

分担研究課題名  
患者登録制度および先天性ケトン体代謝異常症に関する研究

分担研究者：笹井 英雄（東海国立大学機構・岐阜大学大学院医学系研究科小児病態学・助教）

研究要旨

新生児マススクリーニング(NBS)対象疾患に対し、genotype-phenotype correlationの情報を蓄積してエビデンス創出をしていくために、難病プラットフォームを用いた患者登録制度の準備を進めた。また、先天性ケトン体代謝異常症については、エビデンスを創出して今後のガイドラインに反映させるべく、引き続き症例解析を継続し論文報告を行なった。

研究協力者氏名

松本英樹（東海国立大学機構・岐阜大学医学部  
附属病院小児科・臨床助教）

吾郷耕彦（東海国立大学機構・岐阜大学大学院  
医学系研究科小児病態学・医員）

大塚博樹（東海国立大学機構・岐阜大学医学部  
附属病院 小児科・臨床講師）

仲間美奈（東海国立大学機構・岐阜大学医学部  
附属病院ゲノム疾患・遺伝子診療センター・助  
教）

青山友佳（中部大学生命健康科学部生命医科学  
科・助教）

患者登録制度

A. 研究目的

新生児マススクリーニング(NBS)対象疾患は、同一疾患であっても遺伝子型により臨床的重症度が異なる疾患が多くあり、疾患単位でのガイドラインでは過剰診療、不十分診療となる可能性があり、遺伝子型に基づいた個別化ガイドラインが求められている。そのため、当研究班で作成している「新生児マススクリーニング対象疾患等診療ガイドライン」の今後の改訂に向けて、genotype-phenotype correlationの情報を蓄積してエビデンス創出をしていくことが重要となる。その目的のために、AMED 笹井班と連携し、難病プラットフォーム標準レジストリーを用いたレジストリーを確立し、遺伝子変異をきちんと確定してフォローするというプロジェクトを安定的に運用できるようにする。

B. 研究方法

新生児マススクリーニング対象疾患はひとつひとつの疾患が非常に希少であり、情報を集めてエビデンス創出していくためには全国の研究者の協力が必要になる。難病プラットフォームのレジストリーでは、研究協力者を含めると全国40名近いNBS対象疾患等の専門家に参加していただく。そして、難病プラットフォームへの患者登録や、その後の継続的なフォローアップ情報の入力を実施していく。

（倫理面への配慮）

京都大学の中央倫理委員会による一括審査で倫理承認を得て行なう。

C. 研究結果

表に示すような全国の研究協力者によるレジストリー運営システムを準備しており、今後、患者登録を積極的に実施していく予定である。

D. 考察

継続的なプロジェクトとして難病プラットフォームレジストリーに症例が登録されていくことで、今後のNBS対象疾患等の診療に役立つ情報が蓄積されていき、いくつかの疾患で遺伝子型に基づく診療ガイドラインの改訂につなげていくことが期待できる。

E. 結論

難病プラットフォームを用いた患者登録制度の準備を進めた。

## ケトン体代謝異常症

### A. 研究目的

ケトン体代謝異常症はケトン体の産生、利用のどちらかが問題となる代謝異常症で現在4疾患が知られている。そのうちの2疾患は新生児マススクリーニングでの1次対象疾患(HMG-CoAリアーゼ欠損症)と2次対象疾患( $\beta$ ケトチオラーゼ欠損症)として新生児マススクリーニング等診療ガイドラインに含まれる疾患である。HMG-CoA合成酵素欠損症とSCOT欠損症は現在の方法ではスクリーニングが困難な疾患である。また、関連疾患としてHSD10病やMCT1欠損症も重要である。それらの臨床的調査研究を担当している。

### B. 研究方法

昨年引き続きケトン体代謝異常症の調査研究として、日本症例のみでなく海外症例においても遺伝子変異を同定した確定例の検討をおこなった。

(倫理面への配慮)

ケトン体代謝異常症に関する調査においては、遺伝子診断を含めて岐阜大学医学研究等倫理審査委員会の承認を得て行なっている。

### C. 研究結果

ケトン体のアセト酢酸と3ヒドロキシ酪酸とを代謝するBDH1という酵素があるが、この欠損症例はこれまでヒトでは報告はない。このBDH1のKOマウスを用いた解析を行い、

“Deficiency of 3-hydroxybutyrate dehydrogenase (BDH1) in mice causes low ketone body levels and fatty liver during fasting.”としてJIMDに報告した。このBDH1の役割はケトン体代謝の病態を考えていくうえで、重要になると考える。

また、ケトン体産生障害をひきおこすHMG-CoA合成酵素欠損症に関して、国内で報告された新規症例の変異について、in vitroで大腸菌を用いたタンパク精製と機能解析を行い、それらをまとめた論文を” Japanese patients with mitochondrial 3-hydroxy-3-methylglutaryl-

CoA synthase deficiency: In vitro functional analysis of five novel HMGCS2 mutations.”として、Exp Ther Medに報告した。

### D. 考察

ケトン体代謝異常症は、1つ1つをとれば非常に稀な疾患であるが、常に重篤な臨床像を呈する代謝不全の際の鑑別疾患として考慮されるべき疾患であり、その臨床像、遺伝子変異と臨床の関係を明らかにして情報を発信することは重要なことである。本研究班の成果としてこれらを世界に向けて発信することができた。

### E. 結論

先天性ケトン体代謝異常症の調査研究を行った。

### F. 研究発表

#### 1. 論文発表

- 1) Nakama M., Sasai H., Kubota M., Hasegawa Y., Fujiki R., Okuyama T., Ohara O., Fukao T.: Novel HADHB mutations in a patient with mitochondrial trifunctional protein deficiency. Hum Genome Var. **7**, 10 (2020).
- 2) Otsuka H., Kimura T., Ago Y., Nakama M., Aoyama Y., Abdelkreem E., Matsumoto H., Ohnishi H., Sasai H., Osawa M., Yamaguchi S., Mitchell G. A., Fukao T.: Deficiency of 3-hydroxybutyrate dehydrogenase (BDH1) in mice causes low ketone body levels and fatty liver during fasting. J Inherit Metab Dis. **43**(5), 960-968 (2020).
- 3) Ago Y., Otsuka H., Sasai H., Abdelkreem E., Nakama M., Aoyama Y., Matsumoto H., Fujiki R., Ohara O.,

- Akiyama K., Fukui K., Watanabe Y., Nakajima Y., Ohnishi H., Ito T., Fukao T.: Japanese patients with mitochondrial 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA synthase deficiency: In vitro functional analysis of five novel HMGCS2 mutations. *Exp Ther Med.* **20**(5), 39 (2020).
- 4) Lee T., Yoshii K., Yoshida S., Suga T., Nakamura K., Sasai H., Murayama K., Kobayashi H., Hasegawa Y., Takeshima Y.: Retrospective evaluations revealed pre-symptomatic citrulline concentrations measured by newborn screening were significantly low in late-onset ornithine transcarbamylase deficiency patients. *Clin Chim Acta.* **510**, 633-637 (2020).
- 5) Uesugi M., Mori J., Fukuhara S., Fujii N., Omae T., Sasai H., Ichimoto K., Murayama K., Osamura T., Hosoi H.: Short-chain enoyl-CoA hydratase deficiency causes prominent ketoacidosis with normal plasma lactate levels: A case report. *Mol Genet Metab Rep.* **25**, 100672 (2020).
- 6) 小野田幸男, 稲岡一考, 竹内真, 笹井英雄, 深尾敏幸, 藤木亮次, 小原収, 吉長正博: MRI検査により早期の拡張型心筋症と考えられた遅発型極長鎖アシル-CoA脱水素酵素欠損症の兄妹例. *月刊心臓.* **53**(2), 209-215 (2021)
2. 学会発表
- 1) 笹井 英雄: シンポジウム2 タンデムマ  
 スクリーニングの問題点; VLCAD欠損症における問題点(新たに診断された症例の変異から). 日本マススクリーニング学会学術集会(第47回) (2020年9月25日-9月26日 岐阜(オンライン))
- 2) 笹井 英雄: シンポジウム4 わが国での新規対象疾患の選定基準を策定する上での論点について考える; 指標の感度や特異度が十分でない疾患. 日本マススクリーニング学会学術集会(第47回) (2020年9月25日-26日 岐阜(オンライン))
- 3) 笹井 英雄: 症例検討ワークショップ; 一過性C3高値の新生児例 軽症プロピオン血症との比較. 日本マススクリーニング学会学術集会(第47回) (2020年9月25日-26日 岐阜(オンライン))
- 4) 宮崎 太地, 笹井 英雄, 小関 道夫, 安江 志保, 松本 英樹, 堀 友博, 遠藤 沙緒理, 吾郷 耕彦, 川本 典生, 大西 秀典: 高インスリン性低血糖症をきたした多発乳児血管腫・肝外門脈体循環シャントの新生児例. 日本マススクリーニング学会学術集会(第47回) (2020年9月25日-26日 岐阜(オンライン))
- 5) 横井 あずさ, 横山 能文, 篠田 優, 原晃啓, 篠田 邦大, 松本 英樹, 笹井 英雄, 堀 友博, 高島 茂雄, 下澤 伸行: 大脳型発症前に診断し、極めて早期に造血幹細胞移植を施行できた小児大脳型副腎白質ジストロフィーの一例. 日本マススクリーニング学会学術集会(第47回) (2020年9月25日-26日 岐阜(オンライン))
- 6) 小林 正久, 松田 純子, 笹井 英雄, 石毛 信之, 大橋 十也, 井田 博幸: 新生児マススクリーニングでC5-OH持続高値例の遺伝子型についての検討. 日本マススクリーニング学会学術集会(第47

回) (2020年9月25日-26日 岐阜(オンライン))

- 7) 久保田一生, 笹井英雄, 川合裕規, 仲間美奈, 松本英樹, 堀友博, 高島茂雄, 大西秀典, 下澤伸行: 血縁者間で共有するABCD1バリエントをもち大脳型ALDが疑われた男児例. 日本人類遺伝学会(第65回大会) (2020年11月18日-12月2日 愛知(オンライン))

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

特になし

2. 実用新案登録

特になし。

3. その他

特になし。

役割	施設アクセス権限	施設名(登録用)	研究責任者の氏名
代表者	フル権限	岐阜大学大学院医学系研究科小児病態学講座	笹井英雄
事務局	全施設(特定なし)	岐阜大学医学部附属病院ゲノム疾患・遺伝子診療センター	仲間美奈
事務局	全施設(特定なし)	岐阜大学大学院医学系研究科小児病態学講座	平松恵理香
疾患担当医	全施設(特定なし)	熊本大学大学院生命科学研究部小児科学講座	中村公俊
疾患担当医	全施設(特定なし)	熊本大学大学院生命科学研究部小児科学講座	松本志郎
疾患担当医	全施設(特定なし)	国立研究開発法人国立成育医療研究センター総合診療部	窪田満
疾患担当医	全施設(特定なし)	国立研究開発法人国立成育医療研究センター総合診療部	但馬剛
疾患担当医	全施設(特定なし)	国立研究開発法人国立成育医療研究センター臨床検査部	奥山虎之
疾患担当医	全施設(特定なし)	国立病院機構北海道医療センター小児遺伝代謝センター	長尾雅悦
疾患担当医	全施設(特定なし)	秋田大学大学院医学系研究科小児科学講座	野口篤子
疾患担当医	全施設(特定なし)	山形大学山形大学医学部附属病院小児科	沼倉周彦
疾患担当医	全施設(特定なし)	東北大学病院小児科	和田陽一
代謝コアメンバー(施設担当医)	所属施設のみ	新潟大学医学総合病院小児科	入月浩美
代謝コアメンバー(施設担当医)	所属施設のみ	埼玉医科大学小児科学	味原さや香
疾患担当医	全施設(特定なし)	埼玉医科大学小児科学 + 埼玉医科大学ゲノム医療学	大竹明
疾患担当医	全施設(特定なし)	千葉こども病院遺伝診療センター代謝科	村山圭
疾患担当医	全施設(特定なし)	東邦大学医療センター大橋病院小児科	清水教一
疾患担当医	全施設(特定なし)	東京慈恵会医科大学小児科学	小林正久
疾患担当医	全施設(特定なし)	東京女子医科大学小児科	伊藤康
疾患担当医	全施設(特定なし)	日本大学医学部小児科学系小児科学分野	石毛美夏
代謝コアメンバー(施設担当医)	所属施設のみ	日本大学医学部小児科学系小児科学分野	小川りか
代謝コアメンバー(施設担当医)	所属施設のみ	東京都立総合医療センター内分泌・代謝科	長谷川行洋
代謝コアメンバー(施設担当医)	所属施設のみ	福井大学医学部病態制御医学講座小児科学	湯浅光織
疾患担当医	全施設(特定なし)	浜松医科大学医学部小児科学	福田冬季子
疾患担当医	全施設(特定なし)	藤田医科大学医学部小児科学	伊藤哲哉
疾患担当医	全施設(特定なし)	藤田医科大学医学部小児科学	中島葉子
代謝コアメンバー(施設担当医)	所属施設のみ	滋賀医科大学小児科学講座	丸尾良浩
疾患担当医	全施設(特定なし)	大阪市立大学大学院医学研究科発達小児医学	濱崎孝史
疾患担当医	全施設(特定なし)	大阪大学大学院医学系研究科小児科学	青天目信
疾患担当医	全施設(特定なし)	大阪大学微生物病研究所寄附研究部門	村上良子
代謝コアメンバー(施設担当医)	所属施設のみ	大阪大学大学院医学系研究科保健学専攻成育小児科	齋井規夫
疾患担当医	全施設(特定なし)	大阪府立病院機構大阪母子医療センター遺伝診療科	岡本伸彦
代謝コアメンバー(施設担当医)	所属施設のみ	兵庫医科大学小児科学	李知子
疾患担当医	全施設(特定なし)	神戸大学医学部附属病院小児科	坊宛輔
代謝コアメンバー(施設担当医)	所属施設のみ	広島大学病院小児科	香川礼子
疾患担当医	全施設(特定なし)	国立病院機構兵庫医療センター・中国がんセンター小児科	原圭一
疾患担当医	全施設(特定なし)	島根大学小児科	小林弘典
疾患担当医	全施設(特定なし)	松江赤十字病院第一小児科	長谷川有紀
疾患担当医	全施設(特定なし)	久留米大学小児科	渡辺順子
代謝コアメンバー(施設担当医)	所属施設のみ	久留米大学小児科	福井香織
代謝コアメンバー(施設担当医)	所属施設のみ	大分大学小児科	井原健二
代謝コアメンバー(施設担当医)	所属施設のみ	宮崎大学医学部附属病院小児科	澤田浩武
代謝コアメンバー(施設担当医)	所属施設のみ	鹿児島大学病院小児診療センター小児科	丸山慎介
代謝コアメンバー(施設担当医)	所属施設のみ	琉球大学大学院医学研究科育成医学講座	知念安紹

(表)