

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

2018年度から全国実施が開始されたCPT2欠損症の新生児マススクリーニングで、2年間に10例の罹患を確定診断した。マススクリーニング発見患者の大半に、わが国の乳幼児急死例で繰り返し報告されてきた2種類の遺伝子変異が同定され、発症予防・予後改善への有用性が期待される。治療法が実用化され、スクリーニング検査法が開発された新規候補疾患が増え、公的スクリーニング対象へ追加するための評価の仕組みを整え、わが国に適した新生児マススクリーニングを実現することが望まれる。

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

香川 礼子

広島大学病院小児科・医科診療医

岡田 賢

広島大学大学院医系科学研究科

小児科学・講師（現・教授）

津村 弥来

広島大学大学院医系科学研究科

小児科学・研究員

重松 陽介

福井大学医学部小児科・客員教授

畑 郁江

福井県立病院小児科・主任医長

湯浅 光織

福井大学医学部小児科・特命助教

山口 清次

島根大学医学部小児科・特任教授

小林 弘典

島根大学医学部小児科・助教

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

A．研究目的

- 1)CPT2欠損症の新生児マススクリーニング
わが国で少なからぬ乳幼児急死例が確認されてきたCPT2欠損症の新生児マススク

リーニングが2018年度から全国で開始され、陽性例の診断・病型予測などに関する情報集積と、発見された患者の把握・追跡が求められる。

2)新生児マススクリーニング対象の拡充

正規対象疾患への追加はCPT2欠損症が最後だが、治療法と検査法が開発された新規候補疾患が増えている。各疾患の公的スクリーニング対象としての適合性について、現状を整理して提示する必要がある。

B．研究方法

1)CPT2欠損症の新生児マススクリーニング

成育医療研究センター・広島大学・福井大学・呉医療センターの共同研究として、CPT2欠損症の確定検査体制（血清アシルカルニチン分析・酵素活性測定・脂肪酸代謝能測定・遺伝子解析）を構築し、各自治体の新生児マススクリーニング検査機関を通じて、精査医療機関に検体提供への協力を要請した。

2)新生児マススクリーニング対象の拡充

2019年度AMED成育疾患克服等総合研究事業-BIRTHDAY「新生児マススクリーニング対象拡充の候補疾患を学術的観点から選定・評価するためのエビデンスに関する調査研究」と連携して、各候補疾患を専門とする研究者にて、公的スクリーニング対象

としての適合性をスコア化して比較した。評価項目・配点は、米国での対象疾患リスト(Recommended Uniform Screening Panel; RUSP)の選定に用いられているスコアリング方法を一部改変して使用した。

(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・福井大学・国立病院機構呉医療センターで、共同研究としての倫理承認を取得している。

C. 研究結果

1) CPT2 欠損症の新生児マススクリーニング

2018年度からの2年間で、マススクリーニング陽性児10例をCPT2欠損症罹患者と確定診断した(診断症例数の年次推移を図1に示す)。試験研究当時の症例を含め、マススクリーニング発見患者には急死リスクの明らかな2種類の変異(p.F383Y, p.E174K)が高率に検出された(図2)。得られた知見を、当研究班で改訂作業を行った診療ガイドラインに反映させ、令和元年9月に刊行された。同内容に合わせて、担当医向けおよび患者家族向けの実践的な対応マニュアルを作成し、各自治体のマススクリーニング精査医療機関へ配布するとともに、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のウェブサイトにPDF版を掲載した。
(<http://nrichd.ncchd.go.jp/massscreening/original/mainpage.html>)

2) 新生児マススクリーニング対象の拡充

現行のタンデムマス法に追加可能な7疾患群・ライソゾーム病4疾患・副腎白質ジストロフィー・原発性免疫不全症・先天性サイトメガロウイルス感染症・脊髄性筋萎縮症を検討対象として評価した結果、原発性免疫不全症が最も高いスコアとなった。タンデムマス追加疾患として、 α -ケトチオラーゼ欠損症・全身性カルニチン欠損症・グルタル酸血症2型は、検査の感度・特異度に課題はあるものの、発見されれば予後改善効果が高いことから、対象疾患への追加が望ましいと評価された。有効な治療はあるが、速やかな診断が困難で、短期間のうちに重度障害や死亡に至ることから、スクリーニング実現に向けた課題克服が急がれる疾患として、副腎白質ジストロフィー・脊髄性筋萎縮症が挙げられた。

D. 考察

新規疾患の新生児マススクリーニングに関する世界の状況を見ると、台湾・米国が最も積極的で、欧州諸国は全般的に慎重な態度を示している。わが国の現状は両者の中間すなわち、地域を限定した試験研究や有料検査の形で小規模なスクリーニングが行われている。

そのような中で、試験研究データの積み上げによって全国スクリーニングが実現したCPT2欠損症は、遺伝学的特徴から欧米に比べてわが国で特に乳幼児急死の原因としての疾病負荷が大きくなっており、開始後2年ですでに有用性を支持する知見が集まってきている。今後さらに対象疾患への追加が検討されている疾患についても、わが国での公的事業化への適合性を積極的に検討し、遅滞なく判断がなされるよう、常設的な仕組みの構築が求められる。

E. 結論

全国実施が開始されたCPT2欠損症の新生児マススクリーニングは、乳幼児の急死・重度障害発生の予防に大きな効果を発揮しつつある。治療法が実用化され、スクリーニング検査法が開発された新規候補疾患についても評価の仕組みを整えて、わが国に適した新生児マススクリーニングを実現することが望まれる。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 但馬剛：タンデムマススクリーニングの対象疾患に新たに加わったカルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ-2欠損症. 日本小児科学会雑誌, 123 (4) 711-722, 2019
- 2) 香川礼子, 但馬剛, 前田堂子, 原圭一, 西村裕, 吉井千代子, 重松陽介：コバラミン代謝障害によるメチルマロン酸血症・ホモシスチン尿症関連疾患群のスクリーニング指標に関する検討. 日本マススクリーニング学会誌, 29 (1) 51-56, 2019
- 3) 但馬剛：プロピオン酸血症. 日本医師会雑誌 148, 特別号(1) 指定難病ペディア 2019, 279 2019
- 4) 原圭一, 但馬剛, 南花枝, 吉井千代子, 濱崎考史, 新宅治夫：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 (3) 257-262, 2019

- 5) 但馬剛: 新生児スクリーニングの疫学的評価. 日本マススクリーニング学会誌, 29 (3) 298-300, 2019

2. 学会発表

- 1) 但馬剛: マススクリーニング対象疾患の診断・治療の最近の話題. 第122回日本小児科学会学術集会モーニング教育セミナー1「はやくぼくをみつけて～早期スクリーニングの重要性」
- 2) 但馬剛: 先天代謝異常症の新生児マススクリーニング:「ガスリー」から「タンデムマス」さらに先へ. 第10回北海道先天代謝異常症研究会, 札幌市, 2019年7月6日
- 3) Tajima G, Hara K, Tsumura M, Kagawa R, Utsunomiya A, Okada S, Yuasa M, Hata I, Shigematsu Y, Yamaguchi S: Neonatal screening for carnitine palmitoyltransferase II deficiency in Japan using (C16 + C18:1)/C2 and C14/C3. International Society for Neonatal Screening (ISNS) 10th International Symposium / 11th Asia Pacific Regional Meeting, Hangzhou, China, Sep 19-22, 2019.
- 4) Tajima G, Maeda Y, Fukao T: Clinical, biochemical and genetic pictures of propionic acidemia patients detected by neonatal screening in Japan. International Society for Neonatal Screening (ISNS) 10th International Symposium / 11th Asia Pacific Regional Meeting, Hangzhou, China, Sep 19-22,

2019.

- 5) Hara K, Okada S, Aisaki J, Tajima G: Screening of MCAD deficiency in Japan: 18-years' experience of enzymatic and genetic evaluation. International Society for Neonatal Screening (ISNS) 10th International Symposium / 11th Asia Pacific Regional Meeting, Hangzhou, China, Sep 19-22, 2019.
- 6) Shigematsu Y, Yuasa M, Sugisaka K, Hata I, Tajima G: A simple diagnostic test for carnitine-palmitoyltransferase I deficiency using tandem mass spectrometer. International Society for Neonatal Screening (ISNS) 10th International Symposium / 11th Asia Pacific Regional Meeting, Hangzhou, China, Sep 19-22, 2019.
- 7) 但馬剛: 先天代謝異常症の新生児マススクリーニング:「ガスリー」から「タンデムマス」さらに先へ. 第14回香川先天代謝異常症研究会, 高松市, 2019.10.11
- 8) 但馬剛: 先天代謝異常症の新生児マススクリーニング:「ガスリー」から「タンデムマス」さらにその先へ. 第68回広島新生児研究会, 広島市, 2019.12.14
- 9) 但馬剛: 先天代謝異常症の新生児マススクリーニング:「ガスリー」から「タンデムマス」さらにその先へ. 第8回山口県新生児研究会, 山口市, 2020.2.13

G. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)
該当案件なし。

図1. CPT2 欠損症：確定診断した累積患者数の推移

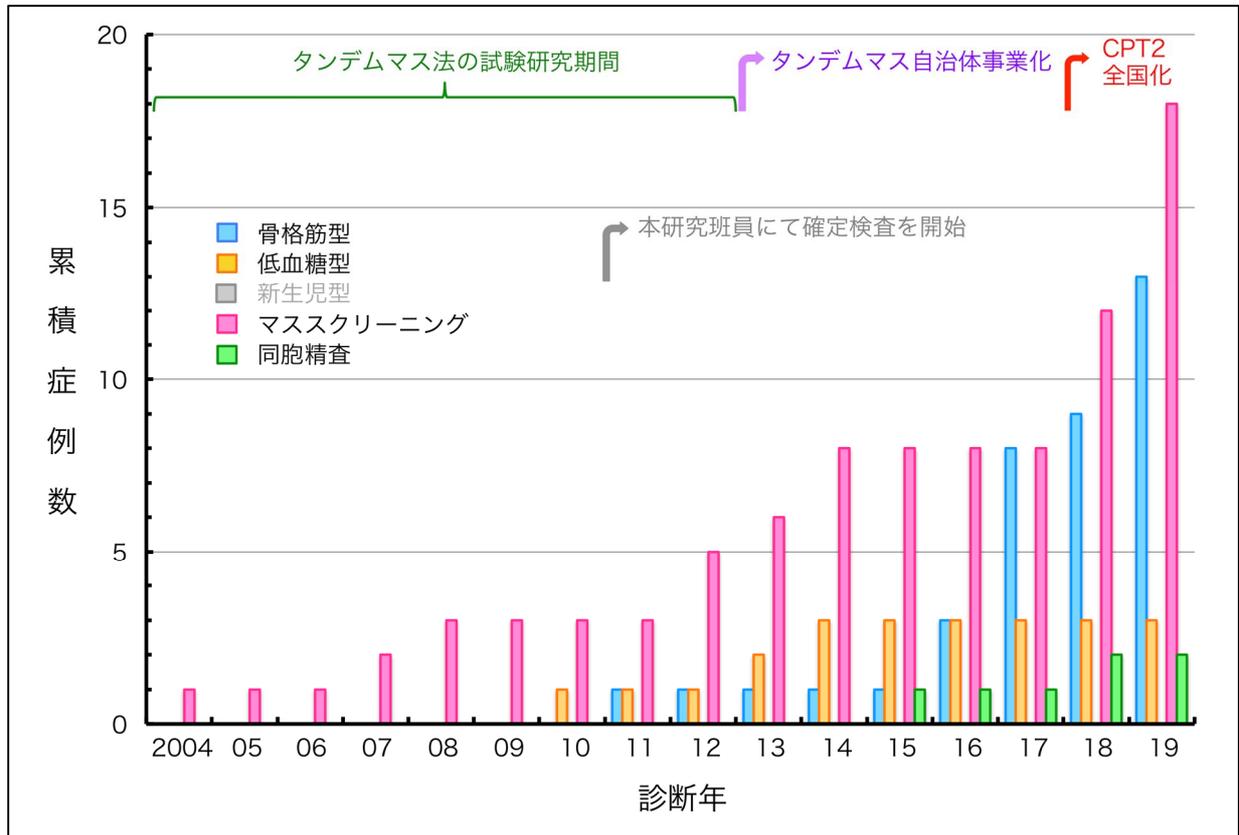


図2. 新生児マススクリーニングで発見された CPT2 欠損症患者の遺伝子型

| | | | |
|---------------------|---|---------------------------------|---|
| p.F383Y + p.F383Y | 5 | } 18例中10例 ↓ 急死しうる 遺伝子型 | } 18例中13例 ↓ p.F383Y or p.E174K いずれかを保有 |
| p.F383Y + p.E174K | 3 | | |
| p.F383Y + ナンセンス変異 | 1 | | |
| p.E174K + フレームシフト変異 | 1 | | |
| p.F383Y + その他の変異 | 2 | | |
| p.E174K + その他の変異 | 2 | | |
| その他の遺伝子型 | 4 | | |