

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
ポンペ病・ムコ多糖症Ⅰ型/Ⅱ型スクリーニングの現状と課題

研究分担者：小須賀 基通（国立成育医療研究センター遺伝診療センター遺伝診療科・診療部長）

研究要旨

ライソゾーム病の新生児スクリーニングは、自治体、地域や施設によって測定法、対象疾患、検査費用、フォローアップ体制などが異なっている。ポンペ病やムコ多糖症Ⅰ型/Ⅱ型では、遺伝子検査などの二次検査を必要とする頻度が高い傾向がある。二次精査を必要とする新生児のほとんどは罹患者ではなく、偽欠損と定義される正常集団であるため、これらの偽欠損を一次スクリーニングで正確に鑑別することが必要である。現在、考えられている解決策としては、カットオフ値の最適化、酵素活性以外の蓄積物質の測定、および検査方法の改良などが挙げられる。

研究協力者

奥山 虎之

埼玉医科大学ゲノム医療科・特任教授

査結果で得られた結果を検討して、本邦におけるライソゾーム病スクリーニングの問題点を明らかにする。

A. 研究目的

現行のライソゾーム病新生児スクリーニングは、自治体、地域や医療機関によって、対象疾患、運用方法（測定法、精度、測定時間）、検査費用、検査費用の自己負担の割合、フォローアップ体制などが異なっている。ライソゾーム病スクリーニング事業が広がるにつれ、実施体制の違いや検査結果に関わるいくつかの課題が明らかとなってきた。

本研究では、ライソゾーム病新生児スクリーニングの現状を明らかにし、今後の普遍的かつ統一的な本邦におけるスクリーニング実施のための知見を得ることを目的とする。

B. 研究方法

日本先天代謝異常学会と厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業「ライソゾーム病、ペルオキシソーム病における早期診断・早期治療を可能とする診療提供体制の確立に関する研究」班（研究代表者：奥山虎之）は、合同ワーキンググループ（責任者：村山圭）をつくり、現行のスクリーニング実施状況および運用状況の全国調査を実施した。さらに、本調

（倫理面への配慮）

本研究では特定の個人が識別可能となるような個人情報は扱わない。個人情報を扱う場合は「人を対象とする生命科学・医学系研究倫理指針」および「個人情報の保護に関する法律」を遵守する。

C. 研究結果

ライソゾーム病の新生児スクリーニングでは、乾燥ろ紙血検体(DBS)より抽出した微量血液検体を用いて、蛍光基質である 4-メチルウンベリフェリル- α -D-グルコシド(4MU)を用いる 4MU 法と液体クロマトグラフィー-タンデム質量分析(LC-MS/MS)法のいずれかの方法で、対象疾患のライソゾーム酵素活性を測定し、カットオフ以下の結果を陽性判定として、スクリーニングを実施している。

ポンペ病の新生児スクリーニングでは、約 2,000 人に 1 人の新生児が、スクリーニング陽性と判断され、ポンペ病の遺伝子検査および/または詳細な生化学分析を受けている。その結果、8 人のポンペ病患者が確定診断された。発症頻度は約 10 万人に 1 人で、以前の新生児スクリーニングで報告されたポンペ病の発症頻

度 (1/34,400) より低く、日本での一般的な発生率 1/91,000 より高くなっていた。遺伝子検査および/または生化学分析を必要とした新生児における陽性予測値 (PPV) は 2% (1/50) であり、偽陽性率が高いと考えられた。

ムコ多糖症Ⅰ型の新生児スクリーニングでは、約 7,500 人に 1 人の新生児が遺伝子検査および/または詳細な生化学分析を受け、2 人の患者が確定診断された。発症頻度は約 31 万人に 1 人であり、これまで報告された日本での一般発生率 1,110,000 人に 1 人よりも高い結果であった。また PPV は 2.4% であった。

ムコ多糖症Ⅱ型の新生児スクリーニングでは、約 2,000 人に 1 人の新生児が遺伝子検査および/または詳細な生化学分析を受け、最終的に 10 人が確定診断された。診断頻度は約 62,000 人に 1 人で、これは新生児スクリーニングにより以前に診断されたムコ多糖症Ⅱ型の頻度 (1/197,700) や、日本における一般的な発生率 1/263,000 よりも高頻度であった。遺伝子検査および/または詳細な生化学分析を必要とする新生児における PPV は 3.3% であった。

D. 考察

ポンペ病・ムコ多糖症Ⅰ型/Ⅱ型の新生児スクリーニングの結果からは、実際の患者数に対して二次検査対象数が多くなっている。結果的に偽陽性率が高い傾向が見られ、PPV はそれぞれ 2%, 2.4%, 3.3% であった。その要因として、ライソゾーム病には「酵素活性値は正常より極めて低い、罹患者とはならない」いわゆる「偽欠損」と呼ばれる遺伝子型の頻度が高いことが挙げられる。提案されている解決策としては、「カットオフ値の最適化」「酵素活性以外の蓄積物質の測定」「検査方法の改良」などが挙げられる。特に偽欠損では、マーカーとなる蓄積基質レベルが増加しないため、生化学的検査によって鑑別が可能であるが、検査コストや検査時間などの検討が必要である。

解決を要する課題はあるが、有効な治療法のあるライソゾーム病に関しては、出生した地域で受けられる検査の差がでないように拡大新生児マススクリーニングの対象疾患として組み入れていくことが重要である。

E. 結論

現行のライソゾーム病新生児スクリーニングは、自治体・地域や医療機関によって、対象疾患・運用方法 (測定法・精度・測定時間)・検査費用と自己負担割合・フォローアップ体制などが異なっている。課題としては、一次スクリーニングにおける偽陽性症例の鑑別が必要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Onuki T, Tajika M, Sugiyama Y, Shimura M, Ichimoto K, Tanaka T, Nyuzuki H, Kosuga M, Migita O, Ito T, Sasai H, Bo R, Hamada J, Hamazaki T, Sakai N, Inoue T, Nakamura K, Okuyama T, Murayama K. Japanese experience of newborn screening for lysosomal storage diseases and adrenoleukodystrophy. Orphanet J Rare Dis 2025;20(1):373.

2. 学会発表

- 1) Satoko Tsushima, Masumi Omori, Taiko Fujioka, Masahisa Kobayashi, Motomichi Kosuga. Report on the activities of JaSMIn (Japan Registration System for Metabolic & Inherited Diseases). The 15th International Congress of Inborn Errors of Metabolism (ICIEM2025), Kyoto, Japan, 2025.9.3.

G. 知的財産権の出願・登録状況

該当案件なし