

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

分担研究課題名：マススクリーニングおよび遺伝学的検査に関する調査研究

分担研究者： 但馬 剛 （国立成育医療研究センター研究所マススクリーニング研究室・室長）

研究要旨

乳幼児の急死・重度障害の原因となる CPT2 欠損症について、国内症例の新生児濾紙血指標と酵素機能・遺伝子型の解析データをエビデンスとして提示した。これを受けて平成 30 年度から全自治体で本疾患の新生児マススクリーニングが実現する見通しとなった。発症を防ぐ医療管理充実と、発見患者の追跡に取り組む必要がある。

研究協力者

原 圭一

国立病院機構呉医療センター小児科・医長

沼倉 周彦

山形大学医学部小児科・講師

畑 郁江

福井大学医学部小児科・准教授

山田 健治

島根大学医学部小児科・助教

坊 亮輔

神戸大学大学院医学研究科小児科学・助教

（倫理面への配慮）

酵素・遺伝子診断については、国立成育医療研究センター・広島大学・国立病院機構呉医療センターで倫理承認を取得して実施している。

C．研究結果

脂肪酸代謝異常症の内、重篤な急性発症の危険が特に高いCPT2欠損症が、これまでの診断症例のデータをまとめた論文（下掲「論文発表」1）をエビデンスとして、平成30年度から全自治体でスクリーニングされる予定となった。これを受けて、本研究班での診療ガイドライン改訂に合わせ、担当医と保護者向けに、より実際的な手引き資料の作成を進めている。

D．考察

脂肪酸代謝異常症のNBSでは欧米から多くの知見が報告されているが、CPT2欠損症については、欧米患者の大半がNBSで発見困難かつ比較的予後良好な「骨格筋型」であるため、NBSに関する体系的な検討はなされていない。

一方わが国では、乳幼児期に重篤な急性症状を発症する病型の患者が少なくないと見られることから、NBSの全国的実施と診療体制整備の取組みからは、国内外に大きく寄与する成果が見込まれる。平成30年度からはNBS発見患者の登録・追跡を開始し、まずは3歳までの死亡・障害発生予防効果を検証する方針である。

A．研究目的

新生児マススクリーニング(以下 NBS)は多数の稀少な先天代謝異常症を対象としており、これを真に有用な事業とするには、個々の発見患者の経過を追跡する仕組みが不可欠である。しかしながら、自治体の枠を超えた情報集約は全くなされていないため、疾患を限定して患者登録・追跡システムを構築する。

B．研究方法

乳幼児期の急性発症による死亡・障害発生の原因となる脂肪酸代謝異常症(MCAD/VLCAD/CPT2 欠損症)について、但馬・原が取り組んできた酵素活性+遺伝子解析による確定検査の提供を入り口として、NBS発見患者の一元的な把握を試みる。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Tajima G, Hara K, Tsumura M, Kagawa R, Okada S, Sakura N, Maruyama S, Noguchi A, Awaya T, Ishige M, Ishige N, Musha I, Ajihara S, Ohtake A, Naito E, Hamada Y, Kono T, Asada T, Sasai H, Fukao T, Fujiki R, Ohara O, Bo R, Yamada K, Kobayashi H, Hasegawa Y, Yamaguchi S, Takayanagi M, Hata I, Shigematsu Y, Kobayashi M: Newborn screening for carnitine palmitoyltransferase II deficiency using (C16+C18:1)/C2: Evaluation of additional indices for adequate sensitivity and lower false-positivity. Mol Genet Metab 122 (3) 67-75, 2017.
- 2) Ikeda N, Maruyama S, Nakano K, Imakiire R, Ninomiya Y, Seki S, Yanagimoto K, Kakihana Y, Hara K, Tajima G, Okamoto Y, Kawano Y: A surviving 24-month-old patient with neonatal-onset carnitine palmitoyltransferase II deficiency. Mol Genet Metab Rep 11: 69-71, 2017.
- 3) 原圭一, 但馬剛, 香川礼子, 岡田賢, 岡野里香, 重松陽介, 藤原紗季, 森岡千代美, 吉井千代子: カルニチントランスポーター異常症のマススクリーニング: カルニチン補充を行った2例. 日本マススクリーニング学会誌 27 (1): 51-58, 2017.
- 4) 香川礼子, 原圭一, 但馬剛, 重松陽介, 藤原紗季, 森岡千代美, 吉井千代子: マススクリーニング初回陽性・再採血正常の後に発症したビタミン B12 欠乏症の乳児例. 日本マススクリーニング学会誌 27 (1): 63-67, 2017.
- 5) 重松陽介, 但馬剛: CPT2 欠損症の一次対象疾患化に向けて. 日本マススクリーニング学会誌 27 (3): 245-250, 2017.

2. 学会発表

- 1) 但馬剛: ガイドラインからみた有機酸代謝異常症. 第120回日本小児科学会学術集会, 分野別シンポジウム「ガイドライ

ンから学ぶ新生児マススクリーニング対象疾患」, 東京都, 2017年4月14日

- 2) Tajima G: Newborn screening in Japan with a special focus on fatty acid oxidation disorders. 12th Asia-Pacific Conference on Human Genetics (APCHG 2017), Pre-Congress Workshop of Newborn Screening, Bangkok, Nov 8, 2017.
- 3) 原圭一, 但馬剛, 津村弥来, 岡田賢, 湯浅光織, 畑郁江, 重松陽介, 高柳正樹, 山口清次: カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ2 (CPT2) 欠損症の新生児マススクリーニング: 2018年度からの全国実施を前に. 第24回日本SIDS・乳幼児突然死予防学会学術集会, 京都市, 2018年2月24日

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

G. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む) 該当案件なし。