



# CITRIN FOUNDATION

## QUARTERLY NEWSLETTER

この度、新しい季刊ニュースレターを発刊することになりました。第1号は昨年度の最新情報を、第2号以降は四半期ごとの最新情報をお届け致します。このニュースレターでは、研究の進捗状況や新しい論文の発表など、財団にご登録頂いている医療従事者の皆様に向けた最新情報をお届け致します。

### 科学監督委員会 (SSB) の最新情報

2022年5月に、財団は科学監督委員会に新しいメンバーを迎えました。ハネーレ・イキヤーヴィネン医学博士 (MD、FRCP) は、フィンランドのヘルシンキ大学医学部教授です。内科および内分泌学を専門とし、非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD) の世界的な専門家でもあります。

SSB会議は、委員会の理事長であるジョン・ウォーカー教授のリーダーシップのもと、毎月1回開催され、当財団の科学的方向性の見直し、進行中の研究プロジェクトの評価、および新規助成金申請書の審査を行っています。ヨハネス・ヘーベレ教授、共同設立者のバーバラ・ユー及びイェン・ハウ・タイも、理事会のメンバーです。

### アドバイザーの最新情報

昨年、当財団は2人の新しいアドバイザーを迎えました。熊本大学の遠藤文夫教授と中村公俊教授が、それぞれ特別顧問と科学顧問として加わりました。両氏は、日本およびアジアにおける当財団の取り組みに多大な貢献をされています。

### 研究の最新情報と今後の研究予定

シトリン財団は、シトリン欠損症 (CD) の理解を深め、効果的な治療法を開発するための研究プロジェクトに、この1年間、支援を続けてきました。この1年間で、財団は資金助成をした研究プロジェクトの数を倍増させました。また、非臨床研究を加速させるため、CDの様々な細胞モデルや動物モデルの開発を支援しており、ご興味のある方にはこれらのモデルを提供することも可能です。

2022年に開始された新プロジェクトを時系列でご紹介します：

**エドモンド・クニ教授 (ケンブリッジ大学)：** シトリン病原性変異体が肝細胞および組織に及ぼす生体エネルギー、代謝、形態学的影響について。

**長崎幸夫教授 (筑波大学)：** アミノ酸 (アラニン、アスパラギン酸) をナノ粒子でカプセル化し、バイオアベイラビリティを高め、シトリン欠損症の治療薬として有効性を向上させる。

**ローラ・コントレラス教授とアーセリ・デル・アルコ教授 (マドリッド自治大学)：** 肝臓を条件とするアララーノックアウトによる新しいシトリンKOマウスモデルの開発。

**ダイアナ・ストヤノフスキ教授 (メルボルン大学)：** シトリンの生合成、輸送、ミトコンドリアへの取り込み、および臨床的に報告されているシトリン変異の機能的影響についての解明。

**中村公俊教授（熊本大学）**：シトリン欠損症中核的研究拠点（CoE）を設立し、NBSの新しい方法を開発、NGSを使用してより多くの患者を発見、デジタル患者登録システムを構築し、シトリン欠損症の公式ガイドラインを開発する。

**ヨハネス・ヘーベレ教授とジェラルド・シュワンク教授（チューリッヒ大学小児科病院&チューリッヒ大学）**：シトリン欠損症の新しい*in vitro*肝モデルの開発とシトリン欠損症治療のための遺伝子編集戦略の適用。

**ジョセフ・バウワー教授（ペンシルベニア大学）**：シトリン欠損症におけるNADH/NAD<sup>+</sup>の酸化還元不均衡を緩和するための低分子化合物の評価。

## 臨床研究

### グローバルオミックス研究

シトリン財団は、シトリン欠損症の病気の進行を追跡し、潜在的な治療法を評価するための優れたバイオマーカーを見つけるために、トランスクリプトミクス、プロテオミクス、メタボロミクス、リポミクスを組み合わせたグローバル・オミックス研究を開始しました。この研究は、少なくとも100名のシトリン欠損症患者の血液サンプルを分析し、複数の国際的な研究拠点（日本、台湾、シンガポール、英国、米国）を含み、2023年に開始される予定です。この画期的な研究により、シトリン欠損症の病気の進行に関する新たな知見が得られることが期待されています。

### 尿素生成機能検査

ヨハネス・ヘーベレ教授とチームが開発した尿素生成機能検査は、安定同位体トレーサーを用いて尿素サイクルの標識アミノ酸を測定することで、患者様の尿素生成機能を正確に判定するものです。この検査により、患者様の尿素サイクル機能が低下しているかどうかを判定し、予後をより正確に予測することが可能になります。シトリン財団の支援により、既に数名のシトリン欠損症の患者様に対して実施されており、現在も積極的に参加者を募集しています。

## グローバルカンファレンス最新情報

当財団は、シトリン欠損症の認知度を高め、これまでの活動を共有し、ネットワーク拡大のために、シトリン欠損症に携わっている科学者や臨床医の皆様が集まる様々な学会で発表をさせていただくようになりました。

### 国際学会「Ureagenesis Defects and Allied Conditions」（スペイン・バレンシア）2022年10月

シトリン財団は、シトリン欠損症に関する初のスポットライト・プログラムのスポンサーを務めました。ノーベル賞受賞者であり、当財団の科学監督委員会の会長であるジョン・ウォーカー氏が基調講演を行いました。共同創設者であるバーバラ・ユーが、財団の紹介と希少疾患に対する財団の独自の取り組みについて述べました。続いて行われた一連の講演では、シトリン欠損症の様々な側面について意見交換をし、シトリン欠損症の解決に向けた財団の協力的なアプローチを紹介しました。



### 第63回日本先天性代謝異常学術集会（JSIMD）（熊本、日本）2022年11月

シトリン欠損症シンポジウムでは、私たちの研究に強い関心を持つ臨床医や科学者の皆様の多くの聴衆の前で発表しました。また、中村公俊教授と共催で、CDに関心を持つ臨床医を招いたシトリン欠損症昼食会も開催致しました。多くの方々が、今年後半に展開する予定のグローバルオミックス研究に興味を示してくださいました。

## 先天性代謝異常学会 (SIMD) (ユタ州、ソルトレイクシティ) 2023年3月

本学会では展示ブースのスポンサーを務めました。当財団の患者エンゲージメント・チームは、米国でのネットワーク構築と拡大に注力し、米国在住の会員の方々と直接お会いしました。

## 第6回 アジア先天代謝異常学会 (ACIMD) (バンコク、タイ) 2023年3月

この学会では、シトリン欠損症の解決に向けた当財団のグローバルな取り組みについて講演を行いました。また、アジアのCD臨床の第一人者による会議を開き、成功を収めました。中村公俊教授が会長、遠藤文夫教授が特別顧問に就任し、当財団が事務局兼スポンサーとなり、アジア初のシトリン欠損症コンソーシアムを設立しました。今後、定期的に会合を開き、患者様の掘り起こし、CDの患者登録、CDの臨床研究の可能性の検討などに取り組んでいく予定です。

## イベント

### シトリン欠損症に対する既存治療法の評価

CDに対するMCTとピルビン酸ナトリウムが現在最も一般的に使用されている治療法であることから、2023年3月に、当財団は包括的に検討するためのオンラインミーティングを開催しました。早坂清教授と矢崎正英教授をゲスト講演者にお迎えしました。このセッションには、当財団の科学監督委員会のメンバーをはじめ、この分野の第一人者の方々が参加されました。このセッションでは、これらの治療法の生化学的基礎、臨床的エビデンス、そして治療効果や投与量の最適化をさらに検証するための研究の可能性を探りました。

### 専門家による講演シリーズ

当財団の趣旨に関連する各分野の第一人者によるセミナーを定期的  
に開催しています。今後予定されている講演は以下の通りです：

- **ジュリアン・セール教授**、ケンブリッジ大学、医学研究評議会分子生物学研究所、タンパク質・核酸化学部門長。議題：遺伝子の制御、講演日：2023年5月16日
- **ウグル・サヒン教授**、BioNtechの創設者兼CEO。議題：LNPとmRNAの技術、講演日：未定
- **パトリック・チネリー教授**、神経学教授、臨床神経科学科長。議題：全ゲノム配列決定と希少疾患に対する代替アプローチ、講演日：2023年11月16日



## グローバルシトリン欠損症シンポジウム

当財団は、今秋、第2回目の対人グローバルシトリン欠損症シンポジウムを開催する運びとなりました。このシンポジウムは、シトリン欠損症に関する最新の科学的・臨床的研究成果を包括的に紹介し、専門家同士の深い意見交換を促進し、さらなる協力関係を築くことを目的としています。

このイベントは、9月18日から20日まで、英国ケンブリッジ大学、マグダレンカレッジで開催される予定です。

詳細について、または参加をご希望の方は、[andreatan@citriinfoundation.org](mailto:andreatan@citriinfoundation.org) までご連絡ください。

## 出版物

この度、3本の論文が発表のため受理されましたのでお知らせ致します。これらの研究は、エドモンド・クニ教授（ケンブリッジ大学）、ポール・イェン教授（デューク・シンガポール国立大学大学院医学部）、ホルヒーナ・サトゥルスステグイ教授（マドリッド自治大学）がそれぞれ率いるグループによるもので、シトリン財団から研究助成を受けています。以下に、上記3名とチームが発表した研究結果とその目的について簡単にまとめています。

### シトリン欠損症を引き起こすミトコンドリアのアスパラギン酸/グルタミン酸キャリアの病原性変異体。Tavoulari et al. Trends in Endocrinology & Metabolism (2023)

本レビューでは、生化学的な観点からCDの概要を解説しています。また、細胞質区画とミトコンドリア区画間の基質（アスパラギン酸/グルタミン酸）輸送の制御と関与するシトリン蛋白質の分子運動について記述しています。また、既知の病原性変異をすべて取り上げ、SLC25A13遺伝子の遺伝子変異と関連する構造的欠陥および起こりうる機能的影響との関係について有用な予測を示しています。

### シトリン欠損ヒト肝細胞モデルにおけるニコチンアミドリボシドによる解糖および脂肪酸β酸化の制御異常の救済。Yau et al. Human Molecular Genetics (2023)

本研究では、シトリンKO細胞株HepG2に対するニコチンアミドリボシド（NR）の治療の可能性を検討しました。この細胞は、細胞質NADH/NAD<sup>+</sup>の増加、解糖の低下、脂肪酸代謝の障害、ミトコンドリア呼吸の低下など、ヒトCDに見られる代謝障害を示しました。NRを添加すると、NADH/NAD<sup>+</sup>比が改善され、その後、解糖や脂肪酸代謝の障害が改善されました。これらの結果は、NRがCDに見られる代謝異常の一部を治療する可能性があることを示唆しています。

### 外因性のaralar/slc25a12は、肝臓のリンゴ酸アスパラギン酸シャトル構成要素としてcitrin/slc25a13に取って代わることができる González-Moreno et al. Molecular Genetics & Metabolism Reports (2023)

本研究では、CDのマウスモデルにおいて、シトリンの発現をそのタンパク質アイソフォームであるaralarで代替することの治療の可能性を探りました。シトリンKOマウスの肝細胞における外因性aralarの発現は、細胞質NADH/NAD<sup>+</sup>比の低下に有益であることがわかりました。細胞質NADH/NAD<sup>+</sup>が高いとCDの病態に寄与すると考えられているためです。また、肝臓特異的なaralar発現トランスジーンを導入したシトリンKOマウスから分離した肝ミトコンドリアは、シトリンKOマウスと比較して、リンゴ酸アスパラギン酸シャトル（MAS）活性が上昇していました。これらの結果は、肝臓のシトリンをaralarに置き換えることで酸化還元バランスを改善するという仮説を支持するものであり、CDの治療法として期待されます。

シトリン財団の助成によるその他出版物にご興味のある方は、当財団の出版物ページをご覧ください。

<https://citrinfoundation.org/ja/publications-2/>

### その他のシトリン欠損症関連論文：

以下のリストは、過去1年間に様々な研究機関から発表されたシトリン欠損症に関する最新の論文の一部をまとめたものです：

1. シトリン欠損症の予後は、早期に発見された新生児と後に発症した症候性乳児とで異なる。Chen et al., *Nature Pediatric Research* (2023年4月)
2. シトリン欠損症におけるSLC25A13遺伝子の変異スペクトル：新生児肝内胆汁うっ滞のベトナム小児コホートにおける新規変異の同定。Nguyen et al., *Journal of Human Genetics* (2023年1月)。
3. シトリン欠損症による新生児肝内胆汁うっ滞症における代謝特性の動態的变化 Zhang et al., *Frontiers in Molecular Biosciences* (2022年8月)
4. 分子2次検査による新生児スクリーニングでシトリン欠損症の診断が向上した。Chen et al., *Molecular Genetics and Metabolism* (2022年8月)
5. 新生児スクリーニング陽性例におけるシトリン欠損症のマーカーとしての血清BUNおよびBUN/クレアチニン比の有用性。Suzuki et al. *Molecular Genetics and Metabolism Reports* (2022年3月)
6. シトリン欠損症の臨床症状および長期予後：日本全国調査の報告 Kido et al. *Journal of Inherited Metabolic Disease* (2022年2月)

## 会員コホートの最新情報

去年は、オーストラリア、オーストリア、カナダ、中国、香港、インドネシア、日本、マレーシア、フィリピン、米国、英国から患者様とご家族にご登録頂き、現在160名以上の会員を有するグローバルな患者コミュニティとなり、世界的に大きく成長しました。

また、当財団は、CD患者を持つ臨床医のためのグローバル医療従事者レジストリーを設立し、現在、ヨーロッパ、日本、韓国、ベトナム、中東、米国、英国などの国や地域から、60名以上の臨床医の皆様にご登録頂いております。



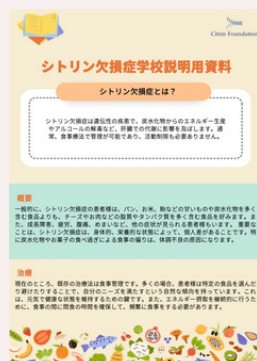
## 患者エンゲージメントへの取り組みと資料

### 患者様向けリーフレット

私たちは、患者様向けに以下の資料を作成しました：

- シトリン欠損症パンフレット：病状、現在の治療と管理法、財団のご利用可能なサポート、患者様が財団の活動に参加できる方法に関して記載したCDパンフレット
- シトリン欠損症の生徒を学校の先生がサポートするためのヒントをまとめた学校用資料。
- 学生がクラスメートに渡すための資料。
- 簡単な食べ物や飲み物のアイデアを掲載したおやつ提案書。

全てのリーフレットは、当財団の患者様向けウェブサイトからダウンロード可能です。



### グローバルデジタルコミュニティ

昨年10月、財団はSNS上でデジタルコミュニティを立ち上げました。週に1回投稿を行っており、食事のヒント、患者様の経験談、研究の最新情報などを含み、学会への参加に関する情報もご紹介しています。Instagram、Twitter、Facebookでご覧いただけます。

## ピアサポートグループ

また、2023年1月には、グローバルなピアサポートコミュニティを立ち上げました。これは、他の親御様や成人の患者様によるカジュアルなグループチャットの形をとっており、患者様やご家族が意見を交換し、サポートネットワークを構築することができます。

## イベント情報

- 英語圏の患者様・ご家族向けウェビナー（2022年12月）
- 日本の患者様・ご家族向けウェビナー（2023年3月）

## レシピ

1月には、CD患者様に向けレシピの収集と作成に焦点を当てた新しい取り組みを開始しました。レシピ集は、当財団のウェブサイトでご覧いただけます：<https://patient.citrinfoundation.org/ja/our-recipes>

シトリン欠損症の治療法を見つけるための財団の歩みにご賛同いただき、ありがとうございます。  
当財団の資料をより良くするためのご提案や、新しいプロジェクトのご提案をお待ちしております。

一般的なお問い合わせは、[info@citrinfoundation.org](mailto:info@citrinfoundation.org) まで、助成金に関するお問い合わせは [grants@citrinfoundation.org](mailto:grants@citrinfoundation.org) までお願い致します。

次号のニュースレターは7月にお届け致します。

---

<https://citrinfoundation.org/ja/home-2/>