

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
「遺伝性白質疾患・知的障害をきたす疾患の診断・治療・研究システム構築」
分担研究報告書

治療可能な疾患の国内診断体制の調査・診断システムの構築と運営

研究分担者 秋山倫之 岡山大学学術研究院医歯薬学域小児医科学分野発達神経病態学領域

研究要旨

前年度の調査で判明した「診断に有用な代謝バイオマーカーが国内で測定できない 2 疾患」につき、バイオマーカー測定可能施設の調査を続けた結果、候補施設が見つかった。また、モリブデン補因子欠損症のバイオマーカーである S-スルホシステインが、臨床検査で測定可能になったことが判明した。診断システムの運営として、脳葉酸輸送欠損症と脳クレアチン欠乏症候群につき、生化学的診断支援を行った。脳クレアチン欠乏症候群のバイオマーカーであるグアニジノ酢酸の測定系につき、高感度化、試料前処理の簡略化、時間短縮を目指した新規測定系の開発を始めた。

A. 研究目的

治療可能な遺伝性神経疾患の国内における診断体制の現状を前年度に引き続き調査する。また、対象となる疾患の診断システムの構築と運営を行う。

B. 研究方法

研究班で 2019 年に出版した「治療可能な遺伝性神経疾患 診断・治療の手引き」に掲載された 18 疾患を対象とした。前年度の調査研究で判明した「診断に有用な代謝バイオマーカーが存在し、かつ国内でこれらの測定を行えない 2 疾患」を中心に、代謝バイオマーカーの測定可能施設を引き続き調査した。

また、対象疾患のうち、脳葉酸輸送欠損症と脳クレアチン欠乏症候群につき、診断システムの運営を行い、脳クレアチン欠乏症候群については新規測定系の開発を始めた。

(倫理面への配慮)

調査研究に関しては、公的に入手可能な情報を用いた調査研究であり、倫理面の問題は無い。

診断システムの運営と改良に関しては、「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」に従い、岡山大学倫理審査委員会の承認を得たうえで行った。

C. 研究結果

前年度の調査で判明した「診断に有用な代謝バイオマーカーが存在し、かつ国内でこれらの測定を行えない 2 疾患」は、チアミンピロホスホキナーゼ 1 欠損症とピオチン反応性大脳基底核病であった。これらの診断に有用と考えられる遊離チアミン、チアミン-1 リン酸 (TMP)、チアミン-2 リン酸 (TPP) の測定系開発につき、臨床検査会社と相談を行った。その結果、「相当な時間

を要する見込み」という回答を得た。その後、引き続き調査を行い、北海道医療大学衛生薬学講座にて遊離チアミン、TMP、TPPの同時測定系が確立されたことが判明した。

モリブデン補因子欠損症の診断マーカーであるS-スルホシステインは、従来は研究検査での測定のみであったが、臨床検査のアミノ酸分析(株式会社LSIメディエンス)で測定可能になったことが判明した。

診断システムの運営として、脳葉酸輸送欠損症を含む脳葉酸欠乏症の診断補助としての髄液および血清中5-メチルテトラヒドロ葉酸(活性型葉酸)測定、脳クレアチン欠乏症候群の診断補助としての尿、血清および髄液中グアニジノ酢酸測定を行った。

また、グアニジノ酢酸の測定精度の向上と短時間化を行うべく、液体クロマトグラフィ・質量分析(LC/MS)を用いた新規測定系の開発を始めた。現在、血清検体に対する分析条件がほぼ確定し、今後バリデーションに進む予定である。

D. 考察

前年度の調査で判明した「診断に有用な代謝バイオマーカーが存在し、かつ国内でこれらの測定を行えない2疾患」に対し、バイオマーカー測定の候補施設が見つかった。今後、臨床検体(全血や髄液)においての測定が可能かどうか検討を行い、基準値設定に進めていけるよう相談を重ねていく予定である。

モリブデン補因子欠損症のバイオマーカーが臨床検査で測定可能になり、確定診断へのハードルが下がった。

グアニジノ酢酸の岡山大学における現行の測定系は、尿検体については、紫外線測定

のため感度が低く夾雑物との分離が不完全であるため、定量性に問題があった。また、髄液・血清検体については、蛍光測定のため高感度ではあるものの、試料の前処理(徐タンパクと蛍光誘導体化)が煩雑であり、分析に長時間を要することが課題であった。新規開発中の測定系では、これらの問題を改善できるものと期待される。

E. 結論

前年度の調査研究で判明した、国内で代謝バイオマーカーが測定できないビタミンB1に関連した2疾患につき、バイオマーカー測定の候補施設を見つけることができた。モリブデン補因子欠損症のバイオマーカーであるS-スルホシステインの測定が、臨床検査で可能になった。脳葉酸輸送欠損症を含む脳葉酸欠乏症と脳クレアチン欠乏症候群の生化学的診断支援を行った。脳クレアチン欠乏症候群のバイオマーカーの1つであるグアニジノ酢酸については、従来の課題を改善すべく、測定系の新規開発を進めている。

F. 健康危険情報

該当なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Akiyama T, Kuki I, Kim K, Yamamoto N, Yamada Y, Igarashi K, Ishihara T, Hatano Y, Kobayashi K.

Folic acid inhibits 5-methyltetrahydrofolate transport across the blood-cerebrospinal fluid barrier: clinical biochemical data from two cases.

JIMD Rep 2022;63:529-535.

2) Hyodo Y, Akiyama T, Fukuyama T, Mimaki M, Watanabe K, Kumagai T, Kobayashi K.

Simultaneous assay of urine sepiapterin and creatinine in patients with sepiapterin reductase deficiency.

Clin Chim Acta 2022;534:167-172

2. 学会発表

1) 秋山倫之, 三枝大輔、秋山麻里、兵頭勇紀、道上理絵、井上拓志、所谷知穂、森篤志、小林勝弘. 尿中メタボローム解析を用いた未治療てんかんのバイオマーカー探索のための予備研究. 第64回日本小児神経学会学術集会、高崎、2022年6月2～5日.

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

該当なし。