

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

研究代表者： 中村公俊 熊本大学大学院生命科学研究部 教授

研究要旨

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

ガイドラインの改訂または新規ガイドラインの作成では、本研究班が作成、日本先天代謝異常学会編として発行された「新生児マススクリーニング対象疾患等診療ガイドライン2019」（診断と治療社）の25疾患+2つの病態の改訂作業に着手し、さらに、新規の診療ガイドラインとして残りの21疾患についてガイドラインを改訂または新規に作成し、理事会承認を申請した。移行期医療と成人期の診療体制の整備について、成人患者や移行期における課題を明らかにした。その一部はガイドラインの新規作成、改訂作業に加筆している。これらのガイドライン作成などの結果として、当研究班の対象疾患のひとつであるホモシスチン尿症が新たに指定難病（指定難病337）に追加され、それに伴ってホモシスチン尿症、メチオニン血症の診療ガイドラインの改訂を行っている。患者登録制度の推進と患者会の支援については、先天代謝異常症患者登録制度（JaSMIn）において、新たに21名の患者登録を達成し、総登録者数は1,752名となった。患者会の支援として、令和5年1月28日にはハイブリッド形式にて合同患者会「第9回先天代謝異常症患者会フォーラム」をTKP ガーデンシティプレミアム田町にて開催した。さらに新生児代謝スクリーニングと特殊ミルク制度に関する課題整備については、新生児スクリーニングにおける新規の診断指標を検討し、新規作成、改訂作業中のガイドラインに反映させている。特殊ミルクによる治療の対象となる疾患、年齢などを記載した「特殊ミルク治療ガイドブック」を出版後、その活用について学会での講演等を行い周知に努めた。患者会との連携および患者登録制度、新生児マススクリーニング、診療と患者支援、成人期の診療については、これらの疾患を統合して対応する分担研究を並行して行った。また、臨床調査個人票改定についての確認作業を、対象となる31の指定難病中19疾患について依頼があり対応した。厚労科研和田班から、「指定難病の各疾患群ごとの共通の重症度基準策定の試み」についての依頼を受け、中村班以外の研究班とも連携して、代謝疾患43疾患の重症度分類について共通の基準を用いることが可能な疾病と独自の基準が必要となる疾病についての分類をおこない和田班に報告した。これらの成果について、研究班のホームページ（<http://plaza.umin.ac.jp/~N-HanIMD>）を作成し、研究班の目的や班の構成、課題や成果を公表し、承認されたガイドラインを掲載している。これらの結果として、先天代謝異常症患者の生涯にわたる診療が可能となり、疾患登録と患者会支援が進み、新生児スクリーニングや特殊ミルクなどの課題の解決が進むと考えられる。

研究分担者

- 濱崎考史 大阪公立大学大学院医学研究科 教授
- 和田陽一 東北大学病院 助教
- 伊藤 康 東京女子医科大学医学部 非常勤講師
- 長尾雅悦 国立病院機構北海道医療センター 小児遺伝代謝センター 院長
- 村山 圭 千葉県こども病院代謝科 部長
- 小林弘典 島根大学医学部附属病院検査部

講師

- 福田冬季子 浜松医科大学医学部医学科寄附講座 特任教授
- 笹井英雄 東海国立大学機構岐阜大学大学院 医学系研究科 助教
- 伊藤哲哉 藤田医科大学医学部 教授
- 児玉浩子 帝京平成大学大学院 特任教授
- 高橋 勉 秋田大学大学院医学系研究科 教授
- 小須賀基通 国立成育医療研究センター遺伝

診療センター遺伝診療科 診療部長

- 但馬 剛 国立成育医療研究センター研究所・マススクリーニング研究室 室長
- 大石公彦 東京慈恵会医科大学小児科学講座 教授
- 羽田 明 千葉大学予防医学センター 特任教授
- 青天目信 大阪大学大学院医学系研究科小児科学 講師
- 村上良子 大阪大学微生物病研究所 特任教授
- 石毛美夏 日本大学 医学部 准教授
- 清水教一 東邦大学 医学部 教授

研究協力者

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

- 杉江秀夫 葵町こどもクリニック
- 松本英樹 東海国立大学機構 岐阜大学医学部附属病院 臨床講師
- 森 真以 東海国立大学機構 岐阜大学医学部附属病院 医員
- 大塚博樹 東海国立大学機構 岐阜大学医学部附属病院 非常勤講師
- 青山友佳 中部大学生命健康科学部臨床工学科 准教授
- 仲間美奈 近畿大学理工学部生命科学科 講師
- 吾郷耕彦 デュポン小児病院 Post Doctoral Researcher
- 中島葉子 藤田医科大学医学部小児科 講師
- 前田康博 藤田医科大学医学部共同利用研究設備サポートセンター 准教授
- 藤澤千恵 東邦大学医学部医学科 講師
- 野口篤子 秋田大学小児科助教
- 徐 朱玟 国立成育医療研究センター 臨床検査部
- 山下和香奈 国立成育医療研究センター 臨床検査部/埼玉医科大学ゲノム医療科
- 岡田 賢 広島大学大学院医系科学研究科 小児科学 教授
- 香川礼子 広島大学病院小児科 助教
- 佐倉文祥 広島大学大学院医系科学研究科 小児科学 大学院生
- 原 圭一 国立病院機構呉医療センター小児科 医長
- 宇都宮朱里 広島市立北部医療センター安佐市民病院小児科 部長
- 重松陽介 福井大学医学部医学科 客員教授
- 湯浅光織 福井大学医学部小児科 特命助教
- 山口清次 島根大学医学部医学科 客員教授
- 沼倉周彦 埼玉医科大学病院ゲノム医療科/小児科 准教授
- 此村恵子 国立保健医療科学院 保健医療経済評価研究センター 研究員
- 富永康仁 大阪大学連合小児発達学研究所 助教
- 井上徳光 公立大学法人和歌山県立医科大学 分子遺伝学講座 教授

- 岡本伸彦 大阪府立病院機構大阪母子医療センター 遺伝診療科 研究所長
- 高橋幸利 国立病院機構 静岡てんかん・神経医療センター 院長
- 星野廣樹 東邦大学医学部小児科学講座 (佐倉) 非常勤医師
- 宇都宮真司 東邦大学医学部小児科学講座 (大橋) シニアレジデント
- 雨宮歩実 東邦大学大学院医学研究科大学院生
- 服部美来 東邦大学医学部小児科学講座 (大橋) レジデント
- 高野智圭 日本大学医学部 助教
- 市野井那津子 日本大学医学部 助教
- 遠藤文夫 熊本大学大学院生命科学研究部 名誉教授
- 松本志郎 熊本大学大学院生命科学研究部 准教授
- 城戸 淳 熊本大学病院小児科 講師
- 澤田貴彰 熊本大学大学院生命科学研究部 特任助教

A. 研究目的

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

特殊ミルクによる治療の対象となる疾患、年齢などを記載した「特殊ミルク治療ガイドブック」の出版後に、その活用について学会での講演等を行い周知に努めている。さらに患者会との合同で意見交換会を開催し、ガイドラインの役

割、外来診療や成人期の診療について討議をおこないガイドラインに反映させた。

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

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

B. 研究方法

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

今年度の研究では

(1) 対象となる47疾患のガイドラインの改訂または新規ガイドラインの作成

(2) 移行期医療と成人期の診療体制の整備

(3) 患者登録制度の推進と患者会の支援

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

(倫理面への配慮)

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

C. 研究結果

研究班の総合的成果

(1) ガイドラインの作成

対象とした疾患の中で、令和元年度に発行した「新生児マススクリーニング対象疾患等ガイドライン 2019」に引き続き、対象となる 21 疾患のガイドラインの改訂・新規作成を予定どおり進めて、日本先天代謝異常学会の理事会承認を申請した。令和 5 年度に診断と治療社から出版される予定である。作成した 21 疾患は以下のとおりである。

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

対象とした疾患の中で、以前作成した「新生児マススクリーニング対象疾患等ガイドライン 2019」の改訂作業に着手した。対象となる 25 疾患+2 つの病態は以下のとおりである。

非ケトーシス型高グリシン血症、高チロシン

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

(2) 移行期医療と成人期の診療体制の整備に向けた調査と診療モデルの作成

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

(3) 患者登録制度の推進、患者会の支援および海外の登録制度との連携

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

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

2. 患者登録の推進と患者会の支援

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

告を行った。登録数を増やす方策を考えるとともに、登録情報を新規治療薬・診断法の開発、スクリーニング体制を整えるための研究に有効に利用できる方法を検討した。具体的な方法として、JaSMIn 登録患者へのフィードバックとして情報提供誌（特別記事リーフレット）を令和5年2月に制作、3月に郵送配布した。患者会フォーラム（令和5年1月28日）の開催支援、JaSMInに関する現状報告を行った。20歳以上の成人患者は約4割となっていることは、成人期以降の先天代謝異常症医療への取り組みが重要であることを改めて示した。また、臨床調査個人票改定についての確認作業を、対象となる31の指定難病中19疾病について依頼があり対応した。

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

新生児スクリーニングにおける新規の診断指標を検討し、新規作成、改訂作業中のガイドラインに反映させている。特殊ミルク供給事業においては乳業会社の負担が大きく、安定供給への課題が生じているため、他の関連学会と連携して特殊ミルク使用に関するガイドラインを作成することで安定した供給体制の構築をおこなった。特殊ミルク供給事業は幅広い分野の関連学会として、日本先天代謝異常学会のほか、日本小児神経学会、日本小児腎臓病学会、日本小児内分泌学会、日本小児栄養消化器肝臓学会、さらに日本小児科学会などと連携して、特殊ミルクの適応疾患、対象年齢、必要量などの検討をおこない、特殊ミルクによる治療の対象となる疾患、年齢などを記載した「特殊ミルク治療ガイドブック」の出版後に、その活用について学会での講演等を行い周知に努めている。

また、担当疾患の研究としては、中村は尿素サイクル異常症、先天性葉酸吸収不全、先天性胆汁酸代謝異常症について診療ガイドラインの改訂作業を進めた。JaSMIn（先天代謝異常症患者登録制度）において、尿素サイクル異常症113名（オルニチントランスカルバミラーゼ（OTC）欠損症：62名、カルバモイルリン酸合成酵素I（CPSI）欠損症：11名、シトルリン血症：26名、アルギニンコハク酸尿症：13名、アルギニン血症1名）の患者登録を達成した。さらに、特殊ミルクによる

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

これらの成果から、本研究の特色として以下の3つがあげられる。

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

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

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

各分担研究者の個別研究の成果

濱崎は成人期のPKU治療の実態把握のため、BH4委員会事務局に1週間連続投与試験の依頼があった件数、年齢、試験結果を収集し分析を行なった。フェニルケトン尿症の鑑別疾患であるDNAJC12欠損症の診断体制について調査した。小児神経伝達物質病については、セピアプテリン還元酵素（SR）欠損症、芳香族アミノ酸脱炭酸酵素（AADC）欠損症、チロシン水酸化酵素（TH）欠損症とコハク酸セミアルデヒド脱水素酵素（SSADH）欠損症の診療ガイドライン改訂後の診断数の集計を行なった。

和田は新生児マススクリーニング対象疾患等診療ガイドライン2019の対象疾患であったガラクトース血症I型について、近年のエビデンス

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

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

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

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

村山は先天代謝異常症の患者会で構成されている第9回先天代謝異常症患者会フォーラムの開催を企画した。先天代謝異常症は希少疾患であり、医療者と患者が対等の立場でパートナーシップを確立し、疾患の早期診断、早期治療、新しい治療法の開発に進んで行くことが必要である。昨年度にならい、ハイブリッド開催にて準備を進めた。令和5年1月28日に田町にて予定通り患者会フォーラムを行うことができた。ハイブリッド開催は昨年度に続き2回目出会ったこともあり、企画側だけでなく家族会等もこの形式に慣れたようで、前回は大きく上回る参加者(合計174名)となった。参加者は年々増加傾向にあり、関心の高さが窺える。Web形式での患者会フォーラムを計画し、無事に実施できた。LSDの在宅酵素補充療法、脊髄性筋萎縮症の遺伝子治療の実際、登録制度、COVID19関連の話題など幅広い情報を共有することができた。

小林は脂肪酸カルニチン代謝異常症における2019年のガイドライン改訂以降の新たな知見や診療の質向上に資すると考えられる情報等を整理した。本年度はわが国における成人期発症の脂肪酸代謝異常症について調査を行った。島根大学で2011年4月から2022年10月までに島根大学小児科でアシルカルニチン分析を行った成人例250例の中から脂肪酸代謝異常症と診断された10例の患者について後方視的検討を行った。うち6例はVLCAD欠損症、グルタル酸血症II型が2例、CPT2欠損症およびTFP欠損症が各1例であった。反復性の横紋筋融解症を呈する症例が8/10例と多く、脂肪酸代謝異常症患者が成人期においても継続的な医療の関与が必要であることが明らかになった。

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

福田は糖原病診療の均てん化を目的としエビデンスに基づいたガイドラインの改訂作業を実施した。改訂に向け抽出されたCQは、低血糖や長期合併症予防のための治療、治療効果のモニタリング、長期合併症（肝腫瘍、腎機能障害など）治療や治療の適応基準、糖原病Ib型の好中球減少症、好中球機能異常、炎症性腸疾患に対するSGLT2阻害薬の有効性や新規治療薬（遺伝子治療など）についてであった。生涯治療継続が必要な先天代謝異常症の診療では、小児期から長期に継続される診療だけでなく、長期合併症、長期予後を見据えての診療が必要である。診療の意思決定が、患者自身に移行することにより、治療のコンプライアンスが低下することがないように、移行期支援や関係機関の連携が重要である。

笹井は新生児マススクリーニング(NBS)対象疾患に対し、**genotype-phenotype correlation**の情報を蓄積しエビデンス創出をしていくために、難病プラットフォームを用いた患者登録制度の準備・登録を進めた。また、先天性ケトン体代謝異常症については、エビデンスを創出して今後のガイドラインに反映させるべく、引き続き症例解析を継続し論文報告を行なった。全国の研究協力者によるレジストリー運営システムを準備しており、令和4年度までに19症例の登録を行った。今後、患者登録を積極的に実施し、登録数を増加させていく予定である。

伊藤（哲）は有機酸代謝異常症について、メチルマロン酸血症の重症度を正確に把握するために酵素活性測定を継続して行い、臨床症状との関連について継続的に検討している。特殊ミルクの安定供給については、本研究班のワーキンググループとして、日本先天代謝異常学会、小児内分泌学会、小児腎臓病学会、小児神経学会、小児栄養消化器肝臓学会の各代表により策定し、日本小児医療保健協議会治療用ミルク安定供給委員会により出版された「特殊ミルク治療ガイドブック」の内容に準じて供給されており、特に

近年需要増加が著しかったケトンフォーミュラの需要増大に関して一定の効果が認められ、供給量の減少が認められた。薬価収載品に対する定期的な薬価改定のために不採算品が発生することが予想されたため、乳業会社、特殊ミルク事務局、日本小児科学会、日本先天代謝医用学会と協議し、要望書の提出、薬価据え置きに貢献した。特殊ミルク治療ガイドブックには記載されていない特殊ミルク使用疾患もあり、今後ガイドブック改訂に向けて準備を行うこととなった。

児玉はMenkes病、およびoccipital horn症候群の移行期医療などを含む診療ガイドライン案を作成し、査読を経て修正論文を提出した。それぞれの疾患（Wilson病、Meknes病、occipital horn症候群）で、移行期医療を含む診療ガイドラインを作成した。Wilson病、Menkes病およびoccipital horn症候群のガイドライン作成に関しては、査読を受け、査読者らのコメントを参考に、ガイドライン案を修正し、最終原稿を本研究班に提出した。移行期医療に関しては、肝臓専門医とWilson病について臨床・研究に造詣が深い小児科医やウィルソン病研究会と交流を深め対応する体制が構築された。

高橋はリジン尿性蛋白不耐症は二塩基アミノ酸輸送体をコードするSLC7A7遺伝子の異常による常染色体潜性遺伝性疾患である。感染症などに伴う高アンモニア血症による神経予後や各臓器合併症に伴う長期予後など生涯にわたる課題を有する疾患である。2019年に国内の診療ガイドラインを確立した。その後、近年増加しつつある成人症例について管理指針を策定するにあたり長期予後の実態把握と治療の有効性についての評価、そして現行ガイドラインの改定に向けての情報収集の目的で、これまでの診断症例を対象に長期予後調査研究を実施した。移行期医療と成人期の診療体制の整備については、秋田大学医学部附属病院倫理委員会の承認を得た。令和4年度に国内施設への協力を依頼し、現在、調査を進めている。診療ガイドラインの作成と診療体制の検討については、AMED笹井班との合同班会議にて情報交換を行った。患者登録の推進については、本年新規診断者が1名あることを踏まえJaSMIn(先天代謝異常症患者登録制度)における新規登録患者増加を見込んでいる。

小須賀は先天代謝異常症患者登録制度 (JaSMIn) の登録状況と各種研究等への利活用状況について調査した 2023 年 3 月 9 日時点で 15 疾患群 70 以上の疾患について、計 1774 名の患者登録があった。登録者の性別は男性が 978 名 (55.1%)、女性は 794 名 (44.8%)、不明 2 名 (0.1%) であった。登録患者の平均年齢は 21.2 歳、中央値は 17 歳 7 ヶ月であり、20 歳未満の患者が 56.4%と全体の 6 割弱を占めた。全登録者について、先天代謝異常症の生涯にわたる診療体制の整備に向けて、患者会との連携及び先天代謝異常症患者登録制度 (JaSMIn) の運用、登録情報の臨床・研究への利用を目的としている。本年度は、JaSMIn 登録患者情報の集積および管理、研究への利活用の推進を行い、登録患者にはフィードバックとしてリーフレットの制作・配布をはじめとする情報提供を行った。日本先天代謝異常学会患者登録委員会による承諾を得た 3 件の研究について、JaSMIn 登録情報の利用が開始され、JaSMIn 事務局を介して調査票の郵送や Web アンケートの発送を実施した。

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

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

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

羽田は千葉県全体を対象とした新生児マススクリーニングの新規項目として脊髄性筋萎縮症を 2021 年に有料事業として継続し、2022 年度からは原発性免疫不全症を追加負担なしで加え実施した。その結果、脊髄性筋萎縮症では 2022 年度に 2 例の陽性者を検出し、迅速に医療機関に紹介、1 か月前後での治療に結び付いた。原発性免疫不全症は紹介先である千葉大学附属病院小児科とカットオフ値の妥当性などを検討している。かずさ DNA 研究所遺伝子検査室と連携し、引き続き保険収載および保険未収載疾患の一部の解析結果へのコメント記載を担当している。

成人移行期医療として、千葉県こども病院遺伝科からちば県民保健予防財団遺伝子診療科への成人期移行医療の対象者は10名を越えた。

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

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

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

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

清水は成人ウイルソン病症例を診療することが可能な脳神経内科、精神科ならびに産科の医療機関リストを作成する事を目的に全国調査を行った。計779施設(診療科)より回答があり、脳神経内科は115施設、精神科は27施設ならびに産科は74施設がウイルソン病患者の診療とその情報の公開が可能であった。脳神経内科では、群馬県、奈良県、香川県ならびに沖縄県を除く各都道府県に診療可能な施設が存在した。産科は、青森県、秋田県、山形県、滋賀県、徳島県ならびに佐賀県を除く各都道府県に診療可能な施設が存在した。ウイルソン病を診療することが可能な精神科施設が存在するのは、25都道府県にとどまった。

D. 考察

令和4年度の研究では、先天代謝異常症に対する「新生児マススクリーニング対象疾患等診療ガイドライン2019」を出版した際に対象となった25疾病+2病態のガイドラインの改定に着手し、それ以外の21疾病のガイドラインについて修正を完了し理事会承認を申請している。令和5年に出版予定である。これらのガイドライン策定上の問題点はいくつかある。まず、先天代謝異常症はどの疾患をとっても、極めて稀であ

る一方で、疾患数が極めて多い。したがって、エビデンスレベルの高い情報はほとんどない。また、これらの疾患の診療に従事する専門医師の数は少ない。したがって、コンセンサスを共有すべき専門家数が少ない。このような背景があつて、海外における先天代謝異常症のガイドライン作成も進展を見せつつある状況である。さらに希少な疾患の診療においてはその特殊な背景を考え、いかに医学的に妥当性のあるガイドラインを作成するかという基本的な課題を達成するための、エビデンスの確認を同時に進める必要がある。本研究班では他の研究班や学会と連携しながら、この課題の達成に向けて研究を進めている。

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

E. 結論

「新生児マススクリーニング対象疾患等診療ガイドライン2019」として発行した診療・治療ガイドラインに続いて、21疾患のガイドラインの日本先天代謝異常学会の理事会承認を申請した。令和5年度に発刊予定である。特殊ミルク治療ガイドブックの適応に基づいた特殊ミルクの供給について周知に努めている。特殊ミルクの安定供給につながる成果と考えられる。指定

難病均てん化に関する研究班に参加し、重症度分類の課題を整理した。これらの結果として、先天代謝異常症患者の生涯にわたる診療が可能となり、疾患登録と患者会支援が進み、新生児スクリーニングや特殊ミルクなどの課題の解決が進むと考えられる。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kinoshita Y, Momosaki K, Matsumoto S, Murayama K, Nakamura K Severe metabolic acidosis with cardiac involvement in DNMI1L-related mitochondrial encephalopathy. *Pediatr Int.* 2022 Jan;64(1):e14879. doi: 10.1111/ped.14879.
- 2) Kido J, Häberle J, Sugawara T, Tanaka T, Nagao M, Sawada T, Wada Y, Numakura C, Murayama K, Watanabe Y, Kojima-Ishii K, Sasai H, Kosugiyama K, Nakamura K Clinical manifestation and long-term outcome of citrin deficiency: Report from a nationwide study in Japan. *J Inher Metab Dis.* 2022 Feb 10. doi: 10.1002/jimd.12483. Online ahead of print.
- 3) Sawada T., Kido J., Sugawara K., Yoshida S., Ozasa S., Nomura K., Okada K., Fujiyama N., Nakamura K. Newborn screening for spinal muscular atrophy in Japan: One year of experience. *Molecular Genetics and Metabolism Reports* 32, 100908 (2022) DOI: 10.1016/j.ymgmr.2022.100908
- 4) Kido, J., Sugawara, K., Sawada, T., Matsumoto, S., Nakamura, K. Pathogenic variants of ornithine transcarbamylase deficiency: Nation-wide study in Japan and literature review *Frontiers in Genetics* DOI: 10.3389/fgene. 2022. 952467, 2022, 13, 952467
- 5) Kawabata K., Kido J., Yoshida T., Matsumoto S., Nakamura K. A case report of two siblings with hypertyrosinemia type 1 presenting with hepatic disease with different onset time and severity.

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

- 由里香, 河崎 知子, 鶴井 聡, 才津 浩智, 緒方 勤, 福田 冬季子 c.116G>A, p.(Arg39His) ホモ接合性バリエントが同定された一過性眼振を伴う遊離シアル酸蓄積症の姉弟例, 浜松医科大学小児科学雑誌 336-44, 2023
- 22) 村井 雄紀, 原 周平, 安本 倫寿, 近藤 立樹, 佐久間 美佳, 寺尾 紗世, 三神 美子, 塩田 勉, 上野 大蔵, 太田 達樹, 佐藤 恵, 森下 雄大, 大久保 由美子, 福岡 哲哉, 福田 冬季子 繰り返す低血糖発作を契機にミトコンドリア 3-ヒドロキシ-3-メチルグルタルル-CoA 合成酵素欠損症と診断した乳児の一例 浜松医科大学小児科学雑誌 2 ; 27-42,2022.
- 23) Kido J., Haberle J., Sugawara K., Tanaka T., Nagao M., Sawada T., Wada Y., Numakura C., Murayama K., Watanabe Y., Kojima-Ishii K., Sasai H., Kosugiyama K., Nakamura K.: Clinical manifestation and long-term outcome of citrin deficiency: Report from a nationwide study in Japan. *J Inherit Metab Dis.* 45(3), 431-444 (2022).
- 24) Kanamori H., Yoshida A., Sasai H., Miyazaki T., Mikami A., Okura H.: A case of endomyocardial biopsy-proven early stage cardiac involvement in heterozygous Fabry disease. *Cardiovasc Pathol.* 60, 107453 (2022).
- 25) Fujisawa C, Kodama H, Sato Y, Mimaki M, Yagi M, Awano H, Matsuo M, Shintaku H, Yoshida S, Takayanagi M, Kubota M, Takahashi A, Akasaka Y. 2. Early clinical signs and treatment of Menkes disease. *Mol Genet Metab Rep.* 31. doi: 10.1016/j.ymgmr.2022.100849.
- 26) 児玉浩子.Menkes 病、occipital horn 症候群 .小児内科増刊号、2022; 54: 229-233.
- 27) 児玉浩子. Wilson 病. 小児内科、特別号 エキスパートが教える薬物治療 in press
- 28) 野口 篤子【小児疾患診療のための病態生理 3 改訂第 6 版】先天代謝異常 リジン尿性蛋白不耐症(解説) 小児内科(0385-6305)54 巻増刊 Page80-83, 2022.
- 29) Uryu H, Migita O, Ozawa M, Kamijo C, Aoto S, Okamura K, Hasegawa F, Okuyama T, Kosuga M, Hata K. Automated urinary sediment detection for Fabry disease using deep-learning algorithms. *Mol Genet Metab Rep.* 2022 Sep 28;33:
- 30) Hattori A, Okuyama T, So T, Kosuga M, Ichimoto K, Murayama K, Kagami M, Fukami M, Fukuhara Y. Maternal uniparental disomy of chromosome 7 underlying argininosuccinic aciduria and Silver-Russell syndrome. *Hum Genome Var.* 2022 Sep 12;9(1):32. 2.
- 31) 知念安紹, 仲村貞郎, 名嘉山賀子, 吉田朝秀, 高山良野, 原圭一, 但馬剛, 柳久美子, 要匡, 中西浩一. 沖縄県の新生児タンデムマスキリーニング開始前後の脂肪酸代謝異常症. *日本マスキリーニング学会誌*, 2022;32(3):318-324.
- 32) 但馬剛, 香川礼子, 宇都宮朱里. 小児疾患診療のための病態生理 3:プロピオン酸血症 . 小児内科, 2022;54(増):101-105.
- 33) 但馬剛. 新生児マスキリーニングの対象疾患は多い方がよいのか? 金子一成(編) 小児科診療 Controversy, 中外医学社, 東京, 2022, pp.270-274.
- 34) 但馬剛, 酵素活性測定. 窪田満(編) 外来で見つける先天代謝異常症-シマウマ診断の勧め, 中山書店, 東京, 2023, pp.261-267.
- 35) 但馬剛. 新生児マスキリーニング. 五十嵐隆, 中林正雄, 竹田省(編) 母子保健マニュアル, 南山堂, 東京, 2023, pp.280.
- 36) 大石公彦. 米国における先天代謝異常症診療と新生児スクリーニングプログラム. *小児科臨床.* 2021 ; 74 (12) : 1494-1499
- 37) 羽田 明. 特集: 新生児スクリーニング検査の現状と今後の展望. *予防医学ジャーナル* 第 529 号, 2023 年
- 38) Kuwayama R, Suzuki K, Nakamura J, Aizawa E, Yoshioka Y, Ikawa M, Nabatame S, Inoue KI, Shimmyo Y, Ozono K, Kinoshita T, Murakami Y. Establishment of mouse model of inherited PIGO deficiency and therapeutic potential of AAV-based gene

- therapy. *Nat Commun* 13(1):3107, 2022.
- 39) Suzuki T, Ito Y, Ito T, Kidokoro H, Noritake K, Hattori A, Nabatame S, Natsume J. Quantitative Three-Dimensional Gait Evaluation in Patients With Glucose Transporter 1 Deficiency Syndrome. *Pediatr Neurol* 132:23-26, 2022.
 - 40) Kishimoto K, Nabatame S, Kagitani-Shimono K, Kato M, Tohyama J, Nakashima M, Matsumoto N, Ozono K. Ketogenic diet for focal epilepsy with SPTAN1 encephalopathy. *Epileptic Disord* 24(4):726-8, 2022.
 - 41) Saffari A, Kellner M, Jordan C, Rosengarten H, Mo A, Zhang B, Strelko O, Neuser S, Davis MY, Yoshikura N, Futamura N, Takeuchi T, Nabatame S, Ishiura H, Tsuji S, Aldeen HS, Cali E, Rocca C, Houlden H, Efthymiou S; SYNaPS Study Group, Assmann B, Yoon G, Trombetta BA, Kivisäkk P, Eichler F, Nan H, Takiyama Y, Tessa A, Santorelli FM, Sahin M, Blackstone C, Yang E, Schüle R, Ebrahimi-Fakhari D. The clinical and molecular spectrum of ZFYVE26-associated hereditary spastic paraplegia: SPG15. *Brain* in press.
 - 42) Kagitani-Shimono K, Kato H, Soeda F, Iwatani Y, Mukai M, Ogawa K, Tominaga K, Nabatame S, Taniike M. Extension of microglial activation is associated with epilepsy and cognitive dysfunction in Tuberous sclerosis complex: A TSPO-PET study. *Neuroimage Clin* :103288, 2022.
 - 43) Ogawa K, Tanigawa J, Mukai M, Tominaga K, Kagitani-Shimono K, Nabatame S, Ozono K. Epilepsy with myoclonic absence presenting with unilateral jerks: A case of 2q13 microdeletion syndrome. *Seizure* 106:77-9, 2023.
 - 44) Nabatame S, Tanigawa J, Tominaga K, Kagitani-Shimono K, Yanagihara K, Imai K, Ando T, Tsuyusaki Y, Araya N, Matsufuji M, Natsume J, Yuge K, Bratkovic D, Arai H, Okinaga T, Matsushige T, Azuma Y, Ishihara N, Miyatake S, Kato M, Matsumoto N, Okamoto N, Takahashi S, Hattori S, Ozono K. Association between cerebrospinal fluid parameters and developmental and neurological status in glucose transporter 1 deficiency syndrome *J Neurol Sci* 447:120597, 2023
 - 45) Thompson MD, Li X, Spencer-Manzon M, Andrade DM, Murakami Y, Kinoshita T, Carpenter TO. Excluding Digenic Inheritance of PGAP2 and PGAP3 Variants in Mabry Syndrome (OMIM 239300) Patient: Phenotypic Spectrum Associated with PGAP2 Gene Variants in Hyperphosphatasia with Mental Retardation Syndrome-3 (HPMRS3) *Genes (Basel)*. 14(2):359. 2023
 - 46) Liu YS, Wang Y, Zhou X, Zhang L, Yang G, Gao XD, Murakami Y, Fujita M, Kinoshita T. Accumulated precursors of specific GPI-anchored proteins upregulate GPI biosynthesis with ARV1 *J Cell Biol.* 222(5) :e202208159. 2023
 - 47) Salinas-Marín R, Murakami Y, González-Domínguez CA, Cruz-Muñoz ME, Mora-Montes HM, Morava E, Kinoshita T, Monroy-Santoyo S, Martínez-Duncker I. Case report: Functional characterization of a de novo c.145G>A p.Val49Met pathogenic variant in a case of PIGA-CDG with megacolon *Front Genet.* 13:971473. 2022
 - 48) Loong L, Tardivo A, Knaus A, Hashim M, Pagnamenta AT, Alt K, Böhrer-Rabel H, Caro-Llopis A, Cole T, Distelmaier F, Edery P, Ferreira CR, Jezela-Stanek A, Kerr B, Kluger G, Krawitz PM, Kuhn M, Lemke JR, Lesca G, Lynch SA, Martinez F, Maxton C, Mierzevska H, Monfort S, Nicolai J, Orellana C, Pal DK, Płoski R, Quarrell OW, Rosello M, Rydzanicz M, Sabir A, Śmigiel R, Stegmann APA, Stewart H, Stumpel C, Szczepanik E, Tzschach A, Wolfe L, Taylor JC,

- Murakami Y, Kinoshita T, Bayat A, Kini U. Biallelic variants in PIGN cause Fryns syndrome, multiple congenital anomalies-hypotonia-seizures syndrome, and neurologic phenotypes: A genotype-phenotype correlation study *Genet Med.* 25(1):37-48. 2023
- 49) Shichinohe N, Kobayashi D, Izumi A, Hatanaka K, Fujita R, Kinoshita T, Inoue N, Hamaue N, Wada K, Murakami Y. Sequential hydrolysis of FAD by ecto-5' nucleotidase CD73 and alkaline phosphatase is required for uptake of vitamin B2 into cells *J Biol Chem.* ;298(12):102640 2022
- 50) Ishida M, Maki Y, Ninomiya A, Takada Y, Campeau P, Kinoshita T, Murakami Y. The ethanolamine phosphate on the second mannose as an alternative bridge in GPI anchored proteins: Implications in the study of inherited GPI deficiency *EMBO Rep*, e54352.doi: 10.15252/embr.202154352 2022
- 51) Wang Y, Menon AK, Maki Y, Liu YS, Iwasaki Y, Fujita M, Guerrero PA, Varón Silva D, Seeberger PH, Murakami Y, Kinoshita T Genome-wide CRISPR screen reveals CLPTM1L as a lipid scramblase required for efficient glycosylphosphatidylinositol biosynthesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 119(14): e2115083119 2022
- 52) 清水教一：銅の最新知見，生体内銅代謝と銅代謝異常症。臨床栄養 141: 171-177, 2022
- 53) 清水教一：Wilson病，日本版ガイドラインをふまえて。脳神経内科 97: 275-281, 2022
- 54) 清水教一：Wilson病。小児内科 54: 1627-1634, 2022
2. 学会発表
- 1) 濱崎 考史. フェニルケトン尿症の現状と課題. 希少疾患イノベーション企画 先天代謝疾患の未来について考える; 2022年4月; 神奈川, 国内, 口頭(web).
- 2) 濱崎 考史. 大阪市における拡大新生児スクリーニング. シンポジウム. 第10回九州新生児スクリーニング研究会; 2022年5月; 熊本, 国内, 口頭(web).
- 3) 濱崎 考史. フェニルケトン尿症の現状と課題. 第18回日本先天代謝異常学会セミナー; 2022年7月; 東京, 国内, 口演.
- 4) 濱田 康宏他. トリプトファン水酸化酵素障害が推測された瀬川病の一家系. 第16回パーキンソン病・運動障害疾患 コンgress; 2022年7月; 東京, 国内, 口演.
- 5) 濱崎 考史. みんなで考えたい、ますます広がる新生児スクリーニングの話. 第71回大阪小児保健研究会; 2022年9月; 大阪, 国内, 口演.
- 6) 濱崎 考史. 小児外科医に気をつけてほしい小児内分泌・代謝性疾患. 特別講演. 第38回日本小児外科学会秋季シンポジウム; 2022年10月; 岡山, 国内, 口演.
- 7) Hamazaki T.et.al. Study 165-305: Interim safety and efficacy of pegvaliase in Japanese adults with phenylketonuria. the 45th Human Genetics Society of Australasia (HGSA) Annual Scientific Meeting; 2022年11月; 豪州, 海外, ポスター.
- 8) 濱崎 考史. 高フェニルアラニン血症の新規疾患、DNAJC12欠損症の発見について. 第35回日本プテリジン研究会; 2022年12月; 大阪, 国内, 口頭(web).
- 9) 濱崎 考史. みんなで考えたい、ますます広がる 新生児スクリーニングの話. 令和4年度 難病・小児慢性特定疾病児等保健師研修会; 2023年2月; 大阪, 国内, 口演.
- 10) 濱崎 考史. PKU治療の現状と課題. 先天代謝異常症学会 第1回 BH4専門小委員会共催 Webセミナー; 2023年2月; 国内, 口演(web).
- 11) 和田 陽一、市野井 那津子、菊池 敦生、呉 繁夫 β -galactosidase therapy can mitigate blood galactose elevation in type IV galactosemia 第63回日本先天代謝異常学会学術集会 2022年11月24日～11月26日
- 12) 伊藤康, 中務秀嗣, 永田智, 小国弘量. Glut1欠損症において認識が十分でない非てんかん性発作についての研究. 第64回日本小児神経学会学術集会, 高崎, 2022.06.03 (脳と発達)

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

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

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

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

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし