

分担研究課題

マススクリーニングのコホート・コンサルテーション体制に関する研究

研究分担者 山口清次 (島根大学医学部 教授)

対象疾患の遺伝子診断体制

研究要旨

新生児マススクリーニング 1 次対象疾患は、遺伝学的検査の保険点数がついているが実際には請け負う検査会社はなく、遺伝子変異を明らかにすることなく診断フォローされているか、この疾患をこれまで研究してきた研究者が研究費を用いて遺伝子変異をサービスで提供しているのが実情である。対象疾患でありながら研究者においても遺伝子解析を行っていない疾患もある。このような遺伝子型が不明な状況でコホートを行っても、質の高いコホート研究、質の高い医療は難しいため、現在遺伝子パネルを用いた対象疾患遺伝子診断を検討中である。

研究協力者

深尾敏幸 (岐阜大学大学院医学系研究科小児病態学・教授)

A . 研究目的

新生児マススクリーニング 1 次対象疾患は、遺伝学的検査の保険点数がついており、保険請求が出来るが、実際にはその金額で遺伝子検査を請け負う検査会社はなく、遺伝子変異を明らかにすることなく診断フォローされているか、ここの疾患をこれまで研究してきた研究者 (多くは小児科医) が研究費を用いて個々の時間を削って遺伝子変異をサービスで提供しているのが実情である。対象疾患でありながら研究者においても遺伝子解析を行っていない疾患もある。このような遺伝子型が不明な状況でコホートを行っても、質の高いコホート研究、質の高い医療は難しいといえる。

B . 研究方法

厚生労働省科学研究委託費「新生児タンデムマススクリーニング対象疾患の診療ガイドライン改訂、診療の質を高めるための研究」(深尾班)

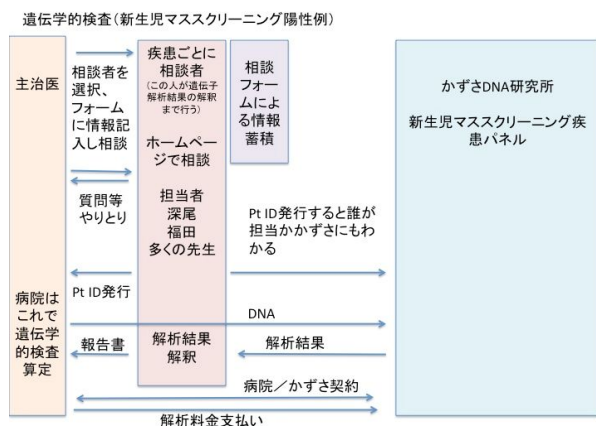
において、1 つの柱として、新生児マススクリーニング対象疾患の遺伝子診断を次世代シーケンサーを用いた遺伝子パネルにより行い、将来的に研究費に頼らず、保険診療として遺伝子診断が可能なシステムの構築を考えている。

(倫理面への配慮)

本研究は岐阜大学医学研究等倫理審査委員会、かずさ DNA 研究所の倫理委員会を経てパイロット研究を行う。

C . 研究結果

新生児マススクリーニングの 1 次対象疾患のみでなく、2 次対象疾患を含めて考えると 52 遺伝子のパネル作成により疾患遺伝子がカバーされることがわかり、現在厚生労働省科学研究委託費「新生児タンデムマススクリーニング対象疾患の診療ガイドライン改訂、診療の質を高めるための研究」(深尾班) のほうで、遺伝子パネルによる遺伝子診断のシステム構築中である (以下は、現在検討中のシステムで、まだ決定されたものではない)。



D. 考察

遺伝子型を決めてフォローすることは今後遺伝型と臨床像の関係を明らかにして、今後のマススクリーニング診断患者の診療に役立てるためにも重要である。本研究班のコホートと遺伝子診断をリンクさせることが今後重要であると考えられる。

E. 結論

遺伝子パネルによるマススクリーニング対象疾患の遺伝子診断を構築中である。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

- Hori T, Yamaguchi S, Shintaku H, Horikawa R, Shigematsu Y, Hakayanagi M, **Fukao T**: Inborn errors of ketone body utilization. *Pediatr Int* in press (査読有り)

- Vatanavicharn N, Yamada K, Aoyama Y, **Fukao T**, Densupsoontorn N, Jirapinyo P, Sathienkijkanchai A, Yamaguchi S, Wasant P: Carnitine-acylcarnitine translocase deficiency: two neonatal cases with common splicing mutation and in vitro bezafibrate response. *Brain Dev* in press. (査読有り)
- Fukao T**, Akiba K, Goto M, Kuwayama N, Morita M, Hori T, Aoyama Y, Venkatesan R, Wierenga R, Moriyama Y, Hashimoto T, Usuda N, Murayama K, Ohtake A, Hasegawa Y, Shigematsu Y, Hasegawa Y. The first case in Asia of 2-methyl-3-hydroxybutyryl-CoA dehydrogenase deficiency (HSD10 disease) with atypical presentation. *J Hum Genet* 59:609-14, 2014 (査読有り)
- Patel P, Suzuki Y, Tanaka A, Yabe H, Kato S, Shimada T, Mason RW, Orii KE, **Fukao T**, Orii T, Tomatsu S. Impact of Enzyme Replacement Therapy and Hematopoietic Stem Cell Therapy on Growth in Patients with Hunter Syndrome. *Mol Genet Metab Rep.* 2014;1:184-196. (査読有り)
- Shimada T, Kelly J, LaMarr WA, van Vlies N, Yasuda E, Mason RW, Mackenzie W, Kubaski F, Giugliani R, Chinen Y, Yamaguchi S, Suzuki Y, Orii KE, **Fukao T**, Orii T, Tomatsu S. Novel heparan sulfate assay by using automated high-throughput mass spectrometry: Application to monitoring and screening for mucopolysaccharidoses. *Mol Genet Metab.* 2014 Sep-Oct;113(1-2):92-99 (査読有り)
- Kiema TR, Harijan RK, Strozyk M, Fukao T, Alexson SE, Wierenga RK: The crystal structure of human mitochondrial 3-ketoacyl-CoA thiolase (T1): insight into the reaction mechanism of its thiolase and thioesterase activities. *Acta Crystallogr D Biol Crystallogr.* 70:3212-25, 2014 (査

読有り)

2. 学会発表

- 1) Akiba K, Fukao T, Goto M, Kuwayama N, Morita M, Hori T, Aoyama Y, Venkatesan R, Wierenga R, Moriyama Y, Hashimoto T, Usuda N, Murayama K, Ohtake T, Hasegawa Y, Shigematsu Y, Hasegawa Y: The first case in Asia of 2-methyl-3-hydroxybutyryl-CoA dehydrogenase deficiency (HSD10 disease) without intellectual disability. Annual symposium of the society for the study of inborn errors of metabolism, 2-5 September, Innsbruck, 2014
- 2) Fukao T, Hori T, Sasai H, Ohtsuka H, Kimura T, Aoyama Y: Alu elements insertions into intron 9 affect exon 10 recognition with a suboptimal splice acceptor site in human ACAT1 gene. Annual symposium of the society for the study of inborn errors of metabolism, 2-5 September, Innsbruck, 2014
- 3) 赤川翔平、保坂泰介、石井紘介、寺口正之、村上貴孝、園府寺美、木野稔、深尾敏幸、青山友佳、重松陽介：ケトン性低血糖発作を契機に診断した HSD10 病の 4 歳男児。第 56 回日本先天代謝異常学会。11 月 12-15 日、仙台、2014
- 4) 折居建治、森本将敬、笹井英雄、松井永子、村上圭、大竹明、深尾敏幸：新生児期発症ミトコンドリア呼吸鎖複合体 IV 型異常症の姉弟例の検討。第 56 回日本先天代謝異常学会。11 月 12-15 日、仙台、2014
- 5) 小林正久、深尾敏幸、重松陽介、長谷川有紀、村山圭、井田博幸：本邦初の乳児期発症の HSD10 病症例。第 56 回日本先天代謝異常学会。11 月 12-15 日、仙台、2014
- 6) 青山友佳、山本俊至、坂口直美、石毛美夏、田中藤樹、市原朋子、大原克明、深尾敏幸：HMG-CoA リアーゼ (HMGCL) 遺伝子の MLPA 法確立と HMGCL 欠損症 1 症例における Uniparental disomy の同定。第 56 回日本先天代謝異常学会。11 月 12-15 日、仙台、2014
- 7) 笹井英雄、北澤徹三、木村豪、川本典生、川本美奈子、深尾敏幸、下澤伸行、山本崇裕：経過中に大脳白質病変を呈したホモシスチン尿症の 1 例。第 56 回日本先天代謝異常学会。11 月 12-15 日、仙台、2014
- 8) 伊藤哲哉、中島葉子、加藤沙耶香、深尾敏幸：ミトコンドリア HMG-CoA 合成酵素欠損症の急性期症状。第 56 回日本先天代謝異常学会。11 月 12-15 日、仙台、2014
- 9) 深尾敏幸、堀友博、笹井英雄、大塚博樹、青山友佳：ACAT1 遺伝子のイントロン 9 への Alu 挿入はエクソン 10 の認識に影響を与える。第 56 回日本先天代謝異常学会。11 月 12-15 日、仙台、2014

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし