

平成 28 年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

- 事業名 : (日本語) 難治性疾患実用化研究事業
(英語) Practical Research Project for Rare / Intractable Diseases
- 研究開発課題名 : (日本語) 新生児タンデムマススクリーニング対象疾患の診療ガイドライン改訂、
診療の質を高めるための研究
(英語) Research to revise clinical guidelines and to improve quality of
clinical managements for inherited metabolic disorders targeted by
newborn screening using tandem MS
- 研究開発担当者 (日本語) 国立大学法人 岐阜大学大学院医学系研究科 教授 深尾敏幸
所属 役職 氏名 : (英語) Toshiyuki Fukao, Department of Pediatrics, Graduate School of
Medicine, Gifu Univeristy
- 実施期間 : 平成 28 年 4 月 1 日 ~ 平成 29 年 3 月 31 日
- 分担研究 (日本語) 遺伝子パネル診断担当
開発課題名 : (英語) Consulting doctor for DNA panel
- 研究開発分担者 (日本語) 国立大学法人熊本大学 大学院生命科学研究部小児科学分野
准教授 中村公俊
所属 役職 氏名 : (英語)
- 分担研究 (日本語) 患者登録制度、コホート体制の構築
開発課題名 : (英語) Development of Japan Resistration Sysntem of Mebtabolic
and Inhrtied Diseases (JaSMIn)
- 研究開発分担者 (日本語) 国立研究開発法人 国立成育医療研究センター臨床検査部 部長
奥山虎之
所属 役職 氏名 : (英語) Torayuki Okuyama, Departomet of Clinical Laboratory Medicine
National Center for Child Health and Development

分担研究 (日本語) 先天性代謝異常症遺伝子解析システムパイプラインの構築と確立、
 開発課題名: (英語) System pipeline formulation of DNA analysis for inborn errors of
 metabolism

研究開発分担者 (日本語) 公益財団法人かずさDNA研究所 副所長 小原 収
 所属 役職 氏名: (英語) Osamu Ohara, Department of Technology Development,
 Kazusa DNA Research Institute

分担研究 (日本語) BH₄欠損患者の診療状況に関する全例調査、遺伝子パネル診断担当
 開発課題名: (英語) Nation-wide study for BH₄ deficiency, Consulting doctor for DNA
 panel

研究開発分担者 (日本語) 公立大学法人 大阪市立大学 講師 濱崎考史
 所属 役職 氏名: (英語) Takashi Hamazaki, Department of Pediatrics, Osaka City University

分担研究 (日本語) 遺伝子パネル診断担当
 開発課題名: (英語) Consulting doctor for DNA panel

研究開発分担者 (日本語) 国立大学法人東北大学 大学院医学系研究科小児病態学
 准教授 坂本 修
 所属 役職 氏名: (英語) Osamu Sakamoto, Department of Pediatrics, Tohoku University School
 of Medicine

分担研究 (日本語) NBS で発見されるプロピオン酸血症患者の臨床像と遺伝子型の相関性 ・
 臨床症状の発症後に診断されたプロピオン酸血症患者の臨床像と遺伝子
 型の相関性
 開発課題名: (英語) Correlation between clinical phenotype and genotype of propionic
 academia: questionnaire surveys of patients found by newborn
 screening-positive patients and those diagnosed after clinical
 onset.

研究開発分担者 (日本語) 国立研究開発法人 国立成育医療研究センター研究所
 マスクリーニング研究室 室長 但馬 剛
 所属 役職 氏名: (英語) Go Tajima, Division of Neonatal Screening, Research Institute,
 National Center for Child Health and Development

分担研究 (日本語) シトリン欠損症に対する治療法の確立：NICCD 後における中鎖脂肪酸トリグリセリドの補充療法について

開発課題名： (英 語) Study on treatment for citrin deficiency: supplementation of medium-chain triglyceride in non-NICCD condtion

研究開発分担者 (日本語) 国立大学法人山形大学 医学部 小児科 講師 沼倉 周彦

所属 役職 氏名： (英 語) Chikahiko Numakura, Department of Pediatrics, Yamagata University School of Medicine

分担研究 (日本語) 遺伝子パネル診断担当

開発課題名： (英 語) Consulting doctor for DNA panel

研究開発分担者 (日本語) 東京慈恵会医科大学 小児科 講師 小林 正久

所属 役職 氏名： (英 語) Masahisa Kobayashi, Department of Pediatrics, The Jikei University

分担研究 (日本語) 脂肪酸代謝異常症患者に対するカルニチン投与の実態調査、遺伝子パネル診断担当

開発課題名： (英 語) Study on current condition of carnitine therapy for fatty acid oxidation defects. Consulting doctor for DNA panel

研究開発分担者 (日本語) 国立大学法人島根大学医学部 小児科学 特任教授 山口 清次

所属 役職 氏名： (英 語) Seiji Yamaguchi, Department of Pediatrics, Shimane University School of Medicine

分担研究 (日本語) ウイルソン病全国調査

開発課題名： (英 語) Nation-wide study for Wilson Disease

研究開発分担者 (日本語) 東邦大学 医療センター大橋病院 小児科 准教授 清水 教一

所属 役職 氏名： (英 語) Norikazu Shimizu, Department of Pediatrics, Toho University School of Medicine, Ohashi Medical Center

分担研究 (日本語) 糖原病 III 型(肝筋型)患者の心筋および骨格筋症状に有効な食事療法の開発

開発課題名： (英 語) Development of therapy for cardiomyopathy and skeletal myopathy in patients with glycogen storage disease type 3

研究開発分担者 (日本語) 国立大学法人 浜松医科大学 小児科学 准教授 福田冬季子

所属 役職 氏名： (英 語) Tokiko Fukuda, Department of Pediatrics, Hamamatsu University School of Medicine

分担研究 (日本語) メープルシロップ尿症に対する適正アミノ酸投与量の検討
開発課題名: (英語) Study on dose-control of amino acids in maple syrup urine disease
研究開発分担者 (日本語) 藤田保健衛生大学医学部小児科 教授 伊藤哲哉
所属 役職 氏名: (英語) Tetsuya Ito, Department of Pediatrics, Fujita Health University

分担研究 (日本語) 先天代謝異常症の子どもを持つ家族のエンパワメント -アンケート調査と介入方法の検討-
わが国における先天代謝異常症患者とその家族の QOL に関する先行研究の解析
開発課題名: (英語) Empowerment of family with a patient having an inherited metabolic disease (IMD)
QOL evaluation for patients having an inherited metabolic disease and their families

研究開発分担者 (日本語) 国立研究開発法人 国立成育医療研究センター総合診療部
部長 窪田満
所属 役職 氏名: (英語) Mitsuru Kubota, Department of General Pediatrics & interdisciplinary
Medicine, National Center for Child Health and Development

II. 成果の概要 (総括研究報告)

2015年に新生児マススクリーニング(NBS)の対象疾患等に対する診療ガイドライン(GL)を公表した。このGLはNBSが先行した欧米の文献を参照し作成してきたが、日本人と欧米人の体質の差、遺伝子変異の差あるいは生活様式、食事習慣などの差なども考慮すべきで有り、GL作成上で多くのクリニカルクエスト(CQ)が生じている。本研究班では、NBSで診断される疾患等について、遺伝子変異を同定した上で追跡調査を行い、CQについて日本発のエビデンスを得て世界に発信し、診療の質を高めることを目的とした。

遺伝子パネルによる遺伝子診断システムの構築と運用

遺伝子変異を同定してフォローするための遺伝子パネルの構築、その事務局、担当専門医、かずさDNA研究所間の運用システムを構築し、実際に運用を行うことができた。2015年度は60例、2016年度は100例以上を解析している。これにより対象疾患における新生児マススクリーニングにて診断される日本人遺伝子異常のデータを得ることができた。その遺伝子変異解析に日本先天代謝異常学会患者登録システムJaSMInへの登録を促すことをリンクした。また本研究は遺伝子パネルによる遺伝子診断の1モデルを提供することができた。今後遺伝子変異を同定した症例をフォローすることにより、日本における遺伝子型-臨床病型について明らかにすることができ、疾患によっては遺伝子型によって診療ガイドラインを個別化することが可能となる(一部はこの2年の研究から可能となっている)。並行して行っている脂肪酸ケトン体代謝パネル、糖原病用パネルも合計で70例以上の解析を行い、これ迄原因不明のケトン性低血糖症の一部が実は糖原病9型遺伝子異常であることを見いだした。これはこれまでの糖原病9型およびケトン性低血糖症の概念をかえる発見であった。副次的に新生児マススクリーニング対象疾患を疑われ

たが診断に至らなかった例、反復性のケトアシドーシスをきたしていても既知のケトアシドーシスを来す疾患遺伝子に異常がみられない例、低血糖などで糖原病を疑われても遺伝子異常が見つからない例など、既知疾患、可能性が考えられる遺伝子異常を除外した症例の DNA が蓄積され、これを今後バイオバンクとして利用することも可能である。

Clinical Question (CQ) に対する研究

CQ に対する臨床研究また遺伝子解析とリンクした調査により、多くの診療ガイドライン改訂に向けたエビデンスを出すことが出来た。1) プロピオン酸血症において、高頻度軽症型変異 Y435C が 1 アレルでもあれば予後が良好であり、一般のプロピオン酸血症とは異なる治療方針とできることを明らかにした。2) プロピオン酸血症、メチルマロン酸血症、および脂肪酸β酸化系異常症の細胞においてミトコンドリアカクテル療法を推奨するエビデンスを得た。3) 脂肪酸β酸化異常症の症例へのカルニチン投与を推奨しないエビデンスを得た。4) シトリン欠損症の適応・代償期に低血糖の頻度が高いことが明らかになった。5) ウイルソン病に対する治療薬選択の実態が判明した。6) テトラヒドロビオプテリン (BH4) 欠損患者での神経伝達物質前駆体の補充は、個々の症例毎に補充量の調整が必要であることが明らかとなった。7) 糖原病 III 型においてはこれまでの少量頻回の高炭水化物食ではなく、ケトン比 2:1~1:1、タンパク質 1.5~3g/kg/日 が効果的であることが明らかとなった。8) 先天代謝異常症全般において、患児と家族の生活や医療社会面、QOL の実態の把握と、家族への支援の重要性に関して根拠が示された。これらを今後ガイドライン改定に反映させていく。

- We published clinical guidelines (GL) for newborn screening (NBS)-target diseases in 2015. This GL was made by reference to papers from Europe and USA since NBS with tandem mass started more than 10 years earlier than Japan. However, we need to consider the difference between Japanese and Caucasians in genetic background, life style, and dietary habit, hence we need lines of evidence for clinical questions from Japanese studies and should improve qualities of clinical managements for these disorders.
- **System construction and operation of genetic tests for NBS-target diseases using DNA diagnostic panel.**
- We made DNA panel for the molecular diagnosis of NBS-target diseases and constructed a system among our secretariat office (GifuUniv), Consulting doctors and Kazusa DNA Research Institute and we have run this DNA diagnostic system for two fiscal years (2015 and 2016). We analyzed 60 cases and more than 100 cases in 2015 and 2016, respectively. Hence we obtained mutation data of NBS-target diseases for Japanese population. We also linked our research with the patient registration system (JaSMIn) in Japan Society of Inherited Metabolic Diseases and about half of the patients have been registered in this system. Our project provided one successful model of molecular diagnosis using DNA panel.
- Later, follow-up study for these mutation-confirmed patients will provide us important information on phenotype-genotype correlation and allow us to make tailor-made or genotype-based clinical guidelines. We also performed DNA panels for 70 patients who were suspected as having defects in fatty acid oxidation and ketone body metabolism and /or glycogen storage diseases. We identified glycogenosis type 9 as a cause of undiagnosed ketotic hypoglycemia without hepatomegaly and liver dysfunction.
- **Studies to make answers for clinical questions (CQs).**
- We got several lines of evidence from the studies for CQs, in some in conjunction with mutation analysis. 1) In propionic academia (PA), we obtained evidence that the prognosis of patients who have

a mutation Y435C in at least one allele was good and hence we can propose a different clinical guideline from other PA patients 2) We obtained evidence to recommend a vitamin cocktail for the treatment in PA, methylmalonic academia, and fatty acid oxidation (FAO) defects 3) We obtained evidence that we do not recommend carnitine supplementation to FAO defects 4) We obtained evidence that hypoglycemia is rather common symptom in compensatory phase of citrin deficiency. 5) We got the data for treatment in Wilson disease in Japan 6) It is necessary that supplementation doses of precursors for neurotransmitters should be determined individually for each patient of BH4 deficiency 7) Not frequent carbohydrate-rich diet but ketogenic diet (ketone ratio 2:1~1:1, protein 1.5~3g/kg/day) is effective for the treatment of patients with glycogen storage disease type 3 8) We verified the importance of supports for families of which member has an inherited metabolic disease. We will reflect these findings on revision of clinical guidelines for NBS-target diseases.

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧 (国内誌 件、国際誌 件)

1. Fukao T, Akiba K, Goto M, Kuwayama N, Morita M, Hori T, Aoyama Y, Venkatesan R, Wierenga R, Moriyama Y, Hashimoto T, Usuda N, Murayama K, Ohtake A, Hasegawa Y, Shigematsu Y, Hasegawa Y: The first case in Asia of 2-methyl-3-hydroxybutyryl-CoA dehydrogenase deficiency (HSD10 disease) with atypical presentation. *J Hum Genet.* 2014, 59:609-614.
2. Fukao T, Mitchell G, Saas JO, Hori T, Orii K, Aoyama Y: Ketone body metabolism and its defects. *J Inherited Metab. Dis.* 2014, 37:451-551.
3. Sato T, Muroya K, Hanakawa J, Asakura Y, Aida N, Tomiyasu M, Tajima G, Hasegawa T, Adachi M: Neonatal case of classic maple syrup urine disease: Usefulness of 1H-MRS in early diagnosis. *Pediatrics International.* 2014, 56(1):112-115.
4. Shioya A, Takuma H, Yamaguchi S, Ishii A, Hiroki M, Fukuda T, Sugiee H, Shigematsu Y, Tamaoka A: Amelioration of acylcarnitine profile using bezafibrate and riboflavin in a case of adult-onset glutaric acidemia type 2 with novel mutations of the electron transfer flavoprotein dehydrogenase (ETFDH) gene. *Journal of The Neurological Sciences,* 2014, 346(1-2):350-352.
5. Vatanavicharn N, Liammongkolkul S, Sakamoto O, Kamolsilp M, Sathienkijkanchai A, Wasant P: Clinical characteristics and mutation analysis of propionic acidemia in Thailand. *World Journal of Pediatrics.* 2014, 10:64-68.
6. Sato H, Uematsu M, Endo W, Nakayama T, Kobayashi T, Hino-Fukuyo N, Sakamoto O, Shintaku H, Kure S: Early replacement therapy in a first Japanese case with autosomal recessive guanosine triphosphate cyclohydrolase I deficiency with a novel point mutation. *Brain Dev.* 2014, 36:268-271.
7. Kimura M, Wakayama Y, Sakamoto O, Kawano K, Ohura T, Kure S: Successful treatment of cardiac failure due to cardiomyopathy in propionic acidemia by cardiac resynchronization therapy and hemodialysis in a young adult. *Open Journal of Pediatrics.* 2014, 4:79-83.
8. Yasuno T, Osafune K, Sakurai H, Asaka I, Tanaka A, Yamaguchi S, Yamada K, Hitomi H, Arai S, Kurose Y, Higaki Y, Sudo M, Ando S, Nakashima H, Saito T, Kaneoka H: Functional analysis

- of iPSC-derived myocytes from a patient with carnitine palmitoyltransferase II deficiency. *Biochem Biophys Res Commun.* 2014, 448:175–181.
9. Nakamura K, Kido J, Mitsubuchi H, Endo F: Diagnosis and treatment of urea cycle disorders in Japan. *Pediatr Int.* 2014, 56:506–509.
 10. Naiki M, Ochi N, Kato YS, Purevsuren J, Yamada K, Kimura R, Fukushi D, Hara S, Yamada Y, Kumagai T, Yamaguchi S, Wakamatsu N: Mutations in HADHB, which encodes the β -subunit of mitochondrial trifunctional protein, cause infantile onset hypoparathyroidism and peripheral polyneuropathy. *Am J Med Genet A.* 2014, 164A:1180–1187.
 11. Imagawa E, Osaka H, Yamashita A, Shiina M, Takahashi E, Sugie H, Nakashima M, Tsurusaki Y, Saito H, Ogata K, Matsumoto N, Miyake N: A hemizygous GYG2 mutation and Leigh syndrome. *Hum Genet.* 2014, 133:225–34.
 12. 佐倉伸夫, 但馬剛, 阪本直美, 森岡千代美, 吉井千代子: ビオプテリン欠乏症例の妊娠分娩時の問題点. *日本マス・スクリーニング学会誌* 2014, 24(1):33–38.
 13. 小野浩明, 但馬剛, 重松陽介, 畑郁江, 原圭一, 佐倉伸夫, 吉井千代子, 森岡千代美, 阪本直美: 新生児タンデムマス・スクリーニングで陽性とならず, 1歳時ノロウイルス感染を契機に発症したビタミンB12反応性メチルマロン酸血症の1例. *日本マス・スクリーニング学会誌* 2014, 24(1):43–47.
 14. 重松陽介, 畑郁江, 林泰平, 小野浩明, 但馬剛: 二次検査法と組み合わせて実施するメチルマロン酸血症・プロピオン酸血症のタンデムマス・スクリーニング指標の検討. *日本マス・スクリーニング学会誌* 2014, 24(1):49–56.
 15. 松本裕子, 但馬剛, 阪本直美, 森岡千代美, 吉井千代子, 原圭一, 佐倉伸夫: 保健師における新生児マス・スクリーニングの認知度と陽性例への支援について. *日本マス・スクリーニング学会誌* 2014, 24(1):57–66.
 16. 原圭一, 但馬剛, 小野浩明, 津村弥来, 岡田賢, 佐倉伸夫, 畑郁江, 重松陽介: CPT-II欠損症の新生児スクリーニング: 見逃し例経験後の指標変更の影響. *日本マス・スクリーニング学会誌* 2014, 24(3):49–54.
 17. Hori T, Yamaguchi S, Shintaku H, Horikawa R, Shigematsu Y, Hakayanagi M, Fukao T: Inborn errors of ketone body utilization. *Pediatr Int.* 2015, 157:41–48.
 18. Sasai H, Shimozawa N, Asano T, Kawamoto N, Yamamoto T, Kimura T, Kawamoto M, Matsui E, Fukao T: Successive MRI findings of reversible cerebral white matter lesions in a patient with cystathionine beta-synthase deficiency. *Tohoku J Exp Med* 2015, 237:323–327.
 19. Aoyama Y, Yamamoto T, Sakaguchi N, Ishige M, Tanaka T, Ichihara T, Ohara K, Kouzan H, Kinoshita Y, Fukao T: Application of Multiplex ligation-dependent probe amplification and identification of a heterozygous Alu-associated deletion and a uniparental disomy of chromosome 1 in two Japanese patients with 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA lyase deficiency. 2015, *Int J Mol Med* 35:1554–1560.
 20. Vatanavicharn N, Yamada K, Aoyama Y, Fukao T, Densupsoontorn N, Jirapinyo P, Sathienkijkanchai A, Yamaguchi S, Wasant P: Carnitine-acylcarnitine translocase deficiency: two neonatal cases with common splicing mutation and in vitro bezafibrate response. *Brain Dev.* 2015, 37:698–703.

21. Kato S, Ito T, et al. Pitfall in the Diagnosis of Fructose-1,6-Bisphosphatase Deficiency: Difficulty in Detecting Glycerol-3-Phosphate with Solvent Extraction in Urinary GC/MS Analysis. *Tohoku J Exp Med.* 2015, 37:235-239.
22. Haack TB, Murayama K, Ohtake A, Okazaki Y et al. Deficiency of ECHS1 causes mitochondrial encephalopathy with cardiac involvement. *Ann Clin Transl Neurol.* 2015, 2(5):492-509.
23. 深尾敏幸: 先天代謝異常症 (特集 慢性疾患をもつ子どもの成人への transition, 長期予後と成人後の医学的問題). *日本医師会雑誌.* 2015. 143:2121-2124.
24. 窪田 満: 慢性疾患をもって成人に至る子どもや青年に提供される医療環境 -現状と課題. *日本医師会雑誌,* 2015, 143: 2101-2105
25. Omata T, Murayama K et al. Drugs indicated for mitochondrial dysfunction as treatments for acute encephalopathy with onset of febrile convulsive status epileptics. *J Neurol Sci.* 2016, 360:57-60.
26. Hara K, Tajima G, Okada S, et al. Significance of *ACADM* mutations identified through newborn screening of MCAD deficiency in Japan. *Mol Genet Metab.* 2016, 118 (1):9-14
27. Djouadi F, Habarou F, Le Bachelier C, Ferdinandusse S, Schlemmer D, Benoist JF, Boutron A, Andresen BS, Visser G, de Lonlay P, Olpin S, Fukao T, Yamaguchi S, Strauss AW, Wanders RJ, Bastin J. Mitochondrial trifunctional protein deficiency in human cultured fibroblasts: effects of bezafibrate. *J Inherit Metab Dis.* 2016, 39(1):47-58.
28. Otsuka H, Sasai H, Abdelkreem E, Kawamoto N, Kawamoto M, Kamiya T, Tanimoto Y, Kikuchi A, Kure S, Numakura C, Hayasaka K, Fukao T: Effectiveness of Medium-Chain Triglyceride Oil Therapy in Two Japanese Citrin-Deficient Siblings: Evaluation Using Oral Glucose Tolerance Tests. *Tohoku J Exp Med.* 2016, 240:323-328.
29. Erdol S, Türe M, Yakut T, Saglam H, Sasai H, Abdelkreem E, Ohtsuka H, Fukao T. A Turkish patient with Succinyl-CoA:3-oxoacid CoA transferase deficiency mimicking diabetic ketoacidosis. *Journal of Inborn Errors of Metabolism and Screening.* 2016, 4:1-5
30. Abdelkreem E, Otsuka H, Sasai H, Aoyama Y, Horii T, Abd El Aal M, Mahmoud S, Fukao T. Beta-ketothiolase deficiency: Resolving challenges in diagnosis. *Journal of Inborn Errors of Metabolism and Screening.* 2016, 4:1-9
31. Otsuka H, Sasai H, Nakama M, Aoyama Y, Abdelkreem E, Ohnishi H, Konstantopoulou V, Sass JO, Fukao T. Exon 10 skipping in *ACAT1* caused by a novel mutation (c.949G>A) located at an exonic splice enhancer site. *Molecular Medicine Reports* 2016, 14:4906-4910.
32. Tajima G, Hara K, Tsumura M, et al. Screening of MCAD deficiency in Japan: 16 years' experience of enzymatic and genetic evaluation. *Mol Genet Metab.* 119(4):322-328.
33. Kohda M, Murayama K, Ohtake A, Okazaki Y et al. A comprehensive genomic analysis reveals the genetic landscape of mitochondrial respiratory complex deficiencies. *PLoS Genetics* 2016, 12(1):e1005679
34. Akagawa S, Fukao T, Akagawa Y, Sasai H, Kohdera U, Kino M, Shigematsu Y, Aoyama Y, Kaneko K. Japanese male siblings with 2-methyl-3-hydroxybutyryl-CoA dehydrogenase deficiency (HSD10 disease) without neurological regression. *JIMD reports* 2017, 32:81-85.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. Pediatric emergency and inborn metabolic disease (口演) Yamaguchi S Updates on Inborn Errors of Metabolism Seminar (Malaysia) 2014.4 国外
2. Current topics in mass screening and collaboration studies with Asian countries (口演) Yamaguchi S Updates on Inborn Errors of Metabolism Seminar (Malaysia) 2014.4 国外
3. 幼児期早期に診断された発症前型 Wilson 病の治療に関する検討 (口演) 小西弘恵, 清水教一, 梶山亜希子, 中村孝裕, 那須野聖人, 舘野昭彦, 佐地 勉, 関根孝司, 青木継稔 第 117 回日本小児科学会学術集会 2014.4 国内
4. Wilson 病の発症年齢と初発症状に関する検討 (口演) 中澤祥子, 清水教一, 小川絢子, 小西弘恵, 舘野昭彦, 佐地 勉, 関根孝司, 青木継稔 第 117 回日本小児科学会学術集会 2014.4 国内
5. 思春期の服薬コンプライアンス不良により肝機能障害を認めた発症前型 Wilson 病の 1 例 (ポスター) 朴殊亨, 清水教一, 中澤祥子, 小川絢子, 藤原順子, 舘野昭彦, 佐地勉, 関根孝司, 青木継稔 第 117 回日本小児科学会学術集会 2014.4 国内
6. 神経症状を呈する Wilson 病症例の初発症状に関する検討 清水教一, 中澤祥子, 小西弘恵, 青木継稔 第 56 回日本小児神経学会学術集会 2014.5 国内
7. プロピオン酸血症の診断と治療 (口演) 小林正久 九州先天代謝異常症診療ネットワーク会議 2014.5.10 国内
8. 酢酸亜鉛での治療中に妊娠・出産を経験した Wilson 病症例に関する検討 清水教一, 三島典子, 青木継稔 第 25 回日本微量元素学会学術集会 2014.7 国内
9. ゲノミクスにおけるインベーションとイノベーション (口演) 小原收 第 18 回分子複合医薬研究会 2014.7.4 国内
10. HMG-CoA リアーゼ欠損症において MLPA 法を用いた 1 症例における Uniparental disomy の同定 (口演) 青山友佳, 市原朋子, 山本俊至, 大原克明, 深尾敏幸 日本マススクリーニング学会 2014.8.22-23 国内
11. タンデムマス新生児スクリーニング in 広島: 自治体事業化後の現状 (口演) 但馬剛, 津村弥来, 香川礼子, 岡田賢, 原圭一, 松本裕子, 柘田紗季, 森岡千代美, 吉井千代子 佐倉伸夫, 畑郁江, 重松陽介 第 41 回 日本マス・スクリーニング学会 2014.8.22-23 国内
12. 二次検査応用に向けた LC-MS による疾患マーカー分子分離分析系確立 (口演) 中島英規, 前田堂子, 鈴木恵美子, 渡辺倫子, 小須賀基通, 奥山虎之, 重松陽介, 原田正平 第 41 回日本マススクリーニング学会 2014.8.22-23 国内
13. 管理に難渋している CPT-2 欠損症の 4 か月女児例 (口演) 坊 亮輔, 山田健治, 小林弘典, 長谷川有紀, 山口清次 第 93 回山陰小児科学会 2014.9 国内
14. Heterozygous carriers of VLCAD deficiency detected by newborn screening may have latent risk of symptomatic hypoglycemia (ポスター) Tajima G, Hara K, Tsumura M, Kagawa R, Okada S, Sakura N, Hata I, Shigematsu Y, Kobayashi M. Annual symposium of the society for the study of inborn errors of metabolism (Innsbruck) . 2014.9.3-6 国外

15. The first Japanese case of isolated methylmalonic acidemia caused by cblD defect (ポスター) Hara K, Ono H, Kagawa R, Okada S, Tajima G, Sakura N, Hata I, Shigematsu Y, Kobayashi M . Annual symposium of the society for the study of inborn errors of metabolism (Innsbruck) . 2014.9.3-6 国外
16. The first case in Asia of 2-methyl-3-hydroxybutyryl-CoA dehydrogenase deficiency (HSD10 disease) without intellectual disability (ポスター) Akiba K, Fukao T, Goto M, Kuwayama N, Morita M, Hori T, Aoyama Y, Venkatesan R, Wierenga R, Moriyama Y, Hashimoto T, Usuda N, Murayama K, Ohtake T, Hasegawa Y, Shigematsu Y, Hasegawa Y. Annual symposium of the society for the study of inborn errors of metabolism (Innsbruck) . 2014.9.3-6 国外
17. Alu elements insertions into intron 9 affect exon 10 recognition with a suboptimal splice acceptor site in human ACAT1 gene (ポスター) Fukao T, Hori T, Sasai H, Ohtsuka H, Kimura T, Aoyama Y. Annual symposium of the society for the study of inborn errors of metabolism (Innsbruck) 2014.9.3-6 国外
18. ヒト遺伝性疾患の構造バイオインフォマティクス (口演) 土方敦司, 小原收 第 86 回日本遺伝学学会 2014.9.19 国内
19. Longterm treatment of tetrahydrobiopterin (BH4) and neurotransmitter precursors in patients with BH4 deficiency in japan (口演) Shintaku H International Conference on Neurology & Epidemiology (ICNE) (Kuala Lumpur) 2014.11.6-8 国外
20. ケトン性低血糖発作を契機に診断した HSD10 病の 4 歳男児 (口演) 赤川翔平, 保坂泰介, 石井紘介, 寺口正之, 村上貴孝, 園府寺美, 木野稔, 深尾敏幸, 青山友佳, 重松陽介 第 56 回日本先天代謝異常学会 2014.11.12-15 国内
21. 本邦初の乳児期発症の HSD10 病症例 (口演) 小林正久, 深尾敏幸, 重松陽介, 長谷川有紀, 村山圭, 井田博幸 第 56 回日本先天代謝異常学会 2014.11.12-15 国内
22. HMG-CoA リアーゼ (HMGCL) 遺伝子の MLPA 法確立と HMGCL 欠損症 1 症例における Uniparental disomy の同定 (口演) 青山友佳, 山本俊至, 坂口直美, 石毛美夏, 田中藤樹, 市原朋子, 大原克明, 深尾敏幸 第 56 回日本先天代謝異常学会 2014.11.12-15 国内
23. 経過中に大脳白質病変を呈したホモシスチン尿症の 1 例 (口演) 笹井英雄, 北澤徹三, 木村豪, 川本典生, 川本美奈子, 深尾敏幸, 下澤伸行, 山本崇裕 第 56 回日本先天代謝異常学会 2014.11.12-15 国内
24. ミトコンドリア HMG-CoA 合成酵素欠損症の急性期症状 (口演) 伊藤哲哉, 中島葉子, 加藤沙耶香, 深尾敏幸 第 56 回日本先天代謝異常学会 2014.11.12-15 国内
25. ACAT1 遺伝子のイントロン 9 への Alu 挿入はエクソン 10 の認識に影響を与える (口演) 深尾敏幸, 堀友博, 笹井英雄, 大塚博樹, 青山友佳 第 56 回日本先天代謝異常学会 2014.11.12-15 国内
26. 脂肪酸代謝異常症の診断におけるろ紙血および血清アシルカルニチンプロファイルの差異に関する検討 (口演) 小林弘典, 山田健治, 高橋知男, 坊亮輔, 長谷川有紀, 山口清次 第 56 回日本先天代謝異常学会 2014.11.12-15 国内
27. HIBCH 欠損症の同定と変異タンパク質の生化学的解析 (口演) 山田憲一郎, 内木美紗子, 星野伸, 北浦靖之, 近藤雄介, 下澤伸行, 山口清次, 下村吉治, 三浦清邦, 若松延昭 第 56

- 回日本先天代謝異常学会 2014.11.12-15 国内
28. 黄疸を契機に診断に至った全身性カルニチン欠乏症の一例（口演） 李知子, 鶴田悟, 山田健治, 小林弘典, 長谷川有紀, 山口清次, 飯島一誠, 竹島泰弘 第56回日本先天代謝異常学会 2014.11.12-15 国内
 29. 新生児マス・スクリーニングで発見された未発症プロピオン酸血症 -最軽症例との比較（ポスター） 坂本修, 市野井那津子, 大浦敏博, 呉繁夫 第56回日本先天代謝異常学会 2014.11.12-15 国内
 30. 日本人初と考えられるメチルマロン酸血症 cblD 型の1歳男児（ポスター） 原圭一, 但馬剛, 小野浩明, 岡田賢, 佐倉伸夫, 畑郁江, 重松陽介 第56回日本先天代謝異常学会 2014.11.12-15 国内
 31. MC-Bank 患者登録からみた日本人 Wilson 病患者の実態に関する検討（口演） 清水教一, 小川絢子, 三嶋典子, 小西弘恵, 徐朱玟, 奥山虎之, 青木継稔 第56回日本先天代謝異常学会 2014.11.12-15 国内
 32. 先天代謝異常症患者登録制度『JaSMIn & MC-bank』の構築の運用（口演） 徐朱玟, 二階堂麻莉, 奥山虎之 第56回日本先天代謝異常学会 2014.11.12-15 国内
 33. 先天代謝異常症のトランジションに向けて シンポジウム1（口演） 窪田満 第56回日本先天代謝異常学会 2014.11.12-15 国内
 34. 臨床研究のための疾患遺伝子解析パイプラインの構築（口演） 小原收 第59回日本人類遺伝学会 2014.11.20 国内
 35. Clinical Importance of ketone body metabolism and its defects （特別講演） Fukao T International Conference on Inborn Errors of Metabolism and 3rd National Conference of ISIEM (India) 2014.
 36. Diagnosis and molecular basis of mitochondrial respiratory chain disorders in Japan: Exome sequencing for identification of disease genes（口演） Shimura Y, Murayama K, Okazaki Y, Ohtake A et al. The 4th Asian Congress for inherited Metabolic Diseases 2015.3.21 国外
 37. シンポジウム2 タンデムマスによる代謝異常スクリーニングの現状の問題点と今後の展望 S2-4 新しいガイドラインについて 深尾敏幸, 中村公俊, 伊藤哲哉, 大竹明, 窪田満, 小林弘典, 長谷川有紀, 坂本修, 清水教一, 但馬剛, 小林正久, 村山圭, 福田冬季子, 濱崎考史, 遠藤文夫 第42回日本マススクリーニング学会 2015.8.21-22 国内
 38. OXCT1 heterozygous carriers could develop severe ketoacidotic episodes in conjunction with ketogenic stresses Sasai H, Aoyama Y, Ohtsuka, H, Ohara O, Fukao T Annual symposium of the Society for the study of Inborn errors of metabolism 2015 2015.9.1-4 国外
 39. Diagnosis and molecular basis of mitochondrial respiratory chain disorders in Japan: comprehensive genomic analysis for searching disease causes（ポスター） Tajika M, Murayama K, Ohtake A, Okazaki Y et al. 欧州先天代謝異常学会（リヨン、フランス） 2015.9.2 国外
 40. 新生児マススクリーニング対象先天代謝異常症の遺伝子パネルによる遺伝子型同定の試み 深尾敏幸, 笹井英雄, 藤本亨次, 小原收, 但馬剛, 小林弘典, 長谷川有紀, 濱崎考史, 坂本

- 修、伊藤哲哉、中島葉子、中村公俊、松本志郎、小林正久 第 60 回日本人類遺伝学会
2015.10.14-17 国内
41. 皮膚線維芽細胞を用いた酸素消費量測定はミトコンドリア DNA 枯渇症候群の診断に有用である(口演) 志村 優、村山 圭、伏見拓矢、田鹿牧子、市本景子、鶴岡智子、大竹 明 " 第 42 回日本小児栄養消化器肝臓学会 ミニシンポジウム「ミトコンドリア」" 2015.10.17 国内
42. 新生児マススクリーニングで発見されるプロピオン酸血症患者の臨床像と遺伝子型の相関 但馬剛、香川礼子、前田卯康博、深尾敏幸 第 57 回日本先天代謝異常学会 2015.11.12-14 国内
43. 新生児マススクリーニング対象先天代謝異常症の遺伝子パネルによる遺伝子型同定の試み 深尾敏幸、小林正久、中村公俊、松本志郎、但馬剛、小林弘典、長谷川有紀、濱崎考史、坂本修、伊藤哲哉 第 57 回日本先天代謝異常学会 2015.11.12-14 国内
44. OXCT1 キャリアーでもケトアシドーシスを来しうる 笹井英雄、青山友佳、大塚博樹、堀友博、藤木亮次、小原收、深尾敏幸 第 57 回日本先天代謝異常学会 2015.11.12-14 国内
45. シトリン欠損症の兄弟例で行ったグルコース負荷試験結果および MCT オイル投与の効果 大塚博樹、深尾敏幸、沼倉周彦、早坂清 他 第 57 回日本先天代謝異常学会 2015.11.12-14 国内
46. ケトン体利用障害を疑い絶食試験、遺伝子解析により制さしたが診断に至っていないケトン性低血糖症の男児例 小川えりか、深尾敏幸、小原收、他 第 57 回日本先天代謝異常学会 2015.11.12-14 国内
47. 招待プレナリーレクチャー Organic acidemia and beta-oxidation defects: expanded neonatal screening in Japan Toshiyuki Fukao 10th Latin America's congress of inherited metabolic disease and mass screening 2015.11.17-20 国外
48. ミトコンドリア呼吸鎖異常症に対する生化学診断・遺伝子診断システムの確立(口演) 村山 圭、大竹 明 第 15 回日本ミトコンドリア学会 シンポジウム 1 「ミトコンドリアにおける臨床医学と基礎科学の融合」 2015.11.19 国内
49. 本邦におけるミトコンドリア呼吸鎖異常症の現状: 生化学診断について(ポスター) 田鹿牧子、村山 圭、大竹 明、岡崎康司 他 第 15 回日本ミトコンドリア学会 2015.11.20 国内
50. A comprehensive genomic analysis reveals the genetic landscape of mitochondrial respiratory chain complex deficiencies (ポスター 最優秀演題) 神田将和、村山 圭、大竹 明、岡崎康司ほか 第 15 回日本ミトコンドリア学会 2015.11.20 国内
51. Analysis of GTP cyclohydrolase I gene (GCH1) by multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA) for diagnosis of Segawa disease (口演). Shintaku H, Fujioka H, Kudo S, Sakaguchi T, Hamazaki T. The 10th World Congress on Controversies in Neurology (CONy) March.17-20, 2016 国外
52. Screening of MCAD deficiency in Japan: 15 years' experience of enzymatic and genetic evaluation. (ポスター) Tajima G, Hara K, Tsumura M, et al. 13th International Congress of Human Genetics (Kyoto) 2016.4.4-7

53. 本邦における Wilson 病患者の実態と医療の課題に関する検討 —MC-Bank 患者登録の結果より— (口演) 三寫典子, 清水教一, 小川絢子, 小西弘恵, 徐 朱玟, 奥山虎之, 小原 明, 館野昭彦, 関根孝司, 青木継稔 第 119 回日本小児科学会学術集会 2016.5.13-15 国内
54. 神経症状を呈する Wilson 病症例における治療の実態, MC-Bank 患者登録データの検討 (口演) 清水教一, 小川絢子, 三寫典子, 小西弘恵, 徐 朱玟, 奥山虎之, 青木継稔 第 58 回日本小児神経学会学術集会 2016.6.3-5 国内
55. Effectiveness of pteridines analysis for diagnosis of Segawa disease. (口演) Shintaku H, Fujioka H, Kudo S, Sakaguchi T, Hamazaki T. The 15th Asian and Oceanian Congress of Neurology (AOCN 2016) Aug.18-21, 2016 国外
56. 新生児マススクリーニングを契機に発見されたプロピオン酸血症の遺伝子型での比較 (口演) 坂本 修, 市野井奈津子, 呉 繁夫 第 43 回日本マススクリーニング学会 2016.8.26-27 国内
57. プロピオン酸血症およびメチルマロン酸血症の酵素活性測定法の臨床応用 (口演) 中 島 葉子, 前田康博, 後藤佳奈, 但馬 剛, 堀田祐志, 酒井好美, 伊藤哲哉 第 43 回日本マススクリーニング学会 2016.8.26-27 国内
58. UPLC-MS/MS によるプロピオン酸血症およびメチルマロン酸血症の酵素活性測定法の開発 (口演) 前田康博, 後藤佳奈, 中島葉子, 但馬 剛, 堀田祐志, 片岡智哉, 木村和哲, 伊藤哲哉 第 43 回日本マススクリーニング学会 2016.8.26-27 国内
59. 脂肪酸代謝異常症陽性例への対応: 見逃し例を出さないために (口演、ワークショップ) 但馬 剛, 津村弥来, 香川礼子, 岡田 賢, 原 圭一, 佐倉伸夫, 畑 郁江, 重松陽介 第 43 回日本マススクリーニング学会 2016.8.26-27 国内
60. タンデムマス・スクリーニングにおける結果の解釈と有機酸代謝異常症の診断 (口演、ワークショップ) 長谷川有紀, 小林弘典, 山田健治, 坊 亮輔, 山口清次 第 43 回日本マススクリーニング学会 2016.8.26-27 国内
61. 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例の全国アンケート調査 (口演) 但馬 剛, 香川礼子, 前田康博, 深尾敏幸 第 43 回日本マススクリーニング学会 2016.8.26-27 国内
62. Japan-wide gene panel study for target metabolic diseases in newborn mass screening using tandem mass spectrometry, (ポスター) Sasai H, Otsuka H, Fujiki R, Ohara O, Nakajima Y, Ito T, Kobayashi M, Tajima G, Sakamoto O, Matsumoto S, Nakamura K, Hamazaki T, Kobayashi H, Hasegawa Y, Fukao T. Annual symposium of the society for the study of inborn errors of metabolism (Roma) . 2016.9.6-9 国外
63. An IVS9-9T>A substitution identified in beta-ketothiolase deficient patients results in exon 10 skipping in most transcripts of ACAT1 gene, (ポスター) Fukao T, Sasai H, Aoyama Y, Otsuka H, Abdelkreem E, Nakama M, Ohnishi H, Turner L, Sweetman L. Annual symposium of the society for the study of inborn errors of metabolism (Roma) . 2016.9.6-9 国外
64. Oral glucose tolerance tests in two Japanese citrin-deficient siblings before and after MCT-oil supplementation. (ポスター) Otsuka H, Sasai H, Abdelkreem E, Kawamoto N, Kawamoto M, Ohnishi H, Numakura C, Hayasaka K, Fukao T. Annual symposium of

- the society for the study of inborn errors of metabolism (Roma) .2016.9.6-9 国外
65. Clinical and genetic aspects of 50 Japanese case of VLCADD. (ポスター) Yamaguchi S, Hasegawa Y, Furui M, Yamada K, Bo R, Kobayashi H, Taketani T, Fukuda S, Fukao T, Nishino I. Annual symposium of the society for the study of inborn errors of metabolism (Roma) .2016.9.6-9 国外
66. 先天代謝異常症患者登録制度 (JaSMIn) を用いた研究—先天代謝異常症の子どもを持つ家庭のエンパワメント—(口演、シンポジウム) 山口 慶子 第 58 回日本先天代謝異常学会 2016.10.27-29 国内
67. シトリン欠損症の適応・代償期における症状と身体的成長の検討(口演) 沼倉周彦, 三井哲夫, 早坂 清 第 58 回日本先天代謝異常学会 2016.10.27-29 国内
68. テトラヒドロビオプテリン (BH4) 欠損患者における神経伝達物質補充療法に関する全国調査結果報告(口演) 濱崎考史, 工藤聡志, 坂口知子, 新宅治夫 第 58 回日本先天代謝異常学会 2016.10.27-29 国内
69. 日本人 HMG-CoA 合成酵素 (HMCS2) 欠損症例の診断(口演) 長谷川有紀, 坊 亮輔, 小林弘典, 山田健治, 中島葉子, 伊藤哲哉, 李 知子, 笹井英雄, 深尾敏幸, 山口清次 第 58 回日本先天代謝異常学会 2016.10.27-29 国内
- 70.
71. 脂肪酸代謝異常症患者に対するカルニチン投与の実態に関する横断的調査(口演) 小林弘典, 山田健治, 坊 亮輔, 長谷川有紀, 山口清次, 竹谷 健, 深尾敏幸 第 58 回日本先天代謝異常学会 2016.10.27-29 国内
72. 横紋筋融解症をきたした新生児メチルマロン酸血症の一例(ポスター) 近藤 應, 河野芳功, 村上博昭, 柘植智史, 三浦良介, 寺澤大祐, 山本 裕, 長澤宏幸, 深尾敏幸 第 58 回日本先天代謝異常学会 2016.10.27-29 国内
73. 軽症プロピオン酸血症患者のプロピオニル-CoA カルボキシラーゼ活性(ポスター) 前田康博, 後藤佳奈, 中島葉子, 但馬 剛, 前田陽子, 堀田祐志, 片岡智哉, 木村和哲, 伊藤哲哉 第 58 回日本先天代謝異常学会 2016.10.27-29 国内
74. 遅発型 VLCAD 欠損症の有症状の成人兄弟例(ポスター) 小野田幸男, 稲岡一考, 竹内真, 笹井英雄, 深尾敏幸, 吉長正博 第 58 回日本先天代謝異常学会 2016.10.27-29 国内
75. ケトン性低血糖症における PHKA2 G991A の意義 2 ~新生児期より繰り返すケトン性低血糖症の 2 男児例~(ポスター) 志村 優, 前田朋子, 税所純也, 鈴木慎二, 西亦繁雄, 笹井英雄, 福田冬季子, 杉江秀夫, 深尾敏幸, 河島尚志 第 58 回日本先天代謝異常学会 2016.10.27-29 国内
76. ケトン性低血糖症における PHKA2 G991A の意義 3-PKHA2 に G991A 変異を認めたケトン性低血糖症の 2 男児例(ポスター) 森山あいさ, 小林弘典, 東本和紀, 和田啓介, 山田健治, 長谷川有紀, 笹井英雄, 深尾敏幸, 山口清次, 竹谷 健 第 58 回日本先天代謝異常学会 2016.10.27-29 国内
77. 新生児マススクリーニングを契機に発見された全身性カルニチン欠乏症保因者の母子例(ポスター) 高野智圭, 小川えりか, 石毛美夏, 渡辺和宏, 石毛信之, 小林弘典, 深尾敏幸, 笹井英雄, 洲上達夫, 高橋昌里 第 58 回日本先天代謝異常学会 2016.10.27-29 国内

78. C5-OH 高値が持続する超低出生体重児の一例ータンデムマス・スクリーニング陽性例での遺伝子解析の有用性 (ポスター) 小林正久, 深尾敏幸, 笹井英雄, 石毛信之, 大橋十也, 井田博幸 第 58 回日本先天代謝異常学会 2016.10.27-29 国内
79. 怠薬により非代償性肝硬変となった Wilson 病の一例 (ポスター) 小川絢子, 中澤祥子, 清水教一, 青木継稔 第 58 回日本先天代謝異常学会 2016.10.27-29 国内
80. 先天代謝異常症患者登録制度 (JaSMIn) の現状: 登録から研究への活用、患者家族への還元に向けた体制の構築 (ポスター) 二階堂麻莉, 徐 朱玟, 奥山虎之, 大竹 明 第 58 回日本先天代謝異常学 2016.10.27-29 国内
81. 糖原病 III 型の心筋および骨格筋症状に対する治療法の検討 (口演) 福田冬季子, 大竹 明, 萩原康子, 中富明子, 濱田悠介, 熊田知浩, 藤井達哉, 酒井規夫, 深尾敏幸, 杉江秀夫 第 58 回日本先天代謝異常学会 2016.10.27-29 国内
82. ケトン性低血糖症における PHKA2 G991A の意義 1 ~Overview~ (口演) 笹井英雄, 大塚博樹, 志村 優, 小林弘典, 坂本 修, 但馬 剛, 沼倉周彦, 福田冬季子, 杉江秀夫, 深尾敏幸 第 58 回日本先天代謝異常学会 2016.10.27-29 国内
83. PAH 遺伝子に R53H 変異を有する高フェニルアラニン血症の臨床像 (口演) 小田桐紫野, 濱崎考史, 工藤聡志, 坂口知子, 新宅治夫 第 58 回日本先天代謝異常学会 2016.10.27-29 国内
84. 本邦における新生児タンデムマススクリーニング対象先天代謝異常症の遺伝子パネル解析 (口演) 笹井英雄, 伊藤哲哉, 小林正久, 但馬 剛, 坂本 修, 中村公俊, 濱崎考史, 小林弘典, 長谷川有紀, 深尾敏幸 第 58 回日本先天代謝異常学会 2016.10.27-29 国内
85. Wilson 病合併妊娠 5 症例における酢酸亜鉛の効果と安全性の検討 (口演) 三嶋典子, 清水教一, 青木継稔 第 58 回日本先天代謝異常学会 2016.10.27-29 国内
86. 幼児期早期に遺伝子解析にて診断された発症前型 Wilson 病症例に関する検討 (口演) 清水教一, 小西弘恵, 青木継稔 第 58 回日本先天代謝異常学会 2016.10.27-29 国内
87. プロピオン酸血症例の全国調査: 発症後診断例とマススクリーニング発見例の比較検討 (口演) 但馬 剛, 香川礼子, 前田康博, 深尾敏幸 第 58 回日本先天代謝異常学会 2016.10.27-29 国内
88. 経過中に血清銅増加と大球性貧血を呈した Wilson 病の 1 例 笹本光起, 林 歩実, 伊藤智恵子, 清水教一, 青木継稔 第 58 回日本先天代謝異常学会 2016.10.27-29 国内
89. 脂肪酸代謝異常症におけるミトコンドリア呼吸機能への関与 田鹿牧子, 村山 圭, 伏見拓矢, 志村 優, 市本景子, 松永綾子, 高柳正樹, 大竹 明, Matthew McKenzie.(ポスター) 第 58 回日本先天代謝異常学会 2016.10.27-29 国内
90. Confirmatory diagnosis and management of darget Diseases in expanded newborn mass screening (口演) Tajima G Satellite Meeting of Vietnam Pediatric Society (Hanoi) 2016.11.3 国外

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. 平成 26 年度第 4 回班会議を公開シンポジウムとして開催した。 平成 27 年 2 月 15 日 国内

(4) 特許出願

該当無し

平成 28年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

- 事業名： (日本語) 難治性疾患実用化研究事業
(英語) Practical Research Project for Rare / Intractable Diseases
- 研究開発課題名： (日本語) 新生児タンデムマススクリーニング対象疾患の診療ガイドライン改訂、
診療の質を高めるための研究
(英語) Research to revise clinical guidelines and to improve quality of
clinical managements for inherited metabolic disorders targeted by
newborn screening using tandem MS
- 研究開発担当者 (日本語) 国立大学法人 岐阜大学大学院医学系研究科 教授 深尾敏幸
所属 役職 氏名： (英語) Toshiyuki Fukao, Department of Pediatrics, Graduate School of
Medicine, Gifu Univeristy
- 実施期間： 平成 28年 4月 1日 ~ 平成 29年 3月 31日
- 分担研究 (日本語) 脂肪酸代謝異常症におけるミトコンドリア呼吸機能への関与
分担課題名： (英語) Impact of respiratory function of mitochondria in fatty acid disorder
- 研究開発分担者 (日本語) 千葉県こども病院代謝科 部長 村山圭
所属 役職 氏名： (英語) Kei Murayama, Department of Metabolism, Chiba Children's Hospital

II. 成果の概要（総括研究報告）

- ・ 研究開発分担者による報告の場合

研究開発代表者：国立大学法人 岐阜大学大学院医学系研究科 深尾敏幸 総括研究報告を参照。

III. 成果の外部への発表

- (1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 件、国際誌 件）

1. Kohda M, Tokuzawa Y, Kishita Y, Nyuzuki H, Moriyama Y, Mizuno Y, Hirata T, Yatsuka Y, Yamashita-Sugahara Y, Nakachi Y, Kato H, Okuda A, Tamaru S, Borna NN, Banshoya K, Aigaki T, Sato-Miyata Y, Ohnuma K, Suzuki T, Nagao A, Maehata H, Matsuda F, Higasa K, Nagasaki M, Yasuda J, Yamamoto M, Fushimi T, Shimura M, Kaiho-Ichimoto K, Harashima H, Yamazaki T, Mori M, Murayama K, Ohtake A, Okazaki Y. A Comprehensive Genomic Analysis Reveals the Genetic Landscape of Mitochondrial Respiratory Chain Complex Deficiencies. *PLoS Genet.* 2016 Jan 7;12(1):e1005679. doi: 10.1371/journal.pgen.1005679. eCollection 2016.
2. Omata T, Fujii K, Takanashi J, Murayama K, Takayanagi M, Muta K, Kodama K, Iida Y, Watanabe Y, Shimojo N. Drugs indicated for mitochondrial dysfunction as treatments for acute encephalopathy with onset of febrile convulsive status epileptics. *J Neurol Sci.* 2016 Jan 15;360:57-60. doi: 10.1016/j.jns.2015.11.043. Epub 2015 Nov 24.
3. Haack TB, Jackson CB, Murayama K, Kremer LS, Schaller A, Kotzaeridou U, de Vries MC, Schottmann G, Santra S, Büchner B, Wieland T, Graf E, Freisinger P, Eggimann S, Ohtake A, Okazaki Y, Kohda M, Kishita Y, Tokuzawa Y, Sauer S, Memari Y, Kolb-Kokocinski A, Durbin R, Hasselmann O, Cremer K, Albrecht B, Wieczorek D, Engels H, Hahn D, Zink AM, Alston CL, Taylor RW, Rodenburg RJ, Trollmann R, Sperl W, Strom TM, Hoffmann GF, Mayr JA, Meitinger T, Bolognini R, Schuelke M, Nuoffer JM, Kölker S, Prokisch H, Klopstock T. Deficiency of ECHS1 causes mitochondrial encephalopathy with cardiac involvement. *Ann Clin Transl Neurol.* 2(5):492-509.2015
4. Yamada K, Aiba K, Kitaura Y, Kondo Y, Nomura N, Nakamura Y, Fukushi D, Murayama K, Shimomura Y, Pitt J, Yamaguchi S, Yokochi K, Wakamatsu N. Clinical, biochemical and metabolic characterisation of a mild form of human short-chain enoyl-CoA hydratase deficiency: significance of increased N-acetyl-S-(2-carboxypropyl)cysteine excretion. *J Med Genet.* Oct;52(10):691-8. 2015

- (2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. ミトコンドリア呼吸鎖異常症に対する生化学診断・遺伝子診断システムの確立（口演） 村山 圭、大竹 明 第 15 回日本ミトコンドリア学会 シンポジウム 1 「ミトコンドリアにおける臨床医学と基礎科学の融合」 2015.11.19 国内
2. 本邦におけるミトコンドリア呼吸鎖異常症の現状：生化学診断について（ポスター） 田鹿牧子、村山 圭、大竹 明、岡崎康司 他 第 15 回日本ミトコンドリア学会 2015.11.20 国内

3. A comprehensive genomic analysis reveals the genetic landscape of mitochondrial respiratory chain complex deficiencies (ポスター 最優秀演題) 神田将和、村山 圭、大竹 明、岡崎康司ほか 第 15 回日本ミトコンドリア学会 2015.11.20 国内
4. The first case in Asia of 2-methyl-3-hydroxybutyryl-CoA dehydrogenase deficiency (HSD10 disease) without intellectual disability (ポスター) Akiba K, Fukao T, Goto M, Kuwayama N, Morita M, Hori T, Aoyama Y, Venkatesan R, Wierenga R, Moriyama Y, Hashimoto T, Usuda N, Murayama K, Ohtake T, Hasegawa Y, Shigematsu Y, Hasegawa Y. Annual symposium of the society for the study of inborn errors of metabolism (Innsbruck) . 2014.9.3-6 国外
1. 本邦初の乳児期発症の HSD10 病症例 (口演) 小林正久, 深尾敏幸, 重松陽介, 長谷川有紀, 村山圭, 井田博幸 第 56 回日本先天代謝異常学会 2014.11.12-15 国内
2. 皮膚線維芽細胞を用いた酸素消費量測定はミトコンドリア DNA 枯渇症候群の診断に有用である (口演) 志村 優, 村山 圭, 伏見拓矢, 田鹿牧子, 市本景子, 鶴岡智子, 大竹 明 " 第 42 回日本小児栄養消化器肝臓学会 ミニシンポジウム「ミトコンドリア」" 2015.10.17 国内
3. Diagnosis and molecular basis of mitochondrial respiratory chain disorders in Japan; Exome sequencing for identification of disease genes (口演) Shimura Y, Murayama K, Okazaki Y, Ohtake A et al. The 4th Asian Congress for inherited Metabolic Diseases 2015.3.21 国外
4. シンポジウム 2 タンデムマスによる代謝異常スクリーニングの現状の問題点と今後の展望 S2-4 新しいガイドラインについて 深尾敏幸, 中村公俊, 伊藤哲哉, 大竹明, 窪田満, 小林弘典, 長谷川有紀, 坂本修, 清水教一, 但馬剛, 小林正久, 村山圭, 福田冬季子, 濱崎考史, 遠藤文夫 第 42 回日本マススクリーニング学会 2015.8.21-22 国内

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み
特になし

(4) 特許出願