

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）

新生児マススクリーニングで発見される患者の遺伝子診断プロジェクト

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）

研究要旨

日本医療研究開発機構（AMED）の「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）では、2014年度以降に出生し、新生児マススクリーニングの先天代謝異常症の一次および二次対象疾患対象陽性例に対して、遺伝子パネルをもちいて遺伝子変異を同定し、フォロー（レジストリーへの参加）するプロジェクトを行っている。遺伝子変異を同定してフォローすることは、今後遺伝子変異を考慮したガイドラインの改訂など重要な情報となる。

A．研究目的

新生児マススクリーニング（以下、NBS）が公費で行われる事業であり、それがどれだけ効果があるのか評価が必要である。また診療ガイドラインの改訂、診療の質の向上には、NBSにて診断された症例が治療されてどうなったのかの情報が必要である。単一疾患においても遺伝子変異によってその疾患の重症度、予後、治療反応性は異なることが予想されることから遺伝子変異を出来るだけ同定してフォローした情報が、非常に重要となる。そのため日本医療研究開発機構（AMED）の「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）では、2014年度以降に出生し、NBSの先天代謝異常症の一次および二次対象疾患対象陽性例に対して、遺伝子パネルをもちいて遺伝子変異を同定し、フォロー（レジストリーへの参加）するプロジェクトを行っている。

B．研究方法

NBSの先天代謝異常症の一次および二次対象疾患対象疾患、およびその鑑別疾患である57遺伝子を遺伝子パネルとして、かずさDNA研究所にお

いて解析を行う。岐阜大学が解析事務局となり、図1に示すようなシステムを構築し、解析および報告を行い、その過程で日本先天代謝登録を促し遺伝子変異を同定してフォローする体制を異常学会の患者登録システム JsSMIn への構築した、

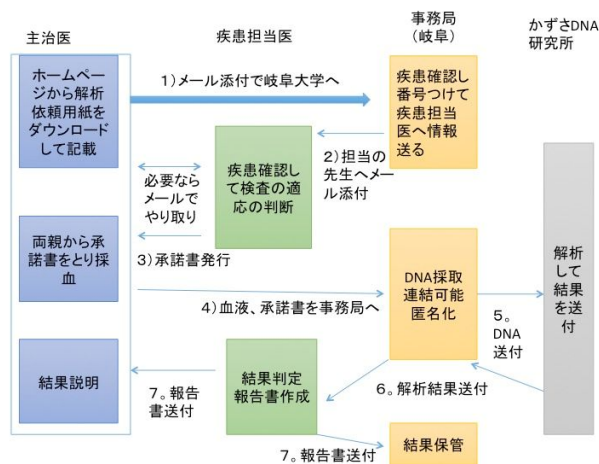


図1. 遺伝子パネル解析の流れ

（倫理面への配慮）

本研究事業は岐阜大学およびかずさDNA研究所において医学研究等倫理審査委員会の承諾を得て行っている。

C. 研究結果

2015年5月から12月20日までで、50例の遺伝子解析依頼を受けて、解析を進めている。表1に依頼を受けた疾患の内訳を示す。現在その約半分にあたる23例の結果が出ているが、2例が遺伝子変異を目的の遺伝子に同定できなかったものの後の症例では遺伝子変異を確定できている。レジストリーに登録の承諾はまだ半分程度である。

表1. 遺伝子パネル依頼症例数

臨床診断	症例数
メチルマロン酸血症	9
カルニチントランスポーター異常症	6
プロピオン酸血症	6
メチルクロトニルグリシン尿症	5
VLCAD異常症	3
3-β-ヒドロキシ-CoAカルボキシラーゼ欠損症	2
グルタル酸血症(1型)	2
MCAD欠損症	2
シトリン欠損症	2
フェニルケトン尿症	3
シトルリン血症1型	2
OTC欠損症	1
CPS-1欠損症/NAGAS欠損症	1
アルギノコハク酸尿症	1
ガラクトース血症 型	1
軽症型マルファルカホキラーゼ/経度ピオチン欠乏	1
軽症高フェニルアラニン血症	1
三頭酵素欠損症	1
ホモスチン尿症	1
メープルシロップ尿症	1
計	50

D. 考察

NBSの一次対象疾患は、遺伝子診断が保険収載されたが、その保険点数で請け負う検査会社がなく、先天代謝の個々の疾患の研究者が遺伝子診断を無償で行っているというのが日本の現状であった。それは長期的にみて好ましい状況ではなく、本プロジェクトの最終ゴールは、すべての対象疾患がきちんと保険診療内で遺伝子診断を受け、その上で全数レジストリー制度が存在し、NBSで診断された症例が、診断後にどのような経過になったかが事業として把握できることである。

本プロジェクトは、山口班の悉皆性をもったコホート研究が個人情報をもたないでマススクリーニングで見つかった症例がその後どうなっ

たかをフォローして行くのに対し、遺伝子診断をおこなって個人を特定した形で日本先天代謝異常学会の患者登録制度 JaSMIn への登録を促し、遺伝子変異によって経過、治療効果、予後が変わるかについてフォローするというプロジェクトである。両親の同意なくては登録できず、悉皆性においては難しく、山口班のコホート研究と補完し合うものとする。望ましいのはNBSは公的事業であり、陽性例はすべて公的にフォローできるシステムが構築されるところである

E. 結論

遺伝子変異を同定してフォローするシステムの開発を行っており、山口班の悉皆性をもったコホート研究との補完し合う研究と考えている。

G. 研究発表

1. 学会発表

- 1) 深尾敏幸、笹井英雄、藤本亨次、小原収、但馬剛、小林弘典、長谷川有紀、濱崎考史、坂本修、伊藤哲哉、中島葉子、中村公俊、松本志郎、小林正久：新生児マススクリーニング対象先天代謝異常症の遺伝子パネルによる遺伝子型同定の試み。日本人類遺伝学会、東京、2015年10月14日-17日
- 2) 深尾敏幸、小林正久、中村公俊、松本志郎、但馬剛、小林弘典、長谷川有紀、濱崎考史、坂本修、伊藤哲哉：新生児マススクリーニング対象先天代謝異常症の遺伝子パネルによる遺伝子型同定の試み。日本先天代謝異常学会、大阪、2015年11月12日-14日
- 3) Fukao T: (Plenary Lecture) Organic academia and beta-oxidation defects: expanded neonatal screening in Japan. 10th Latin America's congress of inherited metabolic disease and mass screening. Santiago, 2015 11.17-20.

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 特になし

