

分担研究課題：新生児胆汁うっ滞性疾患スクリーニング体制の構築
先天性胆汁酸代謝異常症に関する遺伝子検査体制の確立と
診断基準・重症度判定基準の作成

鈴木 光幸 （順天堂大学医学部小児科・准教授）

窪田 満 （国立成育医療研究センター総合診療部・統括部長）

研究要旨

先天性胆汁酸代謝異常症は、一次胆汁酸合成に関与する酵素の先天性異常により、異常胆汁酸や胆汁アルコールが肝細胞内に蓄積し、胆汁うっ滞性肝障害を来す稀少疾患である。現在、8種類の責任酵素に起因する病型が同定されている。令和5年6月より、本邦においてもコール酸製剤が治療薬として使用可能となったが、診断に必要な遺伝子検査は未整備であり、また診断基準および重症度判定基準も正式には確立されていなかった。本研究では、確定診断を可能とする遺伝子検査体制の構築と、診断基準および重症度判定基準の策定を通じて、指定難病認定の基盤整備を目的とした。かずさDNA研究所において、8種類の責任遺伝子（*HSD3B7*, *AKR1D1*, *CYP27A1*, *CYP7B1*, *BAAT*, *SLC27A5*, *AMACR*, *CYP7A1*）を対象としたターゲットシーケンス検査体制を整備し、令和6年10月17日より非保険診療として運用を開始した。また、診断および重症度判定基準については、日本先天代謝異常学会の診療ガイドラインを参考に個票を作成し、令和6年7月22日に日本小児科学会の承認を得た上で、同年12月に指定難病として新規申請を行った。これにより、早期スクリーニングと治療介入を可能とする診療体制が整備されつつある。

A. 研究目的

先天性胆汁酸代謝異常症は、一次胆汁酸であるコール酸とケノデオキシコール酸の合成経路を担う各酵素の先天性機能異常により、胆汁酸合成経路の中間代謝産物である異常胆汁酸もしくは胆汁アルコールの肝細胞内蓄積が生じた結果、胆汁うっ滞性肝障害を引き起こす疾患である。新生児・乳児早期に胆汁うっ滞性肝障害型から診断される「新生児胆汁うっ滞型」と、幼児期以降に原因不明の慢性肝疾患・肝硬変から診断される「慢性肝疾患型」の2病型がある。現在までに以下の8種類の酵素の異常に起因する疾患が報告されている。①3β-水酸化ステロイド脱水素酵素/異性化酵素7 (*HSD3B7*) 欠損症、②Δ⁴-3-オキソステロイド 5β-還元酵素 (*AKR1D1*) 欠損症、③ステロール 27-水酸化酵素 (*CYP27A1*) 欠損症（脳腱黄色腫症）、④オキシステロール 7α-水酸化酵素 (*CYP7B1*) 欠損症、

⑤胆汁酸CoA：アミノ酸 N-アシル転移酵素 (*BAAT*) 欠損症、⑥極長鎖アシルCoA合成酵素 (*SLC27A5*) 欠損症、⑦2-メチルアシルCoAラセマーゼ (*AMACR*) 欠損症、⑧コレステロール 7α-水酸化酵素 (*CYP7A1*) 欠損症。

日本では令和5年6月から先天性胆汁酸代謝異常症の治療薬としてコール酸が使用できるようになった。*HSD3B7*欠損症と*AKR1D1*欠損症は胆汁酸合成経路の前半部分の異常である場合、一次胆汁酸製剤を開始すれば、胆汁うっ滞性肝障害は改善し、内科的管理が可能である。しかし、診断に必要な遺伝子検査はコマーシャルレベルで実施できる環境が整っておらず、確定診断できない症例が多く存在していた。本研究では、先天性胆汁酸代謝異常症の確定診断を可能とする遺伝子検査体制を確立し、臨床診断基準および重症度判定基準を作成することで、指定難病認定に向けた基盤を構築することを目的とした。

B. 研究方法

< 遺伝子検査体制の確立 >

血液から回収したゲノムDNAから *HSD3B7*, *AKR1D1*, *CYP27A1*, *CYP7B1*, *BAAT*, *SLC27A5*, *AMACR*, *CYP7A1* 各遺伝子のタンパク質コード領域(エクソン)およびイントロン-エクソン境界部分を、ハイブリダイゼーション法またはポリメラーゼ連鎖反応(polymerase chain reaction, PCR)法により濃縮した。その後、次世代シーケンサー(ターゲットシーケンス)を用いて遺伝子配列を決定し、低頻度の塩基配列変異の有無を解析する検査体制を整備した。

< 診断基準および重症度判定基準の策定 >

日本先天代謝異常学会が中心となり作成した診断基準(新生児マススクリーニング対象疾患等診療ガイドライン Part2 [2019年版未収載疾患編] 17. 先天性胆汁酸代謝異常症)および、他の原因で小児期に胆汁うっ滞を引き起こす疾患の重症度判定基準をもとに、先天性胆汁酸代謝異常症の診断基準および重症度判定基準を個票(資料1)として整備した。

C. 研究結果

< 遺伝子検査体制の構築 >

令和6年10月17日からかずさDNA検査室にて非保険検査として実施が可能となった。令和6年度内(令和7年3月31日まで)には、新規診断例は確認されなかった。

< 診断基準および重症度判定基準の策定 >

作成した個票は、令和6年度内に指定難病申請を行うため、日本小児科学会の分科会において診断基準および重症度分類の承認申請を行い、令和6年7月22日付で承認を受けた。令和6年12月に新規申請を行った。

D. 考察

令和6年度内に本研究班が把握している先天性胆汁酸代謝異常症の患者数は12名であり、本疾患は極めて稀な疾患である。脳腱黄色腫を除く先天性胆汁酸代謝異常症の日本における患者数は、20名に満たないと考え

られる。これまでは診断に必要な胆汁酸分析や遺伝子検査を実施できる体制が整っていなかったため、確定診断が困難な状況であった。今回、遺伝子検査が可能な体制が整備されたことで、早期に一次胆汁酸療法を開始できる機会が広がった。特にHSD3B7欠損症とAKR1D1欠損症は、早期診断・早期治療により胆汁うっ滞性肝障害の進行を抑制できることが期待される。

今回の遺伝子検査体制の確立は、これまで診断が遅れていた患者の早期発見・治療に大きく貢献するものである。治療薬であるコール酸は令和5年度に保険収載されたが、確定診断のための遺伝子検査体制、診断基準及び重症度判定基準が未整備だったため、指定難病に認定されていなかった。一方で、早期診断・早期治療により予後の改善が期待できることから、指定難病としての速やかな認定が求められている状況であった。本疾患は主に小児期に診断されるが、成人期にわたって継続的な治療が必要であり、小児慢性特定疾病から指定難病への切れ目のない医療費助成が重要である。

本研究班による診断基準および重症度判定基準の策定は、疾患概念の周知に貢献し患者の予後改善に寄与することが期待される。今後は、新生児スクリーニングを普及することで、より多くの患者の早期診断と適切な治療介入につなげることが求められる。さらに、遺伝子検査体制の構築により確立された診断システムを活用して症例の蓄積を進め、エビデンスの構築と診療ガイドラインの充実を図る必要がある。

E. 結論

本研究により、かずさDNA検査室において、先天性胆汁酸代謝異常症の確定診断を可能とする遺伝子検査体制を非保険検査として確立した。また、臨床診断基準および重症度判定基準を策定し、新規指定難病として申請を行った。これらの成果は、先天性胆汁酸代謝異常症の早期診断・早期治療を促進し、患者の予後改善に寄与することが期待される。令和6年度内には新規診断例は確認されなかったが、今後、本検査体制の普及により多くの潜在的な症例の発見につながることを期待さ

れる。

F. 研究発表

<論文発表>

- 1) Suzuki M, Takei H, Suzuki H, Moro J, Sugimoto S, Tatsuki M, Ohtake A, Nittono H. Efficacy and safety of switching from chenodeoxycholic acid to cholic acid in Japanese patients with bile acid synthesis disorders. Mol Genet Metab Rep. 41: 101166, 2024.

<学会発表>

- 1) 中野聡, 佐藤恵也, 武藤大和, 杉山洋平, 北村裕梨, 福永英生, 鈴木光幸, 今川和生, 森田篤志, 伊藤彰悟, 戸川貴夫, 木村昭彦, 入戸野博, 清水俊明, 林久允. 新生児期に先天性心疾患に胆汁うっ滞を併発した Zellweger 症候群の 1 例. 第 127 回日本小児科学会学術集会, 福岡市, 2024. 4. 15-18

- 2) 齊藤寛貴, 入戸野博, 武井一, 森潤, 杉本聡, 水落建輝, 大竹明, 林久允, 木村昭彦, 鈴木光幸. 先天性胆汁酸代謝異常症患者におけるケノデオキシコール酸からコール酸への薬剤切り替え試験: 有効性と安全性の検討. 第 41 回日本小児栄養消化器肝臓病学会, 東京都, 2024.10.4-5
- 3) Saito H, Nittono H, Takei H, Mori, J Sugimoto S, Mizuochi T, Ohtake A, Hayashi H, Kimura A, Suzuki M. Efficacy and safety of switching therapy from chenodeoxycholic acid to cholic acid in Japanese patients with bile acid synthesis disorders. 7th World Congress of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition, Buenos Aires, 2024.12.5

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

該当案件なし