

## 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（大阪公立大学大学院医学研究科 教授）

フェニルケトン尿症の鑑別疾患として、2017年にDNAJC12欠損症が新たに報告され、本邦ではまだ報告されておらず、診断体制について調査した。セピアプテリン還元酵素（SR）欠損症、芳香族アミノ酸脱炭酸酵素（AADC）欠損症、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）欠損症の診療ガイドライン改訂後の診断数の集計を行なった。

研究協力者 新宅治夫

大阪公立大学大学院医学研究科特任教授

### A. 研究目的

高フェニルアラニン血症の鑑別疾患としてDNAJC12を診断する体制について調査研究する。小児神経伝達物質病の本邦における診断状況を把握する。

### B. 研究方法

高フェニルアラニン血症の遺伝子診断における、DNAJC12欠損症の診断状況について調査を行なった。SR欠損症、AADC欠損症、TH欠損症、SSADH欠損症について調査し2011年の全国調査での患者数との比較をおこなった。

（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

DNAJC12欠損症は、高フェニルアラニン血症の鑑別において、ビオプテリン代謝異常症が否定されて、フェニルアラニン水酸化酵素（PAH）遺伝子に変異が見つからない場合に初めて疑われる。また診断にはDNAJC12遺伝子解析が必要となるが、本邦で検査を受諾しているのは、かずさDNA研究所のみであった。かずさDNA研究所では、PAHの遺

伝子検査を依頼すると鑑別診断としてこれまでビオプテリン代謝異常症の遺伝子（GCHI, PCBD1, PTS, QDPR, SPR）の検査結果も報告していたが、令和4年6月から、新たにDNAJC12の解析結果も報告する体制となった。これにより、これまでフェニルケトン尿症としてPAH遺伝子型が確定していない症例でのDNAJC12欠損症の診断が進むと考えられた。

2011年の全国調査では、SR欠損症は発見されていなかったが現在3例を確認している。AADC欠損症は3例から8例へ、TH欠損症は未発見だったが、2例診断された。SSADH欠損症は4例から5例へ増加した。

### D. 考察

遺伝子解析体制の整備、診療ガイドラインの改訂は、これまで見逃されていた超希少難病の発見につながる事が期待される。その一方で、新規診断例では、成人例は含まれておらず、成人診療科への本疾患の認知を高める必要があると考えられた。

### E. 結論

診断体制の整備により、新規診断例が徐々に増加してきた。TH欠損症、SSADH欠損症については、指定難病に指定されておらず、成人科で本疾患を疑い検査される機会は少ないと推察された。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

新宅 治夫, 岡本 駿吾, 濱崎 考史. 先天性代謝異常症の病態と治療. *New Diet Therapy*. 2022;38(1):25-31.

新宅 治夫, 岡本 駿吾, 濱崎 考史. 先天性代謝異常症の栄養・食事療法 医師の立場から有機酸代謝異常症と尿素サイクル異常症の病態と治療. *臨床栄養*. 2022;140(4):502-508.

濱崎 考史. 【小児疾患診療のための病態生理 3 改訂第6版】先天性代謝異常 フェニルアラニン代謝異常症. *小児内科*. 2022;54(増刊):36-43.

### 2. 学会発表

濱崎 考史. フェニルケトン尿症の現状と課題. 希少疾患イノベーション企画 先天性疾患の未来について考える; 2022年4月; 神奈川, 国内, 口頭(web).

濱崎 考史. 大阪市における拡大新生児スクリーニング. シンポジウム, 第10回九州新生児スクリーニング研究会; 2022年5月; 熊本, 国内, 口頭(web).

濱崎 考史. フェニルケトン尿症の現状と課題. 第18回日本先天性代謝異常学会セミナー; 2022年7月; 東京, 国内, 口演.

濱田 康宏他. トリプトファン水酸化酵素障害が推測された瀬川病の一家系. 第16回パーキンソン病・運動障害疾患 コングレス; 2022年7月; 東京, 国内, 口演.

濱崎 考史. みんなで考えたい、ますます広がる新生児スクリーニングの話. 第71回大阪小児保健研究会; 2022年9月; 大阪, 国内, 口演.

濱崎 考史. 小児外科医に気をつけてほしい小児内分泌・代謝性疾患. 特別講演. 第38回日本小児外科学会秋季シンポジウム; 2022年10月; 岡山, 国内, 口演.

Hamazaki T. et. al. Study 165-305: Interim safety and efficacy of pegvaliase in Japanese adults with phenylketonuria. the 45th Human Genetics Society of Australasia (HGSA) Annual Scientific Meeting; 2022年11月; 豪州, 海外, ポスター.

濱崎 考史. 高フェニルアラニン血症の新規疾患、DNAJC12欠損症の発見について. 第35回日本プテリジン研究会; 2022年12月; 大阪, 国内, 口頭(web).

濱崎 考史. みんなで考えたい、ますます広がる 新生児スクリーニングの話. 令和4年度 難病・小児慢性特定疾病等保健師研修会; 2023年2月; 大阪, 国内, 口演.

濱崎 考史. PKU治療の現状と課題. 先天性代謝異常症学会 第1回 BH4 専門小委員会共催 Web セミナー; 2023年2月; 国内, 口演(web).

## 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