

分担研究課題名：副腎白質ジストロフィースクリーニング体制の構築

研究分担者：下澤 伸行（岐阜大学高等研究院・特任教授）

研究要旨

副腎白質ジストロフィー（ALD）における新生児マススクリーニング体制構築のために以下の成果を挙げた。

- ① 新生児スクリーニング ALD 陽性者の診断支援体制の構築：岐阜大学で実装した保険診療による ALD 診断検査を全国 ALD 新生児スクリーニング陽性者が受診する診療施設に提供する体制を構築した。
- ② ALD 新生児スクリーニング拡大検査の国内普及：ALD 導入の意義を講演等にて普及し、令和 5 年度時点で全国 12 の都道府県で実施、次年度から 2 県で開始を予定している。
- ③ ALD 新生児スクリーニング検査導入の学術的評価：上記を実践して得られた ALD スクリーニング検査と精密診断の課題等を集積して本研究班における学術的議論にエビデンスとして提供していく。

研究協力者

高島 茂雄（岐阜大学糖鎖生命コア研究所糖鎖分子科学研究センター・准教授）

豊吉 佳代子（岐阜大学糖鎖生命コア研究所糖鎖分子科学研究センター・技術補佐員）

大場 亜希子（岐阜大学医学部附属病院・技術補佐員）

A. 研究目的

副腎白質ジストロフィー（ALD）の新生児スクリーニング検査体制、陽性者の精密診断、診断患者のフォローアップ、治療体制を構築した上で、国内各都道府県レベルでスクリーニング検査を普及する。さらにスクリーニング検査と精密診断により得られた課題等を集積して本研究班での学術的議論により全国的な導入を目指す。

B. 研究方法

①新生児スクリーニング ALD 陽性者の診断支援体制の構築：ALD の診断に不可欠な血中極長鎖脂肪酸検査と ALD 遺伝学的検査を保険診療にて全国 ALD 新生児スクリーニング陽性者が受診する診断施設に提供して迅速かつ精密な診断支援体制を構築する。その際、極長鎖脂肪酸が増加する ALD 以外のペルオキシソーム病を鑑別するた

めに血中フィタン酸とプラスマローゲンも参考値として報告する。併せて診断患者のフォローアップ、準緊急的な移植施設等の治療情報も提供しスクリーニング診断支援体制を構築する。

② ALD 新生児スクリーニング拡大検査の国内普及：ALD の発症前診断の意義や①を含めた国内外のスクリーニング実施状況を講演等で説明して国内各都道府県レベルでスクリーニング検査の普及に繋げていく。

③ ALD 新生児スクリーニング検査導入の学術的評価：①②により得られた ALD スクリーニング検査と精密診断の課題等のエビデンスを本研究班に提供して学術的議論に繋げていく。

（倫理面への配慮）

学内倫理委員会の承認のもとに保護者の同意を得て、新生児スクリーニング陽性者の診断調査研究を進めている。

C. 研究結果

①新生児スクリーニング ALD 陽性者の診断支援体制の構築：令和 3 年度から昨年度までに東海北陸 5 県、東北 5 県、関東 2 県、九州 1 県より 100 例を超える ALD 新生児スクリーニング陽性者の精密診断依頼を受け、極長鎖脂肪酸、フィタン酸、プラスマローゲン値と、遺伝学的検査結果を提供した。同定されたレアバリエントに

関しては病原性評価も併せて報告している。

② ALD 新生児スクリーニング拡大検査の国内普及：ALD 導入の意義を講演等にて普及し、令和 5 年度時点で東海北陸 5 県、東北 5 県、中国九州 2 県が実施されており、令和 6 年度からは 2 県が追加される予定である。

③ ALD 新生児スクリーニング検査導入の学術的評価：ALD スクリーニング検査は実施された各県とも順調に稼働している。一方、精密診断については ALD では新生児期には無症状なため、家族歴や過去に患者報告のないレアバリエントについてはその病原性評価が極めて難しい (VUS 問題)。その中で本研究においては血中極長鎖脂肪酸値が病原性評価に重要である可能性を示唆している。さらに時系列での極長鎖脂肪酸値の推移を含めたエビデンスを集積して本研究班における学術的議論に繋げていく。

D. 考察

男性患者における発症前診断が推奨されている ALD の新生児スクリーニング国内導入に向けて、保険診療による全国陽性者の診断支援体制、診断患者の治療に向けた体制を整備した上で、各都道府県レベルで実装研究を進めている。現時点で同定されたレアバリエントの病原性評価が課題として挙げられ (VUS 問題)、その科学的評価として極長鎖脂肪酸の計時的評価が有用であることが示唆されている。引き続き、陽性者のエビデンスを集積しながら科学的根拠を創出して国内普及を図り、1 人でも多くの患者の予後改善に繋げていきたいと考えている

E. 結論

ALD における新生児スクリーニングを都道府県単位で広げるとともに、構築した陽性者の精密診断支援体制を全国に保険診療で提供し、得られた効果や課題を集積して科学的な議論のもとに全国的レベルでの実現を目指していく。

F. 研究発表

1. 論文発表

- ① 下澤伸行, 副腎白質ジストロフィー. 特集・第 64 回日本小児神経学会学術集会. 企画シンポジウム 6: 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, 脳と発達 2023;55:173-177.
- ② 下澤伸行. ペルオキシソーム病 副腎白質ジストロフィーを中心に. 医学のあゆみ 2024;288:794-799.

2. 学会発表

- ① 下澤伸行. ペルオキシソーム病. 第 126 回日本小児科学会学術集会, 分野別シンポジウム 1「神経代謝疾患で遺伝学的診断が保険収載された疾患の紹介」, 東京都, 2023/4/14.
- ② 下澤伸行. 拡大新生児マススクリーニング検査国内導入の取組み. 第 140 回日本小児科学会奈良地方会 (特別講演), 2023/7/15. (オンライン開催)

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