

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
「遺伝性白質疾患・知的障害をきたす疾患の診断・治療・研究システム構築」
分担研究報告書

治療可能な疾患の国内診断体制の調査・診断システムの構築と運営

研究分担者 秋山倫之 岡山大学学術研究院医歯薬学域小児医科学分野発達神経病態学領域

研究要旨

前年度に引き続き、本研究班で対象とする治療可能な遺伝性神経疾患 18 疾患に関し、代謝バイオマーカーの測定可能施設を引き続き調査したが、新たな測定可能施設は見つからなかった。診断システムの運営として、脳葉酸輸送欠損症と脳クレアチン欠乏症候群につき、生化学的診断支援を引き続き行った。新規患者は見つからなかった。脳クレアチン欠乏症候群のバイオマーカーであるグアニジノ酢酸の新規測定系開発を前年度に引き続き進めたが、分析機器不調のため長期間の修理を要し、開発に大きな遅延が生じた。修理完了後、開発を引き続き進める予定である。

A. 研究目的

本研究班で対象とする治療可能な遺伝性神経疾患 18 疾患に関し、国内における診断体制の現状を前年度に引き続き調査する。また、対象となる疾患の診断システムの構築と運営を引き続き行う。

B. 研究方法

本研究班で 2019 年に出版した「治療可能な遺伝性神経疾患 診断・治療の手引き」に掲載された 18 疾患を対象とした。これらの疾患に対し、代謝バイオマーカーの測定可能施設を引き続き調査した。

対象疾患のうち、脳葉酸輸送欠損症と脳クレアチン欠乏症候群につき、診断システムの運営を引き続き行った。また、前年度に開始した、脳クレアチン欠乏症候群の代謝バイオマーカーに対する新規測定系の開発を続けた。

（倫理面への配慮）

調査研究に関しては、公的に入手可能な情報を用いた調査研究であり、倫理面の問題はない。

診断システムの運営と開発に関しては、「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」に従い、岡山大学倫理審査委員会の承認を得たうえでを行った。

C. 研究結果

今年度の調査では、対象とした 18 疾患に関する代謝バイオマーカーの新たな測定可能施設は見つからなかった。

診断システムの運営として、脳葉酸輸送欠損症を含む脳葉酸欠乏症の診断補助としての髄液および血清中 5-メチルテトラヒドロ葉酸（活性型葉酸）測定、脳クレアチン欠乏症候群の診断補助としての尿、血清および髄液中グアニジノ酢酸測定を行った。今

年度の測定では、これらの疾患の新規患者は見つからなかった。

前年度より、グアニジノ酢酸の測定精度の向上と短時間化を行うべく、液体クロマトグラフィ・質量分析 (LC/MS) を用いた新規測定系の開発を始めていた。血清検体に対する分析条件が確定し、バリデーションの最中であったが、質量分析計の不調により長期間の修理を要したため (本報告書作成時点で修理は未完了)、今年度後半は充分に実験を行えなかった。修理完了後に血清検体でのバリデーションを続け、さらに尿・髄液検体の測定システム開発も試みる予定である。

D. 考察

対象疾患の代謝バイオマーカーの測定可能施設を今年度は新たに見つけられなかったため、今後独自に測定システムを開発することを検討すべきかも知れない。

グアニジノ酢酸の LC/MS による定量は検査精度の点で現行の紫外線・蛍光測定より有利と考えられるが、今年度は測定機器の不調に見舞われ、測定系を確立することができなかった。今後、測定系の確立に向けて実験を重ねていきたい。

E. 結論

今年度は、本研究班で対象としている治療可能な遺伝性神経疾患 18 疾患に関する代謝バイオマーカーの新たな測定施設を見つけることはできなかった。今後、必要性の高い代謝バイオマーカーに関しては、本研究班で測定システムを構築していく必要があるかも知れない。

脳葉酸輸送欠損症を含む脳葉酸欠乏症と

脳クレアチン欠乏症候群の生化学的診断支援を引き続き行った。脳クレアチン欠乏症候群のバイオマーカーの 1 つであるグアニジノ酢酸の新規測定システム開発については、今年度は機器の不調で大きく遅延してしまったが、機器修理の完了後に前へ進めていきたい。

F. 健康危険情報

該当なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Akiyama T, Saigusa D, Inoue T, Tokorodani C, Akiyama M, Michiue R, Mori A, Hishinuma E, Matsukawa N, Shibata T, Tsuchiya H, Kobayashi K. Exploration of urine metabolic biomarkers for new-onset, untreated pediatric epilepsy: A gas and liquid chromatography mass spectrometry-based metabolomics study. Brain Dev 2024; 46: 180-186.

2. 学会発表

- 1) 秋山倫之. ビタミン B6 依存性てんかんの診断. 第 65 回日本小児神経学会学術集会、岡山、2023 年 5 月 25～27 日.
- 2) 秋山倫之. ビタミン・補酵素関連てんかん. 第 65 回日本小児神経学会学術集会、岡山、2023 年 5 月 25～27 日.

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

該当なし。