

厚生労働行政推進調査事業費補助金
(成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業(健やか次世代育成総合研究事業))
分担研究報告書

分担研究課題：今後の新生児マススクリーニングの在り方に関する研究

研究分担者：山口 清次(島根大学医学部小児科・特任教授)

**副腎白質ジストロフィ・ペルオキシゾーム病の
新生児マススクリーニングに関する調査研究**

研究協力者：下澤伸行(岐阜大学高等研究院科学研究基盤センター・教授)

研究要旨：副腎白質ジストロフィー(ALD)&ペルオキシゾーム病の国内診断拠点施設として、患者の診断解析を実施しながら、新生児スクリーニング導入に向けての現状と課題について検討した。実績では平成31年1月から令和元年12月までの1年間に、全国医療機関から129検体を解析し、大脳型8例、AMN6例、小脳脳幹型1例、アジソン型1例、女性保因者12例、発症前2例の計30例のALDを診断した。さらに令和元年9月からは保険診療による極長鎖脂肪酸検査を病院事業として実装化している。またアジソン型患者のフォローアップにて症状がなく、MRI異常のみを認めた極めて早期の段階で造血幹細胞移植を実施し、大脳型発症前診断による発症予防の可能性が示唆された。以上により、ALDの新生児マススクリーニング導入に必要なエビデンスの蓄積、診断拠点施設として全国各施設でのスクリーニング陽性患者の正確な診断、診断患者の長期フォローアップ体制の構築を着実に進めた。

研究協力者：高島茂雄

(岐阜大学高等研究院
科学研究基盤センター・助教)

A. 研究目的

早期診断が疾患予後に重大な影響を与える副腎白質ジストロフィーを対象に、発症前も含めた国内診断解析を長年にわたり実施している研究協力者が、ALDの新生児マススクリーニングを国内に導入する際の利点や問題点について国内外の現状を調査検討し、その必要性和課題についての提言をまとめる。

B. 研究方法

1. 副腎白質ジストロフィー患者の国内発症後・発症前診断解析と調査研究：

全国の医療機関より依頼された副腎白質ジストロフィー疑いの患者診断依頼に関しては、送付されたEDTA血と臨床情報、同意書を確認し、保険診療にてガスクロマトグラフィー質量分析装置(GC/MS)による極長鎖脂肪酸分析と、異常患者に対しては研究としてABCD1遺伝子解析を

行い、大脳型初発が疑われる患者では数日以内に解析結果を報告する。また家系内リスク患者についても遺伝カウンセリングと同意を確認後、解析を行う。主治医には解析結果に併せて治療も含めた診療情報を提供するとともに、その後の患者の長期的な調査研究に繋げる。

2. 副腎白質ジストロフィー国内外新生児スクリーニング実施状況の調査

国内、および欧米における新生児スクリーニングの現状を論文、ホームページやメールにて情報収集を行う。

3. 国内導入に向けての課題

国内診断拠点施設としての現状を踏まえた上で、今後、国内で副腎白質ジストロフィー新生児マススクリーニングの導入を進める上での、課題を整理する。

(倫理面への配慮)

学内倫理委員会の承認のもとに調査研究を進めた。

C. 研究結果

1. 副腎白質ジストロフィー国内診断解析実績と保険診療による実装化、及び調査研究：

平成 31 年 1 月から 12 月までの 1 年間に大脳型 8 例、AMN 6 例、小脳脳幹型 1 例、アジソン型 1 例、女性保因者 12 例、発症前 2 例の計 30 例の ALD 患者と、Zellweger 症候群 1 例、二頭酵素欠損症 1 例、PEX 遺伝子異常非典型例 1 例を診断し、発症前診断患者に関しては、今後のフォローアップ指針について診療情報を提供するとともに、調査研究に繋げている。

さらにアジソン型患者のフォローアップにて症状がなく、MRI 異常のみを認めた Loes Score 1 点の極めて早期の段階での造血幹細胞移植を実施し、無事生着を確認している。今後、大脳型発症前診断により発症予防された貴重なエビデンス例の可能性も踏まえて、調査を継続する。

また令和元年 9 月より岐阜大学病院検査部に難病検査部門を設置し、検査部内での精度管理に基づく、保険診療による極長鎖脂肪酸検査を保健所の認可も受けて開始し、大学病院をはじめ全国医療機関の小児科、神経内科、遺伝子診療部等より開始 3 ヶ月間に約 50 件の受託解析を行なった。

2. 副腎白質ジストロフィー国外新生児スクリーニング実施状況の調査

米国では現在、16 州と首都で開始、3 州が 2020 年に開始予定、2 州がパイロット研究、9 州が準備中である。また米国以外でも台湾や豪州の一部でも開始され、欧州でもオランダにおいて 2019 年 10 月より男児のみのパイロット研究が開始されている。

3. 国内実施に向けての課題

国内においても ALD の新生児スクリーニングは技術的には可能な状況にある。課題としては各地域のマススクリーニング実施施設における導入時の精度管理やコスト、自治体や産婦人科医会等の理解に加え、陽性患者の正確な診断、診断患者の長期支援体制、患者家族に対する正確な情報提供とカウンセリング体制、実施対象者を男児のみにするか、男女に行うかが挙げられた。さらに病型予測法の開発はマススクリーニングの成果を確実に患者に還元するためにも重要な課題である。

E. 結論

国内 ALD&ペルオキシソーム病診断拠点施設として、患者の診断解析を実施しながら、新生児スクリーニング導入に向けての現状と課題

について調査研究を行った。ALD の新生児スクリーニングは、患者予後を確実に改善することは国内外で共有され、海外での導入国も年々、広がっており、我が国においても早期の導入が患者会や医療関係者より強く求められている。

本研究により、保険診療による正確な診断、フォローアップ体制は整備されつつあり、今後は各自治体ごとの実施導入を前提に、対象患者の性別による効果や医療経済面も含めた検討が必要と思われた。以上より、今年度の研究目的は順調に達成した。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kato K, Maemura R, Wakamatsu M, Yamamori A, Hamada M, Kataoka S, et al.: Allogeneic stem cell transplantation with reduced intensity conditioning for patients with adrenoleukodystrophy. *Mol Genet Metab Rep*, 18: 1-6, 2019.
- 2) Sakurai K, Ohashi T, Shimozawa N, Seo JH, Okuyama T, Ida H: Characteristics of Japanese patients with X-linked adrenoleukodystrophy and concerns of their families from the 1st registry system. *Brain Dev*, 41: 50-56, 2019.
- 3) Takashima S, Saitsu H, Shimozawa N: Expanding the concept of peroxisomal diseases and efficient diagnostic system in Japan. *J Hum Genet*, 64: 145-152, 2019.
- 4) Zaabi NA, Kendi A, Al-Jasmi F, Takashima S, Shimozawa N, Al-Dirbashi OY: Atypical PEX16 peroxisome biogenesis disorder with mild biochemical disruptions and long survival. *Brain Dev*, 41: 57-65, 2019.
- 5) Matsuo M., Akutsu T., Kanazawa N., Shimozawa N: Infantile Refsum Disease Associated with Hypobetalipoproteinemia. *J Pediatr Neurol*, 17: 210-212, 2020.
- 6) Matsuda Y, Morino H, Miyamoto R, Kurashige T, Kume K, Mizuno N, Kanaya Y, Tada Y, Ohsawa R, Yokota K, Shimozawa N, Maruyama H, Kawakami H: Biallelic mutation of HSD17B4 induces middle age-onset spinocerebellar ataxia. *Neurol Genet*, 16: e396, 2020.

- 7) Tanaka H, Amano N, Tanaka K, Katsuki T, Adachi T, Shimozawa N, et al.: A 29-year-old patient with adrenoleukodystrophy presenting with Addison's disease. *Endocr J*, EJ19-0576, 2020.
- 8) Hama K, Fujiwara Y, Takashima S, Hayashi Y, Yamashita A, Shimozawa N, Yokoyama K: Hexacosenoyl-CoA is the most abundant very long-chain acyl-CoA in ATP-binding cassette transporter D1-deficient cells. *J Lipid Res*, 61: 523-536, 2020.
- 9) 下澤伸行:副腎白質ジストロフィーマススクリーニング国内導入に向けての現状と課題と提案. 日本マススクリーニング学会誌, 29: 245-248, 2019.
- 10) 下澤伸行: ペルオキシソーム病(副腎白質ジストロフィーを除く). 日本医師会雑誌 148, 特別号(1) 指定難病ペディア 2019: 286, 2019.
- 11) Imanaka T, Shimozawa N (ed): Peroxisomes: Biogenesis, Function, and Role in Human Disease. Springer, Berlin, 2020.
- 12) 下澤伸行, 他(編): 副腎白質ジストロフィー(ALD)診療ガイドライン 2019. 診断と治療社, 東京, 2019.
- 13) 下澤伸行: 副腎白質ジストロフィー・ペルオキシソーム病と遺伝カウンセリング. 中村公俊, 佐村修(編), 遺伝子医学MOOK別冊「最新小児・周産期遺伝医学研究と遺伝カウンセリング」, メディカルドウ, 大阪, 195-200, 2019.

2. 学会発表

- 1) 高島茂雄, 豊吉佳代子, 大場亜希子, 下澤伸行: 網羅的脂肪酸測定法を用いたペルオキシソーム病病因脂肪酸の探索. 第61回日本先天代謝異常学会総会, 秋田市, 2019.10.24-26
- 2) 下澤伸行: 副腎白質ジストロフィーマススクリーニング国内導入に向けての現状と課題、及び国内導入に向けての取り組み. 第46回日本マススクリーニング学会学術集会, ワークショップ「新規対象疾患のパイロット研究の現状と課題」, 那覇市, 2019.11.23

G. 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