

分担研究課題名
患者登録制度および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 （公立大学法人大阪・大阪公立大学 大学院医学研究科・教授）

研究要旨

ビオプテリン代謝異常症および類縁疾患に対する 2016 年の全国調査では、約 40 名把握されていた。2017 年に海外で新たに DNAJC12 欠損症追加され、本邦では遺伝子解析体制の整備、診療ガイドラインの改訂が行われ、2023 年に初めて診断例が報告されるに至った。現在、難病プラットフォームを活用した患者登録制度の整備が行われている。

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

日本で診断され治療されている BH4 代謝異常症（GTPCH(GTP-cyclohydrolase I) 欠損症、PTPS(6-pyruvoyl-tetrahydropterin synthase) 欠損症、SR(sepiapterin reductase) 欠損症）、PCD(Pterin-4 α -carbinolamine dehydratase) 欠損症、DHPR(Dihydropteridine reductase) 欠損症、ならびに DNAJC12(DnaJ Heat Shock Protein Family Member C12) 欠損症における患者の情報を収集し、本症の自然歴や予後因子を解明し、最も望ましい治療法の開発・確立に貢献する。

B. 研究方法

全国の BH4 欠損症患者約 40 名の主治医に対して難病プラットフォームを活用した患者登録制度への登録を依頼し、縦断的なデータ解析を行う（倫理面への配慮）
中央一括倫理審査の上、文書同意を取得する。

C. 研究結果

遺伝子パネル診断システムを用いた旧レジストリーシステムにおいて、高フェニルアラニン血症を契機として、DNAJC12欠損症が初めて同定された。しかしながら、難病プラットフォームを活用した患者登録制度の認知は低く、今年度時点において、当該疾患群のレジトリー登録例はなかった。

D. 考察

遺伝子解析体制の整備、診療ガイドラインの改訂により、これまで見逃されていた超希少難病の発見につながったと考えられる。その一方で、患者登録制度の認知度は低く、登録を促す必要性があると考えられた。

E. 結論

診断体制、患者登録制度の整備により、希少疾患の病態解明、治療法の開発に寄与するものと推察された。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 濱崎 考史. BH4 欠損症. In: 先天代謝異常症クリニカルファイル. 診断と治療社; :p63-66.
- 日本先天代謝異常学会編. 新生児マスキューニング 対象疾患等診療ガイドライン 2019 Part2. 初版. 診断と治療社; 2023.
- 濱崎 考史. 新生児マスキューニング. In: 小児科診断・治療指針 改訂第 3 版. 中山書店; 2024:p2-p6.
- Ishige M, Ito T, Hamazaki T, Kuwahara M, Lee L, Shintaku H. Two-year interim safety and efficacy of pegvaliase in Japanese adults with phenylketonuria. Mol Genet Metab. 2023;140(3):107697.

doi:10.1016/j.ymgme.2023.107697

5. Fukuda T, Ito T, Hamazaki T, Inui A, Ishige M, Kagawa R, Sakai N, Watanabe Y, Kobayashi H, Wasaki Y, Taura J, Imamura Y, Tsukiuda T, Nakamura K. Blood glucose trends in glycogen storage disease type Ia: A cross-sectional study. *J Inherit Metab Dis.* 2023;46(4):618-633. doi:10.1002/jimd.12610

2. 学会発表

1. 北山 称, 坂口 知子, 中野 紀子, 岡本 駿吾, 濱崎 考史, 新宅 治夫. フェニルケトン尿症における BH4 投与試験の特徴、ならびに臨床病型と遺伝学的特徴. 第 36 回日本プテリジン研究会; February 23, 2024; 東京, 国内, 口頭.

2. 濱崎 考史, 坊 亮輔, 酒井 規夫. 市民公開講座: 拡大マススクリーニングってなんやねん?. マタニティー&ベビーフェスタ大阪 2023; October 21, 2023; 大阪, 国内, 口演.

3. 寺川 由美, 稲田 浩, 濱崎 考史. 大阪市における拡大新生児マススクリーニングの実施状況と意識調査. 日本新生児成育医学会雑誌. 2023;35(3):573.

4. 濱崎 考史. 新生児マススクリーニングの最前線. 大阪府医師会周産期医療研修会; October 28, 2023; 大阪, 国内, 口演.

5. 濱崎 考史. 希少難病に対する早期診断・治療法の進歩 ~小児・成人疾患を新生児・乳幼児・学校健診でスクリーニングする~. 大阪府医師会医学会・学術講演会医学の進歩シリーズ; April 27, 2023; 大阪, 国内, 口演.

6. 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. 日本小児外科学会雑誌. 2023;59(7):1186.

7. 北山 称 他. BH4・1 週間投与試験で診断された BH4 遅延反応型フェニルケトン尿症の臨床的・遺伝学的特徴. 第 64 回日本先天代謝異常学会; October 6, 2023; 大阪, 国内, 口演.

8. Yusuke Fujieda.et.al. Plasma metabolite profiles of patients with glycogen storage disease type Ia. 第

64 回日本先天代謝異常学会; October 6, 2023; 大阪, 国内, ポスター.

9. Yoko Nakajima.et.al. Three-year interim safety and efficacy of pegvaliase in Japanese adults with phenylketonuria. 第 64 回日本先天代謝異常学会; October 6, 2023; 大阪, 国内, 口演.

10. Yasuko Saito. et al Clinical picture of galactosemia type IV by nationwide survey in Japan. 第 64 回日本先天代謝異常学会; October 6, 2023; 大阪, 国内, 口演.

11. Takashi Hamazaki. Disorders of amino acid metabolism. 4th Asia Pacific course: Early diagnosis and early treatment of inherited metabolic disease; November 24, 2023; Tokyo, 国際, 口演.

12. Takashi Hamazaki. Dietary treatment: a guarantee for normal development and growth? 4th Asia Pacific course: Early diagnosis and early treatment of inherited metabolic disease; November 25, 2023; Tokyo, 国際, 口演.

13. Erika Ogawa.et al The first Japanese case of DNAJC12-deficiency: novel mutations and 18 years of follow-up for mHPA. 第 64 回日本先天代謝異常学会; October 6, 2023; 大阪, 国内, 口演.

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