

17. 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 発症症例の登録・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
新規対象疾患に求められる実施体制の構築
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

【研究体制】

室 長 : 但馬 剛
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

【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(医科診療医), 津村 弥来(研究員)
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)

埼玉医科大学病院 ゲノム医療科/小児科： 沼倉 周彦(准教授)

国立保健医療科学院 保健医療経済評価研究センター： 此村 恵子(主任研究官)

国立成育医療研究センター 政策科学研究部 政策評価研究室：

星野 絵里(室長), 田中 素子(研究員)

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)

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(医科診療医)

国立病院機構 呉医療センター・中国がんセンター 小児科： 世羅 康彦(科長)

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： 石川 暢恒(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： 下藺 広行(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： 藤井 ひとみ(臨床検査技師, 主任)

7. 新規疾患 NBS に関する行政研究

2022～2024 年度 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

「新規疾患の新生児マスキリーニングに求められる実施体制の構築に関する研究」

研究分担者 40 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 モダリティ第一研究所： 小泉 誠(主席)

第一三共株式会社 研究イノベーション推進部： 高橋 巨澄(主席)

第一三共株式会社 ディスカバリー第四研究所： 伊藤 健太郎(研究員)

【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]

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。2022 年末までに MCAD 欠損症 93 例（NBS 発見 76, 同胞精査 6, 発症後診断 11）、VLCAD 欠損症 133 例（NBS 発見 111, 同胞精査 1, 発症後診断 21）、CPT2 欠損症 47 例（NBS 発見 23, 同胞精査 3, 発症後診断 21）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（2023 年/2024 年）

MCAD 欠損症 (2/6) NBS 発見 7 例, 発症後診断 1 例
 VLCAD 欠損症 (16/6) NBS 発見 20 例, 発症後診断 2 例
 CPT2 欠損症 (2/2) 発症後診断 4 例

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では初めて、発症後に罹患が判明した症例に遭遇した。この症例は新生児期～幼児期にかけて低血糖症を反復した後、中学校での運動部活動中に低血糖症が再燃して精査され、診断に至っている。当研究室での診断実績からは、残存活性・遺伝子型とも発症患者群としては最も程度が軽いレベルと評価された。加えて、新生児期に低血糖症に気づかれていたことも、重篤な低血糖症による後遺障害発生を防ぐのに寄与したものと推測される。タンデムマス法の全国導入から 10 年が経過し、本例のように試験研究期に検査されていなかった罹患者の発症は極めて稀な事象になると考えられるが、未診断のまま思春期～成人期に至っている罹患者は少なくないはずであることから、成人診療科への啓発に取り組む必要がある。

・ VLCAD 欠損症

本疾患の NBS は偽陽率が高く、ごく軽症と判断される罹患者も数多く発見されていることから、低血糖型患者を見逃す危険性は極めて低いと考えられてきたが、NBS 正常後に低血糖性脳症を起こした 1 歳児例が確認された。骨格筋型患者の発症年齢は分布が広く、マススクリーニングを受検していない母集団からの新規診断例は引き続き散発している。

・ CPT2 欠損症

NBS で異常なく、骨格筋症状を呈して診断される症例が複数報告されている。低血糖を伴って急性発症した報告例はないことから、本疾患 NBS の主目標である、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。CPT2 遺伝子には 3 種類の 1 塩基置換 (p. F352C, p. V368I, p. M647V) が「熱不安定性多型」として知られている。これらのうち p. M647V は我が国では稀だが、p. F352C, p. V368I の国内アレル頻度は、東北メガバンクデータによるとそれぞれ約 0.18, 0.69 と高いため、マススクリーニング陽性例と両親・同胞にも少なからず同定される。両多型（特に p. F352C）は日本人小児の急性脳症リスク因子として報告されており、中でも p. C352 アレル保有率のオッズ比上昇を示した最近の大規模研究は、代謝異常に関連する生化学的データや酵素機能などへの言及を欠くにも関わらず、その後これを追認する総説も公表されている。これらの多型が、先天代謝異常症の専門的見地からは「罹患者ではない」と判断される NBS 陽性例に同定された場合、対応方針に混乱を生じることが避けがたく、非罹患者の陽性率を極力低下させて、不要な遺伝子解析を実施しないようにすることが求められる。

・ VLCAD 欠損症・CPT2 欠損症スクリーニング指標の再検討

これまでに確定検査を実施してきた NBS 陽性例の血液濾紙アシルカルニチンプロファ

イルについて、receiver operating characteristic 分析を実施した。その結果、CPT2 欠損症スクリーニングでは C12/C2、VLCAD 欠損症スクリーニングでは C14:1/C8, C14:1/C10 が、それぞれ高い水準で感度・特異度を両立し得ると評価された。原著論文として報告後、全国のマスクリーニングデータでの検証について、当センター倫理審査委員会での承認・実施許可と、日本マスクリーニング学会精度管理委員会・理事会での承認を得て、各自治体検査施設への調査に着手している。

[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・検査機関ごとにより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。2021 年度からは新生児マ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った。なお、2023 年度からは精度管理事業が一般社団法人格を取得した日本マスクリーニング学会へ移管され、当研究室の発見患者情報収集等も、その枠組みの中で継続している。

本年の研究成果

- ・ 2022 年度調査（実際の作業期間は 2023 年）

2021 年度 NBS 新規発見患者数の調査と、2019 年度 NBS 発見患者の予後調査を実施し

た。29 都道府県から回答があり、新規発見患者は 361,178 出生中 35 例(アミノ酸代謝異常症 20, 有機酸代謝異常症 7, 脂肪酸代謝異常症 8)、患者頻度 1/10,319 出生という結果であった。2019 年度発見患者は、当初確認済み 67 例(*うち 1 例は初回調査時点で死亡報告あり)中 41 例について回答があり、発達予後良好 28, 軽度遅滞 3, 不明 10, 死亡 0 という結果が得られた。

・ 2023 年度調査(実際の作業期間は 2024 年)

2022 年度 NBS 新規発見患者数の調査と、2020 年度 NBS 発見患者の予後調査を実施した。28 都道府県から回答があり、新規発見患者は 337,964 出生中 42 例(アミノ酸代謝異常症 17, 有機酸代謝異常症 13, 脂肪酸代謝異常症 12)、患者頻度 1/8,047 出生という結果であった。2020 年度発見患者は、当初確認済み 59 例(*うち 1 例は初回調査時点で死亡報告あり)中 47 例について回答があり、発達予後良好 31, 軽度遅滞 4, 中等度遅滞 2, 重度遅滞 1, 不明 8, 死亡 1 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・NBS 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、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 NBS
- ・ 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、対象疾患の NBS 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。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。

本年の研究成果

2023 年度からのこども家庭科学研究課題の一環として、NBS プログラム拡大の候補疾患に対する医療経済評価の先行研究レビューを実施した。脊髄性筋萎縮症や重症複合免疫不全症に対する医療経済評価研究は数多く報告されており分析モデルも複数構築されていた。天性サイトメガロウイルス感染症については 4 報の先行研究が見つかった。その他の候補疾患に関する報告は限られており、用いられた疫学データのエビデンスや研究報告としての質は疾患ごとに様々であった。引き続き各疾患の疫学情報を収集し、分析の実施可能性も含めて医療経済評価について検討する。

[NBS 検査の標準化]

これまでの研究成果

<NBS 受検のための説明・同意手続きの標準化>

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成育医療研究開発課題として引き継ぐこととなり、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。

本年の研究成果

<血液濾紙検体のタンデムマス分析の標準化>

現行 NBS で実施される、血液濾紙検体のタンデムマス分析では、安定同位体標識内部標準を使用するものの、試料のカラムクロマトグラフィー (LC) 分離を省略した分析であるため、試料中に含まれる血球細胞膜由来リン脂質をはじめとする多量のイオン化物質の干渉 (ion suppression) を受けて、測定対象化合物によっては測定値がばらつきがちであり、検査機器間差が発生する。加えて、機器コンディションにより、ピーク強度が変動しやすい化合物が存在するため、機器ごとの分析条件の最適化は必ずしも容易ではない。このような問題の解決策としては、キャリブレーション用血液濾紙検体を用いて検量線を作成し定量するという手法が考慮されるが、キャリブレーション用血液濾紙検体の作製・提供には多大な費用が必要となり、また検量線を使用する分析は各検査施設に大きな作業負担となることが想定され、実現性は見通せていない。

このような現状で実施可能な代替策として、現行 NBS の外部精度管理 quality control (QC) 試験用に作製・使用している血液濾紙検体を利用して、LC 分離を加えて (= LC-MS/MS) 分析した値をキャリブレーションに用いる手法を検討することになった。当研究室が LC-MS/MS 分析を担当し、その分析値を各検査施設の QC 試験での平均値と比較した結果、差異は全項目とも 15% 以内（多くは 10% 以内）に収まっており、予備的検討としては有望な結果が得られた。

[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・ホモシステイ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。

本年の研究成果

2019年4月から2024年9月までの集計では、広島県内出生児103,682名中21,105名(20.4%)が試験研究対象となり、陽性数(率)はそれぞれ、C3 & C3/C2 高値14例(0.06%)、Met 低値232例(1.10%)、C3/Met 高値21例(0.10%)となっている。二次検査陽性は6例あったが、うち2例は新生児期発症の古典型メチルマロン酸血症であった。実質的な精査対象4例について関連遺伝子群のパネル解析を実施した結果、2例は有意な所見なく、1例はコバラミン代謝経路上の遺伝子 *LMBRD1* にホモ接合性塩基置換を認めたが、アレル頻度から病理性変異ではないと判断された。2024年出生の1例は二次検査でメチルマロン酸・総ホモシステインとも軽度高値を示し、ビタミンB12軽度低下を伴ったためメチルコバラミンを補充したが、その後も総ホモシステインのみ異常高値が持続した。遺伝子パネル解析では *MTHFR* に複合ヘテロ接合性変異が検出され、ホモシスチン尿症3型と診断した。本例は生後経過良好で、血漿総ホモシステインの最高値は $52 \mu\text{M}$ と中等度上昇までであったことから、臨床病型としては遅発型と評価された。ベタイン投与を開始し、総ホモシステイン上昇は軽微なレベル($19 \mu\text{M}$)まで改善している。

ホモシスチン尿症3型は従来極めて稀な疾患と考えられてきたが、この試験研究を始めるきっかけとなった同胞例(発端例は新生児期に発症して重度中枢神経障害を遺残/次子は出生直後に診断してベタインを開始され無症状で経過中)に続いて、わずか2万出生のスクリーニングで新規症例の発見に至っており、未診断例が少なくない実態が推測される。また、比較的軽症と考えられる症例の発見に成功したことから、検討中のスクリーニング検査には十分な感度が見込まれる。課題は特異度の低さであり、二次検査が不可欠であるが、偽陽性例の多くを占めるメチオニン低値例には多数の低出生体重児が含まれ、これらは体重増加後に必ずNBS再検対象となることから、その時点で正常化が確認できると考えられる。

広島県は重症複合免疫不全症・脊髄性筋萎縮症のNBS実証事業に参加しており、これに続いてライソゾーム病の有料スクリーニングを開始する方針となっている。この動きに合わせてメチオニン低値のスクリーニングも倫理審査承認を取得し、全県実施へ拡大する計画である。

[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

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、低評価に過ぎると思わ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、新生児マスクリーニングの実現を目指してきた専門家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 (最高 620 点/最低 114 点) を決定した。

これを各班員が現行マスクリーニング対象疾患・新規対象候補疾患に適用して採点したところ、現行疾患では約半数で点数のばらつきが 100 点未満に収まったのに対して、新規疾患では原発性免疫不全症のみであった。このような結果は、新規疾患の多くについては、対

象疾患としての適正性を評価するのに必要な知見の集積・共有が不十分であることを示すものと考えられる。

本年の研究成果

2023～2025 年度 こども家庭科学研究 成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業

「新規疾患の新生児マスキングに求められる実施体制の構築に関する研究」

AMED 課題で策定した選定基準に即して新規スクリーニングを評価する上で必要な情報を収集するため、各疾患領域の専門学会および公的研究班と連携して調査計画を立案し、順次着手している。重症複合免疫不全症・脊髄性筋萎縮症については、公的スクリーニングの早期実現に対する社会的妖精の高まりを受けて、複数の自治体でモデル的に実施する

「実証事業」が令和 5 年度補正予算に盛り込まれ、これによって得られる知見も研究班へ提供される予定である。各領域横断的な課題として、遺伝カウンセリング体制や費用対効果についても、それぞれ専門とする班員による調査・検討を進めている。

[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っており、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シングで解析した。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)

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。

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

モデルマウスでの研究結果に関する原著論文が公開された(Ito K et al. JCI 2023)。治療の実施について、関係者間の協議を進めている。

【令和5年研究業績】

1. 誌上発表

(1) 英文原著

- 1) Konomura K, Hoshino E, Sakai K, Fukuda T, Tajima G. Development of a model for quantitative assessment of newborn screening in Japan using the Analytic Hierarchy Process. Int J Neonatal Screen. 2023;9:39
- 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;9:62
- 3) Ito K, Tajima G, Kamisato C, Tsumura M, Iwamoto M, Sekiguchi Y, Numata Y, Watanabe K, Yabe Y, Kanki S, Fujieda Y, Goto K, Sogawa Y, Oitate M, Nagase H, Tsuji S, Nishizawa T, Kakuta M, Masuda T, Onishi Y, Koizumi M, Nakamura H, Okada S, Matsuo M, Takaishi K. A splice-switching oligonucleotide treatment ameliorates glycogen storage disease type 1a in mice with G6PC c.648G>T. J Clin Invest. 2023;133(23):e163464

(2) 和文原著

- 1) 知念 安紹, 仲村 貞郎, 名嘉山 賀子, 吉田 朝秀, 高山 良野, 原 圭一, 但馬 剛, 柳久美子, 要 匡, 中西 浩一. 沖縄県的新生児タンデムマススクリーニング開始前後の脂肪酸代謝異常症. 日本マススクリーニング学会誌. 2022;32(3):318-324
- 2) 麻田 智子, 松山 美静代, 澤田 浩武, 宇藤山 麻衣子, 明利 聡瑠, 原 圭一, 但馬 剛, 盛武 浩. 新生児スクリーニングをすり抜け, 横紋筋融解症を契機にカルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ2欠損症と診断された兄弟の4年間の経過. 日本マススクリーニング学会誌. 2023;33(1):59-66

(3) 和文総説・書籍等

- 1) 但馬 剛. 酵素活性測定. 窪田満(編) 外来で見つける先天代謝異常症-シマウマ診断の勧め. 中山書店. 2023:261-267
- 2) 但馬 剛. 新生児マススクリーニング. 五十嵐隆, 中林正雄, 竹田省(編) 母子保健マニュアル. 南山堂. 2023:280
- 3) 但馬 剛. プロピオン酸血症における新生児マススクリーニングの現状と課題. 特殊ミルク情報. 2023;58:8-13
- 4) 但馬 剛. 小児の治療指針: 新生児マススクリーニング. 小児科診療. 2023;86(増):508-513
- 5) 但馬 剛. 遺伝を考える: 新生児の遺伝学的検査. 日本医師会雑誌. 2023;152 特別号(1):S123-S127
- 6) 但馬 剛(訳), 松原 洋一(監訳). 小児代謝疾患マニュアル. 改訂第3版(原著第5版). 診断と治療社. 東京. 2023. 9. 20

2. 学会発表

(1) 国内学会講演・シンポジウム

- 1) 但馬 剛. 新生児マススクリーニング新規対象疾患選定基準策定の取り組みとDNA検査によるスクリーニングの展望について. 第45回日本小児遺伝学会学術集会. シンポジウム 1. 新生児スクリーニング: タンデムマス法とDNA検査の融合. 東京都. 2023. 1. 28. 口頭

- 2) 但馬 剛. 新規疾患の新生児マスクリーニングを社会実装するために: AMED研究開発およびこども家庭科学研究での取り組み. 第20回東北・北海道代謝異常症治療研究会(特別講演). 仙台市. 2023. 6. 16. 口頭
- 3) 但馬 剛. 新規疾患マスクリーニングに求められる実施体制の構築. 第50回日本マスクリーニング学会学術集会. シンポジウム1. 拡大新生児マスクリーニングの全国実施と公費化を目指して. 新潟市. 2023. 8. 25. 口頭
- 4) 但馬 剛. 新規疾患の新生児マスクリーニングを社会実装するために: AMED研究開発およびこども家庭科学研究での取り組み. 昭和大学学士会後援セミナー(日本産科婦人科学会 周産期委員会 周産期における遺伝に関する小委員会による依頼講演). オンライン開催. 2023. 10. 3. 口頭
- 5) 但馬 剛. 新規疾患の新生児マスクリーニングを社会実装するために: AMED研究開発およびこども家庭科学研究での取り組み(招待講演). 富山県衛生研究所 客員研究員招聘事業. 富山市. 2023. 10. 18. 口頭

(2) 国内学会一般演題発表

4 題 (第 50 回日本マスクリーニング学会 1 題, 第 64 回日本先天代謝異常学会 3 題)

【研究費】

公的研究費 (代表)

- 1) 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 研究代表者 但馬 剛 (総額 12,000 千円: うち当センターへの直接経費 6,120 千円, 間接経費 1,830 千円)
「新規疾患の新生児マスクリーニングに求められる実施体制の構築に関する研究」
- 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 700 千円, 間接経費 210 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 450 千円, 間接経費 135 千円) 「新生児マスクリーニング対象疾患等の遺伝学的診断ネットワークと持続可能なレジストリを活用したリアルワールドエビデンス創出研究」 (研究開発代表者: 濱崎 考史)
- 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の成人期にいたる診療体制構築と提供に関する研究」 (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, 将来計画委員会 委員長, 総務委員会 副委員長, 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, 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 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
- 4) 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

[医療・社会への貢献]

- 1) 但馬 剛: 第 6 回新生児スクリーニング全国ネットワーク会議 (主催者) 2023. 2. 3
- 2) 但馬 剛: NPO 法人タンデムマス・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：承認日 2023.10.26（課題番号 2023-130）

新生児マス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6年研究業績】

1. 誌上発表

(1) 英文原著

- 1) 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;10:15
- 2) Konomura K, Numakura C, Nakamura-Utsunomiya A, Hoshino E, Tajima G, Kobayashi H, Nakamura K, Shimozawa N, Bo R, Shiroya T, Shigematsu Y, Fukuda T. Health-related quality of life and caregiver burden of pediatric patients with inborn errors of metabolism in Japan using EQ-5D-Y, PedsQL, and J-ZBI. *Qual Life Res*. 2024;33(12):3323-3333

(2) 和文原著

- 1) 佐倉 文祥, 香川 礼子, 宇都宮 朱里, 原 圭一, 相崎 潤子, 岡田 賢, 但馬 剛. MCAD 欠損症および VLCAD 欠損症の臨床経過に関する調査. *日本マススクリーニング学会誌*. 2023;33(3):358-370
- 2) 岡村 理香子, 小林 弘典, 松井 美樹, 野津 吉友, 大國 翼, 但馬 剛, 竹谷 健. 低血糖脳症で発症した p.C607S/p.R511Q バリエントを有する極長鎖アシル CoA 脱水素酵素 (VLCAD) 欠損症の新生児マススクリーニングすり抜け例. *日本マススクリーニング学会誌*. 2024;34(1):37-44

(3) 和文総説・書籍等

- 1) 但馬 剛. こどものことをもっと知ろう：新生児マススクリーニング. 周術期管理を核とした総合誌 LiSA. 2024;31(8):718-723
- 2) 但馬 剛. 拡大マススクリーニング公費化に向けた社会的課題. *医学のあゆみ*. 2024;290(11):957-961
- 3) 但馬 剛. 新生児マススクリーニング検査のチェック. こどもたちのための Well-Care Visits マニュアル. 子ども家庭科学研究「身体的・精神的・社会的 (biopsychosocial) に乳幼児・学童・思春期の健やかな成長・発達をポピュレーションアプローチで切れ目なく支援するための社会実装化研究」班. 学校法人福岡大学(発行). 2024:85-88

2. 学会発表

(1) 国際学会発表

- 1) Schwartz I, Audi J, Grünert SC, Kainth P, Kasper D, Marsden D, Nalin T, Pasquali M, Miller VR, Sosova I, Tajima G, Tobita K, Miller N. Long-chain fatty acid oxidation disorders: A review of newborn screening around the globe for LC-FAOD. Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism (SSIEM) 2024 Annual Symposium. Portugal. 2024.9.3-6. Poster presentation

(2) 国内学会講演・シンポジウム

- 1) 但馬 剛. 新規疾患の新生児マススクリーニングを社会実装するために:AMED 研究開発およびこども家庭科学研究での取り組み. 広島代謝性疾患 Webinar(特別講演). 広島市(オンライン配信). 2024.3.15. 口頭
- 2) 但馬 剛. 新規疾患の新生児マススクリーニングを社会実装するために:AMED 研究開発およびこども家庭科学研究での取り組み. 第127回日本小児科学会学術集会. 分野別シンポジウム:拡大新生児スクリーニング, 現状と課題. 福岡市. 2024.4.19. 口頭
- 3) 但馬 剛. 新規疾患の新生児マススクリーニングを社会実装するために:AMED 研究開発およびこども家庭科学研究での取り組み. 第158回日本小児科学会静岡地方会(特別講演). 静岡市. 2024.6.2. 口頭
- 4) 但馬 剛. 新規疾患の新生児マススクリーニングを社会実装するために:AMED 研究開発およびこども家庭科学研究での取り組み. 第71回日本小児保健協会学術集会. シンポジウム:拡大新生児スクリーニングの全国実施と公費助成に向けた現状と課題. 札幌市. 2024.6.22. 口頭
- 5) 但馬 剛. 新規疾患マススクリーニング実施体制の構築:こども家庭科学研究の進捗状況. 第51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. 新たな新生児スクリー

ニングの公費化に向けて、熊本市、2024.8.24、口頭

- 6) 但馬 剛、新規疾患の新生児マスクリーニングを社会実装するために:AMED 研究開発およびこども家庭科学研究での取り組み、第 65 回日本先天代謝異常学会学術集会、モーニングセミナー1、東京都、2024.11.8、口頭
- 7) 但馬 剛、新規疾患の新生児マスクリーニングを社会実装するために:AMED 研究開発およびこども家庭科学研究での取り組み、東海マスクリーニング推進協会 第 5 回マスクリーニング推進セミナー(医療従事者向け)基調講演、岐阜市(オンライン配信)、2024.11.10、口頭
- 8) 但馬 剛、新規疾患の新生児マスクリーニングを社会実装するために:AMED 研究開発およびこども家庭科学研究での取り組み、第 10 回日本産科婦人科遺伝診療学会学術講演会(教育講演)、東京都、2024.12.13、口頭

(2) 国内学会一般演題発表

6 題 (第 51 回日本マスクリーニング学会 4 題、第 65 回日本先天代謝異常学会 2 題)

【研究費】

公的研究費 (代表)

- 1) 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 研究代表者 但馬 剛(総額 12,000 千円:うち当センターへの直接経費 7,500 千円, 間接経費 2,250 千円)「新規疾患の新生児マスクリーニングに求められる実施体制の構築に関する研究」

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 450 千円, 間接経費 135 千円)「新生児マスクリーニング対象疾患等の遺伝学的診断ネットワークと持続可能なレジストリを活用したリアルワールドエビデンス創出研究」(研究開発代表者:濱崎 考史)
- 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の成人期にいたる診療体制構築と提供に関する研究」(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, 将来計画委員会 委員長, 総務委員会 副委員長, 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, 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 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
- 4) 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

[医療・社会への貢献]

- 1) 但馬 剛: 第 7 回新生児スクリーニング全国ネットワーク会議 (主催者) 2024.2.2
- 2) 但馬 剛: NPO 法人タンデムマス・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]

- 1) 承認日 2024.1.29 (課題番号 2023-224)
CPT2 欠損症および VLCAD 欠損症の新生児マスクリーニング指標の改良に関する研究
- 2) 中央一括審査: 承認日 2024.10.24 (課題番号 2024-138)
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