

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）

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・非常勤講師）

青山 友佳（中部大学生命健康科学部臨床工学科・准教授）

仲間 美奈（近畿大学理工学部生命科学科・講師）

吾郷 耕彦（デュボン小児病院・Post Doctoral Researcher）

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っている。

C. 研究結果

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4年度までに19症例の登録を行った。今後、患者登録を積極的に実施し、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

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

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

ケトン体代謝異常症例に対する従来の酵素活性測定やイムノブロットング解析に加え、RNAシーケンス等を組み合わせて症例解析を実施し、確定診断につなげた。さらに、 β ケトチオラーゼ欠損症の病態解明のために、2つのミトコンドリアチオラーゼ欠損症(*Acat1/Acaa2*)のモデルマウス作成が完了し、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。これまでに引き続き、本研究班の成果としてこれらを世界に向けて発信していく。

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) 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.* 136(1), 74-79 (2022).
- 2) 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.* 45(3), 431-444 (2022).
- 3) Kanamori H., Yoshida A., Sasai H.,

Miyazaki T., Mikami A., Okura H.: A case of endomyocardial biopsy-proven early stage cardiac involvement in heterozygous Fabry disease. Cardiovasc Pathol. 60, 107453 (2022).

2. 学会発表

- 1) 下澤 伸行, 高島 茂雄, 川合 裕規, 笹井 英雄, 久保田 一生, 松本 英樹, 堀友博, 折居 建治, 鈴木 康之, 中田 智彦, 村松 秀城, 夏目 淳, 伊藤 哲哉, 大西 秀典: 拡大新生児マススクリーニングの展望と課題:新規候補疾患のエビデンス 副腎白質ジストロフィー新生児マススクリーニングの現状と課題. 日本小児科学会学術集会(第125回)(2022年4月15-17日 郡山市)
- 2) 笹井 英雄, 森 真以, 松本 英樹, 堀友博, 久保田 一生, 折居 建治, 下澤 伸行, 鈴木 康之, 小川 恵, 大西 秀典: 岐阜県における追加新生児マススクリーニングの現状. 日本小児科学会学術集会(第125回)(2022年4月15-17日 郡山市)
- 3) 香川 礼子, 但馬 剛, 佐倉 文祥, 宇都宮 朱里, 原 圭一, 森田 理沙, 真田 和哉, 田原 昌博, 宇都宮 裕人, 湯浅 光織, 重松 陽介, 笹井 英雄, 岡田 賢: 心筋症・QT延長症候群におけるプロピオン酸血症罹患状況の調査. 日本小児科学会学術集会(第125回)(2022年4月15-17日 郡山市)
- 4) 下澤 伸行, 高島 茂雄, 川合 裕規, 笹井 英雄, 久保田 一生, 中田 智彦, 村松 秀城, 夏目 淳, 伊藤 哲哉, 大西 秀典: 難治性小児神経疾患の新生児スクリーニング国内新規導入の現状と課題 副腎白質ジストロフィー. 日本小児神経学会学術集会(第64回)(2022年6

月2-5日 高崎市)

- 5) 久保田 一生, 笹井 英雄, 山本 崇裕, 足立 美穂, 成田 綾, 大西 秀典: 石灰化を伴う肝内腫瘍性病変を認めGaucheromaが疑われているゴーシェ病の1例. 日本先天代謝異常学会学術集会(第63回)(2022年11月24-26日 熊本市)
- 6) 松本 英樹, 笹井 英雄, 森 真以, 大塚 博樹, 山本 崇裕, 久保田 一生, 大西 秀典: 残存活性が比較的高値であったが典型的な臨床症状を呈したアスパラギン合成酵素欠損症の一例. 日本先天代謝異常学会学術集会(第63回)(2022年11月24日-26日 熊本市)
- 7) 笹井 英雄: シンポジウム1 「新生児スクリーニング: タンデムマス法とDNA検査の融合」 様々なスクリーニング対象疾患の診断における遺伝学的検査の有用性. 日本小児遺伝学会学術集会(第45回)(2023年1月28日-29日 東京)

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。