

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 5 月 31 日現在

機関番号：17401

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2009～2011

課題番号：21591337

研究課題名（和文）シトリン欠損症における糖質毒性の機構と病態指標同定に基づく
治療法の開発研究課題名（英文）Toxicity of sugars and identification of markers for
pathophysiology in citrin deficiency leading to development
of novel therapeutics

研究代表者

佐伯 武頼 (SAHEKI TAKEYORI)

熊本大学・生命資源研究・支援センター・特任教授

研究者番号：10056070

研究成果の概要（和文）：

新生児期に肝内胆汁うっ滞症(NICCD)を、成長後成人発症 II 型シトルリン血症(CTLN2)を呈するシトリン欠損症のモデルマウスを作成し、本疾患における糖質毒性を明らかにした。具体的にはショ糖経口投与後の肝内代謝をメタボローム解析によって網羅的に解析し、グリセロール-3-リン酸(G3P)がバイオマーカーとなることを明らかにした。さらに食事内の糖質(炭水化物)が多いと摂食量が低下し、体重減少を起こすこと、摂食量、体重減少の回復に有効な栄養成分として、たんぱく質、その成分のアミノ酸、ピルビン酸、ならびに中鎖脂肪酸を成分とするトリグリセリドを同定し、それらの肝内 G3P レベルへの効果を明らかにした。

研究成果の概要（英文）：

We have established a model mouse of citrin deficiency causing neonatal intrahepatic cholestasis (NICCD) at neonatal period and adult-onset type II citrullinemia (CTLN2) at adult age. We showed that administration of sugars to the mice caused deterioration such as hyperammonemia. From the metabolomics analysis, we found that administration of sugars induced a marked increase in hepatic glycerol-3-phosphate (G3P), which is useful as a biomarker for citrin deficiency. We found that dietary change from high protein to low protein induced a decreased body weight, mimicking growth retardation or skinniness in the disease and that addition of substance such as protein, amino acids, pyruvate and medium-chain triglyceride to the low-protein diet increased food intake and body weight.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009 年度	1,500,000	450,000	1,950,000
2010 年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2011 年度	1,000,000	300,000	1,300,000
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・小児科学

キーワード：シトリン、成人発症 II 型シトルリン血症 (CTLN2)、新生児肝内胆汁うっ滞症 (NICCD)、マウスモデル、糖質毒性、メタボローム解析

1. 研究開始当初の背景

申請者らは、高アンモニア血症に基づく、失見当識、意識障害、異常行動、痙攣などを伴う成人発症 II 型シトルリン血症 (CTLN2) の病因遺伝子、SLC25A13、を明らかにし、その遺伝子産物をシトリン (citrin) と名づけた [Kobayashi et al. *Nature Genet* 1999; 22:159-163]。シトリンの欠損は、CTLN2 のみならず、肝内胆汁うっ滞を伴う新生児肝炎 (NICCD; neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency) をも引き起こすことを明らかにし、シトリン欠損症という疾患概念を打ち立てた [Saheki & Kobayashi *J Hum Genet* 2002; 47:333-341]。シトリンの機能は、カルシウムで活性化されるミトコンドリア内膜局在のアスパラギン酸 (Asp)・グルタミン酸 (Glu) 輸送体 (AGC) であることも解明し [Palmieri et al. *EMBO J* 2001; 20:5060-5069]、シトリン欠損症の各種症状の発症機構が AGC としてのシトリンの欠損に起因すると考えられることを明らかにした [Saheki & Kobayashi *J Hum Genet* 2002]。同定した 50 種を超える SLC25A13 変異から、日本、中国、韓国を含む東アジアには共通の変異があり、イスラエル人や白人の変異とはまったく異なることを明らかにできた [Tabata et al. *J Hum Genet* 2008; 53: 534-545]。変異の頻度 (ヘテロ接合体頻度) は、日本人で 69 人に 1 人であるが、南中国では 40 人に 1 人にも及び、高頻度の常染色体性劣性遺伝疾患であることを明らかにした [Lu et al. *J Hum Genet* 2005; 50: 338-346]。一方、申請者らは、CTLN2 患者の治療における高糖質食、高濃度糖輸液、および脳浮腫治療へのグリセロール投与の危険性を指摘し、さらに、たんぱく質・脂肪を好むという、シトリン欠損症者の特異な食癖を定量的に解析し、本質的には糖質の摂取量が少ないこと、すなわち、糖質を忌避していることを明らかにし [Saheki et al. *J Inherit Metab Dis* 2008; 31: 386-394]、シトリン欠損症における糖質毒性を医学会に警告してきた。

申請者らは、病態解明・治療法の開発を目的として、シトリン (Ctn) 欠損のみならず、ミトコンドリアグリセロール-3-リン酸脱水素酵素 (mGPD) をも欠損した、citrin/mGPD ダブル KO マウスを作成し、高アンモニア血症、シトルリン血症、低血糖を呈するヒトシトルリン欠損症モデルマウスを作成した [Saheki et al. *J Biol Chem* 2007; 282:25041-52]。ダブル KO マウスの高アンモニア血症は、シヨ糖溶液の投与によって著しく増強された。このことは上記のヒト患者に観察される糖毒性と一致する。

一方、すでに 50 例に及ぶシトルリン欠損症症例で肝移植が施行され、代謝的にはほぼ完治と思われるほどの効果がある。しかし、肝移植にはドナーや費用の問題がある。また、アルギニンや分枝アミノ酸製剤の CTLN2 における高アンモニア血症の治療効果が報告されているが、より病因に直結する治療法の開発が急務である。申請者らは、マウスモデル確立の過程で、ピルビン酸の効果に気づ

き、初期の CTLN2 患者にピルビン酸ナトリウムを投与し、検査所見の正常化と身体発育への顕著な効果を認め、報告した [Mutoh et al. *J Inherit Metab Dis* 2008; 31: S2:343-7]。

2. 研究の目的

本研究は以上のきわめて独創的な研究を踏まえ、マウスモデルを用いてシトルリン欠損症における病態形成に関わる糖質毒性の機構を解析し、その適切な病態指標を発見し、内科的治療法を確立することにある。

3. 研究の方法

シトルリン欠損症モデルマウスである Ctn/mGPD double-KO マウスを用いて以下の解析を行った。

[1] 高アンモニア血症を増強するシヨ糖投与が肝内代謝物に与える影響を、CE/MS (capillary electrophoresis/mass spectrometry) を用いるメタボローム解析で解析し、酵素法と LC/MS を用いるアミノ酸分析法により確認した。

[2] CTLN2 の発症誘因として知られるエタノールとグリセロールをマウスに自由摂取させ、その濃度の効果を検討した。

[3] CTLN2 の発症誘因であるエタノール、またはグリセロールを強制投与し、肝内代謝物の変化をシヨ糖投与によって起こった変化と比較検討した。

[4] 食餌を通常投与の CE-2 から成熟げっ歯類の栄養必要量を満たすとされる AIN-93M に変換したときの体重と摂取量の変化を検討し、摂取量と体重の減少を回復させる物質について検討した。

[5] [4] で効果を示した物質を 25% シヨ糖液に混じ、マウスに強制投与し、その 1 時間後の肝内代謝物の変動を検討した。

4. 研究成果

[1] シヨ糖強制投与による肝内代謝物変動のメタボローム解析

シトルリン欠損症モデルマウスに関わる 4 種のマウス (野生型 wt、シトルリン欠損 Ctn-KO、ミトコンドリア膜局在グリセロール脱水素酵素欠損 mGPD-KO および両遺伝子を欠損する Ctn/mGPD double-KO マウス) を育種によって確保した。シヨ糖投与においては、胃ゾンデを用い、50% シヨ糖溶液 (10g/kg 体重) または対照として 0.9% NaCl 液 (生食) を投与し、1 時間後に肝臓を急速冷凍採取し、3% 過塩素酸で除蛋白後、CE/MS (capillary electrophoresis/mass spectrometry) による代謝物一斉検索 (メタボローム解析) を行い、顕著な変化を認めた代謝物に関しては酵素法、または LC/MS によるアミノ酸分析で確認を行った。

以下に結果を示す。

1) 解糖系と TCA サイクル中間体の変動

解糖系では、シヨ糖投与によって、double-KO マウス肝内 G3P (glycerol-3-phosphate) 濃度が著しく上昇し、G3P が本病態のマーカーとなると考えられた。

TCA サイクル中間体 citrate と malate は生食投与時に、Ctn-KO と double-KO マウスにおいて高

値を示し、シヨ糖投与時には double-KO マウスにおいて他のマウスに比し、有意に低値を示した。

2) 尿素サイクルの異常

シヨ糖投与時に、double-KO マウスの citrulline 濃度が G3P 同様に著しく高い値を示した。Aspartate は Ctrn-KO と double-KO マウスで低値であるが、シヨ糖投与では変化がなかった。

3) Lysine (Lys)代謝の異常

シヨ糖投与時に Lys から saccharopine の間で Lys 代謝が阻害されることが判明した。シヨ糖投与下の double-KO マウスの肝内 Lys 濃度はアミノ酸分析の結果、2倍以上に増加した。

4) Glutamate (Glu)と glutamine (Gln)

Ctrn-KO と double-KO マウスで生食投与下に Glu は高値であったが、シヨ糖投与によって、double-KO マウスでは有意に低下した。Gln は生食投与下では差がなかったが、シヨ糖投与で double-KO マウスでは低下した。その他、Alanine (Ala) がシヨ糖投与下では wt と mGPD-KO マウスで上昇したが、他 2 種のマウスでは変化がなかった。

以上の結果から、G3P が本マウスの病態マーカーとなり、治療薬などの効果判定に有用と考えられた。

[2] 4 種マウスにおけるシヨ糖、グリセロール、エタノールの自由摂取量と濃度の関係

シヨ糖の強制投与によって double-KO マウスでは血中アンモニアが上昇する。アルコール摂取やグリセロールの投与は CTLN2 の発症誘因または悪化因子である。そこで、マウスのシヨ糖、エタノール、グリセロールの自由摂取量について検討し、またエタノールとグリセロールの強制投与がの肝内代謝中間体への影響を検討した。

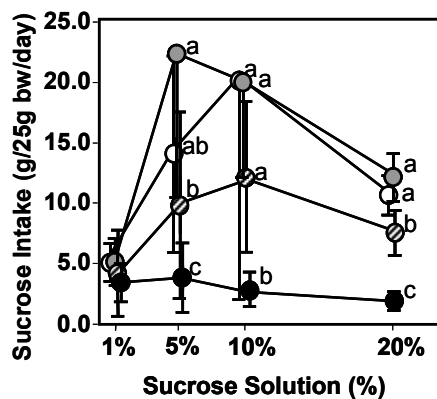


図 1. シヨ糖溶液の摂取量[A]に及ぼすシヨ糖濃度の影響
白丸は wt、灰色は Ctrn-KO、斜線は mGPD-KO、黒丸は Ctrn/mGPD double-KO マウスを示す。アルファベット文字は genotype 間の ANOVA 解析結果を示し、同じ文字間には有意差はない。

方法は、1 ケージに水と試験溶液の入ったボトル 2 本を用意し、マウスがどちらのボトルからも自由に摂取できるようにした。試験溶液の濃度を変化して、摂取量を測定 (重量変化測定) した。体重の影響をなくすために 25g 体重あたりで表し

た

1) シヨ糖摂取量 (図 1)

Double-KO マウスを除くすべての genotype マウスは、エネルギーの存在を示す甘い味を好み、5%~10%のシヨ糖溶液を大量に摂取したが、double-KO マウスはシヨ糖の濃度を変えても摂取量は増加しなかった。この現象の機構に甘味の問題か、シヨ糖の代謝物の効果かを区別するためにサッカリンを試験した結果、他のマウス同様にサッカリンを好んで摂取したので、甘味を嫌うわけではないことが判明した。

2) エタノール摂取量

3%のエタノールの摂取量にはマウス間に有意差はなかったが、6%では mGPD-KO と double-KO マウスにおいて著しく低下し、9%ではほとんど摂取しなかった。Ctrn-KO マウスも 6%濃度では wt マウスよりは少なく、mGPD-KO と double-KO マウスより多い摂取量であり、さらには 9%でも同じ傾向を示した。

3) グリセロールの摂取量

グリセロールの摂取量においてもエタノールの摂取量とほぼ同様の傾向を示した。5%と 10%では mGPD-KO と double-KO マウスの摂取量は著しく低下した。Ctrn-KO マウスでは 5%で wt と mGPD-KO および double-KO マウスの中間値を示し、10%では mGPD-KO および double-KO マウスのレベルにまで低下した。

以上の結果は double-KO マウスのみならず、mGPD-KO、Ctrn-KO マウスにおいても、本実験で用いた比較的低濃度~中間の濃度のエタノールおよびグリセロールの摂取を嫌う傾向を示した。このことは、エタノールとグリセロールはこれらの KO マウスに害作用を及ぼすものと考えられる。

4) 肝内代謝中間体濃度へのエタノール、およびグリセロール投与の影響

9%エタノール、または 5%と 10%のグリセロールを強制的に投与し、1 時間後に肝内代謝中間体の変動を検討した。

(1) Glycerol-3-phosphate (G3P) (図 2[A])

シヨ糖投与で著しく増加した G3P は、エタノール及びグリセロール投与においても大きく増加した。wt マウスでもエタノール投与によって、Ctrn-KO および mGPD-KO マウスと同等のレベルにまで上昇した。Double-KO マウスではさらに有意に高いレベルに達した。5%グリセロールでは double-KO マウスで顕著に上昇した。10%グリセロールでは mGPD-KO マウス、及び Ctrn-KO マウスのレベルも上昇した。wt マウスでも有意に上昇した。

(2) Citrulline (図 2 [B])

Citrulline 濃度はシヨ糖投与によって double-KO マウスの肝内に増加するが、エタノール投与、グリセロール投与では Ctrn-KO マウスにおいても上昇した。Ctrn-KO マウスでは mGPD 活性は正常なので、シヨ糖投与程度の細胞質 NADH 上昇ストレスでは尿素サイクル異常はきたさなかったが、エタノールやグリセロールのような調節を受けず、細胞質 NADH を上昇させるストレスに対応で

きず、尿素サイクル異常を起したものと考えられる。しかし mGPD-KO マウスではまったく異常を示さなかった。このことは尿素サイクル異常がエタノールやグリセロールを嫌う最大の理由とはならないことを示唆している。

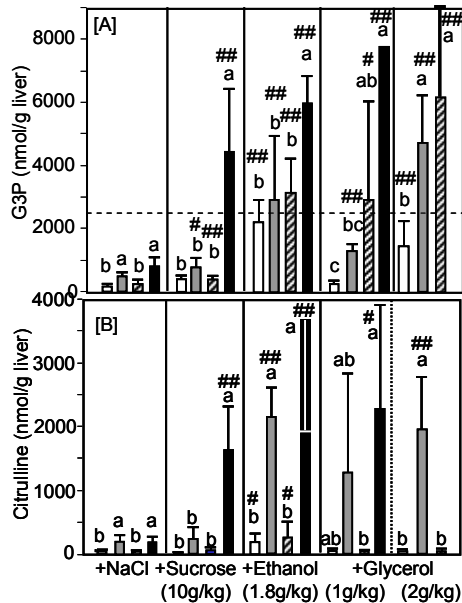


図 2. ショ糖、エタノール、グリセロール強制投与による主要な肝内代謝物濃度の変動
生食、50%ショ糖、9%エタノール、5%および 10%グリセロールを因に示す量経口投与し、1 時間後に肝臓を freeze-clamp し、抽出液を調製し、[A]G3P、[B]citrulline 濃度を測定した。

その他の肝内代謝中間体濃度変動についても検討したが、高濃度のショ糖、エタノール、グリセロールの忌避を起しうる適切な(矛盾のない)肝臓因子を見出せなかった。しかし、G3P の濃度上昇はある程度忌避行動と関連性を持つと考えられる。さらに何らかの因子との複合的な作用なのかもしれない。あるいは、肝臓ではなく、腸管の代謝の効果が腸に影響を及ぼしているのかもしれない。
[3] 摂食障害と体重減少、ならびに摂食障害回避に働く物質の探索

本項では、Ctrn/mGPD double-KO マウスを用い、食餌を通常の固形食 CE-2 (Clea Japan) から、より高糖質食で、合成粉餌食である AIN-93M を double-KO マウスに投与した時に観察される体重減少と食餌摂取量の変化について検討した結果を示し、それらの変化を解消する効果を持つ物質について検討した結果、およびそれらの物質が肝内代謝物濃度にどのような効果を持つかを比較検討した結果も報告する。

AIN-93M はアメリカ栄養協会推奨の成熟げっ歯類に充分の栄養を含む、栄養成分が明確な粉餌食である。CE-2 と AIN-94M の大きな違いは、CE-2 の糖質 50%、たんぱく質 25.1%に対し、AIN-93M はそれぞれ 72.1%と 14%で、糖質とたんぱく質含量にある。CE-2 から AIN-93M に切り替え 1 週間飼育しそ

の間の食餌摂取量と体重を測定した。

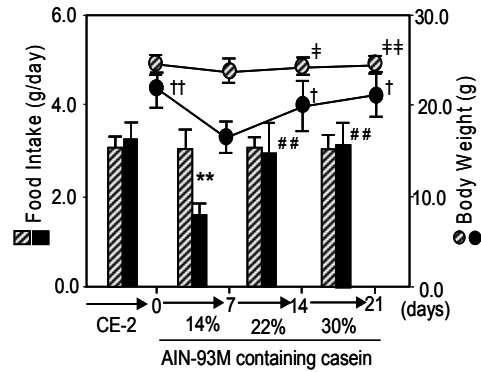


図 3. CE-2 から AIN-93M への食餌変換に伴う摂食量と体重変化、ならびにカゼインの効果

カラムは摂食量、○は体重を示す。斜線入りマークは mGPD-KO を、黒マークは double-KO マウスを示す。**p<0.01 マウス間の摂食量比較; #p<0.01 AIN-93M 投与の摂食量との比較; †, p<0.05, ††, p<0.01 vs AIN-93M 投与 mGPD-KO マウスの体重との paired t-test; †, p<0.05, ††, p<0.01 vs AIN-93M 投与 double-KO マウスの体重との paired t-test;

1) AIN-93M 投与によって生じた体重減少と摂食量の低下

CE-2 を投与されていたマウスに AIN-93M を投与すると、Ctrn/mGPD double-KO マウスでは体重が 1 週間で約 25%減少した。図 3 には、mGPD-KO マウスと double-KO マウスのみの結果を示すが、double-KO マウス以外の 3 種のマウスでは体重減少は起こらない。double-KO マウスに見られた体重減少は食餌摂取量の低下に起因する(図 3)。mGPD-KO マウスを pair-fed 法で飼育すると double-KO と同じレベルまで体重が低下した。

2) AIN-93M へのたんぱく質の添加の効果

CE-2 と AIN-94M の大きな違いはたんぱく質含量にある。そこで、AIN-93M にカゼインを 8%加え、総たんぱく質含量 22%にする(添加量分のコーンスターチを減じ、総量を合わせた)と摂食量が増え、体重も増加した。

3) アミノ酸の効果

カゼインの水解物である tryptone がショ糖投与による高アンモニア血症の増強を抑制することを見出した (data, not shown) ので、カゼインの成分であるアミノ酸に同じ効果があると考え、実験を行った。すでに他の方法で有効性を確認していた Ala を AIN-93M に添加した結果、5%~10%の添加でカゼインと同様の効果を得た。同様の効果は sodium glutamate (Glu-Na) の添加によっても得ることができた。

4) Sodium pyruvate の効果

すでにモデルマウスでも臨床的にも有効と考えられる sodium pyruvate (Na-Pyr) の添加は摂食量の増加と体重の正常化をもたらした。

5) 脂質の効果

シトリン欠損症患者はたんぱく質と同時に脂質

の摂取比率も高い。そこで、この系に、大豆油、オリーブオイル、ラード、魚油、中鎖トリグリセロド (MCT) などを 6%の割合で添加した。長鎖脂肪酸を成分とする大豆油、オリーブオイル、ラード、魚油 (data, not shown) はなんらの効果も示さなかったが、MCT の添加は摂食量の増加と体重の増加をもたらした。

6) 経口ショ糖投与による肝代謝異常への Na-Pyr, Ala, Na-Glu, MCT の効果の比較

Na-Pyr, Ala, Na-Glu, および MCT は、AIN-93M による食餌摂食量と体重の減少を回復させる効果があった。それらを 25%ショ糖溶液に混じ、投与し、肝代謝異常への効果を比較検討した。

(1) ショ糖による肝内 G3P 濃度上昇への効果比較

図 4 に示すように、ショ糖投与による著しい G3P の上昇は、Na-Pyr の投与で double-KO マウスの生食投与のレベルよりも低下し、高い G3P 低下能力を示した。2 種のアミノ酸は、G3P レベルを生食投与のレベルにまで低下させ、同様に高い効果が得られている。MCT は有意な低下効果を示したが、変動が大きかった。

(2) 肝内 citrate 濃度低下への効果比較

ショ糖投与によって TCA サイクル中間体濃度は低いレベルに低下する。Na-Pyr はショ糖の投与によって低下した citrate レベルを有意に上昇させたが、他のアミノ酸、および MCT にはそのような効果は観察されなかった。

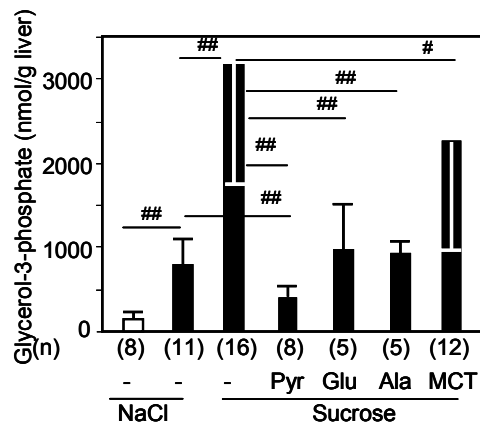


図 4. ショ糖投与による glycerol-3-phosphate 濃度変化に対する Na-Pyr, Na-Glu, alanine, MCT の同時投与の効果
25%ショ糖と同時に Na-Pyr, Na-Glu, alanine, MCT を投与し 1 時間後に freeze-clamp 法にて肝臓を採取し、肝内 G3P を定量した。白カラムは wt マウスを、黒カラムは double-KO マウスを示す。# $p < 0.05$, ## $p < 0.01$. 括弧はマウスの数を示す。

(3) 肝内 citrulline 濃度上昇への効果

Na-Pyr, アミノ酸はほぼ同等に citrulline 濃度を生食投与レベルまで低下させた。MCT は有意に citrulline レベルを低下させたが、その変更幅 (SD) は大きかった。

(4) 肝内 lysine 濃度低下への効果比較

ショ糖投与によって上昇した Lys 濃度は Na-Pyr によって生食投与および wt マウスレベルまで低

下した。2 種のアミノ酸、および MCT では有意な効果は観察されなかった。

(5) その他アミノ酸濃度への効果

Ala と Na-Glu の投与によって Glu 濃度のショ糖による低下は抑制された。Aspartate 濃度は double-KO マウスで低く、ショ糖投与では影響されなかったが、Ala および Na-Glu の投与によって、wt のレベルに回復した。Na-Pyr と MCT にはそのような効果はなかった。

以上の結果は、高糖質食投与は、摂取量低下、さらに体重減少を引き起こすこと、しかし、食餌へのたんぱく質の添加、その成分の Ala や Na-Glu の添加、さらには、Na-Pyr や MCT の添加で食摂取量を増加させ、体重を元に復帰させることができた。この結果は、①シトリン欠損症の 1 つの症状である体重減少、成長障害、痩せが、糖質過剰によってもたらされる、糖質の毒性にひとつであること、②それをたんぱく質、その成分のアミノ酸、MCT のようなある種の脂質、さらには Na-Pyr などによって回復させることができること、を示し、シトリン欠損症治療の上、非常に重要な知見である。さらに肝内代謝物の変動解析からはそれぞれの作用は異なると考えられる。すなわち、これらの物質の組み合わせはさらに治療効果を増強させる可能性があり、今後の検討課題である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 (計 18 件)

- Kikuchi A, Arai-Ichinoi N, Sakamoto O, Matsubara Y, Saheki T, Kobayashi K, Ohura T, Kure S. Simple and rapid genetic testing for citrin deficiency by screening 11 prevalent mutations in SLC25A13. *Mol Genet Metab*. 2012;105 (4):553-8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ymgme.2011.12.024> 査読有
- Nakamura M, Yazaki M, Kobayashi Y, Fukushima K, Ikeda S, Kobayashi K, Saheki T, Nakaya Y. The characteristics of food intake in patients with type II citrullinemia. The characteristics of food intake in patients with type II citrullinemia. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*. 2011;57 (3):239-45. https://www.jstage.jst.go.jp/article/jns/v/57/3/57_3_239/article 査読有
- Saheki T, 11 名, Kobayashi K. (13 番目) Metabolomic analysis reveals hepatic metabolite perturbations in citrin/mitochondrial glycerol-3-phosphate dehydrogenase double-knockout mice, a model of human citrin deficiency. *Mol Genet Metab*. 2011;104 (4):492-500. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ymgme.2011.08.015>, 査読有
- Song YZ, Deng M, Chen FP, Wen F, Guo L, Cao SL, Gong J, Xu H, Jiang GY, Zhong L, Kobayashi

- K, Saheki T, Wang ZN. Genotypic and phenotypic features of citrin deficiency: five-year experience in a Chinese pediatric center. *Int J Mol Med*. 2011 Jul;28(1):33-40. doi: 10.3892/ijmm.2011.653. 査読有
5. Fu HY, Zhang SR, Wang XH, Saheki T, Kobayashi K, Wang JS. The mutation spectrum of the SLC25A13 gene in Chinese infants with intrahepatic cholestasis and aminoacidemia. *J Gastroenterol*. 2011 Apr;46(4):510-8. DOI 10.1007/s00535-010-0329-y 査読有
6. Saheki T, Inoue K, Tushima A, Mutoh K, Kobayashi K. Citrin deficiency and current treatment concepts. *Mol Genet Metab*. 2010;100 Suppl 1:S59-64. doi.org/10.1016/j.ymgme.2010.02.014 査読有
7. Fukushima K, Yazaki M, Nakamura M, Tanaka N, Kobayashi K, Saheki T, Takei H, Ikeda S. Conventional diet therapy for hyperammonemia is risky in the treatment of hepatic encephalopathy associated with citrin deficiency. *Intern Med*. 2010;49:243-7. DOI: 10.2169/internalmedicine.49.2712) 査読有
8. Hutchin T, 6名, Kobayashi K, Saheki T (9番目), 他2名. Neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency (NICCD) as a cause of liver disease in infants in the UK. *J Inherit Metab Dis*. 2009;11 査読有
9. Nagasaka H, 6名, Kobayashi K, Saheki T (9番目), 他2名, Sustaining hypercitrullinemia, hypercholesterolemia and augmented oxidative stress in Japanese children with aspartate/glutamate carrier isoform 2-citrin-deficiency even during the silent period. *Mol Genet Metab*. 2009;97:21-6. doi.org/10.1016/j.metabol.2008.09.025 査読有
10. Song YZ, 8名, Kobayashi K, Saheki T (11番目), Zheng XY. Neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency: clinical and laboratory investigation of 13 subjects in mainland of China. *Dig Liver Dis*. 2009;41(9):683-9. doi.org/10.1016/j.dld.2008.11.014 査読有
- [学会発表] (計14件)
1. T. Saheki, K. Kobayashi, Overview of Citrin Deficiency: Pathophysiology and therapy for citrin deficiency based on the mouse model analysis, International Symposium on Citrin Deficiency at Matsumoto (招待講演),

2011. 10. 6. ホテルブエナビスタ、長野
2. T. Saheki, Citrin deficiency: Pathophysiology, treatment and mouse model. 9th International Conference on Amino Acids, Peptides and Proteins, 2011. 8. 3. 北京(中国)
3. Saheki T, Inoue K, Ono H, Katsura N, Yokogawa M, Yoshidumi Y, Kobayashi K. CITRIN DEFICIENCY: PATHOPHYSIOLOGY AND TREATMENT BASED ON ANIMAL MODEL ANALYSIS. 9th Asia Pacific Conference on Human Genetics, 2010. 12. 2 Hong Kong (china)
4. Saheki T, Kobayashi K. Plenary Lecture Pathophysiology and therapy of citrin deficiency: consideration from analysis of the model mice. The 1st Asian Congress for Inherited Metabolic Diseases, 2010. 3. 9 福岡国際会議場, Fukuoka
5. Saheki T., Kobayashi K. Citrin deficiency and current treatment concepts. Satellite Symposium to the 11th International Congress on Inborn Errors of Metabolism, 2009. 8. 28 La Jolla, USA

[その他]

ホームページ等

Kobayashi K, Saheki T, Song YZ. Citrin deficiency. In: Pagon RA, Bird TD, Dolan CR, Stephens K, Adam MP, editors. SourceGeneReviews™ [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-. 2005 Sep 16 [updated 2012 Jan 05]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1181/>

[産業財産権]

○取得状況 (計1件)

名称: 成人発症 II 型シトルリン血症の診断方法
発明者: 小林圭子、佐伯武頼、ステファン W シューラー

権利者: 小林圭子、佐伯武頼

種類: 特許

番号: 特許第 4480199 号

取得年月日: 22年6月8日

国内外の別: 国内

6. 研究組織

(1) 研究代表者

佐伯 武頼 (SAHEKI TAKEYORI)

熊本大学・生命資源研究・支援センター・

特任教授

研究者番号: 10056070

(2) 研究分担者

小林 圭子 (KOBAYASHI KEIKO) 平成 22 年 12 月死亡(前 鹿児島大学・大学院・歯学総合研究科・准教授)

研究者番号: 70108869