

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
新生児マススクリーニングに関する研究

分担研究者： 但馬 剛（国立研究開発法人国立成育医療研究センター
研究所マススクリーニング研究室・室長）

研究要旨

新生児マススクリーニングに関する研究として、現行対象疾患では VLCAD 欠損症・CPT2 欠損症について、高い偽陽性率を改善させる新指標候補を見出した。新規疾患スクリーニングのうちライソゾーム病・副腎白質ジストロフィーについては、今年度からのこども家庭科学研究課題「新規疾患の新生児マススクリーニングに求められる実施体制の構築に関する研究」および日本先天代謝異常学会と連携しながら、先行地域での調査を実施した。

研究協力者氏名

岡田 賢
広島大学大学院医系科学研究科
小児科学・教授
香川 礼子
広島大学病院小児科・助教
佐倉 文祥
広島大学大学院医系科学研究科
小児科学・大学院生
原 圭一
国立病院機構呉医療センター小児科・医長
重松 陽介
福井大学医学部医学科・客員教授
湯浅 光織
福井大学医学部小児科・特命助教
山口 清次
島根大学医学部医学科・客員教授
此村 恵子
国立保健医療科学院
保健医療経済評価研究センター・研究員
星野 絵里
国立成育医療研究センター研究所
政策科学研究部

A. 研究目的

- 1) 現行のスクリーニング対象疾患について：
脂肪酸代謝異常症スクリーニングの品質改善
VLCAD 欠損症・CPT2 欠損症の新生児マススクリーニングは偽陽性率が高くなっている。
特に CPT2 陽性例については、診断のための

遺伝子解析で「熱不安定性多型 (p. F352C)」が少なからず検出され、これを我が国の小児急性脳症のリスク因子と報告した大規模研究論文が公表されており、明らかな病因性変異がなくても医療管理不要と結論するのが難しくなっている。過剰診断を避けるため、より感度・特異度の優れたスクリーニング指標を確立する必要がある。

2) 新規疾患のスクリーニングについて：

対象選定基準に沿った各疾患評価のための情報収集と実施体制の構築

2020～22年度のAMED研究開発課題「新生児マススクリーニング対象拡充のための疾患選定基準の確立」にて、配点付き評価項目リストを策定したが、班員による試行では、ほとんどの新規疾患で得点が大きくばらつく結果となっており、適切な評価に必要な知見を集積する必要がある。

B. 研究方法

1) 脂肪酸代謝異常症スクリーニングの品質改善

これまでに酵素活性測定と遺伝子解析を実施したVLCAD欠損症・CPT2欠損症スクリーニング陽性例を対象として、新生児濾紙血中の各種アシルカルニチン濃度と、それらの様々な組み合わせの比にROC分析等

を適用し、感度・特異度・至適カットオフ等を検討した。

(倫理面への配慮)

脂肪酸代謝異常症の確定診断データ集積は、国立成育医療研究センターの倫理審査承認を得て実施した。

2) 対象選定基準に沿った各疾患評価のための情報収集と実施体制の構築

昨年度までのAMED研究開発の後続課題として、2023～25年度こども家庭科学研究「新規疾患の新生児マススクリーニングに求められる実施体制の構築に関する研究」が採択されており、これと連携して適切な評価に必要な知見の収集を進める。

C. 研究結果

1-1) VLCAD欠損症スクリーニングの指標改善

現行指標 C14:1, C14:1/C2 よりも優れた新指標候補として、C14:1/中鎖アシルカルニチン比(C14:1/C10, C14:1/C8, C14:1/C6)を見出した。

1-2) CPT2欠損症スクリーニングの指標改善

現行指標 (C16+C18:1)/C2, C14/C3 よりも優れた新指標候補として、C12/C2, C12/C0 を見出した。

2) 対象選定基準に沿った各疾患評価のための情報収集と実施体制の構築

新規対象候補疾患のうちライソゾーム病(ポンペ病・ムコ多糖症・ファブリー病・ゴーシェ病)と副腎白質ジストロフィーについては、日本先天代謝異常学会にワーキンググループが設置され(分担者は所管委員会の委員長として関与)、少数の先行地域の学会員を対象として、実施体制や実績等に関する調査が実施された。

D. 考察

1) 脂肪酸代謝異常症スクリーニングの品質改善

CPT2欠損症の新指標2者のうち、これまでの偽陰性例に対する感度はC12/C0がより優れていたが、VLCAD陽性例との重複幅

が比較的大きく、両疾患の分離にはC12/C2の方が優れる結果となった。またCPT2罹患例にはC14:1の増加を認めなかった。これらのデータから、VLCAD欠損症スクリーニングにはC14:1とC14:1/中鎖アシルカルニチン比を使用し、CPT2欠損症はC14:1増加がないことを条件としてC12/C2またはC12/C0でスクリーニングするというアルゴリズムが有望と考えられた。これを全国のマスクリーニングデータで検証するための研究計画を立案し、国立成育医療研究センターの倫理審査を受けて承認を得ており、2024年度に実施する予定である。

2) 対象選定基準に沿った各疾患評価のための情報収集と実施体制の構築

先天代謝異常学会ワーキンググループの調査票をベースとして来年度、こども家庭科学研究班員にて、全都道府県での情報を収集する。本研究班では各疾患の診断・治療に関する知見のアップデートを進めていることから、これを上記各疾患スクリーニングの評価に反映させる。

E. 結論

新生児マススクリーニングの社会実装はゴールではなく、長期的な知見の収集に基づく品質向上の努力を続けることが求められる。現在、有料検査等の方式によるスクリーニングが国内各地域に広がっている疾患についても、そのような要請を予め見据えたスキーム構築が望まれる。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Tajima G, Aisaki J, Hara K, Tsumura M, Kagawa R, Sakura F, Sasai H, Yuasa M, Shigematsu Y, Okada, S. Using the C14:1/medium-chain acylcarnitine ratio instead of C14:1 to reduce false-positive results for very-long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency in newborn screening in Japan. Int J Neonatal Screen 2024;10:15.
- 2) Tajima G, Hara K, Tsumura M, Kagawa R, Sakura F, Sasai H, Yuasa M, Shigematsu Y, Okada, S. Newborn screening with (C16 +

C18:1)/C2 and C14/C3 for carnitine palmitoyltransferase II deficiency throughout Japan has revealed C12/C0 as an index of higher sensitivity and specificity. Int J Neonatal Screen 2023;9:62.

- 3) Konomura K, Hoshino E, Sakai K, Fukuda T, Tajima G. Development of a model for quantitative assessment of newborn screening in Japan using the Analytic Hierarchy Process, International Journal of Neonatal Screening, 2023;9:39.
- 4) 佐倉文祥, 香川礼子, 宇都宮朱里, 原圭一, 相崎潤子, 岡田賢, 但馬剛. MCAD 欠損症および VLCAD 欠損症の臨床経過に関する調査. 日本マススクリーニング学会誌 2023;33:358-370.
- 5) 麻田智子, 松山美静代, 澤田浩武, 宇藤山麻衣子, 明利聡瑠, 原圭一, 但馬剛, 盛武浩. 新生児スクリーニングをすり抜け, 横紋筋融解症を契機にカルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ2欠損症と診断された兄弟の4年間の経過. 日本マススクリーニング学会誌 2023;33:59-66.

2. 学会発表

- 1) 但馬剛:新規疾患の新生児マススクリーニングを社会実装するために:AMED 研究開発およびこども家庭科学研究での取り組み. 第20回 東北・北海道代謝異常症治療研究会(特別講演), 仙台市, 2023/6/16.
- 2) 但馬剛:新規疾患マススクリーニングに求められる実施体制の構築. 第50回日本マススクリーニング学会学術集会, シンポジウム1「拡大新生児マススクリーニングの全国実施と公費化を目指して」, 新潟市, 2023/8/25.
- 3) 但馬剛:新規疾患の新生児マススクリーニングを社会実装するために:AMED 研究開発およびこども家庭科学研究での取り組み. 昭和大学学士会後援セミナー(日本産科婦人科学会 周産期委員会 周産期における遺伝に関する小委員会による依頼講演), オンライン開催, 2023/10/3.
- 4) 但馬剛:新規疾患の新生児マススクリーニングを社会実装するために:AMED 研究開発およびこども家庭科学研究での取り組み. 富山県衛生研究所 客員研究員招聘事業, 富山市, 2023/10/18.

- 5) 但馬剛:新規疾患の新生児マススクリーニングを社会実装するために:AMED 研究開発およびこども家庭科学研究での取り組み. 広島代謝性疾患 Webinar(特別講演), 広島市, 2024/3/15.

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

該当案件なし。