

分担研究課題：ライソゾーム病スクリーニング体制の構築
ライソゾーム病・ペルオキシゾーム病の早期診断システムの開発

研究分担者：中村 公俊（熊本大学大学院生命科学研究部小児科学講座・教授）

研究要旨

ライソゾーム病の診断には血液中や白血球の酵素活性の測定や遺伝子解析が用いられている。新生児においては、ろ紙血を用いた新生児スクリーニングによる早期診断が試みられている。これまでに作成された診療ガイドラインをもとに、早期診断スクリーニング法を実装し、新生児スクリーニングを行い、さらに確定診断システムの構築を進めて早期診断の体制整備を行った。特にムコ多糖症Ⅱ型ではロングレンジ PCR を用いた迅速なジェノタイピング手法を行った。我々は逆位変異を同定し、逆位領域の配列を確認し、患者の病原性変異が de novo 変異であることを確認した。さらに、令和 6 年 12 月から熊本地区において副腎白質ジストロフィーとアデノシンデアミナーゼ欠損症の新生児スクリーニングを開始し、令和 7 年度も継続している。

研究協力者

澤田 貴彰

熊本大学病院遺伝診療センター・特任講師

服部 裕介

熊本大学病院小児科・診療助手

断システムの開発を行っており、それに伴って
必須となる遺伝カウンセリングについても検討した。

（倫理面への配慮）

対象疾患とその関連疾患の遺伝学的調査研究は、熊本大学倫理委員会の承認を受けて実施している。

A. 研究目的

ライソゾーム病、ペルオキシゾーム病の早期診断スクリーニング体制を構築するために、① LSD/PDの早期診断スクリーニング法のエビデンス輩出と啓発、② LSD/PDの早期診断スクリーニング確定診断のための診断システムの構築を行う。具体的には、スクリーニング法と実施例の検討により早期診断に繋がるエビデンスを輩出し啓発に用いる。また、酵素活性の測定、代謝産物の解析にNGS等を効率的に連結した診断システムを開発することを目的とする。

B. 研究方法

スクリーニング法と実施例の検討により早期診断に繋がるエビデンスとして、九州地区においてファブリー病、ポンペ病、ゴーシェ病、ムコ多糖症Ⅰ型、ムコ多糖症Ⅱ型の新生児スクリーニングを実施した。また、酵素活性の測定、代謝産物の解析にNGS等を効率的に連結した診

C. 研究結果

ろ紙血検体の酵素活性測定による新生児スクリーニングの試みは、北米、ヨーロッパ、台湾、日本などで行われており、たとえばファブリー病における頻度は、男児約4,000～9,000人に1人と推定されている。また、古典型の頻度はおよそ30,000～40,000人に1人とされている。これらの拡大スクリーニングを開始する地域が増えつつある。これまでのわが国での新生児スクリーニングでは、われわれが599,711人の新生児検体を検査し、8名の古典型、31名の遅発型の男児を発見し、古典型患者では幼児期からの治療が開始されている。わが国における疾患頻度は、男児6,200人に1人と考えられる。また、古典型と遅発型の頻度は、ほぼ1:4であった。ムコ多糖症Ⅱ型では197,700人の新生児を対象としたスクリーニングによって1名の新規診断が可能であることを明らかにした。

さらに、令和6年12月から熊本地区において副腎白質ジストロフィーとアデノシンデアミナーゼ欠損症の新生児スクリーニングを開始した。九州地区ではこれまでに、ファブリー病、ポンペ病、ゴーシェ病、ムコ多糖症Ⅰ型/Ⅱ型を対象とする新生児スクリーニングに取り組んでいる。その中で、遺伝子解析のスクリーニングへの応用、現行治療法の早期・長期の治療による予後、ゴーシェ病・ムコ多糖症における神経症状への治療の有効性などが課題として考えられた。特にムコ多糖症Ⅱ型ではロングレンジPCRを用いた迅速なジェノタイピング手法を行った。我々は逆位変異を同定し、逆位領域の配列を確認し、患者の病原性変異がde novo変異であることを確認した。さらにライソゾーム病酸性リパーゼ欠損症・ニーマンピック病C型、セロイドリポフスチン症2型など、治療法はあるものの有効な早期診断法が確立していない疾患についての課題も明らかになってきた。

わが国をはじめ、台湾、米国などにおいてファブリー病、ポンペ病などに対する新生児スクリーニングが行われている。そこでの課題として、1) スクリーニングされる対象に遅発例が含まれること、2) 新生児期にはその後重篤な症状を発症するか不明であること、3) 小児期に治療を開始し発症を予防できるというエビデンスがまだ十分でないこと、4) 新生児期に診断し治療介入を行った際の利益を示した前向き研究がないことなどが上げられている。酵素活性の測定結果から臨床病型を予測できない場合があるので、遅発型も発見されることに留意する必要がある。これらの課題を解決する方法として、早期診断スクリーニング確定診断のための診断システムの構築を進めている。偽陽性の多さが課題となるムコ多糖症Ⅱ型では、多数の検体を効率的に処理できる4MU法を一次検査に用い、タンデム質量分析法を二次検査として追加することで、偽陽性率を低減することが期待される。一方、ロングレンジPCRを用いた迅速ジェノタイピングは、スクリーニング陽性例に対する精密検査であり、偽陽性率を低下させるものではないが、確定診断を行ううえで有用である。遺伝子変異により臨床病型をある程度予測することはできるが、同一の遺伝子変異を持つ同

一家系内でも臨床的重症度に差がある場合がある。また、報告のない新規遺伝子変異が同定された場合には、その変異の病原性を判断できないことがあり、他の遺伝子疾患と同様に遺伝子解析の課題となっている。

D. 考察

診断の根拠となる酵素活性の測定や遺伝子解析によって、早期診断、治療に至る症例が増えてきている。ムコ多糖症Ⅱ型では197,700人の新生児を対象としたスクリーニングによって1名の新規診断が可能であることを明らかにした。適切なLSD/PDの早期診断スクリーニング法のエビデンスを蓄積し、早期診断スクリーニング確定診断のための診断システムを構築することにより、現行の治療による予後をさらによりものにすることができると考えられた。また、酵素補充療法のほかに基質合成阻害薬やシャペロン療法などの開発が進んでおり、これまで以上に早期診断が重要になると考えられ、スクリーニングシステムの全国展開が急務であると思われる。

E. 結論

拡大新生児スクリーニングが実施される地域が増えつつある。本診断基準を利用して、早期診断を行なわれる環境が整うようにする必要がある。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Sawada T, Kido J, Tsukimura T, Sugawara K, Shiga T, Saito S, Togawa T, Inoue T, Watanabe Y, Hamada J, Sakuraba H, Nakamura K. Evaluation of GLA variants detected in newborn screening for Fabry disease using biomarker analysis. Mol Genet Metab Rep 2025;44:101245.
- 2) Kido J, Haruno K, Sugawara K, ... Sawada T, Nakamura K. Newborn screening for spinal muscular atrophy: The potential of digital polymerase chain reaction technique. Mol Genet Metab 2025;145(2): 109114.
- 3) Noda Y, Kido J, Sawada T, ... Sugawara K, Nakamura K. Newborn screening for

hypophosphatasia: development of a high-throughput tissue nonspecific alkaline phosphatase activity assay using dried blood spots. JBM R Plus 2025;9(3): ziael72.

- 4) Ogata M, Kido J, Watanabe S, ... Yanai M, Nakamura K. The Efficacy and Safety of Stepwise Oral Food Challenge in Children

with Cow's Milk Allergy. Int Arch Allergy Immunol 2025;186(3):232-242.

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