

分担研究課題：現行マスキング体制の評価と改善
脂肪酸酸化能測定による CPT2 欠損症の診断と発症予測

研究分担者：湯浅 光織（福井大学学術研究院医学系部門(附属病院部)・助教）

研究要旨

新生児マスキ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年以降に本検査を実施した CPT2 欠損症患者のデータをまとめた。症例数が少なく確定的ではないが、本検査の診断精度は CPT2 酵素活性測定を上回る可能性があるものの、現在の評価方法では発作の発症予測に利用できない可能性があり、さらなる検討を要する。

研究協力者

重松 陽介 福井大学医学部・客員教授

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。

A. 研究目的

脂肪酸代謝異常症はいまだ臨床病型の評価方法に完全なものがないことや、特に VLCAD 欠損症・CPT2 欠損症でスクリーニング偽陽性が多いことが問題となっている。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につなげることが重要である。本年度は CPT2 欠損症について本検査結果を解析した。

B. 研究方法

脂肪酸代謝異常症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・ ^{13}C 標識)を負荷して細胞内の脂肪酸代謝物を評価した(2018年より実施中)。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) (脂肪酸酸化能検査)。

本年度は CPT2 欠損症患者について、増加・減少する代謝物から診断指標比・酸化能比($d_{27}\text{-C14}/d_{31}\text{-C16}$ 、 $d_{23}\text{-C12}/d_{27}\text{-C14}$ 、 $d_{23}\text{-C12}/d_{31}\text{-C16}$ 、 $d_2\text{-C2}/d_{31}\text{-C16}$)を設定し、精度よい診断、発作予後予測(重症度評価)に利用できるかどうかを評価した。

本研究は福井大学医学系研究倫理審査委

C. 研究結果

2018-2023年度の期間に本検査を実施した CPT2 欠損症疑い患者28例のうち、本検査の結果(診断指標比の分布)をもって本症と診断したのは12例であった(再解析後)。内訳は、スクリーニング陽性例6例、同陰性例5例、スクリーニング開始以前の出生1例であった。酸化能($d_2\text{-C2}/d_{31}\text{-C16}$)は仮説に反して陰性群で陽性群よりも保たれる傾向があったが統計学的有意差は見られなかった。

罹患者診断の12例のうち、8例で本検査・末梢血単核球 CPT2 活性測定・CPT2 遺伝子解析の3検査を全て実施し得た。4例は全ての検査で罹患者と判定され、残り4例は本検査が遺伝子解析結果を支持し、酵素活性結果と解離した(酵素活性は比較的保たれるものの、遺伝子解析で病的変異があり、酸化能が低かった)。

少なくとも2歳まで臨床経過を確認できたのは6例(発症例4例、未発症例2例)であった。 $d_2\text{-C2}/d_{31}\text{-C16}$ は発症例0.30-1.64、未発症例0.07、0.26とむしろ発症例で高い(正常に近い)傾向を示した。

本検査を実施した28例中非患者と判定した16例では、スクリーニング陰性の発症時

精査が多かったが、ほとんどは明らかに非患者と判定できる結果であった。

D. 考察

症例数が少なく確定的ではないが、本疾患に関しては酵素活性測定よりも酸化能検査の診断精度が上回る可能性がある。しかし現在の指標を用いた評価では、発作の発症予測に利用できる可能性は低いかもしれない。今後、指標の再考、負荷脂肪酸の種類の変更などの検討を行い精度をあげ、発作発症予測を可能にすべく検討中である。

本検査はスクリーニング偽陽性の確認検査としては優先順位が低く、これまで言われている通り血清アシルカルニチン分析による確認で十分である。

スクリーニング偽陽性例に本検査を行う機会が少なく、偽陽性例の特徴を解析することは今回困難であった。今後の課題である。

また、今回5例のスクリーニング陰性例を本症と診断したが、いずれも骨格筋型と推

測される。スクリーニングをすり抜けた症例ではあるが、新生児型・乳児型のように新生児期の診断が必須となる病型ではない。スクリーニングの精度に問題があるものではないと考えられるが、これらの症例の臨床経過を追って再度判断すべきと考えられる。

E. 結論

脂肪酸酸化能検査は精度よくCPT2欠損症を診断できるが、現時点では発作の発症予測に利用できる可能性は低い。スクリーニング偽陽性例や発作リスクの低い罹患者の特徴をとらえるべく、さらに検討する予定である。

F. 研究発表

1. 論文発表：なし
2. 学会発表：なし

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

該当案件なし