

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) 成育疾患克服等総合研究事業
(英語) Project for Baby and Infant Research of health and Development to Adrescent and Young adult

研究開発課題名 : (日本語) 先進的治療法が確立した新たな成育疾患のスクリーニング法の開発とその適応基準の作成に関する研究
(英語) Development of newborn and high-risk screening methods for congenital diseases that novel advanced therapies have been established

研究開発担当者 所属 役職 氏名 : (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
(英語) Torayuki Okuyama
Director, Department of Clinical Laboratory Medicine
National Center for Child Health and Development

実施期間 : 平成 28年 4月 1日 ~ 平成 29年 3月 31日

分担研究 開発課題名 : (日本語) ライソゾーム病に対するスクリーニング法の開発
(英語) Development of screening method for lysosomal storage diseases

研究開発分担者 所属 役職 氏名 : (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
(英語) Torayuki Okuyama
Director, Department of Clinical Laboratory Medicine
National Center for Child Health and Development

分担研究 開発課題名 : (日本語) 重症複合免疫不全症に対するスクリーニング法の開発・実践・評価
(英語) Development, execution, and evaluation of new born screening for severe combined immunodeficiencies

研究開発分担者 (日本語) 国立成育医療センター研究所 成育遺伝研究部 部長 小野寺雅史
所属 役職 氏名 : (英 語) Masafumi Onodera
Director, Department of Human Genetics
National Center for Child Health and Development

分担研究 (日本語) 1) ライソゾーム病の新生児スクリーニングの実施とその解析
2) ライソゾーム病のハイリスクスクリーニングの実施とその解析
開発課題名 : (英 語) 1) Implementation and analysis of newborn screening of lysosomal
disease
2) Implementation and analysis of high-risk screening of lysosomal
disease

研究開発分担者 (日本語) 熊本大学大学院生命科学研究部小児科学分野 准教授 中村公俊
所属 役職 氏名 : (英 語) Kimitoshi Nakamura
Associate Professor, Department of Pediatrics,
Kumamoto University Graduate School of Medical Sciences

分担研究 (日本語) 次世代シーケンサーを利用した遺伝学的診断による スクリーニング
後方支援体制の確立に関する研究
開発課題名 : (英 語) Studies on the establishment of a confirmatory genetic diagnosis system
with the next generation sequencer for newborn mas-screening

研究開発分担者 (日本語) 福岡大学 医学部 小児科 教授 廣瀬伸一
所属 役職 氏名 : (英 語) Shinichi Hirose
Professor and Chairman, Department of Pediatrics,
School of Medicine, Fukuoka University

分担研究 (日本語) 原発性免疫不全症に対する新生児マススクリーニング実施体制の構築と
正常値作成、パイロットスクリーニングの実施、
精度管理法の確立及びコスト分析
開発課題名 : (英 語) Establishment of newborn screening system for primary
immunodeficiency through the determination of normal reference range,
pilot screening, quality control and the analysis of cost effectiveness

研究開発分担者 (日本語) 東京医科歯科大学 准教授 今井耕輔
所属 役職 氏名 : (英 語) Kohsuke Imai
Associate professor,
Tokyo Medical and Dental University

分担研究 (日本語) ライソゾーム病等の新規バイオマーカー或は DBS によるスクリーニング法の開発

開発課題名: (英語) To Develop the Procedure for High Risk/ Newborn Screening of various LSD and ALD

研究開発分担者 (日本語) 一般財団法人脳神経疾患研究所 小児科学
先端医療研究センター長&遺伝病治療研究所所長 衛藤義勝

所属 役職 氏名: (英語) Eto Yoshikatsu
Director, Advanced Clinical Research Center & Asian LSD Center,
Institute of Neurological disorders

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)

1. 酵素活性測定によるライソゾーム病スクリーニング法の確立と臨床応用

酵素補充療法や造血幹細胞移植による早期治療が有効なライソゾーム病とペルオキシゾーム病について、乾燥ろ紙血サンプルを用いたタンデム質量分析計 (LC/MSMS) によるスクリーニング法を確立した。酵素活性測定によるスクリーニング法をポンペ病、ムコ多糖症 I 型、ファブリー病の 3 疾患で確立した。本研究に先立ち、我々は蛍光基質を用いた酵素活性測定法によりポンペ病、ファブリー病の新生児スクリーニングを 1 万検体以上で実施してきたが、今後は、より精度の高いタンデム質量分析計 (LC/MSMS) を用いた解析法に順次切りかえて、ポンペ病、ムコ多糖症 I 型、ファブリー病の新生児スクリーニングパイロット研究を実施する。

2. バイオマーカーによるライソゾーム病・ペルオキシゾーム病のスクリーニング法の開発

スクリーニング法を副腎白質ジストロフィー (ALD)、Niemann-Pick C(NPC)、Neuronal ceroid lipofuscinosis (NCL) type I, II で確立した。Adrenoleukodystrophy (ALD)の新生児スクリーニングを目的として極長鎖脂肪酸(lysoPC)測定を LC/MSMS で開発しその有用性を明らかにした。Niemann-Pick C(NPC)の一次スクリーニング法として血清オキシステロール (7-ketocholesterol, 7KC) のタンデムMSでの測定により、乳児型、幼児型、若年型 NPC の診断に有用であることを明らかにし、200 検体以上の疑い患者から約 18 名の NPC 患者の診断に至った。また、血清 lysosphingomyelin (LysoSM)の LC/MSMS の測定により更に NPC の診断を確実にすることが可能であることを明らかにした

3. 微量の尿検体を用いたムコ多糖症のハイリスクスクリーニング法の開発

ムコ多糖症 I、II、VI 型では、グリコサミノグリカン (デルマタン硫酸とヘパラン硫酸) の尿中排泄量が増加する。現行の測定法では、50ml 以上の尿量を必要とするが、今回、LC/MSMS を用いたメタノリシス処理 2 糖体質量分析法を確立した。微量尿検体を用いた方法は、ハイリスクスクリーニングに適した方法であり、ムコ多糖症の早期診断早期治療が可能になることが期待される。

4. 重症複合免疫不全症に対するスクリーニング法の開発・実践・評価

国立成育医療研究センターにおいてろ紙血を用いた TREC 測定による SCID スクリーニング法を確立した。これまでに 592 名の新生児に対し 544 検体の TREC 測定を行い、結果送付期間はおおよそ 24 日であった。なお、陽性検体は 2 件で、1 検体は偽陽性であったが (0.2%以下)、1 検体は臨床検査においてもリンパ球数の減少を認め、1 か月後の再検ではリンパ球増加とともに TREC の回復を認めた。これらの結果からろ紙血における TREC 値はリンパ球の推移を反映していることが明らかになり、今後、同系の規模を拡大し、継続していく予定である。

5. 原発性免疫不全症に対する新生児マススクリーニング実施体制の構築

早期治療が必要である原発性免疫不全症 (PID) について、新生児において、これまで確立した方法 (TREC 定量、KREC 定量、10 カラー-FACS 解析法、次世代シーケンサーを用いた重症複合免疫不全症 : SCID に対する遺伝子診断法) を用いて、PID に対する新生児スクリーニングを実施し、PID 患者の予後の向上をはかることを目的とし、正常値、カットオフ値の作成、体制整備、パイロットスクリーニング、精度管理方法の検討を行った。PCR 法による TREC、KREC マルチプレックス法の開発については、キットが完成した。また、DNA 抽出法について検討した結果、自動抽出装置を用いて、安価で質の高い DNA を高濃度に抽出可能な方法が確立した。これにより、岐阜県からの 1000 検体について、検討し、正常値作成を行った。さらに、東京医科歯科大学出生の健常新生児約 500 例について、TREC、KREC 測定を行い、正常値の検討、岐阜の保存濾紙血との比較等を行った。

6. 次世代シーケンサーを利用した遺伝学的診断による スクリーニング後方支援体制の確立に関する研究

今回ライソゾーム病新生児マススクリーニングの陽性者に対し次世代シーケンサーを用いた遺伝学的な確定診断ができないか検討した。対象は現在福岡で実施しているファブリー病、ポンペ病の新生児マススクリーニングで陽性になった者とした。対象者は 2014 年 7 月から 2017 年 1 月までに 42280 人で、そのうちファブリー病で陽性となった 23 人が、またポンペ病で陽性者 28 人に確定診断のために遺伝学的診断が必要であった。このうち、4 人がファブリー病と診断されたが、ポンペ病の患者は発見されなかった。以上から 29 か月の間に遺伝学的診断を要したのは 61 人であった。すなわち、1 か月に 2.1 名の遺伝学的検査の対象が生じたことになる。これに対して次世代シーケンサーは一度の稼働に多くの検体を使用することができ、それにより一検体の価格を下げられる特性をもっていることから、現時点ではサンガーシーケンスを用いた遺伝学的検査がマススクリーニングで陽性となった疾患に対しての後方支援体制としては適していると判断した。

(英文)

1. Establishment of new screening methods for three lysosomal storage diseases using tandem mass-spectrometry

We established new screening methods for three lysosomal storage diseases (Pompe disease, Mucopolysaccharidosis type I, Fabry disease) using tandem mass-spectrometry. Previously, we used fluorescent artificial substrate for screening of these diseases, but this method has a problem of its analytical range. We would continue this newborn screening pilot study using LC/MSMS methods.

2. Development of screening methods of lysosomal and peroxysomal diseases by biomarker analysis

Very long chain fatty acid (LysoPC) was measured by LCMS/MS and we demonstrated its usefulness for the screening of adrenoleukodystrophy (ALD). It is useful for the diagnosis of NPC by measurement of serum oxysterol (7-ketocholesterol, 7 KC) as a primary screening method of Niemann-Pick C (NPC) by LCMS/MS. We carried out the diagnosis of about 18 NPC patients from 200 suspicious samples of patients from the whole country. It was also confirmed that it is possible to further confirm the diagnosis of NPC by LCMS/MS measurement of serum lysosphingomyelin (LysoSM). Development of a screening method with dried blood spots (DBS) in Neuronal ceroid lipofuscinosis (NCL) type I and II. We examined enzyme diagnostic conditions of NCL types I and II, and conducted the studies with about 400 specimens of DBS for neonatal screening. Our studies revealed that the newborn screening is possible.

3. Development of screening methods of mucopolysaccharidoses using trace amount of urine samples

Increase of urinary glycosaminoglycan (dermatan sulfate DS and heparin sulfate HS) excretion is observed in mucopolysaccharidoses type I, II, and VI. However, more than 50ml urine is required for this measurement in currently available methods. We established methods for detecting urinary dermatan sulfate and heparan sulfate concentration using LC/MSMS based on the disaccharide method. This method requires only 0.1 ml urine, and analytical range is much wider than currently available methods. We apply this method for high-risk screening of mucopolysaccharidoses.

4. Pilot study of newborn screening for severe combined immunodeficiencies

We have established the frame work of new born screening for severe combined immunodeficiencies by measurement of TREC using paper filters. To date, we have measured TREC values of 544 samples from 592 new born babies by qPCR and returned the results to the families by mail within 24 days on average. Two samples out of them were below the detection level limit of TREC (positive). Although one was found to be false positive later, the baby from whom the other had been obtained had mild lymphopenia at birth and recovered it at one month old, suggesting that the values of TREC measured using paper filters reflected the increased and decreased counts of peripheral lymphocytes of babies. We maintain the NBS here and are prepared to expand it outside of our center.

5. Establishment and improvement of screening methods for primary immunodeficiencies.

For the purpose of the improvement of the prognosis of PID patients through the newborn screening, we performed the experiences as below. Multiplex Taqman-based quantitative PCR method to quantitate TREC and KREC was established. Automated DNA extraction method from dried blood spots (DBS) was validated. With these methods, we determined normal reference range of the TREC and KREC using the 1000 DBS from stocked Gifu prefecture and 500 DBS from the babies born in Toky Medical University. We quantitated TREC using the FRET-kit approved by FDA (ARVO EnLite TREC, Perkin Elmer) at the same

time and found no difference between 2 methods. We also started to discuss the establishment of the consortium for PID newborn screening.

6. Establishment of confirmed diagnosis system of screening positive cases.

We examine whether the next generation sequencing can be applicable as the confirmatory diagnosis method in the lysosomal newborn mass screening. The subjects are those who underwent the lysosomal newborn mass screening for Fabry and Pompe diseases and who were positive for the test in Fukuoka prefecture. During the study period from July 2014 to January 2017, 42,280 newborns underwent the mass screening. Among them, 23 who were positive for Fabry disease screening and 28 for Pompe disease screening needed further confirmatory diagnosis including genetic diagnosis. As a result, 4 individuals were diagnosed with Fabry disease while none had Pompe disease. This indicates that only 61 newborns require genetic tests during the 29-month-study period. The cost of one sample in the next generation sequencing reduces as the numbers of samples that are analyzed at the same time increases. Thus, the next generation sequencing may not be appropriate to provide the genetic test for those who are positive in the lysosomal newborn screening.

- ・ 研究開発分担者による報告の場合

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 13 件、国際誌 49 件）

[国内誌]

1. 小野寺雅史 我が国の遺伝子治療実施に関する現状 Pharmstage 15: 29-35, 2016.
2. 小野寺雅史 遺伝性疾患に対する遺伝子治療 BioIndustry 32: 41-48, 2015.
3. 小野寺雅史 IPEX 症候群 小児科診療 79 suppl 205, 2016
4. 小野寺雅史 慢性肉芽腫症 遺伝子医学 MOOK30 141-145, 2016
5. 中村 公俊 尿素サイクル異常症(OTC 欠損症など) これならわかる！小児科診療に活かせる遺伝学的検査・診断・遺伝カウンセリングの上手な進め方 診断と治療社 44-47 (2016)
6. 中村公俊 尿素サイクル異常症 小児疾患診療のための病態生理 改訂第 5 版 小児内科 48 増刊号 74-79 (2016)
7. 中村 公俊 アミノ酸代謝異常 精神医学症候群(第 2 版)-I- 別冊日本臨床 167-171 (2017)
8. 日暮憲道、廣瀬伸一. PCDH19 関連症候群の診断. 新薬と臨床. 2017;66(2):61-5.
9. 渡邊恵理、小野澤佳織、藤田貴子、友納優子、井原由紀子、安元佐和、西小森綾太、平家俊男、廣瀬伸一. 14 歳時に確定診断された SAMHD1 遺伝子変異による Aicardi-Goutières 症候群の臨床経過. 脳と発達 別冊. 2017;49(1):51-2.
10. 田中泰圭、廣瀬伸一、ドラベ症候群 iPS 細胞モデルを用いた病態解析. RESEARCH. 2016;21(2):11-3.
11. 松下浩、岡野創、石井敦士、廣瀬伸一、PRRT2 遺伝子異常があり乳幼児期に多彩なてんかん発作を認めた 1 女児例. 脳と発達 別冊. 2016;48(5):351-4

12. 木脇祐子,手束真理,小林大輔,阿部志保,森尾友宏,今井耕輔,北川昌伸. パラインフルエンザウイルス 3 型(PIV3)感染を契機として肺胞蛋白症を発症した完全型 DiGeorge 症候群の 1 剖検例病理と臨床. 2016,34 (6),631-636.
13. 衛藤 義勝: ライソゾーム病、遺伝的要因による神経発達障害、精神医学症候群 (第 2 版) 2017,196-200.

[国際誌]

1. Matsuoka T, Miwa Y, Tajika M, Sawada M, Fujimaki K, Soga T, Tomita H, Uemura S, Nishino I, Fukuda T, Sugie H, Kosuga M, Okuyama T, Umeda Y. Divergent clinical outcomes of alpha-glucosidase enzyme replacement therapy in two siblings with infantile-onset Pompe disease treated in the symptomatic or pre-symptomatic state. *Mol Genet Metab Rep*. 2016 Nov 18;9:98-105.
2. Takano H, Ishihara T, Kosuga M, Okuyama T. A Senile Case of Late-onset Pompe's Disease. *Intern Med*. 2016;55(18):2723-5.
3. Mashima R, Sakai E, Kosuga M, Okuyama T. Levels of enzyme activities in six lysosomal storage diseases in Japanese neonates determined by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Mol Genet Metab Rep*. (2016) 9:6-11.
4. Mashima R, Tanaka M, Sakai E, Nakajima H, Kumagai T, Kosuga M, Okuyama T. A selective detection of lysophosphatidylcholine in dried blood spots for diagnosis of adrenoleukodystrophy by LC-MS/MS. *Mol Genet Metab Rep*. (2016) 7:16-19.
5. Mashima R, Sakai E, Tanaka M, Kosuga M, Okuyama T. The levels of urinary glycosaminoglycans of patients with attenuated and severe type of mucopolysaccharidosis II determined by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Mol Genet Metab Rep*. (2016) 7:87-91.
6. Kosuga M, Mashima R, Hirakiyama A, Fuji N, Kumagai T, Seo J-H, Nikaido M, Saito S, Ohno K, Sakuraba H, Okuyama T. Molecular diagnosis of 65 families with mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome) characterized 16 novel mutations in the *IDS* gene: genetic, pathological and structural studies of iduronate-2-sulfatase. *Mol Genet Metab* (2016) 118: 190-197.
7. Noguchi A, Nakamura K, Murayama K, Yamamoto S, Komatsu H, Kizu R, Takayanagi M, Okuyama T, Endo F, Takasago Y, Shoji Y, Takahashi T. Clinical and genetic features of Japanese patients with lysinuric protein intolerance. *Pediatr Int*. 2016 Feb 10. [Epub ahead of print]
8. Ichida Y, Utsunomiya Y, Onodera M: Effect of the linkers between the zinc fingers in zinc finger protein 809 on gene silencing and nuclear localization. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2016; 471: 533-538.
9. Obayashi N, Arai K, Nakano N, Mizukami T, Kawai T, Yamamoto S, Shimizu H, Nunoi H, Shimizu T, Tang J, Onodera M: Leopard skin-like colonic mucosa: A novel endoscopic finding of chronic granulomatous disease-associated colitis. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2016; 62: 56-59.
10. Ichida Y, Utsunomiya Y, Onodera M: The third to fifth zinc fingers play an essential role in the binding of ZFP809 to the MLV-derived PBS. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2016; 469: 490-494.
11. Tomono T, Hirai Y, Okada H, Adachi K, Ishii A, Shimada T, Onodera M, Tamaoka A, Okada T: Ultracentrifugation-free chromatography-mediated large-scale purification of recombinant adeno-associated virus serotype 1 (rAAV1). *Molecular Therapy Methods and clinical Development*. 2016; 3: 15058.
12. Nagaya M, Watanabe M, Kobayashi M, Nakano K, Arai Y, Asano Y, Takeishi T, Umeki I, Fukuda T, Yashima S, Takayanagi S, Watanabe N, Onodera M, Matsunari H, Umeyama K,

- Nagashima H. A transgenic-cloned pig model expressing non-fluorescent modified Plum. *Journal of Reproduction and Development*. 2016; 62(5); 511-520.
13. Kawano Y, Nakae J, Watanabe N, Kikuchi T, Tateya S, Tamori Y, Kaneko M, Abe T, Onodera M, Itoh H. Colonic Pro-Inflammatory Macrophages Cause Insulin Resistance in an Intestinal Ccl2/Ccr2-Dependent Manner. *Cell Metabolism*. 2016; 24: 295-310.
 14. Okuno M, Kasahara Y, Onodera M, Takubo N, Okajima M, Suga S, Watanabe N, Suzuki J, Ayabe T, Urakami T, Kawamura T, Kikuchi N, Yokota I, Kikuchi T, Amemiya S, Nakabayashi K, Hayashi K, Hata K, Matsubara Y, Ogata T, Fukami M, Sugihara S. Nucleotide substitutions in CD101, the human homolog of a diabetes susceptibility gene in non-obese diabetic mouse, in patients with type 1 diabetes. *J Diabetes Investig*
 15. Naiki Y, Miyado M, Horikawa R, Katsumata N, Onodera M, Pang S, Ogata T, Fukami M. Extra-adrenal induction of Cyp21a1 ameliorates systemic steroid metabolism in a mouse model of congenital adrenal hyperplasia. *Endocrine Journal*. 2016; 63: 897-904.
 16. Goto F, Uchiyama T, Nakazawa Y, Kawai T, Imai K, Onodera M. Persistent impairment of T cell regeneration in a patient with activated PI3K d syndrome. *J Clin Immunol*. (in press)
 17. Noguchi A, Nakamura K, Murayama K, Yamamoto S, Komatsu H, Kizu R, Takayanagi M, Okuyama T, Endo F, Takasago Y, Shoji Y, Takahashi T Clinical and genetic features of lysinuric protein intolerance in Japan. *Pediatrics International* 58:979-983 (2016)
 18. Nakamura K, Kido J, Matsumoto S, Mitsubuchi H and Endo F Clinical manifestations and growth of patients with urea cycle disorders in Japan *J Hum Genet*. 61, 613-616 (2016)
 19. Kido J, Matsumoto S, Momosaki K, Sakamoto R, Mitsubuchi H, Inomata Y, Endo F, and Nakamura K Plasma exchange and chelator therapy rescues acute liver failure in Wilson disease without liver transplantation. *Hepatol Res*. (2016) Mar 23. doi: 10.1111/hepr.12711.
 20. Yoshida S, Kido J, Matsumoto S, Momosaki K, Mitsubuchi H, Shimazu T, Sugawara K, Endo F, Nakamura K Prenatal diagnosis of Gaucher disease using next-generation sequencing. *Pediatrics International* 58:946-949 (2016)
 21. Honda T, Itoh F, Nakamura K, Ohba T and Katabuchi H A case of gradually manifesting McCune–Albright syndrome with a 10-year follow-up. *Reprod Med Biol* (2016)
 22. Sakamoto R, Nakamura K*, Kido J, Matsumoto S, Mitsubuchi H, Inomata Y, Endo F Improvement in the prognosis and development of patients with methylmalonic acidemia after living donor liver transplant. *Pediatric Transplantation* (in press)
 23. Mori H, Momosaki K, Kido J, Tamura H, Tanaka K, Matsumoto S, Nakamura K, Mitsubuchi H, Endo F, Iwai M Amelioration of Brain Damage by Glycine in Neonatal Rat Brain Following Hypoxia-Ischemia. *Pediatr Int*. 59:321-327 (2017)
 24. Tanaka K, Nakamura K, Matsumoto S, Kido J, Mitsubuchi H, Ohura T, Endo F Citrulline administration for urea cycle disorders in Japan. *Pediatrics International* (2016) Sep 10. doi: 10.1111/ped.13163
 25. Kido J, Matsumoto S, Sakamoto R, Mitsubuchi H, Endo F and Nakamura K* Pulmonary artery hypertension in methylmalonic academia. *Hemodialysis International* (in press)
 26. Kido J, Mitsubuchi H, Ito F, Yoshida T, Matsumoto S, Sakamoto R, Endo F and Nakamura K* Advanced endometrial cancer in phenylketonuria. *Medical Science Case Reports* (in press)
 27. Chinen Y*, Nakamura S, Yoshida T, Maruyama H, Nakamura K A new mutation in newborn screening for Fabry disease evaluated by plasma globotriaosylsphingosine levels. *Human Genome Variation* (in press)
 28. Sekijima Y*, Nagamatsu K, Nakamura K, Nakamura K, Hattori K, Ota M, Shimizu Y, Endo F, and Ikeda S Prevalence of Fabry Disease and GLA c.196G>C Variant in Japanese Stroke Patients. *J Hum Genet* (in press)
 29. Kido J, Kawasaki T, Mitsubuchi H, Kamohara H, Ohba T, Matsumoto S, Endo F, Nakamura K* Hyperammonemia crisis following parturition in a female patient with ornithine transcarbamylase deficiency. *World J Hepatol*. 9:343-348 (2017)

30. Kishnani P*, Hwu WL, Atherton A, Bodamer Olaf, Burton B, Day-Salvatore D, Giugliani R, Jones S, Kronn David, Nakamura K, Okuyama T, Scott C, Swoboda K Newborn Screening, Diagnosis, and Treatment for Pompe Disease Guidance Supplement. *Pediatrics* (in press)
31. Sakamoto R, Matsumoto S, Shimazu T, Yoshida S, Kuraoka S, Mitsubuchi H and Nakamura K* A case of A case of treated Gaucher disease with progressive neurological damage. *Medical Science Case Reports* (in press)
32. Kido J, Yoshida T, Mitsubuchi H, Matsumoto S, Endo F and Nakamura K* Clinical manifestations in two patients with pyruvate dehydrogenase deficiency and long-term survival. *Human Genome Variation* (in press)
33. Kido J, Matsumoto S, Sakamoto R, Mitsubuchi H, Endo F and Nakamura K Liver transplantation may prevent neurodevelopmental deterioration in high risk patients with urea cycle disorders. *Pediatric Transplantation* (in press)
34. Takaori T, Kumakura A, Ishii A, Hirose S, Hata D. Two mild cases of Dravet syndrome with truncating mutation of SCN1A. *Brain Dev.* 2017;39(1):72-4.
35. Ishii A, Watkins JC, Chen D, Hirose S, Hammer MF. Clinical implications of SCN1A missense and truncation variants in a large Japanese cohort with Dravet syndrome. *Epilepsia.* 2017;58(2):282-90.
36. Ishii A, Kang JQ, Schornak CC, Hernandez CC, Shen W, Watkins JC, Macdonald RL, Hirose S. A de novo missense mutation of GABRB2 causes early myoclonic encephalopathy. *J Med Genet.* 2017;54(3):202-11.
37. Shi XY, Tomonoh Y, Wang WZ, Ishii A, Higurashi N, Kurahashi H, Kaneko S, Hirose S, Epilepsy Genetic Study Group J. Efficacy of antiepileptic drugs for the treatment of Dravet syndrome with different genotypes. *Brain Dev.* 2016;38(1):40-6.
38. Meisler MH, Helman G, Hammer MF, Fureman BE, Gaillard WD, Goldin AL, Hirose S, Ishii A, Kroner BL, Lossin C, Mefford HC, Parent JM, Patel M, Schreiber J, Stewart R, Whittemore V, Wilcox K, Wagnon JL, Pearl PL, Vanderver A, Scheffer IE. SCN8A encephalopathy: Research progress and prospects. *Epilepsia.* 2016;57(7):1027-35.
39. Ju J, Hirose S, Shi XY, Ishii A, Hu LY, Zou LP. Treatment with Oral ATP decreases alternating hemiplegia of childhood with de novo ATP1A3 Mutation. *Orphanet J Rare Dis.* 2016;11(1):55.
40. Ihara Y, Tomonoh Y, Deshimaru M, Zhang B, Uchida T, Ishii A, Hirose S. Retigabine, a Kv7.2/Kv7.3-Channel Opener, Attenuates Drug-Induced Seizures in Knock-In Mice Harboring Kcnq2 Mutations. *PLoS ONE.* 2016;11(2):e0150095
41. Coulter TI, Chandra A, Bacon CM, Babar J, Curtis J, Screatton N, Goodlad JR, Farmer G, Steele CL, Leahy TR, Doffinger R, Baxendale H, Bernatoniene J, Edgar JD, Longhurst HJ, Ehl S, Speckmann C, Grimbacher B, Sediva A, Milota T, Faust SN, Williams AP, Hayman G, Kucuk ZY, Hague R, French P, Brooker R, Forsyth P, Herriot R, Cancrini C, Palma P, Ariganello P, Conlon N, Feighery C, Gavin PJ, Jones A, Imai K, Ibrahim MA, Markelj G, Abinun M, Rieux-Laucat F, Latour S, Pellier I, Fischer A, Touzot F, Casanova JL, Durandy A, Burns SO, Savic S, Kumararatne DS, Moshous D, Kracker S, Vanhaesebroeck B, Okkenhaug K, Picard C, Nejentsev S, Condliffe AM, Cant AJ. Clinical spectrum and features of activated phosphoinositide 3-kinase δ syndrome: A large patient cohort study. *J Allergy Clin Immunol.* 2017, 139(2), 597-606.e4.
42. Ono S, Okano T, Hoshino A, Yanagimachi M, Hamamoto K, Nakazawa Y, Imamura T, Onuma M, Niizuma H, Sasahara Y, Tsujimoto H, Wada T, Kunisaki R, Takagi M, Imai K, Morio T, Kanegane H. Hematopoietic Stem Cell Transplantation for XIAP Deficiency in Japan. *J. Clin. Immunol* 2017, 37(1), 85-91.
43. Kojima D, Muramatsu H, Okuno Y, Kataoka S, Murakami N, Tanahashi Y, Suzuki K, Kato T, Sekiya Y, Kawashima N, Narita A, Nishio N, Hama A, Imai K, Nonoyama S, Takahashi Y, Kojima S. Successful T-cell reconstitution after unrelated cord blood transplantation in a

- patient with complete DiGeorge syndrome. *J Allergy Clin Immunol.* 2016, 138(5), 1471-1473.e4.
44. Sato T, Okano T, Tanaka-Kubota M, Kimura S, Miyamoto S, Ono S, Yamashita M, Mitsuiki N, Takagi M, Imai K, Kajiwara M, Ebato T, Ogata S, Oda H, Ohara O, Kanegane H, Morio T. Novel compound heterozygous mutations in a Japanese girl with Janus kinase 3 deficiency. *Pediatr Int.* 2016, 58(10), 1076-1080
 45. Wada T, Toma T, Yasui M, Inoue M, Kawa K, Imai K, Morio T, Yachie A. Different Clinical Phenotypes in 2 Siblings With X-Linked Severe Combined Immunodeficiency. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2016, 26(1), 63-5.
 46. The severe clinical phenotype for a heterozygous Fabry female patient correlates to the methylation of non-mutated allele associated with chromosome 10q26 deletion syndrome. Hossain MA, Yanagisawa H, Miyajima T, Wu C, Takamura A, Akiyama K, Itagaki R, Eto K, Iwamoto T, Yokoi T, Kurosawa K, Numabe H, Eto Y. *Mol Genet Metab.* 2017 Mar;120(3):173-179.
 47. Identification of Cryptic Novel α -Galactosidase A Gene Mutations: Abnormal mRNA Splicing and Large Deletions. Higuchi T, Kobayashi M, Ogata J, Kaneshiro E, Shimada Y, Kobayashi H, Eto Y, Maeda S, Ohtake A, Ida H, Ohashi T. *JIMD Rep.* 2016;30:63-72.
 48. Characteristics of Cerebral Microbleeds in Patients with Fabry Disease. Kono Y, Wakabayashi T, Kobayashi M, Ohashi T, Eto Y, Ida H, Iguchi Y. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2016 Jun;25(6):1320-5 Cholesterol ester storage disease with a novel LIPA mutation (L264P) that presented massive hepatomegaly: A case report.
 49. Kuranobu N, Murakami J, Okamoto K, Nishimura R, Murayama K, Takamura A, Umeda T, Eto Y, Kanzaki S. *Hepatol Res.* 2016 Mar;46(5):477-82.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

[国内]

1. ライソゾーム酸性リパーゼ欠損症のハイリスクスクリーニングパイロット研究、口頭、藤直子、小須賀基通、開山麻美、奥山虎之、第 58 回日本先天代謝異常学会、2016.10.27~29、国内
2. LC-MS/MS を用いたムコ多糖症患者の尿中グリコサミノグリカンの測定、口頭、坂井英里、真嶋隆一、田中美砂、小須賀基通、奥山虎之、第 58 回日本先天代謝異常学会、2016.10.27~29、国内
3. LC-MS/MS によるライソゾーム酵素活性測定法の検討、口頭、真嶋隆一、坂井英里、田中美砂、小須賀基通、奥山虎之、第 58 回日本先天代謝異常学会、2016.10.27~29、国内
4. 河合利尚、内山徹、後藤文洋、中澤裕美子、小須賀基通、和田友香、塚本桂子、伊藤裕司、奥山虎之、小野寺雅史. 乾燥ろ紙血を用いた原発性免疫不全症の新生児マススクリーニングパイロット研究、第 119 回小児科学会学術集会、2016/5/14、札幌
5. 水野貴基、前川貴伸、中嶋萌、永井章、後藤文洋、中澤裕美子、河合利尚、新関寛徳、小野寺雅史、窪田満第. インフリキシマブが奏功した汎発性膿疱性乾癬の一例、119 回小児科学会学術集会、2016/5/15、札幌
6. Takahashi S, Igarashi Y, Uchiyama T, Onodera M. Single cell-based vector tracing in the patients treated with stem cell gene therapy. 第 22 回日本遺伝子治療学会学術集会、2016/7/28、東京
7. A selective detection of lysophosphatidylcholine in dried blood spot for diagnosis of adrenoleukodystrophy by LC-MS/MS, Mashima R, Tanaka M, Sakai E, Kumagai T, Kosuga M, Okuyama T, The 13th International Congress of Human Genetics 2016, 2016/4/3-7, Kyoto, Japan.

8. 後藤文洋、長田香代、峰岸知子、諸田沙織、中島英規、奥山虎之、河合利尚、小野寺雅史、内山徹：重症複合免疫不全症（SCID）の新生児スクリーニング．第 43 回日本マススクリーニング学会、2016 年 8 月 27 日、札幌
9. 内山徹、五十嵐友香、渡辺信之、高橋シラット、中澤裕美子、河合利尚、後藤文洋、山田雅文、有賀正、小野寺雅史．Selective pressure of vector-derived ADA in ADA-SCID patients treated with gene therapy．第 78 回日本血液学会学術集会 2016/10/13-15、横浜
10. 後藤文洋、内山徹、河合利尚、小野寺雅史．新規の ADA スプライシング変異を認めた重症複合免疫不全症の一例 第 58 回日本小児血液・がん学会学術集会 2016/12/15 東京
11. Kimitoshi Nakamura Educational program; Case Studies in Clinical Genetics: Lysosomal Storage Disease. The 13th International Congress of Human Genetics (2016) Kyoto, Japan
12. 中村公俊 専門医に求められる先天代謝異常症の診断・治療 第 6 回日本小児科学会インテンシブコース (2016)
13. 中村公俊 遺伝学的検査 第 12 回日本先天代謝異常学会セミナー (2016)
14. 中村公俊 九州・沖縄地区における専門医と非専門医の地域連携の構築 第 43 回日本マススクリーニング学会 シンポジウム 1 新生児マススクリーニングにおける地域連携、多業種連携 (2016)
15. 中村公俊 ファブリー病のマススクリーニング 第 119 回日本小児科学会 シンポジウム 新生児マススクリーニング (2016)
16. Genetic predisposition to acute encephalopathy with status epilepticus. ポスター発表, Saitoh M, Hoshino A, Ishii A, Ihara Y, Hirose S, Mizuguchi M, The 18th annual meeting of infantile seizure society International Symposium on Acute Encephalopathy in Infancy and Its Related Disorders (ISAE2016) 2016.7/1-7/3 東京
17. A case of Dravet syndrome affected an acute encephalopathy. ポスター発表 Sokoda T, Nishizawa Y, Matsui J, Nishikura N, Takano T, Takeuchi Y, Ishii A, Hirose S The 18th annual meeting of infantile seizure society International Symposium on Acute Encephalopathy in Infancy and Its Related Disorders (ISAE2016) 2016.7/1-7/3 東京
18. The effect of steroid pulse therapy on a case of Dravet, ポスター発表, Fujita T, Ideguchi H, Watanabe E, Tomonoh Y, Ihara Y, Inoue T, Takahashi Y, Hirose S The 18th annual meeting of infantile seizure society International Symposium on Acute Encephalopathy in Infancy and Its Related Disorders (ISAE2016) 2016.7/1-7/3 東京
19. 金兼弘和, 小野真太郎, 岡野翼, 星野顕宏, 柳町昌克, 浜本和子, 中沢洋三, 今井俊彦, 小沼正栄, 新妻秀剛, 笹原洋二, 辻本弘, 高木正俊, 今井耕輔, 森尾友宏. XIAP 欠損症に対する造血幹細胞移植 . 第 39 回日本造血細胞移植学会総会 2017.03.04 島根(口頭)
20. 西村聡, 星野顕宏, 松本和明, 小野真太郎, 田中真理, 足洗美穂, 満生紀子, 宮村能子, 橋井佳子, 磯田健志, 柳町昌克, 梶原道子, 高木正稔, 今井耕輔, 金兼弘和, 森尾友宏. X 連鎖性高 IgM 症候群に対する強度減弱前処理による造血細胞移植. 第 39 回日本造血細胞移植学会総会 2017.03.03 島根 (ポスター)
21. 高木正稔, 松本和明, 西村聡, 田中真理, 宮本智史, 星野顕宏, 柳町昌克, 満生紀子, 今井耕輔, 金兼弘和, 森尾友宏, 梶原道子, 石渡泰芳, 瀧川加奈子, 前つかさ, 安原真人, 青木由貴, 宮澤大輔. 小児難治性血液腫瘍に対するクロファラビンおよびブスルファンを用いた前処置による血縁 HLA 半合致移植. 第 39 回日本造血細胞移植学会総会 2017.03.02 島根 (ポスター)
22. 西村聡, 星野顕宏, 松本和明, 田中真理, 岡野翼, 和田泰三, 谷内江昭宏, 満生紀子, 柳町昌克, 梶原道子, 高木正稔, 今井耕輔, 金兼弘和, 森尾友宏 多彩な自己免疫疾患を合併した異型形質細胞による移植後リンパ増殖症の 1 例 (ポスター) 第 58 回日本小児血液・がん学会学術集会 2016.12.17 東京
23. 宮本智史, 田中真理, 山下基, 岡野翼, 満生紀子, 柳町昌克, 今井耕輔, 高木正稔, 梶原道子, 金兼弘和, 森尾友宏, 特異な形態を呈した γ/δ T 細胞性リンパ腫/白血病の一例 (ポスター) 第 58 回日本小児血液・がん学会学術集会 2016.12.17 東京
24. 田中真理, 高木正稔, 西村聡, 宮本智史, 星野顕宏, 満生紀子, 柳町昌克, 今井耕輔, 金兼弘和, 森尾友宏, TCF3-PBX1(E2A-PBX1)融合遺伝子を認めた B リンパ芽球性リンパ腫の一例 (口頭) 第 58 回日本小児血液・がん学会学術集会 2016.12.17.東京

25. 星野顕宏,岡田賢,吉田健一,奥野友介,津村弥来,西村志帆,坂田園子,高木正稔,今井耕輔,白石友一,千葉健一,田中洋子,宮野悟,小川誠司,小島勢二,野々山恵章,森尾友宏,金兼弘和, IKZF 1 体細胞変異による造血異常と自己免疫疾患(口頭) 第 58 回日本小児血液・がん学会学術集会、2016.12.16. 東京
26. 松本和明,西村聡,星野顕宏,田中真理,山下基,下村真毅,北澤宏展,渡邊健一郎,森嘉生,加藤環、野々山恵章,小田紘嗣,小原收,満生紀子,柳町昌克,梶原道子,今井耕輔,高木正稔,金兼弘和,森尾友宏, 風疹ウイルスワクチン株の持続感染を契機に診断した LIG4 欠損症に対し、非血縁者間骨髄移植を施行した一例 (口頭) 第 58 回日本小児血液・がん学会学術集会 2016.12.15. 東京
27. 外山大輔,山本将平,藤田祥央,小金澤征也,秋山康介,星野顕宏,吉田健一,満生紀子,白石友一,千葉健一,田中洋子,宮野悟,小原收,高木正稔,今井耕輔,金兼弘和,小川誠司,野々山恵章,森尾友宏,磯山恵一, IPEX 症候群に骨髄異形成症候群を合併した 15 歳男児例 (口頭) 第 58 回日本小児血液・がん学会学術集会 2016.12.15. 東京
28. 松田裕介,小泉瑛子,村岡正裕,白橋徹志郎,梅暁子,岡本浩之,和田泰三,東馬智子,谷内江昭宏,田中桂輔,今井耕輔,金兼弘和,森尾友宏, 39 歳時に初めて診断に至った CD40L 欠損症の一例 (ポスター) 第 48 回日本小児感染症学会学術集会 2016.11.19 岡山
29. 岡本圭祐,田中絵里子,岡野翼,多田憲正,今井耕輔,金兼弘和,森雅亮,森尾友宏, 小児期発症サルコイドーシスの 4 例(口頭) 第 48 回日本小児感染症学会学術集会 2016.11.19 岡山
30. 加登翔太,早川格,半谷まゆみ,関正史,三谷友一,今留謙一,和田泰三,澤田明久,井上雅美,今井耕輔,樋渡光輝,滝田順子. 臍帯血移植生着後に再燃を来した重症 EB ウイルス関連リンパ増殖性疾患の 1 例.(口頭)第 2 2 回小児血液・SCT 研究会 2016.10.28 東京
31. 小林千佳,満生紀子, 今井耕輔, 金兼弘和,森尾友宏, 高木正稔.Genetic alteration of Myeloid/NK cell precursor acute leukemia.(ポスター) 第 78 回日本血液学会学術集会 2016.10.13 横浜
32. 慶野大,横須賀とも子,杉山正伸,宮川直将,浜之上聡,岩崎史記,檜佐香織,鹿間芳明,今川智之,今井耕輔,金兼弘和,森尾友宏,後藤裕明. CTLA4 ハプロ不全に対する移植後シクロフォスファミド併用 HLA1 アリル不一致非血縁者間骨髄移植. (口頭) 第 7 回関東甲越免疫不全症研究会 2016.09.18 東京
33. 川原勇太,森本哲,熊谷秀規,多賀直行,岡野翼,今井耕輔. MHC class II 欠損症 (CIITA 欠損症) の 1 例. (口頭) 第 7 回関東甲越免疫不全症研究会 2016.09.18 東京
34. 今井耕輔.原発性免疫不全症に対する造血幹細胞移植. (口頭) 第 7 回関東甲越免疫不全症研究会 2016.09.18 東京
35. 足洗美穂,金兼弘和,今井耕輔,木村菜美子,陳菜穂,岡野翼,小野真太郎,田中真理,宮本智史,小林千佳,満生紀子,青木由貴,田中絵里子,高木正稔,森尾友宏. 低または無ガンマグロブリン血症 50 例に対する皮下注用人免疫グロブリン製剤導入. (口頭) 第 7 回関東甲越免疫不全症研究会 2016.09.18 東京
36. 岡本圭祐,岡野翼,田中絵里子,今井耕輔,金兼弘和,森雅亮,和田泰三,森尾友宏. サルコイドーシスと診断されていた慢性肉芽腫症の一例. (口頭) 第 7 回関東甲越免疫不全症研究会 2016.09.18 東京
37. 緒方昌平,江波戸孝輔,扇原義人,坂東由紀,石井正浩,竹内恵美子,上野浩生,吉田健一,小川誠司,村松秀樹,奥野友介,小島勢二,白石友一,千葉健一,宮野悟,田中洋子,林泰秀,今井耕輔,金兼弘和,森尾友宏. TNFAIP3 パプロ不全を認めた自己免疫性リンパ増殖症候群 1 男児例 (ポスター) 第 44 回日本臨床免疫学会総会 2016.09.08 東京
38. 今井 耕輔, 皮膚所見から免疫不全症がわかるか? (口頭) 第 40 回日本皮膚科学会学術集会 2016.7.2 広島
39. 今井 耕輔. 原発性免疫不全症の新生児スクリーニング:世界の動向と社会的意義. (口頭) 第 119 回日本小児科学会学術集会 2016.05.15 北海道
40. 川田孝太,江波戸孝輔,扇原義人,坂東由紀,安藤寿,緒方昌平,石井正浩,金兼弘和,今井耕輔,森尾友宏. 炎症症状を示さず急激な呼吸不全を呈した JAK3 欠損症の 1 乳児例. (ポスター) 第 119 回日本小児科学会学術集会 2016.05.15 北海道

41. 堀田有希,吉田さやか,田口真輝,大仲雅之,鈴木里香,橋本直樹,岡野翼,今井耕輔,金兼弘和,森尾友宏. γ グロブリン皮下投与により 2 年間良好な経過を得た X 連鎖型無 γ グロブリン血症の一例. (ポスター) 第 119 回日本小児科学会学術集会 2016.05.15 北海道
42. 今井耕輔. 放射線感受性高 IgM 症候群原因遺伝子の同定. (口頭) 第 119 回日本小児科学会学術集会 2016.05.14 北海道
43. 扇原義人,坂東由紀,江波戸孝輔,緒方昌平,箕浦克則,今井耕輔,森尾友宏,北野悦子,北村肇,石井正浩. 繰り返す肺炎球菌感染症から診断された先天性補体成分 C2 欠損症例. (口頭) 第 119 回日本小児科学会学術集会 2016.05.14 北海道
44. 小野真太郎,久保田真理,岡野翼,足洗美穂,宮本智史,満生紀子,今井耕輔,高木正稔,金兼弘和,森尾友宏. 造血幹細胞移植により改善した XIAP 欠損症関連炎症性腸疾患. (ポスター) 第 119 回日本小児科学会学術集会 2016.05.14 北海道
45. 浅野孝基,岡田賢,津村弥来,小林正夫,葉姿文,今井耕輔,森尾友宏,関中佳奈子,辻田由喜,野々山恵章. Activated PI3K δ syndrome における B 細胞での AKT の過剰リン酸化についての検討. (口頭) 第 119 回日本小児科学会学術集会 2016.05.14 北海道
46. 星野顕宏,金兼弘和,高島健浩,森本哲,川原勇太,岡野翼,山下基,満生紀子,今井耕輔,森尾友宏. 部分的機能低下型 ZAP70 変異は EB ウイルスに対する免疫応答の異常をきたす. (口頭) 第 119 回日本小児科学会学術集会 2016.05.14 北海道
47. 今井耕輔,上田耕一郎,谷内昇一郎,川原勇太,森本哲,野々山恵章. 本邦における WHIM 症候群 5 例の免疫学的検討. (口頭) 第 119 回日本小児科学会学術集会 2016.05.14 北海道
48. 鎌田亜希子,石毛崇,八木久子,滝沢琢己,荒川浩一,河合朋樹,今井耕輔. IKBA 遺伝子異常による無汗性外胚葉形成不全症の一例. (口頭) 第 119 回日本小児科学会学術集会 2016.05.14 北海道
49. 久保田真理,小野真太郎,岡野翼,足洗美穂,宮本智史,満生紀子,今井耕輔,高木正稔,金兼弘和,森尾友宏. 原発性免疫不全症を基礎疾患とする肺胞蛋白症に対する造血幹細胞移植. (口頭) 第 119 回日本小児科学会学術集会 2016.05.14 北海道
50. 佐々木広和,高村聡人,川畑仁人,今井耕輔,森尾友宏,上阪等. 多発性筋炎・皮膚筋炎症例の末梢血リンパ球サブセット解析. (ポスター) 第 113 回日本内科学会 2016.04.15 東京
51. 衛藤義勝,板垣里奈,柳沼恵子,柳澤比呂子,會田隆志,関 晴朗,山本悌司,三井純: S PG11 (Spastic Paraplegia) – 著明な色素沈着を呈し Adrenoleukodystrophy (ALD) が疑われた症例 第58回日本先天代謝異常学会 (2016.10.27-29東京)
52. 尾形仁,小林正久,金城栄子,樋口孝,衛藤義勝,大橋十也,井田博幸: 日本人ファブリー病患者の遺伝子変異と臨床病型の相関についての研究、第58回日本先天代謝異常学会 (2016.10.27-29東京、(国内)
53. Hiroshi Kobayashi Sayoko Izuka Takahiro Fukuda et al. (OR48) : Lentiviral Mediated Gene Therapy & Zinc Finger Nuclease Mediated Gene Editing for Krabbe disease The 22nd Annual Meeting of Japan Society of Gene and Cell Therapy. 2016, Tokyo.
4. Yoshikatsu Eto, Takeo Iwamoto, Ayumi Takamura, Miwa Fujisaki, Masayo Kashiwazaki, Kaoru Eto, Norio Sakai : Plasma Oxysterol and Lysosphingomyelin-509 as Potential Biomarkers for Japanese Patients with Niemann-Pick C disease measured by Tandem MS and their Changes with Miglustat Treatment. 13th International Congress of Human Genetics. (April 3-7, 2016, Kyoto, Japan)
54. Masahisa Kobayashi, Toya Ohashi, Yoshikatsu Eto, Hiroyuki Ida. : Mutation spectrum of Japanese patients with Fabry disease – Correlation between genotype and phenotype. 13th International Congress of Human Genetics. (April 3-7, 2016, Kyoto, Japan)

[国外]

1. Kawai T, Okamura K, Yagita M, Goto F, Nakazawa Y, Uchiyama T, Nakabayashi K, Nunoi H, Harry Malech, Onodera M: A Gene Therapy Clinical Study of a Patient with X-linked Chronic Granulomatous Disease, The 19st Annual Meeting of the American Society of Gene & Cell Therapy, Washington DC. 2016.5.4-7

2. Blood lysophosphatidylcholine demonstrates as a diagnostic marker for X-linked adrenoleukodystrophy, Mashima R, Tanaka M, Sakai E, Kumagai T, Kosuga M, Okuyama T, SSIEM Rome 2016, 2016/9/6-9, Rome, Italy.
3. Levels of enzyme activities in six lysosomal storage disorders in random Japanese neonates using LC-MS/MS, Mashima R, Sakai E, Kosuga M, and Okuyama T, 13th WORLD Symposium, 2017/2/13-17, San Diego, USA.
4. How to interpret the results of a genetic test for epilepsy, 口頭, Hirose S. 11th Asian & Oceanian epilepsy congress, 2016.5/13-16 Hong Kong
5. Predictions of regression of intellectual disability and measuring efficacy of medication in 286 Japanese cohort of Dravet syndrome with SCN1A missense and truncation mutations 口頭, Ishii A, Watkins J C, Chen D, Hirose S, Hammer M F, the Japanese Febrile Seizures and Epilepsy Working Group. 11th Asian & Oceanian epilepsy congress, 2016.5/13-16 Hong Kong
6. Characteristics of SCN1A Mutation locations in a Cohort of 285 Japanese Dravet Syndrome Patients, ポスター発表, Ishii A, Watkins J, Chen D, Hirose S, Hammer M AES Annual Meeting 2016.12/2-12/6 アメリカ
7. Application of induced pluripotent stem (iPS) cells in intractable childhood disorders 口頭 Hirose S / 10th Annual World Congress on Pediatrics, Pediatric Gastroenterology and Nutrition 2017.3.23-25 アメリカ
8. Imai K. Hematopoietic stem cell transplantation for P`rimary. The 21st Congress of the Asian Pacific Society of Respiriology (APSR 2016) 2016.11.11 THAILAND
9. Ono S, Okano T, Hoshino A, Yanagimachi M, Takagi M, Imai K, Morio T, Kanegane H. Hematopoietic stem cell transplantation for XIAP deficiency(ポスター) XLP-WAS 2016 Symposium-London 2016.09.26 London
10. Imai K. Primary antibody deficiency in Japan:overview and P13K related disorders. (口頭) XLP-WAS 2016 Symposium-London 2016.09.26 London
11. Kanegane H, Hoshino A, Takashima T, Yeh T-W, Okano T, Yamashita M, Imai K, Morio T. Selective dysregulation of Epstein Barr virus infection in hypomorphic ZAP70 mutation. (ポスター) XLP-WAS 2016 Symposium-London 2016.09.26 London
12. Rojavin M, Kanegane H, Borte H, Imai K, Hubsch A, Jolles S. Analysis of Patient Treatment Satisfaction from Five Studies of HIZENTRA 20% Subcutaneous Immunoglobulin. (ポスター) 17th Biennial Meeting of the European Society for Immunodeficiency (ESID) 2016.09.22 Barcelona, Spain
13. Okano T, Watanabe E, Takashima T, Nishikawa T, Kawano Y, Tomoda T, Tanaka-Kubota M, Miyamoto S, Yeh T, Yamashita M, Tanaka K, Mitusiki N, Ohara O, Takagi M, Imai K, Kanegane H, Morio T. IGG1 Gammopathy in X-SCID Caused by Maternal T and B cell Engraftment. (口頭) 17th Biennial Meeting of the European Society for Immunodeficiency (ESID) 2016.09.22 Barcelona, Spain
14. Moriya K, Tanita K, Ohnishi H, Niizuma H, Rikiishi T, Nishikomori R, Ishige T, Imai K, Kanegane H, Sasahara Y, Arakawa H, Kure S, Morio T. I Γ B- α S32 Mutations Underly Ectodermal Dysplasia with Immunodeficiency Manifestations and Correlation with Immunological Parameters. (ポスター) 17th Biennial Meeting of the European Society for Immunodeficiencies 2016.09.23 Brcelona, Spain
15. Jolles S, Rojavin M, Nelson Jr. R, Wasserman R.L, Borte M, Kanegane H, Imai K. Efficacy and Safety of HIZENTRA in Patients with Primary Immunodeficiency in Japan, Europe, and the US. (ポスター) 17th Biennial Meeting of the European Society for Immunodeficiencies 2016.09.23 Brcelona, Spain
16. Schwab C, Gabrysch A, Hoshino M, Slatter M, Hayakawa S, Schubert D, Klemann C, Frede N, Salzer U, Speckmann C, Freiburger T, Lorenz H.M, Hauck F, Klobuch S, Zeissig S, Leichtner A, Van de Veerdonk F, Elemnto O, Giulino-Roth L, Duckers G, Niehues T, Alsina L, Deya-Martinez A, Kanderiva V, Fronkova E, Price C, Patino V, Blumberg R, Yesim Kucuk

- Z, Seneviratne S, Kanariou M, Lougaris V, Albert M, Giese T, Litzman J, Ehl S, Okada S, Imai K, Dybedai I, Tasken K, Wolff D, Warnatz K, Hambleton S, Arkwright P, Cant A, Kanegane H, Grimbacher B. The Clinical Spectrum and Treatment Options of 82 Individuals with CTLA-4 Deficiency. (口頭) 17th Biennial Meeting of the European Society for Immunodeficiency (ESID) 2016.09.22 Barcelona, Spain
17. Hoshino A, Okada S, Yoshida K, Nishida N, Yamashita M, Okano T, Tsumura M, Nishimura S, Sakata S, Takagi M, Imai K, Miyano S, Ogawa S, Kojima S, Nonoyama S, Morio T, Kanegane H. Abnormal Hematopoiesis and Autoimmunity in Humans with Germline IKZF1 Mutations. (口頭) 17th Biennial Meeting of the European Society for Immunodeficiencies 2016.09.22 Barcelona, Spain
 18. Sekinaka Y, Mitsuiki N, Imai K, Yabe M, Mitsui-Sekinaka K, Honma K, Arai A, Yoshida K, Miyano S, Seiji K, Hira A, Takata M, Ohara O, Ogawa S, Morio T, Nonoyama S. Common Variable Immunodeficiency Caused by Fanc Mutations. (口頭) 17th Biennial Meeting of the European Society for Immunodeficiencies 2016.09.22 Barcelona, Spain
 19. L.A. Henderson, A.E. O'Connell, J.I. Chu, Y.N. Lee, S. Volpi, M. Armant, I.B. Barlan, A. Ozen, S. Baris, I.C. Hanson, J.M. Despotovic, A. Saitoh, T. Takachi, K. Imai, A. King, S. Arredondo, A. Galy, D.A. Williams, S.Y. Pai, L.D. Notarangelo. GENE THERAPY USING A SELF-INACTIVATING LENTIVIRAL VECTOR AMELIORATES T CELL RECEPTOR REPERTOIRE ABNORMALITIES IN PATIENTS WITH WISKOTT-ALDRICH SYNDROME. (ポスター) 17th Biennial Meeting of the European Society for Immunodeficiency (ESID) 2016.09.22 Barcelona Spain
 20. T. Mizukami, M. Iwata-Okada, T. Nishimura, T. Kawai, M. Onodera, K. Imai, S. Nonoyama, O. Ohara, H. Nuno. CLINICAL AND GENETIC PROFILES OF CHRONIC GRANULOMATOUS DISEASE IN JAPAN. (ポスター) 17th Biennial Meeting of the European Society for Immunodeficiencies 2016.09.22 Barcelona Spain
 21. S. Singh, A. Rawat, D. Suri, A. Gupta, R. Garg, B. Saikia, R. Minz, S. Sehga, K. Chan, Y. Lau, C. Kamae, K. Honma, N. Nakagawa, K. Imai, S. Nonoyama, K. Oshima, N. Mitsuiki, O. Ohara. SPECTRUM OF BTK GENE MUTATIONS IN A SINGLE-CENTRE COHORT OF X-LINKED AGAMMAGLOBULINEMIA FROM NORTH INDIA. (ポスター) 17th Biennial Meeting of the European Society for Immunodeficiency (ESID) 2016.09.22 Barcelona Spain
 22. Leiding J, Okada S, Shcherbina A, Abinun M, Pulsipher M, Hagin D, Linemans C, Sullivan K, Bunin N, Kilic S, De La Calle-Martin O, Roiman C, Aldave J.C, Iguchi A, Imai K, Ohkawa T, Gennery A, Slatter M, Ochs H, Mori T, Torgerson T. Hematopoietic Stem cell Transplantation in Patients with Gain of Function STAT1 Mutation. (ポスター) 17th Biennial Meeting of the European Society for Immunodeficiencies 2016.09.22 Barcelona, Spain
 23. Mitsui-Sekinaka K, Imai K, Tsujita Y, Mitsuiki N, Asano T, Sekinaka Y, Kanegane H, Yoshida K, Miyano S, Kojima S, Ogawa S, Ohara O, Okada S, Kobayashi M, Takagi M, Morio T, Nonoyama S. Activated P13 Kinase Delta Syndrome (APDS)-Like Immunodeficiency Caused by PTEN Mutation. (口頭) 17th Biennial Meeting of the European Society for Immunodeficiencies 2016.09.22 Barcelona, Spain
 24. Imai K. HYPER-IGM SYNDROMES DUE TO CSR DEFECTS-HOW TO TREAT ACCORDING TO GENETIC SUBTYPES?. (口頭) Asia Pacific Society For Immunodeficiencies 2016.04.27 Hong Kong
 25. Imai K. PIDJ AND PIER-PID DATABASE IN JAPAN FOR DOCTORS AND PATIENTS-HOW IT FACILITATES CARE AND RESEARCH?. (口頭) Asia Pacific Society For Immunodeficiencies 2016.04.27 Hong Kong
 26. Okano T, Imai K, Tsujita Y, Mitsuiki, Mitsui-Sekinaka K, Takashima T, Kanegane H, Nonoyama S. Broad Spectrum of Clinical Manifestations and Outcome of Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Japanese Patients with Activated P13KD Syndrome Type1. (口頭) ASPID Spring School 2016.05.01 HongKong

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. 原発性免疫不全症の対する遺伝子治療について、小野寺雅史、一般公開フォーラム , 2017/1/18 東京
2. ファブリー病治療、衛藤 義勝、ファブリー病患者会大阪講演、2016/3/24、大阪
3. 遺伝病脳障害治療、衛藤 義勝、青森小児神経研究会、2016/6/18、青森
4. ファブリー病の治療最前線、衛藤義勝、神戸大学口演、2016/8/25、神戸
5. ライソゾーム病の遺伝子治療、衛藤義勝、ファブリー病患者会、201/10/2、名古屋
6. ライソゾーム病の治療、衛藤義勝、ファブリー病患者会沖縄セミナー、2017/11/6、那覇
7. ポンペ病の最近の進歩、衛藤義勝、日本ポンペ病患者会、2016/12/11、品川

(4) 特許出願