

こども家庭科学研究費補助金（成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業）
分担研究報告書

分担研究課題名：各地域のスクリーニングに関する実態調査：
東海・北陸（2）岐阜県・三重県・富山県・石川県・福井県

研究分担者：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小児希少難病早期診断・予防医学・特任准教授）

研究要旨

今回、岐阜県における拡大新生児マススクリーニング(NBS)の実態調査を実施した。2021年度～2023年度の3年間に28360件の拡大NBS受検例があり、偽陽性例に対する対応やカットオフ値の最適化など、継続的な検討が必要になる事項も多く、引き続きデータの収集を継続していくことが重要となっている。また、今後の各地域の詳細な実態調査に関して、各県の専門家と連携した協力体制が整えられた。

研究協力者

鈴木 康之（東海国立大学機構・岐阜大学医学教育開発研究センター・特任教授）

下澤 伸行（東海国立大学機構・岐阜大学高等研究院・特任教授）

大西 秀典（東海国立大学機構・岐阜大学大学院医学系研究科・教授）

折居 建治（長森こどもクリニック・院長）

久保田 一生（東海国立大学機構・岐阜大学大学院医学系研究科・講師）

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）

A. 研究目的

「各地域のスクリーニングに関する実態調査：東海・北陸」として分担研究者の笹井英雄、中島葉子で実態調査を実施する。東海・北陸において、東海マススクリーニング推進協会(TOMAS)の関連した拡大新生児マススクリーニング(NBS)を実施している岐阜県、石川県、三重県、福井県、富山県に関しては笹井が調査を担当する。愛知県、静岡県に関しては中島が調査を担当する。今年度は岐阜県の実態調査を中心に報告する。

B. 研究方法

岐阜県における拡大NBSの実施状況を調査した。岐阜県ではTOMASによる推進のもと2021年4月から拡大NBSが開始となり、3年が経過している。岐阜県の拡大NBSの対象疾患は原発性免疫不全症(重症複合免疫不全症、B細胞欠損症、ADA欠損症)、脊髄性筋萎縮症、ファブリー病、ポンペ病、ゴーシェ病、ムコ多糖症I型、ムコ多糖症II型、副腎白質ジストロフィーの計8疾患である。任意契約を結んだ県内の産科・新生児医療機関等で出生した児のうち、希望者に対して有償で検査を実施している。同意が得られた新生児に対して、日齢4から日齢6で行われる既存のNBS検査と同時にさらに別のろ紙血を追加採取している。スクリーニング検査は岐阜県公衆衛生検査センターで行われる。ライソゾーム病(LSD)5疾患は蛍光物質4-Methylumbelliferylを用いた合成基質酵素活性測定法(4MU法)、副腎白質ジストロフィーは質量分析計を用いた極長鎖脂肪酸測定法、原発性免疫不全症および脊髄性筋萎縮症は診断に繋がる遺伝子産物(TREC、KREC、SMN1)を定量PCR法にて測定している。

岐阜県公衆衛生検査センターにおけるスクリーニング検査にて陽性と判定された新生児は検査施行施設の紹介にて岐阜大学医学部附属病院小児科を受診して、通常の診療で精密検査を

受け、遺伝子解析等を用いて診断を確定する。患者であることが診断された新生児については早期治療に繋げるとともに、定期的な診療により予後を含めた経過を観察している。診断された患者の情報を収集し、これらの情報データをまとめて、適切なカットオフ値の探索・設定、表現型や臨床像とリンクした情報蓄積や解析を実施している。今回、2021年度～2023年度の3年間で岐阜県において拡大NBS検査を実施された例は28,360件であった。

また、TOMASの関連した拡大NBSは中部地区の他県へも広がりを見せしており、2024年3月現在において岐阜県、石川県、三重県、福井県で実施されている。(2024年4月からは富山県でも開始予定。奈良県でも今後の開始に向けて準備が進んでいる。)

(倫理面への配慮)

岐阜県における拡大NBSの実施に関しては研究として実施されており、NBS実施医療機関において事前に倫理審査委員会で承認の得られた同意説明文書を研究対象者の代諾者に渡し、文書、ビデオ及び口頭による十分な説明を行い、拡大NBS検査、当研究に参加するかどうかについて、十分考える時間を設けた後、自由意思による研究参加の同意を文書で得ている。

* 個人情報等の取扱い

岐阜県における拡大NBS研究の個人情報の取扱いに関しては、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」及び、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」並びに適用される法令等に従い、研究計画書を遵守して実施されている。

C. 研究結果

調査時点で岐阜県下の全41施設で契約が完了しており、各年度の拡大NBS実施件数/公費NBS実施件数(拡大NBS受検率)は下記の通りであった。

2021年度 9,124/13,010 (受検率70.1%)

2022年度 9,790/12,312 (受検率79.5%)

2023年度 9,446/11,438 (受検率82.6%)

2021年度～2023年度の3年間の合計では28,360/36,760(受検率77.1%)であった。対象疾患全体としてみた場合、再検となった例は181

例(0.64%)、精密検査が必要となった例は57例(0.20%)であった。現時点で即治療が必要になるような確定例は同定されていないが、遅発型が考慮される症例やVUS例等、フォローが必要となる例は多く、遺伝カウンセリングや家族解析も重要になっている。

D. 考察

拡大NBSは偽陽性例に対する対応やカットオフ値の最適化など、継続的な検討が必要になる事項も多く、引き続きデータの収集を継続していくことが重要となっている。

また、来年度以降の各地域のスクリーニングに関する詳細な実態調査のため、各自治体で窓口となる専門家に協力を依頼し、下記のような協力体制が整えられた。引き続き、連携しながら調査を継続していく予定である。

石川県：岡島 道子（金沢大学医薬保健研究域医学系 小児科）

三重県：米川 貴博（三重大学大学院医学系研究科臨床医学系講座 小児科学分野）

福井県：湯浅 光織（福井大学大学院医学部医学科 小児科学）

富山県：田村 賢太郎（富山大学医学部小児科学）

E. 結論

岐阜県における拡大NBSの実態調査を実施した。また、今後の各地域の詳細な実態調査に関して、各県の専門家と連携した協力体制が整えられた。

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) 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)
 - 2) 笹井英雄. β ケトチオラーゼ欠損症. 第 50 回日本マススクリーニング学会学術集会 (Basic core lecture), 新潟市, 2023. 8. 25-26.
 - 3) 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. 第 50 回日本マススクリーニング学会学術集会, 新潟市, 2023. 8. 25-26.
 - 4) 久保田一生, 松本英樹, 笹井英雄, 折居建治, 鈴木康之, 大西秀典. 移行期・成人期の酵素補充療法を行うライソゾーム病患者の診療経験. 第 64 回日本先天代謝異常学会学術集会, 大阪市, 2023. 10. 5-7.
 - 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. 第 64 回日本先天代謝異常学会学術集会, 大阪市, 2023. 10. 5-7.
 - 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. 第 64 回日本先天代謝異常学会学術集会, 大阪市, 2023. 10. 5-7.
 - 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. 第 64 回日本先天代謝異常学会学術集会, 大阪市, 2023. 10. 5-7.
 - 8) 笹井英雄. セカンドライン検査から 1 歩先へ - 遺伝学的検査. 第 64 回日本先天代謝異常学会学術集会 (教育講演), 大阪市, 2023. 10. 5-7.
 - 9) 岩越智恭, 玉木鷹志, 植田智希, 池田麻衣子, 伊藤祥絵, 松佐知, 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. 第 289 回日本小児科学会東海地方会, 岐阜市, 2023. 10. 29.
 - 10) 笹井英雄. 拡大(追加)新生児マススクリーニング検査ってなに? 東海マススクリーニング推進協会 第 3 回拡大新生児マススクリーニング市民公開講座, 岐阜市, 2023. 11. 14.
 - 11) 笹井英雄. 追加 NBS を開始して~各県における実情と問題点: 岐阜県. 東海マススクリーニング推進協会第 4 回マススクリーニング推進セミナー, 岐阜市, 2023. 12. 10.
- 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