

15. マスクリーニング研究室

室長：但馬 剛

【ミッション・目標】

新生児マススクリーニング (newborn screening; NBS) は、生後早期に治療を始めることで、生まれ持った病気による障害から子供たちを守る、母子保健事業のひとつである。わが国では 1977 年度に開始され、長らく先天代謝異常症 4 疾患 (高フェニルアラニン血症・メープルシロップ尿症・ホモシスチン尿症 1 型・ガラクトース血症) と内分泌 2 疾患 (先天性甲状腺機能低下症・先天性副腎皮質過形成症) を対象に続けられてきたが、タンデム質量分析法 (通称「タンデムマス」) という新しい検査技術の導入によって、2013 年度からは尿素サイクル異常症 (2 疾患)・有機酸代謝異常症 (7 疾患)・脂肪酸代謝異常症 (4 疾患) が追加された。さらに 2018 年度からは脂肪酸代謝異常症 1 疾患を加えて、総数 20 疾患まで拡大されている。多彩な対象疾患について、過剰診断や偽陽性の多発を防ぎつつ、早期発見によって真に救われる子供たちを確実に見つけ出し、適切な医療を提供することが求められており、このような要請に応えることが当研究室の使命である。

【研究プロジェクト】

1. NBS 対象疾患の確定検査の整備拡充と提供・重症度評価
 - 精密化学分析・酵素活性測定・遺伝子解析などによる確定/除外診断
 - 重症度・発症リスク評価のための biochemical phenotype-genotype 情報の集積
 - 重症度に応じた適切な診療指針の策定
2. NBS 発見症例の登録・コホート体制の構築と費用対効果分析
 - 患者の診断所見と臨床経過に関する悉皆情報を収集・追跡
 - 重症度・発症リスク評価や予後推定、NBS 事業の有用性評価などに活用
3. NBS 検査の標準化
 - タンデムマス法によるスクリーニング指標・基準値設定の標準化
 - NBS 精度管理手法の改良
 - NBS 受検のための説明・同意手続きの標準化
4. NBS 対象疾患の拡充
 - コバラミン代謝障害のスクリーニング試験研究
 - 各種の候補疾患の NBS 適合性評価
 - 新規対象疾患の選定基準策定
5. 糖原病 1a 型に対するアンチセンス療法
 - 日本人患者の高頻度スプライス変異アレルから正常酵素を発現させるアンチセンス核酸薬の開発
6. 胆道閉鎖症を対象とした便色カードの品質精度管理検討
 - 自治体発行母子健康手帳綴じ込み便色カード収集と測色・品質精度確認
 - 品質保証された便色カードの妊婦への供給法と正しい使用法の教育体制検討
7. 胆道閉鎖症・胆汁うっ滞症関連疾患に対する便色調判定系の開発
 - デジタルカメラ・スマートフォン等による胆道閉鎖症・胆汁うっ滞症関連疾患便色による判定系確立

8. 質量分析装置を用いたマスクリーニング系の開発
質量分析装置を用いたマスクリーニング新規対象疾患解析系開発
9. 質量分析装置を用いたアデノシンデアミナーゼ欠損症診断・フォローアップ
アデノシンデアミナーゼ酵素活性測定系開発

【研究体制】

室 長 : 但馬 剛
 研究員 : 中島 英規
 臨床検査技師: 志村 明子, 相崎 潤子
 研究補助員 : 前田 堂子
 共同研究員 : 北澤 温子, 小澤 仁子, 宇都宮 朱里, 重松 陽介, 花井 潤師, 土田 勝

【国内共同研究】

1. NBS 陽性例の酵素・遺伝子診断
 広島大学大学院 医系科学研究科 小児科学 :
 岡田 賢(教授), 香川 礼子(助教), 佐倉 文祥(大学院生), 津村 弥来(研究員)
 国立病院機構 呉医療センター・中国がんセンター 小児科 : 原 圭一(医長)
2. NBS 陽性例の質量分析による生化学診断
 福井大学 医学部 小児科 : 重松 陽介(客員教授), 湯浅 光織(特命助教)
3. 臨床検体の解析
 47 都道府県すべての医療機関から診断依頼の検体提供を受けている。
4. NBS 発見症例の登録・コホート体制の構築と費用対効果分析
 島根大学 医学部 小児科 : 山口 清次(客員教授)
 島根大学 医学部附属病院 検査部 : 小林 弘典(講師)
 山形大学 医学部附属病院 小児科 : 沼倉 周彦(講師)
 国立保健医療科学院 保健医療経済評価研究センター : 福田 敬(センター長)
 国立保健医療科学院 保険医療経済評価研究センター : 此村 恵子(研究員)
 立命館大学 総合科学技術研究機構
 医療経済評価・意思決定支援ユニット : 星野 絵里(准教授)
5. NBS 検査の標準化
 島根大学 医学部 小児科 : 山口 清次(客員教授)
 島根大学 医学部附属病院 検査部 : 小林 弘典(講師)
 福井大学 医学部 小児科 : 重松 陽介(客員教授)
 東北大学 大学院医学系研究科 小児科学 : 大浦 敏博(非常勤講師)
 札幌イムノ・ダイアグノスティック・ラボラトリー : 福士 勝(所長)
 北海道薬剤師会公衆衛生検査センター 保健衛生課 : 花井 潤師(技術顧問)
 東京都予防医学協会 母子保健検査部 小児スクリーニング科 : 石毛 信之(科長)
 大阪母子医療センター医療技術部臨床検査部門 : 稲岡 一考(総括主査)
6. コバラミン代謝障害のスクリーニング試験研究

広島大学大学院 医系科学研究科 小児科学：

岡田 賢(教授), 香川 礼子(助教), 佐倉 文祥(大学院生)

国立病院機構 呉医療センター・中国がんセンター 小児科： 原 圭一(医長)

広島市立広島市民病院 総合周産期母子医療センター： 西村 裕(主任部長)

広島市立安佐市民病院 小児科： 宇都宮 朱里(部長)

県立広島病院 小児科： 小野 浩明(部長)

土谷総合病院 小児科： 浦山 耕太郎(医長)

広島市立安佐市民病院 小児科： 荒新 修(主任部長)

市立三次中央病院 小児科： 小野 厚(主任医長)

尾道総合病院 小児科： 岩瀧 真一郎(主任部長)

国立病院機構福山医療センター 新生児科： 岩瀬 瑞恵(医師)

福山市民病院 小児科： 村岡 倫子(科長)

広島市医師会臨床検査センター 検査科： 吉井 千代子(臨床検査技師)

7. 新規NBS 対象候補疾患の適合性評価と選定基準の策定

AMED 成育疾患克服等総合研究事業

2019 年度「新生児マススクリーニング対象拡充の候補疾患を学術的観点から選定・評価するためのエビデンスに関する調査研究」研究班（研究開発分担者 14 名）

2020～2022 年度「新生児マススクリーニング対象拡充のための疾患選定基準の確立」研究班（研究開発分担者 21 名）

8. 糖原病 1a 型に対するアンチセンス療法の開発

広島大学大学院 医系科学研究科 小児科学：

岡田 賢(教授), 香川 礼子(助教), 津村 弥来(研究員)

第一三共株式会社 モダリティ研究所： 小泉 誠(主席)

第一三共株式会社 スペシャルティ第一研究所：

高橋 巨澄(所長), 伊藤 健太郎(研究員)

9. 研究プロジェクト6～9 の共同研究者

公益社団法人日本印刷技術協会：郡司秀明

日本電信電話株式会社 コミュニケーション科学基礎研究所：土田勝

千葉大学 大学院工学研究科 フロンティア医工学センター：羽石秀昭(センター長)

千葉大学 大学院工学研究科：平井経太

慶應義塾大学 理工学部：佐藤智典(教授)

国立成育医療研究センター 成育遺伝研究部：小野寺雅史(部長), 内山徹(室長)

日本食品分析センター 多摩研究所：加藤毅(試験研究部エキスパート)

積水メディカル株式会社 医療事業部創薬支援企画部 SMLC センター：城下友義(マネージャー)

株式会社 JEOL RESONANCE：アプリケーションサポートチーム 末松孝子, 加藤敏代

ジーエルサイエンス株式会社：鈴木健一(マーケティング課リーダー)

【研究の概要】

[NBS 対象疾患の確定検査の整備拡充と提供・重症度評価]

1) 脂肪酸代謝異常症：

中鎖アシル CoA 脱水素酵素 (MCAD) 欠損症, 極長鎖アシル CoA 脱水素酵素 (VLCAD) 欠損症,

カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼⅡ (CPT2) 欠損症

これまでの研究成果

脂肪酸代謝異常症は、長時間の空腹回避など低コストの方法で、重度障害～死亡に至りうる危険な急性発症を予防できる、新生児マススクリーニング (NBS) の好適疾患群である。しかし、哺乳が異常代謝産物の蓄積につながるアミノ酸・有機酸代謝異常症とは違って、脂肪酸の動員は哺乳の確立とともに抑制され、指標物質の血中濃度は次第に低下する傾向を示す。我々は迅速な確定/除外診断法の整備と積極的な陽性判定・精査に取り組んできた。対象疾患のうち頻度が高く、濾紙血の再検で陽性所見が軽減傾向を示す3疾患 (MCAD 欠損症・VLCAD 欠損症・CPT2 欠損症) について、全国各地からの依頼を受けて酵素活性測定と遺伝子解析を行っている。CPT2 欠損症は、2013 年度のタンデムマス法導入に際して、指標の感度不足から対象疾患とすることが見送られ、その後の調査で乳幼児急死例の多発が判明していたが、当研究室が見出した新しい指標・基準値設定に関する論文を根拠として、2018 年度から全国でのスクリーニングが開始された。2020 年末までに MCAD 欠損症 88 例 (NBS 発見 71, 同胞精査 6, 発症後診断 11)、VLCAD 欠損症 113 例 (NBS 発見 92, 同胞精査 1, 発症後診断 20)、CPT2 欠損症 42 例 (NBS 発見 20, 同胞精査 3, 発症後診断 19) を診断していた。

本年の研究成果

a) 脂肪酸代謝異常症 3 疾患の診断症例数 (2021 年/2022 年)

MCAD 欠損症	(2/3)	すべて NBS 発見例
VLCAD 欠損症	(6/11or12)	NBS 発見 16 例, 発症後診断 1or2 例
CPT2 欠損症	(2/3)	NBS 発見 3 例, 発症後診断 2 例

保険診療として遺伝学的検査料の範囲内で遺伝子解析を受託する商業検査機関の存在が周知されたことや、新型コロナウイルス感染症の影響で広島大学小児科との共同研究に支障が生じたことなどから、当研究室への酵素活性測定依頼件数は従前よりも減少しているが、各種変異酵素の活性レベルに関する蓄積データから、遺伝子解析結果の解釈に関する相談にも対応している。

b) 脂肪酸代謝異常症 3 疾患スクリーニングの知見と課題

- ・ MCAD 欠損症：タンデムマス法の自治体事業化以降、発症後に罹患が判明した症例には遭遇していない。
- ・ VLCAD 欠損症：偽陽性例は少なからず発生するが、低血糖を伴う急性発症例には遭遇していない。骨格筋症状を契機とする新規診断例は散発している。
- ・ CPT2 欠損症：マススクリーニングで異常なく、骨格筋症状を呈して診断される症例が多数報告されている。低血糖を伴って急性発症した報告例はないことから、本来の目標である、急性低血糖症による死亡や後遺障害の予防には有効と考えられる。ヘテロ接合体の骨格筋症状発症や「熱不安定性多型」に関する課題については、新型コロナウイルス感染症によって広島大学小児科との共同研究に支障が生じたために遅延しているが、2022 年後半より多型頻度の検討を再開している。

2) プロピオン酸血症

これまでの研究成果

本疾患の典型例は、乳幼児期に代謝性アシドーシス・高アンモニア血症による重篤な症状で急性発症する。急性期死亡のリスクは高く、救命され診断・医療管理がなされても不安定な経過をたどりがちで、近年では肝移植を受けるケースも少なくない。一方、新生児マススクリーニング (NBS) で発見されるプロピオン酸血症の患者頻度 (1/45, 000) は、従来の発症例からの推計頻度 (1/465, 000) の 10 倍も多い。この群の症例には、責任酵素であるプロピオニル CoA カルボキシラーゼ (PCC) β -サブユニットをコードする

PCCB 遺伝子の 1 塩基置換 c. 1304T>C (p. Y435C) 変異が高率に見出されている。この変異アレルは発症後診断例では報告がないため、同変異ホモ接合体の病的意義は、長年にわたって議論の対象となってきた。他の遺伝子型の症例も含め、NBS 発見例の経過は総じて良好と見られているが、その病原性に関する評価の確立が求められている。

AMED 研究班の分担研究課題として、2015 年に NBS 発見例の全国調査を行った。各地の医療機関 39 施設に 87 症例（うち 41 例が p. Y435C ホモ接合体）が確認されたが、本疾患に起因すると考えられる異常の回答例は皆無であった。試験研究初期の発見患者は成年を迎えつつあり、その間に各種の急性感染症罹患など本疾患急性発症の誘因があったはずであることを考慮すると、この患者群が急性代謝不全を発症するリスクは乏しいものと推定される。

2016 年に実施した発症患者の調査では、p. Y435C 変異例はなく、遺伝子型による病型区分を支持する結果であった。一方、急性代謝不全歴の有無に関わらず、QT 延長をはじめとする心臓の異常が高率に生じており、慢性進行性の心臓病変を生じることが示唆された。この時点で、NBS 発見患者 87 例中、心機能が評価されていたのは、心臓超音波検査 26 例、心電図 28 例にとどまっていたことから、心機能検査歴のない症例について、個別同意の上で心臓超音波検査および心電図検査を実施する研究を 2017 年に開始した。2020 年末までに、NBS 発見 87 例中、総数として心臓超音波検査 45 例・心電図 50 例分の情報が収集された。1 例に異常が指摘されていた（心筋症所見）が、遺伝子型情報は得られていない。

本年の研究成果

代謝性アシドーシスを主徴とする定型的な臨床経過を伴わず、心筋症や QT 延長所見のみでプロピオン酸血症の診断が判明した症例が報告されていることから、心臓病変の形成は異常代謝産物による慢性毒性が主な要因になっていることが示唆される。新生児マススクリーニングで発見された *PCCB* p. Y435C ホモ接合体でも、血中・尿中の異常代謝産物は、比較的軽度ながら常に増加していることから、心臓に関する長期予後はなお不透明である。これを新生児マススクリーニング発見症例の追跡調査で明らかにするには 1 世代を要することから、心筋症・QT 延長症候群で診療されている患者を対象に、プロピオン酸血症の有無を調べることにした。国内主要医療機関を対象にアンケート調査を実施し、小児（循環器）科 145 施設中 75 施設、循環器内科 72 施設中 20 施設から、該当患者の所在情報を得た。これらの症例について、血清アシルカルニチン分析と尿有機酸分析への協力を要請し、2022 年末までに小児 4 例と成人 11 例の検体を解析したが、いずれもプロピオン酸血症への罹患は認めていない。

本課題については今後も継続する方針だが、この間に p. [Y435C;T428I] という遺伝子型の小児例に QT 延長が明らかとなった。p. T428I は重症例で既知の変異であり、p. Y435C と既知の病因性変異の複合ヘテロ接合体を「経過観察不要」とするのは難しい状況となっている。

[NBS 発見症例の登録・コホート体制の構築]

これまでの研究成果

タンデムマス法による NBS は、欧米での先行研究を受けて、日本国内へは 1997 年度に福井医科大学（当時）小児科・重松陽介によって導入された。初期の試験研究は福井・広島・徳島 3 県で実施され、2004 年度からは厚生労働科学研究班が発足して試験研究参加地域が拡大した。2012 年度までに総数約 195 万人の新生児が受検し、計 216 例（アミノ酸 86、有機酸 72、脂肪酸 57）の罹患患者が発見された。これらの実績を受けて、2013 年度から全国各自治体事業への移行が始まり、2014 年度中に完了している。

先天性代謝異常に対する新生児マススクリーニングの有用性について、2002 年度までは、治療用ミルク供給の窓口である「恩賜財団母子愛育会 特殊ミルク事務局」によって、タンデムマス法以前の発見症例（フェニルケトン尿症など）の経過・予後に関する調査が行われていたが、個人情報保護法が成立した 2003 年度以降、系統立った情報収集はなされていない。タンデムマス法の全国導入を機に、大幅に拡大した対象疾患のそれぞれについて、発見患者の臨床経過を把握し、NBS の効果を検証することへの要請は高まっているが、個人情報保護規定が厳格化される中、方法は確立していない。

○タンデムマス法試験研究期発見症例の予後調査（2017～2018 年）

2017 年度から当研究室・但馬が代表を務めることになった厚生労働行政推進調査事業費補助金「新生児マススクリーニング検査に関する疫学的・医療経済学的研究」では、タンデムマス法導入の効果を検証する取り組みの端緒として、対象を上記の試験研究期（1997～2012 年度）に発見された患者 216 例に絞って、臨床経過に関するアンケート調査を実施した。この患者群の年齢は 4 歳から 20 歳に分布することになり、成長発達状況をはじめ、予後に関する中長期的な情報が明らかになると期待される。50 施設のうち 37 施設から回答を得、104 例（48%：アミノ酸 27, 有機酸 41, 脂肪酸 36）の情報を収集した。疾患による死亡 5 例（メチルマロン酸血症 3, グルタル酸血症 2 型 1, VLCAD 欠損症 1）、発達遅滞 18 例（アミノ酸 4, 有機酸 8, 脂肪酸 6）が確認された。診断の遅れは、多くの対象疾患で死亡や重度の精神遅滞につながるため、タンデムマスは予後改善に極めて有用と評価された。

○各自治体の NBS 連絡協議会・中核医師を介する発見患者情報の収集

現行 NBS 事業の効果・有用性を正しく評価するためには、高精度かつ均質な検査の提供と、陽性例の精査結果および罹患確定例の臨床経過などの情報集約が不可欠である。しかし、実施主体は都道府県＋政令指定都市＝計 67 自治体に細分化されており、運用実態は自治体・検査機関ごとにかかなりの相違がある。特に、個人情報保護のための規制方針には、自治体間の温度差が大きい。

このような困難を克服する方途として、精査以降の医療レベルで情報を収集するべく、全自治体に NBS 事業の取りまとめを担う「連絡協議会」の設置と、そこで中心的役割を担う「中核医師」の選定を要請し、中核医師を対象に発見患者情報の調査を行う仕組みづくりを進めてきた。これは 2019 年度までは日本公衆衛生協会補助事業の補助を受けて取り組んできた（分担事業者：島根大学特任教授・山口清次）が、2020 年度からは当研究室が引き継いでいる。

本年の研究成果

2020 年度は成育医療研究開発課題として、2017 年度 NBS 発見患者の予後調査および 2019 年度 NBS 発見患者数の調査を実施した（実際の作業期間は 2021 年）。29 都道府県から回答があり、新規発見患者は 495,433 出生中 56 例（アミノ酸代謝異常症 29, 有機酸代謝異常症 20, 脂肪酸代謝異常症 7）、患者頻度 1/8,847 出生という結果であった。2017 年度発見患者は、当初確認済み 123 例中 57 例について回答があり、発達予後良好 50, 軽度遅滞 4, 中等度遅滞 2, 判定困難 1, 死亡例なしという結果が得られた。

2021 年度からは新生児マススクリーニング精度管理事業の一環と位置付けることとなり、2018 年度 NBS 発見患者の予後調査および 2020 年度 NBS 発見患者数の調査を実施した（実際の作業期間は 2022 年）。28 都道府県から回答があり、新規発見患者は 374,909 出生中 48 例（アミノ酸代謝異常症 22, 有機酸代謝異常症 14, 脂肪酸代謝異常症 12）、患者頻度 1/7,811 出生という結果であった。2018 年度発見患者は、当初確認済み 67 例中 28 例について回答があり、発達予後良好 21, 軽度遅滞 7, 死亡例なしという結果が得られた。

[NBS の費用対効果分析]

これまでの研究成果

2017～2019 年度の厚生労働科学研究では、先天代謝異常症・新生児マススクリーニングを専門とする小児科医・検査技術者と、疫学・医療経済学の専門家から成る共同研究体制を組んで、新生児マススクリーニングの医療経済学的評価に取り組んだ。事業評価・費用対効果分析の前提となる国内外の先行研究と、中央社会保険医療協議会における費用対効果評価の分析ガイドラインを参考として、日本の制度に適した方法を検討し、以下のような枠組みを取りまとめた。

- ・ 評価対象＝タンデムマス法による新生児マススクリーニング
- ・ 比較対象技術＝ガスリー法
- ・ 分析の立場＝保険医療費支払い者

- ・ 対象集団＝新生児、分析期間＝一生涯
- ・ 分析手法＝費用効用分析
- ・ アウトカム指標＝質調整生存年 (Quality adjusted life years: QALY)
 *国内の具体的な QALY データはなく、先行研究の体系的レビューで取得
- ・ 分析モデル＝判断樹モデルおよびマルコフモデル
- ・ 医療費データ＝ナショナルデータベースの診療レセプトデータ

<結果>

期待費用：タンデムマス法 8,327,347 円 / ガスリー法 8,324,602 円

QALY：タンデムマス法 37.24880 / ガスリー法 37.24792

→ 増分費用効果比(ICER)=3,110,219 円/QALY

わが国で費用対効果を評価する場合、ICER ≤ 500 万円 が「良好」の目安とされており、「ガスリー法からタンデムマス法への変更による費用の増加に見合った効果が得られている」という評価となった。しかしながら、この分析は先行文献等に依拠した多くの仮定を含むものである。中でも特に重要な評価因子である NBS 発見患者の QOL については、国内・海外を通じて本格的な検討に基づく知見は報告されていない。そこで、国立保健医療科学院および山形大学小児科との共同研究として、新生児マスクリーニング対象疾患のマスクリーニング発見患者および発症後診断患者を対象に、質問紙方式による QOL 調査を 2019 年度から開始した。

本年の研究成果

2022 年 3 月末で調査票の回収を終了し、最終的に小児（8 歳以上）66 名、成人 90 名を解析対象とした。健康関連 QOL を低下させる主要因は発達障害であり、発達障害の無い小児患者の健康関連 QOL は一般集団と同等であった。成人患者も同様の傾向を示した。

[NBS 受検のための説明・同意手続きの標準化]

これまでの研究成果

NBS 発見患者情報の集約を長期的に継続させるには、そのための内容が受検時の説明・同意手続きに含まれるようにする必要があるが、実際には自治体ごとに取り決められているのが現状である。記載内容の標準化については、日本公衆衛生協会補助事業の補助を受けて取り組んできた（分担事業者：島根大学特任教授・山口清次）が、2020 年度からは当研究室が育成医療研究開発課題として引き継ぐこととなった。

本年の研究成果

説明・同意手続きの内容として、スクリーニング検査所見・最終診断名などの情報収集や、使用済み血液濾紙検体の保管・二次利用等に関する記載を含めた標準化案を策定した。

* 今後は日本マスクリーニング学会での承認を経た上で、各自治体に採用を働きかけていく予定である。

[コバラミン代謝障害のスクリーニング試験研究]

これまでの研究成果

メチルマロン酸血症・コバラミン代謝異常症のスクリーニング

メチルマロン酸血症には、代謝酵素メチルマロニル CoA ムターゼ自体の障害によるものと、補酵素アデノシルコバラミンの合成障害によるものがあり、後者はビタミン B12 補充による治療が可能であるが、C3

を指標とするスクリーニングの感度は十分とは言えない。しかしながら、C3 の基準値を引き下げると、逆に軽症例の多いプロピオン酸血症の保因者や偽陽性の増加を招く可能性がある。

ビタミン B12 の活性型補酵素には、アデノシルコバラミンの他にメチルコバラミンがある。これはホモシステインからメチオニンを再生する反応に必要とされるため、メチルコバラミン合成障害では、血中メチオニン低下とホモシステイン増加が現れる。メチオニンの再生低下から、生体内メチル基供与体として重要な S-アデノシルメチオニンが不足して、重篤な中枢神経障害を生じる。近年、保険診療で処方可能になった薬剤である「ベタイン」の投与を速やかに開始することが、症状抑制に有効であるという報告が示されている。

そこで、C3 高値 and/or メチオニン低値となった血液濾紙検体中のメチルマロン酸・総ホモシステイン濃度を測定すれば、コバラミン合成障害によるメチルマロン酸血症・ホモシスチン尿症のスクリーニングが可能になるものと期待される。2013 年 2 月 1 日から 2016 年 3 月 31 日までに実施された広島県域の新生児マスクリーニングで、(A) C3・C3/C2 高値(116 例)、(B) C3/メチオニン高値(37 例)、(C) メチオニン低値(15 例) を認めた血液濾紙の保存検体について、メチルマロン酸(MMA)・総ホモシステイン濃度(tHcy)を測定した。A 群：MMA 軽度増加 2 例、MMA・tHcy 軽度増加 2 例、B 群：MMA 軽度増加 2 例、C 群：tHcy 増加 1 例。治療可能な新生児の発見を向上させる二次検査として、濾紙血 MMA・tHcy 測定の有用性が示唆された。この結果を基に、広島県内で分娩を扱う総合病院の出生児を対象とする前向きスクリーニング試験研究を計画した。

広島市医師会臨床検査センターで現行のマスクリーニング検査を受ける新生児のうち、保護者の同意が得られた者は、以下の 1～3 の指標についても評価する。

- 1) C3, C3/C2 比 が現行のマスクリーニングで定めた基準値を上回る高値を示した者
($C3 \geq 3.6 \mu\text{mol/L}$, $C3/C2 \geq 0.23$)
- 2) メチオニンが低値を示した者 (基準値は $10 \mu\text{mol/L}$ に設定)
- 3) C3/メチオニン比が高値を示した者 (基準値は 0.25 に設定)

上記のいずれか 1 項目以上に陽性所見を認めた場合は、その血液濾紙検体の一部を国立成育医療研究センター研究所マスクリーニング研究室へ郵送し、メチルマロン酸血症・ホモシスチン尿症関連疾患群に特異性の高い指標物質である、A) メチルマロン酸(基準値 $1 \mu\text{mol/L}$)、B) 総ホモシステイン(基準値 $5 \mu\text{mol/L}$)、C) S-アデノシルメチオニン(基準値設定なし)、D) S-アデノシルホモシステイン(基準値設定なし)を測定する。A, B の一方または両方が基準値を上回った場合は、出生病院の共同研究者から結果を説明して精査を勧奨する。

この試験研究計画について、当センターの倫理審査承認後、広島県・広島市の承認を経て、2019 年 4 月より順次、広島大学病院・広島市民病院・呉医療センター・県立広島病院・安佐市民病院・土谷総合病院・三次中央病院・東広島医療センター・尾道総合病院・福山医療センター・福山市民病院の参画を得てスクリーニングを開始した。2020 年 3 月末までの広島県内出生児 20,761 名中 3,353 名 (16%) が試験研究対象となり、陽性数(率)はそれぞれ、C3 & C3/C2 高値 3 例(0.09%)、Met 低値 29 例(0.86%)、C3/Met 高値 4 例(0.12%)、Met 低値 & C3/Met 高値 4 例(0.12%)であった。罹患確定例は生じていない。

本年の研究成果

2019 年 4 月から 2022 年 11 月末までの広島県内出生児 72,324 名中 13,869 名 (19%) が試験研究対象となり、陽性数(率)はそれぞれ、C3 & C3/C2 高値 10 例(0.07%)、Met 低値 159 例(1.14%)、C3/Met 高値 12 例(0.08%)、Met 低値 & C3/Met 高値 19 例(0.14%)であった。罹患確定例は生じていない。

これまでの検討から、低出生体重児に一過性の Met 低値による偽陽性が多発することが明らかとなって

いる。すなわち、出生体重 2,000g 以上では陽性率 0.63%であったのに対し、出生体重 2,000g 未満では 13.87%と極めて高く、この群の偽陽性を低減させる必要性がある。海外文献では、メチオニンと他のアミノ酸(フェニルアラニン、シトルリン、チロシン、ロイシン、イソロイシン)の比の低下が指標として有用と示唆されている。今後、これらの追加指標の有用性を組み入れ済み症例のデータで検討し、さらに前向きスクリーニング研究へ応用して、感度・特異度を高めた指標の実用化を目指す方針である。

[新規 NBS 対象候補疾患の適合性評価と選定基準の策定]

これまでの研究成果

現行のタンデムマス法による新生児マススクリーニングは、さらに追加しうる多数の疾患候補がある。また、検査・治療技術の進歩に伴って、新たな対象候補疾患が増えている。具体的には、各種のライソゾーム病・副腎白質ジストロフィー・原発性免疫不全症・先天性サイトメガロウイルス感染症・脊髄性筋萎縮症などが挙げられる。米国など先行している国・地域では、ほぼすべてがスクリーニングされているが、わが国では個々の研究者による小規模な試験研究に留まっている。米国では連邦政府内に諮問委員会が設置され、対象疾患リスト“Recommended Uniform Screening Panel (RUSP)”を選定しているが、わが国には新規疾患スクリーニングの事業化に関する公的仕組みは何も設定されていない。

a) 2019 年度 AMED 成育疾患克服等総合研究事業

「新生児マススクリーニング対象拡充の候補疾患を学術的観点から選定・評価するためのエビデンスに関する調査研究」

今後の対象疾患拡充に向けて、AMED から 2019 年度、まず国内の新規疾患スクリーニングに関する現状を整理して、事業化への適合性を評価する研究開発課題が提示され、代表者として取り組んだ。具体的には、RUSP 選定に用いられるスコアリング法の援用による各候補疾患の採点を中心に、公的スクリーニング対象としての適合性や解決すべき課題などに関する現状を提示した。

採点結果に基づいて、原発性免疫不全症をはじめとする幾つかの疾患については、新生児マススクリーニング対象への早急な追加が望まれるという見解を報告した。但し、スコアリングの項目や配点に関しては、必ずしも適切ではないという指摘も少なからずあり、わが国の実情に即した選定・評価基準を策定する必要性を付言した。

b) 2020～2022 年度 AMED 成育疾患克服等総合研究事業

「新生児マススクリーニング対象拡充のための疾患選定基準の確立」

2019 年度研究開発課題の続きとして、2020 年度から 3 ヶ年の課題が AMED から示され、代表として取り組むこととなり、以下のような計画で着手していた

2020 年度：

(1) 各候補疾患の知見に基づく選定評価項目の提案

タンデムマス追加疾患、ライソゾーム病、副腎白質ジストロフィー、
原発性免疫不全症、脊髄性筋萎縮症、先天性感染症、先天性内分泌疾患、胆道閉鎖症

(2) 提案された評価項目の調整・統合

現行マススクリーニングでの経験から / 産科の立場から /
遺伝学的検査の観点から / 医療経済学の立場から / スクリーニング検査技術面から

評価項目案は「階層分析法」が適用できる形に取りまとめる。

2021 年度： 関連学会の会員による候補疾患評価への試用

2022 年度： 評価項目の重み付けによる配点決定

本年の研究成果

各候補疾患スクリーニングの研究者と、産科・人類遺伝学・遺伝カウンセリング・医療経済学などの専門家などから成る研究班を組織し、population-based screening 決定のための基準に関する英語文献のシステマティック・レビューを経て、大項目 5(疫学・自然歴/検査法/治療法/診療体制/費用対効果)の下に中項目 14・小項目 50 を置く評価項目リストを作成した。

各評価項目の重み付けは、階層分析法の「一対比較」(*大・中・小の階層ごとに、個々の項目の相対的な重要性を逐一比較する手法)によって行うこととした。班員による試行(n=19)では「早期治療の有効性」や「費用対効果」に関する項目の評価が高くなっていた一方、「自然歴が明らかなこと」や「診療ガイドラインが整っていること」など、低評価に過ぎるとされる項目も見受けられた。これは、そのような条件が整う以前から、新生児マススクリーニングの実現を目指してきた専門集団による評価ゆえの偏りと考えられた。

続いて医療系学会/団体・患者家族会・医療系学生・自治体母子保健所管部門等を対象としてウェブアンケート調査を実施した。大・中項目の完全回答者(n=143)を対象とする集計結果では、班員試行結果に比べて平準化の傾向が認められた。この結果に基づいて、各評価項目の配点案を算出した。

2022 年度末の最終成果報告に向けて、これを現行マススクリーニング対象疾患に適用して適正性を検証して配点を確定させる計画である。

[糖原病 1a 型に対するアンチセンス療法]

これまでの研究成果

糖原病 1a 型は内因性血糖供給経路の最終段階を触媒する酵素「グルコース-6-ホスファターゼ(G6Pase)」の機能低下による先天代謝異常症である。患児は反復性低血糖症・肝障害・高脂血症・高尿酸血症・慢性的な乳酸アシドーシスに伴う成長障害・タンパク尿などの所見を呈する。主な治療はでんぷん質の頻回食療法で、アシドーシスに対するクエン酸製剤・尿酸合成阻害剤などが併用されるが、代謝障害による各種異常所見の是正には遠く及ばず、長期的には肝癌発生や腎不全に至りうる。肝癌発生例には肝移植、腎不全例には腎移植が選択される。現在までのところ本疾患に対する特異的な治療薬は存在しない。日本人糖原病 1a 型患者では、約 9 割が責任遺伝子 *G6PC* に共通変異 c. 648G>T を有することが知られている。この変異はアミノ酸置換を起こさず、近傍配列が異所性スプライス受容部位となつて、91 塩基対短縮した転写産物を生じる。スプライシング変異については近年、当該領域の塩基配列に相補的な核酸誘導体「アンチセンス・オリゴヌクレオチド(以下 ASO)」によって正常な転写を回復させることが可能となっている。日本人糖原病 1a 型患者では、上記共通変異を標的とする 1 種類の ASO を製剤化することで、大多数に有効な特異的薬物療法が実現するものと期待される。

G6PC の発現臓器は肝・腎・小腸に限られているが、EB ウイルスによる不死化リンパ球で異所性発現が起こることから、c. 648G>T ホモ接合体患者の末梢血から不死化細胞を樹立した。修飾核酸としてロックド核酸(LNA)を含む 15 塩基長の ASO を、c. 648T, c. 652_653AG を含む範囲で位置をずらしながら設計した。各 LNA を添加した培地で c. 648G>T ホモ接合・複合ヘテロ接合患者由来の EBV 不死化リンパ球を培養した後、抽出した cDNA をゲル電気泳動および直接シーケンスで解析した。作製した LNA の一部で、c. 648T を含む正常長 cDNA の生成が観察された。

以上の成果を基に特許を出願(国内・PCT・台湾)するとともに、第一三共株式会社・広島大学との共同研究を開始した。

糖原病 1a 型治療薬の臨床試験における適切な薬力学・有効性バイオマーカー候補の選定を目的として、当研究室および広島大学小児科からは、患者の診断・一般状態・現状の治療および患者数に関する知見を提供し、第一三共株式会社からは糖原病 1a 型モデルマウスにおける治療薬候補化合物の薬効薬理評価結果が提示された。第一三共株式会社で作製された新規糖原病 1a 型モデルマウスは、糖原病 1a 型患者の臨

床像をよく再現できており、治療薬候補のアンチセンス核酸で示された各指標の改善からは、ヒト臨床での改善が十分期待できるものと評価された。

これらの研究結果は、第61回日本先天代謝異常学会（2019年10月）にて若手最優秀演題賞を受賞し、第123回日本小児科学会（2020年8月）では総合シンポジウム「小児未来医療」の演題に採択された。また、第一三共株式会社 2020年度バリューレポート(統合報告書)にて、スペシャリティ領域(非癌)の主なプロジェクトのひとつとして掲載され、当センター・広島大学との共同研究であることも紹介された。
https://www.daiichisankyo.co.jp/files/investors/library/annual_report/index/pdf/Value%20Report%202020%20JP.pdf（*78ページに掲載）

今後、薬力学・有効性のバイオマーカーとして、短期的には血糖値、長期的には肝臓のサイズ（エコーやMRI など）が有用と考えられるが、それらは年齢や病態管理の程度によって大きなばらつきがあることが想定され、また患者の自然歴についてまとまった情報は存在しないことから、臨床試験の成功確度を高めるための施策として、前向き臨床研究や患者レジストリの構築を進める必要がある。

本年の研究成果

国内患者の食事摂取と血糖値変動の実態を把握するため、持続血糖モニタリングの臨床研究が実施され、最終的に広島大学病院の1症例を含む30症例（c.648G>T ホモ接合体23例、別変異との複合ヘテロ接合体7例）が解析対象となった。頻回食・非加熱コーンスターチ摂取などの食事療法によって、重篤な低血糖症は観察されなかったが、c.648G>T ホモ接合体患者では1日当たり平均 ～11歳：80分/～18歳：85分/19歳～：130分の低血糖が認められた。複合ヘテロ接合体（全例12～18歳）では30分と短く、これは国内患者の別変異として、c.648G>T よりも軽症の変異の頻度が高いことが要因と考えられた。

〔胆道閉鎖症を対象とした便色カードの品質精度管理検討〕

これまでの研究成果

母子保健法施行規則の一部を改正する省令（平成23年12月28日厚生労働省令第158号）により、胆道閉鎖症及び胆汁うっ滞症関連疾患早期発見のため母子健康手帳に便色カードが掲載することが義務付けられた。それ以前の便色カードは印刷会社と医師の経験に基づいてその印刷物色調管理がなされていたが、省令では国際照明委員会の規定に準じる Japan Color 2001 Coated 基準で作成された PDF/X-1a を Japan Color 2001 Coated 基準で印刷することと規定（雇児母発1228第1号）された。この規定に則り、本邦における印刷精度を規定している公財日本印刷技術協会（<https://www.jagat.or.jp/>）で便色カードの品質管理を直接業務受託する体制を整えた。またこの精度管理体制から漏れる自治体に対処するため、NPO 法人ひまわりの会の協力を得て、全ての妊婦に精度保証された便色カードが綴じ込まれた、「お薬手帳・マタニティーパスポート」が入手できる環境を構築した。

本年の研究成果

ひまわりの会と共同で「うんち検診」というキャンペーン活動を開始している。この活動の一環として正しい便色カード使用法教育体制の構築も開始した。活動の一環として正しい便色判定をより一層普及させるため、「正しい便色カード使用法」及びスマートフォン等で動作する下記「母子健康手帳アプリ」の使用法に関するいくつかの動画の作成を開始した。なおこの動画はその正確性を高めるため、日本胆道閉鎖症研究会と日本小児栄養消化器肝臓学会のクレジットを得る予定である。この動画は、YouTube や SNS 等を介して広く配布を行うことを計画している。同時に日本助産師会の行うマタニティークラスの教材として利用していただくよう活動を開始している。動画には一般医に向けた物も作製し、日本小児科医会を介して一般小児科医の啓蒙活動に利用していただくよう活動開始している。

[胆道閉鎖症・胆汁うっ滞症関連疾患に対する便色調判定系の開発]

これまでの研究成果

母子健康手帳に綴じ込まれた便色カードによる胆道閉鎖症・胆汁うっ滞症関連疾患の判定及びマスクリーニングはコスト等においても非常に優秀な方法であるが、色覚個人差や悉皆性等の問題点がある。近年スマートフォンが広く普及しつつあるが、スマートフォンには高性能なデジタルカメラが内蔵されておりこれを用いて簡易に便色調判定ができれば非常に有用であると考えられる。実際にスマートフォンのアプリケーションとして国立成育医療研究センターと聖路加国際大学においてそれぞれ独立で判定アプリが開発されたが、照明の強度・色調や機種差などその精度には問題が散見されたため、アップデートや新開発などによって対処する必要性が指摘された。

本年の研究成果

本研究についてもその実用化のため、NPO 法人ひまわりの会が行う「うんち検診」に協力しその活動の一環として行うこととした。ひまわりの会では、以前より母子健康手帳の電子化を進め、スマートフォン上で動作するアプリケーション（スマホアプリ）を開発してきた。本年度は大阪大学別所一彦先生の協力を得て、母子手帳アプリに新生児保護者による目視判定のインターフェース改良を行い実装した。また照明等による色調判定への影響を最小限に抑えるため、同時に撮影された色調リファレンスによる補正機能を実装した便色判定アプリの開発を開始した。

本邦では生後およそ 5 日目に新生児踵から採取される血液をろ紙に滴下して乾燥させた乾燥ろ紙血 Dried blood spots: DBS) を検体として全ての新生児が主に代謝異常症を対象とした新生児マスクリーニングでは受ける。胆道閉鎖症において血中で上昇するビリルビン類は、特異な色調を呈する。しかしながら肉眼ではたとえ血液中にビリルビン類が含まれていても肉眼ではどの DBS 検体も「赤褐色」でビリルビンの有無は判別できないが、スペクトルカメラで撮影すれば判別が可能であることがわかった。現在、コンシューマー向けスキャナーでも判別可能か検討するとともに、簡易に判別可能なアプリケーションソフトウェアの開発を開始している。

[質量分析装置を用いたマスクリーニング系の開発]

これまでの研究成果

重症複合免疫不全症 (Severe Combined Immunodeficiency: SCID) に対する新生児マスクリーニングは本邦では制度化されていない。諸外国では SCID で発現していない T-cell Receptor Excision circles (TREC) を定量 PCR 等によって検出する方法によってマスクリーニングが行われている。当研究室では、マトリックス支援レーザー脱離イオン化質量分析装置 (MALDI-TOF/MS) によるジョイント配列の分子量を簡便に判別する検出系の構築を行っている。また胆道閉鎖症および新生児胆汁うっ滞を対象とした乾燥ろ紙血によるマスクリーニング測定系については新開発特殊カートリッジを利用した三連四重極型質量分析装置 (タンデムマス) による疾患マーカー候補群の検出系を開発した。

本年の研究成果

本年度は TREC ジョイント配列 DNA を MALDI-TOF/MS によって有効に検出するためのマトリックス化合物を決定し、シグナルを検出することができた。

本年度は更に全ての新生児が受けている新生児マスクリーニングの検体として繁用されている乾燥ろ紙血 (DBS) を検体に、ビリルビン類に加え胆汁酸類を検出する系を構築した。この系の構築過程で、直接ビリルビン高値の患者検体ではある種の胆汁酸類のうちグルクロン酸抱合体が高値であることを見いだした。今後調査する検体数を増やし、これら分子が判定マーカーとして有用であるか検証を行う。

[質量分析装置を用いたアデノシンデアミナーゼ欠損症フォローアップ]

これまでの研究成果

SCID の原因疾患の一つであるアデノシンデアミナーゼ欠損症 (ADA 欠損症) は様々なタイプが存在するため、遺伝子解析に加えて定量的な酵素活性測定は診断には必須である。本研究では乾燥ろ紙血及び分画血球を検体に LC-MS を用いた酵素活性測定系を開発した。また ADA 欠損症ではデオキシアデノシン 1 リン酸 (dAMP)、デオキシアデノシン 2 リン酸 (dADP)、デオキシアデノシン 3 リン酸 (dATP) が免疫担当細胞に蓄積されることが知られている。これら dAXP の LC-MS を用いた定量系を開発した。ADA 欠損症は酵素補充療法によって迅速に治療開始可能な唯一の SCID 疾患であるが、一方で遺伝子検査等は比較的時間が必要となることから当研究室で開発されたこれら定量法は、迅速で ADA 欠損症疑い患者の確定診断の強力な一助となるため、各所より検体受入を行っている。

本年の研究成果

アデノシンデアミナーゼ酵素活性測定系開発

本年度は成育遺伝研究部からの依頼で当研究によって開発した ADA 酵素活性測定法及び遺伝子解析によって 1 例が ADA 欠損症として診断された。この症例では新しいタイプの遺伝子変異が同定されており、ADA 酵素活性測定を行わなければ確定診断が難しい症例であった。

【令和 3 年研究業績】

1. 誌上発表

(1) 英文原著

- 1) Hirashio S, Kagawa R, Tajima G, Masaki T. A classic variant of Fabry disease in a family with the M296I late-onset variant. *Clinical and Experimental Nephrology Case Reports*. 2021;10:106-110, doi: 10.1007/s13730-020-00527-0

(1) 英文総説

- 1) Tajima G, Kagawa R, Sakura F, Nakamura-Utsunomiya A, Hara K, Yuasa M, Hasegawa Y, Sasai H, Okada S. Current perspectives on neonatal screening for propionic acidemia in Japan: an unexpectedly high incidence of patients with mild disease caused by a common *PCCB* variant. *International Journal of Neonatal Screening*. 2021;7:35, doi: 10.3390/ijns7030035
- 2) Kagawa R, Tajima G, Maeda T, Sakura F, Nakamura-Utsunomiya A, Hara K, Nishimura Y, Yuasa M, Shigematsu Y, Tanaka H, Fujihara S, Yoshii C, Okada S. Pilot study on neonatal screening for methylmalonic acidemia caused by defects in the adenosylcobalamin synthesis pathway and homocystinuria caused by defects in homocysteine remethylation. *International Journal of Neonatal Screening*. 2021;7:39, doi: 10.3390/ijns7030039
- 3) Shigematsu Y, Yuasa M, Ishige M, Nakajima H, Tajima G. Development of second-tier liquid chromatography-tandem mass spectrometry analysis for expanded newborn screening in Japan. *International Journal of Neonatal Screening*. 2021;7:44, doi: 10.3390/ijns7030044

(3) 和文原著

- 1) 香川礼子, 但馬剛, 佐倉文祥, 原圭一, 田中広美, 藤原紗季, 吉井千代子, 岡田賢. 新生児マスキリーニングでガラクトース血症を契機に発見された胆道閉鎖症の 3 例. *日本マスキリーニング学会誌*. 2021;31:33-39
- 2) 増田知佳, 坊亮輔, 栗野宏之, 小林弘典, 但馬剛, 飯島一誠. ピボキシル基含有抗菌薬内服母体から出生したイソ吉草酸血症の 1 例. *日本マスキリーニング学会誌*. 2021;31:41-47

(4) 和文総説

- 1) 但馬剛, 佐倉文祥, 原圭一. 脂肪酸代謝異常症. 小児科診療. 2021;84:181-186
- 2) 但馬剛, 香川礼子. 先天性門脈-体循環シャントによる高ガラクトース血症. 小児科診療. 2021;84:279-283
- 3) 但馬剛. 海外の新生児マススクリーニングと日本における対応. 周産期医学. 2021;51:275-279
- 4) 但馬剛, 原圭一. エキスパートの経験に学ぶ小児科 Decision Making : 先天代謝異常症. 小児科診療. 2021;84(増):402-407
- 5) 山口清次, 但馬剛. 自治体の枠を超えた新生児スクリーニングの標準化・効率化. 公衆衛生情報. 2021;51:10-12
- 6) 但馬剛, 笹井英雄. 新生児マススクリーニングと治療の最前線: プロピオン酸血症. 遺伝子医学. 2021;11:49-55
- 7) 但馬剛. 新規疾患の新生児マススクリーニングに関する海外と我が国の現状と課題. 日本マススクリーニング学会誌. 2021;31:11-21

2. 学会発表

(1) 国際学会講演・シンポジウム・招待講演

- 1) Fukao T, Sasai H, Ago Y, Matsumoto H, Otsuka H, Hosokawa J, Fujiki R, Ohara O, Nakajima Y, Ito T, Hara K, Kobayashi M, Tajima G, Sakamoto O, Kido J, Matsumoto S, Nakamura K, Hamazaki T, Kobayashi H, Hasegawa Y. Challenge of genotyping all detected cases in NBS in Japan —genetic diagnosis has been provided for 260 patients with inherited metabolic diseases positively screened by NBS in Japan since 2014. International Society for Neonatal Screening (ISNS) 10th International Symposium / 11th Asia Pacific Regional Meeting, Hangzhou, China, 2019.9.19-22
- 2) Utsunomiya A, Okada S, Kagawa R, Sakata S, Hara K, Tajima G. Growth analysis in 40 Japanese patients with 21OHD — influence of glucocorticoid dosage, genotype and phenotype on growth outcome. International Society for Neonatal Screening (ISNS) 10th International Symposium / 11th Asia Pacific Regional Meeting, Hangzhou, China, 2019.9.19-22
- 3) Tajima G, Maeda Y, Fukao T. Clinical, biochemical and genetic pictures of propionic acidemia patients detected by neonatal screening in Japan. International Society for Neonatal Screening (ISNS) 10th International Symposium / 11th Asia Pacific Regional Meeting, Hangzhou, China, 2019.9.19-22
- 4) Hara K, Okada S, Aisaki J, Tajima G. Screening of MCAD deficiency in Japan: 18-years' experience of enzymatic and genetic evaluation. International Society for Neonatal Screening (ISNS) 10th International Symposium / 11th Asia Pacific Regional Meeting, Hangzhou, China, 2019.9.19-22
- 5) Shigematsu Y, Yuasa M, Sugisaka K, Hata I, Tajima G. A simple diagnostic test for carnitine-palmitoyltransferase I deficiency using tandem mass spectrometer. International Society for Neonatal Screening (ISNS) 10th International Symposium / 11th Asia Pacific Regional Meeting, Hangzhou, China, 2019.9.19-22
- 6) Tajima G, Hara K, Tsumura M, Kagawa R, Utsunomiya A, Okada S, Yuasa M, Hata I, Shigematsu Y, Yamaguchi S. Neonatal screening for carnitine palmitoyltransferase II deficiency in Japan using (C16 + C18:1)/C2 and C14/C3. International Society for Neonatal Screening (ISNS) 10th International Symposium / 11th Asia Pacific Regional Meeting, Hangzhou, China, September 19-22, 2019.

(2) 国内学会講演・シンポジウム・招待講演・教育講演・特別講演

- 1) 但馬剛. 新規疾患スクリーニングに関するAMED研究開発課題の紹介. PCR法による新生児スクリーニングシンポジウム, 2021. 2. 20 (オンライン配信)

(3) 国内学会一般演題発表

9 題 (第 124 回日本小児科学会 2 題, 第 66 回日本人類遺伝学会 1 題,

第 62 回日本先天代謝異常学会 2 題, 第 48 回日本マスクリーニング学会 4 題)

【研究費】

公的研究費 (代表)

- 1) 日本医療研究開発機構 成育疾患克服等総合研究事業 研究開発代表者 但馬剛 (直接経費 5,600 千円, 間接経費 1,680 千円; 研究班全体) 「新生児マスクリーニング対象拡充のための疾患選定基準の確立」
- 2) 科学研究費補助金 若手研究 研究代表者 宇都宮朱里 (直接経費 900 千円, 間接経費 270 千円) 「脳弓下器官への新規自己抗体が Na 代謝異常を起こす分子病態の解明と治療標的の探索」

公的研究費 (分担)

- 1) 日本医療研究開発機構 難治性疾患実用化研究事業 研究開発分担者 但馬剛 (直接経費 430 千円, 間接経費 129 千円) 「難プラ標準レジストリーを使用し、新生児マスクリーニング対象疾患等の遺伝子変異を考慮したガイドライン改定に向けたエビデンス創出研究」 (研究開発代表者: 笹井英雄)
- 2) 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業 研究分担者 但馬剛 (600 千円) 「新生児スクリーニング対象疾患等の先天代謝異常症における生涯にわたる診療体制の整備に関する研究」 (研究代表者 中村公俊)

【その他】

[研究・教育活動]

- 1) 但馬 剛: 広島大学医学部客員准教授 小児科学 (研究・講義・後進指導), 人類遺伝学 (講義)

[学会等の活動]

- 1) 但馬 剛: 日本マスクリーニング学会 副理事長, 総務/将来計画 各委員会 委員長, 編集/精度保証システム/教育研修/患者支援登録/選挙 各委員会 委員
- 2) 但馬 剛: 日本先天代謝異常学会 評議員, 栄養特殊ミルク・マスクリーニング委員会 副委員長, 患者登録委員会 委員
- 3) 但馬 剛: 日本小児科学会 用語委員会 委員 (日本マスクリーニング学会代表)
- 4) 但馬 剛: 日本小児科学会 小児慢性特定疾病委員会 新生児マスクリーニング検討小委員会 アドバイザー
- 5) 但馬 剛: 日本小児神経学会 小慢・指定難病に関する委員会 脊髄性筋萎縮症マスクリーニング検討ワーキンググループ 外部委員
- 6) 中島 英規: 日本医用マスペクトル学会 評議員

[医療・社会への貢献]

- 1) 但馬 剛: 第 4 回新生児スクリーニング全国ネットワーク会議 (主催者) 2021.2.5
- 2) 但馬 剛: NPO 法人タンドেমマス・スクリーニング普及協会 理事, コンサルテーション医師

[受賞]

該当案件なし

[倫理委員会承認研究課題]

承認日 2021.12.9 (課題番号 2021-186)

新生児マスクリーニングで発見された患児の登録と経過追跡に関する研究

【令和4年研究業績】

1. 誌上発表

(1) 英文原著

- 1) Nohara F, Tajima G, Sasai H, Makita Y. MCAD deficiency caused by compound heterozygous pathogenic variants in ACADM. *Human Genome Variation*. 2022;9:2, doi: 10.1038/s41439-021-00177-3
- 2) Sugihara K, Yuasa M, Isozaki Y, Hata I, Ohshima Y, Hamazaki T, Kakiuchi T, Arao M, Igarashi N, Kotani Y, Fukuda T, Kagawa R, Tajima G, Shigematsu Y. Severity estimation of very-long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency via ¹³C-fatty acid loading test. *Pediatric Research*. 2022 Feb 8, doi: 10.1038/s41390-022-01979-z.
- 3) Osawa Y, Kobayashi H, Tajima G, Hara K, Yamada K, Fukuda S, Hasegawa Y, Aisaki J, Yuasa M, Hata I, Okada S, Shigematsu Y, Sasai H, Fukao T, Takizawa T, Yamaguchi S, Taketani T. The frequencies of very long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency genetic variants in Japan have changed since the implementation of expanded newborn screening. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2022;136:74-79, doi: 10.1016/j.ymgme.2022.03.009

(2) 和文総説

- 1) 山口清次, 但馬剛. 新生児マススクリーニングの全国標準化. 公衆衛生情報. 2020; 50(4): 10-12
- 2) 但馬剛, 原圭一, 宇都宮朱里, 香川礼子, 佐倉文祥. 有機酸代謝異常症. 小児科. 2020; 61(10): 1359-1364
- 3) 但馬剛, 此村恵子. 新規疾患の新生児マススクリーニングに関する海外と我が国の現状と課題. 日本小児科学会雑誌. 2022;126:25-34
- 4) 但馬剛. 新生児マススクリーニングの対象疾患拡充に関する現状と展望. 日本新生児成育医学会雑誌. 2022;34:35-40
- 5) 但馬剛. 新生児マススクリーニングの対象疾患は多い方がよいのか? 金子一成(編), 小児科診療 Controversy, 中外医学社, 2022, pp. 270-274
- 6) 土田勝, 中島英規, 郡司秀明. 胆道閉鎖症早期発見のための母子健康手帳便色カードの開発. 電子情報通信学会 基礎・境界ソサイエティ Fundamentals Review. 2022;15:191-198, doi: 10.1587/essfr.15.3_191

2. 学会発表

(1) 国内学会講演・シンポジウム・招待講演

- 1) 但馬剛, 此村恵子, 福田敬, 星野絵里. 新生児マススクリーニング対象拡充に関する国内外の現状と我が国での選定基準策定の取り組みについて. 第125回日本小児科学会学術集会, 分野別シンポジウム 15「拡大新生児マススクリーニングの展望と課題: 新規候補疾患のエビデンス」, 郡山市, 2022. 4. 17
- 2) 但馬剛. 新生児マススクリーニングの今後: よりよいものとするために. 第64回日本小児神経学会学術集会, 小慢・指定難病に関する委員会主催セミナー「脊髄性筋萎縮症の新生児マススクリーニング: 現状と課題」, 高崎市, 2022. 6. 2
- 3) 但馬剛, 此村恵子, 福田敬, 星野絵里. 公的支援に向けての政策的な選定基準作成. 第64回日本小児神経学会学術集会, シンポジウム 8「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」, 高崎市, 2022. 6. 3
- 4) 香川礼子. コバラミン代謝障害によるメチルマロン酸血症・ホモシスチン尿症関連疾患群の新生児スクリーニングに関する pilot study. 第49回日本マススクリーニング学会学術集会, シンポジウム 1「新規スクリーニング技術の開発」, 大阪市, 2022. 8. 26
- 5) 但馬剛, 此村恵子, 福田敬, 星野絵里. 新規スクリーニング対象疾患の選定基準策定に関する検討(続報). 第49回日本マススクリーニング学会学術集会, シンポジウム 2「どないすんねん! 日本の新生児スクリーニングを考える」, 大阪市, 2022. 8. 27
- 6) 但馬剛, 此村恵子, 福田敬, 星野絵里. Study on criteria to add new target diseases to

nationwide newborn screening in Japan. 第 63 回日本先天代謝異常学会学術集会, モーニングセミナー 3 “Current Situation and Perspectives of Expanded Newborn Screening”, 熊本市, 2022. 11. 26

- 7) 但馬剛. 新生児マススクリーニング対象拡充に関する国内外の現状と我が国での選定基準策定の取り組みについて. 福岡大学小児科クリニカルカンファレンス, 福岡市, 2022. 12. 19s

(2) 国内学会一般演題発表

7 題 (第 125 回日本小児科学会 2 題, 第 63 回日本先天代謝異常学会 3 題, 第 49 回日本マススクリーニング学会 2 題)

【研究費】

公的研究費 (代表)

- 1) 日本医療研究開発機構 成育疾患克服等総合研究事業 研究開発代表者 但馬剛 (直接経費 5,600 千円, 間接経費 1,680 千円; 研究班全体) 「新生児マススクリーニング対象拡充のための疾患選定基準の確立」
- 2) 科学研究費補助金 若手研究 研究代表者 宇都宮朱里 (直接経費 900 千円, 間接経費 270 千円) 「脳弓下器官への新規自己抗体が Na 代謝異常を起こす分子病態の解明と治療標的の探索」

公的研究費 (分担)

- 1) 日本医療研究開発機構 難治性疾患実用化研究事業 研究開発分担者 但馬剛 (直接経費 430 千円, 間接経費 129 千円) 「難プラ標準レジストリーを使用し、新生児マススクリーニング対象疾患等の遺伝子変異を考慮したガイドライン改定に向けたエビデンス創出研究」 (研究開発代表者: 笹井英雄)
- 2) 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業 研究分担者 但馬剛 (600 千円) 「新生児スクリーニング対象疾患等の先天代謝異常症における生涯にわたる診療体制の整備に関する研究」 (研究代表者 中村公俊)

【その他】

[研究・教育活動]

- 1) 但馬 剛: 広島大学医学部客員准教授 小児科学 (研究・講義・後進指導), 人類遺伝学 (講義)

[学会等の活動]

- 1) 但馬 剛: 日本マススクリーニング学会 副理事長, 総務/将来計画 各委員会 委員長, 編集/精度保証システム/教育研修/患者支援登録/選挙 各委員会 委員
- 2) 但馬 剛: 日本先天代謝異常学会 理事・評議員, マスクリーニング・特殊検査適正委員会 委員長, 総務委員会 副委員長, 患者登録委員会 委員
- 3) 但馬 剛: 日本小児科学会 用語委員会 委員 (日本マススクリーニング学会代表)
- 4) 但馬 剛: 日本小児科学会 小児慢性特定疾病委員会 新生児マススクリーニング検討小委員会 アドバイザー
- 5) 但馬 剛: 日本小児神経学会 小慢・指定難病に関する委員会 脊髄性筋萎縮症マススクリーニング検討ワーキンググループ 外部委員
- 6) 中島 英規: 日本医用マスペクトル学会 評議員

[医療・社会への貢献]

- 1) 但馬 剛: 第 5 回新生児スクリーニング全国ネットワーク会議 (主催者) 2021. 2. 4
- 2) 但馬 剛: NPO 法人タンドেমマス・スクリーニング普及協会 理事, コンサルテーション医師

[倫理委員会承認研究課題]

中央一括審査：部会審査承認日 2022. 12. 5（課題番号 2022-155）

新生児マスクリーニングで発見された患児の登録と経過追跡に関する研究

承認日 2022. 12. 28（課題番号 2022-180）

先天代謝異常症と診断された子どもの養育の現状