

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

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・特任准教授）

研究要旨

先天性ケトン体代謝異常症に関して、genotype-phenotype correlation の情報を含む情報収集や機能解析・評価を実施し、エビデンスを創出してガイドラインに反映させるべく症例解析を継続し、調査研究を行なった。「新生児マスクリーニング対象疾患等診療ガイドライン 2019 Part2 2019 年版未収載疾患編」が本研究班で作成され、HMG-CoA 合成酵素欠損症、SCOT 欠損症、HSD10 病の 3 疾患が新たに収載となり、日本先天代謝異常学会の承認を得て、学会のガイドラインとして出版された。

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）

吾郷 耕彦（デュポン小児病院・Post Doctoral Researcher）

A. 研究目的

先天性ケトン体代謝異常症はケトン体の產生、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）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。また、連携している AMED 濱崎班の遺伝子パネルプロジェクトにより、ケトン体代謝

異常症が疑われる症例に関して遺伝子パネル等を用いた遺伝子解析、臨床情報・genotype-phenotype correlation 情報の収集を継続した。

また、「新生児マスクリーニング対象疾患等診療ガイドライン 2019 Part2 2019 年版未収載疾患編」が本研究班で作成され、その中にはこれまで本研究で調査研究した内容も含むようにした。

（倫理面への配慮）

ケトン体代謝異常症に関する調査、遺伝子解析等は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

症例検討に加えて、今年度はケトン体代謝異常症疑い症例 20 例、家族解析 8 例が遺伝子パネル解析され、従来の酵素活性測定やイムノブロッティング解析のみでなく、RNA シークエンス等を組み合わせて症例解析を実施し、HMG-CoA 合成酵素欠損症 2 例、SCOT 欠損症（ヘテロ）1 例が新たに診断された。

また、 β ケトチオラーゼ欠損症で 4 量体形成に重要とされる、ACAT1 の tetramerization loop variant の機能解析はこれまで国内外で実施例がなかったが、オーストラリアの症例でみつかった同部位の Y170H variant に対して、変異タンパクを用いた機能解析が実施された。温度感受性変異であることや、4 量体形成ができずにタンパクが不安定となり活性が低下すること

とを明らかとして、今年度の日本先天代謝異常学会で発表し、論文報告準備を進めている。また、 β ケトチオラーゼ欠損症の病態解明のために、昨年度完成したモデルマウスを用いて、現在その詳細な病態解析を進めている。

ガイドラインに関しては、2019版で未収載であったHMG-CoA合成酵素欠損症、SCOT欠損症、HSD10病の3疾患が新たに収載され、「新生児マスクリーニング対象疾患等診療ガイドライン2019 Part2 2019年版未収載疾患編」として日本先天代謝異常学会の承認を得て、学会のガイドラインとして出版された。

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) Omichi N, Kishita Y, Nakama M, Sasai H, Terazawa A, Kobayashi E, Fushimi T, Sugiyama Y, Ichimoto K, Nitta KR, Yatsuka Y, Ohtake A, Murayama K, Okazaki Y. Novel ITPA variants identified by whole genome sequencing and RNA sequencing. *J Hum Genet.* 2023 Sep;68(9):649–652.
- 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 Oct 27;9(4), 62.

- 3) 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 Feb 20;10(1), 15.
- 4) Hijikata A, Suyama M, Kikugawa S, Matoba R, Naruto T, Enomoto Y, Kurosawa K, Harada N, Yanagi K, Kaname T, Miyako K, Takazawa M, Sasai H, Hosokawa J, Itoga S, Yamaguchi T, Kosho T, Matsubara K, Kuroki Y, Fukami M, Adachi K, Nanba E, Tsuchida N, Uchiyama Y, Matsumoto N, Nishimura K, Ohara O. Exome-wide benchmark of difficult-to-sequence regions using short-read next-generation DNA sequencing. *Nucleic Acids Res.* 2024 Jan 11;52(1):114–124.

2. 学会発表

- 1) 水野 将治, 嶋尾 綾子, 五十嵐 登, 畠崎 喜芳, 森 真以, 松本 英樹, 笹井 英雄: 2回のケトアシドーシス発作から診断されたスクシニル-CoA:3-ケト酸CoAトランスフェラーゼ(SCOT)欠損症の1例. 北陸臨床遺伝研究会(第43回)(2023年03月05日 川北群内灘町)
- 2) 大道 納菜子, 新田 和広, 八塚 由紀子, 仲間 美奈, 寺澤 厚志, 小林 瑛美子, 伏見 拓也, 杉山 洋平, 市本 景子, 笹

- 井 英雄, 大竹 明, 村山 圭, 岡崎 康司, 木下 善仁: 未解決症例を対象とした全ゲノム解析および RNA-seq による ITPA 遺伝子異常の同定. 日本遺伝カウンセリング学会学術集会(第 47 回) (2023 年 7 月 7-9 日 松本市)
- 3) 笹井 英雄: Basic core lecture 「 β ケトオラーゼ欠損症」. 日本マススクリーニング学会学術集会(第 50 回) (2023 年 8 月 25-26 日 新潟市)
- 4) 笹井 英雄: 岐阜県における追加新生児マススクリーニングの現状. 日本マススクリーニング学会学術集会(第 50 回) (2023 年 8 月 25-26 日 新潟市)
- 5) 松井 美樹, 李 知子, 起塚 庸, 四本由郁, 小林 弘典, 長谷川 有紀, 笹井 英雄, 竹島 泰弘: ミトコンドリア HMG-CoA 合成酵素欠損症の兄妹例. 日本先天代謝異常学会学術集会(第 64 回) (2023 年 10 月 5-7 日 大阪市)
- 6) 松本 英樹, 笹井 英雄, 肖 月, 森 真以, 大塚 博樹, 青山 友佳, 小関 道夫, 川本 典生, 大西 秀典: Evaluation system for the variants of unknown significance in GLUL with cell-based assay. 日本先天代謝異常学会学術集会(第 64 回) (2023 年 10 月 5-7 日 大阪市)
- 7) 肖 月, 笹井 英雄, 森 真以, 松本 英樹, 大塚 博樹, 青山 友佳, 小関 道夫, 川本 典生, 大西 秀典: Functional analysis of a novel variant identified in the tetramerization loop of ACAT1. 日本先天代謝異常学会学術集会(第 64 回) (2023 年 10 月 5-7 日 大阪市)
- 8) 笹井 英雄: 教育講演 2 「セカンドライン検査から 1 歩先へ - 遺伝学的検査 -」. 日本先天代謝異常学会学術集会(第 64 回) (2023 年 10 月 5-7 日 大阪市)
- 9) 岩越 智恭, 玉木 鷹志, 植田 智希, 池田, 麻衣子, 伊藤 祥絵, 松岡 佐知, 市川 瑞穂, 木村 量子, 西川 和夫, 長谷川 正幸, 星野 伸, 森 真以, 松本 英樹, 笹井 英雄: 代謝性アシドーシスからケトン体利用障害と診断した 6 歳男児. 日本小児科学会東海地方会(第 289 回) (2023 年 10 月 29 日 岐阜市)

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。