

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) ミトコンドリア病に合併する高乳酸血症に対するピルビン酸ナトリウム
治療法の開発研究—試薬からの希少疾病治療薬開発の試み—
(英語) Development of sodium pyruvate therapy for lactic acidosis
associated with mitochondrial myopathy - unmet needs for orphan
drugs from reagent -
- 研究開発担当者 (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
- 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) MELAS/MELA に対するピルビン酸療法 Phase2 試験および長期試験の実施
開発課題名： (英語) Phase 2 and Phase 2 Extension clinical trial on MELAS/MELA
- Leigh 脳症に対するピルビン酸療法 Phase2 試験および長期試験の実施
Phase 2 and Phase 2 Extension clinical trial on Leigh syndrome
- 新規バイオマーカー GDF15 の体外診断薬としての開発研究
Development of in vitro diagnostic agent of new mitochondrial
biomarker GDF15
- ミトコンドリア病の生化学的解析・診断技術の開発
Development of biochemical analysis and diagnostic technology for
mitochondrial disorders

ミトコンドリア病の遺伝学的解析・診断技術の開発

Development of genetic analysis and diagnostic technology for
mitochondrial disorders

ミトコンドリア病の診断・治療アルゴリズムの策定

Development of diagnostic and therapeutic algorithm for
mitochondrial disorders

研究開発分担者 (日本語) 筑波大学医学医療系神経内科 講師 石井亜紀子

所属 役職 氏名 : (英語) Department of Neurology, Faculty of Medicine, University of Tsukuba,
Assistant Professor, Akiko Ishii

千葉大学医学部附属病院小児科 講師 藤井克則

Department of Pediatrics, Chiba University Hospital,
Assistant Professor, Katsunori Fujii

信州大学医学部新生児学講座 特任助教 本林光雄

Division of Neonatology, Departments of Pediatrics, Shinshu
University School of Medicine, Designated Assistant Professor,
Mitsuo Motobayashi

福井大学医学部病態制御医学講座小児科学領域 准教授 畑郁江

Department of Pediatrics, Faculty of Medical Sciences,
University of Fukui, Associate Professor, Ikue Hata

名古屋市立大学大学院医学研究科新生児小児医学分野 教授 齋藤伸治

Department of Pediatrics and Neonatology, Nagoya City University
Graduate School of Medical Sciences, Professor, Shinji Saitoh

埼玉医科大学小児科学教室 教授 大竹明

Department of Pediatrics, Saitama Medical University, Professor,
Akira Ohtake

東京都健康長寿医療センター臨床検査科 部長 田中雅嗣

Department of Clinical Laboratory, Tokyo Metropolitan Geriatric
Hospital, Director, Masashi Tanaka

大阪大学大学院医学系研究科保健学専攻 教授 酒井規夫

Division of Health Science, Osaka University Graduate School
of Medicine, Professor, Norio Sakai

広島大学病院小児科 助教 石川暢恒
Department of Pediatrics, Hiroshima University Hospital,
Assistant Professor, Nobutsune Ishikawa

大阪府立母子保健総合医療センター小児神経科 副部長 最上友紀子
Department of Pediatric Neurology, Osaka Medical Center and
Research Institute for Maternal and Child Health, Vice Manager,
Yukiko Mogami

愛媛大学医学部附属病院周産母子センター 准教授 福田光成
Ehime University Hospital, Perinatal Medical Center
Associate Professor, Mitsumasa Fukuda

滋賀県立小児保健医療センター 病院長 藤井達哉
Shiga Medical Center for Children, Director, Tatsuya Fujii

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

和文

本課題では 1) ピルビン酸ナトリウムの創薬研究 2) 新規バイオマーカーGDF15 の体外診断薬としての開発研究 3) ミトコンドリア病の診断・治療アルゴリズムの策定という 3 つの柱を軸に研究活動を行っている。

1) ピルビン酸ナトリウムの創薬研究

ミトコンドリア病に合併する高乳酸血症に対するピルビン酸ナトリウム (PA) 治療法の開発研究・承認申請を目的とする。まず、最も患者数の多い病型「MELAS/MELA」に対するプラセボ対照ランダム化二重盲検群間比較試験を、Phase2 試験 (PLA002) として計画した。2016 年 6 月から登録をスタートさせ、新規症例 15 名における 24 週間の試験を実施した。その後は、全例実薬の 48 週長期投与試験 (PLA002_Ex) をオープン試験として実施する。

また、ミトコンドリア病の別の病型である「Leigh 脳症」に対しても試験を計画した。この病型は発症が早く早期に死亡する重症型であり、MELAS/MELA とは症状・経過が異なるために、PLA002 とは異なる治験実施計画書を作成する必要があった。Leigh 脳症に対する試験は、プラセボ対照ランダム化二重盲検群間比較試験 (PLA003) として 2017 年 3 月から登録をスタートさせ、新規症例 9 名が登録している。本試験についても、24 週の Phase2 試験を実施後、全例実薬で 48 週の長期投与試験 (PLA003_Ex) に移行する計画である。

2) 新規バイオマーカーGDF15 の体外診断薬としての開発研究

ミトコンドリア病の新規バイオマーカー (GDF15) を発見し、2014 年 1 月 15 日には特許を申請している (特願 2014-005391、PCT/JP2015/50833)。この発見から GDF15 の体外診断薬としての開発を進めているが、すでにキット作成は成功し、2017 年 1 月 13 日の PMDA 対面相談を経て、臨

床性能試験を開始している。最終的には、本研究で世界初の高乳酸血症治療薬の開発と、診断および重症度判定の体外診断薬としての GDF15 を同時に開発し、日本初のグローバル治験および体外診断薬の開発事業として世界に発信する計画である。

3) ミトコンドリア病の診断・治療アルゴリズムの策定

本研究で実施している試験、種々の解析の結果、現在実施中の他の治験結果、および International Mitochondrial Consortium の研究結果をまとめ、関連研究班（厚生労働科学研究：後藤班、AMED：村山班）と共同で、ミトコンドリア病の診断・治療のアルゴリズムを完成させ関連学会に周知する予定である。

英文

Our research project consists of three key elements: 1) approval of therapeutic indication of sodium pyruvate for lactic acidosis associated with mitochondrial disorders, 2) development of novel diagnostic mitochondrial biomarker GDF15, and 3) development of diagnostic and therapeutic algorithm of mitochondrial disorders.

To accomplish the first aim, we organized a phase 2 (PLA002) double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial of sodium pyruvate for patients with MELAS/MELA, which is the most popular phenotype of mitochondrial disorders. We started the enrollment in June of 2016, and confirmed 15 patients completed the 24-week trial. PLA002 is now followed by PLA002-extension study as an open clinical trial for 48 weeks (PLA002_Ext). While studying PLA002 on patients with MELAS/MELA, we planned another clinical trial of sodium pyruvate on patients with Leigh syndrome, which is known as the second popular phenotype of mitochondrial disorders. As signs and symptoms of Leigh syndrome are different from those of MELAS/MELA, we set new criteria to organize a 24-week, phase 2 (PLA003) double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. PLA003 started with 9 new patients in March of 2017 and will also be followed by PLA003-extension study as an open clinical trial for 48 weeks (PLA003_Ext).

To accomplish the second aim, we applied the patent (Tokugan2014-005391, PCT/JP2015/50833) for diagnostic purpose of mitochondrial biomarker GDF15, and succeeded to establish the prototype of latex diagnostic system for clinical usage. After the consultation of PMDA for developing the test device on January 13, 2017, we started the clinical performance trial using clinically available samples.

To accomplish the third aim, we will put together our trial and research results, collect information about other on-going clinical trials and from the International Mitochondrial Consortium. Finally, we will formulate the diagnostic and therapeutic algorithm of mitochondrial disorders and announce it to the societies and academic organizations studying mitochondrial disorders.

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 4 件、国際誌 17 件)

1. Gorman GS, Chinnery PF, DiMauro S, Hirano M, Koga Y, McFarland R, Suomalainen A, Thorburn DR, Zeviani M, Turnbull DM. Mitochondrial diseases. *Nature Reviews Disease Primers*. 2016, 2, 16080.
2. Inoue T, Murakami N, Ayabe T, Oto Y, Nishino I, Goto Y, Koga Y, Sakuta R. Pyruvate Improved Insulin Secretion Status in a Mitochondrial Diabetes Mellitus Patient. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2016, 101(5), 1924-6.
3. 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. *The Tohoku journal of experimental medicine*. 2016, 239(2), 89-94.
4. Pitsiladis YP, Tanaka M, Eynon N, Bouchard C, North KN, Williams AG, Collins M, Moran CN, Britton SL, Fuku N, Ashley EA, Klissouras V, Lucia A, Ahmetov II, de Geus E, Alsayrafi M. Athlome Project Consortium: a concerted effort to discover genomic and other "omic" markers of athletic performance. *Physiological Genomics*. 2016, 48(3), 183-90.
5. Ishigaki M, Iketani M, Sugaya M, Takahashi M, Tanaka M, Hattori S, Ohsawa I. STED super-resolution imaging of mitochondria labeled with TMRM in living cells. *Mitochondrion*. 2016, 28, 79-87.
6. Tanaka M, Wang G, Pitsiladis YP. Advancing sports and exercise genomics: moving from hypothesis-driven single study approaches to large multi-omics collaborative science. *Physiological Genomics*. 2016, 48(3), 173-4.
7. Fujita Y, Taniguchi Y, Shinkai S, Tanaka M, Ito M. Secreted growth differentiation factor 15 as a potential biomarker for mitochondrial dysfunctions in aging and age-related disorders. *Geriatrics & Gerontology International*. 2016, 16 Suppl 1, 17-29.
8. Tanisawa K, Tanaka M, Higuchi M. Gene-exercise interactions in the development of cardiometabolic diseases. *J Phys Fitness Sports Med*. 2016, 5(1), 25-36.
9. Maeda Y, Sato N, Naka-Mieno M, Mori S, Arai T, Tanaka M, Muramatsu M, Sawabe M. Association of non-synonymous variants in WIPF3 and LIPA genes with abdominal aortic aneurysm: an autopsy study. *J Geriatr Cardiol*. 2016, 13(12), 960-7.
10. Tanisawa K, Arai Y, Hirose N, Shimokata H, Yamada Y, Kawai H, Kojima M, Obuchi S, Hirano H, Yoshida H, Suzuki H, Fujiwara Y, Ihara K, Sugaya M, Arai T, Mori S, Sawabe M, Sato N, Muramatsu M, Higuchi M, Liu YW, Kong QP, Tanaka M. Exome-wide Association Study Identifies CLEC3B Missense Variant p.S106G as Being Associated With Extreme Longevity in East Asian Populations. *The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences*, 2017, 72(3), 309-318.
11. Yamada Y, Sakuma J, Takeuchi I, Yasukochi Y, Kato K, Oguri M, Fujimaki T, Horibe H, Muramatsu M, Sawabe M, Fujiwara Y, Taniguchi Y, Obuchi S, Kawai H, Shinkai S, Mori S, Arai T, Tanaka M. Identification of EGFLAM, SPATC1L and RNASE13 as novel

- susceptibility loci for aortic aneurysm in Japanese individuals by exome-wide association studies. *Int J Mol Med*. 2017, 39(5), 1091-1100.
12. Yamada Y, Sakuma J, Takeuchi I, Yasukochi Y, Kato K, Oguri M, Fujimaki T, Horibe H, Muramatsu M, Sawabe M, Fujiwara Y, Taniguchi Y, Obuchi S, Kawai H, Shinkai S, Mori S, Arai T, Tanaka M. Identification of STXBP2 as a novel susceptibility locus for myocardial infarction in Japanese individuals by an exome-wide association study. *Oncotarget*. 2017 (in press).
 13. Yamada Y, Sakuma J, Takeuchi I, Yasukochi Y, Kato K, Oguri M, Fujimaki T, Horibe H, Muramatsu M, Sawabe M, Fujiwara Y, Taniguchi Y, Obuchi S, Kawai H, Shinkai S, Mori S, Arai T, Tanaka M. Identification of C21orf59 and ATG2A as novel determinants of renal function-related traits in Japanese by exome-wide association studies. *Oncotarget*. 2017 (in press).
 14. Yamada Y, Sakuma J, Takeuchi I, Yasukochi Y, Kato K, Oguri M, Fujimaki T, Horibe H, Muramatsu M, Sawabe M, Fujiwara Y, Taniguchi Y, Obuchi S, Kawai H, Shinkai S, Mori S, Arai T, Tanaka M. Identification of rs7350481 at chromosome 11q23.3 as a novel susceptibility locus for metabolic syndrome in Japanese individuals by an exome-wide association study. *Oncotarget*. 2017 (in press).
 15. Yamada Y, Sakuma J, Takeuchi I, Yasukochi Y, Kato K, Oguri M, Fujimaki T, Horibe H, Muramatsu M, Sawabe M, Fujiwara Y, Taniguchi Y, Obuchi S, Kawai H, Shinkai S, Mori S, Arai T, Tanaka M. Identification of six polymorphisms as novel susceptibility loci for ischemic or hemorrhagic stroke by exome-wide association studies. *Int J Mol Med*. 2017 (in press).
 16. Yamada Y, Sakuma J, Takeuchi I, Yasukochi Y, Kato K, Oguri M, Fujimaki T, Horibe H, Muramatsu M, Sawabe M, Fujiwara Y, Taniguchi Y, Obuchi S, Kawai H, Shinkai S, Mori S, Arai T, Tanaka M. Identification of polymorphisms in 12q24.1, ACAD10, and BRAP as novel genetic determinants of blood pressure in Japanese by exome-wide association studies. *Oncotarget*. 2017 (in press).
 17. Yamada Y, Sakuma J, Takeuchi I, Yasukochi Y, Kato K, Oguri M, Fujimaki T, Horibe H, Muramatsu M, Sawabe M, Fujiwara Y, Taniguchi Y, Obuchi S, Kawai H, Shinkai S, Mori S, Arai T, Tanaka M. Identification of eight genetic variants as novel determinants of dyslipidemia in Japanese by exome-wide association studies. *Oncotarget*. 2017 (in press).
 18. 古賀靖敏. ミトコンドリア DNA 枯渇症候群. *小児科診療*. 2016, 79(増刊号), 141-2.
 19. 古賀靖敏. 特集 先天代謝異常症 -エキスパートによる最新情報- ミトコンドリア病の治療. *小児科診療*. 2016, 79(6), 797-803.
 20. 古賀靖敏. ミトコンドリア脳筋症 -全科を巻き込む体制、「もう赤ひげは要らない」体制づくり-. *小児科臨床*. 2016, 169(4), 735-41.
 21. 古賀靖敏. ミトコンドリア病—分子病態と創薬の最前線. *小児内科 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. 2016, 48(増刊号), 540-550.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. ピルビン酸ナトリウム治療評価における新規バイオマーカーGDF15 の有用性, 口頭, 古賀靖敏, 八ッ賀秀一、西岡淳子、佐々木孝子、齊木玲央、牛嶋規久美、喜多村美幸、田中雅嗣, 第 119 回日本小児科学会学術集会. 2016/5/13-15, 国内.
2. 辺縁系脳炎における GDF15 および FGF21 の検討, ポスター, 石井亜紀子, 山本詞子, 野原誠太郎, 柳葉久実, 森山哲也, 遠坂直希, 三宅善嗣, 八ッ賀秀一, 古賀靖敏, 保坂孝史, 寺田真, 山口哲人, 相澤哲史, 儘田直美, 辻浩史, 富所康志, 中馬越清隆, 石井一弘, 渡邊雅彦, 玉岡晃, 第 57 回日本神経学会学術集会, 2016/5/25, 国内.
3. 多発性硬化症/視神経脊髄炎における GDF-15, FGF-21 の検討, ポスター, 野原誠太郎, 石井亜紀子, 山本詞子, 柳葉久実, 森山哲也, 遠坂直希, 三宅善嗣, 八ッ賀秀一, 古賀靖敏, 保坂孝史, 寺田真, 山口哲人, 相澤哲史, 儘田直美, 辻浩史, 富所康志, 中馬越清隆, 石井一弘, 渡邊雅彦, 玉岡晃, 第 57 回日本神経学会学術集会, 2016/5/25, 国内.
4. ミトコンドリア病: 創薬の最前線, 口頭, 古賀靖敏, 第 58 回日本小児神経学会学術集会 プレコングレス「薬事小委員会主催セミナー」, 2016/6/2, 国内.
5. Serum GDF15 levels in diseases with similarity to mitochondrial disorders, 口頭, Yatsuga S, Ishii A, Kitamura M, Koga Y, Mitochondrial Medicine 2016. 2016/6/15-18, 海外.
6. GDF15 as a useful biomarker for evaluating therapeutic drug, ポスター, Koga Y, Yatsuga S, Kitamura M, Tanaka M, Mitochondrial Medicine 2016. 2016/6/15-18, 海外.
7. GDF15 is a useful biomarker in fetal hypertrophic cardiomyopathy associated with a C3303T mutation in the mitochondrial tRNA Leu^(UUR) gene, ポスター, Kitamura M, Yatsuga S, Koga Y, Mitochondrial Medicine 2016. 2016/6/15-18, 海外.
8. Potentially Confounding Variables of GDF-15: New biomarker of Mitochondria diseases, ポスター, Ishii A, Nohara S, Yamamoto F, Yanagiha K, Moriyama T, Thozaka N, Miyake Z, Yatsuga S, Koga Y, Hosaka T, Terada M, Yamaguchi T, Aizawa T, Mamada N, Tsuji H, Tomidokoro Y, Nakamagoe K, Ishii K, Watanabe W, Tamaoka A, International Congress on Neuromuscular Diseases, 2016/7/9, 国外.
9. ミトコンドリア病の新規バイオマーカーとしての GDF15 ; 交絡因子の検討, ポスター, 石井亜紀子, 山本詞子, 野原誠太郎, 柳葉久実, 森山哲也, 遠坂直希, 三宅善嗣, 八ッ賀秀一, 古賀靖敏, 保坂孝史, 寺田真, 山口哲人, 相澤哲史, 儘田直美, 辻浩史, 富所康志, 中馬越清隆, 石井一弘, 渡邊雅彦, 玉岡晃, 第 2 回日本筋学会学術集会, 2016/08/05, 国内.
10. The 1000 Athlomes Project: An Initiative for Whole Genome Sequencing of Elite Athletes, 口頭, Tanaka M, International Convention on Science, Education and Medicine in Sport ICSEMIS 2016, 2016/9/1, 海外.
11. The 1000 Athlomes Project: An Initiative for Whole Genome Sequencing of Elite Athletes, 口頭, Tanaka M, The 34th FIMS World Congress of Sports Medicine, 2016/10/2, 海外.
12. MELAS: pathogenic mechanism and treatments, 口頭, Koga Y, The 13th Conference of Asian Society for Mitochondrial Research and Medicine/The 16th Conference of Japanese Society of Mitochondrial Research and Medicine, Sponsored Symposium (SS3-2-2), 2016/10/30-11-1, 国内.

13. Frontier of therapy: focusing the mechanism, 口頭, Koga Y, The 13th Conference of Asian Society for Mitochondrial Research and Medicine/The 16th Conference of Japanese Society of Mitochondrial Research and Medicine, Sponsored Symposium (SS5-1), 2016/10/30-11-1, 国内.
14. Frontline of drug development of L-Arginine and Sodium pyruvate, 口頭, Koga Y, The 13th Conference of Asian Society for Mitochondrial Research and Medicine/The 16th Conference of Japanese Society of Mitochondrial Research and Medicine, Sponsored Symposium (SS5-4), 2016/10/30-11-1, 国内.
15. Serum GDF15 levels in diseases similar to mitochondrial disorders, ポスター, Yatsuga S, Ishii A, Kitamura M, Koga Y., The 13th Conference of Asian Society for Mitochondrial Research and Medicine/The 16th Conference of Japanese Society of Mitochondrial Research and Medicine, 2016/10/30-11-1, 国内.
16. Serum and tissues biomarkers in PMM. Do we have something to be monitored during a clinical trial?, 口頭, Koga Y, International Workshop on Trial readiness in primary mitochondrial myopathies. 2016/11/16-18, 海外.
17. ミトコンドリア病の新規バイオマーカー GDF15 ～基礎研究から臨床研究、そして患者へ～, 口頭, 八ツ賀秀一, 古賀靖敏, 第 39 回日本分子生物学会年会 シンポジウム, 2016/12/2, 国内.
18. GDF15, lactate as well as clinical grading scale was improved by Sodium Pyruvate Therapy in Mitochondrial Myopathy, 口頭, Koga Y, The 10th Academic Meeting for Korean Society of Mitochondrial Research & Medicine, 2016/12/9-10, 海外.

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. ミトコンドリア病におけるアンメット・ニーズへの挑戦, 古賀靖敏, 第 6 回医師主導による医療機器開発のためのニーズ創出・事業化支援セミナー, 2017/2/18, 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) ミトコンドリア病に合併する高乳酸血症に対するピルビン酸ナトリウム
治療法の開発研究—試薬からの希少疾病治療薬開発の試み—
(英語) Development of sodium pyruvate therapy for lactic acidosis
associated with mitochondrial myopathy - unmet needs for orphan
drugs from reagent -
- 研究開発担当者 (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
- 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) Leigh 脳症に対するピルビン酸療法 Phase2 試験および長期試験の実施
開発課題名： (英語) Phase 2 and Phase 2 Extension clinical trial on Leigh syndrome
- ミトコンドリア病の生化学的解析・診断技術の開発
Development of biochemical analysis and diagnostic technology for
mitochondrial disorders
- ミトコンドリア病の診断・治療アルゴリズムの策定
Development of diagnostic and therapeutic algorithm for
mitochondrial disorders
- 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) Department of Metabolism, Chiba Children's Hospital
Director Kei Murayama

II. 成果の概要（総括研究報告）

研究開発代表者： 久留米大学医学部小児科 教授 古賀 靖敏 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 7 件、国際誌 7 件）

1. Imai A, Kohda M, Nakaya A, Sakata Y, Murayama K, Ohtake 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 Jun 30. doi: 10.1038/jhg.2016.85. [Epub ahead of print]
2. Kopajtich R, Murayama K (equal contribution), 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, Ohtake A, Hoffmann GF, Prokisch H, Stauffer 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. doi: 10.1016/j.ajhg.2016.05.027. Epub 2016 Jul 14.
3. 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. doi: 10.1016/j.ymgmr.2016.06.006. eCollection 2016.
4. Imai A, Kishita Y, Nakayama Y, Fujita S, Futatani T, Kohda M, Yatsuka Y, Nakaya A, Sakata Y, Murayama K, Ohtake 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. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.06.287. Epub 2016 Jun 29.
5. Imai A, Kohda M, Nakaya A, Sakata Y, Murayama K, Ohtake 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 Jun 30. doi: 10.1038/jhg.2016.85. [Epub ahead of print]
6. Hashimura Y, Morioka I, Hisamatsu C, Yokoyama N, Taniguchi-Ikeda M, Yokozaki H, Murayama K, Ohtake A, Itoh K, Takeshima Y, Iijima K. Mitochondrial respiratory chain complex IV deficiency complicated with chronic intestinal pseudo-obstruction in a neonate. *Pediatr Int.* 2016 Jul;58(7):651-5. doi: 10.1111/ped.12907. Epub 2016 Jun 6.
7. 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.* 15;360:57-60. 2016
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.* 15;207:203-5. 2016
9. 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 大竹 明, 村山 圭, 岡崎 康司, 小児科診療. 789-795, 2016

10. 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 48 巻 6 号 888-892, 2016
11. 村山 圭 : 小児の症候群 代謝 Pearson (marrow-pancreas) 症候群 小児科診療 79 巻増刊 283, 2016
12. 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
13. 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
14. 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
15. ミトコンドリア病診療マニュアル 2017 診断と治療社 日本ミトコンドリア学会編集 (AMED 村山班作成) , 2016

(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診療ネットワーク,(口頭) 村山 圭, 第 119 回日本小児科学会学術集会 分野別シンポジウム、2016.5.13、国内
2. ミトコンドリア病,(口頭) 村山 圭, 第 12 回日本先天代謝異常学会セミナー, 2016.7.16, 国内
3. 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,(口頭) 村山 圭, 第 58 回日本先天代謝異常学会総会 2016.10.27-29 国内
4. The diversity of mitochondria diseases: An overview. (口頭) 村山 圭. 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

(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

該当なし