

平成 22 年 5 月 31 日現在

研究種目：基盤研究(B)  
 研究期間：2007～2009  
 課題番号：19390096  
 研究課題名（和文）：シトリン欠損症の分子遺伝学と多彩な病態発症に関わる遺伝要因と環境要因の探索  
 研究課題名（英文）：Molecular genetics of citrin deficiency and search for the genetic and/or environmental factor(s) concerned with onset of various symptoms  
 研究代表者  
 小林 圭子 (KOBAYASHI KEIKO)  
 鹿児島大学・大学院医歯学総合研究科・准教授  
 研究者番号：70108869

研究成果の概要（和文）：シトリン欠損症は、肝内胆汁うっ滞性新生児肝炎（NICCD）や成人発症 II 型シトルリン血症（CTLN2）の他に膵炎や肝癌を呈するが、その詳細な病態像は不明である。本研究では、NICCD 症状が消失する 1 歳以降の見かけ上健康な時期に酸化ストレスマーカーの上昇と多種多様な病態発症を認める一方、本疾患の特徴である特異な食癖（糖質を嫌い、蛋白質・脂質を好む）を崩すことが CTLN2 発症・症状悪化に繋がることを明らかにした。しかし、肝癌発症の分子機構解明には至らなかった。

研究成果の概要（英文）：Major phenotypes of citrin deficiency are cholestatic neonatal hepatitis (NICCD) and adult-onset type II citrullinemia (CTLN2). In the present study, we found that the children with citrin deficiency at the silent (apparently healthy) stage were persistently in oxidative stress and had urea cycle dysfunction and hypercholesterolemia. One of the most prominent characteristics of citrin deficiency is the unique food preference; citrin deficient-subjects like protein-/fat-rich foods and dislike carbohydrate-rich foods. Our present study also indicated that this food preference seems to be closely related to the pathogenesis such as CTLN2-onset and therapy. It is, however, still difficult to clarify the mechanism of hepatocellular carcinoma-onset in citrin deficiency.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	5,800,000	1,740,000	7,540,000
2008年度	4,700,000	1,410,000	6,110,000
2009年度	3,900,000	1,170,000	5,070,000
総計	14,400,000	4,320,000	18,720,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：基礎医学・人類遺伝学

キーワード：Citrin、SLC25A13、成人発症 II 型シトルリン血症 (CTLN2)、胆汁うっ滞性新生児肝炎 (NICCD)、aspartate-glutamate carrier、NADH shuttle、malate-aspartate shuttle、glycerophosphate shuttle

## 1. 研究開始当初の背景

Kobayashiらは、homozygosity mappingにより、長年原因不明であった成人発症II型シトルリン血症 (adult-onset type II citrullinemia: CTLN2) の責任遺伝子 SLC25A13 を7q21.3に見いだし、新規遺伝子産物をシトルリン citrin と名づけた [Nat Genet 1999]。また、変異同定と遺伝子診断法の確立により、CTLN2の新生児期病態として肝内胆汁うっ滞性新生児肝炎 (neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency: NICCD) の発見と命名に至った [Hum Genet 2001, J Pediatr 2001]。さらに、citrin 欠損症: 「生後1歳までに NICCD を呈し、見かけ上健康な時期を過ごし、成人期に重篤な CTLN2 を発症する」 (図1参照) という一疾患概念を打ち立て [J Hum Genet 2002]、日本人類遺伝学会から評価された (平成15年度・学会賞: 佐伯武頼・小林圭子)。

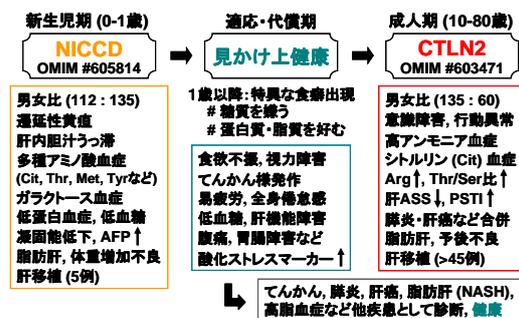


図1. シトルリン欠損症の病態像  
(小林・佐伯, 小児科診療 2010 を改変)

Citrin が、「ミトコンドリア (Mito) 内膜に局在する肝型 aspartate (Asp) glutamate carrier (AGC) である」という機能解明 [EMBO J 2001] により、多彩な病態発症の一部と代償機構の考察、現行治療法の再考などが可能になった。AGC は、(1) Mito から細胞質へ Asp を運び、(2) 肝臓の主要な NADH シヤトルである malate-Asp (MA) shuttle を構成して、細胞質 NADH 還元当量を Mito へ輸送し、代謝の要で機能する。Citrin 欠損症で必発する脂肪肝は、ヒトの肝 glycerophosphate (GP) shuttle 活性が低いと考える。また、CTLN2 の予後不良の原因が、高アンモニア血症の一般的な対症療法: 低蛋白食、高糖質輸液、脳浮腫治療薬のグリセオールなど、高濃度糖質の大量投与にあることを指摘した結果、2004年8月、citrin 欠損症はグリセオールの禁忌事項に追加された。一方、CTLN2 の30%がてんかんなどと初期診断され、各10%が膵炎、肝癌を合併するが、その機構は明らかでない。

Slc25a13 遺伝子を破壊した citrin-KO マウスを作成したが、ヒト症状を示さなかった [Mol Cell Biol 2004]。しかし、灌流肝レベルでは尿素合成能低下、乳酸からの糖新生障害、細胞質 NADH/NAD<sup>+</sup>比の上昇が見られ、それらはピルビン酸などの添加で劇的に改善できた [J Hepatol 2006]。マウスでは、ヒトの20倍高い GP shuttle によって代償されていると考え、Mito 型 glycerol-3-phosphate dehydrogenase (mGPDH)-KO マウスと交配させ、2つの NADH シヤトルを破壊した citrin/mGPDH: double-KO マウスを作成した。その結果、成長障害、高アンモニア血症、シトルリン血症、低血糖、糖質の毒性など、ヒト症状を呈する疾患モデルマウスの作出に成功した。

一方、citrin 欠損症が日本に限らず世界中に存在することを見いだし、これまで30種の変異を同定してきた。イスラエル人や白人など12症例 (Israel, UK, USA, Czech) では日本人と異なる変異を、中国人・韓国人・ベトナム人50余症例では日本人と同じ変異を認めた。変異12種を東アジアで検索した結果、保因者が高頻度に存在し、肝癌患者が多発する中国・揚子江南方地域では、特に高い割合 (1/40) であった [J Hum Genet 2005]。

日本では、保因者頻度 (1/65) から計算される変異ホモ接合体頻度 (1/17,000) は、NICCD 発症率とほぼ一致するが、CTLN2 発症率とは大きく異なる。(1) 変異ホモ接合体は全例で、NICCD を発症するのか? 特異な食癖を示すのか? 見かけ上健康な時期に症状を示すのか? (2) CTLN2 以外に、肝癌、膵炎、NASH、高脂血症、精神疾患、他疾患と診断されているのか? あるいは健康に過ごすのか? それらの頻度、遺伝子型、修飾遺伝子の関与は? など多くの解決すべき課題が山積みしている。

最近、肝癌摘出後3年経過して CTLN2 症状を呈した症例、CTLN2 症状を全く認めず、検診で見つかった肝癌摘出手術で高アンモニア血症出現、脂肪肝と特異な食癖から、citrin 欠損症が疑われた症例を分子遺伝学的に診断した。また、citrin 欠損症において肝臓に鉄沈着が見られる症例、血中フェリチン高値の症例などを認めている。一方、年間4万人 (平成11年度調査) が肝細胞癌 (C型:79%、B型:11%、非C非B型:9%) で死亡している。山口大学・沖田グループらは、HCV-core 蛋白 transgenic マウスに鉄負荷食を与え、肝臓への鉄沈着と酸化ストレスによる脂肪肝や肝癌発症を認め (Furutani et al. Gastroenterol 2006)、C型肝炎患者への鉄制限食を推奨している。

## 2. 研究の目的

本研究の目的は、多彩な病態像を示す citrin 欠損症を分子遺伝学的に診断し、特に CTLN2 と肝癌に焦点をあてた病態発症の分子機構と要因を明らかにし、治療・予防法の開発に応用することである。本研究の目標とする解析項目を以下に示す。

- ① Citrin 欠損症の診断と病態像の把握
- ② SLC25A13 変異頻度検索と人類遺伝学的解析
- ③ 多彩な病態発症の分子機構とそれに関わる遺伝要因と環境要因の解明
- ④ Citrin 欠損による酸化還元ストレスと肝癌発症機構の解析

## 3. 研究の方法

### (1) 遺伝子解析

新規変異は、各 exon を含む領域の genomic DNA-PCR 産物・RT-PCR 産物の sequencing により同定し、遺伝子診断法を確立した。日本を含む東南アジア人の遺伝子診断では、主に 15 種の変異に対して、GeneScan/SNaPshot 法を利用したマルチ診断法および PCR-RFLP 法を用いた。SLC25A13 遺伝子の intron-15 に存在する microsatellite D7S1812 の多型検索は GeneScan 法により行った。

### (2) 病態解析

病態像把握と環境要因検索のために、変異ホモ接合体の詳細な病態調査（生活歴、既往歴、発症の有無等）および栄養調査を行った。また、血中・尿中などの各種パラメーターの測定は、それぞれの手法に従った（詳細は各発表論文を参照）。

### (3) 倫理面の配慮

遺伝子解析は、「シトリン欠損症の遺伝子解析と病態発症に関わる遺伝要因解明の研究」と「既採取ヒト由来試料を SLC25A13 遺伝子変異検索と多型解析に利用する研究」で、疫学調査は、「アスパラギン酸グルタミン酸輸送体異常症の長期予後追跡調査」と「シトリン欠損症における栄養調査」で鹿児島大学医学部・大学院医歯学総合研究科倫理委員会の承認を得て、インフォームドコンセントを確保し、被験者と家族に対する人権の保護と利益を優先して実施した。ピルビン酸ナトリウム (Pyr-Na) の治療に関しては、各病院の倫理委員会の承認を受けて実施した。

### (4) 疾患モデルマウスの作成と解析

Citrin-KO ヘテロ接合体 (citrin<sup>+/−</sup>) の交配によって、wild-type と citrin-KO マウスを得た。一方、mGPDH<sup>−/−</sup>・citrin<sup>+/−</sup>マウスの交配によって、mGPDH-KO と double-KO マウスを得た。

マウスの肝臓における遺伝子発現は、microarray 解析により行った。糖負荷試験では、ショ糖溶液 (10g/kg) を、胃ゾンデを用いて経口投与し、経時的に採血し、血中アンモニアを測定した。

鉄負荷実験では、マウスの離乳後、沖田グループが HCV-core 蛋白 transgenic マウスで使った、Fe-食 : 2 carbonyl iron-supplemented AIN-93M diet (carbonyl iron 225 mg/kg diet, Oriental Yeast Co. Ltd) の投与を開始し、経時的に体重を測定した。約 10 ヶ月後、麻酔下、心臓採血と肝臓摘出を行った。血清中の ALT、AST、ALP、TG の測定は、各 KIT を用いた。

## 4. 研究成果

### (1) Citrin 欠損症の診断と変異頻度

本研究グループでは、これまで 57 種の SLC25A13 変異・塩基変化を同定し (図 2)、国内外の citrin 欠損症 (日本人 442 例、中国人 72 例、韓国人 13 例、ベトナム人 23 例、マレーシア人 7 例、タイ人 2 例、白人・パキスタン人・イスラエル人など 13 例) を分子遺伝学的に診断した。しかし、まだ片方の allele における変異が明らかでない症例が多数 (日本人 10 例、中国人 25 例、ベトナム人 18 例、マレーシア人 2 例) 存在するので、新規変異同定の継続が必要である。

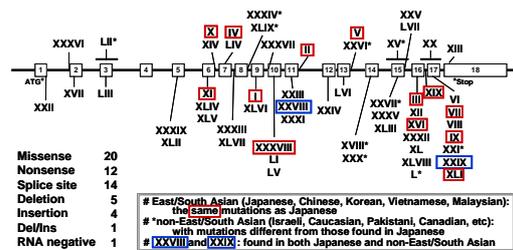


図2. 57種の SLC25A13 遺伝子変異・塩基変化

日本人症例で同定した変異のいくつかは東南アジア人にも存在した (図 2、表 1) が、2 つの変異は東南アジア人以外でも認められた (図 2)。変異 [I]:851del4 は、東南アジアに共通して高頻度に見られた。日本人症例で同定した retrotransposal insertion 変異 [XIX]: IVS16ins3kb が、中国・韓国・マレーシア人でも比較的高頻度に検出されたことは、人類遺伝学的に興味深い結果である。

表1. 東南アジアにおける SLC25A13 変異 14 種の分布と頻度

		number of allele					
		J	K	C	V	M	T
I	851del4	279	21	241	60	5	4
II	IVS11+1G>A	345	14	4	-	-	-
III	1638ins23	29	3	41	1	1	-
IV	S225X	55	2	1	-	-	-
V	IVS13+1G>A	75	2	-	-	-	-
VII	R605X	6	2	-	-	-	-
IX	E601K	3	-	2	-	-	-
X	IVS6+5G>A	1	-	49	2	-	-
XI	R184X	1	-	4	-	-	-
XVI	G531D	13	-	4	-	-	-
XIX	IVS16ins3kb	35	11	7	2	10	-
XXVIII	R360X	2	-	2	-	-	-
XXXVIII	R319X	1	-	1	-	-	-
XLI	R585H	2	-	1	-	-	-

J: 日本, K: 韓国, C: 中国+台湾, V: ベトナム, M: マレーシア, T: タイ

(2) 病態発症の要因

CTLN2 を発症していない変異ホモ接合体 18 例 (1-33 歳) で定量的栄養調査を行い、citrin 欠損症では摂取エネルギー比で糖質の割合が  $37 \pm 7\%$  と少ないこと (一般の日本人  $54-58\%$ ) を明らかにした (図 3)。

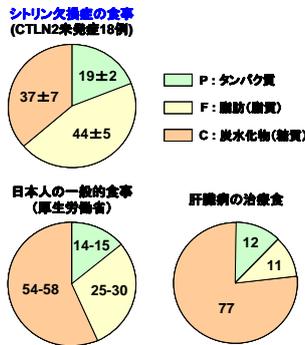


図3. シトルリン欠損症の栄養摂取の特徴 [Saheki et al. J Inherit Metab Dis 2008]

このうちの 1 例 (P557S2) が Pyr-Na 治療を希望し、検査入院のために病院食を摂取したところ、高アンモニア血症を呈した (図 4)。しかし、本人が好きな食事に切り替えると、同じ程度の糖質量 (PFC 比は異なるが) を摂取しても血中アンモニアの上昇はほとんど見られなかった。

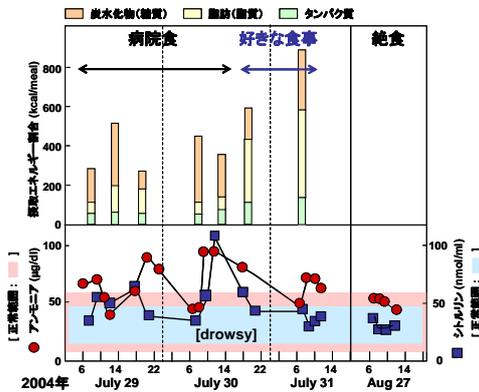


図4. 食事と血中アンモニアの関係 (P557S2) [Saheki et al. Mol Genet Metab 2010]

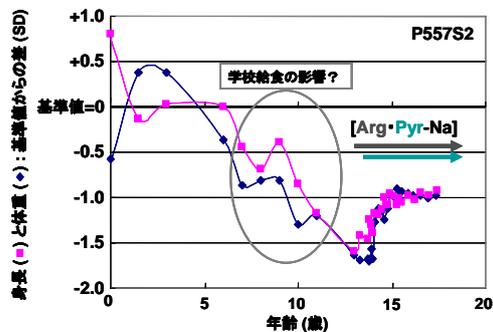


図5. 成長に伴う身長と体重の変化とそれらに及ぼすアルギニン (Arg)・ピルビン酸ナトリウム (Pyr-Na) 併用の治療効果 (基準値=0は、その年齢における身長および体重の平均値を示す) [Mutoh et al. J Inherit Metab Dis 2008]

CTLN2 症状のない肝臓 (検診で発見) 症例が、肝臓摘出手術直後高アンモニア血症を呈し、特異な食癖・脂肪肝からアミノ酸分析・遺伝子診断を行った結果、citrin 欠損症であることが分かった。高アンモニア血症発症には、肝臓病食 (糖質 > 70%) の投与が関わっていたものと推察する。

つまり、citrin 欠損症の人に対する食事内容を、日本人の一般的な食事 (学校給食も含む)・病院食・肝臓病食に変えることは病態発症の危険要因になることを示している。2004 年の夏に開始した Pyr-Na とアルギニン併用療法は有効であることが分かり (図 5)、現在も続けている。この結果は、Pyr-Na 療法を受ける症例数の増加に繋がった。

一方、citrin と mGPDH の両遺伝子を破壊した double-KO マウスは、砂糖水を嫌い (図 6)、高アンモニア血症、シトルリン血症、低血糖、糖質毒性などヒト症状を呈し (図 7)、疾患モデルマウスの確立に至った。これは、mGPDH 遺伝子の発現量が病態発症に関わる 1 つの遺伝的要因になる可能性を示唆している。

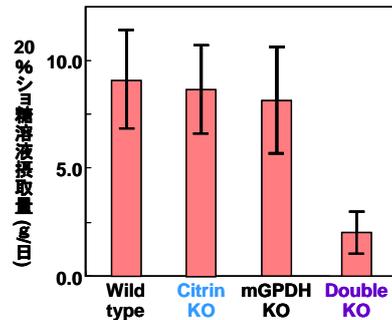


図6. 20% ショ糖溶液の1日摂取量の比較

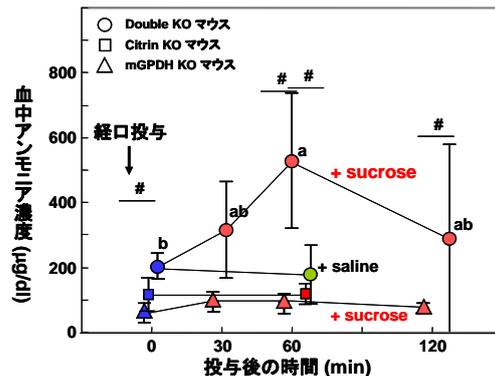


図7. Sucrose投与後の血中アンモニア濃度 [Saheki et al. J Biol Chem 2007]

(3) Citrin 欠損による酸化還元ストレス

Microarray 解析では、double-KO マウスの肝臓で、アミノ酸代謝・薬剤代謝酵素、酸化・細胞増殖関連などの各種遺伝子の発現変化を見いだした。

一方、大部分の NICCD 症例では、生後 6 ヶ月までに異常検査値は正常化するが、症例

の2% (5例/255例) は生後10ヶ月前後で肝移植手術を受けるほど重篤な症状を呈した。しかし、重症化の要因は明らかでなく、今後の課題である。また、citrin欠損症では、NICCD症状消失後見かけ上健康な時期を過ごすと考えられてきたが、図1に示すように、多種多彩な病態を示すことが分かってきた。さらに、見かけ上健康な時期でも、血中酸化型LDLや尿中酸化ストレスマーカーが上昇していることを明らかにした。これらは、治療効果の判定などで役立つものと考えられる。

#### (4) 肝癌発症機構の解析

肝癌細胞株 Hep3B-cell を用いて shRNA による citrin-knockdown を行ったところ、細胞の生存率が低下し、apoptosis が誘導されることを見いだした。

4種 (wild-type、citrin-KO、mGPDH-KO、double-KO) のマウスに約10ヶ月間 CE2 食と Fe 食を与えたところ、CE2 食では4群のマウスともに体重が増加した。しかし、Fe 食では、3群のマウスの体重は増加したが、double-KO マウスでは逆に減少した (表2)。Fe 食・double-KO マウスに特異的な体重減少の原因として、沖田グループの実験に基づいて調整した Fe 食は AIN-93M (ミルクカゼイン14%、大豆油4%) を用いている、つまり高糖質食であり、double-KO マウスで摂取量が少なかつたためと推察する。また、Fe 食 (carbonyl-ion: 225 mg/kg diet) は決して鉄過剰食でなく、CE2 食 (粗蛋白質25.4%、粗脂肪4.4%、鉄260 mg/kg diet) と変わらなかった。血中 ALT、AST、ALP、TG レベル (表2)、肝組織検索により肝癌発症頻度なども調べたが、4群のマウス間で大きな差はなかった。

絶滅寸前にあった citrin-KO マウスの繁殖に成功したが、鹿児島大学動物実験施設の空調工事 (2007年10月~2008年1月) に伴い、マウス飼育数の大幅な削減と繁殖中断を余儀なくされた。その後、同施設でマウス肝炎ウイルスに感染した研究グループが存在することが判明し (2009年1月)、その影響を受けて、再度飼育数と繁殖の制限のため、欠損マウス実験が滞った。本研究で、citrin欠損において鉄負荷で肝癌発症に至るという結果は得られず、さらなる解析を必要とした。

表2. Fe食長期 (約10ヶ月) 投与後の各種パラメーターへの影響

	wild type		citrin-KO		mGPDH-KO		double-KO	
	CE2	Fe	CE2	Fe	CE2	Fe	CE2	Fe
実験開始時								
Age (days)	53±6	53±6	52±7	53±6	52±5	52±5	54±3	56±3
BW (g)	20±1	20±3	19±2	19±1	21±2	21±1	17±2	18±3
実験終了時								
Age (days)	272±2 <sup>AB</sup>	372±7 <sup>AB</sup>	242±2 <sup>B</sup>	302±5 <sup>A</sup>	302±5 <sup>A</sup>	342±5 <sup>A</sup>	252±3 <sup>AB</sup>	122±1 <sup>AB</sup>
LW (g)	1.320.1 <sup>AB</sup>	1.720.4 <sup>AB</sup>	1.220.1 <sup>B</sup>	1.420.4 <sup>A</sup>	1.420.2 <sup>AB</sup>	1.620.3 <sup>A</sup>	1.520.1 <sup>A</sup>	0.620.1 <sup>AB</sup>
LW/BW (g/kg)	472±3 <sup>A</sup>	462±2 <sup>A</sup>	492±6 <sup>B</sup>	462±3 <sup>A</sup>	462±4 <sup>A</sup>	462±4 <sup>A</sup>	602±7 <sup>AB</sup>	482±4 <sup>B</sup>
ALT (K-U)	18±3 <sup>A</sup>	49±13 <sup>AB</sup>	30±26 <sup>A</sup>	31±25 <sup>A</sup>	21±6 <sup>A</sup>	29±8 <sup>A</sup>	24±9 <sup>A</sup>	34±11 <sup>A</sup>
AST (K-U)	47±12 <sup>A</sup>	150±41 <sup>AB</sup>	84±50 <sup>A</sup>	106±60 <sup>B</sup>	49±8 <sup>A</sup>	93±34 <sup>A</sup>	76±33 <sup>A</sup>	130±42 <sup>AB</sup>
ALP (K-A)	9.5±3.0 <sup>A</sup>	7.5±0.6 <sup>A</sup>	12.1±3.3 <sup>A</sup>	7.0±1.1 <sup>AB</sup>	10.0±4.0 <sup>A</sup>	6.8±1.4 <sup>A</sup>	9.0±2.2 <sup>A</sup>	12.4±2.9 <sup>A</sup>
TG (mg/dl)	4.6±3.2 <sup>B</sup>	9.6±7.1 <sup>A</sup>	8.4±5.5 <sup>AB</sup>	9.6±6.1 <sup>A</sup>	7.2±3.8 <sup>B</sup>	8.5±5.2 <sup>A</sup>	16.3±7.0 <sup>A</sup>	10.8±9.7 <sup>A</sup>

BW: body weight, LW: liver weight, ALT: alanine aminotransferase, AST: aspartate aminotransferase, ALP: alkaline phosphatase, TG: triglyceride, CE2食とFe食間の比較 (t-test): # <0.05, ## <0.01

#### 5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計40件)

- ① Saheki T, Inoue K, Tushima A, Mutoh K, Kobayashi K. Citrin deficiency and current treatment concepts. *Mol Genet Metab* 100:S59-S64 (2010) 査読有
- ② Nagasaka H, Okano Y, Tsukahara H, Shigematsu Y, Momoi T, Yorifuji J, Miida T, Ohura T, Kobayashi K, Saheki T, Hirano K, Takayanagi M, Yorifuji T. 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* 97(1):21-26 (2009) 査読有
- ③ Mutoh K, Kurokawa K, Kobayashi K, Saheki T. Treatment of a citrin-deficient patient at the early stage of adult-onset type II citrullinemia with arginine and sodium pyruvate. *J Inher Metab Dis* 2008 Oct 29 [Epub ahead of print] 査読有
- ④ Tabata A, Sheng J-S, Ushikai M, Song Y-Z, Gao H-Z, Lu Y-B, Okumura F, Iijima M, Mutoh K, Kishida S, Saheki T, Kobayashi K. Identification of 13 novel mutations including a retrotransposal insertion in *SLC25A13* gene and frequency of 30 mutations found in patients with citrin deficiency. *J Hum Genet* 53(6):534-545 (2008) 査読有
- ⑤ Saheki T, Kobayashi K, Terashi M, Ohura T, Yanagawa Y, Okano Y, Hattori T, Fujimoto H, Mutoh K, Kizaki Z, Inui A. Reduced carbohydrate intake in citrin-deficient subjects. *J Inher Metab Dis* 31(3):386-394 (2008) 査読有
- ⑥ Kobayashi K, Saheki T. (updated July 2008) Citrin deficiency. in *GeneReviews at GeneTests: Medical Genetics Information Resource* [database online: Available at <http://www.genetests.org>]. Copyright, University of Washington, Seattle. 1997-2008. 査読有
- ⑦ Soeda J, Yazaki M, Nakata T, Miwa S, Ikeda S, Hosoda W, Iijima M, Kobayashi K, Saheki T, Kojiro M, Miyagawa S. Primary liver carcinoma exhibiting dual hepatocellular-biliary epithelial differentiations associated with citrin deficiency: a case report. *J Clin Gastroenterol* 42(7):855-860 (2008) 査読有
- ⑧ Kobayashi K, Ushikai M, Song Y-Z, Gao H-Z, Sheng J-S, Tabata A, Okumura F, Ikeda S, Saheki T. Overview of citrin deficiency: *SLC25A13* mutations and the frequency. *J Applied Clin Pediatr* 23(20):1553-1557

- (2008) 査読有
- ⑨ Komatsu M, Yazaki M, Tanaka N, Sano K, Hashimoto E, Takei Y, Song Y-Z, Tanaka E, Kiyosawa K, Saheki T, Aoyama T, Kobayashi K. Citrin deficiency as a cause of chronic liver disorder mimicking non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 49(5):810-820 (2008) 査読有
- ⑩ Ohura T, Kobayashi K, Tazawa Y, Abukawa D, Sakamoto O, Tsuchiya S, Saheki T. Clinical pictures of 75 patients with neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency (NICCD). *J Inherit Metab Dis* 30(2):139-144 (2007) 査読有
- ⑪ Saheki T, Iijima M, Li MX, Kobayashi K, Horiuchi M, Ushikai M, Okumura F, Meng XJ, Inoue I, Tajima A, Moriyama M, Eto K, Kadowaki T, Sinasac DS, Tsui L-C, Tsuji M, Okano A, Kobayashi T. Citrin/mitochondrial glycerol-3-phosphate dehydrogenase double knock-out mice recapitulate features of human citrin deficiency. *J Biol Chem* 282(34):25041-25052 (2007) 査読有
- ⑫ Sawada S, Kinjo T, Makishi S, Tomita M, Arasaki A, Iseki K, Watanabe H, Kobayashi K, Sunakawa H, Iwamasa T, Mori N. Downregulation of citrin, a mitochondrial AGC, is associated with apoptosis of hepatocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 364(4):937-944 (2007) 査読有

[学会発表] (計73件)

- ① Saheki T, Kobayashi K. Pathophysiology and therapy of citrin deficiency: consideration from analysis of the model mice. **The 1<sup>st</sup> Asian Congress for Inherited Metabolic Diseases (ACIMD): Plenary Lecture** [March 7-10, 2010] Fukuoka
- ② Kobayashi K, Ushikai M, Saheki T. Overview of citrin deficiency: The distribution and frequency of *SLC25A13* mutations. **The 1<sup>st</sup> Asian Congress for Inherited Metabolic Diseases (ACIMD): Citrin AASPP-Workshop** [March 7-10, 2010] Fukuoka
- ③ 佐伯武頼, 小林圭子. シトリン欠損症原因遺伝子の発見が臨床に与えたインパクト. **第33回日本遺伝カウンセリング学会: 特別講演** [2009. 7. 24-26] 西宮
- ④ Saheki T, Kobayashi K. Citrin deficiency and current treatment concepts. **Satellite Symposium to the 11th International Congress on Inborn Errors of Metabolism: Overcoming Barriers-New Developments and Future Directions for Urea Cycle Disorders** [August 27-29, 2009] La Jolla, USA

- ⑤ Kobayashi K, Ushikai M, Sheng J-S, Song Y-Z, Gao H-Z, Okumura F, Ikeda S, Saheki T. Distribution and frequency of citrin deficiency with *SLC25A13* mutations. **The 11<sup>th</sup> Asian-European Workshop on Inborn Errors of Metabolism (AEWIEM)** [2008. April 18-23] Seoul and Jeju, Korea
- ⑥ 小林圭子, 牛飼美晴, 盛建勝, 宋元宗, 奥村史彦, 池田さやか, 飯島幹雄, 佐伯武頼. 国内外のシトリン欠損症における *SLC25A13* 変異と頻度. **日本人類遺伝学会第52回大会** [2007. 9. 12-15] 東京
- ⑦ Kobayashi K, Ushikai M, Sheng J-S, Song Y-Z, Okumura F, Tabata A, Saheki T. Overview of Citrin Deficiency: *SLC25A13* Mutations and the Frequency. **The 2<sup>nd</sup> International Symposium on Citrin Deficiency** [2007. 8. 27-28] Haikou-Hainan, China
- ⑧ Kobayashi K. Overview of citrin deficiency and the frequency. **10th Military Annual Meeting on Pediatrics and 3rd National Conference on Pediatric Hotspots: 招待講演** [2007. 8.17-20] 中国・内モンゴル自治区・呼和浩特市
- ⑨ Saheki T, Kobayashi K. Pathophysiology and nutritional aspect of citrin deficiency. **10th Military Annual Meeting on Pediatrics and 3rd National Conference on Pediatric Hotspots: 招待講演** [2007. 8. 17-20] 中国・内モンゴル自治区・呼和浩特市

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

小林 圭子 (KOBAYASHI KEIKO)  
鹿兒島大学・大学院医歯学総合研究科・准教授  
研究者番号: 70108869

### (2) 研究分担者

飯島 幹雄 (IJIMA MIKIO)  
鹿兒島大学・大学院医歯学総合研究科・助教  
研究者番号: 00305111

佐伯 武頼 (SAHEKI TAKEYORI)  
徳島文理大学・健康科学研究所・教授  
研究者番号: 10056070

中河 志朗 (NAKAGAWA SHIRO)  
鹿兒島大学・大学院医歯学総合研究科・教授  
研究者番号: 70073666