

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）

分担研究報告書

ライソゾーム病の新生児スクリーニングに関する研究

研究分担者 奥山虎之 国立成育医療研究センター臨床検査部長

#### 研究の要旨

ポンペ病の新生児スクリーニングガイドラインの作成を試みた。Pompe Disease Newborn Screening Working Group が発表したガイドラインをもとに、わが国の実情にあわせたガイドライン案を作成した。特に、日本人集団に多い機能的多型（G576S 多型）のホモ接合体をポンペ病スクリーニング陽性者としないうようなアルゴリズムの作成を試みた。

#### A. 研究目的

ライソゾーム病やペルオキシソーム病の治療法発展は著しい。しかし、その治療効果は、発症早期あるいは発症前から治療を開始することが治療効果を最大限に引き出すためには必要である。新生児スクリーニング（以下 NBS）は、発症前に診断し、最も適切な時期に治療を開始するために有用であり、すでに米国や台湾では、治療可能なライソゾーム病やペルオキシソーム病の NBS が実施されている。米国では、NBS の適応疾患の推奨・優先度を定めるシステム（Recommended Uniform Screening Panel：RUSP）があるが、わが国では、これに相当するシステムがない。本研究は、わが国の実情を考慮し、日本におけるライソゾーム病・ペルオキシソーム病の NBS のガイドラインを提示することを目的とする。

#### B. 研究方法

本研究は、ライソゾーム病・ペルオキシソーム病の中で NBS を実施することが適当と考えられる疾患を対象として、その運用に関するガイドラインをしめす。はじめに、対象疾患を選定し、個々の疾患のガイドライン

の案を作成する。ガイドラインの内容は、以下の 5 項目とする。

1. スクリーニングの目的と必要性
2. スクリーニング方法
3. スクリーニング陽性者の診断確定
4. 診断確定者のフォローアップ
5. 患者家族の家族内検索と心理社会的支援（遺伝カウンセリングを含む）

（倫理面絵の配慮）本研究においては、倫理的に考慮すべき課題は特にない。

#### C. 研究結果

本年度は、RUSP に推奨され優先度が高いと考えられるポンペ病と副腎白質ジストロフィーについて、ガイドラインの案を作成した。それぞれ、奥山と下澤が案を作成した。以下、ポンペ病のガイドライン案について述べる。本年度、筆者も加わっている Pompe Disease Newborn Screening Working Group が発表したガイドラインをもとに、わが国の実情にあわせたガイドライン案を作成した。特に、日本人集団に多い機能的多型（G576S 多型）のホモ接合体をポンペ病スクリーニング陽性者としないうようなアルゴリズムの作成を試みた（図 1）。

#### D. 考察

米国を中心に組織されている Pompe Disease Newborn Screening Working Group が中心となって作成したポンペ病の NBS ガイドライン(文献1)をもとに、わが国の実情を加えて、日本におけるポンペ病 NBS ガイドライン案を作成した。日本人の 30 人に一人の割合で、機能的多型(G576S 多型)のホモ接合体が存在する。この多型の酵素活性は正常患者の 10%程度とされるが、ポンペ病を発症することはない、同様の多型は、台湾でも問題になっている。我々は、この多型が LC/MS/MS を用いた解析では、ポンペ病と区別できることを最近報告した(文献2)。現在、蛍光基質を用いた活性測定法を実施しているパイロット研究もあるが、LC/MS/MS に切り替えて実施することが望まれる。

#### E. ポンペ病の新生児スクリーニングを実施

する際に考慮すべき課題を検討し、ガイドラインの案を作成した。

#### G. 文献

1 .Kronn DF, Day-Salvatore D, Hwu WL, Jones SA, Nakamura K, Okuyama T, Swoboda KJ, Kishnani PS; Pompe Disease Newborn Screening Working Group Management of Confirmed Newborn-Screened Patients With Pompe Disease Across the Disease Spectrum. *Pediatrics*. 2017 Jul;140(Suppl 1):S24-S45

2 Mashima R, Okuyama T. Enzyme activities of  $\alpha$ -glucosidase in Japanese neonates with pseudodeficiency alleles. *Mol Genet Metab Rep*. 2017 Jul 7;12:110-114

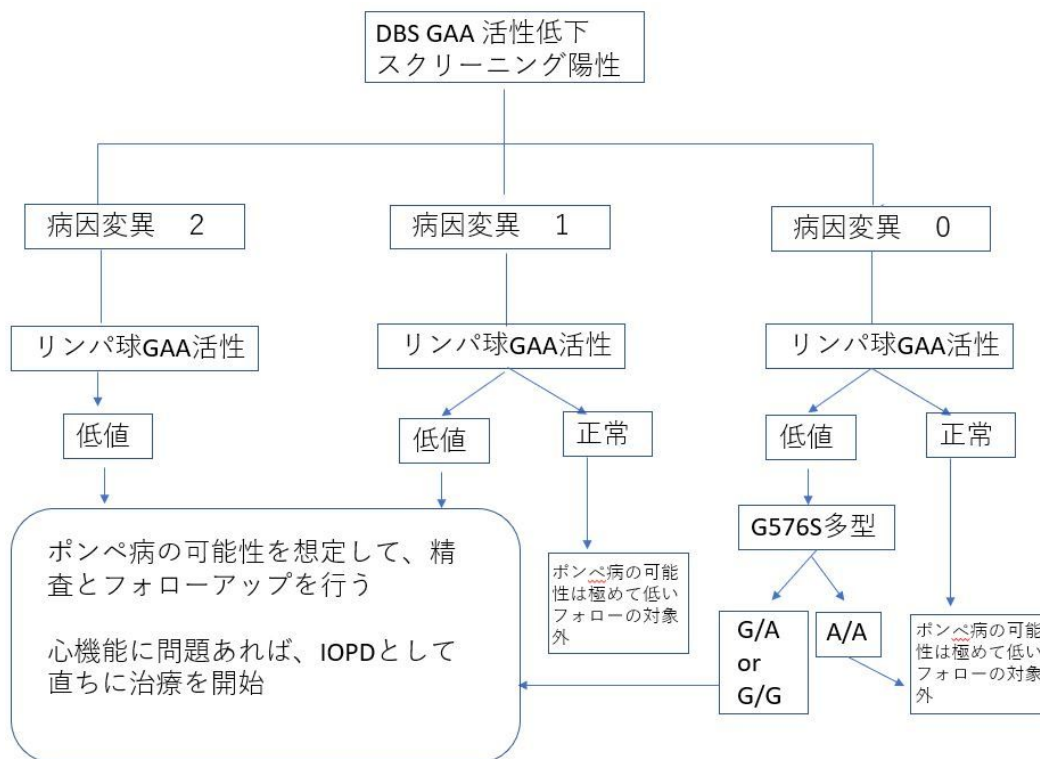


図1 . ポンペ病新生児スクリーニングアルゴリズム

乾燥ろ紙血サンプルで活性低下を認めた場合、遺伝子解析を行い、病気の原因となる遺伝子変異の数と日本人に高頻度に見られる機能的多型 (G576S) の有無を参考に、診断へのアルゴリズムを作成。