

令和 6 年 5 月 16 日現在

機関番号：15201

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2019～2023

課題番号：19K08300

研究課題名（和文）脂肪酸代謝異常症の正確な予後予測を目指したインビトロの酸化能評価法の確立

研究課題名（英文）In vitro evaluation of fatty acid oxidation capacity for accurate prognosis of fatty acid oxidation disorders

研究代表者

山田 健治（Yamada, Kenji）

島根大学・医学部・特別協力研究員

研究者番号：70624930

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：脂肪酸代謝異常症は飢餓や発熱を契機に突然死するような病気だが、実際にはほとんど無症状の患者も多く見つかる。本研究の目的は患者から採取した細胞を用いて、重症例と軽症例を見分けることで、患者の重症度にあった管理方針を検討することである。培養温度や基質の種類・濃度といった細胞培養条件を変えたり、ATP産生や種々の脂肪酸代謝能評価法を用いて、重症例と軽症例を比べたところ、部分的には鑑別できるものの、完全に重症型と軽症型を見分けることが難しいことが分かった。一方、培養温度や種々の薬剤が脂肪酸代謝能に影響することが分かり、これらを応用することで、将来的に軽症例の予測が可能となる可能性はある。

研究成果の学術的意義や社会的意義

脂肪酸代謝異常症は非常に稀な疾患ではあるが、新生児スクリーニングで発症前診断されるケースが多い。一回の急性発作で死に至る事もあることから、乳幼児期には発熱したら入院するといった厳重な管理が行われている。しかしながら、生涯にわたって発症しないような軽症例も多く見つかった。本研究結果からは、発症前に病気の重症度を正確に予測することは難しく、軽症が予想される症例であっても厳重な管理を行わざるを得ないことが分かった。

一方、患者由来細胞を使った実験系である程度の予後予測が出来ることから、一部の患者については重症度に見合った管理を提供できる可能性はあり、これは患者QOL向上や医療費抑制に寄与する。

研究成果の概要（英文）：Fatty acid oxidation disorders can lead to sudden death triggered by starvation and high fever, but many patients with milder form remain asymptomatic. This study aims to differentiate between severe and milder forms by in vitro analysis using fibroblasts obtained from patients, in order to determine therapeutic plan and management based on the severity of the disease. Changing conditions of cell culture, such as culture temperature and substrate type/concentration, and using various methods to assess fatty acid oxidation capacity, such as ATP levels of culture medium and in vitro prove assay, could partially distinguish between the severe and milder forms. However, it was challenging to completely distinguish between severe and milder forms. On the other hand, it was found that culture temperature and various drugs/substrates could affect fatty acid oxidation capacity, suggesting the potential for predicting milder form through their application.

研究分野：先天代謝異常症

キーワード：脂肪酸代謝異常症 VLCAD欠損症 CPT2欠損症 IVPアッセイ グルタル酸血症2型

1. 研究開始当初の背景

脂肪酸代謝異常症 (FAOD) はミトコンドリア脂肪酸代謝 (酸化) 系酵素の先天性欠損により脂肪酸を代謝できず、種々の臓器でエネルギー不足を来す遺伝性疾患の総称である。障害される酵素によって、極長鎖アシル CoA 脱水素酵素 (VLCAD) 欠損症や三頭酵素 (TFP) 欠損症などに分けられる。重症例は深刻な低血糖や心筋症で生後早期に死亡したり、乳幼児期に不整脈などで突然死することがある一方、筋痛や筋力低下だけを呈する軽症例も多い。さらに生涯にわたって発症しないと推定される無症もいる。根本的な治療はなく、発熱時にブドウ糖点滴などによって発作を予防する対症療法が主体である。

FAOD は遺伝子型と表現型にある程度の相関があると言われているが、兄弟間でも症状や発症時期が異なることもあり、遺伝子型のみで病状を予測することは難しい。また新規の遺伝子変異をもつ症例の表現型は予測出来ない。新規変異を認めた場合、酵素活性が測定できる VLCAD 欠損症では、リンパ球を用いた残存酵素活性値によって重症度のある程度予測しているが、最軽症/無症候型や保因者と軽症例を正確に分類することは出来ない。さらに、酵素活性が測定できない TFP 欠損症やグルタル酸血症 2 型 (GA2) といった疾患に対しては、原則的に予後を予測することは出来ない。

FAOD は 2014 年以降、新生児マススクリーニングの対象疾患となった。その結果、成人期に発症するような最軽症型や発症リスクの乏しい無症候型も新生児期に診断される例が増えている。しかし、現状では発症リスクや重症度を正確に評価できないため、軽症例と思われる患者であっても、突然死を予防するために発熱のたびに入院してブドウ糖点滴を行うなど、本当に軽症型と分かっていたら不要な管理が行われている。

2. 研究の目的

本研究の目的は FAOD 患者由来の皮膚線維芽細胞を用いて FAOD 患者の予後を予測する方法を確立することである。本研究によって、正確に予後を予測出来るようになれば、現在みついている多数の軽症型が予想される患者への過剰な治療・管理が減るため患者 QOL の改善や医療費の削減に繋がる。何よりも最軽症/無症候型の患者家族がいつまでも急変や突然死を心配しなくてもよくなる。

3. 研究の方法

従来の酵素活性測定では上述のように重症度を予測するには正確性が乏しい。また、そもそも酵素活性が測定できない疾患もある。さらに放射性同位元素 (RI) でラベルした脂肪酸を基質とした酸化能の測定 (FAO フラックス法) やノンラベルの脂肪酸を基質として、脂肪酸代謝の中間産物であるアシルカルニチンのプロファイルを調べる *in vitro* probe (IVP) アッセイといった特殊な酸化能の評価方法はすべての FAOD に有効ではあるが、現状では罹患者と健常者を分けるための診断ツールであり、一部の軽症罹患者と健常者ではオーバーラップが見られるなど測定精度に課題がある。

そこで本研究では、種々の測定手技を組み合わせたり、基質の種類や濃度、培養温度といった培養条件を変えることで、より正確に脂肪酸代謝能を評価できるか探索した。また、その方法で重症度予測に応用できるか検討した。さらに脂肪酸代謝産物だけでなく培地中の ATP 濃度やブドウ糖濃度といったバイオマーカーが重症度判定の指標になり得るのかを検討した。

対象は過去に島根大学医学部小児科で保管されている FAOD 患者由来の皮膚線維芽細胞である。いずれも遺伝子解析やウェスタンブロットなどの分子生物的手法で確定診断され、発症形式や診断後の経過・予後などによって臨床的重症度が分類した。FAOD の疾患としては、その代表格である VLCAD 欠損症、突然死が起こりやすい CPT2 欠損症患者、酵素活性が測定できない GA2 を対象として、それぞれ重症型、中間型、軽症型の重症度別に脂肪酸代謝能を評価した。

4. 研究成果

結論から書くと、脂肪酸代謝異常能の測定系を応用した FAOD の重症度予測は難しいことが分かった。

一般的に IVP アッセイで使用する脂肪酸 (基質) は飽和脂肪酸であるパルミチン酸 (C16) で、その代謝産物である C14、C12 などの蓄積パターンから FAOD の診断をする。その基質を一価の不飽和脂肪酸であるオレイン酸 (C18:1) に変更すると、その代謝産物であるテトラデセノイルカルニチン (C14:1) の蓄積は、パルミチン酸に対する C14 よりも顕著であることが分かり、IVP アッセイの診断精度は向上した。また C14:1 蓄積の程度は疾患の重症度と比例することも分かったが、最軽症型を予測できるほどの精度は得られなかった。さらに培地中の ATP レベルやブドウ

糖濃度についても、ある程度は疾患の重症度と相関性が見られたが、それよりも培養細胞の増殖スピードや生存細胞の割合などの影響が強いことが分かった。現状では細胞の継代(パッセージ数)を揃えても、細胞の状態が均てん化出来ないため、IVP アッセイ法を応用した ATP やブドウ糖といったバイオマーカーは、診断補助には流用できても重症度判定には使いにくいことが分かった。

また、本研究を通して、培養温度を変更することで脂肪酸代謝能が変化することも分かった。健常者では培養温度が上がると脂肪酸代謝能が向上するが、FAOD 患者 (VLCAD 欠損症と CPT2 欠損症) では、培養温度が上がると脂肪酸代謝能が低下した。通常の培養温度である 37 °C での脂肪酸代謝能と比較して、培養温度を 41 °C にすると、IVP アッセイ法でも FAO フラックス法でも FAOD 患者では脂肪酸代謝能が低下していた。一方、健常者では 37 °C より 41 °C の方が脂肪酸代謝能は上昇した。結果的に 41 °C で脂肪酸代謝能を評価すれば健常者のそれと比べて、より大きく乖離するため診断精度の向上につながるということが分かった。しかし、高温での細胞培養は重症度と関係なく一律に脂肪酸代謝能が低下するため、重症度判定には使えない。

他にも、抗高脂血症薬であるベザフィブラートなどのフィブラート系製剤を培地中に加えて脂肪酸代謝能の変化と重症度に相関があるのか調べた。これまでに一部のフィブラート系製剤はインビトロで脂肪酸代謝能を改善することが分かっている。過去に研究者らは疾患の重症度と薬剤濃度に応じて脂肪酸代謝能改善効果に違いが出ることも報告していた。この結果を重症度判定に応用できないか検討したが、結果的には、重症度と薬剤による脂肪酸代謝能改善効果に一定の相関はあるものの、重症度判定に用いるほどの精度は担保出来なかった。

本研究によって IVP アッセイや FAO フラックスの診断精度を向上させることは出来たが、重症度判定に用いられるような精度の確保は困難であった。重症度によって一定の傾向、相関はあるものの、軽症型と中間型にオーバーラップが見られたためである。統計学的解析を行った訳ではないが、その測定精度は従来の酵素活性とほぼ同程度と考えられた。IVP アッセイや FAO フラックスで使用する皮膚線維芽細胞は皮膚生検を介して採取するため患者への侵襲が強い。一方、酵素活性は血液(リンパ球)で行えるため、現状ではリスク、コストともに酵素活性の方が優れた分析系といえる。しかし、前述のように、酵素活性であっても正確な予後予測は出来ない。見誤れば、患者が突然死するかもしれないという判定をするには、正確に中等症と軽症を分離しなければならぬが、測定精度を上げて、酵素活性を含めた現行のインビトロによる脂肪酸代謝能測定系ではそれは実現困難である。したがって、遺伝子型と表現型のデータを蓄積して、遺伝子型による予後予測が妥当であろう。そのためには数十年に亘る患者観察データが必要となるため、現状では軽症型が予想される病型であっても、突然死を予防するための厳重な管理は免れないと考えられた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計18件（うち査読付論文 15件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 11件）

1. 著者名 Osawa Yoshimitsu, Kobayashi Hironori, Tajima Go, Hara Keiichi, Yamada Kenji, Fukuda Seiji, Hasegawa Yuki, Aisaki Junko, Yuasa Miori, Hata Ikue, Okada Satoshi, Shigematsu Yosuke, Sasai Hideo, Fukao Toshiyuki, Takizawa Takumi, Yamaguchi Seiji, Taketani Takeshi	4. 巻 136
2. 論文標題 The frequencies of very long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency genetic variants in Japan have changed since the implementation of expanded newborn screening	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Molecular Genetics and Metabolism	6. 最初と最後の頁 74～79
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.ymgme.2022.03.009	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Yamada Kenji, Osawa Yoshimitsu, Kobayashi Hironori, Bo Ryosuke, Mushimoto Yuichi, Hasegawa Yuki, Yamaguchi Seiji, Taketani Takeshi	4. 巻 33
2. 論文標題 Clinical and molecular investigation of 37 Japanese patients with multiple acyl-CoA dehydrogenase deficiency: p.Y507D in ETFDH, a common Japanese variant, causes a mortal phenotype	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Molecular Genetics and Metabolism Reports	6. 最初と最後の頁 100940～100940
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.ymgmr.2022.100940	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Yuka Tanabe, Kenji Yamada, Shigeki Nakashima, Kenji Yasuda, Maiko Tachi, Yoshifumi Fujimoto, Hironori Kobayashi, Takeshi Taketani	4. 巻 7
2. 論文標題 Free Carnitine Levels During Cardiac Peri-Operative Periods with Cardiopulmonary Bypass in Pediatric Patients with Congenital Heart Diseases-Secondary Publication	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Pediatric Cardiology and Cardiac Surgery	6. 最初と最後の頁 18-26
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.24509/jpccs.22-015	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 田部有香, 山田健治, 中嶋滋記, 安田謙二, 城麻衣子, 藤本欣史, 小林弘典, 竹谷 健.	4. 巻 38
2. 論文標題 人工心臓を用いた小児心臓周術期における遊離カルニチン濃度の検討	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 日本小児循環器学会雑誌	6. 最初と最後の頁 29-37
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yamada Kenji, Yamaguchi Seiji, Yokoyama Kazunori, Aoki Kikumaro, Taketani Takeshi	4. 巻 7
2. 論文標題 Long-Term Neurological Outcomes of Adult Patients with Phenylketonuria before and after Newborn Screening in Japan	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Neonatal Screening	6. 最初と最後の頁 21~21
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijns7020021	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Bo Ryosuke, Awano Hiroyuki, Yamada Kenji, Ooi Mayu, Okata Yuichi, Bitoh Yuko, Mizobuchi Satoshi, Iijima Kazumoto	4. 巻 27
2. 論文標題 The perioperative transition of serum biomarkers of a 1.5-year-old boy with very-long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Molecular Genetics and Metabolism Reports	6. 最初と最後の頁 100760 ~ 100760
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ymgmr.2021.100760	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 山田健治	4. 巻 53
2. 論文標題 脂肪酸代謝異常症に対するベザフィブラートの有効性	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 糖尿病・内分泌代謝科	6. 最初と最後の頁 438-444
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Osawa Yoshimitsu, Wada Aya, Ohtsu Yoshiaki, Yamada Kenji, Takizawa Takumi	4. 巻 24
2. 論文標題 Late-onset argininosuccinic aciduria associated with hyperammonemia triggered by influenza infection in an adolescent: A case report	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Molecular Genetics and Metabolism Reports	6. 最初と最後の頁 100605 ~ 100605
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ymgmr.2020.100605	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Bo Ryosuke, Musha Ikuma, Yamada Kenji, Kobayashi Hironori, Hasegawa Yuki, Awano Hiroyuki, Arao Masato, Kikuchi Toru, Taketani Takeshi, Ohtake Akira, Yamaguchi Seiji, Iijima Kazumoto	4. 巻 24
2. 論文標題 Need for strict clinical management of patients with carnitine palmitoyltransferase II deficiency: Experience with two cases detected by expanded newborn screening	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Molecular Genetics and Metabolism Reports	6. 最初と最後の頁 100611 ~ 100611
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ymgmr.2020.100611	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Shiraishi H, Yamada K, Egawa K, Ishige M, Ochi F, Watanabe A, Kawakami S, Kuzume K, Watanabe K, Sameshima K, Nakamagoe K, Tamaoka A, Asahina N, Yokoshiki S, Kobayashi K, Miyakoshi T, Oba K, Isoe T, Hayashi H, Yamaguchi S, Sato N	4. 巻 43
2. 論文標題 Efficacy of bezafibrate for preventing myopathic attacks in patients with very long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Brain and Development	6. 最初と最後の頁 214 ~ 219
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.braindev.2020.07.019	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yamada Kenji, Yokoyama Kazunori, Aoki Kikumaro, Taketani Takeshi, Yamaguchi Seiji	4. 巻 6
2. 論文標題 Long-Term Outcomes of Adult Patients with Homocystinuria before and after Newborn Screening	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Neonatal Screening	6. 最初と最後の頁 60 ~ 60
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijns6030060	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Yamada Kenji, Ito Michinori, Kobayashi Hironori, Hasegawa Yuki, Fukuda Seiji, Yamaguchi Seiji, Taketani Takeshi	4. 巻 41
2. 論文標題 Flavin adenine dinucleotide synthase deficiency due to FLAD1 mutation presenting as multiple acyl-CoA dehydrogenation deficiency-like disease: A case report	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Brain and Development	6. 最初と最後の頁 638 ~ 642
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.braindev.2019.04.002	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Lee Tomoko, Takami Yuichi, Yamada Kenji, Kobayashi Hironori, Hasegawa Yuki, Sasai Hideo, Otsuka Hiroki, Takeshima Yasuhiro, Fukao Toshiyuki	4. 巻 48
2. 論文標題 A Japanese case of mitochondrial 3 hydroxy 3 methylglutaryl CoA synthase deficiency who presented with severe metabolic acidosis and fatty liver without hypoglycemia	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 JIMD Reports	6. 最初と最後の頁 19 ~ 25
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jmd2.12051	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Yamada Kenji, Matsubara Keiichi, Matsubara Yuko, Watanabe Asami, Kawakami Sanae, Ochi Fumihito, Kuwabara Kozue, Mushimoto Yuichi, Kobayashi Hironori, Hasegawa Yuki, Fukuda Seiji, Yamaguchi Seiji, Taketani Takeshi	4. 巻 49
2. 論文標題 Clinical course in a patient with myopathic VLCAD deficiency during pregnancy with an affected baby	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 JIMD Reports	6. 最初と最後の頁 17 ~ 20
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jmd2.12061	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Shiraishi H, Yamada K, Oki E, Ishige M, Fukao T, Hamada Y, Sakai N, Ochi F, Watanabe A, Kawakami S, Kuzume K, Watanabe K, Sameshima K, Nakamagoe K, Tamaoka A, Asahina N, Yokoshiki S, Miyakoshi T, Oba K, Isoe T, Hayashi H, Yamaguchi S, Sato N	4. 巻 20
2. 論文標題 Open-label clinical trial of bezafibrate treatment in patients with fatty acid oxidation disorders in Japan; 2nd report QOL survey	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Molecular Genetics and Metabolism Reports	6. 最初と最後の頁 100496 ~ 100496
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ymgmr.2019.100496	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Yamada Kenji, Osawa Yoshimitsu, Kobayashi Hironori, Hasegawa Yuki, Fukuda Seiji, Yamaguchi Seiji, Taketani Takeshi	4. 巻 21
2. 論文標題 Serum C14:1/C12:1 ratio is a useful marker for differentiating affected patients with very long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency from heterozygous carriers	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Molecular Genetics and Metabolism Reports	6. 最初と最後の頁 100535 ~ 100535
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ymgmr.2019.100535	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 山田健治	4. 巻 148
2. 論文標題 【指定難病ペディア 2019】個別の指定難病 代謝・内分泌系 グルタル酸血症2型[指定難病250]	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 日本医師会雑誌	6. 最初と最後の頁 282
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 山田健治	4. 巻 51
2. 論文標題 【高血糖と低血糖-どう対応するか】低血糖の病態、診断と治療 脂肪酸代謝異常症(解説/特集)	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 小児内科	6. 最初と最後の頁 1026-1030
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計8件(うち招待講演 1件/うち国際学会 0件)

1. 発表者名 山田健治、大澤好充、松井美樹、小林弘典、長谷川有紀、野津吉友、竹谷健
2. 発表標題 ペマフィブラートは脂肪酸代謝異常症患者由来の皮膚線維芽細胞に対して効果がない
3. 学会等名 第63回日本先天代謝異常学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 真玉千紘、小林弘典、山田健治、松井美樹、長谷川有紀、加藤文英、山口清次、竹谷健
2. 発表標題 ケトン性低血糖を契機に診断されたヘテロ接合PHKA2 p.G991Aバリエントを有する2歳女児例
3. 学会等名 第63回日本先天代謝異常学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 井美樹、小林弘典、野津吉友、山田健治、長谷川有紀、大澤好充、山口清次、竹谷健
2. 発表標題 過去10年間で成人期に診断された、有機酸・脂肪酸代謝異常症の検討
3. 学会等名 第63回日本先天代謝異常学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 松井美樹、小林弘典、山田健治、長谷川有紀、竹谷健
2. 発表標題 ケトン性低血糖とカルニチン欠乏
3. 学会等名 第62回 先天代謝異常学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 山田健治
2. 発表標題 ケトンをどう解釈する
3. 学会等名 第17回 先天代謝異常セミナー（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 山田健治
2. 発表標題 リボフラビン代謝障害によるグルタル酸血症 2 型：新生児スクリーニングで発見された FAD 合成酵素欠損症の 1 例
3. 学会等名 第47回 日本マススクリーニング学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 山田健治、大澤好充、小林弘典、長谷川有紀、山口清次、竹谷健
2. 発表標題 VLCAD欠損症の診断指標の検討：ろ紙血および血清のC14:1、C14:1/C2比、C14:1/C12:1比、C14:1/C16比の比較
3. 学会等名 第61回日本先天代謝異常学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山田健治、山口清次、竹谷健、横山和紀、青木菊麿
2. 発表標題 追跡可能な成人ホモシスチン尿症患者の主治医を対象にした長期予後のアンケート調査
3. 学会等名 第46回日本マススクリーニング学会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 山田健治	4. 発行年 2022年
2. 出版社 東京医学社	5. 総ページ数 1160
3. 書名 小児疾患診療のための病態生理3 改訂版6版．小児内科2022 Vol.54 増刊号．	

1. 著者名 山口 清次	4. 発行年 2019年
2. 出版社 診断と治療社	5. 総ページ数 220
3. 書名 よくわかる新生児マススクリーニングガイドブック	

〔産業財産権〕

〔その他〕

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------