

令和 2 年 5 月 8 日現在

機関番号：17401
研究種目：基盤研究(C) (一般)
研究期間：2017～2019
課題番号：17K10055
研究課題名(和文) 低ホスファターゼ症の新生児スクリーニング

研究課題名(英文) Newborn Screening for Hypophosphatasia

研究代表者

中村 公俊 (Nakamura, Kimitoshi)

熊本大学・大学院生命科学研究部(医)・教授

研究者番号：30336234

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：低ホスファターゼ症に関し新生児乾燥濾紙血を用い検査した結果(n=10,777、同意率約96%、TNSALP活性分布は平均値752.1pmol/hr/diskを中心に上下になだらかな濃度分布を示した。カットオフを300pmol/hr/disk未満で運用した結果、再採血が11例発生し(11/10,777=0.10%)、要精密は発生していない。発見されたアルカリホスファターゼ低値の新生児は、生化学検査におけるアルカリホスファターゼ測定、ホスホエタノールアミン測定、遺伝子解析などをおこない確定診断をおこなうことにより、適切な診断、治療の時期と、疾患概要とを明らかにすることができると考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

低ホスファターゼ症に関して、新生児10,777人を対象としたスクリーニングのパイロット県有をおこなった。同意率は約96%であり、TNSALP酵素活性は平均値752.1pmol/hr/diskを中心に上下になだらかな濃度分布を示した。カットオフを300pmol/hr/disk未満で疾患であるかどうかを判別した結果、再採血が11例発生し、再採血率は11/10,777=0.10%であり、要精密検体は発生していない。発見されたアルカリホスファターゼ低値の新生児は、遺伝子解析などをおこなうことで確定診断が可能となる。

研究成果の概要(英文)：Using DBS blood for hypophosphatasia (n = 10,777, consent rate 96%), TNSALP activity distribution showed distribution around the average value of 752.1 pmol/hr/disk. As a result of cut off value less than 300 pmol/hr/disk, 11 re-tests needed (11/10,777 = 0.10%), and no precision required. Newborns with low alkaline phosphatase levels were found to be biochemical. It is considered that appropriate diagnosis, treatment timing and disease outline can be clarified by performing definitive diagnosis by performing alkaline phosphatase measurement, phosphoethanolamine measurement, and gene analysis.

研究分野：新生児スクリーニング

キーワード：新生児スクリーニング 低ホスファターゼ症

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

低ホスファターゼ症は骨系統疾患の一つで、組織非特異的アルカリホスファターゼ(TNSALP)の欠損が原因である(Russell RG Lancet 1965, Whyte MP Nat Rev Endocrinol 2016)。このTNSALPをコードしているALPL遺伝子(MIM 171760)の変異によって発症し、常染色体劣性遺伝形式を示す。発症時期および症状には多様性があり、胎内で発症する周産期型、生後半年以内に発症する乳児型、小児期に発症し乳歯の早期脱落を伴う小児型、成人期に発症する成人型、症状が歯に限局する歯限局型の5つの病型に分類されている。四肢短縮、内反膝、骨折、骨変形、低身長、痙攣、乳歯早期脱落などの多彩な症状を呈する。重症例では、呼吸不全、中枢神経症状、くる病様の骨変形などをきたし、生後数か月で死に至る。

本症の診断には血中のアルカリホスファターゼ活性の測定が有用である。何らかの臨床症状をきたして小児科を受診した場合には、ほぼ必ず測定される項目ではあるものの、確定診断までに症状が進行している場合は、治療をおこなっても救命できない症例や、骨変形や神経症状の改善が乏しい症例も認められる。低ホスファターゼ症の治療は、これまではビタミンB6投与による中枢神経症状の治療や、骨病変に対する対症療法がおこなわれていた(Whyte MP et al. J Clin Invest 1985)。その後、新鮮凍結血漿を輸血して血中のアルカリホスファターゼを補充することで、骨病変が改善することがわかった。現在は、ヒト遺伝子組み換え製剤であるAsfotase Alfaを用いた酵素補充治療がわが国で可能になった。これはTNSALPドメインに、ヒト免疫グロブリンFcドメインと、骨標的を可能にするデカアスパラギン酸ペプチドドメインを融合した、融合タンパク質製剤である。発症早期に週3~6回の皮下注射をおこなうことで中枢神経症状、骨変形や骨塩量などが改善する(Whyte MP et al. N Engl J Med 2012)。しかし、診断が遅れた場合には不可逆的な中枢神経症状や骨病変がみられ、呼吸不全などによって死亡することもある。このため、早期の診断と適切な時期の治療が重要である。

本研究の準備段階の研究として、TNSALPの酵素活性測定を妨害せず、かつ乾燥血液濾紙から効果的に酵素を抽出することができる抽出液組成を見出した。そして直径3.2mmの乾燥濾紙血ディスクからTNSALP活性を測定することを可能とした。また、基質の安定化を図ることで、一度に多数の検体の同時測定が可能となった。すなわち、現行の新生児マススクリーニングで用いられている乾燥濾紙血を用いた低ホスファターゼ症のスクリーニング検査が可能になった。しかし、本検査を新生児マススクリーニングに用いて低ホスファターゼ症を早期発見し適切な時期に治療をおこなうためには、解決すべき課題も少なくない。低ホスファターゼ症の病態は多様であるため、新生児期のスクリーニング検査では、重症例から軽症例までさまざまな病型の患者を発見してしまう可能性がある。すぐには治療が必要ない症例に対する倫理的な配慮が必要となる。また、重症例は初回の検査結果から直ちに精密検査、確定診断や治療が必要となる場合も考えられる。乾燥濾紙血の活性と重症度がどの程度相関しているのか確認が必要である。低ホスファターゼ症は病型によって適切な治療時期や、治療の適応が違っていると考えられている。新生児期の検査によって病型を正確に判断することができるかについても研究が必要であった。

2. 研究の目的

低ホスファターゼ症は組織非特異的アルカリホスファターゼ(TNSALP)の欠損によって発症する骨の石灰化障害である。呼吸器、神経系、運動器などが障害され、重症例は生後早期に死に至る。最近その酵素補充治療が可能となり、発症早期から治療を行うことで骨症状の改善が認められるようになった。われわれは、新生児スクリーニング用の濾紙血を用いて、アルカリホスファターゼ活性を測定する方法を開発した(特許出願中)。本研究では、従来の生化学的方法では不可能であった、濾紙血検体を用いた活性測定による新生児期の低ホスファターゼ症のスクリーニングをおこなう。この検査によって、疾患頻度、病型の多様性を明らかにし、適切な治療時期の検討を行うことで、低ホスファターゼ症の疾患概要を明らかにすることを目的とした。

3. 研究の方法

新生児マススクリーニング濾紙血を用いて、アルカリホスファターゼ活性を測定する。新規に開発した測定方法を用いることで、濾紙血検体を用いてTNSALP活性を測定できるようになった(特許出願中)。TNSALPは熱に弱く失活しやすい。そのため、短時間での酵素反応によって十分な測定感度を得ることが重要である。濾紙血抽出液中のTNSALPを蛍光基質である4-methylumbelliferyl phosphate (4MUP)と反応させることで、高感度の酵素活性の検出が可能になった。

時間	単位時間あたりの酵素活性
1	1165
2	1159
4	1056
24	387 (pmol/hr/disk)

熊本地区で行っている新規新生児スクリーニングの協力施設において、年間約6,000例の新生児のスクリーニングを計画した。このパイロット検査を2年間、同意率を80%として約10,000例の新生児を対象として実施する。確定診断は精密検査として熊本大学附属病院に来院してい

ただき、確定診断のための検査として、一般生化学検査、尿中ホスホエタノールアミン検査、遺伝子解析などを行う。疾患頻度、病型の多様性を明らかにし、適切な治療時期の検討を行うことで、低ホスファターゼ症の疾患概要を明らかにすることとした。

予備研究として、2,304名の新生児匿名化スクリーニングを既に試みた(図1)。酵素活性は50~2800 pmol/hr/disc に分布し、平均 928 pmol/hr/disc であった。これまでに診断されている歯牙限局型患者の活性を、同様に濾紙血検体で測定したところ 103.7 pmol/hr/disc であった。これは新生児の検体(>200 pmol/hr/disc)と明らかに区別することができた。すなわち、比較的軽症の患者と健常者の濾紙血検体を区別できると考えられる。本スクリーニングにおいて、酵素活性が著しく低い検体が1例見つかった。

4. 研究成果

低ホスファターゼ症は組織非特異的アルカリホスファターゼ(TNSALP)の欠損によって発症する骨の石灰化障害である。最近その酵素補充治療が可能となり、発症早期から治療を行うことで骨症状の改善が認められるようになった。われわれは、新生児スクリーニング用の濾紙血を用いて、アルカリホスファターゼ活性を測定する方法を開発した。本研究では、従来の生化学的方法では不可能であった、濾紙血検体を用いた活性測定による新生児期の低ホスファターゼ症のスクリーニングをおこなった。この検査によって、疾患頻度、病型の多様性を明らかにし、適切な治療時期の検討を行うことで、低ホスファターゼ症の疾患概要を明らかにすることができた。

TNSALP の酵素活性測定を妨害せず、かつ乾燥血液濾紙から効果的に酵素を抽出することができる抽出液組成を見出した。そして直径 3.2 mm の乾燥濾紙血ディスクから TNSALP 活性を測定することを可能とした。この方法により、同時におこなっているライソゾーム病スクリーニングと同時に抽出することが可能となった。

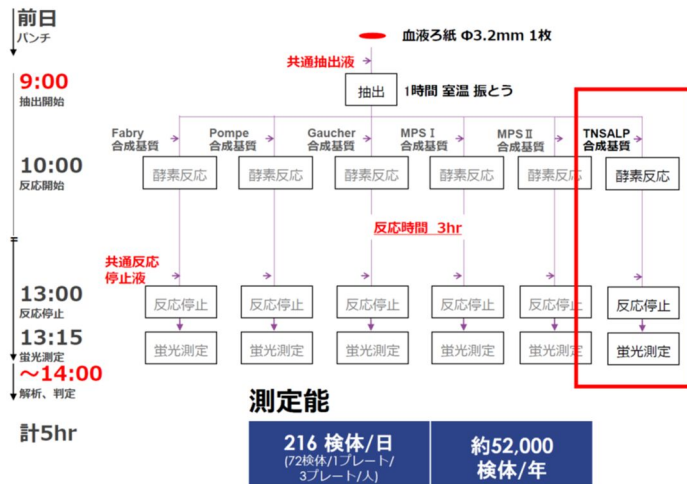


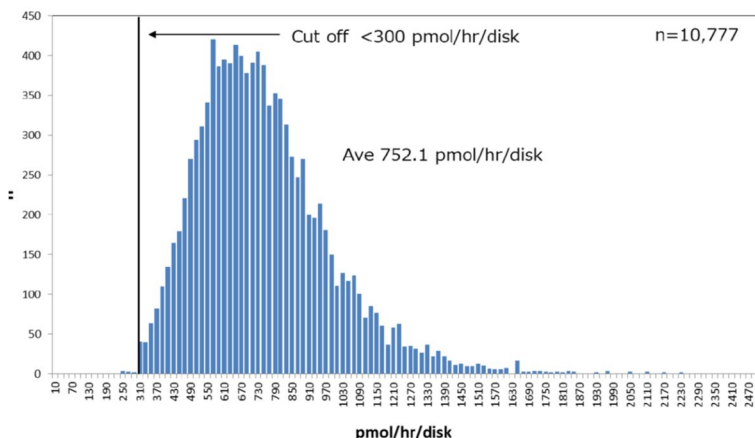
図1 低ホスファターゼ症とライソゾーム病のスクリーニング共通の抽出法

また、基質の安定化を図ることで、一度に多数の検体の同時測定が可能となった。すなわち、現行の新生児マススクリーニングで用いられている乾燥濾紙血を用いた低ホスファターゼ症のスクリーニング検査が可能になった。さらに、乾燥濾紙血の活性と重症度がどの程度相関しているのか確認をおこなっている。低ホスファターゼ症は病型によって適切な治療時期や、治療の適応が違ふと考えられているため、新生児期の検査によって病型を正確に判断することができるかについて確認をおこなっている。本研究では、これらの課題について確認し、濾紙血検体を用いた TNSALP 活性測定による新生児期の低ホスファターゼ症のスクリーニングを平成 31 年 2 月から、熊本県全域で出生した新生児を対象として開始した。

本研究において、従来の生化学的方法では不可能であった、ろ紙血検体を用いた活性測定による新生児期の低ホスファターゼ症のスクリーニング法を確立した。さらに平成31年2月から、熊本県全域の新生児を対象として新生児スクリーニングを開始している。この検査によって、疾患頻度、病型の多様性を明らかにし、適切な治療時期の検討をおこなうことで、低ホスファターゼ症の疾患概要を明らかにすることが可能である。

TNSALP の酵素活性測定を妨害せず、かつ乾燥血液濾紙から効果的に酵素を抽出することができる抽出液組成を見出し、乾燥濾紙血ディスクから TNSALP 活性を測定することを可能としている。また、基質の安定化を図ることで、一度に多数の検体の同時測定が可能となった。すなわち、現行の新生児マススクリーニングで用いられている乾燥濾紙血を用いた低ホスファターゼ症のスクリーニング検査が可能となり、それを応用して新生児スクリーニングを実施することができた。さらに、乾燥濾紙血の活性と重症度がどの程度相関しているのか確認をおこなうことで、低ホスファターゼ症の疾患頻度、病型の多様性を明らかにし、適切な治療時期の検討をおこなうことで、低ホスファターゼ症の疾患概要を明らかにする本研究の目的が、予定通り達成できた。

新生児スクリーニング用の濾紙血を用いて、アルカリホスファターゼ活性を測定する方法を開発し、従来の生化学的方法では不可能であった、ろ紙血検体を用いた活性測定による新生児期の低ホスファターゼ症のスクリーニングを開始している。この検査によって、疾患頻度、病型の多様性を明らかにし、適切な治療時期の検討をおこなうことで、低ホスファターゼ症の疾患概要を明らかにすることが可能である。



低ホスファターゼ症に関し熊本県内出生の研究同意が得られた新生児乾燥濾紙血を用い検査した結果 (n=10,777、同意率約 96 %、TNSALP 活性分布は平均値 752.1pmol/hr/disk を中心に上下になだらかな濃度分布を示した。カットオフを 300pmol/hr/disk 未満で運用した結果、再採血が 11 例発生し(11/10,777=0.10%)、要精密は発生していない。今後も熊本県全域での低ホスファターゼ症の新生児スクリーニングを継続する。その中で発見されたアルカリホスファターゼ低値の新生児は、生化学検査におけるアルカリホスファターゼ測定、アミノ酸検査におけるホスホエタノールアミン測定、遺伝子解析などをおこない、低ホスファターゼ症の確定診断をおこなう。そのことにより、低ホスファターゼ症の適切な診断、治療の時期と、疾患概要とを明らかにすることができると考えられた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計23件（うち査読付論文 23件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Sawada Takaaki, Kido Jun, Yoshida Shinichiro, Sugawara Keishin, Momosaki Ken, Inoue Takahito, Tajima Go, Sawada Hirotake, Mastumoto Shirou, Endo Fumio, Hirose Shinichi, Nakamura Kimitoshi	4. 巻 22
2. 論文標題 Newborn screening for Fabry disease in the western region of Japan	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Molecular Genetics and Metabolism Reports	6. 最初と最後の頁 100562 ~ 100562
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ymgmr.2019.100562	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 Kido Jun, Sawada Takaaki, Momosaki Ken, Suzuki Yosuke, Uetani Hiroyuki, Kitajima Mika, Mitsubuchi Hiroshi, Nakamura Kimitoshi, Matsumoto Shirou	4. 巻 41
2. 論文標題 Neonatal methionine adenosyltransferase I/III deficiency with abnormal signal intensity in the central tegmental tract	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Brain and Development	6. 最初と最後の頁 382 ~ 388
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.braindev.2018.10.010	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 Momosaki Ken, Kido Jun, Matsumoto Shiro, Taniguchi Atsuo, Akiyama Tomoyuki, Sawada Takaaki, Ozasa Shiro, Nakamura Kimitoshi	4. 巻 11
2. 論文標題 The Effect of S-Adenosylmethionine Treatment on Neurobehavioral Phenotypes in Lesch-Nyhan Disease: A Case Report	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Case Reports in Neurology	6. 最初と最後の頁 256 ~ 264
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000502568	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 Momosaki Ken, Kido Jun, Yoshida Shinichiro, Sugawara Keishin, Miyamoto Tatsuki, Inoue Takahito, Okumiya Toshika, Matsumoto Shirou, Endo Fumio, Hirose Shinichi, Nakamura Kimitoshi	4. 巻 64
2. 論文標題 Newborn screening for Pompe disease in Japan: report and literature review of mutations in the GAA gene in Japanese and Asian patients	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Human Genetics	6. 最初と最後の頁 741 ~ 755
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s10038-019-0603-7	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 Matsumoto Shirou, Haberle Johannes, Kido Jun, Mitsubuchi Hiroshi, Endo Fumio, Nakamura Kimitoshi	4. 巻 64
2. 論文標題 Urea cycle disorders?update	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Human Genetics	6. 最初と最後の頁 833 ~ 847
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s10038-019-0614-4	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 Anan Kotaro, Hino Shinjiro, Shimizu Noriaki, Sakamoto Akihisa, Nagaoka Katsuya, Takase Ryuta, Kohrogi Kensaku, Araki Hirotaka, Hino Yuko, Usuki Shingo, Oki Shinya, Tanaka Hirotoshi, Nakamura Kimitoshi, Endo Fumio, Nakao Mitsuyoshi	4. 巻 gky234
2. 論文標題 LSD1 mediates metabolic reprogramming by glucocorticoids during myogenic differentiation	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Nucleic Acids Research	6. 最初と最後の頁 [Epub]
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/nar/gky234	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 Kido Jun, Inoue Hironobu, Suzuki Yosuke, Tanaka Motoko, Mitsubuchi Hiroshi, Nakamura Kimitoshi, Endo Fumio, Matsumoto Shirou	4. 巻 64
2. 論文標題 A Significant Difference in the Blood Carnitine Values Obtained by the Enzymatic Cycling and Tandem Mass Spectrometry Methods	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Clinical Laboratory	6. 最初と最後の頁 211-215
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.7754/Clin.Lab.2017.170805	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 Chong Pin Fee, Nakamura Kimitoshi, Kira Ryutaro	4. 巻 41
2. 論文標題 Mulberries in the urine: a tell-tale sign of Fabry disease	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Inherited Metabolic Disease	6. 最初と最後の頁 745 ~ 746
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10545-018-0155-6	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 Kido Jun, Matsumoto Shirou, Sakamoto Rieko, Mitsubuchi Hiroshi, Inomata Yukihiro, Nakamura Kimitoshi	4. 巻 22
2. 論文標題 Recovery of severe acute liver failure without transplantation in patients with Wilson disease	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Pediatric Transplantation	6. 最初と最後の頁 e13292 ~ e13292
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/petr.13292	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 Momosaki Ken, Kido Jun, Matsumoto Shirou, Yoshida Shinichiro, Takei Atsuko, Miyabayashi Takuya, Sugawara Keishin, Endo Fumio, Nakamura Kimitoshi	4. 巻 63
2. 論文標題 High-risk screening for Gaucher disease in patients with neurological symptoms	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Human Genetics	6. 最初と最後の頁 717 ~ 721
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s10038-018-0438-7	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 Kido Jun, Inoue Hironobu, Suzuki Yosuke, Tanaka Motoko, Mitsubuchi Hiroshi, Nakamura Kimitoshi, Endo Fumio, Matsumoto Shirou	4. 巻 64
2. 論文標題 A Significant Difference in the Blood Carnitine Values Obtained by the Enzymatic Cycling and Tandem Mass Spectrometry Methods	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Clinical Laboratory	6. 最初と最後の頁 211-215
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.7754/Clin.Lab.2017.170805	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 Tanaka Kenichi, Nakamura Kimitoshi, Matsumoto Shirou, Kido Jun, Mitsubuchi Hiroshi, Ohura Toshihiro, Endo Fumio	4. 巻 59
2. 論文標題 Citruiline for urea cycle disorders in Japan	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Pediatrics International	6. 最初と最後の頁 422 ~ 426
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ped.13163	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 Mori Hiroko, Momosaki Ken, Kido Jun, Naramura Tetsuo, Tanaka Kenichi, Matsumoto Shirou, Nakamura Kimitoshi, Mitsubuchi Hiroshi, Endo Fumio, Iwai Masanori	4. 巻 59
2. 論文標題 Amelioration by glycine of brain damage in neonatal rat brain following hypoxia-ischemia	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Pediatrics International	6. 最初と最後の頁 321 ~ 327
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1111/ped.13164	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 Kido Jun, Mitsubuchi Hiroshi, Sakanashi Mina, Matsubara Junichi, Matsumoto Shirou, Sakamoto Rieko, Endo Fumio, Nakamura Kimitoshi	4. 巻 21
2. 論文標題 Pulmonary artery hypertension in methylmalonic acidemia	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Hemodialysis International	6. 最初と最後の頁 E25 ~ E29
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/hdi.12506	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 Chinen Yasutsugu, Nakamura Sadao, Yoshida Tomohide, Maruyama Hiroki, Nakamura Kimitoshi	4. 巻 4
2. 論文標題 A new mutation found in newborn screening for Fabry disease evaluated by plasma globotriaosylsphingosine levels	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Human Genome Variation	6. 最初と最後の頁 17002 ~ 17002
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/hgv.2017.2	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 Nagamatsu Kiyoshiro, Sekijima Yoshiki, Nakamura Katsuya, Nakamura Kimitoshi, Hattori Kiyoko, Ota Masao, Shimizu Yusaku, Endo Fumio, Ikeda Shu-ichi	4. 巻 62
2. 論文標題 Prevalence of Fabry disease and GLA c.196G>C variant in Japanese stroke patients	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Journal of Human Genetics	6. 最初と最後の頁 665 ~ 670
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/jhg.2017.31	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 Kido Jun, Kawasaki Tatsuya, Mitsubuchi Hiroshi, Kamohara Hidenobu, Ohba Takashi, Matsumoto Shirou, Endo Fumio, Nakamura Kimitoshi	4. 巻 9
2. 論文標題 Hyperammonemia crisis following parturition in a female patient with ornithine transcarbamylase deficiency	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 World Journal of Hepatology	6. 最初と最後の頁 343 ~ 343
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4254/wjh.v9.i6.343	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 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	4. 巻 140
2. 論文標題 Introduction to the Newborn Screening, Diagnosis, and Treatment for Pompe Disease Guidance Supplement	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Pediatrics	6. 最初と最後の頁 S1 ~ S3
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1542/peds.2016-0280B	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 Yoshida Takanobu, Kido Jun, Mitsubuchi Hiroshi, Matsumoto Shirou, Endo Fumio, Nakamura Kimitoshi	4. 巻 4
2. 論文標題 Clinical manifestations in two patients with pyruvate dehydrogenase deficiency and long-term survival	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Human Genome Variation	6. 最初と最後の頁 17020 ~ 17020
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/hgv.2017.20	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 Sakamoto Rieko, Matsumoto Shiro, Shimazu Tomoyuki, Yoshida Shinichiro, Kuraoka Shohei, Mitsubuchi Hiroshi, Nakamura Kimitoshi	4. 巻 4
2. 論文標題 A Case of Treated Gaucher Disease with Progressive Neurological Damage	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Medical Science Case Reports	6. 最初と最後の頁 37 ~ 40
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.12659/MSCR.904439	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 Kido Jun, Matsumoto Shirou, Momosaki Ken, Sakamoto Rieko, Mitsubuchi Hiroshi, Endo Fumio, Nakamura Kimitoshi	4. 巻 21
2. 論文標題 Liver transplantation may prevent neurodevelopmental deterioration in high-risk patients with urea cycle disorders	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Pediatric Transplantation	6. 最初と最後の頁 e12987 ~ e12987
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/petr.12987	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 Kido Jun, Yoshida Takanobu, Mitsubuchi Hiroshi, Matsumoto Shirou, Nakamura Kimitoshi	4. 巻 59
2. 論文標題 Impact of the 2016 Kumamoto Earthquake on a female patient with ornithine transcarbamoylase deficiency	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Pediatrics International	6. 最初と最後の頁 1213 ~ 1215
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ped.13419	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 Hiramatsu Misako, Nakamura Kimitoshi	4. 巻 13
2. 論文標題 Elosulfase alfa enzyme replacement therapy attenuates disease progression in a non-ambulatory Japanese patient with Morquio A syndrome (case report)	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Molecular Genetics and Metabolism Reports	6. 最初と最後の頁 76 ~ 79
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ymgmr.2017.09.001	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5件（うち招待講演 2件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 吉田真一郎、中村公俊 他
2. 発表標題 熊本地域における新生児HPP pilotスクリーニングの経過報告
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

1. 発表者名 中村公俊
2. 発表標題 ムコ多糖症の新生児スクリーニング
3. 学会等名 第60回日本先天代謝異常学会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kimitoshi Nakamura
2. 発表標題 Newborn screening for lysosomal storage diseases
3. 学会等名 The 5th Asian congress of inherited metabolic diseases（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 吉田真一郎、中村公俊 他
2. 発表標題 ムコ多糖症1型および2型におけるNBSパイロット研究とムコ多糖症2型（4歳男児）の診断例報告
3. 学会等名 第60回日本先天代謝異常学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 吉田真一郎、中村公俊 他
2. 発表標題 乾燥血液ろ紙を用いた低ホスファターゼ症のマススクリーニング検査法開発
3. 学会等名 第51回日本小児内分泌学会
4. 発表年 2017年～2018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
--	---------------------------	-----------------------	----