

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

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・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・登録を進めた。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・臨床講師）

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・医員）

森 真以（東海国立大学機構・岐阜大学医学部附属病院・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・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、令和3年度はパイロット的に17症例の登録を行った。今後、患者登録を積極的実施し、登録数を増加させていく予定である。

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・登録を進めた。

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(β 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

ケトン体利用障害をきたす β ケトチオラーゼ欠損症において、その責任遺伝子であるACAT1のAlu配列とエクソスキップの関連についての解析を行いAll Lifeに報告を行った。さらに、ACAT1ノックアウトマウスの作成を行い、現在その詳細な病態解析を進めている。

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、国内で報告された複数の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genotypeとの関連を検討した。それらを報告すべく準備を進めている。

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., Otsuka H., Sasai H., Ohnishi H., Morishige K.-I.: A short sequence within AluSx induces downstream exon skipping in an ACAT1 minigene model. All Life. **14**(1), 869-873, (2021)
- 2) Shimozawa N., Takashima S., Kawai H., Kubota K., Sasai H., Orii K., Ogawa M., Ohnishi H.: Advanced Diagnostic System and Introduction of Newborn Screening of Adrenoleukodystrophy and Peroxisomal Disorders in Japan. Int J Neonatal Screen. **7**(3), 58, (2021).
- 3) Matsumoto H., Kawashima N., Yamamoto T., Nakama M., Otsuka H., Ago Y., Sasai H., Kubota K., Ozeki M., Kawamoto N., Esaka Y., Ohnishi H.: In vitro functional analysis of four variants of human asparagine synthetase. J Inherit Metab Dis. **44**(5), 1226-1234, (2021).
- 4) Kido J., Mitsubuchi H., Watanabe T., Sugawara K., Sasai H., Fukao T., Nakamura K.: A female patient with

- GSD IXc developing multiple and recurrent hepatocellular carcinoma: a case report and literature review. *Hum Genome Var.* **8**(1), 45, (2021).
- 5) Tajima G., Kagawa R., Sakura F., Nakamura-Utsunomiya A., Hara K., Yuasa M., Hasegawa Y., Sasai H., Okada S.: Current Perspectives on Neonatal Screening for Propionic Acidemia in Japan: An Unexpectedly High Incidence of Patients with Mild Disease Caused by a Common PCCB Variant. *Int J Neonatal Screen.* **7**(3), 35, (2021).
- 6) Miyazaki T., Ozeki M., Sasai H., Ohnishi H.: Propranolol for infantile hemangiomas with hyperinsulinemic hypoglycemia. *Pediatr Int.* **63**(6), 724-725, (2021).
- 7) Kido J., Haberle J., Sugawara K., Tanaka T., Nagao M., Sawada T., Wada Y., Numakura C., Murayama K., Watanabe Y., Kojima-Ishii K., Sasai H., Kosugiyama K., Nakamura K.: Clinical manifestation and long-term outcome of citrin deficiency: Report from a nationwide study in Japan. *J Inherit Metab Dis.* Epub 2022 Feb 25, 431-444, (2022).
- 8) Nohara F., Tajima G., Sasai H., Makita Y.: MCAD deficiency caused by compound heterozygous pathogenic variants in ACADM. *Hum Genome Var.* **9**(1), 2, (2022).
- 9) Osawa Y., Kobayashi H., Tajima G., Hara K., Yamada K., Fukuda S., Hasegawa Y., Aisaki J., Yuasa M., Hata I., Okada S., Shigematsu Y., Sasai H., Fukao T., Takizawa T., Yamaguchi S., Taketani T.: The frequencies of very long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency genetic variants in Japan have changed since the implementation of expanded newborn screening. *Mol Genet Metab.* Online ahead of print. (2022 Mar 25), (2022).
- 10) Sasai H., Goto H., Kawashiri M., Kuwahara T.: Long QT as a first sign for propionic acidemia in a 10-year-old girl. *Pediatr Int.* **64**(1), e14752, (2022).
- 11) 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, 久保田一生, 大西秀典, 高島茂雄, 下澤伸行: 小児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誌.* **31**(1), 59-67 (2021)
2. 学会発表
- 1) Matsumoto H., Sasai H., Yamamoto T., Nakama M., Otsuka H., Ago Y., Kubota K., Ozeki M., Kawamoto N., Ohnishi H.: The functional analysis of the variants of human asparagine synthetase. The 14th International Congress on Inborn Errors in Metabolism (11/19-11/24/2021 Sydney, Australia; online).
- 2) 久保田 一生, 笹井 英雄, 川合 裕規, 高島 茂雄, 大西 秀典, 下澤 伸行: 血縁者間で共有するABCD1バリエーションをもつ小児大脳型副腎白質ジストロフィーが疑われた男児例. *日本小児神経学会学術集会(第63回)* (2021年5月27日-29日 福岡市(オンライン))

- 3) 森 真以, 笹井 英雄, 横井 あずさ, 大塚 博樹, 松本 英樹, 久保田 一生, 山岸 篤至, 下澤 伸行, 大西 秀典: 新生児マススクリーニングで発見されたホモシスチン尿症1型(シスタチオニンB合成酵素欠損症)2例の比較 高メチオニン血症と脳MRI高信号病変. 日本マス・スクリーニング学会学術集会(第48回)(2021年9月17日-18日 千葉市(オンライン))
- 4) 松本 英樹, 川島 菜奈, 仲間 美奈, 笹井 英雄, 吾郷 耕彦, 久保田 一生, 江坂 幸宏, 大西 秀典: Expression and enzyme activity measurement of recombinant human variant type asparagine synthetase. 日本先天代謝異常学会学術集会(第62回)(2021年11月4日-6日 名古屋市(ハイブリッド))

- 5) 森 真以, 笹井 英雄, 横井 あずさ, 大塚 博樹, 松本 英樹, 久保田 一生, 山岸 篤至, 下澤 伸行, 大西 秀典: 乳児期早期に特徴的なMRI所見を呈したホモシスチン尿症1型(シスタチオニンB合成酵素欠損症)の男児例. 日本先天代謝異常学会学術集会(第62回)(2021年11月4日-6日 名古屋市(ハイブリッド))

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	共同研究機関の名称	研究者の氏名
代表者	岐阜大学	笹井 英雄
疾患担当医	岐阜大学	大西 秀典
疾患担当医	岐阜大学	森 真以
疾患担当医	岐阜大学	松本 英樹
疾患担当医	熊本大学	中村 公俊
疾患担当医	熊本大学	松本 志郎
疾患担当医	国立研究開発法人 国立成育医療研究センター	窪田 満
疾患担当医	国立研究開発法人 国立成育医療研究センター	但馬 剛
疾患担当医	国立研究開発法人 国立成育医療研究センター	奥山 虎之
疾患担当医	国立病院機構北海道医療センター	長尾 雅悦
疾患担当医	秋田大学	野口 篤子
疾患担当医	山形大学	沼倉 周彦
疾患担当医	東北大学病院	和田 陽一
代謝コアメンバー (施設担当医)	新潟大学	入月 浩美
代謝コアメンバー (施設担当医)	埼玉医科大学	味原 さや香
疾患担当医	埼玉医科大学	大竹 明
疾患担当医	千葉県こども病院	村山 圭
疾患担当医	東邦大学	清水 教一
疾患担当医	東京慈恵会医科大学	小林 正久
疾患担当医	東京女子医科大学	伊藤 康
疾患担当医	日本大学	石毛 美夏
代謝コアメンバー (施設担当医)	日本大学	小川 えりか
代謝コアメンバー (施設担当医)	東京都立総合医療センター	長谷川 行洋

(表)

代謝コアメンバー (施設担当医)	福井大学	湯浅 光織
疾患担当医	浜松医科大学	福田 冬季子
疾患担当医	藤田医科大学	伊藤 哲哉
疾患担当医	藤田医科大学	中島 葉子
代謝コアメンバー (施設担当医)	滋賀医科大学	丸尾 良浩
疾患担当医	大阪市立大学	濱崎 考史
疾患担当医	大阪大学	青天目 信
疾患担当医	大阪大学	村上 良子
代謝コアメンバー (施設担当医)	大阪大学	酒井規夫
疾患担当医	大阪府立病院機構 大阪母子医療センター	岡本 伸彦
代謝コアメンバー (施設担当医)	兵庫医科大学	李 知子
疾患担当医	神戸大学	坊 亮輔
代謝コアメンバー (施設担当医)	広島大学	岡田 賢
疾患担当医	国立病院機構呉医療センター・ 中国がんセンター	原 圭一
疾患担当医	島根大学	小林 弘典
疾患担当医	松江赤十字病院	長谷川 有紀
疾患担当医	久留米大学	渡邊 順子
代謝コアメンバー (施設担当医)	久留米大学	福井 香織
代謝コアメンバー (施設担当医)	大分大学	井原 健二
代謝コアメンバー (施設担当医)	宮崎大学	澤田 浩武
代謝コアメンバー (施設担当医)	鹿児島大学病院	丸山 慎介
代謝コアメンバー (施設担当医)	琉球大学	知念 安紹

(敬称略)