

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 6 日現在

機関番号：13401

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23591490

研究課題名(和文) タンデムマススクリーニングの高精度化に寄与する関連分析法の開発と有用性の実証

研究課題名(英文) Development of useful second-tier tests for 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

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円、(間接経費) 1,200,000円

研究成果の概要(和文)：タンデムマススクリーニング全国実施にあわせ、スクリーニング指標とそのカットオフ値の妥当性を保証するための精度管理法を検討し、旧来の指標での偽陰性例を回避し、偽陽性率を減じるために、CPT-2欠損症やメチルマロン酸血症を中心として新たな指標を開発した。更に、偽陰性回避で生じる再採血率増加を防ぐために、有機酸代謝異常症スクリーニングでは、初回濾紙血を用いた新たな二次検査法として濾紙血中有機酸高感度測定法を開発した。脂肪酸酸化異常症スクリーニングでは、精密検査法として血清でのアシルカルニチン分析の診断精度を実証し、また末梢リンパ球を用いた脂肪酸酸化能検査法を改良しCPT-1欠損症診断にも対応した。

研究成果の概要(英文)：As nation-wide newborn screening for inherited metabolic disorders using tandem mass spectrometry has been recently started in Japan, and distributions of measured screening marker values in dried blood spots of healthy newborns vary considerably among screening laboratories, the importance of quality assurance system has been recognized. In order to minimize false negative cases, we have adjusted the cut-off values for conventional markers and new markers for CPT2 deficiency and methylmalonic acidemia among laboratories. We also have developed the serum acylcarnitine analysis to the cases positive for fatty acid oxidation disorders, in combination with the fatty acid oxidation test using lymphocytes and tandem mass spectrometry, and the new methods to measure organic acids in dried blood spots by gas chromatography-mass spectrometry for the diagnosis of B12-responsive methylmalonic acidemia, propionic acidemia, isovaleric acidemia, glutaric acidemia and maple syrup urine disease.

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

新しい新生児代謝異常症マススクリーニングである“タンデムマス・スクリーニング”を全国で実施することを目指した試験研究が1997年に福井大学小児科で開始され、10年以上継続されてきていたが、対象疾患が希少疾患であるため、スクリーニングのためのカットオフ値の設定などにおけるスクリーニング精度については未だ不十分であった。即ち、見逃しを無くするためにはカットオフ値を充分低くする必要はあるが、そうすると偽陽性率が高くなり、再採血検査が増加することにより、新生児の家族に無用の不安を与えることになる。このためには、初回濾紙血を用いた精度の高い二次検査を行い、偽陽性を限りなく少なくする必要はある。既に研究者らは、初回濾紙血中イソバレリルグリシン濃度をタンデムマス法で測定する二次検査法を開発し、抗生剤投与によるイソ吉草酸血症偽陽性をゼロにすることに成功していた。また、同様に、初回濾紙血中メチルマロン酸濃度をガスクロマト質量分析法(GC/MS)で測定する二次検査法を開発し、メチルマロン酸血症偽陽性率を低減することに成功していた。

これらの取り組みにもかかわらず、対象疾患の病態の特性に基づく偽陰性/偽陽性の問題はさらに解決すべき課題として残されており、カットオフ値の調整や、あるいは新たなスクリーニング指標の開発が待たれる状態であった。また、脂肪酸酸化異常症スクリーニング陽性者の診断には酵素活性測定や遺伝子解析が必要であるが、陽性例が多いため、これらの最終診断の前に簡便な精密検査が求められていた。

2. 研究の目的

(1)更に多くの新生児でタンデムマス・スクリーニング分析を行い、偽陰性や偽陽性の発生状況を調査し、既に採用されているスクリーニング指標のカットオフ値の妥当性を検証する。偽陰性が発生した場合には、確実にスクリーニング出来るようなカットオフ値に変更したり、また、新たなスクリーニング指標を開発する。

(2)偽陽性率の高い対象疾患について、初回濾紙血を用いた新たな二次検査法を開発する。

(3)脂肪酸酸化異常症スクリーニング陽性者に対する簡便な精密検査法を開発する。

3. 研究の方法

(1)試験研究での偽陰性や偽陽性の発生状況について、試験研究参加検査機関を通じて情報を収集した。健常新生児における分析データの統計解析を通じ、スクリーニング指標のカットオフ値を評価し、偽陰性例での測定値を検証した。

(2)GC/MSを用いて濾紙血中有機酸を分析し、対象疾患の診断に利用可能な検査精度かどうか検討し、患児の濾紙血を分析し有用性を

検証した。分析機器は、サーモクエスト社製 FocusDSQ ガスクロマトグラフィー質量分析計(GC/MS)にオートサンプラーAS3000を接続して使用した。また、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。

(3)新生児の末梢血からリンパ球を分離して脂肪酸酸化能を評価出来るシステムを、API4000 MS/MS で更に検討した。

4. 研究成果

(1)検査施設間での測定値差と偽陰性例の存在への対応:この3年間の研究期間において、タンデムマススクリーニングは試験研究から全国実施へと進展したが、スクリーニング実施検査施設での濾紙血中スクリーニング指標物質の測定値には明らかな差があることが判明し、カットオフ値については検査施設毎の測定値分布に対応して補正する必要があった。

この間に、試験研究での偽陰性例が2件存在した。1例はCPT-2欠損症であり、もう1例はB12反応型メチルマロン酸血症であった。

CPT-2欠損症については、タンデムマススクリーニング全国実施にあたり、CPT-2欠損症が一次対象疾患とならなかったことなどにより新生児期にCPT-2欠損症と診断されず、乳児期早期に突然死した例が複数あった。このような状況に対して、新たな精度の高いスクリーニング指標である比 $[(C16+C18:1)/C2]$ とそのカットオフ値を設定し、健常新生児での値の分布と患者での値とを比較検討し、有用であることを示し、関連学会で発表した。これにより、CPT-2欠損症を一次対象疾患とする自治体が増加しており、実際にこの指標によるCPT-2欠損症患児診断の実績もある。

B12反応型メチルマロン酸血症については、特に“ホモシスチン尿を伴うメチルマロン酸血症”であるCbl-C、Cbl-D、Cbl-F型においてメチオニン値が低下することを踏まえ、新しいスクリーニング指標 $[C3/Met]$ とそのカットオフ値を設定し、同様の病態を呈するB12欠乏症新生児の濾紙血分析を行うことなどで有用性を検証し、関連学会で発表した。学会誌にも掲載される予定である[論文]

CPT-1欠損症は一次対象疾患であり、試験研究中に診断された患児のデータや検査施設での健常新生児測定値の分布などを基に、スクリーニング指標について検証を行い、学会誌に発表した[論文]

(2)GC/MSを用いた濾紙血中有機酸分析:濾紙血中プロピオニルカルニチン上昇例における濾紙血中メチルマロン酸・3-ヒドロキシプロピオン酸濃度の高感度測定法を開発し、B12反応型メチルマロン酸血症診断に有用であるだけでなく、濾紙血中3-ヒドロキシプロピオン酸濃度高感度測定が軽症型を含めたプロピオン酸血症の化学診断に利用出来る

ことを明らかにし、関連学会で発表した。

また、濾紙血中メチルマロン酸濃度測定では、健常児では1nmol/ml以下、B12欠乏症児や最軽症型（良性）メチルマロン酸血症では1-10nmol/ml、B12反応型メチルマロン酸血症では20-200nmol/ml、ムターゼ欠損症では200nmol/mlといった血中メチルマロン酸濃度の疾患別分布の特徴を明らかにできた。

グルタル酸血症1型スクリーニングにおける濾紙血中グルタル酸濃度高感度測定法や、メープルシロップ尿症スクリーニングにおける濾紙血中分枝鎖2-ヒドロキシ酸濃度の高感度測定法も開発し、C5-DCカルニチンやバリン・ロイシン軽度上昇による偽陽性率を減少させる目的で有意義であることも関連学会で発表した。

(3)MS/MSによる末梢血リンパ球脂肪酸酸化能評価：既に開発していた末梢リンパ球を用いたMS/MSによる脂肪酸酸化能試験について、軽症型患者の評価が困難であったCPT-2欠損症について、末梢リンパ球の細胞数の必要量や評価指標などについて検討を行い、至適条件を明らかにして関連学会で発表した。

また、CPT-1欠損症についても、負荷する標識脂肪酸の種類を検討し、中鎖と長鎖の脂肪酸を同時負荷する試験を追加して、長鎖脂肪酸負荷のみの変化と比較することで診断を確実にすることが出来ることも明らかにした。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計12件)

重松陽介, 畑郁江, 林泰平, 小野浩明, 但馬剛: 二次検査法と組み合わせるメチルマロン酸血症・プロピオン酸血症のタンデムマス・スクリーニング指標の検討. 日本マス・スクリーニング学会誌. 査読有, 24(1);57-64, 2014.

Fujisawa D, Nakamura K, Mitsubuchi H, Ohura T, Shigematsu Y, Yorifuji T, Kasahara M, Horikawa R, Endo F.: Clinical features and management of organic acidemias in Japan. J Hum Genet. 査読有, 58(12):769-742.2013. doi:10.1038/jhg.2013.97.

Tokuriki S, Hayashi H, Okuno T, Yoshioka K, Okazaki S, Kawakita A, Ohta G, Hata I, Shigematsu Y, Ohshima Y.: Biotin and carnitine profiles in preterm infants in Japan. Pediatr Int. 査読有, 55(3): 342-5. 2013. doi:10.1111/ped.12053.

Kobayashi Y, Ishikawa N, Tsumura M, Fujii Y, Okada S, Shigematsu Y, Kobayashi M. Acute severe encephalopathy related to human herpesvirus-6 infection in a patient with carnitine palmitoyl-transferase 2 deficiency carrying thermolabile variants. Brain Dev. 査読有, 35(5):449-53.2013. doi:10.1016/j.graindev.2012.06.013.

Yamamoto A, Nakamura K, Matsumoto S, Iwai M, Shigematsu Y, Tajima G. VLCAD deficiency in a patient who recovered from ventricular fibrillation, but died suddenly of a respiratory syncytial virus infection. Pediatr Int. 査読有, 55(6):775-778.2013 doi:10.1111/ped.12111.

重松陽介. 新生児タンデムマス・スクリーニングの全国的導入の意義. 日本小児科学会雑誌. 査読有, 117(11): 1728-1736. 2013.

重松陽介, 畑郁江, 伊藤順庸, 新井田要, 但馬剛, 田崎隆二, 新宅治夫, 小林弘典, 大浦敏博. カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ-I欠損症のスクリーニング指標の妥当性の検討. 日本マス・スクリーニング学会誌. 査読有, 23(1);93-97. 2013.

Kasahara M, Sakamoto S, Kanazawa H, Karaki C, Kakiuchi T, Shigeta T, Fukuda A, Kosaki R, Nakazawa A, Ishige M, Nagao M, Shigematsu Y, Yorifuji T, Naiki Y, Horikawa R. Living-donor liver transplantation for propionic acidemia. Pediatr Transplant. 査読有, 2012 16(3):230-4,2012. doi: 10.1111/j.1399-3046.2011.01607.x.

花井潤師, 野町祥介, 高橋広夫, 三觜雄, 佐々木純子, 磯部充久, 石毛信之, 穴澤昭, 安片恭子, 木下洋子, 山上祐次, 酒本和也, 田崎隆二, 小林弘典, 山口清次, 重松陽介: タンデムマス・スクリーニングのカットオフ値 各指標の施設間差の検討. 日本マス・スクリーニング学会誌. 22(1);49-60. 2012.

重松陽介, 畑郁江, 稲岡一孝: タンデムマススクリーニングにおける標準的非誘導体化分析法. 日本マススクリーニング学会誌. 21(3); 207-212, 2011.

志賀健太郎, 堤晶子, 菊池信行, 重松陽介, 山口清次: 新生児期に一過性にグルタル酸尿症 II 型の臨床症状並びに検査所見を呈した一例. 日本マス・スクリーニング学会誌. 21(1); 55-58, 2011.

大浦敏博, 呉繁夫, 菊地敦生, 坂本修, 重松陽介, 岡野善行, 小林圭子, 佐伯武頼: シトリン欠損症マススクリーニングの可能性. 日本先天代謝異常学会雑誌. 27(1); 42-45, 2011.

〔学会発表〕(計33件)

(1)Shigematsu Y: Screening for IEMs via TMS - practical aspects. International Conference on Inborn Errors of Metabolism & The 2nd National Conference of ISiEM. 2013.4.3. New Delhi, India.

(2)Shigematsu Y: Citrin deficiency. International Conference on Inborn Errors of Metabolism & The 2nd National Conference of ISiEM. 2013.4.4. New Delhi, India.

(3)原圭一, 津村弥来, 香川礼子, 岡田賢,

但馬剛, 佐倉伸夫, 畑郁江, 重松陽介, 小林正夫: CPT2 欠損症を生後 5 日目の採血で診断することの難しさ. 第 40 回日本マス・スクリーニング学会. 2013.8.23.大阪.

(4)小野浩明, 但馬剛, 重松陽介, 畑郁江, 原圭一, 佐倉伸夫, 吉井千代子, 森岡千代美, 阪本直美: タンデムマス新生児スクリーニングで陽性とならず, 1 歳時ノロウイルス感染を契機に発症したビタミン B12 反応性メチルマロン酸血症の 1 例. 第 40 回日本マス・スクリーニング学会. 2013.8.23.大阪.

(5)重松陽介, 畑郁江, 林泰平, 小野浩明, 但馬剛: 二次検査法と組み合わせたタンデムマス・スクリーニング指標の検討. 第 40 回日本マス・スクリーニング学会. 2013.8.23.大阪.

(6)但馬剛, 松本裕子, 津村弥来, 香川礼子, 岡田賢, 原圭一, 佐倉伸夫, 畑郁江, 重松陽介, 阪本直美, 森岡千代美, 吉井千代子: マス・スクリーニング陽性例への対応-精査来診から確定診断まで. 第 40 回日本マス・スクリーニング学会. 2013.8.23.大阪.

(7)Shigematsu Y, Hata I, Tajima G: Secondary carnitine deficiency in patients with fatty acid oxidation disorders during acute crisis. The 2nd Asian Congress for Inherited Metabolic diseases. 2012,4.2. Soul, Korea.

(8)Shigematsu Y, Hata I, Tajima G: Mass spectrometry in newborn screening of fatty acid oxidation disorders - diagnostic approach using lymphocytes. 19th International Mass Spectrometry Conference. 2012.9.18. Kyoto, Japan.

(9)花井潤師, 野町祥介, 高橋広夫, 佐々木泰子, 佐々木純子, 磯部充久, 石毛信之, 穴澤昭, 安片恭子, 木下洋子, 山上祐次, 酒本和也, 田崎隆二, 小林弘典, 山口清次, 重松陽介: タンデムマス・スクリーニングの標準化に向けて -対象疾患スクリーニング指標標準化のための評価法-. 第 39 回日本マス・スクリーニング学会学術集会. 2012,8.24.東京.

(10)但馬剛, 津村弥来, 香川礼子, 宇都宮朱里, 原圭一, 岡田賢, 佐倉伸夫, 畑郁江, 重松陽介: VLCAD 欠損症の新生児スクリーニング: 確定検査実施例からの考察. 第 39 回日本マス・スクリーニング学会学術集会. 2012,8.25.東京.

(11)重松陽介, 畑郁江, 伊藤順庸, 新井田要, 但馬剛, 田崎隆二, 新宅治夫, 小林弘典, 大浦敏博: CPT-1 欠損症のスクリーニング指標の妥当性の検討. 第 39 回日本マス・スクリーニング学会学術集会. 2012,8.24.東京.

(12)重松陽介, 畑郁江: タンデムマス時代での GC/MS 臨床応用の再検討. シンポジウム「タンデムマス・スクリーニングにおける GC/MS 分析の意義とピットフォール」. 第 37 回日本医用マススペクトル学会年会. 2012,10.25.名古屋.

(13)山本重則, 眞山義民, 柿沼宏明, 重松陽介, 高柳正樹, 剣持敬: 末期腎不全を呈した 26 歳メチルマロン酸血症男性患者に対する生体腎移植の経験. 第 54 回日本先天代謝異常学会・第 11 回アジア先天代謝異常症シンポジウム. 2012.11.16.岐阜.

(14)重松陽介, 畑郁江, 但馬剛, 金澤正樹: 長鎖脂肪酸酸化異常症患者における二次性カルニチン欠乏. 第 54 回日本先天代謝異常学会・第 11 回アジア先天代謝異常症シンポジウム. 2012.11.17.岐阜.

(15)Gupta D, Bijarnia-Mahay S, Saxena R, Kohli S, Ruri RD, Verma J, Shigematsu Y, Yamaguchi S, Deb R, Verma IC: Genotype-phenotype correlation in Indian patients with maple syrup urine disease. 第 54 回日本先天代謝異常学会・第 11 回アジア先天代謝異常症シンポジウム. 2012.11.16.岐阜.

(16)Bijarnia-Mahay S, Verma J, Sharma S, Movva S, Saxena R, Kohli S, Ramachandran V, Kotecha U, Ruri RD, Shigematsu Y, Yamaguchi S, Verma IC: Clinical, biochemical and molecular characterization of biotinidase deficiency in patients from Indian subcontinent. 第 54 回日本先天代謝異常学会・第 11 回アジア先天代謝異常症シンポジウム. 2012.11.16.岐阜.

(17)原圭一, 但馬剛, 津村弥来, 細貝礼子, 岡田賢, 佐倉伸夫, 畑郁江, 重松陽介, 村山圭, 高柳正樹: 機能解析の結果, 正常以上の活性をもつと考えられる ACADM 変異. 第 54 回日本先天代謝異常学会・第 11 回アジア先天代謝異常症シンポジウム. 2012.11.17.岐阜.

(18)津村弥来, 香川礼子, 原圭一, 岡田賢, 但馬剛, 佐倉伸夫, 畑郁江, 重松陽介: VLCAD 欠損症患者で認めた同義置換の病的意義の検討. 第 54 回日本先天代謝異常学会・第 11 回アジア先天代謝異常症シンポジウム. 2012.11.17.岐阜.

(18)Shigematsu Y, Hata I, Tajima G: Evaluation of fatty acid oxidation defects using lymphocytes loaded with stable-isotope labeled fatty acid. Annual Symposium of the Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism. 2011,9.1. Geneva, Switzerland.

(19)秋葉靖, 沢田健, 玉置一智, 館野昭彦, 徳力周子, 林仁幸子, 重松陽介: ミルクアレルギー除去乳の投与中に認められたカルニチン欠乏およびピオチン欠乏, 至適な投与開始時期および補充量をめぐって. 第 56 回日本未熟児新生児学会学術集会. 2011,11.22.東京.

(20)重松陽介: タンデムマスを導入した新しい新生児マススクリーニング タンデムマス・スクリーニングの実際とピットフォール. 第 114 回日本小児科学会学術集会 2011.8.13.

東京

(21)重松陽介, 畑郁江, 但馬剛: タンデムマス・スクリーニングにおけるCPT-2欠損症偽陰性例とその対策. 第36回日本医用マススペクトル学会. 2011, 9.15. 大阪

(22)松井秀司, 武田さおり, 奈須康子, 武井理子, 松田光展, 武智信幸, 牧野道子, 和田恵子, 赤星恵子, 椎木俊秀, 舟橋満寿子, 鈴木康之, 重松陽介: 横紋筋融解症を生じた重症心身障害児(者)17症例の臨床的特徴の検討. 第53回日本小児神経学会総会. 2011, 5.21. 横浜.

(23)西尾夏人, 北野裕之, 上野康尚, 堀田成紀, 久保実, 重松陽介, 但馬剛: タンデムマススクリーニングで発見された中鎖アシルCoA脱水素酵素(MCAD)欠損症の1例. 第114回日本小児科学会学術集会. 2011, 8.13. 東京.

(24)岡野善行, 武田泰輔, 重松陽介, 但馬剛, 依藤亨, 小林圭子: タンデムマス法で発見・診断された疾患の問題点と遺伝子診断の有用性. 第114回日本小児科学会学術集会. 2011, 8.13. 東京.

(25)星野正也, 大竹明, 山崎太郎, 徳山研一, 山内秀雄, 雨宮伸, 増谷聡, 重松陽介, 長谷川有紀, 山口清次: 乳幼児突然死と脂肪酸代謝異常症 死後胆汁を用いたタンデムマス分析の有用性. 第114回日本小児科学会学術集会. 2011, 8.14. 東京

(26)重松陽介, 畑郁江, 但馬剛, 金澤正樹: タンデムマス・スクリーニングにおけるCPT2欠損症診断の困難性と対応. 第53回日本先天代謝異常学会. 2011, 11.25. 千葉市.

(27)山本晶子, 大崎琢磨, 松本志郎, 中村公俊, 三淵浩, 重松陽介, 但馬剛, 遠藤文夫: 日令2に心室細動で発症し究明することができたが, RSV感染症をきっかけに突然死したVLCAD欠損症の一例. 第53回日本先天代謝異常学会. 2011, 11.25. 千葉市.

(28)重松陽介: 分析精度及び診断治療体制の向上を目指して. シンポジウム「タンデムマス・スクリーニングの技術と臨床」. 第38回日本マス・スクリーニング学会. 2011, 10.28. 福井市.

(29)稲岡一考, 渡辺倫子, 原田正平, 重松陽介, 山口清次: 非誘導体化による分析法の標準化と精度管理. シンポジウム「タンデムマス・スクリーニングの技術と臨床」. 第38回日本マス・スクリーニング学会. 2011, 10.28. 福井市.

(30)但馬剛, 佐倉伸夫, 畑郁江, 重松陽介: 脂肪酸酸化異常症の急性発症例から治療を考える. シンポジウム「タンデムマス・スクリーニングの技術と臨床」. 第38回日本マス・スクリーニング学会. 2011, 10.28. 福井市.

(31)西尾夏人, 今西洋介, 岩崎秀紀, 白橋徹志郎, 南部旨利, 土市信之, 中田裕也, 北野裕之, 上野康尚, 堀田成紀, 久保実, 重松陽介, 但馬剛: タンデムマススクリーニングで発見さ

れた中鎖アシルCoA脱水素酵素(MCAD)欠損症の1例. 第38回日本マス・スクリーニング学会. 2011, 10.29. 福井市

(32)岡野善行, 武田泰輔, 重松陽介, 但馬剛, 依藤亨, 小林圭子, 人見敏明, 小泉昭夫, 酒本和也, 稲岡一考: タンデムマス法で発見・診断された疾患の問題点と遺伝子診断の有用性. 第38回日本マス・スクリーニング学会. 2011, 10.28. 福井市.

(33)今西洋介, 白橋徹志郎, 南部旨利, 西尾さやか, 土市信之, 中田裕也, 篠崎絵里, 北野裕之, 西尾夏人, 上野康尚, 堀田成紀, 久保実, 重松陽介, 小泉昭夫: 急性脳症を契機に明らかになった全身性カルニチン欠損症の一例. 第38回日本マス・スクリーニング学会. 2011, 10.29. 福井市.

〔図書〕(計7件)

重松陽介, 他: 先天代謝異常症のタンデムマス分析. 丹羽利充・野村文夫編: 医用質量分析ガイドブック. 2013, 66-71

重松陽介, 他: タンデムマス法の実際. appendix. 山口清次編: タンデムマス・スクリーニングガイドブック. 2013. 16-33.

重松陽介: 先天代謝異常症. 高山光男・早川滋雄・瀧浪欣彦・和田芳直編: 現代質量分析学. 2013. 359-372.

重松陽介, 畑郁江: カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ欠損. カルニチン/アシルカルニチントランスロカーゼ欠損. カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ欠損. 短鎖アシル-CoA脱水素酵素欠損症. 3-ヒドロキシアシル-CoA脱水素酵素欠損症. 先天代謝異常症候群(第2版)上. 2012. 510-512, 513-515, 516-519, 528-530, 531-534.

重松陽介: 3-ヒドロキシアシル-CoA脱水素酵素欠損症. 短鎖アシル-CoA脱水素酵素欠損症. イソ吉草酸血症. メバロン酸キナーゼ欠損症. 遠藤文夫編: 先天代謝異常ハンドブック. 2013. 82-83, 104-105, 136-137, 138-139.

重松陽介: タンデムマスによる代謝スクリーニング. 山口清次編: 有機酸代謝異常ガイドブック. 2011. 28-29.

重松陽介, 畑郁江: 有機酸代謝異常症・症例33. 日本先天代謝異常学会編: 先天代謝異常症 Diagnosis at a Glance. 2011. 99-101.

〔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

「タンデムマススクリーニング情報」

<http://www.med.u-fukui.ac.jp/SHOUNI/MSMSscreening/MSMSscreening.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・医学部附属病院・講師

研究者番号：50251997