

令和 2 年 7 月 4 日現在

機関番号：15201

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2019

課題番号：16K09969

研究課題名(和文)成人発症の脂肪酸代謝異常症患者の診断方法確立と病態解明に関する研究

研究課題名(英文) Establishment of diagnostic methods for adult-onset fatty acid metabolism disorders and elucidation of their clinical features

研究代表者

小林 弘典 (Hironori, Kobayashi)

島根大学・学術研究院医学・看護学系・助教

研究者番号：70397868

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：脂肪酸代謝異常症とは脂肪酸酸化が障害される先天代謝異常症である。エネルギー供給を酸化に大きく依存する心筋や骨格筋、肝臓などが障害され易い。これまで成人例の報告はほとんどなかったが、未診断例も少なくないと推測される。脂肪酸代謝異常症の診断にはLC-MS/MSを用いたアシルカルニチン分析が有用であるが、これまでの分析法は精密性や再現性に課題があった。臨床検査として利用可能なアシルカルニチン分析法を確立し、その評価を行うと共に、脂肪酸代謝異常症の成人例のスクリーニングやフォローアップに適用した。VLCAD欠損症1例、グルタル酸血症2型の2例について臨床像を検討することが出来た。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究においては、効率よく脂肪酸代謝異常症をスクリーニングできる血清アシルカルニチン分析法(新AC法)を確立し、実際に脂肪酸代謝異常症の診断および臨床経過のフォローアップに使用できる事を示した。今後、小児例のみならず成人期における脂肪酸代謝異常症の成人診断例の増加が期待できる。

また、新AC法を用いて脂肪酸代謝異常症患者のスクリーニングを行った。VLCAD欠損症、グルタル酸血症2型などの成人例について経時的な経過を追うことが出来た。脂肪酸代謝異常症母体の周産期におけるアシルカルニチン値の推移などの治験が得られ、今後の診療への情報を蓄積できた。

研究成果の概要(英文)：Fatty acid oxidation disorder (FAOD) is an inborn error of metabolism in which fatty acid beta-oxidation is impaired. The cardiac muscle, skeletal muscle, and the liver, which are highly dependent on -oxidation for energy supply, are often affected. Although there have been few reports of adult cases of FAODs, it is thought that there are many undiagnosed cases. Acylcarnitine analysis using LC-MS/MS is useful for the diagnosis of FAODs, but conventional analytical methods had challenges with precision and reproducibility. We established a new acylcarnitine analysis method that can be used as a clinical test and validated it. We applied the new method to the screening and follow-up of adult cases of FAODs, and the clinical features of one case of VLCAD deficiency and two cases of glutaric acidemia type 2 were investigated.

研究分野：先天代謝異常症

キーワード：アシルカルニチン分析 LC-MS/MS タンデムマス 脂肪酸代謝異常症 成人 臨床検査

## 1 研究開始当初の背景

脂肪酸代謝異常症とは、ミトコンドリアにおける脂肪酸酸化において、基質となる長鎖脂肪酸をミトコンドリア内に輸送するカルニチン回路や、酸化経路を構成する種々の酵素や輸送蛋白の先天的異常に起因する疾患群である。健康人においては、空腹時や運動時などにエネルギーの供給が枯渇してくると、骨格筋、心筋、肝などでは長鎖脂肪酸を基質とするミトコンドリア酸化経路によるエネルギー産生が中心になる。脂肪酸代謝異常症患者ではこの脂肪酸の利用が困難であるため、エネルギー供給を酸化に大きく依存する心筋や骨格筋、肝臓などが障害を受け易く、それぞれ心筋症、横紋筋融解症、**Reye** 様症候群を呈することもある。これまでは主に乳幼児期に飢餓や感染症を契機に、非ケトン性低血糖を伴う急性脳症あるいは乳幼児突然死(**SID**)の発症形態をとるような小児例が注目されていた。しかし、近年はこれまでほとんど注目されていなかった成人例の報告が散見されるようになった。成人例では低血糖などの症状を呈することは少なく、長時間の飢餓や運動、感染症などを契機に出現する骨格筋症状が臨床像の中心となる場合が少なくない。成人の骨格筋障害や心筋障害の原因として、脂肪酸代謝異常症はほとんど注目されておらず、少なくない未診断例が存在する可能性がある。

2000 年前後から脂肪酸代謝異常症のスクリーニング法としてタンデムマス(タンデム型質量分析計: **LC-MS/MS**)を用いたアシルカルニチン分析が普及した。それまで脂肪酸代謝異常症を生化学的に診断する事は極めて困難であったが、これ以降小児例の診断例が増えた。この方法は、障害されるステップの上流に蓄積する脂肪酸由来のアシル基とカルニチンが結合した複数のアシルカルニチンの上昇パターンからそれぞれの疾患をスクリーニング可能である。わが国では**2014** 年から新生児マススクリーニング事業にアシルカルニチン分析が導入され、脂肪酸代謝異常症 **8** 疾患を新生児期にスクリーニング出来る様になった。新生児マススクリーニングでは血液ろ紙を検体として用いるが、臨床現場では血液ろ紙に加え、血清が検体として用いられている。新生児マススクリーニングでは検体採取や保存、郵送の容易さから血液ろ紙が用いられ、分析方法は分析コストやスループットを優先した簡易な定量法を採用しており、測定機器間での測定値のばらつきを回避出来ない。また、同一機器であっても定量の再現性や精密性に課題があり、臨床検査として行う検査としては十分とはいえなかった。

## 2 研究の目的

上記の背景を踏まえ、本研究では以下の二点を目的とした。

1) 臨床現場での脂肪酸代謝異常症の診断・フォローアップに適した血清アシルカルニチン分析法を確立、2) 確立したアシルカルニチン分析法を用いて成人発症の脂肪酸代謝異常症例の蓄積を行い、臨床像の解明、遺伝子型の決定。

## 3 研究の方法

### 3.1 血清アシルカルニチン分析法(新 AC 法)の確立

分析の精密性・再現性等を目的として、親水性相互作用クロマトグラフィー(HILIC)を用いた分析法の検討を行った。

### 3.2 新 AC 法の性能評価

確立した新 AC 分析法については日内・日差変動等を評価した。人工血清(5%HSA 含有 PBS 溶液)を用いて調製した精度管理用 QC 試料(各化合物 4 濃度  $\times$  n=5)を、同日に作成した検量線用試料から作成した回帰式を用い、3 日間測定 QC 試料の濃度値を算出した。各指標の定量においては、対応する内部標準物質に対するピク面積比と調製濃度を用いて、加重最小二乗法による検量線の回帰式を求め、評価用試料及び QC 試料の濃度を算出した。

### 3.3 新 AC 法と既存のアシルカルニチン分析法(旧 AC 法)との相関性検討

新 AC 法と旧 AC 法の相関を同一脂肪酸代謝異常症患者の 86 検体を用いて相関を検討した。

### 3.4 成人脂肪酸代謝異常症例の新 AC 法によるスクリーニング

新 AC 法を用いて成人脂肪酸代謝異常症患者を発見するためのスクリーニングを行った。臨床像等から脂肪酸代謝異常症が疑われる、もしくは既に診断をされている成人脂肪酸代謝異常症患者の分析を行った。

### 3.5 成人脂肪酸代謝異常症患者の遺伝子解析、および臨床像調査

成人脂肪酸代謝異常症患者の臨床像、遺伝子型について検討した。

## 4 研究成果

### 4.1 新 AC 法の概要

C0(Carnitine), C2(Acetyl carnitine), C3(Propionyl carnitine), C4(Butyryl carnitine), C5(Isovaleryl carnitine), C5OH((3-Hydroxyisovaleryl) carnitine), C5DC(Glutaryl carnitine), C8(Octanoyl carnitine), C10(Decanoyl carnitine), C12(Dodecanoyl carnitine), C14(Tetradecanoyl carnitine), C14:1(Tetradecenoyl carnitine), C16(Palmitoyl carnitine) 及び C18(Stearoyl carnitine) を含む遊離カルニチン及びアシルカルニチンの標準溶液を作成し、それらを段階希釈し 9 種類の濃度の溶液(①~⑨)を作成した。ここから検量線作成用に 8 濃度の溶液、精度管理用の検体用に 3 濃度の溶液を使用した。

本研究では 2H9-DL-Carnitine (2H9-C0)、2H3-Acetyl-L-carnitine (2H3-C2)、2H3-Propionyl-L-carnitine (2H3-C3)、2H3-Butyryl-L-carnitine (2H3-C4)、2H9-Isovaleryl-DL-carnitine (2H9-C5)、2H9-(3-Hydroxyisovaleryl)-L-carnitine (2H9-C5-OH)、2H9-Glutaryl-L-carnitine (2H9-C5-DC)、2H3-Octanoyl-L-carnitine (2H3-C8)、2H3-Decanoyl-L-carnitine (2H3-C10)、2H3-

Dodecanoyl-L-carnitine (2H3-C12)、2H3-Tetradecanoyl-L-carnitine (2H3-C14)、2H3-Tetradecenoyl-L-carnitine (2H3-C14:1)、2H3-Palmitoyl-L-carnitine (2H3-C16)、2H3-Stearoyl-L-carnitine (2H3-C18)を含む内部標準溶液を作成した。

以下の前処理、および分析条件で分析を行った。

<前処理>

5%ヒト血清アルブミン溶液(A)

またはヒト血清検体 10  $\mu$ L (B)

(A)に標準溶液①~⑨ 各 10  $\mu$ L

(B)には1%ギ酸エタノール 10  $\mu$ L

内部標準溶液 10  $\mu$ L

エタノール 200  $\mu$ L

- 攪拌 (10 sec)
- 遠心分離 (10000 rpm, 4 ,5 min)
- 上清を別容器に移動後, N<sub>2</sub> 下で乾固  
0.5%ギ酸含有 ACN 100  $\mu$ L
- 攪拌 (20 sec)
- ACN 100  $\mu$ L
- 攪拌 (10 sec)
- 遠心分離 (2000 rpm, 4 , 3 min)
- 上清を全量, HPLC 測定用プレート  
に移動

LC-MS/MS 分析 ( 10  $\mu$ L 注入)

<分析条件>

分析カラム: Intersil Amide, (GL science)

カラムサイズ: 3  $\mu$ m, 2.1 $\times$ 250 mm

移動相: A; 0.05%ギ酸水溶液

B; 0.05%ギ酸含有アセトニトリル

流速: 0.4 mL/min

グラジエント (min/%B/(mL/min)):

カラム分離は以下のグラジエントで実施した: 0-4 min, 85% (B) to 80% (B), total flow 0.4 mL/min; 4 to 8 min, 80% (B), 0.4 mL/min; 8 to 10 min, 80% (B) to 55% (B), 0.4 mL/min; 10 to 14 min, 55% (B), 0.5 mL/min; 14 to 15 min, 55% (B) to 85% (B), 0.5 mL/min; 15 to 20 min, 85% (B), 0.4 mL/min. カラム温度: 40

分析時間: 10 分間

検出器: MS/MS (MRM モード) LCMS-8040 (Shimadzu)

注入量: 10  $\mu$ L

表 1. 各指標および IS のプレカーサーイオンおよびプロダクトイオンの m/z  
カラムによって下記のクロマトグラフが示すように、目的とする指標の良好な分離が得られた。

Analyte	precursor ion (m/z)	product ion (m/z)	Internal standard	precursor ion (m/z)	product ion (m/z)
C0	162.1	103.1	<sup>2</sup> H <sub>9</sub> -C0	162.1	103.1
C2	204.1	85.1	<sup>2</sup> H <sub>9</sub> -C2	204.1	85.1
C3	218.1	85.2	<sup>2</sup> H <sub>9</sub> -C3	218.1	85.2
C4	232.1	85.2	<sup>2</sup> H <sub>9</sub> -C4	232.1	85.2
C5:1	244.1	85.2	<sup>2</sup> H <sub>9</sub> -C5	244.1	85.2
C5	246.1	85.1	<sup>2</sup> H <sub>9</sub> -C5-OH	246.1	85.1
C4-OH/C3-DC	248.1	85.1	<sup>2</sup> H <sub>9</sub> -C5-DC	248.1	85.1
C6	260.1	85.1	<sup>2</sup> H <sub>9</sub> -C8	260.1	85.1
C5-OH/C4-DC	262.1	85.1	<sup>2</sup> H <sub>9</sub> -C8	262.1	85.1
C5-DC/C6-OH	276.1	85.1	<sup>2</sup> H <sub>9</sub> -C10	276.1	85.1
C8:1	286.2	85.1	<sup>2</sup> H <sub>9</sub> -C12	286.2	85.1
C8	288.1	85.1	<sup>2</sup> H <sub>9</sub> -C14	288.1	85.1
C6-DC	290.1	85.1	<sup>2</sup> H <sub>9</sub> -C14:1	290.1	85.1
C10:2	312.1	85.1	<sup>2</sup> H <sub>9</sub> -C16	312.1	85.1
C10:1	314.1	85.1	<sup>2</sup> H <sub>9</sub> -C18	314.1	85.1
C10	316.1	85.1			
C12:1	342.3	85.1			
C12	344.3	85.1			
C14:2	368.4	85.1			
C14:1	370.4	85.1			
C14	372.4	85.1			
C14-OH	388.4	85.1			
C16:1	398.3	85.1			
C16	400.3	85.1			
C16:1-OH	414.3	85.1			
C16-OH	416.3	85.1			
C18:2	424.3	85.1			
C18:1	426.3	85.1			
C18	428.3	85.1			
C18:1-OH	442.4	85.1			
C18-OH	444.4	85.1			

#### 4.2 検量線の直線性

代替マトリックス (5% HSA 含有 PBS 溶液) を用い、カルニチン及び各アシルカルニチンの検量線用試料を Table 2 に示した各検量線範囲に調製後、その直線性を評価した (3 日間  $\times$  各 n=1)。その結果、各検量線の相関係数は (r) は 0.9979 ~ 0.9999 の範囲であり、すべて化合物で 0.99 以上を示し、良好な直線性を示した。また、各化合物の検量線各濃度ポイントについて、回帰式からの逆算値の相対誤差 (RE(%)) は -5.7 ~ 5.3、各ポイントの日間の変動係数 (cv(%)) は 0 ~ 5.8 であり、良好であった。本分析法は临床上重要と考えられる濃度域が検量線の範囲に収まる事を確認できた (表 3)。

#### 4.3 日内変動・日差変動に関する検討

検量線の直線性評価で用いた代替マトリックス (5% HSA 含有 PBS 溶液) を用いて調製した精度管理用 QC 試料 (各化合物 4 濃度  $\times$  n=5) を、同日に作成した検量線用試料から作成した回帰式を用い、3 日間測定 of QC 試料の濃度値を算出した

(表 2)。その結果、すべての化合物について、定量下限 (LLOQ) の QC 試料の CV (%) が 0.0 ~ 8.5%、RE (%) が -8.3 ~ 10.4% であった。また、低濃度域、中濃度域及び高濃度域の QC 試料の CV (%) が 0.3 ~ 9.5%、RE (%) が -8.2 ~ 7.5% であり<sup>2)</sup>、定量下限を含むすべての

濃度域で同時・日差再現性に臨床検査として求められる **15%**以内に収まることが確認できた。

表 2 カルニチン及び各アシルカルニチンの検量線の直線性

対象マーカー	検量線範囲	結果 (r)
	( $\mu\text{mol/L}$ )	
C0	2 ~ 200	0.9985 ~ 0.9998
C2	1 ~ 100	0.9979 ~ 0.9984
C3	0.24 ~ 24	0.9989 ~ 0.9999
C4	0.1 ~ 10	0.9995 ~ 0.9997
C5	0.06 ~ 6	0.9993 ~ 0.9998
C5-OH	0.1 ~ 10	0.9992 ~ 0.9998
C5-DC	0.05 ~ 5	0.9994 ~ 0.9997
C6	0.05 ~ 5	0.9993 ~ 0.9996
C8	0.05 ~ 5	0.9995 ~ 0.9998
C10	0.05 ~ 5	0.9993 ~ 0.9999
C12	0.05 ~ 5	0.9989 ~ 0.9998
C14	0.06 ~ 6	0.9992 ~ 0.9997
C14:1	0.06 ~ 6	0.9987 ~ 0.9998
C16	0.03 ~ 24	0.9982 ~ 0.9990
C18	0.025 ~ 10	0.9992 ~ 0.9994

表 3. 検量線各濃度ポイントの回帰式からの逆算値の相対

化合物名	サンプル名													
	CAL 7		CAL 6		CAL 5		CAL 4		CAL 3		CAL 2		CAL 1	
	CV (%)	RE (%)												
C0	-	-	-	-	0.3	-0.5	0.7	0.9	2.7	2.8	3.4	0.3	1.7	-3.3
C2	-	-	-	-	0.9	-1.2	2.5	2.4	1.6	5.3	2.7	-0.8	1.9	-5.7
C3	-	-	-	-	0.4	0	0.8	-0.4	2	1.7	3.7	1.9	2.8	-3.2
C4	-	-	-	-	2	0	5.8	-1.2	1.7	1.1	2.7	1	3.7	-1.1
C5	-	-	-	-	1.7	0	1.5	-1	3.2	-0.8	0.9	1	2.4	0.7
C5-OH	-	-	-	-	2	0	4.8	0.3	1.5	-1.2	1.8	-0.6	1.6	1.6
C5-DC	-	-	-	-	0	0	3.6	-0.6	3.4	0.8	1.3	3.4	2.8	-3.4
C6	-	-	-	-	2	0	2.4	1.8	1	-2.4	1.8	1.4	1.2	-0.4
C8	-	-	-	-	0	0	1.2	1.2	2.3	2.2	2.5	-1.8	3	-1.2
C10	-	-	-	-	0	0	1.2	1.8	2.6	0.4	2.1	0.5	1.1	-2
C12	-	-	-	-	2	0	1.2	1.8	1.4	3.4	2.4	-0.5	1.6	-3.8
C14	-	-	-	-	1.7	0	2.6	-2.5	1	3.3	1	1	0.7	-2.1
C14:1	-	-	-	-	1.7	-1.7	1.9	3.5	1.6	2.8	1.8	-1.7	1.8	-3.3
C16	3.3	0	1.7	-1.7	1.2	2.9	1.7	4.1	3.8	-1	1.6	0.9	2.5	-5.5
C18	-	-	0	0	2	-2	0.3	2.1	3.3	-0.1	3.3	3.3	1.7	-3.8

#### 4.4 新 AC 法と旧 AC 法の比較

新 AC 法とこれまで実施されていた旧 AC 法の比較を行った。1 次回帰式の傾きについては、測定対象の 15 種のカルニチン及びアシルカルニチン類で **0.66 ~ 1.46**であった。また、相関係数については、**C0**、**C2**、**C3**、**C5**、**C6**、**C8**、**C10** 及び **C14:1** については **0.9** 以上で良好であったものの、**C4**、**C5-OH**、**C5-DC**、**C12**、**C14**、**C16** 及び **C18** については **0.9** 以下であった。**C5-DC** などでは相関係数が **0.42** と低かったが、いずれも定量限界以下 (正常範囲付近) での評価結果であると考えられた。

#### 4.5 新 AC 法を用いた成人脂肪酸代謝異常症患者のスクリーニング、フォローアップ

研究期間中に新 AC 法を用いて **227** 検体の成人症例のアシルカルニチン分析を行った。研究期間中、**VLCAD** 欠損症 **1** 例、**グルタル酸血症 2 型 1** 例、**グルタル酸血症 2 型疑い例 1** 例について検討を行う事ができた。

周産期におけるアシルカルニチン分析を連続的に行い、推移を観察し得た**グルタル酸血症 2 型**の女性例については、妊娠後期にかけて母体の血中アシルカルニチンプロファイルは顕著な改善を認め、出産後、十分なカロリー摂取などの栄養管理を実施され、かつ身体所見上の増悪は認めなかったにも関わらず、**2 週間程度**をピークとして改善していたアシルカルニチンプロファイルは増悪していた。今回の経過は過去に同じく長鎖脂肪酸代謝異常症である **VLCAD** 欠損症で報告されていた経過に類似していた。今回の経験から、妊娠中はより代謝的な改善が見られる一方、出産後の異化亢進や経胎盤的な代謝プロファイルの変化には十分な注意が必要であることが示唆される。今後、同様の情報を蓄積することで疾患毎、また各疾患の重症度における管理指針などが明らかになる事が期待される。

#### 4.6 成人肝硬変患者におけるアシルカルニチン値の検討

成人の肝硬変症 **54** 例についてのアシルカルニチン分析を行い、臨床検査値および肝硬変尺度 (**Child-Pugh**)、**QOL** 尺度 (**SF-36**) との相関を検討した。**Child-Pugh** スコアは **C0**、他の多くのアシルカルニチン値と正の相関を認めた。**SF-36** スコアは **C0**、**C2**、**C3**、**C18:1** との正の相関を認めた。血清アシルカルニチン分析は成人領域の肝疾患における病態評価にも有用である可能性が示唆された。

#### 4.7 成人脂肪酸代謝異常症における遺伝子型の検討

成人患者が多いと考えられる **VLCAD** 欠損症について遺伝子型の検討を行った。成人例の多くは筋型 (遅発型) の病型を取ると考えられる。遅発型 **26** 例の **ACAVDL** 遺伝子を検討したところ、**K264E** が **13** アレルと最も高頻度であり、**K382Q** が **9** アレル、**R450H** が **7** アレルと続いた。これらは近年全国的に実施されているタンデムマス・スクリーニングで発見される **VLCAD** 欠損症患者でも同定されている変異があるが、スクリーニング症例では **C607S** などの新規変異が好発変異として報告されており、最軽症もしくは無症状例の可能性が指摘されている。今後、成人期に診断される例でこのような変異例の有無について注意を払う必要がある。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 8件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Yamada K, Ito M, Kobayashi H, Hasegawa Y, Fukuda S, Yamaguchi S, Taketani T	4. 巻 印刷中
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 & development	6. 最初と最後の頁 印刷中
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 Shibata N, Hasegawa Y, Yamada K, Kobayashi H, Purevsuren J, Yang Y, Dung VC, Khanh NN, Verma IC, Bijarnia-Mahay S, Lee DH, Niu DM, Hoffmann GF, Shigematsu Y, Fukao T, Fukuda S, Taketani T, Yamaguchi S	4. 巻 16
2. 論文標題 Diversity in the incidence and spectrum of organic acidemias, fatty acid oxidation disorders, and amino acid disorders in Asian countries: Selective screening vs. expanded newborn screening.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Molecular genetics and metabolism reports	6. 最初と最後の頁 5-10
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 オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Yamada K, Kobayashi H, Bo R, Purevsuren J, Mushimoto Y, Takahashi T, Hasegawa Y, Taketani T, Fukuda S, Yamaguchi S	4. 巻 39
2. 論文標題 Efficacy of bezafibrate on fibroblasts of glutaric acidemia type II patients evaluated using an in vitro probe acylcarnitine assay	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Brain & Development	6. 最初と最後の頁 45-49
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 K, Bo R, Kobayashi H, Hasegawa Y, Ago M, Fukuda S, Yamaguchi S, Taketani T	4. 巻 11
2. 論文標題 A newborn case with carnitine palmitoyltransferase II deficiency initially judged as unaffected by acylcarnitine analysis soon after birth.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Mol Genet Metab Reports	6. 最初と最後の頁 59-61
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 オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Bo R, Yamada K, Kobayashi H, Jamiyan P, Hasegawa Y, Taketani T, Fukuda S, Hata I, Niida Y, Shigematsu Y, Iijima K, Yamaguchi S	4. 巻 62
2. 論文標題 Clinical and molecular investigation of 14 Japanese patients with complete TFP deficiency: a comparison with Caucasian cases	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Journal of Human Genetics	6. 最初と最後の頁 809-814
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 Bo R, Yamada K, Kobayashi H, Jamiyan P, Hasegawa Y, Taketani T, Fukuda S, Hata I, Niida Y, Shigematsu Y, Iijima K, Yamaguchi S	4. 巻 62
2. 論文標題 Clinical and molecular investigation of 14 Japanese patients with complete TFP deficiency: a comparison with Caucasian cases.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Journal of Human Genetics	6. 最初と最後の頁 809-814
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 Takahashi T, Hasegawa Y, Yamada K, Bo R, Kobayashi H, Taketani T, Fukuda S, Yamaguchi S	4. 巻 32
2. 論文標題 Metabolic survey of hidden inherited metabolic diseases in children with apparent life-threatening event (ALTE) or sudden unexpected death in infancy (SUDI) by analyses of organic acids and acylcarnitines using mass spectrometries	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Shimane Journal of Medical Science	6. 最初と最後の頁 61-68
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 Kobayashi H, Fukuda S, Yamada K, Hasegawa Y, Takahashi T, Purevsuren J, Yamaguchi S	4. 巻 173
2. 論文標題 Clinical Features of Carnitine Deficiency Secondary to Pivalate-Conjugated Antibiotic Therapy	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 The Journal of Pediatrics	6. 最初と最後の頁 183-187
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jpeds.2016.02.080	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 -

〔学会発表〕 計11件（うち招待講演 2件 / うち国際学会 2件）

1. 発表者名 小林弘典
2. 発表標題 先天代謝異常検査への質量分析の応用-尿中有機酸分析と血中アシルカルニチン分析-
3. 学会等名 日本臨床検査自動化学会第31回春季セミナー（招待講演）
4. 発表年 2017年～2018年

1. 発表者名 小林弘典
2. 発表標題 ガイドラインからみた脂肪酸代謝異常症
3. 学会等名 第120回 日本小児科学会
4. 発表年 2017年～2018年

1. 発表者名 Shibata N, Hasegawa Y, Kobayashi H, Yamada K, Fukuda S, Taketani T, Yamaguchi S
2. 発表標題 Diversity of organic acidemias and fatty acid oxidation defects in Asian Countries
3. 学会等名 The 1st Taiwan Korea Japan Joint congress on Neonatology & 27th Annual Meeting of Taiwan Society of Neonatology
4. 発表年 2017年～2018年

1. 発表者名 小林弘典
2. 発表標題 患者登録コホート体制の現状と今後の課題
3. 学会等名 第44回日本マスキング学会（招待講演）
4. 発表年 2017年～2018年

1. 発表者名 小林弘典
2. 発表標題 陰イオンモードによるオロト酸測定を加えたタンデムマスによる新生児スクリーニング対象疾患の拡大
3. 学会等名 第42回日本医用マススペクトル学会年会
4. 発表年 2017年～2018年

1. 発表者名 Yamada K, Aoki K, Yokoyama K, Kobayashi H, Hasegawa Y, Tajima G, Shintaku H, Taketani T, Yamaguchi S
2. 発表標題 Neurological outcome of adult PKU patients detected by NBS in JAPAN
3. 学会等名 10th ISNS-ASIA PACIFIC REGIONAL MEETING 2017
4. 発表年 2017年～2018年

1. 発表者名 Yamaguchi S, Hasegawa Y, Shibata N, Kobayashi H, Yamada K, Bo R, Taketani T, Chi DV, Thu NN
2. 発表標題 Diversity of disease distribution and genetic background of inherited metabolic disease of organic and fatty acids in Asian countries
3. 学会等名 The 13th International Congress of Human Genetics (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Yamada K, Kobayashi H, Hasegawa Y, Yamaguchi S
2. 発表標題 The effect of riboflavin is limited in Japanese patients with multiple acyl-CoA dehydrogenase deficiency (MADD)
3. 学会等名 Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism Annual Symposium 2016 (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Yamaguchi S, Hasegawa Y, Furui M, Yamada K, Bo R, Kobayashi H, Taketani T, Fukuda S, Fukao T, Nishino I
2. 発表標題 Clinical and genetic aspects of 50 Japanese cases of VLCAD deficiency
3. 学会等名 Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism Annual Symposium 2016
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 小林弘典, 山田 健治, 坊 亮輔, 長谷川有紀, 山口清次, 大山直子, 竹内一博, 城下友義, 井手野 晃
2. 発表標題 LC-MS/MS による血清中アシルカルニチンの定量分析の新規非誘導体化法の開発及び既存簡易測定法との比較検討
3. 学会等名 第41回日本医用マススペクトル学会年会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 小林弘典, 山田健治, 坊亮輔, 長谷川有紀, 山口清次, 竹谷健, 深尾敏幸
2. 発表標題 脂肪酸代謝異常症患者に対するカルニチン投与の実態に関する横断的調査
3. 学会等名 第58回日本先天代謝異常学会
4. 発表年 2016年

〔図書〕 計0件

〔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
---------	---------------------------	-----------------------	----