

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、 $\beta$ 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)、斯波班(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。

羽田は千葉県の実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。

村上是先天性 GPI (Glycosylphosphatidylinositol) 欠損症 (IGD) について、網羅的な遺伝子解析によって見つかった国内の IGD 症例の機能解析を行い、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