アジア・アフリカ学術基盤形成事業
平成２１年度　実施計画書

１．拠点機関

日 本 側 拠 点 機 関 ：	鹿児島大学医歯学総合研究科
（ 中　国 ）拠点機関：	香港大学
（ベトナム）拠点機関：	国立小児病院
（ 韓　国 ）拠点機関：	ウルサン医科大学

２．研究交流課題名

（和文）：東アジアにおけるシトリン欠損症の診断・治療ネットワーク構築

（交流分野：　人類遺伝学　）

（英文）：Networking for Diagnosis and Treatment of Citrin Deficiency in East Asia

（交流分野：Human Genetics　）

研究交流課題に係るホームページ：http://www.kufm.kagoshima-u.ac.jp/~biochem1/

３．採用年度

平成 21 年度（ 1 年度目）

４．実施体制

日本側実施組織

拠点機関：鹿児島大学大学院医歯学総合研究科

実施組織代表者（所属部局・職・氏名）：大学院医歯学総合研究科・研究科長・松山隆美

コーディネーター（所属部局・職・氏名）：大学院医歯学総合研究科・准教授・小林圭子

協力機関：徳島文理大学・福井大学・大阪市立大学・信州大学

事務組織：鹿児島大学医歯学総合研究科等

（事務部長　総務課長　総務課課長代理　総務課予算係長　経理係長
契約係長　研究協力・倫理審査係）

鹿児島大学事務局

（研究国際部長　国際事業課長　国際事業課特任専門員　国際事業係
財務部財務課長　財務課課長代理　予算係）

相手国（地域）側実施組織（拠点機関名・協力機関名は、和英併記願います。）

（１）国（地域）名：中国

拠点機関：（英文）The University of Hong Kong

（和文）香港大学

コーディネーター（所属部局・職・氏名）：

（英文）Vice-Chancellor's Office・Vice-Chancellor and President, Professor・TSUI Lap-Chee

協力機関：（英文）Fujian Medical University

（和文）福建医科大学

（２）国（地域）名：ベトナム

拠点機関：（英文）National Hospital of Pediatrics

（和文）国立小児病院

コーディネーター（所属部局・職・氏名）：

（英文）Pediatric Division of Endocrinology-Metabolic-Genetics・Professor・NGUYEN Thu Nhan

協力機関：（英文）

（和文）

（３）国（地域）名：韓国

拠点機関：（英文）University of Ulsan College of Medicine

（和文）ウルサン医科大学

コーディネーター（所属部局・職・氏名）：

（英文）Department of Pediatrics, Medical Genetics Clinic & Laboratory・Professor・YOO Han-Wook

協力機関：（英文）

（和文）

５．全期間を通じた研究交流目標

シトリン欠損症は、まだまだ多くの謎に包まれ、解決すべき課題が多く残っている遺伝性疾患である。現在までに明らかにしている病態（成人発症 II 型シトルリン血症：CTLN2、新生児肝内胆汁うっ滞症：NICCD）以外に、てんかんなど精神神経疾患、膵炎、肝癌、高脂血症などの他疾患として診断されている可能性が高い。これまで CTLN2 は予後不良とされてきたが、疾患責任遺伝子 SLC25A13 の発見およびシトリンの機能解明により、その原因が明らかになってきた。すなわち、CTLN2 は iatrogenic disease（医原病：高アンモニア血症に対する現行治療法で症状の増悪化を招き、引き続き脳浮腫治療薬で危険な状態・早期死亡）になっていたと推察される。また、シトリン欠損症は、糖質を嫌い、蛋白質・脂質を多く含む食品を好む特異な食癖がある。一方、東アジア、特に中国・揚子江以南地域での保因者頻度は、40 人に１人と日本（65 人に１人）よりもはるかに高いが、これまで確定診断された患者数は非常に少ない。もし、食生活習慣など環境の違いで発症せずに過ごしているのであれば、より効果的な発症予防法が確立でき、多数診断している日本人症例の QOL に役立つ。しかし、東アジア諸国において、疾患概念が浸透していないことで、誤診・誤治療が行われ、原因不明疾患として処理されているとすれば、本事業での啓蒙活動と診断技術指導は非常に意義深いものになる。遺伝性疾患のシトリン欠損症では、診断そのものが１つの予防法であり、現在、変異遺伝子診断を確実に実践できる段階にきている。

本事業では、共同研究・研究者交流・セミナー開催などにより若手研究者の活性化を図り、国際研究協力体制を構築するとともに、中核的研究拠点としてアジアのみならず世界へ向けた情報発信を目指す。

６．前年度までの研究交流活動による目標達成状況

平成 21 年度から開始

７．平成２１年度研究交流目標

７－１　共同研究

１）SLC25A13 変異解析と頻度検索並びに拠点構築

ベトナムならびに中国北方地域における変異頻度を検索し、拠点ネットワークを構築する。

２）シトリン欠損症の患者発見と疾患の多様性検討

疾患の啓蒙活動と学会・論文発表などを通して、東アジア諸国における患者発見数の効率を上げ、各地域での疾患多様性の有無を検討する。

３）病態発症の分子機構と治療・予防法の開発

シトリン欠損症の病態特異的診断マーカーを検索する。これは、病態を把握することのみならず、内科的治療薬の有効性を判定するのに非常に重要である。

４）若手研究者の育成

中国あるいはベトナムから若干名の若手研究者を日本側拠点機関に招へいし、遺伝子

診断を中心とした技術指導を行う。

７－２　セミナー

セミナー開催 ： 中国と日本において、２つのセミナーを実施する予定である。

啓蒙活動、情報発信ならびに研究交流を図り、本事業推進の研究打合せを行う。

７－３　研究者交流（共同研究、セミナー以外の交流）

啓蒙活動と情報交換：中国で開催される研究会に参加し、AASPP セミナーとの共催実施に向けた交流を図る。

８．平成２１年度研究交流計画概要

８－１　共同研究

１）SLC25A13 変異解析と頻度検索

変異頻度検索では、特にベトナム南部地域のデータを得るために、国立感染症研究所・阿部ならびにホーチミン子供病院・HOANG Le Phuc との共同研究を強化することにより拠点構築の礎とする。さらに、ハノイ国立小児病院・NGUYEN Thu Nhan らと実施しているベトナム北部地域のデータと比較検討する。また一方、中国北方地域における変異頻度を検索する。

２）シトリン欠損症の患者発見と疾患の多様性検討

タンデムマスによるアミノ酸分析（福井大学）、化学分析（MILS インターナショナル）、変異遺伝子検索（鹿児島大学）、シトリン蛋白解析（大阪市立大学）などにより、患者確定診断の支援を行い、NICCD や CTLN2 患者数の実態把握に努める。

① NICCD 症例：ガラクトース・メチオニン・フェニルアラニンのいずれか単独あるいは複数が高値を示す新生児、タンデムマス解析でシトルリン高値を示す新生児、原因が同定されなかった遷延性黄疸、シトルリン血症を含む多種アミノ酸血症、低蛋白血症、低血糖症を呈する新生児・乳児を対象とする。

② CTLN2 症例：意識障害や異常行動など非定型的精神症状を呈する CTLN2 疑いの患者、あるいは全身倦怠感のある患者などを対象に、それぞれ精神科医および消化器内科・神経内科・外科医に依頼する。シトリン欠損症は、NICCD 罹患後、CTLN2 特有の症状がなくても、膵炎、高脂血症、肝癌などと診断されることもあるので、それらの疾患頻度と特徴を調査する。実際には、(i) 非ウイルス性肝癌患者、(ii) 原因不明の膵炎患者、(iii) 原因不明の高脂血症、NASH（非アルコール性脂肪肝炎）を含む脂肪肝患者なども対象にして、遺伝子診断およびシトリン蛋白検査を実施する。

疾患の啓蒙活動と学会・論文発表などを通して、東アジア諸国における患者発見数の効率を上げ、各地域での疾患多様性の有無を検討する。

３）病態発症の分子機構と治療・予防法の開発

シトリン欠損症の病態特異的診断マーカーを、血液あるいは尿サンプルを用いて検索する。これは、病態を把握することのみならず、ピルビン酸 Na などの内科的治療薬の有効性を判定するのに非常に重要である。さらに、ヒト疾患モデルマウスを用いて検討する。

４）若手研究者の育成

参加機関（特に、中国南部の福建省や広東省、あるいはベトナム）の若手研究者若干名を日本側拠点機関（鹿児島大学）に招へいし、診断技術指導と最新情報の提供を行い、活性化を図る。また一方では、日本側研究者を現地に派遣し、若手研究者を中心に、遺伝子解析法、タンパク検出法などの診断技術指導を行い、共同研究を図る。

必要に応じて、日本側拠点機関から相手国側機関に赴き、各施設における診断システムの確立を支援する。

８－２　セミナー

① AASPP-Seminar on Citrin Deficiency in Shenyang
（平成 21 年 9 月 12 日、中国・遼寧省・瀋陽市）
中国側協力研究者の中国医科大学第二臨床病院（盛京病院）副院長・張成普教授を開催責任者として、日本側研究協力者の MILS インターナショナル・張春花博士と連絡を密に取り合い企画する。

② 第１回アジア先天代謝異常学会議におけるシトリン欠損症に関するワークショップ
（平成 22 年 3 月 7～10 日、福岡市）
第１回アジア先天代謝異常学会議（会長：熊本大学・遠藤文夫教授）が開催される予定であるので､その学会においてAASPP支援のワークショップを企画する。

８－３　研究者交流（共同研究、セミナー以外の交流）

① 平成 21 年 5 月 28・29 日、中国・北京市において、中日代謝異常症研究会 2009（主催：MILS インターナショナル・張春花 ZHANG Chun-Hua および首都医科大学附属北京児童医院・副院長・申昆玲 SHEN Kun Ling による共同運営）が開催される予定である。平成 22 年度の本事業において本研究会 2010 にジョイントした AASPP セミナーが実施できるように、本研究会 2009 に参加して研究交流を図る。

９．平成２１年度研究交流計画総人数・人日数

９－１　相手国との交流計画

派遣先 派遣元	日本 〈人／人日〉	中国 〈人／人日〉	ベトナム 〈人／人日〉	韓国 〈人／人日〉	中国(台湾) （日本側協力研究者） 〈人／人日〉	合計 〈人／人日〉
日本 〈人／人日〉		7/33	1/5			8/38
中国 〈人／人日〉	4/37 (4/20)					4/37 (4/20)
ベトナム 〈人／人日〉	2/10 (1/5)					2/10 (1/5)
韓国 〈人／人日〉	1/5 (3/15)					1/5 (3/15)
中国（台湾） （日本側協力研究者） 〈人／人日〉	1/5					1/5
合計 〈人／人日〉	8/57 (8/40)	7/33	1/5			16/95 (8/40)

※各国別に、研究者交流・共同研究・セミナーにて交流する人数・人日数を記載してください。（なお、記入の仕方の詳細については「記入上の注意」を参考にしてください。）
※日本側予算によらない交流についても、カッコ書きで記入してください。（合計欄は（　）をのぞいた人・日数としてください。）

９－２　国内での交流計画

6／29　〈人／人日〉

１０．平成２１年度研究交流計画状況

１０－１　共同研究

―研究課題ごとに作成してください。―

<table>
<tr><td>整理番号</td><td>R－1</td><td>研究開始年度</td><td>平成 21 年度</td><td>研究終了年度</td><td>平成 23 年度</td></tr>
<tr><td rowspan="2">研究課題名</td><td colspan="5">（和文）東アジアにおけるシトリン欠損症の診断・治療ネットワーク構築</td></tr>
<tr><td colspan="5">（英文）Networking for Diagnosis and Treatment of Citrin Deficiency in East Asia</td></tr>
<tr><td rowspan="2">日本側代表者
氏名・所属・職</td><td colspan="5">（和文）小林圭子・鹿児島大学大学院医歯学総合研究科・准教授</td></tr>
<tr><td colspan="5">（英文）Keiko Kobayashi・Kagoshima University Graduate School of Medical and Dental Sciences・Associate Professor</td></tr>
<tr><td>相手国側代表者
氏名・所属・職</td><td colspan="5">（中　　国）TSUI Lap-Chee・The University of Hong Kong・Vice-Chancellor and President, Professor
（ベトナム）NGUYEN Thu Nhan・National Hospital of Pediatrics・Professor
（韓　　国）YOO Han-Wook・University of Ulsan College of Medicine・Professor</td></tr>
<tr><td rowspan="7">交流予定人数
（※日本側予算によらない交流についても、カッコ書きで記入のこと。）</td><td colspan="5">① 相手国との交流</td></tr>
<tr><td>派遣先
派遣元</td><td>日本
〈人／人日〉</td><td>ベトナム
〈人／人日〉</td><td>〈人／人日〉</td><td>計
〈人／人日〉</td></tr>
<tr><td>日本
〈人／人日〉</td><td></td><td>1/5</td><td></td><td>1/5</td></tr>
<tr><td>中国
〈人／人日〉</td><td>2/25</td><td></td><td></td><td>2/25</td></tr>
<tr><td>〈人／人日〉</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>合計
〈人／人日〉</td><td>2/25</td><td>1/5</td><td></td><td>3/30</td></tr>
<tr><td colspan="5">② 国内での交流　　１人／4 人日</td></tr>
<tr><td>２１年度の研究交流活動計画及び期待される成果</td><td colspan="5">次の共同研究を実施する。
１）SLC25A13 変異解析と頻度検索並びに拠点構築
計画：新規変異を明らかにするとともに、中国北部ならびにベトナムにおける変異頻度の検索し、拠点ネットワークを構築する。
成果：新規変異同定は、患者診断率の向上に繋がる。一般集団の保因者割合を検索することにより、シトリン欠損症患者の頻度を算出することが可能になる。また、人類遺伝学的見地からの人類の移動、遺伝子特性を明らかにできる。</td></tr>
</table>

	2）シトリン欠損症の患者発見と疾患の多様性検討 計画：臨床症状や一般検査所見により疑われた症例を確定診断するため、アミノ酸分析（福井大学）、化学分析（MILS インターナショナル）、変異遺伝子検索（鹿児島大学）、シトリン蛋白解析（大阪市立大学）などにより支援・協力する。東アジアにおける NICCD や CTLN2 症例を発掘すると同時に、膵炎あるいは肝癌患者におけるシトリン欠損症の有無を検討する。 成果：多数の患者発見により、病態発症の地域差の有無・遺伝的背景と環境要因などの解明、治療法・予防法の開発につながる。中国南部には肝癌患者が多いということが知られているため、福建医科大学・LIN との共同研究は、肝癌・膵炎患者の中にシトリン欠損症を発見する可能性が高いと期待できる。 3）病態発症の分子機構と治療・予防法の開発 計画：シトリン欠損症の病態特異的診断マーカーを、血液あるいは尿サンプルを用いて検索する。同時にヒト疾患モデルマウスを用いて、治療法・予防法の検討を行う。 成果：シトリン欠損症に特異的なマーカーが見つかれば、病態を把握することのみならず、ピルビン酸 Na などの内科的治療薬の有効性を判定するのに非常に重要で有効な手段となる。 4）若手研究者の育成 計画：若手研究者若干名を日本側拠点機関（鹿児島大学）に招へいし、診断の最新情報の提供と技術指導を行い、活性化を図る。 成果：東アジア諸国では、シトリン欠損症が他疾患として発症、診断されていることが考えられるため、その誤診を正しく判断できれば、危険な誤った治療を回避でき、医療費の軽減にも繋がる。また、埋もれていた患者の発見にも繋がる。

日本側参加者数	
15　名	（１３－１　日本側参加者リストを参照）
（　中国　）国（地域）側参加者数	
19　名	（１３－２（　中国　）国側参加者リストを参照）
（ベトナム）国（地域）側参加者数	
7　名	（１３－３（ベトナム）国側参加者リストを参照）
（　韓国　）国（地域）側参加者数	
4　名	（１３－４（　韓国　）国側参加者リストを参照）

１０－２　セミナー

―実施するセミナーごとに作成してください。－

整理番号	S－1
セミナー名	（和文）瀋陽・シトリン欠損症に関するセミナー（日本学術振興会アジア・アフリカ学術基盤形成事業）
	（英文）AASPP-Seminar on Citrin Deficiency in Shenyang, supported by AA Science Platform Program, Japan Society for the Promotion of Science
開催時期	平成２１年　９月１２日　～　平成２１年　９月１２日（１日間）
開催地（国（地域）名、都市名、会場名）	（和文）中国、遼寧省、瀋陽市（会場名：未定）
	（英文）China、Liaoning、Shenyang
日本側開催責任者氏名・所属・職	（和文）小林圭子・鹿児島大学大学院医歯学総合研究科・准教授
	（英文）Keiko Kobayashi・Kagoshima University Graduate School of Medical and Dental Sciences・Associate Professor
相手国側開催責任者氏名・所属・職 (※日本以外で開催の場合)	ZHANG, Chengpu・Shengjing Hospital of China Medical University・Vice President, Professor

参加者数

派遣先 派遣元	セミナー開催国 （　中国　）	
日本 〈人／人日〉	A.	6/28
	B.	
	C.	
中国 〈人／人日〉	A.	
	B.	
	C.	4/12
合計 〈人／人日〉	A.	6/28
	B.	
	C.	4/12

A.セミナー経費から負担

B.共同研究・研究者交流から負担

C.本事業経費から負担しない（参加研究者リストに記載されていない研究者は集計しないでください。）

セミナー開催の目的	[開催目的] シトリン欠損症は、最近解明・樹立した上に多彩な症状を呈するため、診断が困難な疾患である。東アジアにおいてSLC25A13 変異をもつ保因者が高頻度に存在するにも関わらず、日本以外の諸国における患者発見数は非常に少ない。そのため、まだまだ浸透していない、シトリン欠損症の疾患概念・病態像・診断基準などの情報を提供し、若手研究者の活性化と研究者交流を図り、アジアから世界に向けた最新情報の発信を行うことを目的とする。
期待される成果	東アジア諸国の医療関係者・研究者が、シトリン欠損症を認識することにより、患者発見に繋がり、誤診・誤治療を避けた医療の向上に貢献できる。シトリン欠損症は、東アジアのみならず世界中に患者が存在するので、本事業による情報発信の結果、複雑でまだまだ多くの謎に包まれた病態像が明らかにできる研究に発展することが期待できる。
セミナーの運営組織	日本側拠点機関のコーディネーターである小林が、MILS インターナショナル・張春花と密に連絡を取り、セミナーを企画する。セミナー運営に関しては、中国側協力研究者の中国医科大学第二臨床病院（盛京病院）副院長・張成普教授の方で組織・計画する。日本から鹿児島大学・小林、徳島文理大学・佐伯、信州大学・池田/矢崎、MILS インターナショナル・張春花、大阪市立大学・岡野、仙台市立病院・大浦らの発表を予定している。

開催経費分担内容と概算額	日本側	内容	外国旅費　金額 1,042,000 円
			国内旅費　150,000 円
			外国旅費・謝金に係る消費税 52,000 円
			合計 1,244,000 円
	（中国）国（地域）側	内容	会議費　金額　500,000 円

１０－２　セミナー

―実施するセミナーごとに作成してください。－

整理番号	S－2
セミナー名	（和文）第１回アジア先天代謝異常学会議におけるシトリン欠損症に関するワークショップ（日本学術振興会アジア・アフリカ学術基盤形成事業）
	（英文）Workshop on Citrin Deficiency in the 1st Asian Congress for Inherited Metabolic Diseases (ACIMD), supported by AA Science Platform Program, Japan Society for the Promotion of Science
開催時期	平成２２年　３月　７日　～　平成２２年　３月１０日（４日間）
開催地（国（地域）名、都市名、会場名）	（和文）日本、福岡市（会場名：福岡国際会議センター）
	（英文）Japan, Fukuoka　(Fukuoka International Congress Center)
日本側開催責任者氏名・所属・職	（和文）小林圭子・鹿児島大学大学院医歯学総合研究科・准教授
	（英文）Keiko Kobayashi・Kagoshima University Graduate School of Medical and Dental Sciences・Associate Professor
相手国側開催責任者氏名・所属・職 (※日本以外で開催の場合)	

参加者数

派遣先 / 派遣元	セミナー開催国（　日本　）	
日本〈人／人日〉	A.	5/25
	B.	
	C.	3/15
中国〈人／人日〉	A.	2/12
	B.	
	C.	4/20
ベトナム〈人／人日〉	A.	2/10
	B.	
	C.	1/5
韓国〈人／人日〉	A.	1/5
	B.	
	C.	3/15

中国（台湾） （日本側協力研究者） 〈人／人日〉	A.	1/5
	B.	
	C.	
合計 〈人／人日〉	A.	11/57
	B.	
	C.	11/55

A.セミナー経費から負担
B.共同研究・研究者交流から負担
C.本事業経費から負担しない（参加研究者リストに記載されていない研究者は集計しないでください。）

セミナー開催の目的	[開催目的] シトリン欠損症の適確な診断と適切な治療を行うために、世界をリードする研究を行っている日本側研究者を中心とした研究成果を発表して、討議する。まだまだ浸透していない、シトリン欠損症の疾患概念・病態像・診断基準などの情報を提供し、若手研究者の活性化と研究者交流を図り、アジアから世界に向けた最新情報の発信を行うことを目的とする。 　アジア諸国の先天代謝異常症に関わっている臨床医・研究者が集結する会議で分科会を持ち、多彩な症状を呈するシトリン欠損症の診断と治療に関するこれまでの研究を発表することは、患者発見に繋がり、さらにネットワーク構築および今後の本事業を推進していく上で大いに役立つと考える。
期待される成果	アジア諸国の研究者・医療関係者が、シトリン欠損症を理解し、患者発見に繋がり、誤診・誤治療を避けた医療の向上に貢献できる。シトリン欠損症は、東アジアのみならず世界中に患者が存在するので、本事業による情報発信の結果、複雑でまだまだ多くの謎に包まれた病態像が明らかにできる研究に発展することが期待できる。

<table>
<tr><td colspan="2">セミナーの運営組織</td><td colspan="2">日本側拠点機関のコーディネーターである鹿児島大学・小林は、本事業の参加研究者に相談をしながら、ACIMD の運営委員会と密に連絡を取り、AASPP 支援のワークショップ(分科会) を企画する。シトリン欠損症に関する最新の研究成果を選別し、討論時間を充分にとれるような企画にする。</td></tr>
<tr><td rowspan="4">開催経費分担内容と概算額</td><td rowspan="4">日本側</td><td>内容　外国旅費　金額　584,000 円</td></tr>
<tr><td>国内旅費　845,000 円</td></tr>
<tr><td>外国旅費・謝金に係る消費税 29,000 円</td></tr>
<tr><td>合計 1,458,000 円</td></tr>
</table>

１０－３　**研究者交流**（共同研究、セミナー以外の交流）

①　相手国との交流

派遣先 派遣元	日本 〈人／人日〉	中国 〈人／人日〉	ベトナム 〈人／人日〉	韓国 〈人／人日〉	台湾（中国） （日本側協力研究者） 〈人／人日〉	計 〈人／人日〉
日本 〈人／人日〉		1/5				1/5
中国 〈人／人日〉						
ベトナム 〈人／人日〉						
韓国 〈人／人日〉						
台湾（中国） （日本側協力研究者） 〈人／人日〉						
合計 〈人／人日〉		1/5				1/5
②　国内での交流　　0　人／ 0 人日						

１１．平成２１年度経費使用見込み額

（単位　円）

	経費内訳	金額	備考
研究交流経費	国内旅費	1,250,000	国内旅費、外国旅費の合計は、研究交流経費の５０％以上であること。
	外国旅費	2,136,000	
	謝金	210,000	
	備品・消耗品購入費	1,186,700	
	その他経費	100,000	
	外国旅費・謝金に係る消費税	117,300	
	計	5,000,000	研究交流経費配分額以内であること
委託手数料		500,000	研究交流経費の１０％を上限とし、必要な額であること。 また、消費税額は内額とする。
合　　計		5,500,000	

１２．四半期毎の経費使用見込み額及び交流計画

	経費使用見込み額（円）	交流計画人数<人／人日>
第１四半期	883,000	2/9
第２四半期	1,814,100	7/33
第３四半期	650,000	1/5
第４四半期	1,652,900	12/77
合計	5,000,000	22/124