

アジア・アフリカ学術基盤形成事業 平成 22 年度 実施報告書

1. 拠点機関

日本側拠点機関：	鹿児島大学大学院医歯学総合研究科
(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. 開始年度

平成 21 年度 (2 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・教授・岸田昭世

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 国際事業課課長代理 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

(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

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、肝臓、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り、また治療法も明らかになりつつある。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・セミナー開催・研究者交流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. 平成22年度研究交流目標

6-1 共同研究

1) SLC25A13 変異解析と頻度検索

診断効率の向上と変異種の網羅のために、新規変異同定を実施する。変異の頻度検索を行い、地域・人種間での変異分布・頻度などを比較検討する。

2) シトリン欠損症の患者発見と疾患の多様性検討

本事業のセミナーや研究者交流・学会および論文発表などによる啓蒙活動を通して、引き続き東アジアにおける患者発見を支援し、病態の多様性を検討する。

3) 病態発症の分子機構と治療・予防法の開発

昨年に引き続き、特異な食癖が発症予防・内科的治療法の開発に繋がるかどうかを、疾患モデルマウスを用いて検証するとともに、ヒトへの応用を検討する。

4) 若手研究者の育成

国内外の若手研究者に対して、学会・セミナーなどへの参加を促すとともに、学会・論文発表の指導を行い、国際的な研究ができるリーダーの育成を図る。また、中国・ベトナムなどの若手研究者に対しては、遺伝子診断を中心とした技術指導を行う。

6-2 セミナー

セミナー開催：中国において、3つのセミナーを実施する予定である。

啓蒙活動、情報発信、若手研究者の活性化、研究交流、研究協力体制の構築を図る。

6-3 研究者交流（共同研究、セミナー以外の交流）

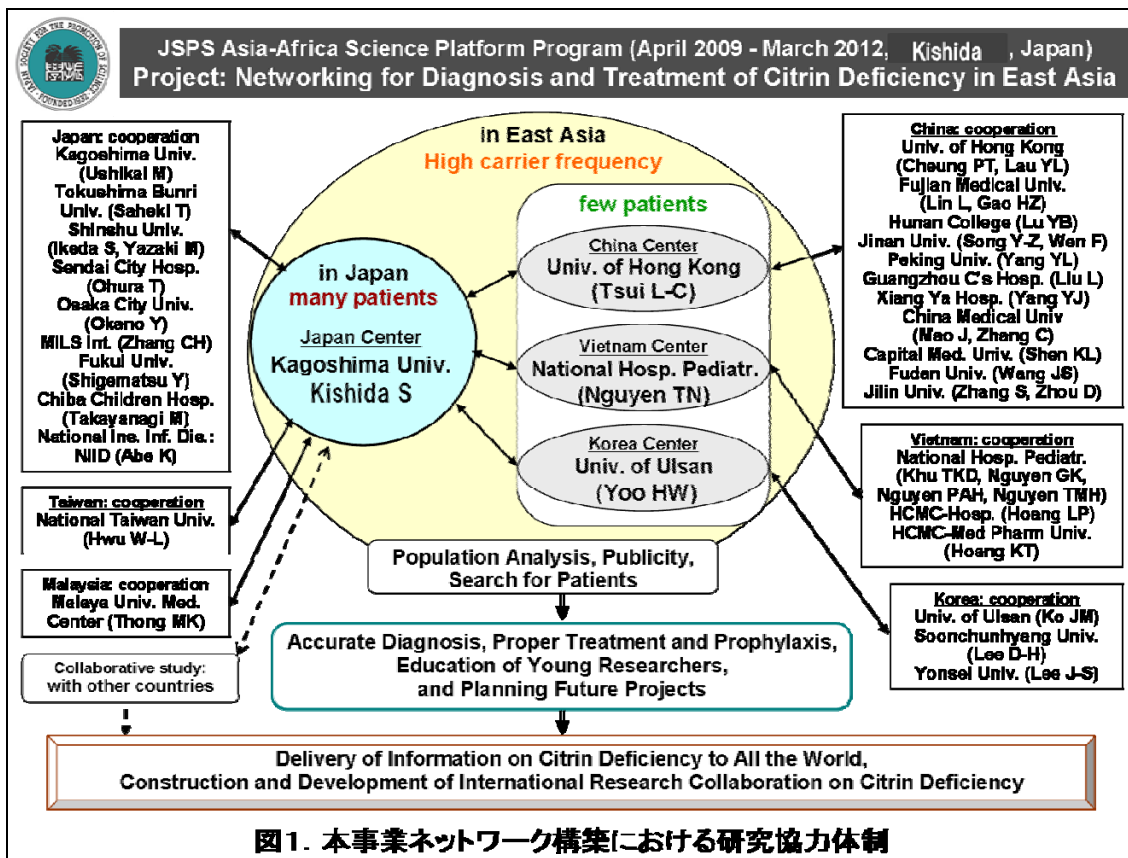
啓蒙活動と情報交換：中国・上海の2つの大学を訪問し、研究協力体制の構築を図り、共同研究へ発展させる。

7. 平成22年度研究交流成果

7-1 研究協力体制の構築状況

図1に示すように、シトリン欠損症を発見した日本側拠点機関（鹿児島大学）を中心に研究協力体制を構築し、日本側協力機関・協力研究者（台湾・マレーシアを含む）とともに、中国側・ベトナム側・韓国側の拠点機関・協力機関・協力研究者の参加と協力を得て、順調に事業を推進している。

平成22年度は、シトリン欠損症に関するセミナーを中国の北京市・吉林省長春市・香港の3箇所で開催し、また3名の日本側研究者が中国上海市を訪れ、シトリン欠損症に関する講演を行い、研究交流を図った。SLC25A13変異を持つ保因者が高頻度に存在する中国で協力体制構築の強化を図ることができたのは今後のネットワーク構築においても非常に有意義である。



7-2 学術面の成果

1) SLC25A13 変異解析と頻度検索、およびシトリン欠損症の患者発見

本研究の中心として活動してきた小林圭子准教授が、発病・加療のため、SLC25A13 変異改正と頻度検索研究の大幅な進展は見られなかったが、中国の Dr. Song Yuanzong、Dr. Wang Jian She、Dr. Gu XF など中国の研究者らは精力的に変異解析を行い、中国における SLC25A13 変異の広がりとその特色を明らかにしつつある (Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi. 2010 Apr;27(2):180-5. Genotypic and phenotypic features of citrin

deficiency: Five-year experience in a Chinese pediatric center. *Int J Mol Med*. 2011 Mar 21. doi: 10.3892/ijmm.2011.653. [Epub ahead of print]; Fu HY, Zhang SR, Wang XH, Saheki T, Kobayashi K, Wang JS. The mutation spectrum of the SLC25A13 gene in Chinese infants with intrahepatic cholestasis and aminoacidemia. *J Gastroenterol*. 2010 Oct 7. [Epub ahead of print]; Xing YZ, Qiu WJ, Ye J, Han LS, Xu SS, Zhang HW, Gao XL, Wang Y, Gu XF. Studies on the clinical manifestation and SLC25A13 gene mutation of Chinese patients with neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency. *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi*. 2010 Apr;27(2):180-5.。また、マレーシアおよびタイにおいても変異解析によるシトリン欠損症の発見と、非常に高い頻度で、シトリンのアミノ末端メチオニンを欠損に導く変異が発見され、その臨床的意義について検討することになった。この意味する結果は非常に大きい。(Thong MK, Boey CC, Sheng JS, Ushikai M, Kobayashi K. Neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency in two Malaysian siblings: outcome at one year of life. *Singapore Med J*. 2010 Jan;51(1):e12-4. ; Ngu HL, Zabeledah MY, Kobayashi K. Neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency (NICCD) in three Malay children. *Malays J Pathol*. 2010 Jun;32(1):53-7. ; Chew HB, Ngu LH, Zabeledah MY, Keng WT, Balasubramaniam S, Hanifah MJ, Kobayashi K. Neonatal intrahepatic cholestasis associated with citrin deficiency (NICCD): a case series of 11 Malaysian patients. *J Inherit Metab Dis*. 2010 Dec 16. [Epub ahead of print].

2) 疾患の多様性検討

Dr. Song らは、中国症例の検討から、従来、適応期 (Adaptive period) としてきた時期に、成長障害と高脂血症を主症状とする一群のシトリン欠損症患者を見出し、新しい病型として分類すべきであると主張している (論文投稿中)。小林、佐伯らも、この時期から食事の嗜好の変化だけでなく、各種の不定愁訴があることを述べてきたので、SLC25A13 変異がさらに多種の症状を引き起こすことは明らかとなってきた。Dr. Song のグループは、また赤血球の変化をもきたすことを見出している (論文投稿中)。

3) 病態発症の分子機構と治療・予防法の開発

シトリン欠損症マウスを用いるメタボローム解析によって、肝臓内 glycerol 3-phosphate (G3P) 濃度の著しい上昇、尿素サイクル中間体 citrulline 濃度の上昇、lysine 濃度の上昇、および TCA サイクル中間体濃度上昇が明らかとなった。特に G3P 濃度の上昇は細胞質 NADH の上昇を直接反映したもので重要と考えられる結果であった。これらの結果を踏まえ、ピルビン酸ナトリウムの治療効果を検討した結果、いずれの異常代謝もほぼ正常化されることが明らかとなり、病因に基づく治療法の確立が可能となってきた。また、CTLN2 発症の誘引となると思われる、糖質大量摂取、アルコール摂取、脳浮腫治療薬としてのグリセロール投与は、いずれも本疾患モデルマウスにおいて肝臓内 G3P 濃度の著しい

上昇をきたすことも明らかに出来た。さらに、アミノ酸の投与とある種の資質の投与は糖摂取による肝内 G3P 濃度の上昇を阻止することを見出した。

7-3 若手研究者養成

中国の若手研究者に対して日本先天代謝異常学会・アジア先天代謝異常シンポジウムでの研究成果発表を支援、指導するなど国際的な研究ができるリーダーの育成を図ることができた。

中国・ベトナムなど海外の若手研究者を日本国内の拠点機関に招聘して遺伝子診断を中心とした技術指導と最新情報の提供を行う予定であったが、受入時期と研究機関を再調整し、次年度に実施することとなった。

7-4 社会貢献

シトリン欠損症は多彩な症状ならびに複雑な病態像を呈する疾患であるため、診断が容易ではない。現在知られている病態 (NICCD と CTLN2) に加えて、精神科疾患、膵炎、肝癌、高脂血症など他疾患として診断・治療されている可能性がある。CTLN2 は重篤で予後不良であるとされてきたが、現行治療法 (高アンモニア血症に対する対症療法や脳浮腫治療薬などの高濃度糖質の大量投与) に原因があることが分かり、iatrogenic disease になっている可能性がある。したがって、医療関係者の疾患周知は本疾患を診断する上で不可欠であり、啓蒙活動は社会貢献の一助となる。正しく診断し、適切な治療を行うため、セミナー開催や技術指導は、医療関係者の疾患認識と患者診断にとっても重要である。また現在、肝移植しか治療法がないシトリン欠損症であるので、内科的治療法の開発は、医療費の削減、引いては患者・家族のみならず社会全体の福祉の向上に繋がる。

7-5 今後の課題・問題点

- 1) 共同研究：診断効率の向上と変異種の網羅のために、新規変異同定を継続して実施する。また変異の頻度検索を行い、地域・人種間での変異分布・頻度などを比較検討する。そのために、次年度協力研究者として共同研究を進める予定である東北大学・准教授の呉らによって開発された新遺伝子診断法を広める。本事業のセミナーや研究者交流・学会および論文発表などによる啓蒙活動を通して、引き続き東アジアにおける患者発見を支援し、病態の多様性を検討する。ショ糖投与がモデルマウスの病態を悪化させることが明らかとなったので、その作用を消去できるような薬剤の開発を目指す。すでにたんぱく質、ある種の脂質に効果を見出しているなのでその作用機構についても検討する。若手研究者の育成においては中国・タイの若手研究者を国内の研究機関に招聘し、遺伝子診断を中心とした技術指導を行う。
- 2) セミナー：SLC25A13 変異を持つ保因者が高頻度に存在する中国を中心とした啓蒙活動の一環として、また研究者交流と若手研究者の育成を図るために、平成 23 年度は、中国 (四川省、北京市) において 2 回、また国内でシトリン欠損症国際シンポジウムと

して合計 3 回のセミナーを実施し、情報発信、若手研究者の活性化、研究交流、研究協力体制の構築と強化を図る予定である。

- 3) 研究者交流：中国・四川省で現地研究者や臨床研究医とのシトリン欠損症発見と頻度検索に関する共同研究促進を図る。
- 4) 情報発信：鹿児島大学大学院医歯学総合研究科医化学分野の本事業ホームページの充実を図り、世界へ向けた最新情報発信を円滑に行うことが、今後の課題である。

7-6 本研究交流事業により発表された論文

平成 22 年度論文総数 7 本

うち、相手国参加研究者との共著 7 本

うち、本事業が JSPS の出資によることが明記されているもの 2 本

8. 平成 22 年度研究交流実績概要

8-1 共同研究

1) SLC25A13 変異解析と頻度検索

診断効率の向上と変異種の網羅のために、新規変異同定を実施し、変異の頻度検索を行い、地域・人種間での変異分布・頻度などを比較検討した。海外の研究者との共同研究によって新しい変異を見出し、共同研究が広がりを見せた。

2) シトリン欠損症 (NICCD と CTLN2) の患者発見と疾患の多様性検討

本事業のセミナーや研究者交流・学会および論文発表などによる啓蒙活動を通して、引き続き東アジアにおける患者発見を支援し、病態の多様性を検討した。また国内患者が無かったベトナムで、患者が発見されはじめている。

3) 病態発症の分子機構と治療・予防法開発

特異な食癖が発症予防・内科的治療法の開発に繋がるかどうかを、疾患モデルマウスを用いて検証、ヒトへの応用を検討した。

4) 若手研究者の育成

参加機関（中国北部・吉林省）の若手研究者 1 名を日本の基礎研究機関（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う予定であったが、次年度に受入研究機関も含めて再検討し実施することとなった。また一方、若手研修者の研究成果発表を支援指導し、将来のリーダー育成を図った。

8-2 セミナー

1) セミナー開催

SLC25A13 変異を持つ保因者が高頻度に存在する中国を中心にした啓蒙活動の一環として、また研究者交流ならびに若手研究者の活性化と育成を図るために、平成 22 年度は以下のようにシトリン欠損症に関するセミナーを 3 つ開催した。

① Joint Seminar on Citrin Deficiency in The Conference of China-Japan Inherited Metabolic Diseases 2010 : 中日代謝病研究会 2010 におけるシトリン欠損症に関するジョイントセミナー

(平成 22 年 5 月 24 日、中国・北京市)

首都医科大学附属北京児童病院 Beijing Children's Hospital of Capital Medical University・副院長、申昆玲 SHEN, Kun Ling 教授を中国側開催責任者として、日本側研究協力者の MILS インターナショナル・張春花 ZHANG, Chun-Hua 博士の協力を得て、中日代謝病研究会 2010 (2010 年 5 月 21 日～25 日) とのジョイントセミナーを開催した。

② The AASPP-Seminar on Citrin Deficiency in Changchun : シトリン欠損症に関する長春セミナー

(平成 22 年 7 月 31 日、中国・吉林省・長春市)

中国側参加協力者の吉林大学附属第二医院 The Second Hospital of Jilin University の張思瑾 ZHANG, Sijin 副教授を開催責任者として、張春花 ZHANG, Chun-Hua 博士の協力を得て、連絡を密に取り合い企画、開催した。

③ The AASPP-Symposium on Citrin Deficiency in The 9th Asia-Pacific Conference on Human Genetics (APCHG) : 第 9 回アジア・環太平洋人類遺伝学会議におけるシトリン欠損症に関する AASPP-シンポジウム

(平成 22 年 11 月 30 日～12 月 3 日、中国・香港)

第 9 回 APCHG を主催する香港衛生署遺伝医学検査センター Clinical Genetic Service Centre の林徳深 LAM, TS Stephen 主任の要請を受けて、その会議において AASPP 支援の Plenary Lecture とシンポジウムを企画、開催した。

8-3 研究者交流（共同研究、セミナー以外の交流）

平成 22 年 6 月 22 日～27 日、中国・全国こども感染及び肝疾患ハイランク教育講習会が上海市の Fudan 大学附属子ども病院において開催された。そこで啓蒙活動と情報交換を踏まえ、3 名の日本側研究者が 6 月 24 日～27 日、中国・上海市を訪れ、下記 2 箇所でシトリン欠損症に関する講演を行い、研究交流を図ると共に、共同研究の打合わせを行った。

(1) Fudan 大学・王建設 WANG, Jian-She 副教授主催

(2) 上海交通大学医学院附属新華医院 Shanghai Jiao Tong University School of Medicine・顧学范 GU, Xue Fan 教授主催

9. 平成22年度研究交流実績人数・人日数

9-1 相手国との交流実績

派遣元		派遣先	日本 <人/人日>	中国 <人/人日>	ベトナム <人/人日>	韓国 <人/人日>		合計 <人/人日>
日本 <人/人日>	実施計画	/		19/108				19/108
	実績			19/105				19/105
中国 <人/人日>	実施計画		2/14					2/14
	実績		3/17					3/17
ベトナム <人/人日>	実施計画							
	実績							
韓国 <人/人日>	実施計画			(1/5)				(1/5)
	実績			(1/6)				(1/6)
台湾(中国) <small>(日本側参加研究者)</small>	実施計画				1/5			1/5
	実績				(1/5)			(1/5)
マレーシア <small>(日本側参加研究者)</small>	実施計画			(1/5)			(1/5)	
	実績			(1/5)			(1/5)	
合計 <人/人日>	実施計画		2/14	20/113(2/10)				22/127(2/10)
	実績		3/17	19/105(3/16)				22/122(3/16)

※各国別に、研究者交流・共同研究・セミナーにて交流した人数・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 国内での交流実績

実施計画	実績
0/0 <人/人日>	1/7 <人/人日>

10. 平成22年度研究交流実績状況

10-1 共同研究

—研究課題ごとに作成してください。—

整理番号	R-1	研究開始年度	平成 21 年度	研究終了年度	平成 23 年度
研究課題名	(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 (日本学術振興会アジア・アフリカ学術基盤形成事業) (英文) Networking for Diagnosis and Treatment of Citrin Deficiency in East Asia				
日本側代表者 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				
相手国側代表者 氏名・所属・職	(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				
交流人数 (※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。)	① 相手国との交流				
	派遣先	日本			計
	派遣元	<人/人日>	<人/人日>	<人/人日>	<人/人日>
	日本	実施計画			
	<人/人日>	実績			
	中国	実施計画	2/14		2/14
	<人/人日>	実績	3/17		3/17
		実施計画			
	<人/人日>	実績			
	合計	実施計画	2/14		2/14
	<人/人日>	実績	3/17		3/17
	② 国内での交流 1人/7人日				
22年度の 研究交流活動	1) SLC25A13 変異解析と頻度検索 臨床所見によりシトリン欠損症が疑われるが、1つの allele しか既知変異が見つからない症例を中心に、PCR/sequencing 法などを用いて新規変異を明らかにした。また、ベトナムのサンプルでは残り 10 種の変異を検索し、南北の比較を行った。また、中国北方地域の頻度検索を行い、東アジアで特徴的な変異に関して、それらの頻度と分布などを人類遺伝学的に検討した。				

2) シトルリン欠損症の患者発見と疾患の多様性検討

タンデムマス解析によるアミノ酸分析（福井大学）、化学診断（MILS インターナショナル）、変異遺伝子検索・シトルリン蛋白解析（鹿児島大学・大阪市立大学・信州大学）などにより、確定診断の支援を行い、シトルリン欠損症患者数の実態と病態像を把握した。

- ① NICCD 発症時期：新生児マス・スクリーニングでガラクトース・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、原因が特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。
- ② 見かけ上健康な時期：特異な食癖（糖質を嫌い、蛋白質・脂質を好む）を示す症例、低血糖、軽度肝機能異常、胃腸障害、膵炎、肝癌、あるいは NASH を含む脂肪肝患者などを対象。
- ③ 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、あるいは全身倦怠感のある、特異な食癖を示す高アンモニア血症・シトルリン血症患者などを対象。

3) 病態発症の分子機構と治療・予防法開発

- ① シトルリン欠損症症例：平成 21 年度に引き続き、特異な食癖の有無・食習慣の特徴を日本人以外の症例で検討した。また、これまで CTLN2 の有効な治療法として実施されてきた肝移植であるが、内科的治療法として低糖質食+アルギニン+ピルビン酸投与が開始されたので、さらに症例数を増やして、その有効性を検討した。
- ② 疾患モデルマウス：鹿児島大学で作成・維持管理している疾患モデルマウスを用いて、主に徳島文理大学において、特異な食癖が発症予防・内科的治療法の開発に繋がるか否かを検証し、ヒトへの応用を検討した。実際には、食餌内容（糖質含量など）の変化、糖質負荷時に蛋白質（各種アミノ酸）・脂質（各種脂肪酸）・ピルビン酸などの薬剤を添加し、体重、食餌摂取量、血中アンモニア、血漿シトルリン、肝内グリセロール 3 リン酸レベルなどを測定した。

4) 若手研究者の育成

拠点機関・協力機関・協力研究者所属機関を中心に、世界をリードする国際的な研究を遂行し、成果をセミナー・学会・論文などで発表することにより、若手研究者の育成を図った。また、中国・吉林省の若手研究者を日本側拠点機関（鹿児島大学）に招へいし、診断技術指導する予定であったが実施できなかった。

研究交流活動 成果	<p>1) SLC25A13 変異解析と頻度検索 診断効率の向上と変異種の網羅のために、新規変異同定を実施し、変異の頻度検索を行い、地域・人種間での変異分布・頻度などを比較検討した。中国の Dr.Wang、 Dr.Song、マレーシアの研究者などとの共同研究によって、新しい変異を見出すとともに、日本で発見された変異がマレーシアでも見出されるなど、共同研究の実は次第に広がりを見せた。今後は、多検体を用いての頻度検索が重要と考える。</p> <p>2) シトリン欠損症の患者発見と疾患の多様性検討 本事業のセミナーや研究者交流・学会および論文発表などによる啓蒙活動を通して、引き続き東アジアにおける患者発見を支援し、病態の多様性を検討した。ベトナムでは、今まで国外でのシトリン欠損症患者の発見はあったが国内では発見されていなかった。しかし現在は患者が発見されている。Dr.Song は NICCD とは異なる病態を見出し、胆汁うっ滞を伴う成長障害型の存在を主張している。</p> <p>3) 病態発症の分子機構と治療・予防法開発 昨年に引き続き、特異な食癖が発症予防・内科的治療法の開発に繋がるかどうかを、疾患モデルマウスを用いて検証するとともに、ヒトへの応用を検討した。徳島文理大学・教授の佐伯は疾患マウスにショ糖を投与し、肝臓における代謝異常をメタボローム解析法で解析し、代謝物レベルからの病態を明らかにし、治療法の良否を判断するマーカーとして利用できることを示した。</p> <p>4) 若手研究者の育成：診断技術指導 中国・ベトナムなど海外の若手研究者を日本国内の拠点機関に招聘して遺伝子診断を中心とした技術指導と最新情報の提供を行う予定であったが、受入時期と研究機関を再調整し、次年度に実施することとなった。また中国の若手研究者に対して日本先天代謝異常学会・アジア先天代謝異常シンポジウムでの研究成果発表を支援、指導するなど国際的な研究ができるリーダーの育成を図ることができた。</p>
日本側参加者数	
17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	
24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

—実施した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) 中日代謝病研究会 2010 におけるシトリン欠損症に関する ジョイントセミナー (日本学術振興会アジア・アフリカ 学術基盤形成事業)
	(英文) Joint Seminar on Citrin Deficiency in The Conference of China-Japan Inherited Metabolic Diseases 2010, supported by AA Science Platform Program, Japan Society for the Promotion of Science
開催時期	平成22年 5月 24日 (1日間)
開催地(国名、都市名、 会場名)	(和文) 中国・北京市(会場名:首都医科大学附属北京児童医院)
	(英文) China・Beijing (Beijing Children's Hospital of Capital Medical University)
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)	SHEN, Kun Ling・Beijing Children's Hospital of Capital Medical University・Vice President, Professor

参加者数

派遣先 派遣元	セミナー開催国 (中国)	
	A.	
日本 〈人/人日〉	A.	6/33
	B.	
	C.	
中国 〈人/人日〉	A.	
	B.	
	C.	2/8
合計 〈人/人日〉	A.	6/33
	B.	
	C.	2/8

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	SLC25A13 変異を持つ保因者が高頻度（1/61）に存在する中国であるが、患者診断率は低い。シトリン欠損症の啓蒙活動の一環として、また研究者交流および若手研究者の活性化と育成を図り、さらにシトリン欠損症の適確な診断と適切な治療が実施可能になるために、中日代謝病研究会 2010（5月21日～25日）に参加し、その研究会にジョイントしたセミナーを開催し、世界をリードす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。		
セミナーの成果	中日代謝病研究会は毎年北京で開催されており、中国の権威ある若手医師教育プログラムの1つでもある。本年度開催された中日代謝病研究会と本ジョイントセミナーに、中国全土から主に神経内科に携わる小児科医や北京在住の医療関係者、研究者ら約150名が参加し、シトリン欠損症に対する知識を深めた。今後中国において医師・研究者に与える影響力は大きく、また若手研究者においても学ぶ良い機会となった。それにより、多くの患者発見に繋がり、誤診・誤治療を避けた医療の向上に貢献できると期待される。		
セミナーの運営組織	日本側拠点機関の前コーディネーターである小林が、MILS インターナショナル・張春花と協力し、中日代謝病研究会 2010 とのジョイントセミナーを企画した。セミナー運営に関しては、首都医科大学附属北京儿童医院・副院長・申昆玲教授を中国側開催責任者として、組織・計画し、日本から鹿児島大学・小林、徳島文理大学・佐伯、大阪市立大学・岡野、信州大学・矢崎、仙台市立病院・大浦、MILS インターナショナル・張が参加し発表した。		
開催経費 分担内容 と金額	日本側	内容	外国旅費 953,150 円 国内旅費 110,610 円 外国旅費・謝金に係る消費税 47,657 円 合 計 1,111,417 円
	(中国) 国 (地域) 側	内容	会議費 500,000 円

—実施した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) シトリン欠損症に関する長春セミナー (日本学術振興会アジア・アフリカ学術基盤形成事業)
	(英文) The AASPP-Seminar on Citrin Deficiency in Changchun, supported by AA Science Platform Program, Japan Society for the Promotion of Science
開催時期	平成22年 7月31日 (1日間)
開催地(国名、都市名、会場名)	(和文) 中国・吉林省・長春市 (会場名: 吉林大学附属第二医院)
	(英文) China, Jilin, Changchun (The Second Hospital of Jilin University)
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, Sijin・The Second Hospital of Jilin University・Associate-Professor

参加者数

派遣先 派遣元	セミナー開催国 (中国)	
	A.	B.
日本 〈人/人日〉	A.	6/34
	B.	
	C.	
中国 〈人/人日〉	A.	
	B.	
	C.	2/2
合計 〈人/人日〉	A.	6/34
	B.	
	C.	2/2

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	中国における保因者頻度は、揚子江以南で非常に高い (1/46) ため全体として高くなっている (1/61) が、揚子江以北ではかなり低い (1/940) 結果が得られている。多彩な症状を呈するシトリン欠損症は診断が困難な疾患であるが、最近、中国北方地域出身の患者も発見されてきている。シトリン欠損症の啓蒙活動の一環として、また研究者交流と若手研究者の育成を図るために AASPP 支援によるセミナーを開催する。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。さらに、セミナー終了後には、実地的な患者診断指導ならびに変異頻度検索に関する共同研究の打合わせを行う。		
セミナーの成果	中国吉林省長春市を中心とした中国北方地域の医療関係者・研究者約 100 名が参加し、シトリン欠損症の的確な診断・治療・疾患概念について情報の共有と発信を行った。これにより、患者発見に繋がり、誤診・誤治療を避けた医療の向上への貢献、新たな病態像の把握に繋がる研究の発展が期待できる。さらに、共同研究を行うことにより、より正確な中国・北方地域の保因者頻度・変異頻度などを明らかにできる。セミナー終了後には、病院・研究所を訪問するとともに、実地的な患者診断指導ならびに変異頻度検索に関する共同研究の打合わせを行った。		
セミナーの運営組織	日本側拠点機関の前コーディネーターである小林が、MILS インターナショナル・張と連絡を密に取り合い企画した。開催責任者として、中国側参加協力者である吉林大学附属第二医院・張思瑾副教授に協力をいただき、セミナーの運営を行った。日本から鹿児島大学・小林、徳島文理大学・佐伯、大阪市立大学・岡野、信州大学・矢崎、仙台市立病院・大浦、MILS インターナショナル・張が参加し発表した。		
開催経費 分担内容 と金額	日本側	内容	外国旅費 1,111,700 円 国内旅費 84,140 円 外国旅費・謝金に係る消費税 55,585 円 合計 1,251,425 円
	(中国) 国 (地域) 側	内容	会議費 800,000 円

—実施したセミナーごとに作成してください。—

整理番号	S-3
セミナー名	(和文) 第9回アジア・環太平洋人類遺伝学会議におけるシトリン欠損症に関する AASPP-シンポジウム (日本学術振興会アジア・アフリカ学術基盤形成事業)
	(英文) The AASPP-Symposium on Citrin Deficiency in The 9th Asia-Pacific Conference on Human Genetics (APCHG), supported by AA Science Platform Program, Japan Society for the Promotion of Science
開催時期	平成22年11月30日 ~ 平成22年12月 3日 (4日間)
開催地 (国名、都市名、会場名)	(和文) 中国・香港
	(英文) China、Hong Kong
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)	LAM, TS Stephen・Clinical Genetic Service Centre・Head

参加者数

派遣先 派遣元	セミナー開催国 (中国)	
	A.	
日本 <人/人日>	A.	4/25
	B.	
	C.	
中国 <人/人日>	A.	
	B.	
	C.	5/20
韓国 <人/人日>	A.	
	B.	
	C.	1/6
中国(台湾) (日本側協力研究者) <人/人日>	A.	
	B.	
	C.	1/5
マレーシア	A.	

(日本側協力研究者) 〈人/人日〉	B.	
	C.	1/5
合計 〈人/人日〉	A.	4/25
	B.	
	C.	8/36

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	<p>広くアジア・環太平洋諸国の遺伝医学に携わる研究者・医療関係者（約 500 名）が集結する第 9 回 APCHG で、AASPP 支援によるシンポジウムを開催し、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や研究成果を提供・共有する。また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。</p>		
セミナーの成果	<p>各国々から第 9 回 APCHG へ約 500 名もの遺伝医学に携わる研究者・医療関係者が参加し、AASPP 支援によるシンポジウムを開催することができた。シトリン欠損症において、専門的知識を有するシンポジストらによる発表は、参加研究者や臨床医にとっても貴重な情報源であり、今後の診断技術の向上や若手研究者の育成としても大きな成果であったと考える。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、本事業による最新情報の発信は、患者発見に繋がり、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。また本会議に参加・発表したことで、ネットワーク構築および今後の本事業がさらに推進していくものと考えている。</p>		
セミナーの運営組織	<p>日本側拠点機関の前コーディネーターである小林が、中国側研究協力者で第 9 回 APCHG 開催責任者である香港衛生署遺伝医学検査センター・林徳深主任と連絡を密に取り、セミナーを企画した。鹿児島大学・小林、徳島文理大学・佐伯、大阪市立大学・岡野、信州大学・矢崎が参加し、国外からも国立台湾大学・HWU、Malaya 大学医学センター・THONG が参加した。</p>		
開催経費 分担内容 と金額	日本側	内容	<p>外国旅費 637,430 円 国内旅費 118,170 円 外国旅費・謝金に係る消費税 31,871 円 合 計 787,471 円</p>
	(中国) 国 (地域) 側	内容	<p>会議費 700,000 円</p>

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〉	計 〈人/人日〉
日本 〈人/人日〉		3/13			3/13
中国 〈人/人日〉					
ベトナム 〈人/人日〉					
韓国 〈人/人日〉					
合計 〈人/人日〉	0/0	3/13			3/13
② 国内での交流 0人/0人日					

所属・職名 派遣者名	派遣・受入先 (国・都市・機関)	派遣時期	用務・目的等
鹿児島大学大学院・医歯学総合研究科・准教授 小林圭子	中国・上海・Fudan 大学附属こども病院および上海交通大学	H22.6/24 ～6/27	中国・上海市で開催されるシトリン欠損症に関する2回の講演を援助し、研究交流を図ると共に、共同研究の打合せを行った。
徳島文理大学・健康科学研究科・教授 佐伯武頼	中国・上海・Fudan 大学附属こども病院および上海交通大学	H22.6/24 ～6/27	中国・上海市で開催されるシトリン欠損症に関する2回の講演を援助し、研究交流を図ると共に、共同研究の打合せを行った。
MILS International ・Director 張春花	中国・上海・Fudan 大学附属こども病院および上海交通大学	H22.6/24 ～6/27	中国・上海市で開催されるシトリン欠損症に関する2回の講演を援助し、研究交流を図ると共に、共同研究の打合せを行った。

1 1. 平成22年度経費使用総額

	経費内訳	金額 (円)	備考
研究交流経費	国内旅費	671,230	
	外国旅費	3,328,326	
	謝金	352,133	
	備品・消耗品購入費	415,376	
	その他経費	47,740	
	外国旅費・謝金に係る消費税	185,195	
	計	5,000,000	
委託手数料		500,000	
合 計		5,500,000	

1 2. 四半期毎の経費使用額及び交流実績

	経費使用額 (円)	交流人数<人/人日>
第1四半期	1,764,115	9/46
第2四半期	1,697,385	6/34
第3四半期	1,274,057	8/49
第4四半期	264,443	0/0
計	5,000,000	23/129