

分担研究課題名

フェニルケトン尿症、ビオプテリン代謝異常症および類縁疾患に関する研究

分担研究者： 濱崎考史（大阪市立大学大学院医学研究科 教授）

近年フェニルケトン尿症(PKU)国際的な治療ガイドラインの見直しが行われ、本邦でも2019年に診療ガイドラインの改訂が行われた。同時にBH4反応性PKUの診断と治療基準も診療ガイドラインの改訂に合わせて改訂した。小児神経伝達物質病については、指定難病に認定されたことに伴い、診療ガイドラインの作成を行い、新生児マススクリーニングで発見できないセピアプテリン還元酵素(SR)欠損症のガイドラインを作成し、同時に希少疾患である小児神経伝達物質病のなかで遺伝子治療が可能となった芳香族アミノ酸脱炭酸酵素(AADC)欠損症のガイドラインにも遺伝子治療を追加した。チロシン水酸化酵素(TH)欠損症とコハク酸セミアルデヒド脱水素酵素(SSADH)欠損症はまだ成人例がなく指定難病に認定されていない。

研究協力者 新宅治夫
大阪市立大学大学院医学研究科特任教授

A. 研究目的

PKUの新しい治療指針を欧米での基準を元に作成する。AADC欠損症のガイドラインに遺伝子治療を追加する。TH欠損症とSSADH欠損症について成人例があれば指定難病に登録する。

B. 研究方法

PKUの治療指針について2012年の日本の第2次改訂を基に2014年の米国と2017年のヨーロッパの治療指針を参考に第3次改訂を行った。SR欠損症3人、AADC欠損症8人、TH欠損症1人、SSADH欠損症3人について調査しガイドラインの作成を行った。

(倫理面への配慮)

当院での倫理委員会での承認を受け、インフォームドコンセントを書面により取得して実施した。

C. 研究結果

PKUの治療ガイドラインとして血中Phe値

の維持範囲を米国と同様の基準である2-6 mg/dL (120-360 nmol/mL)とし、年齢性別、妊娠にかかわらず同一基準とした。またBH4反応性PKUの診断と治療基準も改定した。これまでにSR欠損症は第2例目(乳幼児がエクソーム解析で診断)と第3例目(16歳の瀬川病疑いの女児でプテリジン分析と遺伝子解析で診断)が発見された。AADC欠損症は日本の患者8人に対して遺伝子治療が実施され成人1例を含む全ての患者で良好に経過している。TH欠損症は2例目が宮城こども病院精神科で今年度に発見された。在胎23週の超低出生体重児で筋緊張低下を認め修正6ヵ月で眼球変異が出現しエクソーム解析でTH遺伝子の複合ヘテロ変異を同定し診断された。

D. 考察

成人期PKUの治療基準がこれまでより厳しくなったが、十分な周知がなされていない現状がある。食事療法を成人期においても継続することはこれまでも困難な状況にあり、基準を順守できるような診療体制の整備が求められる。

E. 結論

PKUの新しい治療基準を策定したことにより予期せぬ妊娠などに対する母性PKUもリスクを回避できると考えられる。これまで治療法がなかったAADC欠損症に新しい遺伝子治療が実施されるようになりガイドラインにも追記した。TH欠損症の第2例目が発見されたが成人例では無かった。SSADH欠損症の成人例は発見されなかった。

F. 研究発表

1. 論文発表

・Shintaku H, Ohura T, Takayanagi M, Kure S, Owada M, Matsubara Y, et al. Guide for diagnosis and treatment of hyperphenylalaninemia. *Pediatrics International*. 2021;63(1):8-12.

・Odagiri S, Kabata D, Tomita S, Kudo S, Sakaguchi T, Nakano N, et al. Clinical and Genetic Characteristics of Patients with Mild Hyperphenylalaninemia Identified by Newborn Screening Program in Japan. *International Journal of Neonatal Screening*. 2021;7(1):17.

・濱崎考史. アミノ酸代謝異常症 (特集 新ガイドラインの理解を深める 新生児マススクリーニング). *小児科診療*. 2021 Feb;84(2):157-62.

・濱崎考史. 対象疾患の診療アミノ酸代謝異常症(特集みんなで役立てよう 新生児スクリーニング検査). *周産期医学*. 2021 51(2):181-4.

2. 学会発表

・濱崎考史 教育セミナー フェニルケトン尿症 第16回日本先天代謝異常学会セミナー 2020, 7月 (オンライン)

・新宅治夫、他、タンデムマススクリーニングの問題点 フェニルケトン尿症における問題点(Phe 2mg/dL カットオフについて) 日本マス・スクリーニング学会 2020, 9月(岐阜)

・濱崎考史、新生児マススクリーニング 大阪での公的スクリーニングの現状 先天代謝異常症について 大阪小児科学会 2020, 9月(大

阪)

・新宅治夫、他、瀬川病 50年 瀬川病におけるビオプテリン代謝 小児神経伝達物質病と先天代謝異常症 パーキンソン病・運動障害疾患 コングレスプログラム 2021, 2月

・星野恭子、他、瀬川病患者 12例における臨床的な多様性 第62回日本小児神経学会, 5月

・星野恭子、他、瀬川病における臨床的多様性 パーキンソン病・運動障害疾患 コングレスプログラム 2021, 2月

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし