

表4 国内新生児スクリーニング陽性例の酵素診断結果

疾患	陽性例		酵素活性低下例		正常活性例	
	数	(内数)	数	(内数)	数	(内数)
MMA	5	(2)	3	(1)	2	(1)
PA	20	(7)	13	(4)	7	(3)
IVA	2		2		0	
GA1	4		4		0	
MCADD	12	(5)	8	(3)	4	(2)
VLCADD	2		2		0	
MUSD	7	(1)	3	(0)	4	(4)
計	52	(14)	35	(8)	17	(6)

MMA；メチルマロン酸血症, PA；プロピオン酸血症, IVA；イソ吉草酸血症, GA1；グルタル酸尿症 I 型, MCADD；中鎖アシルCoA脱水素酵素欠損症, VLCADD；極長鎖アシルCoA脱水素酵素欠損症, MSUD；メープルシロップ尿症. ()は広島県の症例数(内数).

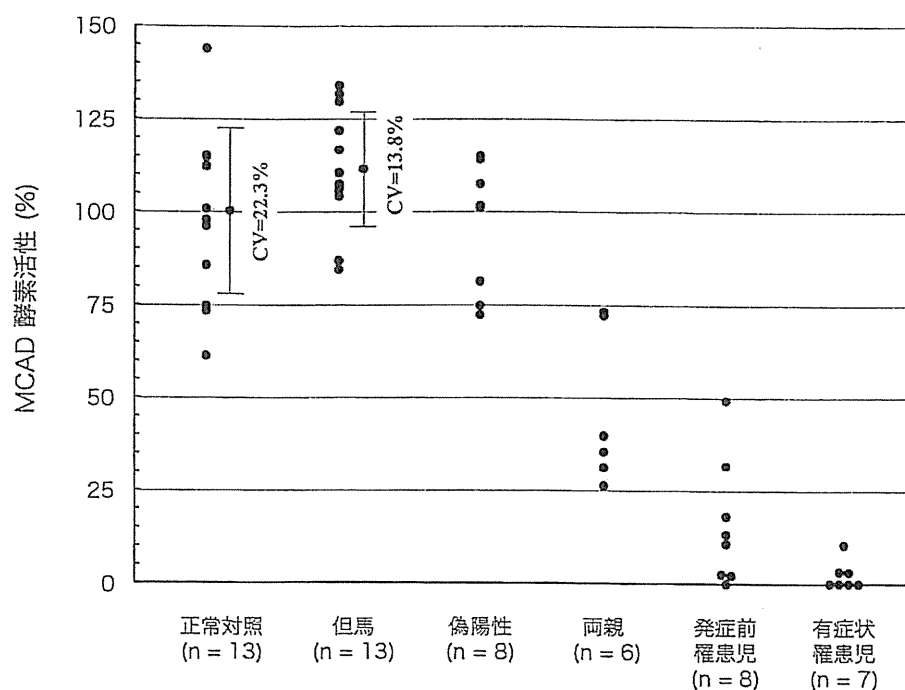


図3 国内のMCAD欠損症疑い例の酵素活性測定結果

血中 C8-アシルカルニチン高値から MCAD 欠損症が疑われた未発症例(新生児スクリーニング, 家族歴からの精査など)および発症後精査例について実施した酵素活性測定値の分布(正常対照群の平均値に対する百分率表示)を示す。罹患者と判定した症例の一部は遺伝子変異も同定されており, 正常対照群との分離は良好である。保因者の活性値も, 理論的に期待される正常対照群と罹患者群の間域に分布している。なお, 発症前診断例の一部は保因者レベルの活性値を示したが, 遺伝子解析結果から罹患者との判断がなされたため, 罹患者群に分類している。

測定感度の問題以外にも, HPLC 分析時間の短縮(MMA, GA1, VLCAD)や, クロマトグラムにおける反応産物の分離の改善(GA1, HMGLD)など, 測定酵素ごとに課題はあるが, 解決策の検討は, 時間と人員の制約で進んでいないのが実状である。

まとめ

我々の酵素診断法は, 汎用 HPLC システムを

備えた一般的な検査室で容易に導入できるものとなっている。実際に国内外の数施設で, 筆者らの論文参照+メールによるアドバイスだけで測定できるようになった実績がある¹⁰⁾。また, 工夫次第で, 我々が実施している測定系の改善や, その他の疾患への応用もできるはずである。将来的な目標としては, 人員不足が深刻な小児科医に依存せず, 各地のスクリーニング拠点で臨床検査技師の

手によって管理・運用する体制の構築を期待したい。そのような体制が実現すれば、タンデムマス新生児スクリーニングを長く継続していく上で大いに役立つものと考えられる。

謝 辞

本研究の一部は、厚生労働科学研究費補助金（子ども家庭総合研究事業および難治性疾患克服研究事業）の補助を受けて行われた。

文 献

- 1) Shigematsu Y, Hirano S, Hata I, et al: Newborn mass screening and selective screening using electrospray tandem mass spectrometry in Japan. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 776: 39-48, 2002.
- 2) 鈴木健, 石毛信之, 穴澤昭, 和田美夏, 大和田操, 北川照男: 東京都における MS/MS による新生児マススクリーニング成績—第二報—. *日本マス・スクリーニング学会誌* 19: 162, 2009.
- 3) 中村公俊, 服部希世子, 田崎隆二, 松本志郎, 三浦浩, 遠藤文夫: 九州・四国地区におけるタンデムマススクリーニングの現状. *日本マス・スクリーニング学会誌* 19: 164, 2009.
- 4) 小林弘典, 虫本雄一, 長谷川有紀, 他: 島根大学タンデムマスによるスクリーニングで発見した患者の追跡調査. *日本マス・スクリーニング学会誌* 19: 165, 2009.
- 5) 但馬剛, 佐倉伸夫: HPLC を用いた有機酸・脂肪酸代謝異常症の迅速酵素診断. *日本マス・スクリーニング学会誌* 16: 27-32, 2006.
- 6) Tajima G, Sakura N, Yofune H, et al.: Enzymatic diagnosis of medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency by detecting 2-octenoyl-CoA production using high-performance liquid chromatography: a practical confirmatory test for tandem mass spectrometry newborn screening in Japan. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 823: 122-130, 2005.
- 7) Tajima G, Yofune H, Bahagia Febriani AD, Nishimura Y, Ono H, Sakura N: A simple and rapid enzymatic assay for the branched-chain α -ketoacid dehydrogenase complex using high-performance liquid chromatography. *J Inherit Metab Dis* 27: 633-639, 2004.
- 8) 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* 127: 619-628, 2010.
- 9) 重松陽介, 畑郁江, 但馬剛, 内藤悦雄: 重水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. *日本先天代謝異常学会雑誌* 24: 92, 2008.
- 10) Yokoi K, Ito T, Maeda Y, Nakajima Y, et al.: Acylcarnitine profiles during carnitine loading and fasting tests in a Japanese patient with medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. *Tohoku J Exp Med* 213: 351-9, 2007.

