

分担研究課題名：現行マスキリーニング体制の評価と改善
脂肪酸酸化能測定によるスクリーニング指標の改善に関する研究

研究分担者：湯浅 光織（福井大学学術研究院医学系部門（附属病院部）・助教）

研究要旨

新生児マスキリーニング対象疾患の脂肪酸代謝異常症患者において、末梢血単核球に安定同位体標識脂肪酸をトレーサーとして負荷し、細胞内の脂肪酸代謝産物を質量分析計法で測定し、個体のもつ脂肪酸酸化能を評価した。測定対象となった CPT2 欠損症陽性例のうち 1 例は非罹患者と判定されたが、遺伝子解析では熱不安定性多型のホモ接合体であった。引き続き測定症例を蓄積して、スクリーニング指標とそのカットオフ値の検証に繋げたい。

研究協力者

重松 陽介（福井大学医学部・客員教授）

A. 研究目的

脂肪酸代謝異常症の根本的な治療法は存在せず、注意深い発作予防が重要となるが、急性代謝不全発症リスクは病型（新生児型・乳児型・骨格筋型）によって幅がある。しかしいまだ臨床病型の評価方法に完全なものはない。本研究では、本疾患群の臨床的重症度や発作の予後予測に利用できる評価方法を確立し、適切なスクリーニング指標とそのカットオフ値を設定することを目的とした。

B. 研究方法

脂肪酸代謝異常症（CPT1欠損症・CPT2欠損症、VLCAD欠損症、TFP欠損症、MCAD欠損症）の患者より採取した末梢血より単核球を採取し、標識脂肪酸（重水素・¹³C標識）を負荷して細胞内の脂肪酸代謝物を評価した。すなわち、標識アシルカルニチンをタンデムマス法にて分析した（Yuasa M. et al. Dis Markers. 2018, Sugihara K. et al. Pediatr Res. 2022）。それぞれの病態において増加する代謝物、低下する代謝物から診断指標比や酸化能比を設定し、評価した。また新生児スクリーニングにおける見逃し例や、必ずしも新生児期に発見する必要がなかつ

たと考えられる例がないか、スクリーニングカットオフ値の妥当性について検討を試みた。

本研究は福井大学医学系研究倫理審査委員会で承認を受けており、個人情報保護法や人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針に基づいて行った。

C. 研究結果

2023年度はCPT2欠損症を疑う2例に本検査を実施した。1例は年長児の精査例で、本検査で罹患者に矛盾しない結果が得られたが、遺伝学的検査にてCPT2遺伝子に良性変異を認めた。もう1例は熱不安定性変異をホモ接合性にもつスクリーニング陽性例であったが、通常条件での本検査では非罹患者と判定された。

D. 考察

2023年度は検討症例が少なく、スクリーニングカットオフ値の検討には不十分であった。症例数を増やして検討する必要がある。また、CPT2欠損症における熱不安定性変異をもつ症例の検討については、温度条件を変更するなどの方法の見直しを要する。

E. 結論

2023年度の検討では、症例数が少なく目的

とするスクリーニングカットオフ値の検討にまで至らなかった。症例収集方法、研究方法の再検討を要する。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Go Tajima, Keiichi Hara, Miyuki Tsumura, Reiko Kagawa, Fumiaki Sakura, Hideo Sasai, Miori Yuasa, Yosuke Shigematsu, Satoshi Okada. Nationwide newborn screening for carnitine palmitoyltransferase II deficiency in Japan using (C16 + C18:1)/C2 and C14/C3 has revealed C14/C2 as an index of lower false-positivity. Int J Neonatal Screen. 9(4):62:2023
- 2) Go Tajima, Junko Aisaki, Keiichi Hara,

Miyuki Tsumura, Reiko Kagawa, Fumiaki Sakura, Hideo Sasai, Miori Yuasa, Yosuke Shigematsu, Satoshi Okada. 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. 10(1):15:2024

2. 学会発表：なし

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