

分担研究課題名：現行の新生児マススクリーニング体制の評価と改善  
脂肪酸酸化能測定によるマススクリーニング検査精度の検証

研究分担者：湯浅 光織（福井大学医学部小児科・助教）

研究要旨

新生児マススクリーニング対象疾患に含まれる脂肪酸代謝異常症患者の末梢血単核球に安定同位体標識脂肪酸をトレーサーとして負荷（脂肪酸酸化能検査）し、細胞内の脂肪酸代謝産物を質量分析計法で測定、代謝産物濃度の比を用いて個体のもつ脂肪酸酸化能を評価した。本年度は2018-2023年度に実施した本検査結果をまとめた。特にCPT2欠損症・VLCAD欠損症において、現在のスクリーニング方法の精度に問題ないことが示唆された。

研究協力者

重松 陽介（福井大学医学部・客員教授）

A. 研究目的

脂肪酸代謝異常症の根本的な治療法は存在せず、注意深い発作予防が重要となるが、急性代謝不全発症リスクは病型（新生児型・乳児型・骨格筋型）によって幅がある。しかしいまだ臨床病型の評価方法に完全なものはない。本研究では、本疾患群の臨床的重症度や発作の予後予測に利用できる評価方法を確立し、適切なスクリーニング指標とそのカットオフ値を設定することを目的とした。

B. 研究方法

脂肪酸代謝異常症（CPT1欠損症・CPT2欠損症、VLCAD欠損症、TFP欠損症、MCAD欠損症）の患者より採取した末梢血より単核球を採取し、標識脂肪酸（重水素・<sup>13</sup>C標識）を負荷して細胞内の脂肪酸代謝物を評価した。すなわち、標識アシルカルニチンをタンデムマス法にて分析した（Yuasa M. et al. Dis Markers. 2018, Sugihara K. et al. Pediatr Res. 2022）（脂肪酸酸化能検査）。それぞれの病態において増加する代謝物、低下する代謝物から診断指標比や酸化能比を設定し、評価した。また新生児スクリーニング（NBS）における見逃し例や、必ずしも新生児期に発見する必要がなかったと考えられる例がないか、

スクリーニングの妥当性について検討を試みた。

本研究は福井大学医学系研究倫理審査委員会で承認を受けており、個人情報保護法や人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針に基づいて行った。

C. 研究結果

2018-2023年度の期間、79症例（CPT2D 28例、VLCADD 37例、MCADD 12例、CPT1D 2例）に本検査を実施した。

本検査でCPT2Dと診断したのは28例中13例であった。内訳はNBS陽性例7例、NBS陰性例3例（うち2例はCPT2Dが一次対象となる以前の出生だが、NBSデータは現行のカットオフ値に照らし合わせても陰性。いずれも横紋筋融解を契機に精査。）、NBS以前の出生3例（横紋筋融解1例、脳症発症1例、無症状の家庭内検索例1例）であった。酸化能は陰性群で陽性群よりも保たれる傾向があった（統計学的有意差なし）。

VLCADと診断したのは37例中27例であった。内訳はNBS陽性例19例、NBS開始以前の出生で精査後診断例8例。NBS陰性で本症（中等症以上）と診断した症例はいなかった。他に、本検査で軽症から保因者レベルと推定される例が4例あったが、NBSは陰性であった。4例の内訳は低血糖3例、脂肪肝1例。

MCADDは12例中7例が診断され、全例がNBS

陽性例であった。保因者レベルの軽度の酸化能低下にとどまったが、NBS陽性であった症例が1例あった。CPT1D診断例はいなかった。

#### D. 考察

症例数が少なく確定的ではないものの、以下のように推測される。

CPT2Dでは酸化能が比較的保たれるNBSすり抜け例が存在するが、それらは軽症で新生児期に診断する必要性の少ない骨格筋型であり、スクリーニング精度は良好と考えられる。またVLCADDでも同様にNBS陰性となる軽症例が存在する可能性があるが、今回の検討ではこれらの症例は低血糖・脂肪肝を呈しており筋症状に限定されるものではなかった。これらの症状が軽度の酸化能低下と関連するものかどうか、さらなる検討と注意深いフォローを要する。一方MCADDではすり抜け例は見られず、偽陽性例が発生している可能性が考えられた。

#### E. 結論

CPT2Dでは重症度の高い病型を精度よくスクリーニングできていると考えられる。VLCADDについてもおおむねスクリーニング精度は良好と考えられるが、今後も検討を要する。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) 但馬剛, 相崎潤子, 前田堂子, 原圭一, 香川礼子, 佐倉文祥, 津村弥来, 岡田賢, 笹井英雄, 湯浅光織, 重松陽介. タンデムマス・スクリーニングの性能向上を目指して：CPT2欠損症・VLCAD欠損症での取り組み 日本マススクリーニング学会誌, 34(3):194-203, 2024.

##### 2. 学会発表：なし

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

該当案件なし