

機関番号：13401

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2008～2010

課題番号：20591218

研究課題名：タンデム質量分析新生児マススクリーニングの精度向上法開発と有用性の研究

研究課題名：Development of useful methods to improve the accuracy in newborn screening by tandem mass spectrometry

研究代表者

重松 陽介 (SHIGEMATSU YOSUKE)

福井大学・医学部・教授

研究者番号：80162593

研究成果の概要：20以上の先天代謝異常症が対象となりうる新しい新生児スクリーニング（タンデムマス・スクリーニング）の実施に向け、患者データを基にスクリーニング指標とカットオフ値を改良し、また特に早期診断と迅速治療を必要とする一部の対象疾患に対して二次検査法を開発し、さらに有用な精密検査法も開発した。これにより、新生児スクリーニングが特に有益である対象疾患を絞り込むことが出来、わが国においても本スクリーニングを研究段階から実用段階にできた。

研究成果の概要：In newborn screening using tandem mass spectrometry, in which more than 20 inherited metabolic diseases can be screened, screening markers were tested based on the patients' data, and new second-tier tests were developed to detect particular patients who need early diagnosis and quick therapy. In addition, a useful method to confirm the diagnosis of fatty acid oxidation disorders was developed in the present study. Thus, this screening for the designated diseases is ready to be performed as a nation-wide system in Japan.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	1,900,000	570,000	2,470,000
2009年度	800,000	240,000	1,040,000
2010年度	900,000	270,000	1,170,000
年度			
年度			
総計	3,600,000	1,080,000	4,680,000

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：遺伝・先天異常学、マススクリーニング

1. 研究開始当初の背景

新生児マススクリーニングの目的は、早期発見・早期治療により患者の生活の質を改善させることである。現行の新生児マススクリーニングでは4種の先天代謝異常症と2種の先天性内分泌疾患で心身障害予防に成果がみられる一方、有機酸代謝異常症、脂肪酸酸化異常症、及び一部の尿素サイクル異常症

においてもタンデム質量分析法を用いて試験研究が行われていた。特に欧米では、これら疾患による突然死や心身障害を予防する目的で正式の新生児スクリーニングとして採用されてきていたが、我が国では、これらの疾患の種類や頻度が欧米と大きく異なるため欧米での知見が参考になりにくく、一部の地域での試験研究にとどまっていた。

研究代表者は、上記スクリーニング対象疾患となる先天代謝異常症の診療・研究を行う中で、診断時期が遅れ治療開始が遅きに失したために神経学的あるいは生命予後が損なわれたと判断される症例や、突然死後診断された症例に遭遇してきた経験から、平成10年よりタンデム質量分析法による新生児マススクリーニング（タンデムマス・スクリーニング）試験研究を福井県などの特定の地域で開始し、その後新規に高性能タンデム質量分析計を所属研究機関に導入し、旧来の方法に比べより大量検体処理が可能になる分析法を開発するなかで、約40万新生児をスクリーニングした。そして、プロピオン酸血症やグルタル酸尿症などの有機酸代謝異常症、中鎖アシルCoA脱水素酵素欠損症を始めとする脂肪酸酸化異常症が、これまでの疫学調査からの予測よりはるかに高頻度で存在することを発見し、学会誌などに報告した。関連領域の医学研究者とスクリーニング対象疾患の治療法の標準化を行い、医療関係者等への啓蒙活動も行い、発見された患者の多くは、適切な医学管理により、過去の報告よりはるかに改善された生活の質を得てきていた。

このような状況の中で、試験研究に加わる検査機関が増え、発見患者数も増加していたが、治療効果における有用性を疫学的に証明するにはまだ分析数が不足していた。一方で、タンデムマス・スクリーニング試験研究実施地域以外においては、対象疾患患児が突然死しており、そのような患者家族から個別医療機関への本スクリーニング実施が強く要請されていた。

2. 研究の目的

タンデムマス・スクリーニングにおける分析感度や精度を向上させ、対象疾患疑い患者の診断確定のための精密検査法などを開発し、スクリーニング精度と治療効果の妥当性から対象疾患を選別することで、全国規模の正規の新生児スクリーニングとして保証できるようにすることを目的とした。

3. 研究の方法

(1)対象：福井大学のタンデムマススクリーニング試験研究においては、福井県、広島県、徳島県、石川県、大阪市のスクリーニング検査機関と、産科医師を始めとする関係医療機関の協力を得て、書面による説明と同意を得られた新生児の血液濾紙を分析した。また、その他の協力医療機関においても、同様に書面による説明と同意を得られた新生児について、別途濾紙血の分析を行った。ハイリスクスクリーニング対象となった小児についても試験研究と同じ検査項目で分析を行った。分析精度を確認するために、他の試験研究参加施設で発見された患者を対象として

分析データを収集した。

(2)分析機器：マススクリーニング用のタンデム質量分析計（MS/MS）はアプライドバイオシステムズ社製API4000を使用した。MS/MS分析及びデータ解析と集計判定は各々の機器の専用解析ソフトに合わせて改変して行った。診断確定のための尿有機酸分析および体液中病態評価指標物質定量には、サーモクエスト社製FocusDSQガスクロマトグラフィ質量分析計（GC/MS）にオートサンプラーAS3000を接続して使用した。

4. 研究成果

(1)スクリーニング実績：2011年3月末までに約55.8万新生児をスクリーニングした。有機酸代謝異常症としてプロピオン酸血症11例、メチルマロン酸尿症5例、グルタル酸尿症I型3例、3-メチルクロトニルCoAカルボキシラーゼ欠損症2例、イソ吉草酸血症1例、ホロカルボキシラーゼ合成酵素欠損症1例、脂肪酸酸化異常症として中鎖アシルCoA脱水素酵素欠損症4例、カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ-II欠損症4例、グルタル酸尿症II型2例、極長鎖アシルCoA脱水素酵素欠損症2例、短鎖ヒドロキシアシルCoA脱水素酵素欠損症1例、カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ-I欠損症1例、アミノ酸代謝異常症としてフェニルケトン尿症6例、シトリン欠損症8例、アルギニノコハク酸尿症1例、計54名の患者を診断した。即ち、我々の試験研究の患者発見頻度は約10,300新生児に1人であった。

(2)非誘導体化試料調製法：この方法の利点は操作が迅速簡便で危険な試薬を使用しないですむことである一方、不利な点として高感度分析機器を必要とすることと分離定量出来ない物質が存在すること、及び試料による回路などの目詰まり劣化があった。特に高感度分析を必要とする分析対象物質としてグルタルカルニチンがあげられるが、安定同位体標識体を合成し内部標準として使用した選択的MS/MS分析モードを採用することにより分析精度を確保することが出来た。分離定量が出来ないアシルカルニチンについては、尿有機酸分析による精密検査を迅速に行うことで対応できることを確認した。目詰まり劣化については、回路に適切なフィルターを装着することで対応が出来ることを確認した。また、精度管理用標準濾紙血の分析により、適切な精度管理も可能であることを確認した。

(3)精密検査のための尿有機酸分析：GC/MS機器メーカーの協力を得て、尿有機酸分析データから有機酸定量と疾患診断用ソフトウェアを開発した。ハイリスクスクリーニング

での化学診断にも応用できるので、患者尿サンプルでの分析数を増やして、更に診断精度を高めていく準備が出来た。

(4)イソ吉草酸血症偽陽性例用二次検査：既に関連していた濾紙血中イソバレリルグリシン濃度測定法を更に改良し、安定した分析データが得られるようになった。この方法では試料を誘導体化する必要があり、分析精度を維持するため、分析においては回路とフィルターを別途専用を用意して使用した。既診断患者での新生児期濾紙血などの分析により、新生児期発症型のイソ吉草酸血症患者では低カルニチン血症を伴っていることがあり、濾紙血中イソバレリルカルニチン濃度も比較的低い値を示していた。迅速な治療のためには濾紙血中イソバレリルグリシン濃度測定により重症度を適切に判定することが重要である。研究期間中にイソ吉草酸血症患者がこの方法により迅速に発見され、早期治療により障害無く順調に生育している。

(5)高チロシン血症 I 型スクリーニング用二次検査：濾紙血中サクシニルアセトン濃度を分析する方法を用い、濾紙血中チロシン濃度が 200nmol/ml 以上の対象児 20 万人以上について二次検査を実施したが、患者は発見されなかった。この方法を用いて、研究者らが診断した患児に対しても分析が行われ、その診断上の有用性が確認されたが、外国の本症患者では濾紙血中チロシン濃度が 200nmol/ml 以下の例も報告されており、また、本症は頻度がきわめて稀であり、この方法を用いてスクリーニングするのは実際的でないと判断される。全国規模の正規のスクリーニングにおいては本症は対象疾患から外すべきである。

(6)濾紙血中メチルマロン酸測定：GC/MS 法による濾紙血中メチルマロン酸濃度測定法を開発した。試料は tBMS 誘導体とし、高強度の分子量関連イオンを選択し選択的イオンモニタリング法により高感度分析を行った。対象者での濾紙血中メチルマロン酸濃度域を設定するためには 3mm 径の濾紙片を 3 個必要としたが、患者での濃度を判別する目的には濾紙片は 1 個で分析可能であり、実用的な検査であった。尿中メチルマロン酸排泄量が比較的少ない良性型メチルマロン酸尿症と診断されている患者においても、対象者と区別できる濾紙血中メチルマロン酸濃度上昇が確認できた。既診断患者での分析では、新生児期発症の重症型メチルマロン酸血症患児では、遊離カルニチンの低下傾向があり、プロピオニルカルニチン濃度だけでは重症度の判断は困難であり、本法でのメチルマロン酸濃度が重症度判定のよい指標となるこ

とが明らかとなった。同一のスクリーニング指標を使用するプロピオン酸血症との鑑別だけでなく、重症度判定にも重要な検査と考えられた。研究期間中にもメチルマロン酸血症患者がこの方法により迅速に発見され、B12 反応型患者では新生児期発症であった例も、早期治療により障害無く順調に生育している。

(7)カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ-II 欠損症スクリーニング指標とカットオフ設定：既診断例などの保存新生児期濾紙血などの分析データが更に追加された。特に、研究期間中に見逃し例が発生した。これまでのスクリーニング指標は、C16 アシルカルニチン (C16 と略記) 濃度、C18:1 濃度と、 $(C16+C18:1)/C2$ 比を組み合わせたものであったが、C16 アシルカルニチン濃度のカットオフ値を低く設定し、 $(C16+C18:1)/C2$ 比を優先指標とする必要が明らかになった。この指標による陽性者についての精密検査は、遺伝子解析も組み合わせたものとしていく必要があり、今後の検討が必要である。

(8)脂肪酸酸化異常症の再採血検査：出生後異化亢進状態の改善に伴い、スクリーニング指標が低下していく脂肪酸酸化異常症においては、再採血検査は血清中アシルカルニチン分析を実施していく必要がある。この直接精密検査を実施する暫定基準を設定した。研究機関においてもこの方法が実施され、患者診断につながっている。ただし、特にカルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ-II 欠損症においては、血清での分析によっても判定が難しい例も考えられ、診断確定には遺伝子解析や酵素活性測定を実施する必要が想定され、今後の検討課題である。

(9)末梢リンパ球を用いた脂肪酸酸化能試験：ヘパリン加血から分取したリンパ球に安定同位体標識パルミチン酸を負荷し、細胞内で代謝されていく過程を細胞内標識アシルカルニチンの MS/MS 分析により評価する方法を新規に開発した。分取されるリンパ球数にばらつきが大きく、細胞内標識アシルカルニチン濃度の絶対値を用いると判定が困難であったので、代謝されていく標識アシルカルニチンの濃度比を用いて判定を行ったところ、各々の脂肪酸酸化異常症の代謝異常部位に対応した比の偏位が観察された。カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ-II 欠損症では、負荷された標識パルミチン酸がミトコンドリア内で代謝されて生じる標識 C16 アシルカルニチンが蓄積し、標識 C16/標識 C14 比が上昇していた。この上昇度は臨床症状の重症度と相関しているように見え、軽症型患者ではこの上昇が軽度であった。同

様に、極長鎖アシル CoA 脱水素酵素欠損症では標識 C14:1/標識 C12 比が上昇し、中鎖アシル CoA 脱水素酵素欠損症では標識 C8/標識 C6 比が上昇していた。これらのいずれの疾患においても、標識 C2/標識 C16 が低下しており、脂肪酸酸化能が低下していることを示していた。この方法は 2-3ml の全血で検査が可能であり、MS/MS 機器があれば簡便に実施できるので、比較的多数の精密検査にも対応できる。欠点としては、軽症例での判定の精度が充分でないことがあり、今後の検討課題である。

(10)対象疾患の再設定：対象疾患は多くが希少疾患であり、これまでの試験研究で 1 例も発見されていない疾患も存在する。試験研究での成果や、世界的規模での知見から、現段階では正規の対象疾患とはならないとされた 9 疾患のうち、高チロシン血症 1 型、アルギニン血症、3-ケトチオラーゼ欠損症の発見例はない。アルギニン血症は治療の確実性に疑問がある。3-ケトチオラーゼ欠損症はわが国で診断されている患者はほとんどが軽症例であり、スクリーニング指標値は低値であったため、スクリーニングでの検出は困難と考えられる。グルタル酸尿症 2 型患者は試験研究で発見されているが、軽症例を除き治療効果が不十分で死亡例が存在する。これに対し、カルニチントランスポータ異常症（全身性カルニチン欠乏症）については、見逃し例の存在がオーストラリアから報告されていたため“検討段階”とされたが、この 2, 3 年の間に試験研究で患者発見が相次いでいる。発見患者についてはカルニチン補充治療が効果的であり、スクリーニングする意義は大きい。ただし、母親が患者であることが新生児のスクリーニング陽性につながるため、診断確定においては母親への説明と同意が必要であろう。更にカルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ-II 欠損症はわが国でも乳幼児突然死を来している疾患であるため、検査指標の精度を高めることにより、正規の対象疾患にできるよう検討が必要である。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 13 件)

- ① Shigematsu Y, Hata I, Tajima G: Useful second-tier tests in expanded newborn screening of isovaleric acidemia and methylmalonic aciduria. *J Inher Metab Dis*. 査読有, 33(Suppl.2); S283-288, 2010
- ② Shirao K, Okada S, Tajima G, Tsumura M, Hara K, Yasunaga S, Ohtsubo M, Hata I,

Sakura N, Shigematsu Y, Takihara Y, Kobayashi M: Molecular pathogenesis of a novel mutation, G108D, in short-chain acyl-CoA dehydrogenase identified in subjects with short-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. *Hum Genet*. 査読有, 127(6): 619-628, 2010.

- ③ Tsuburaya R, Sakamoto O, Arai N, Kobayashi H, Hasegawa Y, Yamaguchi S, Shigematsu Y, Takayanagi M, Ohura T, Tsuchiya S: Molecular analysis of a presymptomatic case of carnitine palmitoyl transferase (CPT I) deficiency detected by tandem mass spectrometry newborn screening in Japan. *Brain Dev* 査読有, 32(5): 409-411, 2010.
- ④ 重松陽介, 畑郁江：先天代謝異常症研究アップデート タンデムマスによる新生児マススクリーニング. *小児内科*. 査読無, 42(7) ; 1200-1204, 2010
- ⑤ 但馬剛, 佐倉伸夫, 津村弥来, 宇都宮朱里, 原圭一, 白尾謙一郎, 岡田賢, 西村裕, 小野浩明, 中常千代美, 渡川美弥子, 吉井千代子, 濱川以行, 畑郁江, 重松陽介: 広島県におけるタンデムマス新生児スクリーニング 10 年間の経験. *日本マス・スクリーニング学会誌*. 査読有, 20(3):217-222, 2010.
- ⑥ 高野智子, 重松陽介, 八木麻理子, 竹島泰弘, 田尻仁, 松尾雅文: 保存ガスリーろ紙血にて脂肪酸代謝異常症が判明した 1 才女児突然死の一例. *日本小児救急医学会雑誌*. 査読有, 9(1) ; 58-61, 2010.
- ⑦ Purevsuren J, Kobayashi H, Hasegawa Y, Mushimoto Y, Li H, Fukuda S, Shigematsu Y, Fukao T, Yamaguchi S: A novel molecular aspect of Japanese patients with medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency (MCADD): c.449-452delCTGA is a common mutation in Japanese patients with MCADD. *Mol Genet Metab*, 査読有, 96(2):77-79, 2009.
- ⑧ 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* 査読有, 97(1): 21-26, 2009.
- ⑨ 七條光市, 梅本多喜子, 杉本真弓, 松浦里, 東田栄子, 渡邊力, 中津忠則, 吉田哲也, 内藤悦郎, 重松陽介, 平岡政弘: 短鎖 3-ヒドロキシアシル-CoA 脱水素酵素欠損症と遺伝子診断した 1 例. *日本小児科学会雑誌*. 査読有, 113(11) : 1705-

1710. 2009.
- ⑩ 重松陽介, 畑 郁江: 非誘導体化試料調製によるタンデムマス・スクリーニング. 日本マス・スクリーニング学会誌. 査読有、19(1):11-17, 2009.
 - ⑪ 小野浩明, 但馬剛, 佐倉伸夫, 重松陽介: タンデムマス新生児スクリーニングの尿素サイクル異常症に対する有用性-OTC欠損症を中心として-. 日本マス・スクリーニング学会誌. 査読有、19(1):29-32, 2009.
 - ⑫ Tajima G, Sakura N, Shirao K, Okada S, Tsumura M, Nishimura Y, Ono H, Hasegawa Y, Hata I, Naito E, Yamaguchi S, Shigematsu Y, Kobayashi M.: Development of a new enzymatic diagnosis method for very-long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency by detecting 2-hexadecenoyl-CoA production and its application in tandem mass spectrometry-based selective screening and newborn screening in Japan. *Pediatr Res*. 査読有、64(6):667-72, 2008.
 - ⑬ 重松陽介, 畑 郁江, 七條光市, 吉田哲也, 内藤悦雄: タンデムマス・スクリーニングでの短鎖3ヒドロキシシアシル CoA 脱水素酵素欠損症発見の問題点. 日本マス・スクリーニング学会誌. 査読有、18(3):41-46, 2008.

[学会発表] (計31件)

- (1) Bijarnial S, Puri RD, Saxena R, Ramachandran V, Verma J, Shigematsu Y, Yamaguchi S, Verma IC: Biochemical and molecular diagnosis of Organic Acidurias – Experience at Sir Ganga Ram Hospital. The annual meeting of Indian Academy of Pediatrics. 2011. 1. 18. New-Dehli. India.
- (2) 重松陽介, 畑郁江, 但馬剛, 長谷川有紀, 山口清次, 大竹明: 死亡例胆汁アシカルニチン分析による脂肪酸・有機酸代謝異常症化学診断の試み. 第52回日本先天代謝異常学会. 2010. 10. 22. 大阪.
- (3) 原圭一, 但馬剛, 白尾謙一郎, 佐倉伸夫, 畑郁江, 重松陽介: 当科で診断した中鎖アシル CoA 脱水素酵素 (MCAD) 欠損症について. 第52回日本先天代謝異常学会. 2010. 10. 22. 大阪.
- (4) 重松陽介, 畑郁江, 但馬剛, 長谷川有紀, 武田良淳, 大竹明: 乳幼児突然死例の剖検時採取胆汁中アシカルニチン分析. 第35回日本医用マスペクトル学会. 2010. 9. 9. 名古屋市
- (5) 重松陽介: ESI-MS/MS 新生児代謝異常症マスキングと周辺分析手法 (学会賞受賞講演). 第35回日本医用マスペクトル学会. 2010. 9. 9. 名古屋市.
- (6) 重松陽介, 畑郁江: タンデムマススクリ

- ーニング二次検査法としての GC/MS によるろ紙血中メチルマロン酸分析 (第2報). 第37回日本マス・スクリーニング学会. 2010. 8. 28. 横浜市.
- (7) 重松陽介, 畑郁江, 田久保憲行, 内藤悦雄: タンデムマススクリーニングにおけるシトルリン血症 I 型軽症例とシトルリン欠損症との鑑別. 第37回日本マス・スクリーニング学会. 2010. 8. 29. 横浜市
 - (8) Shigematsu Y: MS/MS screening pilot study in Japan – results and perspective. The 1st Asian Congress for Inherited Metabolic Diseases. 2010, 3. 9. Fukuoka, Japan.
 - (9) Shigematsu Y, Hata I: Useful methods for second-tier analysis in newborn screening of isovaleric acidemia and methylmalonic acidemia by tandem mass spectrometry. 7th International and Latin American Congress of Inborn Errors of Metabolism and Neonatal Screening. 2009, 12. 8. Cancun, Mexico
 - (10) 重松陽介: タンデムマス・スクリーニングにおける対象疾患とそのスクリーニング法. 第51回日本先天代謝異常学会. 2009. 11. 6. 東京
 - (11) 山本晶子, 松本志郎, 岩井正憲, 三淵浩, 遠藤丈夫, 重松陽介, 但馬剛: 日齢2に心室細動で発症し救命できた VLCAD 欠損症の1例. 第51回日本先天代謝異常学会. 2009. 11. 5. 東京
 - (12) 白尾謙一郎, 但馬剛, 佐倉伸夫, 畑郁江, 重松陽介: SCAD 欠損症の pathogenesis の検討. 第51回日本先天代謝異常学会. 2009. 11. 5. 東京.
 - (13) 金澤正樹, 加藤いずみ, 眞山義民, 村山圭, 長坂博範, 高柳正樹, 坂本修, 松原洋一, 重松陽介: 一過性の高トリグリセリド血症を呈したカルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ II 欠損症の1例. 第51回日本先天代謝異常学会. 2009. 11. 5. 東京.
 - (14) 重松陽介, 畑郁江, 但馬剛, 内藤悦雄, 大浦敏博: 重水標識脂肪酸負荷後の末梢リンパ球中アシカルニチン分析による脂肪酸酸化異常症診断法の検討 (第2報). 第51回日本先天代謝異常学会. 2009. 11. 5. 東京.
 - (15) 重松陽介, 畑郁江, 稲岡一考, 野町祥介, 石毛信之: タンデムマ・スクリーニングにおける対象疾患診断過程における進展. シンポジウム「MSの応用: 毒性評価から個別化医療まで」. 第34回日本医用マスペクトル学会. 2009. 9. 11. 大阪市.
 - (16) 重松陽介, 畑 郁江: タンデムマススクリーニング二次検査法としての GC/MS によるろ紙血中メチルマロン酸分析. 第36回日本マス・スクリーニング学会. 2009. 8. 22. 札幌市
 - (17) 重松陽介, 畑 郁江: パイロットスタ

- ディから見たタンデムマス新生児スクリーニングの重要性と今後の課題. シンポジウム「タンデムマスによる新生児スクリーニングシステムの全国展開-採血から検査、精査、診断、治療システムの基盤整備に何が必要か-」. 第36回日本マス・スクリーニング学会. 2009. 8. 21 札幌市
- (18) 渡辺倫子, 鈴木恵美子, 原田正平, 加藤忠明, 松井陽, 福士勝, 鈴木健, 山上祐次, 小田切正昭, 安片恭子, 石山洋, 稲岡一考, 重松陽介, 小林弘典, 田崎隆二. タンデムマススクリーニングにおける制度管理の検討 (第2報). 第36回日本マス・スクリーニング学会. 2009. 8. 22. 札幌市.
- (19) 但馬剛, 佐倉伸夫, 津村弥来, 原圭一, 白尾謙一郎, 岡田賢, 西村裕, 小野浩明, 中常千代美, 渡川美弥子, 吉井千代子, 濱川以行, 畑郁江, 重松陽介: 広島県におけるタンデムマス新生児スクリーニング 10年間の経験. 第36回日本マス・スクリーニング学会. 2009. 8. 22. 札幌市.
- (20) 小林弘典, 長谷川有紀, 虫本雄一, 山口清次, 重松陽介: タンデムマスによる新生児マス・スクリーニング発見例と発症後診断例の臨床像の検討. 第112回日本小児科学会学術集会. 2009. 4. 18. 奈良市
- (21) 松浦範夫, 人見敏明, 原田浩二, 重松陽介, 小泉昭夫: 全身性カルニチン欠損症に認められた splicing 異常. 第79回日本衛生学会学術総会. 2009. 3. 28. 東京
- (22) 重松陽介, 畑郁江: イソ吉草酸血症: 発症後診断、出生前診断からタンデムマス・スクリーニングまで. 第29回北陸臨床遺伝研究会. 2008. 11. 15. 福井.
- (23) 重松陽介, 畑郁江, 但馬剛, 内藤悦郎: 重水素標識脂肪酸負荷後の末梢リンパ球中アシルカルニチン分析による脂肪酸酸化異常症診断法の検討. 第50回日本先天代謝異常学会. 2008. 11. 8. 米子.
- (24) 重松陽介, 畑郁江, 金岡裕夫: タンデムマススクリーニング発見イソ吉草酸血症の低カルニチン血症と治療. 第50回日本先天代謝異常学会. 2008. 11. 8. 米子.
- (25) 重松陽介, 畑郁江: 重水素標識脂肪酸負荷後のリンパ球内アシルカルニチン代謝. 第33回日本医用マススペクトル学会. 2008. 9. 26. 東京
- (26) 重松陽介: 多施設タンデムマス・スクリーニングの実績と検討課題. 第33回日本医用マススペクトル学会. 2008. 9. 26. 東京
- (27) Shigematsu Y, Hata I, Tanaka Y, Shichijo K, Umemoto T, Nakatsu T, Yoshida T, Naito E: Short-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase (SCHAD) deficiency and newborn screening by tandem mass spectrometry. The 2008 SSIEM annual symposium. 2008. 9. 4. Lisboa, Portugal.

- (28) 重松陽介, 畑郁江, 内藤悦郎, 但馬剛, 小林圭子: タンデムマス・スクリーニングにおけるシトリン欠損症スクリーニング指標の検討 (第2報). 第35回日本マス・スクリーニング学会. 2008. 8. 30. 松江.
- (29) 重松陽介, 畑郁江, 七條光市, 梅本多喜子, 杉本真弓, 松浦里, 東田栄子, 渡邊力, 中津忠則, 吉田哲也, 内藤悦郎: 短鎖3ヒドロキシシアシル CoA 脱水素酵素 (SCHAD) 欠損症とタンデムマス・スクリーニング指標. 第35回日本マス・スクリーニング学会. 2008. 8. 30. 松江.
- (30) Shigematsu Y: Applications of tandem mass spectrometry to newborn screening, high risk screening, and metabolic study. Beijing Symposium for Inherited Metabolic Disorders 2008. 2008, 5. 20. Beijing, China.
- (31) Shigematsu Y: Newborn screening by tandem mass spectrometry to change traditional screening system in Japan. in Expanded Newborn Screening using Tandem Mass Spectrometry. The 15th Convention for The Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies. 2008 5. 22. Nagoya, Japan.

[図書] (計3件)

- ① 重松陽介, 他, 診断と治療社、脂肪酸代謝異常症: 小児の治療指針. 小児科診療、2010、497-498
- ② 重松陽介, 他, 診断と治療社、脂肪酸代謝異常症(β 酸化系): Meet the Expert, 症例から学ぶ先天代謝異常症(日本先天代謝異常学会: 編集)、2009、130-131
- ③ 重松陽介, 他, 医学書院、有機酸代謝異常症, 小児科学、2008、455-459

[産業財産権]

○出願状況 (計0件)

○取得状況 (計0件)

[その他]

ホームページ等

<http://www.med.u-fukui.ac.jp/SHOUNI/Screening/Scr0A.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

重松 陽介 (SHIGEMATSU YOSUKE)

福井大学・医学部・教授

研究者番号: 80162593

(2) 研究分担者

畑 郁江 (HATA IKUE)

福井大学・医学部・助教

研究者番号: 50251997