。これらの成果について、研究班のホームページ（<http://plaza.umin.ac.jp/~N-HanIMD>）を作成し掲載している。これらの結果として、先天代謝異常症患者の生涯にわたる診療が可能となり、疾患登録と患者会支援が進み、新生児スクリーニングや特殊ミルクなどの課題の解決が進むと考えられる。

研究分担者

- |                           |  |
|---------------------------|--|
| ● 濱崎考史 大阪市立大学大学院医学研究科 教授  | 成育医療学 特任教授                             |
| ● 和田陽一 東北大学 病院 助教         | ● 笹井英雄 東海国立大学機構 岐阜大学大学院医学系研究科 助教       |
| ● 伊藤 康 東京女子医科大学医学部 非常勤講師  | ● 伊藤哲哉 藤田医科大学医学部 教授                    |
| ● 長尾雅悦 国立病院機構北海道医療センター 院長 | ● 児玉浩子 帝京平成大学健康科学研究科 特任教授              |
| ● 村山 圭 千葉県こども病院代謝科 部長     | ● 高橋 勉 秋田大学大学院医学系研究科小児科学 教授            |
| ● 小林弘典 島根大学医学部附属病院 検査部 講師 | ● 奥山虎之 国立成育医療研究センター臨床検査部 統括部長          |
| ● 福田冬季子 浜松医科大学医学部医学科浜松    | ● 但馬 剛 国立成育医療研究センター研究所・マススクリーニング研究室 室長 |

- 羽田 明 千葉大学 予防医学センター 特任教授
- 青天目 信 大阪大学大学院医学系研究科小児科学 講師
- 村上良子 大阪大学 微生物病研究所 特任教授
- 石毛美夏 日本大学 医学部 准教授
- 清水教一 東邦大学医学部小児科学講座 教授

#### 研究協力者

- 新宅治夫 大阪市立大学大学院医学研究科 特任教授
- 呉 繁夫 東北大学大学院医学系研究科小児病態学 教授
- 大浦敏博 仙台市立病院 臨床検査科 医師
- 菊池敦生 東北大学病院 小児科 助教
- 齋藤寧子 東北大学大学院医学系研究科小児病態学 大学院生
- 小国弘量 東京女子医科大学小児科 名誉教授
- 高橋 悟 旭川医科大学小児科 准教授
- 夏目 淳 名古屋大学大学院医学系研究科障害児(者)医療学 教授
- 柳原恵子 大阪母子医療センター小児神経科 部長
- 下野九理子 大阪大学大学院連合小児発達学研究所 准教授
- 藤井達哉 滋賀県立小児保健医療センター小児科・滋賀県病院事業庁技監
- 中務秀嗣 東京女子医科大学小児科 助教
- 田中藤樹 国立病院機構北海道医療センター小児科・臨床研究部
- 長谷川有紀 松江赤十字病院小児科 部長
- 山田健治 島根大学小児科 助教
- 大澤好充 群馬大学小児科 助教
- 伏見拓矢 千葉こども病院代謝科 医員
- 渡邊順子 久留米大学医学部質量分析医学応用研究施設/ 同小児科 准教授
- 李 知子 兵庫医科大学小児科 講師
- 坊 亮輔 神戸大学小児科 助教
- 杉江秀夫 葵町こどもクリニック 医師
- 松本英樹 東海国立大学機構 岐阜大学医学部附属病院 臨床講師
- 吾郷耕彦 東海国立大学機構 岐阜大学大

学院医学系研究科 医員

- 森 真以 東海国立大学機構 岐阜大学医学部附属病院 医員
- 大塚博樹 東海国立大学機構 岐阜大学医学部附属病院 臨床講師
- 仲間美奈 東海国立大学機構 岐阜大学医学部附属病院ゲノム疾患 遺伝子診療センター 助教
- 青山友佳 中部大学生命健康科学部生命医科学科 助教
- 中島葉子 藤田医科大学医学部小児科 講師
- 前田康博 藤田医科大学医学部共同利用研究設備サポートセンター 准教授
- 藤澤千恵 東邦大学医学部医学科 講師
- 岡山和代 帝京平成大学大学院健康科学研究科 特別研究員
- 野口篤子 秋田大学小児科 助教
- 徐 朱玟 国立成育医療研究センター 臨床検査部
- 山下和香奈 国立成育医療研究センター 臨床検査部
- 岡田 賢 広島大学大学院医系科学研究科小児科学 教授
- 香川礼子 広島大学病院小児科 助教
- 佐倉文祥 広島大学大学院医系科学研究科小児科学 大学院生
- 原 圭一 国立病院機構呉医療センター小児科 医長
- 宇都宮朱里 県立広島病院小児科 部長
- 重松陽介 福井大学医学部医学科 客員教授
- 湯浅光織 福井大学医学部小児科 特命助教
- 山口清次 島根大学医学部医学科 客員教授
- 此村恵子 国立保健医療科学院 保健医療経済評価研究センター 研究員
- 富永康仁 大阪大学連合小児発達学研究所小児科 助教
- 井上徳光 公立大学法人和歌山県立医科大学 分子遺伝学講座 教授
- 岡本伸彦 大阪府立病院機構大阪母子医療センター・遺伝診療科 研究所長
- 高橋幸利 国立病院機構 静岡てんかん・神経医療センター 院長

- 高野智圭 日本大学医学部 助教
- 市野井那津子 日本大学医学部 専修指導医
- 小川えりか 日本大学医学部 助教
- 星野廣樹 東邦大学医学部小児科学講座(佐倉) 助教
- 宇都宮真司 東邦大学医学部小児科学講座(大橋) シニアレジデント
- 林 歩実 東邦大学大学院医学研究科 大学院生
- 服部美来 東邦大学医学部小児科学講座(大橋) レジデント
- 遠藤文夫 熊本大学大学院生命科学研究部小児科学講座 名誉教授
- 松本志郎 熊本大学大学院生命科学研究部小児科学講座 准教授
- 坂本理恵子 熊本大学病院総合周産期母子医療センター 講師
- 城戸 淳 熊本大学病院小児科 講師
- 澤田貴彰 熊本大学病院小児科 診療助手

#### A. 研究目的

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

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

対象とする疾患は、フェニルケトン尿症などのアミノ酸代謝異常症、メチルマロン酸血症などの有機酸代謝異常症、脂肪酸およびカルニチン代謝異常症、尿素サイクル異常症、 $\beta$ ケトチオラーゼ欠損症などのケトン体代謝異常症、グルコーストランスポーター (GLUT) 1 欠損症、セピアプテリン還元酵素欠損症などのピオプテリン代謝障害、糖原病、ウイルソン病などの金属代謝異常症、リジン尿性蛋白不耐症、先天性葉酸吸収不全、ガラクトース-1-リン酸ウリジルトランスフェラーゼ欠損症などの糖代謝異常症、先天性胆汁酸代謝異常症、GPI 欠損症である。

令和3年度の研究では、(1) 対象となる47疾病のガイドラインの改訂または新規ガイドラインの作成、(2) 移行期医療と成人期の診療体制の整備に向けた調査と診療モデルの作成、(3) 年間82症例の新規患者登録、患者会の支援、(4) 新生児代謝スクリーニングと特殊ミルク制度に関する課題整備と診断・治療体制への提言をおこなった。さらに患者会との合同で意見交換会を開催し、ガイドラインの役割、外来診療や成人期の診療について討議をおこないガイドラインに反映させた。他の研究組織との連携では、笹井班(診療ガイドラインと遺伝子診断)、奥山班(ライソゾーム病)、村山班(ミトコンドリア病)、斯波班(脂質異常症)、但馬班(新生児マススクリーニング)などと連携できた。そして、先天代謝異常症に関わる専門医師、診断施設、学会などのオールジャパンとしての取り組みで、生涯にわたる診療支援が継続的に可能になる体制作りを目指している。

#### B. 研究方法

ここで取り上げる疾患の中でフェニルケトン尿症などのアミノ酸代謝異常症、尿素サイクル異常症の一部、メチルマロン酸血症などの有機酸血症、脂肪酸およびカルニチン代謝異常症などは全国の自治体の多くで新規に推進されている拡大新生児マススクリーニングの対象疾患になっている。

今年度の研究では

- (1) 対象となる47疾患のガイドラインの改訂または新規ガイドラインの作成
- (2) 移行期医療と成人期の診療体制の整備
- (3) 患者登録制度の推進と患者会の支援
- (4) 新生児代謝スクリーニングと特殊ミルク

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

#### （倫理面への配慮）

各研究者は施設における倫理審査をそれぞれ受けている。各研究者が本研究に参加するに当たり、所属する施設における倫理審査状況及び利益相反の管理について、施設長から報告文書で受理している。

### C. 研究結果

#### 研究班の総合的成果

##### （1）ガイドラインの作成

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

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

対象とした疾患の中で、以前作成した「新生児マススクリーニング対象疾患等ガイドライン 2019」の改訂作業に着手した。

##### （2）移行期医療と成人期の診療体制の整備に向けた調査と診療モデルの作成

移行期医療と成人期の診療体制の整備について、成人患者や移行期における課題を明らかにした。その一部はガイドラインの新規作成、改

訂作業に加筆している。また、成人期の先天代謝異常についてまとめた診療ガイドの準備として、診療ガイドライン作成時に、成人診療科が必要とする情報を選別した。

##### （3）患者登録制度の推進、患者会の支援および海外の登録制度との連携

先天代謝異常症患者登録制度（JaSMIn）の登録状況と各種研究等への利活用状況について調査した。登録患者数名、疾患数は 14 疾患群 70 以上の疾患であり、今年度に 82 名の新たな患者登録がなされた。男性が 955 名（55.2%）、女性患者は 774 名（44.7%）、不明 2 名（0.1%）であった。登録患者の平均年齢は 20.3 歳、中央値は 17 歳 0 ヶ月であり、20 歳未満の患者が 57.7%と全体の約 6 割を占めたものの、20 歳以上の成人患者は約 4 割となっていることは、成人期以降の先天代謝異常症医療への取り組みが重要であることを改めて示した。登録数を増やす方策を考えるとともに、登録情報を新規治療薬・診断法の開発、スクリーニング体制を整えるための研究に有効に利用できる方法を検討し、具体的な方法として、JaSMIn 通信特別記事リーフレットを作成し、登録患者に配布した。また、臨床調査個人票改定についての確認作業を、対象となる 31 の指定難病中 19 疾病について依頼があり対応した。トリヘプタノインの未承認薬・適応外薬の要望について研究班で検討し、日本先天代謝異常学会、有機酸と脂肪酸代謝異常症の患者家族会（ひだまりたんぼぼ）から合同で提出を行った。

##### （4）新生児代謝スクリーニングと特殊ミルク制度に関する課題整備と診断・治療体制への提言とガイドライン作成

新生児スクリーニングにおける新規の診断指標を検討し、新規作成、改訂作業中のガイドラインに反映させている。特殊ミルク供給事業においては乳業会社の負担が大きく、安定供給への課題が生じているため、他の関連学会と連携して特殊ミルク使用に関するガイドラインを作成することで安定した供給体制の構築をおこなった。特殊ミルク供給事業は幅広い分野の関連学会として、日本先天代謝異常学会のほか、日本小児神経学会、日本小児腎臓病学会、日本小児内分泌学会、日本小児栄養消化器肝臓学会、さらに日本小児科学会などと連携して、特殊ミルクの適

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

また、担当疾患の研究としては、中村は尿素サイクル異常症、先天性葉酸吸収不全、先天性胆汁酸代謝異常症について診療ガイドラインの改訂作業を進めた。JaSMIn（先天代謝異常症患者登録制度）において、尿素サイクル異常症 113 名（オルニチントランスカルバミラーゼ（OTC）欠損症：62 名、カルバモイルリン酸合成酵素 I（CPSI）欠損症：11 名、シトルリン血症：26 名、アルギニンコハク酸血症：13 名、アルギニン血症 1 名）の患者登録を達成した。さらに、特殊ミルクによる治療の対象となる疾患、年齢などを記載した「特殊ミルク治療ガイドブック」の出版後に、その活用について学会での講演等を行い周知に努めた。

これらの成果から、本研究の特色として以下の 3 つがあげられる。

①疾患ごとに成人期の診療体制の在り方に関する具体的な診療体制の供給に関する検討を進めてきた。これに基づいて小児期から成人までの幅広い年齢の患者を対象とした診断と治療に関する診療体制についてガイドラインにおいて言及した。さらに、診断についてはわが国で利用可能な診断項目を明らかにして、保険診療が可能かどうかも含めてガイドラインに記載している。そして、全国の先天代謝異常症診療の均質化を目指している。

②先天代謝異常症の専門領域の診療において、成人患者を含む問題点を明らかにし、その診療体制や社会的支援についての必要性や問題点を明らかにした。さらに、特殊ミルクや遺伝学的検査の供給体制など幅広い領域について提言をおこなっている。

③診断施設ごとの特徴や役割分担と連絡先を日本先天代謝異常学会と連携してそのホームページに掲載し、医師や患者・家族への情報提供に協力した。改訂され学会で承認を受けたガイドラインは学会ホームページに公開中である。

各分担研究者の個別研究の成果

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

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

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

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

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

村山は先天代謝異常症の患者会で構成されている第 8 回先天代謝異常症患者会フォーラムの開催を企画した。先天代謝異常症は希少疾患であり、医療者と患者が対等の立場でパートナー

シップを確立し、疾患の早期診断、早期治療、新しい治療法の開発に進んで行くことが必要である。今年度は先天代謝異常症の患者会で構成されている第 8 回先天代謝異常症患者会フォーラムの開催を企画し、2022 年 1 月 29 日に Web 配信として開催することができた。出席事前申込は、患者会 患者・家族 42 家族 49 名、製薬会社関連 71 名、医療関係者 12 名、一般 5 家族 6 名、演者、座長、スタッフ 13 名の合計 151 名であった。Zoom 参加者 60 名、YouTube のべ再生回数 136 回となった。今後も先天代謝異常症の研究は患者会との綿密な協力のもと実施する意義は十分にあると考えられた。

小林は脂肪酸カルニチン代謝異常症における 2019 年のガイドライン改訂以降の新たな知見や診療の質向上に資すると考えられる情報等を整理した。わが国では、NBS 開始後の診断例で、NBS 前には報告されていない遺伝子変化のアレル頻度が 37.5%であること、とりわけ p.C607S は日本人に特有の好発変異であり、そのアレル頻度は 18.8%である事が明らかになった。VLCAD 欠損症は NBS 開始後の軽症例増加が報告されており、情報集積が必要である。また、VLCAD 欠損症は成人期においても横紋筋融解症などの骨格筋症状に難渋する症例が多いことが明らかになった。指定難病への追加が望まれる。米国、欧州では長鎖脂肪酸代謝異常症の治療薬として奇数鎖中鎖脂肪酸(トリヘプタノイン)に関する治療成績が報告された。低血糖などの小児期に問題となる臨床像を改善するのみならず、成人期の筋症状の改善にも寄与する可能性が示唆されており、国内での早期導入が望まれると考えられた。

福田は糖原病に対するエビデンスに基づいた診療の均てん化を目的とし、ガイドラインの改訂を行った。本年度は、改訂に向けたクリニカルクエスチョン(CQ)を抽出した。肝腫瘍や腎機能障害などの長期合併症や、肝型糖原病に対する持続血糖モニタリングなど、現在の治療下で残されている課題や、新しい血糖モニタリングに関する CQ を抽出した。また、現在の治療下では、多臓器にわたる長期的な合併症が高率に出現するため、食事療法が中心となる小児期の診療に加え、成人期の診療を均てん化することも重要

な課題であると考え、成人期のガイドライン案を作成した。先天代謝異常症を専門とする医師と、多くの成人診療科との連携が重要である。他の疾患と同様、糖原病においても、遺伝子をターゲットにした治療薬の開発が期待されている。治療の進歩に伴い、ガイドラインを常にアップデートする必要があると考えられた。

笹井は新生児マススクリーニング(NBS)対象疾患に対し、**genotype-phenotype correlation**の情報を蓄積してエビデンス創出をしていくために、難病プラットフォームを用いた患者登録制度の準備を進めた。また、先天性ケトン体代謝異常症については、エビデンスを創出して今後のガイドラインに反映させるべく、引き続き症例解析を継続し論文報告を行なった。全国の研究協力者によるレジストリー運営システムを準備しており、令和3年度はパイロット的に17症例の登録を行った。今後、患者登録を積極的実施し、登録数を増加させていく予定である。先天性ケトン体代謝異常症の調査研究においては、ケトン体利用障害をきたす $\beta$ ケトチオラーゼ欠損症において、その責任遺伝子であるACAT1のAlu配列とエクソスキップの関連についての解析を行いAll Lifeに報告を行った。さらに、ACAT1ノックアウトマウスの作成を行い、現在その詳細な病態解析を進めている。また、ケトン体産生障害をひきおこすHMG-CoA合成酵素欠損症に関して、国内で報告された複数の新規症例の変異について、*in vitro*で大腸菌を用いたタンパク精製と機能解析を行い**genotype**との関連を検討した。それらを報告すべく準備を進めた。

伊藤(哲)は有機酸代謝異常症について患者登録の推進と家族会の支援を行っており、JaSMInへの登録や、患者会フォーラムの開催に協力した。メチルマロン酸血症酵素活性測定について、今年度9件の測定依頼を受け、その内訳は重症例2例、軽症例6例、ビタミンB12反応型1例であった。臨床症状との比較を行いつづれも妥当な酵素活性結果であることを確認した。

特殊ミルク供給に関しては、本研究班のワーキンググループとして、日本先天代謝異常学会、小児内分泌学会、小児腎臓病学会、小児神経学会、小児栄養消化器肝臓学会の各代表により策定し、日本小児医療保健協議会治療用ミルク安定供給

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

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

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

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

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

奥山は先天代謝異常症患者登録制度 (JaSMIn) の登録状況と各種研究等への利活用状況について調査した 2022 年 3 月 1 日時点で 14 疾患群 70 以上の疾患に対し、計 1,731 名の患者登録があった。前年同月以降の 1 年間で得られた新規登録患者は 82 名であった。登録者の性別は男性が 955 名 (55.2%)、女性患者は 774 名 (44.7%)、不明 2 名 (0.1%) であった。なお、登録患者の平均年齢は 20.3 歳、中央値は 17 歳 0 ヶ月であり、20 歳未満の患者が 57.7% と全体の約 6 割を占めた登録患者へのフィードバックとして、専用 HP、JaSMIn 通信 (メールマガジン) のツールを活用し、定期的な情報提供を継続的に行った。専用 HP では、2 ヶ月に 1 回、JaSMIn の登録状況を解析、その結果を公開し、月 1 回、専門医が作成した特別記事を公開、その他に、登録情報を利用した研究の進捗や結果、患者家族会、関連学会、セミナー等についての情報を公開した。また、これらの更新情報について、月 1 回、メールアドレスの登録のある患者、家族を対象に、JaSMIn 通信 (メールマガジン) を発行、情報提供を行った。これらの継続的な活動の結果、JaSMIn 事務局から何らかの手段で連絡が可能な登録患者は、全体の 99.0% となった。

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

脂肪酸代謝異常症の確定診断データ集積、新規スクリーニング対象疾患を選定するための評価基準の策定をあわせておこない、専門家集団

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

羽田は千葉県全体を対象とした新生児マススクリーニングの新規項目として脊髄性筋萎縮症の実装研究を経て、有料事業として運用した。特に問題なく運用できたので、2022 年度からは原発性免疫不全症のスクリーニングを加えることを計画し、実施体制が整った。かずさ DNA 研究所遺伝子検査室と連携し、保険収載および保険未収載疾患の一部の解析結果へのコメント記載を担当するとともに、新規検査項目の提案と今後の課題を検討した。成人移行期医療として、千葉県こども病院遺伝科からちば県民保健予防財団遺伝子診療科への 20 歳代患者、合計 7 名の移行を実施し、障害者年金の更新などに対応した。

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

村上是先天性 GPI (Glycosylphosphatidylinositol) 欠損症 (IGD) について PIGV、PIGK 欠損症症例の診断を行い、そのうちの PIGK 欠損症は国内で初めての症例であった。GPI 生合成に関わる遺伝子として ARV1 と CPLTM1L が新たに同定されて 30 遺伝子となりそのうち 24 種類の遺伝子変異による IGD が報告されている。先天性糖鎖異常症について SRL 社での FACS 解析と母子医療センターでの糖鎖分析によるスクリーニングを実施し、陽性例についてかずさ DNA 研究所での遺伝子解析による責任遺伝子の同定を行った。遺伝子パネル検査による遺伝子解析が保険収載されたため、今後はスクリーニングに必要な検査を保険収載するために、トランスフェリンの糖鎖解析検査のエス・アール・

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

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

清水は通院している成人期ウイルソン病症例116症例に対し、他科受診に関する情報を検討した。成人後に受診医療機関の変更が必要となった者は7名で、就学や就労による転居、前医小児科での継続受診困難などの理由であった。成人期のウイルソン病症例に対する診療に際しては、消化器内科や精神科などと十分な連携を取っていくことが重要であると考えられた。全国のウイルソン病患者診療可能医療機関リストはその一助となると期待される。

#### D. 考察

令和3年度の研究では、平成29年度～令和元年度の研究において、先天代謝異常症に対する「新生児マススクリーニング対象疾患等診療ガイドライン2019」を出版した際に対象となった25疾病+2病態のガイドラインの改定に着手し、さらにそれ以外の21疾病のガイドラインを作成し、学会査読を完了した。

ガイドライン策定上の問題点はいくつかある。まず、先天代謝異常症ほどの疾患をとっても、極めて稀である一方で、疾患数が極めて多い。したがって、エビデンスレベルの高い情報はほとんどない。また、これらの疾患の診療に従事する専門医師の数は少ない。したがって、コンセンサスを共有すべき専門家数が少ない。このような背

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

また、特殊ミルクの安定供給に関わる課題の整理は、本研究班の主たる研究領域である先天代謝異常症以外に、小児神経、小児腎臓病、小児内分泌、小児栄養消化器肝臓など、さまざまな領域の研究者が共同で検討する必要がある。これらの関連学会から研究協力者を得たことで、令和2年度に出版した「特殊ミルク治療ガイドブック」に準拠した使用を推奨しており、実際に治療用ミルクを供給している特殊ミルク事務局では、このガイドブックの適応であることを確認して供給を行っている。本研究班ではこれらの成果の出版や学会ホームページ等での公開を行っており、「新生児マススクリーニング対象疾患等診療ガイドライン2019」は、本研究班のホームページ <http://plaza.umin.ac.jp/~N-HanIMD/> と、日本先天代謝異常学会ホームページからダウンロードすることが可能である。先天代謝異常症の診療や特殊ミルク治療の均てん化に役立つことが考えられる。

#### E. 結論

「新生児マススクリーニング対象疾患等診療ガイドライン2019」として発行した診療・治療ガイドラインに続いて、21疾患のガイドラインの日本先天代謝異常学会の査読を完了した。令和4年度中に発刊予定である。ホモシスチン尿症に関して、このガイドラインに基づき病型分類や診断基準、重症度を見直し疾患個票の改訂も行った結果、令和3年度に指定難病に追加認定（指定難病337）された。さらに、特殊ミルク治療ガイドブックの適応に基づいた特殊ミルクの供給について周知に努めている。特殊ミルクの安定供給につながる成果と考えられる。これらの結果として、先天代謝異常症患者の生涯にわたる診療が可能となり、疾患登録と患者会支援が進み、新生児スクリーニングや特殊ミルク

などの課題の解決が進むと考えられる。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Kido, J, Matsumoto, S, Ito, T, Hirose, S, Fukui, K, Kojima-Ishii, K, Mushimoto, Y, Yoshida, S, Ishige, M, Sakai, N, Nakamura, K. Physical, cognitive, and social status of patients with urea cycle disorders in Japan. *Molecular Genetics and Metabolism Reports* 2021; 27
- 2) Kido J, Matsumoto S, Häberle J, Nakajima Y, Wada Y, Mochizuki N, Murayama K, Lee T, Mochizuki H, Watanabe Y, Horikawa R, Kasahara M, Nakamura K Long-term outcome of urea cycle disorders: Report from a nationwide study in Japan *J Inherit Metab Dis.* 2021 Jul;44(4):826-837. doi: 10.1002/jimd.12384. Epub 2021 Apr 18. DOI: 10.1002/jimd.12384
- 3) Kohrogi K, Hino S, Sakamoto A, Anan K, Takase R, Araki H, Hino Y, Araki K, Sato T, Nakamura K, Nakao M. LSD1 defines erythroleukemia metabolism by controlling the lineage-specific transcription factors GATA1 and C/EBP $\alpha$ . *Blood Adv.* 2021 May 11;5(9):2305-2318. doi: 10.1182/bloodadvances.2020003521.
- 4) Kido J, Matsumoto S, Häberle J, Inomata Y, Kasahara M, Sakamoto S, Horikawa R, Tanemura A, Okajima H, Suzuki T, Nakamura K Role of liver transplantation in urea cycle disorders: Report from a nationwide study in Japan. *J Inherit Metab Dis.* 2021 Nov;44(6):1311-1322. doi: 10.1002/jimd.12415.
- 5) Hama R, Kido J, Sugawara K, Nakamura T, Nakamura K Hyperprolinemia type I caused by homozygous p.T466M mutation in *PRODH*. *Hum Genome Var.* 2021 Jul 20;8(1):28. doi: 10.1038/s41439-021-00159-5.
- 6) Kido J, Matsumoto S, Takeshita E, Hayasaka C, Yamada K, Kagawa J, Nakajima Y, Ito T, Iijima H, Endo F, Nakamura K Current status of surviving patients with arginase 1 deficiency in Japan. *Mol Genet Metab Rep.* 2021 Oct 1;29:100805. doi: 10.1016/j.ymgmr.2021.100805.
- 7) 109. Kinoshita Y, Momosaki K, Matsumoto S, Murayama K, Nakamura K Severe metabolic acidosis with cardiac involvement in DNMI1L-related mitochondrial encephalopathy. *Pediatr Int.* 2022 Jan;64(1):e14879. doi: 10.1111/ped.14879.
- 8) Iwai M, Yoshimatsu H, Naramura T, Imamura H, Nakamura T, Sakamoto R, Inoue T, Tanaka K, Matsumoto S, Nakamura K, Mitsubuchi H Procalcitonin is associated with postnatal respiratory condition severity in preterm neonate. *Pediatr Pulmonol.* 2022 Jan 22. doi: 10.1002/ppul.25846. Online ahead of print.
- 9) Kido J, Häberle J, Sugawara T, Tanaka T, Nagao M, Sawada T, Wada Y, Numakura C, Murayama K, Watanabe Y, Kojima-Ishii K, Sasai H, Kosugiyama K, Nakamura K Clinical manifestation and long-term outcome of citrin deficiency: Report from a nationwide study in Japan. *J Inherit Metab Dis.* 2022 Feb 10. doi: 10.1002/jimd.12483. Online ahead of print.
- 10) Katayama D, Baba H, Kuwabara T, Kido J, Mitsubuchi H, Matsumoto S, Nakamura K SGLT2 inhibition alleviated hyperglycemia, glucose intolerance, and dumping syndrome-like symptoms in a patient with glycogen storage disease type Ia: a case report. *J Med Case Rep.* 2021 Feb 16;15(1):75. doi: 10.1186/s13256-020-02658-5.
- 11) Kashiki T, Kido J, Momosaki K, Kusunoki S, Ozasa S, Nomura K, Imai-Okazaki A, Tsuruoka T, Murayama K, Koga Y, Nakamura K Mitochondrial DNA depletion syndrome with a mutation in *SLC25A4* developing epileptic encephalopathy: A case report. *Brain Dev.* 2022 Jan;44(1):56-62. doi:

- 10.1016/j.braindev.2021.08.005.Kinoshita Y, Momosaki K, Matsumoto S, 79.
- 12) Shintaku H, Ohura T, Takayanagi M, Kure S, Owada M, Matsubara Y, et al. Guide for diagnosis and treatment of hyperphenylalaninemia. *Pediatrics International*. 2021;63(1):8-12.
  - 13) Odagiri S, Kabata D, Tomita S, Kudo S, Sakaguchi T, Nakano N, et al. Clinical and Genetic Characteristics of Patients with Mild Hyperphenylalaninemia Identified by Newborn Screening Program in Japan. *International Journal of Neonatal Screening*. 2021;7(1):17.
  - 14) 濱崎考史. 【新生児マススクリーニングと治療の最前線】フェニルケトン尿症. *遺伝子医学*. 2021;11(3):33-40.
  - 15) 濱崎考史. 【新ガイドラインの理解を深める新生児マススクリーニング】総論 アミノ酸代謝異常症. *小児科診療*. 2021;84(2):157-162.
  - 16) 濱崎考史. 【周産期医学必修知識(第9版)】先天性アミノ酸代謝異常症. *周産期医学*. 2021;51(増刊):901-904.
  - 17) 濱崎考史. 【みんなで役立てよう 新生児スクリーニング検査】ろ紙法による新生児スクリーニング 対象疾患の診療 アミノ酸代謝異常症. *周産期医学*. 2021;51(2):181-184.
  - 18) 新宅治夫, 岡本駿吾, 濱崎考史. 【私の処方2021】内分泌・代謝疾患の処方 有機酸代謝異常症. *小児科臨床*. 2021;74(増刊):1934-1938.
  - 19) 新宅治夫. 先天性代謝異常症の栄養食事指導について メチルマロン酸血症と尿素サイクル異常症を中心に. *New Diet Therapy*. 2021;37(2):99.
  - 20) Wada, Y., Arai - Ichinoi, N., Kikuchi, A. & Kure, S.  $\beta$  - Galactosidase therapy can mitigate blood galactose elevation after an oral lactose load in galactose mutarotase deficiency. *J Inherit Metab Dis* (2021) doi:10.1002/jimd.12444.
  - 21) Norioka R, Tobisawa S, Nishigori R, Kuhara T, Yazaki M, Nagao M, Ohura T, Takai Y, Funai A, Miyamoto K, Kawata A, Takahashi K. Saccharopinuria accompanied by hyperammonemia and hypercitrullinemia presented with elderly-onset epilepsy, progressive cognitive decline, and gait ataxia. *Intractable & Rare Diseases Research* 2021;10:126-130.
  - 22) 石川貴雄、吉永美和、和田光祐、野町祥介、細海伸仁、山口 亮、長尾雅悦、田中藤樹、小杉山清隆. 新生児マススクリーニング代謝異常症検査結果 (2020 年度). 札幌市衛生研究所年報 第 48 号 2021;48:42-48.
  - 23) Takahashi Y, Ota A, Tohyama J, Kirino T, Fujiwara Y, Ikeda C, Tanaka S, Takahashi J, Shinoki T, Shiraga H, Inoue T, Fujita H, Bonno M, Nagao M, Kaneko H. Different pharmacoresistance of focal epileptic spasms, generalized epileptic spasms, and generalized epileptic spasms combined with focal seizures. *Epilepsia Open* 2022;7:85-97.
  - 24) 小杉山清隆、白石秀明、長尾雅悦、田中藤樹、石川貴雄、吉永美和、和田光祐、野町祥介、細海伸仁、山口 亮、松本志郎、城戸淳 アルギニノコハク酸単独の上昇を認めたアルギニノコハク酸尿症の新生児マススクリーニング発見例 *日本マススクリーニング学会誌* 2021; 31:317-325
  - 25) 長尾雅悦. アミノ酸代謝異常症 糖尿病・内分泌代謝科 2021; 53: 362-369
  - 26) Kido J, Häberle J, Sugawara K, Tanaka T, Nagao M, Sawada T, Wada Y, Numakura C, Murayama K, Watanabe Y, Kojima-Ishii K, Sasai H, Kosugiyama K, Nakamura K. Clinical manifestation and long-term outcome of citrin deficiency: Report from a nationwide study in Japan. *J Inherit Metab Dis*. 2022; doi:10.1002/jimd.12483
  - 27) 小林 弘典, 大澤 好充. 新生児マススクリーニングと治療の最前線: VLCAD 欠損症. *遺伝子医学* 11 卷 3 号 Page56-60(2021.07)
  - 28) 松井 美樹, 小林 弘典. 治療可能な先天代謝異常症を診断しよう!: 診断のポイント 脂肪酸代謝異常症. *小児科診療* 84 卷 12 号 Page1769-1774(2021.12)
  - 29) Bo R, Awano H, Yamada K, Ooi M, Okata Y, Bitoh Y, Mizobuchi S, Iijima K. The

- perioperative transition of serum biomarkers of a 1.5-year-old boy with very-long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. *Mol Genet Metab Rep.* 2021 Apr 19;27:100760. doi: 10.1016/j.ymgmr.2021.100760. PMID: 33996489; PMCID: PMC8086129.
- 30) 山田健治. 脂肪酸代謝異常症に対するベザフィブラートの有効性. *糖尿病・内分泌代謝科*, 53(4):438-444,2021. 科学評論社.
- 31) Yoshimitsu Osawa, Hironori Kobayashi, et.al. The frequencies of very long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency genetic variants in Japan have changed since the implementation of expanded newborn screening. *Molecular Genetics and Metabolism*, in-press. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2022.03.009>
- 32) Sugihara K, Yuasa M, Isozaki Y, Hata I, Ohshima Y, Hamazaki T, Kakiuchi T, Arao M, Igarashi N, Kotani Y, Fukuda T, Kagawa R, Tajima G, Shigematsu Y. Severity estimation of very-long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency via <sup>13</sup>C-fatty acid loading test. *Pediatr Res.* 2022 Online ahead of print. PMID: 35136200
- 33) Hiraide T, Masunaga Y, Honda A, Kato F, Fukuda T, Fukami M, Nakashima M, Saitsu H, Ogata T. Retrotransposition disrupting EBP in a girl and her mother with X-linked dominant chondrodysplasia punctata. *J Hum Genet.* 2022. Online ahead of print. PMID: 34999728
- 34) Mori T, Ishikawa A, Shigetomi H, Fukuda T, Sugie H. A novel PHKA2 variant in a Japanese boy with glycogen storage diseases type IXa. *Pediatr Int.* 2022;64(1):e14839. Epub 2021 PMID: 34837663
- 35) Munekane A, Ohsawa Y, Fukuda T, Nishimura H, Nishimatsu SI, Sugie H, Saito Y, Nishino I, Sunada Y. Maximal Multistage Shuttle Run Test-induced Myalgia in a Patient with Muscle Phosphorylase B Kinase Deficiency. *Intern Med.* 2021. Online ahead of print. PMID: 34615823.
- 36) Hiraide T, Tanaka T, Masunaga Y, Ohkubo Y, Nakashima M, Fukuda T, Ogata T, Saitsu H. Global developmental delay, systemic dysmorphism and epilepsy in a patient with a de novo U2AF2 variant. *J Hum Genet.* 2021;66:1185-1187.
- 37) Hiraide T, Yamoto K, Masunaga Y, Asahina M, Endoh Y, Ohkubo Y, Matsubayashi T, Tsurui S, Yamada H, Yanagi K, Nakashima M, Hirano K, Sugimura H, Fukuda T, Ogata T, Saitsu H.\* Genetic and phenotypic analysis of 101 patients with intellectual disability using 3 whole-exome sequencing *Clin Genet.* 2021;100:40-50.
- 38) Saida K, Fukuda T, Scott DA, Sengoku T, Ogata Nicosia A, K, Hernandez-Garcia A, Lalani S A, Azamian M S, Streff H, Liu P, Dai H, Mizuguchi T, Miyatake S, Sengoku T, Ogata T, Mizuguchi S, Miyatake M, Asahina T, Ogata N, Miyake, Asahina M, Ogata T, Miyake N, Matsumoto N\*. OTUD5 variants associated with X-linked intellectual disability and congenital malformation. *Front. Cell Dev. Biol. - Developmental Epigenetics* doi: 10.3389/fcell.2021.631428 . 2021.
- 39) Nakama M., Otsuka H., Sasai H., Ohnishi H., Morishige K.-I.: A short sequence within AluSx induces downstream exon skipping in an ACAT1 minigene model. *All Life.* 14(1), 869-873, (2021)
- 40) Shimozawa N., Takashima S., Kawai H., Kubota K., Sasai H., Orii K., Ogawa M., Ohnishi H.: Advanced Diagnostic System and Introduction of Newborn Screening of Adrenoleukodystrophy and Peroxisomal Disorders in Japan. *Int J Neonatal Screen.* 7(3), 58, (2021).
- 41) Matsumoto H., Kawashima N., Yamamoto T., Nakama M., Otsuka H., Ago Y., Sasai H., Kubota K., Ozeki M., Kawamoto N., Esaka Y., Ohnishi H.: In vitro functional

- analysis of four variants of human asparagine synthetase. *J Inherit Metab Dis.* 44(5), 1226-1234, (2021).
- 42) Kido J., Mitsubuchi H., Watanabe T., Sugawara K., Sasai H., Fukao T., Nakamura K.: A female patient with GSD IXc developing multiple and recurrent hepatocellular carcinoma: a case report and literature review. *Hum Genome Var.* 8(1), 45, (2021).
- 43) Tajima G., Kagawa R., Sakura F., Nakamura-Utsunomiya A., Hara K., Yuasa M., Hasegawa Y., Sasai H., Okada S.: Current Perspectives on Neonatal Screening for Propionic Acidemia in Japan: An Unexpectedly High Incidence of Patients with Mild Disease Caused by a Common PCCB Variant. *Int J Neonatal Screen.* 7(3), 35, (2021).
- 44) Miyazaki T., Ozeki M., Sasai H., Ohnishi H.: Propranolol for infantile hemangiomas with hyperinsulinemic hypoglycemia. *Pediatr Int.* 63(6), 724-725, (2021).
- 45) Kido J., Haberle J., Sugawara K., Tanaka T., Nagao M., Sawada T., Wada Y., Numakura C., Murayama K., Watanabe Y., Kojima-Ishii K., Sasai H., Kosugiyama K., Nakamura K.: Clinical manifestation and long-term outcome of citrin deficiency: Report from a nationwide study in Japan. *J Inherit Metab Dis.* Epub 2022 Feb 25, 431-444, (2022).
- 46) Nohara F., Tajima G., Sasai H., Makita Y.: MCAD deficiency caused by compound heterozygous pathogenic variants in ACADM. *Hum Genome Var.* 9(1), 2, (2022).
- 47) Osawa Y., Kobayashi H., Tajima G., Hara K., Yamada K., Fukuda S., Hasegawa Y., Aisaki J., Yuasa M., Hata I., Okada S., Shigematsu Y., Sasai H., Fukao T., Takizawa T., Yamaguchi S., Taketani T.: The frequencies of very long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency genetic variants in Japan have changed since the implementation of expanded newborn screening. *Mol Genet Metab.* Online ahead of print. (2022 Mar 25), (2022).
- 48) Sasai H., Goto H., Kawashiri M., Kuwahara T.: Long QT as a first sign for propionic acidemia in a 10-year-old girl. *Pediatr Int.* 64(1), e14752, (2022).
- 49) 横井あずさ, 横山能文, 篠田優, 原晃啓, 篠田邦大, 松本英樹, 笹井英雄, 堀友博, 久保田一生, 大西秀典, 高島茂雄, 下澤伸行: 小児大脳型発症前に診断し、極めて早期に造血幹細胞移植を施行できた、小児大脳型副腎白質ジストロフィーの一例. *日本マススクリーニング学会誌.* 31(1), 59-67 (2021)
- 50) Fujisawa C, Kodama H, Sato Y, Mimaki M, Yagi M, Awano H3, Matuo M, Shintaku H, Yoshida S, Takayanagi M, Kubota M, Takahashi A, Akasaka Y: Early clinical signs and early treatment in patients with Menkes disease. *Mol Genet Metab Rep.* 2022; 31: 100849. doi: 10.1016/j.ymgmr.2022.100849.
- 51) Yamagishi T, Kudo T, Oyumi M, Sakamoto Y, Takahashi K, Akashi T, Kobayashi S, Kawakami T, Goda H, Sato Y, Mimaki M, Kodama H, Munakata M, Makino K, Takahashi H, Fukami T, Ito K: Pharmacokinetics of CuGTSM, a Novel Drug Candidate in a Mouse Model of Menkes Disease. *Pharm Res* 2021; 38: 1335-1340.
- 52) Kodama H, Anan Y, Izumi Y, Sato Y, Ogra Y : Copper and zinc concentrations in the breast milk of mothers undergoing treatment for Wilson ' s disease: a prospective study. *BMJ Paediatrics Open.* 2021. e000948. doi:10.1136/bmjpo-2020-00094.
- 53) 児玉浩子, 岡山和代: (Wilson 病) 患者アンケート調査からみた移行期医療の課題. *肝胆膵* 2021; 82: 406-412.
- 54) Ohira M, Kikuchi E, Mizuta S, Yoshida N, Onodera M, Nakanishi M, Okuyama T, Mashima R. Production of therapeutic iduronate-2-sulfatase enzyme with a novel single-stranded RNA virus vector. *Genes Cells.* 2021 Nov;26(11):891-904.
- 55) Koto Y, Sakai N, Lee Y, Kakee N, Matsuda

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

- 70) Tanigawa J, Nabatame S, Tominaga K, Nishimura Y, Maegaki Y, Kinoshita T, Murakami Y, Ozono K. High-dose pyridoxine treatment for inherited glycosylphosphatidylinositol deficiency. *Brain Dev* 43(6):680-7, 2021.
- 71) Kimizu T, Ida S, Okamoto K, Awano H, Niba ETE, Wijaya YOS, Okazaki S, Shimomura H, Lee T, Tominaga K, Nabatame S, Saito T, Hamazaki T, Sakai N, Saito K, Shintaku H, Nozu K, Takeshima Y, Iijima K, Nishio H, Shinohara M. Spinal Muscular Atrophy: Diagnosis, Incidence, and Newborn Screening in Japan. *Int J Neonatal Screen* 3(45):45, 2021.
- 72) Itai T, Miyatake S, Taguri M, Nozaki F, Ohta M, Osaka H, Morimoto M, Tandou T, Nohara F, Takami Y, Yoshioka F, Shimokawa S, Okuno-Yuguchi J, Motobayashi M, Takei Y, Fukuyama T, Kumada S, Miyata Y, Ogawa C, Maki Y, Togashi N, Ishikura T, Kinoshita M, Mitani Y, Kanemura Y, Omi T, Ando N, Hattori A, Saitoh S, Kitai Y, Hirai S, Arai H, Ishida F, Taniguchi H, Kitabatake Y, Ozono K, Nabatame S, Smigiel R, Kato M, Tanda K, Saito Y, Ishiyama A, Noguchi Y, Miura M, Nakano T, Hirano K, Honda R, Kuki I, Takanashi JI, Takeuchi A, Fukasawa T, Seiwa C, Harada A, Yachi Y, Higashiyama H, Terashima H, Kumagai T, Hada S, Abe Y, Miyagi E, Uchiyama Y, Fujita A, Imagawa E, Azuma Y, Hamanaka K, Koshimizu E, Mitsuhashi S, Mizuguchi T, Takata A, Miyake N, Tsurusaki Y, Doi H, Nakashima M, Saitsu H, Matsumoto N. Prenatal clinical manifestations in individuals with COL4A1/2 variants. *J Med Genet* 58(8):505-13, 2021.
- 73) Yoshitomi S, Hamano SI, Hayashi M, Sakuma H, Hirose S, Ishii A, Honda R, Ikeda A, Imai K, Jin K, Kada A, Kakita A, Kato M, Kawai K, Kawakami T, Kobayashi K, Matsuishi T, Matsuo T, Nabatame S, Okamoto N, Ito S, Okumura A, Saito A, Shiraishi H, Shirozu H, Saito T, Sugano H, Takahashi Y, Yamamoto H, Fukuyama T, Kuki I. Current medico-psycho-social conditions of patients with West syndrome in Japan. *Epileptic Disord* 23(4):579-89, 2021.
- 74) Kubota T, Nabatame S, Sato R, Hama M, Nishiike U, Mochizuki H, Takahashi MP, Takeshima T. Hemiplegic migraine type 2 caused by a novel variant within the P-type ATPase motif in ATP1A2 concomitant with a CACNA1A variant. *Brain Dev* 43(9):952-7, 2021.
- 75) Nabatame S. The anatomical and functional rationale for conducting dysphagia rehabilitation. *Pediatr Int* 24(1):e15091, 2022.
- 76) Inoue Y, Hamano SI, Hayashi M, Sakuma H, Hirose S, Ishii A, Honda R, Ikeda A, Imai K, Jin K, Kada A, Kakita A, Kato M, Kawai K, Kawakami T, Kobayashi K, Matsuishi T, Matsuo T, Nabatame S, Okamoto N, Ito S, Okumura A, Saito A, Shiraishi H, Shirozu H, Saito T, Sugano H, Takahashi Y, Yamamoto H, Fukuyama T, Kuki I. Burden of seizures and comorbidities in patients with epilepsy: a survey based on the tertiary hospital-based Epilepsy Syndrome Registry in Japan. *Epileptic Disord* 24(1):82-94, 2022.
- 77) Satomura Y, Bessho K, Nawa N, Kondo H, Ito S, Togawa T, Yano M, Yamano Y, Inoue T, Fukui M, Onuma S, Fukuoka T, Yasuda K, Kimura T, Tachibana M, Kitaoka T, Nabatame S, Ozono K. Novel gene mutations in three Japanese patients with ARC syndrome associated mild phenotypes: a case series. *J Med Case Rep* 16(1):60, 2022.
- 78) Kishimoto K, Nabatame S, Kagitani-Shimono K, Kato M, Tohyama J, Nakashima M, Matsumoto N, Ozono K. Ketogenic diet for focal epilepsy with SPTAN1 encephalopathy. *Epileptic Disord* in press

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

2. 学会発表

- 1) 濱崎考史. 新生児スクリーニングの温故知新～PKUからの学びを未来に生かす. 特別講演: 第 445 回日本小児科学会京都地方会 2021 年 6 月 (京都).
- 2) 濱崎考史, 酒井規夫, 位田忍, 藤田宏, 酒本和也, 新宅治夫. 大阪地域における拡大新生児スクリーニングの経過報告. 日本マス・スクリーニング学会. 2021 年 9 月 (千葉)
- 3) 濱崎考史, 坂口知子, 中野紀子, 新宅治夫. 成人フェニルケトン尿症患者に対する BH4・1 週間投与試験のまとめ. 日本マス・スクリーニング学会. 2021 年 9 月 (千葉)
- 4) ガラクトース血症 IV 型における乳糖分解酵素剤の血中ガラクトース上昇抑制効果に関して、2022 年度に国内学会および国際学会での発表を予定している。
- 5) 長尾雅悦 (NHO 北海道医療センター小児科・臨床研究部) 重富浩子 (道立子ども総合医療・療育センター小児科)、坪田朋佳 (市立稚内病院小児科)、田中藤樹 (NHO 北海道医療センター小児科・臨床研究部). テトラヒドロピオプテリン反応性 Phenylalanine hydroxylase 欠損症における治療戦略. 第 62 回日本先天代謝異常学会 (2021.11.4-6.名古屋)
- 6) 田中藤樹、小林誠司、長尾雅悦 (NHO 北海道医療センター小児科・臨床研究部). 哺乳不良、難治性皮疹が遷延しているプロピオン酸血症 Y435C ヘテロ症例. 第 62 回日本先天代謝異常学会 (2021.11.4-6.名古屋)
- 7) 三浦真之、花井潤師、田中稔泰 (北海道薬剤師会公衆衛生検査センター)、長尾雅悦、田中藤樹 (NHO 北海道医療センター小児科・臨床研究部)、小杉山清隆 (北海道大学小児科). 北海道におけるライソゾーム病スクリーニングの検査実績. 第 48 回日本マススクリーニング学会 (2021.9.17-18.千葉)
- 8) 田中藤樹、長尾雅悦 (NHO 北海道医療センター小児科・臨床研究部)、吉永美和、石川貴雄、和田光祐、野町祥介、細海伸仁 (札幌市衛生研究所) GALM 欠損症の姉弟例. 第 48 回日本マススクリーニング学会 (2021.9.17-18.千葉)
- 9) 小杉山清隆、白石秀明 (北海道大学小児科)、田中藤樹、長尾雅悦 (NHO 北海道医療センター小児科・臨床研究部)、石川貴雄、吉永美和、野町祥介、細海伸仁 (札幌市衛生研究所) 松本志郎、城戸淳 (熊本大学小児科). 新生児マススクリーニングにてアルギニノコハク酸高値を認めたがシトルリンは上昇しなかった ASL 遺伝子複合ヘテロ接合体の新生児例. 第 48 回日本マススクリーニング学会 (2021.9.17-18.千葉)
- 10) 室谷 浩二, 岩野 麗子, 平野 泰大, 水谷 陽貴, 滝崎 奈穂, 朝倉 由美, 花川 純子, 長谷川 有紀, 小林 弘典, 山口 清次. 臨床像、発症時期に差異を認めたグルタル酸血症 2 型の姉妹例. 第 48 回日本マススクリーニング学会学術集会. 2021.9 (ハイブリッド開催)
- 11) 服部 考成, 田中 美砂, 野津 吉友, 松井 美樹, 飯田 哲生, 渡辺 淳, 小林 弘典. タンデムマス・スクリーニングにおける C5 アシルカルニチンの偽陽性低減の検討(II). 第 48 回日本マススクリーニング学会学術集会. 2021.9 (ハイブリッド開催)
- 12) 福田 冬季子, CLN2 に対する酵素補充療法製剤を用いた治療経験 第 63 回日本小児神経学会学術集会 脳と発達 53 巻 Suppl. S194, 2021.
- 13) 福田冬季子、ムコ多糖症 II 型 脳室内治療薬の治療経験 第 62 回日本先天代謝異常学会学術集会 日本先天代謝異常学会雑誌 Suppl. S121, 2021.
- 14) 福田冬季子、セロイドリポフスチン症 2 型に対する脳室内注射薬セルリポナーゼ  $\alpha$  による酵素補充療法の経験 第 62 回日本先天代謝異常学会学術集会 日本先天代謝異常学会雑誌 Suppl. S120, 2021.
- 15) Matsumoto H., Sasai H., Yamamoto T., Nakama M., Otsuka H., Ago Y., Kubota K., Ozeki M., Kawamoto N., Ohnishi H.: The functional analysis of the variants of human asparagine synthetase. The 14th International Congress on Inborn Errors in Metabolism (11/19-11/24/2021 Sydney, Australia; online).
- 16) 久保田 一生, 笹井 英雄, 川合 裕規, 高島茂雄, 大西 秀典, 下澤 伸行: 血縁者間で共有する ABCD1 バリエントをもち大脳型

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

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