

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：ピオプテリン代謝異常症に関する研究および成人期の診療体制に関する研究

フェニルケトン尿症の成人期の診療体制と小児神経伝達物質病のガイドライン作成に
関する調査研究

分担研究者： 濱崎 考史（大阪市立大学発達小児医学教授）

フェニルケトン尿症(PKU)の新しい治療法が開発されるようになり、国際的な治療ガイドラインの見直しが行われるようになり、日本でも新しい治療法の策定が必要となった。このため新生児から成人まで妊婦も含めた全ての PKU 患者に共通の治療指針を作成しパブリックコメントを 2019 年 5 月 31 日に終了した。また小児神経伝達物質病が指定難病に認定され、新たなガイドラインの作成が必要となり、新生児マススクリーニングで発見できない瀬川病とセピアプテリン還元酵素(SR)欠損症のガイドラインを作成し、同時に希少疾患である小児神経伝達物質病のなかで遺伝子治療が可能となった芳香族アミノ酸脱炭酸酵素(AADC)欠損症のガイドラインにも遺伝子治療を追加した。チロシン水酸化酵素(TH)欠損症とコハク酸セミアルデヒド脱水素酵素(SSADH)欠損症はまだ成人例がなく指定難病に認定されていない。今後小児神経伝達物質病の全国疫学調査で成人例を調査する必要があると考えられた。

研究協力者 新宅治夫
大阪市立大学大学院医学研究科特任教授

A．研究目的

PKUの新しい治療指針を世界的な基準を元に作成する。AADC欠損症のガイドラインに遺伝子治療を追加する。TH欠損症とSSADH欠損症について成人例があれば指定難病に登録する。

B．研究方法

PKU の治療指針について 2012 年の日本の第 2 次改訂を基に 2014 年の米国と 2017 年のヨーロッパの治療指針を参考に第 3 次改訂を行った。瀬川病患者 25 人、SR 欠損症 2 人、AADC 欠損症 6 人、TH 欠損症 1 人、SSADH 欠損症 3 人について調査しガイドラインの作成を行った。

（倫理面への配慮）

当院での倫理委員会での承認を受け、インフォームドコンセントを書面により取得して実施した。

C．研究結果

PKUの治療ガイドラインとして血中Phe値の維持範囲を米国と同様の基準である2-6 mg/dL (120-360 nmol/mL)とし、年齢性別、妊娠にかかわらず同一基準とした。またBH4反応性PKUの診断と治療基準も改定した。瀬川病は新規に遺伝子解析で5例診断した。SR欠損症は昨年度に第2例目（乳幼児がエクソーム解析で診断）と第3例目（16歳の瀬川病疑いの女児でプテリジン分析と遺伝子解析で診断）が発見されたが今年度は発見されなかった。AADC欠損症は日本の患者6人に対して遺伝子治療が実施され成人1例を含む全ての患者で良好に経過している。TH欠損症は2例目が宮城こども病院精神科で今年度に発見された。在胎23週の超低出生体重児で筋緊張低下を認め修正6ヵ月で眼球変異が出現しエクソーム解析でTH遺伝子の複合ヘテロ変異を同定し診断された。

E．結論

PKUの新しい治療基準を策定したことにより予期せぬ妊娠などに対する母性PKUも

リスクを回避できると考えられる。これまで治療のなかったAADC欠損症に新しい遺伝子治療が実施されるようになりガイドラインにも追記した。TH欠損症の第2例目が発見されたが成人例では無かった。SSADH欠損症の成人例は発見されなかった。

F . 研究発表

1. 論文発表

- ・ Nakagama Y, et al. Leaky splicing variant in sepiapterin reductase deficiency: Are milder cases escaping diagnosis? *Neurol Genet.* 2019 Mar 25;5(2):e319.
- ・ Kure S, Shintaku H. Tetrahydrobiopterin-responsive phenylalanine hydroxylase deficiency. *J Hum Genet.* 2019 Feb;64(2):67-71.
- ・ 新宅治夫、個別の指定難病 代謝・内分泌系芳香族 L-アミノ酸脱炭酸酵素欠損症[指定難病 323], *日医誌*, 2019, 148: S289-290.
- ・ 新宅治夫、個別の指定難病 代謝・内分泌系セピアプテリン還元酵素(SR)欠損症[指定難病 319], *日医誌*, 2019, 148: S288-289.
- ・ 新宅治夫、個別の指定難病 代謝・内分泌系フェニルケトン尿症[指定難病 240], *日医誌*, 2019, 148: S270.
- ・ 原 圭一、他、経過観察中に BH4 療法を開始した軽症高フェニルアラニン血症の一例. *日本マス・スクリーニング学会誌* 29 巻 3 号 257-262 2019 年
- ・ 濱崎考史、代謝機能検査 テトラヒドロピオプテリン負荷試験、*小児内科* 51 巻 4 号 513-515 2019 年

2. 学会発表

- ・ 中釜悠、他：L-dopa 反応性の眼球運動異常発作を呈し、SPR 変異の同定により、セピアプテリン還元酵素欠損症と診断された 1 例、*脳と発達*, 2019, 51: S529
- ・ 久世崇史、他、L-dopa 反応性のジストニアを呈し、遺伝子解析によりセピアプテリン還元酵素(SR)欠損症と診断した 1 例(第 136 回静岡地

方会発表症例の続報), *日児誌*, 2019, 123 (9): 1450.

- ・ 芦村 恵、他、フェニルケトン尿症(PKU)合併妊娠の 4 例、*日本女性栄養・代謝学会* 2019 年 6 月.
- ・ 花山佳子、他、先天性代謝異常フェニルケトン尿症合併妊娠に対する栄養食事指導の経験から、*日本病態栄養学会誌*, 2019; 22: S137.
- ・ 笹井 英雄、他、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解析 5 年間のまとめ、*日本先天代謝異常学会誌*, 2019; 35: 116.
- ・ 石毛美夏、他、PAH 遺伝子に deIS70 変異をもつフェニルケトン尿症患者におけるテトラヒドロピオプテリン反応性の検討、*日本先天代謝異常学会誌*, 2019; 35: 168.
- ・ 岡本 駿吾、他、センダイウイルスベクターを用いた Sepiapterin reductase 遺伝子導入における酵素活性測定による発現解析、第 33 回日本プテリジン研究会 2019 年 11 月 2 日

G . 知的財産権の出願・登録状況

該当なし