

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) ミトコンドリア病診療の質を高める、レジストリシステムの構築、診断基準・診療ガイドラインの策定および診断システムの整備を行う臨床研究

(英語) Research to raise the quality of clinical practice for mitochondrial disease, involving the establishment of the registry systems, clinical guideline and diagnosis systems

研究開発担当者 (日本語) 千葉県こども病院 代謝科 部長/千葉県がんセンター 研究所
主任医長 村山 圭

所属 役職 氏名： (英語) Kei Murayama, Director, Department of Metabolism, Chiba Children's Hospital/ Chief doctor, Chiba Cancer Center , Research Institute

実施期間： 平成 28 年 4 月 1 日 ~ 平成 29 年 3 月 31 日

II. 成果の概要（総括研究報告）

本研究班では、本邦でのミトコンドリア病の診療の質を高めるため、その前提となる新生児・小児・成人のミトコンドリア病に対する診療マニュアルの策定、レジストリシステムの構築、特殊診断システムの整備・発展を、日本ミトコンドリア学会の全面的バックアップによって、早急に築き上げることを目的とした。その成果として、2016年12月に日本ミトコンドリア学会編集の形で「ミトコンドリア病診療マニュアル 2017」を発刊した。また、新生児・小児ミトコンドリア病に対するレジストリシステム（MO Bank）を立ち上げ、実際の患者登録が始まった。さらに新しい生化学診断の導入（OCR測定）、遺伝子パネルの開発等を行いなど特殊診断システムのネットワークを確立させた。新規遺伝子に関しても7つの遺伝子を報告できた。

それぞれの成果の詳細は以下に示す

1) 診療マニュアル策定・診断基準について

診療マニュアルの対象病型を以下の7つに決定した。

1. MELAS, 2. MERRF, 3. CPEO/KSS, 4. Leigh脳症, 5. 肝症, 6. 心筋症, 7. 新生児ミト今ドリア病。

各病型に専門家を集め、CQの設定、文献検索を行ったのちに、実際の執筆及び相互査読を行い素案を作成し、各学会（日本ミトコンドリア学会、日本神経学会、日本小児神経学会、日本先天代謝異常学会、日本小児栄養消化器肝臓学会、日本新生児成育医学会）の協力を得て、パブリックコメントの募集を行った。これら7つの病型を網羅した診療指針が、2016年12月にミトコンドリア病診療マニュアル 2017（診断と治療社）という形で刊行できた。ミトコンドリア肝症に関しては、日本小児栄養消化器肝臓学会の支援による策定メンバーの選出及び学会ガイドライン委員会の規定に則った策定を行い、同学会のガイドラインとして承認された。

2) レジストリシステムの構築について

新生児・小児ミトコンドリア病に対するレジストリシステムの構築にあたり、2014年度から千葉県がんセンターにサーバーを設置し、千葉県こども病院とVANで接続し、ハード面の整備を行った。既に成育医療研究センターにある患者登録システム・JaSMInからのデータ引き継ぎの調整を行った。JaSMInからのデータ引き継ぎは終了しデータクリーニングを完了し、登録を進めていった。現時点で90名ほどの登録がなされて、詳細データも含めて今後も情報収集・登録を行い治験等に繋げられるように発展させていきたい。

ホームページ公開について

MO-Bankは<http://mo-bank.com/index.html>にて公開中。レジストリシートがダウンロードできるようにした。また、日本ミトコンドリア学会やJaSMInからのリンクも完成した。2016年度には、ようやく立ち上がった「患者・家族の会」との話し合いを行いながら、引き続き登録を進めた。本研究班が主催した患者公開フォーラムでも、レジストリの啓蒙を行った。

3) 特殊診断システムの整備について

2014年度は本研究を通して、診断システムを明確化してするべく、生化学検査、病理検査、遺伝子検査を行っている施設間の連携を図った。病理検査で診断がつかない症例などは、生化学検査を進めていった。特に生化学診断がついたミトコンドリア病症例の、包括的遺伝子解析へのリクルートは万全であった（千葉一埼玉診断ネットワーク）。また、新規遺伝子を同定するために欧州の研究グループと協力し、既に3報の国際共同論文（*GTPBP3, COQ4, ECHS1*）として報告した。

2015 年度は前年度に築き挙げたシステムを利用し、日本発の本症新規遺伝子の発見・報告を次々と行った。東北メディカルメガバンク等とも連携を行い日本独自のシステムを構築し、3 つの新規遺伝子 (*QRSL1*, *MRPS23*, *PNPLA4*) を含む日本人の病因遺伝子を *PLOS Genetics* に発表した。さらに 1 報の国際共同論文 (*SLC25A26*) を報告した。また、千葉県こども病院に診断スクリーニングや遺伝子検査後のレスキュー試験のために、細胞外フラックスアナライザーを導入し、従来の酵素活性に加え、より鋭敏にミトコンドリ病を診断できる装置も導入した。さらに臨床現場でのニーズである既知遺伝子（ミトコンドリアゲノムおよび核ゲノム）のスクリーニングによる迅速な診断を実現化する目的で、遺伝子診断パネルの開発を行った。ミトコンドリアゲノム（16.5Kbp）と、核由来の既知遺伝子 147 を搭載した、Agilent 社の SureSelect のカスタムオリゴを作成した。バリデーション実験を行ったのち、実際の稼働も行い 2 回目の Run を行った。16 検体をまとめて行うシステムで、16 検体揃ってから 2 ヶ月以内に、サンガーでの確認、家族解析を済ませ報告することを目標としている。最終稼働状況において 16 検体中 7 検体はこのシステムで遺伝子を同定できている。

2016 年度は前年度までに作り上げたシステムを引き続き活用し、1 報の国際共同論文 (*IARS*) を報告した（7 月に AMED からプレスリリース）。また、日本人 Leigh 脳症 106 例の生化学診断・遺伝子診断のまとめについて、論文投稿し受理された (JIMD)。こうして構築した診断システムによって得られた結果は、本研究で創出されたエビデンスとして、可能な限りミトコンドリア病診療マニュアルに盛り込み、論文発表が間に合わなかったものに関しては、次回の改定版に反映させていくこととなった。

To raise the quality of clinical practice for mitochondrial disease, we establish the registry systems, clinical guideline and diagnosis systems under the strong support from the Japanese Society of Mitochondrial Research and Medicine (J-Mit). This research is based on three pillars.

1) Establishment of clinical guideline authorized by J-Mit

In this research, we published the clinical guideline (GL) authorized by J-Mit involving seven type of mitochondrial phenotype. Infantile mitochondrial disease (congenital lactic acidosis), hepatopathy, cardiomyopathy, Leigh disease, MELAS, MERRF and KSS/CPEO are enrolled in this guideline.

2) Construction of registry systems of mitochondrial disease:

We have made the registry systems of mitochondrial disease in neonate and children. Adult registry of mitochondrial disease will be constructed in Dr. Yuichi Goto Research group. The server is built in Chiba Cancer Center with high security. We will start to use this system from 2015 and now more than 90 patients have registered. We will connect the clinical trial of mitochondrial disease. Furthermore, we work over the global mitochondrial registry plan, and we will join the international conference in June 2017 in Germany.

3) Establishment and development for specific diagnose systems:

To diagnose the mitochondrial disease in Japan, the specific diagnose systems including enzymological, pathological test, and comprehensive gene analysis are needed. In this research, we established the all Japan-collaboration system in each institution, and put on the J-Mit

homepage where all doctor access easily everywhere in Japan.

We have designed and developed custom-designed gene panels (Agilent SureSelect) since the first year. 147 target genes were selected by search of literatures and databases. The gene panel was designed to detect mutations in 147 genes reported to be genetic causes of mitochondrial disorders or related diseases. We applied the gene panel to 26 samples. The rate of successful genetic diagnosis was 26%. Next, we enlarged the number of target genes from 147 to 264. The updated gene panel was applied to 98 samples in the final year. We found that approximately 30% of patients who have any prioritized variants. We could complete the sequence and data analysis during 2 months. A part of the result was reported in Journal of inherited metabolic disease (Ogawa et al., JIMD, 2017 in press) .

As a result of having continued analysis of whole exome sequence and verification experiment, *ECHS1* (Haack et al., Ann Clin Transl Neurol, 2015), *SLC25A26* (Kishita et al, Am J Hum Genet, 2015), *MRPS23*, *QRSL1*, *PNPLA4* (Kohda et al, PLOS Genet, 2016), *IARS* (Kopajtich and Murayama et al, Am J Hum Genet, 2016) were reported as novel causative genes of mitochondrial disorders. We investigated the genes encoded in the nuclear and mitochondrial genomes using comprehensive genomic analysis in 142 patients with mitochondrial disorders in a report of PLOS genetics. Many Japanese-population-specific mutations were identified in our cohort. This is the largest genetic study for mitochondrial disorders in the world and we send out our significant results to all over the world. In addition, we reported variants in *MTATP6* and *TAZ* (Imai et al, Int J Cardiol, 2016; Borna et al, Borna et al, J Hum Genet, 2017).

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 44 件、国際誌 55 件)

1. Akiyama T, Osaka H, et al. A Japanese Adult Case of Guanidinoacetate Methyltransferase Deficiency. JIMD Rep. 2014;12:65-9.
2. Yamazawa H, Takeda A, et al. Primary prevention of sudden cardiac death in a low-risk child with familial hypertrophic cardiomyopathy: the role of cardiac magnetic resonance imaging. Clinical Research in Cardiology. 103(1):75-7 2014 Jan
3. Nakamura K, Osaka H, et al. PIGO mutations in intractable epilepsy and severe developmental delay with mild elevation of alkaline phosphatase levels. Epilepsia. 2014 Feb;55(2):e13-7.
4. Imagawa E, Osaka H, et al. A hemizygous GYG2 mutation and Leigh syndrome: a possible link? Hum Genet. 2014 Feb;133(2):225-34.
5. Shimbo H, Murayama K, Ohtake A, Osaka H, et al. A rapid screening with direct sequencing from blood samples for the diagnosis of Leigh syndrome. Mol Genet Metab Report, 2014; 1:133–138.

6. Miyauchi A, Osaka H, et al. A case of anti-NMDAR encephalitis presented hypotensive shock during plasma exchange. *Brain Dev*. 2016 Apr;38(4):427-30.
7. Yamazaki T, Murayama K, Okazaki Y, Otake A et al. Molecular diagnosis of mitochondrial respiratory chain disorders in Japan: focusing on mitochondrial DNA depletion syndrome. *Pediatr Int*. 56(2):180-7. 2014 Apr
8. Otake A, Murayama K, Okazaki Y, et al. Diagnosis and molecular basis of mitochondrial respiratory chain disorders: exome sequencing for disease gene identification. *Biochim Biophys Acta*. 1840(4):1355-9. 2014 Apr
9. Uehara N, Murayama K, Otake A, Okazaki Y, et al. New MT-ND6 and NDUFA1 mutations in mitochondrial respiratory chain disorders. *Ann Clin Transl Neurol*. 1(5):361-9. 2014 May
10. Miyatake S, Osaka H, et al. Expanding the phenotypic spectrum of TUBB4A-associated hypomyelinating leukoencephalopathies. *Neurology*. 17:82(24):2230-7. 2014 Jun
11. Montassir H, Murayama K, Otake A, Okazaki Y, et al. Myocerebrohepatopathy spectrum disorder due to POLG mutations: A clinicopathological report. *Brain Dev*. 37(7):719-24. 2014 Aug
12. Fukao T, Murayama K, Otake A, et al. The first case in Asia of 2-methyl-3-hydroxybutyryl-CoA dehydrogenase deficiency (HSD10 disease) with atypical presentation. *J Hum Genet*. 59(11):609-14. 2014 Nov
13. Okazawa H, Yoneda M, et al. Brain imaging for oxidative stress and mitochondrial dysfunction in neurodegenerative diseases. *Q J Nucl Med Mol Imaging*. 2014 Dec;58(4):387-97.
14. Kopajtich R, Murayama K, Otake A, Okazaki Y, et al. Mutations in GTPBP3 Cause a Mitochondrial Translation Defect Associated with Hypertrophic Cardiomyopathy, Lactic Acidosis, and Encephalopathy. *Am J Hum Genet*. 2014 Dec 4;95(6):708-20.
15. 村山 圭 乳酸/ピルビン酸 引いて調べる先天代謝異常症 日本先天代謝異常学会編集 診断と治療社 120-121, 2014
16. 村山 圭 ケトン体比 (3-OHB/AA 比) 引いて調べる先天代謝異常症 日本先天代謝異常学会編集 診断と治療社 105-106, 2014
17. 武田 充人: 「肥大型心筋症」 小児疾患診療のための病態生理 1. 小児内科 Vol. 46 増刊号 2014
18. 須藤 章、武田 充人: 「Barth 症候群」. 代謝性ミオパチー, 診断と治療社 2014
19. 小坂 仁: 小脳萎縮症. 新領域別症候群シリーズ No. 29 「神経症候群 (第2版)」 IV、日本臨牀社 p. 325-328. 2014
20. 小坂 仁: 大脳萎縮症. 新領域別症候群シリーズ No. 29 「神経症候群 (第2版)」 IV、日本臨牀社 p. 319-324. 2014
21. 荒川健一郎, 米田 誠: ミトコンドリア心筋症に対する代謝治療. 細胞 2014
22. 井川正道, 米田 誠: MERRF. 日本臨床別冊VI p. 345-348 2014
23. 井川正道, 米田 誠: MERRF. 代謝性ミオパチー, 総編集 杉江秀夫, 分担編集 福田冬季子, 西野一三, 古賀靖敏, 診断と治療社, p. 175-177 2014. 5. 15
24. 米田 誠, 井川正道, 岡沢秀彦: パーキンソン病および関連神経変性疾患の PET 酸化ストレスイメージング. 「脳内環境-恒常性維持機構の破綻と病気」MOOK 遺伝医学, p. 212-215 2014. 11. 25

25. 岡崎康司, 大竹 明: ミトコンドリア呼吸鎖異常症のエクソーム解析. 『別冊・医学のあゆみ エクソーム解析－成果と将来』 68-74:68-74 2014. 04.
26. 村山 圭: ミトコンドリアカクテル投与. 引いて調べる先天代謝異常症、日本先天代謝異常学会編集、診断と治療社 2014
27. 村山 圭: ミトコンドリア呼吸鎖酵素活性. 引いて調べる先天代謝異常症、日本先天代謝異常学会編集、診断と治療社 2014
28. 村山 圭: 呼吸鎖複合体 III 欠損症の特殊病型. 引いて調べる先天代謝異常症、日本先天代謝異常学会編集、診断と治療社 2014
29. 村山 圭: ミトコンドリア肝症. 引いて調べる先天代謝異常症、日本先天代謝異常学会編集、診断と治療社 2014
30. 村山 圭: 特殊な病態下の栄養管理を押さえる 先天代謝異常症の栄養管理 ミトコンドリア呼吸鎖異常症（先天性高乳酸血症）（急性期の輸液法・栄養法）新生児栄養学 発達生理から臨床まで 板橋家頭夫編集 メディカルビュー社 278, 2014
31. 村山 圭: 小児栄養消化器肝臓病学 各論：肝胆道疾患、II 胆汁うつ滞 ミトコンドリア肝疾患. 日本小児栄養消化器肝臓学会編集 診断と治療社 2014
32. 村山 圭: 小児疾患診療のための病態生理 1 改訂第 5 版 テーマ：IV 消化器疾患 ミトコンドリア肝症. 「小児内科」「小児外科」編集委員会共編 東京医学社 2014
33. 村山 圭: 各論 III ミトコンドリア代謝異常症・Mitochondrial Disease 4. 各疾患について (2) ミトコンドリア呼吸鎖異常症 e) Complex V (ミトコンドリア呼吸鎖複合体 V) 欠損症. 代謝性ミオパチー 2014
34. 村山 圭: 各論 III ミトコンドリア代謝異常症・Mitochondrial Disease 4. 各疾患について (2) ミトコンドリア呼吸鎖異常症 d) Complex IV (ミトコンドリア呼吸鎖複合体 IV) 欠損症. 代謝性ミオパチー 2014
35. 村山 圭: 各論 III ミトコンドリア代謝異常症・Mitochondrial Disease 4. 各疾患について (2) ミトコンドリア呼吸鎖異常症 c) Complex III (ミトコンドリア呼吸鎖複合体 III) 欠損症. 代謝性ミオパチー 2014
36. 村山 圭: 各論 III ミトコンドリア代謝異常症・Mitochondrial Disease 4. 各疾患について (2) ミトコンドリア呼吸鎖異常症 b) Complex II (ミトコンドリア呼吸鎖複合体 II) 欠損症. 代謝性ミオパチー 2014
37. 村山 圭: 各論 III ミトコンドリア代謝異常症・Mitochondrial Disease 4. 各疾患について (2) ミトコンドリア呼吸鎖異常症 a) Complex I (ミトコンドリア呼吸鎖複合体 I) 欠損. 代謝性ミオパチー 2014
38. 村山 圭: 特集：胎児・新生児の肝・胆道 疾患 テーマ：胆汁うつ滞 5. ミトコンドリア呼吸鎖障害と肝疾患（総説）. 周産期医学 2014
39. 村山 圭: テーマ：IV 消化器疾患 ミトコンドリア肝症 小児疾患診療のための病態生理 1 改訂第 5 版 「小児内科」「小児外科」編集委員会共編 東京医学社 692-696, 2014
40. 村山 圭: 各論：肝胆道疾患、II 胆汁うつ滞 ミトコンドリア肝疾患 小児栄養消化器肝臓病学 日本小児栄養消化器肝臓学会編集 診断と治療社 432-434, 2014
41. 村山 圭: 各論：肝胆道疾患、II 胆汁うつ滞 新生児ヘモクロマトーシス 小児栄養消化器肝臓病学 日本小児栄養消化器肝臓学会編集 診断と治療社 432-434, 2014

42. Miyatake C, Osaka H, et al. Clinical pictures in Pelizaeus-Merzbacher disease: a report of a case. *J Nippon Med Sch.* 2015;82(2):74-5
43. Suzuki T, Osaka H, et al. Mitochonic Acid 5 (MA-5), a Derivative of the Plant Hormone Indole-3-Acetic Acid, improves Survival of Fibroblasts from Patients with Mitochondrial Diseases. *Tohoku J Exp Med.* 2015;236(3):225-32.
44. van de Kamp J, Osaka H, et al. Genotype-phenotypecorrelation of contiguous gene deletions of SLC6A8, BCAP31 and ABCD1. *Clin Genet.* 2015 Feb;87(2):141-7.
45. Kouga T, Osaka H, et al. Effect of CYP2C19 polymorphisms on stiripentol administration in Japanese cases of Dravet syndrome. *Brain Dev.* 2015 Feb;37(2):243-9
46. Kodera H, Osaka H, et al. Mutations in the glutaminyl-tRNA synthetase gene cause early-onset epileptic encephalopathy. *J Hum Genet.* 2015 Feb;60(2):97-101.
47. Brea-Calvo G, Ohtake A, Okazaki Y, Kohda M, Murayama K, et al. COQ4 mutations cause a broad spectrum of mitochondrial disorders associated with CoQ10 deficiency. *Am J Hum Genet.* 5;96(2):309-17. 2015 Feb
48. Kunii M, Murayama K, et al. A Japanese case of cerebellar ataxia, spastic paraparesis and deep sensory impairment associated with a novel homozygous TTC19 mutation. *J Hum Genet.* 2015 Apr;60(4):187-91.
49. Wada T, Osaka H, et al. Japanese familial case of myoclonus-dystonia syndrome with a splicing mutation in SGCE. *Pediatr Int.* 2015 Apr;57(2):324-6.
50. Tamaura M, Osaka H, et al. Seizure recurrence following pyridoxine withdrawal in a patient with pyridoxine-dependent epilepsy. *Brain Dev.* 2015 Apr;37(4):442-5.
51. Sasaki M, Osaka H, et al. Sporadic infantile-onset spinocerebellar ataxia caused by missense mutations of the inositol 1,4,5-triphosphate receptor type 1 gene. *J Neurol.* 2015 May;262(5):1278-84.
52. Haack TB, Murayama K, Ohtake A, Okazaki Y, et al. Deficiency of ECHS1 causes mitochondrial encephalopathy with cardiac involvement. *Ann Clin Transl Neurol.* 2(5):492-509. 2015 May
53. Ikawa M, Yoneda M, et al. Increased oxidative stress is related to disease severity in the ALS motor cortex: A PET study. *Neurology.* 19;84(20):2033-9. 2015 May
54. Takano K, Osaka H, et al. early-infantile onset vanishing white matter disease resembling Cree leukoencephalopathy. *Brain Dev.* 2015 Jun;37(6):638-42.
55. Ohba C, Osaka H, et al. De novo KCNT1 mutations in early-onset epileptic encephalopathy. *Epilepsia.* 2015 Sep;56(9):e121-8.
56. Fukumura S, Murayama K, Ohtake A, et al. Compound heterozygous GFM2 mutations with Leigh syndrome complicated by arthrogryposis multiplex congenita. *J Hum Genet.* 2015 Sep;60(9):509-13.
57. Kishita Y, Murayama K, Ohtake A, Okazaki Y, et al. Intra-mitochondrial Methylation Deficiency Due to Mutations in SLC25A26. *Am J Hum Genet.* 2015 Nov 5;97(5):761-8.

58. Yamamoto T, Osaka H, et al. Comment on "Delayed myelination is not a constant feature of Allan-Herndon-Dudley syndrome: Report of a new case and review of the literature" by Azzolini S et al. *Brain & Development* 2014;36:716-720. *Brain Dev*. 2015 Nov;37(10):988-9.
59. Tada H, Osaka H, et al. Predictive score for early diagnosis of acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion (AESD). *J Neurol Sci*. 2015 Nov 15;358(1-2):62-5.
60. Nakamura S, Osaka H, et al. Mutational and functional analysis of Glucose transporter I deficiency syndrome. *Mol Genet Metab*. 2015 Nov;116(3):157-62.
61. Sato T, Murayama K, Otake A, et al. Clinical manifestations and enzymatic activities of mitochondrial respiratory chain complexes in Pearson marrow-pancreas syndrome with 3-methylglutaconic aciduria: a case report and literature review. *Eur J Pediatr*. 2015 Dec;174(12):1593-602.
62. Ohba C, Osaka H, et al. De novo KIF1A mutations cause intellectual deficit, cerebellar atrophy, lower limb spasticity and visual disturbance. *J Hum Genet*. 2015 Dec;60(12):739-42.
63. Nozuma S, Takashima H et al. Clinical and Electron Microscopic Findings in Two Patients with Mitochondrial Myopathy Associated with Episodic Hyper-creatinine Kinase-emia. *InternMed*. 54(24):3209-14. 2015 Dec
64. Haack TB, Jackson CB, Murayama K, Otake A, Okazaki Y, Deficiency of ECHS1 causes mitochondrial encephalopathy with cardiac involvement. *Ann Clin Transl Neurol*. 2(5):492-509.2015
65. 武田充人: 「Barth 症候群」. 日本臨床 骨格筋症候群（下） 2015
66. 岡崎康司: 次世代シーケンサーを用いたミトコンドリア疾患の機能解析.. アンチ・エイジング医学-日本抗加齢医学会雑誌（6月号） (株)メディカルレビュー社. 11(3):028-035 2015. 06.
67. 大竹 明・岡崎康司: ミトコンドリア病の治療と予防. 現代科学・創刊 45(株)東京化学同人. 第 III 部:135-138 2015. 10.
68. 村山 圭: 難治性内分泌代謝疾患 Update 各論編 : 6 章 代謝疾患 ミトコンドリア病（内分泌異常を中心に）. 診断と治療社 2015
69. Saito H, Mimaki M, Osaka H, et al. Phenotypic spectrum of GNAO1 variants: epileptic encephalopathy to involuntary movements with severe developmental delay. *Eur J Hum Genet*. 24(1):129-34 2016 Jan
70. Nakashima M, Osaka H, et al. De novo DNM1 mutations in two cases of epileptic encephalopathy. *Epilepsia*. 2016 Jan;57(1):e18-23
72. 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*. 15;360:57-60. 2016 Jan
73. Kohda M, Murayama K, Otake A, Okazaki Y, et al. A Comprehensive Genomic Analysis Reveals the Genetic Landscape of Mitochondrial Respiratory Chain Complex Deficiencies. *PLoS Genet*. 2016 Jan 7;12(1):e1005679.

74. Murakami T, Koga Y, Goto Y, et al. Early Onset of Diabetes Mellitus Accelerates Cognitive Decline in Japanese Patients with Mitochondrial Myopathy, Encephalopathy, Lactic Acidosis, and Stroke-Like Episodes. *Tohoku J Exp Med.* 2016;238(4):311-6. 2016 Apr
75. Imai A, Takeda A, Murayama K, Ohtake A, Okazaki Y, et al. Rapidly progressive infantile cardiomyopathy with mitochondrial respiratory chain complex V deficiency due to loss of ATPase 6 and 8 protein. *Int J Cardiol.* 2016 Mar 15;207:203-5.
76. Murakami T, Koga Y, Kaneda D, et al. Successful Glycemic Control Decreases the Elevated Serum FGF21 Level without Affecting Normal Serum GDF15 Levels in a Patient with Mitochondrial Diabetes. *Tohoku J Exp Med.* 2016;239(2):89-94. 2016 May
77. Sumida K, Osaka H, et al. The magnetic resonance imaging spectrum of Pelizaeus-Merzbacher disease: A multicenter Brain Dev. 2016 Jun;38(6):571-80.
78. Omata T, Osaka H, et al. A splicing mutation of proteolipid protein 1 in Pelizaeus-Merzbacher disease. *Brain Dev.* 2016 Jun;38(6):581-4.
79. Zaha K, Murayama K, Ohtake A, Okazaki Y, et al. DNM1L-related encephalopathy in infancy with Leigh syndrome-like phenotype and suppression-burst. *Clin Genet.* 2016 Jun 14. doi: 10.1111/cge.12805. [Epub ahead of print]
80. Imai A, Murayama K, Ohtake A, Okazaki Y, et al. HDR: a statistical two-step approach successfully identifies disease genes in autosomal recessive families. *J Hum Genet.* 2016 Jun 30. doi: 10.1038/jhg.2016.85. [Epub ahead of print]
81. Suzuki T, Osaka H, et al. Mitochonic Acid 5 Binds Mitochondria and Ameliorates Renal Tubular and Cardiac Myocyte Damage. *J Am Soc Nephrol.* 2016 Jul;27(7):1925-32.
82. Hashimura Y, Murayama K, Ohtake A, et al. Mitochondrial respiratory chain complex IV deficiency complicated with chronic intestinal pseudo-obstruction in a neonate. *Pediatr Int.* 2016 Jul;58(7):651-5.
83. Kim J, Kang E, Kim Y, Kim JM, Lee BH, Murayama K, Kim GH, Choi IH, Kim KM, Yoo HW. MPV17 mutations in patients with hepatocerebral mitochondrial DNA depletion syndrome. *Mol Genet Metab Rep.* 2016 Aug 4;8:74-6.
84. Arakawa K, Yoneda M, et al. Mitochondrial cardiomyopathy and usage of L-arginine Arginine in Clinical Nutrition, pp461-470, Eds. V.B. Patel, V.R. Preedy, R. Rajendram, Springer Press 2016 Sep
85. Imai A, Murayama K, Ohtake A, Okazaki Y, et al. Dried blood spots for newborn screening allows easy determination of a high heteroplasmy rate in severe infantile cardiomyopathy. *Int J Cardiol.* 2016 Oct 15;221:446-9.
86. Kopajtich R, Murayama K, Okazaki Y, Ohtake A, et al. Biallelic IARS Mutations Cause Growth Retardation with Prenatal Onset, Intellectual Disability, Muscular Hypotonia, and Infantile Hepatopathy. *Am J Hum Genet.* 2016 Aug 4;99(2):414-22.
87. 村山 圭, 伏見拓矢, 松永綾子 : ミトコンドリア呼吸鎖異常症 小児疾患診療のための病態生理 3 - 改訂第5版 東京医学社 小児内科 48巻増刊号 84-90, 2016
88. 村山 圭: 第4章 代謝異常による急性脳症 小児急性脳症診療ガイドライン 2016 診断と治療社 57-76, 2016

89. 村山 圭, 伏見拓矢, 松永綾子: ミトコンドリア病 特集小児の筋疾患 小児内科 48巻 12号 1966-1971, 2016
90. 村山 圭, 鶴岡智子: 高アンモニア血症 周産期医学必修知識第8版 周産期医学 東京医学社 Vol. 46 増刊号 825-828, 2016
91. 村山 圭, 鶴岡智子: 先天代謝異常症 ガイドラインと最新文献による小児科学レビュー2016-17 総合医学社 109-116, 2016
92. 武田充人: 「ミトコンドリア心筋症」. 診断モダリティとしての心筋病理 2016
93. 三牧正和: MELAS 症候群. 小児科診療増刊号 小児の症候群 pp. 108 2016 Apr
94. 大竹 明, 村山 圭, 岡崎康司: 先天代謝異常症-エキスパートによる最新情報 各疾患の進歩 ミトコンドリア病の診断. 小児科診療 2016
95. 村山 圭: 小児の症候群 代謝 Pearson(marrow-pancreas)症候群. 小児科診療 2016
96. 村山 圭, 志村 優: これって肝臓病? 知っておきたい遺伝性疾患 ミトコンドリア病. 小児内科 2016
97. 村山 圭、小坂 仁、米田 誠ほか ミトコンドリア病診療マニュアル 2017 日本ミトコンドリア学会編集 2016. 12
98. 井川正道, 岡沢秀彦, 米田 誠: 酸化ストレスイメージング. Annual Review 神経 2017
99. 井川正道, 米田 誠: ミトコンドリア代謝・酸化ストレスの分子イメージング. 医学のあゆみ 2017

(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複合体異常症における突然死、ALTE の現状 藤浪綾子, 村山 圭, 岡崎康司, 大竹 明, 他 (口頭) 第117回日本小児科学会 2014. 4. 11-13 国内
2. 本邦におけるミトコンドリア呼吸鎖異常症 酵素診断・遺伝子診断について 伏見拓矢, 村山 圭, 岡崎康司, 大竹 明, 他 (口頭) 第117回日本小児科学会 2014. 4. 11-13 国内
3. Increased cerebral oxidative stress in amyotrophic lateral sclerosis: a 62Cu-ATSM PET study Ikawa M, Yoneda M, et al. AAN, Philadelphia 2014.4.26-5.3 国外
4. Regional changes in cerebral oxidative stress of neurodegenerative disease evaluated by 62Cu-ATSM PET Yoneda M. International Workshop on Molecular Functional Imaging. 2014.5.3 国内
5. ミトコンドリア呼吸鎖異常症の診断と治療 ~最新の話題~ (特別講演) 村山 圭 第22回信州小児神経 2014. 05. 17 国内
6. Infantile Neuroaxonal Dystrophy 様の脳MRI所見を示した SLC9A6 変異を有する一例 山本亜矢子, 小坂 仁, 他 第56回日本小児神経学会 2014. 5. 28-30. 国内
7. ミトコンドリアDNA m. 3243A>T 変異を認めた mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes の1例 池田尚広, 小坂 仁, 他 第56回日本小児神経学会 2014. 5. 28-30. 国内
8. SEPN1 新規変異を認めたマルチミニコア病の女児例 宮内彰彦, 西野一三, 小坂 仁, 他 第56回日本小児神経学会 2014. 5. 28-30. 国内

9. QARS 遺伝子変異を認めた早期発症てんかん性脳症の兄弟例 井合瑞江, 小坂 仁, 他 第 56 回日本小児神経学会 2014.5.28-30. 国内
10. レベチラセタムの治療効果と副作用の検討 中野祐子, 小坂 仁, 他 第 56 回日本小児神経学会 2014.5.28-30. 国内
11. 持続的な振戻, 動作性ミオクローヌス, てんかんと知的障害を示す, 新規疾患と考えられる女性例 小林 瑞, 小坂 仁, 他 第 56 回日本小児神経学会 2014.5.28-30. 国内
12. GNA01 遺伝子変異を認めた精神運動発達退行と舞蹈アテトーゼを呈する 1 例 坂本沙織, 小坂 仁, 他 第 56 回日本小児神経学会 2014.5.28-30. 国内
13. 磁化率強調画像で早期に病変を検出し得た beta-propeller protein-associated neurodegeneration (BPAN) の同胞例 露崎悠, 小坂 仁, 他 第 56 回日本小児神経学会 2014.5.28-30. 国内
14. ゲノム構造異常によって発症した自閉症・発達障害の疾患特異的 iPS 細胞を用いた病態解明と治療法開発 山本俊至, 小坂 仁, 他 第 56 回日本小児神経学会 国内
15. 「脳クリアチン欠乏症候群の臨床研究班」の取り組み 和田敬仁, 小坂 仁, 他 第 56 回日本小児神経学会 2014.5.28-30. 国内
16. 生直後より呼吸障害を認め, 気管切開術を要した Pelizaeus-Merzbacher 病 (PMD) の 1 例 植田綾子, 小坂 仁, 他 第 56 回日本小児神経学会 2014.5.28-30. 国内
17. 急性脳症を反復した Sotos 症候群の 2 症例 桑島真理, 小坂 仁, 他 第 56 回日本小児神経学会 2014.5.28-30. 国内
18. One female case of AADC deficiency Kojima K, Osaka H, et al. 第 56 回日本小児神経学会 2014.5.28-30. 国内
19. Whole exome sequencing reveals molecular basis of childhood cerebellar atrophy Osaka H, Shimozawa N, et al. 第 56 回日本小児神経学会 2014.5.28-30. 国内
20. 北大病院における幼児期、学童期発症の心筋症の検討（口頭）武田充人 第 1 回北海道キッズハートフォーラム 2014.5.30 国内
21. 本邦小児における ミトコンドリア肝症について 市本景子、村山 圭、（口頭） 第 50 回日本肝臓学会総会シンポジウム 2014.5.30 国内
22. A rapid screening with direct sequencing from blood samples for the diagnosis of Leigh syndrome. Osaka H, Murayama K, Ohtake A, et al. Mitochondrial Medicine 2014: Pittsburgh, PA 2014.6.4-7. 国外
23. A mitochondrial respiratory chain disorder caused by impaired regulation of methylation in mitochondria (ポスター) Kishita Y, Murayama K, Ohtake A, Okazaki Y et al. The 12th RCGM International Symposium of Academic Frontier. 埼玉県日高市 2014.10. 国内
24. A comprehensive genomic analysis of 144 patients with mitochondrial respiratory chain deficiencies (口頭) Kohda M, Murayama K, Ohtake A, Okazaki Y et al. The 12th RCGM International Symposium of Academic Frontier. 埼玉県日高市 2014.10. 国内
25. Identification and functional analysis of causative genes in mitochondrial respiratory chain disorder (ポスター) Tokuzawa Y, Murayama K, Ohtake A, Okazaki Y et al. The 12th RCGM International Symposium of Academic Frontier. 埼玉県日高市 2014.10. 国内

26. A comprehensive genomic analysis for mitochondrial respiratory chain disorder (口頭)
Kohda M, Murayama K, Otake A, Okazaki Y et al 64th Annual Meeting of the American Society of Human Genetics. San Diego, USA 2014.10. 国外
27. 本邦におけるミトコンドリア呼吸鎖異常症の診断と分子病理 (口頭) 村山 圭 第 779 回千葉県がんセンター研究所集談会 2014. 10. 08 国内
28. 小児 HCM に認める電顕 mitochondria 像についての考察 (口頭) 武田充人 第 23 回 日本小児心筋疾患学会 2014. 10. 11 国内
29. The Impact of L-arginine administration on mitochondrial cardiomyopathy Arakawa K, Yoneda M, et al. 5th World Congress on Targeting Mitochondria, Berlin 2014.10.29-31 国外
30. PET imaging of cerebral oxidative stress in neurodegenerative disorders Yoneda M, et al. 5th World Congress on Targeting Mitochondria, Berlin 2014.10.29-31 国外
31. A comprehensive genomic analysis of 144 patients with mitochondrial respiratory chain deficiencies (ポスター) Kohda M, Murayama K, Otake A, Okazaki Y et al 日本人類遺伝学会第 59 回大会. 東京都江戸川区 2014.11. 国内
32. Large-scale identification and analysis of causative genes in mitochondrial respiratory chain disorder (ポスター) Kishita Y, Murayama K, Otake A, Okazaki Y et al 第 37 回分子生物学会年会.横浜市 2014.11. 国内
33. 新生児ミトコンドリア病の早期発見と適切な治療 村山 圭 (口頭) 第 59 回日本未熟児新生児学会・学術集会 2014. 11. 12 国内
34. Mitochondrial respiratory chain disorder with sudden death and ALTE in Japan. Matsunaga A, Murayama K, Okazaki Y, Otake A, et al. (ポスター) 第 56 回日本先天代謝異常学会総会, 第 12 回アジア先天代謝異常症シンポジウム 2014.11.13-15 国内
35. Increased cerebral oxidative stress in amyotrophic lateral sclerosis: a 62Cu-ATSM PET study. Miyazaki K, Yoneda M, et al. The 11th Conference of Asian Society for Mitochondrial Research and Medicine, Taipei 2014.11.14-15 国外
36. 筋病理から考える心筋症(口頭) 武田充人 第 63 回 北海道小児循環器研究会 2014. 11. 22 国内
37. 新生児ミトコンドリア病の診断と治療の最前線 (特別講演) 村山 圭 昭和大学横浜市北部病院こどもセンター講演会 2014. 12. 26 国内
38. 多彩な症状を呈する小児ミトコンドリア異常症診断・治療の新しい知見 (特別講演) 村山 圭 第 81 回関東小児腎臓研究会 2015. 2. 21 国内
39. 成長障害を主訴とするミトコンドリア呼吸鎖異常症の 2 例 志村優, 村山 圭, 大竹 明, 他 第 33 回小児成長研究会 2015. 2. 28 国内
40. A comprehensive genomic analysis reveals the genetic landscape of mitochondrial respiratory chain deficiency (口頭) Kohda M, Murayama K, Otake A, Okazaki Y et al The 4th Asian Congress for Inherited Metabolic Disorders (ACIMD). 2015.3. 国外
41. Diagnosis and molecular basis of mitochondrial respiratory chain disorders in Japan :Exome sequencing for disease gene identification. (口頭) Kei Murayama 1st NIH-AMED collaboration Rare Disease Research and Development Meeting 2015.03.12 国内

42. Diagnosis and molecular basis of mitochondrial respiratory chain disorders in Japan; Exome sequencing for identification of disease genes. (口頭) 志村 優, 村山 圭, 岡崎康司, 大竹 明, 他 The 4th Asian Congress for inherited Metabolic Diseases 2015.3.19-22 国外
43. 本邦におけるミトコンドリア呼吸鎖異常症の現状 酵素診断・遺伝子診断 志村 優, 村山 圭, 大竹 明, 他 第 118 回日本小児科学会 2015. 4. 17-19 国内
44. A comprehensive genomic analysis reveals the genetic landscape of mitochondrial respiratory chain deficiency (ポスター) Kohda M, Murayama K, Ohtake A, Okazaki Y et al The 11th International Workshop on Advanced Genomics. Tokyo, Japan 2015.05. 国内
45. 新生児聴覚スクリーニング検査両側要精査を発端としてミトコンドリア呼吸鎖異常症の診断に至った一例 市本景子, 村山 圭, 他 (口頭) 軽井沢 2015. 5. 9 国内
46. Cardiac mitochondrial ultrastructure and respiratory chain enzymatic activities in patients with pediatric hypertrophic cardiomyopathy. (Poster) Takeda A, Yamazawa H, Takei K, Furukawa T, Izumi G 49th Annual meeting of the Association for European Pediatric and Congenital Cardiology (AEPC) 2015.5.20 国外
47. 神経疾患のミトコンドリア機能イメージング (口頭) 米田 誠 第 56 回日本神経学会総会教育講演「分子病理画像と症候」. 新潟 2015. 5. 20-23 国内
48. SURF1 遺伝子異常をみとめた Leigh 脳症の経過 佐藤睦美, 小坂 仁, 他 第 57 回日本小児神経学会 2015. 5. 27-30. 国内
49. 神経疾患の酸化ストレス PET 脳イメージング (口頭) 米田 誠 第 68 回 日本酸化ストレス学会ワークショップ「ミトコンドリアが関与する神経障害」. 鹿児島 2015. 6. 11-12 国内
50. 小児ミトコンドリア疾患における包括的診療システムの構築に向けて 村山 圭 (口頭) 北海道大学小児科集談会 2015. 6. 12 国内
51. ミトコンドリア呼吸鎖不全症のゲノム解析と新規原因遺伝子の発見 (ポスター) 神田将和, 村山 圭, 大竹 明, 岡崎康司, 他 NGS 現場の会 第 4 回研究会. つくば市 2015. 07. 国内
52. シンポジウム 心筋症の診断～イメージングとバイオマーカーでどこまで迫れるのか 武田 充人 (口頭) 第 1 回 日本心筋症研究会 2015. 7. 4 国内
53. シンポジウム 心筋症の分子メカニズムと治療法「小児心筋症におけるミトコンドリア形態異常と機能障害」 武田充人 (口頭) 第 51 回 日本小児循環器学会学術集会 2015. 7. 16 国内
54. 疾患各論 ミトコンドリア病 村山 圭 (口頭) 第 11 回日本先天代謝異常学会セミナー 2015. 7. 18 国内
55. Gene therapy for a mouse model of glucose transporter-1 deficiency syndrome. Nakamura S, Osaka H, et al. (口頭) 第 21 回日本遺伝子治療学会学術集会 2015. 7. 24-26. 国内
56. 黄疸ネットのその後 (口頭) 梶 俊策 日本小児肝臓研究会 2015. 7. 25 国内
57. 厚生労働科学研究費委託費 (難治性疾患実用化研究) 「ミトコンドリア病診療の質を高める、レジストリシステムの構築、診断基準・診療ガイドラインの策定および診断システムの整備を行う臨床研究」について (口頭) 村山 圭 日本小児肝臓研究会 2015. 7. 25 国内
58. Two cases of ECHS1 deficiency with mitochondrial encephalopathy and cardiomyopathy. Matsunaga A, Murayama K, Nagatomo T, Okazaki Y, Ohtake A (ポスター) SSIEM Annual symposium 2015.9.1-4 国外

59. 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, Okazaki Y, Ohtake A, et al. SSIEM Annual symposium 2015.9.1-4 国外
60. A novel mitochondrial tRNA modification due to QRSL1 mutations causes infantile mitochondrial disease (口頭) Shimura M, Murayama K, Okazaki Y, Ohtake A, et al. SSIEM Annual symposium 2015.9.1-4 国外
61. A comprehensive genomic analysis reveals the genetic landscape of mitochondrial respiratory chain complex deficiencies (口頭) Kohda M, Murayama K, Ohtake A, Okazaki Y et al American Society of Human Genetics Annual Meeting 2015. Baltimore, MD, USA 2015.10. 国外
62. A novel mutation in TAZ causes mitochondrial respiratory chain disorder without cardiomyopathy (ポスター) Borna NN, Murayama K, Ohtake A, Okazaki Y et al. 第13回 RCGM フロンティアシンポジウム.埼玉県日高市 2015.10. 国内
63. 乳幼児突発性危急事態症例におけるミトコンドリア呼吸鎖異常症の新規原因遺伝子の同定 (ポスター) 入月浩美、木下善仁、神田将和、村山 圭、大竹 明、岡崎康司、他 第13回 RCGM フロンティアシンポジウム.埼玉県日高市 2015.10. 国内
64. ミトコンドリア呼吸鎖異常症患者(Pt235)における候補遺伝子の機能解析 (ポスター) 徳津佳美、木下善仁、神田将和、村山 圭、大竹 明、岡崎康司 第13回 RCGM フロンティアシンポジウム.埼玉県日高市 2015.10. 国内
65. A comprehensive genomic analysis reveals the genetic landscape of mitochondrial respiratory chain complex deficiencies (口頭) Kohda M, Murayama K, Ohtake A, Okazaki Y et al 第13回 RCGM フロンティアシンポジウム.埼玉県日高市 2015.10. 国内
66. ミトコンドリアの分裂・融合の異常とミトコンドリア細胞症を引き起こす新規ミトコンドリア関連遺伝子の変異の同定と解析 (ポスター) 木下善仁、神田将和、村山 圭、大竹 明、岡崎康司 第13回 RCGM フロンティアシンポジウム.埼玉県日高市 2015.10. 国内
67. ミトコンドリア呼吸鎖複合体異常症のゲノム解析と新規原因遺伝子の発見 (口頭) Kohda M, Murayama K, Ohtake A, Okazaki Y et al 日本人類遺伝学会第60回大会. 東京都新宿区 2015.10. 国内
68. シンポジウム「小児の肝疾患 臨床・研究のup to date」 小児の肝型ミトコンドリアDNA枯渇症候群についての検討 (口頭) 市本景子、村山 圭 日本肝臓学会(日本消化器関連学会 週間 JDDW2015) 2015.10.8 国内
69. Diagnosis and molecular basis of mitochondrial respiratory chain disorders in Japan; enzyme analysis, microscale oxygraphy and exome sequencing for disease genes identification. (Invited lecture) Murayama K 2nd China International Forum of Pediatric Development. 2015.10.10 国外
70. Evaluation of nigrostriatal oxidative stress intensity in patients with Parkinson's disease using [Cu-62]ATSM PET and FP-CIT SPECT. (口頭) Okazawa H, Yoneda M, et al. European Association of Nuclear Medicine (EANM) Hamburg, Germany 2015.10.10-14 国外

71. Phenotypic spectrum of GNAO1 variants : epileptic encephalopathy to involuntary movements with severe developmental delay. 才津浩智, 三牧正和, 小坂 仁, 他 (口頭) 日本人類遺伝学会第 60 回大会 2015.10.14-17. 国内
72. DDX11 遺伝子に新規 compound hetero 変異をもつ Warsaw Breakage Syndrome と考えられる女児例 A female case with possible Warsaw Breakage Syndrome harboring novel compound heterozygous mutations in DDX11. 小島華林, 小坂 仁, 他 日本人類遺伝学会第 60 回大会 2015. 10. 14-17. 国内
73. ミトコンドリア呼吸鎖複合体欠損症；ゲノム解析と新規原因遺伝子の発見 (口頭) 神田将和、村山 圭、大竹 明、岡崎康司, 他 第 60 回日本人類遺伝学会 2015. 10. 15 国内
74. Cu-ATSM PET による脳内酸化ストレスイメージング (口頭) 米田 誠 第 9 回 パーキンソン病・運動障害疾患コングレスオープニングセミナー 7 :「画像診断の進歩」. 2015. 10. 15-17 国内
75. 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 (口頭) 志村 優, 村山 圭, 他 第 42 回日本小児栄養消化器肝臓学会 2015. 10. 16-18 国内
76. ミトコンドリア肝症 (ミトコンドリア DNA 枯渇症候群) の現状と課題 (口頭) 村山 圭 第 42 回日本小児栄養消化器肝臓学会シンポジウム 2015. 10. 17 国内
77. ミトコンドリア呼吸鎖異常症の 7 例 (口頭) 伊藤玲子、村山 圭 他 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
78. ミトコンドリア DNA 枯渇症候群の 2 例 (口頭) 遠藤剛、伊藤哲哉、村山 圭 他 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
79. 肝移植まで継続的に肝病理を観察し得た観察し得た肝型ミトコンドリア DNA 枯渇症候群の 1 例 (口頭) 鈴木光幸、村山 圭、大竹 明、他 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
80. 確定診断されたミトコンドリア心筋症における診断プロセスにおける考察 武田 充人 第 24 回 (口頭) 日本小児心筋疾患学会 2015. 10. 24 国内
81. 難治性てんかんと退行を示した MECP2 重複症候群兄弟例の発作型と脳波の経年の変化 若林慶, 小坂 仁, 他 第 49 回日本てんかん 2015. 10. 30- 国内
82. Mutations in a novel mitochondria-related gene impaired mitochondrial fission/fusion balance and caused mitochondrial cytopathy (口頭) 木下善仁、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. 福井 2015. 11. 国内
83. エクソームシーケンスデータを用いたミトコンドリア DNA 配列解析 (ポスター) 平田 智子、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. 福井 2015. 11. 国内
84. A comprehensive genomic analysis reveals the genetic landscape of mitochondrial respiratory chain complex deficiencies (ポスター) Kohda M, Murayama K, Ohtake A, Okazaki Y et al 第 15 回日本ミトコンドリア学会. 福井 2015. 11. 国内
85. 乳幼児突発性危急事態症例におけるミトコンドリア呼吸鎖異常症の新規原因遺伝子の同定 (口頭) 入月浩美、村山 圭、大竹 明、岡崎康司、他 第 57 回日本先天代謝異常学会総会・第 13 回アジア先天代謝異常症シンポジウム. 大阪 2015. 11. 国内

86. ミトコンドリア病のトピックス 村山 圭 (口頭) 第1回千葉県こども病院・千葉大学遺伝医療懇話会 2015.11.6 国内
87. 乳児期早期からミグルスタット療法を開始した早期乳児型 Niemann-Pick 病C型の1例 柴原みほ, 小坂 仁, 他 第57回日本先天代謝異常学会総会 2015.11.12-14. 国内
88. 本邦におけるミトコンドリア呼吸鎖異常症の病因遺伝子解析について 田鹿牧子、村山 圭、岡崎康司、大竹 明, 他 (ポスター) 第57回日本先天代謝異常学会総会 2015.11.12-14 国内
89. ミトコンドリア遺伝子の翻訳異常による重症乳児ミトコンドリア病 (口頭) 志村 優, 村山 圭, 岡崎康司, 大竹 明, 他 第57回日本先天代謝異常学会 2015.11.12-14 国内
90. Mitochondrial respiratory chain disorder with sudden death and ALTE in Japan – Measurement of OCR -. (ポスター) Matsunaga A, Murayama K, Okazaki Y, Ohtake A, et al. 第57回日本先天代謝異常学会総会, 第13回アジア先天代謝異常症シンポジウム 2015/11/12-14 国内
91. シャルコー・マリー・トゥース病患者におけるミトコンドリア関連遺伝子の検討(ポスター) 吉村明子、高嶋 博、等 日本ミトコンドリア学会 国内
92. 次世代シークエンサーを用いたミトコンドリア病の原因遺伝子の解析(オーラル) 岡本裕嗣、高嶋 博、等 日本ミトコンドリア学会 2015.11.18 国内
93. m. G4450A 変異を認めた MELAS の一症例 桑島真理, 小坂 仁, 他 第15回日本ミトコンドリア学会 2015.11.19-20. 国内
94. ミトコンドリア DNA m. 3243A>T 変異を認めた MELAS の1例 池田尚広, 小坂 仁, 他 第15回日本ミトコンドリア学会 2015.11.19-20. 国内
95. A case of Leigh syndrome with atypical spinal cord involvement due to NDUFA1 mutation Miyauchi A, Osaka H, Murayama K, Ohtake A, et al. 第15回日本ミトコンドリア学会 2015.11.19-20. 国内
96. ミトコンドリア遺伝子の翻訳異常による重症乳児ミトコンドリア病 (口頭) 志村 優, 村山 圭, 岡崎康司, 大竹 明, 他 第15回日本ミトコンドリア学会 2015.11.19-20 国内
97. 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、岡崎康司、大竹 明, 他 第15回日本ミトコンドリア学会年会 2015.11.19-20 国内
98. 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 (口頭) 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 2015.11.19 国内
99. オーバービュー (臨床医学) (口頭) 米田 誠 第15回日本ミトコンドリア学会年会シンポジウム「ミトコンドリアにおける臨床医学と基礎科学の融合」福井 (学会主催) 2015.11.19-20 国内
100. 新生児・小児ミトコンドリア病の基礎知識 ～多彩な臨床像と現在の診断法・治療法～ (特別講演) 村山 圭 第40回東日本小児科学会 2015.11.23 国内
101. Diagnosis and molecular basis of mitochondrial liver disease. (講演) 村山 圭、志村 優 第2回 日・台・韓 小児栄養消化器肝臓学会合同会議 2015.11.28 国内
102. ミトコンドリア病の遺伝子診断(口頭) 岡崎康司 ゲノム創薬・医療フォーラム第5回談話会, 東京都港区 2016.4. 国内

103. ミトコンドリア病の治験を中心とする最新治療（口頭） 大竹 明 ゲノム創薬・医療フォーラム第5回談話会, 東京都港区 2016.4. 国内
104. ミトコンドリア病の臨床的診断；多彩な臨床像と現在の診断法・治療法（口頭） 村山 圭 ゲノム創薬・医療フォーラム第5回談話会, 東京都港区 2016.4. 国内
105. Comprehensive genomic analysis identified mutations in nuclear-encoded mitochondrial-related gene impairing mitochondrial fission and fusion balance（ポスター） Kishita Y, Murayama K, Otake A, Okazaki Y et al Keystone Symposia - Mitochondrial Dynamics (D2) Colorad, USA 2016.4. 国外
106. PNPLA4 is a novel causative gene for mitochondrial respiratory chain disorder presenting with apparent life-threatening event（口頭） Nyuzuki H, Murayama K, Otake A, Okazaki Y et al International Congress of Human Genetics 2016, Kyoto 2016.4. 国内
107. Genomic analyses reveal the genetic landscape of mitochondrial respiratory chain complex deficiencies（口頭） Kohda M, Murayama K, Otake A, Okazaki Y et al International Congress of Human Genetics 2016, Kyoto 2016.4. 国内
108. Clinical, Molecular basis and Genetics of Hepatocerebral Mitochondrial DNA depletion Syndrome in Japan. 志村 優, 村山 圭, 岡崎康司, 大竹 明, 他 (口頭) 第13回国際人類遺伝学会 2016.4.3-7 国内
109. Comprehensive genomic analyses of Japanese cases with mitochondrial respiratory chain complex deficiencies(口頭) Kohda M, Murayama K, Otake A, Okazaki Y et al The European human genetics conference 2016, Barcelona, Spain 2016.5. 国外
110. ミトコンドリア遺伝子の翻訳異常による重症乳児ミトコンドリア病（口頭） 志村 優, 村山 圭, 大竹 明, 他 第119回日本小児科学会学術集会 2016.5.13-15 国内
111. ミトコンドリア病の診療ネットワーク（口頭） 村山 圭 日本小児科学会総会 分野別シンポジウム 2016.5.13 国内
112. Evaluation of cerebral oxidative stress in patients with ALS using 62Cu-ATSM PET（口頭） 井川正道, 米田 誠, 他 第57回日本神経学会総会, 神戸 2016.5.18-21 国内
113. 小児神経科医が知っておくべきミトコンドリア病の多様性(口頭) 三牧正和 第58回日本小児神経 2016.6.5 国内
114. 本邦におけるミトコンドリア肝症の臨床的・遺伝学的検討（口頭） 志村 優, 村山 圭, 岡崎康司, 大竹 明, 他 第33回日本小児肝臓研究会 2016.7.2 国内
115. Rapidly progressive infantile cardiomyopathy with mitochondrial respiratory chain complex V deficiency due to loss of ATP synthesis(口頭) Imai A, Okazaki Y 第52回日本小児循環器学会学術集会 2016.7.7 国内
116. ミトコンドリア病 村山 圭 (口頭) 第12回日本先天代謝異常学会セミナー 2016.7.16 国内
117. ECHS1 変異により重篤な経過をたどった新生児ミトコンドリア病の1例（ポスター） 長友太郎 第52回日本周産期・新生児医学会学術集会 2016.7.16 国内
118. Clinical, molecular and genetic characteristics of mitochondrial hepatopathy in Japan. (ポスター) 志村 優, 村山 圭, 岡崎康司, 大竹 明, 他 Society for the study of inborn errors of metabolism annual symposium (SSIEM) 2016.9.6-9 国内

119. A novel causative gene of mitochondrial respiratory chain disorders in an apparent life-threatening event (ALTE). (口頭) Matsunaga A, Murayama K, Okazaki Y, Otake A, et al. Society for the study of inborn errors of metabolism annual symposium (SSIEM) 2016.9.6-9 国外
120. 小児ミトコンドリア肝症の新規病因遺伝子(IARS)の発見～黒毛和種牛における虚弱子牛症候群との関連～ 志村 優, 村山 圭, 大竹 明, 他 (口頭) 第43回日本小児栄養消化器肝臓学会 2016.9.16-18 国内
121. Genetic analysis of mitochondrial disorder (ポスター) Kohda M, Murayama K, Otake A, Okazaki Y et al The 13th Conference of Asian Society for Mitochondrial Research and Medicine, 東京都品川区 2016.10. 国内
122. Mitochondrial DNA depletion syndrome caused by homozygous mutation in MIC13 (ポスター) Kishita Y, Murayama M, Otake A, Okazaki Y et al The 13th Conference of Asian Society for Mitochondrial Research and Medicine, 東京都品川区 2016.10. 国内
123. A novel mutation in TAZ causes mitochondrial respiratory chain disorder without cardiomyopathy (ポスター) Borna NN, Murayama K, Otake A, Okazaki Y et al. The 13th Conference of Asian Society for Mitochondrial Research and Medicine, 東京都品川区 2016.10. 国内
124. Clinical Utility of Exome Sequencing in children with mitochondrial disease (口頭) Okazaki Y The 13th Conference of Asian Society for Mitochondrial Research and Medicine, 東京都品川区 2016.10. 国内
125. Genetic analysis of mitochondrial disorder in Japanese population(ポスター) Kohda M, Murayama K, Otake A, Okazaki Y et al American Society of Human Genetics 66th Annual Meeting, VANCOUVER, CANADA 2016.10. 国外
126. Clinical, molecular and genetic characteristics of mitochondrial hepatopathy in Japan. (ベストポスター賞) 志村 優, 村山 圭, 岡崎康司, 大竹 明, 他 WCPGHAN 2016 2016.10.5-8 国外
127. ミトコンドリア心筋症の診療ネットワーク構築について (口頭) 武田充人 第25回 日本小児心筋疾患学会学術集会 2016.10.8 国内
128. QRSL1 遺伝子変異により肥大型心筋症を呈した乳児期ミトコンドリア病 (口頭) 福岡将治, 村山 圭, 大竹 明, 岡崎康司 第25回 日本小児心筋疾患学会学術集会 2016.10.8 国内
129. 進行性の乳児心筋症におけるミトコンドリアDNA変異同定およびATP合成酵素欠損の証明(口頭) 今井 敦子, 岡崎康司, 他 第25回 日本小児心筋疾患学会学術集会 2016.10.8 国内
130. 代謝疾患と心筋症 (特別講演) 大竹 明 第25回 日本小児心筋疾患学会学術集会 2016.10.8 国内
131. Analysis of mitochondria-related gene from clinically suspected Charcot-Marie-Tooth patients.(ポスター) Hiramatsu Y, Takashima H, et al. Vancouver ASHG 2016 The American Society of Human Genetics 2016.10.20 国外

132. Next-generation sequencing analysis for mitochondrial disorders in adult Japanese patients.(ポスター) Okamoto Y, Takashima H, et al. Vancouver ASHG 2016 The American Society of Human Genetics 2016.10.20 国外
133. 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(ポスター) 田鹿牧子, 村山 圭, 大竹 明, 他 第58回日本先天代謝異常学会総会 2016.10.27-29 国内
134. 乳児・小児突然死におけるミトコンドリア呼吸鎖異常症－法医学教室との連携の利点と課題(口頭) 松永綾子, 村山 圭, 岡崎康司, 大竹 明, 他 第58回日本先天代謝異常学会総会 2016.10.27-29 国内
135. 乳児ミトコンドリア肝症の新規病因遺伝子(IARS)の発見、黒毛和種牛における虚弱子牛症候群との関連(口頭)(若手優秀演題賞) 志村 優, 村山 圭, 岡崎康司, 大竹 明, 他 第58回日本先天代謝異常学会総会 2016.10.27-29 国内
136. 新生児・小児ミトコンドリア病臨床情報バンク(MO Bank)の構築の意義(講演) 村山 圭 第58回日本先天代謝異常学会総会 2016.10.27-29 国内
137. Clinical, molecular and genetic characteristics of mitochondrial hepatopathy in Japan. 志村 優, 村山 圭 (口頭) 第13回アジアミトコンドリア学会・第16回日本ミトコンドリア学会 2016.10.30-11.1 国内
138. The diversity of mitochondria diseases: An overview. 村山 圭 (口頭) 第13回アジアミトコンドリア学会・第16回日本ミトコンドリア学会 2016.10.30-11.1 国内
139. 第13回アジアミトコンドリア学会・第16回日本ミトコンドリア学会(主催) 大竹 明 第13回アジアミトコンドリア学会・第16回日本ミトコンドリア学会 2016.10.30-11.1 国内
140. Molecular imaging for mitochondrial diseases (Oral, Symposium) Ikawa M, Yoneda M, et al. The 13th Conference of Asian Society for Mitochondrial Research and Medicine [ASMRM], Tokyo 2016.10.30-11.1 国内
141. 脳分子イメージングによる MELAS 脳卒中様発作の病態解明(口頭) 米田 誠, 他 第34回日本神経治療学会、米子 2016.11.3-5 国内
142. 小児科医・小児神経科医に必要な代謝性疾患～基礎と最新の知見～(口頭) 村山 圭 第6回茨城小児神経懇話会 2017.1.22 国内
143. Mitochondria:Diversity of mitochondrial diseases Murayama K (口頭) 2017 Educational Seminar of Genetic & Metabolic diseases for Young Pediatricians 22.January.2017 国内

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. MO Bank ホームページ開設 (Mitochondrial disease research Organization data Bank) 村山 圭 <http://mo-bank.com/index.html> 2015.3.25 国内
2. ミトコンドリア病について 村山 圭 ラジオ日本「健康知りたい話：ミトコンドリア病」 2015.8.3-7 国内
3. ミトコンドリア脳筋症の治療の現状 米田 誠 第15回日本ミトコンドリア学会年会 市民公開講座「ミトコンドリアと病気」(主催) 2015.11.21 国内

4. ミトコンドリア病の新たな原因遺伝子 MRPS23, QRSL1, PNPLA4 を発見—網羅的なゲノム解析によりミトコンドリア病の複雑な遺伝的背景の一端を解明— 岡崎康司、大竹 明、村山 圭 埼玉医科大学 (プレスリリース) 2016. 1. 8 国内
5. 村山 圭、岡崎康司、大竹 明、小坂 仁、古賀靖敏、梶 俊策、奥山虎之、ミトコンドリア病患者家族ほか 村山班主催「第1回ミトコンドリア病研究患者公開フォーラム;現在のミトコンドリア病診療において、いま何が問題か」 2016. 1. 23. 国内
6. ミトコンドリア病 治療に光 村山 圭 日本経済新聞 朝刊 2016. 7. 10 国内
7. 小児ミトコンドリア病の新規病因遺伝子の発見について—黒毛和種牛における虚弱子牛症候群との関連— 村山 圭、岡崎康司、大竹 明 国立研究開発法人日本医療研究開発機構HP、千葉県病院局HP (プレスリリース) 2016. 7. 15 国内
8. 村山 圭、岡崎康司、大竹 明、小坂 仁、三牧正和、奥山虎之、阿部高明、砂田芳秀 ほかミトコンドリア病患者家族ほか 村山班主催「第2回ミトコンドリア病研究患者公開フォーラム;ミトコンドリア病を取り巻く状況 2017」 2017. 2. 25 国内

(4) 特許出願

特になし

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) ミトコンドリア病診療の質を高める、レジストリシステムの構築、診断基準・診療ガイドラインの策定および診断システムの整備を行う臨床研究

(英 語) Research to raise the quality of clinical practice for mitochondrial disease, involving the establishment of the registry systems, clinical guideline and diagnosis systems

研究開発担当者 (日本語) 千葉県こども病院 代謝科 部長/千葉県がんセンター 研究所
主任医長 村山 圭

所属 役職 氏名： (英 語) Kei Murayama, Director, Department of Metabolism, Chiba Children's Hospital/ Chief doctor, Chiba Cancer Center , Research Institute

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) ミトコンドリア病診療マニュアルの策定

開発課題名： (英 語) Establishment of clinical guideline for mitochondrial disease

研究開発分担者 (日本語) 久留米大学医学部小児科 教授 古賀靖敏

所属 役職 氏名： (英 語) Department of Pediatrics and Child Health, Kurume University School of Medicine, Professor, Yasutoshi Koga

II. 成果の概要（総括研究報告）

- ・ 研究開発代表者による報告の場合

- ・ 研究開発分担者による報告の場合

研究開発代表者：千葉県がんセンター・研究所・主任医長 村山圭 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 2 件、国際誌 0 件）

1. 古賀靖敏. ミトコンドリア病の全般的な治療法. ミトコンドリア病診療マニュアル 2017. 2016:12-6.
2. 八ツ賀秀一. MELAS の特異的な治療は？. ミトコンドリア病診療マニュアル 2017. 2016:101-2.

（2）学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

該当なし

（3）「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

該当なし

（4）特許出願

該当なし

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) ミトコンドリア病診療の質を高める、レジストリシステムの構築、診断基準・診療ガイドラインの策定および診断システムの整備を行う臨床研究

(英 語) Research to raise the quality of clinical practice for mitochondrial disease, involving the establishment of the registry systems, clinical guideline and diagnosis systems

研究開発担当者 (日本語) 千葉県こども病院 代謝科 部長/千葉県がんセンター 研究所
主任医長 村山 圭

所属 役職 氏名： (英 語) Kei Murayama, Director, Department of Metabolism, Chiba Children's Hospital/ Chief doctor, Chiba Cancer Center , Research Institute

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) ミトコンドリア病診断システムの整備

開発課題名： (英 語) Construction of genetic diagnosis system for mitochondrial diseases

研究開発分担者 (日本語) 学校法人埼玉医科大学 ゲノム医学研究センター 教授・
所長 岡崎 康司

所属 役職 氏名： (英 語) Research Center for Genomic Medicine, Saitama Medical University,
Professor/Director, Yasushi Okazaki

分担研究 (日本語) ミトコンドリア病レジストリシステムの構築

開発課題名： (英 語) Construction of registry systems of mitochondrial disease

研究開発分担者 (日本語) 埼玉医科大学小児科 教授 大竹 明

所属 役職 氏名： (英 語) Akira Ohtake, Professor, Department of Pediatrics, Saitama Medical University

II. 成果の概要（総括研究報告）

- ・ 研究開発代表者による報告の場合

- ・ 研究開発分担者による報告の場合

研究開発代表者：千葉県がんセンター・研究所・主任医長・村山圭 総括研究報告を参照。

Agilent 社の SureSelect のカスタムオリゴを用いた迅速診断向けのミトコンドリア病遺伝子パネルの開発を初年度から進めてきた。初年度にミトコンドリア病の迅速診断に必要と考えられる原因遺伝子を 147 個選定した。147 遺伝子のパネル診断を 26 検体に対して実施し、診断率は 26%を記録した。さらに対象遺伝子数を拡大することが可能と判断し、対象遺伝子を 147 から 264 に拡大した。最終年度には、アップデートを行った遺伝子パネルにより 98 検体の解析を実施した。およそ 30%の検体でなんらかの有力な原因候補バリアントを同定するに至った。2 ヶ月という期間の中で、シーケンスとデータ解析を行うことができた。さらに、一部の結果に関しては、Journal of inherited metabolic disease で報告することができた (Ogawa et al., JIMD, 2017 in press)。

エクソーム解析を継続して行い、検証実験を進めてきた結果、平成 27 年度には *ECHS1* (Haack et al., Ann Clin Transl Neurol, 2015) と *SLC25A26* (Kishita et al, Am J Hum Genet, 2015) を、平成 28 年度には *MRPS23*, *QRSL1*, *PNPLA4* (Kohda et al, PLOS Genet, 2016) を、平成 29 年度には *IARS* (Kopajtich and Murayama et al, Am J Hum Genet, 2016) を新規遺伝子として報告するに至った。特に、Kohda et al の報告では、日本人の 142 症例を対象とした遺伝子検査の結果をまとめた。日本人における特徴的なバリアントを多数見つけ出し、これまでに報告されている欧米で同定されたバリアントとの違いを明らかにすることができた。この研究は、国内また世界においても最大規模となるミトコンドリア病の遺伝子解析であり、世界に向けて本研究班の成果を発信することができた。また、上記の新規遺伝子以外にも、*MTATP6*, *TAZ* の遺伝子にバリアントのみつかった症例を個別に報告した (Imai et al, Int J Cardiol, 2016; Borna et al, Borna et al, J Hum Genet, 2017)。

We have designed and developed custom-designed gene panels (Agilent SureSelect) since the first year. 147 target genes were selected by search of literatures and databases. The gene panel was designed to detect mutations in 147 genes reported to be genetic causes of mitochondrial disorders or related diseases. We applied the gene panel to 26 samples. The rate of successful genetic diagnosis was 26%. Next, we enlarged the number of target genes from 147 to 264. The updated gene panel was applied to 98 samples in the final year. We found that approximately 30% of patients who have any prioritized variants. We could complete the sequence and data analysis during 2 months. A part of the result was reported in Journal of inherited metabolic disease (Ogawa et al., JIMD, 2017 in press) .

As a result of having continued analysis of whole exome sequence and verification experiment, *ECHS1* (Haack et al., Ann Clin Transl Neurol, 2015), *SLC25A26* (Kishita et al, Am J Hum Genet, 2015), *MRPS23*, *QRSL1*, *PNPLA4* (Kohda et al, PLOS Genet, 2016), *IARS* (Kopajtich and Murayama et al, Am J Hum Genet, 2016) were reported as novel causative genes of mitochondrial disorders in this project. We investigated the genes encoded in the nuclear and mitochondrial genomes using comprehensive genomic analysis in 142 patients with mitochondrial disorders in

a report of PLOS genetics. Many Japanese-population-specific mutations were identified in our cohort. This is the largest genetic study for mitochondrial disorders in the world and we send out our significant results to all over the world. In addition, we reported variants in *MTATP6* and *TAZ*(Imai et al, Int J Cardiol, 2016; Borna et al, Borna et al, J Hum Genet, 2017).

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 3 件、国際誌 7 件)

1. Ogawa E, Shimura M, Fushimi T, Tajika M, Ichimoto K, Matsunaga A, Tsuruoka T, Ishige M, Fuchigami T, Yamazaki T, Mori M, Kohda M, Kishita Y, Okazaki Y, Takahashi S, Otake A, Murayama K. *J Inherit Metab Dis.* 2017 in press
2. Borna NN, Kishita Y, Ishikawa K, Nakada K, Hayashi JI, Tokuzawa Y, Kohda M, Nyuzuki H, Yamashita-Sugahara Y, Nasu T, Takeda A, Murayama K, Otake A, Okazaki Y. A novel mutation in TAZ causes mitochondrial respiratory chain disorder without cardiomyopathy. *J Hum Genet.* 2017 in press
3. Zaha K, Matsumoto H, Itoh M, Saitsu H, Kato K, Kato M, Ogata S, Murayama K, Kishita Y, Mizuno Y, Kohda M, Nishino I, Otake A, Okazaki Y, Matsumoto N, Nonoyama S. DNM1L-related encephalopathy in infancy with Leigh syndrome-like phenotype and suppression-burst. *Clin Genet.* 2016 Nov;90(5):472-474.
4. Imai A, Kohda M, Nakaya A, Sakata Y, Murayama K, Otake A, Lathrop M, Okazaki Y, Ott J. HDR: a statistical two-step approach successfully identifies disease genes in autosomal recessive families. *J Hum Genet.* 2016 Nov;61(11):959-963.
5. Imai A, Kishita Y, Nakayama Y, Fujita S, Futatani T, Kohda M, Yatsuka Y, Nakaya A, Sakata Y, Murayama K, Otake A, Okazaki Y. Dried blood spots for newborn screening allows easy determination of a high heteroplasmy rate in severe infantile cardiomyopathy. *Int J Cardiol.* 2016 Oct 15;221:446-9.
6. Kopajtich R, Murayama K, Janecke AR, Haack TB, Breuer M, Knisely AS, Harting I, Ohashi T, Okazaki Y, Watanabe D, Tokuzawa Y, Kotzaeridou U, Kölker S, Sauer S, Carl M, Straub S, Entenmann A, Gizewski E, Feichtinger RG, Mayr JA, Lackner K, Strom TM, Meitinger T, Müller T, Otake A, Hoffmann GF, Prokisch H, Staufen C. Biallelic IARS Mutations Cause Growth Retardation with Prenatal Onset, Intellectual Disability, Muscular Hypotonia, and Infantile Hepatopathy. *Am J Hum Genet.* 2016 Aug 4;99(2):414-22.
7. ミトコンドリア呼吸鎖異常症のゲノム解析, 神田将和, 岡崎康司, バイオインダストリー(B&I), 2016, 74(4),321-323 頁
8. Hashimura Y, Murayama K, Otake A, et al. Mitochondrial respiratory chain complex IV deficiency complicated with chronic intestinal pseudo-obstruction in a neonate. *Pediatr Int.* 2016 Jul;58(7):651-5.

9. 大竹 明, 村山 圭, 岡崎康司: 先天代謝異常症-エキスパートによる最新情報 各疾患の進歩
ミトコンドリア病の診断. 小児科診療 789-795, 2016
10. 村山 圭、大竹 明、岡崎康司ほか ミトコンドリア病診療マニュアル 2017 日本ミトコンドリア学会編集 2016. 12

(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の包括的ゲノム解析, 口頭, 岡崎 康司, 村山 圭, 大竹 明, 第 39 回日本分子生物学会年会, 2016/12/2, 国内.
2. ミトコンドリア病を疑う集団における遺伝的背景, ポスター, 神田 将和、木下 善仁、水野 洋介、今井 敦子、中谷 明弘、平田 智子、八塚 由紀子、Nurun N. Borna、原嶋 宏子、村山 圭、大竹 明、岡崎 康司, 第 39 回日本分子生物学会年会, 2016/12/2, 国内.
3. Mitochondrial DNA depletion syndrome caused by homozygous mutation in MIC13, 口頭・
ポスター, Kishita Y, Kohda M, Akita M, Mizuno Y, Yatsuka Y, Hirata T, Harashima H,
Yamazaki T, Shimura M, Murayama K, Ohtake A, Okazaki Y, 第 14 回 RCGM フロンティア
国際シンポジウム, 2016/11/11, 国内.
4. Leukodystrophy associated with NDUFV1 mutations, ポスター, Borna NN, Kishita Y, Kohda
M, Murayama K, Ohtake A & Okazaki Y, 第 14 回 RCGM フロンティア国際シンポジウム,
2016/11/11, 国内.
5. Genetic analysis of mitochondrial disorder in Japanese patients, 口頭・ポスター, Kohda M,
Kishita Y, Mizuno Y, Imai A, Nakaya A, Hirata T, Yatsuka Y, Borna NN, Harashima H,
Murayama K, Ohtake A, Okazaki Y, 第 14 回 RCGM フロンティア国際シンポジウム,
2016/11/11, 国内.
6. Comprehensive genomic analyses of mitochondrial respiratory chain disorders and
development of in-house diagnostic panel, 口頭, Okazaki Y, 13th the Asian Society for
Mitochondrial Research and Medicine (ASMRM), 2016/10/30, 国内.
7. Biochemical and molecular analysis of Leigh's syndrome patients in Japan, ポスター,
Ogawa E, Fushimi T, Shimura M, Tajika M, Ichimoto K, Tsuruoka T, Yamazaki T, Mori M,
Kohda M, Okazaki Y, Ohtake A, Murayama K, 13th ASMRM, 2016/10/30, 国内.
8. A novel mutation in TAZ causes mitochondrial respiratory chain disorder without
cardiomyopathy, ポスター, Borna NN, Kishita Y, Ishikawa K, Nakada K, Hayashi J,
Tokuzawa Y, Kohda M, Nyuzuki H, Yamashita-Sugahara Y, Nasu T, Takeda A, Murayama K,
Ohtake A, Okazaki Y, 13th ASMRM, 2016/10/30, 国内.
9. Rapidly progressive infantile cardiomyopathy with mitochondrial respiratory chain complex
V deficiency, ポスター, Imai A, Kishita Y, Nakayama Y, Fujita S, Futatani T, Kohda M,
Yatsuka Y, Nakaya A, Sakata Y, Murayama K, Ohtake A, Okazaki Y, 13th ASMRM,
2016/10/30, 国内.
10. Genetic analysis of mitochondrial disorder in Japanese patients, ポスター, Kohda M, Kishita
Y, Mizuno Y, Imai A, Nakaya A, Hirata T, Yatsuka Y, Borna NN, Harashima H, Murayama
K, Ohtake A, Okazaki Y, 13th ASMRM, 2016/10/30, 国内.

11. Diagnosis and molecular basis of mitochondrial respiratory chain disorders in Japan, ポスター, Matsunaga A, Murayama K, Fushimi T, Tajika M, Shimura M, Ichimoto K, Tsuruoka T, Yamazaki T, Kishita Y, Kohda M, Okazaki Y, Ohtake A, 13th ASMRM, 2016/10/30, 国内.
12. Mitochondrial DNA depletion syndrome caused by homozygous mutation in MIC13, ポスター, Kishita Y, Kohda M, Akita M, Mizuno Y, Yatsuka Y, Hirata T, Harashima H, Yamazaki T, Shimura M, Murayama K, Ohtake A, Okazaki Y, 13th ASMRM, 2016/10/30, 国内.
13. Prenatal diagnosis of mitochondrial respiratory chain disorders caused by nuclear gene mutations, ポスター, Akiyama N, Murayama K, Yamazaki T, Harashima H, Shimura M, Fushimi T, Ichimoto K, Matsunaga A, Yatsuka Y, Kishita Y, Hirata T, Kohda M, Okazaki Y, Ohtake A, 13th ASMRM, 2016/10/30, 国内.
14. Genetic analysis of mitochondrial disorder in Japanese population, Kohda M, Kishita Y, Mizuno Y, Imai A, Nakaya A, Hirata T, Yatsuka Y, Borna N, Harashima H, Murayama K, Ohtake A, Okazaki Y, American Society of Human Genetics 66th Annual Meeting, 2016/10/19, 国外.
15. Genetic analysis of mitochondrial disorder, ポスター, Kohda M, Kishita Y, Mizuno Y, Imai A, Nakaya A, Hirata T, Yatsuka Y, Borna N, Harashima H, Murayama K, Ohtake A and Okazaki Y, 第5回生命医薬情報学連合大会 (IIBMP 2016), 2016/9/29, 国内.
16. Rapidly progressive infantile cardiomyopathy with mitochondrial respiratory chain complex V deficiency due to loss of ATP synthesis, 口頭, 今井 敦子, 藤田 修平, 中山 祐子, 武田 充人, 坂田 泰史, 大竹 明, 岡崎 康司, 第52回日本小児循環器学会総会・学術集会, 2016/7/7, 国内.
17. 本邦におけるミトコンドリア肝症の臨床的・遺伝学的検討, 口頭, 志村 優、村山 圭、伏見 拓矢、市本 景子、松永 紗子、森 雅人、木下 善仁、徳澤 佳美、神田 将和、岡崎 康司、大竹 明, 第33回日本小児肝臓研究会, 2017/7/3, 国内.
18. Comprehensive genomic analysis identified mutations in nuclear-encoded mitochondrial-related gene impairing mitochondrial fission and fusion balance, ポスター, Kishita Y, Suzuki S, Tokuzawa Y, Nyuzuki H, Kohda M, Murayama K, Ohtake A, Okazaki Y, Keystone Symposia -Mitochondrial Dynamics (D2), 2016/4/5, 国外.
19. A mitochondrial tRNA modopathy due to QRS1 mutations causes infantile mitochondrial disease, 口頭, Akiyama N, Murayama K, Shimura M, Fushimi T, Ichimoto K, Mori M, Kishita Y, Tokuzawa Y, Kohda M, Suzuki T, Okazaki Y, Ohtake A, The 13th International Congress of Human Genetics (ICHG2016), 2016/4/4, 国内.
20. A comprehensive genomic analysis reveals the genetic landscape of mitochondrial respiratory chain complex deficiencies, 口頭, Kohda M, Tokuzawa Y, Kishita Y, Moriyama Y, Mizuno Y, Hirata T, Yatsuka Y, Yamashita Y, Nakachiy Y, Kato H, Tamari S, Nyuzuki H, Borna NN, Harashima H, Yamazaki T, Mori M, Murayama K, Ohtake A, Okazaki Y, ICHG2016, 2016/4/4, 国内.
21. Clinical, Molecular basis and Genetics of Hepatocerebral Mitochondrial DNA Depletion Syndrome in Japan, 口頭, Shimura M, Murayama K, Fushimi T, Tajika M, Ichimoto K, Mori M, Kishita Y, Tokuzawa Y, Kohda M, Okazaki Y, Ohtake A, ICHG2016, 2016/4/4, 国内.

22. Whole exome analysis of mitochondrial respiratory chain disorders: Prenatal genetic diagnosis, 口頭, Yamazaki T, Harashima H, Abe Y, Taniguchi M, Fushimi T, Ichimoto K, Yatsuka Y, Kishita Y, Tokuzawa Y, Hirata T, Kohda M, Okazaki Y, Murayama K, Otake A, ICHG2016, 2016/4/4, 国内.
23. PNPLA4 is a novel causative gene for mitochondrial respiratory chain disorder presenting with apparent life-threatening event, ポスター, Nyuzuki H, Kishita Y, Tokuzawa Y, Kohda M, Murayama K, Saitoh A, Otake A, Okazaki Y, ICHG2016, 2016/4/4, 国内.
24. ミトコンドリア病の治験を中心とする最新治療（口頭） 大竹 明 ゲノム創薬・医療フォーラム第5回談話会, 東京都港区 2016.4. 国内
25. Genomic analyses reveal the genetic landscape of mitochondrial respiratory chain complex deficiencies (口頭) Kohda M, Murayama K, Otake A, Okazaki Y et al International Congress of Human Genetics 2016, Kyoto 2016.4. 国内
26. Clinical, Molecular basis and Genetics of Hepatocerebral Mitochondrial DNA depletion Syndrome in Japan. 志村 優, 村山 圭, 岡崎康司, 大竹 明, 他 (口頭) 第13回国際人類遺伝学会 2016.4.3-7 国内
27. Comprehensive genomic analyses of Japanese cases with mitochondrial respiratory chain complex deficiencies(口頭) Kohda M, Murayama K, Otake A, Okazaki Y et al The European human genetics conference 2016, Barcelona, Spain 2016.5. 国外
28. ミトコンドリア遺伝子の翻訳異常による重症乳児ミトコンドリア病（口頭） 志村 優, 村山 圭, 大竹 明, 他 第119回日本小児科学会学術集会 2016.5.13-15 国内
29. Clinical, molecular and genetic characteristics of mitochondrial hepatopathy in Japan. (ポスター) 志村 優, 村山 圭, 岡崎康司, 大竹 明, 他 Society for the study of inborn errors of metabolism annual symposium (SSIEM) 2016.9.6-9 国内
30. A novel causative gene of mitochondrial respiratory chain disorders in an apparent life-threatening event (ALTE). (口頭) Matsunaga A, Murayama K, Okazaki Y, Otake A, et al. Society for the study of inborn errors of metabolism annual symposium (SSIEM) 2016.9.6-9 国外
31. 小児ミトコンドリア肝症の新規病因遺伝子(IARS)の発見～黒毛和種牛における虚弱子牛症候群との関連～ 志村 優, 村山 圭, 大竹 明, 他 (口頭) 第43回日本小児栄養消化器肝臓学会 2016.9.16-18 国内
32. Genetic analysis of mitochondrial disorder (ポスター) Kohda M, Murayama K, Otake A, Okazaki Y et al The 13th Conference of Asian Society for Mitochondrial Research and Medicine, 東京都品川区 2016.10. 国内
33. Genetic analysis of mitochondrial disorder in Japanese population(ポスター) Kohda M, Murayama K, Otake A, Okazaki Y et al American Society of Human Genetics 66th Annual Meeting, VANCOUVER, CANADA 2016.10. 国外
34. Clinical, molecular and genetic characteristics of mitochondrial hepatopathy in Japan. (ベストポスター賞) 志村 優, 村山 圭, 岡崎康司, 大竹 明, 他 WCPGHAN 2016 2016.10.5-8 国外

35. ミトコンドリア心筋症の診療ネットワーク構築について（口頭） 武田充人 第 25 回 日本小児心筋疾患学会学術集会 2016.10.8 国内
36. QRSL1 遺伝子変異により肥大型心筋症を呈した乳児期ミトコンドリア病（口頭） 福岡将治, 村山 圭, 大竹 明, 岡崎康司 第 25 回 日本小児心筋疾患学会学術集会 2016.10.8 国内
37. 代謝疾患と心筋症（特別講演） 大竹 明 第 25 回 日本小児心筋疾患学会学術集会 2016.10.8 国内
38. 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（ポスター） 田鹿牧子, 村山 圭, 大竹 明, 他 第 58 回日本先天代謝異常学会総会 2016.10.27-29 国内
39. 乳児・小児突然死におけるミトコンドリア呼吸鎖異常症－法医学教室との連携の利点と課題（口頭） 松永綾子, 村山 圭, 岡崎康司, 大竹 明, 他 第 58 回日本先天代謝異常学会総会 2016.10.27-29 国内
40. 乳児ミトコンドリア肝症の新規病因遺伝子(IARS)の発見、黒毛和種牛における虚弱子牛症候群との関連（口頭）（若手優秀演題賞） 志村 優, 村山 圭, 岡崎康司, 大竹 明, 他 第 58 回日本先天代謝異常学会総会 2016.10.27-29 国内
41. 第 13 回アジアミトコンドリア学会・第 16 回日本ミトコンドリア学会（主催） 大竹 明 2016.10.30-11.1 国内

（3）「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. 遺伝子診断システムの現状, 岡崎 康司, [ミトコンドリア病研究]第 2 回 患者公開フォーラム, 2017/2/25, 国内.
2. MO Bank ホームページ開設 (Mitochondrial disease research Organization data Bank) 村山 圭、大竹 明 <http://mo-bank.com/index.html> 2015.3.25 国内
3. ミトコンドリア病の新たな原因遺伝子 MRPS23, QRSL1, PNPLA4 を発見・網羅的なゲノム解析によりミトコンドリア病の複雑な遺伝的背景の一端を解明- 岡崎康司、大竹 明、村山 圭 埼玉医科大学（プレスリリース） 2016.1.8 国内
4. 村山 圭、岡崎康司、大竹 明、小坂 仁、古賀靖敏、梶 俊策、奥山虎之、ミトコンドリア病患者家族ほか 村山班主催「第 1 回ミトコンドリア病研究患者公開フォーラム；現在のミトコンドリア病診療において、いま何が問題か」 2016.1.23. 国内
5. 小児ミトコンドリア病の新規病因遺伝子の発見について－黒毛和種牛における虚弱子牛症候群との関連－ 村山 圭、岡崎康司、大竹 明 国立研究開発法人日本医療研究開発機構HP、千葉県病院局HP（プレスリリース） 2016.7.15 国内
6. 村山 圭、岡崎康司、大竹 明、小坂 仁、三牧正和、奥山虎之、阿部高明、砂田芳秀 ほかミトコンドリア病患者家族ほか 村山班主催「第 2 回ミトコンドリア病研究患者公開フォーラム；ミトコンドリア病を取り巻く状況 2017」 2017.2.25 国内

（4）特許出願

特になし

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) ミトコンドリア病診療の質を高める、レジストリシステムの構築、診断基準・診療ガイドラインの策定および診断システムの整備を行う臨床研究

(英語) Research to raise the quality of clinical practice for mitochondrial disease, involving the establishment of the registry systems, clinical guideline and diagnosis systems

研究開発担当者 (日本語) 千葉県こども病院 代謝科 部長/千葉県がんセンター 研究所
主任医長 村山 圭

所属役職氏名： (英語) Kei Murayama, Director, Department of Metabolism, Chiba Children's Hospital/ Chief doctor, Chiba Cancer Center , Research Institute

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) ミトコンドリア病診療マニュアルの策定

開発課題名： (英語) Establishment of clinical guideline for mitochondrial disease

研究開発分担者 (日本語) 公立大学法人福井県立大学・教授・米田 誠

所属役職氏名： (英語) Fukui Prefectural University/Professor/Makoto Yoneda

II. 成果の概要（総括研究報告）

・ 研究開発代表者による報告の場合

・ 研究開発分担者による報告の場合

研究開発代表者： 千葉県がんセンター・研究所・主任医長 村山圭 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 12 件、国際誌 1 件)

1. Kenichiro Arakawa, Masamichi Ikawa, Hiroshi Tada, Hidehiko Okazawa, Makoto Yoneda. Mitochondrial cardiomyopathy and usage of L-arginine. Arginine in Clinical Nutrition. Ed. Victor R. Preedy. Springer, NY. USA, pp461-470, 2016.
2. ミトコンドリア病診療マニュアル. 編集 村山圭, 小坂仁, 米田誠, 診断と治療社, 東京, 2016.
3. 金田大太, 米田誠. MERRF の疫学 (有病率、発症年齢は?) ミトコンドリア病診療マニュアル. 編集 村山圭, 小坂仁, 米田誠, 診断と治療社, 東京, p112, 2016.
4. 井川正道, 米田誠. MERRF の遺伝形式?, ミトコンドリア病診療マニュアル. 編集 村山圭, 小坂仁, 米田誠, 診断と治療社, 東京, p113-114, 2016.
5. 金田大太, 井川正道, 米田誠. MERRF の症状は?, ミトコンドリア病診療マニュアル. 編集 村山圭, 小坂仁, 米田誠, 診断と治療社, 東京, p115-116, 2016.
6. 金田大太, 米田誠. MERRF にみられるてんかん発作の特徴と対処は?, ミトコンドリア病診療マニュアル. 編集 村山圭, 小坂仁, 米田誠, 診断と治療社, 東京, p117-117, 2016.
7. 井川正道, 米田誠. MERRF の診断の進め方は?, ミトコンドリア病診療マニュアル. 編集 村山圭, 小坂仁, 米田誠, 診断と治療社, 東京, p118-119, 2016.
8. 金田大太, 井川正道, 米田誠. MERRF の鑑別診断は?, ミトコンドリア病診療マニュアル. 編集 村山圭, 小坂仁, 米田誠, 診断と治療社, 東京, p120-121, 2016.
9. 井川正道, 米田誠. MERRF の特異的な治療は?, ミトコンドリア病診療マニュアル. 編集 村山圭, 小坂仁, 米田誠, 診断と治療社, 東京, p120-121, 2016.
10. 井川正道, 米田誠. ミトコンドリア病の脳機能画像解析. 医学の歩み 260, 67-72, 2017.
11. 井川正道, 岡沢秀彦, 米田誠. 酸化ストレスイメージング. Annual Review 神経 2017, p87-93, 2017.
12. 米田誠, 井川正道, 岡沢秀彦. 脳酸化ストレス PET イメージング. 76-78, 脳内環境辞典, メディカルデュー社, 大阪 2017.
13. 井川 正道, 米田 誠. ミトコンドリア病, 特集: 内科診療に潜む脳炎・脳症. 日本内科学会誌 (印刷中)

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. Ikawa M, Okazawa H, Neishi H, Kitazaki Y, Tsujikawa T, Kikuta K, Nakamoto Y, Yoneda M. Dopaminergic neuronal oxidative stress is increased with disease severity in patients with Parkinson's disease: A study with PET and SPECT. 28th Symposium on Cerebral Blood Flow, Metabolism and Function and 13th Conference on Quantification of Brain Function with PET, Berlin, Germany, Apr 5, 2017, (海外).
2. Ikawa M, Okazawa H, Neishi H, Tsujikawa T, Kikuta K, Nakamoto Y, Yoneda M. Dopaminergic neuronal oxidative stress is increased with disease progression in patients

- with Parkinson's disease: A study with PET and SPECT. AAN, Boston, USA, Apr22 -28, 2017, (海外) .
3. 井川 正道, 岡沢 秀彦, 辻川 哲也, 清野 智恵子, 前田 浩幸, 川谷 正男, 畠 郁江, 木村 浩彦, 和田 有司, 米田 誠. 分子イメージングによる MELAS 脳卒中様発作の病態解明. 第 36 回北陸臨床遺伝研究会, 平成 28 年 2 月 22 日, 金沢, (国内).
 4. 米田誠, 井川正道, 辻川哲也, 木村浩彦, 岡沢秀彦. 脳分子イメージングによる MELAS 脳卒中様発作の病態解明. 第 34 回日本神経治療学会, 米子, 平成 28 年 11 月 3~5 日金沢, (国内)

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. 米田誠. 酸化ストレスからみたパーキンソン病. パーキンソン病エキスパートセミナー in 城南. 平成 28 年 7 月 29 日, 東京, (国内).
2. 米田誠. ミトコンドリア病と遺伝子変異 - 病態から治療まで - 山口県遺伝診療セミナー, 平成 28 年 12 月 15 日, 山口大学 (宇部), (国内).
3. 米田誠. ミトコンドリア異常と人の疾患. 放医研脳機能イメージング定例研究会, 平成 29 年 2 月 1 日, 千葉, (国内).

(4) 特許出願

平成 29 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) ミトコンドリア病診療の質を高める、レジストリシステムの構築、診断基準・診療ガイドラインの策定および診断システムの整備を行う臨床研究

(英語) Research to raise the quality of clinical practice for mitochondrial disease, involving the establishment of the registry systems, clinical guideline and diagnosis systems

研究開発担当者 (日本語) 千葉県こども病院 代謝科 部長/千葉県がんセンター 研究所
主任医長 村山 圭

所属 役職 氏名： (英語) Kei Murayama, Director, Department of Metabolism, Chiba Children's Hospital/ Chief doctor, Chiba Cancer Center , Research Institute

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) ミトコンドリア病診療マニュアルの策定

開発課題名： (英語) Establishment of clinical guideline for mitochondrial disease

研究開発分担者 (日本語) 東京都健康長寿医療センター 神経内科 医長 金田 大太

所属 役職 氏名： (英語) Daita Kaneda, Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital and Institute of Gerontology /neurology

II. 成果の概要 (総括研究報告)

- 研究開発代表者による報告の場合

- 研究開発分担者による報告の場合

研究開発代表者： 千葉県がんセンター・研究所 主任医長 村山 圭 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 (国際誌2件)

1. Murakami T, Shinoto Y, Yonemitsu S, Muro S, Oki S, Koga Y, Goto Y, Kaneda D. Early Onset of Diabetes Mellitus Accelerates Cognitive Decline in Japanese Patients with Mitochondrial Myopathy, Encephalopathy, Lactic Acidosis, and Stroke-Like Episodes. *Tohoku J Exp Med.* 2016;238(4):311-6.
2. Murakami T, Ueba Y, Shinoto Y, Koga Y, Kaneda D, Hatoko T, Kato T, Yonemitsu S, Muro S, Oki S. Successful Glycemic Control Decreases the Elevated Serum FGF21 Level without Affecting Normal Serum GDF15 Levels in a Patient with Mitochondrial Diabetes. *Tohoku J Exp Med.* 2016;239(2):89-94

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

なし

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

なし

(4) 特許出願

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) ミトコンドリア病診療の質を高める、レジストリシステムの構築、診断基準・診療ガイドラインの策定および診断システムの整備を行う臨床研究

(英 語) Research to raise the quality of clinical practice for mitochondrial disease, involving the establishment of the registry systems, clinical guideline and diagnosis systems

研究開発担当者 (日本語) 千葉県こども病院 代謝科 部長/千葉県がんセンター 研究所
主任医長 村山 圭

所属 役職 氏名： (英 語) Kei Murayama, Director, Department of Metabolism, Chiba Children's Hospital/ Chief doctor, Chiba Cancer Center , Research Institute

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) ミトコンドリア病診療マニュアルの策定
ミトコンドリア病診断システムの整備

開発課題名： (英 語) Establishment of clinical guideline for mitochondrial disease
Construction of genetic diagnosis system for mitochondrial diseases

研究開発分担者 (日本語) 鹿児島大学大学院 医歯学総合研究科 神経内科・老年病学
教授 高嶋 博

所属 役職 氏名： (英 語) Department of Neurology and Geriatrics, Kagoshima University
Graduate School of Medical and Dental Sciences
Professor Hiroshi Takashima

II. 成果の概要（総括研究報告）

- ・ 研究開発代表者による報告の場合

- ・ 研究開発分担者による報告の場合

研究開発代表者：千葉県がんセンター研究所・千葉県こども病院代謝科 村山 圭
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1件、国際誌3件）

1. 山本 雄貴, 松井 尚子, 平松 有, 宮崎 由道, 野寺 裕之, 和泉 唯信, 高嶋 博, 梶 龍兒
シャルコー・マリー・トゥース病に類似した三頭酵素欠損症の成人例, 臨床神経学、2017、
57巻2号 P82-87
2. Kawarai T, Yamasaki K, Mori A, Takamatsu N, Osaki Y, Banzrai C, Miyamoto R, Oki R, Pedace L, Orlacchio A, Nodera H, Hashiguchi A, Higuchi Y, Takashima H, Nishida Y, Izumi Y, Kaji R. MFN2 transcripts escaping from nonsense-mediated mRNA decay pathway cause Charcot-Marie-Tooth disease type 2A2. 2016 Nov;87(11):1263-1265.
3. Yoshimura A, Yuan JH, Hashiguchi A, Hiramatsu Y, Ando M, Higuchi Y, Nakamura T, Okamoto Y, Matsumura K, Hamano T, Sawaura N, Shimatani Y, Kumada S, Okumura Y, Miyahara J, Yamaguchi Y, Kitamura S, Haginoya K, Mitsui J, Ishiura H, Tsuji S, Takashima H. Clinical and mutational spectrum of Japanese patients with Charcot-Marie-Tooth disease caused by GDAP1 variants. Clin Genet. 2017 Feb 28. [Epub ahead of print]
4. Kimitoshi Hirayanagi, Yuji Okamoto, Eriko Takai, Kunihiko Ishizawa, Kouki Makioka, Yukio Fujita, Yuka Kaneko, Makoto Tanaka, Hiroshi Takashima, Yoshio Ikeda Bilateral striatal necrosis caused by a founder mitochondrial 14459G>A mutation in two independent Japanese families. Journal of the Neurological Sciences. 2017. [Epub ahead of print]

（2）学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. 次世代シークエンサーを用いたミトコンドリア病の原因遺伝子の同定,ポスター, 岡本裕嗣, 平松 有, 吉村明子, 袁 軍輝, 安藤匡宏, 樋口雄二郎, 橋口昭大, 石浦浩之, 三井純, 辻 省次, 高嶋 博, 第57回日本神経学会学術大会, 2016/5/18-21,国内.
2. Next-generation sequencing analysis for mitochondrial disorders in adult Japanese patients. Yuji Okamoto, Junhui Yuan, Akiko Yoshimura, Yu Hiramatsu, Masahiro Ando, Akihiro Hashiguchi, Hiroshi Takashima. American society of human genetics Annual meeting 2016, 2016/10/18-22 国外

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み
特記すべきものなし

(4) 特許出願
特記すべきものなし

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) ミトコンドリア病診療の質を高める、レジストリシステムの構築、診断基準・診療ガイドラインの策定および診断システムの整備を行う臨床研究

(英語) Research to raise the quality of clinical practice for mitochondrial disease, involving the establishment of the registry systems, clinical guideline and diagnosis systems

研究開発担当者 (日本語) 千葉県こども病院 代謝科 部長/千葉県がんセンター 研究所
主任医長 村山 圭

所属役職氏名： (英語) Kei Murayama, Director, Department of Metabolism, Chiba Children's Hospital/ Chief doctor, Chiba Cancer Center , Research Institute

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) ミトコンドリア病診療マニュアルの策定

開発課題名： (英語) Establishment of clinical guideline for mitochondrial disease

研究開発分担者 (日本語) 自治医科大学 ・ 教授 ・ 小坂 仁

所属役職氏名： (英語) Jichi Medical University ・ professor ・ Hitoshi Osaka

II. 成果の概要（総括研究報告）

・ 研究開発代表者による報告の場合

・ 研究開発分担者による報告の場合

研究開発代表者： 千葉県がんセンター・研究所 ・ 村山 圭 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 (国際誌 2 件)

1. Suzuki T, Yamaguchi H, Kikusato M, Hashizume O, Nagatoishi S, Matsuo A, Sato T, Kudo T, Matsuhashi T, Murayama K, Ohba Y, Watanabe S, Kanno SI, Minaki D, Saigusa D, Shinbo H, Mori N, Yuri A, Yokoro M, Mishima E, Shima H, Akiyama Y, Takeuchi Y, Kikuchi K, Toyohara T, Suzuki C, Ichimura T, Anzai JI, Kohzuki M, Mano N, Kure S, Yanagisawa T, Tomioka Y, Tohyomizu M, Tsumoto K, Nakada K, Bonventre JV, Ito S, Osaka H, Hayashi KI, Abe T. Mitochonc Acid 5 Binds Mitochondria and Ameliorates Renal Tubular and Cardiac Myocyte Damage. *J Am Soc Nephrol*. 2015 Nov 25. pii: ASN.2015060623. [Epub ahead of print] PubMed PMID:26609120.
2. Suzuki T, Yamaguchi H, Kikusato M, Matsuhashi T, Matsuo A, Sato T, Oba Y, Watanabe S, Minaki D, Saigusa D, Shimbo H, Mori N, Mishima E, Shima H, Akiyama Y, Takeuchi Y, Yuri A, Kikuchi K, Toyohara T, Suzuki C, Kohzuki M, Anzai J, Mano N, Kure S, Yanagisawa T, Tomioka Y, Tohyomizu M, Ito S, Osaka H, Hayashi K, Abe T. Mitochonc Acid 5 (MA-5), a Derivative of the Plant Hormone Indole-3-Acetic Acid, Improves Survival of Fibroblasts from Patients with Mitochondrial Diseases. *Tohoku J Exp Med*. 2015;236(3):225-32. doi: 10.1620/tjem.236.225. PubMed PMID:26118651.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. ミトコンドリア病の新規治療薬 Michonic acid-5 (MA-5)

松橋徹郎, 鈴木健弘, 熊谷直憲, 植松貢, 小坂 仁, 呉繁夫, 阿部 高明, 第 119 回日本小児科学会学術集会, 2016/5/13-15, 国内.

2. ミトコンドリア病におけるバイオマーカーとしての GDF-15 の有用性について

植松貢, 松橋徹郎, 植松有里佳, 小林朋子, 小坂仁, 呉繁夫, 阿部高明, 第 58 回日本小児神経学会総, 2016/6/3-5, 国内.

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. 診療マニュアルのご紹介, 小坂仁, ミトコンドリア病研究第 2 回 患者公開フォーラム, 2017/2/25, 国内.

(4) 特許出願

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) ミトコンドリア病診療の質を高める、レジストリシステムの構築、診断基準・診療ガイドラインの策定および診断システムの整備を行う臨床研究

(英語) Research to raise the quality of clinical practice for mitochondrial disease, involving the establishment of the registry systems, clinical guideline and diagnosis systems

研究開発担当者 (日本語) 千葉県こども病院 代謝科 部長/千葉県がんセンター 研究所
主任医長 村山 圭

所属役職氏名： (英語) Kei Murayama, Director, Department of Metabolism, Chiba Children's Hospital/ Chief doctor, Chiba Cancer Center , Research Institute

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) ミトコンドリア病レジストリシステムの構築

開発課題名： (英語) Construction of registry systems of mitochondrial disease

研究開発分担者 (日本語) 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, Department of Clinical Laboratory Medicine
National Center for Child Health and Development

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： 千葉県がんセンター研究所 主任医長 村山 圭 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)
特になし

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. 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, 三島典子, 小西弘恵, 徐朱弦, 奥山虎之, 青木継穂 第 56 回日本先天代謝異常学会 2014.11.12-15 国内
2. 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 朱弦, 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
3. 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) 三島典子, 清水教一, 小川絢子, 小西弘恵, 徐 朱弦, 奥山虎之, 小原 明, 館野昭彦, 関根孝司, 青木継穂 第 119 回日本小児科学会学術集会 2016.5.13-15 国内
4. 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, 三島典子, 小西弘恵, 徐 朱弦, 奥山虎之, 青木継穂 第 58 回日本小児神経学会学術集会 2016.6.3-5 国内
5. 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 朱弦, 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

(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

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) ミトコンドリア病診療の質を高める、レジストリシステムの構築、診断基準・診療ガイドラインの策定および診断システムの整備を行う臨床研究

(英語) Research to raise the quality of clinical practice for mitochondrial disease, involving the establishment of the registry systems, clinical guideline and diagnosis systems

研究開発担当者 (日本語) 千葉県こども病院 代謝科 部長/千葉県がんセンター 研究所
主任医長 村山 圭

所属 役職 氏名： (英語) Kei Murayama, Director, Department of Metabolism, Chiba Children's Hospital/ Chief doctor, Chiba Cancer Center , Research Institute

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) ミトコンドリア病診療マニュアルの策定
ミトコンドリア病レジストリシステムの構築

開発課題名： (英語) Establishment of clinical guideline for mitochondrial disease
Construction of registry systems of mitochondrial disease

研究開発分担者 (日本語) 愛媛県立中央病院 新生児内科 長友太郎

所属 役職 氏名： (英語) Ehime prefectural central hospital neonatology Nagatomo Taro

II. 成果の概要 (総括研究報告)

- 研究開発代表者による報告の場合

- 研究開発分担者による報告の場合

研究開発代表者： 千葉県がんセンター研究所 主任医長 村山 圭 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 1 件)

1. 長友太郎、新生児／乳児ミトコンドリア病、2017 年、診断と治療社、81-84, 88-89,

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. Clinical presentations in neonatal onset mitochondrial disorders、口頭、長友太郎、The 13th Conference of Asian Society for Mitochondrial Research and Medicine、2016 年 10 月 30 日-11 月 1 日、国内
2. 核遺伝子を原因とする新生児ミトコンドリア病の症例報告、口頭、長友太郎、愛媛遺伝性疾患研究会、2017 年 1 月 20 日、国内

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

(4) 特許出願

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) ミトコンドリア病診療の質を高める、レジストリシステムの構築、診断基準・診療ガイドラインの策定および診断システムの整備を行う臨床研究

(英 語) Research to raise the quality of clinical practice for mitochondrial disease, involving the establishment of the registry systems, clinical guideline and diagnosis systems

研究開発担当者 (日本語) 千葉県こども病院 代謝科 部長/千葉県がんセンター 研究所
主任医長 村山 圭

所属 役職 氏名： (英 語) Kei Murayama, Director, Department of Metabolism, Chiba Children's Hospital/ Chief doctor, Chiba Cancer Center , Research Institute

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) ミトコンドリア病診療マニュアルの策定
ミトコンドリア病レジストリシステムの構築

開発課題名： (英 語) Establishment of clinical guideline for mitochondrial disease
Construction of registry systems of mitochondrial disease

研究開発分担者 (日本語) 武田 充人 北海道大学病院 小児科 助教

所属 役職 氏名： (英 語) Atsuhiro Takeda,
Assistant Professor, Department of Pediatrics,
Hokkaido University Hospital

II. 成果の概要（総括研究報告）

- ・ 研究開発代表者による報告の場合

- ・ 研究開発分担者による報告の場合

研究開発代表者：村山 圭 千葉県がんセンター研究所 主任医長 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 8 件、国際誌 4 件)

1. 武田 充人、長友 太郎 総論 8 ミトコンドリア病における全身麻酔と鎮静
ミトコンドリア病診療マニュアル 2017 診断と治療社 2016 年 p.24-25
2. 武田 充人 各論 ミトコンドリア心筋症 CQ18 ミトコンドリア心筋症とはどのような疾患ですか?
ミトコンドリア病診療マニュアル 2017 診断と治療社 2016 年 p.67
3. 武田 充人 各論 ミトコンドリア心筋症 CQ19 ミトコンドリア心筋症の症状は?
ミトコンドリア病診療マニュアル 2017 診断と治療社 2016 年 p.68
4. 武田 充人、山澤 弘州、南 孝臣、池田 善彦、岡崎 康司、今井 敏子
各論 ミトコンドリア心筋症 CQ20 ミトコンドリア心筋症の診断の進め方は?
ミトコンドリア病診療マニュアル 2017 診断と治療社 2016 年 p.69-76
5. 山澤 弘州 各論 ミトコンドリア心筋症 CQ21 ミトコンドリア心筋症の鑑別診断は?
ミトコンドリア病診療マニュアル 2017 診断と治療社 2016 年 p.77-78
6. 武田 充人、池田 善彦
各論 ミトコンドリア心筋症 CQ22 ミトコンドリア心筋症の特異的な治療は?
ミトコンドリア病診療マニュアル 2017 診断と治療社 2016 年 p.79-80
7. 武田 充人 ミトコンドリア心筋症
診断モダリティとしての心筋病理 心筋生検研究会 編 南江堂 p.173-178
8. Imai A, Fujita S, Kishita Y, Kohda M, Tokuzawa Y, Hirata T, Mizuno Y, Harashima H, Nakaya A, Sakata Y, Takeda A, Mori M, Murayama K, Ohtake A, Okazaki Y
Rapidly progressive infantile cardiomyopathy with mitochondrial respiratory chain complex V deficiency due to loss of ATPase 6 and 8 protein.
Int J Cardiol. 2016 Mar 15;207:203-5.

9. Izumi G, Yokoshiki H, Takeda A. Pulmonary Vein Tachycardia after Pulmonary Vein Isolation for Persistent Atrial Fibrillation in a Young Patient with the Dilated Right Atrium Following Surgical Repair. *Pediatrics & Therapeutics* 6: 272, 2016.

10. Izumi G, Yokoshiki H, Takeda A. Atypical lower loop reentrant tachycardia associated with multiple hepatic veins. *Europace*. 2016 Jun 2. pii: euw138. [Epub ahead of print]

11. Murakami T, Shiraishi M, Nawa T, Takeda A

Loss of pulse pressure amplification between the ascending and descending aorta in patients after an aortic arch repair.

J Hypertens. 2016 Dec 7.

12. 武田 充人

Editorial comment

不整脈原性右室心筋症の臨床分子遺伝学

日本小児循環器学会雑誌 2016; 32(2): 179-180

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

総動脈幹症成人例に肺アスペルギルス症が併発し肺区域切除とラステリ術を 施行した1例, ポスター,
藤本 隆憲、加賀 基知三、橘 剛、武田 充人、山澤 弘州、武井 黄太、古川 卓朗、泉 岳、 佐々木 理、
谷口 宏太 大阪国際会議場 2016/1/17, 国内

当院で出生前診断した総動脈幹症の1例, 口演

佐々木 理、武井 黄太、谷口 宏太、泉 岳、山澤 弘州、浅井 英嗣、橘 剛、武田 充人
神奈川県立こども医療センター 2016/3/13, 国内

当院におけるトリソミー13・18に対する心臓手術についての検討, 口演

武井 黄太、武田 充人、山澤 弘州、泉 岳、佐々木 理、谷口 宏太、
有賀 正、長 和俊、河野 修、山本 さやか
ロイトン札幌 2016/5/15, 国内

「成人先天性心疾患部会セミナー」

成人先天性心疾患-移行期医療の確立をめざして, 口演
武田 充人 クラーク会館（札幌）2016/6/25, 国内

シンポジウム 小児心不全治療 -薬剤の基本的な使い方-

小児心不全におけるレニン・アンギオテンシン系阻害薬の役割, 口演

武田 充人 東京ドームホテル 2016/7/6, 国内

高肺血流性機能的単心室患者における予防的DKS手術の有効性と適応疾患についての考察, 口演

谷口 宏太、武田 充人、山澤 弘州、泉 岳、佐々木 理、橘 剛、浅井 英嗣

東京ドームホテル 2016/7/6, 国内

Fontan conversion適応決定のための肝耐術能評価, 口演

泉 岳、武田 充人、谷口 宏太、佐々木 理、山澤 弘州、浅井 英嗣、橘 剛

東京ドームホテル 2016/7/6 国内

周産期死亡した先天性心疾患胎児診断症例, 口演

佐々木 理、武田 充人、谷口 宏太、泉 岳、山澤 弘州、山田 崇弘、水上 尚典

東京ドームホテル 2016/7/6, 国内

フォンタン型手術後の蛋白漏出性胃腸症に対し、スピロノラクトン、肺血管拡張薬、アンギオテンシン変換酵素阻害薬に加え β 遮断薬を導入し寛解を得た1例, ポスター

辻岡 孝郎、信田 大喜子、鎌田 晃嘉、内田 雅也、上野 倫彦、谷口 宏太、佐々木 理、泉 岳、武井 黄太、山澤 弘州、武田 充人

東京ドームホテル 2016/7/6, 国内

失神を伴うフォンタン術後心房頻拍に対するアブレーション例, 口演

泉 岳、横式尚司、三山博史、天満太郎、鎌田墨、橘 剛、浅井英嗣、佐々木理、山澤弘州、武田充人.

福岡国際会議場 2016/10/28, 国内

Sponsored symposium, Diversity of mitochondrial diseases-1

Mitochondrial cardiomyopathies in children, 口演

Atsuhito Takeda

TKP品川ガーデンシティ 2016/11/1, 国内

Fontan術後上室頻拍に対する経大動脈アプローチによるカテーテルアブレーション, 口演

泉 岳、横式 尚司、佐々木 大輔、阿部 二郎、佐々木 理、山澤 弘州、武田 充人.

ウインクあいち 2016/11/19, 国内

Stereologyに基づいた電顕ミトコンドリア像定量解析の試み-ミトコンドリア心筋症における病理診断の可能性

武田 充人、山澤 弘州、阿部 二郎、泉 岳、佐々木 理、佐々木大輔, 口演

都立広尾病院 2016/11/26, 国内

総肺静脈還流異常と胎児診断され、出生後にabsence of right pulmonary arteryの合併が診断された一例
佐々木理、佐々木大輔、阿部二郎、泉岳、山澤弘州、武田充人
ソラシティカンファレンスセンター(東京) 2017/3/3, 国内

Stereological analysis of mitochondria in hypertrophic cardiomyopathy

- A proposal for pathological diagnostic criteria in mitochondrial cardiomyopathy

Atsuhito Takeda, Hirokuni Yamazawa, Gaku Izumi, Jiro Abe, Osamu Sasaki, Daisuke Sasaki
リヨン (フランス) 2017/3/30, 国外

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

(4) 特許出願

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) ミトコンドリア病診療の質を高める、レジストリシステムの構築、診断基準・診療ガイドラインの策定および診断システムの整備を行う臨床研究

(英語) Research to raise the quality of clinical practice for mitochondrial disease, involving the establishment of the registry systems, clinical guideline and diagnosis systems

研究開発担当者 (日本語) 千葉県こども病院 代謝科 部長/千葉県がんセンター 研究所
主任医長 村山 圭

所属 役職 氏名： (英語) Kei Murayama, Director, Department of Metabolism, Chiba Children's Hospital/ Chief doctor, Chiba Cancer Center , Research Institute

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) ミトコンドリア病診療マニュアルの策定
ミトコンドリア病レジストリシステムの構築
ミトコンドリア病診断システムの整備

開発課題名： (英語) Establishment of clinical guideline for mitochondrial disease
Construction of registry systems of mitochondrial disease
Construction of genetic diagnosis system for mitochondrial diseases

研究開発分担者 (日本語) 医学部小児科 教授 三牧正和

所属 役職 氏名： (英語) Pediatric department of medical school, Professor, Kazumasa Mimaki

II. 成果の概要（総括研究報告）

- ・ 研究開発代表者による報告の場合

- ・ 研究開発分担者による報告の場合

研究開発代表者：千葉県がんセンター・研究所 ・ 村山 圭 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1件、国際誌2件）

1. Hikita T, Kodama H, Ogita K, Kaneko S, Nakamoto N, Mimaki M. Cyclic Vomiting Syndrome in Infants and Children: A Clinical Follow-Up Study. *Pediatr Neurol*. 2016; 57: 29-33
2. Sato Y, Wakabayashi K, Ogawa E, Motoyama K, Kodama H, Kobayashi S, Mimaki M. Low serum biotin levels in Japanese children fed with hydrolysate formulas. *Pediatr Int*. 2016; 58: 867-71
3. 三牧正和：呼吸鎖複合体Iアセンブリー機構とミトコンドリア病. 医学のあゆみ 第1土曜特集 ミトコンドリア研究 UPDATE. 2017, 260, 49-54.

（2） 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. 小児神経科医が知っておくべきミトコンドリア病の多様性, 口頭, 三牧正和, 第58回日本小児神経学会学術集会教育講演, 2016年6月5日, 国内
2. ミトコンドリア病の多様性一見逃せない代謝異常へのアプローチー, 口頭, 三牧正和, 帝京大学医師会講演会, 2016年6月17日, 国内
3. ミトコンドリアDNA異常によるミトコンドリア病をめぐる倫理的課題, 口頭, 三牧正和, 第54回医学系倫理審査委員会連絡会議, 2016年12月2日, 国内
4. 小児科医が知っておきたいミトコンドリア病の多様性口頭, 三牧正和, 静岡こども病院学術講演会, 2017年3月17日, 国内

（3）「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

該当なし。

（4）特許出願

該当なし。

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) ミトコンドリア病診療の質を高める、レジストリシステムの構築、診断基準・診療ガイドラインの策定および診断システムの整備を行う臨床研究

(英 語) Research to raise the quality of clinical practice for mitochondrial disease, involving the establishment of the registry systems, clinical guideline and diagnosis systems

研究開発担当者 (日本語) 千葉県こども病院 代謝科 部長/千葉県がんセンター 研究所
主任医長 村山 圭

所属 役職 氏名： (英 語) Kei Murayama, Director, Department of Metabolism, Chiba Children's Hospital/ Chief doctor, Chiba Cancer Center , Research Institute

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) ミトコンドリア病診療マニュアルの策定

開発課題名： (英 語) Establishment of clinical guideline for mitochondrial disease

研究開発分担者 (日本語) 小児科学 教授 伊藤哲哉

所属 役職 氏名： (英 語) Department of Pediatrics, Professor Tetsuya Ito

II. 成果の概要 (総括研究報告)

・ 研究開発代表者による報告の場合

・ 研究開発分担者による報告の場合

研究開発代表者：千葉県がんセンター・研究所・村山 圭 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1件)

1. ミトコンドリア病診療マニュアル 2017, 日本ミトコンドリア学会編集, 診断と治療社 2016年12月

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

特になし

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

(4) 特許出願

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) ミトコンドリア病診療の質を高める、レジストリシステムの構築、診断基準・診療ガイドラインの策定および診断システムの整備を行う臨床研究

(英 語) Research to raise the quality of clinical practice for mitochondrial disease, involving the establishment of the registry systems, clinical guideline and diagnosis systems

研究開発担当者 (日本語) 千葉県こども病院 代謝科 部長/千葉県がんセンター 研究所
主任医長 村山 圭

所属 役職 氏名： (英 語) Kei Murayama, Director, Department of Metabolism, Chiba Children's Hospital/ Chief doctor, Chiba Cancer Center , Research Institute

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) ミトコンドリア病診療マニュアルの策定
ミトコンドリア病レジストリシステムの構築

開発課題名： (英 語) Establishment of clinical guideline for mitochondrial disease
Construction of registry systems of mitochondrial disease

研究開発分担者 (日本語) 一般財団法人津山慈風会 津山中央病院 小児科主任部長 梶 俊策

所属 役職 氏名： (英 語) Tsuyama Jifukai Tsuyama Chuo Hospital,
Department director of Pediatrics, Shunsaku Kaji

II. 成果の概要（総括研究報告）

- ・ 研究開発代表者による報告の場合

- ・ 研究開発分担者による報告の場合

研究開発代表者：千葉県がんセンター・研究所 ・ 村山 圭 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. 梶俊策、総論 5 ミトコンドリア病の栄養療法. ミトコンドリア病診療マニュアル 2017, 日本ミトコンドリア学会編集, 診断と治療社 2016年12月 pp17-18
2. ミトコンドリア肝症ガイドライン策定委員（須磨崎亮、大竹明、笠原群生、村山圭、梶俊策、熊谷秀規、志村優、伏見拓矢、田鹿牧子） 各論 B ミトコンドリア肝症. ミトコンドリア病診療マニュアル 2017, 日本ミトコンドリア学会編集, 診断と治療社 2016年12月 PP47-66

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. Clinical, molecular and genetic characteristics of mitochondrial hepatopathy in Japan, 口演, 志村優、ASMRM 2017/10/10 国内

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

(4) 特許出願