

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）

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、これまでに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型に基づく診療ガイドラインの改訂につなげて

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

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

先行研究に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起こす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。その後に見つかった新規症例群の解析も実施し、genotypeとの関連を検討しており、それらを報告すべく準備を進めている。

また、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及びAcaa2のKOマウスの作成が完了し、現在その詳細な病態解析を進めている。

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., 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)
- 7) 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)
- 8) 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).
- 9) 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).
- 10) 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).
- 11) 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).
- 12) Miyazaki T., Ozeki M., Sasai H., Ohnishi H.: Propranolol for infantile hemangiomas with hyperinsulinemic hypoglycemia. *Pediatr Int.* **63**(6), 724-725, (2021).
- 13) 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).
- 14) 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).
- 15) 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)
- 16) 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).
- 17) 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).
- 18) 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) 笹井 英雄: シンポジウム2 タンデムマス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・肝外門脈体循環シヤントの新生児例. 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))
- 8) 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).
- 9) 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バリエントをもち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))
- 10) 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β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))
- 11) 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))
- 12) 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β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))
- 13) 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)
- 14) 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)
- 15) 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)
- 16) 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)
- 17) 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)
- 18) 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)
- 19) 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。