

## 14. 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 年からは「尿素サイクル異常症」「有機酸代謝異常症」「脂肪酸代謝異常症」が追加され、総数 25 疾患 (うち 7 疾患は「二次対象疾患」) に拡大された。

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. 確定検査の整備拡充と提供：

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 初回濾紙血検体を用いる「二次検査」の開発と提供：

偽陽性による再採血・精査の負担低減、見逃し事例の防止

## 3. NBS 検査の外部精度管理

外部精度管理データ授受サーバーの構築とデータ解析など

## 4. NBS 発見症例の登録・コホート体制の構築

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

## 5. 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
- ・LC-MS を用いたマスクリーニング二次検査系の開発
- ・新規糖鎖ライブラリー製造法を用いたムコ多糖症マスクリーニング系の開発
- ・新開発質量分析装置イオン源を用いた迅速マスクリーニング系の開発

6. 定量NMRを用いたマスクリーニング測定対象化合物のSIトレーサビリティ系開発
7. 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・フォローアップ系開発
  - ・アデノシンデアミナーゼ酵素活性測定系開発
  - ・dAXP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, 後藤 温子  
 共同研究員 : 小澤 仁子

#### 【国内共同研究】

1. NBS陽性例の酵素・遺伝子診断  
 広島大学大学院医歯薬保健学研究院小児科学 :  
 岡田 賢(講師), 香川 礼子(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), 畑 郁江(准教授)
3. 臨床検体の解析 :  
 青森県を除くすべての都道府県の医療機関から診断依頼の検体提供を受けている。
4. 研究プロジェクト5~7の共同研究者  
 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  
 千葉大学医学部附属病院 : 野村文夫教授 佐藤守准教授  
 聖路加国際大学看護学部 : 松井陽特任教授 (当センター名誉院長)  
 積水メディカル株式会社 : 研究開発統括部東海研究開発センター  
 積水メディカル株式会社 : 事業戦略室  
 帝人ファーマ株式会社 : 医薬事業本部  
 神奈川県立こども医療センター : 治験管理室長 安達昌功

産業技術総合研究所計量研部門：室長 井原俊英  
 産業技術総合研究所計量研部門：室長 田中幸秀  
 ThermoFisher Scientific Co.：質量分析計 シニアスペシャリスト 窪田雅之  
 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  
 大塚製薬 (Cambridge Isotope Lab. Co.)：CIL 試薬課長 藤峰慶徳  
 東洋カプセル (株)：取締役高橋雅人  
 ジーエルサイエンス株式会社：マーケティング課リーダー 鈴木健一  
 エーエムアール株式会社：塩田晃久

## 【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 (CPT)-2 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・CPT-2 欠損症) について、現室長の前任地である広島県域では、広島市医師会臨床検査センターと連携して基準値を調整しながら NBS 検査を実施。初回陽性例はすべて即精査とし、酵素活性測定と遺伝子解析を行っている。県外からの依頼症例にも同じ方法を適用して確定検査を提供している。

## 本年の研究成果

### a) MCAD 欠損症

自治体事業化以降、無症状発見例が急増し、発症例は 9 例で頭打ちとなっている。NBS 陽性 50 例中 8 例が正常個体、3 例が保因者と判定された。NBS 陽性例の残存活性は定量限界域から正常レベルまで連続的な分布を示し、軽症罹患者や保因者も発見されていることから、偽陰性のリスクは低いものと推測された。比較的少数の高頻度変異が認められ、上位 5 者で約 50% を占めた。

### b) VLCAD 欠損症

これも自治体事業化以降、無症状発見例が急増している。NBS 陽性 72 例の残存活性分布は連続的で、罹患・保因者・正常個体の境界域での線引きは不明瞭だが、その比率は約 6 割・2 割・2 割であった。C14:1, C14:1/C2 を用いる現行の指標では、指標哺乳不足による異化亢進が軽度上昇をもたらすため、主として母乳主義の産科施設からの偽陽性が多発している。追加指標として「C14:1>C14 & C12 & C10」を適用したところ、罹患と判定された全例（データ不足例を除く）が満たしていたのに対し、保因者・正常個体群では約 1/4 のみで、検査精度の向上に有用であった。

#### c) CPT-2 欠損症

広島地域の試験研究当初、CPT-2 欠損症は「C16>6.3 $\mu$ M & C18:1>3.0 $\mu$ M」を指標としてスクリーニングされ、陽性例皆無の状況が続いていた。2010 年に NBS 陰性例が急性発症して重度障害に至ったことを機に、現行の指標「(C16+C18:1)/C2>0.62 & C16>3.0 $\mu$ M」に変更したところ、偽陽性例が多発するようになった。これを受けて 2014 年に迅速な酵素活性測定法を新たに実用化し、県内外の症例への応用を開始した結果、迅速な確定/除外診断における有用性が確認された。

本疾患は国内の脂肪酸代謝異常症としては頻度の高いもののひとつと考えられるが、タンデムマス法の自治体事業化に際しては、試験研究初期の論文を根拠に「罹患者の捕捉が不確実である」と評され、現行 NBS では「二次対象疾患」と定められた。しかしながら「二次」の位置付けは曖昧で、自治体によっては陽性判定を行わないという事態が生じている。その結果、新生児期に発見可能であった罹患児が、後に急性発症・死亡した事例が複数確認されている。

我々のデータは、現行指標が十分な感度を有することを明らかにした。加えて、偽陽性例を酵素活性で速やかに除外できるようになったことで、「一次対象疾患」への変更＝全国一律のスクリーニングを、喫緊の課題として実現したい。

#### d) 脂肪酸代謝異常症 3 疾患の診断症例数 (2016 年 1~12 月)

罹患例：MCAD(10), VLCAD(17), CPT-2(0)

保因者：MCAD (2), VLCAD(11), CPT-2(1)

偽陽性：MCAD (1), VLCAD (2), CPT-2(2)

発症例：MCAD (1), VLCAD (1), CPT-2(2)

#### 2) 有機酸代謝異常症：メチルマロン酸血症・プロピオン酸血症

##### これまでの研究成果

プロピオン酸血症とメチルマロン酸血症は代表的な有機酸代謝異常症で、現行 NBS では同一の指標（濾紙血 C3, C3/C2）によって、両疾患をスクリーニングすることになっている。

##### a) プロピオン酸血症

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。

#### b) メチルマロン酸血症

最重症病型は、生後数日以内に重篤な急性代謝不全を発症するため、NBS は間に合わないことが多い。この型は通常、メチルマロニル CoA ムターゼ（MCM）アポ酵素の機能障害が原因となっている。一方、患者の一部は、MCM の補酵素であるアデノシルコバラミン（＝活性型ビタミン B12）の欠乏に起因しており、ビタミン B12 の摂取・腸管吸収から、活性型補酵素の合成に至る様々な段階の障害が原因として知られている。この型の症例の多くは薬理量のビタミン B12 投与によって発症を防ぐことが可能なことから、NBS 対象疾患として好適であるが、その捕捉は必ずしも容易ではないことが示唆されている。すなわち、現室長が NBS 陽性例の精査を担当してきた広島県域では、2例のビタミン B12 反応性メチルマロン酸血症患者が発症後に診断された。新生児濾紙血の指標値を確認したところ、第1例は C3 は軽度高値だが C3/C2 が基準値をわずかに下回っていた。その後 C3/C2 の基準値を引き下げていたが、第2例は初回陽性の後、再採血で C3 が基準値をわずかに下回ったため、精査対象としていなかった。いずれも発症時の症状は重篤であったが、救命され診断（第1例＝コバラミン代謝障害 相補群 D; *cb1D*, 第2例＝胃切除母体からの出生・完全母乳栄養に起因するビタミン B12 欠乏症）が判明してからは、ビタミン B12 内服で経過良好となっている。

このような罹患児を救おうとすれば、軽症であっても同じ指標がより高い値に分布するプロピオン酸血症の陽性例が多発するのは避けがたく、ジレンマとなってきた。

### 本年の研究成果

#### a) プロピオン酸血症

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うることが示唆された。

これらの知見から、NBS 発見患者についても、心臓はじめ慢性的な臓器病変が形成される可能性は、な

お不透明と言える。その危険性を評価するには、発症患者の実態をより大規模に調査し、各種の臓器病変と急性代謝不全歴の有無との関係について検討の上、NBS 発見例でも評価する必要がある。今後の調査研究を通じて、急性代謝不全のみならず慢性進行性病変出現のリスクも乏しいことが示されれば、NBS 発見例のうち少なくとも p. Y435C ホモ接合体について、病的意義の否定に大きく近づけることになる。

#### b) メチルマロン酸血症

ビタミン B12 によって治療可能な病型の罹患例は、現行の指標では上昇度が小さく、再検すると基準値を下回る可能性がある。2016 年は、初回 C3 陽性を示した新規 1 症例について、濾紙血二次検査でメチルマロン酸・総ホモシステインが軽度増加、精査血清にてビタミン B12 低値が判明し、補充療法を開始した。その後、血液・尿中の異常代謝産物は消失しており、初回濾紙血による二次検査（メチルマロン酸・総ホモシステイン濃度測定）は、発症前のビタミン B12 補充開始に有用であることが改めて示された。軽症型プロピオン酸血症の病的意義を否定することができれば、ビタミン B12 反応性メチルマロン酸血症に焦点を合わせた効率的な新生児マスクリーニングが実現するものと期待される。

#### [NBS 検査の外部精度管理]

##### これまでの研究成果

全国各自治体でのタンデムマス法の導入決定を受けて、NBS 検査の外部精度管理方式の見直しが必要となり、当研究室と日本マスクリーニング学会・NPO 法人タンデムマス・スクリーニング普及協会の三者で構成する「精度管理合同委員会」が設置された。従来は旧 6 疾患(フェニルケトン尿症・メープルシロップ尿症・ホモシチン尿症・ガラクトース血症・先天性甲状腺機能低下症・先天性副腎皮質過形成)について、各自治体の検査機関へ試験用検体を毎月送付し、受付から結果報告までの一連の業務全体の精確さを評価する「技能試験(proficiency testing: PT)」を行ってきた。タンデムマス法では対象疾患が大幅に増え、かつ微量物質の精密分析が求められるため、これを評価する年 1 回の「精度試験(quality control: QC)」を新設し、PT は年 3 回とする新たな枠組みが取り決められた。2014 年からは実際に試験を実施しながら課題を抽出し、随時改善を進めている。

##### 本年の研究成果

#### a) PT について

PT は従来、「対象疾患の軽度陽性者を模した検体を送付して、受付から結果報告までの一連の業務全体の精確さを評価する試験」というコンセプトで構成されており、タンデムマス法の導入以降も引き継がれている。対象疾患の増加に対応するため、「任意の 9 疾患分の異常検体と正常検体から成る 10 検体を 1 組として、各検査機関での平常業務と同じ手順で作業を行う」という実施方法へ変更した。2015 年度までは、結果報告を「指定書式への手書き・郵送」としていたが、2016 年度から記載項目を改訂して電子ファイル化し、電子メールでの提出へ変更した。

## b) QC について

試験方式は、各対象疾患の指標となるアミノ酸・アシルカルニチンを 3 段階の濃度(LowMiddle, Middle, High)で添加した濾紙血検体および無添加(Low)検体の 4 枚を 1 組として、10 業務日連続で二重測定した結果を評価する専用サーバーシステムへ登録させて分析する、というものである。これが 40 前後の検査機関から提出されるため、データ量は従来の PT のような紙媒体では対応不可能な膨大なものとなることから、測定結果をデジタルデータとして一括登録させて解析する、専用のサーバーシステムを構築した。2015 年 1 月に試験的に稼働させた上で、2016 年 1 月の QC から本格的に運用を開始した。現在は変動係数(%CV)を評価指標としているが、今後は測定濃度を増やして、検出限界・定量限界・定量範囲の評価を可能にする方針である。

## [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

現在新生児マスクリーニングは全国指定検査機関において、質量分析装置を用いてアミノ酸代謝異常症、有機酸・脂肪酸代謝異常症患者を見つけ出すために、アミノ酸・アシルカルニチンを測定対象化合物として実施されている。このマスクリーニングにおいて精度を高めるために HPLC と質量分析装置を組み合わせた LC-MS による二次検査系を開発している。また現在指定検査機関で行われているマスクリーニングの対象疾患以外にも治療法が確立されている疾患など、発見すると有用な疾患が存在する。全国指定検査機関に導入された質量分析装置をより有効に生かすため、重症複合免疫不全症(Severe Combined Immunodeficiency: SCID) やライソゾーム病、ペルオキシソーム病、胆道閉鎖症および新生児胆汁うっ滞を対象としたマスクリーニング測定系の開発を行っている。

本年の研究成果

## a) 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

血液検体中に大量に存在するリン脂質は、検体中に夾雑すると質量分析装置を用いたマスクリーニング測定系で採用されているエレクトロスプレーイオン化法(Electrospray ionization: ESI)では測定対象化合物のイオン化が抑制されてシグナル強度が低下することが知られている。本年度の研究では、これを特異的に吸着する担体を開発し、これをカートリッジカラム化して ESI 手前に配置することでアミノ酸・アシルカルニチンを測定対象化合物としたシグナル強度を相対的に高めることで安定した測定値を得ることに成功した。

副腎白質ジストロフィー(Adrenoleukodystrophy: ALD)は極長鎖脂肪酸が蓄積することが知られているペルオキシソーム病の一種である。本研究では炭素数が 16 から 26 の脂肪酸を持つリン脂質 Lyso phosphatidylcholine (LysoPC C26)を LC-MS でそれぞれ分離定量する系を確立した。本年度は上記カートリッジカラムを用いることで、アシル基の炭素数が 26 のアシルカルニチンの測定値によって患者検体を判別することが可能であることが明らかになった。同時にカートリッジカラムから吸着された LysoPC C26 を溶出することによっても患者検体を判別することが可能であった。

現在胆道閉鎖症およびその他の新生児胆汁うっ滞は、母子手帳にある便色カードと新生児の便の色を比較することによって判別されているが、より早期に診断されることによって治療成績が向上することが知られている。これらの疾患は血清ビリルビン類を測定することによってより早期の判別が可能であることが報告された。現在ビリルビン類は 450 nm 波長の吸光度を測定することによって測定されているがこの波長はヘモグロビンの吸収波長と重複するため、現在マスクリーニングで検体として用いられている乾燥ろ紙血では同様の測定法で判別することができない。本年度は質量分析装置によって胆道閉鎖症およびその他の新生児胆汁うっ滞のマーカであるビリルビン類を検出する系を開発した。今後乾燥ろ紙血を用いてビリルビン類高値の検体を判別する系の開発を進めると同時に測定キットとして市販化を目指す。

#### b) LC-MS を用いたマスクリーニング二次検査系の開発

マルチモードクロマトグラフィーと質量分析装置を組み合わせた LC-MS によってアミノ酸・アシルカルニチンの網羅分離分析系を開発した。この系ではこれまでガスクロマトグラフィーを用いて測定されていた有機酸の分離分析も可能になった。同時に有機酸のグリシン抱合体についても分離分析を可能にした。

#### c) 新規糖鎖ライブラリー製造法を用いたムコ多糖症マスクリーニング系の開発

ムコ多糖症は酵素補充療法等によって治療可能であるが、現在本邦に置いてはマスクリーニングの対象疾患ではない。乾燥ろ紙血を検体としたムコ多糖症の判別系は蛍光基質を用いた測定系が知られているが、この測定系では 1 対象疾患 1 アッセイ系であるため、数種類のムコ多糖症を同時に判定することはできなかった。本年度は新規糖鎖ライブラリー製造法を用いて 3 種類のムコ多糖症で欠損する酵素の基質となる糖鎖が製造できることが明らかになった。このムコ多糖症判別基質ライブラリー製造法は今年度慶應義塾大学理工学部と共同で特許申請した。

#### d) 新開発質量分析装置イオン源を用いた迅速マスクリーニング系の開発

現在質量分析装置を用いたマスクリーニングでは、イオン源としてエレクトロスプレーイオン化 (Electrospray ionization: ESI) が用いられている。このイオン源を用いたイオン化法では、1 検体 2～3 分程度の分析時間を必要とする。本研究では、新たに開発された DART イオン源を用いた ADA 欠損症マスクリーニング測定系を開発した。この方法によって 1 検体当たりの測定時間を 12 秒にまで短縮することが可能となった。

[定量 NMR を用いたマスクリーニング測定対象化合物の SI トレーサビリティ系開発]

#### これまでの研究成果

質量分析装置を用いたマスクリーニングでは、その測定値が自治体指定検査機関によって異なることが知られているが、これは測定の際に基準となる「標準物質」が準備されていないことに起因している。これまで国家標準物質を内標準物質に測定対象であるアシルカルニチンと同時に測定して核磁気共鳴スペクトル (nuclear magnetic resonance spectroscopy: NMR スペクトル) 上のそれぞれのプロトンシグナルを



同定した。

### 本年の研究成果

NMR スペクトル上のシグナル強度を利用した、定量 NMR (qNMR) による SI Traceability を担保させる技術開発を行った。タンデムマススクリーニングにおける測定対象化合物のうち、タンパク質を構成するアミノ酸については標準品が入手可能であるが、オルニチン、シトルリン及びアシルカルニチンについて NMR における各測定対象化合物すべての NMR 測定条件及びスペクトル解析技術は確立して qNMR にまで発展させ、血液から二次標準物質による検量線作製及び qNMR による二次標準物質の国家標準物質を用いた定量値決定といった一連のトレーサビリティ紐付けが可能であることが明らかになった。

[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系開発]

### これまでの研究成果

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が、これまでは放射性同位体を用いた定性的な活性測定系のみであった。本研究では乾燥ろ紙血を検体に LC-MS を用いた酵素活性測定系を開発した。

### 本年の研究成果

#### a) 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2例の ADA 欠損症患者を当研究によって開発した酵素活性測定法及び遺伝子解析によって診断された。

#### b) dAXP 測定系開発

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。dAXP は細胞毒性を示すため、ADA 欠損症における免疫不全の本態であることが知られている。現在、アデノシンデアミナーゼ (ADA) 欠損症に対する遺伝子組換え酵素補充療法治療薬の治験が行われているが、今年度この治験においてこの測定系がエンドポイントとして採用された。

## 【平成27年研究業績】

## 1. 誌上発表

[英文原著]

- 1) Ojima T, Shibata E, Saito S, Toyoda M, Nakajima H, Yamazaki-Inoue M, Miyagawa Y, Kiyokawa N, Fujimoto J, Sato T, Umezawa A. Glycolipid dynamics in generation and differentiation of induced pluripotent stem cells. Scientific Reports. 2015; 5: 14988.

[和文原著]

なし

[和文総説]

なし

## 2. 学会発表

[国際学会講演・シンポジウム]

なし

[国内講演・シンポジウム等]

- 1) 中島英規：新生児スクリーニングの新しい外部精度管理プログラム。千葉大学医学部附属病院臨床検査部精度管理セミナー，千葉市，2015年9月3日

[国内学会発表：一般演題] 5件

## 【研究費】

[公的研究費（研究分担者）]

- 1) 厚生労働行政推進調査事業費補助金 成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業  
研究分担者 原田 正平 (80万円)  
「新生児マスクリーニングのコホート体制、支援体制、および精度向上に関する研究」  
(研究代表者：山口清次)
- 2) 厚生労働行政推進調査事業費補助金 成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業  
研究分担者 原田 正平 (40万円)  
「「健やか親子21」の最終評価・課題分析及び時期国民健康運動の推進に関する研究」  
(研究代表者：山縣然太郎)

- 3) 科学研究費補助金 基盤B  
研究分担者 原田 正平 (19.5万円)  
「こどもの事故の発生要因の解析と予防 - 地域、年齢、疾患特性の解析」  
(研究代表者：松浦信夫)
  
- 4) がん研究開発費  
研究分担者 原田 正平 (90万円)  
「包括的たばこ規制の推進のための研究基盤体制の構築及び新規研究領域の開拓に関する研究」  
(研究代表者：望月友美子)

【その他】

[研究・教育活動]

中島 英規：拓殖大学工学部非常勤講師

[学会等の活動]

中島 英規：日本医用マススペクトル学会 評議員

[医療・社会への貢献]

但馬 剛：日本先天代謝異常学会による NBS 対象疾患の診断基準・診療指針策定に参画  
(メチルマロン酸血症を担当)

→ 日本先天代謝異常学会 (編)：新生児マスクリーニング対象疾患等診療ガイドライン 2015.  
診断と治療社，東京，2015.

## 【平成 28 年研究業績】

## 1. 誌上発表

## [英文原著]

- 1) Hara K, \*Tajima G, Okada S, Tsumura M, Kagawa R, Shirao K, Ohno Y, Yasunaga S, Ohtsubo M, Hata I, Sakura N, Shigematsu Y, Takihara Y, Kobayashi M. Significance of *ACADM* mutations identified from newborn screening of MCAD deficiency in Japan. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2016; 118 (1): 9-14.
- 2) \*Tajima G, Hara K, Tsumura M, Kagawa R, Okada S, Sakura N, Hata I, Shigematsu Y, Kobayashi M. Screening of MCAD deficiency in Japan: 16 years' experience of enzymatic and genetic evaluation. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2016; 119 (4): 322-328.

## [和文総説]

- 1) 酒井規夫, 深尾敏幸, 但馬剛: 代謝疾患 (総論・各論). 福嶋義光 (監), 桜井晃洋 (編): 遺伝カウンセリングマニュアル (第3版), 南江堂, 東京, 2016.
- 2) 但馬剛: 有機酸代謝異常症. 奥山虎之, 山本俊至 (編): これならわかる! 小児科診療に活かせる遺伝学的検査・診断・遺伝カウンセリングの上手な進めかた. 診断と治療社, 東京, 2016.
- 3) 但馬剛: メチルマロン酸血症. 小児内科 48 (増) 小児疾患診療のための病態生理 3: 109-113, 2016.
- 4) 但馬剛, 原圭一, 津村弥来, 香川礼子, 岡田賢, 柘田紗季, 森岡千代美, 吉井千代子, 佐倉伸夫, 畑郁江, 重松陽介: CPT-2 欠損症の新生児スクリーニング: 偽陰性発症例の経験と新たな指標による診断体制の構築. 特殊ミルク情報 52, 2016.

## 2. 学会発表

## [国際学会講演・シンポジウム]

- 1) Tajima G: Confirmatory diagnosis and management of target diseases. Vietnam Pediatric Association Satellite Meeting: Collaboration between Japan and Vietnam "New Insights of Newborn Screening", Hanoi, November 3, 2016.

## [国内講演・シンポジウム等]

- 1) 但馬剛: ゴーシェ病の治療: 酵素補充療法の位置づけ. 第 119 回日本小児科学会学術集会, 教育セミナー(7)知っておきたいライソゾーム病の治療, 札幌市, 2016年5月12-14日
- 2) 但馬剛: タンデムマス時代の新生児マススクリーニング: 陽性例への対応. 倉敷地区小児科教育セミナー, 倉敷市, 2016年6月3日
- 3) 但馬剛: 先天性代謝異常疾患の新生児スクリーニング: スクリーニング検査の課題と精検時の対応. 恩賜財団母子愛育会新生児スクリーニング検査技術者等研修会, 東京, 2016年6月24日
- 4) 但馬剛: 新生児スクリーニングの外部精度管理: 実施状況と今後の展望. 恩賜財団母子愛育会新生児スクリーニング検査技術者等研修会, 東京, 2016年6月24日
- 5) 但馬剛: 先天代謝異常症を見逃すな: アミノ酸代謝異常症. 第 12 回日本先天代謝異常学会セミナー,

東京, 2016年7月16日

- 6) 但馬剛, 津村弥来, 香川礼子, 岡田賢, 原圭一, 佐倉伸夫, 畑郁江, 重松陽介: 脂肪酸代謝異常症陽性例への対応: 見逃し例を出さないために. 第43回日本マスクリーニング学会学術集会: ワークショップ「タンデムマス・スクリーニング検査での疑問を解決しよう」, 札幌市, 2016年8月26-27日
- 7) Tajima G: Confirmatory diagnosis and management of target diseases. Training course of expanded newborn mass screening in Japan, Kyoto, October 4, 2016.
- 8) 但馬剛: 我が国の新生児スクリーニングシステムと外部精度管理. 平成28年度日本マスクリーニング学会検査技術者等基礎研修会, 東京, 2016年12月16日
- 9) 但馬剛: 先天性代謝異常症精検時の確定診断: 先天性代謝異常症の生化学. 平成28年度日本マスクリーニング学会検査技術者等基礎研修会, 東京, 2016年12月16日

[国際学会発表: 一般演題]

- 1) Tajima G, Hara K, Tsumura M, Kagawa R, Okada S, Sakura N, Hata I, Shigematsu Y, Kobayashi M: Screening of MCAD deficiency in Japan: 15 years' experience of enzymatic and genetic evaluation. 13th International Congress of Human Genetics, Kyoto, April 3-7, 2016.

[国内講演・シンポジウム等]

- 1) 中島英規. 質量分析装置の臨床応用における標準物質の重要性. 第1回医用マスペクトル学会東日本支部会講習会, 千葉市, 2016年6月25日

[国内学会発表: 一般演題] 7件

## 【研究費】

[公的研究費 (研究代表者)]

- 1) 科学研究費補助金 基盤研究(C) 研究代表者: 但馬 剛 (80万円)  
「新生児スクリーニングで発見されるMCAD欠損症例の急性発症リスク評価に関する研究」

[公的研究費 (研究分担者)]

- 1) 日本医療研究開発機構 難治性疾患実用化事業 研究分担者: 但馬 剛 (822,367円)  
「新生児タンデムマススクリーニング対象疾患の診療ガイドライン改訂、診療の質を高めるための研究」 (研究代表者: 深尾敏幸)
- 2) 厚生労働行政推進調査事業費補助金 成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業  
研究分担者 但馬 剛 (70万円)  
「新生児マススクリーニングのコホート体制、支援体制、および精度向上に関する研究」  
(研究代表者: 山口清次)

【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 理事・評議員  
編集/精度保証システム/教育研修/将来計画/患者支援登録 各委員会委員

2) 但馬 剛：日本先天代謝異常学会 評議員  
薬事/倫理・用語/診断基準・診療ガイドライン/患者登録 各委員会委員

3) 但馬 剛：日本医用マススペクトル学会 評議員

4) 中島 英規：日本医用マススペクトル学会 評議員

[医療・社会への貢献]

中島 英規：特許出願

特願2016-046246：新規糖鎖ライブラリー、並びにその製造方法及びその使用